

WOLFGANG PFLEIDERER

Pteridine, III¹⁾

ÜBER 2.4.6-TRIOXO-HEXAHYDROPTERIDINE UND DIE HOMOLOGEN 7-METHYL-DERIVATE

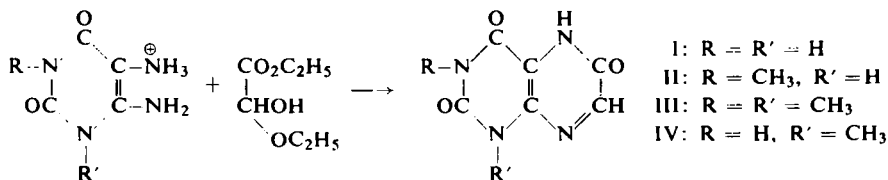
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 3. Juli 1957)

Methoden zur Darstellung von 2.4.6-Trioxo- und 7-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridinen werden beschrieben. Die physikalischen Daten wie p_K -Werte und UV-Absorptionsspektren dieser Verbindungen wurden bestimmt und daraus die Strukturen der Neutalmoleküle in wäßrigem Medium im Sinne von Tri-lactamen wahrscheinlich gemacht.

2.4.6-TRIOXO-HEXAHYDROPTERIDINE

Schon zu Beginn der synthetischen Arbeiten auf dem Pteridingebiet wurde erkannt, daß die Darstellung von 6-Hydroxy-pteridinen bedeutend größere Schwierigkeiten in sich birgt als die Synthese der isomeren 7-Hydroxy-Derivate. Obwohl R. PURRMANN²⁾ schon frühzeitig zeigen konnte, daß bei der Isay-Reaktion³⁾ das Isomerenverhältnis der 6- und 7-Hydroxy-pteridine durch Variation des p_H -Wertes der Reaktionslösung entscheidend beeinflusst werden kann, und obwohl G. B. ELION und Mit-arbb.⁴⁾ in Erweiterung hierzu auf die Bedeutung der Ketokomponenten und der eingesetzten 4.5-Diamino-pyrimidin-Verbindungen für den Kondensationsverlauf hinwiesen, gelang es erst 1954 F. KORTE⁵⁾, in der direkten Synthese des Xanthopterins einen allgemein anwendbaren Weg für die Darstellung reiner 6-Hydroxy-pteridine zu finden. Bei dieser Methode, die eine Modifizierung der Koscharaschen Xanthopterin-synthese⁶⁾ darstellt, werden die Kondensationen von 4.5-Diamino-pyrimidinen mit Glyoxylsäureester-halbacetal in 78-proz. Schwefelsäure als Reaktionsmedium ausgeführt.



Bei Verwendung von 4.5-Diamino-uracil-Derivaten als α -Diamino-Komponenten ist, durch die berechnete Annahme einer vollständigen Protonierung der 5-Amino-

¹⁾ II. Mittell.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2588 [1957], vorstehend.

²⁾ Liebigs Ann. Chem. 548, 284 [1941].

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

⁴⁾ G. B. ELION, G. H. HITCHINGS und P. B. RUSSELL, J. Amer. chem. Soc. 72, 78 [1950].

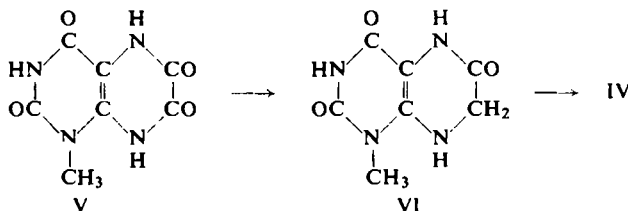
⁵⁾ Chem. Ber. 87, 1062 [1954].

⁶⁾ W. KOSCHARA, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 277, 159 [1943].

gruppe, der einheitliche Reaktionsverlauf im Sinne einer nahezu ausschließlichen Bildung von 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridinen erklärbar.

Es ist uns gelungen, auf diesem Wege das 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin (I)^{7,8)} sowie sein 3-Methyl- (II) und 1.3-Dimethyl-Derivat (III) papierchromatographisch rein darzustellen, während bei der Kondensation zwischen 3-Methyl-4.5-diamino-uracil und Glyoxylsäureester-halbacetal unter denselben Reaktionsbedingungen nicht das 1-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (IV), sondern eine dunkelrote Verbindung entstand. Sie muß infolge ihrer Schwerlöslichkeit sehr wahrscheinlich in die Reihe der Pterorhodin-Analoga⁹⁾ eingeordnet werden.

Das Pteridin IV haben wir daraufhin aus 1-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin (V)¹⁰⁾ nach der Methode von J. R. TOTTER¹¹⁾ dargestellt. Bei dieser, in der Pteridinreihe allgemein anwendbaren selektiven Reduktionsmethode^{8,12)} wird durch Natriumamalgam lediglich die 7-Hydroxygruppe reduktiv unter Bildung eines 7.8-Dihydro-pteridins (VI) abgespalten.



Die Dehydrierung zu IV gelingt dann durch Oxydation mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung sehr glatt.

Die Konstitution der Verbindung III¹³⁾ ist durch Vergleich der p_K -Werte und UV-Absorptionsspektren mit dem nicht methylierten, in seiner Struktur gesicherten 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin (I) bestimmt. Zusätzlich haben wir III in einer eindeutig verlaufenden Synthese¹⁴⁾, ausgehend vom 1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil, in Analogie zu den Untersuchungen von W. R. BOON und T. LEIGH¹⁵⁾ über die auf S. 2606 aufgeführten Zwischenstufen dargestellt.

Die Reinheit sämtlicher hier beschriebener Pteridinderivate wurde entsprechend den vorstehenden Mitteilungen durch papierchromatographische Untersuchung in vier verschiedenen Systemen sichergestellt (Tab. I).

Die Auswertung der Papierchromatogramme mit lang- und kurzwelligem UV-Licht ließ dabei erkennen, daß den 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridinen eine leuchtend

⁷⁾ H. WIELAND und R. LIEBIG, Liebigs Ann. Chem. **555**, 146 [1944].

⁸⁾ A. ALBERT, D. J. BROWN und C. PEDERSEN, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4621.

⁹⁾ P. B. RUSSELL, R. PURRMANN, W. SCHMITT und G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3412 [1949].

¹⁰⁾ S. VI. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2631 [1957].

¹¹⁾ J. biol. Chemistry **154**, 105 [1944].

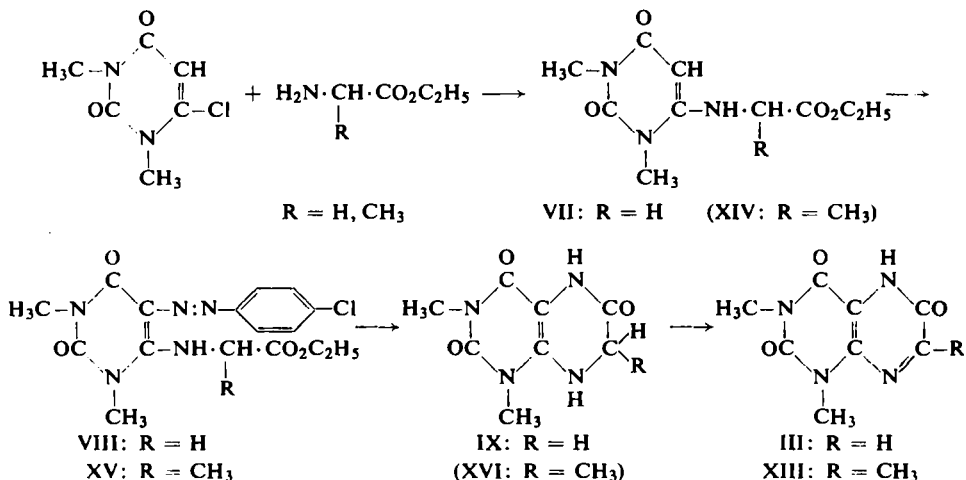
¹²⁾ A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1620.

¹³⁾ W. PFLEIDERER und I. GEISSLER, Chem. Ber. **87**, 1274 [1954]. Bei der früher beschriebenen Verbindung handelte es sich nicht um III, sondern um 1.3-Dimethyl-uramil; die Vorstufe war 1.3-Dimethyl-violursäure.

¹⁴⁾ Mitbearb. von Dipl.-Chem. M. RUKWIED.

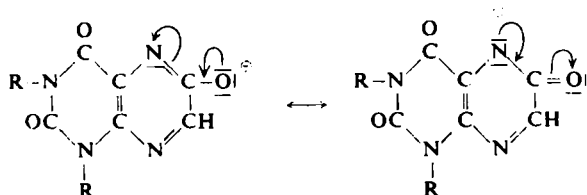
¹⁵⁾ Engl. Patent 677 342 [1950]; C. **1953**, 4944.

blaugraue Fluoreszenz zu eigen ist. Eine Unterscheidung von den blau fluoreszierenden Isomeren der 7-Hydroxyreihe ist daher auf diesem Wege sehr leicht möglich. Die ebenfalls blaue Fluoreszenz des 1,3-Dimethyl-6-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridins jedoch dürfte ein erster Hinweis dafür sein, daß in den 6-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridinen gemäß den bisherigen Formulierungen auch die 6-Hydroxygruppe überwiegend in der Lactamform existiert.



Um die Frage nach der vorherrschenden Struktur in den 2,4,6-Trihydroxy-pteridinen beantworten zu können, haben wir zuerst die p_K -Werte dieser Verbindungen durch potentiometrische Titration bestimmt und anschließend die darauf basierenden UV-Absorptionsspektren der reinen Ionen und Neutalmoleküle aufgenommen.

An Hand der p_K -Werte (Tab. 2) läßt sich erkennen, daß die 2,4,6-Trioxo-hexahydropteridine bedeutend schwächer saure Eigenschaften besitzen als ihre 7-Hydroxy-Isomeren¹⁾. Dieses wichtige Merkmal, das alle 6-Hydroxy-pteridine auszeichnet, ist sehr wahrscheinlich durch die geringe Mesomeriestabilisierung der Monoanionen bedingt, für die aus Valenzgründen lediglich zwei mesomere Grenzstrukturen formulierbar sind.



Die Strukturen der 2,4,6-Trioxo-hexahydropteridine können unter dem vereinfachenden Gesichtspunkt diskutiert werden, daß der Pyrimidinteil der Moleküle gleiche Konfiguration besitzt wie das Lumazin¹⁶⁾, d. h. der Pyrimidin-dion-(2,4)-Ring

¹⁶⁾ I. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2582 [1957].

Tab. 1. 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	365 m μ	R_F	254 m μ	R_F	365 m μ
2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin (I)	0.22	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG
1-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (IV)	0.48	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG
3-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (II)	0.48	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG
1.3-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (III)	0.67	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG
1.3.5-Trimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin	0.74	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG
1.3-Dimethyl-6-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin	0.81	B	B	B	B	B	B _L	B _L
Vergleichssubstanz:								
1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin	0.70	B	B	B	B	B	B	B

Fluoreszenzfarben: BG = blaugrau; B = blau; B_L = blau leuchtend.

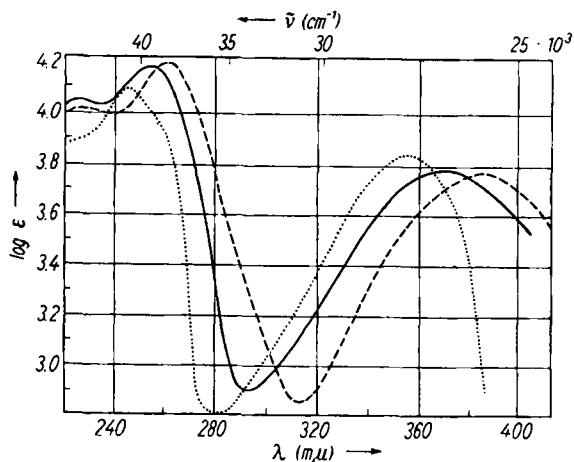
Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pteridinen

Substanz	pK -Werte (70°C) Streuung	UV-Absorptionsspektren λ_{max} (m μ)	$\log \epsilon_{max}$	pH -Wert	Moleküllart
2,4,6-Trioxo-hexahydropteridin (I)	5.85*) 9.43	223; 251; 365 226; 265; 381 233; 276; 394	4.06; 4.02; 3.74 4.15; 4.07; 3.86 4.15; 4.09; 3.82	3.5 7.6 11.5	Neutralmol. o Monoanion — Dianion —
1-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin (IV)	5.62 9.85	223; 254; 366 224; 266; 381 252; 384	3.98; 4.06; 3.73 4.10; 4.08; 3.83 4.23; 3.89	3.3 7.7 12.0	o — —
3-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin (II)	5.96 9.72	225; 251; 366 229; 261; 379 232; 276; 399	4.01; 4.03; 3.72 4.16; 3.95; 3.86 4.14; 4.16; 3.82	3.5 7.8 12.0	o — —
1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin (III)	5.83	224; 254; 370 227; 264; 381 229; 260; 384	4.04; 4.18; 3.78 4.18; 4.16; 3.87 4.02; 4.20; 3.78	3.5 8.1 5.0	o — o
1,3,5-Trimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin		245; 354	4.18; 3.86	5.0	o
1,3-Dimethyl-6-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin					
1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-oktahydropteridin (IX)	11.40	215; 270; 308 239 328	4.17; 4.14; 3.96 4.01 3.69	8.5 14.0	o —

*) ALBERT, LISTER und PEDERSEN⁸⁾ 5.73 \pm 0.03; 9.41 \pm 0.02.

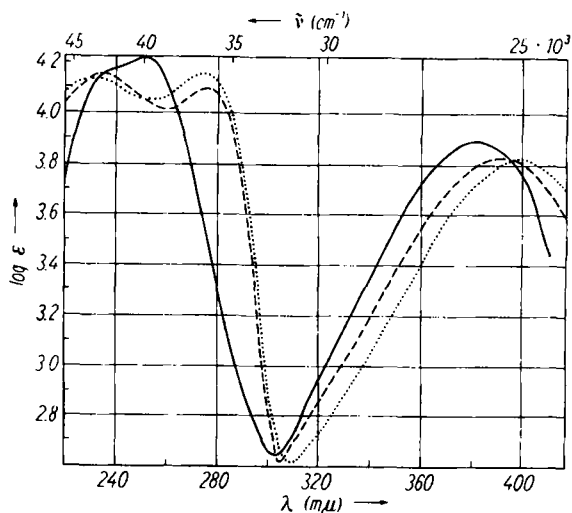
zeigt keinerlei Tendenz zur Lactimisierung. Wir brauchen demnach lediglich die 6-Hydroxygruppe zu betrachten, die als solche oder als Lactam vorliegen kann. Aus der Gegenüberstellung der UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle des 1.3-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridins und seiner *O*- und *N*-Methyl-Derivate kann

Abbild. 1
UV-Absorptionsspektren
der Neutramoleküle
des 1.3-Dimethyl- (III)
(p_H 3.5) ———;
des 1.3.5-Trimethyl-
2.4.6-trioxo-hexahydro-
pteridins (p_H 5.0) - - - -
und des
1.3-Dimethyl-6-methoxy-
2.4-dioxo-tetrahydro-
pteridins (p_H 5.0) ·····



man ersehen, daß sehr wahrscheinlich ein Tautomeriegleichgewicht vorliegt, in dem die Lactamkomponente vorherrscht. Im Verein mit den oben erwähnten Fluoreszenzerscheinungen kann man daher sagen, daß die wahren Verhältnisse der 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridine in wäßrigem Medium am besten durch die Trilactamform wiedergegeben werden können.

Abbild. 2
UV-Absorptionsspektren
der Dianionen des
1-Methyl- (IV)
(p_H 12.0) ———;
des 3-Methyl-2.4.6-trioxo-
hexahydropteridins (II)
(p_H 12.0) ·····
und des 2.4.6-Trioxo-
hexahydropteridins (I)
(p_H 11.5) - - - -



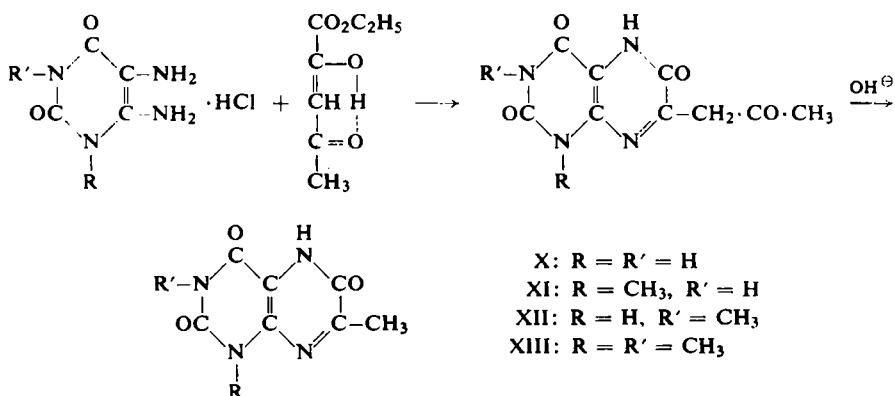
Die Monoanionen zeigen nahezu identische UV-Absorptionsspektren, was gleichzeitig als Beweis dafür gelten kann, daß das H-Atom am Stickstoff 5 die acidesten

Eigenschaften besitzt. An zweiter Stelle dissoziiert im 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin das H-Atom vom N-1 ab, was sich aus den Spektren der Dianionen eindeutig ableiten läßt.

Abschließend soll noch erwähnt werden, daß die Methylierung des 1.3-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridins (III) mit Dimethylsulfat/Alkali zu einem Gemisch von 1.3.5-Trimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydro- und 1.3-Dimethyl-6-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin führt, während bei der Umsetzung mittels Diazomethans nur die O-Methyl-Verbindung isoliert wird.

7-METHYL-2.4.6-TRIOXO-HEXAHYDROPTERIDINE

Auf der Suche nach einer allgemein anwendbaren Methode zur Darstellung von 7-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridinen war uns beim Literaturstudium aufgefallen, daß bei Kondensationen zwischen 4.5-Diamino-pyrimidinen und Acetonoxalester, selbst in schwach saurem Medium, beträchtliche Mengen an 7-Acetyl-6-hydroxy-pteridin-Derivaten gebildet werden. Es war daher nicht verwunderlich, daß bei Verwendung von 4.5-Diamino-uracil-hydrochloriden und Acetonoxalsäure-äthylester in glatter Reaktion die ausschließliche Bildung der gewünschten 7-Acetyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridine eintrat. Diese gelben, in Wasser und Säuren schwerlöslichen Substanzen könnten durch Säurespaltung mit verd. Laugen in die entsprechend substituierten 7-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridine übergeführt werden, da die Acetylseitenkette im Verein mit dem stark positivierend wirkenden Pteridinskelett den Charakter einer 1.3-Dicarbonyl-Verbindung besitzt.



XIII haben wir infolge der zu erwartenden Öffnung des vollmethylierten Pyrimidion-Ringes^{17,18)} bei der alkalischen Verseifung des Acetylrestes nicht auf diesem Wege zu synthetisieren versucht, sondern vielmehr in einer eindeutig verlaufenden Synthese gemäß obigem Formelschema, ausgehend vom 1.3-Dimethyl-4-chlor-

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

18) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **88**, 1625 [1955].

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	R_F	R_F	R_F	R_F	R_F	R_F	R_F
7-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydro- pteridin (X)	0.27	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG
1,7-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro- pteridin (XI)	0.48	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG
3,7-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro- pteridin (XII)	0.44	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG
1,3,7-Trimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro- pteridin (XIII)	0.66	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG
Vergleichssubstanz: 1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin	0.70	B	B	B	B	B	B	B

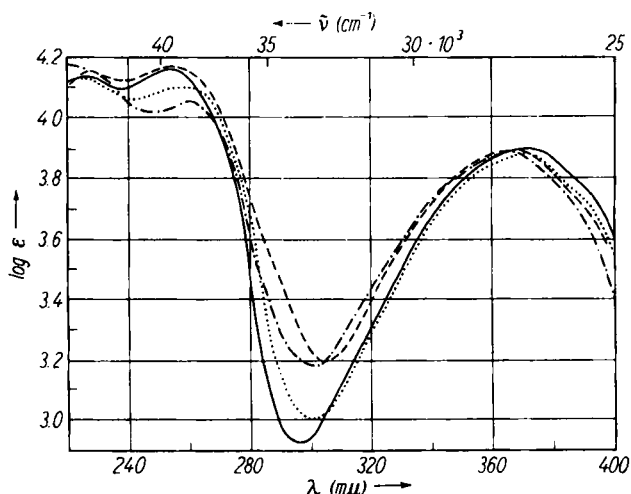
Fluoreszenzfarben: BG = blaugrau; B = blau.

Tab. 4. Physikalische Konstanten von Pteridinen

Substanz	pK -Werte in Wasser (20°C)		UV-Absorptionsspektren		pH -Wert	Molekülart
	Streuung		λ_{max} (m μ)	$\log \epsilon_{max}$		
7-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin (X)	6.57 \pm 0.05 9.45 \pm 0.05		261; 366 268; 371	4.06; 3.88 4.00; 3.93	4.2 8.1	Neutralmol. o Monoanion —
1,7-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin (XI)	6.52 \pm 0.04 10.25 \pm 0.05		231; 278; 384 224; 259; 370 231; 266; 373	4.17; 4.05; 3.90 4.13; 4.10; 3.88 4.14; 4.03; 3.98	11.5 3.5 8.4	Dianion — — o — —
3,7-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin (XII)	6.85 \pm 0.05 9.90 \pm 0.03		234; 253; 375 227; 254; 366 223; 266; 371	4.18; 4.19; 4.00 4.15; 4.16; 3.90 4.22; 3.96; 3.94	12.5 4.5 8.4	— — o — —
1,3,7-Trimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin (XIII)	6.70 \pm 0.02		235; 278; 389 225; 253; 372 219; 269; 373	4.16; 4.13; 3.88 4.14; 4.17; 3.90 4.25; 4.02; 3.97	12.1 4.5 9.0	— — o —

uracil und Alaninester über XV dargestellt. Durch die Vergleiche der R_F -Werte, Fluoreszenzerscheinungen und UV-Absorptionsspektren von XIII mit dem früher¹⁷⁾ aus 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil und Brenztraubensäure erhaltenen Produkt konnte dessen Konstitution nun bestätigt werden. Lediglich der Schmelzpunkt mußte von 266–268° auf 283° für die reine Verbindung korrigiert werden. 7-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (X) wurde in neuerer Zeit auf einem anderen Weg¹⁹⁾ dargestellt.

Wie die p_K -Werte der Tab. 4 zeigen, wird durch den Eintritt der 7-Methylgruppe in das Molekül der saure Charakter der entsprechend substituierten 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridine beträchtlich geschwächt. Die Basizitätszunahme, die im Durchschnitt 0.7–0.8 p_K -Einheiten beträgt, bringt klar zum Ausdruck, daß die Möglichkeit zu einer bevorzugten Wechselwirkung eines Substituenten in 7-Stellung mit dem Pteridinkern vorhanden sein muß, da der analoge Hyperkonjugationseffekt der entsprechenden Pteridinpaare der 7-Hydroxyreihe¹⁾ nur etwa halb so groß ist. Die größere Aktivierung der 7-Methylgruppen tritt auch bei Reaktionen in Erscheinung, bei denen sie als reaktive Zentren fungieren. Ein Beispiel stellt die Pterorhodinbildung^{9, 20)} dar, die mit 7-Methyl-pteridinen bedeutend schneller abläuft, als mit den entsprechenden 6-Methyl-Derivaten.



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle des 1.3.7-Trimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridins (XIII) (p_H 4.5) —; des 1.7-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridins (XI) (p_H 3.5) ·····; des 3.7-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridins (XII) (p_H 4.5) - - - - und des 7-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridins (X) (p_H 4.2) ·-·-·.

Eine Diskussion der UV-Absorptionsspektren der 7-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridine führt zu dem Schluß, daß diese Verbindungen als Neutramoleküle in wäßrigem Medium in der Trilactamform vorliegen, da trotz mangelnder Vergleichsmöglichkeiten infolge des Fehlens der 6-Methoxy- bzw. *N*-5-Methyl-Derivate

¹⁹⁾ P. D. LANDOR und H. N. RYDON, J. chem. Soc. [London] **1955**, 1113.

²⁰⁾ P. KARRER, B. NICOLAUS und R. SCHWYZER, Helv. chim. Acta **33**, 1233 [1950].

die große Ähnlichkeit zu den in ihrer Konstitution gesicherten 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridinen hierfür beweisend sein dürfte.

Auch die Ionisationsreihenfolge der H-Atome im 7-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (X) paßt sich den früheren Ergebnissen an, da auf Grund der identischen UV-Spektren der Monoanionen sowie des Vergleiches der Dianionen die Sequenz N-5, N-1, N-3 als gesichert gelten darf.

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK danke ich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit, sowie der chem.-techn. Assistentin Frä. I. FINK für ihre wertvolle Mithilfe bei den physikalischen Messungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin (I)*²¹⁾: 6 g 4.5-Diamino-uracilsulfat und 80 ccm 78-proz. Schwefelsäure werden auf dem siedenden Wasserbad auf 90° erwärmt und dann mit 6.6 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal versetzt. Nach 2 Min. Reaktionsdauer wird abgekühlt und dann in 300 ccm Wasser gegossen. Am andern Tag wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt und über das Kaliumsalz gereinigt. Man löst hierzu das Reaktionsprodukt in 100 ccm kochendem Wasser durch Zugabe von 9 g Kaliumcarbonat. Nach Behandeln mit Tierkohle wird 4 Stdn. gekühlt und dann das Kaliumsalz scharf abgesaugt und abgepreßt. Nach erneutem Lösen in 100 ccm kochendem Wasser läßt man die Lösung in sehr verd. kochende Schwefelsäure eintropfen, wobei sich schon in der Siedehitze ein gelblicher Niederschlag abscheidet. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Wenn nötig, kann zur weiteren Reinigung aus viel Wasser umkristallisiert werden. Ausb. 3.2 g vom Schmp. >340°.

3-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (II): Analog aus 1-Methyl-4.5-diamino-uracilhydrochlorid in 20 ccm 78-proz. Schwefelsäure und 3 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal. Es wird in 100 ccm Wasser gegossen, wobei sich sofort ein Niederschlag abscheidet. Nach 12 Stdn. wird der Niederschlag in verd. Lauge gelöst und die Lösung tropfenweise in heiße verd. Schwefelsäure gegeben. Es scheiden sich 1.7 g hellbräunliche schwerlösliche Kristalle ab; Schmp. >350°.

$C_7H_6O_3N_4$ (194.2) Ber. C 43.30 H 3.12 N 28.86 Gef. C 42.27 H 3.26 N 29.29

1.3-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (III): 6 g 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracilhydrochlorid werden in der Kälte in 30 ccm 78-proz. Schwefelsäure gelöst und nach Erwärmen auf 90° im siedenden Wasserbad mit 6 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal versetzt. Nach 8 Min. Reaktionszeit kühlt man in Eis und setzt 60 ccm Wasser zu. Nach Anreiben und 12stdg. Aufbewahren im Eisschrank wird der Niederschlag abgesaugt und durch Umkristallisation aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle gereinigt: 2.4 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. 300°.

$C_9H_8O_3N_4$ (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 45.65 H 3.97 N 27.27

1-Methyl-2.4.6-trioxo-oktahydropteridin (VI): Eine Suspension von 0.5 g 1-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin (V)¹⁰⁾ in 10 ccm Wasser wird langsam mit 10 g 4-proz. Natriumamalgam versetzt. Am Ende der Reduktion ist klare Lösung eingetreten. Man filtriert, verdünnt mit 5 ccm Wasser und säuert in der Wärme mit Essigsäure an. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und aus wenig Wasser umkristallisiert: 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. >350°.

²¹⁾ Herrn Prof. Dr. A. ALBERT, Canberra, Australien, danke ich herzlich für die Überlassung der Vorschrift.

1-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (IV): Die Suspension von 0.25 g *VI* in 10 ccm 0.1 *n* NaOH wird unter Schütteln tropfenweise mit 0.1 *n* KMnO₄ bis zur vollständigen Auflösung versetzt. Die rotbraune Lösung wird danach schwach erwärmt und mit 2 *n* H₂SO₄ angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser mit Tierkohle umkristallisiert: 0.1 g gelblich-bräunliche Kristalle vom Schmp. 335–338° (Zers.).

C₇H₆O₃N₄ · 1/2 H₂O (203.2) Ber. C 41.39 H 3.44 N 27.69 Gef. C 41.14 H 3.81 N 27.86

1.3-Dimethyl-4-carbäthoxymethylamino-uracil (VII): a) Eine Lösung von 11.5 g *1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil* in 18 ccm Dimethylformamid wird bei 70° mit 14 g *Glycin-äthylester* in 15 ccm Äthanol versetzt. Die klare Lösung wird 5 Min. auf 70° gehalten und anschließend 2 Tage bei 25–30° in einer Kristallisierschale aufbewahrt. Der Kristallbrei wird abgesaugt und aus wenig *n*-Butanol mit Aktivkohle umkristallisiert: 6.8 g farblose Nadeln vom Schmp. 183–184°.

C₁₀H₁₅O₄N₃ (241.2) Ber. C 49.78 H 6.27 N 17.42 Gef. C 49.41 H 6.56 N 17.48

b) 1.4 g Natrium werden in 60 ccm absol. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 8.4 g *Glycinester-hydrochlorid* mit einer Lösung von 5.2 g *1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil* in 40 ccm absol. Äthanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach Abfiltrieren vom ausgefallenen Natriumchlorid i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit wenig Eiswasser digeriert und nach Absaugen und Trocknen aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 1.6 g vom Schmp. 183–184°.

1.3-Dimethyl-4-carbäthoxymethylamino-5-[p-chlor-benzolazo]-uracil (VIII): 7.2 g *VII* und 15 g Natriumacetat werden in 150 ccm Eisessig gelöst und nach Eiskühlung mit einer *p*-Chlorbenzoldiazoniumchlorid-Lösung (hergestellt aus 4 g *p*-Chloranilin) versetzt. Unter guter Kühlung und intensivem Rühren läßt man 2 *n* NaOH bis *p*H 6 zutropfen, rührt noch 1 Tag bei Zimmertemperatur und kristallisiert den gelben Niederschlag nach Absaugen und Trocknen aus Äthanol oder Toluol um: 9.1 g gelbe Nadeln vom Schmp. 157–159° (Sintern, ab 160° wieder fest).

C₁₆H₁₈O₄N₅Cl (379.8) Ber. C 50.59 H 4.78 N 18.49 Gef. C 50.59 H 4.75 N 19.24

1.3-Dimethyl-2.4.6-trioxo-oktahydropteridin (IX): a) 4 g *VIII* werden in 40 ccm Eisessig gelöst und unter Rühren bei 90° durch portionsweise Zugabe von 3 g Zinkstaub reduziert. Man hält solange auf 90–100°, bis sich aus einer Probe der Reaktionslösung beim Verdünnen mit Wasser kein gelber Niederschlag mehr abscheidet. Man saugt vom restlichen Rückstand ab und engt nach Neutralisation mit 2 *n* NaOH i. Vak. ein. Der Sirup wird durch Behandlung mit Alkohol kristallin. Nach Absaugen werden die Kristalle aus Wasser mit Tierkohle umkristallisiert: 1.1 g glänzende weiße Blättchen vom Schmp. 320° (Zers.).

b) 4 g *VIII* werden in 150 ccm heißem Äthanol gelöst und nach Zugabe von 2 g Raney-Nickel bei 70° und 150 at Wasserstoffdruck im Autoklaven unter Schütteln reduktiv cyclisiert. Nach 7 Stdn. wird heiß vom Raney-Nickel abfiltriert. Beim Abkühlen der Reaktionslösung scheiden sich glänzende Blättchen ab. Umkristallisation aus Wasser oder Alkohol. Ausb. 1.1 g vom Schmp. 320° (Zers.).

C₈H₁₀O₃N₄ (210.2) Ber. C 45.71 H 4.80 N 26.66 Gef. C 45.27 H 4.87 N 26.54

1.3-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (III): 0.5 g *IX* werden in 40 ccm 0.2 *n* NaOH in der Kälte gelöst und unter Rühren durch tropfenweise Zugabe von 40 ccm 0.2 *n* KMnO₄ oxydiert. Man filtriert vom ausgefallenen Mangandioxyd ab, wäscht mit heißem Wasser nach und engt, nach Ansäuern der Filtrate mit Essigsäure, i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit heißem Äthanol ausgezogen und nach erneutem Einengen aus Wasser umkristallisiert: 0.2 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 300°.

1.3-Dimethyl-6-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin: a) 1 g *III* wird feingepulvert in 100 ccm absol. Methanol suspendiert und mit äther. *Diazomethan* (hergestellt aus 10 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Unter heftiger Stickstoffentwicklung tritt vollständige Auflösung ein. Am andern Tag wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand zweimal aus Wasser umkristallisiert: 0.4 g farblose Nadeln vom Schmp. 224°.

$C_9H_{10}O_3N_4$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 OCH₃ 13.96

Gef. C 48.30 H 4.04 N 25.18 OCH₃ 13.58

b) 2.1 g *III* werden mit 20 ccm 1 *n* NaOH und 10 ccm Wasser versetzt und anschließend bei 40° Wasserbadtemperatur durch tropfenweise Zugabe von 2 ccm *Dimethylsulfat* unter Rühren methyliert. Nach Absinken des *p_H*-Wertes unter 9 gibt man tropfenweise 1 *n* NaOH zu, bis der *p_H*-Wert konstant bleibt. Gegen Ende der Methylierung tritt vollständige Auflösung ein. Die Reaktionslösung wird 8 Stdn. kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen des Chloroformextraktes wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand (1.5 g) aus Wasser umkristallisiert. Als erste Fraktion erhält man 0.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 224°.

1.3.5-Trimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin: Das Filtrat der ersten Fraktion vorst. Versuchs wird auf die Hälfte eingeeengt. Es scheiden sich gelbliche Kristalle ab, die ein Gemisch von *1.3-Dimethyl-6-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydro-* und *1.3.5-Trimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin* darstellen. Weiteres Einengen des Filtrates liefert eine Fraktion gelblicher Nadeln, die nach Umkristallisation aus wenig Wasser rein erhalten werden. Hellgelbe Nadeln, sehr gut löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Aceton, Toluol, Essigester und Petroläther. Ausb. 0.3 g vom Schmp. 180–181°.

$C_9H_{10}O_3N_4$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.93 H 4.95 N 25.04

*7-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (X)*²²⁾: 5 g *4.5-Diamino-uracil-hydrochlorid* werden in 400 ccm 1 *n* HCl mit 8 g *Acetonoxalsäure-äthylester* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach mehrstündigem Stehenlassen werden die gelben Kristalle abgesaugt, gewaschen und bei 110° getrocknet. Die Ausb. an *7-Acetyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin*²³⁾ beträgt 2.5 g.

Zur Überführung in *X* werden 2.5 g vorst. Verbindung mit 75 ccm 2 *n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 75 ccm Wasser und Behandlung mit Aktivkohle läßt man die Reaktionslösung in kochende verd. Schwefelsäure eintropfen, sammelt den Niederschlag 1 Tag später und kristallisiert aus viel Wasser um: 1.2 g glitzernde hellbräunliche Kristalle vom Schmp. >340°.

$C_7H_6O_3N_4$ (194.2) Ber. C 43.30 H 3.12 N 28.86 Gef. C 42.81 H 3.37 N 28.64

1.7-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (XI): 1.5 g *3-Methyl-4.5-diamino-uracil* werden mit 1.8 g *Acetonoxalester* in einem Gemisch von 5 ccm Eisessig und 45 ccm Wasser 60 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach 10 Min. beginnt die Abscheidung eines orangefarbenen Niederschlages, der nach beendeter Reaktion heiß abgesaugt wird. Ausb. an *1-Methyl-7-acetyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin* 0.3 g.

Zur Spaltung der Acetylgruppe werden die 0.3 g mit 10 ccm 2 *n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 15 ccm Wasser und Behandeln mit Aktivkohle läßt man die Reaktionslösung in 25 ccm kochende 1 *n* H₂SO₄ eintropfen; es scheiden sich Nadeln ab, die nach Abkühlen gesammelt und aus Wasser umkristallisiert werden. Ausb. 0.15 g vom Schmp. ab 315° (Zers.).

$C_8H_8O_3N_4$ (208.2) Ber. C 46.16 H 3.87 N 26.92 Gef. C 45.84 H 3.85 N 26.89

²²⁾ W. PFLEIDERER in „G. E. W. WOLSTENHOLME and C. M. O'CONNOR, The Chemistry and Biology of Purines“, S. 95, Verlag J. and A. Churchill, London 1956.

²³⁾ R. TSCHESCHE und F. KORTE, Chem. Ber. **84**, 801 [1951].

3.7-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (XII): 1.9 g *1-Methyl-4.5-diamino-uracil-hydrochlorid* werden in 40 ccm Wasser mit 2 g *Acetonoxalester* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach 12 Stdn. wird der gelbe Niederschlag von *3-Methyl-7-acetonyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin* abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Die erhaltenen 1.7 g Acetonylverbindung werden dann mit 50 ccm 2*n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit 50 ccm Wasser, behandelt mit Aktivkohle und läßt die Lösung in 150 ccm kochende 0.5*n* H₂SO₄ eintropfen. Die Abscheidung hellgelblicher Kristalle beginnt schon in der Siedehitze. Nach 12 Stdn. wird abgesaugt und, infolge der Schwerlöslichkeit der Substanz in Wasser, am zweckmäßigsten durch zweimaliges Umfällen weiter gereinigt. Ausb. 1.2 g vom Schmp. >340°.

C₈H₈O₃N₄ (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 45.61 H 3.81 N 27.20

1.3-Dimethyl-4-[(α-carbäthoxy-äthyl)-amino]-5-[p-chlor-benzolazo]-uracil (XV): Die Lösung von 17.4 g *1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil* in 30 ccm Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 24.5 g *Alanin-äthylester* in 30 ccm Äthanol versetzt. Nach 6stdg. Rühren bei 50° wird das Äthanol unter vermindertem Druck abdestilliert und der zurückbleibende gelbe Sirup mit demselben Volumen Äther verrührt. Es scheidet sich allmählich ein Kristallbrei ab, der nach 1 Tag abgesaugt wird.

Dieses Rohprodukt (*XIV*) wird ohne Reinigung mit 30 g Natriumacetat in 50 ccm Eisessig gelöst und dann unter Eiskühlung und intensivem Rühren mit einer Lösung von *p-Chlor-benzoldiazoniumchlorid* (hergestellt aus 12.7 g *p*-Chloranilin) versetzt. Durch langsames Zutropfen von 2*n* NaOH wird die Lösung neutralisiert (*p_H* 6–7). Es scheidet sich dabei ein gelber krist. Niederschlag ab, der nach eintägigem Rühren bei Zimmertemperatur gesammelt wird. 18.3 g dunkelgelbe Kristalle aus Toluol, die bei 175° schmelzen und bei 183–184° unter Gasentwicklung wieder fest werden.

C₁₇H₂₀O₄N₅Cl (393.8) Ber. C 51.84 H 5.12 N 17.78 Gef. C 51.73 H 5.00 N 17.70

1.3.7-Trimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin (XIII)¹⁷⁾: Eine Lösung von 3 g *XV* in 175 ccm Äthanol wird in Gegenwart von 2 g Raney-Nickel im Autoklaven unter 150 at Wasserstoffdruck bei 70° 7 Stdn. geschüttelt, heiß vom Raney-Nickel abfiltriert und der Alkohol i. Vak. abgezogen. Der sirupöse Rückstand wird in 50 ccm Wasser gelöst, mit Äther ausgeschüttelt und nach Abtrennen desselben mit 0.2*n* KMnO₄ tropfenweise versetzt. Man filtriert vom Mangandioxyd ab, wäscht mit heißem Wasser nach und engt das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Wasser mit Tierkohle umkristallisiert: 0.2 g hellgelbe Nadeln vom Schmp. 283°.