

154. Protonenresonanzspektren von Pteridinen V [1]

2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridine

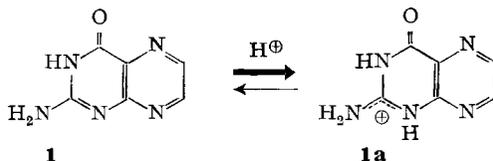
von A. Dieffenbacher, R. Mondelli¹⁾ und W. v. Philipsborn

(5. IV. 66)

1. Einleitung. – Bei der Anwendung der Protonenresonanzspektroskopie auf Strukturprobleme in der Pteridinchemie haben wir gezeigt, dass diese spektroskopische Methode in der vorliegenden Stoffklasse häufig zu raschen und eindeutigen Struktur-aussagen führt. Insbesondere ergibt sich hierdurch eine wertvolle Ergänzung zu den Ergebnissen der UV.- und IR.-Spektroskopie. Die geringe Anzahl von chemisch nicht-äquivalenten Protonen liefert übersichtliche und häufig vollständig interpretierbare Kernresonanzspektren. Am Beispiel der Untersuchung von Erythropterin [2] konnte gezeigt werden, dass auch im Falle von Tautomerieproblemen eindeutige Strukturen zugewiesen werden können, wenn man sich auf die chemische Verschiebung der NH-Protonen in aprotischen Lösungsmitteln stützt.

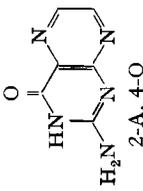
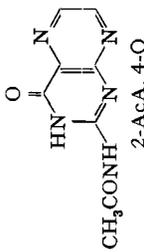
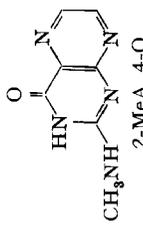
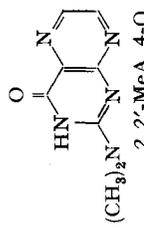
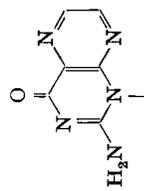
Die bisherigen Ergebnisse haben uns veranlasst, die Protonenresonanzspektren von Pteridinen systematisch zu untersuchen. Die Literatur weist bisher nur eine solche Studie auf, welche die chemischen Verschiebungen in methylsubstituierten Pteridinen beschreibt [3]. Von besonderer Bedeutung für die in der Natur vorkommenden Pteridine sind jedoch in 2- und 4-Stellung durch Stickstoff bzw. Sauerstoff substituierte Verbindungen. Die hier vorgelegte Arbeit behandelt deshalb zuerst Derivate des 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridins (Pterin), während in einer späteren Mitteilung über die Ergebnisse an substituierten Xanthopterin und Isoxanthopterin berichtet wird.

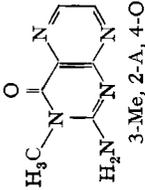
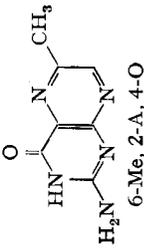
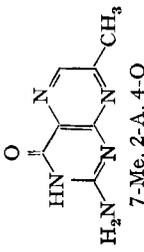
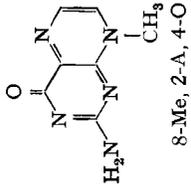
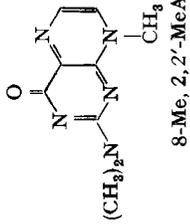
Da in diesen Pteridinderivaten meist mehrere Protonen leicht austauschbar sind, ist die Wahl des Lösungsmittels für das zu erwartende Spektrum von grundlegender Bedeutung. Von den aprotischen, polaren Lösungsmitteln zeigten nahezu sämtliche für die Protonenresonanz geeigneten Vertreter (CD_3SOCD_3 , CD_3CN , Sulfolan, AsCl_3 sowie ähnliche LEWIS-Säuren) ein zu geringes Lösungsvermögen. Die für Messungen bei einer Magnetfeldstärke von 23,4 kGauss (100 MHz) benötigte Mindestkonzentration von $5 \cdot 10^{-3}$ – $1 \cdot 10^{-2}\text{M}$ konnte bei Zimmertemperatur nicht erreicht werden. Die bereits früher von uns zur Messung von Pteridinspektren verwendete Trifluoressigsäure erwies sich hingegen als ein ausgezeichnetes, allgemein anwendbares Lösungsmittel, aus dem die Verbindungen in der Regel unzersetzt zurückgewonnen werden können. Allerdings bewirkt die grosse Säurestärke von CF_3COOH ($H_0 = -4,4$) [4],



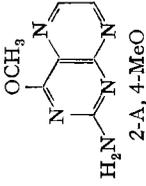
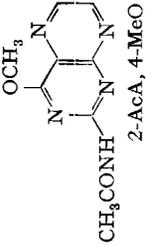
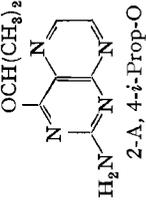
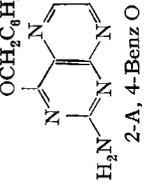
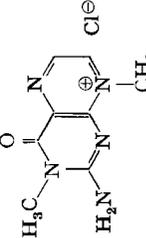
¹⁾ Jetzige Adresse: Istituto di Chimica, Politecnico di Milano.

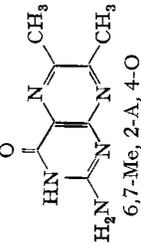
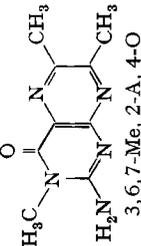
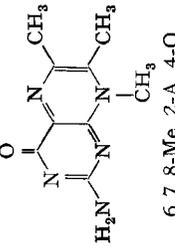
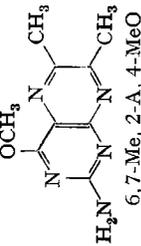
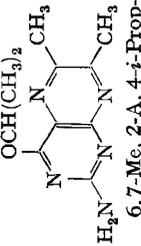
Protonenresonanz-Daten und pK_a -Werte

Nr.	Struktur	Vinylprotonen	Methyl- bzw. Alkyl-Protonen	C(2)-NH-Protonen	pK_a
1	 2-A, 4-O	9,03 <i>s</i> (<i>br</i>) ^d)	—	8,72 ^a) b)	2,20 ^c) [5] 2,31 [12]
2	 2-AcA, 4-O	9,17 <i>s</i>	C(2)-NCOCH ₃ 2,58 <i>s</i>	—	—
3	 2-MeA, 4-O	9,02 <i>s</i> (<i>br</i>)	C(2)-NCH ₃ { 3,47 <i>d</i> $J_{CH_3, =NH}^{\oplus} = 4,4$ 3,42 <i>d</i>	8,82	1,95 [5]
4	 2, 2'-MeA, 4-O	9,04; 8,97 <i>AB-q</i> $J_{AB} \approx 2,2$	C(2)-N(CH ₃) ₂ 3,64 <i>s</i> ; 3,68 <i>s</i>	—	2,26 [5]
5	 1-Me, 2-A, 4-O	9,15; 9,02 <i>s</i> (<i>br</i>); <i>s</i> (<i>br</i>)	N(1)-CH ₃ 4,14 <i>s</i>	8,45	2,83 [12] 2,86 [5]

6	 <p>3-Me, 2-A, 4-O</p>	9,06 <i>s</i> (br)	N(3)-CH ₃	3,85 <i>s</i>	8,58 ^{a)}	2,25 [12] 2,18 [5]
7	 <p>6-Me, 2-A, 4-O</p>	8,92	C(6)-CH ₃	2,86 <i>s</i>	8,58	2,31 [13]
8	 <p>7-Me, 2-A, 4-O</p>	8,92	C(7)-CH ₃	2,90 <i>s</i>	8,61	2,19 [13]
9	 <p>8-Me, 2-A, 4-O</p>	8,85; 8,78 <i>AB-q</i> $J_{AB} \approx 3,5$	N(8)-CH ₃	4,39 <i>s</i>	7,43	5,42 [12]
10	 <p>8-Me, 2,2'-MeA, 4-O</p>	9,04; 8,97 <i>AB-q</i> $J_{AB} \approx 2,4$	C(2)-N(CH ₃) ₂ N(8)-CH ₃	3,52 <i>s</i> ; 3,59 <i>s</i> 4,33 <i>s</i>	—	5,09 [13]

Protonenresonanz-Daten und pK_a -Werte (Fortsetzung)

Nr.	Struktur	Vinylprotonen	Methyl- bzw. Alkyl-Protonen	C(2)-NH-Protonen	pK_a
11	 2-A, 4-MeO	9,14; 9,05 AB-q $J_{AB} = 2,4$	C(4)-OCH ₃ 4,50 s	8,11; 7,76	3,50 [14]
12	 2-AcA, 4-MeO	9,34; 9,29 AB-q $J_{AB} \approx 2$	C(2)-NCOCH ₃ 2,63 s C(4)-OCH ₃ 4,58 s	—	—
13	 2-A, 4-i-Prop-O	9,14; 9,08 AB-q $J_{AB} \approx 2$	C(4)-OCH(CH ₃) ₂ 5,94 m; 1,65 d	8,02; 7,67	3,67 [14]
14	 2-A, 4-Benz O	9,46; 8,82 d d $J \approx 2,5$	—	—	3,59 [14]
15	 3,8-Me, 2-A, 4-O	8,82; 8,72 AB-q $J_{AB} = 3,5$	N(3)-CH ₃ 3,82 s N(8)-CH ₃ 4,35 s	7,43	—

16	 <p>6,7-Me, 2-A, 4-O</p>	<p>—</p> <p>C(6)-CH₃ C(7)-CH₃</p>	<p>2,88 s 2,90 s</p>	8,54	2,6 [15]
17	 <p>3, 6, 7-Me, 2-A, 4-O</p>	<p>—</p> <p>N(3)-CH₃ C(6)-CH₃ C(7)-CH₃ } }</p>	<p>3,82 s 2,95 s</p>	8,44	2,6 [15]
18	 <p>6, 7, 8-Me, 2-A, 4-O</p>	<p>—</p> <p>C(6)-CH₃ C(7)-CH₃ N(8)-CH₃</p>	<p>2,86 s 3,00 s 4,38 s</p>	7,05	6,10 [12]
19	 <p>6, 7-Me, 2-A, 4-MeO</p>	<p>—</p> <p>C(4)-OCH₃ C(6)-CH₃ C(7)-CH₃</p>	<p>4,44 s 2,88 s 2,93 s</p>	7,83; 7,56	3,99 [14]
20	 <p>6, 7-Me, 2-A, 4-<i>i</i>-Prop-O</p>	<p>—</p> <p>C(4)-OCH(CH₃)₂ C(6)-CH₃ C(7)-CH₃</p>	<p>5,92 m; 1,60 d 2,88 s 2,91 s</p>	7,78; 7,50	4,34 [14]

a) Der $\delta(\text{NH}_a)$ -Wert entspricht der mittleren chemischen Verschiebung beider Protonen bei der sog. Koaleszenz-Konzentration in standardisierter Trifluoressigsäure; siehe hierzu auch Fig. 11.

b) Die Fehlergrenzen für die $\delta(\text{NH}_a)$ -Werte betragen $\pm 0,03$ ppm.

c) Die Fehlergrenzen der pK_a -Werte betragen maximal $\pm 0,1$ Einheit.

d) Chemische Verschiebungen sind in δ -Einheiten (ppm) und Kopplungskonstanten in Hz angegeben.
s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett, q = Quartett, br = verbreitertes Signal.

dass alle gemessenen Verbindungen ($pK_a = 1,9-6,1$) protoniert vorliegen, wobei meist ein resonanzstabilisiertes Amidinium-Kation gebildet wird.

Die Protonen der NH_2 -Gruppe liefern auch in Trifluoressigsäure infolge relativ langsamen Austausches mit den Lösungsmittelprotonen ein deutlich messbares Resonanzsignal, während Protonen an N(1) und N(3) in keinem Fall getrennt von dem CF_3COOH -Signal beobachtet werden können. Günstige Lösungseigenschaften weisen auch Ameisensäure sowie konzentrierte Schwefelsäure auf. Erstere ist, wegen des gegenüber Trifluoressigsäure noch zusätzlich vorhandenen Aldehydprotonensignals (8,4 ppm), ungeeignet, während die Verwendung von Schwefelsäure eingeschränkt ist, da die hohe Viskosität eine wesentliche Linienverbreiterung bewirkt.

2. Messergebnisse. – Die chemischen Verschiebungen von 20 vorwiegend methylsubstituierten 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridinen wurden in Trifluoressigsäure-Lösung (vgl. exper. Teil) gemessen (s. Tabelle). In ihr sowie im Text dieser und der folgenden Arbeiten dieser Reihe wird für die Pteridinderivate neben den Konstitutionsformeln eine abgekürzte Nomenklatur²⁾ verwendet, welche die verschiedenartigen Substitutionen des Grundkörpers festlegt.

2.1. Vinylprotonen. Die beiden Vinylprotonen des Grundkörpers 2-A, 4-O (**1**), gemessen in Trifluoressigsäure, geben ein etwas verbreitertes Singulett bei 9,03 ppm³⁾ (Fig. 1). Die mittlere chemische Verschiebung von H-C(6) und H-C(7) ist in den meisten N- und O-alkylierten Derivaten relativ konstant und findet sich im Bereich von 9,00–9,15 ppm.

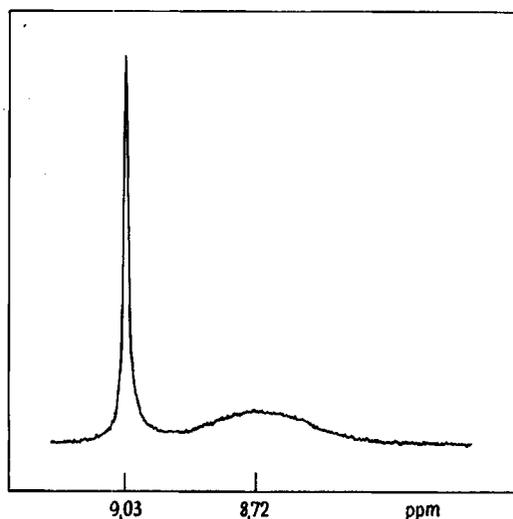


Fig. 1. 100-MHz-NMR-Spektrum von 2-A, 4-O (**1**) 0,35M in standardisierter CF_3COOH

²⁾ Diese Nomenklatur leitet sich von der allgemein gebräuchlichen systematischen Benennung und Bezifferung dieser Stoffklasse ab: Der Name Pteridin wird weggelassen, und die Substituenten werden mit folgenden Abkürzungen bezeichnet: O = Oxo bzw. Oxy, A = Amino, AcA = Acetylamino, TFAcA = Trifluoracetylamino, Me = Methyl, Ät = Äthyl, n-Prop = Propyl, i-Prop = Isopropyl, Benz = Benzyl.

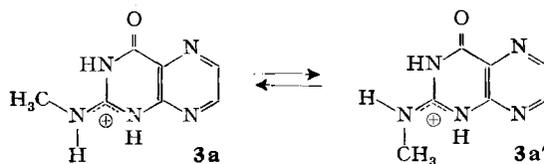
³⁾ In verdünnten, wasserfreien Trifluoressigsäure-Lösungen wird eine Aufspaltung in ein AB-Quartett beobachtet (siehe Fig. 12).

Acetylierung der Aminogruppe in 2-Stellung bewirkt eine Verschiebung der Vinylprotonenresonanz um 0,15–0,2 ppm nach tieferen Feldstärken (vgl. (2) mit (1) und (12) mit (11)).

Methylsubstitution in 6- bzw. 7-Stellung hingegen verschiebt die mittlere Vinylabsorption um 0,1 ppm nach höheren Feldstärken. Eine deutliche *AB*-Aufspaltung der beiden Vinylprotonen kann lediglich in der 4-Alkoxy-Reihe beobachtet werden. Die chemische Verschiebung ($\Delta\delta_{AB}$) beträgt z. B. in 2-A, 4-MeO (11) 0,09 ppm und die Kopplungskonstante $J_{AB} = 2,4$ Hz. Gleichartige Spektren liefern 2-AcA, 4-MeO (12) und 2-A, 4-*i*-Prop-O (13), während für die Benzylverbindung 14 $\Delta\delta_{AB} = 0,64$ ppm gefunden wird. Eine analoge Aufspaltung der Vinylprotonen wird bei der Messung von 2-A, 4-O (1) in 1M NaOH beobachtet. Unter diesen Bedingungen liegt dieses Pteridin als Anion der Lactim-Form vor [5], die elektronische Struktur des Pyrimidinringes entspricht also weitgehend derjenigen von 2-Amino-4-alkoxy-pteridinen. Die Analyse des *AB*-Systems der Vinylprotonen von 2-A, 4-O liefert $\delta_A = 8,55$ ppm, $\delta_B = 8,35$ ppm, $J_{AB} = 2,3$ Hz. Die Kalibrierung erfolgt in diesem Fall relativ zu Natrium-3-trimethylsilyl-propansulfonat, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OSO}_2^\ominus\text{Na}^\oplus$, als internem Standard. Die unter diesen Bedingungen gemessenen Vinylabsorptionen sind um 0,5–0,7 ppm nach höheren Magnetfeldstärken verschoben.

Die in CF_3COOH -Lösung beobachteten δ -Werte für die Vinylprotonen in 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridinen weichen nur wenig von den δ -Werten der entsprechenden Protonen des unsubstituierten Pteridins in CDCl_3 ab, für welches 9,15 ppm (H-C(6)) und 9,33 ppm (H-C(7)) gemessen wurden [3]. Hingegen ist die an Pteridin gemessene Kopplung $J_{\text{H}(6), \text{H}(7)} = 1,7 \pm 0,2$ Hz deutlich schwächer als die an 2-A, 4-MeO (11), gemessen als Kation in Trifluoressigsäure ($J_{\text{H}(6), \text{H}(7)} = 2,4$ Hz), bzw. an 2-A, 4-O (1), gemessen als Lactim-Anion ($J_{\text{H}(6), \text{H}(7)} = 2,3$ Hz).

Die Linienbreite der Vinylabsorption in CF_3COOH von substituierten 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridinen ist sehr variabel. Während 2-A, 4-O (1) (Fig. 1) ein relativ scharfes, von der breiten NH_2 -Absorption⁴⁾ deutlich abstechendes Signal liefert, beobachtet man im Spektrum von 2,2'-MeA, 4-O (4) (Fig. 2) ein *AB*-Quartett, dessen bei tieferem Feld liegender Teil eine zusätzliche Linienverbreiterung aufweist. Eine noch stärkere Linienverbreiterung wird in dem Spektrum von 2-MeA, 4-O (3) (Fig. 3) festgestellt, was eine eindeutige Unterscheidung von Vinyl- und NH-Absorptionen erschwert. In diesem Fall ermöglicht eine Messung in CF_3COOD durch Deuterium-Austausch der NH-Protonen eine Entscheidung. Auch bewirkt ein Wasserzusatz eine selektive Verschiebung der NH-Absorption, worauf später noch näher eingegangen wird. Der Grund für die stärkere Linienverbreiterung der Vinylabsorption von 2-MeA, 4-O (3) liegt darin, dass infolge behinderter Rotation um die C(2)- NHCH_3 -Bindung ein Gemisch zweier isomerer Amidinium-Kationen 3a und 3a' vorliegt:



⁴⁾ Die Verbindung wurde in diesem Fall in 0,35M Lösung gemessen, wobei nur eine breite NH_2 -Absorption beobachtet wurde. Weitere Spektren von 1 sind in Fig. 11 und 12 abgebildet.

Die Existenz eines ca. 1:1 Gemisches folgt eindeutig aus der Form des N-CH₃-Signals, welches ein Tripletts bei 3,45 ppm zeigt. Die Analyse dieses Tripletts durch Doppelresonanz ergab, dass es durch die Überlagerung zweier Methyldublette ($\delta = 3,42; 3,47$ ppm) entsteht, welche aus der Spinkopplung der CH₃- und NH-Protonen in **3a** und **3a'** resultieren. Beide Dublette lassen sich durch Einstrahlen einer zweiten intensiven Radiofrequenz unter Verwendung von $\Delta\nu_1 = -555$ Hz bzw. $\Delta\nu_2 = -585$ Hz selektiv zu einem Singulett entkoppeln (Fig. 4).

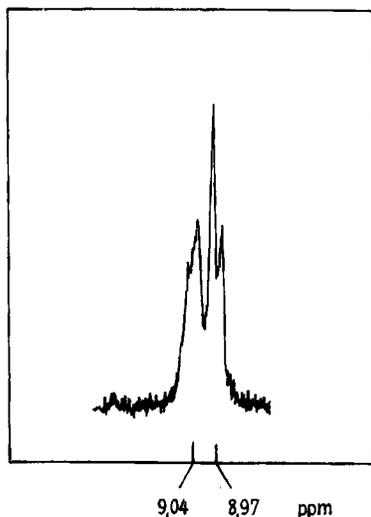


Fig. 2. 100-MHz-NMR.-Spektrum der Vinylprotonen von 2,2'-MeA, 4-O (**4**) in standardisierter CF₃COOH

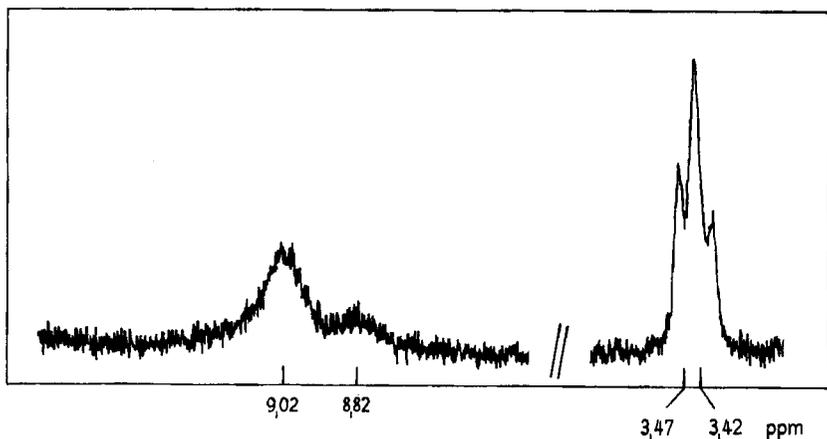


Fig. 3. 100-MHz-NMR.-Spektrum von 2-MeA, 4-O (**3**) in standardisierter CF₃COOH

Hieraus ergibt sich gleichzeitig für die chemische Verschiebung der NH-Protonen in **3a** und **3a'** 9,0 ppm bzw. 9,3 ppm (wasserfreie CF₃COOH), was eine weitere Bestätigung für das Vorliegen zweier isomerer Kationen darstellt. Die Kopplungskonstante $J_{(\text{CH}_3, \text{-NH}^\oplus)}$ wurde zu $4,4 \pm 0,2$ Hz bestimmt, vgl. hierzu [6].

Ein Ausschnitt des Spektrums von 1-Me, 2-A, 4-O (5) ist in Fig. 5 a wiedergegeben. Das Integral dieser Signalgruppe entspricht etwas mehr als 3 Protonen, während normalerweise 4 Protonen, H-C(6), H-C(7) und C(2)-NH₂, in dieser Region beobachtet werden. In CF₃COOD verschwindet nur die breite Absorption bei 8,45 ppm, welche den NH₂-Protonen zugeschrieben werden muss, jedoch nur etwas mehr als einem

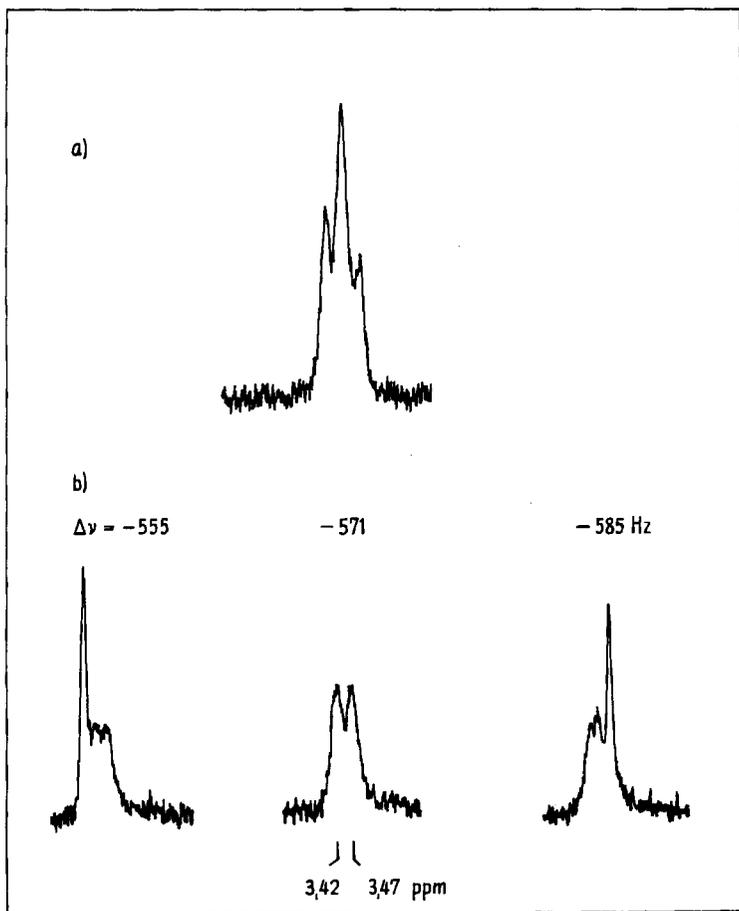


Fig. 4. *N*-Methyl-Protonensignal von 2-MeA, 4-O (3) in CF₃COOH, 100 MHz

a) normal

b) Doppelresonanzspektren

Proton entspricht. In Trifluoressigsäure wird in diesem Fall also offenbar ein Substanzgemisch gemessen, dessen Entstehung auf die Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel zurückgeführt werden muss, da das Spektrum der Verbindung in 1M NaOH ein gut aufgelöstes AB-Quartett mit $\delta_A = 8,44$ und $\delta_B = 8,26$ ppm ($J_{AB} = 2,5$ Hz) aufweist. Bei den in CF₃COOH-Lösung vorliegenden Spezies kann es sich nur um verschieden protonierte oder trifluoracetylierte Produkte handeln. 1-Me, 2-A, 4-O (5a), gemessen im Gemisch von CF₃COOH-(CF₃CO)₂O, ergibt ein Spektrum, in dem die breite NH₂-Absorption bei 8,45 ppm fehlt und zwei je einem Proton entsprechende

breite Singulette bei 9,18 und 9,01 ppm sichtbar sind (siehe Fig. 5b). Diese beiden Signale müssen den Vinylprotonen an C(6) und C(7) zugeschrieben werden⁵⁾. Das Spektrum von **5** in CF_3COOH kann also als eine Überlagerung der Spektren der protonierten Form (**5a**) und der protonierten acylierten Form (**5b**) aufgefasst werden.

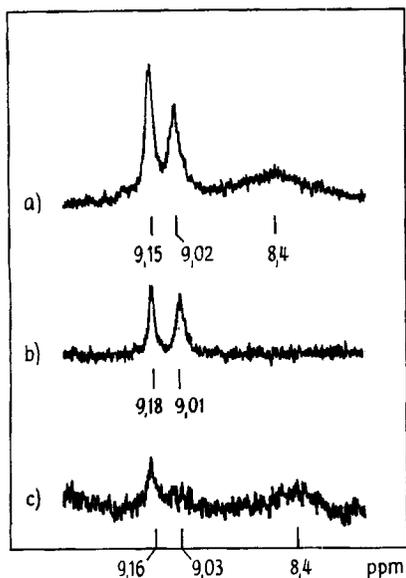
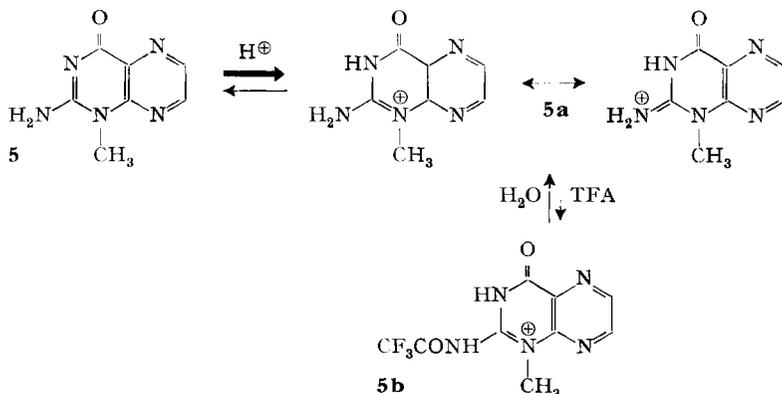


Fig. 5. 100-MHz-NMR.-Spektren von 1-Me, 2-A, 4-O (**5**)

a) in standardisierter CF_3COOH ,
 b) in $\text{CF}_3\text{COOH}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 1:1,
 c) nach Abdestillieren des Gemisches und Aufnehmen in wasserhaltiger CF_3COOH



Die leichte Acylierung der 1-Me-Verbindung (**5**) in Trifluoressigsäure ist in der vorliegenden Reihe ohne Parallele und kann nur auf die Stabilisierung der positiven Ladung des Amidinium-Kations auf dem N(1)-Atom als Folge der hyperkonjugativen Wirkung der Methylgruppe zurückgeführt werden. Hierdurch ist der elektrophile Angriff auf die NH_2 -Gruppe wesentlich erleichtert.

Eine Bestätigung für die Bildung eines Trifluoracetyl-Derivates von 1-Me, 2-A, 4-O (**5**) in CF_3COOH -Lösung kann aus den UV.-Spektren gewonnen werden. Während

⁵⁾ Das Spektrum von 2-TFAcA, 4-O zeigt in Trifluoressigsäure zwei breite Vinylabsorptionen bei 9,27 ppm und 9,20 ppm.

das UV.-Spektrum von 2-A, 4-O (**1**) in Trifluoressigsäure (Fig. 6) mit einem Maximum bei 311 nm der normalen N(1)-protonierten Form entspricht [5], zeigt 1-Methyl-2-trifluoracetyl-amino-4-oxo-3,4-dihydropteridin (**5b**) mit dem NMR.-Spektrum von Fig. 5b eine UV.-Absorption (Fig. 7), welche ein intensives zweites Maximum bei 277 nm aufweist. Dessen Extinktion sinkt infolge Hydrolyse der Trifluoracetylgruppe

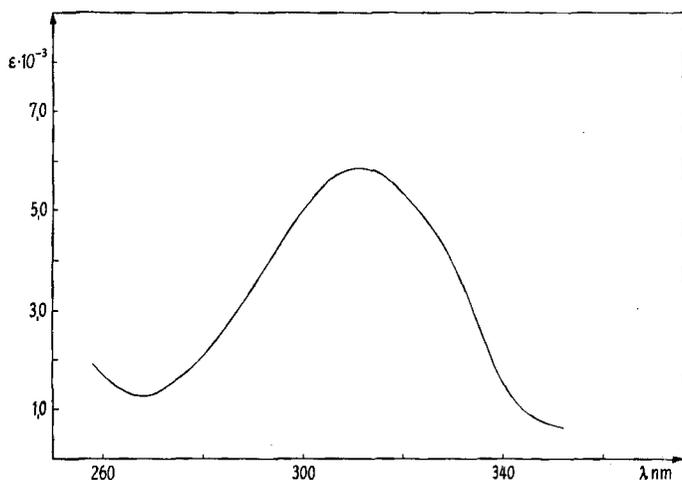


Fig. 6. UV.-Spektrum von 2-A, 4-O (**1**) in CF_3COOH , $c = 5,6 \cdot 10^{-4} M$

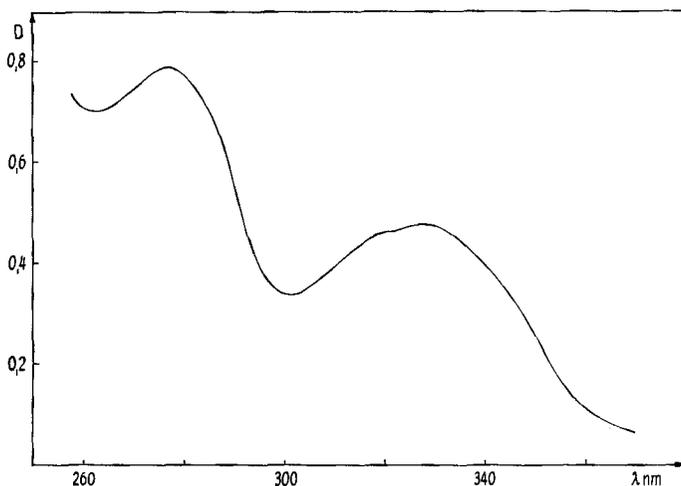


Fig. 7. UV.-Spektrum von 1-Me, 2-TFAcA, 4-O (**5b**) in CF_3COOH

durch das in der CF_3COOH vorhandene Wasser langsam ab. Diese Absorption ist auch typisch für 2-AcA, 4-O (**2**) [5] [7]. Zusatz von Wasser bildet nach mehrstündigem Stehen ein UV.-Spektrum mit einem einzigen Maximum bei 311 nm zurück. Das NMR.-Spektrum einer analog behandelten Probe ist in Fig. 5c abgebildet und entspricht dem an N(3) protonierten 1-Me, 2-A, 4-O (**5a**).

Bereits PFLEIDERER *et al.* [5] haben gezeigt, dass die UV.-Spektren von 1-Me, 2-A, 4-O (**5**) und 2-A, 4-O (**1**) in der kationischen Form in wässriger Lösung weitgehend identische Absorptionen mit einem Hauptmaximum bei 314 nm zeigen. Hieraus, sowie aus den vorliegenden UV.-Spektren in Trifluoressigsäure, muss somit gefolgert werden, dass die Protonierung von 1-Me, 2-A, 4-O (**5**) auch in CF_3COOH am N(3) unter Bildung von **5a** erfolgt.

Eine gewisse Sonderstellung in der vorliegenden Stoffklasse beanspruchen ferner die in 8-Stellung methylierten Derivate der tautomeren Form von 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridin, des hypothetischen 2-Amino-4-oxo-4,8-dihydropteridins. Aus dieser Reihe stehen uns 8-Me, 2-A, 4-O (**9**), 8-Me, 2,2'-MeA, 4-O (**10**) und 3,8-Me, 2-A, 4-O als Chlorid (**15**) zur Verfügung. Hiervon sollen die Spektren von 8-Me, 2-A, 4-O näher diskutiert werden. Das Spektrum in CF_3COOH (Fig. 8) zeigt ein Vinyl-*AB*-Quartett mit Zentrum bei 8,82 ppm und einer Kopplungskonstanten $J_{\text{H}(6), \text{H}(7)} = 3,5$ Hz. Das Zentrum der Vinylabsorption verschiebt sich bei Methylierung an N(3) bzw. an der C(2)- NH_2 -Gruppe bis zu 0,1 ppm nach höheren Feldstärken. In der 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydro-Reihe wird keine Beeinflussung der Vinylabsorptionen durch N-Methylierung im Pyrimidin-Ring beobachtet. Ein weiterer wesentlicher Unter-

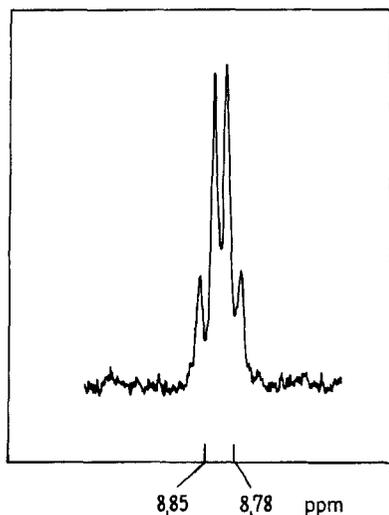
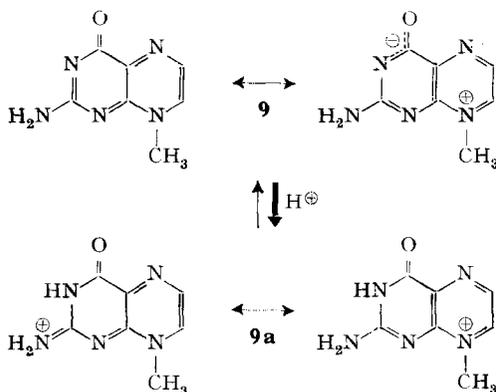


Fig. 8. 60-MHz-NMR.-Spektrum der Vinylprotonen von 8-Me, 2-A, 4-O (**9**) in CF_3COOH

schied in den Spektren der 8-Methyl-Verbindungen liegt in der Resonanzposition der C(2)- NH_2 -Gruppe, die um ca. 1,3 ppm nach höheren Feldstärken verschoben ist. Auf die Signifikanz der NH_2 -Absorptionen wird im Abschnitt 2.3 näher eingegangen. Ferner ist bemerkenswert, dass die δ -Werte der 8-Methylprotonen (4,3–4,4 ppm) im Vergleich zu allen anderen N-Methylabsorptionen einer sehr geringen Abschirmung entsprechen. Alle diese Befunde stehen mit dem folgenden Protonierungsschema im Einklang:

In Übereinstimmung mit der Ausbildung von **9a**, sowie einer äquivalenten Form **10a** von 8-Me, 2,2'-MeA, 4-O (**10**), steht das Spektrum der Verbindung 3,8-Me, 2-A, 4-O-Chlorid (**15**), welche bereits als quaternäres Ammoniumsalz vorliegt. Ihr Spektrum

zeigt Vinyl-, NH_2 - und $\text{N}(8)\text{-CH}_3$ -Absorptionen mit praktisch gleichen δ -Werten wie für die Verbindungen **9** und **10**. Hieraus folgt ferner, dass keine Protonierung dieses Ammoniumsalzes in CF_3COOH stattfindet. Bemerkenswert ist die wesentlich stärkere Spinkopplung der C(6)- und C(7)-Protonen in der 8-Methyl-Reihe. Die Erhöhung von 2,0–2,5 Hz in normalen 2-A, 4-O-Derivaten auf 3,5 Hz kann auf die Erniedrigung der Aromatizität des Pyrazin-Ringes durch die Ausbildung einer starken linearen Konjugation zwischen Pyrazin- und Pyrimidin-Ring zurückgeführt werden, welche sich von



der NH_2 -Gruppe bis zum N(8)-Atom wie in einem Polymethinfarbstoff erstreckt. Die Kopplungskonstante der Vinylprotonen würde durch eine derartige Änderung des π -Elektronensystems stark beeinflusst werden, wobei häufig beim Übergang von aromatischen Systemen zu linear konjugierten Systemen eine Verstärkung der Kopplung beobachtet wird⁶⁾ [8]. Auch die UV-Absorption dieser stark gelb gefärbten Pteridine steht mit diesen Befunden in gutem Einklang.

2.2. Methylprotonen. Die Methylresonanzlinien können prinzipiell in zwei Gruppen eingeteilt werden: 1) Methylgruppen an C(6) und C(7) zeigen Signale im Bereich von 2,85–3,00 ppm mit Schwerpunkt bei 2,9 ppm; 2) N- bzw. O-Methylgruppen erscheinen bei wesentlich kleineren Magnetfeldstärken und zeigen eine grössere Variationsbreite (3,45–4,50 ppm). Dieses ermöglicht eine prinzipielle Unterscheidung von Methylsubstituenten an C einerseits, sowie an N und O andererseits.

Die C-Methylabsorption von 6-Me, 2-A, 4-O (**7**) liegt bei 2,86 ppm, während das Signal der 7-Methylverbindung bei etwas tieferer Magnetfeldstärke (2,90 ppm) auftritt. Dieser geringfügige Unterschied erscheint auch im Spektrum von 6,7-Me, 2-A, 4-O (**16**), das nur im 100-MHz-Spektrum eine deutliche Aufspaltung von ca. 2 Hz zeigt. In N,O-unsubstituierten Pteridinen wurden C-Methylabsorptionen im Pyrazin- und Pyrimidin-Ring zwischen 2,96 und 3,14 ppm (CDCl_3) gemessen [3].

Die δ -Werte von N-Methylgruppen zeigen für die einzelnen Stellen am Gerüst gleichfalls eine bemerkenswerte Konstanz und bewegen sich im Bereich von 3,45–3,70 ppm für 2-MeA-Gruppen, 3,80–3,85 ppm für N(3)- CH_3 -Gruppen und 4,33–4,40 ppm für N(8)- CH_3 -Gruppen. Methoxygruppen an C(4) zeigen gleichfalls

⁶⁾ Vgl. hierzu J_{vic} in β -Methoxyfuran (2,0 Hz) und in Δ^2 -Furenidon-(4) (2,5 Hz) [8a] und die analogen Werte in Phenolen (8–9 Hz) und *para*-Cyclohexadienonen (10,5 Hz) [8b].

Signale im Bereich von 4,44–4,50 ppm, so dass eine Unterscheidung von N(8)-Methylgruppen nicht möglich ist. Eine geringe Abschirmung wird ferner für die Methylgruppe am N(1) beobachtet, welche in dem einzigen vorhandenen Vertreter 1-Me, 2-A, 4-O (**5**) einen δ -Wert von 4,14 ppm aufweist. Substitution an der C(2)-Aminogruppe scheint auf die chemische Verschiebung der N(1)-Methylgruppe keinen wesentlichen Einfluss auszuüben, da die 2-Trifluoracetylamino-Verbindung **5b** den gleichen δ -Wert für diese N-Methylgruppe liefert.

Die geringe Abschirmung der N(1)- und N(8)-Methylprotonen lässt sich auf Grund der im Abschnitt 2.1 besprochenen Protonierungsschemata gut verstehen, da die Methylgruppen an N-Atome gebunden sind, welche infolge Resonanzstabilisierung der entsprechenden Kationen positive Partialladungen tragen.

Die relativ stark abgeschirmten Methylgruppen an den C(2)-N-Atomen zeigen häufig Aufspaltungen, die durch Nichtäquivalenz bzw. Spinkopplung einer CH_3 -Gruppe mit dem benachbarten NH-Atom in der Monomethylamino-Verbindung bedingt sind. Als typisches Beispiel sei hier nochmals auf das Methylprotonenspektrum von 2-MeA, 4-O (**3**) eingegangen. Die Verbindung zeigt in Trifluoressigsäure als Amidinium-Kation ein Triplett (Fig. 4a), welches durch die Überlagerung zweier Methyldoublette der Formen **3a** und **3a'** entsteht. Die Spinkopplung in dem System

$$\text{CH}_3\text{-}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{-}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{-}\overset{\oplus}{\text{N}}=$$
 konnte durch ein Doppelresonanzexperiment (S. 1363) bewiesen werden. Die Kopplungskonstante $J_{\text{CH}_3, \text{-NH}^{\oplus}} = 4,4 \pm 0,2$ Hz stimmt mit Literaturwerten an ähnlichen Systemen sehr gut überein [6]. Als weitere Vergleichssubstanz haben wir das N-Methylformamid in Trifluoressigsäure vermessen, wobei eine Kopplungskonstante $J_{\text{CH}_3, \text{-N}^{\oplus}\text{H}} = 4,5$ Hz beobachtet wurde. Die beiden N-Methylsingulette im Spektrum von **3**, welche nach der Eliminierung der Spinkopplung zurückbleiben, können auf die verschiedene Abschirmung der Methylgruppe in den beiden Formen **3a** und **3a'** zurückgeführt werden, wenn eine Behinderung der freien Dreharbeit um die C(2)-NH-Bindung im resonanzstabilisierten Amidinium-Kation vorausgesetzt wird. Die zu erwartende Temperaturabhängigkeit des Spektrums eines solchen Isomerengemisches lässt sich sehr gut bei 2,2'-MeA, 4-O (**4**) beobachten: während bei Zimmertemperatur ein Methyldoublett mit einer Aufspaltung von ca. 4 Hz bei 100 MHz beobachtet wird, genügt bei 60 MHz bereits eine Erwärmung auf ca. 50°, um eine Koaleszenz zu einem verbreiterten Methylsingulett zu bewirken (siehe Fig. 9). Der beobachtete Temperatureffekt ist reversibel. Wenn die beobachtete Aufspaltung auf die Behinderung der freien Dreharbeit um die C(2)-N(CH₃)₂-Bindungen zurückzuführen ist, sollte ein entsprechender Effekt in dem Spektrum von 8-Me, 2,2'-MeA, 4-O (**10**) zu erwarten sein. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass in dieser Verbindung, welche in Stellung 3 protoniert wird, ein linear konjugiertes, polymethinartiges Resonanzsystem (**9a**) für das Kation formuliert werden muss, welches sich vom N(8) bis zur N(CH₃)₂-Gruppe erstreckt. Tatsächlich beträgt die Aufspaltung des N-Methylsignals 7 Hz (100 MHz). Analoge Aufspaltungen von gleicher Grössenordnung wurden in den Spektren von Formamidinium-Salzen, z. B. [(CH₃)₂N=CH=N(CH₃)₂][⊕]X[⊖], gefunden und in einer quantitativen Untersuchung der Temperaturabhängigkeit dieser Spektren im Sinne behinderter Rotation um die N-C-Bindung gedeutet [9].

Gleiche Aufspaltungseffekte, jedoch von wesentlich grösserem Ausmass, werden auch bei den NH_2 -Absorptionen in der vorliegenden Substanzklasse beobachtet, worauf im nächsten Abschnitt näher eingegangen wird.

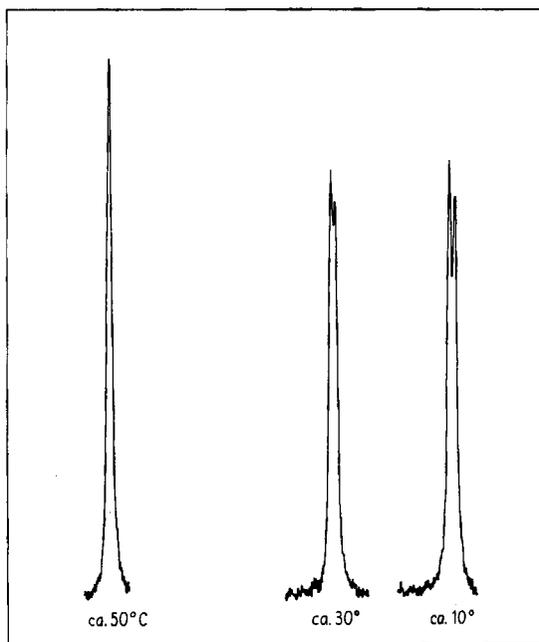


Fig. 9. 60-MHz-Spektrum des $\text{C}(2)\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ -Protonensignals von 2,2'-MeA, 4-O (4) bei verschiedenen Temperaturen

2.3. *Aminoprotonen.* Das Spektrum des Grundkörpers 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridin (1) in Trifluoressigsäure⁷⁾ (Fig. 1) zeigt eine breite, zwei Protonen entsprechende Absorption bei $8,70 \pm 0,05$ ppm, die z. T. mit der bereits besprochenen Vinylabsorption bei 9,03 ppm verschmilzt [10]. Aus der Integration dieser spektralen Region in methylsubstituierten Derivaten, insbesondere auch der 2-Methylamino-Verbindung 3, folgt eindeutig, dass es sich bei dieser breiten Absorptionsbande um das Signal der NH_2 -Protonen handeln muss. Die Signalform ist stark von der Substratkonzentration, dem Wassergehalt der Trifluoressigsäure und der Messtemperatur abhängig. Bei der Aufnahme des Spektrums von 2-A, 4-O (1) in CF_3COOD wird ferner ein vollständiger Austausch dieser Protonen gegen Deuterium beobachtet, während das Vinylprotonen-Signal unbeeinflusst bleibt. Wie bereits in 2.1 besprochen wurde, liegen die Verbindung und die meisten ihrer Derivate in der an N(1) protonierten Amidinium-Form 1a vor. Die ausser der NH_2 -Gruppe noch vorhandenen Protonen an N(1) und N(3) werden offenbar unter den Messbedingungen so rasch gegen die Lösungsmittelprotonen ausgetauscht, dass getrennte Signale nicht beobachtet werden. Sämtliche in dieser Reihe vermessenen Pteridine zeigen in Trifluoressigsäure ausschliesslich Signale der $\text{C}(2)\text{-NH}_2$ -Gruppe. Das Proton der Amidfunktion in 3-Stellung kann jedoch beobachtet werden, wenn das Pteridin in Dimethylsulfoxid-

⁷⁾ Gemessen bei einer Konzentration von 0,35 M in standardisierter Trifluoressigsäure.

D_6 -Lösung untersucht werden kann, wie im Falle von 2,2'-MeA, 4-O (**4**), dessen Spektrum in Fig. 10 abgebildet ist. Das Proton an N(3) erscheint als breites Singulett bei 11,60 ppm, d. h. bei wesentlich tieferen Feldstärken als die NH_2 -Protonen in unprotonierten 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridinen⁸⁾. Der Bereich von 11,0–12,0 ppm scheint für die Absorption von NH -Protonen der Amidfunktionen von 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridinen und 2-Amino-4,6-dioxo-3,4,5,6-tetrahydropteridinen, gemessen in CD_3SOCD_3 , charakteristisch zu sein. In CF_3COOH würden diese Signale also von der Lösungsmittel-Absorption überdeckt sein, auch wenn kein rascher Austausch erfolgt.

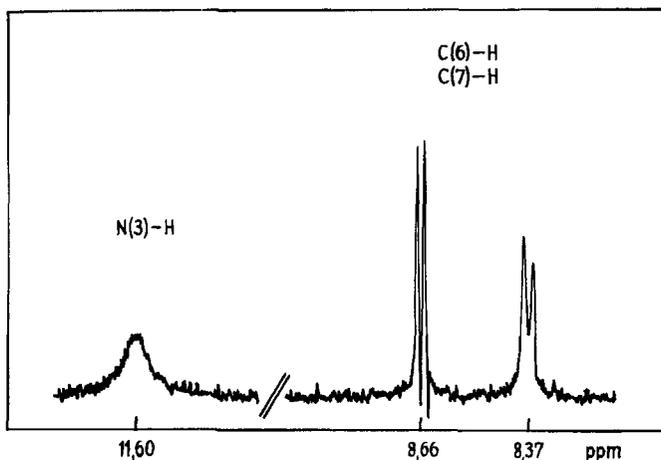


Fig. 10. 100-MHz-NMR.-Spektrum von 2,2'-MeA, 4-O (**4**) 0,1M in CD_3SOCD_3 (Ausschnitt)

Die Signale der Aminoprotonen der normalen tautomeren Form (2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridin) werden in einem zu ihrer Breite relativ engen Bereich von 8,4–8,8 ppm beobachtet. Solche δ -Werte sind also für NH_2 -Protonen des Amidinium-Kations (entsprechend **1a**) charakteristisch. Hierbei liegen die Resonanzen einfach oder mehrfach methylosubstituierter Derivate in der Regel auf der Seite kleinerer δ -Werte. Alkylderivate der Lactim-Form des Grundkörpers, z. B. 2-A, 4-MeO (**11**), lassen sich durch Verschiebungen der NH_2 -Signale nach höheren Feldstärken (7,6–8,1 ppm) deutlich von der 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydro-Form unterscheiden. Noch stärker abgeschirmt sind die Aminoprotonen der 2-Amino-4-oxo-4,8-dihydropteridine, welche in der vorliegenden Reihe als 8-Methyl-Derivate vertreten sind. In diesen Verbindungen, die keine Amidinium-Kationen bilden, liegt die 2-Aminoprotonen-Resonanz bei 7,0–7,4 ppm. Diese hohe Abschirmung steht in gutem Einklang mit der Ausbildung eines polymethinartigen Kations (vgl. z. B. **9a**), in welchem die

Fig. 11. Aufspaltung des C(2)- NH_2 -Protonensignals (100 MHz) von 2-A, 4-O (**1**) in standardisierter CF_3COOH bei variabler Substratkonzentration

Fig. 12. Aufspaltung des C(2)- NH_2 -Protonensignals (100 MHz) einer 0,1M Lösung von 2-A, 4-O (**1**) in CF_3COOH bei variablem Wassergehalt

⁸⁾ Vgl. die NH_2 -Absorption bei 6,61 ppm in Erythropterin, sowie bei 6,70 ppm in 7-Acetylxanthopterin [2].

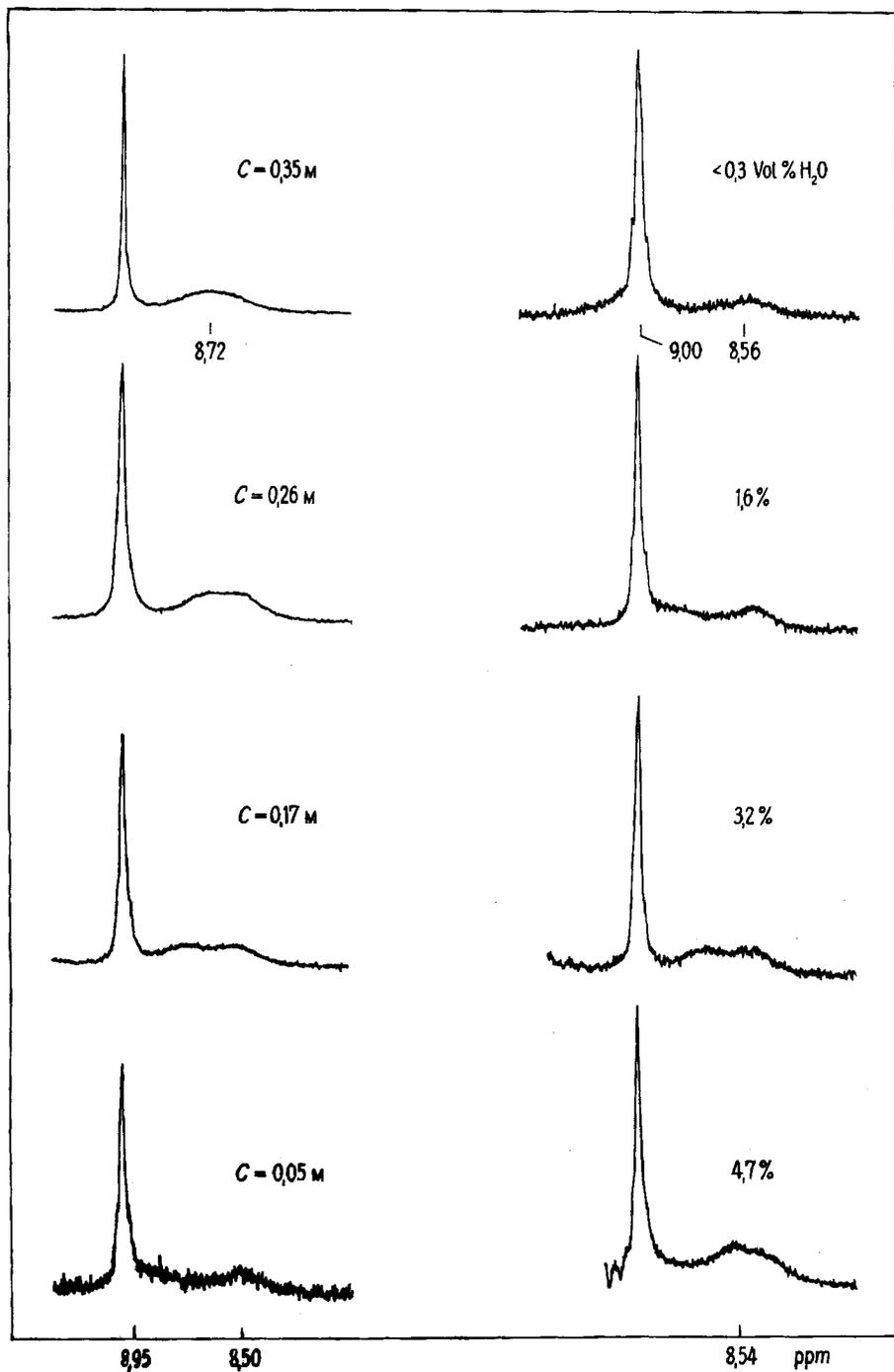


Fig. 11

Fig. 12

positive Ladung vom N(8)-Atom des Pyrazin-Ringes bis zur NH_2 -Gruppe des Pyrimidin-Ringes delokalisiert ist.

Auf Grund einer sorgfältigen Messung der chemischen Verschiebung der Aminoprotonen können somit die drei oben diskutierten Typen von Pteridinderivaten eindeutig unterschieden werden.

Wie bereits erwähnt, ist die Signalform der NH_2 -Protonen durch drei Faktoren bestimmt, die bei einer kritischen Auswertung gemessener chemischer Verschiebungen solcher Protonen unbedingt zu berücksichtigen sind. Es wurde nämlich beobachtet, dass die Breite der NH_2 -Absorption sehr stark von der Konzentration des Substrates abhängig ist, und dass sowohl eine mittlere chemische Verschiebung der beiden NH_2 -Protonen als auch ihre individuellen δ -Werte gemessen werden können (Fig. 11). Der zweite Faktor, welcher die Signalform der NH_2 -Protonen bestimmt, ist der Wassergehalt der als Lösungsmittel verwendeten Trifluoressigsäure. Als typisches Beispiel für diesen Einfluss sind in Fig. 12 die Spektren einer 0,1M Lösung von 2-A, 4-O (**1**) in Trifluoressigsäure mit einem Wassergehalt von 0-4,7 Vol.-% H_2O abgebildet. Aus diesen Messungen geht hervor, dass weitgehend getrennte Protonenabsorptionen für die NH_2 -Gruppe bei Verwendung von Standard- CF_3COOH (2 Vol.-% H_2O) nur in *verdünnten* Lösungen ($c < 0,1\text{M}$) beobachtet werden können. Vollständige Koaleszenz tritt auf bei $c > 0,3\text{M}$. Andererseits zeigt sich deutlich, dass unter den Bedingungen einer Standardkonzentration (0,1M) der Verbindung die Koaleszenz der beiden NH_2 -Protonensignale erst bei einem Wassergehalt von $> 3,5$ Vol.-% H_2O stattfindet. Ferner wurde festgestellt, dass der sogenannte «Koaleszenzpunkt» in beiden Messreihen von der Substitution des Pteridins abhängig ist. Während 3-Me, 2-A, 4-O (**6**) sich weitgehend wie der Grundkörper **1** verhält, wird in einer 0,1M Lösung von 6-Me, 2-A, 4-O (**7**) in $\text{CF}_3\text{COOH} + 1,5$ Vol.-% H_2O bereits vollständige Koaleszenz beobachtet, ebenso wie in 0,02-0,06 M Lösungen von 6,7-Me, 2-A, 4-O (**16**) in CF_3COOH mit 1-1,3 Vol.-% H_2O . Eine weitere Erhöhung des Wassergehaltes bis auf 2-2,5 Vol.-% führt in diesen Fällen nur noch zu einer Verschärfung des NH_2 -Signals. Die Spektren der Konzentrationsreihe (Fig. 11) zeigen, dass der Schwerpunkt der beiden individuellen NH-Absorptionen innerhalb der Fehlergrenzen der chemischen Verschiebung des Koaleszenzsignals liegt. Andererseits bewirkt eine fortschreitende Erhöhung des Wassergehalts bis auf 4,7 Vol.-% eine gleichfalls stetige Verschiebung des Schwerpunkts beider NH-Absorptionen bis zu 0,25 ppm nach höheren Feldstärken. Gleichzeitig wandert das Trifluoressigsäuresignal von 11,6 ppm nach 9,7 ppm.

Das Auftreten zweier individueller NH-Absorptionen mit einer maximalen chemischen Verschiebung $\Delta\delta \approx 0,5$ ppm stellt eine ausgezeichnete Bestätigung für die bereits diskutierte Protonierung des 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridins am N(1)-Atom dar. Das hierbei resultierende resonanzstabilisierte Amidinium-Kation (**1a**) bewirkt eine Behinderung der freien Rotation um die C(2)- NH_2 -Bindung, welche zu einer verschiedenen Abschirmung beider NH-Protonen führen kann. Die Beobachtbarkeit dieser verschiedenen Abschirmungen ist offenbar in sehr subtiler Weise von den Messbedingungen abhängig. Weiterhin scheint die Elektronenverteilung im Pyrimidin-Ring der N(1)-protonierten Pteridine die chemische Verschiebung $\Delta\delta$ deutlich zu beeinflussen, wie aus den gemessenen Werten der Derivate der tautomeren Lactim-Form, z. B. 2-A, 4-MeO (**11**), hervorgeht. Bei dieser Verbindung wird ein

$\Delta\delta$ -Wert von 0,35 ppm beobachtet. Für 4-Alkoxy-Verbindungen liegen die $\Delta\delta$ -Werte in dem Bereich von 0,27–0,35 ppm.

Die Koaleszenzerscheinung der NH-Signale bei Erhöhung des Wassergehalts des Lösungsmittels ist verständlich, wenn man annimmt, dass der Zusatz einer stärker nucleophilen Partikel als das $\text{CF}_3\text{COO}^\ominus$ -Ion den intermolekularen Protonenaustausch zwischen Substrat und Lösungsmittel erleichtert. Bei einer genügend grossen Geschwindigkeit dieses Vorganges muss die Individualität der Protonen der NH_2 -Gruppe verloren gehen. Da $\Delta\delta = \delta[\text{NH}(1)] - \delta[\text{NH}(2)] \simeq 0,5$ ppm wesentlich kleiner als $\Delta\delta = \delta(\text{CF}_3\text{COOH}) - \delta(\text{NH}_2) = 2,9$ ppm ist, wird die Koaleszenz der NH-Absorptionen vor ihrer Verschmelzung mit dem CF_3COOH -Signal beobachtet.

Die Konzentrationsabhängigkeit der Koaleszenzerscheinung bei unveränderter Lösungsmittelzusammensetzung lässt sich qualitativ deuten, indem man den offensichtlich rascheren Austausch der NH-Protonen bei hoher Substratkonzentration auf eine Assoziation der Pteridinmolekeln zurückführt. Die protonierten Molekeln zeigen mehrere nucleophile Zentren, die Carbonylgruppe in 4-Stellung sowie die N(5)- und N(8)-Atome, so dass eine intermolekulare Protonenabstraktion in einem sandwich-artigen Komplex zweier Molekeln sehr wohl möglich erscheint.

Eine starke Stütze für die Annahme einer intermolekularen Assoziation zur Erklärung der «Koaleszenz-Konzentration» bei 2-A, 4-O (**1**) ist das Spektrum des Lactim-Derivates 2-A, 4-MeO (**11**), in welchem die stark polare Amidgruppierung «neutralisiert» ist. Die NH_2 -Gruppe liefert auch, wie schon erwähnt, zwei deutlich getrennte Protonenabsorptionen, welche jedoch weder bei hohen Konzentrationen (0,5 M, Standard- CF_3COOH), noch bei Zusatz von H_2O (bis zu 6 Vol.-%) eine Koaleszenzerscheinung zeigen (Fig. 13). Offensichtlich spielt also die stark polare und an der

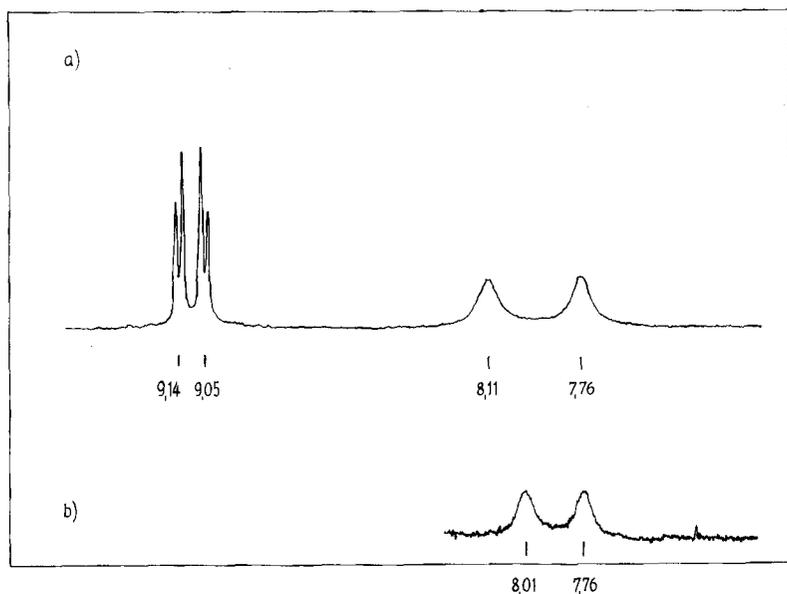


Fig. 13. 100-MHz-NMR.-Spektrum von 2-A, 4-MeO (**11**)

a) 0,52 M in CF_3COOH

b) 0,26 M in CF_3COOH mit 4,7 Vol.-% H_2O

Carbonylgruppe nucleophile Amidfunktion bei der Assoziation eine entscheidende Rolle. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung werden unternommen.

Neben dem δ -Wert erlaubt also auch die Signalform der NH_2 -Protonenabsorption eine Unterscheidung zwischen Derivaten der verschiedenen tautomeren Formen von 2-Aminopteridinen, welche in 4-Stellung durch Sauerstoff substituiert sind. Während bei hinreichend hohen Konzentrationen ($> 0,3\text{M}$) für 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridine nur ein breites NH_2 -Signal beobachtet wird, liefern 2-Amino-4-alkoxypteridine zwei deutlich getrennte NH -Absorptionen, welche gleichzeitig bei etwas höheren Feldstärken liegen (s.o.). Für 8-Methyl-Derivate des 3-Amino-4-oxo-4,8-dihydropteridins konnten bisher nur einfache, relativ scharfe NH_2 -Absorptionen beobachtet werden. Ob auch hier eine Aufspaltung in individuelle Protonensignale auftritt, kann bis jetzt noch nicht entschieden werden. Da jedoch die protonierten Molekeln dieses Typs statt des resonanzstabilisierten Amidinium-Kations ein polymethinartiges, linear konjugiertes System zwischen N(8) und N(2) ausbilden, könnte eine wesentliche Erniedrigung der Rotationsbarriere der C(2)- NH_2 -Bindung die Ursache für die bisher nicht beobachtete Aufspaltung dieser NH_2 -Protonen sein. Quantitative Untersuchungen über die Höhe der Rotationsbarriere in den bisher besprochenen Pteridinen durch Messung der Temperaturabhängigkeit der Spektren sind im Gange.

Die δ -Werte der NH_2 -Protonen in der vorliegenden Stoffklasse erstrecken sich über einen Bereich von 7,05–8,85 ppm und lassen sich, wie bereits besprochen, innerhalb relativ enger Grenzen den verschiedenen Strukturtypen zuordnen. Gleichzeitig erkennt man aus der Tabelle, dass die pK_a -Werte für die monoprotonierte Form eine Korrelation dieser beiden Messgrößen nahelegen. Allgemein wird beobachtet, dass einem hohen pK_a -Wert ein kleiner δ -Wert (hohe Abschirmung) entspricht. Eine graphische Darstellung, in welcher die der Literatur entnommenen spektrophoto-

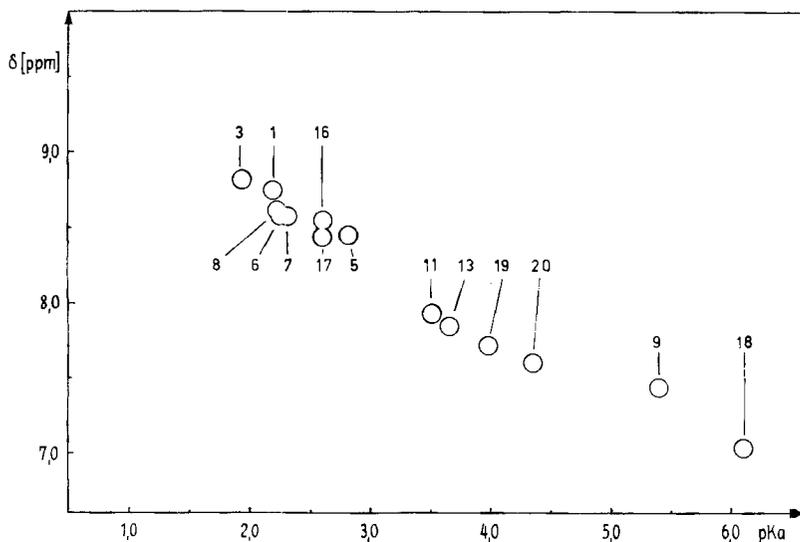


Fig. 14. Korrelation der δ -Werte von C(2)- NH_2 -Protonen mit den pK_a -Werten für die erste Protonierung

metrisch oder potentiometrisch bestimmten pK_a -Werte gegen die von uns gemessenen δ_{NH_2} -Werte aufgetragen sind, ist in Fig. 14 gegeben. Da die Protonierung aller untersuchter Pteridine in Trifluoressigsäure wie in wässriger Lösung am N(1)- oder am N(3)-Atom erfolgt und das Säure-Base-Gleichgewicht vollständig auf der Seite der monoprotonierten Form liegt, erscheint ein Korrelationsversuch von δ_{NH_2} - und pK_a -Werten gerechtfertigt. Ähnliche Studien wurden in der Xanthopterin- und Isoxanthopterin-Reihe vorgenommen. Auf die Ergebnisse und die Interpretation wird in einer folgenden Mitteilung noch näher eingegangen.

Den Herren Professoren W. PFLEIDERER (Stuttgart) und M. VISCONTINI (Zürich) sind wir für die Überlassung der Substanzen und für wertvolle Diskussionen zu grossem Dank verpflichtet. Die Ausführung wurde ermöglicht durch den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG und die STIFTUNG FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH.

3. Experimentelles. – Die Spektren wurden bei 21° mit einem VARIAN HR-100(MHz)-Gerät bzw. in einigen Fällen mit einem A-60(MHz)-Spektrometer aufgenommen. Zu den Messungen auf dem letzteren Gerät mussten wesentlich höhere Konzentrationen ($> 0,1\text{M}$) verwendet werden als für die Messungen bei 100 MHz, wo sich das Spektrum einer 0,01M Lösung noch befriedigend interpretieren lässt. Als Standardbedingungen wurden 0,1M Lösungen der Pteridine in Trifluoressigsäure mit 2 Vol.-% H_2O gewählt. Die Trifluoressigsäure (FLUKA, *purum*) wurde durch fraktionierte Destillation gereinigt und enthielt danach weniger als 0,2 Vol.-% Wasser, wie sich aus dem δ -Wert des Carboxylprotons ergibt (s. u.).

Die Kalibrierungen der Resonanzlinien erfolgten auf $\pm 0,01$ ppm nach der Seitenbandenmethode mit Hilfe des Trifluoressigsäure-Signals und Umrechnung relativ zu Tetramethylsilan, welches als interner Standard verwendet wurde. Genauere Messungen von Signalpositionen zur Bestimmung von Kopplungskonstanten wurden mit Hilfe des Tetramethylsilan-Modulations-signals ($\pm 0,002$ ppm) ausgeführt.

Die Modulationsfrequenzen wurden mittels eines Audiooszillators HEWLETT-PACKARD 200 CD und eines volltransistorierten Frequenzzählers, Modell 5512 A der gleichen Firma erzeugt und gemessen. Doppelresonanzexperimente wurden mit der «Field-Sweep»-Methode nach JOHNSON, FREEMAN & WHIFFEN [11] ausgeführt.

Die Wahl der Standardbedingungen ($c = 0,1\text{M}$, $\text{CF}_3\text{COOH} + 2$ Vol.-% H_2O) ergab sich aus der Notwendigkeit, ein hinreichend scharfes NH_2 -Signal zu erhalten, da bei zu niedrigen Konzentrationen ($c < 0,05\text{M}$) bzw. in wasserfreier Trifluoressigsäure eine starke Verbreiterung beobachtet wird (siehe Fig. 11 und 12).

Der Wassergehalt der Trifluoressigsäure in dem Bereich von 0 – ca. 5 Vol.-% lässt sich mit Hilfe einer Eichkurve aus dem δ -Wert des CF_3COOH -Signals mit hinreichender Genauigkeit kontrollieren. Als Voraussetzung hierzu darf die Substratkonzentration 0,2M nicht wesentlich übersteigen. Der δ -Wert von «wasserfreier» Trifluoressigsäure wurde zu $11,66 \pm 0,01$ ppm bestimmt.

SUMMARY

The proton magnetic resonance spectra of 20 pteridines, *i.e.* 2-amino-4-oxo-3,4-dihydropteridine and 19 derivatives, have been measured at 100 Mc/s and 60 Mc/s in CF_3COOH under standardized conditions as the mono-cations. The chemical shifts of the vinyl-, methyl- and NH_2 -protons are tabulated, and some typical spectra are illustrated. The influence of the substrate concentration and of solvent effects upon the NH-signals have been studied. Protonation always takes place at N(1) or N(3), and an attempt is made to correlate $\delta(\text{NH}_2)$ and pK_a values.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut
der Universität

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Als 4. Mitteilung dieser Reihe gilt: L. MERLINI, W. VON PHILIPSBORN & M. VISCONTINI, *Helv.* **46**, 2597 (1963).
- [2] W. VON PHILIPSBORN, H. STIERLIN & W. TRABER, *Helv.* **46**, 2592 (1963).
- [3] S. MATSUURA & T. GOTO, *J. chem. Soc.* **1963**, 1773; **1965**, 623.
- [4] E. L. MACKOR, P. J. SMITH & J. H. VAN DER WAALS, *Trans. Farad. Soc.* **53**, 1309 (1957).
- [5] W. PFLEIDERER, E. LIEDEK, R. LOHRMANN & M. RUKWIED, *Chem. Ber.* **93**, 2015 (1960).
- [6] W. RANDALL & J. D. BALDESCHWIELER, *J. mol. Spectroscopy* **8**, 365 (1962).
- [7] M. VISCONTINI & H. R. WEILENMANN, *Helv.* **41**, 2170 (1958).
- [8] a) A. HOFMANN, W. VON PHILIPSBORN & C. H. EUGSTER, *Helv.* **48**, 1322 (1965); b) R. BARNER, A. BOLLER, J. BORGULYA, E. G. HERZOG, W. VON PHILIPSBORN, C. VON PLANTA, A. FUERST & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 94 (1965).
- [9] J. RANFT & S. DÄHNE, *Helv.* **47**, 1160 (1964).
- [10] M. VISCONTINI, L. MERLINI & W. VON PHILIPSBORN, *Helv.* **46**, 1181 (1963).
- [11] L. F. JOHNSON, *NMR/EPR-Spectroscopy*, VARIAN Technical Information Bulletin III, No. 3, S. 5 (1962).
- [12] D. J. BROWN, G. CHEESEMAN & A. ALBERT, *J. chem. Soc.* **1952**, 4219; D. J. BROWN & N. W. JACOBSEN, *ibid.* **1960**, 4413.
- [13] W. PFLEIDERER, priv. Mitteilung.
- [14] W. PFLEIDERER & L. LOHRMANN, *Chem. Ber.* **94**, 12 (1961).
- [15] W. V. CURRAN & R. B. ANGIER, *J. org. Chemistry* **26**, 2129 (1961).

155. Untersuchungen über den Mechanismus der beiden Azosynthesen von SUCKFÜLL & DITTMER¹⁾

18. Mitteilung zur Kenntnis der Azokupplungsreaktion [1]

von M. Christen, L. Funderburk, E. A. Halevi²⁾, G. E. Lewis³⁾ und Hch. Zollinger

(28. III. 66)

1. Problemstellung. – Basierend auf älteren, nicht systematisch verfolgten Beobachtungen von M. LANGE, H. KRZIKALLA und E. MESSMER haben SUCKFÜLL & DITTMER [2] am I. Internationalen Farbensymposium in Basel 1960 über zwei von ihnen ausgearbeitete Synthesen unsymmetrischer aromatischer Azoverbindungen berichtet. Dabei wird in wässriger Lösung ein Aryldiazonium-Ion bei der ersten Synthese mit einem Aryldiazosulfonat-Ion, bei der zweiten Synthese mit einem Aryldiazotat-Ion umgesetzt. Gemäss den Bruttoreaktionsgleichungen (1) und (2) entsteht dabei unter Freisetzung von einem Mol-Äquivalent Stickstoff eine Diarylazoverbindung bzw. ein *o*-Hydroxyazokörper. Das bei der Diazosulfonat-Methode formal freiwerdende Schwefeltrioxid wird durch das Wasser in Schwefelsäure bzw. Sulfat-Ionen übergeführt, während der Diazotat-Sauerstoff bei der zweiten Synthese offenbar zur Bildung der zur Azobrücke *ortho*-ständigen Hydroxylgruppe dient. Da bei beiden Reaktionen verschiedene Ausgangsprodukte für die zwei Komponenten verwendet werden können, bieten die Synthesen von SUCKFÜLL & DITTMER will-

¹⁾ Zum Teil vorgetragen am Diazo Symposium des College of Technology Leicester, 31. Okt. 1964.

²⁾ Ständige Adresse: Department of Chemistry, Israel Institute of Technology, Haifa.

³⁾ Ständige Adresse: Department of Organic Chemistry, University of Adelaide, South Australia.