

*5-Äthyl-4-phenyl-pyrimidin*: Aus 29.6 g (30 ccm) (0.2 Mol) *Butyrophenon*, 58 g (0.4 Mol) *Tris-formamino-methan*, 30 ccm Formamid und ca. 1.5 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 10 stdg. Erhitzen bei 160°, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 9.5 g (26% d. Th.), Sdp.<sub>13</sub> 161–162°,  $n_D^{20}$  1.5861.

$C_{12}H_{12}N_2$  (184.2) Ber. C 78.23 H 6.57 N 15.21 Gef. C 78.09 H 6.48 N 15.50

*Pikrat*: Schmp. 118.5–119° (aus Methanol).

$C_{12}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (413.3) Ber. N 16.94 Gef. N 16.87

*Pyrimidin*: Aus 13.3 g (13.4 ccm) *Paraldehyd* (~0.3 Mol Acetaldehyd), 43.5 g (0.3 Mol) *Tris-formamino-methan*, 25 ccm Formamid und ca. 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 11 stdg. Erhitzen auf 150° im Schüttelautoklaven, wie vorstehend beschrieben. Ausb. ca. 2 g (ca. 8% d. Th.), Sdp.<sub>750</sub> 123–125° (Lit.<sup>4</sup>): 122–125°,  $n_D^{20}$  1.4951.

*5-Methyl-pyrimidin*: Aus 23.6 g (29.2 ccm) (0.4 Mol) *Propionaldehyd*, 58 g (0.4 Mol) *Tris-formamino-methan*, 40 ccm Formamid und ca. 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 9 stdg. Erhitzen bei 155° im Schüttelautoklaven, wie bei der Darstellung von 4.5-Tetramethyl-pyrimidin beschrieben, jedoch durch 12 stdg. Extraktionszeit. Ausb. ca. 3 g (ca. 8% d. Th.), Sdp.<sub>750</sub> 154°,  $n_D^{20}$  1.4939, Schmp. 29–30° (Lit.<sup>5</sup>): Sdp.<sub>733</sub> 153–153.9°, Schmp. 32°.

*Pikrat*: Schmp. 140–142°.

## WOLFGANG PFLEIDERER und GOTTHARD NÜBEL

### Pteridine, IX<sup>1)</sup>

### Synthese des 8-Ribityl-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydro- und 8-Ribityl-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridins

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

(Eingegangen am 10. Februar 1960)

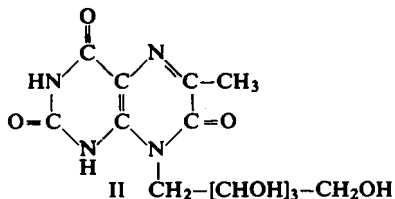
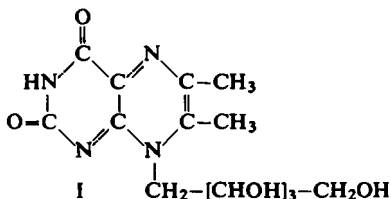
Die Synthese der natürlichen Pteridinderivate 8-Ribityl-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydro- und 8-Ribityl-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin wird beschrieben. An Hand von Modellsubstanzen werden die UV-Absorptionsspektren dieser Verbindungen diskutiert.

Obwohl sehr zahlreiche Untersuchungen<sup>2)</sup> die Aufklärung des Mechanismus der Biosynthese des Riboflavins zum Inhalt haben, ist ihr genauer Verlauf auch heute

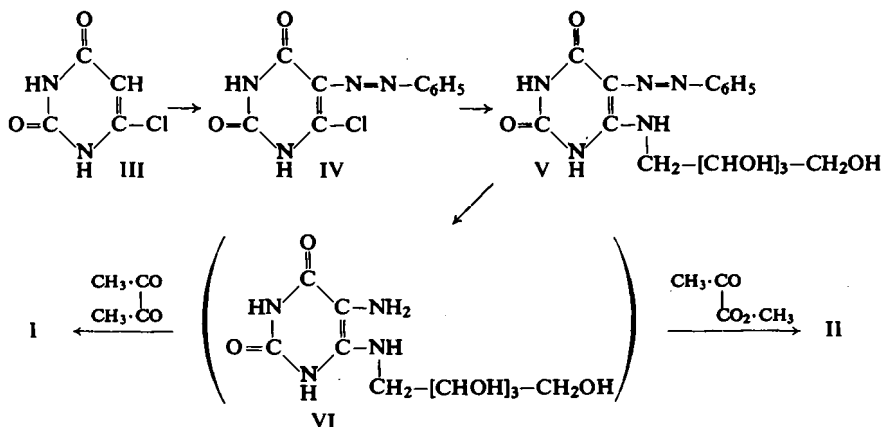
<sup>1)</sup> VIII. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **92**, 3190 [1959].

<sup>2)</sup> J. A. MACLAREN, J. Bacteriol. **63**, 233 [1952]; L. KLUNGSØYR, Acta chem. scand. **8**, 723, 1292 [1954]; W. S. McNUTT, J. biol. Chemistry **210**, 511 [1954]; G. W. E. PLAUT, ebenda **208**, 513 [1954]; G. W. E. PLAUT, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5801 [1954]; J. biol. Chemistry **211**, 111 [1954]; T. W. GOODWIN und S. PENDLINGTON, Biochem. J. **57**, 631 [1954]; E. G. BROWN, T. W. GOODWIN und S. PENDLINGTON, ebenda **61**, 37 [1955]; G. W. E. PLAUT und P. L. BROBERG, J. biol. Chemistry **219**, 131 [1956]; G. W. E. PLAUT, Symposium on Vitamin Metabolism, National Vitamin Foundation, New York, 1956, 20; W. S. McNUTT, J. biol. Chemistry **219**, 356 [1956].

noch ein ungelöstes Problem. Die Isolierung von zwei neuen Pteridinderivaten aus *Eremothecium ashbyii*<sup>3-5)</sup> bzw. *Ashbya gossypii*<sup>6,7)</sup> sowie ihre Strukturaufklärung als 8-Ribityl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydro- (I)<sup>8)</sup> und 8-Ribityl-6-methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin<sup>9)</sup> (II) durch MASUDA führte insofern einen Schritt weiter, als nun gezeigt werden konnte, daß I mit großer Wahrscheinlichkeit ein Zwischenprodukt<sup>7,10,11)</sup> bei der Biosynthese des Riboflavins darstellt, während II<sup>12)</sup> in den Reaktionsablauf nicht entscheidend eingreift.



Die biologische Bedeutung der Pteridine I und II veranlaßte uns nun, sie im Rahmen unserer synthetischen Arbeiten<sup>13)</sup> auf dem Pteridingebiet durch eine glatt verlaufende Synthese leicht zugänglich zu machen. Als Ausgangsprodukt dieser Untersuchungen wählten wir das 4-Chlor-uracil (III)<sup>14)</sup>, das im ersten Schritt in das 4-Chlor-5-benzol-



3) T. MASUDA, Pharm. Bull. Japan 4, 71 [1956].

4) T. MASUDA, Pharm. Bull. Japan 4, 72 [1956].

5) T. MASUDA, T. KISHI und M. ASAI, Pharm. Bull. Japan 5, 598 [1957].

6) G. W. E. PLAUT und G. F. MALEY, Arch. Biochem. Biophysics 80, 219 [1959].

7) G. F. MALEY und G. W. E. PLAUT, J. biol. Chemistry 234, 641 [1959].

8) T. MASUDA, Pharm. Bull. Japan 5, 375 [1957].

9) T. MASUDA, T. KISHI und M. ASAI, Chem. Pharm. Bull. Japan 6, 291 [1958].

10) T. MASUDA, Pharm. Bull. Japan 5, 136 [1957]; S. KUWADA, T. MASUDA, T. KISHI und M. ASAI, J. Vitaminology 4, 217 [1958]; H. KATAGIRI, K. IMAI, I. TAKEDA und H. YAMADA, Vitamins 12, 480 [1957].

11) T. KISHI, M. ASAI, T. MASUDA und S. KUWADA, Chem. Pharm. Bull. Japan 7, 515 [1959].

12) H. S. FORREST und W. S. McNUTT, J. Amer. chem. Soc. 80, 739 [1958].

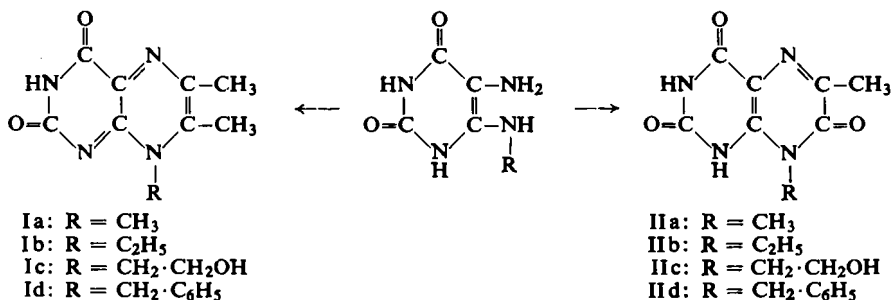
13) W. PFLEIDERER, Pteridine I—VIII. Mitteil. 1).

14) W. R. BOON und T. LEIGH, Engl. Pat. 677324; C. A. 47, 937a [1953].

azo-uracil (IV)<sup>14</sup> übergeführt wurde. Die Reindarstellung dieser Verbindung ist uns nicht gelungen, da sämtliche Umkristallisationsversuche infolge der erhöhten Reaktionsfähigkeit des Halogenatoms scheiterten. Trotzdem lieferte das Rohprodukt von IV mit D-Ribitylamin, das wir durch Raney-Nickel-Reduktion des D-Ribose-oxims<sup>15</sup> darstellten, in einer sehr glatt verlaufenden nucleophilen Substitutionsreaktion das 4-D-Ribitylamino-5-benzolazo-uracil (V), das durch Umkristallisation aus Wasser analysenrein erhalten werden konnte. Die Darstellung von I und II erfolgte von dieser Stufe aus in einem Schritt, indem V mit Zink in verd. Schwefelsäure reduziert und dann, ohne Isolierung des 5-Amino-4-D-ribitylamino-uracils (VI), die Kondensation mit Diacetyl einerseits und Brenztraubensäureester andererseits durchgeführt wurde.

Von einer ähnlichen Synthese der beiden natürlichen Pteridinderivate I<sup>16,7)</sup> und II<sup>17,6)</sup> haben wir in neuerer Zeit Kenntnis erhalten. Beide Forschergruppen wählten insofern einen etwas anderen Weg, als sie III mit D-Ribitylamin zum 4-D-Ribitylamino-uracil umsetzten, das dann nach Nitrosierung in 5-Stellung zu VI reduziert wurde; dieses wurde mit Diacetyl bzw. Brenztraubensäure kondensiert.

In Erweiterung unserer Kondensationsversuche haben wir durch Umsetzung von verschiedenen 5-Amino-4-alkylamino-uracilen<sup>18)</sup> mit Diacetyl und Brenztraubensäure-ester noch einige N-8-substituierte Pteridinderivate<sup>19)</sup> dargestellt, die vor allem als Modellschubstanzen und für eine umfassende Diskussion der physikalischen Daten von I und II dienen sollen.



Reinheit und Einheitlichkeit der synthetisierten Produkte wurden in üblicher Weise auf papierchromatographischem Wege geprüft.

Die  $p_K$ -Werte der Verbindungen haben wir auf potentiometrischem bzw. spektrophotometrischem<sup>20)</sup> Wege bestimmt, um somit für den Vergleich der darauf basierenden UV-Absorptionsspektren eine übereinstimmende Diskussionsgrundlage zu schaffen.

<sup>15)</sup> R. KUHN, K. REINEMUND, F. WEYGAND und R. STRÖBELE, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1765 [1935].

<sup>16)</sup> T. MASUDA, T. KISHI, M. ASAI und S. KUWADA, Chem. Pharm. Bull. Japan **7**, 361 [1959].

<sup>17)</sup> T. MASUDA, T. KISHI, M. ASAI und S. KUWADA, Chem. Pharm. Bull. Japan **7**, 366 [1959].

<sup>18)</sup> W. PFLEIDERER und G. NÜBEL, Liebigs Ann. Chem., z. Zt. im Druck.

<sup>19)</sup> G. NÜBEL, Diplomarb. Techn. Hochschule Stuttgart 1958.

<sup>20)</sup> B. N. MATTOO, Trans. Faraday Soc. **54**, 19 [1958].

Tab. 1.  $R_F$ -Werte von *N*-8-substituierten Pteridinen

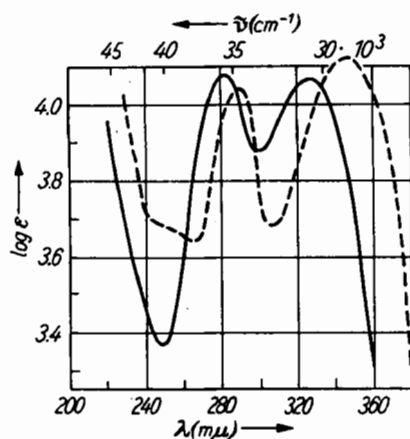
Substanz	Butanol-(1)/ 5 $\pi$ Essigsäure (2:1)			Propanol-(1)/ 1-proz. $\text{NH}_3$ (2:1)			4-proz. Natriumcitrat			3-proz. $\text{NH}_4\text{Cl}$		
	$R_F$	254 $\mu\text{m}$	365 $\mu\text{m}$	$R_F$	254 $\mu\text{m}$	365 $\mu\text{m}$	$R_F$	254 $\mu\text{m}$	365 $\mu\text{m}$	$R_F$	254 $\mu\text{m}$	365 $\mu\text{m}$
I	0.05	G	G	0.22	G	G	0.66	G	G	0.73	G	G
Ia	0.18	G	G	0.47	G	G	0.65	G	G	0.71	G	G
Ib	0.27	G	G	0.57	G	G	0.70	G	G	0.76	G	G
Ic	0.18	G	G	0.47	G	G	0.67	G	G	0.71	G	G
Id	0.52	G	G	0.74	G	G	0.60	G	G	0.74	G	G
II	0.04	BL	BL	0.17	BL	BL	0.52	BL	BL	0.63	BL	BL
IIa	0.19	BL	BL	0.37	BL	BL	0.41	BL	BL	0.54	BL	BL
IIb	0.38	BL	BL	0.61	BL	BL	0.48	BL	BL	0.60	BL	BL
IIc	0.22	BL	BL	0.45	BL	BL	0.47	BL	BL	0.58	BL	BL
IId	0.57	BL	BL	0.75	BL	BL	0.51	BL	BL	0.62	BL	BL

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

0.70 B B 0.60 B B 0.50 B B 0.60 B B

Absteigende Methode auf Papier Schleicher & Schüll 2043 b Gl. Fluoreszenzfarben beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254 \mu\text{m}$  bzw.  $\lambda = 365 \mu\text{m}$ . B = blau, BL = blau leuchtend und G = gelb.

Das 8-Ribityl-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (II) unterscheidet sich in seinem spektralen Verhalten, wie aus Tab. 2 ersichtlich ist, nicht von den als Modellsubstanzen fungierenden *N*-8-Alkyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-Derivaten. Daraus und im Verein mit unseren früher gewonnenen Erkenntnissen<sup>21)</sup> läßt sich nun der eindeutige Schluß ziehen, daß diesem natürlichen Pteridinderivat (II) die Struktur im Sinne einer Trioxohexahydroverbindung zukommt.



Abbild. 1.  
UV-Absorptionsspektren  
des Neutralkomplexes  
( $p_H$  1.0) ———  
und des Monoanions  
( $p_H$  8.0) - - -  
des 8-Ribityl-6-methyl-  
2.4.7-trioxo-  
hexahydropteridins (II)

Bei den UV-Absorptionsspektren des 8-Ribityl-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridins (I) einerseits und den entsprechenden *N*-8-Alkylderivaten andererseits zeigen wohl sämtliche Neutralkomplexe einen übereinstimmenden Kurvenverlauf, die Spektren der Kationen bzw. Anionen unterscheiden sich aber unter sich infolge der ver-

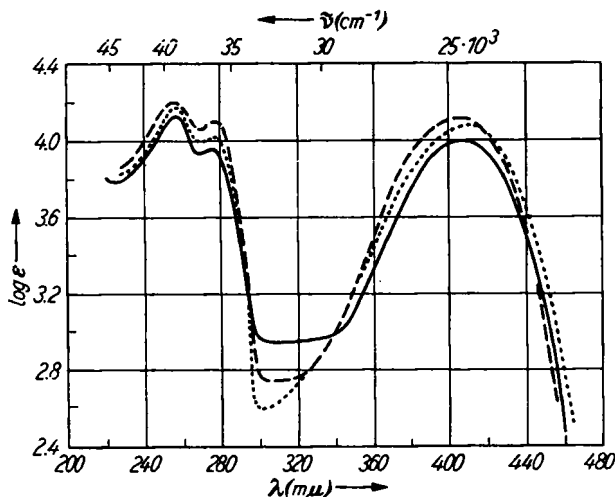
<sup>21)</sup> W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2588 [1957].

Tab. 2.  $p_K$ -Werte und UV-Absorptionsspektren von *N*-8-substituierten Pteridinen

	$p_K$ -Wert in H <sub>2</sub> O (20°C) Streuung	UV-Absorptionsspektren		$p_H$ -Wert	Molekularl
		$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	log $\epsilon_{\max}$		
8-Ribityl-6-methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin (II)	4.04a) $\pm$ 0.03	281 327	4.08 4.07	1.0	Neutralmol. 0
6,8-Dimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin <sup>21)</sup> (II a)	12.87 $\pm$ 0.1	289 345	4.04 4.12	8.0	Monoanion —
8-Äthyl-6-methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin (II b)	4.26 $\pm$ 0.02	282 327	4.07 4.12	2.0	Neutralmol.
8-Benzyl-6-methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin (II d)	13.20 $\pm$ 0.1	288 344	4.06 4.16	6.5	Monoanion
8-Benzyl-6-methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin (II c)	4.39 $\pm$ 0.01	281 326	4.05 4.07	1.0	Neutralmol.
8-Benzyl-6-methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin (II d)	13.42 $\pm$ 0.06	289 344	4.11 4.21	8.0	Monoanion
8-[ $\beta$ -Hydroxy-äthyl]-6-methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin (II e)	3.67 $\pm$ 0.03	282 326	4.06 4.04	1.0	Neutralmol.
8-[ $\beta$ -Hydroxy-äthyl]-6-methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin (II f)	13.10 $\pm$ 0.1	290 348	4.05 4.13	8.0	Monoanion
8-Ribityl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I)	4.00 $\pm$ 0.03	281 326	4.06 4.07	1.0	Neutralmol.
8-Ribityl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I)	13.15 $\pm$ 0.1	289 345	4.04 4.13	8.0	Monoanion
6,7,8-Trimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I a)	0.56 $\pm$ 0.1	248 360 [410]	4.08 4.03	[3.16]	Kation +
8-Äthyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I b)	8.29 $\pm$ 0.03	258 275 407	4.13 3.95	4.01	Neutralmol. 0
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I c)	0.85 $\pm$ 0.1	230 280 313	4.13 4.06	6.0	Monoanion —
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I d)	9.86 $\pm$ 0.06	247 359	4.06 4.17	13.0	Kation
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I e)	0.90 $\pm$ 0.1	258 276 403	4.19 4.07	4 <i>n</i> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Neutralmol.
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I f)	10.12 $\pm$ 0.03	244 [267] 313 364	4.30 [3.87] 4.35	5.8	Monoanion
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I g)	0.25 $\pm$ 0.1	247 360	4.04 4.16	13.0	Kation
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I h)	9.04 $\pm$ 0.03	258 277 405	4.17 4.08	4 <i>n</i> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Neutralmol.
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I i)	0.50 $\pm$ 0.05	244 [268] 315 367	4.26 [3.94] 4.30	5.8	Neutralmol.
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I j)	9.35 $\pm$ 0.03	249 276 400	4.07 3.60	13.0	Monoanion
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I k)	0.50 $\pm$ 0.05	258 276 408	4.18 4.05	4 <i>n</i> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Kation
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I l)	9.35 $\pm$ 0.03	242 313 364	4.34 4.09	6.0	Neutralmol.
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I m)	0.50 $\pm$ 0.05	247 362 [410]	4.11 4.15	13.0	Monoanion
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I n)	9.35 $\pm$ 0.03	258 277 408	4.18 4.02	4 <i>n</i> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Kation
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I o)	9.35 $\pm$ 0.03	230 280 313 [368]	4.26 4.01	5.8	Neutralmol.
8-Benzyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridin (I p)	9.35 $\pm$ 0.03	252 357	4.31 3.95	13.0	Monoanion

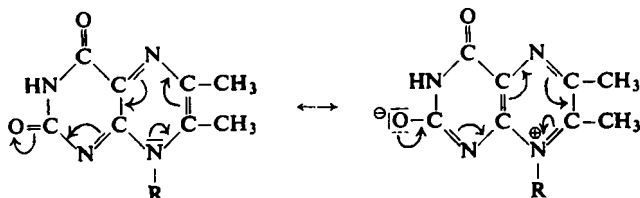
a) T. MASUDA<sup>9)</sup>;  $p_K$  = 3.95; H. S. FOWRETT<sup>12)</sup>;  $p_K$  = 3.90. [ ] Schulter

schiedenenartigen Struktur der *N*-8-Substituenten z. T. recht beträchtlich. Die Neutralmoleküle (Abbild. 2) besitzen als charakteristisches Merkmal eine langwellige Bande

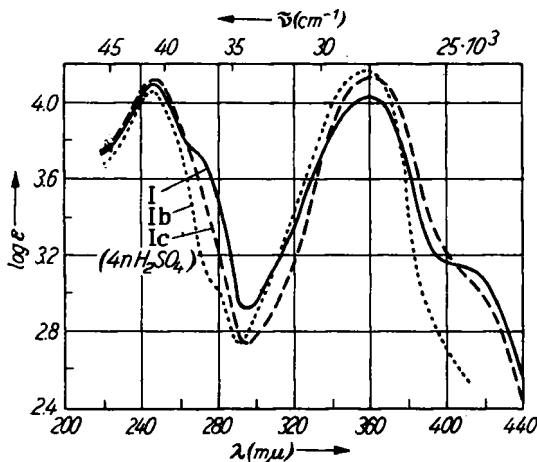


Abbild. 2.  
UV-Absorptionsspektren  
der Neutralmoleküle  
von 8-Ribityl- (I)  
( $p_H$  6,0) ———;  
8-Äthyl- (Ib)  
( $p_H$  5,8) — — —  
und 8-[ $\beta$ -Hydroxy-äthyl]-  
6,7-dimethyl-2,4-dioxo-  
tetrahydropteridin (Ic)  
( $p_H$  5,8) ······

etwas oberhalb von 400  $m\mu$ . Für diese langwellige Absorption ist wohl der im System vorliegende sehr ausgedehnte Chromophor verantwortlich.

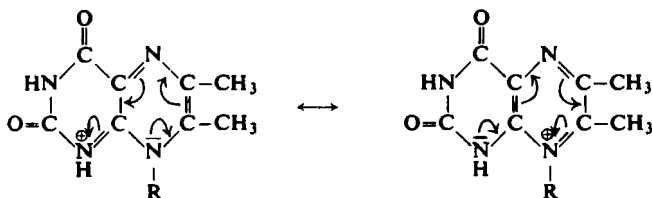


In den UV-Absorptionsspektren der Kationen (Abbild. 3) ist das langwellige Maximum bei Ia und Ib verschwunden.

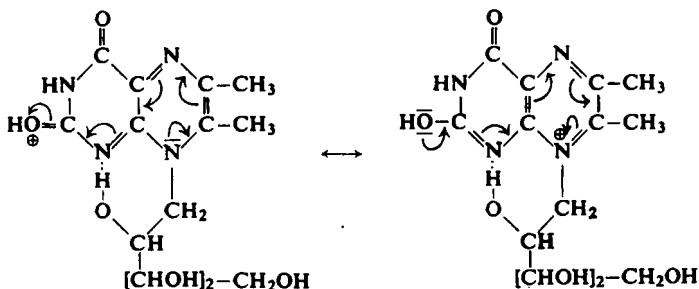


Abbild. 3.  
UV-Absorptionsspektren  
der Kationen  
von 8-Ribityl- (I)  
( $4n$   $H_2SO_4$ ) ———;  
8-[ $\beta$ -Hydroxy-äthyl]- (Ic)  
( $4n$   $H_2SO_4$ ) — — —  
und 8-Äthyl-  
6,7-dimethyl-2,4-dioxo-  
tetrahydropteridin (Ib)  
( $4n$   $H_2SO_4$ ) ······

Aus dieser hypsochromen Verschiebung muß geschlossen werden, daß die Protonierung sehr wahrscheinlich am N-1 stattgefunden hat, was gleichbedeutend ist mit einer Verkürzung des Chromophors.



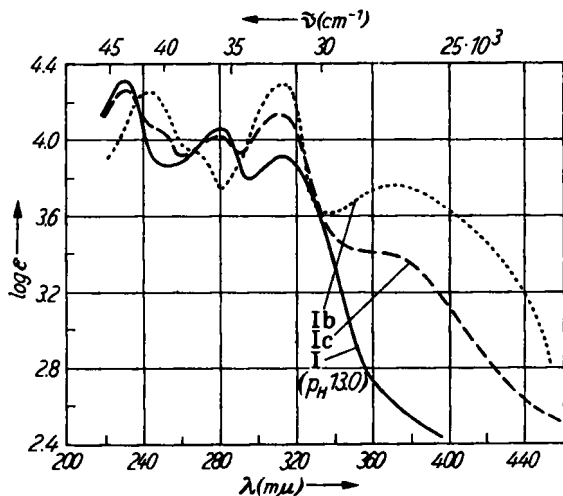
Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, daß das Kation des 1,3,6,7-Tetramethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridins ein auffallend ähnliches UV-Absorptionsspektrum (252; 357  $m\mu$ ) zeigt. In dieser Verbindung wird also das N-8-Atom protoniert, so daß in beiden Fällen dieselbe Elektronenstruktur resultiert. In Id, Ic und I herrschen insofern etwas andere Verhältnisse vor, als hier die Spektren der Kationen im Bereich von 400  $m\mu$  noch ein Maximum bzw. deutlich ausgeprägte Schultern erkennen lassen. Es liegt hier nun der Schluß nahe, daß durch die besondere Struktur dieser N-8-Substituenten eine Wechselwirkung derselben mit dem N-1-Atom eingetreten ist, wodurch eine Protonierung an dieser Stelle des Moleküls zugunsten des Sauerstoffs am C-2-Atom unmöglich sein sollte.



Im 8-Benzylderivat (Id) beschränkt sich der Einfluß auf das N-1-Atom sehr wahrscheinlich nur auf einen sterischen Effekt, wie die hohe Extinktion der langwelligen Bande zu erkennen gibt, während in Ic und I die Wechselwirkung im Sinne einer Wasserstoffbrückenbindung gedeutet werden muß. Diese Störung des Resonanzsystems findet ihren Ausdruck in dem teilweisen Verschwinden des langwelligen Maximums. Bei den Anionen (Abbild. 4) liegen insofern ähnliche Verhältnisse vor, als hier ebenfalls Unterschiede im spektralen Verhalten zwischen den N-8-Alkyl- und N-8-Hydroxyalkylderivaten beobachtet werden.

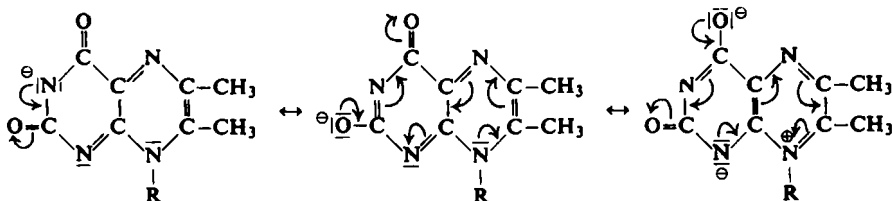
In den 8-Alkyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydropteridinen bewirkt die Anionenbildung eine hypsochrome Verschiebung der langwelligen Bande um etwa 40  $m\mu$  in einen Absorptionsbereich, der schon bei den Kationen in Erscheinung getreten ist. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, daß in beiden Fällen ein ähnlich langes chromophores System, nämlich zwischen den N-1- und N-8-Atomen für das Ab-

sorptionsverhalten verantwortlich ist. In den Anionen wird die Carbonylgruppe in 2-Stellung dem Chromophor deshalb entzogen, weil durch die zusätzliche negative

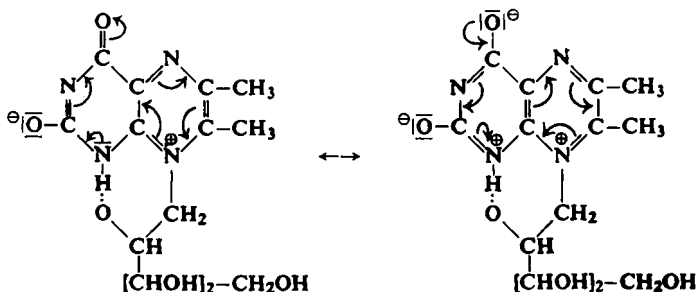


Abbild. 4.  
UV-Absorptionsspektren  
der Monoanionen  
des 8-Ribityl- (I)  
( $p_H$  13.0) ———;  
8-[β-Hydroxy-äthyl]- (Ic)  
( $p_H$  13.0) - - -  
und 8-Äthyl-6,7-dimethyl-  
2,4-dioxo-tetrahydro-  
pteridins (Ib)  
( $p_H$  13.0) .....

Ladung eine isolierte Mesomeriestabilisierung der Harnstoffgruppierung in den Vordergrund tritt.



Das Anion von I schließlich nimmt insofern wieder eine Sonderstellung ein, als hier oberhalb von 313 mμ keinerlei Absorption stattfindet. Dieses ungewöhnliche Verhalten läßt erkennen, daß auch in diesem Falle der Einfluß der Ribitylseitenkette



auf das heterocyclische System von entscheidender Bedeutung ist. Eine plausible Erklärung hierfür wäre etwa die Formulierung eines ringstabilisierten Moleküls, in



dem die starke Beanspruchung des Elektronenpaares am N-1-Atom einen Umbau des vorliegenden mesomeren Pteridinsystems zur Folge hat.

In der dadurch entstehenden Elektronenverteilung wird bevorzugt die isolierte cyclische Mesomerie des Pyrazinteils einerseits, mit seiner Absorptionsbande bei 313 m $\mu$ , und die der Uracilhälfte, mit der charakteristischen Absorption bei 280 m $\mu$  andererseits, für das optische Verhalten bestimmend. Ic stellt ein Bindeglied zwischen den reinen 8-Alkylderivaten und dem 8-Ribitylprodukt dar, da bei ihm das Maximum im Bereich von 365 m $\mu$  unter Absinken zu einer Schulter die beginnende Wechselwirkung zum anellierten Pyrimidinring offenbart.

Bezüglich anderer physikalischer Daten, der Schmelzpunkte und Drehwerte, ist festzustellen, daß die verschiedenen Arbeitskreise zu z. T. voneinander abweichenden Ergebnissen kommen (Tab. 3).

Tab. 3. Schmelzpunkte und Drehwerte der Pteridinderivate I und II

	I		II	
	Schmp.	Drehwert	Schmp.	Drehwert
T. MASUDA				
isoliert	273–274° (Zers.)	$[\alpha]_D^{20}$ : –164° <sup>3)</sup>	263° (Zers.)	$[\alpha]_D^{20}$ : +4.5° (c = 3.3; Wasser) <sup>5)</sup>
synthet.	272–274° (Zers.)	$[\alpha]_D^{20}$ : –148° (c = 0.5; Wasser) <sup>15)</sup>	263° (Zers.)	$[\alpha]_D^{20}$ : +11.45° (c = 2.6; 0.1 n NaOH)
H. S. FORREST				
isoliert			256–258°	$[\alpha]_D^{20}$ : +8.7° (c = 2.8; 0.1 n NaOH) <sup>11)</sup>
G. W. E. PLAUT				
synthet.			267° (Zers.)	
W. PFLEIDERER und G. NÜBEL *)	270–271° (Zers.)	$[\alpha]_D^{22}$ : –180 ± 4° (c = 0.517; Wasser) $[\alpha]_D^{22}$ : –171 ± 4° (c = 0.505; Puffer, p <sub>H</sub> = 6.0)	250°	$[\alpha]_D^{23}$ : +3.3 ± 1° (c = 0.307; Wasser) $[\alpha]_D^{22}$ : +2.4 ± 1° (c = 0.298; 0.1 n HCl)

\*) Für die Bestimmungen der optischen Drehwerte möchten wir Herrn Prof. Dr. M. VISCONTINI von der Universität Zürich auch an dieser Stelle recht herzlich danken.

Die auffallendste Diskrepanz liegt unserer Ansicht nach in den unterschiedlichen Schmelz- bzw. Zersetzungspunkten von II vor. Wir haben gefunden, daß man ein sehr reines Produkt, das ohne Zersetzung bei 250° klar schmilzt, nur dann erhält, wenn man aus Alkohol/Wasser in Gegenwart weniger Tropfen starker Säure umkristallisiert, um den stark sauren Eigenschaften der Verbindung Rechnung zu tragen.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE recht herzlich. Ferner gilt unser Dank der chem.-techn. Assistentin Frä. I. FINK, die uns bei der Bestimmung der physikalischen Daten durch ihre geschickte Mithilfe unterstützt hat.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**8-Äthyl-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (IIb):** 2 g *5-Amino-4-äthylamino-uracil-hydrochlorid*<sup>18)</sup> und 4 ccm *Brenztraubensäure-methylester* werden in 30 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Schon nach kurzer Zeit beginnt in der Siedehitze die Abscheidung eines Niederschlags. Man läßt abkühlen, saugt nach mehrstündigem Stehenlassen ab und kristallisiert zweimal aus Wasser, das man in der Hitze auf  $p_H$  2 ansäuert, um. Ausb. 1.1 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp.  $> 330^\circ$ .

$C_9H_{10}N_4O_3$  (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.68 H 4.48 N 24.78

**8-Benzyl-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (II d):** Analog aus 2 g *5-Amino-4-benzyl-amino-uracil-hydrochlorid*<sup>18)</sup> und 4 ccm *Brenztraubensäure-methylester*. 1.5 g blaßgelbe Kristalle (aus viel Wasser) vom Schmp.  $301-302^\circ$ .

$C_{14}H_{12}N_4O_3$  (284.3) Ber. C 59.15 H 4.26 N 19.71 Gef. C 58.93 H 4.38 N 19.38

**8-[( $\beta$ -Hydroxy-äthyl)-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (II c):** Analog aus 2 g *5-Amino-4-[( $\beta$ -hydroxy-äthyl)-amino]-uracil-hydrochlorid*<sup>18)</sup> und 4 ccm *Brenztraubensäure-methylester* in 30 ccm Wasser. Ausb. 1.3 g blaßgelbe Kristalle (aus Wasser) vom Schmp.  $> 330^\circ$ .

$C_9H_{10}N_4O_4$  (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 Gef. C 45.15 H 4.40 N 23.34

**6.7.8-Trimethyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (Ia)**<sup>22,23)</sup>: 2 g *5-Amino-4-methylamino-uracil-hydrochlorid*<sup>18)</sup> und 4 ccm *Diacetyl* werden in 30 ccm Wasser 30 Min. im Wasserbad auf  $80-85^\circ$  erhitzt. Danach wird i. Vak. auf etwa 8 ccm eingengt und die konz. Lösung mit 30 ccm Alkohol versetzt. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Eisbad werden die dunkelgelben Kristalle gesammelt und in 60 ccm siedendem Äthanol mit so viel Wasser versetzt, bis sie sich gerade lösen. Nach Zugabe von etwas Aktivkohle wird filtriert. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisschrank hat sich das Pteridin in gelben Kristallen abgeschieden. Ausb. 1.4 g vom Schmp.  $299-300^\circ$  (Zers.), Lit.<sup>22)</sup>:  $300-301^\circ$  (Zers.). Den Schmp. von  $320-322^\circ$ <sup>23)</sup> können wir nicht bestätigen.

**8-Äthyl-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (Ib):** Analog aus 2 g *5-Amino-4-äthyl-amino-uracil-hydrochlorid*<sup>18)</sup> und 4 ccm *Diacetyl*. Nach beendeter Reaktion wird nahezu zur Trockne eingengt. Ausb. 1.2 g gelbe Kristalle vom Schmp.  $294-295^\circ$  (Zers.).

$C_{10}H_{12}N_4O_2$  (220.2) Ber. C 54.54 H 5.49 N 25.44 Gef. C 54.27 H 5.87 N 25.38

**8-[( $\beta$ -Hydroxy-äthyl)-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (Ic):** Analog aus 2 g *5-Amino-4-[( $\beta$ -hydroxy-äthyl)-amino]-uracil-hydrochlorid*<sup>18)</sup> und 4 ccm *Diacetyl*. Die Reaktionslösung wird fast zur Trockne eingengt und dann der Rückstand mit Äthanol versetzt. Ausb. 1.1 g gelbe Kristalle (aus Alkohol/Wasser) vom Schmp.  $280^\circ$  (Zers.).

$C_{10}H_{12}N_4O_3$  (236.2) Ber. C 50.84 H 5.12 N 23.72 Gef. C 50.73 H 5.17 N 23.79

**8-Benzyl-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (Id):** Analog aus 2 g *5-Amino-4-benzyl-amino-uracil-hydrochlorid*<sup>18)</sup> und 4 ccm *Diacetyl*. Die Abscheidung des gelben Pteridins erfolgt schon in der heißen Reaktionslösung. Man läßt abkühlen, sammelt den Niederschlag und kristallisiert aus Dimethylformamid um. Ausb. 1.5 g gelbe Kristalle vom Schmp.  $264^\circ$ .

$C_{15}H_{14}N_4O_2$  (282.3) Ber. C 63.82 H 5.00 N 19.85 Gef. C 63.26 H 5.04 N 19.60

**4-Chlor-5-benzolazo-uracil (IV)**<sup>14)</sup>: 6 g *4-Chlor-uracil* (III) werden in 200 ccm 3.5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung durch Erwärmen gelöst. Danach läßt man unter Rühren auf  $0^\circ$  abkühlen und gibt eine *Benzoldiazoniumsalzlösung* (hergestellt aus 4 g Anilin) langsam

<sup>22)</sup> T. MASUDA, Pharm. Bull. Japan 5, 28 [1957].

<sup>23)</sup> A. J. BIRCH und C. J. MOYE, J. chem. Soc. [London] 1958, 2622.

tropfenweise zu. Der abgeschiedene braune Niederschlag wird nach 3stdg. Rühren unter Eiskühlung abgesaugt und über  $P_2O_5$  getrocknet. Ausb. 4—5 g. Die Rohprodukte schmelzen bei 230—240°.

*D-Ribitylamin*<sup>24)</sup>: Die Lösung von 7 g *D-Riboseoxim*<sup>15)</sup> in 300 ccm 80-proz. Methanol wird bei Raumtemperatur in Gegenwart von 2 g alkohol-feuchtem Raney-Nickel hydriert. Nach Aufnahme der theoret. Menge *Wasserstoff* wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der zurückbleibende Sirup wird für die folgende Reaktion verwendet.

*4-Ribitylamino-5-benzolazo-uracil (V)*: Die Lösung des sirupösen *D-Ribitylamins* in 40 ccm Wasser wird mit einer Suspension von 10 g *IV* in 100 ccm Dioxan versetzt und unter Rühren 2 Stdn. auf dem Wasserbad bei 50—60° gehalten. Die rote Lösung wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert und *V* durch Zugabe von 750 ccm Aceton gefällt. Ausb. 6 g orange-farbene Kristalle aus Wasser vom Schmp. 232°.

$C_{15}H_{19}N_5O_6$  (365.3) Ber. C 49.31 H 5.24 N 19.17 Gef. C 49.20 H 5.37 N 19.22

*8-Ribityl-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (II)*: 1 g *V* wird mit 1 g Zinkstaub in 15 ccm Wasser zum Sieden erhitzt. Dann setzt man tropfenweise 5 n  $H_2SO_4$  zu, bis die Reaktionslösung farblos geworden ist. Man saugt heiß vom überschüssigen Zink ab und bringt das Filtrat auf etwa  $p_H$  1. Nach Zusatz von 2 ccm *Brenztraubensäure-methylester* wird 30 Min. unter Rückfluß gekocht, daraufhin mit 1 n NaOH vorsichtig neutralisiert. Es scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, der nach Erkalten der Reaktionslösung abgesaugt wird. Die Substanz besitzt keinen Schmp. und stellt das Natriumsalz von II dar. Man löst nun in Alkohol/Wasser, säuert durch Zugabe von verd. Salzsäure bis  $p_H$  1 an, behandelt mit wenig Tierkohle und engt nach Filtrieren i. Vak. bis zur beginnenden Kristallabscheidung ein, die durch Zugabe von etwas absol. Äthanol und mehrstündigem Kühlen vervollständigt wird. Nach Absaugen wird erneut aus einem Gemisch Alkohol/Wasser, dem in der Siedehitze wenige Tropfen 1 n HCl zugesetzt werden, umkristallisiert. Man trocknet bei 100°. Ausb. 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 250°.

$C_{12}H_{16}N_4O_7$  (328.3) Ber. C 43.90 H 4.91 N 17.07 Gef. C 43.92 H 5.02 N 17.06

*8-Ribityl-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (I)*: 1 g *V* wird analog reduziert. Nach Abfiltrieren vom restlichen Zinkstaub wird das Filtrat auf  $p_H$  2—3 gebracht, mit 2 ccm *Diacetyl* versetzt und dann 30 Min. im Wasserbad auf 80° gehalten. Nach beendeter Reaktion wird mit wenig Tierkohle behandelt und das Filtrat langsam mit absol. Äthanol versetzt, um anorganische Salze abzuscheiden. Nach deren Abtrennung wird i. Vak. bis zur beginnenden Kristallabscheidung eingengt. Durch Zugabe von etwas absol. Äthanol und Kühlung wird die Kristallisation vervollständigt. Das gelbe Pteridin reinigt man durch Umkristallisation aus wenig Wasser. Man stellt hierzu die wäßrige konz. Lösung in einen Exsikkator über  $P_2O_5$  und wartet, bis die Kristallisation am Rande einsetzt. Es genügt nun leichtes Reiben, um das *Pteridin I* zur Abscheidung zu bringen. Ausb. 0.25 g gelbe Kristalle vom Schmp. 270—271° (Zers.).

$C_{13}H_{18}N_4O_6$  (326.3) Ber. C 47.85 H 5.56 N 17.17 Gef. C 47.69 H 5.59 N 17.37

<sup>24)</sup> R. KUHN, P. DESNUELLE und F. WEYGAND, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1300 [1937].