

- [17] H. LABHART, *J. chem. Physics* **27**, 957 (1957).
 [18] H. C. LONGUET-HIGGINS & L. SALEM, *Proc. Roy. Soc. London, A* **251**, 172 (1959).
 [19] H. E. SIMMONS, unveröffentlichte Berechnungen.
 [20] C. C. J. ROTHAAAN, *Revs. mod. Physics* **32**, 179 (1960).
 [21] L. PAULING, *The Nature of the Chemical Bond*, 3. Aufl. Ithaca, New York 1960, Seite 270.
 [22] A. J. KRUBSACK & E. HEILBRONNER, *Theoret. chim. Acta*, in Vorbereitung.
 [23] K. HAFNER, persönliche Mitteilung.
 [24] H. LABHART & G. WAGNIÈRE, *Helv.* **46**, 1314 (1963).
 [25] G. BESSIS & O. CHALVET, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **251**, 2712 (1960).

81. Über Pterinchemie

12. Mitteilung [1]

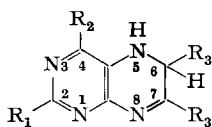
Darstellung zweier isomerer Dihydropterine

von M. Viscontini und S. Huwyler

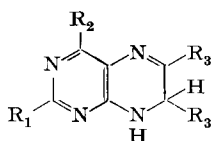
(24. III. 65)

In den Jahren 1948–1951 berichteten PESSON [2] sowie POLONOVSKI, PESSON & PUISTER [3] über die Darstellung einer Anzahl von paarweise isomeren Dihydropteridinen durch Kondensation verschiedener 4,5-Diaminopyrimidine mit Benzoin bzw. substituierten Benzoinen. Es bildete sich jeweils ein orangefarbenes bis rotes, als α -Form bezeichnetes Reaktionsprodukt, wenn die Kondensation in alkoholischer Lösung durchgeführt wurde, und ein gelbes, als β -Form bezeichnetes Produkt bei der Kondensation in alkoholisch-essigsaurer Lösung. Die α -Verbindungen liessen sich durch Erhitzen in Alkohol-Eisessig in die stabileren β -Verbindungen überführen.

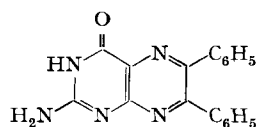
Die französischen Autoren haben, gestützt auf eine Reihe von Argumenten, für die α -Formen die Struktur von 6,7-Diaryl-5,6-dihydropteridinen (I) und für die β -Formen die Struktur von 6,7-Diaryl-7,8-dihydropteridinen (II) wahrscheinlich gemacht. Bei einer β -Verbindung, nämlich beim 2-Äthoxy-4-methyl-6,7-diphenyl-7,8-dihydropteridin, konnte ausserdem die Struktur auf Grund einer anderweitigen Synthese sichergestellt werden.



I



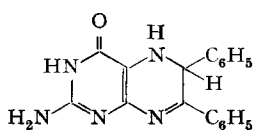
II



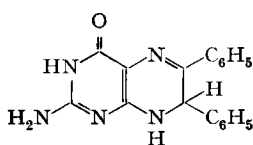
III

Unter den in den erwähnten Publikationen beschriebenen 6,7-Diaryl-dihydropteridinen fehlten die uns im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über hydrierte Pterine (Pterine = 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridine) besonders interessierenden 6,7-Diaryl-dihydropterine. Wir beschlossen, die entsprechenden Synthesen durchzuführen, und hofften dabei gleichzeitig, das Problem der α -Formen, deren Struktur durch Arbeiten von KAUFMAN [4] neuerdings in Frage gestellt worden ist, endgültig klären zu können.

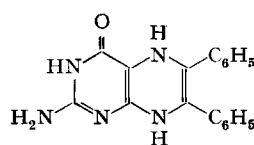
Die Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin mit Benzoin in 25-proz. Äthanol unter Sauerstoffausschluss ergab ein violett-braunes, kristallines Reaktionsprodukt, das sich auf Grund seiner Elementaranalyse und seiner Oxydierbarkeit zum 6,7-Diphenylpterin (III) als ein 6,7-Diphenyl-dihydropterin zu erkennen gab. In Eisessig unter Sauerstoffausschluss erhitzt, verwandelte sich die violett-braune Verbindung in ein gelbes Produkt gleicher Zusammensetzung, das sich ebenfalls zu III oxydieren liess. Die gelbe Verbindung konnte auch direkt durch Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin mit Benzoin in Eisessig unter Sauerstoffausschluss gewonnen werden. In den beiden Verbindungen lag offenbar das auf Grund der Arbeiten von PESSON sowie POLONOVSKI, PESSON & PUISTER erwartete Isomerenpaar vor; unter Anwendung der vorläufigen Bezeichnungsweise der französischen Autoren bezeichnen wir die violett-braune Verbindung als α -Form und die gelbe als β -Form. Für jede der beiden Formen kommt eine der folgenden sechs Strukturen in Frage:



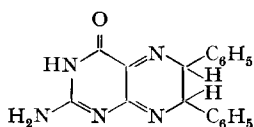
IV



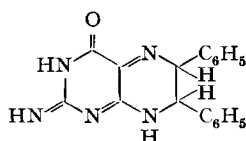
V



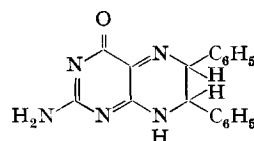
VI



VII

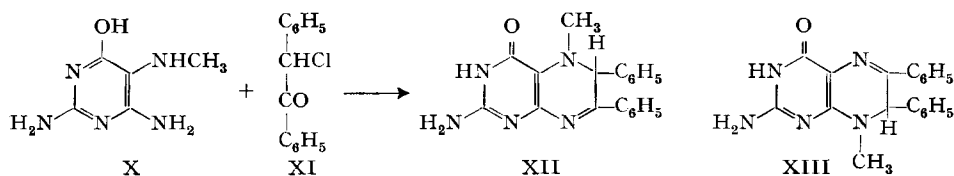


VIII



IX

Für die Strukturzuordnung erwies sich zunächst die Darstellung der beiden Modellspezies 5-Methyl-6,7-diphenyl-5,6-dihydropterin (XII) und 8-Methyl-6,7-diphenyl-7,8-dihydropterin (XIII) als notwendig.



XII konnte durch Kondensation von 2,4-Diamino-6-hydroxy-5-methylaminopyrimidin (X) [5] mit Desylchlorid (XI) als braun-roter Niederschlag erhalten werden (ein unter analogen Bedingungen durchgeführter Kondensationsversuch zwischen X und Benzoin hatte nicht zum Ziel geführt). Seine Struktur kann auf Grund des NMR.-Spektrums¹⁾ als gesichert gelten, das je ein Singulett bei 2,92 ppm (drei H: Protonen der N-Methylgruppe), 5,74 ppm (ein H: Proton an C-6), 6,01 ppm (zwei H: Protonen der Aminogruppe) und 10,74 ppm (ein H: Proton an N-3) aufweist.

¹⁾ Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-HR-100(MHz)-Kernresonanzspektrographen in deuteriertem Dimethylsulfoxid aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0,00$).

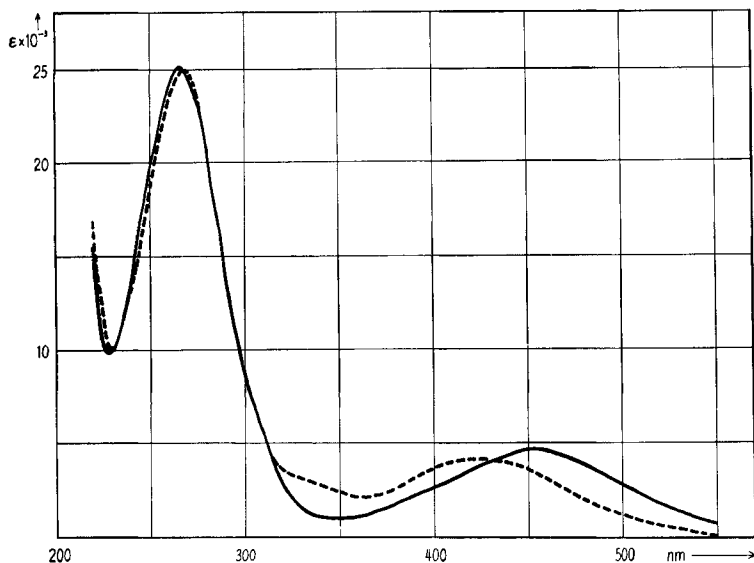


Fig. 1. UV.-Spektren in Methanol

— α -Form (IV); - - - 5-Methyl-6,7-diphenyl-5,6-dihydropterin (XII)

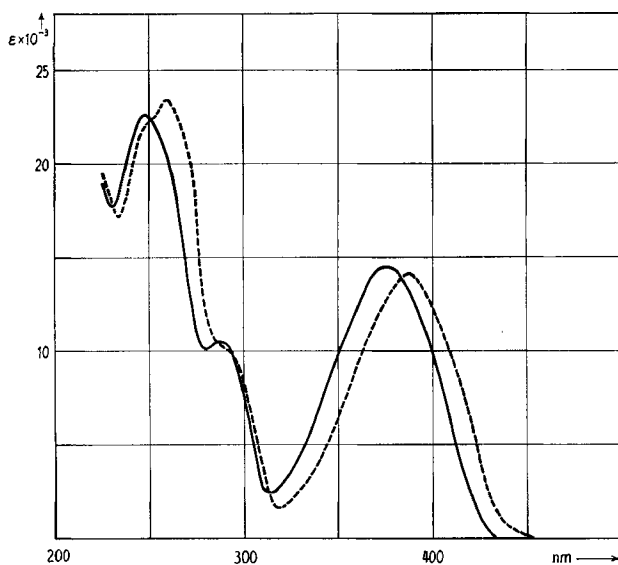


Fig. 2. UV.-Spektren in Methanol

— β -Form (V); - - - 8-Methyl-6,7-diphenyl-7,8-dihydropterin (XIII)

Die gelbe Verbindung XIII wurde nach FIDLER & WOOD [6] hergestellt. Ihre Struktur findet sich im NMR.-Spektrum bestätigt, das Singulette bei 3,03 ppm (drei H: Protonen der N-Methylgruppe), 5,88 ppm (ein H: Proton an C-7), 6,58 ppm (zwei H: Protonen der Aminogruppe) und 10,23 ppm (ein H: Proton an N-3) zeigt.

Der Vergleich der UV.-Spektren der α -Form und des 5-Methyl-6,7-diphenyl-5,6-dihydropterins (XII) (Fig. 1) sowie der β -Form und des 8-Methyl-6,7-diphenyl-7,8-dihydropterins (XIII) (Fig. 2) legt die Schlussfolgerung nahe, dass die α -Form und XII einerseits und die β -Form und XIII andererseits den gleichen Chromophor enthalten, und dass demzufolge die α -Form als 6,7-Diphenyl-5,6-dihydropterin (IV) und die β -Form als 6,7-Diphenyl-7,8-dihydropterin (V) anzusprechen ist.

Mit dieser Strukturzuweisung stehen die folgenden weiteren Tatsachen in Einklang: Im NMR.-Spektrum der α -Form erscheint ein Dublett bei 5,80 ppm und in dem der β -Form ein Dublett bei 5,78 ppm, die beide auf Trifluoressigsäurezusatz hin in Singulette übergehen. Das Dublett lässt sich im ersten Fall dem Proton in Stellung 6 und im zweiten Fall dem Proton in Stellung 7 zuordnen, die mit den Protonen an N-5 bzw. N-8 gekoppelt sind. Der durch Trifluoressigsäurezusatz bewirkte Austausch der N-ständigen Protonen mit dem im Lösungsmittel enthaltenen Wasser hebt in beiden Fällen die Kopplung auf und lässt die Dublette zu Singulettten zusammenfallen.

Herrn Dr. W. von PHILIPSBORN danken wir für die Aufnahme und Interpretation der NMR.-Spektren, unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Herrn H. FROHOFER für die Elementaranalysen, sowie dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für seine materielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

6,7-Diphenyl-5,6-dihydropterin (IV): In ein 25-ml-Dreihalskölbchen mit Rührer, Rückflusskühler und Stickstoffeinleitungsrohr gab man 250 mg 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin-sulfat-hydrat, 225 mg Benzoin, 284 mg Natriumacetat und 15 ml 25-proz. Alkohol. Man liess Stickstoff durch die Apparatur strömen, stellte durch Rühren eine Suspension her und erhitzte dieselbe auf dem Wasserbad. Nach wenigen Min. löste sich die Suspension fast völlig auf, wonach bald die Abscheidung des violett-braunen, kristallinen Reaktionsproduktes einsetzte. Man kochte 5 Std. unter Rückfluss, gab dann 10 ml heisses Wasser zu, filtrierte den Niederschlag heiss und wusch ihn mit Wasser und Alkohol. Zur Entfernung überschüssigen Benzoin wurde der Niederschlag mit 5 ml Alkohol kurz aufgeköcht, abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute: 240 mg (78%). UV.-Spektrum in Methanol: λ_{max} 266 (25 200), \sim 454 (4700) nm (ϵ); λ_{min} 228 (9800), \sim 347 (1000) nm (ϵ). Wegen ihrer Instabilität liess sich die Verbindung nicht umkristallisieren. Zur Gewinnung eines analysenreinen Präparates wurde die oben beschriebene Darstellung mit sorgfältig gereinigten Ausgangssubstanzen durchgeführt. Das Reaktionsprodukt befreite man durch mehrmaliges Aufkochen mit Wasser und mit Alkohol vom Ausgangsmaterial und trocknete bei 70° im Hochvakuum.

$C_{18}H_{16}ON_5$ (317,34) Ber. C 68,12 H 4,76 N 22,07% Gef. C 68,18 H 4,81 N 22,22%

6,7-Diphenyl-7,8-dihydropterin (V). – a) 100 mg 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin-sulfat-hydrat, 95 mg Benzoin, 116 mg Natriumacetat und 5,5 ml Eisessig wurden in einem evakuierten Bombenrohr 5 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Die Lösung, in der das Ausgangsmaterial zunächst teilweise suspendiert blieb, färbte sich nach kurzer Zeit rot, später orange und schliesslich gelb. Nach Stehen über Nacht zentrifugierte man das ausgeschiedene gelbe, kristalline Reaktionsprodukt ab, wusch es mit heissem Wasser und heissem Äthanol und trocknete es im Exsiccator über Kaliumhydroxid. Ausbeute: 74 mg (60%). UV.-Spektrum in Methanol: λ_{max} : 248 (22700), 288 (10500), 376 (14500) nm (ϵ); λ_{min} : 231 (17700), 280 (10100), 314 (2500) nm (ϵ). Zur Herstellung eines analysenreinen Präparates wurde das beschriebene Verfahren mit sorgfältig gereinigten Ausgangsmaterialien durchgeführt. Um die Essigsäure vollständig zu entfernen, erhitzte man das Produkt 18 Std. bei 160° im Hochvakuum.

$C_{18}H_{16}ON_5$ (317,34) Ber. C 68,12 H 4,76 N 22,07% Gef. C 68,06 H 4,96 N 22,01%

b) 20 mg IV wurden mit 0,5 ml Eisessig in einem evakuierten Glasrohr 8 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt und über Nacht stehengelassen. Man versetzte die gelbe Suspension mit einigen

ml Äther, zentrifugierte und wusch den Niederschlag mehrfach mit Äther. Die Verbindung wurde auf Grund ihres UV.-Spektrums in Methanol mit dem nach a) gewonnenen 6,7-Diphenyl-7,8-dihydropterin identifiziert.

Oxydation des 6,7-Diphenyl-5,6-dihydropterins (IV) zum 6,7-Diphenylpterin (III): Eine Lösung von 40 mg IV in 7 ml warmem Dimethylformamid wurde mit einem Überschuss von Eisen-(III)-chlorid versetzt und 15 Min. auf das Wasserbad gestellt, wobei sich das gelbe Oxydationsprodukt allmählich ausschied. Nach dem Abkühlen fügte man 20 ml Wasser zu, zentrifugierte den Niederschlag ab und kristallisierte ihn aus Dimethylformamid um. Das Oxydationsprodukt zeigte bei der Papierchromatographie mit Isopropanol/2% NH₃ (3:1) den Rf-Wert 0,70 von authentischem III und stimmte mit letzterem im UV.-Spektrum (aufgenommen in 10-proz. Methanol, 0,1N in Bezug auf NaOH) überein.

Oxydation von 6,7-Diphenyl-7,8-dihydropterin (V) zu 6,7-Diphenylpterin (III): Oxydation und Identifizierung des Oxydationsproduktes erfolgten in derselben Weise wie mit IV.

5-Methyl-6,7-diphenyl-5,6-dihydropterin (XII): 89 mg 2,4-Diamino-6-hydroxy-5-methylamino-pyrimidin-dihydrochlorid, 100 mg Desylchlorid und 160 mg Natriumacetat wurden in einem 25-ml-Dreihalskölbchen in 10 ml 25-proz. Äthanol suspendiert, und unter mechanischem Rühren in Stickstoff-Atmosphäre auf dem Wasserbad erhitzt. Die Ausgangsprodukte gingen nach kurzer Zeit grösstenteils in Lösung, und nach etwa 10 Min. setzte die Abscheidung des braun-roten Reaktionsproduktes ein. Nach 6 Std. wurde das Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen, mit Aceton aufgekocht, wieder abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 36 mg (28%). UV.-Spektrum in Methanol: λ_{max} : 269 (25000), \sim 423 (4100) nm (ϵ); λ_{min} : 229 (10100), 362 (2100) nm (ϵ). Das Analysepräparat wurde mit sorgfältig gereinigten Ausgangsmaterialien in der beschriebenen Weise hergestellt und bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

C₁₉H₁₇ON₅ (331,37) Ber. C 68,87 H 5,17 N 21,15% Gef. C 68,57 H 5,28 N 21,36%

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden zwei isomere Dihydropterine, nämlich das 6,7-Diphenyl-5,6-dihydropterin (IV) und das 6,7-Diphenyl-7,8-dihydropterin (V), dargestellt und deren Struktur bewiesen.

Organisch-chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 11. Mitteilung: M. VISCONTINI & G. NASINI, *Helv.* **48**, 452 (1965).
- [2] M. PESSON, *Bull. Soc. chim. France* **1948**, 963; **1951**, 423, 428.
- [3] M. POLONOVSKI, M. PESSON & A. PUISTER, *Bull. Soc. chim. France* **1951**, 521.
- [4] S. KAUFMAN, *J. biol. Chemistry* **236**, 804 (1961); **239**, 332 (1964).
- [5] J. A. HAINES, C. B. REESE & LORD TODD, *J. chem. Soc.* **1962**, 5281; W. PFLEIDERER & F. SAGI, *Liebigs Ann. Chem.* **673**, 78 (1964).
- [6] W. E. FIDLER & H. C. S. WOOD, *J. chem. Soc.* **1957**, 4157.