

WOLFGANG PFLEIDERER

Pteridine, IV¹⁾

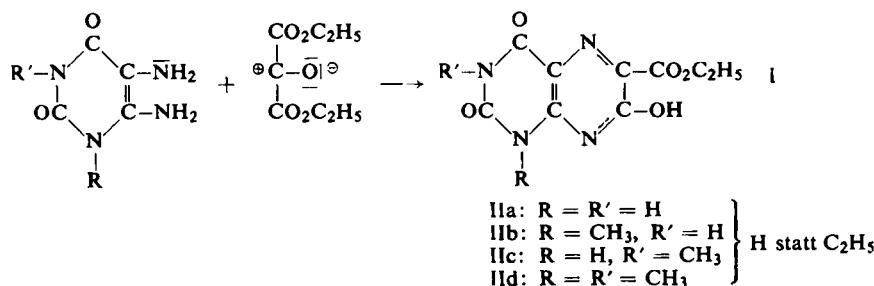
ÜBER 7-HYDROXY-2,4-DIOXO-TETRAHYDROPTERIDIN-CARBONSÄUREN-(6)

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

(Eingegangen am 3. Juli 1957)

Auf physikalischem Wege wird bewiesen, daß in den 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäuren-(6) die 7-Hydroxygruppen vollständig lactimisiert sind. Diese Konfiguration wird durch die Möglichkeit der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zur Carboxylgruppe in 6-Stellung stabilisiert.

Für die Darstellung von 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäuren-(6) liegt es nahe, die mehrfach beschriebene Kondensationsmethode²⁻⁶⁾ zwischen 4,5-Diamino-pyrimidinen und Mesoxalester anzuwenden, da auf Grund vorstehend beschriebener Umsetzungen vorausgesagt werden konnte, daß in schwach saurem Medium³⁾ durch die bevorzugte Primärkondensation zwischen der nucleophilen 5-Aminogruppe der 4,5-Diamino-uracile und der stark polarisierten mittleren Carbonylgruppe des Mesoxalesters ein einheitlicher Reaktionsablauf eintreten wird.



Wir haben daraufhin als günstigste Reaktionsbedingungen eine Kondensation zwischen den freien 4,5-Diamino-uracil-Basen und kristallisiertem Mesoxalesterhydrat, trotz der zusätzlich notwendigen Verseifung der primär entstehenden Pteridincarbon-säureester (I) angestrebt, da die analogen Umsetzungen mit mesoxalsaurem Natrium infolge Nebenreaktionen bedeutend unreinere Produkte lieferten.

Eine ebenfalls sehr gute Methode zur Gewinnung von 7-Hydroxy-pteridin-carbonsäuren-(6) fanden in neuerer Zeit E. C. TAYLOR jr. und H. M. LOUX⁷⁾ in der Kondensation von 4,5-Di-

1) III. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2604 [1957], vorstehend.

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

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

4) W. STEINBUCH, Helv. chim. Acta 31, 2051 [1948].

5) M. POLONOVSKI, R. VIEILLEFOSSE und M. PESSON, Bull. Soc. chim. France 12, 78 [1945].

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

7) Chem. and Ind. 1954, 1585.

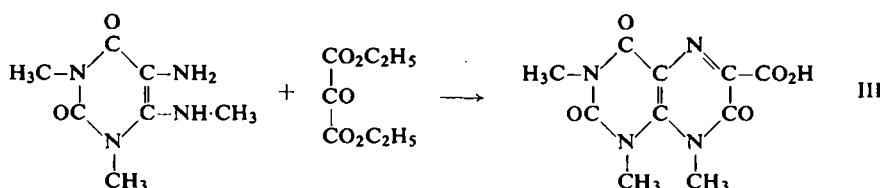
Tab. 1. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen

Substanz	n-Butanol/5% Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1-proz. NH ₃ (2:1)		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. NH ₄ Cl	
	R_F	254 m μ	365 m μ	R_F	254 m μ	365 m μ	R_F	254 m μ
7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (IIa)	0.08	B	B	0.03	B	B	0.54	B
1-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (IIb)	0.12	B	B	0.07	B	B	0.62	B
3-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (IIc)	0.13	B	B	0.06	B	B	0.62	B
1,3-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (IId)	0.20	B	B	0.18	B	B	0.67	B
8-Methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6)	0.07	BL	BL	0.06	BL	BL	0.60	B
1,3,8-Trimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) (III)	0.19	GI	BL	0.23	GI	GI	0.60	BL
1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (V)	0.44	DB	DB	0.41	DB	DB	0.78	DB
V-Methylester	0.69	B	B	0.63	B	B	0.73	B
III-Äthylester	0.61	BL	BL	0.63	BL	BL	0.85	BL
Vergleichssubstanz:								
1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	0.70	B	B	0.50	B	B	0.50	B
								B
								B
								B

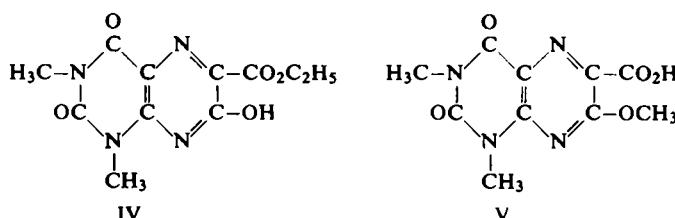
Fluoreszenzfarben: B = blau; BL = blau leuchtend; GI = gelblich; DB = dunkelblau; S = mit Schwanzbildung.

amino-pyrimidinen mit Alloxan in verd. alkalischem Medium. Obwohl diese Synthese mit ausgezeichneten Ausbeuten arbeitet, ist sie nicht so universell anwendbar wie die Mesoxal-estermethode, da manche 4,5-Diamino-pyrimidin-Derivate, wie in unserem Falle das 1,3-Dimethyl-5-amino-4-methylamino- und das 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil, sowie die daraus resultierenden Pteridin-carbonsäuren-(6) alkaliempfindlich sind.

Die Darstellung der 1,3,8-Trimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydro- (III) und der 1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (V) gelang uns daher nur durch milde Verseifung der entsprechenden Ester mit 1 n NaHCO_3 bei 40°.



Es ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß der Methylester von V durch Diazomethanbehandlung aus IV in ätherisch-methanolischer Lösung erhalten wurde.



Diese Reaktion stellt ein weiteres Beispiel⁸⁾ dafür dar, daß das Diazomethan auch als Umesterungskatalysator wirken kann. Gesichert wurde die Struktur des Methyl-esters von V durch eine analoge Methylierung der Verbindung II d⁹⁾ mit Diazomethan.

Sämtliche von uns dargestellten Pteridin-carbonsäure-(6)-Derivate wurden zur Prüfung auf Reinheit und Homogenität der absteigenden papierchromatographischen Methode unterworfen¹⁰⁾.

Von den in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen ist die 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) schon mehrfach beschrieben⁴⁻⁶⁾, während das 1-Methyl-Derivat¹¹⁾ lediglich einmal erwähnt wird.

Aus den UV-Absorptionsspektren der in Tab. 2 zusammengefaßten Pteridinderivate läßt sich sehr leicht erkennen, daß die bisherigen Formulierungen im Sinne von 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäuren-(6) der wahren Atomanordnung der Neutralmoleküle gerecht wird, da der Vergleich ihrer Spektren mit denen der 1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydro- und der 1,3,8-Trimethyl-2,4,7-

8) H. BREDERECK, R. SIEBER und L. KAMPHENKEL, Chem. Ber. 89, 1169 [1956].

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

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

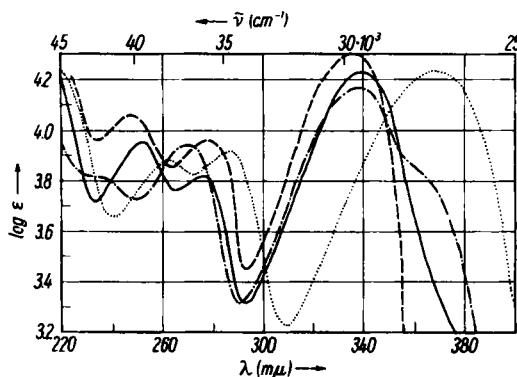
11) S. MATSUURA, S. NAWA, H. KAKIZAWA und Y. HIRATA, J. Amer. chem. Soc. 75, 4446 [1953].

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pteridinen

Substanz	p_K -Werte in Wasser (20°C)	Streuung	λ_{max} (mμ)	UV-Absorptionspektren $\log \epsilon_{\text{max}}$	$p_{\text{H-Wert}}$	Molekülart
7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (II a)	~ 2.0 5.98 9.90	± 0.2 ± 0.03 ± 0.03	271; 339 275; 340 279; 334	3.94; 4.17 3.93; 4.16 4.02; 4.16	0.0 4.0 8.0	Neutralmol. o Monoanion -- Dianion --- Trianion ----
1-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (II b)	~ 2.0 6.15 10.75	± 0.2 ± 0.04 ± 0.03	227; 252; 280; 341	4.45; 3.93; 3.93; 4.18	12.0	
3-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (II c)	~ 1.8 6.00 10.60	± 0.1 ± 0.05 ± 0.04	246; 275; 340 243; 276; 343 253; 282; 336 256 249; 269; 340	3.96; 3.97; 4.18 3.87; 3.95; 4.19 3.78; 4.01; 4.23 4.20 4.09; 4.02; 4.18	0.0 4.0 8.5 13.0 0.0	Neutralmol. o Monoanion -- Dianion --- Trianion ----
1,3-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (II d)	~ 2.1 6.30	± 0.1 ± 0.03	244; 272; 341 279; 335 225; 263; 280; 345	3.97; 3.82; 4.16 3.98; 4.16 4.54; 3.96; 3.88; 4.13	3.9 8.3 13.0	
8-Methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6)	~ 2.20 4.72 11.10	± 0.1 ± 0.02 ± 0.1	252; 276; 340 251; 276; 343 282; 335	3.95; 3.83; 4.24 3.99; 3.90; 4.24 4.09; 4.27	0.0 4.2 8.5	
1,3,8-Trimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) (III)	2.82	± 0.03	241; 277; 360 263; 288; 369 290; 346	3.70; 3.84; 4.08 3.89; 3.92; 4.23 4.06; 4.13	0.0 5.0	
1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (V)	2.50	± 0.03	249; 278; 336 242; 271; 330	4.06; 3.97; 4.30 4.00; 3.95; 4.19	0.0 4.7	
V-Methylester			249; 278; 335	4.04; 3.94; 4.27	5.0	
III-Äthylester			218; 261; 288; 365	4.25; 3.87; 3.96; 4.23	7.0	

trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) eindeutig zugunsten der Lactimkonfiguration der 7-Hydroxygruppe spricht.

Abbildung 1. UV-Absorptionsspektren der Neutralmoleküle der 1,3-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (II d) ($p_{\text{H}} 0.0$) — ; 1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (V) ($p_{\text{H}} 0.0$) - - - ; 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (II a) ($p_{\text{H}} 0.0$) - - - und der 1,3,8-Trimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) (III) ·····



Die Verbindungen stellen also normale *o*-Hydroxy-carbonsäuren dar, die in dieser

Konfiguration sehr wahrscheinlich durch Wasserstoffbrücken zwischen der 7-Hydroxy- und 6-Carboxygruppe eine zusätzliche Stabilisierung erfahren.

Auch den Monoanionen ist diese zusätzliche Ringbildung noch zu eigen, da nach Abdissoziation des ersten H-Atoms von der Carboxylgruppe in allen Fällen eine leichte bathochrome Verschiebung der langwelligsten Bande beobachtet wird. Der Übergang von den Mono- zu den Dianionen dagegen bringt eine Farbaufhellung mit sich. Diese Tatsache spricht nun für unsere Überlegungen, da durch die Wegnahme der H-Atome von den 7-Hydroxygruppen,

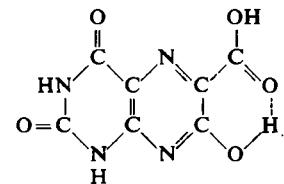
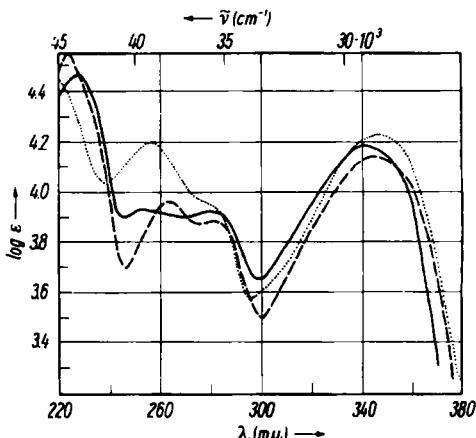


Abbildung 2
UV-Absorptionsspektren der Trianionen der 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (II a) ($p_{\text{H}} 12.0$) — ; 1-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (II b) ($p_{\text{H}} 13.0$) ····· und der 3-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (II c) ($p_{\text{H}} 13.0$) - - -



die auf Grund der analogen p_K -Werte und übereinstimmenden UV-Absorptionsspektren der Dianionen als gesichert angesehen werden kann, die zusätzliche Ringstabilisierung nicht mehr möglich ist, was gleichbedeutend ist mit einer Blauverschiebung der langwelligsten Bande.

Die UV-Spektren der Trianionen zeigen, daß nach der Carboxyl- und 7-Hydroxygruppe der Wasserstoff vom N-1-Atom abdissoziiert. In Analogie zu allen anderen Untersuchungen an 2,4-Dioxo-tetrahydropteridinen besitzt also auch hier das H-Atom am Stickstoff 3 die am schwächsten sauren Eigenschaften im Molekül.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (IIa): 1.8 g *4,5-Diamino-uracil* werden in 150 ccm Wasser suspendiert, mit 4 g *Mesoxalsäure-diäthylester-hydrat* versetzt und 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird der Niederschlag abgesaugt. Zur Verseifung der Estergruppe wird 15 Min. mit 50 ccm 1*n* NaOH im Sieden gehalten. Anschließend wird so lange mit Wasser verdünnt, bis in der Siedehitze klare Lösung eingetreten ist. Man läßt dann die mit Aktivkohle behandelte Lösung in 150 ccm kochende 0.5*n* HCl eintropfen. Nach Abkühlen wird der blaßgelbe Niederschlag gesammelt und aus sehr viel Wasser umkristallisiert: 1.8 g farbloses Kristallpulver vom Schmp. >340°.

1-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (IIb): 1.6 g *3-Methyl-4,5-diamino-uracil* und 2.5 g *Mesoxalesterhydrat* werden in 50 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach mehrstündigem Kühlen wird der Niederschlag abgesaugt und zur Verseifung der Estergruppe 15 Min. mit 70 ccm 0.5*n* NaHCO₃ im Sieden gehalten. Aus der anfänglich klaren Lösung scheidet sich nach etwa 5 Min. das schwerlösliche Natriumsalz ab. Nach Abkühlen wird abgesaugt und dann in 250 ccm kochendem Wasser gelöst. Der Behandlung mit Aktivkohle folgt das Eintropfen in heiße verd. Salzsäure, wobei sich schon in der Siedehitze ein krist. Niederschlag abscheidet. Aus Wasser 1.9 g farblose Kristalle vom Schmp. >340°.

C₈H₆O₅N₄·H₂O (256.2) Ber. C 37.50 H 3.15 N 21.87 Gef. C 37.62 H 3.28 N 21.95

3-Methyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (IIc): 1.6 g *1-Methyl-4,5-diamino-uracil* und 2.5 g *Mesoxalesterhydrat* werden in 50 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach 12stdg. Aufbewahren im Eisschrank wird der Niederschlag abgesaugt und durch 15 Min. langes Kochen mit 30 ccm 1*n* NaOH verseift. Die heiße Reaktionslösung wird mit 5*n* HCl stark angesäuert und nach Kühlen die Kristalle gesammelt. Man kristallisiert aus wenig Wasser mit Aktivkohle um: 1 g farblose Kristalle vom Schmp. >340°.

C₈H₆O₅N₄ (238.2) Ber. C 40.34 H 2.54 N 23.53 Gef. C 39.83 H 2.74 N 23.66

8-Methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6): 1.2 g *5-Nitroso-4-methylamino-uracil*¹²⁾ werden in alkalischem Medium mit Natriumdithionit reduziert. Die Lösung wird mit Essigsäure angesäuert und nach Zugabe von 2 g *Mesoxalesterhydrat* 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird der Niederschlag abgesaugt und 15 Min. mit 20 ccm 1*n* NaOH gekocht. Man verdünnt nach beendeter Reaktion mit Wasser, bis in der Siedehitze klare Lösung eingetreten ist, behandelt mit Aktivkohle und läßt in kochende verd. Salzsäure eintropfen. Nach Abkühlen wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert: 0.6 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. >360°.

C₈H₆O₅N₄·H₂O (256.2) Ber. C 37.50 H 3.15 N 21.87 Gef. C 37.26 H 3.14 N 21.43

¹²⁾ G. KUPSCHE, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart, 1956.

1.3.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) (III)

1. Äthylester: 2 g *1.3-Dimethyl-5-amino-4-methylamino-uracil*¹³⁾ werden mit 2.5 g *Mesoxalsäure-diäthylester-hydrat* in 25 ccm Wasser 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheiden sich Nadeln ab. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisschrank wird abgesaugt und aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert: 1.8 g gelbliche Nadeln vom Schmp. 239°.

$C_{12}H_{14}O_5N_4$ (294.2) Ber. C 49.20 H 4.76 N 19.10 Gef. C 49.37 H 4.61 N 19.54

2. Freie Säure: a) 1 g Äthylester wird mit 10 ccm 1*n* NaHCO₃ versetzt und unter gelegentlichem Schütteln 12 Stdn. bei 40° im Brutschrank aufbewahrt. Die gelblichen Nadeln lösen sich allmählich auf, und die Abscheidung weißer verfilzter Nadeln beginnt. Nach beendeter Reaktion wird mit 5*n* H₂SO₄ in der Kälte stark angesäuert und der feinkristalline Niederschlag nach Eiskühlung gesammelt. Man kristallisiert aus wenig Wasser mit Aktivkohle um: 0.5 g fast farblose Kristalle vom Schmp. 160–162° (Kristallwasserabgabe), ab 170° wieder fest. 2. Schmp. 200–210° unter Schäumen.

$C_{10}H_{10}O_5N_4 \cdot H_2O$ (284.2) Ber. C 42.25 H 4.26 N 19.71 H₂O 6.33
Gef. C 41.82 H 4.54 N 19.90 H₂O 6.71

Zur Kristallwasserbestimmung wurde die Substanz 5 Tage i. Vak. über P₂O₅ bei 120° getrocknet. Anschließend wurde aus absol. Methanol umkristallisiert. Schmp. 215° unter Schäumen.

$C_{10}H_{10}O_5N_4$ (266.2) Ber. C 45.11 H 3.79 N 21.05 Gef. C 45.28 H 3.80 N 21.35

b) 1 g *1.3-Dimethyl-5-amino-4-methylamino-uracil* wird mit 1 g Dinatriumsalz der *Mesoxalsäure* in 10 ccm Wasser und 1 ccm Essigsäure 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach gibt man 5 ccm 5*n* HCl zu und setzt das Kochen 15 Min. fort. Man läßt abkühlen und stellt über Nacht in den Eisschrank. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und aus Wasser unter Zugabe von Tierkohle umkristallisiert: 0.4 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 160–162°.

1.3-Dimethyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (V)

1. Methylester: a) 1.5 g *1.3-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6)-äthylester* (IV) werden in 100 ccm absol. Methanol in der Wärme gelöst und nach Abkühlen mit äther. *Diazomethan* (hergestellt aus 20 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Nach heftiger Stickstoffentwicklung scheiden sich langsam Nadeln ab. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert: 1.1 g farblose Nadeln vom Schmp. 245–246°.

$C_{11}H_{12}O_5N_4$ (280.2) Ber. C 47.14 H 4.32 N 19.99 OCH₃ 22.12
Gef. C 47.00 H 4.25 N 20.06 OCH₃ 21.97

b) 1 g der Verbindung II^{d9)} wird feingepulvert in 100 ccm absol. Methanol suspendiert und mit äther. *Diazomethan* (hergestellt aus 15 g Nitrosomethylharnstoff) langsam versetzt. Unter Stickstoffentwicklung löst sich der Niederschlag auf und unmittelbar danach scheidet sich das methylierte Produkt ab. Nach 4 Stdn. Stehenlassen wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert: 0.6 g vom Schmp. 245–246°.

2. Freie Säure: 0.5 g Methylester werden in 25 ccm 1*n* NaHCO₃ 2 Tage im Brutschrank bei 40° aufbewahrt. Man erwärmt bis zur vollständigen Auflösung und säuert dann mit 5*n* HCl stark an. Nach Abkühlen wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert: 0.3 g farblose Nadeln vom Schmp. 210° (unter Schäumen).

$C_{10}H_{10}O_5N_4$ (266.2) Ber. C 45.11 H 3.79 N 21.05 OCH₃ 11.66
Gef. C 45.22 H 4.01 N 21.24 OCH₃ 11.37

¹³⁾ K. H. SCHÜNDEHÜTTE, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart, 1956.