

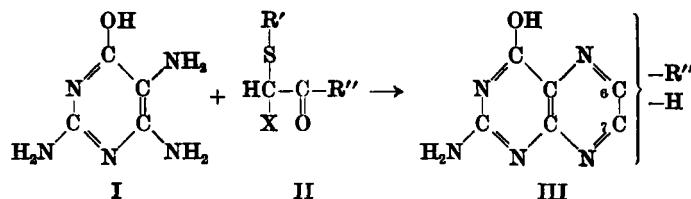
288. Friedrich Weygand und Hans Jürgen Bestmann: Synthesen von Pteridinen mit  $\alpha$ -Halogen- $\alpha$ -[aryl- bzw. alkyl-mercapto]-ketonen

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 30. September 1955)

Die aus Carbonsäuren leicht zugänglichen  $\alpha$ -Halogen- $\alpha$ -[aryl- bzw. alkyl-mercanto]-ketone ergaben bei der Kondensation mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin Pteridine. Folsäure, Pteroinsäure und andere Pteridine lassen sich so gewinnen.

Die Darstellung der  $\alpha$ -Halogen- $\alpha$ -[aryl- bzw. alkyl-mercapto]-ketone<sup>1)</sup> aus Diazoketonen und organischen Schwefelchloriden ist ursprünglich unternommen worden, um sie zur Synthese von Pteridinen zu verwenden. Über die Ergebnisse dieser Versuche wird nachfolgend berichtet.



Während sich die Halogenderivate (II,  $R' = C_6H_5$  oder  $C_2H_5$ ,  $R'' = CH_3$ ,  $X = Cl$ ) erwartungsgemäß mit 6-Oxy-2,4,5-triamino-pyrimidin (I) in Wasser zu 4-Oxy-2-amino-6- und 7-methyl-pteridin<sup>2)</sup> umsetzen, ergeben die Halb-mercaptal-acetate (II,  $R' = C_2H_5$ ,  $R'' = CH_3$ ,  $X = O \cdot COCH_3$ )<sup>3)</sup> und die Mercaptale (II,  $R' = C_2H_5$ ,  $R'' = CH_3$ ,  $X = SC_2H_5$ ) in Eisessig oder Wasser bei  $p_H$  3–5 keine Pteridine. Lediglich Rottöpfungen treten auf, wie man sie häufig als vorübergehende Farberscheinung bei Pteridinsynthesen beobachtet. Führt man die Umsetzung aber in stärkerer Salzsäure oder einem Gemisch aus konz. Phosphorsäure und Eisessig aus, so tritt unter Mercaptanabspaltung der Ringschluß ein. Unter den zuletzt genannten Bedingungen erhält man nur das 4-Oxy-2-amino-7-methyl-pteridin, wie die Oxydation mit Permanganat zur 4-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(7) beweist. Diese läßt sich bekanntlich auf papierchromatographischem Wege leicht von der 6-Carbonsäure trennen<sup>4)</sup>. Die 7-Säure fluoresciert grün, die 6-Säure blau.

Zur Synthese der Folsäure läßt sich das durch Umsetzung von 1-Chlor-3-diazo-aceton<sup>5)</sup> mit Phenyl- oder Äthylschwefelchlorid zugängliche 1,3-Dichlor-3-[phenyl- bzw. äthyl-mercaptopo]-aceton an Stelle der sonst üblichen C<sub>3</sub>-Bausteine heranziehen. Die Ausbeute von 3 % liegt in derselben Größenordnung wie bei den bekannten Verfahren dieser Art.

<sup>1)</sup> F. Weygand u. H. J. Bestmann, Z. Naturforsch. 10b, 296 [1955].

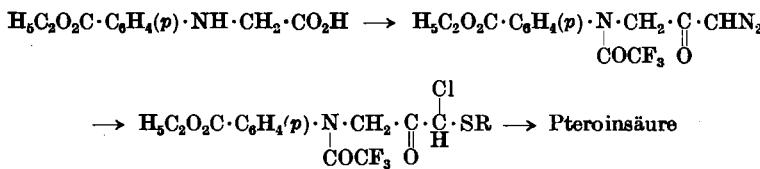
## 2) Amerikanische Bezifferung.

<sup>3)</sup> F. Weygand u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. 88, 1988 [1955], vorstehend.

<sup>4)</sup> F. Weygand, A. Wacker u. V. Schmied-Kowarzik, *Experientia* [Basel] 6, 184 [1950].

<sup>5)</sup> F. Arndt u. J. Amende, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1122 [1928].

Wir haben ferner Pteroinsäure noch auf einem neuen Weg in geringer Ausb. erhalten, wobei wir a) von der leichten alkalischen Verseifbarkeit von *N*-trifluoracetylierten Verbindungen<sup>6)</sup> Gebrauch machten und b) die Halogen-mercacho-Verbindungen heranzogen.



Der Phenylglycin-carbonsäure-(4)-ester<sup>7)</sup> wurde *N*-trifluoracetyliert und über das Säurechlorid in das krist. Diazoketon verwandelt, das, nach Umsetzung mit Phenylschwefelchlorid oder Äthylschwefelchlorid mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin kondensiert und alkalisch verseift, Pteroinsäure in 4.5- bis 6-proz. Ausb. ergab. Noch schlechtere Ausb. wurden erhalten, wenn das Diazoketon selbst oder nach der Überführung in das Dibromid, Monochlor-keton oder Ketol mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin kondensiert wurde.

Es wurden also keine Verbesserungen der Folsäure- oder Pteroinsäure-synthese erreicht. Die Beschäftigung damit hat uns aber zu den  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -[aryl- bzw. alkyl-mercacho]-ketonen geführt, die viele interessante Reaktions-züge und Synthesen ermöglichen, worüber weitere Mitteilungen später erfolgen.

#### Beschreibung der Versuche

##### 1. 4-Oxy-2-amino-6- und 7-methyl-pteridin (III, R''=CH<sub>3</sub>)

a) aus 1-Chlor-1-phenylmercacho-aceton: Zur Lösung von 1.4 g 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin-sulfat-hydrat und 1.2 g krist. Natriumacetat in 50 ccm Wasser gab man unter Rühren 1 g 1-Chlor-1-phenylmercacho-aceton. Alsbald fiel unter Freisetzung von Thiophenol (Geruch) ein Niederschlag aus, der nach 5 Stdn. abzentrifugiert wurde. Nach dem Umfallen aus 0.1*n* NaOH mit Essigsäure wurde die Verbindung in 250 ccm sied. Natriumacetatlösung gelöst und mit etwas Bleicherde Frankonit KL behandelt. Nach dem Einstellen auf *p*<sub>H</sub> 3-4 mit Salzsäure in der Hitze ließ man sehr langsam abkühlen. Seidig glänzende Mikrokristalle. Ausb. 34.4% d. Theorie.

b) aus 1-Chlor-1-äthylmercacho-aceton: Man erhielt das gleiche Gemisch der Pteridine in 41-proz. Ausb. unter gleichen Reaktionsbedingungen wie unter a). Zusatz von Natriumsulfit ändert daran nichts.

##### 2. 4-Oxy-2-amino-7-methyl-pteridin

a) aus Methylglyoxal-diäthylmercaptal: Aus 1.85 g 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin in 75 ccm 3*n* HCl, 3 Stdn. siedend, wurden 32.5% reine 7-Methyl-Verbin-dung gewonnen. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter 1, a) beschrieben.

b) Die Kondensation in 10 ccm konz. Phosphorsäure + 10 ccm Eisessig, bis 140° erhitzt, lieferte 43% d. Th. der gleichen Verbindung.

c) aus 1-Acetoxy-1-phenylmercacho-aceton oder 1-Acetoxy-1-äthyl-mercacho-aceton wurde in 3*n* HCl, 3 Stdn. siedend, entsprechend 31% d. Th. 7-Methyl-Verbindung erhalten.

<sup>6)</sup> F. Weygand u. E. Csendes, Angew. Chem. 64, 136 [1952]; F. Weygand u. E. Leising, Chem. Ber. 87, 248 [1954]; F. Weygand u. M. Reiher, ebenda 88, 26 [1955]. <sup>7)</sup> H. Thoms u. K. Ritsert, Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 31, 75; C. 1921 I, 584.

Beim Erhitzen des 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidins in Eisessig + Natriumacetat mit 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton trat eine Rotfärbung auf, die auch beim mehrstündigen Kochen nicht verschwand.

3. Folsäure aus 1.3-Dichlor-3-phenylmercapto-aceton: 0.75 ccm Phenylschwefelchlorid wurden der Lösung von 0.8 g 1-Chlor-3-diazo-aceton<sup>5)</sup> in 15 ccm Äther bei 20° langsam zugetropft. Nachdem die Stickstoffentwicklung beendet war, wurde der Äther i. Vak. verdampft. Sodann wurde das zu Tränen reizende ungereinigte 1.3-Dichlor-3-phenylmercapto-aceton zur Lösung von 1.2 g 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin-sulfat-hydrat + 2.8 g krist. Natriumacetat und 1.8 g *p*-Aminobenzoyl-L-glutaminsäure in 50 ccm Wasser und 5 ccm Eisessig gegeben. Nach 2 stdg. Röhren bei 20°, wobei Braunfärbung auftrat, wurde das abgespaltene Thiophenol mit Wasserdampf entfernt. Der getrocknete braune Niederschlag, 1.8 g, wurde auf übliche Weise gereinigt. Mikrobiologische Bestimmung ergab eine Ausb. von 3.1% d. Th. an Folsäure. Sie wurde auch papierchromatographisch identifiziert und gereinigt.

4. *N*-Trifluoracetyl-phenylglycin-carbonsäure-(4)-äthylester: 3.0 g Phenylglycin-carbonsäure-(4)-äthylester<sup>7,8)</sup> wurden in 20 ccm Benzol suspendiert. Nach Zugabe von 2 ccm Trifluoracetanhydrid schüttelte man, bis alles in Lösung gegangen war. Nach Abdampfen des Benzols und der Trifluoressigsäure i. Vak. krist. der ölige Rückstand beim Reiben. Nach Verreiben mit Wasser, wobei er sich manchmal verflüssigte und wieder kristallisierte, Dekantieren und Verreiben mit Petroläther wurde bei 50° i. Vak. getrocknet. Umkrist. aus Benzol-Petroläther (1 Vol. + 25 Voll.) lieferte glänzende Blättchen. Schmp. 110–112°. Ausb. 87% d. Theorie.

$C_{13}H_{12}O_5NF_3$  (319.2) Ber. C 48.91 H 3.79 N 4.30 Gef. C 49.22 H 4.65 N 4.51

5. *N*-Trifluoracetyl-*N*-[3-diazo-2-oxo-propyl]-*p*-aminobenzoësäure-äthylester: 0.9 g *N*-Trifluoracetyl-phenylglycin-carbonsäure-(4)-äthylester wurden in 10 ccm absol. Benzol mit 2 ccm frisch über Leinöl dest. Thionylchlorid 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren und Nachdestillieren von Benzol i. Vak. hinterblieben 0.96 g eines gelblichen Öles. Dieses rohe Säurechlorid wurde in absol. Äther zu einer äther. Diazomethan-Lösung (aus 2.2 g *p*-Toluolsulfonsäure-nitroso-methylamid<sup>9)</sup>) bei 20° zugetropft. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung und Vertreiben des Äthers krist. das Diazoketon beim Anreiben. Zur Analyse wurde eine Probe aus Benzol-Petroläther (1 Vol. + 5 Voll.) umkristallisiert. Gelbliche Nadeln, Schmp. 88°. Es zersetzt sich bei längerem Aufbewahren.

$C_{14}H_{12}O_4N_3F_3$  (346.3) Ber. C 48.98 H 3.53 Gef. C 48.95 H 3.80

6. Pteroinsäure: Das aus 0.45 g *N*-Trifluoracetyl-phenylglycin-carbonsäure-(4)-äthylester nach 5. erhaltenen rohe Diazoketon wurde in wasserfreiem Äther mit 0.14 g Äthylschwefelchlorid in Äther versetzt. Es trat sofort Stickstoffentwicklung auf. Nach 1 Stde. wurde der Äther i. Vak. verdampft und das gelbrote Öl in 5 ccm Eisessig aufgenommen. Diese Lösung des rohen  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -äthylmercapto-ketons gab man zu einer Lösung von 0.4 g 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin-sulfat-hydrat und 0.2 g krist. Natriumacetat in 30 ccm 50-proz. Alkohol, rührte 1 Stde. bei Zimmertemperatur und erhitzte dann 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach längerem Stehenlassen im Eisschrank wurde der braune Niederschlag abzentrifugiert und zur Verseifung der Estergruppe und Abspaltung des *N*-Trifluoracetylrestes über Nacht bei Zimmertemperatur in 100 ccm 0.5n NaOH stehengelassen. Nach dem Ansäuern mit Essigsäure wurde abzentrifugiert; mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 187 mg braunes Produkt, das nach der mikrobiologischen Bestimmung 15% Pteroinsäure enthielt (ber. auf *N*-Trifluoracetyl-phenylglycin-carbonsäure-(4)-ester beträgt die Ausb. 6.4% d. Th.). Die Identifizierung erfolgte auch papierchromatographisch.

Über den *N*-Trifluoracetyl-*N*-[3-chlor-3-phenylmercapto-2-oxo-propyl]-*p*-aminobenzoësäure-äthylester erhielt man Pteroinsäure in 4.4% d. Th. Ausbeute.

Das aus dem *N*-Trifluoracetyl-*N*-[3-diazo-2-oxo-propyl]-*p*-aminobenzoësäure-äthylester mit verd. Schwefelsäure erhältliche Ketol ergab 4% d. Th. an Pteroinsäure.

<sup>5)</sup> Die Ausb. konnte bis auf 95% verbessert werden.

<sup>7,8)</sup> „Diaactin“ von Riedel-de Haën, Seelze; Th. J. de Boer u. H. J. Backer, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 73, 229 [1954].