

Pteridine, LXIV¹⁾

Synthese und Eigenschaften von Thiolumazinen

Ian W. Southon*) und Wolfgang Pfeleiderer*

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 3. Juni 1977

Einige 3-Methyl-2-thiolumazine (6–9) werden synthetisiert und durch pK-Werte sowie UV-Spektren charakterisiert. Die Umsetzungen der 2-Thiolumazine 11–13 mit 1,2-Dibromethan bzw. 1,3-Dibrompropan führen überwiegend zu Thiazolo- bzw. Thiazino[2,3-*b*]pteridinen 15–19, wogegen die [3,2-*a*]-Isomeren nur als Nebenprodukte gebildet werden, wie im Falle des 7,8-Dimethyl-5-oxo-5*H*-1,2-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pteridins (20) eindeutig nachgewiesen werden konnte. Auf die oxidativen Veränderungen verschiedener Thiolumazine durch Hydroperoxide wird hingewiesen.

Pteridines, LXIV¹⁾

Synthesis and Properties of Thiolumazines

The synthesis of various 3-methyl-2-thiolumazines (6–9) is described and their characterization based on pK values and UV spectra. The reaction of 2-thiolumazines (11–13) with 1,2-dibromoethane or 1,3-dibromopropane leads preferentially to the formation of thiazolo- and thiazino[2,3-*b*]pteridines (15–19), whereas the [3,2-*a*]isomers are minor reaction products as seen from the isolation of 7,8-dimethyl-5-oxo-5*H*-1,2-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pteridine (20). The oxidative transformations of various thiolumazines by hydroperoxides are mentioned.

In Fortführung unserer Untersuchungen²⁾ über Synthese und Eigenschaften von 2-Thiolumazinen beschäftigten wir uns mit der Darstellung einiger 3-Methyl-Derivate, die als Vergleichssubstanzen zur Strukturermittlung verschiedener Thiolumazin-nucleoside³⁾ benötigt wurden. Zu ihrer Darstellung wurde in erster Linie die *Isay*-Reaktion⁴⁾ herangezogen. Die Synthese der Vorstufen basiert dabei auf Beobachtungen von *Bergmann*⁵⁾ und *Curd*⁶⁾, die über den Austausch einer 2-ständigen Methylthiogruppe im Pteridin- bzw. Pyrimidinsystem gegen den Mercaptoest mittels Ammoniumsulfid bzw. ethanolischem Natriumhydrogensulfid berichteten. Analog bemühten wir uns um die Umwandlung

*) Alexander von Humboldt-Stipendiat 1973–1976.

¹⁾ LXIII. Mitteil.: Y. Kobayashi, Y. Iitaka, R. Gottlieb und W. Pfeleiderer, Acta Crystallogr. B **33**, 2911 (1977).

²⁾ H. J. Schneider und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **107**, 3377 (1974).

³⁾ I. W. Southon und W. Pfeleiderer, Chemistry and Biology of Pteridines, S. 783, Walter de Gruyter, Berlin, New York 1975.

⁴⁾ O. Isay, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **39**, 2501 (1906); A. Albert, Q. Rev., Chem. Soc. **6**, 225 (1952).

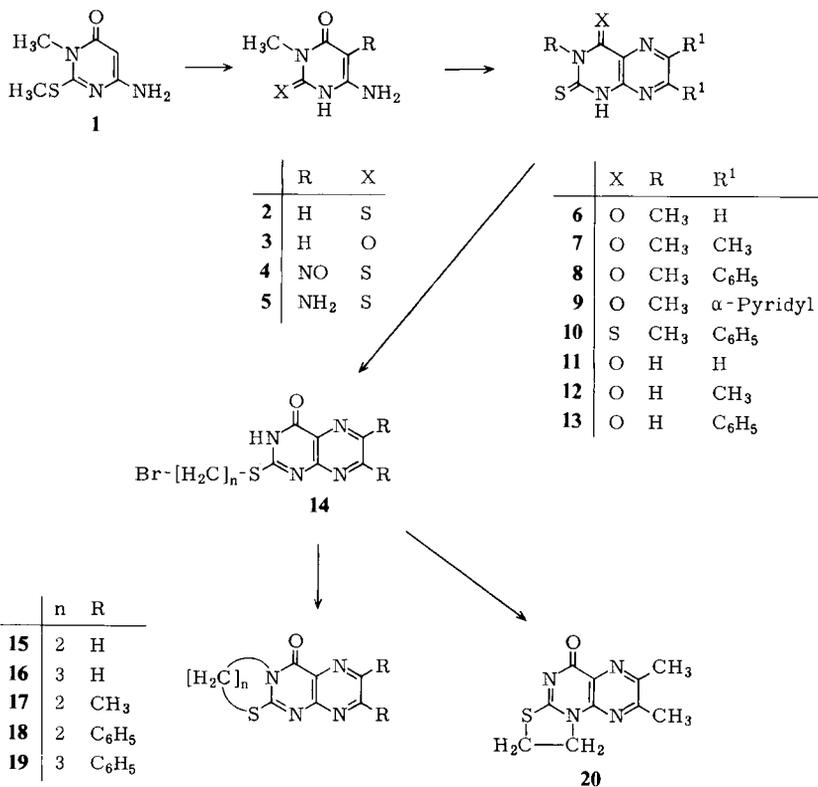
⁵⁾ Z. Neiman, F. Bergmann und W. Weiler-Feilchenfeld, J. Chem. Soc. C **1969**, 114.

⁶⁾ H. C. Carrington, F. H. S. Curd und D. N. Richardson, J. Chem. Soc. **1955**, 1853.

des 4-Amino-1-methyl-2-methylthio-6-oxodihydropyrimidins (**1**) in das entsprechende 2-Thioxo-Derivat **2**. Dabei führte allerdings die Einwirkung von wäßrigem NaSH auf **1** bei 100°C nicht nur zu der gewünschten Substitution zu **2** sondern unter Hydrolyse auch zu beträchtlichen Mengen an 6-Amino-3-methyluracil (**3**). Erst die Anwendung eines Autoklaven ermöglichte die Umsetzung so zu lenken, daß **2** als einziges Reaktionsprodukt mit 83% Ausbeute isoliert werden konnte.

Darüberhinaus wurde die beobachtete Bildung von **3** zu einer vereinfachten Darstellung dieser bislang relativ schwer zugänglichen Verbindung⁷⁾ ausgebaut, indem **1** mit 1 N NaOH bei 100°C in 79 proz. Ausbeute hydrolysiert wurde.

Die Nitrosierung von **2** gelang ohne Schwierigkeiten mittels Natriumnitrit in wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur zum 5-Nitroso-Derivat **4**, das mit Natriumdithionit bei 70°C in wäßriger Aufschlämmung zu 4,5-Diamino-1-methyl-6-oxo-2-thioxotetrahydropyrimidin (**5**) reduziert werden konnte. Die 3-Methyl-4-oxo-2-thioxotetrahydropteridine **6–9** entstammen in bekannter Weise den entsprechenden säurekatalysierten Kondensationsreaktionen von **5** mit Glyoxal, Biacetyl, Benzil und α -Pyridil. Für die Gewinnung des 2,4-Dithioxo-Derivates **10** eignet sich die direkte Beschwefelung des entsprechenden 4-Oxotetrahydropteridins **8** mittels P_4S_{10} in Pyridin.



⁷⁾ W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2272 (1957)-

Die Charakterisierung der Thiolumazine haben wir durch die spektrophotometrische Bestimmung der pK_a -Werte und der hierauf basierenden UV-Spektren vorgenommen (Tab.). In Übereinstimmung mit früheren Befunden²⁾ ist die Einführung einer bzw. zweier Thioxo-Funktionen in das Lumazin-System mit einer Aciditätssteigerung verbunden, die z. B. den aciden pK_a des 3-Methyl-6,7-diphenyllumazins⁸⁾ von 8.01 auf 6.64 für **8** und 5.41 für **10** erniedrigt. Im Vergleich zum 6,7-H-Derivat **6** liegt der pK_a -Wert für **7** infolge eines positiven induktiven Effektes der Methylgruppen um 0.35 pK_a -Einheiten höher, während sich in **8** die induktiven und mesomeren Effekte der Phenylgruppen die Waage halten. Im 6,7-Di- α -pyridyl-Derivat **9** schließlich spiegelt sich das π -Elektronen-defizit der beiden heteroaromatischen Substituenten ebenfalls in der Acidität wider, die etwas verstärkt ist.

Die Thiolumazine **6**–**8** und **10** stellen eine Ergänzung zu den früher diskutierten Beispielen²⁾ dar und ordnen sich deshalb zwanglos in dieses Schema ein. Aus dem spektroskopischen Verhalten und der Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande bei der Anionbildung erfährt die Festlegung der acidesten Position in den 4-Oxo-2-thioxotetrahydroalumazinen²⁾ auf die N-1-H-Funktion eine zusätzliche experimentelle Bestätigung.

In Erweiterung unserer Untersuchungen beschäftigten wir uns auch mit dem Verhalten einer Reihe von Thiolumazinen mit α,ω -Dihalogenalkanen. *Pashkurov* und *Reznik*^{9–11)} beschrieben eine Synthese analoger Thiazolo-[2,3-*b*]- bzw. 1,3-Thiazino-[2,3-*b*]pyrimidine, während *Montgomery*¹²⁾ über die Herstellung verwandter Verbindungen in der Purinreihe berichtete.

6,7-Dimethyl- (**12**) und 6,7-Diphenyl-4-oxo-2-thioxotetrahydropteridin (**13**) sind durch mehrstündiges Erhitzen in DMF in Gegenwart von 1,2-Dibromethan und Kaliumcarbonat glatt in die entsprechenden Thiazolo[2,3-*b*]pteridine **17** und **18** überführbar. **11** reagierte in alkalischer Lösung selbst bei Raumtemperatur und lieferte nach 96 h **15** mit 44% Ausbeute. Die Reaktion von 1,3-Dibrompropan mit **11** bzw. **13** führte unter Ringschluß zu den [1,3]-Thiazino[2,3-*b*]lumazinen **16** und **19**. Man darf annehmen, daß es zunächst unter *S*-Alkylierung zur Bildung eines Zwischenproduktes vom Typ **14** kommt, dessen Cyclisierung sowohl zu N-1 als auch zu N-3 erfolgen kann. In allen Fällen bilden sich die Thiazolo[2,3-*b*]- bzw. [1,3]-Thiazino[2,3-*b*]pteridine (**15**–**19**) als Hauptprodukte, während sich die entsprechenden [3,2-*a*]-Isomeren im Chromatogramm nur in Spuren nachweisen lassen. Lediglich bei der Umsetzung von **12** mit 1,2-Dibromethan gelang es, das zweite Isomere **20** chromatographisch zu isolieren und zu identifizieren.

Auf die Konstitution der Produkte schlossen wir durch Vergleich der IR- und UV-Spektren (Tab.) mit denen der entsprechenden 3-Methyl-2-methylthio- bzw. 1-Methyl-2-methylthiopteridin-Derivate²⁾. Die prinzipiellen Unterschiede basieren dabei auf dem Vorliegen eines *p*-chinoiden Typs bei **20** und einer formal *o*-chinoiden Struktur bei den übrigen Derivaten **15**–**19**. Diese Elektronenverteilung spiegelt sich auch in der Lage der

⁸⁾ G. Ritzmann und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **106**, 1401 (1973).

⁹⁾ N. G. Pashkurov und V. S. Reznik, Dokl. Akad. Nauk SSSR **171**, 874 (1966) [Chem. Abstr. **67**, 54095 m (1967)].

¹⁰⁾ N. G. Pashkurov und V. S. Reznik, Khim. Geterotsikl. Soedin. **5**, 918 (1968) [Chem. Abstr. **71**, 13088 a (1969)].

¹¹⁾ N. G. Pashkurov und V. S. Reznik, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **8**, 1841 (1968) [Chem. Abstr. **70**, 4015 b (1969)].

¹²⁾ J. A. Montgomery, R. W. Balsiger, A. L. Fikes und T. P. Johnston, J. Org. Chem. **27**, 195 (1962).

Tab.: Physikalische Daten von 3-Methyl-2-thiolumazinen und Thiazolo- bzw. Thiazino-pteridinen

pK-Wert ^{a)} in H ₂ O 20°C	λ _{max} (nm)		UV-Absorptions-Spektren		lg ε	pH-Wert	Molekülart ^{b)}	
6	6.65 ± 0.06	219	283	348	3.94	4.42	3.96	0
		228	248	372	4.04	3.99	4.38	3.77
7	7.00 ± 0.08	219	287	348	3.98	4.39	4.05	0
		[230]	252	366	[4.00]	4.10	3.82	-
8	6.64 ± 0.05	[220]	[282]	383	[4.38]	[4.34]	4.25	0
		226	270	323	4.38	4.16	4.08	-
		[225]	[280]	383	[4.33]	[4.27]	4.19	0
		**)	[285]	373		[4.32]	4.14	0
9	6.08 ± 0.1		282	395	4.18	4.42	3.97	-
			331					
10	5.41 ± 0.1	230	[252]	282	315	4.32	4.25	0
		229		274	329	4.45	4.10	-
		228	252	283	316	4.24	4.46	0
				309	[327]	372	3.97	3.38
15	-1.15 ± 0.1	230	266	265	278	4.12	[3.85]	+ 0
						3.94	3.85	0
16	-0.35 ± 0.1	222	243	269	320	4.16	[3.93]	+ 0
					[335]	390	4.03	3.02
^{b)}	-0.81 ± 0.10		255	287		3.91	3.85	+ 0
			243	264	283	337	4.06	3.99
^{c)}	-0.81 ± 0.02	223	263	263	315	4.06	3.81	+ 0
			258	[303]	333	[343]	4.19	4.04

Tab. (Fortsetzung)

pK-Wert ^{a)} in H ₂ O 20°C	λ _{max} (nm)		UV-Absorptions-Spektren				lg ε	pH-Wert	Molekül- art ^{b)}
	[]	[]	[]	[]	[]	[]			
17	-0.25 ± 0.1	[225] [260] 282 [302] 317 330 372 [3.87]	[235] [247] 284 333	[4.00] 4.14 [4.01]	3.87 3.90	3.87 3.90	+ 3.0	+	
d)	0.37 ± 0.01	[263] 286 [296] 246 286 335	[4.06] [4.02] 4.19 4.16	4.09 4.15 [4.14]	4.09 4.09	3.97 4.09	0 2.0	0 +	
20	0.67 ± 0.1	227 [254] 279 [310] 324 [336] 234 261 [319] 335 [347]	[254] 279 [310] 324 [336] 234 261 [319] 335 [347]	[3.83] 4.03 [4.02] 4.13	4.13 4.13	4.13 [4.08] 4.13 [4.06]	+ 2.0 3.0	+ 0	
e)	-0.04 ± 0.05	225 253 272 231 258 289 333 344	322 333 4.06 4.13 4.28	3.97 4.00	4.12 4.08	4.12 4.08	+ 2.4 4.0	+ 0	
18	-1.00 ± 0.07	[221][238] 264 262 301 301	[430][4.25] [4.20] 4.31 4.35	4.16 4.28	4.20 [3.51] 4.20	4.20 4.20	+ 3.0 3.0	+ 0	
19	0.00 ± 0.1	[220] 263 303 370 [435][4.28] 220 263 308 372	4.32 4.27 4.34	4.16 4.35	4.23 [3.05] 4.17	4.23 4.17	+ 3.0 3.0	+ 0	
f)	-0.88 ± 0.07	240 301 300 367	4.18 4.35	4.31 4.31	4.23 4.15	4.23 4.15	+ 3.4 4.0	+ 0	
g)	-0.37 ± 0.02	262 262 303 253 277	4.33 4.29	4.09 4.40	4.26 4.30	4.26 4.30	+ 2.4 4.0	+ 0	

*) + = Kation; 0 = Neutramolekül; - = Monoanion.

**) = Spektrum unter DMF-Zusatz; [] = Schulter.

a) = wäbr. Medium + 10% Methanol.

b) 3-Methyl-2-methylthio-4-oxo-3,4-dihydropteridin²⁾.c) 1-Methyl-2-methylthio-4-oxo-1,4-dihydropteridin²⁾.d) 3,6,7-Trimethyl-2-methylthio-4-oxo-3,4-dihydropteridin²⁾.e) 1,6,7-Trimethyl-2-methylthio-4-oxo-1,4-dihydropteridin²⁾.f) 3-Methyl-2-methylthio-4-oxo-6,7-diphenyl-3,4-dihydropteridin²⁾.g) 1-Methyl-2-methylthio-4-oxo-6,7-diphenyl-1,4-dihydropteridin²⁾.

Carbonylbanden im IR wider, die für ersteren Verbindungstyp im Bereich von 1645 bis 1660 cm^{-1} und für die zweite Art zwischen 1670 und 1695 cm^{-1} gefunden werden.

Zieht man für die weitere Charakterisierung die spektrophotometrisch bestimmten basischen pK_a -Werte dieser Verbindungen (15–20) mit heran, so fällt die stärkere Basizität der [1,3]-Thiazino[2,3-*b*]pteridine auf (Unterschiede bis zu einer pK_a -Einheit). Die Kation-Spektren sind ebenfalls sehr aufschlußreich, da keine völlige Übereinstimmung zu den entsprechenden *N,S*-Methyl-Analogen gefunden wird. Während 20 mit dem 1,6,7-Trimethyl-2-methylthio-4-oxo-dihydropteridin noch in Einklang steht und sich hieraus die Protonierung am N-4 ablesen läßt, müssen die Kationspektren der Thiazolo- und Thiazino[2,3-*b*]pteridine als Misch-Spektren zweier verschiedenen protonierter Kation-Formen interpretiert werden, wobei Protonierung am Pyrazinring zu einer Bathochromie und Protonierung am Pyrimidinring zu einer Hypsochromie führt (Tab.; Abb.).

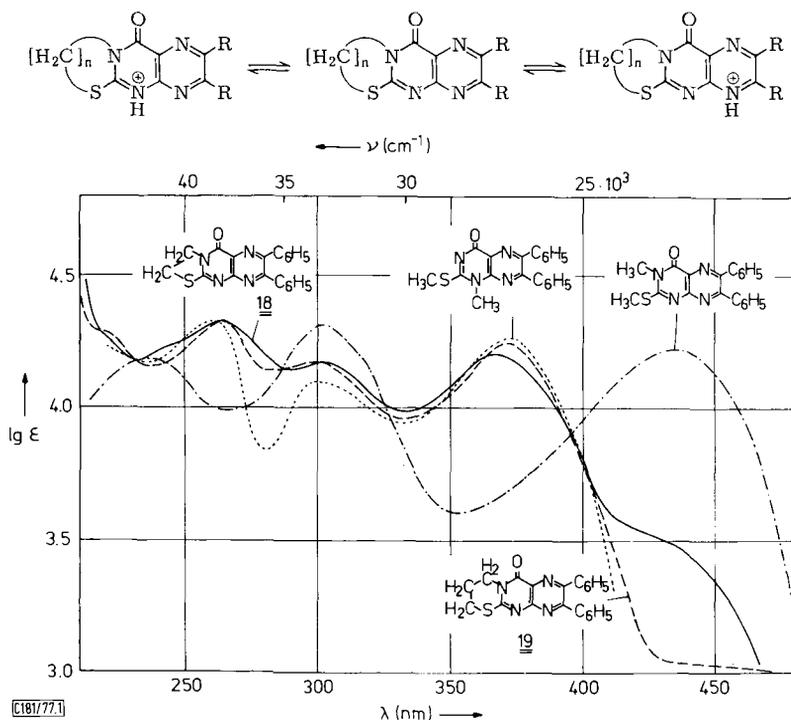
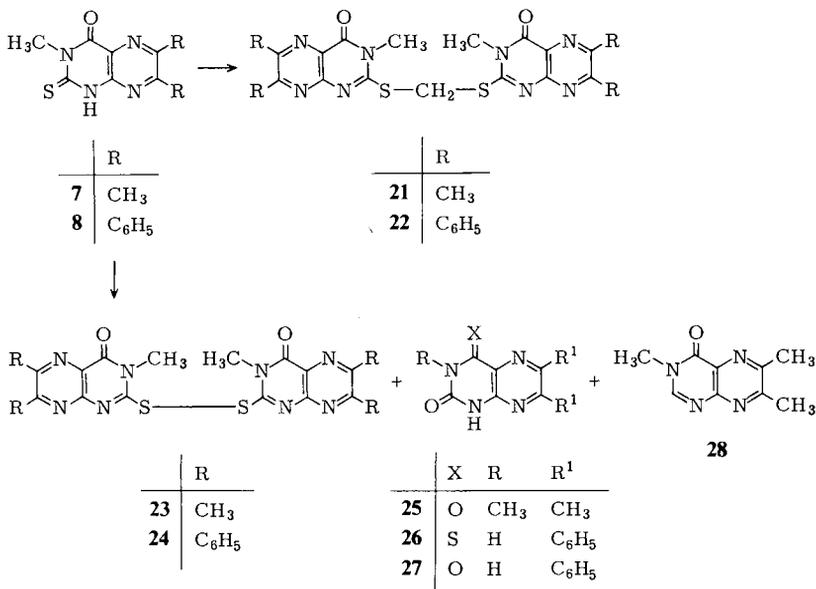


Abb.: UV-Absorptionsspektren der Kationen von 5-Oxo-7,8-diphenyl-2,3-dihydro-5H-thiazolo(18) ——— (pH = 3.0), 6-Oxo-8,9-diphenyl-3,4-dihydro-2H,6H-[1,3]-thiazino[2,3-*b*]pteridin (19) - - - - (pH = 3.0), 1-Methyl- (pH = 2.4) und 3-Methyl-2-methylthio-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin - · - · - (pH = 3.4)

Es interessiert ferner das Reaktionsverhalten der 3-Methyl-2-thiolumazine gegenüber Methylenbromid und milden Oxidationsmitteln. Bei Umsetzung von 7 bzw. 8 mit $\frac{1}{2}$ Äquivalent Methylenbromid in DMF werden die Bis(2-pteridinylthio)methan-Derivate 21 und 22 in hohen Ausbeuten gebildet, und bei der Einwirkung von gewöhnlichem Tetrahydrofuran kommt es, vermutlich infolge des Gehaltes an Peroxiden, zur Bildung der entsprechenden Disulfide 23 und 24.



Dieser Befund findet eine gewisse Parallele in den Ergebnissen von *Greenbaum* und *Holmes*¹³⁾, die eine Disulfid-Bildung mit Dioxan/3proz. Wasserstoffperoxid in der Pyrimidin-Reihe beobachtet haben. Neben **23** findet man noch zwei weitere blaufluoreszierende Produkte, die als 3,6,7-Trimethylumazin (**25**) und 3,6,7-Trimethyl-4-oxo-dihydropteridin (**28**) identifiziert werden konnten. Analog zu den Thiopyrimidinen^{14,15)} dürfte die oxidative Entschwefelung über eine 2-Sulfin- bzw. 2-Sulfonsäure mit anschließender Hydrolyse verlaufen, während der Austausch der Thioxo-Funktion gegen Sauerstoff wohl auf der Sulfensäure- bzw. Sulfoxid-Stufe erfolgt. Entsprechend läßt sich das 6,7-Diphenyl-4-thiolumazin (**26**)¹⁶⁾ mit THF in hoher Ausbeute in das 6,7-Diphenyllumazin (**27**) überführen, wobei die milden Reaktionsbedingungen und der einheitliche Reaktionsverlauf ganz besonders bestechen.

Unser Dank gilt der *Alexander von Humboldt-Stiftung* für die Bereitstellung eines Stipendiums und Frau *M. Bischler* für die Bestimmung der physikalischen Daten.

Experimenteller Teil

Die spektrophotometrische Bestimmung der p*K*-Werte sowie die Aufnahme der UV-Spektren wurden mit einem Cary-Recording-Spectrophotometer, Modell 115/15 der Firma Applied Physics Corp., ausgeführt. NMR-Spektren: Varian A60A-Gerät bzw. ein 100-MHz-Gerät, Modell JNM-MH-100 der Firma Japan Electron Optics Laboratory Co. Ltd. (JEOL). Analytische chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien Kieselgel F 1500 LS 254 bzw. Cellulose F 1440 LS 254 von Schleicher & Schüll. Präparative Schichtchromatographie (präp. SC): auf Merck Silicagel PF₂₅₄ in 2 mm Schichtdicke. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. IR-Spektren (in KBr-Preßlingen): Spektrometer Modell 621 der Firma Perkin-Elmer, Bodenseewerk.

¹³⁾ S. B. Greenbaum und W. L. Holmes, J. Am. Chem. Soc. **76**, 2899 (1954).

¹⁴⁾ H. L. Wheeler, J. Biol. Chem. **3**, 285 (1907).

¹⁵⁾ D. J. Brown, The Pyrimidines, Interscience, John Wiley & Sons, New York, London 1962.

¹⁶⁾ T. E. Gorizdra, Khim. Geterotsikl. Soedin. **5**, 908 (1969) [Chem. Abstr. **72**, 111423 (1970)].

4-Amino-1-methyl-6-oxo-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin (2): 110.5 g *4-Amino-1-methyl-2-methylthio-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin* (1)¹⁷⁾ werden zu 1.42 l einer frisch hergestellten 1 N NaSH-Lösung zugefügt. Darauf wird die Suspension im Autoklaven 3 h auf 110–115°C erhitzt. Man läßt abkühlen, saugt die glänzenden, farblosen Kristalle ab und trocknet nach Waschen mit Wasser und Methanol bei 100°C (25.6 g). Die Reaktionslösung wird dann mit Eisessig vorsichtig auf pH 5 gebracht (Schaumbildung), der abgeschiedene Niederschlag gesammelt, mit Wasser und Methanol gewaschen und bei 100°C getrocknet. Dieses Produkt (59.0 g) ist mit der ersten Fraktion IR-identisch und für die Weiterverarbeitung ohne weitere Reinigung verwendbar. Gesamtausb. 84.6 g (83%). Für die Analyse wurden 0.5 g in 10 ml DMF gelöst und in der Hitze langsam 15 ml Wasser zugegeben, wobei sich 0.37 g farblose Kristalle vom Schmp. >315°C abschieden.

$C_5H_7N_3OS$ (157.2) Ber. C 38.20 H 4.49 N 26.73 Gef. C 38.18 H 4.44 N 26.54

6-Amino-3-methyluracil (3)⁷⁾: Eine Suspension von 1.71 g **1** in 22 ml 1 N NaOH wird 1 h unter Rühren rückfließend gekocht. Während das Ausgangsmaterial in Lösung geht (ca. 15–20 min) entwickelt sich Methylmercaptan. Nach dem Ansäuern mit Eisessig und Abkühlen wird der farblose Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet (1.12 g; 79%). Das Produkt ist IR-spektroskopisch und chromatographisch mit authentischem Material⁷⁾ identisch.

4-Amino-1-methyl-5-nitroso-6-oxo-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin (4): In eine Lösung von 20 g **2** in 140 ml 1 N NaOH und 300 ml Wasser werden unter Rühren 9.6 g Natriumnitrit eingetragen. Man säuert mit 80 ml Eisessig an und rührt noch 1 h. Der abgeschiedene grüne Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser sowie Methanol gewaschen und bei 100°C getrocknet. Man erhält 22.9 g (97%) chromatographisch einheitliches Rohprodukt vom Schmp. 221–223°C (Zers.), das sich bislang noch nicht sauber umkristallisieren ließ, für die Weiterverarbeitung jedoch rein genug war.

$C_5H_6N_4O_2S$ (186.2) Ber. C 32.25 H 3.25 N 30.09 Gef. C 32.51 H 3.28 N 29.81

4,5-Diamino-1-methyl-6-oxo-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin (5): 17.5 g **4** werden in 650 ml Wasser suspendiert und bei 70°C unter kräftigem Rühren langsam mit soviel Natriumdithionit versetzt, bis Farbumschlag nach Gelb eintritt. Man erhitzt noch 5 min auf 100°C, saugt den dunkelgelben Niederschlag heiß ab und trocknet nach Waschen mit Wasser und Methanol bei 100°C (13.4 g; 83%). Für die Analyse wurden 0.26 g in 8 ml heißem Wasser aufgeschlämmt und durch tropfenweise Zugabe von DMF gelöst. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert und erhält 0.124 g hellbraune Kristalle vom Schmp. 292–293°C (Zers.). Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung für die Kondensationsreaktionen verwendet.

$C_5H_8N_4OS$ (172.2) Ber. C 34.87 H 4.68 N 32.54 Gef. C 35.40 H 4.52 N 31.83

3-Methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (6): 10 g **5** in 1 l 1 N H_2SO_4 werden auf 85°C erwärmt und mit einer Lösung von 8.1 g Glyoxalhydrat (trimer) in 80 ml warmem Wasser versetzt. Man läßt unter Rühren ohne weitere Wärmezufuhr langsam erkalten und sammelt den abgeschiedenen braunen Niederschlag (9.6 g). Zur Reinigung wird in 110 ml kochender 0.5 N NaOH gelöst, mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren in 140 ml heiße 1 N HCl eingetropf. Man erhält 9.30 g (82%) beiges Pulver, von dem 1 g nach Umkristallisation aus 16 ml DMF 0.48 g dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. >315°C liefert.

$C_7H_6N_4OS$ (194.2) Ber. C 43.92 H 3.11 N 28.85 Gef. C 43.58 H 3.11 N 28.82

3,6,7-Trimethyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (7): 10 g **5** werden in 600 ml Wasser aufgeschlämmt, 60 ml Eisessig und 10 ml Biacetyl zugegeben und 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet.

¹⁷⁾ C. O. Johns und F. J. Baumann, J. Biol. Chem. **14**, 385 (1913).

Umkristallisation aus 1.65 l Methanol mit Aktivkohle ergibt 7.65 g nahezu farblose Nadeln vom Schmp. 277–280°C (Zers.). Durch Einengen des methanolischen Filtrates und Umkristallisation des Rückstandes erneut aus Methanol gewinnt man weitere 1.44 g Produkt. Gesamtausb. 9.09 g (70%).

$C_9H_{10}N_4OS$ (222.3) Ber. C 48.63 H 4.53 N 25.21 Gef. C 48.81 H 4.47 N 25.18

3-Methyl-4-oxo-6,7-diphenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (8): 10.3 g **5** in 66 ml 1 N NaOH werden unter Rühren in die siedende Lösung von 12.6 g Benzil in 250 ml Ethanol, 200 ml Wasser und 20 ml konz. Salzsäure eingetropft. Nach 4 h Kochen unter Rückfluß wird heiß vom abgeschiedenen Niederschlag abgesaugt und bei 100°C getrocknet. Man erhält 10.43 g (50%) chromatographisch einheitliches Rohprodukt, von dem 0.97 g nach Umkristallisation aus 200 ml Isopropylalkohol 0.88 g gelbe Nadeln vom Schmp. 237–239°C liefern.

$C_{19}H_{14}N_4OS$ (346.4) Ber. C 65.88 H 4.07 N 16.17 Gef. C 65.70 H 4.01 N 15.91

3-Methyl-4-oxo-6,7-di(2-pyridyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (9): 1.0 g **5** in 6.4 ml 1 N NaOH wird wie vorstehend zu 1.23 g α -Pyridil in 25 ml Ethanol, 20 ml Wasser und 1.5 ml konz. Salzsäure gegeben. Der abgeschiedene Niederschlag wird heiß abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet (0.17 g). Umkristallisation aus einem Gemisch von 17 ml DMF und 15 ml Wasser ergibt 0.143 g (8%) gelbe Kristalle vom Schmp. > 300°C.

$C_{17}H_{12}N_6OS$ (348.3) Ber. C 58.62 H 3.47 N 24.13 Gef. C 58.42 H 3.55 N 24.21

3-Methyl-6,7-diphenyl-2,4-dithioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (10): 1.0 g **8** wird mit 1.56 g P_4S_{10} in 35 ml Pyridin unter Rühren 96 h rückfließend gekocht. Man filtriert, engt die dunkle Lösung ein und behandelt den Rückstand mit 200 ml Wasser durch 30 min Kochen. Nach Stehenlassen und Kühlen wird der Niederschlag gesammelt (0.95 g) und durch Umkristallisation aus 25 ml Pyridin/10 ml Wasser gereinigt. Man erhält 0.83 g (79%) gelborangefarbene Nadeln vom Schmp. 306 bis 309°C (Zers.).

$C_{19}H_{14}N_4S_2$ (362.5) Ber. C 62.96 H 3.89 N 15.48 Gef. C 62.99 H 3.93 N 15.42

5-Oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]pteridin (15): Zu einer Lösung von 4.5 g 4-Oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (**11**)^{2, 18)} in 60 ml 1 N NaOH und 25 ml Wasser werden 3 ml 1,2-Dibromethan zugefügt. Man rührt 96 h bei Raumtemp. und sammelt den Niederschlag, der bei 100°C getrocknet wird (2.27 g; 44%). Umkristallisation aus 200 ml Wasser ergibt 1.25 g nahezu farblose Nadeln vom Schmp. 313–315°C. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand erneut aus 30 ml Wasser umkristallisiert (0.30 g).

$C_8H_6N_4OS$ (206.2) Ber. C 46.59 H 2.93 N 27.17 Gef. C 46.34 H 3.05 N 26.93

6-Oxo-3,4-dihydro-2H,6H-[1,3]thiazino[2,3-b]pteridin (16): Zu einer Lösung von 5.4 g **11**^{2, 18)} in 66 ml 1 N NaOH werden 3.4 ml 1,3-Dibrompropan gegeben. Man rührt 96 h bei Raumtemp. und sammelt den Niederschlag, der bei 100°C getrocknet wird (0.90 g; 14%). Umkristallisation aus DMF/Ethanol ergibt 0.65 g (10%) beige Nadeln vom Schmp. 285–288°C (Zers.).

$C_9H_8N_4OS$ (220.3) Ber. C 49.08 H 3.66 Gef. C 49.05 H 3.65

7,8-Dimethyl-5-oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]pteridin (17): Zu 1.04 g 6,7-Dimethyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (**12**)^{2, 19)} in 15 ml DMF gibt man 0.65 ml 1,2-Dibromethan und 1.38 g wasserfreies K_2CO_3 und rührt 6 h bei 85°C. Nach Abkühlen filtriert man vom Unlöslichen ab und wäscht mit Methanol. Die vereinigten Filtrate werden zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 150 ml Chloroform extrahiert. Nach Filtrieren und Behandeln mit Aktivkohle erhält man nach Einengen einen gelben Feststoff (0.79 g). Jeweils 260 mg dieses Rückstandes

¹⁸⁾ M. Polonovski, M. Pesson und R. Viellefosse, Bull. Soc. Chim. Fr. **12**, 78 (1945).

¹⁹⁾ E. M. Gal, J. Am. Chem. Soc. **72**, 3552 (1950).

werden in 1.5 ml Chloroform, das etwas Methanol enthält, gelöst und auf drei Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt: 5 mal mit Chloroform/Aceton (9/1), trennt die unter UV-Licht von 254 nm blau erscheinende Zone im mittleren Teil der Platte ab, eluiert mit Chloroform/Methanol (6/1) und engt zur Trockne ein. Die so erhaltene farblose Substanz (0.50 g; 43%) wird aus 20 ml Methanol umkristallisiert zu 0.32 g farblosen Nadeln vom Schmp. 267 bis 269°C. Nach Filtrieren engt man erneut ein, kristallisiert den Rückstand aus 7 ml Methanol um und gewinnt weitere 85 mg Produkt. Gesamtausbe. 0.405 g (35%).

$C_{10}H_{10}N_4OS$ (234.3) Ber. C 51.27 H 4.30 N 23.92 Gef. C 51.52 H 4.38 N 23.91

5-Oxo-7,8-diphenyl-2,3-dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]pteridin (18): 1.0 g 4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (13)²⁾ wird in 15 ml DMF mit 0.34 ml 1,2-Dibromethan und 0.83 g wasserfreiem K_2CO_3 versetzt und 6 h bei 85°C gerührt. Danach werden 30 ml Wasser zugegeben und das Gemisch zum Sieden erhitzt. Man säuert vorsichtig mit konz. Salzsäure an, saugt den Niederschlag heiß ab und wäscht mit Wasser. Nach Trocknen bei 100°C (0.95 g; 88%) erhält man durch Umkristallisation aus 20 ml Methanol/45 ml DMF 0.61 g (57%) farblose Nadeln vom Schmp. > 325°C.

$C_{20}H_{14}N_4OS$ (358.4) Ber. C 67.07 H 3.94 N 15.63 Gef. C 66.81 H 4.10 N 15.62

6-Oxo-8,9-diphenyl-3,4-dihydro-2H,6H-[1,3]thiazino[2,3-b]pteridin (19): 1.0 g 4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (13)²⁾ wird wie vorstehend mit 0.37 ml 1,3-Dibrompropan und 0.83 g wasserfreiem K_2CO_3 in 12 ml DMF umgesetzt. Man verdünnt mit 50 ml Wasser und säuert vorsichtig mit konz. Salzsäure an. Der Niederschlag wird scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet (0.76 g; 68%). Das Rohprodukt ist chromatographisch rein. Durch Umkristallisation aus 6 ml DMF/10 ml Methanol erhält man 0.44 g blaßgelbe Kristalle mit folgendem Schmelzverhalten: ab 285°C Sintern, bei 299–300°C Schmelze.

$C_{21}H_{16}N_4OS$ (372.5) Ber. C 67.72 H 4.33 N 15.04 Gef. C 67.64 H 4.37 N 15.16

7,8-Dimethyl-5-oxo-1,2-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pteridin (20): Die bei der Plattentrennung von 17 am langsamsten laufende Zone wird mit Chloroform/Methanol (6/1) eluiert und liefert nach Einengen 0.08 g (7%) einer blaßrosa gefärbten Substanz. Man löst in Chloroform/Methanol (1/1), kocht mit Aktivkohle, filtriert und engt erneut ein (0.055 g; 5%). Umkristallisation aus 6 ml Methanol liefert farblose Nadeln, die ab 250°C Verfärbung, bei 300°C Zers. zeigen.

$C_{10}H_{10}N_4OS$ (234.3) Molmasse Ber. 234.0576 Gef. 234.0580 (hochaufgelöstes MS)²⁰⁾

Bis(3,6,7-trimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-2-pteridinylthio)methan (21): 0.88 g 7 werden in 12 ml DMF durch kurzes Erhitzen gelöst, dann gekühlt, mit 0.168 ml Methylenbromid und 0.55 g wasserfreiem K_2CO_3 versetzt und 4½ h bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von 30 ml Wasser wird das Gemisch zum Sieden erhitzt. Man säuert vorsichtig mit konz. Salzsäure an, saugt den blaßgelben Niederschlag heiß ab, wäscht mit Wasser sowie Methanol und trocknet bei 70°C. Das Produkt wird anschließend mit 50 ml Methanol ½ h unter Rühren rückfließend gekocht und liefert 0.79 g (87%) Feststoff vom Schmp. ab 307°C (Zers.), der bislang noch nicht kristallisierte.

$C_{19}H_{20}N_8O_2S_2$ (456.6) Ber. C 49.98 H 4.42 N 24.55 Gef. C 50.18 H 4.48 N 24.44

Bis(3-methyl-4-oxo-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-2-pteridinylthio)methan (22): 0.69 g 8 werden in 12 ml DMF mit 0.084 ml Methylenbromid und 0.28 g wasserfreiem K_2CO_3 versetzt und 4½ h bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von 45 ml Wasser wird das Gemisch zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie bei 21 liefert 0.61 g (87%) chromatographisch einheitliches nahezu farbloses Rohprodukt, das aus 30 ml DMF/30 ml Methanol umkristallisiert wird. Der gewonnene farblose Feststoff (0.37 g; 53%) zeigt folgendes Schmelzverhalten: ab 322°C Sintern; 326–327°C Schmelze.

$C_{39}H_{28}N_8O_2S_2$ (704.9) Ber. C 66.46 H 4.00 N 15.90 Gef. C 66.41 H 3.86 N 15.61

²⁰⁾ Wir danken Dr. J. Clark, The Ramage Laboratories, Dept. of Chemistry and Applied Chemistry, University of Salford, England, für die Durchführung der Messung.

Bis(3,6,7-trimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-2-pteridinyl)disulfid (23): Eine Lösung von 0.45 g **7** in 80 ml THF wird 2 h unter Rühren rückfließend gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit weiteren 40 ml THF versetzt und dann 5 d bei Raumtemp. gerührt. Man saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab, wäscht mit Methanol und erhält nach Trocknen bei 70°C 0.25 g (56%) Kristallpulver, das folgendes Schmelzverhalten zeigt: ab 200°C Verfärbung; ab 238°C Sintern und Zers.

$C_{18}H_{18}N_8O_2S_2$ (442.5) Ber. C 48.85 H 4.10 N 25.32 Gef. C 49.27 H 3.96 N 24.72

Bis(3-methyl-4-oxo-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-2-pteridinyl)disulfid (24): 0.45 g **8** liefern, wie vorstehend mit THF behandelt, 0.10 g (22%) farblose Kristalle vom Schmp. 282–283°C; ab 270°C Sintern.

$C_{38}H_{26}N_8O_2S_2$ (690.8) Ber. C 66.07 H 3.79 N 16.22 Gef. C 66.12 H 3.86 N 15.99

3,6,7-Trimethylumazin (25): Das Filtrat von **23** wird 2 Wochen bei 0°C aufbewahrt, der abgeschiedene Niederschlag gesammelt und getrocknet (0.03 g; 7%). Das Produkt ist chromatographisch einheitlich und stimmt auch spektrophotometrisch mit authentischem Material^{21, 22} überein.

6,7-Diphenylumazin (27)^{23–25}: 0.40 g 6,7-Diphenyl-2-oxo-4-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin (**26**)¹⁶ werden in 75 ml gewöhnlichem THF gelöst und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Man kocht anschließend $\frac{1}{2}$ h unter Rückfluß, verdünnt die dunkelrote Lösung mit 50 ml THF und rührt nochmals 24 h bei Raumtemp. Es tritt Farbumschlag nach Blaßgelb ein. Nach dem Einengen behandelt man den öligen Rückstand mit Wasser, saugt den Feststoff ab und erhält nach Trocknen bei 100°C 0.32 g (84%) **27**. Das Produkt ist IR-spektroskopisch und chromatographisch mit authentischem Material^{23–25} identisch.

*3,6,7-Trimethyl-4-oxo-3,4-dihydropteridin (28)*²⁶: Das Reaktionsfiltrat **23** wird auf ca. 10 ml eingeengt, filtriert und 24 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Dabei kristallisieren 0.044 g (11%) farblose Kristalle aus, die sich chromatographisch und UV-spektrophotometrisch mit authentischem Material²⁶ identisch erwiesen.

²¹) W. Pfeleiderer und H. Fink, Chem. Ber. **96**, 2950 (1963).

²²) W. V. Curran und R. B. Angier, J. Am. Chem. Soc. **80**, 6095 (1958).

²³) J. Weijlard, M. Tischler und A. E. Erickson, J. Am. Chem. Soc. **67**, 802 (1947).

²⁴) C. K. Cain, M. F. Malette und E. C. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **68**, 1996 (1946).

²⁵) E. C. Taylor, J. A. Carbon und D. R. Hoff, J. Am. Chem. Soc. **75**, 1904 (1953).

²⁶) D. J. Brown und J. S. Harper, J. Chem. Soc. **1961**, 1298.