

Pteridine, LXI¹⁾

Synthese und Eigenschaften von Thiolumazinen

Hans-Jörg Schneider *) und Wolfgang Pfeleiderer *

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

Eingegangen am 21. Mai 1974

Die Synthese einer Reihe von 4-Oxo-2-thioxo-(5–13) und 2,4-Dithioxotetrahydropteridinen (14–16) sowie entsprechender 2-Methylthio-Derivate 20–28 bzw. 33–35 wird beschrieben. Die Strukturen und Tautomerieverhältnisse werden auf der Basis der pK_a -Werte und UV-Spektren diskutiert. Die im Pyrimidinteil der Moleküle lokalisierten funktionellen Gruppen bevorzugen die energetisch begünstigten Amid- bzw. Thioamid-Formen. Die UV-Spektren der Kationen zeichnen sich mit Ausnahme von 33–35 durch eine Bathochromie der langwelligen Bande aus, was für eine *N*-8-Protonierung spricht.

Pteridines, LXI¹⁾

Synthesis and Properties of Thiolumazines

The syntheses of various 4-oxo-2-thioxo-(5–13) and 2,4-dithioxotetrahydropteridines (14–16) as well as the corresponding 2-methylthio derivatives 20–28 resp. 33–35 are described. The structures and the tautomeric behaviour are discussed on the basis of pK_a values and u. v. spectra. Amide and thioamide groups prefer these tautomeric forms for energetic reasons. The u. v. spectra of the cations with the exception of 33–35 show a bathochromic shift of the longwave band due to *N*-8 protonation.

Den Thiopteridinen wurde bislang recht wenig Aufmerksamkeit gewidmet, was vermutlich damit zusammenhängt, daß lediglich ein schwefelhaltiges Pteridin-Derivat, das von Koschara²⁾ entdeckte und von Goto und Mitarbeitern^{3,4)} durch Synthese strukturell bestätigte Urothion, in der Natur aufgefunden wurde. Da es bis jetzt keine systematischen Untersuchungen auf diesem Gebiet gibt sondern lediglich vereinzelt publizierte Arbeiten unterschiedlicher Zielsetzung^{5–19)} bekannt geworden sind, haben wir uns zunächst mit Synthese und Klärung der Tautomerieverhältnisse von 2-Thiolumazinen sowie einigen 2,4-Dithio-Derivaten beschäftigt.

Für die Herstellung dieser Substanzen haben wir in erster Linie die Isay-Reaktion²⁰⁾ gewählt, die im Prinzip in der Kondensation eines 4,5-Diaminopyrimidins mit einer 1,2-Dicarbonyl-Verbindung besteht.

*) Teil der Dissertation H. J. Schneider, Univ. Stuttgart 1969.

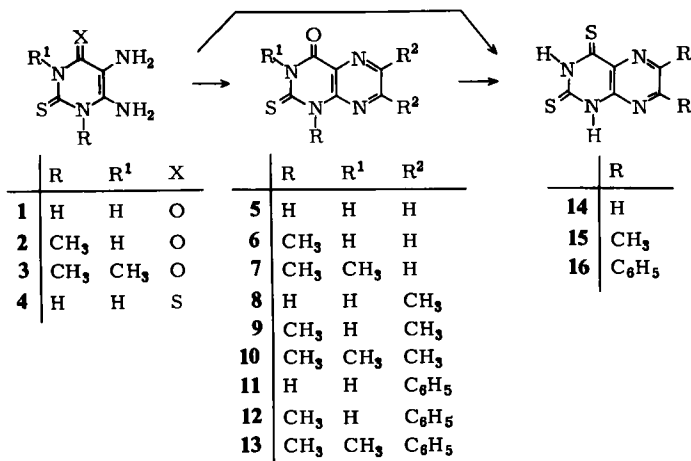
1) LX. Mitteil.: W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 107, 785 (1974).

2) W. Koschara, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 263, 78 (1940); 279, 44 (1943); 277, 284 (1943).

3) M. Goto, A. Sakurai, K. Ohta und H. Yamakami, J. Biochem. 65, 611 (1969).

4) A. Sakurai und M. Goto, J. Biochem. 65, 755 (1969).

Die Ausgangspyrimidine 1–3, 17 und 18 wurden nach bekannten Verfahren, im Sinne einer Traube-Synthese, aus den entsprechenden 5-Nitroso-Derivaten durch Reduktion dargestellt und dann der säurekatalysierten Kondensation mit Glyoxal, Diacetyl und Benzil zu 5–13 bzw. 20–25 unterworfen.



Die 1-Methyl-2-methylthio-4-oxodihydropteridine 33–35 stammen aus entsprechenden Kondensationsreaktionen mit 4,5-Diamino-3-methyl-2-methylthio-6-oxodihydropyrimidin (32), das nicht in Substanz isoliert, sondern ausgehend von 4-Amino-3-methyl-2-thiouracil (29) durch Methylierung und Nitrosierung über 30 bzw. 31 zugänglich gemacht wurde. Für die Gewinnung der 2,4-Dithio- (14–16) und 2-Methylthio-4-thiopteridin-Derivate (26–28) eignet sich sowohl die direkte Schwefelung der entsprechenden 4-Oxidihydropteridine mittels P₄S₁₀ in Pyridin als auch die Kondensation zunächst geschwefelter 4,5-Diamino-6-oxodihydropyrimidine (4, 19) in bekannter Weise.

5) R. R. Robinson und M. T. Tomlinson, J. Chem. Soc. 1935, 467.

6) M. Polonovski, M. Pesson und R. Viellefosse, Bull. Soc. Chim. France 12, 78 (1945).

7) M. Polonovski, S. Guinand, M. Pesson und R. Viellefosse, Bull. Soc. Chim. France 12, 924 (1945).

8) E. C. Taylor, J. A. Carbon und D. R. Hoff, J. Amer. Chem. Soc. 75, 1904 (1953).

9) K. J. Dille und B. E. Christensen, J. Amer. Chem. Soc. 76, 5087 (1954).

10) E. C. Taylor, R. B. Garland und C. F. Howell, J. Amer. Chem. Soc. 78, 210 (1956).

11) J. W. Daly und B. E. Christensen, J. Amer. Chem. Soc. 78, 225 (1956).

12) W. R. Boon und B. Bratt, J. Chem. Soc. 1957, 2159.

13) J. J. Cormack und H. G. Mautner, J. Org. Chem. 29, 3370 (1964).

14) C. H. Baranov, T. E. Gorizdra und O. N. Gerasimenko, Fiziol. Aktiv. Veshchestva, Akad. Nauk Ukr. SSR, Respub. Mezhdvedom. Sb. 1966, 24 [C. A. 67, 21 891 (1967)].

15) A. P. Grishchuk, C. H. Baranov, T. E. Gorizdra und I. D. Komaritsa, Zh. Prikl. Khim. 40, 1389 (1967) [C. A. 67, 116869 (1967)].

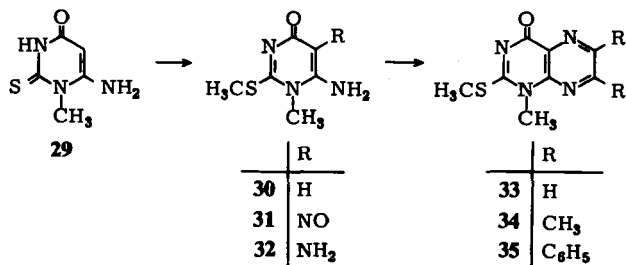
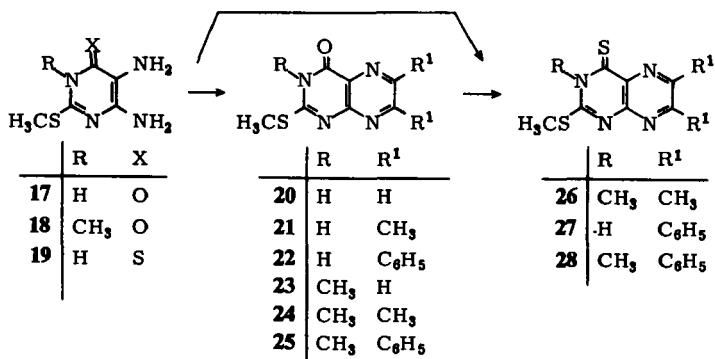
16) A. Albert und J. J. Cormack, J. Chem. Soc. C 1968, 63.

17) Z. Neiman und F. Bergmann, J. Chem. Soc. C 1969, 114.

18) T. E. Gorizdra, Khim. Geterotsikl. Soedin. 5, 908 (1969) [C. A. 72, 111 423 (1970)].

19) W. W. Parish und H. S. Broadbent, J. Heterocycl. Chem. 8, 527 (1971).

20) O. Isay, Ber. Deut. Chem. Ges. 39, 2501 (1906); A. Albert, Quart. Rev. 6, 225 (1952).



Beim Vergleich der physikalischen Eigenschaften der Thiolumazine mit den entsprechenden Sauerstoff-Derivaten fällt zunächst die erwartete geringere Löslichkeit in Wasser sowie die zum Teil recht beträchtlichen Abweichungen in den Schmelzpunkten zu den schon bekannten Vertretern auf. Wir nehmen an, daß es sich bei früheren Darstellungen der mitunter nur recht schwierig zu reinigenden Verbindungen entweder um nicht ganz einheitliche Materialien gehandelt hat oder aber, daß die Diskrepanzen auf unterschiedlichen Aufheizgeschwindigkeiten bei der Schmelzpunktbestimmung basieren. Wir stellten nämlich fest, daß z. B. das 6,7-Diphenyl-2-thioxo-4-oxotetrahydropteridin (11) ein ganz ungewöhnliches Schmelzverhalten aufweist, wenn man langsam aufheizt. Die Substanz zeigt nach leichtem Sintern ab 166°C zunächst einen ersten Schmelzpunkt bei 180°C, der uns so tief erschien, daß das Erhitzen fortgesetzt wurde. Bei 203°C tritt dann auch wieder Verfestigung ein und die Substanz zeigt schließlich einen 2. Schmelzpunkt bei 244°C. Da die Substanz selbst nach Trocknen bei 120°C im Hochvakuum das gleiche Verhalten zeigt und auch die Elementaranalyse keine Anzeichen von Kristallwasser oder -alkohol erkennen läßt, liegt hier möglicherweise eine Modifikationsumwandlung vor, die in erster Linie durch den Schwefelgehalt der Substanz bedingt sein dürfte.

Die Charakterisierung der Thiolumazine haben wir durch die spektrophotometrische Bestimmung²¹⁾ der pK_a -Werte und der hierauf basierenden UV-Spektren vorgenommen (Tab. 1).

²¹⁾ A. Albert und E. P. Serjeant, *Ionization Constants of Acids and Bases*, S. 69, Methuen & Co. Ltd., London 1962.

Tab. 1. Physikalische Daten von Thiolumazinen

-pteridin	pK-Werte ^{a)} in H ₂ O 20°C	λ_{\max} (nm)	UV-Absorptionsspektren ^{a)}	lg ϵ	pH-Wert	Molekülart ^{b)}
2,4-Dioxotetrahydro-	7,95 ± 0,03	228 236 269 346	3,97 4,03 3,98	4,03 3,86	5,8	0
6,7-Dimethyl-2,4-dioxo- tetrahydro-	-1,32 ± 0,04 8,40 ± 0,04 13,39 ± 0,01	233 347 208 245 327 215 236 272 348 [365] 254 366	4,15 3,98 4,27 3,93 4,01 4,20 4,13 3,86 [3,79] 4,33 3,91	3,86 3,71 3,98 4,01 3,86 [3,79] 3,91	10,0 -3,5 6,0 11,0 14,0	- + 0 - -
2,4-Dioxo-6,7-diphenyl- tetrahydro-	8,09 ± 0,05	220 272 361 [220] 228 376	4,43 4,16 4,17 [4,41] 4,30 4,06	4,16 4,17 4,30 4,06	5,0 11,0	0 -
4-Oxo-2-thioxotetra- hydro- (5)	6,48 ± 0,08 11,90 ± 0,04	284 346 223 [238] 306 366 287 378	4,41 3,95 4,03 [3,90] 4,37 3,79 4,35 3,89	4,41 3,95 4,37 3,79 4,35 3,89	2,0 9,0 14,0	0 - -
1-Methyl-4-oxo-2-thioxo- tetrahydro- (6)	8,25 ± 0,03	284 344 273 355	4,37 3,96 4,24 4,05	4,37 3,96 4,24 4,05	6,0 11,0	0 -
1,3-Dimethyl-4-oxo-2- thioxotetrahydro- (7)	-2,56 ± 0,02	[247] 257 295 404 227 283 349	4,07 4,31 3,74 3,93 4,38 3,96	4,07 4,31 3,74 4,38 3,96	-5,0 3,0	+ 0
6,7-Dimethyl-4-oxo-2- thioxotetrahydro- (8)	6,70 ± 0,03 12,80 ± 0,05	229 258 296 380 240 288 346 224 243 306 361 253 284 373	3,84 3,69 4,41 4,06 4,04 4,02 4,39 3,86 4,06 4,34 3,96	3,99 4,37 3,83 3,69 4,41 4,06 4,02 4,39 3,86 4,06 4,34 3,96	-4,0 4,0 9,0 14,0	+ 0 - -
1,6,7-Trimethyl-4-oxo-2- thioxotetrahydro- (9)	8,51 ± 0,05	242 289 345 223 273 353	4,16 4,38 3,89 3,85 4,36 4,05	4,36 4,05 4,32 4,14	6,0 11,0	0 -
1,3,6,7-Tetramethyl-4- oxo-2-thioxotetrahydro- (10)	-1,47 ± 0,03	[247] 266 297 393 227 289 349	4,16 4,38 3,89 4,02	4,16 4,38 4,39 4,10	-3,5 2,0	+ 0
4-Oxo-6,7-diphenyl-2- thioxotetrahydro- (11)	6,45 ± 0,03 12,22 ± 0,03	[283] 345 380 265 321 390 [250] 299 400	[4,28] 4,46 4,25 4,14 4,54 4,15 [4,19] 4,44	[4,28] 4,46 4,25 4,14 4,54 4,15 [4,19] 4,44	2,0 9,0 14,0	0 - -

Tab. 1 (Fortsetzung)

-pteridin	pK-Wert ^{a)} in H ₂ O 20°C	λ_{\max} (nm)	UV-Absorptionsspektren ^{a)}	lg ϵ	pH-Wert	Molekülart ^{b)}
1-Methyl-4-oxo-6,7-diphenyl-2-thioxotetrahydro- (12)	8.31 ± 0.05	[285] 306 378 252 290 383	4.23 4.44 4.24 4.29 4.40 4.30	[4.29] 4.44 4.24 4.40 4.30	6.0 11.0	0 —
1,3-Dimethyl-4-oxo-6,7-diphenyl-2-thioxotetrahydro- (13)	— 3.46 ± 0.04	242 259 313 444 [288] 307 383	4.27 4.40 4.19 [4.40] 4.45 4.28	4.29 4.06 [4.04] 4.32 3.79 3.82 4.18 3.96 [3.92]	— 5.0 1.0	+ 0
2,4-Dithioxotetrahydro- (14)	5.68 ± 0.03, 11.09 ± 0.07	242 [266] 316 359 418 253 303 377 [400]	4.09 4.24 4.18 3.96 4.18 4.28 [4.03] 4.09 4.06 4.22 4.35 3.93 4.29 4.06 [4.04]	4.29 4.06 [4.04] 4.32 3.79 3.82 4.18 3.96 [3.92]	2.0 9.0 13.0	0 — —
6,7-Dimethyl-2,4-dithioxotetrahydro- (15)	5.83 ± 0.06 11.45 ± 0.02	275 300 [361] 390 260 302 [370] 406	4.06 4.22 4.24 [3.93] 3.97	4.18 4.28 [4.03] 4.09 4.22 4.35 3.93 4.29 4.24 [3.93] 3.97	2.0 9.0 14.0	0 — —
6,7-Diphenyl-2,4-dithioxotetrahydro- (16)	5.12 ± 0.02 ^{b)} 11.24 ± 0.03 ^{b)}	231 [256] 315 [402] 423 230 277 330 445 227 242 317 [385] 435	4.24 [4.17] 4.44 [4.14] 4.24 4.37 4.22 4.49 4.10 4.41 4.36 [3.96] 4.13	4.44 [4.14] 4.24 4.22 4.49 4.10 4.38 [3.96] 4.13	2.0 7.0 14.0	0 — —
2-Methylthio-4-oxodihydro- (20)	— 0.99 ± 0.06 6.52 ± 0.06	286 [326] 377 230 279 329 239 268 351	3.91 4.01 [3.75] 3.88 4.22 [3.64] 4.09 4.06	4.15 [3.66] 3.77 4.16 3.83 4.28 3.84	— 2.4 2.0 9.0	+ 0 —
6,7-Dimethyl-2-methylthio-4-oxodihydro- (21)	0.24 ± 0.02 7.12 ± 0.04	[235] 253 289 [336] 377 238 280 332 264 347	4.14 4.12 4.25 3.99 4.04 4.29 4.32 4.18 [4.23] 4.44 4.18	4.12 4.25 3.99 4.04 4.29 4.32 4.18 4.44 4.18	— 2.4 5.0 9.0	+ 0 —
2-Methylthio-4-oxo-6,7-diphenyldihydro- (22)	— 1.00 ± 0.02 6.79 ± 0.03	233 266 304 377 426 263 302 368 [258] 282 378	4.14 4.12 4.25 3.99 4.04 4.29 4.32 4.18 [4.23] 4.44 4.18	4.12 4.25 3.99 4.04 4.29 4.32 4.18 4.44 4.18	— 2.4 5.0 9.0	+ 0 —
2,3-Methyl-2-methylthio-4-oxodihydro- (23)	— 0.81 ± 0.1	255 287 385 243 264 283 337	3.91 4.01 4.06 4.28 3.84 [3.75] 3.88 4.22 [3.64] 4.09 4.06	3.91 4.01 4.28 3.84 4.22 [3.64] 4.09 4.18 3.94 4.32 3.95	— 3.4 3.0	+ 0

Tab. 1 (Fortsetzung)

-pteridin	pK-Wert ^{a)} in H ₂ O 20°C	λ_{max} (nm)	UV-Absorptionsspektren ^{a)}	lg ϵ	pH-Wert	Molekülart ^{b)}
3,6,7-Trimethyl-2-methylthio-4-oxodihydro- (24)	0.37 ± 0.01	[263] 286 [296] 382 246 286 335	[4.02] 4.23 [4.14] 4.09 4.19 4.16 3.91		-2.4 2.0	+ 0
3-Methyl-2-methylthio-4-oxo-6,7-diphenyldihydro- (25)	-0.88 ± 0.07	240 301 435 263 300 367	4.18 4.31 4.23 4.30 4.31 4.15		-3.4 4.0	+ 0
3,6,7-Trimethyl-2-methylthio-4-thioxodihydro- (26)	0.29 ± 0.03	233 267 317 439 252 293 389	3.91 4.27 4.10 3.99 4.34 4.15 4.03		-2.4 2.0	+ 0
2-Methylthio-6,7-diphenyl-4-thioxodihydro- (27)	-1.29 ± 0.06 5.80 ± 0.04	242 270 335 477 232 263 314 418 228 263 312 [360] 422	4.33 4.22 4.19 4.16 4.31 4.39 4.25 4.19 4.42 4.37 4.24 [3.93] 3.97		-3.4 2.0 9.0	+ 0 -
3-Methyl-2-methylthio-6,7-diphenyl-4-thioxodihydro- (28)	-1.67 ± 0.07	243 268 336 485 265 316 423	4.00 3.92 4.01 4.00 4.13 4.03 3.94		-3.4 4.0	+ 0
1-Methyl-2-methylthio-4-oxodihydro- (33)	-0.81 ± 0.02	223 263 315 258 [303] 333 [343]	3.85 4.06 4.04 4.19 [3.88] 4.01 [3.94]		-2.7 4.0	+ 0
1,6,7-Trimethyl-2-methylthio-4-oxodihydro- (34)	-0.04 ± 0.05	225 253 272 322 333 231 258 289 333 344	4.06 3.97 4.00 4.12 4.08 4.13 4.28 3.80 4.12 4.08		-2.4 4.0 4.0	+ 0 0
1-Methyl-2-methylthio-4-oxo-6,7-diphenyldihydro- (35)	-0.37 ± 0.02	262 303 372 253 277 370	4.33 4.09 4.26 4.29 4.40 4.30		-2.4 4.0	+ 0

*) + = Kation; 0 = Neutralmolekül; - = Monoanion; -- = Dianion.

a) Wädr. Medium + 10% Methanol.

b) Methanol/Wasser (9/1).

[] Schulter.

Erwartungsgemäß ist mit der Einführung einer bzw. zweier Thioxo-Funktionen in das Lumazinsystem eine Aciditätssteigerung verbunden, die für die 2-Thioxo-Derivate ca. 1.5 p*K*-Einheiten ausmacht und bei den 2,4-Dithioxo-Verbindungen bis auf den doppelten Wert ansteigen kann. So zeigt das Lumazin selbst einen ersten p*K*_a bei 7.95, während er für **5** bei 6.48 und für **14** bei 5.68 gefunden wird. Entsprechend sind auch die zweiten p*K*_a-Werte, die das Gleichgewicht Mono- zu Dianion beschreiben, wie aus der Reihe 6,7-Dimethylumazin, **8** und **15** hervorgeht, in den sauren Bereich verschoben.

Bemüht man sich um eine Aussage bezüglich der Dissoziationssequenz der aciden H-Atome in den 4-Oxo-2-thioxotetrahydropteridinen **5**, **8** und **11**, so läßt sich schon anhand der p*K*_a-Werte im Vergleich zu denen der 1-Methyl-Derivate **6**, **9** und **12** ableiten, daß die N-1-Position das beweglichste H-Atom trägt und die Dissoziationsreihenfolge N-1, N-3 lautet. Dieser Befund kann auch durch einen Spektrenvergleich bestätigt werden, da die Monoanionen von **5** und **6** bzw. **8** und **9** aufgrund ihrer unterschiedlichen Kurvenverläufe keine strukturelle Übereinstimmung erkennen lassen (Abb. 1).

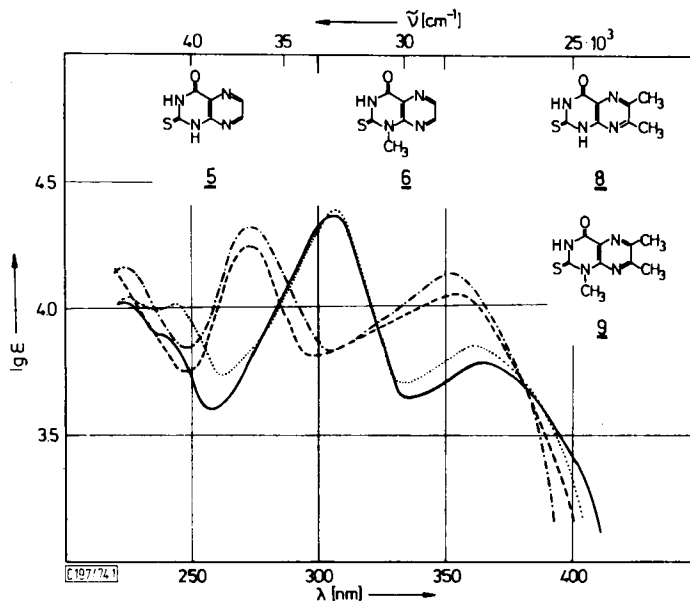


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen von **5** (pH 9) ———, **6** (pH 11) - - - -, **8** (pH 9) ····· und **9** (pH 11) - · - · -

Da es sich bei den 2-Thiolumazinen ferner um potentiell tautomere Verbindungen handelt, interessierten wir uns auch für die Tautomerieverhältnisse der Amid- bzw. Thioamid-Funktionen. Aus Spektrenvergleichen der Neutrale Moleküle läßt sich schnell entscheiden, daß von diesen Verbindungen im wäßrigen Medium keine nennenswerten Mengen an Iminol-Formen existieren können: die große Ähnlichkeit der

Spektren von **5** und seinem 1,3-Dimethyl-Derivat **7** bzw. **8** und **10** sowie **11** und **13** läßt keinen Zweifel darüber, daß die aciden H-Atome an den jeweiligen Ring-N-Atomen lokalisiert sind (Abb. 2). Bezieht man die 2-Methylthio-Derivate **20**, **21** und **22** als blockierte Thioiminol-Formen in die Betrachtungen mit ein, so macht der Kurvenverlauf der Neutralspektren klar, daß hier ein verschiedenartiges Elektronensystem für die UV-Absorption verantwortlich sein muß.

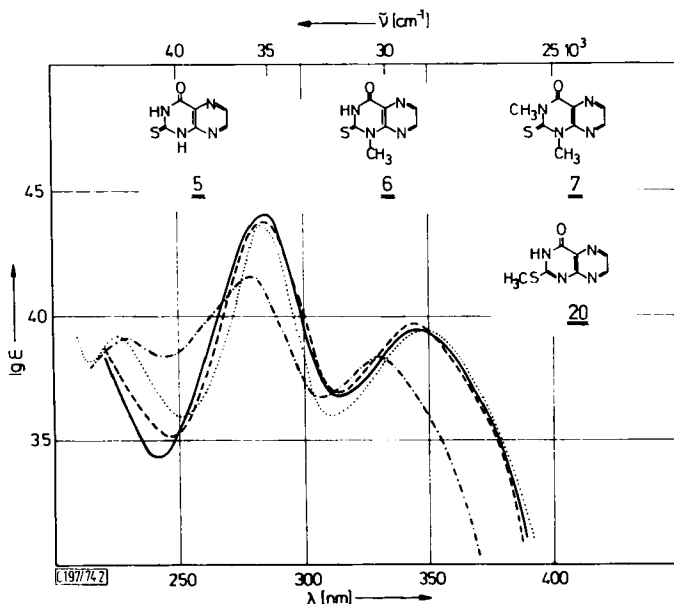
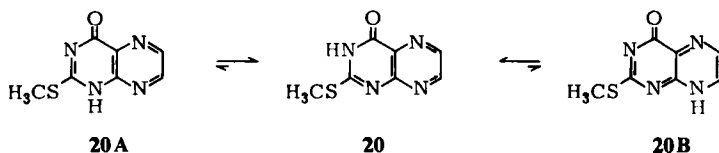


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren der Neutralmoleküle von **5** (pH 2) ———, **6** (pH 6) - - - - , **7** (pH 3) ····· und **20** (pH 2) - · - · -

Die Gegenüberstellung der Neutralspektren von **20**, **23** und **33** (Abb. 3) führt zu der Feststellung, daß das 2-Methylthio-4-oxo-3,4-dihydropteridin (**20**) als N³-H-Tautomeres zu formulieren ist und sich damit auch in dieser Reihe das bei Stickstoffheterocyclen allgemein gültige Prinzip der bevorzugten Ausbildung von *ortho*-ständigen Amidn (**20**) vor der *para*- (**20A**) oder einer anderen vinylognen Möglichkeit (**20B**) bestätigt.



Interessante Informationen können schließlich auch aus den Kationspektren abgelesen werden, deren langwellige Absorptionsbande im Vergleich zum Neutralmolekül in der 4-Oxo-2-thioxo-, 2,4-Dithioxo-, 2-Methylthio-4-oxo- und 2-Methylthio-4-thioxo-Reihe jeweils stark bathochrom verschoben ist (Abb. 4–6).

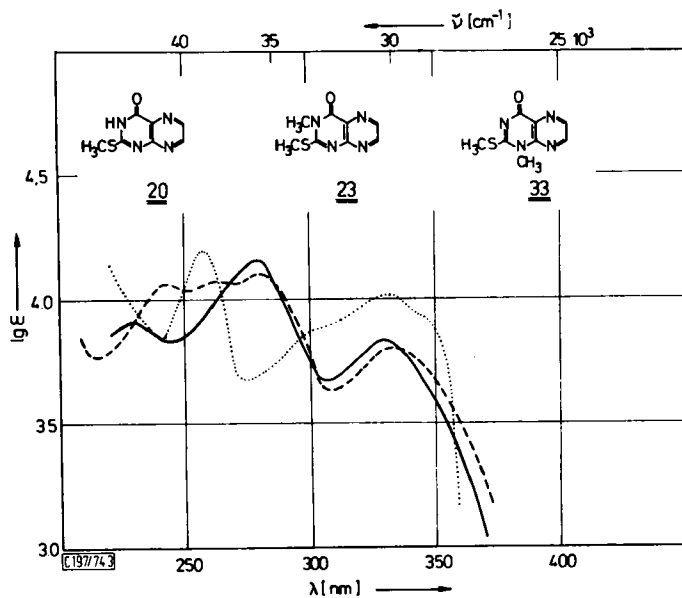


Abb. 3. UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle von **20** (pH 2) ———, **23** (pH 3) — — — und **33** (pH 4) ·····.

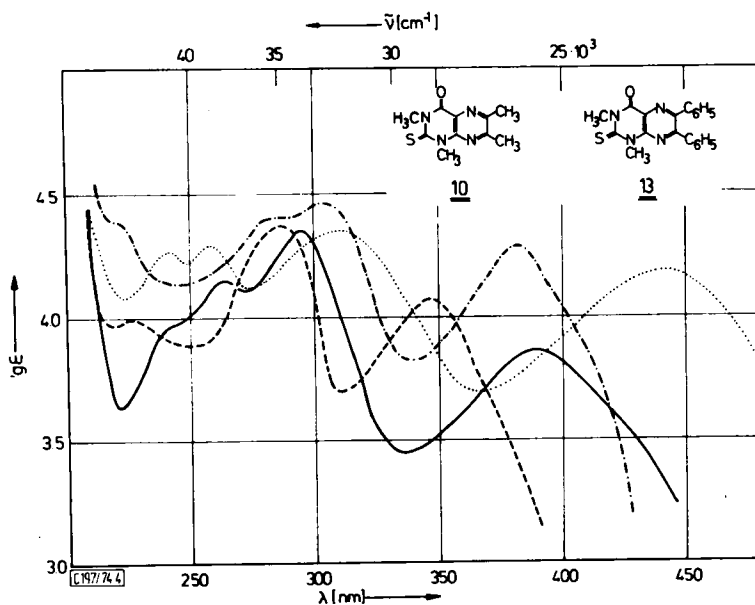


Abb. 4. UV-Absorptionsspektren der Kationen und Neutramoleküle von **10** (pH -3.5) ———; (pH 2.0) — — — und **13** (pH -5.0) ·····; (pH 1.0) - · - · - ·.

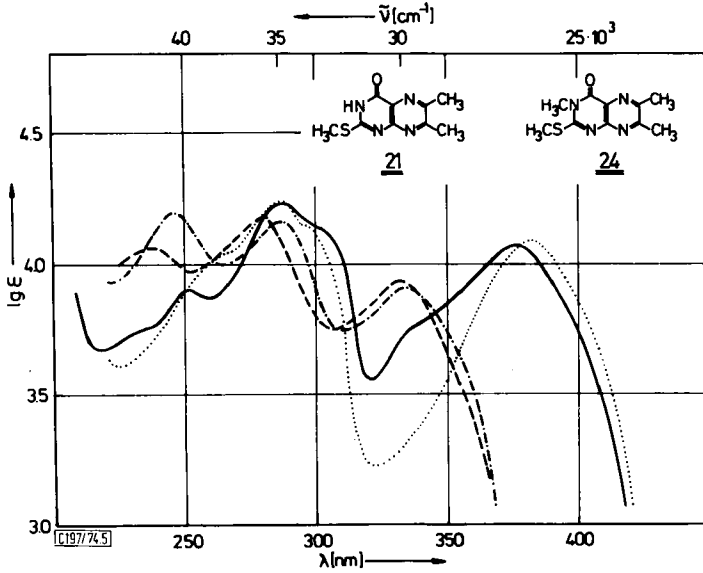


Abb. 5. UV-Absorptionsspektren der Kationen und Neutalmoleküle von **21** (pH -2.4) ———; (pH 4.0) - - - - und **24** (pH -2.4) ·····; (pH 2.0) - ··· -

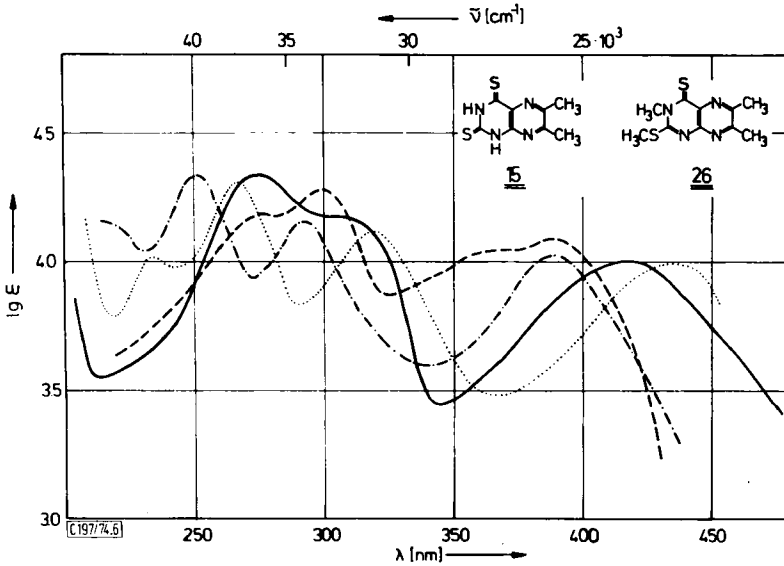
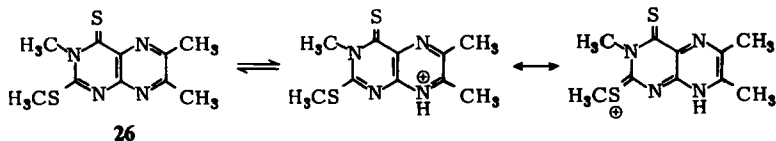


Abb. 6. UV-Absorptionsspektren der Kationen und Neutalmoleküle von **15** (pH -5.0) ———; (pH 2.0) - - - - und **26** (pH -2.4) ·····; (pH 2.0) - ··· -

Wir interpretieren diese Rotverschiebung mit einer *N*-8-Protonierung und der damit verbundenen Ausbildung eines mesomeriestabilisierten gekreuz-konjugierten π -Elektronensystems, wie wir es von den *N*-8-substituierten Lumazinen²²⁾ und Pterinen²³⁾ her schon kennen.



Bei den 1-Methyl-2-methylthio-4-oxodihydropteridinen **33**–**35** ist dagegen das basische Zentrum an N-3 am stärksten ausgeprägt, wie aus der hypsochromen Verschiebung bzw. der Lagekonstanz der langwelligigen Bande zum Ausdruck kommt (Abb. 7).

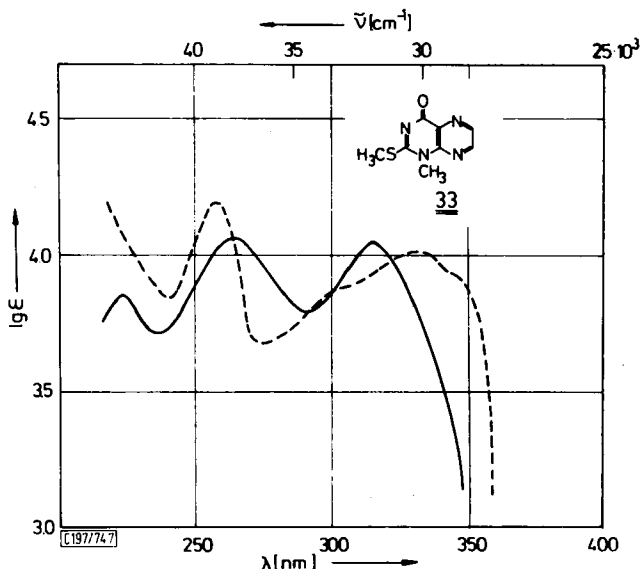
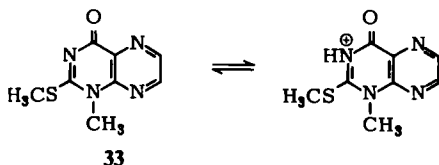


Abb. 7. UV-Absorptionsspektren des Kations und Neutramoleküls von **33** (pH 2.7) ———; (pH 4.0) - - -

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Hilfe.

22) W. Pfeleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. **99**, 3503 (1966).

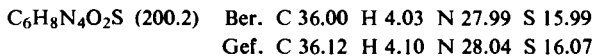
23) W. Pfeleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. **101**, 1072 (1968).

Experimenteller Teil

Die spektrophotometrischen Bestimmungen der pK_a -Werte sowie die Aufnahme der UV-Spektren wurden mit einem Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 14 PM-50 der Firma Applied Phys. Corp., ausgeführt. Sämtliche Substanzen wurden papierchromatographisch auf Reinheit untersucht unter Verwendung des Papieres 2043b Mgl der Fa. Schleicher & Schüll und der Laufmittelsysteme 4proz. Natriumcitrat, 3proz. Ammoniumchlorid, n-Propanol/1proz. Ammoniak (2/1) und 5 N Essigsäure/n-Butanol (1/2). Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

*4-Amino-3-methyl-5-nitroso-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin*²⁴⁾: Aus 35 g 4-Amino-3-methyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin²⁵⁾ erhält man nach Lewin²⁴⁾ 34.2 g (82 %) Nitrosoverbindung von Schmp. 210°C (Zers.). Umkristallisation einer Probe aus der 150fachen Menge Wasser liefert violette Kristalle vom Schmp. 217–220°C (Zers.). Das Rohprodukt ist für die Weiterverarbeitung rein genug.

*4-Amino-1,3-dimethyl-5-nitroso-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin*²⁶⁾: 52.8 g 4-Amino-1,3-dimethyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin²⁶⁾ werden in 1.5 Liter Wasser und 150 ml Eisessig aufgeschlämmt. Innerhalb von 40 min tropft man eine Lösung von 32 g Natriumnitrit in 120 ml Wasser unter Rühren zu. Man rührt noch weitere 2 h und kühlt über Nacht. Der abgeschiedene dunkelgrüne Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet. Das Rohprodukt, 59.0 g (96 %), vom Schmp. 212°C ist für die Weiterverarbeitung ohne weitere Reinigung verwendbar. Für die Analyse wurden 5 g aus der 90fachen Menge Wasser durch kurzes Erhitzen rasch umkristallisiert, um Zersetzung zu vermeiden. Die 3.3 g zurückgewonnenen dunkelvioletten Kristalle zeigen Schmp. 219°C (Zers.). Lit.²⁶⁾ Schmp. 218–220°C.



*4-Amino-2-methylthio-5-nitroso-6-oxodihydropyrimidin*²⁷⁾: Aus 187 g 4-Amino-2-methylthio-6-oxodihydropyrimidin²⁸⁾ erhält man nach Johns²⁷⁾ 213.5 g (97 %) chromatographisch einheitliches Nitroso-Produkt. 1 g wurde aus 470 ml Wasser umkristallisiert und ergab 0.65 g violette Nadeln vom Schmp. 245°C (Zers.).

*4-Amino-1-methyl-2-methylthio-5-nitroso-6-oxodihydropyrimidin*²⁹⁾: In eine Aufschläm-
mung von 111 g 4-Amino-1-methyl-2-methylthio-6-oxodihydropyrimidin³⁰⁾ in 1 Liter 30proz. Essigsäure wird eine Lösung von 50 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser unter Rühren eingetropft. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp. und stellt über Nacht in den Kühlschrank. Der Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser sowie Aceton gewaschen und bei 100°C getrocknet. Man erhält 119.5 g (92 %) chromatographisch einheitliches Rohprodukt vom Schmp. 230°C (Zers.), von dem 1 g nach Umkristallisation aus 240 ml Wasser 0.52 g blaue Kristalle vom Schmp. 234°C (Zers.) liefert. Lit.²⁹⁾ Schmp. 234°C.

²⁴⁾ G. Lewin, A. Kalmus und F. Bergmann, J. Org. Chem. **25**, 1753 (1960).

²⁵⁾ W. Traube und L. Winter, Arch. Pharm. (Weinheim) **244**, 15 (1906).

²⁶⁾ K. W. Merz und P. H. Stahl, Beitrag Biochem. Physiol. Naturstoffen, Festschr. **1965**, 285 [C. A. **68**, 3877 (1968)].

²⁷⁾ C. O. Johns und F. J. Baumann, J. Biol. Chem. **14**, 385 (1913).

²⁸⁾ W. Pfeiderer und H. Fink, Liebig's Ann. Chem. **657**, 149 (1962).

²⁹⁾ N. Yamaoka und K. Aso, Nippon Nogei Kagaku Kaishi **35**, 280 (1961) [C. A. **60**, 520 (1964)].

³⁰⁾ C. O. Johns und M. B. Hendrix, J. Biol. Chem. **20**, 153 (1915).

³¹⁾ E. C. Taylor und C. C. Cheng, J. Org. Chem. **25**, 148 (1960).

*4,5-Diamino-2,6-dithioxotetrahydropyrimidin (4)*²⁴: 10 g 4,5-Diamino-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (**1**)³¹ und 30 g aus CS₂ umkristallisiertes P₄S₁₀ werden in 300 ml Pyridin unter Rühren 2.5 h rückfließend gekocht. Man engt zum Sirup ein und versetzt vorsichtig mit 100 ml Wasser. Nach Beendigung des Schäumens wird 1 h rückfließend erhitzt, über Nacht gekühlt und der abgeschiedene Niederschlag gesammelt (8.0 g). Umkristallisation aus 3.5 Liter Wasser mit Aktivkohle ergibt 6.0 g (55 %) goldgelbe Nadeln vom Schmp. 310°C (Zers.).

C₄H₆N₄S₂ (174.1) Ber. C 27.59 H 3.47 N 32.18 S 36.76

Gef. C 27.98 H 3.43 N 32.02 S 36.47

*4-Oxo-2-thioxotetrahydropteridin (5)*⁶: 20 g 4,5-Diamino-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (**1**)³¹ in 2 Liter 1 N H₂SO₄ werden auf 85°C erwärmt und mit einer Lösung von 10 g Polyglyoxal in 80 ml Wasser versetzt. Man läßt unter Rühren ohne weitere Wärmezufuhr langsam erkalten, kühlt über Nacht im Eisschrank und sammelt den abgeschiedenen Niederschlag (15.1 g). Zur Reinigung wird in verd. Natronlauge gelöst, mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren in heiße verd. Essigsäure eingetropt. Man erhält 12.4 g (73 %) gelbes Kristallpulver vom Schmp. > 350°C.

C₆H₄N₄OS (180.1) Ber. C 40.01 H 2.24 N 31.11 S 17.77

Gef. C 39.61 H 2.35 N 30.68 S 17.43

1-Methyl-4-oxo-2-thioxotetrahydropteridin (6): 3.0 g 4,5-Diamino-3-methyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (**2**)²⁴ werden mit 4 g Glyoxalmonohydrat in einem Gemisch aus 100 ml DMF, 100 ml Wasser und 50 ml Eisessig unter Rühren 48 h rückfließend gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert heiß und kühlt über Nacht. Der abgeschiedene Niederschlag (1.0 g) ergibt nach Umkristallisation aus 500 ml Äthanol 0.84 g (25 %) gelbliche Plättchen vom Schmp. 295°C.

C₇H₆N₄OS (194.2) Ber. C 43.30 H 3.12 N 28.86 S 16.48

Gef. C 43.26 H 3.11 N 28.50 S 16.32

1,3-Dimethyl-4-oxo-2-thioxotetrahydropteridin (7): 2.0 g 4,5-Diamino-1,3-dimethyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (**3**)²⁶ werden mit 4 g Glyoxalmonohydrat in einem Gemisch aus 50 ml Wasser, 70 ml DMF, 13 ml Eisessig und 1 ml n-Butanol unter Rühren 4 h rückfließend gekocht. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab und trocknet nach Waschen mit Wasser, Äthanol und Äther bei 100°C (1.66 g). Umkristallisation aus 1.5 Liter Wasser mit Aktivkohle liefert 1.26 g (53 %) gelbe Kristalle vom Schmp. 225°C.

C₈H₈N₄OS (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 S 15.37

Gef. C 46.30 H 3.89 N 27.08 S 15.09

*6,7-Dimethyl-4-oxo-2-thioxotetrahydropteridin (8)*³²: 2.5 g 4,5-Diamino-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (**1**)³¹ werden in 50 ml Wasser aufgeschlämmt, 15 ml Eisessig und 2.5 g Diacetyl zugegeben und 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt, gewaschen und bei 100°C getrocknet (3.2 g). Umkristallisation aus 170 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 2.5 g (76 %) gelbe Kristalle vom Schmp. 280–285°C. Lit.³² Schmp. 280–285°C.

C₈H₈N₄OS (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 S 15.37

Gef. C 46.11 H 3.86 N 26.63 S 15.10

1,6,7-Trimethyl-4-oxo-2-thioxotetrahydropteridin (9): 0.5 g 4,5-Diamino-3-methyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (**2**)²⁴ werden in 50 ml Äthanol mit 0.5 g Diacetyl 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt über Nacht, saugt den Niederschlag ab und trocknet nach Waschen

³² E. M. Gal, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3552 (1950).

mit Methanol und Äther bei 100°C (0.63 g). Umkristallisation aus 360 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 0.45 g (70%) gelbe Kristalle vom Schmp. 290°C (Zers.).

$C_9H_{10}N_4OS$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 S 14.40
Gef. C 48.84 H 4.64 N 25.24 S 14.24

1,3,6,7-Tetramethyl-4-oxo-2-thioxotetrahydropteridin (10): 3.0 g 4,5-Diamino-1,3-dimethyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (3)²⁶⁾ werden mit 5.2 g Diacetyl in einem Gemisch aus 30 ml Wasser, 10 ml Äthanol und 10 ml Eisessig 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt (3.05 g). Umkristallisation aus 130 ml Methanol mit Aktivkohle liefert 1.37 g (34%) gelbe Plättchen vom Schmp. 186°C.

$C_{10}H_{12}N_4OS$ (236.2) Ber. C 50.84 H 5.12 N 23.72 S 13.55
Gef. C 50.68 H 5.01 N 23.64 S 13.31

4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxotetrahydropteridin (11)^{6,7,14)}: 5.0 g 4,5-Diamino-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (1)³¹⁾ in 22 ml 2 N NaOH werden unter Rühren in die siedende Lösung von 6.7 g Benzil in 125 ml Äthanol, 90 ml Wasser und 10 ml konz. Salzsäure eingetrocft. Nach 3 h Kochen unter Rückfluß wird heiß vom abgeschiedenen Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser und Methanol wird bei 100°C getrocknet (6.5 g). Umkristallisation aus 95 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 4.2 g (40%) gelbe Kristalle mit folgendem Schmelzverhalten: 166°C Sintern, 180°C Schmelze, 203°C erneutes Erstarren, 244°C zweiter Schmelzpunkt. Lit.¹⁴⁾ Schmp. 196°C.

$C_{18}H_{12}N_4OS$ (332.3) Ber. C 65.05 H 3.80 N 16.86 S 9.63
Gef. C 64.67 H 3.64 N 16.45 S 9.60

1-Methyl-4-oxo-6,7-diphenyl-2-thioxotetrahydropteridin (12)¹²⁾: 2.0 g 4,5-Diamino-3-methyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (2)²⁴⁾ werden mit 2.6 g Benzil in 50 ml Äthanol, 50 ml Wasser und 0.1 ml konz. Salzsäure 1 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, sammelt den Niederschlag (2.55 g) und erhält nach Umkristallisation aus 18 ml DMF 2.2 g (55%) gelbe Kristalle vom Schmp. 287°C. Lit.¹²⁾ Schmp. 289°C.

$C_{19}H_{14}N_4OS$ (346.3) Ber. C 65.89 H 4.07 N 16.18 S 9.24
Gef. C 65.61 H 4.25 N 15.89 S 9.07

1,3-Dimethyl-4-oxo-6,7-diphenyl-2-thioxotetrahydropteridin (13): 3.0 g 4,5-Diamino-1,3-dimethyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (3)²⁶⁾ in 50 ml Wasser werden nach Zugabe einer Lösung von 6.3 g Benzil in 100 ml Äthanol und 10 ml Eisessig 2 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, engt auf die Hälfte ein und saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab. Nach Waschen mit Methanol zur Entfernung unumgesetzten Benzils wird bei 100°C getrocknet (2.1 g). Umkristallisation aus 55 ml Toluol ergibt 1.0 g (16%) gelbe Kristalle vom Schmp. 260°C.

$C_{20}H_{16}N_4OS$ (360.4) Ber. C 66.66 H 4.48 N 15.55 S 8.88
Gef. C 66.86 H 4.60 N 15.67 S 8.86

2,4-Dithioxotetrahydropteridin (14): 2.5 g 4,5-Diamino-2,6-dithioxotetrahydropyrimidin (4) in 25 ml DMF werden nach Zugabe von 3.2 g Glyoxalmonohydrat in 15 ml Wasser und 10 ml Eisessig 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen wird der Niederschlag gesammelt, gewaschen und bei 100°C getrocknet (1.6 g). Umkristallisation aus 3.2 Liter Wasser mit Aktivkohle ergibt 1.05 g (38%) orangerote Kristalle vom Schmp. 286°C (Zers.).

$C_6H_4N_4S_2$ (196.1) Ber. C 36.74 H 2.06 N 28.57 S 32.63
Gef. C 37.02 H 1.92 N 28.63 S 32.50

6,7-Dimethyl-2,4-dithioxotetrahydropteridin (15)^{11,18)}: 10.0 g 6,7-Dimethyl-4-oxo-2-thioxotetrahydropteridin (8) werden mit 22 g P_4S_{10} in 130 ml Pyridin unter Rühren 5 h rückfließend

gekocht. Man engt zum Sirup ein, versetzt vorsichtig mit 200 ml Wasser (Schäumen!) und kocht dann nochmals 15 min rückfließend. Nach Abkühlen wird der dunkelbraune Niederschlag gesammelt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und bei 100°C getrocknet (10.5 g). Umkristallisation aus 1 Liter Äthanol mit Aktivkohle ergibt 4.8 g (45%) orangerote Nadeln vom Schmp. 230°C (Zers.). Lit.¹¹⁾ Schmp. 250–254°C.

$C_8H_8N_4S_2$ (224.2) Ber. C 42.86 H 3.60 N 24.99 S 28.55
Gef. C 42.91 H 3.39 N 25.14 S 28.62

*6,7-Diphenyl-2,4-dithioxotetrahydropteridin (16)*¹⁵⁾

a) 2.0 g 4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxotetrahydropteridin (11) werden mit 2.7 g P_4S_{10} in 50 ml Pyridin 4 h unter Rückfluß gekocht. Man engt zum Sirup ein, nimmt den Rückstand vorsichtig in 50 ml Wasser auf und kocht zur Zersetzung der Phosphorsulfide noch 20 min rückfließend. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt, gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus 100 ml absol. Äthanol + 35 ml DMF mit Aktivkohle ergibt 1.5 g (72%) orangefarbene Kristalle vom Schmp. ab 245°C (Zers.). Lit.¹⁵⁾ Schmp. 278°C.

b) 2.5 g 4,5-Diamino-2,6-dithioxotetrahydropyrimidin (4) in 25 ml DMF werden nach Zugabe von 3.8 g Benzil in 20 ml Äthanol/20 ml Wasser/15 ml Eisessig 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt (3.1 g), man erhält durch Umkristallisation aus 360 ml Äthanol/100 ml DMF mit Aktivkohle 1.5 g (30%) orangefarbene Kristalle vom Schmp. ab 245°C (Zers.).

$C_{18}H_{12}N_4S_2$ (348.3) Ber. C 62.07 H 3.47 N 16.09 S 18.37
Gef. C 61.95 H 3.61 N 15.89 S 18.21

4,5-Diamino-2-methylthio-6-thioxodihydropyrimidin (19): 6.7 g 4,5-Diamino-2-methylthio-6-oxodihydropyrimidin (17)²⁷⁾ werden mit 17.5 g P_4S_{10} in 100 ml Pyridin 2.5 h unter Rückfluß gekocht. Man engt zum Sirup ein, versetzt den Rückstand mit 100 ml Wasser und rührt 2 d bei Raumtemp. Der Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet (5.0 g). Umkristallisation aus 700 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 2.61 g (36%) gelbliche Nadeln vom Schmp. 239°C.

$C_5H_8N_4S_2$ (188.2) Ber. C 31.92 H 4.29 N 29.78 S 34.02
Gef. C 31.89 H 4.25 N 29.96 S 33.74

2-Methylthio-4-oxodihydropteridin (20): 1.0 g 4,5-Diamino-2-methylthio-6-oxodihydropyrimidin (17)²⁷⁾ in 15 ml DMF wird zu einer Lösung von 0.7 g Polyglyoxal in 10 ml Äthanol/5 ml Wasser/3 ml Eisessig getropft. Anschließend wird 1 h unter Rückfluß gekocht, wobei sich der zunächst gebildete Niederschlag wieder auflöst. Man kühlt über Nacht, sammelt die Kristalle (0.9 g) und erhält durch Umkristallisation aus 6 ml DMF mit Aktivkohle 0.5 g (44%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 267–268°C.

$C_7H_6N_4OS$ (194.2) Ber. C 43.30 H 3.12 N 28.86 S 16.48
Gef. C 43.17 H 3.21 N 28.62 S 16.33

*6,7-Dimethyl-2-methylthio-4-oxodihydropteridin (21)*³³⁾: 2.75 g 17²⁷⁾ in 25 ml DMF werden nach Zugabe von 2 g Diacetyl, 25 ml Methanol und 3 ml Eisessig 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt (2.75 g) und ergibt nach Umkristallisation aus 125 ml Methanol mit Aktivkohle 2.2 g (62%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 280 bis 281°C. Lit.³³⁾ Schmp. 283°C.

$C_9H_{10}N_4OS$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 S 14.40
Gef. C 48.54 H 4.47 N 25.27 S 14.13

³³⁾ R. B. Angier und W. V. Curran, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 5650 (1959).

2-Methylthio-4-oxo-6,7-diphenyldihydropteridin (22): 5 g 4-Amino-2-methylthio-5-nitroso-6-oxodihydropyrimidin²⁷⁾ werden in 50 ml DMF mit Raney-Nickel/H₂ in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Reaktion wird kurz erwärmt, vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat mit einer Lösung von 7 g Benzil in 50 ml Methanol/5 ml Wasser und 5 ml Eisessig vereinigt. Man kocht 1 h unter Rückfluß, läßt abkühlen und sammelt den abgeschiedenen Niederschlag (7.5 g). Umkristallisation aus 85 ml DMF mit Aktivkohle ergibt 5.8 g (62%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 325–328°C.

C₁₉H₁₄N₄OS (346.3) Ber. C 65.89 H 4.07 N 16.18 S 9.24
Gef. C 65.45 H 4.09 N 16.02 S 9.32

3-Methyl-2-methylthio-4-oxodihydropteridin (23): 2.5 g 4,5-Diamino-1-methyl-2-methylthio-6-oxodihydropyrimidin (18)²⁹⁾ in 45 ml DMF werden mit 1.5 g Polyglyoxal in 10 ml Wasser/10 ml Eisessig versetzt und 40 min unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen über Nacht wird der Niederschlag gesammelt (2.2 g), man erhält nach Umkristallisation aus 100 ml Methanol mit Aktivkohle 1.4 g (50%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 213°C.

C₈H₈N₄OS (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 S 15.37
Gef. C 45.93 H 3.95 N 26.51 S 15.66

3,6,7-Trimethyl-2-methylthio-4-oxodihydropteridin (24)³⁴⁾: 2.5 g 18²⁹⁾ in 45 ml DMF werden mit 2 g Diacetyl, 10 ml Äthanol, 10 ml Eisessig sowie 10 ml Wasser versetzt und 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt und bei 100°C getrocknet (3 g). Umkristallisation aus 60 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 2.25 g (71%) farblose Nadeln, die ab 190°C sintern und bei 205°C klar geschmolzen sind. Lit.³⁴⁾ Schmp. 187°C.

C₁₀H₁₂N₄OS (236.2) Ber. C 50.84 H 5.12 N 23.72 S 13.55
Gef. C 50.71 H 5.11 N 23.86 S 13.35

3-Methyl-2-methylthio-4-oxo-6,7-diphenyldihydropteridin (25)³⁵⁾: 0.5 g 4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxotetrahydropteridin (11) werden in 5 ml DMF/5 ml Methanol durch kurzes Erwärmen gelöst. Man läßt abkühlen, setzt 0.5 g Methyljodid und 0.2 g wasserfreies K₂CO₃ zu und rührt 16 h bei Raumtemp. Anschließend wird kurz zum Sieden erhitzt, 25 ml Wasser und 1 ml Eisessig zugesetzt und der sich dabei abscheidende Niederschlag heiß abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser und Methanol und Trocknen bei 100°C (0.45 g) erhält man durch Umkristallisation aus 10 ml DMF 0.35 g (65%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 293°C. Lit.³⁵⁾ Schmp. 293°C.

C₂₀H₁₆N₄OS (360.4) Ber. C 66.66 H 4.48 N 15.55 Gef. C 66.60 H 4.81 N 15.50

3,6,7-Trimethyl-2-methylthio-4-thioxodihydropteridin (26): 7.0 g 4,5-Diamino-1-methyl-2-methylthio-6-oxodihydropyrimidin (18)²⁹⁾ werden mit 17 g P₄S₁₀ in 100 ml Pyridin 3 h unter Rühren rückfließend gekocht. Man engt zum Sirup ein, versetzt mit 100 ml Wasser, rührt über Nacht und sammelt nach Kühlen den abgeschiedenen Niederschlag. Nach Trocknen im Vakuumexsikkator erhält man 3.8 g rohes 4,5-Diamino-1-methyl-2-methylthio-6-thioxodihydropyrimidin in orangeroten Kristallen, die für die Kondensationsreaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt werden können. Man löst die 3.8 g in 45 ml DMF, gibt 10 ml Äthanol, 5 ml Eisessig, 30 ml Wasser und 3.8 g Diacetyl zu und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Anschließend wird mit Aktivkohle gekocht, filtriert und auf die Hälfte eingeeengt. Nach Stehenlassen im Eisschrank über Nacht wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt (1.8 g) und durch

³⁴⁾ W. Pfeleiderer und H. Fink, Chem. Ber. **96**, 2962 (1963).

³⁵⁾ W. Pfeleiderer und W. Hutzenlaub, Chem. Ber. **106**, 3149 (1973).

Umkristallisation aus 140 ml Methanol mit Aktivkohle gereinigt. Man erhält 1.02 g (21 %) gelbe Kristalle vom Schmp. 193°C.

$C_{10}H_{12}N_4S_2$ (252.2) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22 S 25.37
Gef. C 47.94 H 4.72 N 22.21 S 25.35

2-Methylthio-6,7-diphenyl-4-thioxodihydropteridin (**27**): 3.0 g *2-Methylthio-4-oxo-6,7-diphenyldihydropteridin* (**22**) werden in 50 ml Pyridin mit 4 g P_4S_{10} unter Rühren 2.5 h rückfließend gekocht. Man engt dann zum Sirup ein, behandelt den Rückstand mit 50 ml Wasser und kocht, nachdem das Schäumen nachgelassen hat, nochmals 30 min rückfließend. Nach Stehenlassen und Kühlen wird der Niederschlag gesammelt (3.0 g) und durch Umkristallisation aus 100 ml Äthanol/50 ml DMF mit Aktivkohle gereinigt. Man erhält 2.7 g (86 %) gelbgrüne Kristalle vom Schmp. 257°C.

$C_{19}H_{14}N_4S_2$ (362.3) Ber. C 62.98 H 3.89 N 15.46 S 17.66
Gef. C 62.92 H 3.91 N 15.16 S 17.73

3-Methyl-2-methylthio-6,7-diphenyl-4-thioxodihydropteridin (**28**): 0.33 g *3-Methyl-2-methylthio-4-oxo-6,7-diphenyldihydropteridin* (**25**) in 50 ml Pyridin werden mit 1 g frisch umkristallisiertem P_4S_{10} versetzt und 60 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird die heiße Lösung in 250 ml Wasser gegossen und gekühlt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet (0.32 g). Umkristallisation aus 160 ml Methanol/115 ml DMF mit Aktivkohle ergibt 0.15 g (44 %) orangefarbene Kristalle vom Schmp. 285°C (Zers.).

$C_{20}H_{16}N_4S_2$ (376.4) Ber. C 63.82 H 4.29 N 14.89 S 17.00
Gef. C 63.72 H 4.25 N 14.89 S 16.70

4-Amino-3-methyl-2-methylthio-6-oxo-3,6-dihydropyrimidin (**30**)³⁶: 7.0 g *4-Amino-3-methyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin* (**29**)²⁵ werden in 230 ml absol. Aceton mit 11.9 g Methyljodid und 12 g wasserfreiem K_2CO_3 versetzt und 66 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Man engt anschließend zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 80 ml Wasser und saugt den Niederschlag ab (5.1 g). Umkristallisation aus 170 ml Methanol ergibt 3.2 g (42 %) farblose Kristalle vom Schmp. 269°C. Lit.³⁶) Schmp. 286°C.

$C_6H_5N_3OS$ (171.2) Ber. C 42.10 H 5.30 N 24.55 S 18.70
Gef. C 42.08 H 5.29 N 24.49 S 18.77

4-Amino-3-methyl-2-methylthio-5-nitroso-6-oxodihydropyrimidin (**31**): Zu 3.4 g **30**, in 25 ml 30proz. Essigsäure aufgeschlämmt, wird unter intensivem Rühren während 10 min eine Lösung von 1.5 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser getropft. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp., kühlt über Nacht und sammelt den Niederschlag, der im Vakuumexsikkator getrocknet wird (2.8 g; 70 %). Zur Analyse werden 0.5 g aus 400 ml Wasser umkristallisiert, wobei sich 0.3 g blaue Kristalle vom Schmp. 225°C (Zers.) abscheiden.

$C_6H_8N_4O_2S$ (200.2) Ber. C 36.00 H 4.03 N 27.99 S 15.99
Gef. C 36.21 H 3.97 N 27.96 S 15.74

4,5-Diamino-3-methyl-2-methylthio-6-oxodihydropyrimidin (**32**): 2.2 g **31** werden in 30 ml DMF mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente hydriert. Nach 24 h ist die Reduktion beendet. Man erwärmt auf 90°C, filtriert vom Katalysator ab und wäscht mit 30 ml DMF und 60 ml Methanol nach. Die vereinigten Filtrate werden in drei gleiche Volumina geteilt und ohne Isolierung von **32** für die drei nachfolgenden Kondensationsreaktionen eingesetzt.

³⁶) R. L. Tolman, G. L. Tolman, R. K. Robins und L. B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. 7, 799 (1970).

1-Methyl-2-methylthio-4-oxodihydropteridin (33): 60 ml der Reaktionslösung von **32** werden mit 0.5 g Polyglyoxal, gelöst in 13 ml Wasser/10 ml Eisessig, versetzt und 2.5 h unter Rückfluß gekocht. Man engt anschließend auf ca. 20 ml ein, kühlt über Nacht und sammelt den abgetrennten Niederschlag (0.4 g). Umkristallisation aus 30 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 0.25 g (33%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 256°C.

$C_8H_8N_4OS$ (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 S 15.37
Gef. C 45.96 H 3.87 N 27.20 S 15.09

1,6,7-Trimethyl-2-methylthio-4-oxodihydropteridin (34): 60 ml der Reaktionslösung von **32** werden mit 1 g Diacetyl, 10 ml Eisessig, 5 ml Äthanol und 5 ml Wasser versetzt. Man kocht 2 h unter Rückfluß, engt auf 10–15 ml ein, kühlt über Nacht und saugt den Niederschlag ab (0.25 g). Zur Reinigung wird in 100 ml Äthanol gelöst, mit wenig Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren Äther bis zur beginnenden Kristallisation zugegeben. Nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank erhält man 0.2 g (23%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 231–232°C.

$C_{10}H_{12}N_4OS$ (236.2) Ber. C 50.84 H 5.12 N 23.72 S 13.55
Gef. C 50.89 H 5.10 N 23.51 S 13.79

1-Methyl-2-methylthio-4-oxo-6,7-diphenyldihydropteridin (35): 60 ml der Reaktionslösung von **32** werden mit 1 g Benzil, 10 ml Eisessig, 5 ml Äthanol und 5 ml Wasser versetzt und 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen auf 10–15 ml und Kühlen über Nacht wird der Niederschlag gesammelt (0.4 g). Umkristallisation aus 36 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 0.3 g (23%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 254°C.

$C_{20}H_{16}N_4OS$ (360.4) Ber. C 66.66 H 4.48 N 15.55 S 8.88
Gef. C 66.64 H 4.51 N 15.33 S 9.12

[197/74]