

76. Pteridine

Teil LXXX¹⁾

Synthese, Reaktionen und Photochemie von Pteridinthionen

von Armin Heckel und Wolfgang Pfeleiderer*

Fakultät für Chemie der Universität Konstanz, Universitätsstrasse 10, D-7750 Konstanz

(4.II.86)

Synthesis, Reactions, and Photochemistry of Pteridinethiones

The pteridine-6(5*H*)-thione **1** and various pteridine-7(8*H*)-thiones (**13**, **22**, **26**) have been synthesized, and their photochemical reactivity has been investigated under aerobic conditions. The formation of different photo-oxidation products is pH-dependent. In acidic to neutral media, disulfides (**2**, **15**, **23**, **29**) are formed, whereas neutral to alkaline solutions favour the formation of pteridinesulfinic (**3**, **17**) and -sulfonic acids (**6**, **16**, **24**, **30**). Prolonged irradiation of the disulfides **2** and **15** led to the intensively yellow fluorescing bis(thio)dilumazines **19** and **20**, respectively.

1. Einleitung. – An Beispielen der *N*-Alkylumazinthion- und *N*-Alkylpyridinthion-Reihe haben wir gezeigt, dass bei aerober Belichtung die entsprechenden *N*-Alkylamide gebildet werden [1].

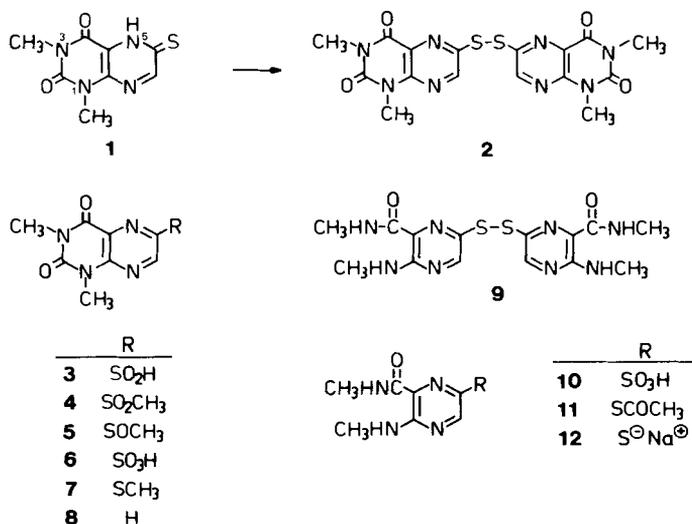
Analoge Photooxidationsreaktionen *N*-unsubstituierter heterocyclischer Thioamide sind kaum untersucht und haben zu widersprüchlichen Resultaten geführt. So berichten Pleiss, Ochiai und Cerutti [2], dass bei Bestrahlung von 4-Mercaptouridin in *t*-BuOH und bei Gegenwart von O₂ Uridin entsteht, während bei gleichzeitiger Anwesenheit von NH₃ zusätzlich noch Cytidin nachgewiesen werden kann, für dessen Entstehung die intermediäre Bildung der entsprechenden 2-Oxopyrimidin-4-sulfin- bzw. -sulfonsäure vorgeschlagen wurde. Bei Belichtung von 6-Mercaptopurin in *t*-BuOH findet man neben Hypoxanthin noch Purin-6-sulfonsäure und Purin selbst als Reaktionsprodukte [3], und bei der entsprechenden Reaktion in O₂-haltiger wässriger Lösung lässt sich als Primärprodukt die Purin-6-sulfinsäure nachweisen, die dann unter den gewählten Reaktionsbedingungen rasch weiter oxidiert wird [4]. Da die sensibilisierte Photooxidation zu denselben Produkten führt und die Reaktion in D₂O mit grösserer Geschwindigkeit abläuft, erscheint eine Singulett-O₂-Addition im ersten Schritt plausibel. Ferner wurde gezeigt, dass bei der Belichtung von 2-Mercaptochinolin- und -chinoxalin-Derivaten die entsprechenden Disulfide entstehen [5] [6].

Bislang unklar ist, warum bei der Belichtung aus dem gleichen Strukturelement, der Thioamid-Gruppe, so unterschiedliche Strukturtypen wie Disulfide, entschwefelte Produkte, Sulfinsäuren, Sulfonsäuren oder Amide entstehen. Wir versuchten deshalb, durch systematische Versuche dieses Problem zu lösen. Es ist bekannt, dass für die Reaktivität

¹⁾ Teil LXXIX: [1].

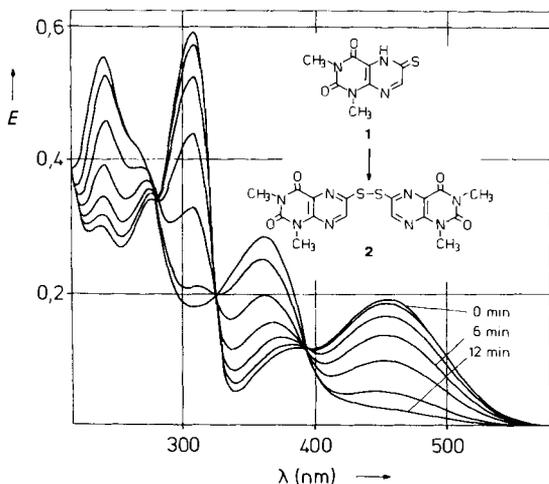
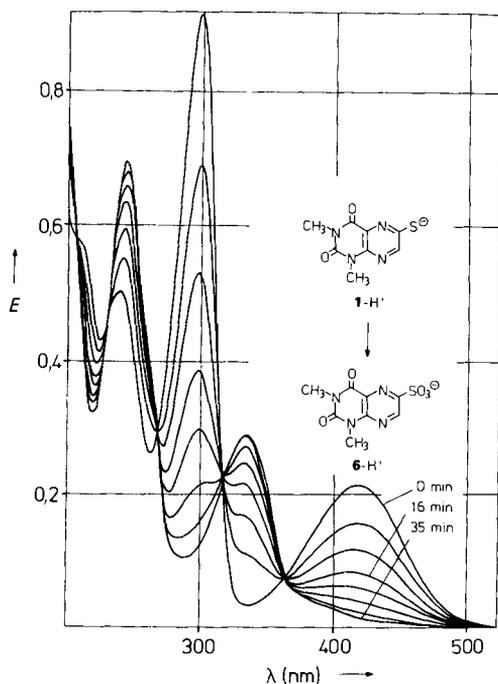
von ionisierbaren Heterocyclen entscheidend ist, ob sie als Anionen, Neutramoleküle oder Kationen vorliegen. Dies gilt genauso für angeregte Moleküle, denn auch sie können protoniert oder deprotoniert werden. Deshalb ist es sinnvoll, photochemische Untersuchungen von Heterocyclen, die leicht ionisierbar sind, in wässrigen Puffersystemen durchzuführen.

2. Synthesen und Photolysen. – Begonnen wurden die Untersuchungen [7] mit dem 1,3-Dimethyl-6-thioxo-5,6-dihydrolumazin (**1**), das aus 6-Chlor-1,3-dimethylumazin [8] und NaSH hergestellt wurde. Als Vergleichsprodukte wurden durch Oxidation mit H₂O₂ das Bis(1,3-dimethylumazin-6-yl)-disulfid (**2**) und mit KMnO₄ die 1,3-Dimethylumazin-6-sulfonsäure (**6**) synthetisiert. Die 1,3-Dimethylumazin-6-sulfinsäure (**3**) resultierte aus der Oxidation von **1** mit aktivem MnO₂ und konnte in analysenreiner Form isoliert und in



festem Zustand einige Wochen unverändert aufbewahrt werden. Das UV-Spektrum der Sulfinsäure **3** ist praktisch nicht von dem der entsprechenden Sulfonsäure **6** zu unterscheiden, jedoch gelingt eine chromatographische Trennung der beiden Verbindungen auf DC (Kieselgel). KMnO₄ oxidiert **3** erwartungsgemäss in wenigen min unter Entfärbung zu **6**, wie chromatographisch nachgewiesen werden kann. Setzt man **3** in Aceton mit MeI und K₂CO₃ um, so erhält man mit 81% Ausbeute den 1,3-Dimethyl-6-(methylsulfonyl)lumazin (**4**), der zum Strukturbeweis auch auf unabhängigen Wege aus 1,3-Dimethyl-6-(methylthio)lumazin (**7**) durch Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure erhalten worden ist. Verwendet man bei dieser Reaktion an Stelle eines Überschusses an *m*-Chlorperbenzoesäure nur 1 Äquiv., so erhält man den 1,3-Dimethyl-6-(methylsulfinyl)lumazin (**5**). Interessant ist ferner, dass **3** beim Erhitzen in AcOH eine der Decarboxylierung analoge Reaktion zeigt und unter SO₂-Abspaltung – in einer sogenannten oxidativen Entschwefelungsreaktion [9] – 1,3-Dimethylumazin (**8**) ergibt.

Die Belichtung einer verdünnten Lösung des Thioamids **1** bei pH 1 führt nach wenigen min zur Bildung des Disulfids **2** (Fig. 1). In neutralem bzw. schwach alkalischem

Fig. 1. Photooxidation von **1** bei pH 1Fig. 2. Photooxidation von **1** bei pH 9

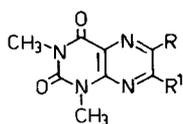
Medium vollzieht sich die Photooxidation von **1** in zwei Stufen, wobei auch nach einer kurzen Belichtungszeit von etwa 10 min in der Lösung neben wenig Ausgangssubstanz fast nur 1,3-Dimethylumazin-6-sulfinsäure (**3**) nachzuweisen ist. Wird die Bestrahlung fortgesetzt, so findet sich in der Lösung nach weiteren 30 min praktisch nur noch 1,3-Dimethylumazin-6-sulfonsäure (**6**) (Fig. 2) vor.

Die Photooxidation von **1** in stark alkalischer Lösung (pH 13) ist von einer parallel laufenden hydrolytischen Ringöffnung begleitet, und als Reaktionsprodukt ist die 5-Me-

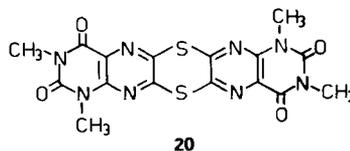
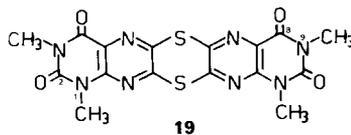
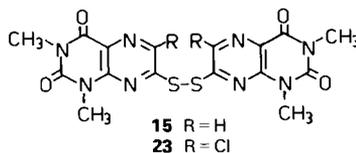
thylamino-6-(*N*-methylcarbamoyl)pyrazin-2-sulfonsäure (**10**) nachzuweisen. Diese Verbindung entsteht vermutlich aus der zunächst gebildeten Sulfonsäure **6**, die durch OH-Ionen an C(2) angegriffen, der 1,3-Dimethyluracil-Ring zur entsprechenden Carbamidsäure geöffnet und anschliessend zu **10** decarboxyliert wird. Um die zweite, umgekehrte Reaktionsfolge zu testen, haben wir **1** zunächst alkalisch zum 5-Methylamino-6-(*N*-methylcarbamoyl)pyrazin-2-thiolat **12** hydrolysiert, konnten dann aber infolge der Oxidationsempfindlichkeit dieser Verbindung keine direkte Isolierung aus der Reaktionslösung bewerkstelligen. Erst ein etwas umständlicher Weg, der zunächst die Oxidation zum Disulfid **9** und dessen reduktive Acetylierung zum Thioessigsäure-*S*-[5-methylamino-6-(*N*-methylcarbamoyl)pyrazin-2-yl]ester (**11**) erforderlich machte, lieferte bei anschliessender Hydrolyse das Thiolat **12**. Belichtet man diese Verbindung nun in Puffer von pH 13, so bildet sich mit einer Halbwertszeit von nur 40 s die Sulfonsäure **10**, so dass offensichtlich beide Reaktionswege zu diesem Oxidationsprodukt führen. Belichtung bei pH 7 führt unter Disulfid-Bildung zu **9**.

Zur Untersuchung der Photooxidation des zu **1** isomeren 7-Mercapto-1,3-dimethylumazins (**13**) wurde dieses entweder nach bekannter Vorschrift [10] oder durch nucleophilen Austausch des Cl-Atoms im 7-Chlor-1,3-dimethylumazin (**14**) [9] hergestellt. Das zu Vergleichszwecken notwendige Bis(1,3-dimethylumazin-7-yl)-disulfid (**15**) wurde aus **13** durch H₂O₂-Oxidation erhalten, während sich für die Herstellung der 1,3-Dimethylumazin-7-sulfonsäure (**16**) wiederum der nucleophile Austausch des Cl-Atoms in **14** mit NaHSO₃ bewährte. Die entsprechende Sulfinsäure **17** bildete sich durch Oxidation von **13** mit überschüssigem H₂O₂, ist aber so empfindlich, dass sie nicht rein isoliert werden konnte.

Das Mercaptolumazin **13** zeigte photochemisch ein analoges Verhalten wie das Thioamid **1**, obwohl es nicht wie dieses als Thiolactam sondern in Lösung als Thiolactim vorliegt. Die Belichtung in saurer Lösung führte entsprechend zum Disulfid **15** und in neutraler Lösung bildete sich bei der Photoreaktion zunächst wieder die 1,3-Dimethylumazin-7-sulfonsäure (**17**), die nach verlängerter Reaktionszeit zur entsprechenden Sulfonsäure **16** weiterreagierte. Im alkalischen Milieu bei pH 13 liess sich nur noch das 1,3-Dimethyl-7-hydroxylumazin (**18**) nachweisen, das vermutlich aus der zuerst gebildeten



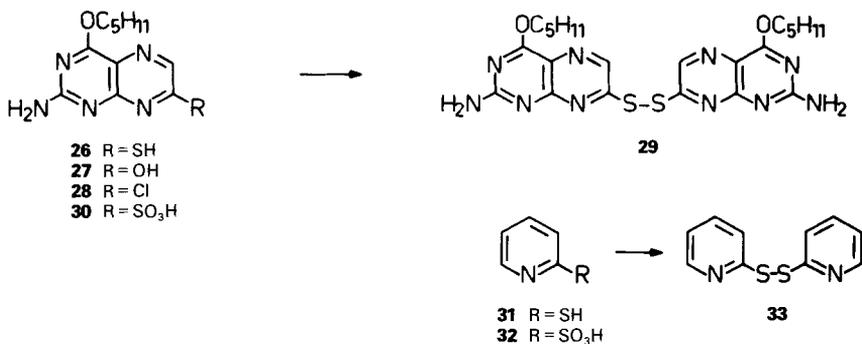
	R	R'
13	H	SH
14	H	Cl
16	H	SO ₃ H
17	H	SO ₂ H
18	H	OH
21	Cl	Cl
22	Cl	SH
24	Cl	SO ₃ H
25	Cl	OH



Sulfonsäure **16** durch nucleophile Substitution entstand, da sich **16** unter den gleichen pH-Bedingungen ebenfalls leicht zu **18** umwandelte.

Während sich die meisten Photoprodukte von **1** und **13** bei weiterer Belichtung nicht wesentlich veränderten, reagierten die Disulfide **2** und **15** bei verlängerter Belichtungszeit zu intensiv gelb fluoreszierenden Produkten weiter, die als die beiden isomeren Bis-(thio)dilumazine **19** und **20** identifiziert werden konnten. Beide Verbindungen wurden auch aus 6,7-Dichlor-1,3-dimethylumazin (**21**) mit Thioharnstoff in grösseren Mengen hergestellt, chromatographisch getrennt und strukturell gesichert.

Das photochemische Verhalten des 6-Chlor-7-mercapto-1,3-dimethylumazins (**22**) (hergestellt aus **21** und NaSH) gleicht erwartungsgemäss demjenigen von **13**. In saurer Lösung entstand das Disulfid **23** und nach einigen h Belichtungszeit liessen sich die Dithiine **19** und **20** isolieren. In neutraler Lösung bildete sich die entsprechende Sulfonsäure **24** und in alkalischer Lösung führte die Reaktion zum 6-Chlor-7-hydroxy-1,3-dimethylumazin (**25**).



Auf eine Verallgemeinerung des photochemischen Verhaltens von 6- und 7-Mercaptopteridinen lässt sich schliessen, da auch das 2-Amino-4-(pentyloxy)pteridin-7(8*H*)-thion (**26** (Mercapto-Form)) eine den Mercapto-Derivaten der Lumazin-Reihe analoge pH-abhängige Produktbildung zeigte. Die Ausgangsverbindung wurde durch Chlorierung von 2-Amino-4-(pentyloxy)pteridin-7-ol (**27**) mit POCl₃ zum 7-Chlor-Derivat **28** und anschliessende Umsetzung mit NaHS hergestellt, und die Vergleichsverbindungen Bis(2-amino-4-(pentyloxy)pteridin-7-yl)-disulfid (**29**) und 2-Amino-4-(pentyloxy)pteridin-7-sulfonsäure (**30**) resultierten aus der Iod-Oxidation von **26** bzw. aus der Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure. Die saure Photooxidation wandelte **26** in das Disulfid **29** um, während in neutraler Lösung die Sulfonsäure **30** chromatographisch und UV-spektroskopisch nachweisbar war. In stärker alkalischer Lösung wurde das Hydroxy-Derivat **27** zurückgebildet, das vermutlich als Folgeprodukt der zuerst entstandenen Sulfonsäure angesehen werden muss.

Auch das strukturell gegenüber **1**, **13** und **26** stark vereinfachte Pyridin-2-thion (**31** (Mercapto-Form)) zeigte ein ähnliches Verhalten bei der Photooxidation und gab bei Belichtung in Puffer pH 11 mit einer Halbwertszeit von 40 min die Pyridin-2-sulfonsäure (**32**) [11], die UV-spektroskopisch und chromatographisch identifiziert wurde. Die Photooxidation in Puffer pH 7 verlief viel rascher, und das Ausgangsprodukt verschwand mit einer Halbwertszeit von 3 min unter Bildung von 20% Di(pyridin-2-yl)-disulfid (**33**) und

70% Pyridin-2-sulfonsäure (32). Bei Belichtung einer zehnfach konzentrierteren Lösung wurde entsprechend ein steigender Anteil am Disulfid 33 festgestellt.

4. Schlussfolgerung. – Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei allen Belichtungen der freien heterocyclischen Thioamide letztlich nur zwei Gruppen von Photooxidationsprodukten gebildet werden, und zwar resultieren aus den neutralen heterocyclischen Thiolactamen bzw. Thiolactimen als primäre Oxidationsprodukte die entsprechenden Disulfide, während die Anionen zu den Sulfin- bzw. Sulfonsäuren reagieren. Die Photooxidationen der freien heterocyclischen Thioamide unterscheiden sich somit wesentlich von denen der *N*-alkylierten Thioamide, die immer zu den entsprechenden Amidinen führten [1].

Die spektralen Eigenschaften und Aciditäten der verschiedenen Ausgangs- und Oxidationsprodukte sind in der *Tabelle* vergleichend zusammengestellt.

Tabelle. *Physikalische Daten von Mercaptopteridinen und ihren Photooxidationsprodukten*

	p <i>K</i> _a -Wert	UV-Absorptionsspektren										pH oder Lsgm.	Molekülart ^{a)}
		λ _{max} [nm]					log ε						
1	3,58	241	[276]	308	[385]	453	3,92	[3,93]	4,23	[3,47]	3,74	1,0	○
				298		418			4,35		3,71	6,0	–
2		249	263		360		4,40	4,38		4,13		CH ₃ CN	○
3		243	[260]		333		4,27	[4,04]		3,89		7,0	–
4		247	[265]		333		4,27	[4,00]		3,87		MeOH	○
5		246	[265]		341		4,29	[4,10]		3,85		MeOH	○
6		242			335		4,30			3,91		6,0	–
7		230	279		384		4,01	4,30		3,82		6,0	○
9			270	[295]	389			4,34	[4,23]	4,08		MeOH	○
11			272		373			4,32		3,81		MeOH	○
12	0,98		266		400			4,22		3,61		-1,0	+
	4,34		273		393			4,21		3,67		3,0	○
				290	420				4,22		3,51	7,0	–
13	1,67	223	[255]		354	[412]	4,32	[3,87]		4,12	[3,58]	-1,0	○
		225	[240]	281	300	379	4,36	[4,14]	3,66	3,76	4,30	5,0	–
15		222	245		365		4,59	4,33		4,41		MeOH	○
16		239			339		4,24			3,95		6,0	–
19			240	275	334	410		4,50	4,46	3,92	4,05	MeOH	○
20			256	[272]	402			4,67	[4,52]		4,35	MeOH	○
22	0,88	226	256	[275]	360	[410]	4,41	4,22	[3,90]	4,19	[2,83]	-2,0	○
		231	[242]	285	385		4,41	[4,31]	3,89		4,31	4,0	–
23		222	256		373		4,48	4,40		4,41		MeOH	○
24			250	[265]	352			4,28	[4,08]	3,99		7,0	–
25		213	[250]	279	336		4,47	[3,80]	3,96	4,21		7,0	–
26	0,15	220		314	368	396	4,29		3,87	4,15	4,17	-2,0	+
	6,18		234	298	412			4,44	3,82		4,31	4,0	○
		233	253	286	387		4,36	4,28	3,82		4,28	10,0	–
28			242	268	364			4,32	3,96	3,98		MeOH	○
29			233	266	382			4,70	4,40	4,42		MeOH	○
30			243	[265]	372			4,40	[4,02]	3,96		7,0	–

^{a)} ○ = Neutralform, – = Anion, + = Kation.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für ein Doktorandenstipendium sowie finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [1]. DC-System: AcOEt/H₂O/PrOH 4:2:1. Säulenchromatographie: Merck Kieselgel (0,05–0,2 mm Korngrösse). Präp. Mitteldruck-Chromatographie auf Säulentyp B (250 × 24 mm), Kieselgel *LiChroPrep Si-60* (15–25 µ), Füllen und Konditionieren der Fertigsäulen ist ausführlich in der Diplomarbeit *D. Flockerzi*, Universität Stuttgart, 1977, beschrieben. Die Substanzen werden entweder im Vakuumexsiccator über P₄O₁₀ oder bei 100° im Trockenschrank getrocknet. TFA = Trifluoressigsäure.

1. *5,6-Dihydro-1,3-dimethyl-6-thioxopterin-2,4(1H,3H)-dion* (**1**). Eine Aufschlammung von 2,26 g (10 mmol) 6-Chlor-1,3-dimethylpteridin-2,4(1*H,3H*)-dion [8] und 6 g NaHS in 100 ml EtOH wird im Dunkeln 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zu der abgekühlten Suspension werden ca. 100 ml H₂O gegeben, bis eine klare Lsg. entsteht. Anschliessend wird mit konz. HCl auf pH 0 gebracht, 15 min bei RT. gerührt und dann der abgeschiedene Niederschlag gesammelt. Nach Trocknen erhält man 2,05 g (91%) **1** als rotes Pulver (für weitere Synthesen rein genug). Für die Analyse und für photochemische Experimente werden 0,4 g Rohprodukt aus 300 ml H₂O unter Zugabe weniger Tropfen 2-Mercaptoethanol im Dunkeln umkristallisiert: 0,19 g rote Kristalle, Zers. ab 180°. ¹H-NMR (TFA): 8,88 (s, 1 H); 3,88 (s, 3 H); 3,68 (s, 3 H). Anal. ber. für C₈H₈N₄O₂S (224,2): C 42,85, H 3,59, N 24,94; gef.: C 43,16, H 3,77, N 24,63.

2. *6,6'-Dithiobis[1,3-dimethylpteridin-2,4(1H,3H)-dion]* (**2**). Zu einer Suspension von 0,224 g (1 mmol) **1** in 40 ml Puffer (pH 6) werden langsam 1,2 ml 3proz. H₂O₂ getropft. Man rührt 4 h bei RT., saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab und trocknet. Zur Reinigung wird das Produkt in 20 ml warmem DMF gelöst und dann in der Wärme so lange EtOH zugegeben, bis sich eine Trübung bildet. Man behandelt dann mit wenig Aktivkohle, filtriert und lässt im Kühlschrank abkühlen, wobei sich 0,16 g (70%) **2** als creme-farbene Kristalle abscheiden, Zers. ab 220°. ¹H-NMR (TFA): 9,27 (s, 2 H); 3,91 (s, 6 H); 3,69 (s, 6 H). Anal. ber. für C₁₆H₁₄N₈O₄S₂ (446,5): C 43,04, H 3,16, N 25,09; gef.: C 43,01, H 3,26, N 25,06.

3. *1,2,3,4-Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4-dioxopterin-6-sulfinsäure* (**3**). Bei RT. werden 2,26 g (10 mmol) **1** in 700 ml lproz. NaHCO₃-Lsg. mit 25 g aktivem MnO₂ 4 Tage gerührt. Der Rückstand wird abzentrifugiert und mit 200 ml H₂O gewaschen. Die vereinigten wässr. Phasen werden vorsichtig neutralisiert und dann eingedampft. Den Rückstand nimmt man in 100 ml DMF auf, filtriert und bewahrt diese Lsg. dann im Exsiccator neben Et₂O auf. Durch Diffusion und Verdünnung bildet sich nach 1–2 Tagen ein Niederschlag, der abgesaugt und im Exsiccator getrocknet wird: 1,12 g (32%) Na-Salz von **3**, das mit 1 mol DMF kristallisiert. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 8,84 (s, 1 H); 3,50 (s, 3 H); 3,28 (s, 3 H). Anal. ber. für C₈H₇N₄NaO₄S·C₃H₇NO (351,3): C 37,60, H 4,01, N 19,93; gef.: C 37,48, H 4,11, N 19,78.

4. *1,3-Dimethyl-6-(methylsulfonyl)pteridin-2,4(1H,3H)-dion* (**4**). 4.1. In 30 ml CHCl₃/EtOH 1:3 werden 0,10 g (0,42 mmol) 1,3-Dimethyl-6-(methylthio)pteridin-2,4(1*H,3H*)-dion (**7**) warm gelöst. Nach Zugabe von 0,3 g *m*-Chlorperbenzoesäure rührt man weitere 30 min und dampft ein. Der Rückstand wird mit 30 ml Et₂O behandelt, der Niederschlag gesammelt und zur Reinigung aus 80 ml MeOH umkristallisiert: 0,065 g (57%) **4** als schwach gelbliche Kristalle, Zers. ab 270°. ¹H-NMR (TFA): 9,62 (s, 1 H); 3,98 (s, 3 H); 3,78 (s, 3 H); 3,58 (s, 3 H). Anal. ber. für C₉H₁₀N₄O₄S (270,3): C 39,99, H 3,73, N 20,73; gef.: C 40,18, H 3,67, N 20,70.

4.2. In 15 ml Aceton werden 0,1 g (0,28 mmol) Na-Salz von **3** mit 0,3 ml MeI und 0,6 g K₂CO₃ 40 h bei RT. gerührt. Dann wird eingengt und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule (15 × 1,5 cm) mit CHCl₃/MeOH 9:1 chromatographiert. Die Hauptzone liefert nach Einengen 0,062 g (81%) chromatographisch reines **4**, das spektroskopisch und chromatographisch identisch mit **4** aus *Exper. 4.1* ist.

5. *1,3-Dimethyl-6-(methylsulfinyl)pteridin-2,4(1H,3H)-dion* (**5**). Eine Lsg. von 0,10 g (0,42 mmol) **7** in 20 ml EtOH wird innerhalb 10 min mit einer Lsg. von 0,09 g *m*-Chlorperbenzoesäure in 10 ml EtOH versetzt. Dann wird 10 min bei 70° gerührt, darauf eingengt und der Rückstand in 20 ml Et₂O durch Rühren suspendiert. Man sammelt dann den Niederschlag und chromatographiert über eine Kieselgel-Säule (15 × 2 cm) mit Toluol/Aceton 5:1. Der Rückstand der zweiten Fraktion wird aus 10 ml EtOH umkristallisiert: 0,065 g (60%) **5** als schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 204°. ¹H-NMR (TFA): 9,58 (s, 1 H); 3,98 (s, 3 H); 3,78 (s, 3 H); 3,38 (s, 3 H). Anal. ber. für C₉H₁₀N₄O₃S (254,3): C 42,51, H 3,96, N 22,03; gef.: C 42,60, H 3,94, N 21,95.

6. *1,2,3,4-Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4-dioxopterin-6-sulfonsäure* (**6**). Zu einer Suspension von 0,446 g (2 mmol) **1** in 50 ml H₂O wird unter Rühren eine Lsg. von 0,632 g (4 mmol) KMnO₄ in 50 ml H₂O getropft. Nach 12 h engt man auf ca. 50 ml ein, saugt das MnO₂ ab und konzentriert weiter auf 20 ml. Dann wird zum Sieden erhitzt und in der Hitze so viel EtOH zugegeben, bis eine leichte Trübung entsteht. Beim Abkühlen scheiden sich 0,35 g (56%) **6** als farblose Nadeln mit Schmp. > 310° ab. Aus dem Filtrat werden durch partielles Einengen weitere 50

mg **6** gewonnen. $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6$)DMSO): 9,02 (s, 1 H); 3,58 (s, 3 H); 3,36 (s, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_7\text{KN}_4\text{O}_2\text{S}$ (310,3): C 30,96, H 2,27, N 18,05; gef.: C 31,13, H 2,18, N 17,93.

7. *1,3-Dimethyl-6-(methylthio)pteridin-2,4(1H,3H)-dion* (**7**). Zu einer Suspension von 0,448 g (2 mmol) **1** in 80 ml 0,1N NaHCO_3 werden 0,25 ml (4 mmol) MeI gegeben und dann 3 h kräftig bei RT. gerührt. Darauf wird der farblose Niederschlag gesammelt und aus 30 ml MeOH umkristallisiert: 0,33 g (70%) **7** als farblose Nadeln, Schmp. 179–180°. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,50 (s, 1 H); 3,68 (s, 3 H); 3,52 (s, 3 H); 2,68 (s, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (238,3): C 45,37, H 4,23, N 23,51; gef.: C 45,39, H 4,19, N 23,67.

8. *1,3-Dimethylpteridin-2,4(1H,3H)-dion* (**8**) [12]. Unter N_2 werden 0,10 g (0,28 mmol) Na-Salz von **3** in 10 ml AcOH 1,5 h unter Rückfluss erhitzt. Darauf wird eingedampft, der Rückstand in wenig CHCl_3 aufgenommen und über eine präp. Kieselgel-Platte ($40 \times 20 \times 0,2$ cm) in CHCl_3 chromatographiert. Die Hauptbande mit R_f 0,8–0,9 ergibt 0,049 g (89%) farbloses **8** vom Schmp. 200° ([12]: Schmp. 200°). Die Substanz ist mit authentischem Material spektroskopisch und chromatographisch identisch.

9. *6,6'-Dithiobis[N^2 -methyl-3-(methylamino)pyrazin-2-carboxamid]* (**9**). Ein Gemisch von 1,4 g (6,25 mmol) **1** und 70 ml 1N NaOH wird ca. 12 h gerührt. Dann wird die Lsg. auf 300 ml verdünnt und mit einer Lsg. aus 0,8 g I_2 , 3 g KI und 1 g NaHCO_3 versetzt. Nach 10 min Rühren wird der entstandene Niederschlag abzentrifugiert und ergibt nach Umkristallisation aus 250 ml EtOH 0,85 g (69%) **9** als gelbliche Kristalle, Schmp. 189°. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,70 (br. s, 2 H); 8,32 (s, 2 H); 7,60 (br. s, 2 H); 3,03 (d, 6 H); 2,92 (d, 6 H). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$ (394,5): C 42,62, H 4,60, N 28,40; gef.: C 42,64, H 4,60, N 28,38.

10. *Thioessigsäure-S-[5-methylamino-6-(N-methylcarbamoyl)pyrazin-2-yl]ester* **11**. Eine Lsg. von 0,4 g (1 mmol) **9** in 160 ml $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 1:1 wird mit 0,2 g NaBH_4 versetzt. Nach 1 h wird erneut mit 0,2 g NaBH_4 versetzt und noch weitere 3 h gerührt. Dann dampft man ein, nimmt den Rückstand in 40 ml CHCl_3 auf und versetzt mit 10 ml AcCl. Nach 15 min wird erneut eingedampft, der Rückstand in 100 ml Aceton gelöst, vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgel-Säule (20×3 cm) mit Toluol/Aceton 4:1 gereinigt. Die Hauptfraktion ergibt nach Einengen und Umkristallisation aus 10 ml Toluol 0,35 g (72%) **11** als fahlgelbe Kristalle vom Schmp. 156–157°. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,70 (br. s, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,60 (br. s, 1 H); 3,00 (d, 3 H); 2,90 (d, 3 H); 2,40 (s, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (240,3): C 44,98, H 5,04, N 23,32; gef.: C 44,94, H 5,14, N 23,62.

11. *Natrium-5-methylamino-6-(N-methylcarbamoyl)pyrazin-2-thiolat* (**12**). Eine Lsg. von 0,10 g (0,42 mmol) **11** in 10 ml CHCl_3 wird mit einer äquimol. NaOEt-Lsg. versetzt. Man rührt 15 min bei RT. engt ein, nimmt den Rückstand in 5 ml DMF auf und tropft unter Rühren langsam in 100 ml Et_2O . Der sich abscheidende Niederschlag wird abzentrifugiert und im Exsiccator über P_4O_{10} getrocknet; 0,08 g **12** als gelbes Kristallpulver, Schmp. > 250°. $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6$)DMSO): 8,10 (br. s, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 7,50 (br. s, 1 H); 2,76 (d, 3 H); 2,68 (d, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_4\text{NaOS} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (229,2): C 36,67, H 4,39, N 24,44; gef.: C 37,31, H 4,02, N 24,28.

12. *6,7-Dichlor-1,3-dimethylpteridin-2,4(1H,3H)-dion* (**21**). In 150 ml POCl_3 werden 3,09 g (12,4 mmol) 1,3-Dimethylpteridin-2,4,6,7(1H,3H,5H,8H)-tetron-monohydrat [13] und 10 g (48 mmol) PCl_5 bei 80–90° im Ölbad 48 h gerührt. Dann wird das überschüssige POCl_3 i.V. vollständig entfernt und der Rückstand mit 50 g Eis hydrolysiert. Die Lsg. wird dann 2mal mit je 30 ml CHCl_3 extrahiert, die org. Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus 30 ml EtOH umkristallisiert: 1,5 g (46%) **21** als schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 152–153°. UV (MeOH): 249 (4,21), 349 (4,00). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,70 (s, 3 H); 3,52 (s, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (261,07): C 36,80, H 2,31, N 21,46; gef.: C 36,80, H 2,15, N 21,13.

13. *1,3-Dimethyl-7-mercaptopteridin-2,4(1H,3H)-dion* (**13**) [10]. Eine Lsg. von 2,26 g (10 mmol) **14** [8] in 50 ml $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1:1 wird mit einer Lsg. von 4,1 g Na_2S in 100 ml $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1 versetzt und 15 min bei RT. gerührt. Dann wird eingedampft, der Rückstand in 70 ml H_2O aufgenommen und dann 2 h bei RT. gerührt. Man säuert mit konz. HCl auf pH 0 an, saugt den abgeschiedenen roten Niederschlag ab und erhält nach Trocknen im Exsiccator 1,8 g (80%) chromatographisch reines **13**, das mit einer authentischen Probe identisch ist. Zur weiteren Reinigung wird über das Pyridinium-Salz aus MeOH/Pyridin 4:i umkristallisiert [10].

14. *6-Chlor-7-mercapto-1,3-dimethylpteridin-2,4(1H,3H)-dion* (**22**). Eine Lsg. von 1,0 g (3,8 mmol) **21** in 40 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 1:1 wird mit 1,0 g NaHS in 10 ml H_2O versetzt. Man rührt kräftig und dampft nach 10 min ein. Der Rückstand wird in 50 ml H_2O aufgenommen und dann mit halbkonz. HCl auf pH 0 eingestellt. Der Niederschlag wird gesammelt, gewaschen und im Exsiccator über P_4O_{10} getrocknet: 0,9 g (90%) **22** als orange Kristalle, die chromatographisch rein sind. Zur weiteren Reinigung wird das Pyridinium-Salz durch Lösen von 0,4 g **22** in 10 ml Pyridin und Zugabe von 100 ml MeOH in der Siedehitze beim Abkühlen gewonnen: 0,3 g gelbe Kristalle vom

Schmp. > 300°. ¹H-NMR (TFA): 3,80 (s, 3 H); 3,64 (s, 3 H). Anal. ber. für C₈H₇ClN₄O₂S · C₆H₅N (337,4): C 46,22, H 3,58, N 20,73; gef.: C 46,31, H 3,48, N 20,69.

15. *1,2,3,4-Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4-dioxopteridin-7-sulfonsäure* (16). Ein Gemisch von 0,452 g (2 mmol) **14** und 0,252 g (2 mmol) Na₂SO₃ in 20 ml H₂O wird 10 min unter Rückfluss erhitzt. Man dampft ein, nimmt den Rückstand in 10 ml DMF auf, rührt kurz und zentrifugiert den Niederschlag ab. Der Überstand wird dekantiert und im offenen Becherglas neben Et₂O im Exsiccator aufbewahrt. Durch die Diffusion wird das DMF verdünnt, und es scheiden sich 3,8 g (65%) Na-Salz von **16** als farblose Nadeln ab, die nach Trocknen einen Schmp. von > 310° zeigen. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 8,84 (s, 1 H); 3,58 (s, 3 H); 3,34 (s, 3 H). Anal. ber. für C₈H₇N₄NaO₃S (294,2): C 32,65, H 2,39, N 19,04; gef.: C 32,81, H 2,44, N 18,84.

16. *6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4-dioxopteridin-7-sulfonsäure* (24). Ein Gemisch von 0,522 g (2 mmol) **21**, 0,252 g Na₂SO₃ und 20 ml H₂O wird 10 min unter Rückfluss erhitzt. Dann wird eingeeengt, der Rückstand in 4 ml H₂O aufgenommen und mit 50 ml heissem EtOH versetzt. Wenig Niederschlag wird heiss filtriert und das Filtrat im Kühlschrank aufbewahrt, wobei sich 0,39 g (59%) Na-Salz von **24** als farbloses Kristallpulver abscheidet, Schmp. > 300°. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 3,52 (s, 3 H); 3,30 (s, 3 H). Anal. ber. für C₈H₆ClN₄NaO₃S (328,7): C 29,23, H 1,84, N 17,04; gef.: C 29,57, H 1,82, N 16,85.

17. *6-Chlor-7-hydroxy-1,3-dimethylpteridin-2,4(1H,3H)-dion* (25). Ein Gemisch von 0,30 g (1,15 mmol) **21**, 20 ml 0,5N NaOH und 30 ml Aceton wird 2 h bei RT. gerührt. Dann wird eingeeengt, der Rückstand in 60 ml H₂O aufgenommen und mit HCl bis pH 0 angesäuert. Man erhitzt zum Sieden bis eine klare Lsg. entsteht, behandelt mit wenig Aktivkohle, filtriert und lässt im Kühlschrank auskristallisieren: 0,14 g (51%) **25** als farblose Kristalle, Zers. oberhalb 200°. ¹H-NMR ((D₆)DMSO/CDCl₃): 3,54 (s, 3 H); 3,36 (s, 3 H). Anal. ber. für C₈H₇ClN₄O₃ (242,6): C 39,60, H 2,90, N 23,09; gef.: C 39,55, H 2,88, N 23,01.

18. *7,7'-Dithiobis[1,3-dimethylpteridin-2,4(1H,3H)-dion]* (15). Zu einer Aufschlammung von 0,224 g (1 mmol) **13** in 60 ml Puffer (pH 6) gibt man tropfenweise 1,5 ml 3proz. H₂O₂ in wenig Puffer, rührt 4 h bei RT. und saugt den farblosen Niederschlag ab. Nach Umkristallisation aus 80 ml MeOH/H₂O 1:1 erhält man 0,16 g (72%) **15** als farblose Nadeln, Zers. ab 215°. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,72 (s, 1 H); 3,55 (s, 3 H); 3,52 (s, 3 H). Anal. ber. für C₁₆H₁₄N₈O₄S₂ (446,5): C 43,04, H 3,16, N 25,09; gef.: C 43,40, H 3,28, N 25,28.

19. *7,7'-Dithiobis[6-chlor-1,3-dimethylpteridin-2,4(1H,3H)-dion]* (23). Eine Lsg. von 0,50 g (2 mmol) **22** in 30 ml CHCl₃ wird mit 0,25 g I₂ in 50 ml CHCl₃ versetzt. Man rührt 1 h, gibt 0,2 g Na₂SO₃ in 30 ml H₂O zu und schüttelt gut durch bis die braune Farbe des I₂ verschwunden ist. Dann wird die org. Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Zur weiteren Reinigung löst man in 8 ml CHCl₃ und gibt 100 ml heisses EtOH zu, wobei sich beim Abkühlen 0,3 g (60%) **23** als farblose Kristalle vom Schmp. 271–272° abscheiden. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,45 (s, 6 H); 3,40 (s, 6 H). Anal. ber. für C₁₆H₁₃Cl₂N₈O₄S₂ (515,2): C 37,30, H 2,35, N 21,75; gef.: C 37,21, H 2,28, N 21,57.

20. *1,3,9,11-Tetramethyl-[1,4]dithiino[2,3-g:6,5-g']dipteridin-2,4,8,10(1H,3H,9H,11H)-tetron* (19) und *1,3,8,10-Tetramethyl-[1,4]dithiino[2,3-g:5,6-g']dipteridin-2,4,9,11(1H,3H,8H,10H)-tetron* (20). Ein Gemisch von 0,8 g (3 mmol) **21**, 30 ml EtOH und 0,25 g (3,29 mmol) Thioharnstoff wird 16 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, sammelt den gelben Niederschlag und erhält nach Trocknen 0,54 g Gemisch. Man vermischt mit 25 ml DMF und erhitzt 2 h unter Rückfluss, wobei sich die Lsg. von Gelb nach Rot verfärbt. Es wird auf ca. 5 ml eingeeengt. Beim Abkühlen scheiden sich 0,29 g (43%) **19/20** ab. Das Gemisch wird zunächst über eine Kieselgel-Säule (25 × 3 cm) mit CHCl₃ von Verunreinigungen befreit. Von der Hauptfraktion werden 30 mg in 15 ml abs. CHCl₃ aufgenommen und durch Mitteldruck-Chromatographie über eine B-Säule (5500 theoretische Böden; mit Benzol konditioniert) mit 200 ml Benzol (Entfernung von CHCl₃) gefolgt von Benzol/Aceton 97:3 getrennt. Aus der ersten, schneller laufenden Fraktion werden nach Einengen 12 mg **20** als gelbes Kristallpulver vom Schmp. > 360° erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,66 (s, 6 H); 3,52 (s, 6 H). MS: 444 (M⁺, 100). Anal. ber. für C₁₆H₁₂N₈O₄S₂ (444,5): C 43,24, H 2,72, N 25,22; gef.: C 43,14, H 2,85, N 25,23.

Aus der zweiten gelben Fraktion erhält man nach Einengen 6 mg **19** als gelbes Kristallpulver vom Schmp. > 360°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,66 (s, 6 H); 3,52 (s, 6 H). MS: 444 (M⁺, 100). Anal. ber. für C₁₆H₁₂N₈O₄S₂ (444,5): C 43,24, H 2,72, N 25,22; gef.: C 43,67, H 2,96, N 24,84.

21. *7-Chlor-4-(pentyloxy)pteridin-2-amin* (28). Ein Gemisch von 1,0 g (4 mmol) 2-Amino-4-(pentyloxy)pteridin-7(8H)-on (**27**) [14], 20 ml POCl₃ und 1 g KCl wird 40 min im Ölbad bei 90° gerührt. Man entfernt i. V. das überschüssige POCl₃, hydrolysiert den Rückstand mit 20 g Eis und extrahiert dann mit CHCl₃. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, auf ein kleines Volumen eingeeengt und dann über eine Kieselgel-Säule (30 × 4 cm) in CHCl₃ chromatographiert. Der Rückstand der Hauptfraktion wird aus 50 ml MeOH/H₂O 2:3 umkristallisiert: 0,22 g (20%) **28** als farblose Kristalle, Schmp. 168°. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,36 (s, 1 H); 6,00 (br. s, 2 H); 4,54 (t, 2 H); 2,0–1,0 (m, 9 H). Anal. ber. für C₁₁H₁₄ClN₅O (267,7): C 49,35, H 5,27, N 26,16; gef.: C 49,41, H 5,22, N 25,95.

22. 2-Amino-4-(*pentyloxy*)pteridin-7(8H)-thion (**26**). 22.1. Eine Lsg. von 5,3 g (2 mmol) rohem **28** in 100 ml $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4:6 wird mit 5 g NaHS in 10 ml H_2O versetzt und 30 min bei RT. gerührt. Man dampft ein, nimmt den Rückstand in 100 ml $\text{MeOH}/1\text{N NaOH}$ 1:1 auf, behandelt mit Aktivkohle, filtriert und säuert unter Rühren mit AcOH bis pH 4 an. Der gelbe Niederschlag wird bei 100° getrocknet: 3,4 g (64%) **26** vom Schmp. 214–216°.

22.2. Ein Gemisch von 0,3 g (1,2 mmol) 2-Amino-4-(*pentyloxy*)pteridin-7-ol (**27**), 0,25 g P_4S_{10} und 100 ml Dioxan wird 15 min unter Rückfluss erhitzt. Man gibt nochmal 0,25 g P_4S_{10} zu, setzt das Erhitzen 30 min fort und dampft ein. Der Rückstand wird in 40 ml $\text{MeOH}/1\text{N NaOH}$ 1:1 gelöst, die Lsg. mit wenig Aktivkohle behandelt, filtriert und mit AcOH auf pH 4–5 gebracht. Der Niederschlag ergibt nach Umkristallisation aus 20 ml EtOH 0,18 g (57%) **26** als gelbe Kristalle vom Schmp. 214–216°. $^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DMSO): 7,95 (s, 1 H); 6,92 (br. s, 2 H); 4,32 (t, 2 H); 1,73 (m, 2 H); 1,34 (m, 4 H); 0,87 (t, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$ (265,3): C 49,80, H 5,70, N 26,40, S 12,09; gef.: C 49,83, H 5,68, N 26,29, S 12,20.

23. 2-Amino-4-(*pentyloxy*)pteridin-7-sulfonsäure (**30**). Thion **26** (0,265 g, 1 mmol) wird mit 1,0 g *m*-Chlorperbenzoesäure in 70 ml CHCl_3 versetzt und 10 min bei RT. gerührt. Man dampft ein, versetzt mit 100 ml Et_2O und saugt nach 1 h Rühren den Niederschlag ab. Umkristallisation aus 20 ml DMF liefert 0,18 g (56%) **30** als farbloses Kristallpulver vom Schmp. > 300°. $^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DMSO): 8,92 (s, 1 H); 6,96 (br. s, 2 H); 4,62 (t, 2 H); 1,9–0,9 (m, 9 H). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (322,3): C 40,98, H 5,00, N 21,72; gef.: C 40,89, H 4,66, N 21,72.

24. 7,7'-Dithiobis[4-(*pentyloxy*)pteridin-2-amin] (**29**). Eine Lsg. von 0,265 g (1 mmol) **26** in 20 ml CHCl_3 wird mit einer Lsg. von 0,14 g I_2 in 20 ml CHCl_3 versetzt. Man gibt dann 10 ml 0,5N NaHCO_3 -Lsg. zu, rührt intensiv 20 min und trennt die beiden Phasen. Die H_2O -Phase wird 2mal mit 20 ml CHCl_3 extrahiert und der vereinigte org. Extrakt mit einer Lsg. von 0,1 g Na_2SO_3 in 20 ml H_2O geschüttelt, bis die braune Farbe verschwunden ist. Die CHCl_3 -Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus 30 ml EtOH umkristallisiert; 0,15 g (57%) **29** als hellgelbe Kristalle, Schmp. 224–226°. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,62 (s, 1 H); 5,80 (br. s, 2 H); 4,52 (t, 2 H); 2,0–0,9 (m, 9 H). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$ (528,6): C 49,98, H 5,33, N 26,49; gef.: C 49,63, H 5,31, N 26,64.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Teil LXXIX: A. Heckel, W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 704.
- [2] M. Pleiss, H. Ochiai, P. A. Cerutti, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1969**, 34, 70.
- [3] G. Wenska, S. Paszyc, *Z. Naturforsch., B* **1981**, 36, 1628.
- [4] V. D. Hemmens, D. E. Moore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 209.
- [5] K. Suzuki, M. Hoshino, S. Oguchi, *Bull. Tokyo Gakugei Univ. Ser. 4* **1977**, 29, 149.
- [6] M. Hoshino, K. Suzuki, S. Oguchi, *Bull. Tokyo Gakugei Univ. Ser. 4* **1975**, 27, 134.
- [7] A. Heckel, W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 2161.
- [8] H. Steppan, J. Hammer, R. Baur, R. Gottlieb, W. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2135.
- [9] R. M. Evans, P. G. Jones, P. J. Palmer, F. F. Stephens, *J. Chem. Soc. (London)* **1956**, 4106.
- [10] Z. Kazimierzczuk, W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 1499.
- [11] R. F. Evans, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1329.
- [12] W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2582.
- [13] F. F. Blicke, H. C. Godt, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2798.
- [14] H. Schmid, M. Schraner, W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 1952.