

Äthyl-phenyl-glyoxal-2.4-dinitrophenylosazon: Aus *5-Äthyl-4-phenyl-oxazol* und *2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-oxazol*, Schmp. und Misch-Schmp. 226° (Lit.¹⁷⁾: 220–221°).

$C_{22}H_{18}N_8O_8$ (522.4) Ber. C 50.57 H 3.47 N 21.45 Gef. C 50.10 H 3.31 N 21.12

Propyl-phenyl-glyoxal-2.4-dinitrophenylosazon: Aus *5-n-Propyl-4-phenyl-oxazol*, Schmp. und Misch-Schmp. 244° (Lit.¹⁷⁾: 235°).

$C_{23}H_{20}N_8O_8$ (536.5) Ber. C 51.49 H 3.76 N 20.89 Gef. C 51.36 H 3.68 N 20.81

Methyl-benzyl-glyoxal-2.4-dinitrophenylosazon: Aus *4-Methyl-5-benzyl-oxazol*, *2.4-Dimethyl-5-benzyl-oxazol*, *2.5-Dimethyl-4-benzyl-oxazol*, Schmp. und Misch-Schmp. 264°.

$C_{22}H_{18}N_8O_8$ (522.4) Ber. C 50.57 H 3.47 N 21.45 Gef. C 50.48 H 3.81 N 21.48

Dipropionyl-2.4-dinitrophenylosazon: Aus *4.5-Diäthyl-oxazol*, *2-Methyl-4.5-diäthyl-oxazol* und *2.4.5-Triäthyl-oxazol*, Schmp. 290–291°.

$C_{18}H_{18}N_8O_8$ (474.4) Ber. C 45.57 H 3.82 N 23.62 Gef. C 45.65 H 4.00 N 23.97

¹⁷⁾ J. W. LYNN und J. A. ENGLISH, J. Amer. chem. Soc. 73, 4284 [1951].

WOLFGANG PFLEIDERER, EGON LIEDEK, ROLF LOHRMANN und MANFRED RUKWIED

Pteridine, X¹⁾

Zur Struktur des Pterins

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

(Eingegangen am 9. April 1960)

Es wird gezeigt, daß dem Pterin die Struktur eines 2-Amino-4-oxo-dihydropteridins zukommt und daß in seinem Kation die Protonierung am N-1-Atom erfolgt. Die UV-Absorptionsspektren werden auf der Basis bestimmter chromophorer Systeme diskutiert.

Dem 2-Amino-4-oxo-dihydropteridin (I), auch Pterin genannt, kommt nicht nur als Naturstoff²⁾, sondern vor allem als Grundkörper der meisten bis jetzt in der Natur aufgefundenen Pteridin-Derivate eine fundamentale Bedeutung zu. Trotz dieser Tatsachen ist es verwunderlich, daß neben vereinzelt Untersuchungen über seine chemischen Eigenschaften³⁾ keine Angaben über die wahre Struktur von I vorliegen.

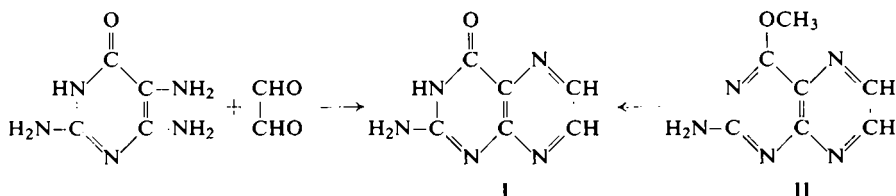
Das Vorhandensein einer Aminogruppe in 2- und einer Hydroxygruppe in 4-Stellung im Pterin wirft nämlich die Frage auf, ob sich diese beiden, zu einem Ringstickstoff-

¹⁾ IX. Mittel.: W. PFLEIDERER und G. NÜBEL, Chem. Ber. 93, 1406 [1960].

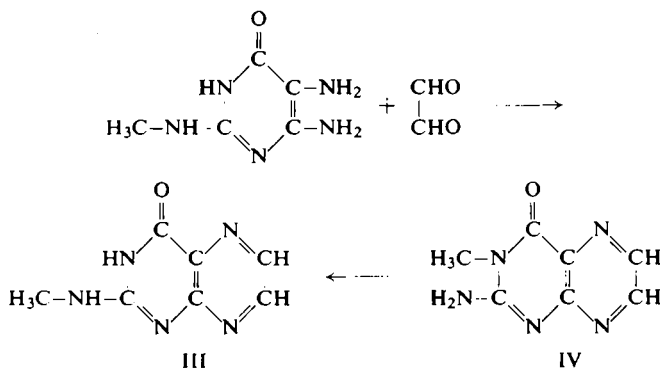
²⁾ M. VISCONTINI, M. SCHOELLER, E. LOESER, P. KARRER und E. HADORN, Helv. chim. Acta 38, 397 [1955]; H. S. FORREST und H. K. MITCHELL, J. Amer. chem. Soc. 77, 4865 [1955]; M. VISCONTINI, H. SCHMID und E. HADORN, Experientia [Basel] 11, 390 [1955]; M. VISCONTINI, A. KÜHN und A. EGELHAAF, Z. Naturforsch. 11b, 501 [1956]; J. A. BLAIR und J. GRAHAM, Chem. and Ind. 1955, 1158; T. HAMA und M. OBIKA, Experientia [Basel] 14, 182 [1958].

³⁾ M. VISCONTINI und H. R. WEILENMANN, Helv. chim. Acta 41, 2170 [1958].

atom *o*-ständigen Substituenten bezüglich ihrer Struktur den allgemeinen Regeln heteroaromatischer Amino- bzw. Hydroxyverbindungen⁴⁾ unterordnen oder ob die normalerweise vorliegende Amino- bzw. Lactam-Konfiguration zu Gunsten einer tautomeren Atomanordnung verschoben ist. Zur Klärung dieser Frage haben wir verschiedene, in Tab. 2 aufgeführte, *N*- und *O*-Methylderivate von I durch Kondensation der entsprechenden 4,5-Diamino-pyrimidine mit Glyoxal oder Glyoxalbisulfit synthetisiert, ihre p_K -Werte auf potentiometrischem bzw. spektrophotometrischem Wege bestimmt und dann die darauf basierenden UV-Absorptionsspektren der reinen Ionen und Neutalmoleküle aufgenommen. Zur Darstellung von sehr reinem I haben wir nicht die übliche Kondensationsreaktion zwischen 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin und Glyoxal⁵⁾ angewandt, sondern haben das 2-Amino-4-methoxy-pteridin (II) alkalisch verseift, da sich dieses Pteridin-Derivat infolge seiner guten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln leichter rein erhalten läßt als das äußerst schwerlösliche Pterin selbst.



Für die Gewinnung des 2-Methylamino-4-oxo-dihydropteridins (III) standen ebenfalls zwei Wege offen, von denen der eine die Direktkondensation und der andere die bereits an einem andern Beispiel beschriebene Umlagerung⁶⁾ des 3-Methyl-2-amino-4-oxo-dihydropteridins (IV) zum Inhalt haben.



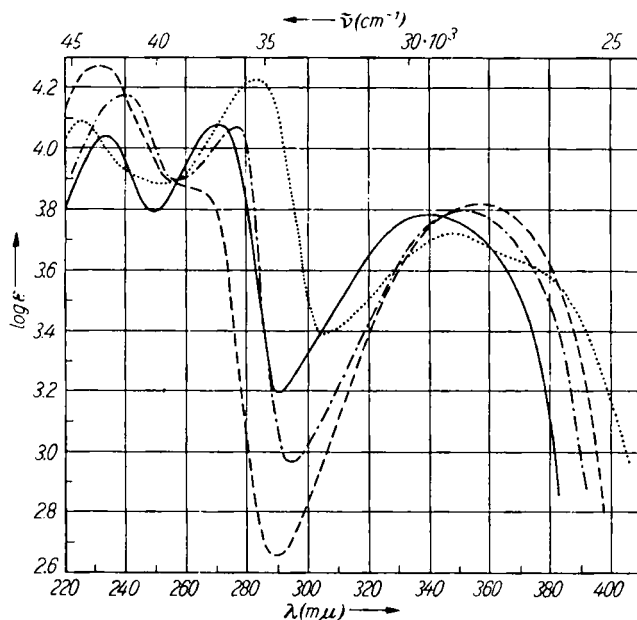
Die Reinheit der untersuchten Pterinderivate wurde auf papierchromatographischem Wege geprüft.

⁴⁾ A. ALBERT, R. GOLDACRE und J. N. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] **1948**, 2240; A. ALBERT und J. M. PHILLIPS, ebenda **1956**, 1294; S. F. MASON, ebenda **1957**, 4874, 5010; S. F. MASON, ebenda **1958**, 674; A. ALBERT, Heterocyclic Chemistry, The Athlone Press, 1959, S. 31.

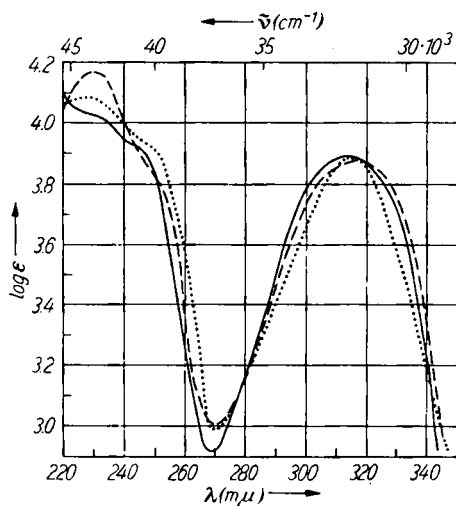
⁵⁾ C. K. CAIN, M. F. MALETTE und E. C. TAYLOR, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1996 [1946].

⁶⁾ W. V. CURRAM und R. B. ANGLIER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6095 [1958].

Den ersten Anhaltspunkt über die wahre Struktur von I liefern die basischen p_K -Werte, die bei I, IV und dem 2-Dimethylamino-4-oxo-dihydropteridin nahezu



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutralmoleküle von I (p_H 5.0) —; II (p_H 5.8) - - - -; IV (p_H 5.0) - · - · und 2-Dimethylamino-4-oxo-dihydropteridin (p_H 5.6) · · · ·



Abbild. 2.
UV-Absorptionsspektren
der Kationen von I
(p_H 0.0) —;
IV (p_H 0.0) - - - -
und 1-Methyl-2-amino-
4-oxo-dihydropteridin
(p_H 0.0) · · · ·

gleich sind, während sich II, als Methylderivat der Lactimform, durch eine bedeutend größere Basizität auszeichnet. Ziehen wir zur weiteren Klärung der Tautomerie-

Tab. 1. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen

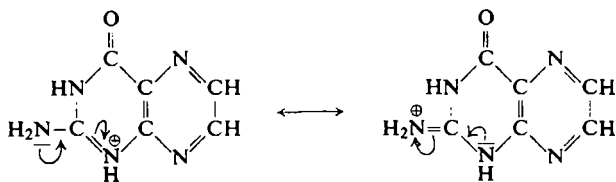
Substanz	n-Butanol/ 5 n Essigsäure (2:1)			n-Propanol/ 1-proz. NH_3 (2:1)			4-proz. Natriumcitrat			3-proz. NH_4Cl		
	R_F	254 m μ	365 m μ	R_F	254 m μ	365 m μ	R_F	254 m μ	365 m μ	R_F	254 m μ	365 m μ
2-Amino-4-oxo-dihydro- pteridin (I)	0.21	HB	HB	0.19	HB	HB	0.42	HB	HB	0.42	HB	HB
2-Methylamino-4-oxo- dihydropteridin (III)	0.39	HB	HB	0.31	HB	HB	0.53	HB	HB	0.56	HB	HB
2-Dimethylamino-4-oxo- dihydropteridin	0.44	BG	BG	0.44	BG	BG	0.60	HB	HB	0.64	HB	HB
3-Methyl-2-amino-4-oxo- dihydropteridin (IV)	0.33	HB	HB	0.46	HB	HB	0.61	HB	HB	0.58	HB	HB
1-Methyl-2-amino-4-oxo- dihydropteridin	0.27	DB	—	0.36	DB	—	0.72	DB	—	0.69	DB	—
2-Amino-4-methoxy- pteridin (II)	0.53	GR	BG	0.60	GR	BG	0.48	BG	BG	0.50	BG	BG
2-Acetamino-4-oxo- dihydropteridin	0.40	DB	DB	0.26	DB	B	0.62	BL	BL	0.67	DB	DB
2-Acetamino-4-methoxy- pteridin	0.51	DB	BL	0.60	DB	BL	0.70	DB	DB	0.74	DB	DB
Vergleichssubstanz:												
1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy- 2.4-dioxo-tetrahydro- pteridin	0.70	B	B	0.50	B	B	0.50	B	B	0.60	B	B

Absteigende Methode auf Papier Schleicher & Schüll 2043 b Gl. Durch Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlängen $\lambda = 254 \text{ m}\mu$ und $365 \text{ m}\mu$ wurden folgende Fluoreszenzfarben beobachtet: HB = himmelblau; DB = dunkelblau; BL = bläulich; BG = blaugrau; B = blau und GR = grau.

verhältnisse noch die UV-Absorptionsspektren der Neutralkomplexe dieser Verbindungen (Abbild. 1) heran, so läßt sich auch hieraus unschwer ableiten, daß im Pterin die Aminogruppe als solche und die Hydroxygruppe in der energetisch begünstigten Lactamform vorliegt.

Aus den Spektren der Kationen (Abbild. 2) kann man auf Grund des übereinstimmenden Kurvenverlaufs von I, IV und dem 1-Methyl-2-amino-4-oxo-dihydropteridin ersehen, daß diesen drei Verbindungen identische Strukturen zugrunde liegen müssen. In I und IV hat demnach die Protonierung am N-1-Atom und im 1-Methyl-2-amino-4-oxo-dihydropteridin am N-3-Atom stattgefunden.

Das Herantreten der Protonen an die der Aminogruppe benachbarten Ringstickstoffatome entspricht den allgemein gültigen Mesomerievorstellungen, da nur auf



diese Weise eine energetisch bevorzugte Struktur, nämlich die zum vollkommenen Valenzausgleich befähigte Amidiniumkonfiguration, erhalten wird.

Tab. 2. Physikalische Daten von Pteridinen

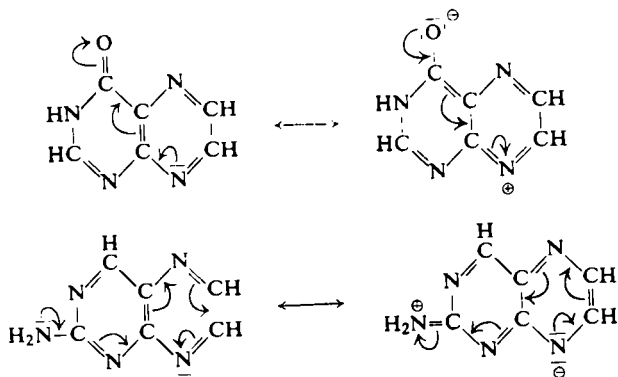
	p_K -Werte in Wasser (20°C) Streuung	UV-Absorptionsspektren			p_H -Wert	Moleküllart
		λ_{\max} (m μ)	$\log \epsilon_{\max}$			
4-Oxo-dihydropteridin *)	7.89	230 265 310	3.98 3.54 3.82	5.6	Neutralmol.	0
2-Amino-pteridin *)	4.29	242 333	4.23 3.79	10.0	Monoanion	-
2-Amino-4-oxo- dihydropteridin (I)**)	2.20 7.86	< 210 302 [229] [242] 314	> 4.04 [4.03] 3.89	2.1	Monokation	+
2-Methylamino-4-oxo- dihydropteridin (III)	1.95 7.95	225 370 233 270 339	3.82 4.04 4.08 3.79	7.1	0	0
2-Dimethylamino-4-oxo- dihydropteridin	2.26 7.81	251 360 236 318	4.33 3.85	10.0	-	-
3-Methyl-2-amino-4-oxo- dihydropteridin (IV)	2.18	234 275 346	4.13 3.86	0.0	+	+
1-Methyl-2-amino-4-oxo- dihydropteridin	2.86	225 283 348	4.03 4.16 3.76	5.0	0	0
2-Amino-4-methoxy-pteridin (II)	3.50	230 270 378	3.93 3.85	10.0	-	-
2-Acetamino-4-oxo- dihydropteridin ***)	7.37	230 274 353	4.17 3.88	0.0	+	+
2-Acetamino-4-methoxy- pteridin	1.95	228 [248] 314 240 [285] 327	4.09 3.89 4.21 [3.63] 3.93	5.0	0	0
		235 330	3.98 3.93	1.4	+	+
		230 [260] 358	4.26 [3.87] 3.81	5.8	0	0
		232 277 325	4.15 4.13 3.89	5.0	0	0
		253 339	4.43 3.85	10.0	-	-
		237 268 317	4.16 3.94 3.94	0.0	+	+
		241 326	4.49 3.95	4.0	0	0

*) Werte nach A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] 1951, 476.

) A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] 1952, 4219, p_K 2.31 und 7.92. M. VISCONTINI und H. R. WEILENMANN³⁾ p_K 2.51 und 8.02.*) M. VISCONTINI und H. R. WEILENMANN³⁾ p_K 7.27.

[] Schulter

Gegen eine derartige Formulierung könnte nun der Einwand erhoben werden, daß normalerweise mit der Ringprotonierung stickstoffhaltiger heteroaromatischer Aminoverbindungen⁷⁾ eine bathochrome Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande parallel läuft, während man eine Hypsochromie, wie wir sie in allen unseren Beispielen beobachten, in Analogie zu den rein aromatischen Aminen mit einer Protonierung an der Aminogruppe erklären müßte. Eine tiefergehende Betrachtung des 2-Amino-4-oxo-dihydropteridins jedoch läßt erkennen, daß das optische Verhalten dieses Moleküls aller Wahrscheinlichkeit nach nicht in einer cyclischen Mesomerie begründet liegt, sondern daß auf Grund der Anhäufung der elektronegativen N-Atome im Ring und der stärkeren Lokalisierung der Elektronen an diesen Stellen die Vorstellung über das Vorherrschen bestimmter Chromophore dem wahren Sachverhalt näherkommt. Wir sind demzufolge der Ansicht, daß das UV-Absorptionsspektrum des Neutralmoleküls von I das Resultat einer Überlagerung von zwei aufeinander nahezu senkrecht stehenden chromophoren Systemen ist, die in isolierter Form einerseits im 4-Oxo-dihydropteridin mit dem langwelligen Maximum bei 310 m μ und andererseits im 2-Amino-pteridin (λ_{\max} 370 m μ) vorliegen.

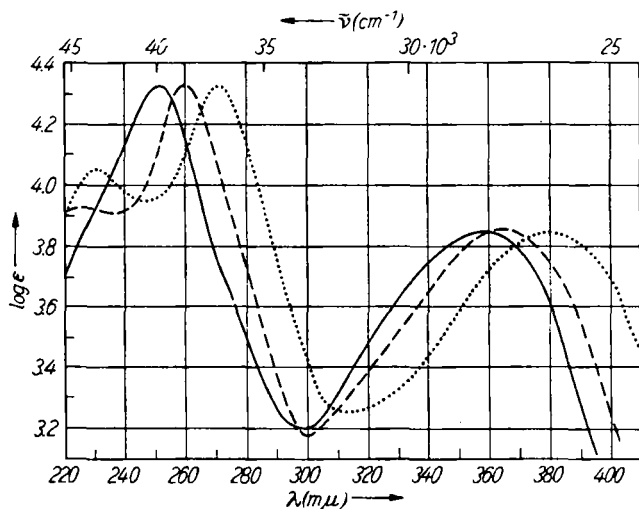


Unter diesen neuen Gesichtspunkten läßt sich nun sehr schön erklären, warum selbst bei einer Ringprotonierung in I eine hypsochrome Verschiebung der langwelligen Bande beobachtet wird. Durch die Ausbildung des in sich mesomeriestabilisierten Amidiniumsystems wird nämlich der lange horizontale Chromophor unterbrochen, und es wird hauptsächlich der vertikale, mit der Oxogruppierung als Schlüsselfunktion, für das spektrale Verhalten des Moleküls bestimmend.

Dehnen wir diese Betrachtungsweise noch auf die 2-Acetaminoderivate aus, so gilt hier im Prinzip das gleiche, nur mit dem Unterschied, daß hier schon in den Neutralmolekülen die Wechselwirkung der Aminogruppe mit dem Pteridinsystem durch Acetylierung zu einem großen Prozentsatz eingeschränkt ist.

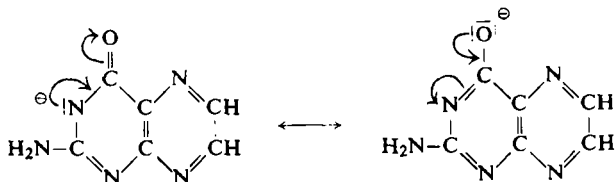
Eine weitere Stütze für unsere Vorstellungen bilden auch die UV-Absorptionsspektren der Anionen von I, III und 2-Dimethylamino-4-oxo-dihydropteridin (Abbild. 3).

⁷⁾ M. M. STIMSON, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1470 [1949]; A. R. OSBORN, K. SCHOFIELD und C. N. SHORT, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4191; S. F. MASON, ebenda **1960**, 219.



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Anionen von I (p_H 10,0) — ; III (p_H 10,0) - - - - - und 2-Dimethylamino-4-oxo-dihydropteridin (p_H 10,0) ·····

Nach Abdissoziation des Protons vom N-3-Atom wird der Einfluß der Oxogruppe auf das System durch die begünstigte Carbonamid-Mesomerie so stark geschwächt, daß nun der Substituent in 2-Stellung voll zur Entfaltung kommen kann.



Der Übergang von der Amino- über die Methylamino- zur Dimethylaminogruppe zeigt somit auch die zu fordernden, der Zunahme der Elektronendonatoreigenschaften dieser Substituenten parallel laufenden, bathochromen Verschiebungen der langwelligen Absorptionsbanden in der richtigen Reihenfolge.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT recht herzlich. Unser Dank gilt auch der chem.-techn. Assistentin, Frä. I. FINK, für ihre wertvolle Mithilfe bei der Bestimmung der physikalischen Daten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.4.5-Triamino-6-methoxy-pyrimidin: Eine Aufschlammung von 20 g 5-Nitroso-2.4-diamino-6-methoxy-pyrimidin⁸⁾ in 300 ccm Methanol wird mit Wasserstoff und Raney-Nickel als Katalysator bei 30–35° in der Schüttelbirne behandelt. Nach beendeter Reduktion wird zum Sieden erhitzt und heiß abgesaugt. Der Filtrerrückstand wird erneut mit viel Methanol ausgekocht. Die vereinigten alkoholischen Lösungen werden i. Vak. auf ein kleineres Volumen eingengt. Man kühlt mehrere Stdn. und saugt dann den abgeschiedenen Niederschlag ab. Durch Umkristallisation aus viel Chloroform und Entfärbung mit Aluminiumoxyd erhält man 11.1 g bräunlichgelbe Kristalle vom Schmp. 176–178°.

$C_5H_9N_5O$ (155.2) Ber. C 38.70 H 5.85 N 45.14 Gef. C 39.16 H 5.96 N 45.27

2-Amino-4-methoxy-pteridin (II): Die Lösung von 3 g 2.4.5-Triamino-6-methoxy-pyrimidin in 150 ccm warmem Methanol wird unter Rühren rasch mit 1.23 g Polyglyoxal in 200 ccm Methanol versetzt. Man kocht 2 Stdn. unter Rückfluß und engt dann i. Vak. zur Trockne ein. Der braune Rückstand wird mit 900 ccm Chloroform extrahiert. Man behandelt die Lösung mit Aluminiumoxyd und Aktivkohle und versetzt, nach Einengen auf etwa 100 ccm, mit 200 ccm Petroläther. Durch Abkühlen auf –50 bis –70° scheidet sich II in gelben Kristallen ab. Man saugt ab und kristallisiert aus einem Gemisch Wasser/Methanol (2:1) unter Zugabe von Aktivkohle um. 2 g cremefarbene Nadeln vom Schmp. 207–209°.

$C_7H_7N_5O$ (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.45 H 4.07 N 39.41

2-Amino-4-oxo-dihydropteridin (I)⁵⁾: 0.5 g II werden mit 50 ccm 1 n NaOH 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die heiße Lösung gibt man tropfenweise in 50 ccm kochende verd. Essigsäure. Man läßt zur vollständigen Abscheidung von I abkühlen. Nach mehrstündigem Aufbewahren wird nochmals zum Sieden erhitzt, um amorphe Bestandteile in kristallinen Zustand überzuführen. Man saugt das schwerlösliche Pterin heiß ab, wäscht mit Wasser und Äthanol und trocknet bei 110°. 0.35 g nahezu farblose Kristalle.

1-Methyl-2.4-diamino-5-formylamino-6-oxo-dihydropyrimidin⁹⁾: Einer Lösung von 96 g 2.4-Diamino-5-formylamino-6-oxo-dihydropyrimidin¹⁰⁾ in 850 ccm 1 n NaOH läßt man bei 35° unter intensivem Rühren 95 g Dimethylsulfat innerhalb von 1½ Stdn. zutropfen. Nach Zugabe wird noch 2 Stdn. bei p_H 8–9 weitergerührt. Man kühlt mehrere Stdn. im Eisschrank, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus 1300 ccm Wasser mit Aktivkohle um. 83 g farblose Nadeln vom Schmp. < 350°.

$C_6H_9N_5O_2 \cdot H_2O$ (201.2) Ber. C 35.82 H 5.51 N 34.81 Gef. C 35.72 H 5.47 N 34.83

1-Methyl-2.4.5-triamino-6-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid⁶⁾: 50 g vorst. Verbindung werden mit 500 ccm 15–20-proz. methanolischer HCl 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man kühlt mehrere Stdn., saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Methanol und kristallisiert aus wenig Wasser um. Man trocknet im Vakuumexsikkator über P_2O_5 . 44.2 g farblose Blättchen vom Schmp. > 300° (Zers.).

$C_5H_9N_5O \cdot HCl$ (191.6) Ber. C 31.34 H 5.26 N 36.56 Gef. C 31.40 H 5.20 N 36.04

3-Methyl-2-amino-4-oxo-dihydropteridin (IV): Die Lösung von 1.9 g vorst. Verbindung in 60 ccm Wasser wird mit 6 g Glyoxalbisulfat-natrium 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad

⁸⁾ B. ROTH, J. H. SMITH und M. E. HULTQUIST, J. Amer. chem. Soc. 73, 2869 [1951].

⁹⁾ W. TRAUBE und H. W. DUDLEY, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 3839 [1913].

¹⁰⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2272 [1957].

erhitzt. Die rote Lösung wird mit 2 *n* NaOH auf *p*_H 9 gebracht und weitere 15 Min. gelinde unter Rückfluß gekocht. Anschließend engt man i. Vak. zur Trockne ein und sublimiert den Rückstand i. Hochvak. bei 240°. Das nahezu farblose Sublimat wird aus Äthanol umkristallisiert. 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 322°.

C₇H₇N₅O (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.30 H 3.97 N 39.19

2-Methylamino-4-oxo-dihydropteridin (III)

a) 2 g 4,5-Diamino-2-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-sulfat¹¹⁾ und 6 g Glyoxalbisulfit-natrium werden in 60 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird auf *p*_H 5 gebracht. Nach mehrstündigem Kühlen wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser mit Tierkohle gereinigt. 0.5 g schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. > 350°.

b) 0.3 g IV werden mit 5 ccm 1 *n* NaOH 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Die gelbe Lösung wird mit wenig Aktivkohle behandelt, filtriert und in der Siedehitze mit verd. Schwefelsäure bis *p*_H 2 angesäuert. Es scheidet sich ein Niederschlag ab. Man kühlt mehrere Stdn., saugt ab und kristallisiert aus Wasser um. 0.18 g schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. > 350°.

C₇H₇N₅O (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.65 H 4.02 N 39.37

4,5-Diamino-2-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid: 10 g 5-Nitroso-4-amino-2-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin¹¹⁾ werden in 300 ccm Methanol mit Wasserstoff und Raney-Nickel reduziert. Anschließend kocht man auf und saugt vom Raney-Nickel in vorgelegte methanol. HCl ab. Nach Abkühlen wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt. 10 g farblose Kristalle vom Schmp. 286–287°.

C₆H₁₁N₅O · HCl (242.7) Ber. C 29.78 H 5.41 Cl 29.30 Gef. C 29.67 H 5.49 Cl 29.27

2-Dimethylamino-4-oxo-dihydropteridin: 1 g 4,5-Diamino-2-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid wird in 8 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 1.5 g Glyoxalbisulfit-natrium in 3 ccm Wasser wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird dann 24 Stdn. mit Chloroform kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknen der Chloroformlösung wird zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Acetanhydrid umkristallisiert. 0.4 g fast farblose Kristalle vom Schmp. 282°.

C₈H₉N₅O (191.2) Ber. C 50.25 H 4.74 N 36.63 Gef. C 49.83 H 4.66 N 36.57

1-Methyl-2-amino-4-oxo-dihydropteridin: 1 g 3-Methyl-2,4,5-triamino-6-oxo-dihydropyrimidin-sulfat^{11,12)} und 1.5 g Glyoxalbisulfit-natrium werden in 15 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Danach setzt man etwas Aktivkohle zu, filtriert heiß und läßt abkühlen. Nach mehrstündigem Kühlen wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 335–337° (Zers.).

C₇H₇N₅O (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.36 H 4.23 N 39.53

2-Acetamino-4-oxo-dihydropteridin³⁾: 2 g I werden in 120 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus der klaren Lösung scheidet sich beim Abkühlen das Reaktionsprodukt teilweise aus und wird abgesaugt. Den Rest gewinnt man aus dem Filtrat durch Einengen i. Vak. Das Rohprodukt wird zur Reinigung aus *n*-Propanol umkristallisiert. 1.5 g farblose Kristalle, die sich ab 270° langsam braun färben. Schmp. > 350°.

C₈H₇N₅O₂ (205.2) Ber. C 46.83 H 3.44 N 34.12 *N*-Acetyl 20.97
Gef. C 46.49 H 3.49 N 34.56 *N*-Acetyl 22.06

¹¹⁾ B. ROTH, J. M. SMITH und M. E. HULTQUIST, J. Amer. chem. Soc. 73, 2864 [1951].

¹²⁾ W. R. BOON und G. BRATT, J. chem. Soc. [London] 1957, 2159.

2-Acetamino-4-methoxy-pteridin: 1 g 2-Amino-4-methoxy-pteridin wird mit einem Gemisch von 20 ccm Acetanhydrid und 20 ccm Pyridin 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Anschließend engt man i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Aceton aufgeköcht und in der Siedehitze tropfenweise mit Wasser versetzt, bis klare Lösung eingetreten ist. Man gibt etwas Aktivkohle zu, filtriert und stellt dann über Nacht in den Eisschrank. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus wenig Äthanol umkristallisiert. 0.6 g farblose Nadeln vom Schmp. 215°.

$C_9H_9N_5O_2$ (219.2) Ber. C 49.31 H 4.14 N 31.95 Gef. C 49.33 H 4.24 N 31.87

HANS PLIENINGER und WOLFGANG MÜLLER

Einige neue 3,4-disubstituierte Indolderivate

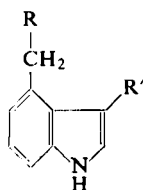
Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 11. April 1960)

Ausgehend von 4-Cyanmethyl-indol wurde eine Reihe 3,4-disubstituierter Indolderivate hergestellt.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, solche 3,4-disubstituierten Indolderivate herzustellen, die eine Cyclisierung zu Benz[cd]indolderivaten eingehen können¹⁾. Besonders geeignet für solche Synthesen ist als Ausgangskomponente das schon früher dargestellte 4-Cyanmethyl-indol²⁾, das aus α -Naphthylamin relativ gut zugänglich ist.

Über das jetzt kristallisiert erhaltene Acetat des 4-Cyanmethyl-gramins (I) wurde Indol-diessigsäure-(3,4) (II) durch Umsetzung mit Kaliumcyanid und Kaliumhydroxyd in sehr guter Ausbeute erhalten. Veresterung mit alkoholischer Salzsäure liefert einen ausgezeichnet kristallisierenden Diäthylester III.



- | | |
|--|--|
| I: R = CN; | R' = CH ₂ ·N(CH ₃) ₂ |
| II: R = CO ₂ H; | R' = CH ₂ ·CO ₂ H |
| III: R = CO ₂ C ₂ H ₅ ; | R' = CH ₂ ·CO ₂ C ₂ H ₅ |
| IV: R = CN; | R' = CH ₂ · $\overset{\ominus}{N}(\text{CH}_3)_3$]H ₃ COS $\overset{\ominus}{O}_3$ |
| V: R = CN; | R' = CH ₂ ·C(CO ₂ C ₂ H ₅) ₂

OCOCH ₃ |
| VI: R = CN; | R' = CH ₂ ·CH(OH)·CO ₂ H |
| VII: R = CN; | R' = CH ₂ ·CH(Cl)·CO ₂ H |
| VIII: R = CN; | R' = CH ₂ ·C(Cl) $\begin{matrix} \nearrow \text{COCH}_3 \\ \searrow \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ |

Aus 4-Cyanmethyl-gramin (I) entsteht mit Dimethylsulfat in 96-proz. Ausbeute das quartäre Salz IV, das mit Acetoxymalonsäure-diäthylester in hoher Ausbeute zu V umgesetzt werden konnte³⁾.

¹⁾ S. H. PLIENINGER und W. MÜLLER, Chem. Ber. 93, 2029 [1960], nachstehend.

²⁾ H. PLIENINGER und K. SUHR, Chem. Ber. 90, 1980 [1957].

³⁾ M. J. GORTATOWSKY und M. D. ARMSTRONG, J. org. Chemistry 22, 1217 [1957].