

Pteridine, LVIII¹⁾

Synthese und Eigenschaften von Pterin- und 2,4-Diamino-pteridin-mono- und -di-*N*-oxiden

Hiroshi Yamamoto *), Wolfgang Hutzenlaub **) und Wolfgang Pfeiderer *

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz, D-7750 Konstanz, Postfach 733

Eingegangen am 4. Juli 1973

Die Einwirkung von H₂O₂/Trifluoressigsäure auf Pterin (1), 2,4-Diaminopteridin (24) und deren 6- und 7-alkyl- bzw. -arylsubstituierten Derivate wird untersucht. Es bilden sich bevorzugt *N*-8-Mono- und 5,8-Dioxe, deren Konstitution durch Umlagerungs- und Hydrolysereaktionen sowie UV-spektroskopische Untersuchungen gesichert wird. Aus 7-*tert*-Butyl- (5) und 7-Phenylpterin (7) werden aus sterischen Gründen die entsprechenden 5-Oxide 15 und 16 erhalten. Die p*K*-Werte werden im Zusammenhang mit den UV-Spektren diskutiert.

Pteridines, LVIII¹⁾

Synthesis and Properties of Pterin- and 2,4-Diaminopteridine Mono- and Di-*N*-oxides

The reaction of H₂O₂/trifluoroacetic acid with pterin (1), 2,4-diaminopteridine (24) and their 6- and 7-alkyl- and -arylsubstituted derivatives has been investigated. *N*-8-Mono- and 5,8-dioxides are formed preferentially, the structures of which have been proven by rearrangements and hydrolysis studies as well as u.v. spectrophotometric investigations. 7-*tert*-Butyl- (5) and 7-phenylpterin (7) are oxidized by steric reasons to 5-oxides (15, 16). p*K*_a values will be discussed in connection with u.v. spectra.

Die leichte Oxidierbarkeit des Lumazin-Systems¹⁾ zu *N*-5-Oxiden, *N*-8-Oxiden sowie 5,8-Dioxiden veranlaßte uns zu analogen Umsetzungen auch mit Pterin- und 2,4-Diaminopteridin-Derivaten. In ersten orientierenden Versuchen stellten wir fest, daß die auf starken intermolekularen H-Brückenbindungen beruhende ungewöhnliche Schwerlöslichkeit²⁾ der Pterine ein bestimmender Faktor für das Reaktionsgeschehen ist. Trifluoressigsäure war somit das Lösungsmittel der Wahl, zumal es in Kombination mit H₂O₂ verschiedener Konzentration die *N*-Oxid-Bildung katalysiert und im gewünschten Sinne günstig beeinflusst.

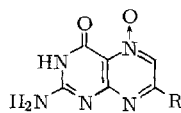
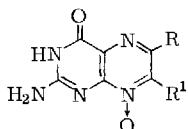
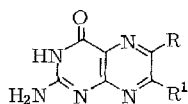
Allerdings bestehen bei den Oxidationen in der Pterin- und 2,4-Diaminopteridinreihe allgemein experimentelle Schwierigkeiten: unter den üblichen Reaktionsbedingungen kommt es meist zur Bildung schwer trennbarer Substanzgemische. Vor allem die relativ leichte Weiteroxidation der Mono- zu den Di-*N*-oxiden und deren oxidativer

*) Alexander von Humboldt-Stipendiat 1970/72.

**) Teil der Dissertation W. Hutzenlaub, Univ. Stuttgart 1967.

1) LVII. Mitteil.: W. Pfeiderer und W. Hutzenlaub, Chem. Ber. 106, 3149 (1973), vorstehend.

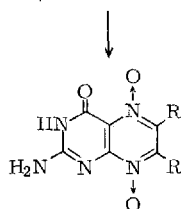
2) W. Pfeiderer in Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky, Bd. 1, S. 177, Academic Press, New York 1963.



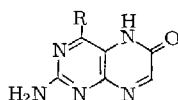
	R	R ¹
1	H	H
2	CH ₃	H
3	H	CH ₃
4	CH ₃	CH ₃
5	H	C(CH ₃) ₃
6	C ₆ H ₅	H
7	H	C ₆ H ₅
8	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

	R	R ¹
9	H	H
10	CH ₃	H
11	H	CH ₃
12	CH ₃	CH ₃
13	C ₆ H ₅	H
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

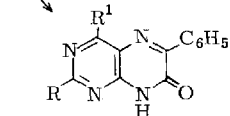
	R
15	C(CH ₃) ₃
16	C ₆ H ₅



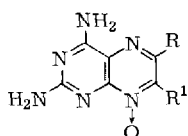
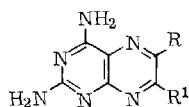
	R
17	CH ₃
18	C ₆ H ₅



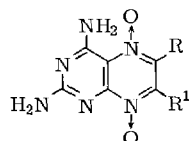
	R
19	OH
20	NH ₂



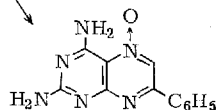
	R	R ¹
21	NH ₂	OH
22	NHAc	NHAc
23	NH ₂	NH ₂



	R	R ¹
24	H	H
25	CH ₃	CH ₃
26	C ₆ H ₅	H
27	H	C ₆ H ₅
28	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

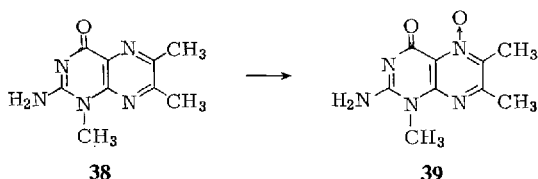


	R	R ¹
29	H	H
30	CH ₃	CH ₃
31	C ₆ H ₅	H
32	H	H
33	CH ₃	CH ₃
34	H	C ₆ H ₅
35	C ₆ H ₅	H
36	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅



Abbau bei verlängerten Reaktionszeiten legen für die Synthese der gewünschten Oxidationsprodukte möglichst gezielt spezifische Bedingungen nahe, wobei die zeitabhängige chromatographische Verfolgung der Reaktion eine entscheidende Rolle spielt. Beim Pterin (**1**) und seinem 6-Methyl-Derivat (**2**) setzt man z. B. nach Lösen in Trifluoressigsäure und Abkühlen auf Raumtemp. langsam tropfenweise 85proz. Wasserstoffperoxid so lange zu, bis am Ende der Reaktion gerade noch Spuren des Ausgangsproduktes nachweisbar sind. Die schwerer löslichen Mono-*N*-oxide **9** und **10** scheiden sich dann beim Stehenlassen ab, während die übrigen Reaktionsprodukte in Lösung bleiben. Beim 6,7-Dimethylpterin (**4**) erwies sich die Verwendung von genau 2 Äquivalenten H_2O_2 bei $0^\circ C$ am günstigsten, da es hierbei nach 6h neben etwas unverändertem Ausgangsprodukt und wenig gelb fluoreszierendem Di-*N*-oxid (**17**) zur bevorzugten Bildung des an der leuchtend blauen Fluoreszenz erkennbaren Mono-*N*-oxids **12** kommt. Größerer Überschuß an H_2O_2 führt zum gelben 6,7-Dimethylpterin-5,8-dioxid (**17**). Die H_2O_2 -Oxidation des 6-Phenylpterins (**6**) lieferte das *N*-8-Oxid **13**, während beim isomeren 7-Phenylpterin (**7**) aufgrund der sterischen Beeinflussung des benachbarten N-Atoms die Reaktion zum *N*-5-Oxid **16** ausweicht. Entsprechend wird auch das aus 2,4,5-Triamino-6-oxo-dihydropyrimidin und *tert*-Butylglyoxal durch Kondensation in neutralem, wäßr. Medium dargestellte 7-*tert*-Butylpterin (**5**) nur am N-5-Atom zu **15** oxidiert.

Die Oxidation des 6,7-Diphenylpterins (**8**) läßt sich ebenfalls auf einer Mono-*N*-oxid-Stufe stoppen, der wir nach den allgemeinen Befunden einer leichteren Oxidierbarkeit der 8-Position die Struktur **14** zuschreiben. Unter energischeren Reaktionsbedingungen wird dann das 5,8-Dioxid (**18**) erhalten, wogegen die Weiteroxidation von **16** bislang nicht gelang. Bei Anwesenheit eines Substituenten in 1-Stellung findet man in Analogie zu den Lumazinen eine starke Reaktionshinderung des *peri*-ständigen N-8-Atoms, wie die glatte Oxidation des 1,6,7-Trimethylpterins (**38**) zum 5-Oxid **39** (70% Ausbeute) zeigt.



Für die Strukturermittlung der Mono-*N*-oxide war entscheidend, daß das 6-Methyl- (**10**) und 6-Phenylpterin-8-oxid (**13**) mit den auf eindeutigen Wege von Taylor³⁾ dargestellten authentischen Materialien identisch waren. Übereinstimmung in den UV-Spektren von **9**–**12** läßt erkennen, daß bei fehlender sterischer Hinderung in Analogie zum Lumazin-System¹⁾ das N-8-Atom bevorzugtes Reaktionszentrum ist, was unabhängig durch massenspektrometrische Untersuchungen unter Ausnutzung des „*ortho*-Effektes“⁴⁾ bestätigt werden kann. Die Katada-Umlagerung⁵⁾ eignet sich in der Pteridin-

³⁾ E. C. Taylor und K. Lenard, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 2424 (1968).

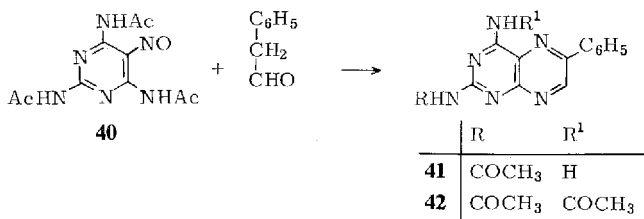
⁴⁾ S. Saha und W. Pfeleiderer, Tetrahedron Lett. **1973**, 1441.

⁵⁾ M. Katada, J. Pharm. Soc. Japan **67**, 51 (1947) [C. A. **45**, 9536 (1951)]; V. J. Traynelis in Mechanisms of Molecular Migrations, Bd. 2, S. 1; B. S. Thyagarajan, Interscience Publ., New York 1969.

reihe nicht als Basis für eine chemische Strukturordnung, da das Pterin-8-oxid (**9**) durch Acetanhydrid unter *meta*-Substitution zum Xanthopterin (**19**), dem 6-Oxo-Isomeren, und das 6-Phenylpterin-8-oxid (**13**) in „normaler“ Weise zum 6-Phenylisoxanthopterin (**21**)⁶⁾, der 7-Oxo-Verbindung, umgelagert wird.

Das 2,4-Diaminopteridin (**24**) und seine 6- und 7-alkyl- bzw. -arylsubstituierten Derivate **25**–**28** schlossen sich in ihrem Reaktionsverhalten bei H₂O₂-Oxidationen ganz den Pterinen an. Die hierbei gemachten Erfahrungen waren auch in dieser Reihe von Nutzen, da vor allem wieder die Monooxidation zu den 8-Oxiden viel experimentelles Geschick erforderte. Überschüssiges H₂O₂ führte allgemein zu den 5,8-Dioxiden **32**–**36**. Ausgehend von 2,4-Diamino-6-phenylpteridin (**26**) bereitete die Darstellung des Mono-*N*-oxids (**31**) besondere Schwierigkeiten, da es sich vom 5,8-Dioxid (**35**) sowohl chromatographisch als auch chemisch nur sehr wenig unterscheidet. Oxidation bei 0°C mit einem Äquivalent 30proz. Wasserstoffperoxid führt zur bevorzugten Bildung von **31**, das durch fraktionierte Kristallisation von **35** abgetrennt werden kann. Im Falle des 2,4-Diamino-6,7-diphenylpteridins (**28**) gelang uns lediglich die Darstellung des 5,8-Dioxids (**36**).

Das Ausgangsprodukt **26** haben wir durch Kondensation des 2,4,6-Tris(acetamido)-5-nitrosopyrimidins⁷⁾ (**40**) mit Phenylacetaldehyd analog zu *Pachter*⁸⁾ hergestellt, wobei zunächst ein Monoacetyl-Derivat **41** erhalten wurde.



Wir schreiben **41** die Konstitution eines 2-Acetamido-4-amino-6-phenylpteridins zu, da sein CH₃-Signal bei δ 2.87 im NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure dem Tieffeldsignal der beiden Acetylgruppen des durch Weiteracetylierung dargestellten 2,4-Bis(acetamido)-6-phenylpteridins (**42**) (δ 2.66 und 2.82) entspricht. Die Zuordnung basiert hierbei auf der Annahme, daß die chemische Verschiebung des 2-Substituenten durch die beiden benachbarten N-Atome stärker zu tiefem Feld erfolgt als die des Substituenten in 4-Stellung. Ferner wird angenommen, daß generell in kondensierten Pyrimidinsystemen, wie etwa dem 4,6-Bis(acetamido)-1- β -D-ribofuranosylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin⁹⁾, die zu den Ringstickstoffatomen *o,p*-ständige Acylamino-gruppe leichter verseift wird. Milde Hydrolyse von **41** mit 3 N Essigsäure, verd. Natronlauge oder längeres Kochen in Methanol führt zu **26**.

Zur strukturellen Sicherung der anhand von Analogreaktionen zugeordneten Konstitutionen der Mono- und Di-*N*-oxide haben wir noch verschiedene Umwandlungs- und Hydrolysereaktionen durchgeführt, um vor allem auch die 2,4-Diaminopteridin-

⁶⁾ A. G. Renfrew, P. C. Piatt und L. H. Cretcher, J. Org. Chem. **17**, 467 (1952).

⁷⁾ F. E. Kempter, H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **103**, 885 (1970).

⁸⁾ I. J. Pachter und P. E. Nemeth, J. Org. Chem. **28**, 1203 (1963).

⁹⁾ J. Davoll und K. A. Kerridge, J. Chem. Soc. **1961**, 2589.

Tab. 1. Physikalische Daten von Pterin- und 2,4-Diaminopteridin-N-oxiden

Verbindung	p <i>K</i> _s -Wert in Wasser 20°C Streuung	λ _{max} (nm)	UV-Absorptionsspektren	lg ε _{max}	pH- Wert	Mole- kül- art *)
Pterin (1)	2.20 ± 0.1 7.86 ± 0.1	[229] [242] 233 270 251	314 339 360	[4.03] [3.94] 4.04 4.33	0.0 5.0 10.0	+ 0 -
Pterin-8-oxid (9)	-0.63 ± 0.05 6.94 ± 0.15	242 259 [285]	342 [390] 376	4.29 [3.87] 4.05 [3.78]	3.71 [3.19] 3.87 3.95	+ 0
6-Methylpterin- 8-oxid (10)	-0.05 ± 0.1 7.07 ± 0.15	241 253 [275]	344 395 381	4.29 [3.97] 4.05 [4.08]	3.74 3.18 3.85	+ 0
7-Methylpterin- 8-oxid (11)	0.03 ± 0.06 6.94 ± 0.1	251 280 240 268 258 [285]	332 380 365 373	4.38 3.89 4.22 4.16 4.45 [3.99] 4.48 [3.74]	3.80 3.15 3.90 3.94	+ 0
6,7-Dimethylpterin- 8-oxid (12)	0.41 ± 0.1 7.24 ± 0.1	212 244 210	343 390 370 378	4.33 [3.88] 4.14 4.09 4.42 [4.02] 4.17 [3.83]	3.79 3.19 3.83 3.93	+ 0
6,7-Dimethylpterin- 5,8-dioxid (17)	0.22 ± 0.08 6.64 ± 0.08	258 271 310 [355] 272 317 393 [415] 262 [280] 320 396 [413]	394 415 413	4.30 4.29 3.84 [3.48] 4.39 3.85 3.75 [3.67] 4.42 [4.13] 3.85 3.85 [3.75]	3.76 3.0 3.75	+ 0
7- <i>tert</i> -Butylpterin (5)	2.54 ± 0.04 8.54 ± 0.07	215 [245] [215] [233] 271 249 [273]	312 338 355	4.32 [3.90] [4.19] [4.15] 4.06 4.33 [3.72]	0.0 5.0 11.0	+ 0
7- <i>tert</i> -Butylpterin- 5-oxid (15)	1.62 ± 0.1 7.52 ± 0.1	[235] 244 283 228 250 272 [297] 223 260 [300] 372	342 393 366 372	[4.32] 4.33 3.90 4.30 4.24 4.32 [3.75] 4.27 4.37 [3.74]	3.80 3.21 3.74 3.81	+ 0
6,7-Diphenylpterin (8)	1.82 ± 0.06 8.60 ± 0.1	277 293 374 273	360 374 385	4.15 4.31 4.33	0 5 10.0	+ 0
6,7-Diphenylpterin- 8-oxid (14)	0.08 ± 0.07 6.86 ± 0.1	259 291 269	365 390 397	4.41 4.40 4.46	-3.0 3.0 9.0	+ 0

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Verbindung	pK _a -Wert in Wasser 20°C Streuung	λ _{max} (nm)	UV-Absorptionsspektren	lg ε _{max}	pH- Wert	Mole- kül- art*)
6,7-Diphenylpterin- 5,8-dioxid (18)	-0.99 ± 0.11 4.61 ± 0.07	255 258 287	4.43	4.41 4.48	-3.0 2.0 13.0	+ 0 -
6-Phenylpterin (6)	2.17 ± 0.08 8.22 ± 0.08	275 293 [295]		4.35 4.38 [4.16]	0.1 5.4 11.3	+ 0 -
6-Phenylpterin- 8-oxid (13)	--0.54 ± 0.05 6.99 ± 0.12	[213] 248 243 282	[4.13] 4.23 4.14 4.52	4.44 4.51 4.52	-3.0 0 10.0	+ 0 -
7-Phenylpterin (7)	2.30 ± 0.06 8.14 ± 0.06	225 [255] 275 237 264	4.41 [3.91]	4.36 4.16 4.13	0.1 5.4 10.4	+ 0 -
7-Phenylpterin- 5-oxid (16)	1.35 ± 0.05 5.21 ± 0.05	226 [255] [277] 238 275	4.38 [4.04] [3.88] 4.34 4.41	4.30 4.42	-1.0 3.0 8.0	+ 0 -
1,6,7-Trimethyl- pterin (38)	3.2	216 253 241	4.30 3.97 4.26	4.02 4.06	0.0 5.0	+ 0
1,6,7-Trimethyl- pterin-5-oxid (39)	2.95 ± 0.15	242 290 291 341	4.30 4.38	3.77 3.90	0.0 5.0	+ 0
2,4-Diamino- pteridin (24) ¹⁰⁾	5.32 ± 0.03	239 282 225 254	4.10 4.03 4.31	3.71 3.86	3.0 9.0	+ 0
2,4-Diamino- pteridin-8-oxid (29)	2.17 ± 0.10	250 279 351 365 [224] 261 290	4.55 4.10 [4.09] 4.63 [3.94]	4.04 4.00	0.0 6.0	+ 0
2,4-Diaminopteridin- 5,8-dioxid (32)	1.20 ± 0.1	217 258 213 266 [283]	4.21 4.33 4.37 4.53	[3.92] 3.88 [4.07] 3.97 [3.94]	-1.0 4.0	+ 0
2,4-Diamino-6,7-di- methylpteridin (25)	5.44 ± 0.04	[217] 242 277 334 [344] 230 252 [272]	[4.20] 4.17 3.64 [4.04] 4.14 4.31 [3.82]	4.08 [4.04] 3.91	2.0 8.0	+ 0
2,4-Diamino-6,7- dimethylpteridin- 8-oxid (30)	3.04 ± 0.14	247 282 346 360 213 260 [286]	4.53 3.93 4.20 4.53 [3.86]	3.97 3.95	0.0 6.0	+ 0

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Verbindung	pK_a -Wert in Wasser 20°C, Streuung	λ_{max} (nm)	UV-Absorptionsspektren	$\lg \epsilon_{max}$	pH- Wert	Mole- kül- art*)
2,4-Diamino-6,7- dimethylpteridin- 5,8-dioxid (33)	1.36 ± 0.1	219 255 265	4.16 4.35 4.58	3.90 3.94	-2.0 6.0	+ 0
2,4-Diamino-7-phenyl- pteridin (27)	5.36 ± 0.04	[227] 252 280 356 [365] 221 238 265 [305] 380	[4.32] 4.05 3.90 4.38 [4.36] 4.33 4.31 4.32 [3.81] 4.14	4.38 [4.36] 4.14	2.0 9.0	+ 0
2,4-Diamino-7-phenyl- pteridin-5-oxid (37)	1.91 ± 0.08	221 [235] 275 [305] 371 224 271	4.38 [4.34] 4.47	4.21 [3.94] 4.43	0.0 5.0	- 0
2,4-Diamino-7-phenyl- pteridin-5,8- dioxid (34)		[225] 288 [370] 380 [396]	[4.27]	4.60 [3.97] 4.02 [3.99]	MeOH	0
2,4-Diamino-6- phenylpteridin (26)	5.07 ± 0.04	266 364 216 [234] 276 [302] 388	4.19 [4.02]	4.48 4.44 [4.22] 4.04	2.0 8.0	+ 0
2,4-Diamino-6-phenyl- pteridin-8-oxid (31)	2.50 ± 0.1	274 374 283	4.46 4.48	3.93 3.94	0.0 5.0	+ 0
2,4-Diamino-6-phenyl- pteridin-5,8-dioxid (35)	~1.50**)	273 [294] 385 [420] 291 406	4.41	4.41 [4.35] 3.84 [3.44] 4.52 3.95	0.0 5.0	- 0
2,4-Diamino-6,7- diphenylpteridin (28)	5.12 ± 0.08	[223] 267 370 223 270 389	[4.44] 4.43	4.32 4.38	2.0 8.0	- 0
2,4-Diamino-6,7- diphenylpteridin- 5,8-dioxid (36)	1.08 ± 0.03	260 382 278 398	4.46 4.52	4.46 4.06	-1.0 5.0	+ 0
2,4,7-Triamino-6- phenylpteridin (43)	-1.18 ± 0.2 6.26 ± 0.14	222 [243] 304 363 215 253 [280] 356 230 268 366	4.19 [4.14] 4.53 4.21 [3.88] 4.62	4.13 4.16 4.07	-4.0 4.0 9.0	+ + 0
2,4,7-Triamino-6- phenylpteridin- 5,8-dioxid (44)	~1.0**)	231 373 208 274 376	4.50 [4.04] 4.38	4.07 4.66	-3.0 5.0	- 0

*) ++ = Dikation; + = Kation; 0 = Neutralmolekül; - = Monoanion. [] = Schulter.

**) pK_a -Wert nicht exakt bestimmbar, da Monokation Gemisch zweier Molekülformen.

N-5-Oxidgruppierung. In **15** erniedrigt sich dabei die Basenstärke nur um knapp eine *pK*-Einheit zum Ausgangspterin **5**, während das Pterin-8-oxid (**9**) im Vergleich zu **1** um nahezu 3 *pK*-Einheiten in den sauren Bereich verschoben ist. Der Übergang zum 5,8-Dioxid zieht dann nur noch eine geringe weitere Abschwächung nach sich. Der Einfluß auf die *NH*-Acidität der Pterine zeigt erstaunlicherweise eine große zusätzliche Abhängigkeit von der Natur der Substituenten in 6- und 7-Stellung. Während beim Pterin und seinen 6- bzw. 7-methylsubstituierten Derivaten nur eine leichte Aciditätszunahme, die sich in Richtung Mono- → Di-*N*-oxid additiv in gleicher Größe zusammensetzt, beobachtet wird, sind die Effekte bei Anwesenheit von Phenylsubstituenten allgemein mindestens eine *pK*-Einheit größer.

In den UV-Spektren spiegeln sich die Effekte in gleicher Weise wieder. So bewirkt die Einführung einer *N*-Oxid-Funktion generell eine bathochrome Verschiebung der langwelligen Bande des Grundkörpers, die je nach Substitutionsart und Natur des Substituenten am Pteridinkern zwischen 20 und 40 nm beträgt (Abb. 1).

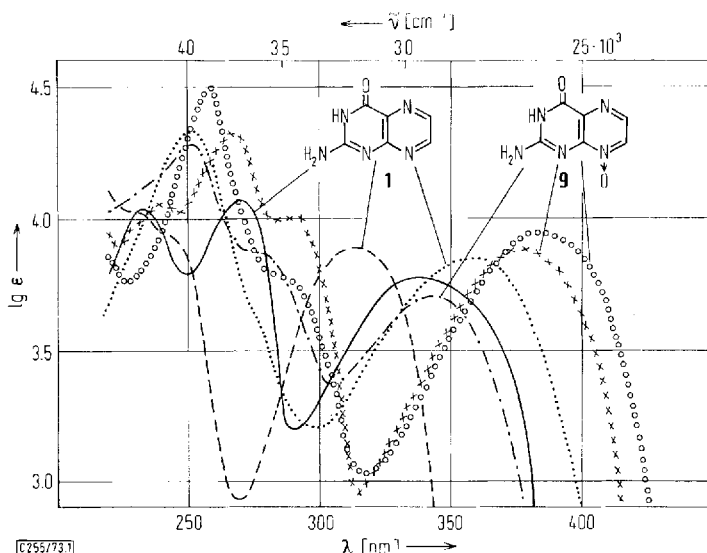
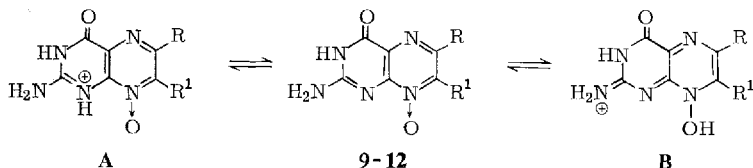


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren der Kationen, Neutramoleküle und Monoanionen des Pterins (**1**) — (pH 0,0), — (pH 5,0), ····· (pH 10) und Pterin-8-oxids (**9**) — · — · (pH -2,0), × × × (pH 4,0), ○ ○ ○ ○ (pH 10,0)

Lediglich das 1,6,7-Trimethylpterin-5-oxid (**39**) fällt etwas aus der Reihe und zeigt einen kleineren Wert für die Rotverschiebung, was aufgrund der *N*-1-Substitution und der damit verbundenen elektronischen Neuorientierung des normalen Pterin-systems verständlich erscheint.

Aus den spektroskopischen Verschiebungen, die sich beim Übergang von den Neutramolekülen **9**–**12** zu den Monokationen in einer Hypsochromie der langwelligen Hauptbande äußern, darf geschlossen werden, daß die Protonierung in Analogie zu den Ausgangspteridinen am *N*-1-Atom (A) erfolgt und daß durch die partielle Lokalisierung von π -Elektronen die Wechselwirkung der 2-Aminogruppe mit dem System

abgeschwächt wird. Das Auftreten einer zusätzlichen langwelligen Bande niedriger Extinktion im Bereich 390 nm muß in der Weise interpretiert werden, daß eine zweite Kationform (**B**) unter Protonierung am *N*-Oxid-Sauerstoff am Gleichgewicht beteiligt ist. Auf diese Weise kommt ein gekreuzt konjugiertes π -Elektronensystem zustande, wie es in den langwellig absorbierenden 8-substituierten Pterinen und ihren Kationen¹³⁾ gegeben ist.



Beim 7-*tert*-Butylpterin-5-oxid (**15**) beobachtet man im Kationspektrum ebenfalls eine neue langwellige Absorptionsbande bei 393 nm (Abb. 2), was unserer Ansicht nach mit dem Vorliegen eines gewissen Prozentsatzes an 5-*O*-protonierter Form **15B** neben dem normalen Kation **15A** erklärt werden muß.

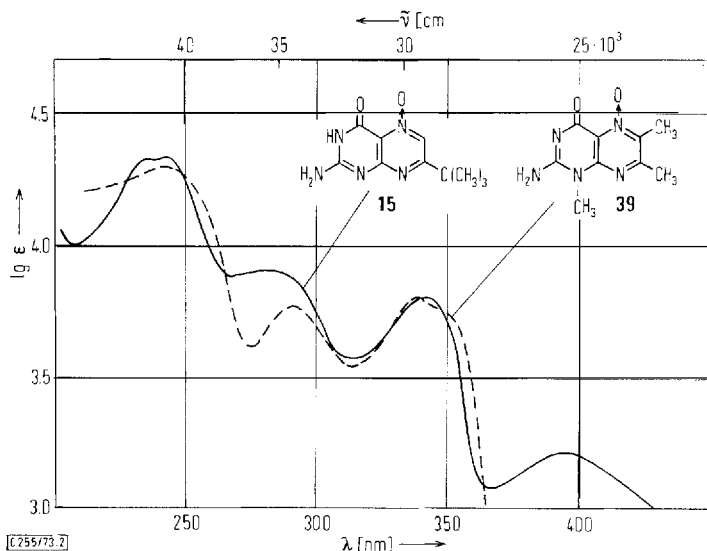
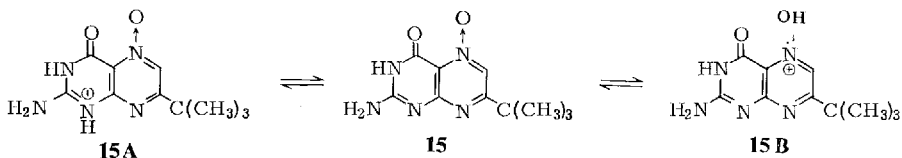


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren der Kationen des 7-*tert*-Butylpterin-5-oxids (**15**) ——— (pH — 1.0) und des 1,6,7-Trimethylpterin-5-oxids (**39**) - - - (pH 0.0)

¹³⁾ W. Pfeleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. **101**, 1072 (1968).

¹⁴⁾ W. Pfeleiderer und R. Mengel, Chem. Ber. **104**, 2313 (1971).

Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, daß das Kation von **39**, das am N-3 protoniert ist, sich als fixiertes, strukturelles Analogon zu **15A** im kationischen Mischspektrum von **15** wiederfindet, während N-5-Quartärisierung, wie bislang allerdings erst bei 7,8-Dihydropterin¹⁴⁾ gezeigt werden konnte, von einer starken Bathochromie begleitet ist.

Der Wert der Spektrenvergleiche für Konstitutionsermittlungen läßt sich am Beispiel des 6,7-Diphenylpterin-8-oxids (**14**) schön demonstrieren. Während sich nämlich die Konstitutionen des 6-Phenylpterin-8-oxids (**13**) und des isomeren 7-Phenylpterin-5-oxids (**16**) im NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure aus der sterischen Wechselwirkung des Phenylringes mit dem benachbarten Ring-N-Atom¹⁾ und der bei unsubstituierten *ortho*-Positionen durch die mögliche koplanare Anordnung der Ringe bedingten Signalaufspaltung der aromatischen Protonen in ein 2H- bzw. 3H-Multipllett ableiten lassen, war ein entsprechendes Vorgehen beim 6,7-Diphenylpterin-mono-N-oxid nicht möglich. Vergleicht man jedoch jeweils die Kationen, Neutralmoleküle und Monoanionen von **13**, **14** und **16** miteinander, so muß man der infrage stehenden Verbindung aufgrund der besseren Übereinstimmung der Bandenlage mit **13** und des ganzen Habitus der Kurven die Konstitution eines N-8-Oxids (**14**) zuschreiben.

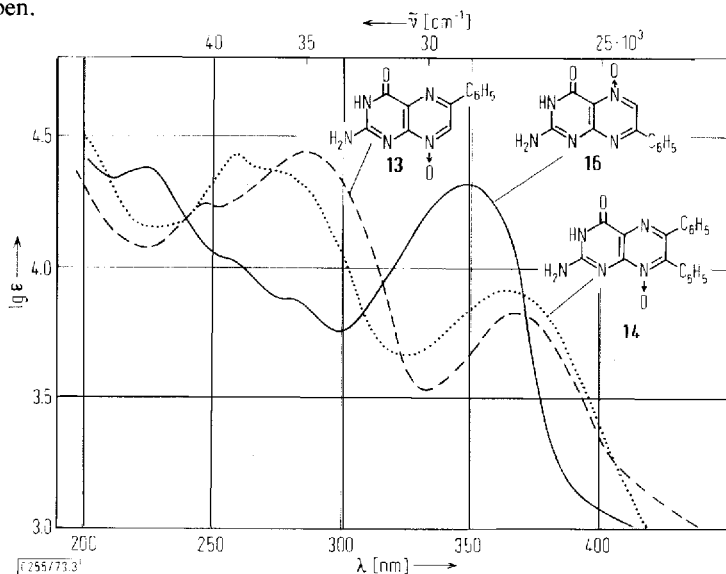


Abb. 3. UV-Absorptionsspektren der Kationen des 7-Phenylpterin-5-oxids (**16**) — (pH — 1.0), des 6-Phenylpterin-8-oxids (**13**) - - - (pH — 3.0) und des 6,7-Diphenylpterin-8-oxids (**14**) ····· (pH — 3.0)

Da in den 6,7-Diphenylpteridinen die beiden Phenylringe aus sterischen Gründen nicht gleichzeitig koplanar zum Heteroring angeordnet sein können, dürfte die eben aufgezeigte Parallele so zu interpretieren sein, daß in **14** mit großer Wahrscheinlichkeit die 6-Phenylgruppe eine ebene Konformation zum Pterinring einnimmt, während die Wechselwirkung des 7-Substituenten mit dem System durch das Herausdrehen aus der Molekülebene stark abgeschwächt ist.

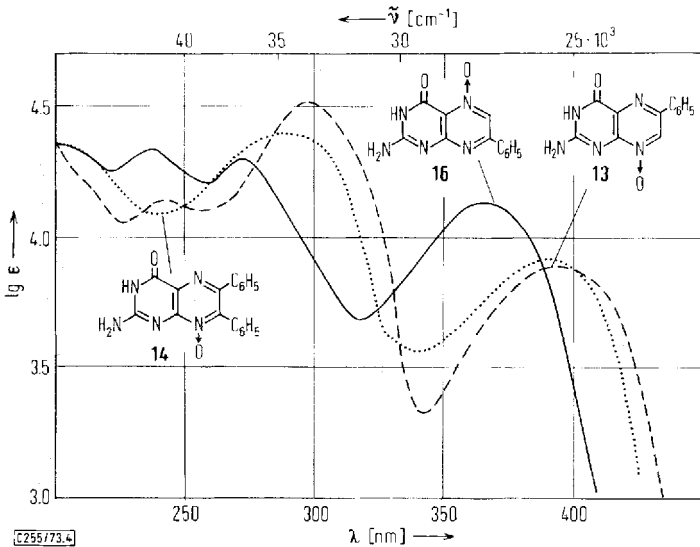


Abb. 4. UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle von **16** — (pH 3.0), **13** --- (pH 4.0) und **14** (pH 3.0)

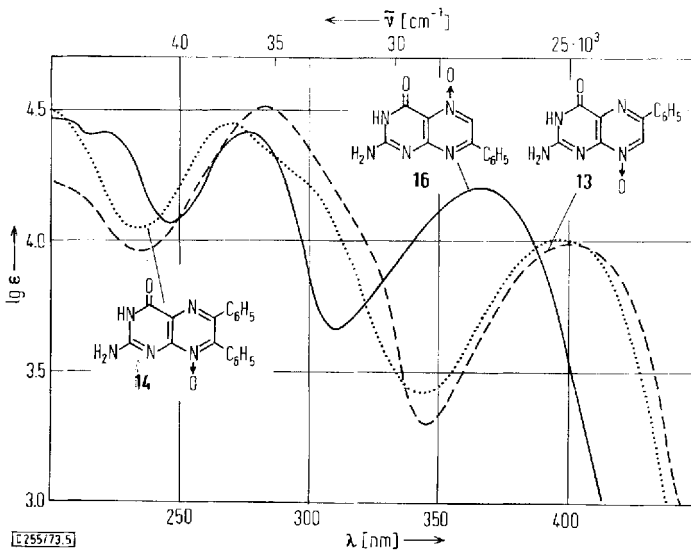


Abb. 5. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen von **16** — (pH 8.0), **13** --- (pH 10.0) und **14** (pH 9.0)

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit und der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. Der chem.-techn. Assistentin, Frau Margarete Bischler, gilt unser besonderer Dank für die Bestimmung der physikalischen Daten.

Experimenteller Teil

6,7-Dimethylpterin (4): Zu einer siedenden Lösung von 12.9 g Diacetyl in 50 ml Wasser und 50 ml Äthanol tropft man 21.3 g 2,4,5-Triamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-dihydrochlorid in 100 ml Wasser und kocht 1.5 h unter Rückfluß. Es wird heiß abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und bei 100°C getrocknet. Ausb. 18.0 g (100%) hellbräunliches Kristallpulver vom Schmp. > 360°C.

7-tert-Butylpterin (5): 4 g 2,4,5-Triamino-6-oxo-dihydropyrimidin-dihydrochlorid in 50 ml Wasser werden durch Zugabe von 3 g Natriumhydrogencarbonat auf pH 7 abgestumpft und mit 3 g tert-Butylglyoxal-hydrat in 30 ml Äthanol versetzt. Man rührt 3 d bei Raumtemp., wobei sich der anfänglich abgeschiedene gelbe Niederschlag langsam in ein bräunliches Produkt umwandelt. Nach beendeter Reaktion kocht man auf, gibt Kalilauge bis zur Lösung zu und tropft nach Behandlung mit Aktivkohle und Filtrieren in kochende verd. Essigsäure ein. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt (2.3 g). Man erhitzt anschließend mit 120 ml 1 N HCl zum Sieden, filtriert vom Ungelösten ab und bringt mit Ammoniak auf ca. pH 3. Ein gelblicher Niederschlag scheidet sich ab (1.75 g). Umkristallisation aus 175 ml DMF mit Aktivkohle liefert 1.32 g (32%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 345–348°C (Zers.).

$C_{10}H_{13}N_5O$ (219.3) Ber. C 54.78 H 5.98 N 31.95 Gef. C 54.57 H 5.97 N 32.20

7-Phenylpterin (7)¹⁵⁾: 0.5 g 2,4-Diamino-7-phenylpteridin (27) werden in einem Gemisch aus 25 ml 1 N NaOH und 15 ml Äthanol 5 h gelinde unter Rückfluß erhitzt. Die anfängliche Suspension löst sich auf, und nach beendeter Reaktion wird mit Ameisensäure bis pH 3.5 angesäuert und mit 10 ml Wasser verdünnt. Am anderen Morgen wird der Niederschlag gesammelt und erneut aus 45 ml verd. Natronlauge durch Ansäuern mit 1 N HCl auf pH 2.5 umgefällt (0.35 g). Bis zur chromatographischen Reinheit wird noch zweimal aus 300 Teilen 40proz. wäßr. Ameisensäure umkristallisiert. Ausb. 0.2 g (40%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. > 360°C.

$C_{12}H_9N_5O$ (239.2) Ber. C 60.24 H 3.79 N 29.28 Gef. C 60.11 H 3.75 N 29.34

Pterin-8-oxid (9): 1.5 g Pterin (1) werden in 8 ml Trifluoressigsäure heiß gelöst und nach Abkühlen langsam mit 16 Tropfen (ca. 0.55 ml) 85proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Über Nacht scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, der gesammelt in verd. Ammoniak gelöst und nach Behandlung mit Aktivkohle und Filtrieren in der Hitze durch Eintropfen in 30 ml siedende verd. Essigsäure wieder zur Abscheidung gebracht wird. Man fällt nochmals um und erhält nach Trocknen bei 100°C 0.85 g (53%) gelbe Kristalle vom Schmp. > 360°C.

$C_6H_5N_5O_2$ (179.1) Ber. C 40.23 H 2.81 N 39.10 Gef. C 40.26 H 2.77 N 38.89

6-Methylpterin-8-oxid (10): 1.5 g 6-Methylpterin (2)¹⁶⁾ werden in 6 ml heißer Trifluoressigsäure gelöst und nach Abkühlen auf Raumtemp. mit 16 Tropfen (ca. 0.55 ml) 85proz. Wasserstoffperoxid langsam versetzt. Nach einer Stunde beginnt die Abscheidung eines Niederschlages. Man läßt über Nacht stehen, saugt das Kristallpulver ab und reinigt durch zweimaliges Umfällen aus verd. Ammoniak/verd. Essigsäure in der Hitze. Ausb. 0.55 g (33%) gelbe Kristalle vom Schmp. > 360°C.

$C_7H_7N_5O_2$ (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26 Gef. C 43.29 H 3.65 N 36.54

7-Methylpterin-8-oxid (11): Zu 0.7 g 7-Methylpterin (3)¹⁶⁾ in 5 ml Trifluoressigsäure werden unter Rühren im Laufe von 1 h in kleinen Portionen 0.3 ml 30proz. Wasserstoffperoxid gegeben. Nach 4 h wird in 40 ml Wasser gegossen, über Nacht gerührt und der Niederschlag

¹⁵⁾ R. B. Angier, J. Org. Chem. **28**, 1398 (1963).

¹⁶⁾ W. Pfeleiderer, H. Zondler und R. Mengel, Liebigs Ann. Chem. **741**, 64 (1970).

gesammelt (0.6 g). Zur Entfernung kleiner Mengen Ausgangssubstanz wird in 50 ml 1 N HCl zum Sieden erhitzt und heiß abgesaugt. Der Rückstand liefert nach Umkristallisation aus 1000 Teilen Wasser 0.35 g (43 %) gelbe Kristalle vom Schmp. $> 350^{\circ}\text{C}$, ab 320°C Braunfärbung.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (202.2) Ber. C 41.57 H 3.98 N 34.63 Gef. C 41.67 H 3.70 N 34.82

6,7-Dimethylpterin-8-oxid (12): 2.87 g 6,7-Dimethylpterin (4) in 30 ml Trifluoressigsäure werden mit 2 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und 24 h bei 0°C gerührt. Man engt bei höchstens 40°C Wasserbadtemp. am Rotationsverdampfer rasch ein, behandelt mit 50 ml Wasser und saugt nach Stehenlassen den Niederschlag ab (2.4 g). Zweimaliges Umkristallisieren aus 250 Teilen 20proz. wäbr. Ameisensäure liefert nach Trocknen bei 100°C 1.3 g (42 %) gelbe Kristalle vom Schmp. $> 350^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (225.2) Ber. C 42.66 H 4.92 N 31.10 Gef. C 42.92 H 4.59 N 30.87

7-tert-Butylpterin-5-oxid (15): 0.75 g 7-tert-Butylpterin (5) in 7.5 ml Trifluoressigsäure werden unter Rühren im Laufe von 2 h mit 0.4 ml 30proz. Wasserstoffperoxid in kleinen Portionen versetzt. Nach weiteren 5 h Rühren gießt man in 75 ml Wasser und saugt nach einiger Zeit den Niederschlag ab. Umkristallisieren aus 150 Teilen Wasser ergibt 0.43 g (49 %) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. $> 350^{\circ}\text{C}$, ab 260°C beginnende Braunfärbung.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (253.3) Ber. C 47.42 H 5.97 N 27.66 Gef. C 47.80 H 5.47 N 27.74

7-Phenylpterin-5-oxid (16)

a) Zur Lösung von 0.1 g 7-Phenylpterin (7) in 2 ml Trifluoressigsäure gibt man bei 0°C in 3 Portionen 0.45 ml 30proz. Wasserstoffperoxid. Nach 18 h verdünnt man mit 20 ml Wasser und sammelt nach weiteren 3 h (5°C) den Niederschlag. Durch Umkristallisation aus 50 ml 40proz. wäbr. Ameisensäure erhält man 0.045 g (42 %) gelbes Kristallpulver vom Schmp. $345\text{--}350^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

b) 0.1 g 2,4-Diamino-7-phenylpteridin-5-oxid (37) werden in 10 ml 0.5 N NaOH und 5 ml Äthanol 50 min unter Rückfluß gekocht. Man säuert mit Ameisensäure bis pH 3.5 an und kühlt über Nacht. Der Niederschlag wird gesammelt, in 20 ml verd. Ammoniak in der Hitze gelöst und nach Behandeln mit Aktivkohle und Filtrieren durch Ansäuern bis pH 3 erneut zur Abscheidung gebracht. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank erhält man 0.068 g (68 %) gelbes Kristallpulver vom Schmp. $345\text{--}347^{\circ}\text{C}$ (Zers.). Die Substanzen nach a) und b) stimmen chromatographisch und analytisch überein.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ (255.2) Ber. C 56.47 H 3.55 N 27.44 Gef. C 56.25 H 3.52 N 27.30

6,7-Dimethylpterin-5,8-dioxid (17): 0.38 g 6,7-Dimethylpterin (4) werden in 5 ml Trifluoressigsäure bei $0\text{--}4^{\circ}\text{C}$ langsam mit 1.25 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Man rührt im Dunkeln und in der Kälte insgesamt 3 d, setzt nach einem Tag erneut 1 ml 30proz. Wasserstoffperoxid zu, verdünnt nach beendeter Reaktion mit 15 ml Wasser und stumpft mit konz. Ammoniak bis pH 0.5 ab. Nach 2-tägigem Stehenlassen im Eisschrank wird der lichtempfindliche Niederschlag gesammelt (0.295 g) und aus 150 Teilen 30proz. wäbr. Ameisensäure umkristallisiert. Nach Trocknen bei 90°C erhält man 0.24 g (54 %) gelbe Kristalle vom Schmp. $> 360^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$ (223.2) Ber. C 43.05 H 4.06 Gef. C 42.61 H 3.85

6,7-Diphenylpterin-5,8-dioxid (18)

a) 0.15 g 2,4-Diamino-6,7-diphenylpteridin-5,8-dioxid (36) werden in 60 ml 0.5 N NaOH und 30 ml Äthanol 3.5 h unter Rückfluß gekocht. Während dieser Zeit findet Lösung statt. Man säuert mit Ameisensäure bis pH 4 an, kühlt über Nacht und sammelt den Niederschlag. Er

wird aus verd. Natronlauge durch Ansäuern mit Essigsäure in der Hitze umgefällt und bei 110°C getrocknet. Ausb. 0.08 g (53%) gelbe Kristalle vom Schmp. 322–323°C (Zers.).

$C_{18}H_{13}N_5O_3$ (347.3) Ber. C 62.24 H 3.78 N 20.17 Gef. C 62.24 H 3.55 N 18.35

b) 13 mg 6,7-Diphenylpterin-8-oxid (**14**) in 1 ml Trifluoressigsäure werden mit 0.1 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und 20 h bei Raumtemp. gehalten. Man engt zur Trockne ein, kocht den Rückstand in 3 ml H₂O auf, löst durch tropfenweise Zugabe von verd. Natronlauge und säuert dann mit verd. Salzsäure bis pH 2 an. Nach Kühlen über Nacht scheiden sich 4 mg (22%) gelbe Kristalle vom Schmp. 320°C (Zers.) ab. Sie stimmen chromatographisch und nach dem IR-Spektrum mit Substanz nach a) überein.

c) Zu 0.5 g 6,7-Diphenylpterin (**8**) in 5 ml Trifluoressigsäure wird in drei Portionen innerhalb von 6 h 1 ml 30proz. Wasserstoffperoxid gegeben und einen Tag bei Raumtemp. gerührt. Man engt i. Vak. unterhalb von 25°C ein und behandelt den Rückstand mit 20 ml 50proz. wäbr. Äthanol. Nach zweitägigem Stehenlassen im Kühlschrank wird der Niederschlag gesammelt und aus verd. Salzsäure umgefällt. Man kocht den Niederschlag in 320 ml 50proz. wäbr. Äthanol einige Zeit unter Rückfluß, filtriert von wenig Ungelöstem ab und kühlt nach Einengen auf 150 ml über Nacht. Ausb. 0.185 g (34%) gelbe Kristalle vom Schmp. 320°C (Zers.).

6-Phenylpterin-8-oxid (**13**)

a) 0.5 g 6-Phenylpterin (**6**) werden in 15 ml Trifluoressigsäure bei 0°C portionenweise mit 1.5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und 6.5 h in der Kälte gerührt. Man verdünnt mit 20 ml Wasser, stumpft mit Ammoniak auf pH 0.5 ab und kühlt über Nacht. Der Niederschlag wird gesammelt (0.48 g) und unter Zugabe von 2 ml 1 N NaOH in 100 ml 50proz. Äthanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren durch Ansäuern mit Ameisensäure auf pH 3 in der Hitze wieder zur Abscheidung gebracht. Nach Stehenlassen über Nacht im Eiskranch wird abgesaugt und bei 150°C getrocknet. Ausb. 0.37 g (69%) hellbräunliches Kristallpulver vom Schmp. > 360°C.

b) 0.1 g 2,4-Diamino-6-phenylpteridin-5,8-dioxid (**35**) werden in 20 ml 0.5 N NaOH und 10 ml Äthanol 1 h unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt. Man behandelt mit wenig Aktivkohle, filtriert und säuert in der Hitze mit Ameisensäure bis pH 3 an. Nach Kühlen über Nacht wird der Niederschlag gesammelt und i. Vak. bei 140°C über P₄O₁₀ getrocknet. Ausb. 0.088 g (88%) blaßgelbes Kristallpulver vom Schmp. > 360°C.

$C_{12}H_9N_5O_2$ (255.2) Ber. C 56.47 H 3.55 N 27.44 Gef. C 56.38 H 3.52 N 27.23

6,7-Diphenylpterin-8-oxid (**14**): 0.5 g 6,7-Diphenylpterin (**8**) in Trifluoressigsäure werden mit 0.4 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und 8 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 40 ml H₂O, saugt ab und trocknet nach Waschen mit Äthanol bei 100°C (0.55 g). Man kristallisiert zweimal aus 130 Teilen DMF um und erhält 0.375 g (67%) gelbe Kristalle vom Schmp. > 350°C.

$C_{18}H_{13}N_5O_2 \cdot H_2O$ (349.3) Ber. C 62.22 H 3.95 N 19.94 Gef. C 61.88 H 4.33 N 20.05

Xanthopterin (**19**): 0.1 g Pterin-8-oxid (**9**) werden in 30 ml Acetanhydrid zunächst 36 h und nach Zugabe von 5 ml Trifluoressigsäure eine weitere Stunde unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, kocht den Rückstand zweimal mit Äthanol aus und behandelt dann den gelbbraunen Rückstand 30 min bei 60°C mit 12 ml 0.1 N NaOH und 8 ml Äthanol. Nach Behandlung mit wenig Aktivkohle und Filtrieren wird mit verd. Essigsäure bis pH 3 angesäuert und über Nacht in der Kälte aufbewahrt. Man erhält 0.05 g (50%) gelbbraunes Kristallpulver vom Schmp. > 350°C. Das Produkt stimmt chromatographisch und nach dem UV-Spektrum mit authent. Material überein.

*2,4-Diamino-6-oxo-5,6-dihydropteridin (20)*¹⁰: 0.09 g 2,4-Diaminopteridin-8-oxid (**29**) werden in 5 ml Acetanhydrid unter Stickstoff 2 h unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, löst den Rückstand in 5 ml 0.5 N NaOH und 10 ml Äthanol und erhitzt 30 min auf 60°C. Nach Behandlung mit wenig Aktivkohle und Filtrieren wird mit verd. Essigsäure bis pH 5 angesäuert und durch partielles Einengen **20** (0.03 g, 30%) zur Abscheidung gebracht. Die Identität mit authent. Material¹⁰) wurde chromatographisch und spektrophotometrisch gesichert.

2,4-Bis(acetamido)-7-oxo-6-phenyl-7,8-dihydropteridin (22): 0.1 g 2,4-Diamino-6-phenylpteridin-5,8-dioxid (**35**) werden unter Rühren 3.5 h in 10 ml Acetanhydrid unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, sammelt den Niederschlag und kristallisiert aus 1600 Teilen Pyridin/Äthanol/Wasser (2:3:3) um. Mehrstg. Trocknen bei 110°C liefert 0.082 g (58%) gelbes Kristallpulver, das sich ab 330–340°C unter langsamer Dunkelfärbung zersetzt.

$C_{16}H_{14}N_6O_3$ (338.3) Ber. C 56.80 H 4.17 N 24.84 Gef. C 56.98 H 4.20 N 24.66

*2,4-Diamino-7-oxo-6-phenyl-7,8-dihydropteridin (23)*⁶): 0.025 g **22** werden durch 50 min Erhitzen auf 60°C in 5 ml 0.5 N NaOH und 10 ml Äthanol verseift. Man filtriert von wenig Ungelöstem warm ab und säuert mit 2 N Essigsäure bis pH 6 an. Nach Kühlen über Nacht erhält man 0.014 g (75%) gelbe Kristalle vom Schmp. > 360°C. Sie stimmten IR-spektroskopisch, massenspektrometrisch und chromatographisch mit authent. Material⁶) überein.

*6-Phenylisoxanthopterin (21)*⁶): 16 mg 6-Phenylpteridin-8-oxid (**13**) werden in 3 ml Acetanhydrid 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt über Nacht, saugt den Niederschlag ab (9 mg) und verseift dann durch 40 min Kochen in 6 ml 0.2 N NaOH. Nach Ansäuern mit Ameisensäure auf pH 3 und Kühlen erhält man 4 mg (25%) gelbes Kristallpulver vom Schmp. > 360°C. Das Produkt stimmte chromatographisch und spektrophotometrisch mit authent. Material⁶) überein.

*2,4-Diamino-6,7-dimethylpteridin (25)*¹⁷): 15.4 g 2,4,6-Triamino-5-nitrosopyrimidin werden in 250 ml Wasser aufgeschlämmt, auf 60–70°C erwärmt und unter Rühren 41.3 g Natriumdithionit in kleinen Portionen zugesetzt. Gegen Ende der Reaktion tritt Aufhellung nach gelblich ein. Man tropft die Reaktionslösung in ein kochendes Gemisch von 20 g Diacetyl in 60 ml 50proz. wäbr. Äthanol ein, wobei sich ein gelber Niederschlag abscheidet. Nach dem Zutropfen wird noch 30 min unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen der Niederschlag (17.0 g) gesammelt. Zur Reinigung löst man in 100 Teilen heißer 2 N Essigsäure, behandelt mit Aktivkohle, filtriert und bringt die Lösung mit konz. Ammoniak auf pH 8. Nach Stehenlassen über Nacht gewinnt man 13.6 g (80%) blaßgelbe Kristalle, die sich ab 260°C braunfärben ohne zu schmelzen.

$C_8H_{10}N_6$ (190.2) Ber. C 50.51 H 5.30 N 44.19 Gef. C 50.49 H 5.44 N 43.91

2,4-Diamino-7-phenylpteridin (27)^{8, 18}): 7.6 g 2,4,5,6-Tetraaminopyrimidin-hydrogensulfid¹⁷) und 4.58 g Phenylglyoxal werden in 500 ml 50proz. wäbr. Äthanol 1 h unter Rückfluß gekocht. Der sich hierbei abscheidende Niederschlag wird nach Kühlen über Nacht gesammelt und dreimal aus 500 Teilen 50proz. wäbr. Äthanol unter Zugabe von wenig konz. Ammoniak umkristallisiert. Ausb. 6.76 g (83%) gelbe Nadeln vom Schmp. 304–305°C (Zers.). Lit.⁸) Schmp. 300–301°C (Zers.).

$C_{12}H_{10}N_6$ (238.3) Ber. C 60.49 H 4.23 N 35.28 Gef. C 60.18 H 4.18 N 35.38

2,4-Diamino-6-phenylpteridin (26): 16.95 g 2,4,6-Tris(acetamido)-5-nitrosopyrimidin (**40**)⁷), 15.6 g Phenylacetaldehyd (50proz. Lösung in Benzylalkohol) und 6.0 g Kaliumacetat werden unter Rühren in 375 ml Äthanol 3.5 h unter Rückfluß gekocht. Die anfänglich blaue Sus-

¹⁷) M. F. Malette, E. C. Taylor und C. K. Cain, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1814 (1947).

¹⁸) E. E. King und P. C. Spensley, J. Chem. Soc. **1952**, 2144.

pension geht hierbei in eine grüne Lösung über. Nach Stehenlassen über Nacht wird der Niederschlag, das Monoacetyl-Derivat **41**, gesammelt (8.97 g) und durch 15 min Rühren in einer Mischung aus 80 ml 0.67 N NaOH und 130 ml Äthanol bei 60°C verseift. Nach Kühlen über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt (7.35 g) und durch Lösen in 1.6 Liter heißer 2 N Essigsäure, Behandlung mit Aktivkohle, Filtrieren und Neutralisation mit konz. Ammoniak auf pH 7.8 gereinigt (5.61 g). Durch analoge Behandlung des Reaktionsfiltrates mit 150 ml 0.67 N NaOH bei 60°C erhält man beim Abkühlen eine zweite (3.93 g) und nach Ansäuern mit Essigsäure bis pH 5 eine dritte Fraktion (3.52 g). Sie werden gemeinsam zunächst wie oben aus verd. Essigsäure/verd. Ammoniak umgefällt und dann nochmals aus 450 Teilen Äthanol/Wasser/Pyridin (3:3:2) umkristallisiert (5.63 g). Ausb. 11.24 g (78%) gelbe Prismen vom Schmp. 347–348°C (Zers.). Lit.⁸⁾ Schmp. 340°C.

$C_{12}H_{10}N_6$ (238.3) Ber. C 60.49 H 4.23 N 35.28 Gef. C 60.41 H 4.19 N 35.43

*2,4-Diamino-6,7-diphenylpteridin (28)*¹⁷⁾: 1.54 g 2,4,6-Triamino-5-nitrosopyrimidin werden in 25 ml Wasser suspendiert, auf 60–70°C erhitzt und unter Rühren portionenweise mit 4.1 g Natriumdithionit versetzt. Zur gelblichen Lösung werden 2.5 g Benzil und 10 ml Äthanol gegeben und 1 h unter Rückfluß gekocht. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt (1.2 g, Schmp. 294–295°C) und liefert aus 600 Teilen 50proz. Äthanol gelbe Prismen vom Schmp. 295–296°C. Lit.¹⁷⁾ Schmp. 283°C.

2,4-Diaminopteridin-8-oxid (29): 0.33 g 2,4-Diaminopteridin (**24**)¹⁹⁾ werden in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren mit 0.23 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach 1 h und weiteren 4.5 h gibt man nochmals je die gleiche Menge Perhydrol zu und stoppt nach insgesamt 7 h Reaktionsdauer bei 0°C durch Zugabe von 10 ml Wasser und 4 ml konz. Ammoniak bis pH 2.5. Man kühlt über Nacht, sammelt den gelben Niederschlag (0.24 g) und kristallisiert aus 1250 Teilen 50proz. wäbr. Äthanol um. Nach Trocknen bei 130°C i. Vak. über P_4O_{10} erhält man 0.1 g (28%) gelbe Kristalle vom Schmp. 328–330°C (Zers.).

$C_6H_6N_6O$ (178.2) Ber. C 40.45 H 3.40 N 47.18 Gef. C 40.70 H 3.62 N 47.01

2,4-Diamino-6,7-dimethylpteridin-8-oxid (30): 0.38 g 2,4-Diamino-6,7-dimethylpteridin (**25**) in 8 ml 100proz. Ameisensäure werden mit 0.33 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und die Mischung etwa 3 d bei 22–25°C gerührt. Man verfolgt den Fortgang der Reaktion chromatographisch und stoppt nach Auftreten des 2,4-Diamino-6,7-dimethylpteridin-5,8-dioxids (**33**) durch Zugabe von 25 ml Wasser und konz. Ammoniak bis pH 3. Nach Kühlen über Nacht wird der Niederschlag (0.114 g) gesammelt. Er besteht überwiegend aus **30**, enthält aber auch etwas Ausgangsmaterial **25**, das durch viermaliges Umfällen aus 20proz. Ameisensäure und Abstumpfen mit Ammoniak auf pH 2 bei 25°C abgetrennt wird. Es resultieren 0.084 g (20%) gelbes Kristallpulver vom Schmp. 326°C (Zers.), das durch Umkristallisation aus 1200 Teilen 50proz. Äthanol in gelbe Prismen vom Schmp. 327–330°C (Zers.) übergeht.

$C_8H_{10}N_6O$ (206.2) Ber. C 46.59 H 4.86 N 40.70 Gef. C 46.68 H 4.81 N 41.00

2,4-Diamino-6-phenylpteridin-8-oxid (31): 1.0 g 2,4-Diamino-6-phenylpteridin (**26**) wird in 20 ml Trifluoressigsäure gelöst, auf 0°C gekühlt und im Laufe von 1 h mit 2 Portionen von je 0.2 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Man rührt 8 h bei 0°C und gibt dann 10 ml Äthanol zu. Den sich abscheidenden gelben Niederschlag (0.38 g) löst man in 15 ml DMF, behandelt mit wenig Aktivkohle und versetzt nach Filtrieren mit 5 ml H_2O in der Hitze. Beim Abkühlen scheiden sich zunächst 0.04 g **35** ab. Man saugt ab, kocht das Filtrat auf und versetzt mit weiteren 10 ml H_2O . Nach mehrstdg. Stehenlassen wird der abgeschiedene Niederschlag

¹⁹⁾ G. Konrad und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **103**, 722 (1970).

gesammelt und ergibt nach Waschen und Trocknen bei 110°C 0.18 g (17%) gelbes Kristallpulver vom Schmp. 310–312°C (Zers.).

$C_{12}H_{10}N_6O$ (254.3) Ber. C 56.68 H 3.96 N 33.06 Gef. C 56.46 H 4.12 N 33.10

2,4-Diaminopteridin-5,8-dioxid (32): 0.3 g 2,4-Diaminopteridin (**24**)¹⁷⁾ werden in 3 ml Trifluoressigsäure gelöst und unter Eiskühlung zunächst 1.25 ml und nach 10 h 0.4 ml 30proz. Wasserstoffperoxid zugesetzt. Nach insgesamt 16 h Reaktionsdauer läßt man auf 3–5°C kommen, hält bei dieser Temp. nochmals 10 h und engt dann i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit 10 ml Äthanol ausgekocht und nach Kühlen der Niederschlag gesammelt (0.21 g). Man kocht nochmals mit 100 ml Äthanol 5 min unter Rückfluß und kristallisiert dann den Niederschlag aus 1300 Teilen 90proz. Äthanol um. Durch Trocknen i. Vak. bei 150°C über P_4O_{10} erhält man 0.12 g (33%) gelbes Kristallpulver vom Schmp. > 360°C.

$C_6H_6N_6O_2$ (194.2) Ber. C 37.11 H 3.12 N 43.29 Gef. C 36.93 H 3.32 N 43.11

2,4-Diamino-6,7-dimethylpteridin-5,8-dioxid (33)

a) 3.0 g 2,4-Diamino-6,7-dimethylpteridin (**25**) in 20 ml Ameisensäure werden unter Rühren mit 10 ml 30proz. Wasserstoffperoxid bei Raumtemp. versetzt. Nach einem Tag gibt man dieselbe Menge Perhydrol zu und rührt ungeachtet der sich abscheidenden Kristalle insgesamt 6 d. Man verdünnt mit 50 ml Wasser, kühlt über Nacht und sammelt die gelben Kristalle (2.1 g). Zur Reinigung wird in verd. Salzsäure gelöst und durch Neutralisation mit Ammoniak in der Siedehitze das Produkt zur Abscheidung gebracht. Ausb. 2.0 g (57%) gelbe Kristalle vom Schmp. 305°C (Zers.).

$C_8H_{10}N_6O_2$ (222.2) Ber. C 43.24 H 4.54 N 37.83 Gef. C 43.19 H 4.51 N 37.83

b) 0.19 g **25** in 10 ml Trifluoressigsäure werden mit 0.45 ml 30proz. Wasserstoffperoxid bei 0°C versetzt und 8 h gerührt. Man verdünnt mit Wasser, hält 2 d bei 5°C und sammelt den Niederschlag (0.1 g). Umkristallisation aus 10 ml 50proz. Äthanol liefert 0.05 g (23%) gelbe Prismen vom Schmp. 306–307°C (Zers.).

2,4-Diamino-7-phenylpteridin-5,8-dioxid (34): 0.06 g 2,4-Diamino-7-phenylpteridin (**27**) in 0.6 ml Trifluoressigsäure werden bei 0°C mit 0.15 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Man rührt zunächst 4.5 h bei 0°C und dann noch 12 h bei 5°C. Nach Verdünnen mit 3 ml Wasser und 2tägigem Kühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus 600 Teilen 80proz. wäbr. Äthanol umkristallisiert. Da das Produkt ein Gemisch aus 2,4-Diamino-7-phenylpteridin-5-oxid (**37**) und -5,8-dioxid (**34**) darstellt, das sich durch fraktionierte Kristallisation nicht trennen ließ, wurde die Separation durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit Methanol/Chloroform (1:4) ausgeführt. Die Zone mit R_f 0.05–0.3 wird mit Äthanol/Methanol/Wasser eluiert, zur Trockne eingengt, der Rückstand aus 50proz. wäbr. Äthanol umkristallisiert und bei 140°C i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet. Man erhält so 5 mg (11%) lange gelbe Nadeln vom Schmp. 303°C (Zers.).

$C_{12}H_{10}N_6O_2 \cdot 1/4 C_2H_5OH$ (281.8) Ber. C 53.30 H 4.09 N 29.82

Gef. C 53.34 H 4.10 N 29.65

2,4-Diamino-6-phenylpteridin-5,8-dioxid (35): Zu 2.5 g 2,4-Diamino-6-phenylpteridin (**26**) in 45 ml Trifluoressigsäure werden unter Eiskühlung und Rühren 7 ml 30proz. Wasserstoffperoxid getropft. Nach 5 h wird mit 80 ml kaltem Wasser verdünnt und mit konz. Ammoniak in der Kälte auf pH 3 abgestumpft. Nach Kühlen über Nacht wird der Niederschlag gesammelt und aus 3.4 Liter Pyridin/Äthanol/Wasser (2:3:3) umkristallisiert. Zunächst scheiden sich 1.4 g und nach Einengen und Umkristallisieren des Rückstandes nochmals 0.43 g Substanz ab. Nach Trocknen bei 100°C erhält man 1.83 g (65%) feine gelbe Blättchen vom Schmp. 318°C (Zers.).

$C_{12}H_{10}N_6O_2$ (270.3) Ber. C 53.33 H 3.73 N 31.10 Gef. C 53.20 H 3.81 N 30.99

2,4-Diamino-6,7-diphenylpteridin-5,8-dioxid (**36**): Eine gekühlte Lösung von 0.2 g 2,4-Diamino-6,7-diphenylpteridin (**28**) in 4 ml Trifluoressigsäure wird mit 0.55 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und 12 h bei 5°C gehalten. Man verdünnt mit 10 ml Wasser, kühlt noch 1 h und sammelt den Niederschlag. Er wird 15 min mit siedendem 50proz. Äthanol behandelt und nach erneutem mehrstdg. Kühlen abgesaugt. Man erhält nach Trocknen 0.15 g (68%) chromatographisch reines, gelbes Kristallpulver vom Schmp. 344–345°C (Zers.). Umkristallisation gelingt aus 150 Teilen Pyridin/Äthanol/Wasser (2:3:3) und liefert ein gelbes Kristallpulver vom Schmp. 346–347°C (Zers.).

$C_{18}H_{14}N_6O_2$ (346.3) Ber. C 62.42 H 4.07 N 24.27 Gef. C 62.29 H 4.08 N 24.35

2,4-Diamino-7-phenylpteridin-5-oxid (**37**): Zu 0.476 g 2,4-Diamino-7-phenylpteridin (**27**) in 5 ml Trifluoressigsäure werden 0.23 ml 30proz. Wasserstoffperoxid gegeben und 7 h bei 0°C gerührt. Nach weiteren 3 h Stehenlassen bei 5°C wird mit 10 ml Wasser verdünnt und über Nacht im Eisschrank gekühlt. Der Niederschlag wird gesammelt und zweimal aus 80proz. Äthanol umkristallisiert. Nach Trocknen bei 90°C erhält man 0.263 g (52%) leuchtend gelbe Nadeln vom Schmp. 300–301°C (Zers.).

$C_{12}H_{10}N_6O$ (254.3) Ber. C 56.68 H 3.96 N 33.06 Gef. C 56.48 H 3.88 N 33.11

1,6,7-Trimethylpteridin-5-oxid (**39**): 0.2 g 1,6,7-Trimethylpteridin (**38**)²⁰⁾ in 1 ml Trifluoressigsäure werden mit 0.2 ml 85proz. Wasserstoffperoxid versetzt und nach 35 min Rühren bei Raumtemp. zunächst mit 10 ml Wasser verdünnt und dann mit konz. Ammoniak tropfenweise bis pH 5–6 neutralisiert. Der Niederschlag wird gesammelt (0.18 g) und in 10 ml verd. Salzsäure in der Hitze gelöst, mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren heiß bis pH 6 abgestumpft. Nach Abkühlen gewinnt man 0.15 g (70%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 335°C (Zers.).

$C_9H_{11}N_5O_2$ (221.2) Ber. C 48.86 H 5.01 N 31.66 Gef. C 49.36 H 4.93 N 31.33

2-Acetamido-4-amino-6-phenylpteridin (**41**): Das bei der Darstellung von **26** sich primär abscheidende Monoacetyl-Derivat (53%) wird aus 150 Teilen Pyridin/Äthanol/Wasser (2:3:3) umkristallisiert und liefert gelbe Blättchen, die sich ab 255°C braun färben und langsam zersetzen.

$C_{14}H_{12}N_6O$ (280.3) Ber. C 59.99 H 4.32 N 29.99 Gef. C 59.95 H 4.31 N 30.08

2,4-Bis(acetamido)-6-phenylpteridin (**42**): 0.5 g 2,4-Diamino-6-phenylpteridin (**26**) werden in 35 ml Acetanhydrid 4 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, sammelt den Niederschlag (0.51 g) und kristallisiert aus 1200 Teilen Pyridin/Äthanol/Wasser (2:3:3) um. Nach Trocknen bei 110°C erhält man 0.43 g (63%) feine blaßgelbe Nadeln, die sich ab 250°C verfärben und bei 283–286°C zersetzen.

$C_{16}H_{14}N_6O_6$ (322.3) Ber. C 59.62 H 4.38 N 26.07 Gef. C 60.28 H 4.72 N 25.57

2,4,7-Triamino-6-phenylpteridin-5,8-dioxid (**44**): 0.506 g 2,4,7-Triamino-6-phenylpteridin (**43**)²¹⁾ in 14 ml Trifluoressigsäure werden mit 1.84 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und 15 h bei 5°C unter gelegentlichem Umschütteln aufbewahrt. Man verdünnt mit 20 ml Wasser, stumpft mit konz. Ammoniak bis pH 1 ab und kühlt einen Tag. Der Niederschlag wird gesammelt und liefert nach Umkristallisation aus 340 Teilen 25proz. wäbr. Äthanol 0.37 g (65%) feine gelbe Nadeln vom Schmp. 340–341°C (Zers.).

$C_{12}H_{11}N_7O_2 \cdot H_2O$ (303.3) Ber. C 47.56 H 4.32 N 32.36 Gef. C 47.76 H 4.19 N 32.48

²⁰⁾ R. B. Angier und N. V. Curram, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6095 (1958).

²¹⁾ I. J. Pachter, J. Org. Chem. **28**, 1191 (1963).