

Acrolein in 50 ccm absol. Äther zugetropft und anschließend noch 1 Stde. bei 20° weitergeführt. Nach der Zersetzung mit Ammoniumchloridlösung wurde mit Äther isoliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 90–95°. Ausb. 29 g (61% d. Th.).

1-Brom-nonen-(2) (XIV) und 3-Brom-nonen-(1) (XV): 19 g Nonen-(1)-ol-(3) (XIII) in 100 ccm absol. Äther und 0.2 ccm Pyridin wurden unter Rühren und Eiskühlung mit 10 ccm Phosphortribromid in 20 ccm absol. Äther versetzt. Nach 12stdg. Aufbewahren bei Zimmertemp. wurde die Ätherlösung neutralgewaschen und der Ein-dampfrückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₈ unscharf 95–105°. Ausb. 32.9 g (79% d. Th.).

Triphenyl-nonen-(2)-yl-phosphoniumbromid (XVI): 4.2 g Nonenbromid (Gemisch) wurden zu einer Lösung von 6 g Triphenylphosphin in 20 ccm absol. Benzol gegeben. Nach 3 Tagen hatten sich 3.86 g eines farblosen Salzes abgeschieden, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt wurde. Schmp. 170° (Kofler-Bank).

Dodecadien-(3.5)-in-(1) (XVIII): 3.86 g Triphenyl-nonen-yl-phosphoniumbromid (XVI) wurden in absol. Äther mit 95% der theoret. notwendigen Menge Lithiumbutyl umgesetzt. Die zunächst dunkelrote Lösung hatte nach 2 Stdn. orange Farbe angenommen. Unter Rühren wurde mit 1 ccm Propargylaldehyd in 5 ccm absol. Äther versetzt. Dabei entstand ein weißer Brei, der sich nach 2 Stdn. Rühren braun gefärbt hatte. Es wurde abgesaugt und die Ätherlösung mit Wasser, verd. Salzsäure und nochmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert; Sdp._{0.05} 50° (Badtemp.). Ausb. 585 mg (43% d. Th.). $\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 30000$).

Heptadecatrien-(2.8.10)-diin-(4.6)-ol-(1) („Oenanthenol“) (IV): 475 mg des Kohlenwasserstoffes XVIII wurden mit 3 g Penten-(2)-in-(4)-ol-(1) in 120 ccm Methanol zu 10 g Kupfer(I)-chlorid, 30 g Ammoniumchlorid und 0.7 ccm Salzsäure in 75 ccm Wasser gegeben und 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. mit Sauerstoff geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther isoliert und das Diol als chloroformunlöslicher Anteil abgetrennt. Die Chloroformlösung wurde eingedampft und der Rückstand an saurem Aluminiumoxyd (Woelm, Akt.-Stufe II) chromatographiert. Mit Petroläther wurde der Tetraendiinkohlenwasserstoff eluiert und anschließend das Oenanthenol (IV) mit Benzol. Nach Verdampfen des Benzols wurden 390 mg öliges Produkt erhalten und daraus durch mehrfache Kristallisation aus Petroläther 100 mg farblose Nadeln vom Schmp. 70.7°–71°. (Lit.²⁾ 71°). $\lambda_{\text{max}} = 213, 251, 266.5, 280.5, 296.5, 315, 337 \text{ m}\mu$ ($\epsilon \cdot 10^{-3} = 19.5, 32.5, 28.8, 16.9, 28.2, 38.6, 28.0$).

$C_{17}H_{22}O$ (242.3) Ber. C 84.25 H 9.15 Gef. C 84.50 H 8.85

178. Rudolf Tschesche, Friedhelm Korte und Günther Heuschkel: Über Pteridine, XII. Mitteil.¹⁾: Die Konstitution des Urothions

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstitutes der Universität Hamburg]
(Eingegangen am 4. Mai 1955)

Für den Harnfarbstoff Urothion wird die Konstitution eines 4-Oxy-2-amino-4'-methylmercapto-5'-[α,β -dioxy-äthyl]-[thiophano-2'.3':6.7-pteridins] vorgeschlagen. Über die Synthese eines 4-Oxy-2-amino-5'-methyl-[thiophano-2'.3':6.7-pteridins] wird berichtet. Seine Eigenschaften stützen in befriedigender Weise die für Urothion angenommene Konstitution.

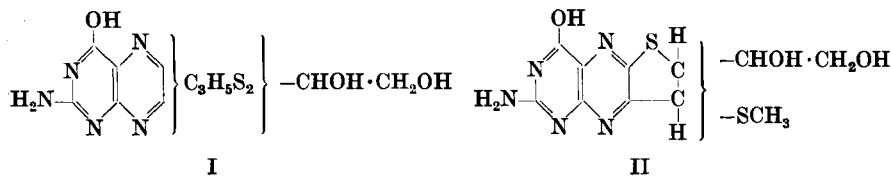
Im Jahre 1940 berichtete W. Koschara²⁾ über die Isolierung eines orangefarbenen Farbstoffes aus menschlichem Harn, dem er die Konstitution eines Pteridin-Derivates zuschrieb. Die Zusammensetzung wurde zu $C_{11}H_{18}O_3N_5S_2$

¹⁾ XI. Mitteil.: R. Tschesche u. H. Barkemeyer, Chem. Ber. 88, 976 [1955].

²⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 263, 78 [1940]; 277, 284 [1943].

ermittelt. Bemerkenswert ist der Schwefelgehalt. Das Urothion ist bisher die einzige Verbindung dieser Art, die in der Natur aufgefunden wurde. Koschara berichtete, daß dieser Farbstoff in einer Menge von 40–80 mg aus 1000 l Harn zu erhalten wäre, und er konnte ihn durch eine Farbreaktion auch in der Leber des Menschen und Rindes wahrscheinlich machen. Urothion ist optisch aktiv, $[\alpha]_D : -12^\circ$, mit einem Endwert nach 15 Stdn. von -20° .

Koschara stellte für das Urothion die Partialformel I auf³⁾, in der vor allem der schwefelhaltige Teil der Moleköl ungeklärt blieb. Die Pteridinnatur der Verbindung wurde außer aus dem hohen Stickstoffgehalt, dem oberhalb von 360° liegenden Schmelzpunkt, der niedrigen Löslichkeit in Wasser (1:10000), vor allem aus dem UV-Spektrum geschlossen, welches eine starke Ähnlichkeit mit dem des Xanthopterins ($\lambda_{\text{max}} 255 \text{ m}\mu$ und $395 \text{ m}\mu$) aufwies. Urothion gab ein gelbes Tetraacetyl-Derivat, löslich in Chloroform. Bei der milden Verseifung wurden 1–2 Acetylgruppen, eine davon vermutlich aus der Glykolseitenkette, abhydrolysiert, eine dritte wurde bei energischerer Behandlung mit Alkali entfernt. Diese stammte wohl aus dem Pyrimidinteil der Moleköl, während die vierte unter den angewandten Bedingungen nicht abzuspalten war. Die Gegenwart einer NH_2 -Gruppe wurde mit der Methode nach van Slyke festgestellt, bei der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator ließ sich das Auftreten von Methylmercaptan beobachten. Die endständige Glykolseitenkette lieferte bei der Perjodsäure-Oxydation Formaldehyd und rotbraunen Urothionaldehyd. Letzterer gab bei der Autoxydation in alkalischer Lösung einen tiefdigoblaue, in Säuren und Laugen unlöslichen Farbstoff, das Urothionblau. Bei der Einwirkung von Säure schlug die Farbe in ein prächtiges Rot um. Ferner ist zu erwähnen, daß Urothion mit konz. Schwefelsäure bei 100° eine kirschrote Färbung lieferte, die beim Verdünnen mit Wasser verschwand und auf erneuten Säurezusatz wieder erschien.



Die Erkenntnis der steigenden Bedeutung von Pteridin-Derivaten bei biochemischen Vorgängen ließ es wünschenswert erscheinen, die Konstitution des Urothions vollkommen zu klären und möglichst die Synthese zu verwirklichen, um größere Mengen für biologische Versuche in die Hand zu bekommen. Wir versuchten zunächst, Urothion aus Harn nach der Vorschrift von Koschara zu gewinnen, um durch weiteren Abbau Einblick in den restlichen Teil der Moleköl zu gewinnen. Dieser Weg erwies sich aber nach vielen Versuchen als nicht gangbar, da es aus bisher ungeklärten Gründen nicht gelang, die Ausbeuten von Koschara wieder zu erhalten *). Es konnte zwar Urothion isoliert werden, aber die Ausbeute war nur ca. $1/4$ der angegebenen. Wir vermuten, daß dabei auch die Herkunft des Harns, ob Klinikharn oder Harn von Normalpersonen, eine Rolle spielen mag. Damit schied aus Materialmangel die Mög-

*) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 270, 44 [1943].

*) Wir danken dem Bayer-Werk Elberfeld, insbesondere Hrn. Prof. Dr. Mietzsch und Hrn. Dr. Auhagen, sehr für die Bereitstellung von Harnkonzentraten für die Isolierung von Urothion.

lichkeit aus, zunächst durch weiteren Abbau die Zahl der möglichen Formeln einzuschränken, und es mußte versucht werden, das angestrebte Ziel vorwiegend auf synthetischer Basis zu erreichen.

Glücklicherweise gestatten die inzwischen gewonnenen neueren Erfahrungen der Pteridinchemie, auf der Grundlage der Versuche von Koschara, die Zahl der Möglichkeiten soweit zu vermindern, daß ein Konstitutionsvorschlag für den schwefelhaltigen Rest der Moleköl zu entwickeln ist. Dazu war zunächst einmal zu klären, ob der unbekannte Teil in Stellung 6 oder 7 bzw. an beiden Positionen an den Pteridinkern angreift. Nun hatte Koschara beobachtet, daß bei der Permanganat-Oxydation des Urothions in saurer Lösung eine vermutlich saure Verbindung entsteht, die durch eine intensiv moosgrüne Fluorescenz (Pm-Reaktion) auffiel. Die Verbindung wurde nicht isoliert. Wir haben diese Reaktion in gleicher Weise durchgeführt und die grün fluoreszierende Verbindung papierchromatographisch mit Xanthopterin-carbonsäure-(7)⁴⁾ und Isoxanthopterin-carbonsäure-(6) sowie mit den 4-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäuren-(6) und -(7) verglichen. Es konnte keine Identität festgestellt werden. Dieser Befund macht es nicht sehr wahrscheinlich, daß der zu klärende Teil der Moleköl in 6- oder in 7-Stellung allein am Pteridinkern angreift, da auf Grund des UV-Spektrums die Substitution in 6-Stellung eine -S- oder -SH-Gruppe sein muß. Pteridine mit einer SH-Gruppe in Stellung 6 sind jedoch bisher nicht bekannt, andererseits fordert das UV-Spektrum an dieser Stelle eine Substitution durch S, da Sauerstoff hierfür nicht mehr zur Verfügung steht. Isoxanthopterin-Derivate zeigen eine ganz andere UV-Absorption. Weiter ist zu erwähnen, daß Pteridine mit freier OH-Gruppe in 6- oder in 7-Stellung gegen Permanganat nicht stabil sind, sondern es wird das gesamte Ringsystem abgebaut. Das gleiche sollte auch von den analogen SH-Derivaten zu erwarten sein. Schließlich käme auch noch die 4-Oxy-2-amino-pteridin-dicarbonsäure-(6.7) in Betracht⁴⁾, die sich aber ebenfalls als verschiedene von dem Oxydationsprodukt des Urothions herausstellte. Eine Lösung dieser Schwierigkeit sehen wir in der Annahme eines schwefelhaltigen Fünfringes, der mit dem Pteridinsystem so kondensiert ist, daß der Schwefel in Position 6 erscheint. Es ergibt sich so die Partialformel II, die das Derivat eines Thiophanopteridins darstellt. Hiermit steht in guter Übereinstimmung, daß Koschara in Urothion keine SH-Gruppe nachweisen konnte, das zweite Schwefelatom liegt sowieso als Mercaptogruppe vor.

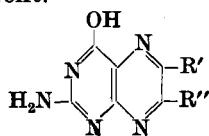
Zur Stützung dieser Überlegungen haben wir zunächst den Einfluß von SCH_3 -Gruppen auf das UV-Spektrum von Pteridinen untersucht, in denen der Schwefel durch ein C-Atom vom Pteridinkern getrennt ist. Dazu wurde der 4-Oxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(6)⁵⁾ bzw. sein 7-Oxyderivat⁶⁾ mit Methylmercaptan zum Thiohalbacetal umgesetzt (III und IV), ferner wurde das Thiohalbacetal aus dem 4-Oxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(6) mit Thioglycerin (V) gewonnen. Diese Verbindungen unterschieden sich erwartungsgemäß im

⁴⁾ R. Tschesche u. F. Korte, Chem. Ber. 84, 77 [1951].

⁵⁾ F. Weygand, A. Wacker u. V. Schmied-Kowarzik, Chem. Ber. 82, 25 [1949].

⁶⁾ R. Tschesche, C.-H. Koehncke u. F. Korte, Z. Naturforsch. 5 b, 132 [1950].

Spektrum nicht von den als Ausgangsmaterialien verwendeten Pteridinen und waren verschieden vom Urothion und Xanthopterin. Diese Feststellung stützt die Annahme, daß der Ringschwefel direkt am C-Atom 6 des Pteridinsystems angreift.

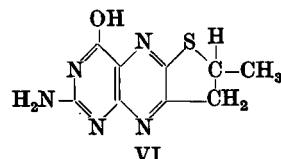


III: $R' = -\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_3, R'' = \text{H}$

IV: $R' = -\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_3, R'' = \text{OH}$

V: $R' = -\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{OH}, R'' = \text{H}$

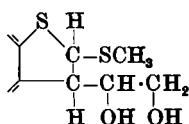
Va: $R' = \text{OH}, R'' = -\text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3$



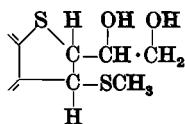
VI

Als nächsten Schritt haben wir das 4-Oxy-2-amino-5'-methyl-[thiophano-2',3':6,7-pteridin] (VI) aus 7-[β -Oxy-propyl]-xanthopterin¹⁾ (Va) durch Erhitzen mit Diphosphorpentasulfid in Thioacetamid aufgebaut. Das erhaltene Thiophano-pteridin VI zeigt in befriedigender Weise ein fast gleiches UV-Spektrum wie Urothion und erweist sich auch in seinen sonstigen Eigenschaften diesem Farbstoff sehr ähnlich. Dieses Ergebnis stellt eine gute Stütze für die Richtigkeit unserer Überlegungen dar.

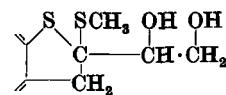
Nimmt man das Vorliegen eines Thiophano-pteridins als gegeben an, so bleiben für die Angliederung der beiden Seitenketten $-\text{SCH}_3$ und $-\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ vier Möglichkeiten übrig (VII a-d). Eine Entscheidung zwischen diesen zu Gunsten der Annahme VIIb mag mit großem Vorbehalt auf der Grundlage des Verhaltens von Urothion-aldehyd bei der Autoxydation geführt werden. Nimmt man Formel VIIb als richtig an, so würde der Koscharasche Aldehyd die Konstitution VIII haben.



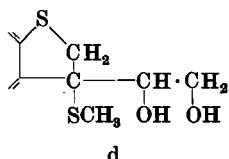
VII a



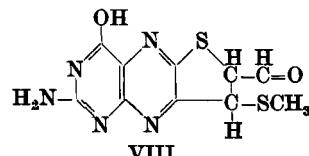
b



c



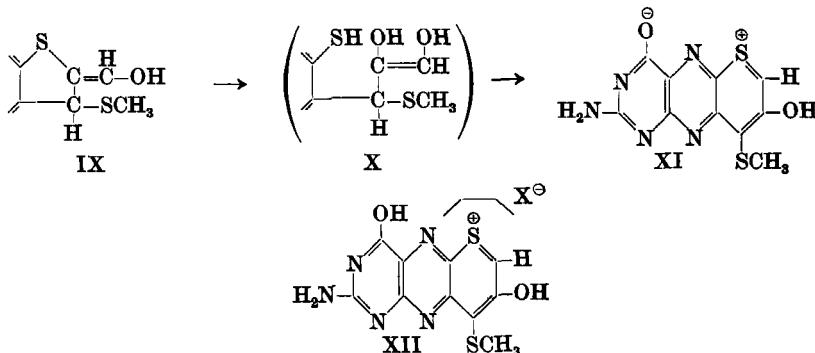
d



VIII

Es ist zu erwarten, daß sich dieser Aldehyd VIII in alkalischer Lösung zu IX enolisiert, wodurch der Thiophanring labil wird und in X übergeht. Es erfolgt nun ein erneuter Ringschluß zu einem Thiopyran-Derivat, das zu XI autoxydiert wird. Von dieser Verbindung darf angenommen werden, daß sie tief gefärbt ist. Ebenso würde ein Farb-

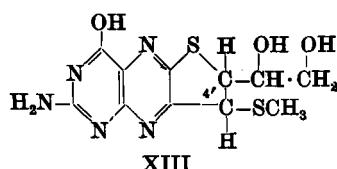
umschlag nach Rot durch Anlagerung eines Protons plausibel erscheinen (XII). Die tiefblaue Farbe des Urothionblaus mag auch darin zu suchen sein, daß die negative Ladung des Anions vielleicht an keinem der beiden O-Atome der Moleköl lokalisiert ist. Ferner läßt sich aus der für das Urothionblau angenommenen Konstitution eine entfernte Ähnlichkeit mit Farbstoffen vom Typ des Methylenblaus erkennen.



Es muß zunächst dahingestellt bleiben, ob die für Urothionblau und -rot angenommenen Formeln XI bzw. XII richtig sind, jedenfalls machen sie auch die Schwerlöslichkeit dieser Farbstoffe verständlich. Es ist einleuchtend, daß ein solcher Reaktionsweg nur möglich ist, wenn das dem Ringschwefel benachbarte C-Atom noch ein H trägt. Dadurch werden die Möglichkeiten VIIa, c und d unwahrscheinlich. Da aber Koschara von den genannten Farbstoffen keine Analysen vorgenommen hat, so sind die gemachten Schlüsse mit ziemlicher Unsicherheit behaftet. Dennoch möchten wir glauben, daß die Formulierung VIIb und vielleicht noch c die größere Wahrscheinlichkeit für sich hat, da sie im Gegensatz zu VIIa und d theoretisch den Aufbau des Urothions aus einem Pyrimidin-Derivat und einer unverzweigten Zuckermoleköl von 6 C-Atomen erlaubt.

Die Formel des Urothions zeigt 3 asymmetrische C-Atome. Für die beobachtete Mutarotation kommt wohl vor allem das Asymmetriezentrum 4' in Betracht, an dem die $-SCH_3$ -Gruppe steht, da hier die Nachbarschaft zum Pteridinkern eine Umlagerung leichter erwarten läßt. Sehr unwahrscheinlich erscheint uns die Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen einem schwefelhaltigen Fünf- und Sechsring. Dagegen sprechen die Versuche von Koschara bei der Perjodsäure-Oxydation und unsere Erfahrungen an hydrierten Furano-pteridinen¹⁾, die ohne weitere Oxy- und Ketogruppen im O-haltigen Fünfring recht stabil sind. Die gefundene Mutarotation könnte die Formel VIIc gar nicht erklären. Wir nehmen daher die Formel XIII als den z. Z. wahrscheinlichsten Ausdruck für Urothion an.

Demnach dürfte die von uns synthetisierte Verbindung VI das Grundgerüst des Urothions darstellen. Dafür scheinen uns folgende Gründe zu sprechen: Die Verbindung ist nicht autoxydabel, enthält also keine freie SH-Gruppe,



auch wird sie nicht von Kaliumcyanid angegriffen. Damit ist ausgeschlossen, daß der Schwefel eventuell in der Disulfid-Form vorliegt. Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin entsteht ein schön kristallisierendes ebenfalls gelbes Diacetat, das ebenso wie das Tetraacetat des Urothions in Chloroform löslich ist. Wie die Wiedergabe der UV-Spektren (s. Abbild.) zeigt, sind die Absorptionen des synthetischen Thiophano-pteridins und des Urothions einander

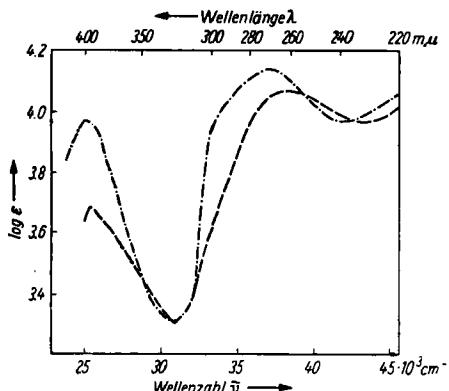


Abbildung 1. UV-Spektren von Urothion (----) und 4-Oxy-2-amino-5'-methyl-[thiophano-2',3':6,7-pteridin] (- - -), gemessen in $n/_{20}$ NaOH

sehr ähnlich. Die Farbreaktion des Urothions mit 80-proz. Schwefelsäure wird jedoch von der synthetischen Verbindung nicht gegeben. Es ist jedoch zu vermuten, daß sie sich mit Einführung der $-SCH_3$ -Gruppe einstellen wird. Auch die Pm-Reaktion ist erst nach dem Einfügen der Glykolgruppe zu erwarten.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft sehr für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Isolierung des Urothions: Das Urothion wurde nach den Angaben von Koschara²⁾ isoliert. Dabei fiel der Farbstoff nach der Zerlegung des Quecksilbersalzes beim Ansäuern nicht aus. Er konnte durch Eindampfen der Lösung i. Vak. zur Trockne und Herauslösen der vorhandenen anorg. Salze mit wenig Wasser aus dem Rückstand erhalten werden. Das selbst nur schwach fluoreszierende Urothion blieb dann ungelöst zurück und ließ sich anschließend, wie von Koschara beschrieben, umkristallisieren.

Papierchromatographischer Nachweis: Man löst 1 mg Urothion in 1 ccm n NH₃ und trägt einen Tropfen der Lösung auf das Papier Schleicher & Schüll, Mgl. Nr. 2043 a, auf. Zum Entwickeln des Chromatogramms eignen sich wassergesättigtes Butanol und 3-proz. Ammoniumchlorid-Lösung. Zur Sichtbarmachung der Substanz auf dem Papier besprüht man den Streifen mit 0.1 n schwefelsaurer Permanganat-Lösung. Man läßt 3 Min. einwirken und zerstört das überschüssige Permanganat durch Besprühen mit verd. Wasserstoffperoxyd-Lösung. Unter der UV-Lampe ist jetzt der Ort, an dem sich das Urothion auf dem Papier befunden hat, durch eine intensive moosgrüne Fluorescenz zu erkennen. Hiermit läßt sich Urothion auch in recht unreinen Präparaten bequem nachweisen. Der R_F -Wert des Urothions ist in wassergesätt. Butanol 0.26, in 3-proz. Ammoniumchlorid-Lösung 0.29. Für das Oxydationsprodukt mit Permanganat werden die R_F -Werte 0.08 (wassergesätt. Butanol) und 0.37 (Ammoniumchlorid-Lösung) gefunden.

4-Oxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(6)-thiomethyl-halbacetal (III): 1.9 g 4-Oxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(6) werden mit 0.48 g Methylmercaptan in 100 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach 10 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird die Lösung i. Vak. vorsichtig auf 10 ccm eingeengt und mit Ammoniak-Lösung auf genau p_{H} 7 gebracht. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert; Ausb. 1.4 g. UV-Absorption λ_{max} 256 m μ und 360 m μ . (in $n/10$ NaOH).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$ (237.3) Ber. C 39.65 H 3.82 N 29.82 S 13.51

Gef. C 39.39 H 3.98 N 29.52 S 13.33

Thioglycerin-Derivat (V): In entsprechender Weise wie oben wird mit Thioglycerin das Thioglycerin-halbacetal-Derivat hergestellt.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_5\text{S}$ (299.3) Ber. C 40.13 H 4.37 N 23.40 S 10.71

Gef. C 40.43 H 4.15 N 23.18 S 10.50

4.7-Dioxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(6)-thiomethyl-halbacetal (IV): 535 mg 4.7-Dioxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(6) werden mit 135 mg Methylmercaptan in 60 ccm konz. Salzsäure gelöst und 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen lassen. Dann wird die Salzsäure bei einer Badtemperatur von 50° bis auf einige ccm i. Vak. abgedampft und die restliche Lösung auf p_{H} 7 gebracht. Der entstandene Niederschlag wird abzentrifugiert und aus Wasser umkristallisiert. UV-Absorption λ_{max} 258 m μ und 365 m μ . (in $n/10$ NaOH).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$ (253.3) Ber. C 37.15 H 3.58 N 27.66 S 12.66

Gef. C 36.76 H 3.85 N 27.29 S 12.30

In entsprechender Weise entsteht aus 4.7-Dioxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(6) mit 1 Mol. Thioglycerin das Thiohalbacetal-Derivat.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_5\text{S}$ (315.3) Ber. C 38.09 H 4.15 N 22.22 S 10.17

Gef. C 37.86 H 3.88 N 22.49 S 9.84

4-Oxy-2-amino-5'-methyl-[thiophano-2'.3':6.7-pteridin] (VI): 650 mg 7-[β -Oxy-propyl]-xanthopterin (Va) werden mit 10 g Thioacetamid gut verrieben und das Gemisch bei einer Badtemperatur von 130° unter einer Kohlendioxyd-Atmosphäre geschmolzen. Dann werden bei ca. 120° 400 mg Diphosphorpentasulfid zugesetzt und umgerührt. Das Pteridin löst sich dabei zu einer dunklen Schmelze. Nach weiteren 10 Min. bei 110–120° werden nochmals 400 mg Diphosphorpentasulfid zugefügt. Es wird noch 10 Min. erhitzt und dann die Schmelze unter Kohlendioxyd in eine Schale gegossen und erkalten gelassen. Das Reaktionsprodukt wird fein gepulvert und das Thioacetamid mit Wasser herausgelöst. Das ungelöste Pteridin-Derivat wird abzentrifugiert, mehrmals mit Wasser und noch viermal mit Aceton gewaschen. Es werden 400 mg Rohprodukt erhalten.

Zur Reinigung werden 100 mg in 80 ccm $n/10$ NaOH gelöst, die Lösung in 24 ccm $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ eingegossen und ein dabei sich abscheidender brauner Niederschlag durch Filtration entfernt. Dann wird die Lösung 3 mal mit Äther ausgeschüttelt und die wässr. Phase in 300 ccm Wasser von 90° gegeben. Durch Zugabe von Natriumacetat wird ein p_{H} von 6 eingestellt. Zunächst bleibt die Lösung klar, aber beim Abkühlen beginnt die Abscheidung von kleinen, gelben Kristallaggregaten. Ausb. 200–300 mg, entspr. 30 bis 45% d. Theorie. Der R_F -Wert mit 3-proz. Ammoniumchlorid-Lösung beim Auftragen in $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ ist 0.30, mit $n/10$ NaOH 0.25. Die Fluoreszenz ist in $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ orange, in $n/10$ NaOH gelbgrün, in Eisessig gelb und in Dioxan himmelblau.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_5\text{S}$ (235.3) Ber. C 45.95 H 3.83 N 29.78 S 13.61

Gef. C 45.50 H 3.56 N 29.20 S 13.62

Diacetyl-Derivat: 50 mg des fein zerriebenen 4-Oxy-2-amino-5'-methyl-[thiophano-2'.3':6.7-pteridins] werden mit 3 ccm Acetanhydrid und 3 ccm Pyridin 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Filtration eines geringen ungelösten Anteils wird i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Nach Waschen der Chloroform-Lösung mit Wasser und verd. Salzsäure wird sie auf eine kleine Säule mit stand. Aluminiumoxyd (Korngröße 0.08–0.1 mm) aufgetragen. Die Säule wird mit Benzol und Chloroform durchgewaschen und das Acetat mit Chloroform + 1

bis 2% Methanol eluiert. Das Eluat wird eingedampft, der Rückstand mit möglichst wenig Chloroform/Methanol gelöst und die Lösung mit 1 ccm Essigester versetzt. Über Nacht scheiden sich allmählich Kristalle ab, die durch Zusatz von Petroläther (2 ccm) vermehrt werden. Es werden 14 mg gelbe, in der Mitte spindelartig verbreiterte, recht-eckige Kristallchen erhalten. Sie schmelzen nicht bis 320°.

Sie zeigen bei der Papierchromatographie im Gemisch Äthanol-konz. Ammoniak-Wasser (85:4:11) beim Auftragen in Chloroform einen R_F -Wert von 0.26 (Fluorescenz blau).

$C_{13}H_{18}O_3N_5S$ (319.3) Ber. C 48.90 H 4.08 N 21.94 S 10.03
Gef. C 48.84 H 4.19 N 22.60 S 9.54

179. Rudolf Tschesche, Hans Barkemeyer und Günther Heuschkel: Über Pteridine, XIII. Mitteil.: Versuche zur Herstellung von Dihydrofurano- und Thiophano-pteridinen¹⁾

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 4. Mai 1955)

Es wird die Brauchbarkeit von α -Keto-butanoliden und α -Keto-thiobutanoliden sowie α -halogenierten Carbonsäureestern zur Herstellung von Pteridin-Derivaten untersucht. Die Herstellung von α -Keto- β -carbäthoxy- γ -methyl-thiobutanolid sowie von α -Chlor- β -methylmercapto- γ -acetylmercapto-valeriansäure-äthylester wird beschrieben. Weiter wird über die Anlagerung von Methylschwefelchlorid an α , β -ungesättigte Säureester berichtet, die zu α -Chlor- β -methylmercapto-carbonsäureestern führt.

Die für Urothion^{1, 2)} angenommene Konstitution eines 4-Oxy-2-amino-4'-methylmercapto-5'-(α , β -dioxy-äthyl)-[thiophano-2'.3':6.7-pteridins] führte dazu, eine Reihe von Methoden zu studieren, die geeignet schienen, derartige Dihydrofurano- und Thiophano-pteridine synthetisch aufzubauen. Wir haben in der X³⁾, XI⁴⁾ und XII.¹⁾ Mitteilung dieser Reihe über erfolgreiche Versuche in dieser Richtung berichtet. In dieser Arbeit sollen mehrere Versuche behandelt werden, die zwar das gesteckte Ziel nicht erreichen ließen, die aber aus anderen Gründen Interesse beanspruchen.

Eine Möglichkeit, Derivate von Dihydrofurano- und Thiophano-pteridinen aufzubauen, schien die Kondensation von α -Keto-butanoliden und α -Keto-thiobutanoliden mit 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin zu sein, wobei durch geeignete Wahl des Lösungsmittels einmal vorwiegend Xanthopterin-, im anderen Falle Isoxanthopterin-Verbindungen herstellbar sein sollten. Während man in mineralsaurer Lösung meist ein Gemisch beider Isomeren erhält, das oft vorwiegend aus Xanthopterin-Verbindungen besteht, bilden sich in Eis-essig vielfach reine Isoxanthopterin-Derivate. Versuche mit α -Oxy-butanoliden zur Herstellung von Pteridinen sind bisher nur einmal von R. Tschesche und F. Korte⁵⁾ be-

¹⁾ XII. Mitteil.: R. Tschesche, F. Korte u. G. Heuschkel, Chem. Ber. 88, 1251 [1955].

²⁾ R. Tschesche, Angew. Chem. 66, 476 [1954].

³⁾ R. Tschesche u. H. Schäfer, Chem. Ber. 88, 81 [1955].

⁴⁾ R. Tschesche u. H. Barkemeyer, Chem. Ber. 88, 976 [1955].

⁵⁾ Chem. Ber. 87, 1713 [1954].