

WOLFGANG PFLEIDERER

Pteridine, II¹⁾

ÜBER 7-HYDROXY- UND 7-HYDROXY-6-METHYL-2.4-DIOXO-TETRAHYDROPTERIDINE

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 3. Juli 1957)

Die Darstellung von 7-Hydroxy- und 7-Hydroxy-6-methyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridinen nach einheitlich verlaufenden Synthesen wird beschrieben. Auf Grund physikalischer Untersuchungen wird gezeigt, daß die 7-Hydroxygruppen dieser Pteridinderivate in wäßriger Lösung vorwiegend in der Lactimkonfiguration vorliegen.

7-HYDROXY-2.4-DIOXO-TETRAHYDROPTERIDINE

Die gebräuchlichste Methode zur Darstellung von 7-Hydroxy-pteridinen ist heute die Kondensation zwischen 4.5-Diamino-pyrimidinen und Glyoxylsäureester-halbacetal²⁻⁵⁾. Obwohl 4.5-Diamino-pyrimidin-Derivate bei Acylierungsreaktionen bevorzugt mit der nucleophilen 5-Aminogruppe⁶⁾ reagieren und die Kondensationen dieser unsymmetrischen heterocyclischen *o*-Diamine mit Glyoxylsäureester-halbacetal nach demselben Reaktionstyp ablaufen, zeigte es sich, daß die einstufige Kondensationsreaktion in den meisten Fällen keine reinen 7-Hydroxy-pteridine liefert, sondern vielmehr zu Isomerengemischen zwischen 6- und 7-Hydroxy-Derivaten führt. In schwach saurem Medium entstehen vorwiegend die letzteren.

Da in der Pteridinreihe die Trennung von Isomerengemischen bis zur papierchromatographischen Reinheit der Substanzen äußerst schwierig ist und nur unter großen Verlusten gelingt, haben wir uns bemüht, einen Weg zu finden, auf dem lediglich die 7-Hydroxy-pteridine ohne ihre Isomeren zugänglich wurden. Es hat sich gezeigt, daß sich dieses Ziel bei den von uns synthetisierten 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridinen sehr leicht erreichen läßt, wenn man die Kondensation zwischen den 4.5-Diamino-uracil-Derivaten und Glyoxylsäureester-halbacetal in zwei Schritten ausführt. Die Umsetzungen der *o*-Diamine, am zweckmäßigsten als freie Basen⁷⁾, liefern dabei in wäßrigem Medium bei Zimmertemperatur in erster Stufe schwerlösliche Schiffsche Basen der Struktur I, die nach Isolierung durch kurzes Kochen mit 1 *n* NaHCO₃ in glatter Reaktion Ringschluß zu den 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydro-

¹⁾ I. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2582 [1957], vorstehend.

²⁾ A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1620.

³⁾ A. ALBERT und H. C. S. WOOD, J. appl. Chem. **3**, 521 [1953].

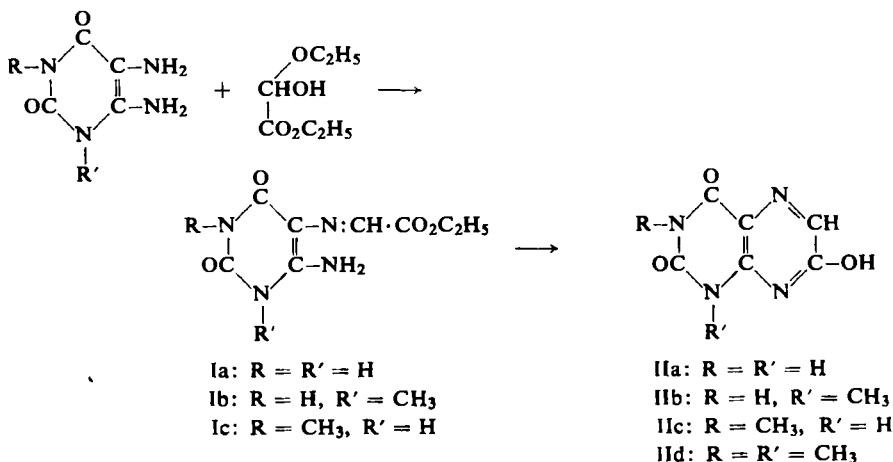
⁴⁾ A. ALBERT, J. H. LISTER und C. PEDERSEN, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4612.

⁵⁾ W. PFLEIDERER und I. GEISSLER, Chem. Ber. **87**, 1274 [1954].

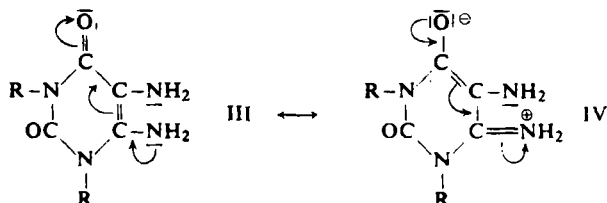
⁶⁾ O. ISAY, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 257 [1906]; P. A. LEVENE und J. K. SENIOR, J. biol. Chemistry **25**, 617 [1916]; W. TRAUBE, Liebigs Ann. Chem. **423**, 266 [1923]; H. BREDERECK, I. HENNIG und W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **86**, 321 [1953].

⁷⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2272 [1957].

pteridinen (II) erleiden. Die so dargestellten Produkte sind meist schon nach einmaliger Umkristallisation papierchromatographisch rein.



Ein einheitlicher Reaktionsverlauf gemäß dieser Formulierung ist deshalb zu erwarten, weil in den 4.5-Diamino-uracilen Resonanz zwischen den mesomeren Grenzstrukturen III und IV besteht⁸⁾, welche bei gleichzeitiger Anwendung des Vinylogieprinzips⁹⁾ auf dieses System zum Ausdruck bringt, daß die 4-Aminogruppe im Verein



mit der Carbonylgruppe in 6-Stellung den Charakter eines Säureamids besitzt und somit für nucleophil verlaufende Reaktionen weniger prädestiniert ist als die vom System kaum beanspruchte 5-Aminogruppe. Auch der zweite Reaktionsschritt im Sinne der Bildung der 7-Hydroxy-pteridin-Derivate (II) ist gesichert, da Schiff'sche Basen im allgemeinen von schwachen Alkalien nicht gespalten werden.

Die Allgemeingültigkeit dieser Synthesen konnten wir ferner noch dadurch erweisen, daß es möglich war, ausgehend vom 2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin, in 56-proz. Ausbeute reines Isoxanthopterin darzustellen. Die Ringschlußreaktion der Schiff'schen Base, die R. PURRMANN¹⁰⁾ nicht gelungen war und die A. ALBERT³⁾ durch 1*n* Ammoniak erreichen konnte, scheint nun mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung besonders günstig zu verlaufen. Beim 1.3-Dimethyl-4-methylamino-uracil-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (V) blieb die Cyclisierung mit verd. Hydrogencarbonat ohne Erfolg, da VI infolge seiner Vollmethylierung nicht mehr in

⁸⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 88, 1625 [1955]. ⁹⁾ R. C. FUSON, Chem. Reviews 16, 1 [1935].

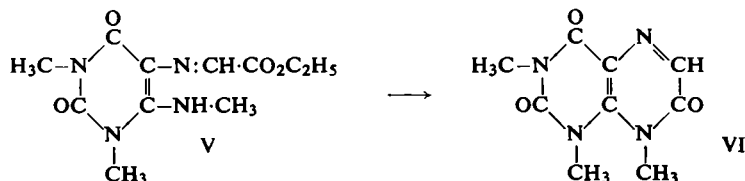
¹⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. 548, 284 [1941].

Tab. 1. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen

| Substanz | n-Butanol/5 n Essigsäure (2:1) | | n-Propanol/1-proz. NH_3 (2:1) | | 4-proz. Natriumcitrat | | 3-proz. NH_4Cl | |
|--|-----------------------------------|-------------|---|-------------|-----------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | R_F | 254 m μ | R_F | 254 m μ | R_F | 254 m μ | R_F | 254 m μ |
| 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydro- pteridin (IIa) | 0.11 | B | B | 0.15 | B | B | 0.39 | B |
| 1-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydro- pteridin (IIb) | 0.32 | B | B | 0.31 | B | B | 0.52 | B |
| 3-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydro- pteridin (IIc) | 0.28 | BL | BL | 0.31 | BL | BL | 0.52 | BL |
| 1,3-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin (IIId) | 0.56 | B | B | 0.47 | B | B | 0.62 | B |
| 8-Methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin | 0.11 | BL | BL | 0.27 | BL | BL | 0.45 | BL |
| 1,3,8-Trimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydro- pteridin (VI) | 0.40 | BL | BL | 0.49 | BL | BL | 0.81 | BL |
| 1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin | 0.76 | B | DB | 0.74 | B | DB | 0.72 | B |
| Vergleichssubstanz: | | | | | | | | |
| 1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin | 0.70 | B | B | 0.50 | B | B | 0.60 | B |

Fluoreszenzfarben: B = blau; BL = blau leuchtend; DB = dunkelblau.

der Lage ist, ein gegen verd. Alkali stabiles Anion auszubilden. Durch mehrstündiges Kochen von V in Wasser war VI dann aber doch zu erhalten.

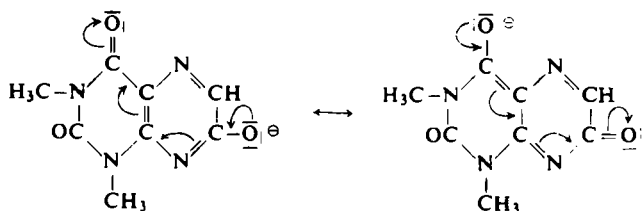


Es muß erwähnt werden, daß von den unten beschriebenen 7-Hydroxy-pteridinen lediglich das 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin, sowie sein 1,3-Dimethyl-Derivat⁵⁾ in der Literatur genannt sind, wobei ersteres einmal durch Decarboxylierung der 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6)¹¹⁾ und zum zweiten durch alkalische Hydrolyse von 4-Amino-2,7-dihydroxy-pteridin⁴⁾ erhalten wurde.

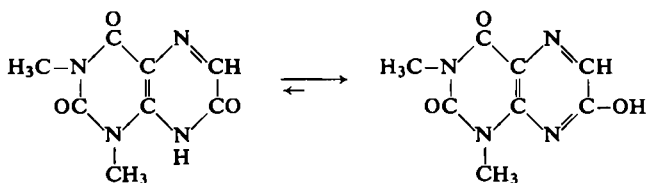
Die Reinheitsprüfung der synthetisierten Pteridine haben wir, wie beschrieben¹⁾, papierchromatographisch vorgenommen (Tab. 1).

In Tab. 2 sind die für die Strukturuntersuchungen der 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridine benötigten weiteren physikalischen Daten, wie p_K -Werte und die darauf basierenden UV-Absorptionsspektren der Neutralkmoleküle, Mono- und Dianionen zusammengefaßt. Die p_K -Werte wurden dabei durch potentiometrische Titration von $m/1000$ Lösungen bestimmt.

Aus den p_K -Werten (Tab. 2) ergibt sich, daß die dargestellten Pteridinderivate, verglichen mit den bis heute bekannten Hydroxypteridinen, den weitaus acidesten Charakter besitzen. Wir sind nun der Ansicht, daß diese stark sauren Eigenschaften nicht nur durch die ausgeprägte Mesomeriestabilisierung der Monoanionen bedingt



sein können, sondern daß der Hauptgrund vielmehr im Vorherrschen der Monolactimform in den Tautomeriegleichgewichten der 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridine zu suchen ist.



¹¹⁾ R. TSCHESCHE und F. KORTE, Chem. Ber. **84**, 801 [1951].

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pteridinen

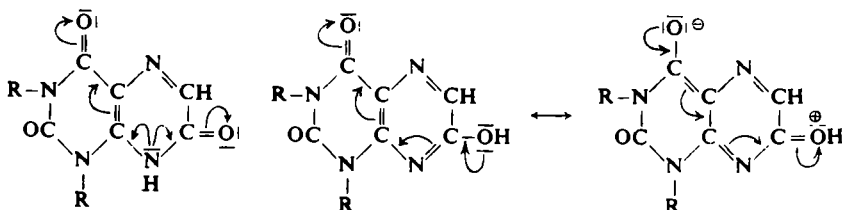
| Substanz | pK° -Werte in Wasser (20°C) Streuung | UV-Absorptionsspektren λ_{\max} (m μ) | $\log \epsilon_{\max}$ | pH -Wert | Molekülart |
|--|--|---|--|---------------------|--|
| 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (II a) | 3.43*) 9.80 | 269; 324 274; 327 227; 249; 275; 334 | 3.92; 4.07 3.91; 4.08 4.35; 3.90; 3.83; 4.10 | 1.0 6.5 12.0 | Neutralmol. o Monosanion — Dianion — |
| 1-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (II b) | 3.31 \pm 0.03 10.51 \pm 0.05 | 264; 285; 324 276; 328 249; 272; 334 | 3.77; 3.52; 4.01 3.99; 4.20 4.00; 3.67; 4.15 | 1.0 7.0 13.0 | o — — |
| 3-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (II c) | 3.60 \pm 0.03 10.26 \pm 0.02 | 274; 326 274; 328 225; 259; 276; 338 | 3.79; 4.03 4.01; 4.20 4.57; 4.04; 3.91; 4.15 | 1.2 7.0 12.5 | o — — |
| 1,3-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (II d) | —2.2**) \pm 0.1 3.47 \pm 0.03 | 253; 348 238; 263; 325 277; 329 | 4.21; 4.05 4.04; 3.81; 4.10 3.96; 4.23 | —4.32 1.0 5.7 | Monokation o — |
| 8-Methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin | 3.80 \pm 0.03 | 277; 330 | 4.10; 4.08 | 1.5 | o |
| 1,3,8-Trimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin (VI) | 11.70 \pm 0.1 | 248; 286; 348 260 362 | 3.73; 4.00; 4.17 3.96 4.07 | 7.8 14.0 | — — |
| 1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin | | 285; 336 239; 262; 322 | 4.13; 4.02 4.09; 3.84; 4.13 | 6.0 5.0 | o o |

*) ALBERT, LISTER und PEDERSEN⁴⁾ 3.61; **) spektrophotometrisch bestimmt

Obwohl aus zahlreichen Untersuchungen^{12,13)} bekannt ist, daß stickstoffhaltige α - und γ -Hydroxy-Heterocyclen überwiegend in der Lactamform vorliegen, die infolge der Carbonamidmesomerie energetisch begünstigt erscheint, sind sehr wahrscheinlich noch weitere Faktoren, wie z. B. der Dikationeneffekt¹³⁾, für die wahre Struktur eines cyclischen Amids mitbestimmend.

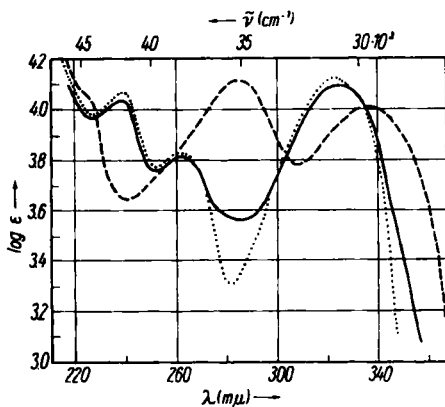
Als Erklärung für die bevorzugte Lactimkonfiguration in den 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridinen glauben wir nun die starken Elektronenacceptoreigenschaften des anellierten Dioxo-tetrahydropyrimidin-Ringes verantwortlich machen zu können, die der Carbonamidmesomerie der 7-Hydroxygruppe gerade entgegenwirken.

Eine Lactimisierung wird daher dem System einen größeren Energiegewinn bringen, da die 7-Hydroxygruppe nun als Elektronendonator wirken kann, wogegen eine Carbonylgruppe lediglich als Acceptor in Erscheinung tritt.



Zur endgültigen Klärung der Strukturverhältnisse in den 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridinen sollen nun die UV-Absorptionsspektren dienen.

Abbild. 1
UV-Absorptionsspektren
der Neutalmoleküle
des 1,3-Dimethyl-7-hydroxy-
2,4-dioxo-tetrahydropteridins (II d)
(p_H 1.0) ———;
1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo-
tetrahydropteridins (p_H 5.0)
und des 1,3,8-Trimethyl-
2,4,7-trioxo-hexahydropteridins
(VI) (p_H 6.0) - - - - -



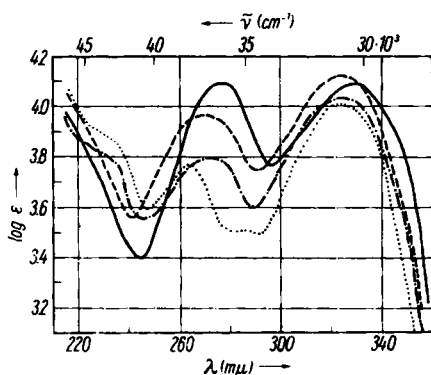
Aus Abbild. 1 geht eindeutig hervor, daß das 1,3-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin als Neutalmolekül in wäßrigem Medium infolge der großen Ähnlichkeit seines UV-Absorptionsspektrums mit dem des 1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridins zum überwiegenden Teil in der Lactimform vorliegen muß, während man das Vorhandensein des tautomeren Lactams im Gleichgewicht

¹²⁾ A. ALBERT und J. N. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] 1956, 1294.

¹³⁾ F. ARNDT, Angew. Chem. 61, 397 [1949].

nur auf Grund der teilweisen Auffüllung des Minimums bei $280\text{m}\mu$ vermuten kann. Ein Vergleich der UV-Absorptionsspektren der beiden *O*- und *N*-Methyl-Isomeren läßt ferner offenbar werden, daß in diesem System das Umklappen in die Lactim-konfiguration von einer Umbildung des Elektronensystems begleitet sein muß, während bei den normalen cyclischen Amiden deren Elektronenkonfiguration durch die einfache Carbonamidmesomerie bestimmt wird und deshalb die Unterschiede der UV-Absorptionsspektren von *O*- und *N*-Methyl-Derivat so gering sind, daß auf ihnen im allgemeinen keine Strukturzuordnung basieren kann¹⁴⁾.

Daß beim 1.3.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (VI) infolge der räumlichen Nähe der Methylgruppen am N-1- und N-8-Atom keine Hinderung der Mesomerie vorliegen kann, ergibt sich einmal aus der normalen bathochromen Verschiebung der langwelligsten Bande und zum zweiten aus der Tatsache, daß das 8-Methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin, dem die Methylgruppe am N-1-Atom fehlt, ein sehr ähnliches UV-Absorptionsspektrum (Abbild. 2) zeigt. Die UV-Spektren der übrigen 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridine (Abbild. 2) lassen infolge des Fehlens der entsprechenden *O*- und *N*-Methyl-Derivate keine eindeutigen Aussagen über die jeweilige Struktur der 7-Hydroxygruppe zu.

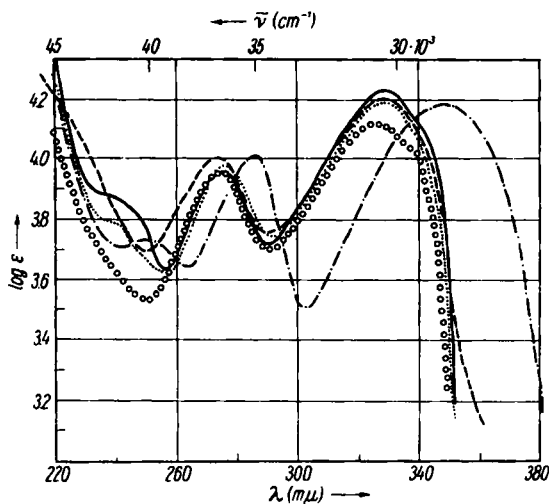


Abbild. 2
UV-Absorptionsspektren
der Neutalmoleküle
des 7-Hydroxy-
2.4-dioxo-tetrahydropteridins (IIa)
(p_{H} 1.0) ———;
1-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-
tetrahydropteridins (IIb)
(p_{H} 1.0) ·····;
3-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-
tetrahydropteridins (IIc)
(p_{H} 1.2) - - - - -
und des 8-Methyl-2.4.7-trioxo-
hexahydropteridins (p_{H} 1.5) ———

Man kann jedoch auf Grund der Ähnlichkeit der Spektren des 1- und 3-Methyl-Derivates mit dem des 1.3-Dimethyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridins den Schluß ziehen, daß diese Verbindungen im Tautomeriegleichgewicht überwiegend in der Lactimform existieren, während im nichtmethylierten 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin die Lactamkonfiguration vorzuherrschen scheint.

Vergleicht man ferner die UV-Absorptionsspektren der Monoanionen (Abbild. 3), so fällt sofort die gute Übereinstimmung sämtlicher Kurven, mit Ausnahme der des Monoanions des 8-Methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridins, ins Auge. Diese Tatsache kann als Beweis dafür dienen, daß in den 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridinen die Ionisation der H-Atome in erster Stufe von der Hydroxygruppe in 7-Stellung bzw. dem N-8-Atom erfolgt, was gleichbedeutend ist mit der Ausbildung strukturgleicher

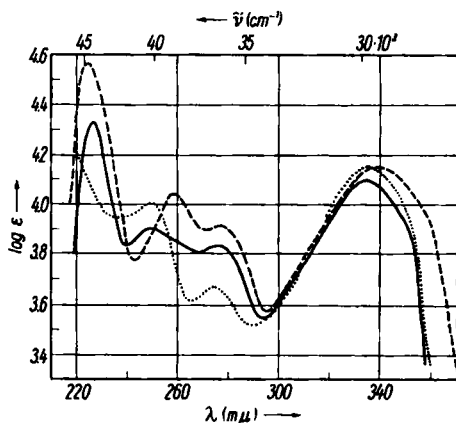
¹⁴⁾ C. A. GROB und B. FISCHER, *Helv. chim. Acta* **38**, 1794 [1955].



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen des 1,3-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridins (II d) (p_H 5.7) —; 3-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridins (II c) (p_H 7.0) - - - -; 1-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridins (II b) (p_H 7.0) ·····; 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridins (II a) (p_H 6.5) ○○○○○○ und des 8-Methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridins (p_H 7.8) - · - ·.

Anionen. Die Entscheidung über die zweite Stufe der Ionisation im 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin muß, wie die UV-Spektren der Dianionen in Abbild. 4 zeigen, zugunsten der 1-Stellung gefällt werden.

Abbild. 4
UV-Absorptionsspektren
der Dianionen des
7-Hydroxy-
2,4-dioxo-tetrahydropteridins (II a)
(p_H 12.0) —; 1-Methyl-7-hydroxy-
2,4-dioxo-tetrahydropteridins (II b)
(p_H 13.0) ·····
und des 3-Methyl-7-hydroxy-
2,4-dioxo-tetrahydropteridins (II c)
(p_H 12.5) - - - -

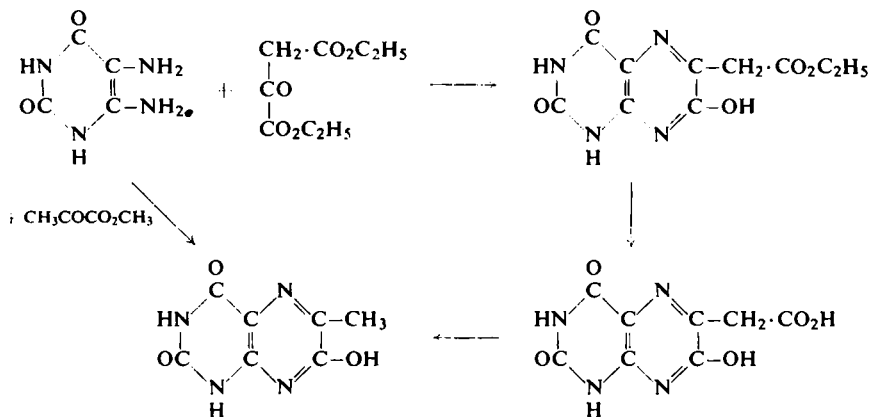


Im 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin ist demnach die Ionisationssequenz 7 (bzw. 8), 1, 3 festgelegt, wodurch gleichzeitig die chemische Verwandtschaft dieser Verbindung zum entsprechenden Trihydroxypurin-Derivat, der Harnsäure, dokumentiert ist.

Abschließend muß noch erwähnt werden, daß die Methylierung des 1.3-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridins mit Diazomethan, wie erwartet, zum 7-Methoxy-Derivat führt. Interessanterweise lieferte aber auch die alkalische Methylierung mittels Dimethylsulfats dasselbe Ergebnis, denn es gelingt selbst durch papierchromatographische Untersuchung der Reaktionslösung nicht, die erwartete *N*-8-Methyl-Verbindung nachzuweisen. Aus dieser Reaktion, die im Gegensatz zu den normalen Methylierungen cyclischer Amide steht, muß geschlossen werden, daß die alkalische Methylierung, die ja als S_N2 -Reaktion des Anions am Dimethylsulfat abläuft, durch die Methylgruppe am N-1-Atom sterisch so behindert ist, daß ausschließlich *O*-Methylierung eintritt.

7-HYDROXY-6-METHYL-2.4-DIOXO-TETRAHYDROPTERIDINE

Unsere Untersuchungen zur Darstellung der homologen 7-Hydroxy-6-methyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridine ergaben, daß die normalerweise bei ISAY-Reaktionen¹⁵⁾ zwischen 4.5-Diamino-pyrimidin-Derivaten und unsymmetrischen 1.2-Dicarbonyl-Verbindungen erforderliche Isomerentrennung bei Anwendung des Kondensationsprinzips „4.5-Diamino-uracil-Base/Brenztraubensäure-methylester“ nicht notwendig ist, da unter diesen Versuchsbedingungen ein einheitlicher Reaktionsverlauf in Richtung auf die gewünschten 7-Hydroxy-6-methyl-Isomeren stattfindet. Die bisherige Methode^{11, 16, 17, 18)}, die auf der Kondensation zwischen 4.5-Diamino-pyrimidinen und Oxalessigester mit anschließender Verseifung und Decarboxylierung beruhte, wurde somit durch eine Einstufenreaktion abgelöst.



Daß dieser neue Weg nicht nur für die von uns mit guten Ausbeuten dargestellten 7-Hydroxy-6-methyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridine geeignet ist, konnten wir dadurch

¹⁵⁾ A. ALBERT, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 6, Nr. 3, 225 [1952].

¹⁶⁾ R. TSCHESCHE, K. H. KÖHNKE und F. KORTE, Z. Naturforsch. 5b, 132 [1950]; Chem. Ber. 84, 485 [1951].

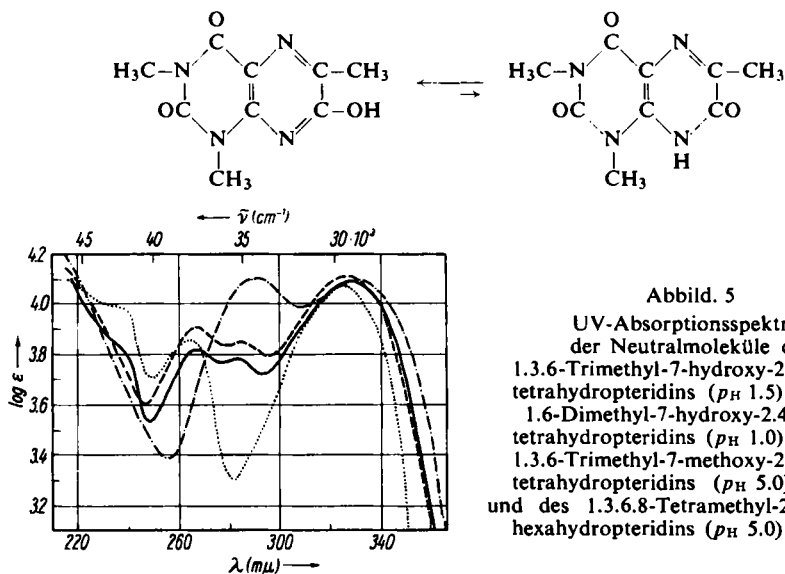
¹⁷⁾ G. B. ELION, G. H. HITCHINGS und P. B. RUSSELL, J. Amer. chem. Soc. 72, 78 [1950].

¹⁸⁾ A. ALBERT und D. J. BROWN, J. chem. Soc. [London] 1953, 74.

zeigen, daß auch die Synthese des 6-Methyl-isoxanthopterin aus 2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin und Brenztraubensäure-methylester schon nach zweimaligem Umfällen ein papierchromatographisch einheitliches Produkt lieferte. Die Reinheit der so erhaltenen Pteridine haben wir wieder durch die absteigende papierchromatographische Methode in vier Systemen sichergestellt (Tab. 3).

Von den in Tab. 3 angegebenen Pteridinderivaten sind das 7-Hydroxy-6-methyl-¹¹⁾ sowie das 1.6-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin¹⁹⁾ schon beschrieben worden, wobei letzteres jedoch weder in seiner Konstitution eindeutig festgelegt noch auf Einheitlichkeit hin untersucht wurde. Über das 1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-Derivat schließlich haben wir selbst früher²⁰⁾ berichtet.

Bei einer Diskussion der Strukturen der 7-Hydroxy-6-methyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridine lassen die in Tab. 4 zusammengefaßten p_K -Werte und UV-Absorptionsspektren erkennen, daß analoge Verhältnisse wie bei den entsprechenden am C-6 nicht alkylierten Homologen vorliegen. Naturgemäß bewirkt die Einführung der C-Methylgruppe in das 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin-Skelett infolge Hyperkonjugation lediglich eine leichte Abschwächung des Säurecharakters. Auch der Vergleich der UV-Absorptionsspektren (Abbild. 5) des 1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy- und 1.6-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridins mit dem 1.3.6-Trimethyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydro- und dem 1.3.6.8-Tetramethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin zeigt, daß in wäßrigem Medium im Tautomeriegleichgewicht die Lactimkonfiguration die bestimmende Molekülform darstellt.



Abbild. 5
UV-Absorptionsspektren
der Neutalmoleküle des
1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-
tetrahydropteridins (p_H 1.5) ———;
1.6-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-
tetrahydropteridins (p_H 1.0) - - - - -;
1.3.6-Trimethyl-7-methoxy-2.4-dioxo-
tetrahydropteridins (p_H 5.0) ·····
und des 1.3.6.8-Tetramethyl-2.4.7-trioxo-
hexahydropteridins (p_H 5.0) ·····.

Die Existenz der Lactamformen im Gleichgewicht kann selbstverständlich nicht angezweifelt werden, da sie durch die Maxima bei 284 $m\mu$ eindeutig in Erscheinung treten.

¹⁹⁾ F. SACHS und G. MEYERHEIM, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 3957 [1908].

²⁰⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 89, 641 [1956].

Tab. 3. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen

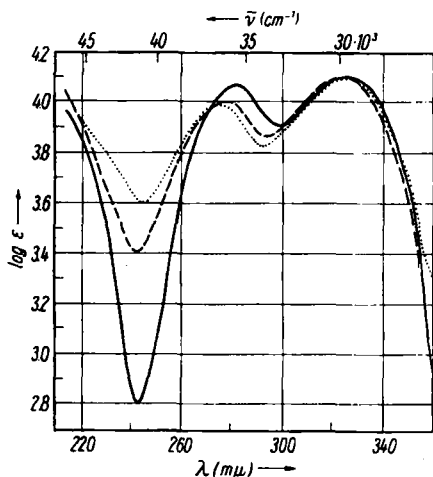
| Substanz | n-Butanol/5 <i>n</i> Essigsäure (2:1) | | n-Propanol/1-proz. NH ₃ (2:1) | | 4-proz. Natriumcitrat | | 3-proz. NH ₄ Cl | |
|--|--|-------------|---|-------------|-----------------------|-------------|----------------------------|-------------|
| | R_F | 254 m μ | R_F | 254 m μ | R_F | 254 m μ | R_F | 254 m μ |
| 7-Hydroxy-6-methyl-2,4-dioxo- tetrahydropteridin | 0.17 | B | B | 0.18 | B | 0.31 | B | 0.38 |
| 1,6-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin | 0.44 | B | B | 0.30 | B | 0.35 | B | 0.50 |
| 3,6-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin | 0.30 | B | BL | 0.32 | B | BL | 0.38 | 0.50 |
| 1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin | 0.70 | B | B | 0.50 | B | B | 0.50 | 0.60 |
| 6,8-Dimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydro- pteridin | 0.19 | BL | BL | 0.31 | BL | 0.41 | BL | 0.54 |
| 1,3,6,8-Tetramethyl-2,4,7-trioxo- hexahydropteridin | 0.55 | BL | BL | 0.59 | BL | 0.84 | BL | 0.89 |
| 1,3,6-Trimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin | 0.81 | B | B | 0.82 | B | 0.66 | B | 0.71 |

Fluoreszenzfarben: B = blau; BL = blau leuchtend.

Tab. 4. Physikalische Konstanten von Pteridinen

| Substanz | p_K -Werte in Wasser (20°C) | Streuung | λ_{\max} (m μ) | UV-Absorptionsspektren $\log \epsilon_{\max}$ | pH -Wert | Moleküllart |
|--|----------------------------------|--------------------------|--|--|--------------------|--|
| 7-Hydroxy-6-methyl-2,4-dioxo-tetrahydro- pteridin | 4.13 10.09 | ± 0.03 ± 0.04 | 278; 325 276; 326 223; 248; 275; 334 | 4.00; 4.09 4.03; 4.19 4.44; 3.99; 3.90; 4.15 | 2.0 7.1 12.5 | Neutrallmol. o Monoanion — Dianion — |
| 1,6-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydro- pteridin | 3.65 10.63 | ± 0.02 ± 0.05 | 267; 283; 327 278; 328 249; 272; 334 | 3.91; 3.85; 4.11 3.97; 4.24 4.05; 3.70; 4.21 | 1.0 7.0 13.0 | o — — |
| 3,6-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydro- pteridin | 4.17 10.42 | ± 0.02 ± 0.04 | 276; 324 275; 328 224; 257; 279; 336 | 3.98; 4.09 4.09; 4.20 4.47; 4.08; 3.95; 4.11 | 2.0 7.3 12.5 | o — — |
| 1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin | 3.80 | ± 0.02 | 269; 284; 327 279; 329 | 3.82; 3.79; 4.09 3.91; 4.23 | 1.5 6.0 | o — |
| 6,8-Dimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin | 4.26 | ± 0.02 | 282; 327 288; 344 291; 331 | 4.07; 4.10 4.06; 4.16 4.10; 4.09 | 2.0 6.5 5.0 | o — o |
| 1,3,6,8-Tetramethyl-2,4,7-trioxo-hexahydro- pteridin | | | | | | |
| 1,3,6-Trimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin | | | 265 324 | 3.86 4.07 | 5.0 | o |

Beim 3,6-Dimethyl-7-hydroxy- und 7-Hydroxy-6-methyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin schließlich muß das Lactam den Neutralkomplexen seinen Charakter aufprägen (Abbild. 6).



Abbild. 6

UV-Absorptionsspektren
der Neutralkomplexe des
6,8-Dimethyl-2,4,7-trioxo-
hexahydropteridins (p_H 2.0) ———;
3,6-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-
tetrahydropteridins (p_H 2.0)
und des 7-Hydroxy-6-methyl-2,4-dioxo-
tetrahydropteridins (p_H 2.0) - - - -

Abschließend muß noch erwähnt werden, daß neben derselben Ionisationsreihenfolge der H-Atome im 7-Hydroxy-6-methyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin auch die Methylierungsversuche am 1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin mit den Ergebnissen der homologen Reihe der 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridine parallel liefen. Sowohl mit Dimethylsulfat/Alkali, als auch mit Diazomethan wurde die ausschließliche Bildung des 7-Methoxy-Derivates festgestellt.

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK danke ich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit und der chem.-techn. Assistentin Fräulein F. FINK für ihre wertvolle Mithilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Amino-uracil-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (1a): Schüttelt man eine Suspension von 2,8 g 4,5-Diamino-uracil in 250 ccm Wasser mit 4 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal, so scheidet sich nach vorübergehender, fast vollständiger Lösung ein dicker voluminöser Niederschlag ab. Nach 30 Min. wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert: 3,5 g farblose Kristalle, die bei 235° sintern, ohne vollständig zu schmelzen.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (244,2) Ber. C 39,34 H 4,95 N 22,94 Gef. C 39,60 H 5,71 N 22,92

3-Methyl-4-amino-uracil-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (1b): Analog aus 3,1 g 3-Methyl-4,5-diamino-uracil und 4 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal in 200 ccm Wasser: 4,4 g farblose Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 225°.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4$ (240,2) Ber. C 45,00 H 5,04 N 23,33 Gef. C 44,87 H 4,59 N 23,49

1-Methyl-4-amino-uracil-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (1c): Analog aus 1,6 g 1-Methyl-4,5-diamino-uracil⁷⁾ und 2 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal in 100 ccm Wasser: 2,1 g farblose Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 231° (Zers.).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4$ (240,2) Ber. C 45,00 H 5,04 N 23,33 Gef. C 44,50 H 4,93 N 23,76

1.3-Dimethyl-4-methylamino-uracil-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (V): Analog aus 1.8 g *1.3-Dimethyl-5-amino-4-methylamino-uracil*²¹⁾ und 1.5 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* in 40 ccm Wasser: 1.7 g hellgelbe Kristalle (aus Äthanol oder Wasser) vom Schmp. 186°.

$C_{11}H_{16}O_4N_4$ (268.3) Ber. C 49.25 H 6.01 N 20.89 Gef. C 49.33 H 6.21 N 21.45

7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (IIa): 3 g *Ia* werden mit 75 ccm 1 *n* NaHCO₃ 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit derselben Menge Wasser, gibt etwas Tierkohle zu, filtriert heiß und läßt das Filtrat in 200 ccm kochende etwa 0.5 *n* HCl eintropfen. Von dem abgeschiedenen Kristallpulver wird nach 12 Stdn. abgesaugt und aus viel Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.2 g vom Schmp. > 350°.

$C_6H_4O_3N_4$ (180.1) Ber. C 40.01 H 2.24 N 31.11 Gef. C 40.05 H 2.67 N 31.38

1-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (IIb): Analog aus 3 g *Ib* in 50 ccm 1 *n* NaHCO₃. Das Rohprodukt liefert aus 580 ccm Wasser 2.2 g eines farblosen Kristallpulvers vom Schmp. > 340°.

$C_7H_6O_3N_4 \cdot H_2O$ (212.2) Ber. C 39.62 H 3.80 N 26.41 Gef. C 39.82 H 4.07 N 26.44

3-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (IIc): 3 g *Ic* werden in 50 ccm 1 *n* NaHCO₃ 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Behandlung mit Tierkohle wird die orangefarbene Lösung mit 5 *n* HCl in der Siedehitze angesäuert. Der Niederschlag wird aus Wasser umkristallisiert: 2 g farblose Kristalle vom Schmp. > 340°.

$C_7H_6O_3N_4 \cdot H_2O$ (212.2) Ber. C 39.62 H 3.80 N 26.41 Gef. C 39.72 H 3.82 N 26.28

1.3-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (IId) wurde analog wie früher beschrieben⁵⁾ dargestellt. Schmp. 264°. Kristallwasserbestimmung: 1 H₂O Ber. 7.90 Gef. 7.97. Analyse der entwässerten Verbindung:

$C_8H_8O_3N_4$ (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 46.22 H 4.32 N 26.52

1.3.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (VI): 1.2 g *V* werden mit 36 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 1½ Stdn. tritt klare Lösung ein. Man engt i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand 2mal aus wenig Äthanol um: 0.5 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 220°.

$C_9H_{10}O_3N_4$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.54 H 4.65 N 24.96

8-Methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin: 1.2 g *5-Nitroso-4-methylamino-uracil*²²⁾ werden mit Natriumdithionit in alkalischem Medium reduziert. Nach Ansäuern mit Essigsäure versetzt man bei Raumtemp. mit 1.5 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal*, saugt den gelblichen Niederschlag nach 30 Min. ab und kocht anschließend mit 30 ccm 1 *n* NaHCO₃ 15 Min. unter Rückfluß. Schon in der Siedehitze scheidet sich ein weißer Niederschlag ab (Na-Salz). Nach mehrstündigem Stehenlassen saugt man den Niederschlag ab, nimmt ihn wieder in 50 ccm Wasser auf und läßt die Lösung in verd. kochende Salzsäure eintropfen. Die hellgelblichen Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.7 g vom Schmp. > 340°.

$C_7H_6O_3N_4 \cdot H_2O$ (212.2) Ber. C 39.62 H 3.80 N 26.41 Gef. C 39.81 H 3.78 N 26.78

1.3-Dimethyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin: a) 1 g *IId* wird in 100 ccm absol. Methanol in der Hitze gelöst. Durch Einstellen in Eiswasser kühlt man schnell ab und setzt dann äther. *Diazomethan* (hergestellt aus 10 g Nitrosomethylharnstoff) zu. Unter heftigem Schäumen löst sich der vorhandene feinkristalline Niederschlag vollständig auf. Mehrere

²¹⁾ K. H. SCHÜNDEHÜTTE, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart, 1956.

²²⁾ G. KUPSCH, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart, 1956.

Stunden später engt man die Reaktionslösung zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand zweimal aus Wasser um: 0.4 g farblose Nadeln vom Schmp. 195–196°.

$C_9H_{10}O_3N_4$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 OCH_3 13.96
Gef. C 48.52 H 4.38 N 25.31 OCH_3 13.85

b) Die Lösung von 2.2 g *IId* in 20 ccm 1 *n* NaOH wird bei einer Wasserbadtemp. von 40° unter intensivem Rühren tropfenweise mit 2 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Nach Absinken des p_H -Wertes unter 9 läßt man 1 *n* NaOH zutropfen und hält bis zur Beendigung der Methylierung auf diesem p_H . Anschließend wird mit Essigsäure angesäuert und die Reaktionslösung in Eis gestellt. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.5 g vom Schmp. 195–196°.

Weitere 0.4 g Dimethylderivat konnten durch 8stdg. Extraktion des Filtrates mit Chloroform gewonnen werden. Die Chloroformlösung wurde hierbei nach Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert.

Isoxanthopterin: 2.8 g 2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin werden durch leichtes Erwärmen in 500 ccm Wasser gelöst. Anschließend setzt man 5 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* zu und schüttelt gut durch. Ein dicker gelblicher Niederschlag scheidet sich ab, der nach 30 Min. abgesaugt wird. Man wäscht mit Wasser und anschließend mit wenig Äthanol. Nach Trocknen bei 110° im Trockenschrank beträgt die Ausbeute 4.1 g.

Die 4.1 g 2.4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester werden dann mit 82 ccm 0.5 *n* $NaHCO_3$ 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Schon in der Siedehitze scheidet sich ein Niederschlag ab. Man läßt abkühlen, saugt scharf ab und löst dann den Niederschlag unter Zugabe von Natronlauge in 100 ccm kochendem Wasser und gibt die mit Tierkohle behandelte Lösung tropfenweise in 250 ccm kochende 1 *n* HCl. Nach Abkühlen und mehrstündigem Stehenlassen wird das *Isoxanthopterin* abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Das Produkt ist papierchromatographisch einheitlich. Ausb. 2 g.

$C_6H_5O_2N_5$ (179.1) Ber. C 40.23 H 2.81 N 39.10 Gef. C 40.17 H 3.11 N 39.19

7-Hydroxy-6-methyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridin: 1.4 g 4.5-Diamino-uracil werden in 50 ccm Wasser suspendiert und nach Zugabe von 1 g *Brenztraubensäure-methylester* 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Mit beginnendem Sieden tritt vollständige Auflösung ein, und bald danach beginnt die Abscheidung eines Niederschlages, der einige Stunden später abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wird: 1.2 g farblose Kristalle vom Schmp. >340°.

$C_7H_6O_3N_4 \cdot H_2O$ (212.2) Ber. C 39.62 H 3.80 N 26.41 Gef. C 39.36 H 3.87 N 26.44

1.6-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin: Ebenso aus 3.1 g 3-Methyl-4.5-diamino-uracil und 3 g *Brenztraubensäure-methylester* in 100 ccm Wasser: 2.8 g farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. ab 330° (Zers.).

$C_8H_8O_3N_4 \cdot H_2O$ (226.2) Ber. C 42.28 H 4.46 N 24.77 Gef. C 42.10 H 4.13 N 25.05

3.6-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin: Ebenso aus 0.8 g 1-Methyl-4.5-diamino-uracil und 0.9 g *Brenztraubensäure-methylester* in 30 ccm Wasser: 0.5 g farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. >340°.

$C_8H_8O_3N_4$ (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 45.99 H 4.32 N 27.14

6.8-Dimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin: 1.2 g 5-Nitroso-4-methylamino-uracil²²⁾ werden mit Natriumdithionit reduziert und dann die essigsäure Lösung nach Zugabe von 1.5 g *Brenztraubensäure-methylester* 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach 12 Std. wird der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und aus Wasser unter Zus. tz von Tierkohle umkristallisiert: 0.7 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. >340°.

$C_8H_8O_3N_4$ (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 46.15 H 4.19 N 27.09

1.3.6.8-Tetramethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin: Die Lösung von 1.8 g *1.3-Dimethyl-5-amino-4-methylamino-uracil*²¹⁾ in 20 ccm Wasser wird mit 1.2 g *Brenztraubensäure-methylester* 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne eingengt und der zurückbleibende Sirup durch Behandlung mit Äthanol zur Kristallisation gebracht. Zur Reinigung wird i. Hochvak. bei 200° sublimiert und anschließend aus Äthanol umkristallisiert: 0.4 g in Wasser sehr leicht lösliche blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 253°.

$C_{10}H_{12}O_3N_4$ (236.2) Ber. C 50.84 H 5.12 N 23.72 Gef. C 50.67 H 5.21 N 23.66

1.3.6-Trimethyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin: a) 1.1 g feingepulvertes *1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin* werden in 75 ccm absol. Methanol suspendiert und dann in einem Guß mit äther. *Diazomethan* (hergestellt aus 10 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Unter heftiger Stickstoffentwicklung tritt kurze Zeit klare Lösung ein, aus der sich 0.9 g eines dicken Niederschlags abscheiden. Durch Einengen der Reaktionslösung und Umkristallisation des Rückstandes aus Wasser gewinnt man nochmals 0.2 g. Man kristallisiert gemeinsam aus Wasser um. Ausb. 1.0 g farblose Nadeln vom Schmp. 241°.

b) 2.2 g *1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin* werden in 40 ccm 0.5 n NaOH gelöst und bei 40° Wasserbadtemp. durch tropfenweise Zugabe von 2.5 ccm *Dimethylsulfat* unter intensivem Rühren methyliert. Nach Absinken des p_H -Wertes unter 9 gibt man durch einen zweiten Tropftrichter langsam 1 n NaOH nach, so daß der p_H Wert konstant bei 9 bleibt. Gegen Ende der Methylierung scheidet sich ein Niederschlag ab, der durch Einstellen des Reaktionsgefäßes in Eis vermehrt wird. Nach Absaugen kristallisiert man aus viel Wasser um. Farblose Nadeln. An Ausgangssubstanz wurde in den Filtraten 0.2 g isoliert. Ausb. 1.7 g vom Schmp. 241°.

$C_{10}H_{12}O_3N_4$ (236.2) Ber. C 50.84 H 5.12 N 23.72 OCH_3 13.12
Gef. C 51.13 H 5.24 N 23.93 OCH_3 13.08

6-Methyl-isoxanthopterin: 1.4 g *2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin* werden mit 1 g *Brenztraubensäure-methylester* in 100 ccm Wasser 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Man löst in heißer verd. Natronlauge, behandelt mit Tierkohle und läßt nach Filtrieren in 100 ccm 1 n HCl eintropfen. Nach Abtrennung des Niederschlages wird dieser Prozeß wiederholt: 0.8 g farbloses Kristallpulver vom Schmp. >350°.

$C_7H_7O_2N_5$ (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26 Gef. C 43.13 H 3.84 N 36.43
