

115. Über Pterinchemie

25. Mitteilung [1]

Synthesen von Pterinen und Lumazinen aus α -Oxo- β -hydroxy-Derivaten und den entsprechenden Pyrimidinen

von M. Viscontini und H. Leidner¹⁾

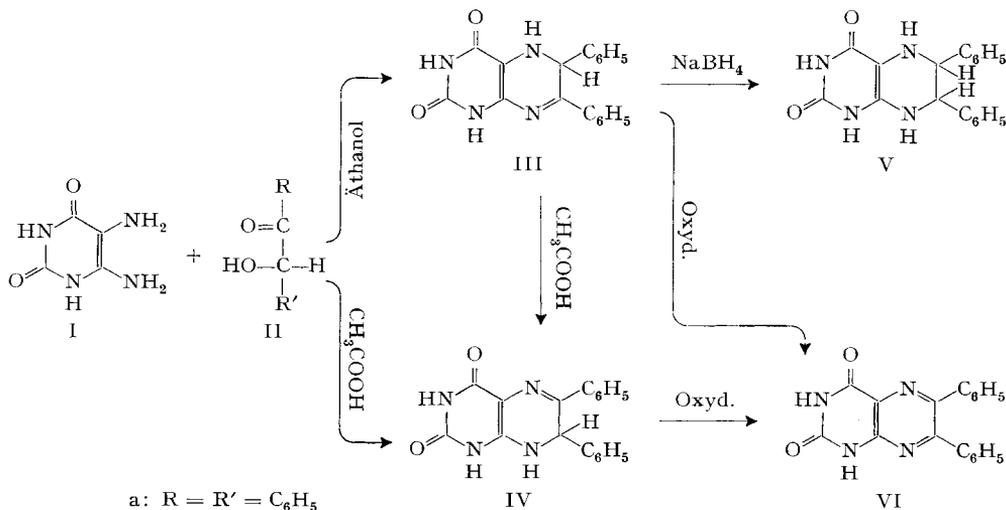
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(26. IV. 68)

Zusammenfassung. Die Synthesen von 6,7-Diphenyl-5,6-dihydro-, 6,7-Diphenyl-7,8-dihydro- und 6,7-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-lumazin werden beschrieben. Alle Produkte sind jenen der entsprechenden Pterinreihe sehr ähnlich. Eine allgemeine Theorie der Pterin- und Lumazin-Synthesen, ausgehend von Aminopyrimidinen und α -Oxo- β -hydroxy-Derivaten, die schon von WEYGAND postuliert wurde, wird bestätigt und erweitert.

Die Arbeiten von PESSON, POLONOWSKI *et al.* [2] über *dihydrierte Pteridine* haben zum erstenmal die 5,6- und 7,8-Dihydropterine leicht zugänglich gemacht [3]. In der vorliegenden Arbeit zeigen wir, dass die dort verwendete Methode auch zur Synthese der dihydrierten Lumazine dienen kann und dass sie geeignet ist, den Mechanismus der Synthese von Pterinen und Lumazinen aus α -Oxo- β -hydroxy-Derivaten und entsprechenden Pyrimidinen zu erklären.

Die Synthese der *dihydrierten Lumazine* stellt keine Schwierigkeit dar und verläuft unter Sauerstoffausschluss analog jener der entsprechenden Pterine.

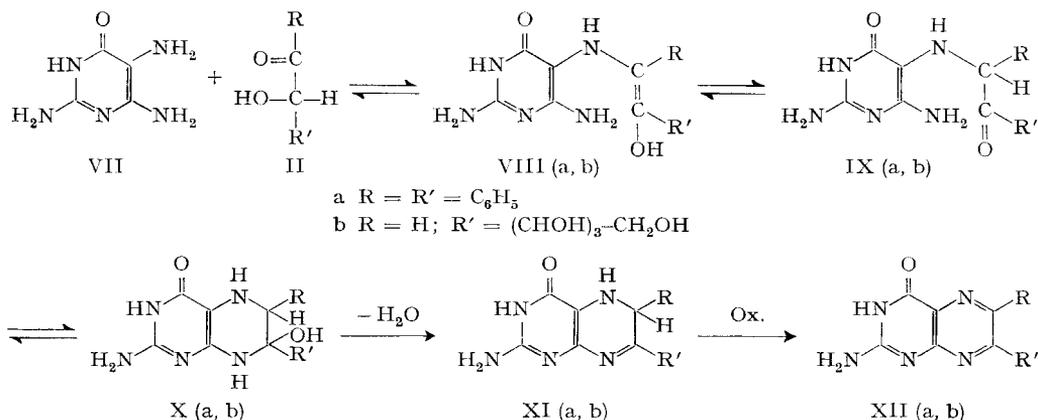


¹⁾ Auszug aus der Dissertation von Herrn H. LEIDNER, Universität Zürich 1967.

Durch Kondensation von Benzoin (IIa) mit 5,6-Diamino-uracil (I) in 25-proz. Äthanol erhält man 6,7-Diphenyl-5,6-dihydrolumazin (III), das in kochendem Eisessig in das 7,8-Dihydrolumazin IV umgelagert wird. Wenn in Eisessig vorgenommen, führt diese Kondensation direkt zum 7,8-Dihydrolumazin IV. Die Oxydation vom 5,6- bzw. 7,8-Dihydrolumazin (III bzw. IV) liefert 6,7-Diphenyllumazin (VI) und die Reduktion vom 5,6-Dihydrolumazin III mittels NaBH_4 führt zu 6,7-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydrolumazin (V).

Man stellt also einen vollständigen Gleichlauf der Reaktion fest, die einerseits zu Diphenylpterenen [3] [4] und andererseits zu Diphenyllumazinen führt. Die UV.- und NMR.-Spektren aller Produkte in beiden Reihen sind ebenfalls sehr ähnlich, und wir können daraus schliessen, dass der jeweilige Syntheseverlauf identisch ist.

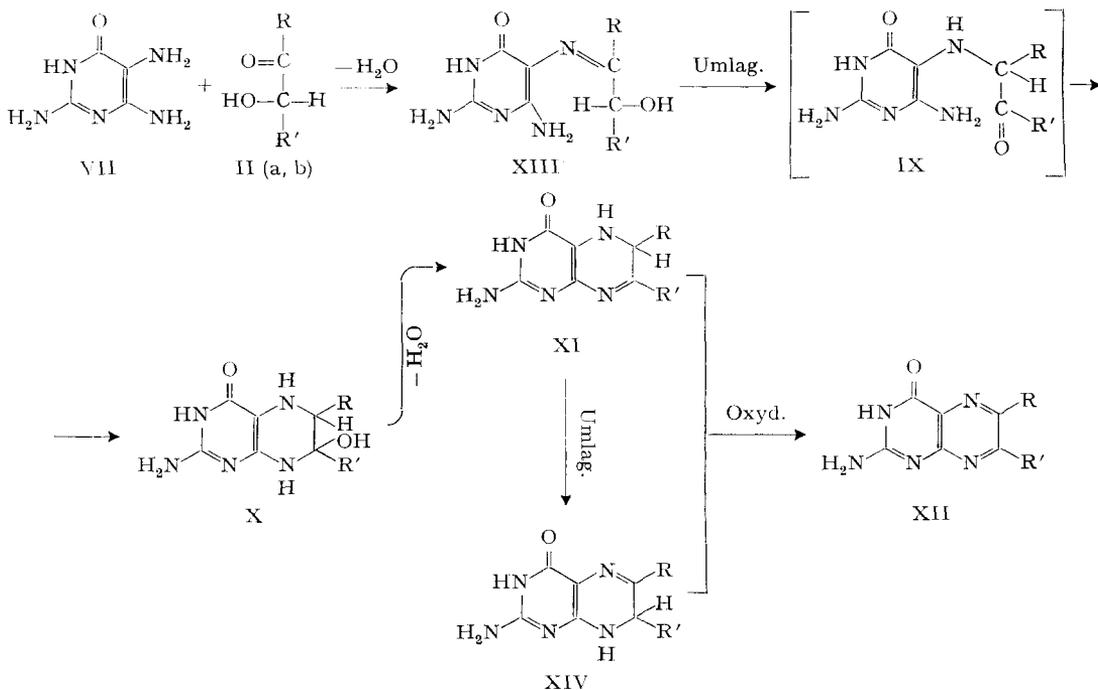
Eine erste, gut fundierte Theorie der Pterinsynthese mittels α -Oxo- β -hydroxy-Derivaten wurde von WEYGAND und Mitarbeitern [5] als Folge ihrer Versuche über Kondensation von Triamino-hydroxy-pyrimidin (VII) mit Glucose (IIb) vor einigen Jahren vorgeschlagen. Diese im folgenden Schema zusammengefasste Theorie stützt sich auf die Isolierung des als Zwischenprodukt während der Pterin-IIb-Synthese gebildeten Tetrahydropterins Xb.



Unsere eigene Arbeit bestätigt und erweitert sie, da es uns gelungen ist, zwei weitere von WEYGAND postulierte, aber nicht nachgewiesene Zwischenprodukte – 5,6-Dihydropterin XIa bzw. 5,6-Dihydrolumazin III – zu isolieren und bei $\text{pH} < 5$ unter Sauerstoffausschluss in die entsprechenden 7,8-Dihydroprodukte IV und XIVa umzulagern. Schliesslich konnten wir bei der 6,7-Diphenylpterin-Synthese noch ein anderes Zwischenprodukt isolieren: Wenn man Triamino-hydroxy-pyrimidin (VII) mit Benzoin (IIa) nicht mehr in 25-proz., sondern in wasserfreiem Äthanol reagieren lässt, bildet sich nach einigen Stunden ein weisser Niederschlag, dessen Elementaranalyse entweder für die Struktur einer SCHIFF'schen Base XIIIa oder für die des Tetrahydropterins Xa spricht²⁾. Da die Pseudobase Xa sehr leicht eine Molekel Wasser abgibt und erst nach einer AMADORI-Umlagerung von XIIIa gebildet werden kann, glauben wir, dass diese von uns isolierte Substanz die Struktur XIIIa besitzt. In 25-proz. Äthanol gekocht, wandelt sie sich sofort in das bereits beschriebene, violett-

²⁾ Wir danken Herrn Dr. HUWYLER für die Ausführung dieser Reaktion.

braune 5,6-Dihydropterin XIa um. Wenn man diese neuen Ergebnisse berücksichtigt, so lassen sich die Synthesen der Pterine und der Lumazine in einem neuen Schema zusammenfassen, welches – von Pyrimidinen I oder VII ausgehend – nur isolierte Zwischenprodukte, mit Ausnahme der Substanz IX, aufzeigt. So reagiert z.B. das α -Oxo- β -hydroxy-Derivat II mit der am meisten basischen C(5)-NH₂-Gruppe des Pyrimidins VII und bildet eine SCHIFF'sche Base XIII, die sehr wahrscheinlich nach AMADORI leicht ins Aminoketon IX umgelagert wird. Das noch nicht isolierte Produkt



IX sollte sehr unbeständig sein und sich sofort zu dem von WEYGAND beschriebenen Tetrahydropterin X cyclisieren. Diese Pseudobase X verliert eine Molekel Wasser und bildet das violett-braune 5,6-Dihydropterin XI. Unter N₂, in wasserfreiem Milieu und bei pH < 5 wird das Dihydropterin XI in das 7,8-Dihydropterin XIV umgelagert (AMADORI-Umlagerung?). Mit O₂ werden beide Dihydropterine XI und XIV zum Pterin XII oxydiert.

Ein analoges Schema kann für die Herstellung der Dihydrolumazine und der Lumazine angegeben werden.

Die NMR.-Spektren wurden in der Abteilung von Prof. Dr. W. v. PHILIPSBORN aufgenommen und die Analyse im Mikrolabor unter der Leitung von Herrn H. FROHOFER ausgeführt, wofür wir beiden Herren danken.

Experimentelles. – Die *Protonenresonanzspektren* wurden mit einem VARIAN-A-60 (MHz)-Spektrographen in 5–10-proz. Lösungen bei 20–25° aufgenommen; interner Standard: Tetramethylsilan (TMS); $\delta_{TMS} = 0$.

6,7-Diphenyllumazin (VI) ist bereits beschrieben [6]; wir geben hier eine verbesserte Synthese wieder: In einem 100-ml-Zweihalskolben werden 500 mg 5,6-Diamino-uracilsulfat (2,1 mMol),

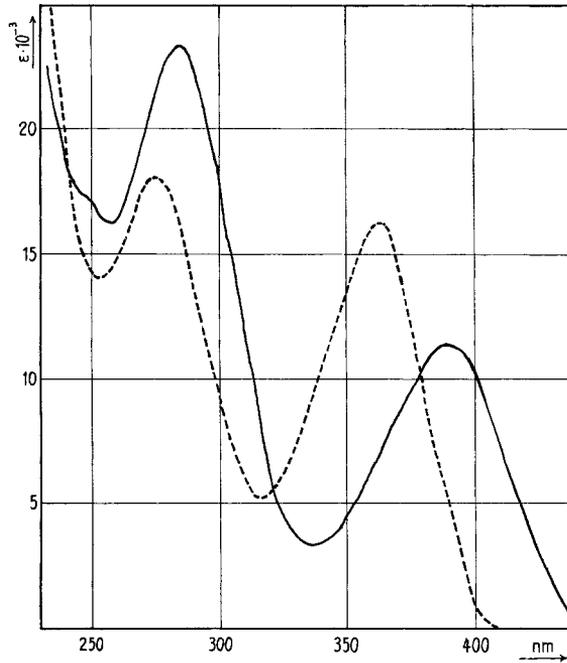


Fig. 1. UV.-Spektrum des 6,7-Diphenylmiazins (VI), in 50-proz. Äthanol aufgenommen
 - - - - von pH 1 bis pH 6; ——— 0,1N NaOH

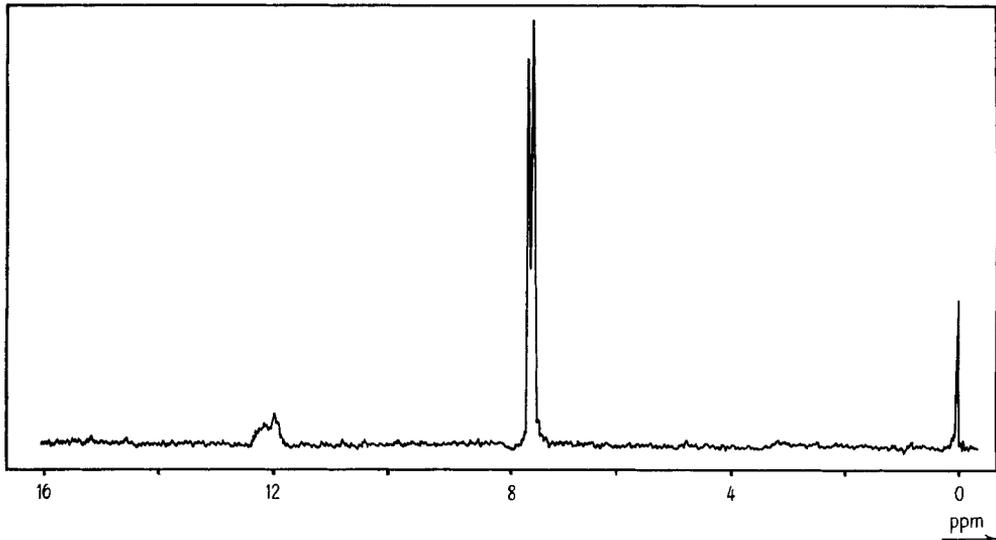


Fig. 2. NMR.-Spektrum des 6,7-Diphenylmiazins (VI), in d_6 -Dimethylsulfoxid aufgenommen

500 mg Benzil (2,4 mMol) und 600 mg Natriumacetat · 3 H₂O (4,8 mMol) unter N₂ in 50 ml 25-proz. Äthanol 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach kurzer Zeit beginnt sich eine kristalline Substanz auszuschcheiden, die nach dem Erkalten abfiltriert und mehrmals mit Wasser, Äthanol und zuletzt mit Äther gewaschen wird. Nach Trocknen im Hochvakuum (110°/0,05 Torr, 16 Std.) erhält man 650 mg (98% d. Th.) analysenreine Verbindung. Das UV.-Spektrum (Fig. 1) ist mit demjenigen des 6,7-Diphenylpterins (XIIa) identisch. – NMR.-Spektrum in (CD₃)₂SO (Fig. 2): C(6)- und C(7)-Phenylprotonen, Singulette bei 7,45 und 7,52 ppm (10 Protonen); N(1)-H und N(3)-H, breite Singulette bei 11,9 und 12,3 ppm (2 Prot.).

C₁₈H₁₂N₄O₂ (316,31) Ber. C 68,35 H 3,82 N 17,72% Gef. C 68,58 H 3,77 N 17,92%

6,7-Diphenyl-5,6-dihydrolumazin (III). In einem 100-ml-Zweihalskolben werden 760 mg 5,6-Diamino-uracilsulfat (3,2 mMol), 760 mg Benzoin (3,6 mMol) und 900 mg Natriumacetat · 3 H₂O (6,6 mMol) in 50 ml 25-proz. Äthanol 10 Std. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein tiefrot gefärbtes Produkt ab, das nach dem Erkalten abzentrifugiert wird. Dieses sauerstoffempfindliche Rohprodukt wird unter Stickstoff dreimal mit 25 ml Wasser, dreimal mit 25-proz. Äthanol und einmal mit wasserfreiem Äthanol kurz aufgeköcht, dann mit Äther gewaschen und 16 Std. bei 160°/0,05 Torr getrocknet: 795 mg (78%) analysenreines Produkt. Das UV.-Spektrum (Fig. 3) ist mit demjenigen des 6,7-Diphenyl-5,6-dihydropterins [3] fast identisch. – NMR.-Spektrum in (CD₃)₂SO (Fig. 4): C(6)-H, Dublett, 5,85 ppm $J_{6,5} = 4,5$ Hz, 1 Proton; N(5)-H, Dublett, 6,43 ppm, $J_{5,6} = 4,5$ Hz, 1 Proton; C(7)-Phenyl, Singulett, 7,22 ppm, 5 Protonen; C(6)-Phenyl, Multipllett, 7,3–8,1 ppm, 5 Protonen; N(1)- und N(3)-H, Singulett, 11 ppm, 2 Protonen.

C₁₈H₁₄N₄O₂ (318,32) Ber. C 67,91 H 4,48 N 17,60% Gef. C 68,01 H 4,62 N 17,73%

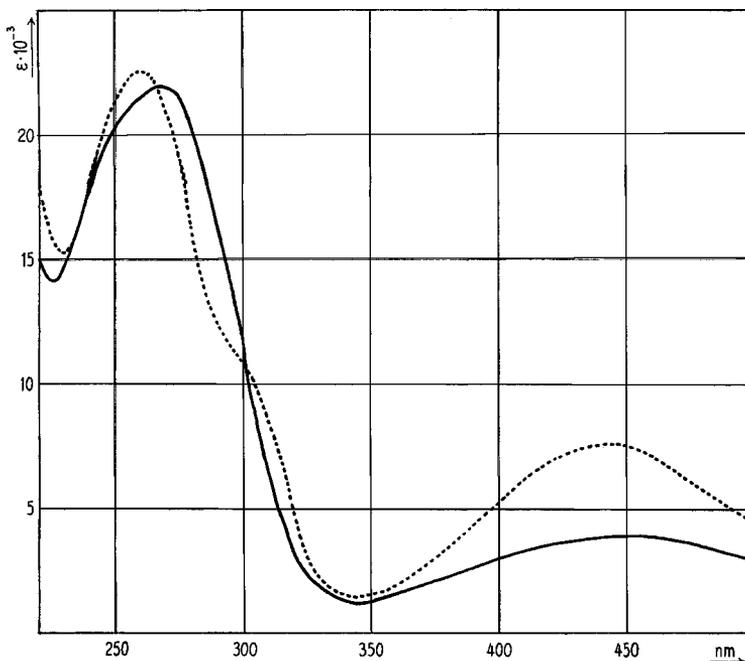


Fig. 3. UV.-Spektrum des 6,7-Diphenyl-5,6-dihydrolumazins (III) in 50-proz. Äthanol aufgenommen
 - - - - 0,1N HCl; ——— 0,1N NaOH

6,7-Diphenyl-7,8-dihydrolumazin (IV). – a) 50 mg des 5,6-Dihydrolumazins III werden mit 2 ml Eisessig in einem evakuierten Bombenrohr 8 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Das blassorange gefärbte Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit heissem Wasser, Äthanol und Äther gewaschen. Es ist mit dem nach b) erhaltenen Produkt identisch.

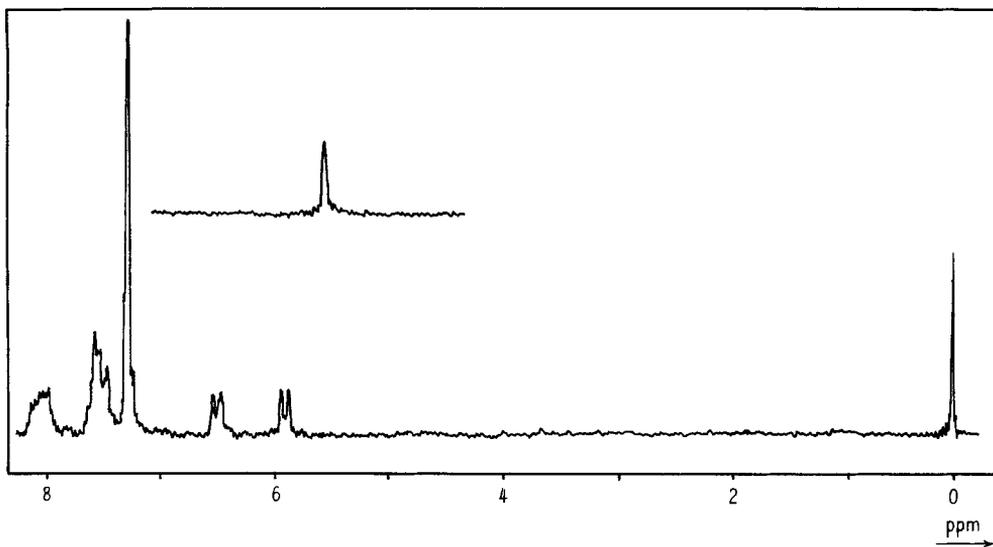


Fig. 4. NMR.-Spektrum des 6,7-Diphenyl-5,6-dihydrofumazins (III), in d_6 -Dimethylsulfoxid aufgenommen

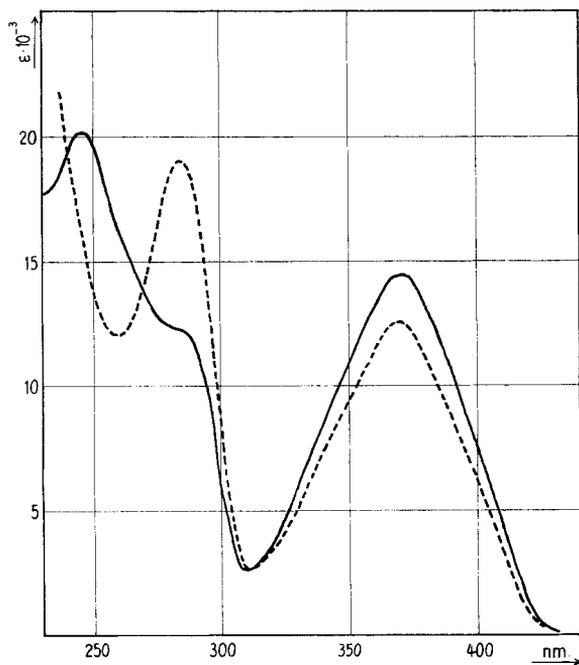


Fig. 5. UV.-Spektrum des 6,7-Diphenyl-7,8-dihydrofumazins (IV), in 50-proz. Äthanol aufgenommen
 - - - - 0,1N HCl; — von pH 7 bis pH 12

b) 250 mg 5,6-Diamino-uracilsulfat (1,05 mMol), 255 mg Benzoin (1,2 mMol) und 300 mg Natriumacetat \cdot 3 H₂O (2,2 mMol) werden in einem 50-ml-Zweihalskolben mit 25 ml Eisessig unter N₂ 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wird rasch tiefrot und verblasst bis Ende der Reaktion nach hellorange. Das entstandene Produkt wird heiss abfiltriert, mehrmals mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und 16 Std. bei 160°/0,05 Torr getrocknet; 180 mg (54%) analysenreines Produkt. Das UV.-Spektrum (Fig. 5) ist mit demjenigen des 6,7-Diphenyl-7,8-dihydropterins [3] fast identisch. – NMR.-Spektrum in CF₃COOH (Fig. 6): C(7)-H, Singulett, 6,64 ppm,

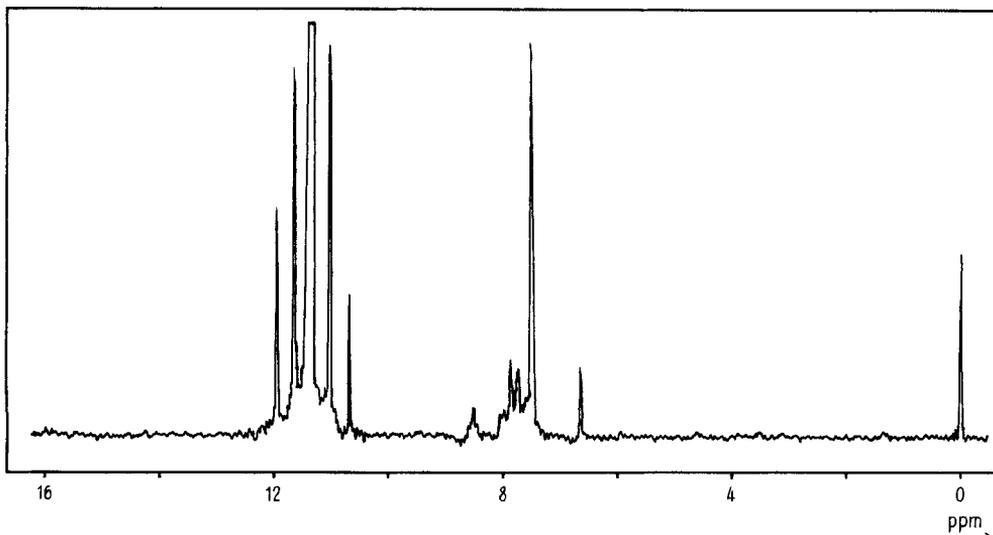


Fig. 6. NMR.-Spektrum des 6,7-Diphenyl-7,8-dihydro-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridins (IV), in CF₃COOH aufgenommen

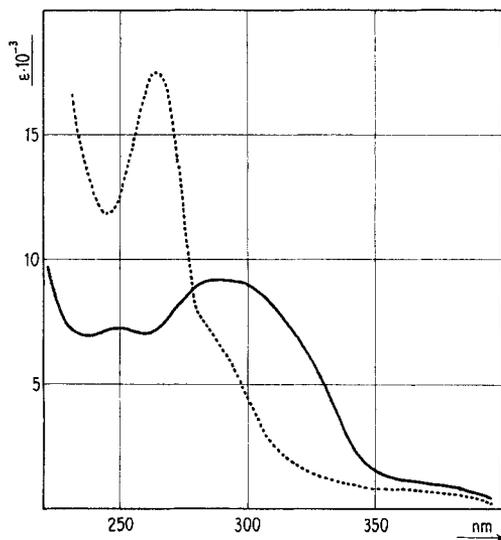


Fig. 7. UV.-Spektrum des 6,7-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridins (V), in 50-proz. Äthanol aufgenommen

---- 0,1N HCl; ——— 0,1N NaOH

1 Proton; C(6)-Phenyl, Singulett, 7,50 ppm, 5 Protonen; C(7)-Phenyl, Multipllett, 7,5–8,0 ppm, 5 Protonen; N(8)-H, breites Singulett, 8,50 ppm, 1 Proton.

$C_{18}H_{14}N_4O_2$ (318,32) Ber. C 67,81 H 4,48 N 17,60% Gef. C 67,63 H 4,77 N 17,58%

6,7-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydrolumazin (V). 100 mg 5,6-Dihydrolumazin III werden in einem 50-ml-Zweihalskolben, versehen mit einem Gaseinleitungsrohr für Stickstoff, in 30 ml 50-proz. Äthanol, der vorher mit N_2 gesättigt worden war, suspendiert. Ein Teil des Produktes geht in Lösung und färbt diese tiefrot. Unter Einleiten von N_2 wird festes $NaBH_4$ portionenweise zugegeben. Nach jeder Zugabe hellt sich die rote Lösung etwas auf, und sie ist zum Schluss nur noch blassgelb. Nach Neutralisation mit verdünnter HCl wird das ausgeschiedene Produkt abzentrifugiert, mehrmals mit stickstoffgesättigtem H_2O , Äthanol sowie Äther gewaschen und 10 Std. bei $150^\circ/0,05$ Torr getrocknet: 50 mg (50%) blassgelbe, sehr unbeständige Substanz. Das UV.-Spektrum (Fig. 7) ist mit demjenigen des 6,7-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropterins [4] fast identisch. – NMR.-Spektrum in CF_3COOH (Fig. 8): C(6)- und C(7)-H, breites Singulett, 5,30 ppm, 2 Protonen; C(6)- und C(7)-Phenyl, Multipllett, 6,8–7,6 ppm, 10 Protonen; N(5)- und N(8)-H, breites Signal, 8–8,20 ppm, 2 Protonen.

$C_{18}H_{16}N_4O_2$ (320,32) Ber. C 67,48 H 5,03 N 17,49% Gef. C 67,00 H 5,20 N 17,50%

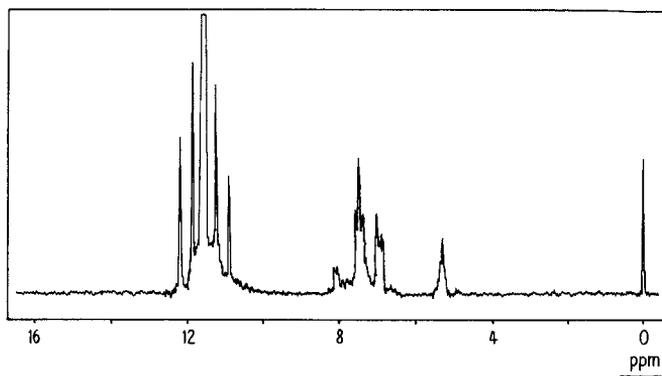


Fig. 8. NMR.-Spektrum des 6,7-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydrolumazins (V), in CF_3COOH aufgenommen

SCHIFF'sche Base XIIIa. In einem 100-ml-Zweihalskolben werden 750 mg 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidinsulfat (3,15 mMol), 750 mg Benzoin (3,5 mMol) und 520 mg wasserfreies Natriumacetat (6,3 mMol) in 50 ml wasserfreiem Äthanol 10 Std. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Das ausgeschiedene Produkt wird heiss abfiltriert, mit heissem Äthanol (zur Entfernung des überschüssigen Benzoin), Wasser, nochmals Äthanol und schliesslich mit Äther gewaschen und bei $120^\circ/0,05$ Torr getrocknet: 950 mg (90%) XIIIa als weisse Substanz.

$C_{18}H_{17}N_5O_2$ (335,2) Ber. C 64,47 H 5,10 N 20,89% Gef. C 64,16 H 5,09 N 21,26%

Durch Kochen in 25-proz. Äthanol oder in Dimethylformamid unter Stickstoff wird XIIIa sofort in das 5,6-Dihydropterin XIa umgelagert.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 24. Mitteilung: A. BOBST, *Helv.* 51, 607 (1968).
- [2] M. PESSON, *Bull. Soc. chim. France* 1948, 963; 1951, 423, 428; M. POLONOVSKI, M. PESSON & A. PUISTER, *ibid.* 1951, 521.
- [3] M. VISCONTINI & S. HUWYLER, *Helv.* 48, 764 (1965).
- [4] M. VISCONTINI & T. OKADA, *Helv.* 50, 1492 (1967).
- [5] F. WEYGAND, H. SIMON, K. D. KEIL & H. MILLAUER, *Chem. Ber.* 97, 1002 (1964).
- [6] J. WEIJLARD, M. TISHLER & A. E. ERICKSON, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 802 (1945).