

64. Synthesen von Aminolumazinen

von Hana Märki-Danzig¹⁾ und Conrad Hans Eugster*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(15.XII.83)

Syntheses of Aminolumazines

Summary

6-Aminolumazine **2** (1-(6-amino-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropteridin-8-yl)-1-deoxy-D-ribitol), a degradation product of russuapteridine-yellow I (**1**) has been prepared from 1-deoxy-1-(2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropteridin-8-yl)-D-ribitol (**5**) via the azo compound **6** and its reduction with Sn/HCOOH. Condensation of 5-amino-6-(D-ribitylamino)uracil (**8**) with parabanic acid (**9**) has led to a synthesis of russuapteridine-yellow IV (**4**; 1-deoxy-1-(2,6,8-trioxo-2,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-imidazo[4,5-*g*]pteridin-4-yl)-D-ribitol), albeit in low yield.

In der vorangehenden Arbeit [2] haben wir für Russuapteridin-gelb I, einen neuartigen, gelben, fluoreszierenden Farbstoff aus *Russulae* (Täublinge), Struktur **1** hergeleitet und gezeigt, dass seine Hydrolyse in Stufen verläuft, von denen die Struktur des 6-Aminolumazins **2** aufgrund von spektroskopischen Argumenten postuliert und diejenige von **3** durch direkten Vergleich mit einem Synthesepreparat gesichert wurde. Gleichzeitig konnte Russuapteridin-gelb I durch Oxydation mit *Tollens*-Reagens in einen weiteren, ebenfalls in *Russulae* vorkommenden blaugelben Farbstoff, Russuapteridin-gelb IV (**4**), übergeführt werden.

Da 6-Aminolumazine (Typus **2**) und 6,7-Diaminolumazine (Typus **1**) neuartig sind, haben wir versucht, einen ersten synthetischen Zugang zu erarbeiten.

Kupplung von 1-Deoxy-1-(2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropteridin-8-yl)-D-ribitol (**5**)²⁾ mit 4-Nitrophenyldiazoniumchlorid ergab den roten Azofarbstoff **6**³⁾ (21%) und das gelbe, intensiv fluoreszierende (Nitrophenyl)lumazin **7**⁴⁾ (30%). Die reduktive Spaltung der Azogruppe in **6** liess sich mit (Sn) in HCOOH durchführen. In 33proz. Ausbeute konnte das Aminolumazin **2**⁵⁾ isoliert werden. Es erwies sich in chromatographischer und spektroskopischer Hinsicht als identisch mit dem aus Russuapteridin-gelb I (**1**) erhaltenen Hydrolyseprodukt. Auch führte die Hydrolyse von synthetischem **2** mit

¹⁾ Aus der Dissertation [1].

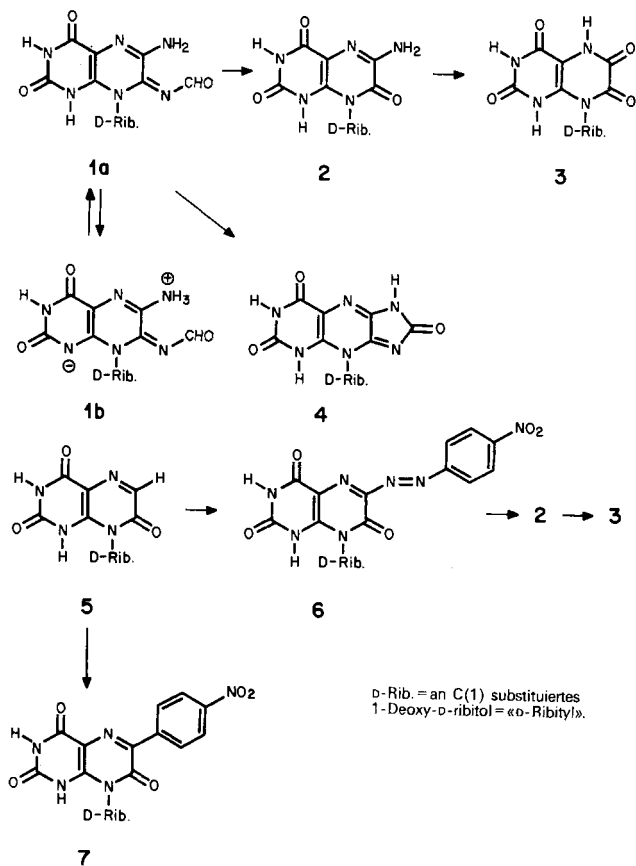
²⁾ Synthese nach [3].

³⁾ 1-Deoxy-1-(6-(4-nitrophenylazo)-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropteridin-8-yl)-D-ribitol (**6**).

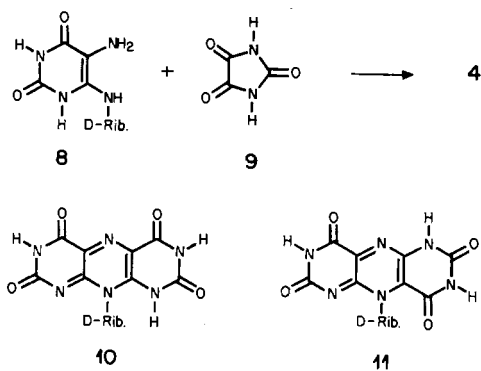
⁴⁾ 1-Deoxy-1-(6-(4-nitrophenyl)-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropteridin-8-yl)-D-ribitol (**7**).

⁵⁾ 1-(6-Amino-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropteridin-8-yl)-1-deoxy-D-ribitol (**2**).

Schema 1



Schema 2



D-Rib. = an C(1) substituiertes
1-Deoxy-D-ribitol = «D-Ribityl».

2proz. AcOH bei 150° zur Dioxoverbindung **3**. UV/VIS-Spektren zeigen, dass der Amino-Substituent an C(6) des Lumazin-Gerüsts keine nennenswerte bathochrome Verschiebung der langwelligen Bande bewirkt; nur in saurer Lösung tritt eine Verschiebung ins Langwellige um 12 nm ein.

In einer weiteren Versuchsreihe gelang es, 5-Amino-6-(*D*-ribitylamino)uracil (**8**) mit Parabansäure (**9**) unter recht eng definierten Bedingungen zu Russupterin-gelb IV (**4**)⁶ zu kondensieren (*Schema 2*); die Ausbeute an reinem, kristallisiertem **4** betrug allerdings nur 0,7%. Die hergestellte Verbindung war mit dem Naturprodukt identisch.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Hauses für Verbrennungsanalysen und Spektren und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Synthese von 6*. Die Lösung von 100 mg **5** [3] in 25 ml 2*N* NaOAc wurde unter Eiskühlung mit 4-Nitrophenyldiazoniumsalz (hergestellt aus 110 mg 4-Nitroanilin und 55 mg NaNO₂ in 10 ml 50proz. AcOH) versetzt. Nach 4 Std. Rühren bei RT. wurde die rote Lösung i. V. eingeeengt und in MeOH/AcOEt 3:7 aufgenommen und an *Sephadex LH-20* (2 × 20 cm) und *Sephadex CM-25* (12 × 30 cm) mit H₂O chromatographiert. Die schlecht getrennten roten und gelben Produkte wurden anschliessend an *DEAE-Cellulose* (2 × 7 cm) mit einem AcOH-Gradienten (0% → 70%) getrennt. Aus der roten Zone wurden 31 mg **6** als rotes Pulver isoliert, *R_f* (*CEL 300*, UV₂₅₄) 0,05 (4proz. Na-Citrat) und 0,55 (BuOH/AcOH/H₂O 5:3:5). UV/VIS (qual.; 0,1*N* HCl): 204 (0,35), 216 (sh, 0,28), 290 (0,22), 428 (0,27). UV/VIS (0,1*N* NaOH): 219 (0,50), 298 (0,26), 526 (0,57). UV/VIS (H₂O): 297 (0,31), 482 (0,53). IR (KBr): 3420*m* (br.), 2920*w*, 2810*w*, 1640*s*, 1500*s*, 1420*m*, 1335*s*, 1240*m*, 1220*w*, 1140*w*, 1105*w*, 1040*w*, 990*w*, 865*w*, 840*m*, 800*w*, 750*w*. ¹H-NMR (90 MHz, (D₆)DMSO): 3,5–5,0 (*m*, Ribityl-H); 7,93 (*d*, *J* = 9, H–C(2'), H–C(6')); 8,32 (*d*, *J* = 9, H–C(3'), H–C(5')); 10,4 (br. *s*, H–N(3)).

Aus der gelben Zone wurden 42 mg **7** erhalten, *R_f* (*CEL 300*, UV₂₅₄) 0,15 (4proz. Na-Citrat) und 0,71 (BuOH/AcOH/H₂O 5:3:5). UV/VIS (0,1*N* HCl): 204 (21080), 275 (7900), 371 (17480). UV/VIS (0,1*N* NaOH): 218 (21150), 266 (14090), 413 (23290). UV/VIS (H₂O): 213 (25300), 266 (10080), 394 (21500). IR (KBr): 3450*m*, 3170*w*, 3050*w*, 2920*w*, 2840*w*, 1710*s*, 1680*s*, 1600*m*, 1540*s*, 1510*s*, 1440*s*, 1345*s*, 1110*w*, 1025*m*, 870*m*, 860*m*. ¹H-NMR (100 MHz, (D₆)DMSO): 3,1–4,5 (*m*, Ribityl-H); 8,26 (*d*, *J* = 9, H–C(2'), H–C(6')); 8,56 (*d*, *J* = 9, H–C(3'), H–C(5')); 10,6 (*s*, H–N(3)). Anal. ber. für C₁₇H₁₇N₅O₉ · ½H₂O (444,42): C 45,94, H 4,10, N 15,76; gef. C 45,99, H 4,52, N 15, 94.

2. *Synthese von 2*. Die Lösung von 15 mg **6** in 3 ml HCOOH wurde mit einer Spatelspitze Sn-Pulver versetzt und hierauf 20 Min. bei RT. gerührt. Nach Eindampfen i. V. und Aufnehmen des Rückstandes in H₂O folgte die Chromatographie an *Sephadex G-15* (2 × 15 cm) mit H₂O. Die Reinigung wurde im UV und anhand der sehr intensiven, hellblauen Fluoreszenz (UV₃₆₀) verfolgt. Nach Eindampfen 3,5 mg farbloser Festkörper (33%), *R_f* (*CEL 300*, UV₂₅₄) 0,46 (4proz. Na-Citrat), 0,55 (BuOH/AcOH/H₂O 5:3:5), 0,60 (4proz. NH₄Cl) und 0,86 (20proz. AcOH). UV/VIS (qual.; 0,1*N* HCl): 204 (0,92), 294 (0,54), 342 (0,48). UV/VIS (0,1*N* NaOH): 218 (0,95), 230 (sh, 0,85), 303 (0,58), 359 (0,56). UV/VIS (H₂O): 208 (0,95), 229 (sh, 0,60), 304 (0,53), 351 (0,45). IR (KBr): ca. 3400*vs* (sehr br.), ca. 1715*s*(sh), 1630*vs* (br.), ca. 1510*m*, ca. 1380*m*, 1310*m*, ca. 1075*m*, 1040*m* (alle Absorptionsbanden unscharf und br.). ¹H-NMR (200 MHz, (D₆)DMSO): 3,5–4,5 (*m*, Ribityl-H); 6,45 (*s*, H₂N–C(6)); 10,8 (br. *s*, H–N(3)). Das synthetische **2** erwies sich laut DC, UV und NMR als identisch mit dem durch Abbau [2] erhaltenen Produkt.

3. *Hydrolyse von 2 zu 3*. Eine Spatelspitze **2** (ca. 2 mg), gelöst in 1 ml 2proz. AcOH, wurde wie in [4] im Bombenrohr entgast und dann 4 Std. bei 150° gehalten. Nach Eindampfen der Lösung konnte neben Spuren von **2** nur **3** nachgewiesen werden: DC-Vergleich mit einem Syntheseprodukt. *R_f* (*CEL 300*) 0,59 (4proz. Na-Citrat), 0,45 (BuOH/AcOH/H₂O 5:3:5) und 0,73 (4proz. NH₄Cl).

⁶) 1-Deoxy-1-(2,6,8-trioxy-2,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-imidazol[4,5-*g*]pteridin-4-yl)-*D*-ribitol (**4**).

Tab. Vergleich der UV-Daten von synthetischem und aus *Russula isoliertem*^{a)} 4

0,1N HCl	isol. ($c = 3,95 \cdot 10^{-5} \text{ M}$):	212 (22280), 263 (6910), 296 (5650), 360 (16660)
	synth. ($c = 4,8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$):	213 (24342), 264 (7476), 293 (5976), 360 (19220)
0,1N NaOH	isol. ($c = 4,52 \cdot 10^{-5} \text{ M}$):	220 (19200), 276 (8340), 310 (sh, 4140), 389 (12590)
	synth. ($c = 5,08 \cdot 10^{-5} \text{ M}$):	222 (21732), 275 (9735), 308 (sh, 3933), 390 (14042)
H ₂ O	isol. ($c = 5,08 \cdot 10^{-5} \text{ M}$):	219 (33090), 277 (17440), 296 (sh, 8820), 389 (20770)
	synth. ($c = 5,37 \cdot 10^{-5} \text{ M}$):	219 (34754), 276 (18158), 295 (sh, 9308), 389 (19545)

^{a)} Daten der isolierten Verbindung aus Tab. 4 in [2].

4. *Synthese von 4*. Durch Reduktion von 1,55 g 5-Nitro-4-(*D*-ribitylamino)uracil (= 1-Deoxy-1-(5-nitro-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)amino-*D*-ribitol) mit 500 mg PtO₂/H₂ in 30 ml H₂O frisch bereitetes **8** [3] wurde nach dem Eindampfen der Lösung i. V. in 400 ml 1,2-Äthandiol gelöst, mit 3,3 g Parabansäure (= Imidazolidin-2,4,5-trion; **9**) und einer Spatelspitze TsOH versetzt. Darauf wurde bei 12 Torr 2 Std. auf 108° erhitzt. Gegen Ende der Reaktionszeit bildete sich ein Niederschlag. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde mit 100 ml H₂O versetzt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit 60° warmem H₂O ausgewaschen, das vereinigte Filtrat auf DEAE (6 × 30 cm) aufgetragen, und 1,2-Äthandiol, **9** und Nebenprodukte mit 1,5 l H₂O eluiert. Elution mit 10proz. AcOH lieferte **4** und die Tricyclen **10** und **11** neben etwas **3**. Nach Umkristallisation aus H₂O, 14,1 mg (0,7%) **4** als mattgelbes Kristallpulver. UV: s. Tab. DC, Fluoreszenzspektrum, CD, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR: gute bis sehr gute Übereinstimmung mit Naturprodukt.

Von den zwei gelben Nebenprodukten konnte **10**⁷⁾ anhand der UV/VIS mit authentischem Material [4] (vgl. [3] [5]) verglichen und identifiziert werden. Der zweiten gelben Komponente kommt vermutlich Struktur **11**⁸⁾ zu. Sie ist in der Lit. noch nicht beschrieben. UV/VIS (qual.; H₂O): 204 (1,65), 242 (1,32), 267 (1,81), 298 (sh, 0,65), 427 (sh, 0,79), 441 (0,89), 448 (sh, 0,85) (zum Vergleich UV/VIS (H₂O) von **10**: 241 (0,87), 281 (sh, 0,19), 290 (0,22), 298 (sh, 0,17), 415 (sh, 0,65), 426 (0,77), 431 (sh, 0,73)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Märki-Danzig, «Zur Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese gelber Russupteridine», Dissertation, Universität Zürich, 1980.
 [2] P. X. Iten, H. Märki-Danzig, H. Koch & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 67, 550 (1984).
 [3] J. Davoll & D. D. Evans, *J. Chem. Soc.* 1960, 5041.
 [4] P. X. Iten, S. Arihara & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 56, 302 (1973).
 [5] R. M. Cresswell, Th. Neilson & H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc.* 1960, 4776.

⁷⁾ 1-Deoxy-1-(2,4,6,8-tetraoxo-1,2,3,4,6,7,8,10-octahydropyrimido[5,4-g]pteridin-10-yl)-*D*-ribitol (**10**).

⁸⁾ 1-Deoxy-1-(2,4,7,9-tetraoxo-1,2,3,4,5,7,8,9-octahydropyrimido[4,5-g]pteridin-5-yl)-*D*-ribitol (**11**).