

WOLFGANG PFLEIDERER

Pteridine, VIII¹⁾

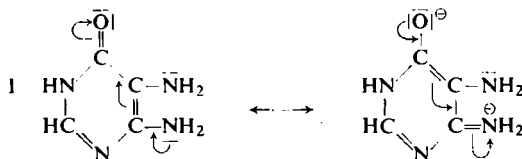
Über 4.6- und 4.7-Dihydroxy-pteridine

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

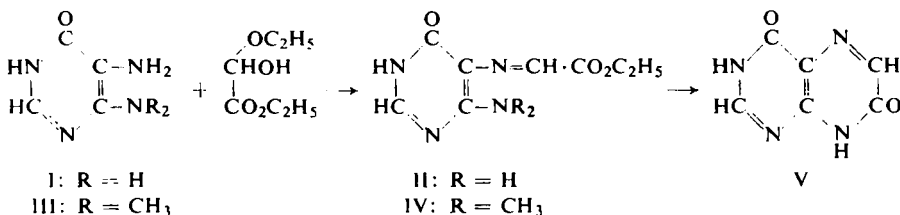
(Eingegangen am 25. Juli 1959)

Eine vereinfachte Darstellungsmethode des 4.7-Dihydroxy-pteridins wird beschrieben. Das 4.5-Diamino-6-oxo-dihydropyrimidin und sein 1-Methyl-derivat zeigen bei Pteridinsynthesen mit Glyoxylsäureäthylester-halbacetal und Mesoxalsäure ein den allgemein gültigen Orientierungsregeln entgegengesetztes Verhalten.

In früheren Mitteilungen²⁻⁵⁾ dieser Reihe haben wir gezeigt, daß sich die 4.5-Diamino-uracilderivate bei den Synthesen der entsprechenden 6- und 7-Hydroxy-pteridine allgemein gültigen Orientierungsregeln^{6,7)} unterordnen, d. h., daß in neutralem und schwach saurem Medium die Bildung der 7-Hydroxy- und in stark saurer Lösung die der 6-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridine bevorzugt ist. Betrachtet man nun das 4.5-Diamino-6-oxo-dihydropyrimidin (I) unter denselben Gesichtspunkten wie die 4.5-Diamino-uracilderivate²⁾,



so überrascht, daß I trotz der analogen Mesomerieverhältnisse bei Kondensationen mit Glyoxylsäureäthylester-halbacetal im p_H -Bereich 7, 6, 5 und 0 ausschließlich das 4.6-Dihydroxy-pteridin⁸⁾ liefert.



¹⁾ VII. Mitt.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **91**, 1671 [1958].

²⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2588 [1957].

³⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2604 [1957].

⁴⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2617 [1957].

⁵⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2624 [1957].

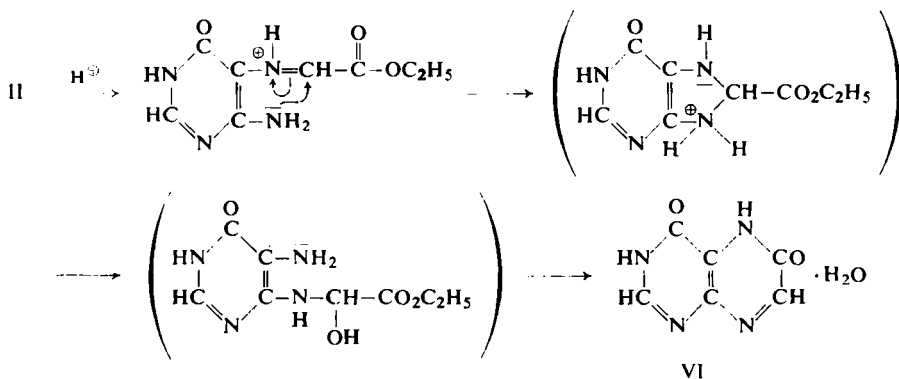
⁶⁾ R. PURRMANN, Liebigs Ann. Chem. **548**, 284 [1941].

⁷⁾ G. B. ELION, G. H. HITCHINGS und P. B. RUSSELL, J. Amer. chem. Soc. **72**, 78 [1950].

⁸⁾ A. ALBERT u. D. J. BROWN, J. chem. Soc. [London] **1953**, 74.

Da es bisher nicht möglich war, auf diesem Wege das isomere 4.7-Dihydroxy-pteridin V zu erhalten, haben wir versucht, Licht auf dieses anomale Reaktionsverhalten zu werfen. Versetzt man I mit Glyoxylsäureäthylester-halbacetal bei Raumtemperatur, so bildet sich in Analogie zu unseren früheren Beobachtungen²⁾ sofort eine schwerlösliche Schiffsche Base.

Diese Verbindung dürfte die Konstitution II besitzen, da einmal das 5-Amino-4-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin (III) in gleicher Weise reagiert und zum anderen II beim Kochen mit 1 *n* NaHCO₃ bzw. Alkoholatlösung in glatter Reaktion das 4.7-Dihydroxy-pteridin (V) liefert. Auf direktem Wege, ohne die Isolierung von II, ist uns die Darstellung von V unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nicht gelungen, wobei selbst die Kondensation von I mit Glyoxylester-halbacetal in Hydrogencarbonatlösung zum isomeren 4.6-Dihydroxy-pteridin (VI) führte. Dieses Verhalten wird verständlicher, wenn man sich vor Augen hält, daß sich aus 4-Amino-6-oxo-dihydro-pyrimidin-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (II) schon in schwach saurem Medium ausschließlich VI bildet.



Diese Reaktion schließt unserer Ansicht nach keine Rückspaltung der Schiffschen Base II in die Ausgangskomponenten ein, sondern besteht vielmehr in einer Umlagerung nach obigem Schema. Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, daß unter gleichen Versuchsbedingungen VI in essigsaurer Lösung bedeutend schneller aus II als durch Kondensation von I mit Glyoxylesterhalbacetal entsteht. Eine Umwandlung von V in VI, wie sie von A. ALBERT⁹⁾ beim 7-Hydroxy-pteridin festgestellt wurde, schied in unserem Falle als weitere Möglichkeit ebenfalls aus, da sich V gegen verd. Säure als stabil erwies.

Gleiches chemisches Verhalten wie I zeigte auch das 1-Methyl-4.5-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin (VII) gegenüber Glyoxylesterhalbacetal, denn die einstufigen Kondensationen führten immer zum 3-Methyl-6-hydroxy-4-oxo-dihydropteridin (VIII), während aus der Schiffschen Base IX durch Cyclisierung mittels Alkoholats wieder das 7-Hydroxy-Isomere (X) erhalten werden konnte.

Entgegen den Erwartungen brachten auch die Umsetzungen von I bzw. VII mit dem Dinatriumsalz der Mesoxalsäure überraschende Ergebnisse. In beiden Fällen

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1955, 2690.

Tab. 1. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen

Substanz	n-Butanol/5 <i>n</i> Essigsäure (2:1)		Propanol/1-proz. NH_3 (2:1)		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. NH_4Cl	
	R_F	254 m μ 365 m μ	R_F	254 m μ 365 m μ	R_F	254 m μ 365 m μ	R_F	254 m μ 365 m μ
4,6-Dihydroxy-pteridin (VI)	0.21	BG	BG	BG	BG	BG	0.54	BG BG
4,7-Dihydroxy-pteridin (V)	0.09	DB	B	B	DB	B	0.53	B B
3-Methyl-6-hydroxy-4-oxo-dihydropteridin (VIII)	0.45	B	B	BG	B	B	0.70	B B
3-Methyl-7-hydroxy-4-oxo-dihydropteridin (X)	0.31	DB	B	DB	DB	B	0.70	DB B
4,7-Dihydroxy-pteridin-carbonsäure-(6)	0.02	DB	DB	B	DB	B	0.65	DB B
4,6-Dihydroxy-pteridin-carbonsäure-(7) (XI)	0.02	G	G	G	G	G	0.65	GL GL
3-Methyl-6-hydroxy-4-oxo-dihydro-pteridin-carbonsäure-(7) (XII)	0.07	G	G	G	GL	G	0.73	GL GL
Vergleichssubstanz:								
1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	0.70	B	B	B	B	B	0.60	B B

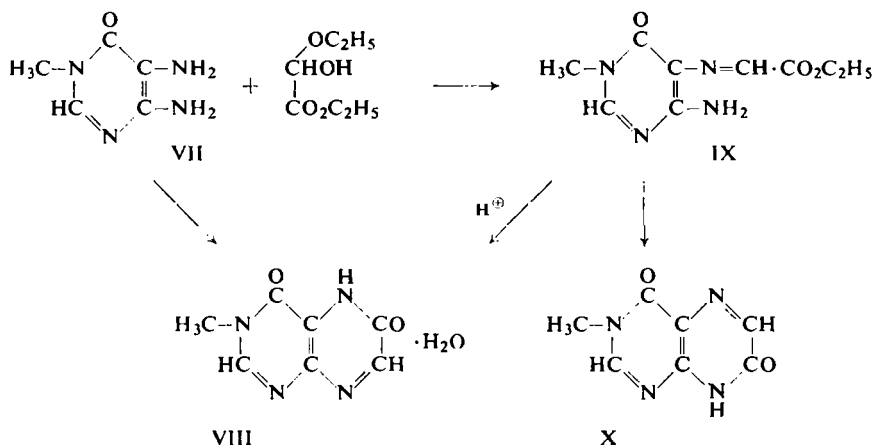
Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Gl. Beim Auswerten mit UV-Licht $\lambda = 254 \text{ m}\mu$ und $\lambda = 365 \text{ m}\mu$ treten folgende Fluoreszenzfarben auf:
 B = blau; DB = dunkelblau; BG = blaugrau; G = gelb und GL = gelblich

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pteridinen

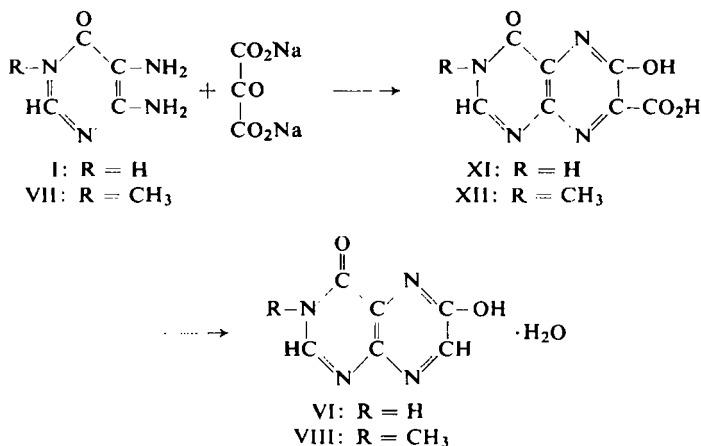
Substanz	pK in Wasser (20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren λ_{\max} (m μ)	$\log \epsilon_{\max}$	pH	Molekülart
4,6-Dihydroxy-pteridin (VI) ^{a)}	6.08 \pm 0.02 9.73 \pm 0.04	270; 356 241; 280; 359 254; 367	4.02; 3.38 3.88; 4.03; 3.83 4.18; 3.84	4.0 7.9 13.0	Neutalmolekül Monoanion Dianion
3-Methyl-6-hydroxy-4-oxo-dihydropteridin (VIII)	6.26 ^{b)} \pm 0.03	223; 268; 355 245; 284; 357	4.23; 4.18; 3.47 3.98; 4.06; 3.81	4.0 8.5	Neutalmolekül Monoanion
4,7-Dihydroxy-pteridin (V) ^{a)}	6.08 \pm 0.02 9.62 \pm 0.03	285; 328 227; 289; 326 231; 329	3.82; 3.94 4.38; 3.79; 3.95 4.41; 4.00	4.0 7.9 13.0	Neutalmolekül Monoanion Dianion
3-Methyl-7-hydroxy-4-oxo-dihydropteridin (X)	6.19 \pm 0.03	285; 328 230; 280; 327	3.74; 3.98 4.41; 3.71; 3.97	4.0 8.5	Neutalmolekül Monoanion
4,6-Dihydroxy-pteridin-carbonsäure-(7) (XI)	2.3 \pm 0.1 6.6 \pm 0.05 9.85 \pm 0.05	270; 365 219; 266; 359 239; 283; 361	3.97; 3.55 4.00; 3.95; 3.67 4.04; 3.99; 3.88	0.0 4.4 8.2	Neutalmolekül Monoanion Dianion
3-Methyl-6-hydroxy-4-oxo-dihydropteridin-carbonsäure-(7) (XII)	2.4 \pm 0.1 6.75 \pm 0.05	256; 370 264; 370 223; 257; 357 242; 288; 362	4.19; 3.86 4.03; 3.53 4.10; 4.06; 3.68 4.00; 3.92; 3.80	12.0 0.0 4.6 10.0	Neutalmolekül Monoanion Dianion

a) Werte von ALBERT und BROWN⁸⁾ b) Rücktitration; Substanz zeigt Hysteresisschleife bei der Titration.

resultierten nämlich nicht die entsprechenden 7-Hydroxy-pteridin-carbonsäuren-(6)⁴⁾, sondern es wurden vielmehr als einzige Reaktionsprodukte die isomeren 6-Hydroxy-



pteridin-carbonsäuren-(7) isoliert, deren Einheitlichkeit durch papierchromatographische Untersuchungen sowie durch Decarboxylierung gesichert wurde.



Zur weiteren Charakterisierung dieser unschmelzbaren Verbindungen haben wir neben den R_F -Werten noch die p_K -Werte bestimmt sowie die darauf basierenden UV-Absorptionsspektren der Neutalmoleküle und der reinen Ionen aufgenommen (Tab. 2).

Die in Tab. 2 zusammengefaßten physikalischen Konstanten können darüberhinaus auch zu Aussagen in Bezug auf die Dissoziationsreihenfolge der aciden H-Atome in obigen Polyhydroxypteridinen herangezogen werden. Die nahezu gleichen p_K -Werte sowie die große Ähnlichkeit der UV-Absorptionsspektren der Monoanionen von VI und VIII bzw. V und X beweisen nämlich, daß auch in den Hydroxypteridinen dieser Reihe die beweglichen H-Atome des Pyrazinteiles acider sind als die des anellierten

Pyrimidinrings. Die Spektrenvergleiche der reinen Ionen der 4,6-Dihydroxy-pteridin-carbonsäure-(7) (XI) und seines 3-Methylderivats (XII) lassen in gleicher Weise erkennen, daß nach der Carboxylgruppe in zweiter Stufe das H-Atom der 6-Hydroxygruppe abdissoziieren wird.

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK sowie dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danke ich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Amino-6-oxo-dihydropyrimidin-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (II): Die Lösung von 2.5 g *4,5-Diamino-6-oxo-dihydropyrimidin*¹⁰⁾ (I) in 40 ccm Wasser wird bei Raumtemperatur mit 3 g *Glyoxylsäureäthylester-halbacetal* versetzt. Nach kurzem Schütteln scheidet sich ein dicker Niederschlag ab, der nach mehreren Stunden abgesaugt wird. Man kristallisiert aus Methanol um und trocknet im Vak.-Exsikkator. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 196° (Zusammensintern), Ausb. 2.8 g.

$C_8H_{10}N_4O_3 \cdot H_2O$ (228.2) Ber. C 42.10 H 5.30 N 24.55 Gef. C 42.01 H 5.29 N 24.59

5-Nitro-4-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin: Die Lösung von 9 g *4,6-Dichlor-5-nitropyrimidin*¹¹⁾ in 75 ccm Äther wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 4.5 g *Dimethylamin* in 40 ccm Methanol versetzt. Man rührt weitere 30 Min., saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Hellgelbe Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 216–217°, Ausb. 2 g.

$C_6H_8N_4O_3$ (184.2) Ber. C 39.13 H 4.38 N 30.43 Gef. C 39.32 H 4.38 N 30.64

5-Amino-4-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin (III): 1.8 g vorst. Verbindung werden in 250 ccm Äthanol in der Wärme gelöst und nach Zugabe von 10 g Raney-Nickel bei 40° hydriert. Nach Aufnahme der theor. Menge H_2 wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingengt. Hellbräunliche Kristalle (aus wenig Äthanol/Äther), Schmp. 162–163°. Ausb. 0.8 g.

$C_6H_{10}N_4O$ (154.2) Ber. C 46.74 H 6.54 N 36.34 Gef. C 46.65 H 6.23 N 36.12

4-Dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (IV): Versetzt man eine Lösung von 0.5 g *III* in 10 ccm Wasser mit 0.5 g *Glyoxylsäureäthylester-halbacetal*, so scheidet sich sofort ein Niederschlag ab, der nach Absaugen aus Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 202–203°, Ausb. 0.4 g.

$C_{10}H_{14}N_4O_3$ (238.2) Ber. C 50.42 H 5.92 N 23.52 Gef. C 50.55 H 5.97 N 23.40

4,7-Dihydroxy-pteridin (V)

a) Man kocht 1 g *II* mit 30 ccm 0.5 n $NaHCO_3$ 15 Min. unter Rückfluß, versetzt die hellgelbe Lösung mit wenig Tierkohle, filtriert heiß und säuert mit Essigsäure an. Nach mehrstündigem Kühlen werden die abgeschiedenen Kristalle gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. > 350°, Ausb. 0.5 g.

b) Man löst 0.5 g Natrium in 25 ccm absol. Methanol, gibt 0.5 g *II* zu und kocht 10 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Das abgeschiedene Natriumsalz von V wird abgesaugt (0.5 g), in 30 ccm Wasser gelöst und durch Ansäuern mit Essigsäure in der Hitze die freie Verbindung zur Abscheidung gebracht. Nach mehreren Stunden wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.3 g.

¹⁰⁾ A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] 1951, 482.

¹¹⁾ W. R. BOON, W. G. M. JONES und G. R. RAMAGE, J. chem. Soc. [London] 1951, 96.

4.6-Dihydroxy-pteridin (VI)

a) 0.6 g *I* werden mit 0.7 g *Glyoxylsäureäthylester-halbacetal* in 14 ccm Wasser und 1 ccm Eisessig 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Erwärmen tritt klare Lösung ein, und schon nach etwa 2 Min. beginnt die Abscheidung des Niederschlages. Nach Abkühlen wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. $> 350^{\circ}$, Ausb. 0.75 g.

b) 0.5 g *II* werden in einem Gemisch von 14 ccm Wasser und 1 ccm Eisessig 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Aus der hierbei erhaltenen Lösung scheidet sich nach etwa 1 Min. ein Niederschlag ab, der kalt abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 0.38 g.

c) 1.25 g *I* werden in 25 ccm 1 *n* NaHCO_3 mit 1.5 g *Glyoxylsäureäthylester-halbacetal* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wird in der Siedehitze mit Tierkohle versetzt und heiß filtriert. Die beim Abkühlen sich abscheidenden Nadeln des Natriumsalzes von *I'* werden abgesaugt, mit wenig Eiswasser und Äthanol gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 0.6 g.

$\text{NaC}_6\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (204.1) Ber. C 35.30 H 2.46 N 27.45 Gef. C 35.09 H 2.69 N 27.59

Man löst 0.5 g Natriumsalz in 20 ccm kochendem Wasser und versetzt in der Siedehitze mit Essigsäure. Nach Abkühlen wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.4 g.

d) 0.4 g *XI* werden im Stickstoffstrom 2 Stdn. auf 250° erhitzt. Das braune Kristallpulver wird in 20 ccm heißer verd. Natronlauge gelöst, die Lösung mit Tierkohle behandelt und nach Filtrieren mit Essigsäure versetzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.15 g.

1-Methyl-4,5-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin (VII): 2 g *1-Methyl-4,5-diamino-2-methylmercapto-6-oxo-dihydropyrimidin*¹²⁾ werden zur Entschwefelung mit 20 g Raney-Nickel in 50 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus wenig Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle werden durch Vakuumsublimation erhalten. Schmp. 195° , Ausb. 0.7 g.

$\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ (140.2) Ber. C 42.85 H 5.75 N 39.98 Gef. C 43.03 H 5.71 N 40.12

1-Methyl-4-amino-6-oxo-dihydropyrimidin-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (IX): Die Lösung von 1.6 g *VII* in 30 ccm Wasser wird bei Raumtemperatur mit 1.5 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt. Nach Reiben tritt sofort Niederschlagsbildung ein. Man kühlt kurze Zeit, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol/Petroläther um. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 179° , die ab 185° wieder fest werden. Ausb. 0.9 g.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (224.2) Ber. C 48.21 H 5.39 N 24.99 Gef. C 48.56 H 5.26 N 25.09

3-Methyl-6-hydroxy-4-oxo-dihydropteridin (VIII)

a) 0.5 g *IX* werden mit 10 ccm Wasser und 0.5 ccm Eisessig 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wird in der Siedehitze mit wenig Tierkohle versetzt, filtriert und über Nacht im Eisschrank gekühlt. Die abgeschiedenen Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert. Gelbliche Kristalle, Schmp. $> 340^{\circ}$, Ausb. 0.3 g.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (196.2) Ber. C 42.86 H 4.11 N 28.56 Gef. C 43.15 H 3.96 N 28.62

b) 0.2 g *XII* werden im Stickstoffstrom 2 Stdn. auf 260° erhitzt. Der braune Rückstand wird aus Wasser mit Tierkohle umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle, die auf papierchromatographischem Wege identifiziert wurden. Ausb. 0.08 g.

3-Methyl-7-hydroxy-4-oxo-dihydropteridin (X): 1 g Natrium wird in 50 ccm absol. Methanol gelöst und nach Zugabe von 0.9 g *IX* 15 Min. auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Aus der klaren Lösung scheiden sich nach Versetzen mit 30 ccm Wasser und 5 ccm Eisessig farb-

¹²⁾ C. O. JOHNS und B. M. HENDRIX, J. biol. Chemistry 20, 159 [1915].

lose Kristalle ab. Nach mehrstündigem Kühlen wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. $> 340^{\circ}$, Ausb. 0.4 g.

$C_7H_6N_4O_2$ (178.2) Ber. C 47.19 H 3.39 N 31.45 Gef. C 46.97 H 3.50 N 31.49

4.6-Dihydroxy-pteridin-carbonsäure-(7) (XI): 5 g I werden mit 7.5 g Dinatriumsalz der Mesoxalsäure in 90 ccm Wasser und 10 ccm Eisessig 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt (6 g). Das Natriumsalz wird mit 100 ccm 1 n H_2SO_4 10 Min. unter Rückfluß gekocht, mit Tierkohle versetzt, heiß filtriert und die Lösung danach im Eisschrank gekühlt. Die gelblichen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und dann im Vakuumexsikkator über konz. Schwefelsäure getrocknet. Schmp. $> 350^{\circ}$, Ausb. 4.5 g.

$C_7H_4N_4O_4 \cdot H_2O$ (226.2) Ber. C 37.17 H 2.67 N 24.78 Gef. C 37.14 H 2.79 N 24.66

Die wasserfreie Säure erhält man aus dem Monohydrat durch 12 stdg. Trocknen bei 105° oder durch 5 Min. langes Kochen in der 50fachen Menge Eisessig. Gelbes Kristallpulver.

$C_7H_4N_4O_4$ (208.1) Ber. C 40.39 H 1.94 N 26.92 Gef. C 40.53 H 2.44 N 26.94

3-Methyl-6-hydroxy-4-oxo-dihydropteridin-carbonsäure-(7) (XII): 0.85 g VII werden mit 0.9 g Dinatriumsalz der Mesoxalsäure in 20 ccm Wasser und 5 ccm Essigsäure 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Man saugt von wenig Ungelöstem heiß ab und säuert das Filtrat mit 5 n HCl stark an. Der Niederschlag wird nach mehrstündigem Kühlen im Eisschrank abgesaugt, aus Wasser mit Tierkohle umkristallisiert und im Vakuumexsikkator getrocknet. Glitzernde gelbliche Kristalle vom Schmp. $> 340^{\circ}$, Ausb. 0.6 g.

$C_8H_6N_4O_4 \cdot 2H_2O$ (258.2) Ber. C 37.21 H 3.90 N 21.70 Gef. C 37.22 H 4.12 N 21.73

Durch 12 stdg. Trocknen bei 110° wird die Verbindung wasserfrei.

$C_8H_6N_4O_4$ (222.2) Ber. C 43.25 H 2.72 N 25.22 Gef. C 43.50 H 3.01 N 25.37
