

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 eingengt. 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 Methyl-derivate des 2.4.6.7-Tetraoxo-oktahydropteridins synthetisiert mit dem Ziel, die Strukturverhältnisse dieser Verbindungen zu klären. Richtungweisend 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].

Tab. 1. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen

Substanz	n-Butanol/5n Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1-proz. NH_3 (2:1)		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. NH_4Cl					
	R_F	365 m μ	R_F	365 m μ	R_F	365 m μ	R_F	365 m μ				
2.4.6.7-Tetraoxo-oktahydropteridin	0.03	Bl	B	0.06	Bl	B	0.35	Bl	B	0.36	Bl	B
1-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	0.05	Bl	B	0.09	Bl	B	0.40	Bl	B	0.42	Bl	B
3-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	0.09	Bl	B	0.10	Bl	B	0.39	Bl	B	0.42	Bl	B
8-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	0.05	Gl	Bl	0.09	Gl	Bl	0.42	Gl	Bl	0.52	Gl	Gl
1.3-Dimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	0.14	Bl	Bl	0.26	Bl	B	0.51	Bl	B	0.55	Bl	B
1.3.8-Trimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	0.26	Gl	Gl	0.28	DB	—	0.77	Gr	Bl	0.82	Gl	Gl
1.3.5.8-Tetramethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	0.50	Dbr	Dbr	0.41	D	—	0.85	D	—	0.83	Dbr	D
1.3-Dimethyl-6.7-dimethoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin	0.78	B	B	0.76	B	B	0.62	Bl	B	0.67	Bl	B

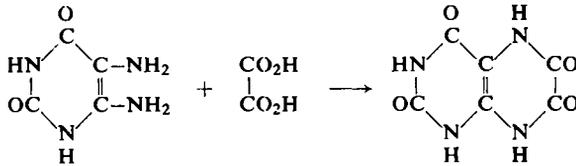
Vergleichssubstanz:
 1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin

Fluoreszenzfarben: B = blau; Bl = bläulich; Gl = gelblich; Gr = grau; Dbr = dunkelbraun; DB = dunkelblau; D = Absorption.

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pteridinen

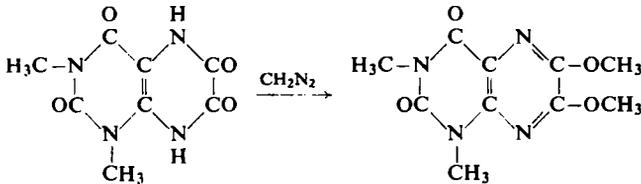
Substanz	pK -Werte in Wasser (20°C)		UV-Absorptionsspektren		pH -Wert	Molekularität
	Streuung		λ_{max} (m μ)	log ϵ_{max}		
1-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	3.49	± 0.03	292; 330	4.06; 3.98	1.0	Neutralmol. o
	9.60	± 0.05	236; 291; 335; 347 233; 287	4.20; 3.92; 4.14; 4.16 4.23; 3.82	6.5	Monosäure -- Dianion --
3-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	4.02	± 0.04	289; 327	3.98; 3.96	1.8	o
	9.57	± 0.05	228; 288; 331; 345 239; 290	4.23; 3.93; 4.12; 4.12 4.21; 3.92	6.8	--
8-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	4.36	± 0.06	294; 325	3.92; 3.84	1.8	o
	9.65	± 0.1	228; 300 226; 307	4.24; 4.10 4.18; 4.06	7.0	--
1.3-Dimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	3.63	± 0.03	292; 330	4.03; 3.98	1.0	o
	10.73	± 0.02	235; 289; 334; 348 234; 291	4.25; 3.92; 4.17; 4.19 4.30; 3.92	7.0	--
1.3.8-Trimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin	7.64	± 0.03	218; 304 273; 325	4.20; 4.08 4.07; 3.80	5.0	o
			220; 310	4.22; 4.05	10.0	--
1.3.5.8-Tetramethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin					5.0	o
1.3-Dimethyl-6.7-dimethoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin			221; 264; 331	4.25; 3.96; 4.05	5.0	o

bene Schmelzkondensationsreaktion²⁻⁶⁾ zwischen 4,5-Diamino-pyrimidinen und Oxalsäure.



Die Kondensationen, die wir, ausgehend von 1-Methyl-, 3-Methyl-, 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil und 5-Amino-4-methylamino-uracil durchführten, zeigten, daß ein einheitlicher Reaktionsablauf in Richtung auf die gewünschten Pteridinderivate gewährleistet ist, wenn man an Stelle der Salze die freien 4,5-Diamino-pyrimidin-Basen⁷⁾ einsetzt. Bei säureempfindlichen Basen, wie dem 5-Amino-4-methylamino- und dem 1,3-Dimethyl-4,5-bis-methylamino-uracil, empfiehlt es sich, die Oxalsäure durch ihren Diäthylester^{8,9)} zu ersetzen, da sonst infolge der Entstehung von Nebenprodukten nur mit geringen Ausbeuten an Pteridinen gerechnet werden kann bzw. die Pteridinbildung ganz ausbleibt.

Die Darstellung des 1,3-Dimethyl-6,7-dimethoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridins, das für die nachfolgenden Strukturuntersuchungen von Bedeutung war, gelang durch Diazomethanmethylierung des 1,3-Dimethyl-2,4,6,7-tetraoxo-oktahydropteridins¹⁰⁾ in ätherisch-methanolischer Lösung.



Die Festlegung der Struktur im Sinne einer Dimethoxyverbindung gründet sich dabei auf eine C,H,N-Elementaranalyse sowie eine Methoxylbestimmung. Die papierchromatographischen Untersuchungen dieser Verbindung, die in Analogie zu allen anderen hier erwähnten 2,4,6,7-Tetraoxo-oktahydropteridin-Derivaten in vier Lösungsmittelsystemen ausgeführt wurden, können ferner zur Sicherstellung der angegebenen Konstitution dienen, da sie die Einheitlichkeit der Substanz aufzeigen (Tab. 1).

Aus den sehr ähnlichen UV-Absorptionsspektren der Neutralkmoleküle (Tab. 2) (Abbild. 1) kann man folgern, daß die 2-, 4- und die 7-Hydroxygruppen in der Lactamkonfiguration vorliegen müssen, während die Frage nach der Natur der 6-Hydroxy-

³⁾ H. WIELAND, A. TARTTER und R. PURRMANN, Liebigs Ann. Chem. **545**, 209 [1940].

⁴⁾ R. PURRMANN, Liebigs Ann. Chem. **546**, 98 [1940].

⁵⁾ A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1620.

⁶⁾ A. ALBERT und D. J. BROWN, J. chem. Soc. [London] **1953**, 74.

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

⁸⁾ D. J. BROWN und S. F. MASON, J. chem. Soc. [London] **1956**, 3443.

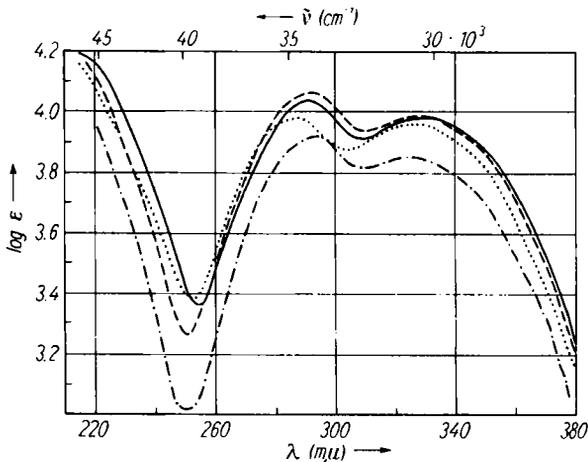
⁹⁾ A. ALBERT, J. H. LISTER und C. PEDERSEN, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4612.

¹⁰⁾ F. F. BLICKE und H. C. GODT jr., J. Amer. chem. Soc. **76**, 2798 [1954].

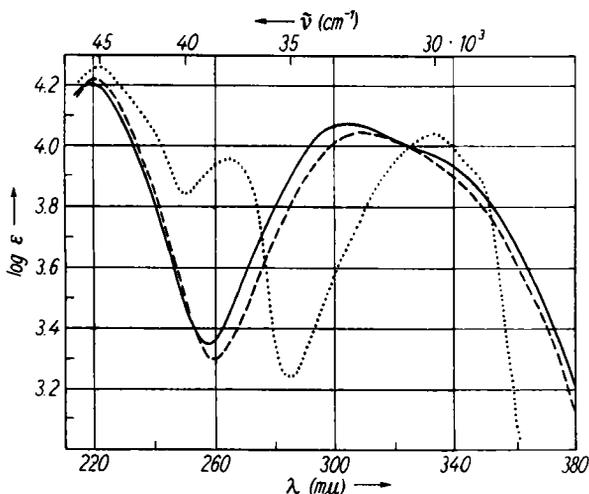
gruppe, infolge des Fehlens der *N*-5-Methyl-Derivate vorläufig auf Grund experimenteller Belege noch nicht eindeutig beantwortet werden kann. Wir glauben jedoch aus Analogiegründen zu den 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridinen postulieren zu können, daß in den 2.4.6.7-Tetraoxo-oktahydropteridinen auch die 6-Hydroxygruppe in der für cyclische Amide normalen Lactamgruppierung vorliegt.

Abbild. 1

UV-Absorptionsspektren der Neutrale Moleküle des 1.3-Dimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins (pH 1.0) ———; des 1-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins (pH 1.0) - - - -; des 3-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins (pH 1.8) ····· und des 8-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins (pH 1.8) · - - -



Ursprünglich hatten wir beabsichtigt, mit der Darstellung des 1.3.5.8-Tetramethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins eine vollständige Klärung der Strukturverhältnisse bei den 2.4.6.7-Tetraoxo-oktahydropteridinen herbeizuführen. Die UV-Ab-



Abbild. 2

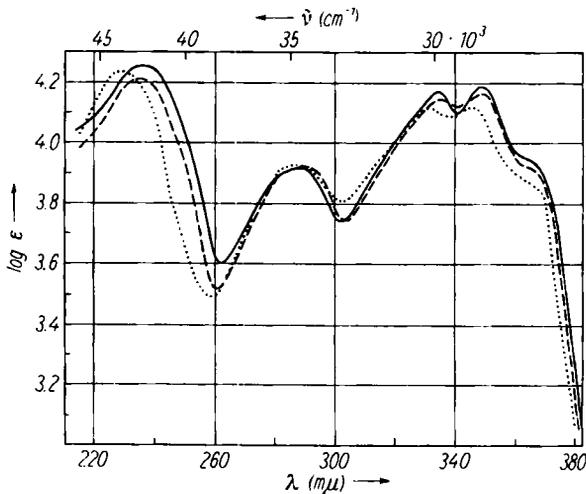
UV-Absorptionsspektren der Neutrale Moleküle des 1.3.8-Trimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins (pH 5.0) ———; des 1.3.5.8-Tetramethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins (pH 5.0) - - - - und des 1.3-Dimethyl-6.7-dimethoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridins (pH 5.0) ·····

sorptionsspektren dieser sowie der entsprechenden 1.3.8-Trimethyl-Verbindung (Abbild. 2) zeigten jedoch, daß Strukturfragen nicht immer durch Festlegung der H-Atome in Form von Methylderivaten gelöst werden können, da sterische Faktoren oft einen entscheidenden Einfluß haben. Auch die hypsochrome Verschiebung der

langwelligsten Bande im 1.3.8-Trimethyl- und 1.3.5.8-Tetramethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin muß als sterische Mesomeriehindernis gedeutet werden, die ihre Ursache in der nicht mehr vorhandenen planaren Atomanordnung haben dürfte.

Aus Abbild. 2 kann ferner entnommen werden, daß 6.7-Dihydroxy-2.4-dioxo-tetrahydro-Strukturen nicht diskutiert zu werden brauchen, da das 1.3-Dimethyl-6.7-dimethoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin einen grundlegend andersartigen Kurvenverlauf zeigt.

Über die Ionisationsreihenfolge der H-Atome im 2.4.6.7-Tetraoxo-oktahydropteridin lassen sich nähere Angaben machen, obwohl der Grundkörper dieser Reihe infolge seiner außergewöhnlichen Schwerlöslichkeit nicht zum Vergleich herangezogen werden kann. Der saure Charakter sowie die nahezu übereinstimmenden UV-Absorptionsspektren der am Pyrazinring nicht methylsubstituierten Monoanionen zeigen eindeutig, daß in erster Stufe das H-Atom am N-8 abdissoziiert. Die



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen des 1.3-Dimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins (p_H 7.0) ———; des 1-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins (p_H 6.5) - - - und des 3-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridins (p_H 6.8) ·····

ebenfalls ähnlichen Kurven der Dianionen geben kund, daß auch die zweitsauerste Stelle im Pyrazinteil lokalisiert sein muß. Wenn man nun noch die übereinstimmenden Ergebnisse vorstehender Mitteilungen in Bezug auf die Ionisationsreihenfolge im Pyrimidin-dion-(2.4)-Teil dieser Pterinderivate verwertet, so dürfte im 2.4.6.7-Tetraoxo-oktahydropteridin die Abdissoziation der H-Atome in der Reihenfolge N-8, N-5, N-1, N-3 vor sich gehen.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*1-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin*⁴⁾: 1 g *3-Methyl-4.5-diamino-uracil* und 7 g *Oxalsäure* werden in einer Reibschale innig vermischt und in einem Kolben mit Absaugrohr langsam im Metallbad auf 230° erhitzt. Nach Schmelzen bei 100–120° wird das Reaktionsgemisch ab 150° wieder fest. Jetzt wird der Kolben evakuiert und die Reaktion durch 2stdg. Erhitzen auf 230° zu Ende geführt. Man löst das Reaktionsprodukt in verd. Natronlauge, läßt die Lösung nach Behandlung mit Aktivkohle in kochende verd. Salzsäure eintropfen, sammelt den Niederschlag nach 12stdg. Stehenlassen und kristallisiert aus Wasser um: 0.8 g farblose Kristalle vom Schmp. >340°.

$C_7H_6O_4N_4$ (210.2) Ber. C 40.00 H 2.88 N 26.66 Gef. C 39.87 H 3.16 N 26.64

3-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin: Analog aus 1 g *1-Methyl-4.5-diamino-uracil* und 7 g *Oxalsäure* bei 230°. Infolge der Schwerlöslichkeit der Substanz wird aus sehr verd. Ammoniak und kochender verd. Salzsäure umgefällt: 0.8 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. >340°.

$C_7H_6O_4N_4$ (210.2) Ber. C 40.00 H 2.88 N 26.66 Gef. C 39.62 H 3.19 N 27.18

8-Methyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin: Analog aus 0.18 g *5-Amino-4-methylamino-uracil* und 1.5 g *Oxalsäure* bei 230°. Man nimmt das Reaktionsprodukt in verd. Ammoniak auf und läßt die Lösung nach Behandlung mit Aktivkohle in kochende verd. Schwefelsäure eintropfen: 0.12 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. >340°.

$C_7H_6O_4N_4 \cdot H_2O$ (228.2) Ber. C 36.85 H 3.53 N 24.56 Gef. C 36.92 H 3.36 N 24.36

1.3-Dimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin: Dargestellt nach der Vorschrift von F. F. BLICKE und H. C. GODT¹⁰⁾. Das Reaktionsprodukt wird aber nach Umkristallisation aus Wasser nur bei 110° getrocknet. Die Substanz enthält dann noch 1 Mol. Kristallwasser.

$C_8H_8O_4N_4 \cdot H_2O$ (242.2) Ber. N 23.14 Gef. N 23.38

1.3.8-Trimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin: 3 g *1.3-Dimethyl-5-amino-4-methylamino-uracil* werden mit 24ccm *Oxalsäure-diäthylester* 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Die anfänglich rote Lösung hellt sich nach Gelb auf. Gegen Ende der Reaktion scheidet sich in der Siedehitze ein Niederschlag ab. Man saugt heiß ab und zieht im Filtrat den Ester i. Vak. ab. Der Rückstand wird, mit viel Äthanol versetzt, 1 Tag im Eisschrank aufbewahrt. Der abgeschiedene Niederschlag (1 g) wird nach Absaugen zweimal aus Äthanol mit Tierkohle umkristallisiert: 0.5 g farblose Nadeln vom Schmp. 288–290°.

$C_9H_{10}O_4N_4$ (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 Gef. C 45.13 H 4.31 N 23.38

1.3.5.8-Tetramethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin: 1 g *1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracil*¹¹⁾ wird mit 8ccm *Oxalsäure-diäthylester* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 1 tägigem Stehenlassen haben sich 0.4 g Niederschlag abgeschieden, die zweimal aus wenig Wasser umkristallisiert werden. 0.1 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 268–270°.

$C_{10}H_{12}O_4N_4$ (252.2) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22 Gef. C 47.76 H 4.87 N 22.56

1.3-Dimethyl-6.7-dimethoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin: 1 g *1.3-Dimethyl-2.4.6.7-tetraoxo-oktahydropteridin* wird fein gepulvert in 100ccm absol. Methanol suspendiert und mit äther. *Diazomethan* bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Unter starker Stickstoffentwicklung tritt vollständige Auflösung ein. Anschließend engt man zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Äthanol unter Zugabe von Tierkohle um. Das so erhaltenen Produkt

¹¹⁾ Privatmitteilung von Dipl.-Chem. H. WIELAND, Techn. Hochschule Stuttgart.

(0.35 g) wird dann noch zweimal aus Wasser umkristallisiert: 0.15 g farblose Nadeln vom Schmp. 226°.

$C_{10}H_{12}O_4N_4$ (252.2) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22 OCH_3 24.60
Gef. C 47.66 H 4.85 N 21.98 OCH_3 24.10

Leukopterin: 2 g 2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin werden mit 10 g Oxalsäure in der Reibschale gut verrieben. Danach wird im Metallbad langsam auf 200° erhitzt und bei dieser Temperatur 3 Stdn. gehalten. Anschließend löst man das Reaktionsprodukt in verd. heißer Natronlauge, behandelt mit Aktivkohle und läßt das Filtrat in der Siedehitze langsam in 60ccm 4n HCl eintropfen. Man sammelt den Niederschlag, löst erneut in verd. Lauge und läßt nun in 200ccm kochende 2n HCl eintropfen. Nach Abkühlen wird abgesaugt und bei 110° getrocknet. Ausb. 1.8 g vom Schmp. > 350°.

$C_6H_5O_3N_5 \cdot 1/2 H_2O$ (204.1) Ber. C 35.37 H 2.96 N 34.37 $1/2 H_2O$ 4.69
Gef. C 35.21 H 3.08 N 34.68 H_2O 4.40*)

*) Zur Kristallwasserbestimmung wird die Substanz 7 Tage i. Vak. über P_2O_5 bei 180° getrocknet.

$C_6H_5O_3N_5$ (195.1) Ber. C 36.93 H 2.58 N 35.89 Gef. C 36.50 H 2.61 N 36.10

RICHARD NEU

5-[INDOLYL-(3)-METHYLEN]-RHODANIN UND DIE DREI ISOMEREN 5-[PYRIDYL-(2, 3 BZW. 4)-METHYLEN]-RHODANINE SOWIE IHR VERHALTEN ALS ORGANISCHE REAGENZIEN

Aus dem Chemischen Forschungslaboratorium der Fa. Dr. Willmar Schwabe,
G. m. b. H., Karlsruhe

(Eingegangen am 7. August 1957)

5-[Indolyl-(3)-metylen]-rhodanin aus Indol-aldehyd-(3) und 4-Oxo-2-thion-thiazolidin ermöglicht die Unterscheidung von Kupfer(I)-, von Kupfer(II)- bzw. von Quecksilber(I)- und von Quecksilber(II)-Verbindungen. Ferner kann mit dem Rhodanin der Mikrogramm-Nachweis von Edelmetallen geführt werden. Im Vergleich zum 5-[p-Dimethylamino-benzyliden]-rhodanin weist das Indolyl-methylen-Derivat analytisch verwertbare Unterschiede auf. — Die drei isomeren 5-[Pyridyl-(2, 3 bzw. 4)-metylen]-rhodanine zeigen eine unterschiedliche Nachweisgrenze für Ag^{69} , Hg^{269} und Cu^{29} .

A. 5-[INDOLYL-(3)-METHYLEN]-RHODANIN (I)

Das bei der Tryptophansynthese aus Indol-aldehyd-(3) und 4-Oxo-2-thion-thiazolidin (Rhodanin) als Zwischenprodukt entstehende 5-[Indolyl-(3)-metylen]-rhodanin (I)¹⁾ wurde auf seine Verwendbarkeit als organisches Reagenz geprüft, um festzu-

¹⁾ C. GRÄNACHER und Mitarbb., Helv. chim. Acta 6, 458 [1923]; vgl. L. F. FIESER und M. FIESER, Lehrbuch der organ. Chemie, 1. Aufl., S. 482, Verlag Chemie Weinheim, 1954.