

ZUSAMMENFASSUNG

2-(α -Furyl)-3-acetyl-1,4-benzochinone und 2-(α -Furyl)-3-acetyl-1,4-naphtochinone lassen sich in aprotischen Lösungsmitteln durch Belichten mit langwelligem Licht in Isobenzofuran-chinone (= Benzo[c]furan-chinone) der Struktur II umwandeln.

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich
8006 Zürich, Rämistrasse 76

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. BAUMANN, S. FUMAGALLI, G. WEISGERBER & C. H. EUGSTER, *Helv.* **49**, 1794 (1966), voranstehend, und hierin zitierte frühere Literatur.
 [2] a) C. H. EUGSTER & P. BOSSHARD, *Helv.* **46**, 815 (1963); b) Vortrag C. H. E. vor der Schweiz. chem. Ges., Fribourg, 11. 2. 1961.
 [3] P. YATES, M. I. ARDAO & L. F. FIESER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 650 (1956); W. FLAIG & J.-C. SALFELD, *Liebigs Ann. Chem.* **626**, 215 (1959).
 [4] C. H. EUGSTER & A. HOFMANN, *Chimia* **15**, 518 (1961), z. T. ergänzte Messungen.
 [5] P. COURTOT & D. H. SACHS, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 2259.
 [6] L. F. FIESER & M. J. HADDADIN, *Canad. J. Chemistry* **43**, 1599 (1965).
 [7] R. PUMMERER & G. MARONDEL, *Chem. Ber.* **89**, 1454 (1956).
 [8] M. E. PEOVER, *J. chem. Soc.* **1962**, 4540.

215. De la chimie des ptérines

16^e communication [1]

Obtention de ptérines méthylées et de leurs dérivés tétrahydrogénés¹⁾

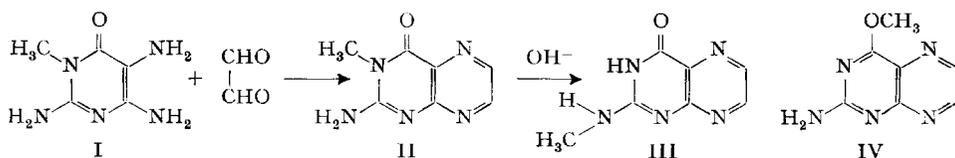
par M. Viscontini et A. Bobst

(28 V 66)

Ainsi que nous le montrions dans nos 9^e et 13^e communications [2], l'étude du mécanisme d'oxydation des tétrahydroptérines ne pouvait être résolue qu'à la condition qu'on disposât de ptérines dans lesquelles les différents protons de la molécule étaient remplacés par des restes méthyle. Nous décrivons dans ce mémoire la synthèse des méthyl-ptérines et des dérivés tétrahydrogénés correspondants, que nous avons utilisés lors de cette étude.

Avant d'aborder la partie expérimentale du travail, nous croyons nécessaire, étant donné leur importance, de commenter succinctement le pourquoi des méthodes employées, même lorsque les produits synthétisés ont déjà été décrits.

N(3)-Méthyl-ptérine (II). PFLEIDERER [3] a déjà obtenu cette ptérine en condensant le chlorhydrate de *N*(1)-méthyl-triamino-2,4,5-oxo-6-dihydro-1,6-pyrimidine (I) avec



¹⁾ Extrait de la dissertation de A. BOBST, Université de Zurich, 1966.

le glyoxal. Le chlorhydrate de la pyrimidine I étant oxydable, nous avons préparé le sulfate correspondant, beaucoup plus stable. La ptérine II se transforme spontanément à pH alcalin en *N*(2')-méthyl-ptérine (III) [4], aussi n'avons-nous jamais dépassé le pH 7 pendant sa synthèse et sa purification. Nous avons déjà décrit [5] la réduction de la ptérine II en tétrahydroptérine ainsi que la cinétique de la réoxydation de cette dernière en *N*(3)-méthyl-dihydro-7,8-ptérine [2].

Amino-2-méthoxy-4-ptéridine (IV). On a décrit une excellente synthèse [3] de ce produit, que nous avons directement utilisée. La ptérine IV, dont le noyau pyrimidique se trouve sous forme lactime, donne par réduction catalytique dans l'acide trifluoracétique [5], une tétrahydroptéridine très instable que nous n'avons pas cherché à isoler à l'état pur. Cette forte instabilité est d'ailleurs commune à toutes les tétrahydroptéridines à structure lactime obtenues au cours de ce travail.

N(2'),*N*(2'')-Diméthyl-ptérine (V). Nous avons utilisé pour l'obtention de cette ptérine une synthèse différente de celle de PFLEIDERER [3]. Le produit tétrahydrogéné VI est un de ceux dont la réoxydation en dihydro-7,8-ptérine VIII a lieu par l'intermédiaire d'un produit auquel nous avons attribué une structure quinoïdique VII.

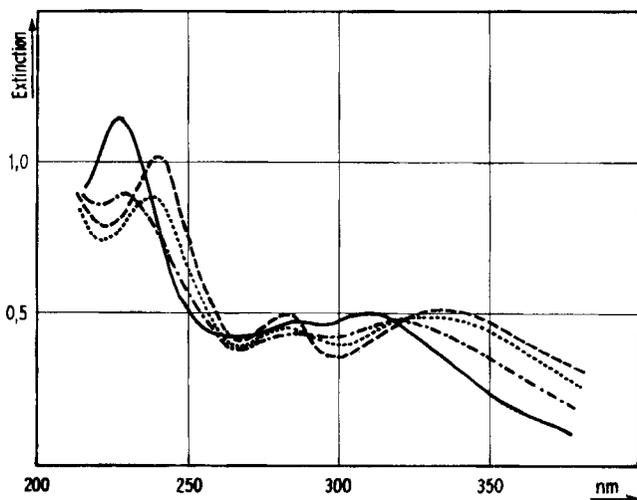
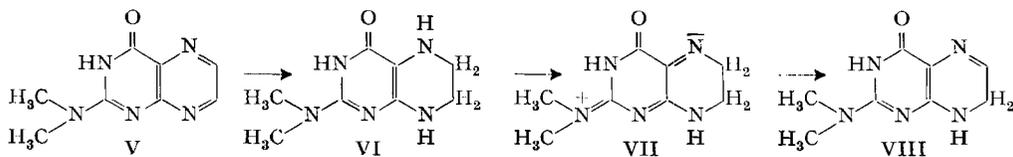


Fig. 1. Cinétique de l'oxydation de la *N*(2'),*N*(2'')-diméthyl-tétrahydro-5,6,7,8-ptérine (VI) par l'oxygène (spectres UV., mesurés dans une solution-tampon aux phosphates de potassium 0,1M, pH 6,8).

- après 5 min. d'oxydation
- · - · - · après 8 min. d'oxydation
- · · · · après 11 min. d'oxydation
- - - - - après 14 min. d'oxydation (spectre de la dihydroptéridine quinoïdique VII)

La réaction est du premier ordre.

L'étude de cette ptérine nous a d'ailleurs permis de formuler un schéma général du mécanisme de réoxydation des tétrahydroptérines [1] [2]. Dans les figures 1 et 2 nous reproduisons les spectres UV. montrant la cinétique d'oxydation de la ptérine VI en ptérine quinoïdique VII, puis la transposition de cette dernière en dihydroptérine VIII.

Diméthylamino-2-méthoxy-4-ptéridine (IX). Cette triméthylptéridine est obtenue par action du diazométhane sur la diméthylptéridine V. Son spectre UV. est analogue à celui publié par PFLEIDERER [3] pour l'amino-2-méthoxy-4-ptéridine (IV) et diffère complètement du spectre UV. des ptérines classiques à structures lactame. Il est possible que ce soit par suite d'empêchement stérique que la méthylation se fait en position 4 et non en position 3 comme on l'attendrait.

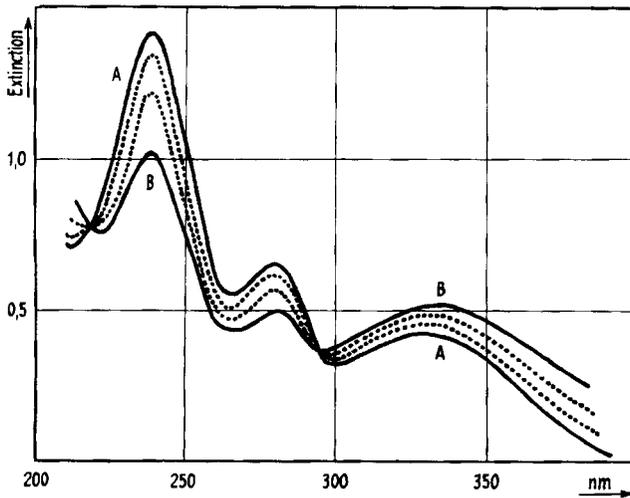
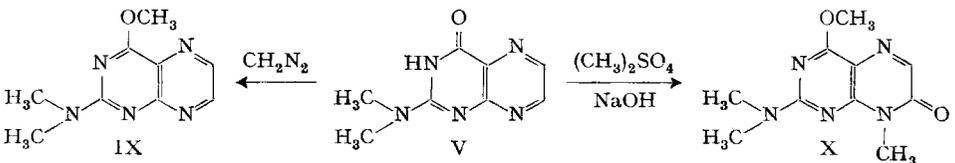


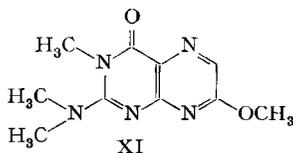
Fig. 2. Cinétique de la transposition prototrope de la dihydroptérine quinoïdique VII (courbe B) en *N*(2'), *N*(2')-diméthyl-dihydro-7,8-ptéridine (VIII) (courbe A).

Même solution que précédemment. Les courbes intermédiaires sont mesurées 20 et 25 min. après le début de l'oxydation. La réaction est d'ordre zéro.

Diméthylamino-2-méthoxy-4-méthyl-8-oxo-7-dihydro-7,8-ptéridine (X). Cette ptéridine a été obtenue par action du sulfate de méthyle sur la diméthylptéridine V. Comme

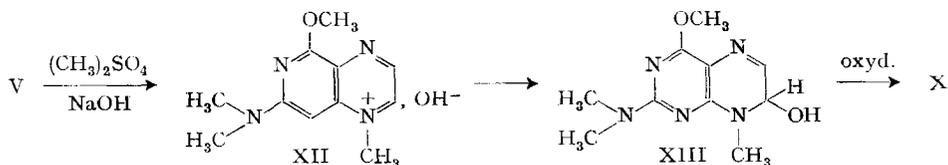


dans ces conditions la méthylation se fait de préférence sur l'azote, nous avons précédemment attribué à cette substance la structure XI [2].



Trois produits apparaissent au cours de la méthylation, qu'on peut facilement caractériser par chromatographie sur papier: a) une substance jaune, $R_f = 0,9$ (H_2O); b) une substance incolore à fluorescence bleu-violet, $R_f = 0,6-0,7$ (H_2O); c) après quelques instants de réaction, une substance jaunâtre à fluorescence bleu-ciel, $R_f = 0,3-0,4$ (H_2O).

Seule cette dernière substance est stable, se laisse isoler et correspond à la ptéridine X; les deux autres sont des produits intermédiaires qui se transforment en X avec le temps. Il est fort possible que la synthèse suive le chemin suivant:



Le spectre UV. de la ptéridine X (figure 3) ne présente aucun changement de pH 1 à pH 13, signe d'absence de pK entre ces deux valeurs. Il montre une grande analogie avec le spectre UV. de la N(8)-méthyl-oxo-7-dihydro-7,8-ptéridine (XIV)²⁾.

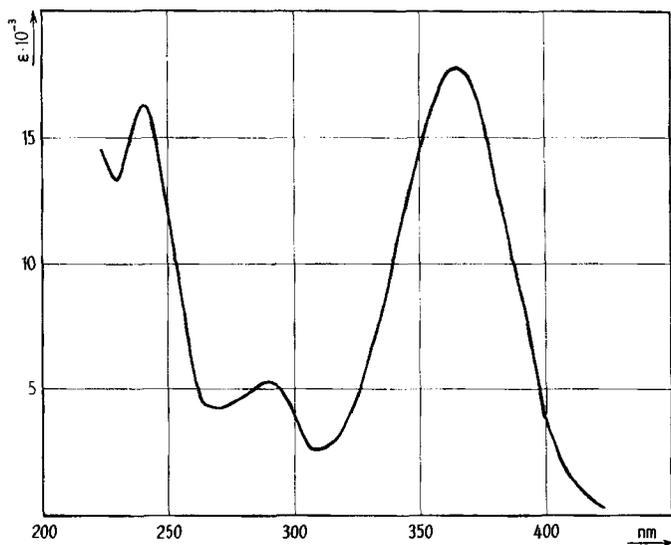
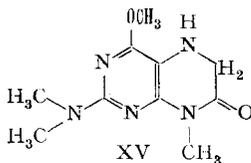
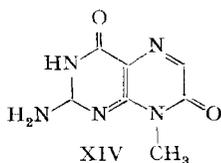


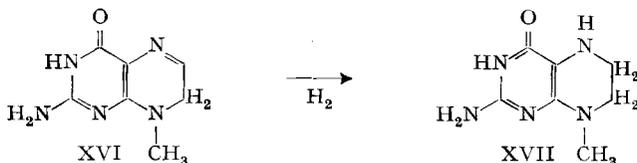
Fig. 3. Spectre d'absorption UV. de la diméthylamino-2-méthyl-8-méthoxy-4-oxo-7-dihydro-7,8-ptéridine (X), de pH 1 à pH 13



²⁾ Nous remercions le Prof. W. PFLEIDERER d'avoir attiré notre attention sur la similitude de ces deux spectres.

Hydrogénée dans l'acide trifluoracétique, la ptéridine X fixe 1 mole-équiv. H_2 pour donner la tétrahydroptéridine XV, extrêmement sensible à l'oxydation et pratiquement impossible à isoler. Le spectre UV. de cette substance ($\lambda_{max} = 296$ nm, pH 1) est typiquement celui d'une tétrahydroptéridine à noyau pyrimidique sous forme lactime. Les spectres UV. de X et XV justifient donc la structure lactime X – et non la structure lactame XI – que nous attribuons à la ptéridine tétraméthylée.

N(8)-Méthyl-dihydro-7,8-ptéridine (XVI). Cette ptéridine, obtenue déjà il y a plusieurs années dans le laboratoire du Professeur PFLEIDERER, n'a pas encore été décrite.



Notre synthèse consiste à condenser la diamino-2,5-méthylamino-4-oxo-6-dihydro-1,6-pyrimidine [6] avec le monochloracétaldéhyde. Le spectre UV. du produit (v. notre 13^e communication [2]) est semblable à celui de la méthyl-6-dihydro-7,8-ptéridine [7].

L'hydrogénation catalytique de XVI dans CF_3COOH n'appelle aucune remarque particulière. La tétrahydroptéridine XVII ainsi obtenue est très facilement oxydable [2].

Dihydro-5,6-isoxanthoptérine. WIELAND [8] avait déjà observé il y a 25 ans environ que l'isoxanthoptérine était réduite instantanément par HI avec formation d'iode, mais il n'avait pas pu mettre en évidence la dihydro-isoxanthoptérine formée. En opérant la réduction catalytique dans l'acide trifluoracétique et en reprenant le produit hydrogéné dans l'acide sulfurique concentré, nous sommes arrivés à le stabiliser suffisamment pour pouvoir en mesurer un spectre de RMN. On observe dans ce spectre le signal très net du groupe méthylène à 4,67 ppm. La dihydro-isoxanthoptérine est extrêmement sensible à l'oxydation et tout comme la tétrahydroptéridine XV ne se laisse pas isoler à l'état pur.

Nous remercions le Prof. W. PFLEIDERER, Technische Hochschule Stuttgart, et le Dr. W. VAN PHILIPSBORN, Privat-Dozent à notre Institut, des nombreuses discussions qui ont facilité notre travail, ainsi que M. H. FROHOFER, Chef du laboratoire de microanalyse de notre Institut, d'avoir effectué les analyses élémentaires. Nous remercions également la JUBILÄUMSSTIFTUNG J. R. GEIGY à Bâle de l'aide matérielle mise à notre disposition.

Partie expérimentale

Sulfate de N(1)-méthyl-triamino-2,4,5-oxo-6-dihydro-1,6-pyrimidine (I). On hydrolyse 3,3 g de N(1)-méthyl-diamino-2,4-formylamino-5-oxo-6-dihydro-1,6-pyrimidine [9] pendant 5 h à 60° dans 20 ml de H_2SO_4 2N. On ajoute ensuite 2 g d'acide sulfurique concentré et on évapore sous vide dans un appareil à rotation, en remplaçant au fur et à mesure dans l'appareil l'eau évaporée jusqu'à ce que le distillat soit exempt d'acide formique. La solution est alors complétée à 20 ml, puis abandonnée à 5°. Les cristaux de sulfate déposés au bout de quelques heures sont recueillis et recristallisés de l'eau; on obtient ainsi 2,5 g (55%) d'un produit blanc très stable.

$C_8H_{11}O_5N_5S$ (253,25) Calc. C 23,70 N 27,65 S 12,70% Tr. C 23,50 N 27,30 S 13,01%

N(3)-Méthyl-ptéridine (II). On mélange sous azote 200 mg de sulfate de pyrimidine I, 70 mg d'acétate de sodium anhydre, 750 mg d'hydrogénosulfite de glyoxal et 10 ml d'une solution aqueuse de SO_2 à 5%. On chauffe le tout à 75–80° pendant 3 h sous azote, tout en agitant. La

solution est ensuite évaporée à sec sous vide, et le résidu, sublimé ($5 \cdot 10^{-4}$ Torr) à 230–240°. Le sublimat est recristallisé du méthanol: 35 mg (25%) de microcristaux jaune paille.

$C_8H_7ON_5$ (177,2) Calc. C 47,45 N 39,53% Tr. C 47,34 N 39,21%

Spectre de RMN. (CF_3COOH) [5]: N(3)- CH_3 : singulet 3,86 ppm, 3 protons; C(6)-H et C(7)-H: singulet 9,03 ppm, 2 protons.

N(2'), N(2'')-Diméthyl-ptéridine (V). On mélange sous azote 300 mg de chlorhydrate de diamino-4,5-diméthylamino-2-oxo-6-dihydro-1,6-pyrimidine [3], 900 mg d'une solution de glyoxal à 30% et 6 ml d'une solution aqueuse de SO_2 à 5%. On porte la solution rouge 2 h à 30–35°, tout en agitant sous azote. On observe la formation lente d'un précipité violet qu'on dissout par adjonction de 7,5 ml de NaOH 2N. La coloration rouge réapparaît et on continue à chauffer encore 2 h à 80°. Après refroidissement, on ajoute 22,5 ml de NaO. : 10N. La diméthylptéridine V précipite sous forme de sel de sodium qu'on filtre et redissout dans 45 ml d'eau. On neutralise la solution avec HCl 2N et évapore le tout à sec sous vide. Le résidu est sublimé, deux fois si c'est nécessaire, sous vide ($5 \cdot 10^{-4}$ Torr) à 210–220°: 160 mg (68%) d'une substance pratiquement incolore.

$C_8H_9ON_5$ (191,2) Calc. C 50,25 N 36,63% Tr. C 50,38 N 37,17%

Spectre de RMN. (CF_3COOH): N(2') $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$: doublet, 3,66 et 3,68 ppm, 6 protons; C(6)-H et C(7)-H: singulet, 8,98 ppm, 2 protons.

Diméthylamino-2-méthoxy-4-ptéridine (IX). A une solution de 100 mg de diméthylptéridine V dans 50 ml de méthanol anhydre on ajoute peu à peu un léger excès d'une solution dans l'éther de diazométhane fraîchement préparé. Après 24 h de repos, la solution est évaporée sous vide, le résidu, repris dans $CHCl_3$ et filtré sur une courte colonne de silice, ce qui élimine des impuretés colorées. Le filtrat est de nouveau évaporé immédiatement sous vide (ne pas attendre, la méthoxyptéridine étant instable en solution chloroformique), et le résidu, chromatographié sur une colonne de silice (120 \times 10) avec $CHCl_3$ - CH_3OH -hexane (90:1,5:10) comme éluant. On suit la chromatographie par fluorescence. La fraction principale (fluorescence jaune-vert) est évaporée sous vide: 35 mg (33%) d'une substance jaune clair qui se laisse purifier par sublimation ($5 \cdot 10^{-4}$ Torr) à 110–120°. Chromatographie sur papier: Rf 0,59 (H_2O ou NH_4Cl à 3%); 0,88 (butanol, CH_3COOH , H_2O , 20:3:7).

$C_9H_{11}ON_5$ (205,23) Calc. C 52,67 N 34,13% Tr. C 52,81 N 34,31%

Spectre de RMN. (CF_3COOH): N(2') $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$: doublet, 3,62 et 3,68 ppm; C(4)- OCH_3 : singulet, 4,48 ppm; C(6)-H et C(7)-H: singulet, 8,98 ppm.

Diméthylamino-2-méthoxy-4-méthyl-8-oxo-7,8-ptéridine (X). Dans un ballon avec agitateur on dissout 100 mg de diméthylptéridine V dans 20 ml de NaOH 1N et on ajoute lentement à la température ambiante des portions de 100 mg de sulfate de méthyle tout en maintenant, par adjonctions de NaOH 1N, le pH de la solution au-dessus de 7. On suit la méthylation à l'aide de chromatographie sur papier et on l'arrête dès que la fluorescence bleu ciel de X, a atteint son intensité maximum, généralement après 6 h et utilisation de 3 g de sulfate de méthyle. La solution est alors évaporée sous vide, et le résidu, chromatographié sur colonne de cellulose en poudre (800 \times 90 mm) avec de l'eau comme éluant. La fraction correspondant à la ptéridine X est évaporée sous vide. Le résidu est purifié par sublimation ($5 \cdot 10^{-4}$ Torr, 150–160°): 15 mg (12%) de poudre microcristalline jaune pâle. Chromatographie sur papier: Rf 0,37 (H_2O); 0,32 (NH_4Cl à 3%); 0,90 (butanol, CH_3COOH , H_2O , 20:3:7); 0,92 (propanol, NH_3 à 1%, 2:1).

$C_{10}H_{13}O_2N_5$ (235,25) Calc. C 51,06 H 5,57 N 29,77% Tr. C 51,06 H 5,51 N 29,86%

Spectre de RMN. (CF_3COOH): N(2') $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$: singulet, 3,50 ppm; N(8)- CH_3 : singulet, 3,90 ppm; C(4)- OCH_3 : singulet, 4,36 ppm; C(6)-H: singulet, 8,11 ppm.

N(8)-Méthyl-dihydro-7,8-ptéridine (XVI). On mélange sous azote 200 mg de chlorhydrate de diamino-2,5-méthylamino-4-oxo-6-dihydro-1,6-pyrimidine [6], 75 mg d'acétate de sodium anhydre et 10 ml d'une solution aqueuse de SO_2 à 5%. On ajoute alors 190 mg d'hydrogénosulfite d'aldéhyde monochloracétique et chauffe au bain-marie bouillant pendant 2 $\frac{1}{2}$ h tout en agitant. Après évaporation sous vide le résidu est chromatographié sur colonne de cellulose (700 \times 90 mm)

avec une solution aqueuse de SO_2 à 1%. La fraction principale, à faible fluorescence jaune, est recueillie, puis évaporée sous vide. Le résidu représente la ptérine XVI déjà pure.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}_5$ (179,16) Calc. C 46,92 N 5,06% Tr. C 46,74 N 5,30%

RÉSUMÉ

Nous décrivons la synthèse des ptérines méthylées, dont les dérivés tétrahydrogénés nous ont servi à établir le mécanisme probable de réoxydation des tétrahydroptérines en dihydro-7,8-ptérines, en passant par l'intermédiaire d'une dihydroptérine quinoïdique instable.

Zurich, Institut de Chimie organique
de l'Université

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 15^e communication: A. BOBST & M. VISCONTINI, *Helv.* 49, 884 (1966).
- [2] M. VISCONTINI & A. BOBST, *Helv.* 47, 2087 (1964); 48, 816 (1965).
- [3] W. PFLEIDERER, E. LIEDEK, R. LOHRMANN & M. RUKWIED, *Chem. Ber.* 93, 2015 (1960).
- [4] W. V. CURRAN & R. B. ANGIER, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 6095 (1958).
- [5] A. BOBST & M. VISCONTINI, *Helv.* 49, 875 (1966).
- [6] W. PFLEIDERER & M. RUKWIED, *Chem. Ber.* 94, 1 (1961).
- [7] J. H. BOOTHE *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 27 (1948).
- [8] H. WIELAND, A. TRATTER & R. PURRMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 545, 209 (1940).
- [9] W. TRAUBE & H. W. DUDLEY, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 46, 3839 (1913).

216. Die Strukturen der mittleren Ringverbindungen

X. 1,6-*trans*-Diaminocyclodecan-dihydrochlorid, monokline Modifikation

von Effi Huber-Buser und J. D. Dunitz

(23. VI. 66)

1,6-*trans*-Diaminocyclodecan-dihydrochlorid kristallisiert in einer triklinen und einer monoklinen Modifikation. Die Struktur der triklinen Modifikation ist schon früher bestimmt und, unter Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate auf die dreidimensionalen Strukturfaktorwerte, verfeinert worden [1] [2]. In der vorliegenden Arbeit wird über die Strukturaufklärung des monoklinen Kristalls berichtet. Die beiden Modifikationen differieren nicht nur durch die Packung der Molekeln im Kristallgitter, sondern enthalten zudem zwei verschiedene Konformere, die sich, bei gleichbleibendem Ringgerüst, durch die Lage der Substituenten unterscheiden.

Im Cyclodecanring treten Kohlenstoffatome von drei Typen¹⁾ – I, II, III – auf (vgl. Fig. 1). Setzt man voraus, dass die *endo*-Wasserstoffatome nicht durch grössere Substituenten ersetzt werden können, so sind für diese vier Stellungen möglich: je eine an Ringgliedern vom Typus I und III und je zwei an denen vom Typus II, die mit IIe (pseudoäquatorial) und IIa (pseudoaxial) bezeichnet werden. Für die 1,6-

¹⁾ Der Typus eines tetraedrischen Ringgliedes wird durch eine der vier energetisch günstigen partiellen Konformationen, welche die relativen Lagen von fünf Ringgliedern umfassen, beschrieben: I (+sc, -sc), II(-sc, -sc oder +sc, +sc), III(ap, sc) und IV(ap, ap). [3].