

WOLFGANG PFLEIDERER

Pteridine, V¹⁾ÜBER 2.4.6-TRIOXO-HEXAHYDROPTERIDIN-CARBONSÄUREN-(7)²⁾

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

(Eingegangen am 3. Juli 1957)

Eine Methode zur Darstellung von 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(7) wird beschrieben. Diese Verbindungen lassen sich durch Erhitzen auf 250–300° im Stickstoffstrom decarboxylieren. Auf Grund physikalischer Untersuchungen wird wahrscheinlich gemacht, daß in diesen Pteridinderivaten sämtliche Hydroxylgruppen in der Lactamkonfiguration vorliegen.

Auf Grund der allgemein gültigen Anschauungen über den Reaktionsablauf bei Kondensationsreaktionen zur Darstellung von 6- und 7-Hydroxy-pteridin-Derivaten^{3, 4)} sollte man erwarten, daß die Umsetzungen zwischen 4.5-Diamino-pyrimidinen und Mesoxalsäurederivaten in stark saurem Medium zu 6-Hydroxy-pteridin-carbonsäuren-(7) führen. Daß die Darstellung solcher Pteridinderivate auf diesem Wege jedoch in vielen Fällen auf Schwierigkeiten stößt, läßt sich aus der Tatsache ersehen, daß die in den letzten Jahren sehr stark angewachsene Pteridinliteratur bis heute nur zwei 6-Hydroxy-pteridin-carbonsäuren-(7) nennt, nämlich die von R. PURRMANN³⁾ synthetisierte Xanthopterincarbonsäure und die von R. TSCHESCHE und F. KORTE⁵⁾ beschriebene 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7).

Eine Auswertung der Ergebnisse, die PURRMANN³⁾ bei der Darstellung der Xanthopterincarbonsäure und die ELION und Mitarbb.⁴⁾ beim Versuch, die 2.4-Diamino-6-hydroxy-pteridin-carbonsäure-(7) zu erhalten, gewonnen hatten, läßt es zweifelhaft erscheinen, daß TSCHESCHE und KORTE⁵⁾ ihre 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) aus 4.5-Diamino-uracilsulfat und dem Dinatriumsalz der Mesoxalsäure bei p_H 6.1 erhalten hatten. Wir können bestätigen, daß man nach der von den Autoren beschriebenen Aufarbeitungsmethode eine farblose und eine gelbe Pteridin-carbonsäure erhält. Die papierchromatographischen Untersuchungen dieser Substanzen lassen jedoch erkennen, daß es sich bei beiden Produkten um die 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) handeln muß, die in Form der gelben Fraktion lediglich durch geringe Mengen ihres gelben Isomeren, sowie einer zweiten gelbgefärbten Komponente verunreinigt ist. Dieser Befund wird von TSCHESCHE und KORTE⁵⁾ durch die Angabe der UV-Absorptionsspektren der angeblich isomeren Pteridincarbonsäuren selbst bestätigt, denn der nahezu identische Kurvenverlauf beider Produkte bringt eindeutig zum Ausdruck, daß es sich nicht um isomere Pterinderivate der 6- und 7-Hydroxyreihe handeln kann.

1) IV. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2617 [1957], vorstehend.

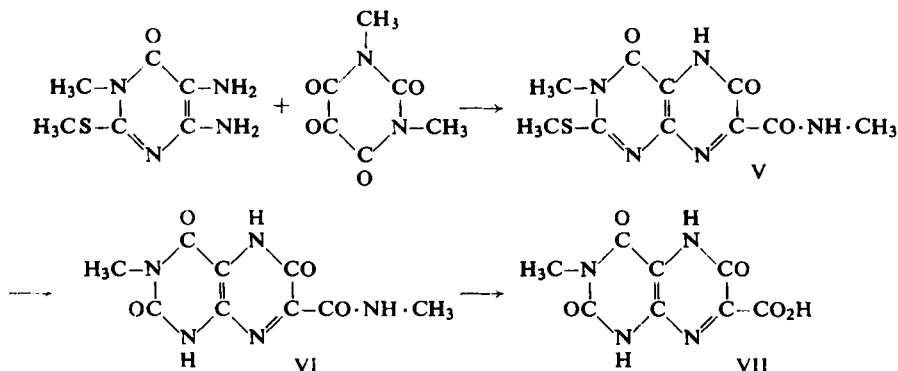
2) Vorgetragen auf der Süddeutschen Chemiedozententagung in Karlsruhe (18.–20.10.1956).

3) Liebigs Ann. Chem. **548**, 284 [1941].

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

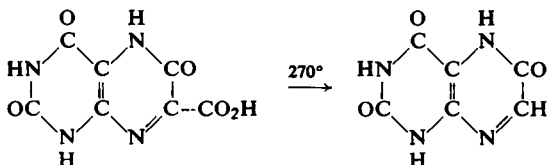
5) Chem. Ber. **84**, 801 [1951].

umsalze abschieden. Im Falle der 3-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (VII) konnte nach dieser Arbeitsweise jedoch keine vollständige Trennung der beiden isomeren 6- und 7-Hydroxy-carbonsäuren erreicht werden, da die Löslichkeitseigenschaften dieser Verbindungen zu ähnlich sind. Wir haben daher für die Darstellung von VII einen Umweg eingeschlagen, indem wir 1-Methyl-2-methylmercapto-4.5-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin mit Dimethylalloxan kondensierten. Das Hauptprodukt der Reaktion, 3-Methyl-2-methylmercapto-4.6-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(7)-methylamid (V), konnte nun schon auf dieser Stufe durch fraktionierte Kristallisation rein erhalten werden.



Durch saure Verseifung der Methylmercaptogruppe in V wurde dann das *N*-Methylamid VI gewonnen, das wieder durch alkalische Hydrolyse in glatter Reaktion die zitronengelbe 3-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (VII) lieferte. Auf analoge Weise ließ sich die Xanthopterincarbonsäure aus 2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin und Dimethylalloxan über das *N*-Methylamid darstellen. Die auf diesem Wege gewonnene Verbindung zeigte sich mit der nach PURRMANN³⁾ synthetisierten in jeder Beziehung identisch. Die neu dargestellten 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(7) wurden besonders sorgfältig auf papierchromatographischem Wege⁸⁾ auf Reinheit geprüft, wobei zu beachten war, daß diese Pteridinderivate infolge ihrer stark gelben Fluoreszenz nur in sehr verdünnten Lösungen aufgetragen werden durften, um ein Überdecken der blau fluoreszierenden Isomeren zu vermeiden (Tab. 1).

Zur Sicherstellung der Konstitution der 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(7) haben wir diese Verbindungen durch Decarboxylierung in die entsprechenden, in ihrer Struktur gesicherten 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridine⁹⁾ übergeführt.



⁸⁾ S. I. Mittell.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2582 [1957].

⁹⁾ III. Mittell.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2604 [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_4Cl	
	R_F	254 m μ	R_F	254 m μ	R_F	254 m μ	R_F	254 m μ
2,4,6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (III)	0.03	G	G	0.04	G	0.38	G	0.32
1-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (IV)	0.05	G	G	0.08	G	0.45	G	0.40
3-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (VII)	0.10	G	G	0.10	G	0.50	G	0.47
Vergleichssubstanz: 1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	0.70	B	B	0.50	B	0.50	B	0.60

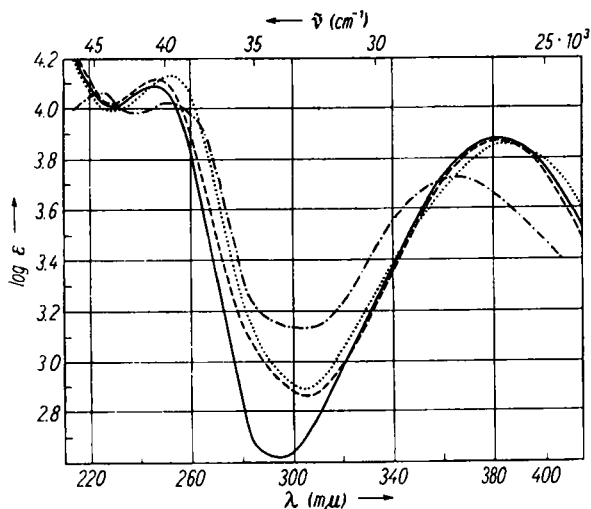
Fluoreszenzfarben: G = gelb; B = blau.

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pteridinen

Substanz	pK -Werte in Wasser (20°C)		UV-Absorptionsspektren		pH -Wert	Molekülart
	Streuung	λ_{max} (m μ)	$\log \epsilon_{\text{max}}$			
2,4,6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (III)	~ 1.7 7.20 9.63	246 241 233; 266; 384 233; 274; 396	4.08 4.10 4.18; 4.00; 3.92 4.18; 3.99; 3.84	3.88 3.91 3.92 3.84	0.0 4.4 8.4 11.8	Neutralmol. o Monoanion -- Dianion -- Trianion --
1-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (IV)	~ 1.8 7.11 10.32	251 246 231; 268; 388 254; 389	4.13 4.16 4.19; 4.07; 3.94 4.23; 3.98	3.86 3.95 3.94 3.87	0.0 4.5 8.7 12.5	o -- -- --
3-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (VII)	~ 1.9 7.52 10.20	246 242 234; (265)*; 387 232; 277; 403	4.12 4.18 4.20; (3.94); 3.90 4.23; 4.14; 3.89	3.87 3.96 3.90 3.89	0.0 5.0 8.9 12.5	o -- -- --

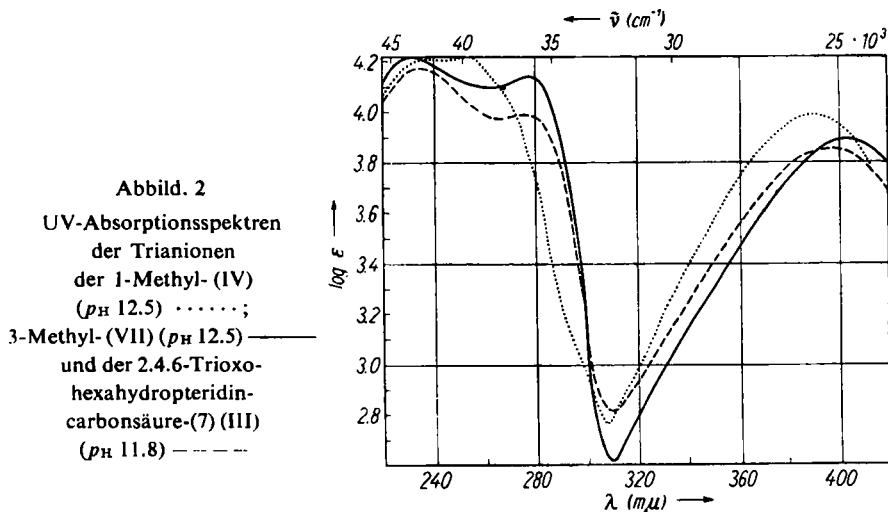
*) Schaller.

Diese Reaktion, die durch mehrstündiges Erhitzen der Pteridincarbonsäuren im Stickstoffstrom bei 250–300° verhältnismäßig glatt verlief, haben wir dann noch auf die Xanthopterincarbonsäure ausgedehnt. Entgegen der früheren Feststellung³⁾ ist es uns auch hier gelungen, eine CO₂-Abspaltung zu erreichen und so, in allerdings mäßiger Ausbeute, das Xanthopterin zu erhalten.



Abbild. 1
UV-Absorptionsspektren
der Neutrale Moleküle der
1-Methyl- (IV) (p_H 0.0) ·····;
3-Methyl- (VII) (p_H 0.0) ---
und der 2.4.6-Trioxo-
hexahydropteridin-
carbonsäure-(7) (III)
(p_H 0.0) ———
sowie des 2.4.6-Trioxo-
hexahydropteridins
(p_H 3.5) ·····.

Einen weiteren Beweis für die Zugehörigkeit der hier zur Diskussion stehenden Pteridinderivate zur 6-Hydroxyreihe bilden die UV-Absorptionsspektren, deren



Abbild. 2
UV-Absorptionsspektren
der Trianionen
der 1-Methyl- (IV)
(p_H 12.5) ·····;
3-Methyl- (VII) (p_H 12.5) ———
und der 2.4.6-Trioxo-
hexahydropteridin-
carbonsäure-(7) (III)
(p_H 11.8) ---

Kurvenverlauf und Maxima eine große Ähnlichkeit mit denjenigen der 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridine aufweisen, wobei besonders das breite Maximum im Bereich 360–390 m μ sowie das tiefe Minimum bei 300 m μ als charakteristisch angesprochen werden können (Tab. 2).

In den 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(7) ist die 6-Hydroxygruppe wahrscheinlich vollkommen lactamisiert, da der Übergang von den Neutralmolekülen zu den Monoanionen mit einer hypsochromen Verschiebung der langwelligsten Bande verbunden ist. Beim Vorliegen der Lactimkonfiguration müßte man nämlich in Analogie zu den isomeren 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäuren-(6)¹⁾ erwarten, daß durch die mögliche zusätzliche Ringstabilisierung durch Wasserstoffbrückenbindungen erst beim Übergang von den Mono- zu den Dianionen die Blauverschiebung auftritt.

Auf Grund der Ähnlichkeit der UV-Absorptionsspektren der Mono- und Dianionen sowie der nahezu übereinstimmenden Kurvenverläufe der Trianionen der 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) und ihres 3-Methyl-Derivates folgt die Ionisationsreihenfolge:

Carboxylgruppe, N-5-, N-1- und N-3-Atom.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-methylamid (I): Eine Suspension von 1.4 g 4.5-Diamino-uracil in 25ccm Wasser wird mit einer Lösung von 1.8 g 1.3-Dimethyl-alloxan in 25ccm Wasser 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die gelbe, nahezu klare Lösung wird dann mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach Abkühlen wird der gelbe Niederschlag gesammelt und aus Wasser umkristallisiert: 0.7 g gelbe Kristalle vom Schmp. $>330^{\circ}$ (Zers.).

$C_8H_7O_4N_5 \cdot H_2O$ (255.2) Ber. C 37.65 H 3.55 N 27.45 Gef. C 37.92 H 3.75 N 27.02

2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (III): 0.4 g I werden mit 20ccm 2n NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die klare orangerote Lösung wird danach mit halbkonz. Salzsäure bis pH 0–1 angesäuert, wobei sich ein gelbbrauner Niederschlag abscheidet. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird abgesaugt; Umkristallisieren aus wenig Wasser unter Zugabe von Aktivkohle liefert gelbe Kristalle, die sich beim Trocknen (110°) orangegelb färben. Die Analyse sowie die Bestimmung der p_K -Werte dieser Substanzen zeigten, daß nicht die freie Säure, sondern ihr Mononatriumsalz isoliert wurde. Ausb. 0.2 g vom Schmp. $>340^{\circ}$.

$NaC_7H_3O_5N_4 \cdot 2H_2O$ (282.2) Ber. C 29.78 H 2.48 N 19.85 $2H_2O$ 12.7

Gef. C 29.69 H 3.01 N 19.56 H_2O 12.4

Zur Darstellung der freien Carbonsäure werden 0.1 g des Natriumsalzes in wenig Wasser gelöst und in der Siedehitze mit halbkonz. Salzsäure angesäuert. Ein gelber Niederschlag scheidet sich ab, der nach Abkühlen abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wird: 0.06 g gelbes Kristallpulver vom Schmp. $>340^{\circ}$.

$C_7H_4O_5N_4 \cdot H_2O$ (242.2) Ber. C 34.72 H 2.50 N 23.14 Gef. C 34.30 H 2.76 N 23.02

1-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-methylamid (II): Die Suspension von 2.3 g 3-Methyl-4.5-diamino-uracil in 40ccm Wasser wird mit einer Lösung von 2.8 g 1.3-Dimethyl-alloxan in 40ccm Wasser 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion saugt man heiß von wenig Ungelöstem ab, behandelt das Filtrat mit Aktivkohle und läßt es in heiße 1n HCl eintropfen. Nach mehrstündigem Kühlen saugt man den gelben Niederschlag ab, behandelt ihn unter leichtem Erwärmen mit 40ccm $n/10$ NaOH, saugt das Ungelöste ab

und läßt das gelbe Filtrat in kochende 1 *n* H₂SO₄ eintropfen. Nach Abkühlen wird der gelbe Niederschlag gesammelt und bei 110° getrocknet. Ausb. 1.1 g vom Schmp. >340°.

C₉H₉O₄N₅ (251.2) Ber. C 43.03 H 3.61 N 27.88 Gef. C 43.00 H 3.76 N 27.69

1-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (IV): 1 g *IV* wird mit 20ccm 2 *n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung (bei nicht vollständig klarer Lösung vom Ungelösten absaugen!) mit Aktivkohle behandelt und dann mit halbkonz. Salzsäure stark angesäuert. Tags darauf wird der Niederschlag abgesaugt und aus wenig 1 *n* NaHCO₃ umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle des Dinatriumsalzes, die sich beim Trocknen (110°) orange färben. Ausb. 0.5 g vom Schmp. >340°.

Na₂C₈H₄O₅N₄·2H₂O (318.2) Ber. C 30.19 H 2.51 N 17.29 Gef. C 30.12 H 2.56 N 17.29

0.3 g des Dinatriumsalzes löst man in wenig Wasser und gibt in der Hitze tropfenweise konz. Salzsäure zu, bis sich die freie Säure als gelber Niederschlag abscheidet. Gelbe Kristalle (aus Wasser), die bei 255–257° unter Schäumen sintern, ab 270° wieder fest werden und sich ab 330° zersetzen. Ausb. 0.12 g.

C₈H₆O₅N₄·H₂O (256.2) Ber. C 37.50 H 3.15 N 21.87 Gef. C 37.28 H 3.41 N 21.75

3-Methyl-2-methylmercapto-4.6-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(7)-methylamid (V): Die Suspension von 1.8 g *1-Methyl-2-methylmercapto-4.5-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin* in 30ccm Wasser wird mit einer Lösung von 1.8 g *1.3-Dimethyl-alloxan* in 30ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Die heiße Lösung wird nach Behandlung mit Aktivkohle mit 2 *n* H₂SO₄ bis *p*_H 1 angesäuert. Einige Stunden später wird der Niederschlag abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert: 0.9 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. 290–291°.

C₁₀H₁₁O₃N₅S (281.3) Ber. C 42.71 H 3.94 N 24.90 Gef. C 42.71 H 3.79 N 24.92

3-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-methylamid (VI): 5 g *V* werden mit 250ccm 1 *n* H₂SO₄ 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach etwa 3 Stdn. hat sich der Niederschlag vollständig aufgelöst. Nach beendeter Reaktion wird mit Aktivkohle behandelt und 12 Stdn. im Eisschrank gekühlt. Der Niederschlag wird gesammelt und aus Wasser umkristallisiert: 2.4 g gelbe Nadeln vom Schmp. 318°.

C₉H₉O₄N₅ (251.2) Ber. C 43.06 H 3.61 N 27.88 Gef. C 43.26 H 3.45 N 28.02

3-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (VII): 2 g *VI* werden mit 25ccm 2 *n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Behandlung mit Aktivkohle wird mit 5 *n* HCl stark angesäuert und nach mehrstündigem Kühlen der Niederschlag abgesaugt. Zitronengelbe Kristalle (aus Wasser). Ausb. 1.2 g vom Schmp. >350°.

C₈H₆O₅N₄·2H₂O (274.2) Ber. C 35.04 H 3.68 N 20.44 Gef. C 34.79 H 3.71 N 20.61

Xanthopterincarbonsäure-methylamid: Eine Suspension von 2.9 g *2.4.5-Triamino-6-hydroxypyrimidin* in 350ccm Wasser wird mit einer Lösung von 3.7 g *1.3-Dimethyl-alloxan* in 50ccm Wasser 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, mit 50 g Kaliumcarbonat versetzt und heiß abgesaugt. Im Filtrat scheidet sich beim Abkühlen ein orangefarbener Niederschlag ab, der nach Abkühlen gesammelt und aus 1 *n* HCl umkristallisiert wird: 1.5 g orangefarbene Kristalle vom Schmp. >340°.

C₈H₈O₃N₆·H₂O (254.2) Ber. C 37.80 H 3.97 N 33.06 Gef. C 37.40 H 3.91 N 32.62

Xanthopterincarbonsäure: 2 g vorst. Verbindung werden in 30ccm 2 *n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle und läßt dann in 200ccm kochende 1 *n* HCl eintropfen. Der abgeschiedene Niederschlag wird mit 150ccm 5 *n* HCl zum Sieden erhitzt und vom Ungelösten durch Filtrieren durch eine Glasfilternutsche befreit. In das kochende Filtrat gibt man langsam 150ccm Wasser zu, wodurch sich ein orangegelber Niederschlag abscheidet,

der nach Abkühlen gesammelt und nach Waschen mit Wasser bei 110° getrocknet wird. Orangefarbene Kristalle. Ausb. 0.8 g vom Schmp. >340°.

$C_7H_5O_4N_5 \cdot H_2O$ (241.2) Ber. C 34.86 H 2.93 N 29.04 Gef. C 34.44 H 3.23 N 29.40

Xanthopterin: Man erhitzt 0.1 g *Xanthopterincarbonsäure* 7 Stdn. im Stickstoffstrom auf 300°, löst die braunrote Substanz in verd. Kalilauge in der Hitze und läßt die Lösung nach Behandlung mit Tierkohle heiß in 30ccm 1*n* Essigsäure eintropfen. Der ausgefallene braunrote Niederschlag wird nach Abkühlen abgesaugt und das gelbe Filtrat i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird zum Lösen der anorganischen Salze mit wenig Wasser behandelt und der ungelöste gelbe Niederschlag abgesaugt. Ausb. 0.02 g.

Die Substanz wurde durch Vergleich mit authent. Material auf papierchromatographischem Wege eindeutig als *Xanthopterin* identifiziert.

2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin: Man erhitzt 0.15 g *III* im Stickstoffstrom 6 Stdn. auf 270°, löst die braunen Kristalle in verd. Kalilauge, behandelt mit Aktivkohle und scheidet die Substanz nach Filtrieren durch Ansäuern als hellbraunen Niederschlag wieder ab. Ausb. 0.08 g. Die Identifizierung erfolgte durch papierchromatographischen Vergleich mit authent. Material.

3-Methyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin: Man erhitzt 0.1 g *VII* im Stickstoffstrom 5 Stdn. auf 250°, löst die braune Substanz in heißer verd. Lauge, behandelt mit Aktivkohle und fällt wieder mit Säure aus. 0.06 g hellbraune Kristalle.

Zur Identifizierung diente das Papierchromatogramm.

WOLFGANG PFLEIDERER

Pteridine, VI¹⁾

ÜBER 2.4.6.7-TETRAOXO-OKTAHYDROPTERIDINE

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

(Eingegangen am 3. Juli 1957)

Einige neue partiell- und vollmethylierte Tetrahydroxypteridine werden beschrieben und ihre Strukturen durch Vergleich der UV-Absorptionsspektren im Sinne von Tetraoxo-oktahydro-Derivaten wahrscheinlich gemacht. Die Ionisationsreihenfolge der H-Atome wird diskutiert.

Mit der Aufklärung der Struktur des Leukopterins²⁾, des farblosen Flügelpigments der Kohlweißlinge, gewannen die 6.7-Dihydroxy-pteridin-Derivate an Bedeutung. Wir haben daher verschiedene Methylderivate des 2.4.6.7-Tetraoxo-oktahydropteridins synthetisiert mit dem Ziel, die Strukturverhältnisse dieser Verbindungen zu klären. Richtungsweisend für die Darstellung der Produkte war dabei die mehrfach beschrie-

¹⁾ V. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2624 [1957], vorstehend.

²⁾ R. PURRMANN, Liebigs Ann. Chem. **544**, 182 [1940].