

GÜNTER HENSEKE *) und JÜRGEN MÜLLER

Heterocyclische Verbindungen, VII¹⁾

Über die Reaktionsfähigkeit von Methylgruppen im Pteridinsystem

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald
und der Bergakademie Freiberg

(Eingegangen am 18. Juli 1960)

Herrn Prof. Dr. W. Treibs zum 70. Geburtstag gewidmet

Die am C-Atom der C=N-Doppelbindungen haftenden Methylgruppen im 1.7-Dimethyl- und 1.6.7-Trimethyl-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-pteridin lassen sich zu Mono- bzw. Dibrommethylverbindungen halogenieren, von denen sich die ersten mit Pyridin zu Pyridiniumsalzen umsetzen. Das 1-Methyl-2.4-dioxo-6.7-bis-pyridiniomethyl-1.2.3.4-tetrahydro-pteridin-dibromid bildet mit Diacetyl 1.6.7-Trimethyl-, mit Methylglyoxal 1.7-Dimethyl-alloxazin. Die gleichfalls aus den Pyridiniumsalzen erhältlichen „Nitronen“ ergeben bei der sauren Spaltung den 1-Methyl-pteridin-aldehyd-(7) bzw. den 1-Methyl-pteridin-dialdehyd-(6.7). Letzterer kondensiert mit *o*-Phenyldiamin unter Bildung eines Achtringes zu einem Benzodiazocinderivat.

In der Pteridinreihe sind bereits Untersuchungen durchgeführt worden, die auf eine erhöhte Reaktionsfähigkeit der zur C=N-Doppelbindung α -ständigen Methylgruppen schließen lassen. So gelang es R. TSCHESCHE und Mitarbb.²⁾, das 2-Amino-4.7-dihydroxy-6-methyl-pteridin mit Selendioxyd zum Aldehyd zu oxydieren.

Weiter liegen Mitteilungen über die Halogenierung von 6- und 7-Methyl-pteridinen vor³⁾.

Wir haben für die Bromierung von 1.7-Dimethyl- und 1.6.7-Trimethyl-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-pteridin in Analogie zu den Arbeiten von A. ALBERT und D. J. BROWN³⁾ Eisessig als Lösungsmittel verwendet und unter den im Versuchsteil näher beschriebenen Bedingungen das 1-Methyl-7-brommethyl-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-

*) Neue Anschrift: Institut für Organische Chemie der Bergakademie Freiberg/Sachsen, Leipziger Straße, Clemens-Winkler-Bau.

¹⁾ VI. Mitteil.: G. HENSEKE und K. DITTRICH, Chem. Ber. 92, 1550 [1959]; vgl. J. MÜLLER, Diplomarb. Univ. Greifswald 1958. Auszugsweise vorgetragen von G. HENSEKE auf der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Stuttgart, April 1960.

²⁾ R. TSCHESCHE, C. H. KÖHNCKE und F. KORTE, Z. Naturforsch. 5b, 132 [1950].

³⁾ H. J. BOOTHE, C. W. WALLER, E. L. R. STOKSTAD, G. L. HUTCHINGS, R. B. ANGIER, J. H. MOWAT, J. SEMB, Y. SUBBA ROW, D. B. COSULICH, M. J. FAHRENBACH, M. E. HULTQUIST, E. KUH, E. H. NORTHEY, D. R. SEEGER, J. P. SICKELS und J. M. SMITH JR., J. Amer. chem. Soc. 70, 27 [1948]; ebenda 72, 4630 [1950]; I. J. WEISBLAT, Amer. Pat. 2562234, C. A. 46, 1596 [1952]; R. TSCHESCHE, F. KORTE und R. PETERSEN, Chem. Ber. 84, 579 [1951]; A. ALBERT und D. J. BROWN, J. chem. Soc. [London] 1953, 73.

pteridin (Ia h) und das 1-Methyl-6.7-bis-brommethyl-1.2.3.4-tetrahydro-pteridin (Ibh) oder die entsprechenden Dibrommethyl-Verbindungen Iai und Ici erhalten.

Amerikanische Forscher⁴⁾ benutzten erstmalig den aktivierenden Einfluß des Pyridiniumrestes auf eine im Pteridinring in 6-Stellung haftende Methylgruppe für eine Folsäuresynthese. Diese Autoren erhielten durch Umsetzung von *N*-[β -Brom- β -formyl-äthyl]-pyridiniumbromid mit 2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin das 2-Amino-4-hydroxy-6-pyridiniomethyl-pteridin-bromid.

Wir konnten das 1-Methyl-2.4-dioxo-7-pyridiniomethyl-1.2.3.4-tetrahydro-pteridinbromid (Iak) und das 1-Methyl-2.4-dioxo-6.7-bis-pyridiniomethyl-1.2.3.4-tetrahydropteridin-dibromid (Idk) durch Lösen der Monobromide Iah und Ibh in trockenem Pyridin in quantitativer Ausbeute gewinnen.

Die Umsetzung von Iak mit *p*-Nitroso-dimethylanilin bei Gegenwart von K_2CO_3 als Katalysator⁵⁾ ergab 1-Methyl-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-pteridin-aldehyd-(7)-[*p*-dimethylamino-phenylnitron] (Ial). Die Darstellung des entsprechenden „Dinitrons“ aus Idk erfordert eine Abänderung der Reaktionsbedingungen. Man erhält das 1-Methyl-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-pteridin-dialdehyd-(6.7)-bis-[*p*-dimethylamino-phenylnitron] (Iel), wenn man Pyridin als Lösungsmittel und $n/10$ NaOH als Katalysator verwendet⁶⁾. Die Substanz konnte zwar bisher nicht analysenrein erhalten werden, jedoch schließen die weiteren Umsetzungen jeden Zweifel an der Struktur aus.

Bei der sauren Spaltung des „Mononitrons“ (Ial) entsteht der 1-Methyl-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-pteridin-aldehyd-(7) (Iam), der sich als ein Isomeres des von G. HENSEKE und H. G. PATZWALDT⁷⁾ beschriebenen Pteridin-aldehyds-(6) erwies. Er wurde durch sein orangerotes Phenylhydrazon (Ia n) und durch das gelbe Thiosemicarbazon (Ia o) näher charakterisiert. Bei der Spaltung des „Dinitrons“ (Iel) erhält man die nahezu farblosen Blättchen des 1-Methyl-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-pteridin-di-aldehyds-(6.7) (Ifm). Die Umsetzung des *o*-Dialdehyds mit Phenylhydrazin führt zum orangefarbenen Bis-phenylhydrazon (Ign). Man erhält dieses Bis-phenylhydrazon auch, wenn man die Zersetzung von Iel bei Gegenwart von Phenylhydrazin vornimmt. Damit wurde nach unserer Kenntnis erstmalig ein definiertes Derivat des Pteridin-*o*-dialdehyds gewonnen.

Um diese experimentellen Ergebnisse zu stützen, haben wir die Spaltung der Verbindung Iel in Gegenwart von *o*-Phenyldiamin vorgenommen. Es wurde eine in gelben Nadeln kristallisierende Substanz isoliert, die bis 340° keinerlei Anzeichen einer Zersetzung zeigt und in Dimethylformamid unter der UV-Lampe kräftig blau fluoresziert. Offenbar hat der *o*-Dialdehyd (Ifm) mit beiden Aminogruppen des *o*-Phenyldiamins zu einem linear kondensierten Achtringsystem (II) reagiert, das als 1'-Methyl-2'.4'-dioxo-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-pteridino-[6'.7':3.4]-1.6-benzodiazocin bezeichnet werden muß.

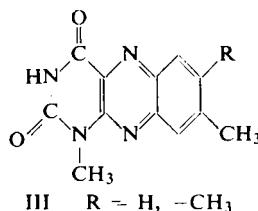
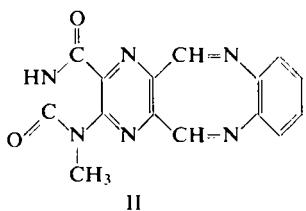
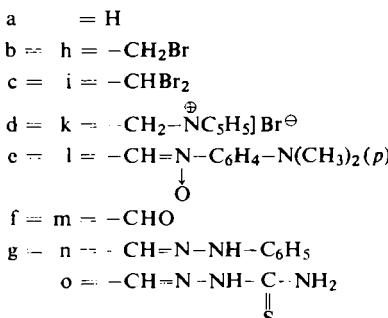
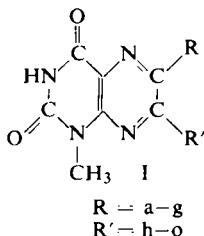
⁴⁾ M. E. HULTQUIST, E. KUH, D. B. COSULICH, M. J. FAHRENBACH, E. H. NORTHEY, D. R. SEEGER, J. P. SICKELS, J. M. SMITH JR., R. B. ANGIER, H. J. BOOTHE, B. L. HUTCHINGS, J. H. MOWAT, J. SEMB, E. L. R. STOKSTAD, Y. SUBBA Row und C. W. WALLER, J. Amer. chem. Soc. **70**, 23 [1948].

⁵⁾ G. HENSEKE und K. J. BÄHNER, Chem. Ber. **91**, 1605 [1958].

⁶⁾ L. C. KING und S. V. ABRAMO, J. org. Chemistry **23**, 1609 [1958].

⁷⁾ Chem. Ber. **89**, 2904 [1956].

Die Aktivierung der Methylgruppen durch den Pyridiniumrest ermöglicht auch eine Kondensation mit α -Dicarbonylverbindungen^{5,8)}. Beim langsamen Zutropfen von Piperidin zu einer äquimolaren Lösung des Bis-pyridiniomethyl-pteridin-dibromids Ia k und Diacetyl scheiden sich die hellbraunen Nadeln des 1.6.7-Trimethyl-alloxazins (III, R = CH₃), mit Methylglyoxal die rotbraunen Kristalle des 1.7-Dimethyl-alloxazins (III, R = H) ab. Das ist ein präparativ brauchbarer Weg, der aus der Pteridinreihe zu Alloxazinabkömmlingen führt.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Methyl-7-brommethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin (Iah): 3.8 g 1,7-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin (0.02 Mol) werden in einem auf 120° erhitzen Ölbad in 60 ccm Eisessig gelöst, unter Rühren mit 3.2 g *Brom* in 10 ccm Eisessig versetzt und anschließend 4 Stdn. bei 120° Badtemp. unter Rückfluß erhitzt. Unter lebhafter HBr-Entwicklung hellt sich die anfangs rotbraune Lösung gegen Ende der Reaktion auf. Beim Abkühlen scheiden sich 5.9 g derbe Kristalle ab (90% d. Th.). Aus Eisessig farblose Nadeln vom Schmp. 236–237° (Zers.)*).

C₈H₇BrN₄O₂ (271.1) Ber. Br 29.49 N 20.67 Gef. Br 29.84 N 20.69

1-Methyl-6,7-bis-brommethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin (Ibh): 10.3 g 1,6,7-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin (0.05 Mol) werden unter den oben beschriebenen Bedingungen in 250 ccm Eisessig gelöst und unter Turbinieren mit 16 g *Brom* (0.10 Mol) in 50 ccm Eisessig versetzt. Nachdem man das Reaktionsgemisch 4 Stdn. bei einer Badtemp. von 120° erhitzt hat, wird der Eisessig bis zur beginnenden Kristallisation abdestilliert. Ausb.

*) Alle hier beschriebenen Substanzen wurden, falls nicht besonders angegeben, zur Elementaranalyse über P₂O₅ i. Vak. getrocknet.

8) TH. ZINCKE und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. 330, 361 [1904]; 333, 296 [1904]; F. KRÖHNKE und I. VOGT, ebenda 589, 26 [1954]; O. WESTPHAL und K. JANN, ebenda 605, 8 [1957].

12.3 g (65% d. Th.). Zur Reinigung wird in Tetrahydrofuran gelöst, über Tierkohle filtriert und mit Benzol gefällt. Farblose Blättchen vom Schmp. 197–198° (Zers.).

$C_9H_8Br_2N_4O_2$ (364.0) Ber. C 29.69 H 2.21 Br 43.90 N 15.40
Gef. C 29.85 H 2.27 Br 44.23 N 15.53

1-Methyl-7-dibrommethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin (Iai): 1.9 g *1,7-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin* (0.01 Mol) löst man in der Siedehitze in 40 ccm Eisessig und läßt 3.2 g *Brom* (0.02 Mol) in 10 ccm Eisessig langsam hinzutropfen. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stdn. zum lebhaften Sieden erhitzt und anschließend der Eisessig i. Vak. weitgehend abdestilliert. Ausb. 2.8 g (80% d. Th.). Aus n-Butanol mit Tierkohle farblose glänzende Blättchen vom Schmp. 205–206° (Zers.).

$C_8H_6Br_2N_4O_2$ (350.0) Ber. C 27.45 H 1.72 N 16.01 Gef. C 27.51 H 1.80 N 16.18

1-Methyl-6,7-bis-dibrommethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin (Ici): 4.1 g *1,6,7-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin* (0.02 Mol) werden in 130 ccm stark siedendem Eisessig mit 12.8 g *Brom* (0.08 Mol) in 20 ccm Eisessig versetzt und 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man destilliert den Eisessig i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation ab. Ausb. 6.6 g (65% d. Th.). Aus n-Butanol farblose Blättchen vom Schmp. 254–256° (Zers.).

$C_9H_6Br_4N_4O_2$ (521.8) Ber. C 20.71 H 1.16 Br 61.26 N 10.74
Gef. C 20.83 H 1.29 Br 60.90 N 10.59

1-Methyl-7-pyridiniomethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin-bromid (Iak): 2.7 g *Iah* (0.01 Mol) werden unter Turbinieren und gelindem Erwärmen in 100 ccm trockenem *Pyridin* gelöst. Aus der kirsroten Lösung scheidet sich alsbald das Pyridiniumsalz in Form blaßroter Blättchen ab. Durch Zugabe von Äther wird die Ausbeute quantitativ. Schmp. 273 bis 275° (Zers.).

$C_{13}H_{12}N_5O_2]Br$ (350.2) Ber. C 44.59 H 3.45 N 20.01 Gef. C 44.79 H 3.49 N 20.12

1-Methyl-6,7-bis-pyridiniomethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin-dibromid (Idk): 3.6 g *1bh* (0.01 Mol) scheiden beim gelindem Erwärmen in 100 ccm trockenem *Pyridin* nach dem Abkühlen und Zugabe von Äther 5.2 g blaßrote Blättchen vom Schmp. 263–265° (Zers.) ab. Die Ausbeute ist quantitativ.

$C_{19}H_{18}N_6O_2]Br_2$ (522.2) Ber. C 43.70 H 3.47 N 16.09 Gef. C 43.38 H 3.94 N 16.65

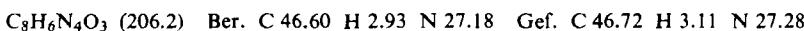
1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin-aldehyd-(7)-[p-dimethylamino-phenylnitron] (Ial): 3.5 g *Iak* (0.01 Mol) werden in verd. Methanol gelöst und mit 1.6 g *p-Nitroso-dimethyl-anilin* (reichlich 0.01 Mol) in 10 ccm Methanol versetzt. Zur warmen Lösung gibt man rasch 1.4 g K_2CO_3 in 10 ccm Wasser, worauf Farbumschlag nach Dunkelrot erfolgt und die Abscheidung dunkelbrauner Kristalle beginnt. Unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad wird die Reaktion im Laufe einer Stde. zu Ende geführt. Ausb. 2.8 g (80% d. Th.). Aus Pyridin dunkelbraune Nadeln vom Schmp. 258–261° (Zers.).

$C_{16}H_{16}N_6O_3$ (340.3) Ber. C 56.46 H 4.74 N 24.70 Gef. C 56.42 H 4.84 N 24.57

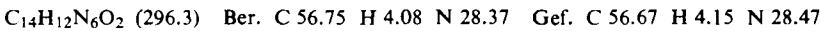
1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin-dialdehyd-(6,7)-bis-[p-dimethylamino-phenylnitron] (Iel): 5.2 g *Idk* (0.01 Mol) werden in 25 ccm Wasser gelöst und in einer Eis/Kochsalz-Mischung unter intensivem Rühren mit 3.2 g *p-Nitroso-dimethylanilin* (reichlich 0.02 Mol) in einer Mischung von 50 ccm Pyridin und 20 ccm 1*n* NaOH versetzt. Nach 1 Stde. verdünnt man das tiefrote Reaktionsgemisch mit 100 ccm Wasser. Im Kühlschrank kristallisieren 2.3 g (45% d. Th.). Aus Pyridin feine verfilzte dunkelrote Nadeln, die sich oberhalb von 225° zersetzen. Die Elementaranalyse ergab keine befriedigenden Ergebnisse.

1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin-aldehyd-(7) (Iam): 3.4 g *Ial* (0.01 Mol) werden in einem Scheidetrichter mit 100 ccm 2*n* H_2SO_4 gut durchgeschüttelt. Aus der dunklen

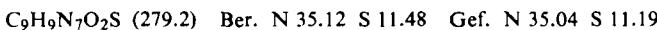
Lösung scheiden sich nach einiger Zeit 1.2 g (60% d. Th.) blaßrote Blättchen ab. Aus Wasser mit Tierkohle farblose Kristalle vom Schmp. 252–254° (Zers.).



1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin-aldehyd-(7)-phenylhydrazon (Ia): 1 g *Ial* werden in 15 ccm 2n H_2SO_4 zum Aldehyd gespalten, mit 50 ccm Äthanol verdünnt und mit 0.3 ccm *Phenylhydrazin* versetzt. Es kristallisieren 600 mg orangerote Nadeln (65% d. Th.), die, aus Pyridin/Wasser umkristallisiert, sich bei 310–312° zersetzen.



1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin-aldehyd-(7)-thiosemicarbazone (Iao): 1 g *Ial* werden wie im vorstehenden Versuch zum Aldehyd gespalten und mit 25 ccm Wasser verdünnt. Man fügt eine Lösung von 270 mg *Thiosemicarbazid* in 10 ccm Wasser hinzu, worauf sich 500 mg (60% d. Th.) des Thiosemicarbazons abscheiden. Aus Dimethylformamid/Wasser gelbe Nadeln, die sich ab 285° langsam zersetzen.

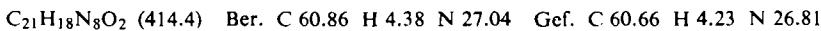


1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin-dialdehyd-(6.7) (Ifm): 5 g *Iel* (0.01 Mol) werden in einem Scheidetrichter mit 100 ccm 2n H_2SO_4 geschüttelt. Es scheiden sich gelbliche Blättchen ab, die in viel heißem Äthanol gelöst, über Tierkohle filtriert und aus dem nahezu farblosen Filtrat mit Petroläther als fast farblose, schwach rosa schillernde Blättchen vom Schmp. 230–234° (Zers.) ausgefällt werden. Der Dialdehyd wurde bisher nicht analysenrein erhalten.

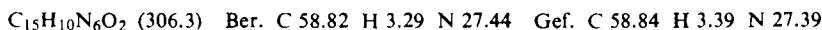
1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pteridin-dialdehyd-(6.7)-bis-phenylhydrazon (Ign):

a) 1.5 g *Iel* werden bei gelinder Wärme mit 20 ccm 2n H_2SO_4 zersetzt und mit 100 ccm Äthanol verdünnt. Nach Zugabe von 0.6 ccm *Phenylhydrazin* scheiden sich 750 mg (65% d. Th.) des *Bis-phenylhydrazons* kristallisiert ab. Aus Pyridin/Wasser orangefarbene feine Nadeln vom Schmp. 315–317° (Zers.).

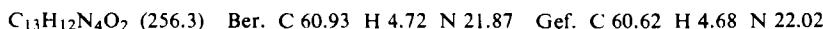
b) Der freie *Aldehyd Ifm*, mit *Phenylhydrazin* umgesetzt, führt ebenfalls zu dem *Bis-phenylhydrazon Ign*.



1'-Methyl-2',4'-dioxo-1',2',3',4'-tetrahydro-pteridino-[6',7':3,4]-1,6-benzodiazocin (II): 1.5 g *Iel* werden in 20 ccm 2n H_2SO_4 zersetzt und mit 100 ccm Äthanol verdünnt. Nach Zugabe von 320 mg *o-Phenyldiamin* in 20 ccm Äthanol bildet sich sofort ein gelber Niederschlag. Ausb. 900 mg (75% d. Th.). Aus Dimethylformamid verfilzte gelbe Nadeln, die bis 340° keine Anzeichen von Zersetzung zeigen.



1,6,7-Trimethyl-alloxazin (III, R = CH_3): 5.2 g *Idk* (0.01 Mol) löst man in 50 ccm verd. Methanol, versetzt mit 1 ccm *Diacetyl* und läßt unter gelindem Erwärmen langsam 10 ccm *Piperidin* hinzutropfen. Aus dem sich langsam dunkel färbenden Reaktionsgemisch scheiden sich hellbraune Nadeln aus, die mehrfach mit Dimethylformamid ausgekocht und heiß abgesaugt werden. Ausb. 1.5 g (60% d. Th.) vom Schmp. 310–312° (Zers.).



1,7-Dimethyl-alloxazin (III, R = H): Man verfährt wie im vorstehenden Versuch und versetzt anstelle von *Diacetyl* mit *Methylglyoxal*. Ausb. 1.1 g (45% d. Th.). Nach dem Auskochen mit Dimethylformamid zersetzen sich die rotbraunen Nadeln bei 295–297°.

