

Pteridine, LX¹⁾

Synthese und Oxidationsverhalten von 7,8-Dihydroxanthopterin

Wolfgang Pfeiderer

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

Eingegangen am 16. Oktober 1973

Die Synthese des 7,8-Dihydroxanthopterin (18) und verschiedener *N*- und *C*-Methyl-Derivate (19—27, 30) wird beschrieben. Ihre pK_a -Werte und UV-Spektren werden bestimmt und ihr Autoxidationsverhalten untersucht. Die Monoanionen unterliegen der Autoxidation, welche durch Ammoniak und primäre Amine stark katalysiert wird. Ein Mechanismus wird diskutiert und verschiedene Zwischenprodukte anhand von blockierten *N*- und *C*-Methyl-Derivaten wahrscheinlich gemacht.

Pteridines, LX¹⁾

Synthesis and Autoxidation of 7,8-Dihydroxanthopterin

The synthesis of 7,8-dihydroxanthopterin (18) and of various *N*- and *C*-methyl derivatives (19—27, 30) is described. Their pK_a values and u.v. spectra have been determined and the behaviour during autoxidation has been investigated. The monoanions are subject to autoxidation which is catalysed strongly by ammonia and primary amines. A mechanism for the autoxidation is discussed in which the existence of various intermediates is based on the oxidative behaviour of differently blocked *N*- and *C*-methyl derivatives.

Bei der spektrophotometrischen Bestimmung des aciden pK_a -Wertes des 7,8-Dihydroxanthopterin (18) war uns aufgefallen, daß die Autoxidation von 18 zum Xanthopterin (35) durch aminhaltige Pufferlösungen im schwach alkalischen Medium ungewöhnlich stark katalysiert wird. Diesem interessanten Effekt kommt insofern gewisse Bedeutung zu, als die Isolierung von Pteridinen aus natürlichen Materialien sehr häufig durch eine Ammoniakextraktion eingeleitet wird, die sich aufgrund der vorliegenden Befunde speziell auf die instabilen hydrierten Vertreter sehr nachteilig auswirken muß. Der bislang nur vereinzelt gelungene Nachweis des natürlichen Vorkommens von 18 in den Eiern des *Oncopeltus fasciatus* Dallas²⁾ bzw. verschiedener Schmetterlinge³⁻⁵⁾ kann damit direkt zusammenhängen, zumal eine weitergehende natürliche Verbreitung dieses Produktes, das als biogenetische Vorstufe^{2,4,6,7)} des Pigmentes Erythropterin fungiert, erwartet werden muß. Um Aufschluß über den

1) LIX. Mittel.: W. Hutzenlaub, H. Yamamoto, G. B. Barlin und W. Pfeiderer, Chem. Ber. 106, 3203 (1973).

2) H. S. Forrest, M. Menaker und J. Alexander, J. Insect Physiol. 12, 1411 (1966).

3) H. Descimon, Bull. Soc. Chim. France 49, 1146 (1967).

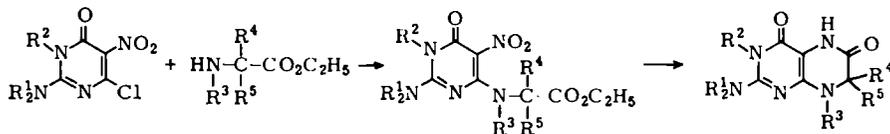
4) H. Descimon, Biochimie 53, 407 (1971).

5) D. Flockerzi, Praxis Naturwiss. 21, 173 (1972).

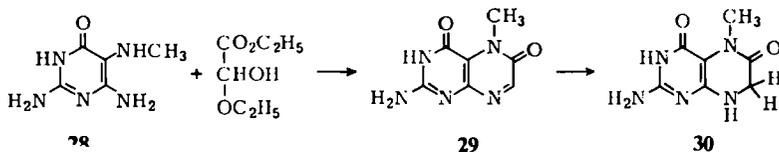
6) W. B. Watt, J. Biol. Chem. 242, 565 (1967).

7) H. Rembold und W. L. Gyure, Angew. Chem. 84, 1088 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 11, 1061 (1972).

möglichen amin- bzw. ammoniakatalysierten Autoxidationsmechanismus von **18** zu erhalten, haben wir zunächst nach bekanntem Syntheseprinzip⁸⁾, ausgehend von 4-Chlor-5-nitropyrimidinen (**1–3**) und α -Aminosäureestern (**4–7**), verschiedene, z.T. schon bekannte *N*- und *C*-Methyl-Derivate (**19–27**) des 7,8-Dihydroxanthopterin (**18**) dargestellt.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		
1	H	H	4	H	H	H	8	H	H	H	H	H	18
2	H	CH ₃	5	H	H	CH ₃	9	H	CH ₃	H	H	H	19
3	CH ₃	H	6	CH ₃	H	H	10	CH ₃	H	H	H	H	20
			7	H	CH ₃	CH ₃	11	H	H	H	H	CH ₃	21
							12	H	H	CH ₃	H	H	22
							13	H	CH ₃	CH ₃	H	H	23
							14	CH ₃	H	CH ₃	H	H	24
							15	H	H	H	CH ₃	CH ₃	25
							16	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	26
							17	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	27



Das 5-Methyl-7,8-dihydroxanthopterin (**30**) wurde durch katalytische Reduktion von 5-Methylxanthopterin (**29**)⁹⁾ gewonnen.

Zur Charakterisierung der Produkte haben wir auf spektrophotometrischem Wege¹⁰⁾ zunächst ihre basischen und sauren pK_a -Werte bestimmt und die dazu gehörenden UV-Absorptionsspektren der Kationen, Neutalmoleküle und Monoanionen aufgenommen. Die jeweils sich entsprechenden Molekülformen zeigen, wie erwartet, analoges optisches Verhalten, wobei sich das dreibandige Spektrum der Neutalmoleküle bei Protonierung bzw. Deprotonierung charakteristisch in der Weise verändert, daß im allgemeinen die kurz- und langwelligen Banden hypsochrom verschoben werden, während die mittlere Absorptionsbande ihre Lage behauptet. Erstere verschwindet dabei aus dem normalen Aufnahmebereich, und der langwellige Übergang gibt sich noch in einer Schulter im Bereich 300–310 nm zu erkennen.

⁸⁾ Imperial Chemical Industries Ltd. (Erf. W. R. Boon und T. Leigh), D.B.P. 869071 [C. 1953, 4944]; W. R. Boon, J. Chem. Soc. 1957, 2146.

⁹⁾ T. Sugimoto und S. Matsuura, Res. Bull., Nagoya Univ. 13, 1 (1969).

¹⁰⁾ A. Albert und E. P. Sergeant, Ionization Constants of Acids and Bases, S. 69, Methuen and Co. Ltd., London 1962.

Physikalische Daten der 7,8-Dihydroxanthopterin 18–27 und 30

-7,8-dihydroxanthopterin	pK-Werte in H ₂ O 20°C	UV-Absorptionsspektren λ_{\max} (nm)			pH	Molekül- art*)
7,8-Dihydroxanthopterin (18)	1.54 ± 0.08 9.62 ± 0.05	276 [303]	4.08 [3.97]	-1.0	+	
		223 273 308	4.43 4.05 3.90	7.0	0	
		275 [305]	4.06 [3.80]	12.0	-	
3-Methyl- (19)	1.76 ± 0.1	278 [300]	4.07 [4.00]	-1.0	+	
2,2-Di-N-methyl- (20)	1.36 ± 0.06 9.97 ± 0.06	223 275 306	4.40 3.95 3.82	7.0	0	
		204 276 [305]	4.34 4.10 [3.86]	-1.0	+	
		232 276 314	4.43 4.04 3.96	7.0	0	
7-Methyl- (21)	1.58 ± 0.04 9.66 ± 0.1	278 [302]	4.11 [4.01]	-1.0	+	
		223 274 307	4.43 4.07 4.02	7.0	0	
		275 [305]	4.08 [3.81]	12.0	-	
8-Methyl- (22)	1.04 ± 0.1 10.01 ± 0.07	218 282 305	4.30 4.12 4.02	-1.0	+	
		230 280 313	4.49 4.07 3.92	7.0	0	
		225 280 [305]	4.34 4.08 [3.81]	13.0	-	
3,8-Dimethyl- (23)	1.06 ± 0.08	285 [308]	4.15 [4.07]	-1.0	+	
		229 280 306	4.44 4.12 4.02	5.0	0	
		282	4.05	-2.0	+	
2,2-N-8-Trimethyl- (24)	0.45 ± 0.03 10.21 ± 0.1	239 283 314	4.50 4.08 3.99	7.0	0	
		227 286 [320]	4.28 4.13 [3.81]	13.0	-	
		278 [300]	4.10 [4.02]	-1.0	+	
7,7-Dimethyl- (25)	1.61 ± 0.07 9.60 ± 0.08	223 275 307	4.40 4.05 3.89	7.0	0	
		276 [305]	4.06 [3.79]	12.0	-	
		281 [300]	4.12 [4.07]	-1.0	+	
3,7,7-Trimethyl- (26)	1.55 ± 0.1	224 276 303	4.47 4.09 3.94	7.0	0	
		280 [304]	4.15 [4.04]	-1.0	+	
		233 278 311	4.48 4.11 4.04	6.0	0	
2,2-N-7,7-Tetramethyl- (27)	1.11 ± 0.04 9.70 ± 0.1	281 [305]	4.17 [3.98]	13.0	-	
		272 [301]	4.06 [3.96]	-1.0	+	
		223 270 302	4.45 4.04 3.96	7.0	0	
5-Methyl- (30)	1.45 ± 0.08 9.92 ± 0.1	216 272	4.32 4.08	13.0	-	

*) + = Kation, 0 = Neutalmolekül, - = Monoanion
[] Schulter

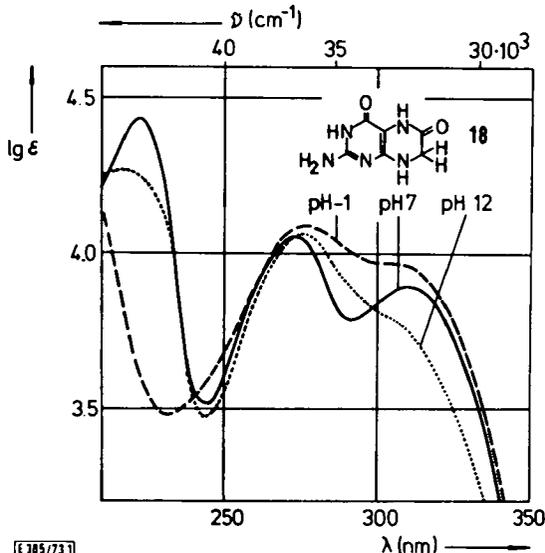


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren des Kations --- (pH -1.0), Neutalmoleküls — (pH 7.0) und Monoanions ···· (pH 12.0) des 7,8-Dihydroxanthopterin (18)

Das Auftreten eines aciden pK_a um 10 bzw. sein Fehlen bei den *N*-3-substituierten Derivaten **19**, **23** und **26** bringt zum Ausdruck, daß lediglich die 3-*N*-H-Funktion im normalen pH-Bereich zur Ionisation gelangt, eine Feststellung, welche im Zusammenhang mit dem Autoxidationsverhalten der 7,8-Dihydroxanthopterine gewisse Bedeutung besitzt.

Da bislang lediglich die Dehydrierung des 7,8-Dihydroxanthopterins (**18**) auf chemischem Wege mittels starken Oxidationsmitteln als Darstellungsmethode¹¹⁾ für das gelbe Schmetterlingspigment Xanthopterin (**35**) beschrieben wurde, haben wir uns jetzt mit der Autoxidation von **18** in Abhängigkeit vom pH näher beschäftigt. Es zeigte sich, daß **18**, welches lediglich formal als Tetrahydropterin-Derivat zu betrachten ist, durch die Gegenwart der Amidfunktion in 5,6-Stellung verständlicherweise die große Oxidationsempfindlichkeit der echten 5,6,7,8-Tetrahydropterine¹²⁻¹⁴⁾ zu einem hohen Maße eingebüßt hat. Während letzterer Verbindungstyp im gesamten pH-Bereich und ganz besonders oberhalb pH 3 der Autoxidation durch Luftsauerstoff unter Bildung verschiedenartiger Oxidationsprodukte unterliegt, ist **18** vergleichsweise bis pH 8–9, dem Gebiet der Monokation-Form und des Neutramoleküls, insofern als relativ stabil anzusehen, als hier aus der spektroskopischen Verfolgung der Oxidation auf eine nur etwa 1–2proz. Veränderung innerhalb von 24 h geschlossen werden kann. Das Monoanion (pH 12; 0.01 *N* NaOH) wird dagegen leichter vom Luftsauerstoff angegriffen und mit einer Halbwertszeit von 5 Tagen zum Xanthopterin (**35**) autoxydiert. Führt man dieselbe Reaktion bei pH 11 in Butylamin-Puffer durch, so stellt man eine zunächst unerwartete starke Beschleunigung des Autoxidationsvorganges fest. Die Halbwertszeit geht unter diesen Bedingungen auf 20 h zurück und liegt damit größenordnungsmäßig gleich wie bei Anwendung von 0.01 *N* NH₃ (pH 10.7). Daß es sich bei dieser Reaktionsbeschleunigung um eine direkte Basenkatalyse durch Ammoniak und primäre Amine handelt, läßt sich aus der Tatsache ableiten, daß in 1 *N* NH₃ (pH 11.9) die Autoxidation von **18** zum Xanthopterin (**35**) mit einer Halbwertszeit von 40 min (Abb. 2) bzw. in 1 *M* CH₃NH₂ mit 35 min abläuft. Bei Verwendung von 1 *M* Dimethylamin- bzw. Triäthylamin-Lösung wird kein katalytischer Effekt festgestellt, und die Autoxidation verläuft mit einer ähnlichen Geschwindigkeit wie in 0.01 *N* NaOH.

Bei entsprechenden Untersuchungen der übrigen 7,8-Dihydroxanthopterine stellten wir fest, daß lediglich das 2,2-Di-*N*-methyl- (**20**) und das 7-Methyl-Derivat (**21**) gleiches Reaktionsverhalten zeigen und in einer ähnlichen raschen Autoxidationsreaktion in 1 *N* NH₃ in 2,2-Di-*N*-methyl bzw. 7-Methylxanthopterin übergehen, während sich die 3-Methyl-Derivate **19**, **23** und **26** sowie das 5-Methyl-7,8-dihydroxanthopterin (**30**) bis zu 2 Tagen als oxidationsstabil erwiesen.

Mit diesen Befunden wird versucht, einen Autoxidationsmechanismus vorzuschlagen, der durch einen elektrophilen Angriff des Sauerstoffs auf das Monoanion in Position 4a zum primären Reaktionsprodukt **31** eingeleitet werden dürfte.

¹¹⁾ G. B. Elion, A. E. Light und G. H. Hitchings, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 741 (1949); A. Albert und H. C. S. Wood, J. Appl. Chem. **2**, 591 (1952).

¹²⁾ A. Bobst und M. Viscontini, Helv. Chim. Acta **49**, 875 (1966).

¹³⁾ M. Viscontini, Fortschr. Chem. Forsch. **9**, 605 (1968).

¹⁴⁾ W. Pfeiderer und R. Mengel, Chem. Ber. **104**, 2293 (1971).

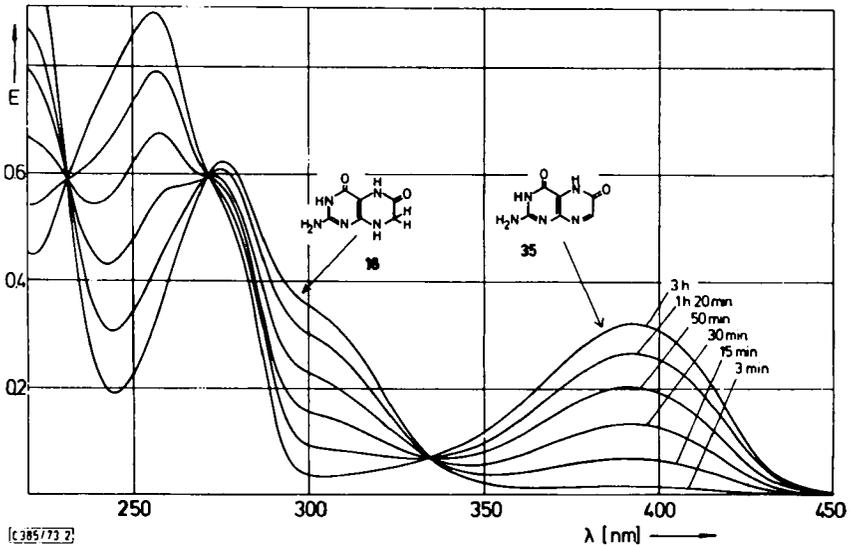
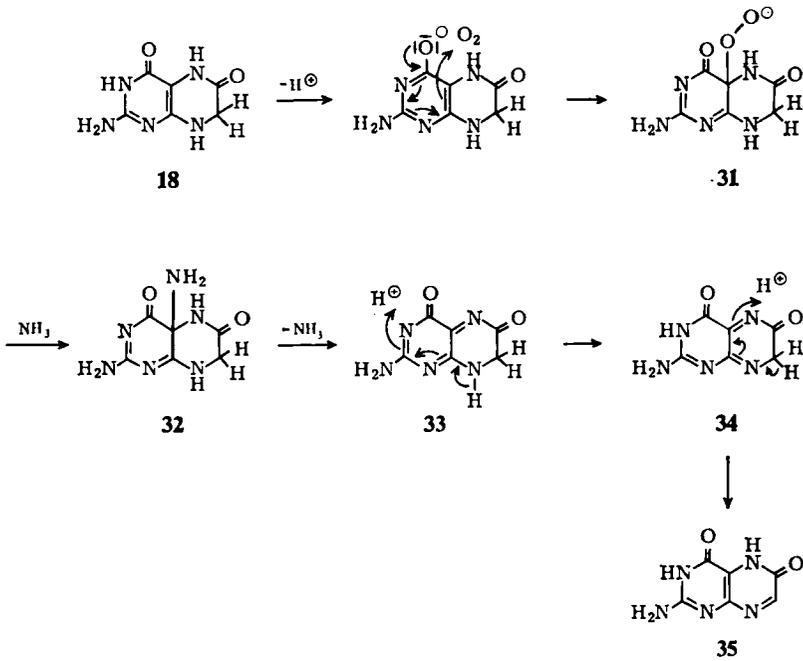
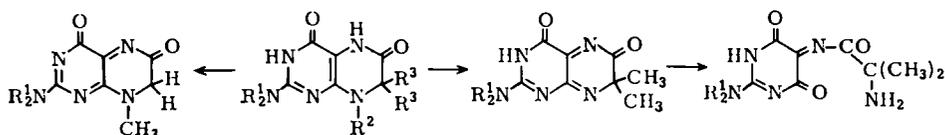


Abb. 2. Autoxidation von 7,8-Dihydroxanthopterin (18) zu Xanthopterin (35) in 1 N NH_3 bei $25^\circ C$ ($c = 1 \text{ mg}/100 \text{ ml}$)

Der katalytische Effekt des Ammoniaks bzw. der primären Amine könnte dann darin beruhen, daß die Peroxyanion-Funktion in 31 durch ein neutrales Molekül nucleophil zu 32 verdrängt wird (S_N2), während eine Substitution durch OH^- -Ionen elektrostatisch und durch sekundäre sowie tertiäre Amine sterisch verhindert würde. 32 müßte sich dann unter NH_3 -

Eliminierung über **33**, das formal dem chinoiden Zwischenprodukt der 5,6,7,8-Tetrahydropterin-Oxidation^{13,15-17}) entspricht, unter zweifacher Prototropie der 8-N-H- bzw. 7-C-H-Gruppierung zum Xanthopterin (**35**) stabilisieren. Weitere Versuche sind notwendig, um diese Vermutungen zu belegen und z.B. einen radikalischen Autoxidationsmechanismus auszuschließen.

Untersucht man entsprechend die Autoxidation der N-8-blockierten 7,8-Dihydroxanthopterine **22** und **24** einerseits bzw. 7,7-Dimethyl-Derivate **25** und **27** andererseits in 1 N NH₃, so beobachtet man ebenfalls eine rasche spektroskopische Veränderung der Ausgangssubstanzen. In **22** bzw. **24** läßt sich aus der spektroskopischen Verfolgung der Reaktion die bevorzugte Entstehung zunächst je eines Umsetzungsproduktes erkennen, das durch die langwellige Absorption mit allerdings niedriger Extinktion im Bereich von 400 nm charakteri-



	R ¹		R ¹	R ²	R ³		R ¹		R ¹	
36	H	22	H	CH ₃	H	38	H		40	H
37	CH ₃	24	CH ₃	CH ₃	H	39	CH ₃		41	CH ₃
		25	H	H	CH ₃					
		27	CH ₃	H	CH ₃					

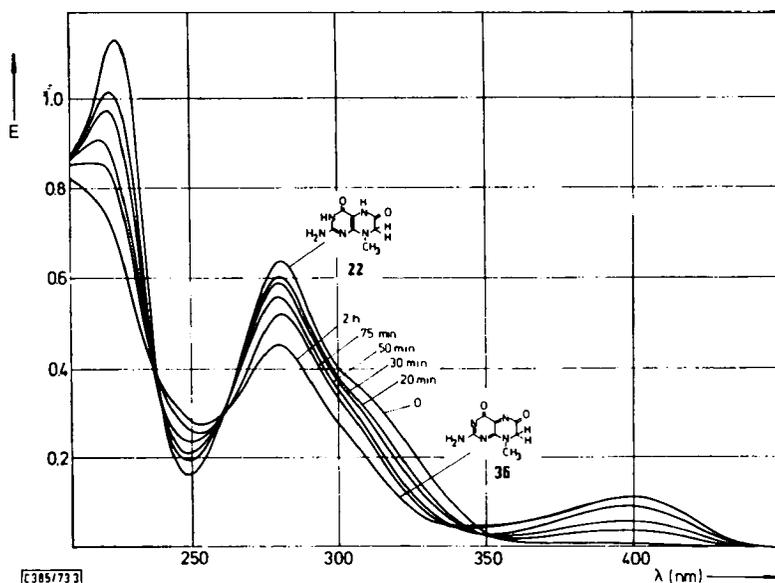


Abb. 3. Kinetik der Luftoxidation von 8-Methyl-7,8-dihydroxanthopterin (**22**) in 1 N NH₃ bei 25°C ($c = 1 \text{ mg}/100 \text{ ml}$)

¹⁵) D. J. Vonderschmitt und K. G. Scrimgeour, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **28**, 302 (1967).

¹⁶) M. C. Archer und K. G. Scrimgeour, *Can. J. Biochem.* **48**, 278 (1970).

¹⁷) M. C. Archer, D. J. Vonderschmitt und K. G. Scrimgeour, *Can. J. Biochem.* **50**, 1174 (1972).

siert ist. Da diese Substanzen nicht sehr stabil sind und sich rasch weiter verändern, nehmen wir an, daß hier zunächst die chinoiden Formen **36** und **37**, die im Falle von **18**, **20** und **21** durch die Möglichkeit zur raschen tautomeren Stabilisierung nicht gesehen werden können, spektroskopisch in Erscheinung treten, dann aber einem weiteren, bis jetzt noch nicht näher untersuchten hydrolytischen Abbau unter Pyrimidin- bzw. Pyrazinringöffnung unterliegen.

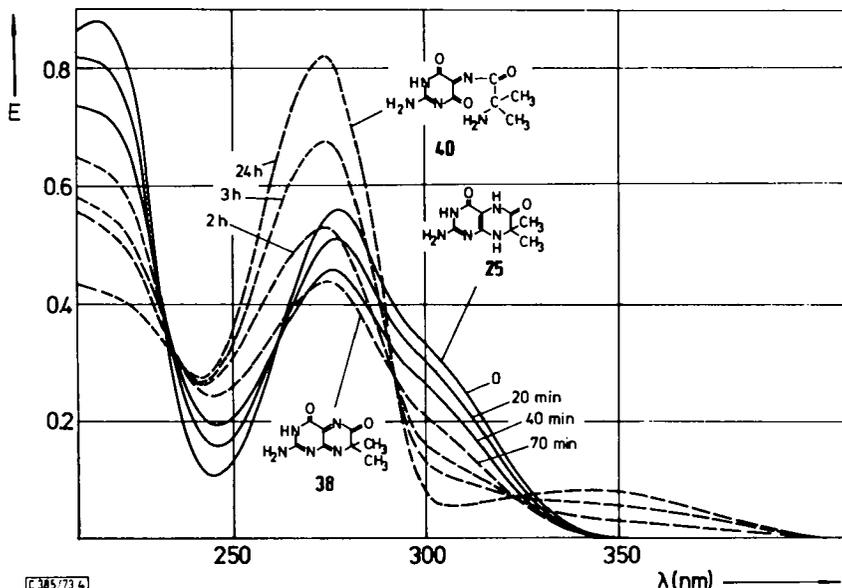


Abb. 4. Kinetik der Luftoxidation von 7,7-Dimethyl-7,8-dihydroxanthopterin (**25**) in 1 N NH_3 bei 25°C ($c = 1 \text{ mg}/100 \text{ ml}$)

In der 7,7-Dimethyl-7,8-dihydroxanthopterin-Reihe führt die Autoxidation ebenfalls zu zeitweise stabilen Zwischenprodukten (Abb. 4), bei denen es sich nach ca. 70 min aufgrund der Spektrencharakteristik um die Strukturen **38** bzw. **39** und nach 24 h vermutlich unter Ringöffnung um **40** bzw. **41** handeln dürfte. Bei längerem Stehenlassen in alkalischem Medium findet dann wiederum ein tiefergreifender Abbau statt.

Mein Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und den chem.-techn. Assistentinnen Fräulein *M. Schraner* für geschickte experimentelle Hilfe bzw. Frau *M. Bischler* für die Bestimmung der physikalischen Daten.

Experimenteller Teil

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit einem Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 15, der Firma Varian Associates. Reinheitsprüfungen wurden papier- und dünn-schichtchromatographisch durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

N-(2-Amino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)glycin-äthylester (**8**)^{18,19}: 1.9 g 2-Amino-4-chlor-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (**1**)²⁰ werden in 15 ml Dimethylformamid

¹⁸) A. Stuart, D. W. West und H. C. S. Wood, J. Chem. Soc. 1964, 4769.

¹⁹) H. Zondler, H. S. Forrest und J. M. Lagowski, J. Heterocycl. Chem. 4, 12 (1967).

²⁰) W. Pfeleiderer und H. Walter, Liebigs Ann. Chem. 677, 113 (1964).

mit 5 g Glycin-äthylester (4)²¹⁾ 12 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend erhitzt man 1 h im siedenden Wasserbad, verdünnt mit 20 ml Wasser und sammelt nach Abkühlen den Niederschlag. Durch Umkristallisation aus Wasser erhält man 1.93 g (75 %) farblose Kristalle vom Schmp. > 350°C (Lit.¹⁸⁾ 360–370°C, Zers.).

C₈H₁₁N₅O₅ (257.2) Ber. C 37.35 H 4.31 N 27.23 Gef. C 37.28 H 4.25 N 27.41

N-(2-Amino-1-methyl-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)glycin-äthylester (9)¹⁹⁾: 3.0 g 2-Amino-4-chlor-1-methyl-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (2)²⁰⁾ werden in 7 ml DMF unter leichtem Erwärmen gelöst. Dazu gibt man 6 ml Glycin-äthylester (4)²¹⁾, rührt über Nacht bei Raumtemp., erhitzt anschließend noch 1.5 h auf dem siedenden Wasserbad und versetzt dann mit 20 ml Wasser. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt (3.05 g). Aus 450 ml Methanol erhält man 2.5 g (63 %) farblose Nadeln vom Schmp. 212–214°C (Lit.¹⁹⁾ 192°C).

C₉H₁₃N₅O₅ (271.2) Ber. C 39.85 H 4.83 N 25.82 Gef. C 39.97 H 4.88 N 25.88

N-(2-Dimethylamino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)glycin-äthylester (10): 1.25 g 4-Chlor-2-dimethylamino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (3)²²⁾ werden in 8 ml DMF durch leichtes Erwärmen gelöst. Man gibt 2 ml Glycin-äthylester (4)²¹⁾ zu, läßt 16 h bei Raumtemp. stehen, erhitzt dann 2 h auf dem siedenden Wasserbad, verdünnt mit 20 ml Wasser und saugt den Niederschlag ab (1.5 g). Umkristallisation aus 250 ml Wasser ergibt 1.2 g (74 %) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 264–265°C (Zers.).

C₁₀H₁₅N₅O₅ (285.3) Ber. C 42.10 H 5.30 N 24.55 Gef. C 42.01 H 5.33 N 24.77

N-(2-Amino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)alanin-äthylester (11): Zur Suspension von 2.0 g 1²⁰⁾ in 10 ml DMF gibt man 2.5 ml Alanin-äthylester (5), erhitzt 1 h auf 100°C, gießt anschließend in 20 ml Wasser, läßt abkühlen und saugt den Niederschlag ab (2.9 g). Aus 200 ml Äthanol/100 ml Wasser 2.3 g (81 %) cremefarbene Nadeln vom Schmp. 250°C (Zers.).

C₉H₁₃N₅O₅ (271.2) Ber. C 39.85 H 4.83 N 25.82 Gef. C 39.90 H 4.72 N 25.54

N-(2-Amino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)sarkosin-äthylester (12)¹⁹⁾: 2.0 g 1²⁰⁾ werden in 10 ml DMF suspendiert und mit 2.5 g Sarkosin-äthylester (6)²³⁾ versetzt, wobei unter Erwärmen Auflösung eintritt. Man läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen, verdünnt mit 20 ml Wasser und sammelt dann den abgeschiedenen Niederschlag (1.5 g). Umkristallisation aus 300 ml Äthanol liefert nach partiellem Einengen 1.19 g (42 %) gelbliche Kristalle vom Schmp. 203°C (Lit.¹⁹⁾ 203–204°C).

C₉H₁₃N₅O₅ (271.2) Ber. C 39.85 H 4.83 N 25.82 Gef. C 40.01 H 4.83 N 25.82

N-(2-Amino-1-methyl-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)sarkosin-äthylester (13): 2.0 g 2²⁰⁾ werden wie vorstehend mit 2.3 g Sarkosin-äthylester (6)²³⁾ in 10 ml DMF umgesetzt. Man verdünnt mit 20 ml Wasser, rotiert dann zur Trockne ein und behandelt den Rückstand mit wenig Wasser. Nach Reiben mit einem Glasstab tritt Kristallisation ein. Der Niederschlag wird scharf abgesaugt und i. Vak. bei 50–60°C getrocknet (1.9 g). Umkristallisation aus 80 ml Wasser ergibt 1.75 g (59 %) gelbe Nadeln vom Schmp. 75–77°C.

C₁₀H₁₅N₅O₅·H₂O (303.3) Ber. C 39.60 H 5.65 N 23.09 Gef. C 39.88 H 5.53 N 22.69

N-(2-Dimethylamino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)sarkosin-äthylester (14): Zu 2.2 g 3²²⁾ in 6 ml DMF werden 2.4 g Sarkosin-äthylester (6)²³⁾ gegeben. Unter Gelbfärbung

²¹⁾ Houben-Weyl-Müller, Methoden der organ. Chemie, Bd. 11/2, S. 269, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

²²⁾ W. Pfeleiderer und G. Nübel, Chem. Ber. 95, 1615 (1962).

²³⁾ E. Fischer, Ber. Deut. Chem. Ges. 34, 452 (1901).

tritt starke Erwärmung ein, und beim Abkühlen scheidet sich ein dicker Kristallbrei ab. Man läßt über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab (2.2 g) und gewinnt durch Verdünnen des Filtrats mit Äthanol eine zweite Fraktion (0.3 g). Durch Umkristallisation aus Äthanol erhält man 2.1 g (70%) gelbe Nadeln vom Schmp. 207°C.

$C_{11}H_{17}N_5O_5$ (299.3) Ber. C 44.14 H 5.73 N 23.40 Gef. C 43.93 H 5.62 N 23.33

N-(2-Amino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)- α -aminoisobuttersäure-äthylester (15)¹⁸⁾

α -Aminoisobuttersäure-äthylester (7): In die Suspension von 10 g α -Aminoisobuttersäure in 50 ml absol. Äthanol wird ohne Kühlung bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet. Man kocht 5 h unter Rückfluß, wobei Auflösung eintritt, rotiert ein und nimmt den Rückstand in 30 ml Chloroform durch leichtes Erwärmen auf. Anschließend gießt man unter Rühren langsam in 200 ml eisgekühltes ammoniakgesättigtes Chloroform und saugt nach 30 min vom abgeschiedenen Ammoniumchlorid ab. Es wird am Rotationsverdampfer bei 25°C zum Sirup eingengt und der Rückstand im Wasserstrahlvak. destilliert. Nach einem kleinen Vorlauf erhält man bei 44°C/15 Torr 8.0 g des Esters.

Die Suspension von 2.0 g 1²⁰⁾ in 10 ml DMF wird mit 3 ml 7 1 h unter Rühren auf 100°C erhitzt. Es tritt Auflösung und anschließend Abscheidung eines gelben Niederschlages ein. Man verdünnt mit 20 ml Wasser, läßt abkühlen und sammelt die Kristalle (1.8 g). Umkristallisation aus 400 ml Äthanol mit Einengen auf 50 ml liefert 1.8 g (63%) farblose Kristalle vom Schmp. 238°C (Zers.) (Lit.¹⁸⁾ 247–249°C).

$C_{10}H_{15}N_5O_5 \cdot H_2O$ (303.3) Ber. C 39.60 H 5.65 N 23.09 Gef. C 39.87 H 5.43 N 23.37

N-(2-Amino-1-methyl-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)- α -aminoisobuttersäure-äthylester (16)²⁴⁾; 2.0 g 2²⁰⁾ werden in 5 ml DMF mit 4 ml 7 15 min im siedenden Wasserbad erhitzt. Man verdünnt mit 20 ml Wasser, läßt abkühlen und sammelt den Niederschlag (2.5 g). Umkristallisation aus 50 ml Wasser ergibt 1.9 g (60%) gelbe Kristalle vom Schmp. 142°C (Lit.²⁴⁾ 141–142°C).

$C_{11}H_{17}N_5O_5 \cdot H_2O$ (317.3) Ber. C 41.64 H 6.04 N 22.07 Gef. C 41.50 H 6.10 N 22.21

N-(2-Dimethylamino-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)- α -aminoisobuttersäure-äthylester (17): 1.5 g 3²²⁾ werden in 3 ml DMF mit 1.5 ml 7 15 min im siedenden Wasserbad erwärmt. Man verdünnt mit 10 ml Wasser, läßt abkühlen und sammelt den Niederschlag (1.8 g). Umkristallisation aus Wasser ergibt 1.6 g (74%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 232–234°C.

$C_{12}H_{19}N_5O_5$ (313.3) Ber. C 46.00 H 6.11 N 22.35 Gef. C 45.86 H 5.99 N 22.39

7,8-Dihydroxanthopterin (18)^{11,18,19)}: 2.6 g 8 werden in einem Gemisch von 50 ml Wasser, 10 ml 1 N NaOH und 20 ml Methanol mit Raney-Nickel/Wasserstoff in der Schüttelente über Nacht hydriert. Die Hydrierung kommt nach Aufnahme der theor. Menge H₂ zum Stillstand. Man erwärmt, filtriert vom Katalysator ab und säuert mit Essigsäure an. Nach Abkühlen wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt. Zur Reinigung löst man in verd. Natronlauge, behandelt mit Aktivkohle, filtriert und tropft heiß in kochende verd. Essigsäure ein, wobei sich 1.43 g (79%) hellgelbliche Kristalle vom Schmp. >350°C abscheiden.

$C_6H_7N_5O_2$ (181.2) Ber. C 39.78 H 3.89 N 38.66 Gef. C 39.24 H 3.85 N 39.06

3-Methyl-7,8-dihydroxanthopterin (19)¹⁹⁾: 0.30 g 9 werden in 50 ml Wasser suspendiert und mit Raney-Nickel/Wasserstoff in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (3 d) wird der abgeschiedene Niederschlag durch Zugabe von Wasser und Erhitzen gelöst. Vom Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat auf ca. 50 ml eingengt, nach

²⁴⁾ W. Pfeleiderer, E. Bühler und D. Schmidt, Chem. Ber. **101**, 3794 (1968).

Abkühlen der Niederschlag gesammelt (0.055 g) und aus 200 ml Wasser umkristallisiert: 0.035 g (16%) farblose Nadeln vom Schmp. $>350^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ (195.2) Ber. C 43.07 H 4.65 N 35.89 Gef. C 43.22 H 4.67 N 35.86

2,2-Di-N-methyl-7,8-dihydroxanthopterin (20): 0.90 g **10** werden in 50 ml Wasser/50 ml Äthanol suspendiert und mit Raney-Nickel/Wasserstoff 36 h in der Schüttelente hydriert. Man verdünnt mit 400 ml Wasser, erhitzt zum Sieden und löst den Niederschlag durch Zugabe von verd. Natronlauge. Nach Filtrieren vom Katalysator wird mit Essigsäure angesäuert, auf ein kleineres Volumen eingeeengt und dann der abgeschiedene Niederschlag gesammelt (0.59 g). Aus Wasser 0.30 g (46%) gelbliche Kristalle vom Schmp. $>350^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (209.2) Ber. C 45.93 H 5.30 N 33.48 Gef. C 45.75 H 5.16 N 33.36

7-Methyl-7,8-dihydroxanthopterin (21): 0.39 g **11** werden in 50 ml Wasser mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente hydriert. Nach 4 Tagen kommt die Reduktion zum Stillstand. Man verdünnt mit 200 ml Wasser, erhitzt zum Sieden und filtriert heiß vom Katalysator ab. Das Raney-Nickel wird noch je einmal mit 200 bzw. 100 ml Wasser ausgekocht, die vereinigten Filtrate werden zur Trockne eingeeengt, und der Rückstand wird durch Lösen in verd. Natronlauge und Ansäuern in der Wärme mit Essigsäure gereinigt. Es scheiden sich 0.07 g (ca. 23%) farblose Kristalle vom Schmp. $>360^{\circ}\text{C}$ ab.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (213.2) Ber. C 39.43 H 5.20 N 32.85 Gef. C 39.47 H 5.24 N 32.99

8-Methyl-7,8-dihydroxanthopterin (22)¹⁹⁾: 0.50 g **12** werden in 50 ml Wasser/30 ml Äthanol suspendiert und dann mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente hydriert. Die gelbe Lösung entfärbt sich, und ein farbloser Niederschlag kommt zur Abscheidung. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird mit etwas Wasser verdünnt und dann zum Sieden erhitzt, bis Lösung eingetreten ist. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat auf ein kleineres Volumen eingeeengt. Der Niederschlag (0.29 g) gibt aus 55 ml Wasser 0.25 g (70%) farblose Kristalle vom Schmp. $>320^{\circ}\text{C}$ (Lit.¹⁹⁾ $>350^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ (195.2) Ber. C 43.07 H 4.65 N 35.89 Gef. C 43.00 H 4.62 N 35.80

3,8-Dimethyl-7,8-dihydroxanthopterin (23): 0.50 g **13** werden in 25 ml Wasser/25 ml Methanol mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente hydriert. Nach ca. 6 h hat sich die gelbe Lösung entfärbt, und ein farbloser Niederschlag scheidet sich ab. Man verdünnt mit 600 ml Wasser, kocht auf, filtriert vom Katalysator und läßt abkühlen. Es scheiden sich 0.26 g farblose Kristalle ab, durch Einengen erhält man weitere 0.03 g. Umkristallisation aus 500 ml Wasser liefert 0.25 g (73%) farblose Kristalle vom Schmp. $>350^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (209.2) Ber. C 45.93 H 5.30 N 33.48 Gef. C 45.33 H 5.29 N 33.25

2,2-N-8-Trimethyl-7,8-dihydroxanthopterin (24): 3.0 g **14** werden in 100 ml Methanol mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der abgeschiedene Niederschlag mit dem Katalysator abgesaugt. Die Masse wird mit Wasser aufgekocht, etwas verd. Lauge bis zur Lösung zugegeben und dann erneut filtriert. Man säuert heiß mit Essigsäure an, wobei sich 1.6 g (72%) gelbliche Kristalle vom Schmp. $>340^{\circ}\text{C}$ (ab 300°C Braunfärbung) abscheiden.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ (223.2) Ber. C 48.42 H 5.87 N 31.38 Gef. C 48.41 H 5.80 N 31.08

7,7-Dimethyl-7,8-dihydroxanthopterin (25)¹⁸⁾: 0.50 g **15** werden in 25 ml Wasser/25 ml Äthanol mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Reduktion wird mit 400 ml Wasser verdünnt, zum Sieden erhitzt und vom Katalysator abfiltriert. Man engt auf ca. 20 ml ein, sammelt den Niederschlag (0.12 g) und erhält nach Umkristallisation aus 40 ml Wasser 0.08 g (ca. 23%) gelbliche Nadeln vom Schmp. $>350^{\circ}\text{C}$ (Lit.¹⁸⁾ $>320^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (209.2) Ber. C 45.93 H 5.30 N 33.48 Gef. C 46.23 H 5.30 N 33.24

*3,7,7-Trimethyl-7,8-dihydroxanthopterin (26)*²⁴⁾: 0.50 g **16** werden in 50 ml Wasser mit Raney-Nickel/H₂ in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Reduktion wird mit 600 ml Wasser verdünnt, zum Sieden erhitzt und vom Katalysator abfiltriert. Durch Einengen des Filtrates auf ca. 50 ml gewinnt man 0.2 g Niederschlag. Umkristallisation aus 70 ml Wasser ergibt 0.16 g (45 %) farblose Plättchen vom Schmp. > 350°C (Lit.²⁴⁾ 375–380°C, Zers.).

C₉H₁₃N₅O₂ (223.2) Ber. C 48.42 H 5.87 N 31.38 Gef. C 48.66 H 5.74 N 31.89

2,2-N-7,7-Tetramethyl-7,8-dihydroxanthopterin (27): 0.50 g **17** werden in 25 ml Wasser/25 ml Äthanol mit Raney-Nickel/Wasserstoff in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird mit 400 ml Wasser verdünnt, zum Sieden erhitzt und vom Katalysator abfiltriert. Durch Einengen auf ein kleines Volumen scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab (0.11 g). Umkristallisation aus 120 ml Wasser ergibt 0.071 g (19 %) farblose Kristalle vom Schmp. 325–330°C (ab 290°C langsame Zersetzung).

C₁₀H₁₅N₅O₂ (237.3) Ber. C 45.93 H 5.30 N 33.48 Gef. C 46.23 H 5.30 N 33.24

5-Methyl-7,8-dihydroxanthopterin (30): 0.10 g 5-Methylxanthopterin (**29**)⁹⁾ werden in 50 ml Wasser suspendiert und nach Zugabe von 0.1 g PtO₂ in der Schüttelente mit Wasserstoff hydriert. Nach 3 h kommt die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand und das Hydrierungsprodukt zur Abscheidung. Man erwärmt die Reaktionsmischung bis zur Lösung, filtriert vom Katalysator ab und kühlt das Filtrat im Eisschrank, wobei sich farblose Kristalle (0.05 g) abscheiden. Umkristallisation aus 35 ml Wasser ergibt 0.028 g (28 %) farblose Nadeln vom Schmp. ab 310°C (Zers.).

C₇H₉N₅O₂ (195.2) Ber. C 43.07 H 4.65 N 35.89 Gef. C 42.91 H 4.68 N 35.80

[385/73]