

Pteridine, LXVI<sup>1)</sup>**Synthese und Eigenschaften von Dihydro- und Tetrahydro-Derivaten der Pterin-6,7-dicarbonsäure \*)***Rudolf Mengel und Wolfgang Pfeleiderer\**Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,  
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 17. Februar 1978

Pterin-6,7-dicarbonsäure (3) läßt sich am einfachsten durch Kondensation von 2,5,6-Triamino-4(3H)-pyrimidinon (15) mit 2,3-Dioxobernsteinsäure-dimethylester (14) und anschließende Verseifung darstellen. Trockenes Erhitzen von 3 führt vorwiegend zu Pterin-6-carbonsäure (11). Analoge Kondensationen mit den 6-methylamino-substituierten Pyrimidinonen 19 bzw. 20 und 14 lieferten die 8-Methylpterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester 21 bzw. 22. Durch katalytische Hydrierung werden die Pterincarbonsäure-Derivate in die 5,6,7,8-Tetrahydro-Form (31–37) und durch Luftoxidation in die entsprechenden 7,8-Dihydro-Verbindungen (38–41) übergeführt. Die neu dargestellten Substanzen werden durch  $pK_a$ -Werte, UV- und NMR-Spektren charakterisiert, wobei auffällt, daß die 7,8-Dihydropterincarbonsäure-Derivate die für 7,8-Dihydropterine typische Bathochromie beim Übergang vom Neutrale-Molekül zum Kation nicht zeigen. Der 5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester (30) erweist sich als photolabil und geht unter UV-Bestrahlung in den 7,8-Dihydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester (38) bei gleichzeitiger Bildung von Formaldehyd über.

**Pteridines, LXVI<sup>1)</sup>****Synthesis and Properties of Dihydro- and Tetrahydro Derivatives of Pterin-6,7-dicarboxylic Acid \*)**

Pterin-6,7-dicarboxylic acid (3) is easily obtained by condensation of 2,5,6-triamino-4(3H)-pyrimidinone (15) with dimethyl 2,3-dioxosuccinate (14) followed by hydrolysis. On heating 3 is predominantly decarboxylated to pterin-6-carboxylic acid (11). Analogous condensation reactions using 6-methylamino-substituted pyrimidinones 19 and 20, respectively, and 14 afforded the dimethyl 8-methylpterin-6,7-dicarboxylates 21 and 22. Catalytic hydrogenations of the pterin-carboxylic acid derivatives led to 5,6,7,8-tetrahydro compounds (31–37) which are converted by air oxidation into the corresponding 7,8-dihydro forms (38–41). The newly synthesized compounds are characterized by  $pK_a$ -determinations, UV, and NMR spectra. It is found that the 7,8-dihydropterincarboxylic acid derivatives do not show the typical bathochromic shift of the longwave absorption while going from the neutral form to the cation. Dimethyl 5-formyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-6,7-dicarboxylate (30) turned out to be photolabile and is converted under UV irradiation into dimethyl 7,8-dihydropterin-6,7-dicarboxylate (38) with loss of formaldehyde.

\*) Auszugsweise auf dem V. Internationalen Pteridin-Symposium am 16. 4. 1975 in Konstanz vorgetragen. R. Mengel und W. Pfeleiderer, Chemistry and Biology of Pteridines, Ed. W. Pfeleiderer, S. 617, W. de Gruyter, Berlin 1975.

<sup>1)</sup> LXV. Mitteil.: N. Theobald und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 111, 3385 (1978).

In Fortführung unserer Arbeiten über Dihydro- und Tetrahydropteridine<sup>2,3)</sup> interessierte uns, inwieweit deren Eigenschaften durch Elektronenakzeptor-Substituenten in 6- und 7-Stellung des Pteridingerüsts beeinflusst werden.

Zum Ausgangspunkt dieser Untersuchungen wählten wir Pterin-6,7-dicarbonsäure (3), die sich konstitutionell an Pterin-6- (11) und -7-carbonsäure (12)<sup>4)</sup> anschließt. Die in der Literatur angegebenen Verfahren zur Darstellung von 3 basieren auf Oxidationen mit Permanganat, wobei von 6-Methylpterin-7-carbonsäure (2)<sup>5)</sup>, 7-Methylpterin-6-carbonsäure (8)<sup>6)</sup> und 6,7-Dimethylpterin (1)<sup>7)</sup> ausgegangen wurde.

Bei der Oxidation von 1 mit 2 Moläquivalenten Kaliumpermanganat stellten wir fest, daß die stärker aktivierte 7-Methyl-Gruppe bevorzugt angegriffen wird, denn nach Trennung des Reaktionsgemisches über die Natriumsalze wurde 70% 2 und 13% 3 erhalten, während die Bildung der isomeren Monocarbonsäure 8 auf chromatographischem Wege nicht nachweisbar war. Charakteristische Derivate von 2 ließen sich durch Veresterung mit methanolischer HCl (4) bzw. durch Acetylierung mit Acetanhydrid (5) erhalten.

Die Synthese der 7-Methylpterin-6-carbonsäure (8) versuchten wir zunächst durch Kondensation von 2,5,6-Triamino-4(3H)-pyrimidinon (15) mit 2,3-Dioxobuttersäure-ethylester (13) über den entsprechenden Ester 6 zu realisieren, jedoch zeigte sich, daß entgegen den Literaturangaben<sup>6)</sup> hierbei auch wenig 7 entsteht, das sich weder auf dieser Stufe noch nach Überführung des Gemisches in die isomeren Carbonsäuren 8 und 2 vom Hauptprodukt abtrennen ließ. Erfolgreicher verläuft die gezielte Synthese von 8 mit Hilfe der *Timmis*-Reaktion<sup>8)</sup>, wenn man 2,4,6-Triamino-5-nitrosopyrimidin (16) zunächst mit Acetessigester (17) zu 2,4-Diamino-7-methylpteridin-6-carbonsäure-methylester kondensiert, dann mit verd. Ammoniak zur Carbonsäure 18 verseift und anschließend mit Natronlauge die 4-Amino- in die 4-Oxo-Gruppe überführt. Wie zu erwarten, läßt sich 8 mit Permanganat leicht zu 3 oxidieren, während 2 nur langsam weiterreagiert und der erforderliche große Überschuß an Reagenz noch zu anderen, nicht identifizierten Nebenprodukten führt.

Einfacher erhält man 3 durch Kondensation von 15 mit 2,3-Dioxobernsteinsäure-dimethylester (14) zu Pterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester (9) und dessen anschließende Verseifung. Mit Acetanhydrid liefert 9 das 2-Acetylamino-Derivat 10, und für die partielle Decarboxylierung von 3 hat sich das trockene Erhitzen seines Hydrochlorids auf 240°C am besten bewährt. Man erhält hierbei ein Gemisch von Pterin-6- (11) und -7-carbonsäure (12), das sich über eine Dowex-Säule in der OH<sup>-</sup>-Form auftrennen läßt und demnach aus einem Verhältnis von 40:1 zugunsten von 11 besteht. Dieser Befund ist deshalb interessant, weil die entsprechende Lumazin-6,7-dicarbonsäure in siedendem Chinolin ausschließlich zur Lumazin-7-carbonsäure decarboxyliert<sup>7)</sup>.

<sup>2)</sup> W. Pfeleiderer und H. Zondler, Chem. Ber. **99**, 3008 (1966).

<sup>3)</sup> W. Pfeleiderer und R. Mengel, Chem. Ber. **104**, 2293 (1971).

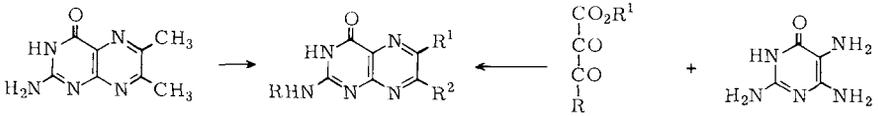
<sup>4)</sup> W. Pfeleiderer, H. Zondler und R. Mengel, Liebigs Ann. Chem. **741**, 64 (1970).

<sup>5)</sup> P. Karrer und H. Feigl, Helv. Chim. Acta **34**, 2155 (1951).

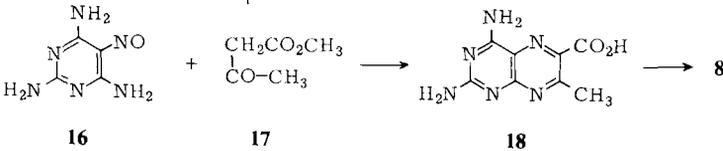
<sup>6)</sup> E. L. Wittle, J. M. Vanderbelt, J. J. Pfiffner und B. L. O'Dell, J. Am. Chem. Soc. **69**, 1786 (1947).

<sup>7)</sup> M. F. Malette, C. K. Cain und E. C. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **70**, 3026 (1948).

<sup>8)</sup> T. S. Osden und G. M. Timmis, J. Chem. Soc. **1955**, 2214.



1	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		R	R <sup>1</sup>	15
2	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	13	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
3	H	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	14	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
4	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>				
5	Ac	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H				
6	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>				
7	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>				
8	H	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>				
9	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>				
10	Ac	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>				
11	H	CO <sub>2</sub> H	H				
12	H	H	CO <sub>2</sub> H				



Für eine eindeutige Charakterisierung der verschiedenen Pterincarbonensäuren und ihrer Derivate wurden die  $pK_a$ -Werte<sup>9)</sup>, UV- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren herangezogen (Tab. 1 und 2).

Bei der  $pK_a$ -Wert-Bestimmung von 2 und 8 ergeben sich ähnliche Schwierigkeiten wie sie schon bei Pterin-6- bzw. -7-carbonsäure<sup>4)</sup> aufgetreten waren. Die beiden überlappenden  $pK_a$ -Werte im pH-Bereich 0–5 können mit Hilfe eines Computer-Programms<sup>10)</sup> heute etwas besser erfaßt werden und besitzen gegenüber den früher ermittelten ähnlichen Werten der Pterin-6- und -7-carbonsäure etwas größere Genauigkeit, was man vor allem daran sieht, daß durch die zusätzlichen Methyl-Gruppen die basischen Eigenschaften verstärkt und die Aciditäten entsprechend abgeschwächt sein müssen, wie dies deutlich beim Vergleich der zweiten aciden  $pK_a$ -Werte zum Ausdruck kommt. Veresterung (4) und Acetylierung (5) machen die Säure-Base-Verhältnisse einfacher, und die gefundenen Werte ordnen sich in die homologe Reihe zwanglos ein.

Die Bestimmung der  $pK_a$ -Werte von Pterin-6,7-dicarbonensäure (3) entpuppte sich als sehr schwierig. Neben dem aciden  $pK$ -Wert bei 8.1, der auf die Deprotonierung des N-3-H-Atoms zurückzuführen ist, liegen zwischen pH 0 und +5 drei sich überlappende  $pK$ -Werte. Die „reinen Formen“ von Neutralkmolekül und Monoanion lassen sich daher auf herkömmliche Art nicht bestimmen. Von Perrin<sup>11)</sup> wurde daher ein Computer-Programm entwickelt, das von „ungefähren  $pK$ -Werten“ ausgeht, die Extinktions-Koeffizienten der dazugehörigen „reinen Form“ bei zwei Wellenlängen berechnet (290 und 310 nm) und

<sup>9)</sup> Spektrophotometrisch bestimmt nach B. N. Mattoo, Trans. Faraday Soc. 54, 19 (1958).

<sup>10)</sup> A. Albert und E. P. Serjeant, The Determination of Ionization Constants, S. 60, Chapman and Hall Ltd., London 1971.

<sup>11)</sup> Privatmitteilung von D. D. Perrin, Australian National University, Canberra.

daus die optischen Dichten der halbdissoziierten Formen bestimmt. Durch Anpassung der berechneten Spektren an die experimentellen Werte lassen sich so die  $pK$ -Werte präzisieren. Bei genügend kleinen Differenzen ergeben sich Werte, die folgenden Gleichgewichten entsprechen:



Aus dem Vergleich der  $pK_a$ -Werte des Pterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylesters (**9**) mit denjenigen seines 2-*N*-Acetyl-Derivates (**10**) folgt, daß der für **3** und **9** gefundene tiefe  $pK_a$ -Wert (1.0 bzw. 0.78) auf Protonierung des N-1-Atoms unter Ausbildung einer stabilisierten Amidinium-Struktur zurückzuführen ist. Aus der Ähnlichkeit der Spektren des Pterin-Anions<sup>12)</sup> mit dem des Trianions zu **3** ist zu schließen, daß die mesomeren Carboxylat-Gruppen keinen entscheidenden Beitrag zum Chromophor leisten.

Die Signale der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren unterstreichen die angegebenen Konstitutionen, wobei besonders charakteristisch ist, daß die 7-Methyl- gegenüber der 6-Methyl-Gruppe bei tieferem Feld absorbiert.

Die Erweiterung der Untersuchungen auf Dihydro- und Tetrahydropterincarbonsäuren basiert auf den N-8-methylsubstituierten Derivaten, die nach früheren Befunden<sup>3)</sup> in der Pterin-Reihe stabiler und einfacher zu handhaben sind als die N-8-H-Analogen. Aus diesem Grund haben wir zunächst die Synthese einiger N-8-methylsubstituierter Pterincarbonsäuren in der Weise durchgeführt, daß wir 2,5-Diamino-6-methylamino-4(3*H*)-pyrimidinon (**19**) und sein 3-Methyl-Derivat **20** mit 2,3-Dioxybernsteinsäure-dimethylester kondensierten. Man erhält hierbei in guter Ausbeute die 6,7-Bis(methoxycarbonyl)-8-methylpterinium-chloride **21** und **22**. Ihre Neutralisation führt jeweils zu einem stabilen

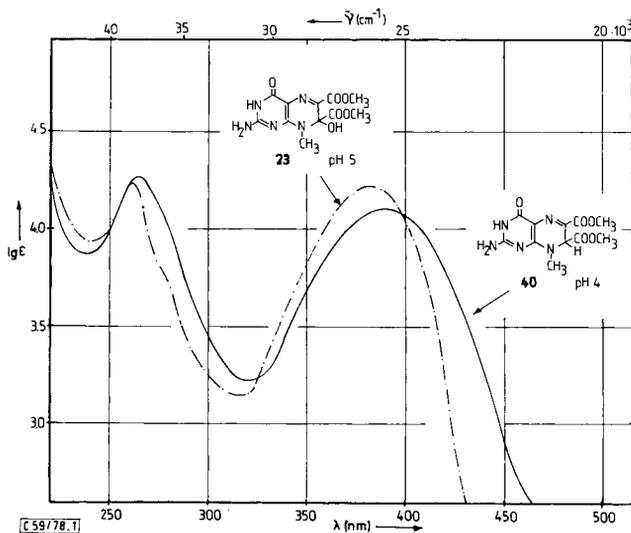


Abb. 1. UV-Spektren der Neutralmoleküle von **23** (pH 5) und **40** (pH 4)

<sup>12)</sup> W. Pfleiderer, E. Liedek, R. Lohrmann und M. Rukwied, Chem. Ber. **93**, 2015 (1960).

Tab. 1. Physikalische Daten von Pterincarbonensäuren und ihren Derivaten

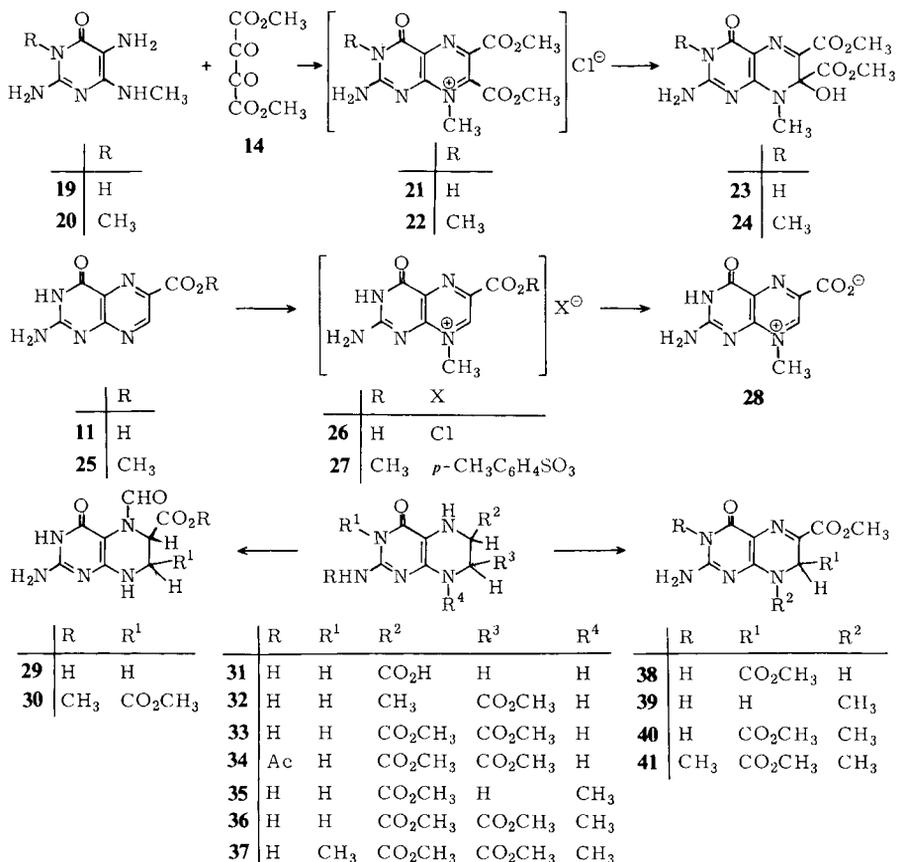
	pK-Wert in Wasser	UV-Absorptionsspektren		lg $\epsilon_{\max}$	pH- Wert	Molekül- art
		$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon_{\max}$			
6-Methylpterin-7-carbon- säure (2)	1.23	237 [248]	338	4.08 [4.05]	3.93	+
	3.01	[240] 272	328 [372]	[4.08] [3.63]	3.98 [3.16]	0
	8.43 ± 0.04	243 273 350	243 273 350	4.10 4.10 3.88	4.10 3.88	—
6-Methylpterin-7-carbon- säure-methylester (4)	2.1 ± 0.06	237	337	4.09	3.91	—
	8.05 ± 0.1	243 274 356	243 274 356	4.08 4.10 3.81	3.96	+
2-N-Acetyl-6-methylpterin- 7-carbonsäure (5)	1.5 ± 0.05	257	373	4.28	3.83	—
	8.0 ± 0.04	243 282 347	243 282 347	4.07 4.16 3.88	3.96	0
		249 280 339	249 280 339	4.03 4.15 3.96	4.0	—
7-Methylpterin-6-carbon- säure (8)	1.39 ± 0.03	257	348	4.40	3.91	—
	3.2 ± 0.2	[240] 292	262 324	[4.00] 4.08	3.97 4.04	+
	8.42 ± 0.04	[238] 280 346	[360] 280 346	[4.04] 4.11 3.88	3.92 [3.72]	0
Pterin-6,7-dicarbonensäure (3)	1.0	257	360	4.30	3.93	—
	2.1	238	261 328	4.02	3.99 3.97	+
	3.9	[240] 292 350	292 350	[4.05] 4.08 3.94	4.08 3.94	3.0
Pterin-6,7-dicarbonensäure- dimethylester (9)	0.78 ± 0.1	238	262 327	4.07	4.06 4.01	+
	6.60 ± 0.05	243 278 376	243 278 376	4.04 4.28 3.98	4.17 3.91	0
					9.0	—
2-N-Acetylpterin-6,7-dicarbon- säure-dimethylester (10)	6.08 ± 0.03	242	300 347	4.14	4.21 4.05	0
	2.09 ± 0.1	256 334 [341]	273 366	4.27 4.15 [4.13]	4.43 3.99	—
	5.52 ± 0.03	249 337 [345]	249 337 [345]	4.22 4.09 [4.06]	4.0	+
2,4-Diamino-7-methylpteridin- 6-carbonsäure (18)	2.1	223 260 [284] 367	223 260 [284] 367	4.08 4.34 [3.81] 3.98	9.0	—
	5.05 ± 0.05	273 300 390	273 300 390	4.08 4.18 4.05	4.05	+
	11.8	265 295 390	265 295 390	4.11 4.17 4.03	3.5	0
8-Methylpterin-6-carbonsäure 26 bzw. 28	4.36	279	400	4.31	3.97	—
		254 [277]	361	4.19 [3.82]	4.10	—
		223 272 300 390	223 272 300 390	4.32 4.02 4.13 4.00	1.0	+
8-Methylpterin-6-carbonsäure- methylester 27		286	387	4.19	3.99	0 · H <sub>2</sub> O
					7.0	

Tab. 1 (Fortsetzung)

	pK-Wert in Wasser	UV-Absorptionsspektren		pH- Wert	Molekül- art
		$\lambda_{\max}$ (nm)	lg $\epsilon_{\max}$		
8-Methylpterin-6,7-dicarbon- säure-dimethylester <b>21</b> bzw. <b>23</b>	1.22 ± 0.04	[282] 305	[4.13] 4.22	-1.0	+
	8.9 ± 0.05	262	4.24	5.0	0 · H <sub>2</sub> O
3,8-Dimethylpterin-6,7-di- carbonsäure-dimethylester <b>22</b> bzw. <b>24</b>	1.57 ± 0.04	260 [305]	4.21 [3.27]	10.0	- · H <sub>2</sub> O
		281	4.23	-1.0	+
		263	4.21	6.0	0 · H <sub>2</sub> O
5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydro- pterin-6-carbonsäure ( <b>29</b> )	-3.09 ± 0.05	264	4.19	-5.5	++
	1.78 ± 0.04	283	4.18	0.0	+
	10.15 ± 0.04	222	4.36	5.0	+
5-Formyl-5,6,7,8-tetra- hydropterin-6,7-dicarbon- säure-dimethylester ( <b>30</b> )	1.7 ± 0.05	263	4.15	-4.0	++
	1.02	282	4.11	0.0	+
	9.4 ± 0.1	220	4.41	5.0	0
7,8-Dihydropterin-6,7-dicar- bonsäure-dimethylester ( <b>38</b> )	0.5 ± 0.1	276	4.04	-1.0	+
	9.5 ± 0.1	262 [281]	4.11 [3.79]	5.0	0
		264	4.14	11.0	-
8-Methyl-7,8-dihydropterin- 6-carbonsäure	0.40 ± 0.1	232	4.15	-1.0	+
	3.86 ± 0.1	264 [283]	4.34 [3.96]	2.0	0
	10.5 ± 0.1	251	4.30	6.0	-
8-Methyl-7,8-dihydropterin- 6-carbonsäure-methylester ( <b>39</b> )		259 [282]	4.26 [3.79]	11.0	-
		217	4.22	MeOH	0
		265 [282]	4.32 [3.86]	3.95	
8-Methyl-7,8-dihydropterin- 6,7-dicarbonensäure-dimethyl- ester ( <b>40</b> )	0.0 ± 0.1	232	4.18	-2.0	+
	9.3 ± 0.1	219	4.33	4.0	0
		263	4.24	11.0	-
3,8-Dimethyl-7,8-dihydro- pterin-6,7-dicarbonensäure- dimethylester ( <b>41</b> )	0.13 ± 0.08	233	4.17	-2.0	+
		218	4.35	4.0	0
		265	4.25	4.09	

++ = Dikation; + = Monokation; 0 = Neutralmolekül; 0 · H<sub>2</sub>O = neutrales kovalentes Hydrat; - = Monoanion; - · H<sub>2</sub>O = kovalentes Monoanion;  
 -- = Dianion; --- = Trianion; [] = Schulter

Produkt, dem wir aufgrund seiner Elementaranalyse und seines zu 8-Methyl-7,8-dihydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester (**40**) ähnlichen UV-Spektrums und aciden  $pK_a$ -Wertes die Konstitution einer kovalenten Hydroxyverbindung<sup>13)</sup> **23** und **24** zuschreiben.



Von den entsprechenden 8-Methylpterin-monocarbonsäuren waren nur die 6-Isomeren **26** und **27** durch Quartärisierung von Pterin-6-carbonsäure (**11**) und ihrem Methylester **25** mit Dimethylsulfat<sup>14)</sup> bzw. mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester zugänglich, während analoge Versuche mit Pterin-7-carbonsäure (**12**) bzw. ihrem Methylester erfolglos blieben. Das Chlorid **26** wird durch Wasser zum neutralen inneren Salz **28** hydrolysiert. Kürzlich berichteten Leigh und Mitarbeiter über einen interessanten Zugang zu **28**: durch nucleophile Addition von Cyanid an 8-Methyl-7,8-dihydropterin entsteht das 6-Cyan-Derivat, das sich anschließend zu **28** hydrolysieren läßt<sup>15)</sup>.

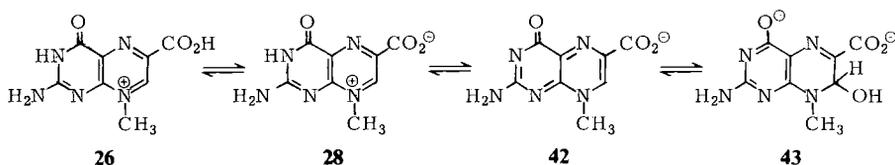
Erwartungsgemäß zeigen die Kationen von **21**, **22**, **26** und **27** aufgrund des vorliegenden gekreuzt konjugierten  $\pi$ -Bindungssystems eine UV-Absorption im Bereich von 390 bis

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

<sup>14)</sup> R. B. Angier und W. V. Curran, J. Org. Chem. **27**, 892 (1962).

<sup>15)</sup> R. Brown, M. Joseph, T. Leigh und M. L. Swain, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1977**, 1003.

400 nm. Eine Besonderheit stellt 8-Methylpterinium-6-carboxylat (**28**) dar, für das drei  $pK_a$ -Werte bei 2.1, 5.05 und 11.76 gefunden werden, die folgendermaßen interpretiert werden müssen: der erste  $pK_a$ -Wert beschreibt das Gleichgewicht Kation **26**  $\rightleftharpoons$  zwitterionisches Neutramolekül **28**, aus dem aufgrund dieses Salzcharakters die Abspaltung eines weiteren Protons ( $pK_a$  5.05) zum Monoanion **42** erst bei relativ hohem pH erfolgt. Die Anion-Bildung ist mit der üblichen bathochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande verbunden, und der gesamte Kurvenverlauf zeigt eine erstaunlich gute Übereinstimmung mit dem des Neutramoleküls des 8-Methylpterins<sup>13)</sup>, da die Carboxylat-Funktion durch ihre Eigenstabilisierung ohnehin mit dem  $\pi$ -System des Heterocyclus nicht in starke Wechselwirkung tritt. Bei höheren pH-Werten findet dann eine hypsochrome Verschiebung der UV-Absorption statt, und ein weiterer scheinbarer  $pK$ -Wert von 11.76 wird ermittelt.



In Analogie zu 8-Methylpterin<sup>13)</sup> dürfte er die nucleophile Addition des  $\text{OH}^-$ -Ions in 7-Stellung zum Anion **43** eines kovalenten Hydrates beschreiben, wofür auch die spektroskopische Ähnlichkeit zum Dianion der 8-Methyl-7,8-dihydropterin-6-carbonsäure spricht.

Da die Neutramoleküle der Ester **23** und **24** bereits als kovalente Hydroxyverbindungen vorliegen, beruht der zu 8.9 ermittelte acide  $pK_a$ -Wert von **23** auf der Bildung des N-3-Anions und fehlt erwartungsgemäß bei **24**. Hervorzuheben ist ferner der Einfluß der 7-Methoxycarbonyl-Funktion, die aufgrund ihrer Acceptor-Eigenschaft die OH-Anlagerung des  $\pi$ -defizienten Systems schon bei sehr niedrigen pH-Werten begünstigt, so daß die basischen  $pK_a$ -Werte von 1.22 bzw. 1.57 nicht einem, sondern den überlagerten Gleichgewichten der OH-freien und OH-angelagerten Neutramoleküle mit ihrem entsprechenden Kation zuzuschreiben ist.

Die 5,6,7,8-Tetrahydropterincarbonsäuren wurden durch katalytische Hydrierung mit Platin in einer Schüttelapparatur hergestellt, wobei als Solventien je nach Löslichkeit der Ausgangsverbindung Trifluoressigsäure<sup>16)</sup> oder Methanol verwendet wurden. Zur Isolierung der autoxidablen Tetrahydro-Derivate eigneten sich die Hydrochloride bzw. Sulfate<sup>16)</sup> ganz besonders. Sie sind farblos und zeigen beim Aufbewahren im Dunkeln keine merkliche Zersetzung. Erstaunliche Stabilität gegenüber Sauerstoff weist der als Neutramolekül isolierte 5,6,7,8-Tetrahydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester (**33**) auf, was vermutlich auf eine günstige sterische Anordnung der Substituenten am hydrierten Pyrazin-Ring zurückzuführen ist. Die Stabilisierung kann in bekannter Weise durch die Einführung eines 5-Acyl-Restes so weit gesteigert werden, daß die Oxidation der 5,6,7,8-Tetrahydropterine völlig unterbleibt<sup>3, 17)</sup>. Durch Rühren mit dem Formylierungsreagens

<sup>16)</sup> A. Bobst und M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **49**, 875 (1966).

<sup>17)</sup> W. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.* **747**, 111 (1971).

Ameisensäure/Acetanhydrid<sup>18)</sup> lassen sich die 5-Formyl-Verbindungen ohne Schwierigkeiten erhalten, wie an der Überführung von **31** und **33** in **29** bzw. **30** gezeigt ist.

Diese 5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydropterine besitzen einen basischen pK-Wert im Bereich von 1–2, der auf die Protonierung von N-1 zurückzuführen ist<sup>3)</sup>. Beim Ester **30** wird dieser Wert zu 1.02 ermittelt, wohingegen sich bei **29** diese N-1-Protonierung und die Dissoziation der 6-Carboxyl-Gruppe spektroskopisch nicht unterscheiden lassen. Des weiteren wird im übersauren pH-Bereich ein zusätzlicher pK-Wert festgestellt, der auf Dikation-Bildung beruhen dürfte.

Im Gegensatz zu den UV-Spektren der 5,6,7,8-Tetrahydropterine, die wenig informativ sind, erweisen sich die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren – aufgenommen in Trifluoressigsäure – für konstitutionelle Aussagen als sehr geeignet.

In den N-5-Formyl-Derivaten **29** und **30** tritt das Formylproton als scharfes Singulett auf, was für eine genügend rasche Rotation um die N-5–CHO-Bindung im Gegensatz zu N-5-Trifluoracetyl-Derivaten<sup>19)</sup> bei Raumtemperatur spricht.

Konformationsuntersuchungen an Tetrahydropterinen führten zu dem Schluß, daß der Tetrahydropyrazin-Ring als Halbsessel vorliegt und daß bei Anwesenheit eines N-5-Substituenten eine C-6-Methyl-Gruppe in die axiale Position ausweicht<sup>20, 21)</sup>. Die diastereotopen 7-H-Atome in **29** zeigen eine geminale Kopplung von 13 Hz, und zusätzlich beobachtet man vicinale Kopplungen entweder mit 8-H (7-H<sub>B</sub>) oder mit 6-H (7-H<sub>A</sub>). Daraus ergeben sich für die Torsionswinkel C-7–H<sub>B</sub>/N-8–H und C-7–H<sub>A</sub>/C-6–H annähernd 90°<sup>22)</sup>. Mit der plausiblen Annahme, daß die katalytische Hydrierung von **11** unter *cis*-Addition verläuft, ist für die C-6-Carboxyl-Funktion eine axiale Stellung zu folgern.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der 6,7-Bis(methoxycarbonyl)-Verbindung **30** zeigt keine 8-H/7-H-Kopplung, was mit einer äquatorialen Lage der C-7-Methoxycarbonyl-Funktion in Einklang steht.

Durch Luftoxidation lassen sich aus einigen der dargestellten 5,6,7,8-Tetrahydropterine die 7,8-Dihydro-Derivate **38**–**41** erhalten. Die gelb gefärbten Substanzen, papierchromatographisch an einem gelb fluoreszierenden Fleck leicht erkennbar, lassen sich ohne merkliche Weiteroxidation umkristallisieren und chromatographisch rein erhalten. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren bestätigen die 7,8-Dihydro-Struktur. Im Falle von **38** zeigen 8-H und 7-H eine Kopplung von 3.5 Hz. Die Signalzuordnung für 8-H wird dabei gestützt durch das Spektrum von **40**, so daß 5,6- bzw. 5,8-Dihydro-Strukturen auszuschließen sind.

Ein Charakteristikum für 7,8-Dihydropteridine ist die bathochrome UV-Verschiebung, die beim Übergang vom Neutramolekül zum Kation resultiert und auf einer Protonierung an N-5 basiert<sup>23)</sup>. Letztere wurde kürzlich durch eine Kristallstrukturanalyse von 6-Methyl-

<sup>18)</sup> L. F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Bd. 1, S. 404, J. Wiley, New York 1967.

<sup>19)</sup> R. Weber und M. Viscontini, Helv. Chim. Acta **60**, 152 (1977).

<sup>20)</sup> R. Weber in „Chemistry and Biology of Pteridines“, Ed. W. Pfeleiderer, S. 705, de Gruyter, New York (1975).

<sup>21)</sup> R. Weber und M. Viscontini, Helv. Chim. Acta **60**, 161 (1977).

<sup>22)</sup> H. Karplus, J. Am. Chem. Soc. **85**, 2870 (1963).

<sup>23)</sup> W. Pfeleiderer und R. Mengel, Chem. Ber. **104**, 2313 (1971).

7,8-dihydropterin-monohydrochlorid-monohydrat bewiesen<sup>24)</sup>. Für die 7,8-Dihydropterine **38**–**41** findet man diese Verschiebung nicht, und wir nehmen daher an, daß hier, bedingt durch den elektronegativen 6-Substituenten, nicht N-5, sondern N-1 protoniert wird. Die pK-Werte zwischen 0 und 0.5 sind hiermit in Einklang. Ausnahmen zu obiger Bathochromie-Regel zeigen alle diejenigen 7,8-Dihydropterine, deren 6-Substituent  $\alpha$ -ständig eine C=O-Funktion besitzt, wie z. B. Sepiapterin<sup>25)</sup>, Isosepiapterin<sup>26)</sup>, 6-(3-Hydroxy-1-oxopropyl)-7,8-dihydropterin<sup>27)</sup>, 6-Formyl-7,8-dihydropterin<sup>28)</sup> und 7,8-Dihydropterin-6-carboxamid<sup>29)</sup>.

Der 7,8-Dihydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester (**38**) konnte auch durch UV-Bestrahlung des „oxidationsstabilen“ 5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydro-Analogen **30** erhalten werden (Abb. 2), wobei der Mechanismus der formalen Formaldehydabspaltung noch im Dunkeln liegt. Es gibt wohl einige Beispiele für Photooxygenierungen von Dihydroheteroaromaten zu den entsprechenden Heteroaromaten<sup>30)</sup>, wobei im Falle des 1-Acetyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindicarboxylats gleichzeitig Abspaltung des Acyl-Restes erfolgt<sup>31)</sup>,

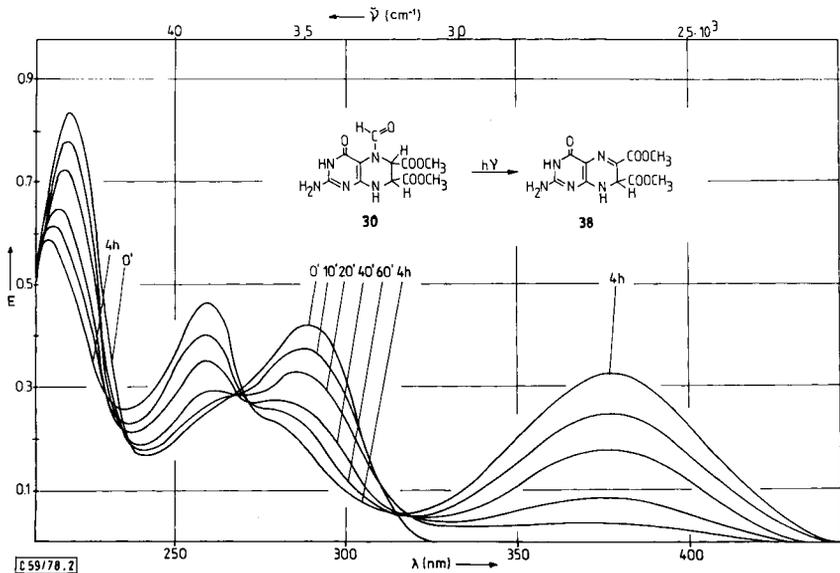


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf der photochemischen Umwandlung von **30** in **38** bei Bestrahlung mit UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) in Methanol ( $c = 3.2 \times 10^{-5} \text{ M}$ )

<sup>24)</sup> J. H. Bieri, *Helv. Chim. Acta* **60**, 2303 (1977).

<sup>25)</sup> W. Pfliederer in *Lit.*<sup>20</sup>, S. 941.

<sup>26)</sup> H. S. Forrest, C. Van Baalen und J. Myers, *Arch. Biochem. Biophys.* **83**, 508 (1959).

<sup>27)</sup> K. Sugiura und M. Goto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46**, 939 (1973).

<sup>28)</sup> F. M. Huennekens, J. M. Whiteley, J. Drais und J. Kirchner, *Arch. Biochem. Biophys.* **126**, 956 (1968).

<sup>29)</sup> H. S. Forrest, C. Van Baalen, M. Viscontini und M. Piraux, *Helv. Chim. Acta* **43**, 1005 (1960).

<sup>30)</sup> T. Matsuura und I. Saito in *Photochemistry of Heterocyclic Compounds*, S. 511, Ed. O. Buchardt, J. Wiley, New York 1976.

<sup>31)</sup> O. Mitsunobu, S. Matsumoto, M. Wada und H. Masuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45**, 1453 (1972).

jedoch kommt ein solcher Weg in unserem Falle kaum in Frage, da sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen dieselbe Reaktion vonstatten geht. Die Abspaltung von Formaldehyd konnten wir durch den Farbttest mit Chromotropsäure nachweisen<sup>32)</sup>.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und Frau *M. Bischler* für ihre wertvolle Mitarbeit bei der Bestimmung der physikalischen Daten.

## Experimenteller Teil

Die aufgeführten Substanzen wurden papierchromatographisch auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Mgl. absteigend in den Systemen n-Butanol/5 N Essigsäure (2:1); n-Propanol/1proz. Ammoniak (2:1); 4proz. Natriumcitrat- und 3proz. Ammoniumchlorid-Lösung auf Reinheit untersucht. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte durch UV-Licht der Wellenlängen 254 bzw. 366 nm.

UV-Absorptionsspektren: Cary-Recording-Spectrophotometer, Modell 14 PM-50, der Firma Applied Phys. Corp. – NMR-Spektren: Varian A 60 A-Gerät.

*6-Methylpterin-7-carbonsäure (2)*<sup>5)</sup>: Zu 160 ml einer siedenden Lösung von 1.6 g (8.4 mmol) 6,7-Dimethylpterin<sup>7)</sup> (1) in 1 N NaOH wird innerhalb von 3 h eine wäßrige Lösung von 2.06 g (16.6 mmol) Kaliumpermanganat getropft. Man filtriert heiß vom Mangandioxid ab, dampft das Filtrat im Rotationsverdampfer auf  $\approx 15$  ml ein und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Das Filtrat enthält vorwiegend 3 und wird gesondert aufgearbeitet.

Das Rohprodukt wird in 100 ml heißem Wasser gelöst und die Lösung in der Siedehitze in 50 ml 1 N HCl getropft, wobei 2 als gelbliches Produkt anfällt, das nach Trocknen bei 100°C 1.4 g (70%) vom Schmp.  $> 310^\circ\text{C}$  ergibt.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (239.2) Ber. C 40.17 H 3.79 N 29.28 Gef. C 40.22 H 3.69 N 29.38

*Pterin-6,7-dicarbonensäure (3)*<sup>5,6,7)</sup>

a) Das vorstehende Reaktionsfiltrat wird mit 100 ml Wasser verdünnt, aufgeköcht und mit 25proz. Salzsäure ein pH-Wert von 4 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser, Methanol und Ether gewaschen und ergibt nach Trocknen bei 100°C 0.336 g (13%) des Natriumsalzes von 3, das – wie das Chromatogramm zeigt – nur noch Spuren von 2 enthält.

b) 0.10 g (0.36 mmol) 9 werden mit 20 ml 1 N NaOH 10 min bei Raumtemp. gerührt. Man erhitzt dann zum Sieden und tropft in 20 ml kochende 1 N HCl. Der gebildete gelbliche Niederschlag wird gesammelt, bei 60°C i. Vak. getrocknet und ergibt 40 mg (42%) vom Schmp.  $> 340^\circ\text{C}$ . Für die Analyse wurde aus 3 N HCl umkristallisiert und bei 70°C i. Vak. bzw. anschließend bei 100°C im Trockenschrank getrocknet.

$\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (269.2) Ber. C 35.69 H 2.72 N 26.01 Gef. C 35.71 H 2.69 N 25.77

*6-Methylpterin-7-carbonsäure-methylester (4)*: 7.3 g (30.5 mmol) 2 werden in 2 l methanolischer HCl bei Raumtemp. gerührt. Nach 15 h dampft man die Lösung im Rotationsverdampfer zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 200 ml Wasser und neutralisiert mit Natriumacetat bis zu einem pH-Wert von 3. Der ausgefallene Niederschlag wird bei 100°C getrocknet. Man erhält 7.0 g (98%) gelbliches Produkt, das sich aus Dimethylsulfoxid (15 ml/0.3 g) umkristallisieren läßt und ab 307°C unter Zersetzung schmilzt.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$  (235.2) Ber. C 45.96 H 3.86 N 29.78 Gef. C 45.92 H 3.90 N 29.63

*2-Acetylamino-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydropteridin-7-carbonsäure (5)*: 5.0 g (20.9 mmol) 2 werden in 1 l Acetanhydrid 10 min unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird von wenig Un-

<sup>32)</sup> C. E. Bricker und W. A. Vail, Anal. Chem. **22**, 720 (1950).

gelöstem abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 50 ml Aceton behandelt, abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 4.61 g (84%) cremefarbenes Produkt vom Schmp. 220–225°C (Zers.), das laut <sup>1</sup>H-NMR mit einem mol Essigsäure kristallisiert. Durch Lösen von 0.2 g in 10 ml Methanol, Filtrieren und Zugabe von 100 ml Ether zum Filtrat gewinnt man 78 mg gelbliche Kristalle vom Schmp. 218°C zurück.

$C_{10}H_9N_5O_4$  (263.2) Ber. C 45.63 H 3.45 N 26.61 Gef. C 45.47 H 3.67 N 26.67

*7-Methylpterin-6-carbonsäure* (**8**)<sup>6)</sup>: 0.90 g (3.78 mmol) **18** werden in 100 ml 1 N NaOH 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Behandeln mit Aktivkohle wird die heiße Lösung mit 1 N HCl neutralisiert, der gebildete Niederschlag abfiltriert, erneut in 50 ml 1 N NaOH gelöst und dann die Lösung in heiße 1 N HCl getropft. Der Niederschlag wird bei 100°C getrocknet und ergibt 0.54 g (59%) gelbliche Kristalle vom Schmp. ab 300°C (Zers.).

$C_8H_7N_5O_3 \cdot H_2O$  (239.2) Ber. C 40.17 H 3.79 N 29.28 Gef. C 40.01 H 3.83 N 29.04

*Pterin-6,7-dicarbonensäure-dimethylester* (**9**)<sup>6)</sup>: Zur Darstellung des 2,3-Dioxobernsteinsäure-dimethylesters (**14**) wird die in der Literatur beschriebene Methode<sup>33)</sup> etwas abgeändert: 3.8 g (20 mmol) des Dinatriumsalzes der 2,3-Dioxobernsteinsäure werden 24 h bei Raumtemp. mit 25 ml methanolischer HCl (gesättigt bei 0°C) gerührt. Man filtriert vom Natriumchlorid ab und engt das Filtrat im Rotationsverdampfer zum schwach gelblichen Öl ein. Es wird bei 12 Torr bis zur beginnenden Destillation von **14** erhitzt, das im Kolben verbleibende gelbe Öl mit 12 ml Methanol versetzt, und dann werden 1.5 g (7.9 mmol) 2,5,6-Triamino-4(3*H*)-pyrimidinon-dihydrochlorid<sup>34)</sup> (**15**) in 20 ml Wasser zugegeben. Nach 15 min Kochen unter Rückfluß wird mit Ammoniak neutralisiert, der gebildete Niederschlag heiß abfiltriert, mit Methanol gewaschen und bei 100°C getrocknet. Die erhaltenen 1.75 g (80%) vom Schmp. ab 287°C (Zers.) werden in 100 ml Dimethylformamid heiß gelöst, die Lösung wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert, und durch Zugabe von 100 ml Methanol werden 1.28 g (58%) hellgelbliches Kristallpulver gefällt, das ab 288°C schmilzt.

$C_{10}H_9N_5O_5$  (279.2) Ber. C 43.01 H 3.25 N 25.09 Gef. C 43.48 H 3.44 N 24.75

*2-Acetylamino-4-oxo-3,4-dihydropteridin-6,7-dicarbonensäure-dimethylester* (**10**): 0.90 g (3.2 mmol) **9** werden in 100 ml Acetanhydrid 20 min unter Rückfluß gekocht. Man behandelt die heiße Lösung mit Aktivkohle, engt zur Trockne ein, nimmt in 50 ml Methanol auf, engt erneut ein, digeriert mit 10 ml Methanol und sammelt 0.90 g (84%) farbloses Produkt. Davon werden 0.3 g aus Aceton umkristallisiert, wobei nach Trocknen bei 100°C farblose, glitzernde Kristalle vom Schmp. 214°C erhalten werden. — <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H): δ = 2.57 (s; 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.19 (s; 3H, 6-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.24 (s; 3H, 7-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

$C_{12}H_{11}N_5O_6 \cdot H_2O$  (339.3) Ber. C 42.48 H 3.86 N 20.64 Gef. C 42.73 H 3.81 N 20.88

*Pterin-6-* (**11**) *und* *-7-carbonsäure* (**12**): 0.25 g (1 mmol) **3** werden in 5 N HCl gelöst. Nach Einengen auf ein kleineres Volumen wäscht man den Niederschlag mit Ether und trocknet bei 90°C im Hochvakuum. Dieses Hydrochlorid von **3** wird in einem Kölbchen 5 min auf 251–254°C (Ölbadtemp.) erhitzt und die Lösung des Rückstands in wenig verd. Ammoniak auf eine Dowex 1X2-Säule (OH<sup>−</sup>-Form; 200–400 mesh; 2.3 × 15 cm) aufgegeben. Es wird mit 0.2 M NH<sub>4</sub>Cl eluiert, wobei dem ersten Liter Elutionsmittel 10 ml, allen weiteren 20 ml konz. Ammoniak zugefügt werden. Die Fraktion von 200–410 ml enthält 8 mg Pterin (spektroskopisch bestimmt), von 810–1060 ml werden 3.3 mg **12**, von 1060–1240 ml 11.3 mg **11**, verunreinigt mit wenig **12**, und von 1240–1340 ml 110 mg **11** eluiert. Die Charakterisierung der Produkte erfolgte chromatographisch und spektroskopisch durch Vergleich mit authentischen Materialien<sup>4)</sup>.

<sup>33)</sup> H. H. Fox, J. Org. Chem. **12**, 537 (1947).

<sup>34)</sup> W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2272 (1957).

**2,4-Diamino-7-methylpteridin-6-carbonsäure (18):** 0.31 g (13 mmol) Natrium werden in 80 ml Ethylenglycol-monomethylether gelöst. Man gibt 2.0 g (13 mmol) 2,4,6-Triamino-5-nitrosopyrimidin (16)<sup>35)</sup> hinzu, läßt 20 ml Acetessigester (frisch destilliert) zutropfen und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Es wird heiß von wenig Ungelöstem abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Man digeriert den Rückstand in 60 ml Wasser, filtriert und löst das bräunlich gefärbte Produkt in 800 ml heißem 3,5 N NH<sub>3</sub>. Nach Behandeln mit Aktivkohle wird mit Eisessig neutralisiert und die Lösung auf ≈ 50 ml eingengt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert. Nach Trocknen bei 100°C werden 910 mg (19%) beige gefärbtes Produkt erhalten, das sich aus Wasser umkristallisieren läßt, Schmp. ab 250°C (Zers.).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (238.2) Ber. C 40.33 H 4.23 N 35.28 Gef. C 40.18 H 4.24 N 35.25

**6,7-Bis(methoxycarbonyl)-8-methylpterinium-chlorid (21):** 10 g 2,3-dioxobernsteinsaures Natrium werden, wie bei 9 beschrieben, verestert. Die Lösung des Diesters in 60 ml Ethanol wird mit 3.5 g (15 mmol) 2,5-Diamino-6-methylamino-4(3H)-pyrimidinon-dihydrochlorid (19)<sup>36)</sup> in 20 ml Wasser vereinigt. Nach 5 min Rühren bei Raumtemp. scheidet sich ein Niederschlag ab. Man erhitzt weitere 15 min unter Rückfluß, läßt abkühlen, filtriert ab, wäscht den Niederschlag mit Ether und trocknet im Vakuum. Man erhält 3.5 g (71%) vom Schmp. ab 180°C (Braunfärbung). Davon werden 2.8 g in 190 ml Methanol gelöst und nach Behandeln mit Aktivkohle durch Zugabe von 200 ml Ether 2.1 g (53%) hellgelbliche Kristalle vom Schmp. ab 180°C (Braunfärbung) gewonnen.

[C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>]Cl (329.7) Ber. C 40.07 H 3.36 N 21.24 Gef. C 40.86 H 4.21 N 20.64

**7-Hydroxy-8-methyl-7,8-dihydropterin-6,7-dicarbonensäure-dimethylester (23):** Die Lösung von 0.10 g (0.3 mmol) 21 in 3 ml Wasser wird mit 0.1 g Natriumacetat versetzt. Es tritt Farbänderung von orange nach hellgelb ein. Nach Abkühlen im Kühlschranks wird der gelbliche Niederschlag abfiltriert und bei 100°C getrocknet. Man erhält 20 mg (20%) vom Schmp. ab 225°C (Zers.).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (311.2) Ber. C 42.44 H 4.21 N 22.50 Gef. C 42.50 H 4.26 N 22.35

**6,7-Bis(methoxycarbonyl)-3,8-dimethylpterinium-chlorid (22):** 2.0 g (9.7 mmol) 2,5-Diamino-3-methyl-6-methylamino-4(3H)-pyrimidinon-dihydrochlorid (20)<sup>36)</sup> in 40 ml Ethanol/Wasser (1:1) werden mit 2.0 g (11.5 mmol) 2,3-Dioxobernsteinsäure-dimethylester 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird von wenig Ungelöstem abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 10 ml Methanol digeriert, bei 100°C getrocknet und ergibt 0.90 g (27%) chromatographisch reines, orangefarbenes Produkt vom Schmp. ab 180°C (Braunfärbung). Davon werden 0.20 g aus 5 ml Methanol mit Aktivkohle unter anschließender Ether-Zugabe umkristallisiert, wodurch 75 mg gelbe Kristalle vom Schmp. ab 190°C (Braunfärbung) zurückerhalten werden.

[C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>]Cl (343.7) Ber. C 41.94 H 4.10 N 20.38 Gef. C 41.75 H 4.11 N 20.18

**6-Methoxycarbonyl-8-methylpterinium-p-toluolsulfonat (27):** 1.0 g (4.5 mmol) Pterin-6-carbonsäure-methylester (25)<sup>4)</sup> wird mit 20 g p-Toluolsulfonsäure-methylester 90 min auf 120°C und weitere 45 min auf 140°C (Öbadtemp.) erhitzt. Man filtriert heiß ab, löst den Niederschlag unter Erwärmung in 50 ml Methanol, filtriert von wenig Ungelöstem ab und versetzt das Filtrat mit 50 ml Ether. Das abgeschiedene Produkt wird auf Zusatz von 20 ml Aceton kristallin und ergibt nach Trocknen bei 100°C 0.65 g (36%) hellgelbes Kristallpulver vom Schmp. 207°C. Zur Reinigung wird zunächst aus 11 ml Methanol und – da das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum noch Spuren von p-Toluolsulfonsäure-methylester zeigt – nochmals aus Wasser umkristallisiert, wobei Kristalle vom Schmp. 212–228°C erhalten werden.

[C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>]C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub> (407.4) Ber. C 47.17 H 4.21 N 17.19 Gef. C 47.10 H 4.16 N 16.99

<sup>35)</sup> G. Konrad und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **103**, 728 (1970).

<sup>36)</sup> W. Pfeleiderer und M. Rukwied, Chem. Ber. **94**, 9 (1961).

*8-Methylpterinium-6-carboxylat* (**28**)<sup>15)</sup>: Die Lösung von 0.10 g (0.34 mmol) 2-Imino-8-methyl-4-oxo-2,3,4,8-tetrahydropteridin-6-carbonsäure-hydrochlorid (**26**)<sup>14)</sup> in 20 ml Methanol wird unter Rühren in 10 ml heißes Wasser getropft. Es bildet sich ein feinkristalliner gelber Niederschlag, der abfiltriert, mit 20 ml kochendem Wasser, Methanol und Ether gewaschen wird. Nach Trocknen bei 100°C erhält man 27 mg (32%) gelbes Kristallpulver, das sich ab 300°C unter vorheriger Braunfärbung zersetzt.

$C_8H_7N_5O_3 \cdot H_2O$  (239.2) Ber. C 40.17 H 3.79 N 29.28 Gef. C 40.20 H 3.86 N 29.18

*5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-6-carbonsäure* (**29**): 2.0 g (9.7 mmol) **11** werden in 20 ml 1 N NaOH und 100 ml Wasser mit 0.3 g PtO<sub>2</sub> in der Schüttelente hydriert. Man filtriert unter Stickstoff vom Katalysator ab, bringt mit 1 N HCl auf pH 3, saugt nach 1 h Stehenlassen den Niederschlag ab, wäscht mit Ether und versetzt mit 120 ml Ameisensäure/Acetanhydrid (5:1). Nach 90 min Rühren bei Raumtemp. wird im Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in 100 ml Aceton aufgeschlämmt und erneut zur Trockne eingengt. Dieser Prozeß wird wiederholt und der daraus resultierende Rückstand aus 100 ml Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 0.91 g (40%) glitzernde Kristalle vom Schmp. 265–269°C (Zers.). Weitere Umkristallisation aus 80 ml Wasser liefert 0.50 g (22%) vom selben Schmp. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 3.27 (q; J<sub>6,7A</sub> = 4 Hz; 1 H, 7-H), 3.77 (q; J<sub>7B,8</sub> = 4.5 Hz; 1 H, 7-H); (J<sub>7A,8A</sub> = 13 Hz), 5.3 (d; J<sub>6,7A</sub> = 4 Hz; 1 H, 6-H), 6.18 (s; 2H, NH<sub>2</sub>), 6.95 (d; J<sub>7B,8</sub> = 4.5 Hz; 1 H, 8-H), 8.0 (s; 1 H, CHO).

$C_8H_9N_5O_4$  (239.2) Ber. C 40.17 H 3.79 N 29.28 Gef. C 40.00 H 3.83 N 29.11

*5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-6,7-dicarbonensäure-dimethylester* (**30**): 0.34 g (1.2 mmol) **33** werden in 30 ml Ameisensäure/Acetanhydrid (5:1) 18 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt im Rotationsverdampfer zur Trockne ein, digeriert den Rückstand mit 10 ml Methanol, filtriert ab und wäscht mit Ether. Man erhält 0.31 g (83%) vom Schmp. 275°C unter Braunfärbung. Davon werden 0.21 g aus 25 ml Wasser umkristallisiert, wobei 0.12 g glitzernde, farblose Kristalle zurückgewonnen werden. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 3.57 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.39 (d; J = 4 Hz; 1H, 7-H), 5.72 (d; J = 4 Hz; 1H, 6-H), 6.3 (s; 2H, NH<sub>2</sub>), 6.5 (s; 1H, 8-H), 8.95 (s; 1H, CHO), 10.4 (s; 1H, 3-H).

$C_{11}H_{13}N_5O_6$  (311.3) Ber. C 42.44 H 4.21 N 22.50 Gef. C 42.50 H 4.17 N 22.43

*5,6,7,8-Tetrahydropterin-6-carbonsäure-hydrosulfat* (**31**): 0.50 g (2.4 mmol) **11** werden in 20 ml Trifluoressigsäure mit 0.1 g PtO<sub>2</sub> in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme von 2 Äquivv. Wasserstoff wird unter Stickstoff vom Katalysator in eine Mischung aus 0.54 g konz. Schwefelsäure und 10 ml Ethanol einfiltriert. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und 12 h bei 50°C i. Hochvak. über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> getrocknet. Man erhält 0.55 g (71%) farbloses Produkt vom Schmp. > 250°C (Zers.).

$C_7H_9N_5O_3 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$  (327.2) Ber. C 25.68 H 4.01 N 21.40 Gef. C 26.00 H 3.93 N 21.36

*6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-7-carbonsäure-methylester-dihydrochlorid* (**32**): 0.50 g (2.3 mmol) **4** werden in 50 ml Trifluoressigsäure mit 0.1 mg PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff wie vorstehend hydriert und die Reduktionslösung anschließend in 50 ml methanolischen Chlorwasserstoff einfiltriert. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 25 ml methanol. Chlorwasserstoff, filtriert ab, wäscht den Rückstand mit Ether und trocknet über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> i. Vak. Man erhält 0.58 g (91%) farbloses Salz vom Schmp. 222°C.

$C_9H_{13}N_5O_3 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$  (330.2) Ber. C 32.73 H 5.19 N 21.21 Gef. C 32.87 H 5.19 N 21.03

*5,6,7,8-Tetrahydropterin-6,7-dicarbonensäure-dimethylester* (**33**): 1.0 g (3.6 mmol) **9** werden in 50 ml Trifluoressigsäure mit 0.1 g PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff wie vorstehend hydriert. Die Reduktionslösung wird in 25 ml methanolischen Chlorwasserstoff einfiltriert, zur Trockne eingengt, der

Rückstand in 35 ml Wasser gelöst und dann unter Stickstoff mit konz. Ammoniak neutralisiert. Der gebildete farblose Niederschlag wird abfiltriert, mit 10 ml Wasser und Ether gewaschen und bei 60°C i. Vak. getrocknet. Man erhält 0.66 g (72%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. > 225°C (Braunfärbung).

$C_{10}H_{13}N_5O_5$  (283.2) Ber. C 42.40 H 4.63 N 24.73 Gef. C 42.35 H 4.82 N 24.70

*2-Acetylamino-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester* (**34**): 0.44 g (1.4 mmol) **10** werden in 50 ml Methanol mit 0.1 g PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Reduktion hat sich ein farbloser Niederschlag gebildet, der durch Zugabe von 30 ml Aceton und durch Erhitzen in Lösung gebracht wird. Man filtriert heiß von wenig Ungelöstem ab, wäscht das Filter mit 50 ml heißem Aceton, 50 ml Methanol und 10 ml heißem Wasser. Die vereinigten Filtrate werden zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 10 ml Aceton digeriert, abfiltriert, mit Ether gewaschen und kurz bei 100°C getrocknet. Man erhält 0.25 g (54%) farblose Kristalle vom Schmp. 244°C.

$C_{12}H_{15}N_5O_6$  (325.3) Ber. C 44.31 H 4.65 N 21.53 Gef. C 43.83 H 4.90 N 21.39

*6-Methoxycarbonyl-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterinium-p-toluolsulfonat* (**35** · CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H): 0.50 g (1.2 mmol) **27** werden wie bei **34** reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators unter Stickstoff wird mit 150 ml Ether versetzt und nach 2 h Stehenlassen im Kühlschrank der farblose Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und i. Vak. über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> getrocknet. Man erhält 0.30 g (58%) farblose Kristalle vom Schmp. 166°C.

$[C_9H_{14}N_5O_3]C_7H_7SO_3 \cdot H_2O$  (429.4) Ber. C 44.75 H 5.40 N 16.31 Gef. C 44.60 H 5.36 N 16.00

*8-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester* (**36**): 0.50 g (1.5 mmol) **21** werden in 40 ml Wasser/Methanol (1:1) mit 0.08 g PtO<sub>2</sub> in der Schüttelente hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge an Wasserstoff wird unter Stickstoff vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Da das in nahezu quantitativer Ausb. erhaltene farblose **36** sehr oxidationsempfindlich ist, wurde auf eine C,H,N-Analyse verzichtet. Die Charakterisierung wurde mit Hilfe des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums vorgenommen bzw. ergibt sich durch Oxidation zum 7,8-Dihydro-Derivat **40**.

*3,8-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester* (**37**): 0.50 g (1.3 mmol) **22** werden wie vorstehend reduziert, wobei die Charakterisierung ebenfalls über das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sowie durch Oxidation zum 7,8-Dihydro-Derivat **41** erfolgt.

*7,8-Dihydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester* (**38**): Durch eine Suspension von 0.30 g (1.06 mmol) **33** in 50 ml Wasser wird unter rückfließendem Sieden 3.5 h Luft durchgeleitet. Nach 12 h Stehenlassen bei Raumtemp. wird kurz aufgekocht und der gelbe Niederschlag heiß abfiltriert, wobei 0.125 g (44%) **38** erhalten werden. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in 12 ml DMF, Filtrieren und Zugabe von 120 ml Methanol zum warmen Filtrat. Nach Abkühlen wird der Niederschlag mit Ether gewaschen, kurz bei 100°C getrocknet und ergibt 0.085 g (31%) gelbliche Kristalle vom Schmp. > 260°C (Zers.). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 3.64 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.21 (d; J = 3.5 Hz; 1H, 7-H), 6.8 (s; 2H, NH<sub>2</sub>), 8.15 (s; J = 3.5 Hz; 1H, 8-H), 10.38 (s; 1H, 3-H).

$C_{10}H_{11}N_5O_5$  (281.2) Ber. C 42.71 H 3.94 N 24.90 Gef. C 42.69 H 3.95 N 24.66

*8-Methyl-7,8-dihydropterin-6-carbonsäure-methylester* (**39**): 0.50 g (1.3 mmol) **27** werden wie oben beschrieben zu **35** reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird mit 3 Tropfen konz. Ammoniak versetzt und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird mit Ether gewaschen und bei 100°C getrocknet. Ausb. 0.15 g (48%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 273°C (Zers.).

$C_9H_{11}N_5O_3$  (237.2) Ber. C 45.57 H 4.67 N 29.53 Gef. C 45.36 H 4.63 N 29.38

8-Methyl-7,8-dihydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester (**40**): Man löst **36**, erhalten wie oben aus 0.50 g (1.5 mmol) **21**, in 40 ml warmem Methanol, gibt Aktivkohle hinzu, filtriert ab und leitet 5.5 h Luft durch die Lösung. Der gebildete gelbe Niederschlag wird gesammelt (150 mg; 34%) und da er laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch etwas 5,6,7,8-Tetrahydro-Verbindung **36** enthält, erneut in 40 ml Wasser suspendiert und unter rückfließendem Sieden weitere 4 h Luft durchgeleitet. Es wird heiß von wenig Ungelöstem abfiltriert und der beim Abkühlen gebildete gelbe Niederschlag bei 100°C getrocknet. Man erhält 75 mg (17%) gelbe Kristalle, die nochmals aus Wasser umkristallisiert werden, Schmp. 254°C. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta = 3.18$  (s; 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.62 (s; 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.78 (s; 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.45 (s; 1H, 7-H), 6.79 (s; 2H,  $\text{NH}_2$ ), 10.4 (s; 1H, 3-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5$  (295.3) Ber. C 44.74 H 4.44 N 23.72 Gef. C 44.83 H 4.43 N 23.73

3,8-Dimethyl-7,8-dihydropterin-6,7-dicarbonsäure-dimethylester (**41**): Den Rückstand **37**, den man aus 0.50 g (1.3 mmol) **22** nach Hydrierung erhält, löst man in 10 ml Wasser, neutralisiert mit konz. Ammoniak und saugt das gelblich gefärbte Produkt ab. Es wird in 40 ml Wasser suspendiert und unter rückfließendem Sieden 2 h Luft durchgeleitet. Nach dem Abkühlen wird der gebildete Niederschlag (0.14 g; 32%) mit Ether gewaschen und bei 100°C getrocknet. Nach Umkristallisieren aus 13 ml heißem Wasser/Methanol (5:8), Einengen auf ein kleineres Volumen, Absaugen des gelben Niederschlages, Waschen mit Ether und Trocknen bei 100°C Ausb. 75 mg (17%) vom Schmp. 252°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$  (309.3) Ber. C 46.60 H 4.89 N 22.65 Gef. C 46.66 H 4.95 N 22.82

Photochemische Umwandlung von **30** in **38** und Nachweis von Formaldehyd<sup>32</sup>): 3 ml einer  $2.24 \times 10^{-7}$  M Lösung von **30** werden mit Argon anaerobisiert und mit einer Hg-Niederdrucklampe 135 s bestrahlt. Man fügt anschließend 0.3 g Chromotropsäure hinzu, engt zur Trockne ein, fügt 5 ml konz. Schwefelsäure hinzu und erhitzt 30 min auf 100°C. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser auf 25 ml und mißt in einer 1-cm-Küvette gegen nicht bestrahlte aber sonst gleich behandelte Referenz,  $E_{\lambda_{\text{max}} 570} = 0.057 \cong 3.51 \mu\text{g}$  Formaldehyd.

[59/78]