

WOLFGANG PFLEIDERER und HANS FINK *)

Pteridine, XXVII¹⁾

Synthese und Struktur von 7-Hydroxy-isopterinen

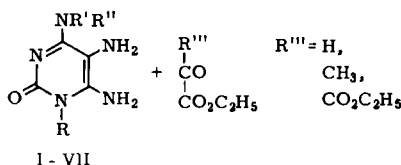
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 30. Mai 1963)

Die Synthese einer Reihe von 7-Hydroxy-isopterinen wird beschrieben. Die 8-Alkyl- bzw. 8-Aryl-4-amino-2,7-dioxo-tetrahydropteridine zeigen mit starkem Alkali eine Umlagerung in die isomeren 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-Derivate. An Hand von pK-Werten und UV-Absorptionsspektren werden die Strukturen diskutiert. Die vorherrschenden tautomeren Formen sind durch Lactam- und exocyclische Aminogruppierungen charakterisiert.

Isopterin¹⁾ wurden bis jetzt noch nicht in der Natur aufgefunden und sind daher kaum untersucht. Da sie auf Grund des biogenetischen Zusammenhanges zwischen Purinen und Pteridinen jedoch möglicherweise Naturstoffe darstellen, galt unser Interesse nunmehr dem 4-Amino-2,7-dioxo-tetrahydropteridin (VIII), als Isomerem des farblosen Schmetterlingspigmentes Isoxanthopterin²⁾, und verschiedenen seiner Abkömmlinge.

- I: R = R' = R'' = H
 II: R = H; R' = R'' = CH₃
 III: R = CH₃; R' = R'' = H
 IV: R = R'' = H; R' = CH₃
 V: R = R'' = H; R' = C₆H₅
 VI: R = R'' = H; R' = CH₂C₆H₅
 VII: R = R'' = H; R' = CH₂CH₂OH



- VIII: R = R' = R'' = R''' = H
 IX: R = R''' = H; R' = R'' = CH₃
 X: R = CH₃; R' = R'' = R''' = H
 XI: R = R' = R'' = H; R''' = CH₃
 XII: R = H; R' = R'' = R''' = CH₃
 XIII: R = R''' = CH₃; R' = R'' = H
 XIV: R = R' = R'' = H; R''' = CO₂C₂H₅
 XV: R = R' = R'' = H; R''' = CO₂H
 XVI: R = R' = H; R'' = CH₂C₆H₅, R''' = CH₃
 XVII: R = R''' = H; R' = CH₃
 XVIII: R = R''' = H; R' = C₆H₅
 XIX: R = R''' = H; R' = CH₂C₆H₅
 XX: R = H; R' = R''' = CH₃
 XXI: R = H; R' = C₆H₅; R''' = CH₃
 XXII: R = H; R' = CH₂C₆H₅; R''' = CH₃
 XXIII: R = H; R' = CH₂CH₂OH
 R''' = CH₃

*) Teil der Dissertat. H. FINK, Techn. Hochschule Stuttgart 1960.

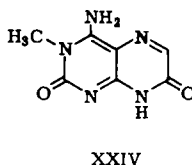
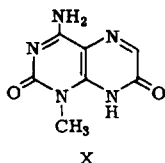
1) XXVI. Mittel.: W. PFLEIDERER und H. FINK, Chem. Ber. 96, 2950 [1963], vorstehend.

2) W. PFLEIDERER und M. RUKWIED, Chem. Ber. 94, 1 [1961].

Zu ihrer Darstellung haben wir die 4.5.6-Triamino-2-oxo-dihydropyrimidine I–VII mit verschiedenen α -Ketosäureestern umgesetzt.

Die Kondensationen erwiesen sich als wenig pH-abhängig^{3,4)}, denn sowohl in acetatgepufferter Lösung⁵⁾ als auch bei Verwendung der Salze der Pyrimidinbasen wurden stets nur 7-Hydroxy- und keine 6-Hydroxy-isopterine erhalten. Der eindeutige Reaktionsverlauf läßt einmal erkennen, daß auch in dieser Reihe die 5-Aminogruppe das höchste nucleophile Potential besitzt; zum anderen darf man aus dem Ausbleiben der 6-Hydroxy-Isomeren-Bildung in wäßrig saurem Medium schließen, daß die Protonierung zum Monokation nicht an der mittelständigen Aminogruppe, sondern vielmehr am Ringstickstoffatom 1 erfolgt.

Die bevorzugte Primärkondensation zwischen der 5-Aminogruppe und der α -Carbonylfunktion der Esterkomponenten gewährleistet somit die Bildung von VIII und IX bzw. XI und XII aus I und II mit Glyoxylsäureester-halbacetal bzw. Brenztraubensäureester. Bei den analogen Umsetzungen mit III muß, selbst bei Zugrundelegung derselben Reaktionsprinzipien, mit dem Auftreten von jeweils zwei isomeren 7-Hydroxy-isopterinen gerechnet werden, da aus den intermediär gebildeten Schiffschen Basen der Ringschluß sowohl mit der 4- als auch mit der 6-Aminogruppe erfolgen kann. Trotz dieser beiden Möglichkeiten resultierte unter den angewandten Bedingungen kein Isomerengemisch, sondern wir erhielten lediglich die 7-Hydroxy-1-methyl-isopterine X und XIII, deren Strukturen durch alkalische Verseifung der 4-Aminogruppe zu den entsprechenden 7-Hydroxy-2.4-dioxo-1-methyl-tetrahydropteridinen³⁾ gesichert werden konnten. Die Ursache dürfte darin zu suchen sein, daß sich die beiden möglichen Pteridinsysteme, die im Falle von X eine normale und beim 3-Methyl-Isomeren (XXIV) eine *o*-chinoide Elektronenanordnung aufweisen, energetisch recht beträchtlich unterscheiden.



Aus den Kondensationen der 6-Alkylamino- bzw. 6-Arylamino-4.5-diamino-2-oxo-dihydropyrimidine IV–VII mit Glyoxyl- oder Brenztraubensäureester resultierten erwartungsgemäß Gemische von 4-Alkyl- bzw. 4-Arylamino- und 8-Alkyl- bzw. 8-Aryl-4-amino-2.7-dioxo-tetrahydropteridinen. Da die Bildung der letzteren auf Grund der größeren Nucleophilie der substituierten Aminogruppen stark begünstigt ist und sie vor allem in organischen Solventien eine bessere Löslichkeit aufweisen, kann ihre Reindarstellung durch fraktionierte Kristallisation relativ leicht erreicht werden.

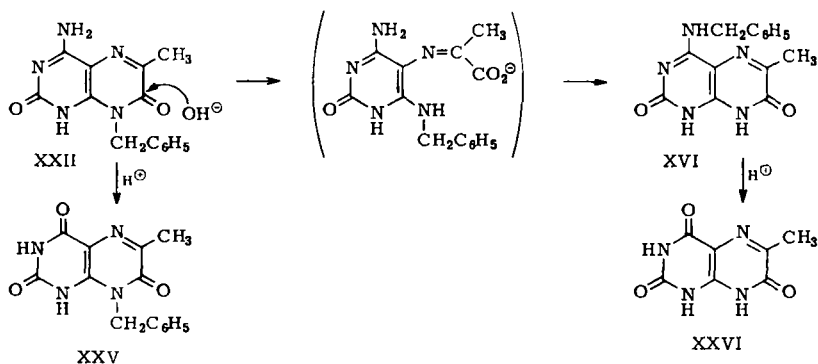
Beim Versuch, die 4-Aminogruppe des 4-Amino-2.7-dioxo-6-methyl-8-benzyl-tetrahydropteridins (XXII) durch 5*n* NaOH zu verseifen, fand interessanterweise keine Hydrolyse, sondern eine Umlagerung in die isomere 4-Benzylamino-Verbindung XVI statt.

³⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2588 [1957].

⁴⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2604 [1957].

⁵⁾ A. ALBERT, J. H. LISTER und C. PEDERSEN, J. chem. Soc. [London] 1956, 4621.

Diese Reaktion wird durch nucleophilen Angriff des Hydroxylions an der substituierten Lactamgruppierung des Pyrazinringes eingeleitet und schließt nach Ringöffnung eine Kondensation der intermediär gebildeten Schiffischen Base mit der

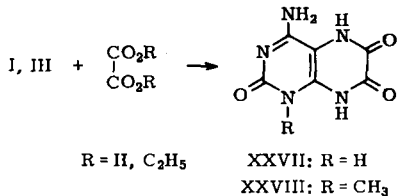


freien Aminogruppe ein. Treibende Kraft dieser Umlagerung ist die Möglichkeit der Dianion-Bildung aus XVI, während XXII nur ein Monoanion bilden kann. Die Sicherung der Konstitutionen von XXII und XVI war auf physikalischem Wege durch Bestimmung der pK-Werte und UV-Absorptionsspektren und chemisch durch die sehr langsam verlaufende saure Hydrolyse zum 2.4.7-Trioxo-6-methyl-8-benzyl-(XXV)⁶⁾ bzw. 2.4.7-Trioxo-6-methyl-hexahydropteridin (XXVI)³⁾ möglich.

Auch die anderen von uns dargestellten 8-Alkyl- und 8-Aryl-4-amino-2.7-dioxo-tetrahydropteridine (XVII–XXI und XXIII) zeigen, wie durch eingehende papierchromatographische Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, unter Einwirkung von starkem wäßrigem Alkali die Umlagerung.

Obwohl die Reaktion somit generell zur Synthese der isomeren 4-monosubstituierten Amino-Derivate herangezogen werden kann, müssen die optimalen Umlagerungsbedingungen durch Variation der Laugenstärke und Reaktionszeit von Fall zu Fall festgelegt werden, da durch die parallel-laufende Verseifung der Aminofunktionen in 4-Stellung auch die entsprechenden 2.4.7-Trioxo-hexahydropteridine resultieren können.

An weiteren Kondensationsreaktionen haben wir schließlich noch das 4.5.6-Triamino-2-methoxy-pyrimidin mit Glyoxylsäure-ester-halbacetal in alkoholischer Lösung zum 4-Amino-2-methoxy-7-oxo-dihydropteridin umgesetzt und I bzw. III mit Oxalsäure-diäthylester bzw. durch Schmelzen mit Oxalsäure in XXVII⁷⁾ und sein 1-Methyl-Derivat XXVIII übergeführt.



⁶⁾ W. PFLEIDERER und G. NÜBEL, Chem. Ber. 93, 1406 [1960].

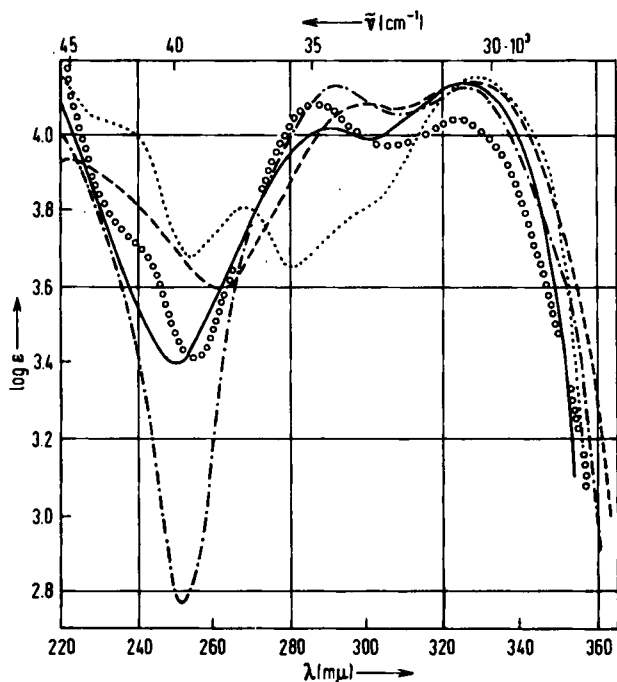
⁷⁾ H. WIELAND und R. LIEBIG, Liebigs Ann. Chem. 555, 146 [1946].

Für die Darstellung des 4-Amino-2,7-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6)-äthylesters (XIV) erwies sich die Umsetzung in mäßig saurem Milieu, d. h. bei der Verwendung des Dihydrochlorids von I, mit Mesoxalester am vorteilhaftesten. In acetatgepufferter Lösung wird kein einheitliches Produkt gebildet. Die Verseifung von XIV zu XV erreicht man durch 1 stdg. Kochen mit 1 *n* NaHCO₃.

Zur Reinheitsprüfung wurden die schwerlöslichen, meist unschmelzbaren Verbindungen papierchromatographisch untersucht (Tab. 1).

Die weitere Charakterisierung der Substanzen haben wir durch die Bestimmung der *pK*-Werte auf spektrophotometrischem Wege sowie die Aufnahme der hierauf basierenden UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle und der reinen Ionen vorgenommen (Tab. 2).

Diese physikalischen Daten gestatten in Kombination mit Vergleichen der Absorptionskurven Aussagen über die vorherrschenden tautomeren Formen der Hydroxy-amino-pteridine. Aus der Gegenüberstellung der UV-Absorptionen der Kationen läßt sich ersehen, daß mit Ausnahme der 1-Methyl-Derivate übereinstimmende Strukturen vorliegen müssen (Abbild. 1).



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der Kationen von VIII (pH 0) —, IX (pH 0) — —, X (pH 0) ····, XVII (pH -1.9) — · — und 4-Amino-2-methoxy-7-oxo-dihydropteridin (pH 0) ○○○○

Der abweichende Kurvenverlauf von X muß so gedeutet werden, daß in diesem Derivat die Säureamidgruppierung des Pyrazinringes zu einem hohen Grad lactimisiert ist. Obwohl uns die Synthese des 4-Amino-7-methoxy-2-oxo-1-methyl-dihydro-

Tab. 1. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von 7-Oxo-dihydroisopterenen.

Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 bG1. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlängen 254 m μ und 365 m μ werden folgende Fluoreszenzfarben beobachtet: B = Blau, BL = Blau-leuchtend, DB = Dunkelblau, BG = Blaugrau und V = Violett

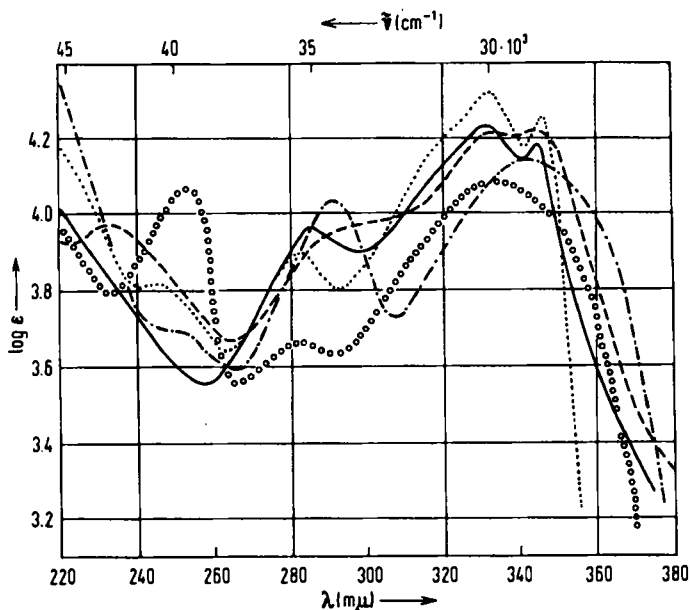
	n-Butanol/5 n Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1-proz. NH ₃ (2:1)		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. NH ₄ Cl	
	R_F	254 m μ 365 m μ	R_F	254 m μ 365 m μ	R_F	254 m μ 365 m μ	R_F	254 m μ 365 m μ
VIII	0.16	B B	0.22	B B	0.23	B B	0.31	B B
IX	0.34	B B	0.43	B B	0.31	DB B	0.40	DB B
X	0.29	B B	0.35	B B	0.27	B B	0.44	B B
XI	0.24	B B	0.28	B B	0.22	B B	0.30	B B
XII	0.45	B B	0.46	B B	0.30	DB B	0.38	DB B
XIII	0.38	B B	0.43	B B	0.27	B B	0.44	B B
XIV	0.04	B B	0.05	B B	0.28	V V	0.37	B B
XV	0.03	B B	0.04	B B	0.36	B B	0.29	B B
XVI	0.75	BG BG	0.64	BG BG	0.28	BG BG	0.40	BG BG
XVII	0.31	BL BL	0.30	BL BL	0.34	BL BL	0.43	BL BL
XVIII	0.45	BL BL	0.39	BL BL	0.39	BL BL	0.59	BL BL
XIX	0.74	BL BL	0.61	BL BL	0.43	BL BL	0.50	BL BL
XX	0.43	BL BL	0.36	BL BL	0.38	BL BL	0.45	BL BL
XXI	0.59	BL BL	0.50	BL BL	0.46	BL BL	0.64	BL BL
XXII	0.78	BL BL	0.72	BL BL	0.53	BL BL	0.57	BL BL
XXIII	0.37	BL BL	0.38	BL BL	0.53	BL BL	0.63	BL BL
XXVII	0.06	B B	0.05	B B	0.24	BG BG	0.20	BG BG
XXXVIII	0.12	B B	0.09	B B	0.27	BG BG	0.24	B B
Vergleichssubstanz: 7-Hydroxy-2,4-dioxo- 1,3,6-trimethyl- tetrahydropteridin	0.70	B B	0.50	B B	0.50	B B	0.60	B B

pteridins als der fixierten Modells substanz des zur Diskussion stehenden Tautomeren noch nicht gelungen ist, kommen wir zu diesem Schluß auf Grund der Tatsache, daß der Habitus der Kurve von X einer solchen tautomeren Form entspricht, wie vor allem der Vergleich mit dem 7-Methoxy-2.4-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin³⁾ oder dem 2-Amino-7-methoxy-4-oxo-3-methyl-dihydropteridin²⁾ lehrt.

Die sehr ähnlichen basischen pK -Werte, die im Gegensatz zu denen der Isoxanthopterine relativ hoch liegen, bringen zum Ausdruck, daß nicht nur aller Wahrscheinlichkeit nach in allen hier aufgeführten Isopterine-Derivaten die Protonierung an derselben Stelle, nämlich dem hierfür prädestinierten Ringstickstoffatom 3 erfolgt, sondern daß auch dieses basische Zentrum nur unwesentlich an einer Mesomerie mit den beiden Lactamgruppierungen beteiligt sein kann. Die partielle Isolierung der 4-Aminogruppe kommt dabei durch die gegenseitige Wechselwirkung der beiden Säureamidgruppen zustande, die auch den für das optische Verhalten verantwortlichen Chromophor begrenzen dürften.



Daß diese Vorstellungen nicht nur spekulativer Natur sind, wird durch die analogen physikalischen Eigenschaften des 2.7-Dioxo-tetrahydropteridins⁵⁾ belegt. Der Spektrenvergleich der Neutalmoleküle läßt erkennen, daß die 4-Amino-2.7-dioxo-tetrahydro-Struktur die wahrscheinlichste ist (Abbild. 2).



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Neutalmoleküle von VIII (pH 3.5) —, IX (pH 3.5) ---, X (pH 3.5) ·····, XVII (pH 5.0) - · - · und 4-Amino-2-methoxy-7-oxo-dihydropteridin (pH 5.0) ○○○○○○

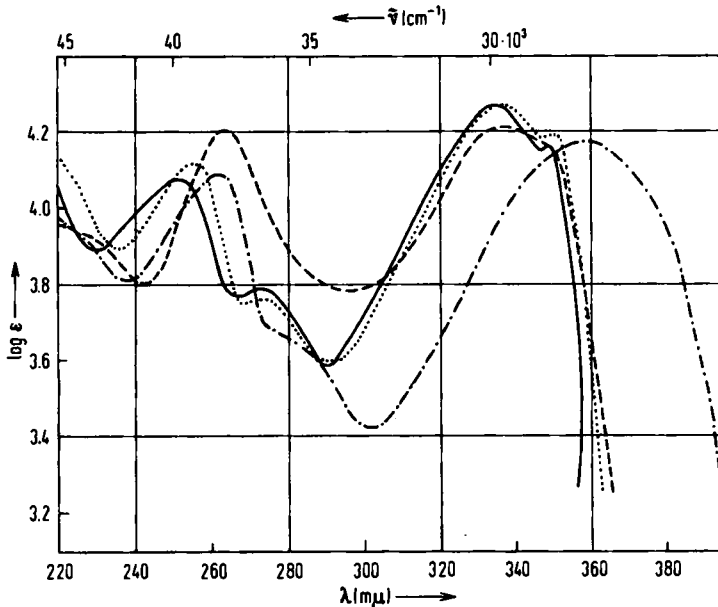
Tab. 2. Physikalische Konstanten von 7-Oxo-dihydroisopterinen

	pK-Werte in Wasser (20°)	Streuung	λ_{\max} (m μ)	UV-Absorptionsspektren log ϵ_{\max}	pH-Wert	Molekular- ion
4-Amino-2,7-dioxo-tetrahydropteridin (VIII)	1.91 5.54 12.60	± 0.06 ± 0.04 ± 0.08	290 327 285 332 346 253 273 335 348 223 258 344	4.02 4.14 3.96 4.23 4.18 4.08 3.79 4.27 4.16 4.54 4.07 4.14	0.0 3.5 9.0 14.0	Kation + Neutralm. 0 Monoanion — Dianion —
4-Amino-2,7-dioxo-1-methyl-tetrahydro- pteridin (X)	2.02 5.36	± 0.09 ± 0.05	[235] 269 330 245 283 333 347 256 273 336 350	[4.04] 3.81 4.15 3.82 3.90 4.32 4.25 4.12 3.76 4.27 4.18	0.0 3.5 10.0	+ 0 —
4-Dimethylamino-2,7-dioxo-tetrahydro- pteridin (IX)	2.15 5.30 12.93	± 0.08 ± 0.06 ± 0.09	222 [305] 329 233 [303] 334 346 [226] 265 336	4.00 [4.03] 4.16 3.98 [3.98] 4.22 4.22 [3.94] 4.20 4.21	0.0 3.5 9.0	+ 0 —
4-Amino-2,7-dioxo-8-methyl-tetrahydro- pteridin (XVII)	1.56 7.90	± 0.08 ± 0.05	292 328 [253] 292 344 360 263 280	4.14 4.13 [3.69] 4.04 4.14 4.17 4.09 3.67	—1.9 5.0 10.0	+ 0 —
4-Amino-2-methoxy-7-oxo-dihydro- pteridin	1.80 7.42	± 0.1 ± 0.1	[240] 288 325 255 285 337 230 255 331 [342]	[3.72] 4.09 4.05 4.07 3.66 4.10 4.26 4.12 4.11 [4.03]	0.0 5.0 10.0	+ 0 —
4-Amino-2,7-dioxo-6-methyl-tetrahydro- pteridin (XI)	2.60 12.79	± 0.07 *)	294 323 230 251 335 359 223 260	4.12 4.17 4.02 4.04 4.29 4.17 4.50 4.11 4.16	0.0 3.5 9.0 14.0	+ 0 — —
4-Amino-2,7-dioxo-1,6-dimethyl- tetrahydropteridin (XIII)	2.18 5.62	± 0.06 ± 0.10	273 [302] 329 [240] 383 334 347 254 275 336 350	3.79 [3.99] 4.15 [3.94] 3.88 4.35 4.24 4.09 3.72 4.29 4.18	0.0 4.0 10.0	+ 0 —
4-Dimethylamino-2,7-dioxo-6-methyl- tetrahydropteridin (XII)	2.52 5.73 13.24	± 0.09 ± 0.10 ± 0.06	223 [310] 329 234 304 338 347 231 264 338	4.03 [4.18] 4.23 4.07 4.03 4.24 4.24 3.98 4.20 4.27	0.0 4.0 9.0	+ 0 —

4-Amino-2,7-dioxo-6,8-dimethyl-tetrahydropteridin (XX)	1.95 8.21	± 0.09 ± 0.09	296 325 294 340 261 282 353	4.18 4.20 4.08 4.15 4.06 3.72 4.17	0.0 5.0 11.0	+
4-Benzylamino-2,7-dioxo-6-methyl-tetrahydropteridin (XVI)	2.34 5.20 13.20	± 0.08 ± 0.07 ± 0.09	295 330 230 288 338 351 257 339 354	4.16 4.24 4.07 4.00 4.29 4.22 4.22 4.33 4.21	0.0 4.0 14.0	+
4-Amino-2,7-dioxo-8-phenyl-tetrahydropteridin (XVIII)	1.91 8.00	± 0.09 ± 0.05	291 327 293 347 265 365	4.20 4.08 4.05 4.12 4.08 4.14	0.0 5.0 13.0	+
4-Amino-2,7-dioxo-8-benzyl-tetrahydropteridin (XIX)	0.87 8.02	± 0.05 ± 0.04	293 327 [257] 294 347 265 [283] 363	4.18 4.09 [3.72] 4.05 4.12 4.11 [3.65] 4.17	-1.9 5.0 12.0	+
4-Amino-2,7-dioxo-6-methyl-8-phenyl-tetrahydropteridin (XXI)	2.31 8.35	± 0.08 ± 0.08	296 [318] 296 343 263 [284] 360	4.22 [4.15] 4.08 4.12 4.07 [3.77] 4.13	0.0 6.0 13.0	+
4-Amino-2,7-dioxo-6-methyl-8-benzyl-tetrahydropteridin (XXII)	1.29 8.34	± 0.07 ± 0.07	297 [317] [253] 296 343 263 281 359	4.19 [4.16] [3.74] 4.09 4.12 4.09 3.73 4.15	-1.9 5.0 14.0	+
4-Amino-2,7-dioxo-6-methyl-8- β -hydroxy-äthyl-tetrahydropteridin (XXIII)	2.88 8.61	± 0.03 ± 0.06	297 320 [253] 295 340 263 281 356	4.20 4.18 [3.74] 4.07 4.14 4.09 3.75 4.16	0.0 7.0 14.0	+
4-Amino-2,6,7-trioxo-hexahydropteridin (XXVII)	1.95 5.07 8.79 14.0	± 0.09 ± 0.09 ± 0.09 ± 0.3	298 328 230 294 338 348 230 290 337 352 232 287 349 [363]	3.99 4.10 4.23 3.88 4.04 4.05 4.26 3.75 4.14 4.15 4.32 3.73 4.24 [4.09]	0.0 3.5 7.0 11.0	+
4-Amino-2,6,7-trioxo-1-methyl-hexahydropteridin (XXVIII)	1.8 5.40 10.91	± 0.07 ± 0.2 ± 0.1	303 330 234 290 340 351 232 291 [342] 353 237 288 351 [364]	3.99 4.12 4.20 3.81 4.17 4.19 4.28 3.77 [4.13] 4.17 4.34 3.83 4.22 [4.13]	-1.9 3.0 7.0 14.0	+

* Die Aufnahme eines quantitat. UV-Absorptionsspektrums des Neutralmoleküls sowie die Bestimmung des ersten acid pK-Wertes war infolge der außerordentlichen Schwerlöslichkeit der Substanz nicht möglich.

Man darf allerdings nicht außer acht lassen, daß das Auftreten einer Schulter bzw. eines Maximums im Bereich von 240–260 m μ auf den zunehmenden Gehalt an Iminol-Form im Tautomerie-Gleichgewicht hindeutet. Im 4-Amino-2-methoxy-7-oxo-dihydropteridin ist daher diese Bande besonders stark ausgebildet und auch in den Anionen (Abbild. 3) tritt sie erwartungsgemäß voll in Erscheinung.



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen von VIII (pH 9.0) —, IX (pH 9.0) ---, X (pH 10.0) und XVII (pH 10) - - - -

Die Frage nach der Dissoziationsreihenfolge der aciden H-Atome im 7-Oxo-dihydroisopterin VIII läßt sich sowohl aus den ersten aciden pK-Werten als auch aus den spektralen Verschiebungen der langwelligeren Absorptionsbanden beim Übergang von den Neutralkmolekülen zu den Monoanionen bzw. deren Kurvenverläufe im Sinne der Folge N-8, N-1 eindeutig beantworten.

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir recht herzlich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit. Ferner gilt unser Dank der chem.-techn. Assistentin Fräul. I. FINK für ihre wertvolle Mithilfe bei der Bestimmung der physikalischen Konstanten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Amino-2,7-dioxo-tetrahydropteridin (VIII)⁵⁾: 6.5 g *4,5,6-Triamino-2-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid* (I)⁸⁾ werden in 250 ccm Wasser gelöst, mit Natriumacetat gepuffert und nach Zugabe von 6.5 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Schon nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines Niederschlags, der nach beendeter Reaktion abgesaugt wird. Man kocht mit 700 ccm Wasser auf und setzt 10 ccm 2*n* NaOH zu. Die klare Lösung wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert und heiß mit Essigsäure angesäuert. Der Niederschlag wird gesammelt und zur Entfernung kleiner Mengen 7-Hydroxy-lumazin nochmals mit 2 l Wasser ausgekocht. Man saugt heiß ab und trocknet bei 100°. Ausb. 4.2 g farblose Kristalle, Schmp. >360°.

$C_6H_5N_5O_2 \cdot H_2O$ (197.1) Ber. C 36.55 H 3.58 N 35.52 H_2O 9.14
Gef. C 37.00 H 3.61 N 35.41 H_2O 8.56

Zur Kristallwasserbestimmung wurde 2 Tage bei 160° über P_2O_5 getrocknet.

4-Dimethylamino-2,7-dioxo-tetrahydropteridin (IX): 2.5 g *4,5-Diamino-6-dimethylamino-2-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid* (II)¹⁾ löst man in 50 ccm Wasser, puffert mit Natriumacetat und erhitzt nach Zugabe von 2.3 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad. Nach etwa 1 Min. erstarrt der Kolbeninhalt. Bei weiterem Erhitzen tritt Umwandlung in einen kristallinen Niederschlag ein. Nach beendeter Reaktion und Abkühlen wird abgesaugt und aus 800 ccm Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 1.2 g farblose Kristalle, Schmp. ab 350° (Zers.).

$C_8H_9N_5O_2$ (207.2) Ber. C 46.37 H 4.38 N 33.80 Gef. C 45.90 H 4.48 N 33.57

4-Amino-2,7-dioxo-1-methyl-tetrahydropteridin (X): 10.0 g *III-Sulfat*¹⁾ in 250 ccm Wasser werden mit Natriumacetat gepuffert und nach Zugabe von 8.5 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der nach kurzer Zeit entstehende Niederschlag wird nach Abkühlen abgesaugt und aus 10 l Wasser umkristallisiert. Ausb. 4 g farblose Kristalle, Schmp. >360°.

$C_7H_7N_5O_2 \cdot H_2O$ (211.2) Ber. C 39.81 H 4.30 N 33.17 H_2O 8.53
Gef. C 39.97 H 4.33 N 33.69 H_2O 8.65

Zur Kristallwasserbestimmung wird 1 Tag bei 130° über P_2O_5 getrocknet. Mehrstdg. Kochen von X mit 5*n* KOH liefert 7-Hydroxy-2,4-dioxo-1-methyl-tetrahydropteridin³⁾, chromatographisch identisch mit authent. Material.

4-Amino-2,7-dioxo-6-methyl-tetrahydropteridin (XI)⁹⁾: 6.5 g *I-Hydrochlorid* in 250 ccm Wasser werden mit Natriumacetat gepuffert und nach Zugabe von 5.2 g *Brenztraubensäure-äthylester* 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der bald entstehende Niederschlag wird nach beendeter Reaktion abgesaugt. Man löst in 500 ccm Wasser unter Zugabe von 10 ccm 2*n* NaOH, behandelt mit Aktivkohle und säuert heiß mit Essigsäure an. Der Niederschlag wird gesammelt, mit 2 l Wasser ausgekocht und nach Filtrieren bei 110° getrocknet. Ausb. 4.8 g farblose Kristalle, Schmp. >360°.

$C_7H_7N_5O_2$ (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26 Gef. C 43.42 H 3.92 N 35.88

4-Dimethylamino-2,7-dioxo-6-methyl-tetrahydropteridin (XII): 2.4 g *II-Hydrochlorid* werden in 50 ccm Wasser gelöst, Natriumacetat und 1.5 g *Brenztraubensäure-äthylester* zugesetzt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt über Nacht stehen, saugt ab

⁸⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2272 [1957].

⁹⁾ P. D. LANDOR und H. N. RYDON, J. chem. Soc. [London] 1955, 1113.

und kristallisiert aus Wasser um. Nach Trocknen bei 120° über P_2O_5 1.1 g farblose Kristalle, Schmp. 352–353°.

$C_9H_{11}N_5O_2$ (221.2) Ber. C 48.86 H 5.01 N 31.66 Gef. C 48.57 H 5.10 N 31.34

4-Amino-2.7-dioxo-1.6-dimethyl-tetrahydropteridin (XIII): 10 g *III-Sulfat* in 250 ccm Wasser werden mit Natriumacetat und 7 g *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt und 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der Niederschlag wird gesammelt und aus 12 l Wasser umkristallisiert. Ausb. 4 g farblose Kristalle, Schmp. >360°.

$C_8H_9N_5O_2 \cdot H_2O$ (225.2) Ber. C 42.66 H 4.92 N 31.10 H_2O 8.00
Gef. C 42.50 H 4.91 N 31.68 H_2O 9.16

Zur Kristallwasserbestimmung wurde 2 Tage bei 130° über P_2O_5 getrocknet.

Durch mehrstdg. Kochen mit 5n KOH erhält man 7-Hydroxy-2.4-dioxo-1.6-dimethyl-tetrahydropteridin³⁾, das mit authent. Material identisch ist.

4-Amino-2.7-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6)-äthylester (XIV): 3.3 g *I-Hydrochlorid* in 100 ccm Wasser werden mit 3.8 g *Mesoxalsäure-diäthylester* versetzt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Es wird abgesaugt und aus 1.5 l Dimethylformamid/Wasser (3:1) umkristallisiert. Ausb. 3.4 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. 308° (Zers.).

$C_9H_9N_5O_4 \cdot H_2O$ (269.2) Ber. C 40.15 H 4.12 N 26.02 H_2O 6.70
Gef. C 40.08 H 3.91 N 25.86 H_2O 6.98

Zur Kristallwasserbestimmung wurde 2 Tage bei 130° über P_2O_5 getrocknet.

4-Amino-2.7-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäure-(6) (XV): 1.0 g *XIV* wird mit 50 ccm 1n $NaHCO_3$ 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Zunächst tritt klare Lösung ein, aber schon nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung des schwerlöslichen Natriumsalzes. Nach beendeter Reaktion säuert man mit Essigsäure an, saugt ab und fällt aus verd. Natronlauge mit verd. Essigsäure in der Hitze um. Ausb. 0.8 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. >360°.

$C_7H_5N_5O_4 \cdot H_2O$ (241.2) Ber. C 34.86 H 2.93 N 29.04 H_2O 7.47
Gef. C 35.12 H 3.13 N 29.25 H_2O 7.91

Zur Kristallwasserbestimmung wurde 2 Tage bei 170° über P_2O_5 getrocknet.

4-Benzylamino-2.7-dioxo-6-methyl-tetrahydropteridin (XVI): 0.6 g *XXII* werden mit 25 ccm 5n NaOH 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Bald geht das Produkt in eine ölige Masse über, und nach einiger Zeit scheidet sich das kristalline Natriumsalz des umgelagerten Produktes ab. Nach beendeter Reaktion wird mit Essigsäure angesäuert, der Niederschlag gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Man trocknet bei 130° über P_2O_5 . Ausb. 0.3 g farblose Kristalle, Schmp. 348–351° (Zers.).

$C_{11}H_{13}N_5O_2$ (283.3) Ber. C 59.35 H 4.63 N 24.72 Gef. C 58.70 H 4.39 N 24.33

4-Amino-2.7-dioxo-8-methyl-tetrahydropteridin (XVII): 2.3 g *4.5-Diamino-6-methylamino-2-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid (IV)* in 50 ccm Wasser werden mit Natriumacetat und 2.3 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt abkühlen, saugt ab und kristallisiert aus 3 l Wasser um. Ausb. 0.9 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. >360°.

$C_7H_7N_5O_2$ (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26 Gef. C 43.15 H 3.64 N 35.97

4-Amino-2.7-dioxo-8-phenyl-tetrahydropteridin (XVIII): 5.0 g *4.5-Diamino-6-anilino-2-oxo-dihydropyrimidin-sulfat (V)*¹⁾ in 120 ccm Wasser werden mit Natriumacetat und 3.5 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt und 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der nach kurzer Zeit sich abscheidende Niederschlag wird nach beendeter Reaktion abgesaugt und aus Dimethylformamid/Wasser (1:1) umkristallisiert. Kleinere Mengen lassen

sich auch aus viel Wasser umkristallisieren. Man trocknet bei 130° über P₂O₅. Ausb. 2.7 g farblose Kristalle, Schmp. >360°.

$C_{12}H_9N_5O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (264.2) Ber. C 54.55 H 3.82 N 26.50 H₂O 3.40
Gef. C 54.56 H 3.76 N 26.42 H₂O 3.80

Zur Kristallwasserbestimmung wurde 2 Tage bei 170° über P₂O₅ getrocknet.

4-Amino-2.7-dioxo-8-benzyl-tetrahydropteridin (XIX): 5.0 g *4.5-Diamino-6-benzylamino-2-oxo-dihydropyrimidin-sulfat* (VI)¹⁾ löst man in 300 ccm Wasser, gibt ohne abzupuffern 3.3 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* zu und erhitzt 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Die Abscheidung des Pteridins setzt sehr bald ein. Nach beendeter Reaktion wird neutralisiert und nach Abkühlen der Niederschlag gesammelt. Es handelt sich um ein Gemisch von *4-Benzylamino-2.7-dioxo-tetrahydropteridin* und XIX, das durch Auskochen mit 500 ccm Methanol, dem etwas n-Propanol zugesetzt ist, getrennt werden kann. XIX löst sich in dem Alkoholgemisch, während das Isomere darin sehr schwer löslich ist. Durch teilweises Einengen der alkoholischen Lösung gewinnt man XIX, das zur weiteren Reinigung mehrmals umkristallisiert wird. Getrocknet wurde bei 130° über P₂O₅. Ausb. 1.9 g farblose verfilzte Nadelchen, Schmp. 314–316°.

$C_{13}H_{11}N_5O_2$ (269.3) Ber. C 57.98 H 4.12 N 26.01 Gef. C 57.37 H 4.15 N 26.09

4-Amino-2.7-dioxo-6.8-dimethyl-tetrahydropteridin (XX): 2.3 g *IV-Hydrochlorid* in 80 ccm Wasser werden mit Natriumacetat und 1.7 g *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt abkühlen, saugt ab und kristallisiert aus 3 l Wasser um. Ausb. 0.9 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. >360°.

$C_8H_9N_5O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (216.2) Ber. C 44.44 H 4.67 N 32.40 H₂O 4.17
Gef. C 44.40 H 4.76 N 32.83 H₂O 4.09

4-Amino-2.7-dioxo-6-methyl-8-phenyl-tetrahydropteridin (XXI): 5.0 g *V-Sulfat* in 120 ccm Wasser werden mit Natriumacetat und 2.7 g *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt und 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Schon nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines Niederschlags. Nach beendeter Reaktion saugt man ab und kristallisiert aus 200 ccm Dimethylformamid, dem man in der Hitze wenig Wasser zusetzt, um. Ausb. 3.1 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. >360°.

$C_{13}H_{11}N_5O_2 \cdot H_2O$ (287.3) Ber. C 54.35 H 4.56 N 24.38 H₂O 6.28
Gef. C 54.20 H 4.53 N 24.21 H₂O 6.41

Zur Kristallwasserbestimmung wurde 1 Tag bei 170° über P₂O₅ getrocknet.

4-Amino-2.7-dioxo-6-methyl-8-benzyl-tetrahydropteridin (XXII): 4 g *VI-Sulfat* in 250 ccm Wasser werden mit 2 g *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt und 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach beendeter Reaktion läßt man abkühlen, saugt ab und reinigt durch Umkristallisieren aus Methanol. Nach Trocknen bei 130° über P₂O₅ 2 g farblose, verfilzte Nadelchen, Schmp. 297–299° (Zers.).

$C_{14}H_{13}N_5O_2$ (283.3) Ber. C 59.35 H 4.63 N 24.72 Gef. C 58.56 H 4.61 N 24.80

4-Amino-2.7-dioxo-6-methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-tetrahydropteridin (XXIII): 5.0 g *4.5-Diamino-6-[2-hydroxy-äthylamino]-2-oxo-dihydropyrimidin-sulfat* (VII) in 50 ccm Wasser werden mit Natriumacetat und 3.0 g *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt und 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt über Nacht stehen, saugt ab und kristallisiert aus 2 l Wasser um. Ausb. 3.5 g farblose Kristalle, Schmp. 315–317° (Zers.).

$C_9H_{11}N_5O_3$ (237.2) Ber. C 45.57 H 4.67 N 29.53 Gef. C 45.68 H 4.54 N 29.48

4-Amino-2-methoxy-7-oxo-dihydropteridin: 2.5 g *5-Nitro-4,6-diamino-2-methoxy-pyrimidin*¹⁰⁾ werden in 250 ccm heißem Äthanol suspendiert, mit Raney-Nickel versetzt und in der Schüttelente bei mäßig erhöhter Temperatur mit *Wasserstoff* reduziert. Nach Aufnahme der ber. H₂-Menge wird aufgeköcht, vom Katalysator abfiltriert und auf 50 ccm eingeeengt. Man setzt 3.0 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* zu und erhitzt 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und mehrmals aus 1 bis 1.5 l Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.8 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. >360°.

C₇H₇N₅O₂ (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26 OCH₃ 16.07
Gef. C 43.36 H 4.55 N 36.16 OCH₃ 14.93

*4-Amino-2,6,7-trioxo-hexahydropteridin (XXVII)*⁷⁾: 2.5 g *I*⁸⁾ werden mit 100 ccm *Oxalsäure-diäthylester* 1½ Stdn. mit Steigrohr unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und mehrmals aus verd. heißer Natronlauge und Essigsäure umgefällt, bis die Substanz chromatographisch rein ist. Ausb. 0.9 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. >360°.

C₆H₅N₅O₃ (195.1) Ber. C 36.93 H 2.58 N 35.90 Gef. C 36.66 H 2.81 N 36.58

4-Amino-2,6,7-trioxo-1-methyl-hexahydropteridin (XXVIII): 3.0 g *III-Sulfat* werden mit 15.0 g *Oxalsäure* und 5.0 g *Kaliumoxalat* innig verrieben und in einem Kölbchen durch vorsichtiges Erhitzen im Metallbad zum Schmelzen gebracht. Nach etwa 10 Min. entfernt man i. Vak. das Reaktionswasser. Die Temperatur wird langsam auf 250° gesteigert. Nach 2 Stdn. läßt man abkühlen, löst den Rückstand in verd. Natronlauge, behandelt mit Aktivkohle und bringt durch Ansäuern mit Essigsäure wieder zur Abscheidung. Man saugt ab und kristallisiert aus 2½ l Wasser um. Ausb. 1.3 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. >360°.

C₇H₇N₅O₃ · H₂O (227.2) Ber. C 37.01 H 3.99 N 30.83 H₂O 7.93
Gef. C 37.56 H 4.05 N 30.89 H₂O 7.29

Zur Kristallwasserbestimmung wurde 1 Tag bei 160° über P₂O₅ getrocknet.

¹⁰⁾ R. M. EVANS, P. G. JONES, P. J. PALMER und F. F. STEPHENS, J. chem. Soc. [London] 1956, 4106.