

5. *Δ⁴-Pregn-en-tetraen-(3.11.15.20) (VII)*: 305 mg *11a,15β-Dihydroxy-progesteron (VI)* werden in 3.05 ccm 80-proz. Essigsäure gelöst, auf +15° abgekühlt, mit 1.22 ccm Chromsäurelösung versetzt und 4 Stdn. bei dieser Temperatur oxydiert. Nach der unter IV beschriebenen Aufarbeitung werden aus Isopropylalkohol farblose Kristalle vom Schmp. 217–225° erhalten. Die Ausbeute beträgt 160 mg. Zur Analyse wird 2 Stdn. i. Vak. getrocknet. $[\alpha]_D^{24} : +325 \pm 3^\circ$ (in Chloroform).

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.18$).

IR-Spektrum: siehe Tab.

C₂₁H₂₆O₄ (342.4) Ber. C 73.66 H 7.65 Gef. C 73.42 H 7.70

WOLFGANG PFLEIDERER

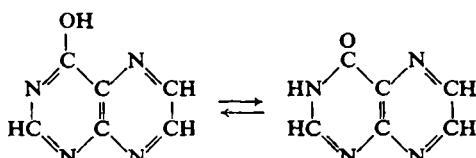
Pteridine, I

ÜBER 2.4-DIOXO-TETRAHYDROPTERIDINE *

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart
(Eingegangen am 3. Juli 1957)

Es wird gezeigt, daß das Lumazin in wäßrigem Medium als 2.4-Dioxo-tetrahydropteridin zu formulieren ist. Die Ionisation der H-Atome erfolgt in erster Stufe vom N-1- und in zweiter vom N-3-Atom.

Die Atomanordnung im Pteridinmolekül hat zur Folge, daß sich in den Mono- und Polyhydroxyderivaten die Hydroxygruppen stets in α -Stellung zu einem Ringstickstoffatom befinden. Die Hydroxypteridine stellen demzufolge cyclische Säureamide dar, deren Struktur naturgemäß das Problem der Lactam-Lactim-Tautomerie der Carbonsäureamide aufwirft.

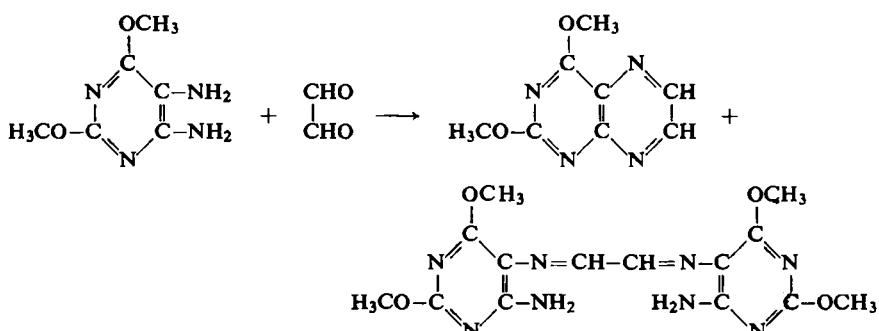


Da die Monohydroxypteridine^{1–5)} schon eingehend untersucht worden sind, haben wir unsere Untersuchungen am Lumazin, dem 2.4-Dihydroxy-pteridin (I), begonnen, mit dem Ziel, die Struktur des Neutralmoleküls in wäßrigem Medium sowie die Reihenfolge der Ionisation der H-Atome zu bestimmen. Die Darstellung sämtlicher

*) Wir verwenden die international eingeführte amerikanische Bezeichnung des Pteridin-systems.

- 1) A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] 1951, 474.
- 2) A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] 1952, 1620.
- 3) A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] 1952, 4219.
- 4) A. ALBERT, D. J. BROWN und H. C. S. WOOD, J. chem. Soc. [London] 1956, 2066.
- 5) D. J. BROWN und S. F. MASON, J. chem. Soc. [London] 1956, 3443.

für diese Untersuchungen benötigter Pteridinderivate gelang nach der sogenannten ISAY-Reaktion⁶⁾, d. h. die entsprechend substituierten 4,5-Diamino-pyrimidine wurden mit Glyoxal zum Pteridin kondensiert. Das 1-Methyl- und das 3-Methyl-lumazin konnten dabei, analog der Lumazindarstellung¹⁾, in wäßrigem Medium aus 3-Methyl- und 1-Methyl-4,5-diamino-uracil und Glyoxal-hydrogensulfatnatrium erhalten werden, während sich für die Synthese des 3-Methyl-2-methoxy-4-oxo-dihydro- und des von E. C. TAYLOR⁷⁾ erwähnten 2,4-Dimethoxy-pteridins die Kondensation in absol. Methanol mit gasförmigem Glyoxal als der einzige gangbare Weg erwies. Neben den Pteridinderivaten erhielten wir ferner bei den Umsetzungen mit monomerem Glyoxal jeweils die entsprechend substituierten Glyoxal-bis-[4,5-diamino-pyrimidine], die sich durch ihre gelbe Farbe und ihre Schwerlöslichkeit zu erkennen geben.



Das 1,3-Dimethyl-lumazin³⁾ schließlich war in guter Ausbeute durch Methylierung von Lumazin mit Dimethylsulfat/Alkali zugänglich. Obwohl sämtliche hier beschriebenen Pteridinderivate Schmelzpunkte besitzen, haben wir die mehrfach umkristallisierten Produkte noch papierchromatographisch auf Reinheit und Homogenität hin untersucht.

Die vier hierbei angewandten Lösungsmittelsysteme hatten sich zuvor in der Pteridinchemie schon allgemein bewährt. Zur Auswertung der Papierchromatogramme wurde nicht nur langwelliges UV-Licht ($\lambda = 365 \text{ m}\mu$) verwendet, sondern parallel dazu auch mit kurzwelligem ($\lambda = 254 \text{ m}\mu$) gearbeitet, welches den Vorteil hat, einmal schwach fluoreszierende Derivate besser erkennen und zum andern, eventuell vorhandene Verunreinigungen an nicht fluoreszierenden Substanzen, wie Purine oder Pyrimidine, als Absorptionsflecken ebenfalls in Erscheinung treten zu lassen.

In Tab. I sind die nach der absteigenden Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b GI erhaltenen R_f -Werte im Vergleich zum 1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin wiedergegeben, das als Testsubstanz innerhalb der Fehlertgrenzen ± 0.02 konstante Werte ergeben mußte.

Zur Klärung der Strukturverhältnisse haben wir zuerst die Ionisationskonstanten (p_K -Werte) der Lumazinderivate durch potentiometrische Titration von $m/1000$ Lösungen bestimmt⁸⁾ und danach die darauf basierenden UV-Absorptionsspektren der Neutralmoleküle sowie der Monoanionen aufgenommen.

6) A. ALBERT, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 6, Nr. 3, 225 [1952].

7) E. C. TAYLOR, in „G. E. W. WOLSTENHOLME und M. P. CAMERON, Chemistry and Biology of Pteridines“, S. 117, Verlag J. and A. Churchill, London 1954.

8) A. ALBERT und I. N. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] 1956, 1294.

Tab. 1. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen

Substanz	n-Butanol/5% Essigsäure		n-Propanol/1-proz. NH ₃		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. NH ₄ Cl						
	R_F	(2:1)	R_F	(2:1)	R_F	254 m μ	365 m μ	R_F	254 m μ	365 m μ	R_F	254 m μ	365 m μ
2,4-Dioxo-tetrahydropteridin	0.29	Gl	Gl	0.23	Gl	Hgr	0.56	BG	BG	0.65	Gl	Gr	
1-Methyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	0.51	DB	DB	0.40	DB	DB	0.69	DB	B	0.74	DB	DB	
3-Methyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	0.53	Gl	BL	0.28	BL	BL	0.62	Gr	BL	0.72	Gl	BL	
1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	0.66	DB	DB	0.70	DB	DB	0.78	DB	V	0.79	DB	DB	
3-Methyl-2-methoxy-4-oxo-dihydropteridin	0.65	D	D	0.64	D	D	0.78	DB	DB	0.77	DB	D	
2,4-Dimethoxy-pteridin	0.71	DB	D	0.72	DB	D	0.74	DB	DB	0.78	DB	D	
Vergleichssubstanz: 1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	0.70	B	B	0.50	B	B	0.50	B	B	0.60	B	B	

Fluoreszenzfarben: Gl = gelblich; Gr = grau; Hgr = hellgrau; B = blau; V = violett; BG = blaugrau;
 BL = blau leuchtend; DB = dunkelblau; D = Absorptionsfleck.

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pteridinen

Substanz	pK -Werte in Wasser		λ_{max} (m μ)	UV-Absorptionspektren		$p_{\text{H}}\text{-Wert}$	Molekülart
	Streuung (20°C)	$\log_{10} \epsilon_{\text{max}}$		$\log_{10} \epsilon_{\text{max}}$	$\log_{10} \epsilon_{\text{max}}$		
2,4-Dioxo-tetrahydropteridin	7.95*	± 0.03	215; 236; 269; 346	3.25	4.03	3.86	5.8
1-Methyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	8.45	± 0.03	232; 281; 339	3.97; 4.03; 3.98	3.71	10.0	Neutralmol. Monoanion
3-Methyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	8.00	± 0.02	215; 244; 268; 362	4.02; 4.25; 3.98; 3.81	4.15	3.88	6.3 Neutralmol. Monoanion
1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin			236	331	4.19	3.88	10.5 Neutralmol. Monoanion
3-Methyl-2-methoxy-4-oxo-dihydropteridin			237; 261; 321	4.28; 4.20; 3.79	4.15	3.88	5.8 Neutralmol. Monoanion
2,4-Dimethoxy-pteridin			228	323	4.32	3.88	6.0 Neutralmol.

* ALBERT, BROWN und CHEESEMAN) 7.91 ● 0.07.

Ein Vergleich der UV-Absorptionsspektren der Neutralmoleküle zeigt, daß eine Aussage über die wahre Struktur des Lumazins im Sinne eines 2,4-Dihydroxy-pteridins bzw. 2,4-Dioxo-tetrahydropteridins nicht möglich ist, da die Ähnlichkeit der UV-Spektren des Lumazins, des 2,4-Dimethoxy-pteridins und des 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridins keine eindeutige Zuordnung zuläßt (Abbildung. 1).

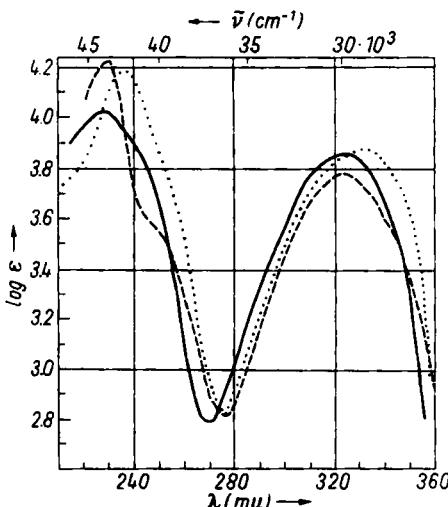
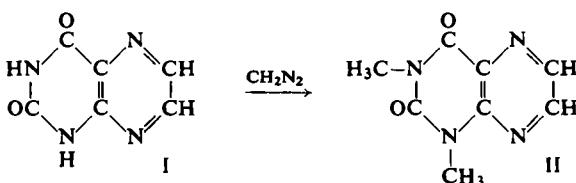


Abbildung 1

UV-Absorptionsspektren der Neutralmoleküle von Lumazin (I) ($p_{\text{H}} 5.8$) —; 1,3-Dimethyl-lumazin (II) ($p_{\text{H}} 6.0$) und 2,4-Dimethoxy-pteridin ($p_{\text{H}} 6.0$) ——

In Analogie zu den zahlreichen Untersuchungen an hydroxygruppenhaltigen Stickstoffheterocyclen⁸⁾ jedoch und insbesondere auf Grund der strukturellen Verwandtschaft des Lumazins mit dem Uracil, das eindeutig in der Dilactamform vorliegt⁹⁾, kann man den berechtigten Schluß ziehen, daß das hier zur Diskussion stehende Pteridinderivat ebenfalls als Dioxotetrahydroverbindung in wäßrigem Medium existieren muß. Das Vorliegen einer gemischten Lactam-Lactim-Konfiguration kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da das 3-Methyl-2-methoxy-4-oxo-dihydropteridin einen vollkommen andersartigen Kurvenverlauf aufweist. Auch unter Berücksichtigung der auf Grund systematischer Studien der Diazomethanreaktion mit offenkettigen und cyclischen Amiden gewonnenen Anschauungen ARNDTS¹⁰⁾ muß für das Lumazin die Dilactamgruppierung gefordert werden, da ihm, wie dem Uracil, die Atomanordnung —NH—CO—NH— zu eigen ist, die niemals zur Tautomerie



⁹⁾ J. R. MARSHALL und J. WALKER, J. chem. Soc. [London] 1951, 1004.

¹⁰⁾ F. ARNDT, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul 1936, 1, 1; 1944, A, 9, 19; F. ARNDT, L. LOEWE und L. ERGEMER, ebenda 1948, A, 13, 103; L. ERGEMER, ebenda 1950, A, 15, 91; F. ARNDT, Angew. Chem. 61, 397 [1949].

befähigt ist. Die Umsetzung von Lumazin in ätherisch-methanolischer Lösung lieferte in glatter Reaktion das 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin.

Durch papierchromatographische Untersuchungen konnten wir feststellen, daß keine *O*-Methylierung stattgefunden hat.

Durch diesen Versuch dürfte nun bewiesen sein, daß das Lumazin ein 2,4-Dioxo-tetrahydropteridin ist, da beim Vorliegen nennenswerter Mengen Lactimform diese infolge ihrer bedeutend größeren Acidität bevorzugt *O*-Methyl-Derivate hätten ergeben müssen^{8, 11)}. Man kann also zusammenfassend sagen, daß auf Grund der Diazomethanreaktion bei Lactam-Lactim-Isomeren ein Rückschluß auf die Struktur der tautomeriefähigen Moleköl möglich ist, sofern ausschließlich *N*-Methylierung stattgefunden hat. Die Frage nach der Reihenfolge der Ionisation der H-Atome im Lumazin konnte auf spektroskopischem Wege eindeutig zugunsten der Sequenz N-1, N-3 entschieden werden, da die UV-Absorptionsspektren der Monoanionen des 2,4-Dioxo-tetrahydropteridins und seines 3-Methyl-Derivates große Ähnlichkeit aufweisen, während die isomere 1-Methyl-Verbindung einen andersartigen Kurvenverlauf zeigt. Auf Grund der Ionisationskonstanten war diese Aussage nicht möglich, da die p_K -Werte der drei in Frage stehenden Verbindungen zu geringe Unterschiede zeigen.

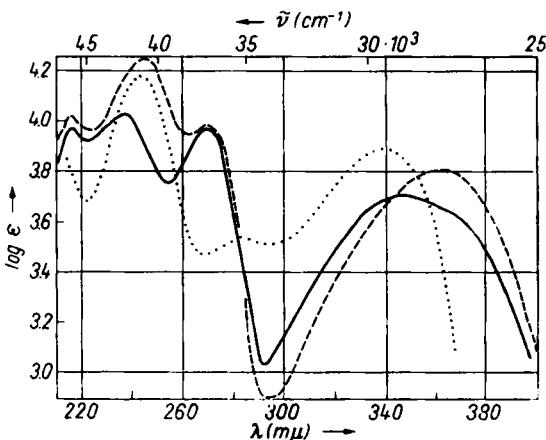


Abbildung 2. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen des Lumazins (p_H 10.0) —; 1-Methyl-lumazins (p_H 10.5) ····· und 3-Methyl-lumazins (p_H 10.0) - - -

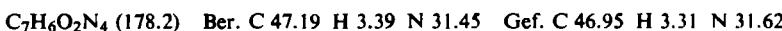
Abschließend muß noch darauf hingewiesen werden, daß die oben postulierte Analogie zwischen Lumazin und Uracil größte Berechtigung besitzt, da auch das Uracil¹¹⁾ in Bezug auf die Ionisation seiner H-Atome gleiche Eigenschaften zeigt wie das 2,4-Dioxo-tetrahydropteridin, wodurch die gleichartige elektronische Konfiguration beider Moleküle unterstrichen wird.

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit recht herzlich und der chem.-techn. Assistentin Fr. I. FINK für ihre wertvolle Hilfe bei der Messung der physikalischen Daten.

¹¹⁾ F. BERGMANN und S. DIKSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 77, 691 [1955].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

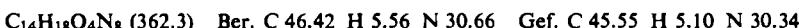
1-Methyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin: 1 g *3-Methyl-4,5-diamino-uracil-hydrochlorid* wird mit 1.5 g *Glyoxal-hydrogensulfatnatrium* in 20ccm 0.5 n HCl 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Behandeln mit Aktivkohle wird filtriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird i. Vak. bei einer Metallbadtemp. von 290° sublimiert und das Sublimat aus wenig Wasser umkristallisiert: 0.4 g farblose Nadeln vom Schmp. 290–291°.



3-Methyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin: 1 g *1-Methyl-4,5-diamino-uracil-hydrochlorid*¹²⁾ wird mit 1.5 g *Glyoxal-hydrogensulfatnatrium* in 20ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Abscheidung des Pteridinderivates beginnt schon nach kurzem Kochen in der Siedehitze. Man läßt abkühlen, saugt ab und kristallisiert den Niederschlag 2 mal aus Wasser um: 0.5 g farblose glitzernde Kristalle vom Schmp. 332°.



3-Methyl-2-methoxy-4-oxo-dihydropteridin: In eine Lösung von 1.7 g *1-Methyl-2-methoxy-4,5-diamino-6-oxo-dihydopyrimidin*¹²⁾ in 50ccm absol. Methanol wird gasförmiges *Glyoxal* (hergestellt aus 3 g Polyglyoxal und 15 g P₂O₅) eingeleitet. Es scheidet sich sofort ein gelber Niederschlag ab. Ungeachtet dessen wird 10 Min. unter Rückfluß gekocht und dann heiß filtriert. Der gelbe Rückstand wird aus sehr viel Äthanol umkristallisiert. Ausbeute an *Glyoxal-bis/[1-methyl-2-methoxy-4,5-diamino-6-oxo-dihydopyrimidin]* 0.7 g vom Schmp. 235°.



Das Methanolfiltrat wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus wenig Wasser umkristallisiert: 0.5 g farblose Nadeln vom Schmp. 190°.



2,4-Dimethoxy-pteridin: 3 g *5-Nitro-2,6-dimethoxy-4-amino-pyrimidin*¹³⁾ werden in 270ccm absol. Methanol gelöst und in Gegenwart von 3 g Raney-Nickel bei Zimmertemperatur hydriert. In die Reaktionslösung wird nach Einengen auf 50ccm gasförmiges *Glyoxal* (hergest. aus 4 g Polyglyoxal und 24 g P₂O₅) bei Zimmertemperatur eingeleitet. Ein gelber, schwerlöslicher Niederschlag scheidet sich ab, der aus viel Äthanol umkristallisiert wird. Ausbeute an *Glyoxal-bis/[2,6-dimethoxy-4,5-diamino-pyrimidin]* 1.8 g vom Schmp. 229° (Zers.).



Das Filtrat wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus wenig Wasser mit Tierkohle umkristallisiert: 0.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 200°.



1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (II): Eine feinpulverige Suspension von 1 g Lumazin in 75ccm absol. Methanol wird mit äther. *Diazomethan* (hergestellt aus 10 g Nitroso-methylharnstoff) versetzt. Unter starker Stickstoffentwicklung löst sich der Niederschlag auf. Nach 12 Stdn. hat sich etwas Niederschlag abgeschieden (0.15 g), der als *1,3-Dimethyl-lumazin* identifiziert wurde. Das Filtrat wird danach zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus wenig Wasser mit Tierkohle umkristallisiert. Ausb. 0.6 g vom Schmp. 200° (Lit.³⁾: 200°).

Beide Produkte geben mit authent. 1,3-Dimethyl-lumazin keine Schmelzpunktsdepression.

¹²⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2272 [1957].

¹³⁾ K. L. DILLE und B. E. CHRISTENSEN, J. Amer. chem. Soc. 76, 5087 [1954].