

## Stabilisierung biochemisch interessanter Zwischenstufen durch Metallkoordination

### II \* . 5,8-Bis(trimethylsilyl)-5,8-dihydropteridin und seine Deaza-Derivate

Christian Bessenbacher und Wolfgang Kaim \*

*Institut für Anorganische Chemie, Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80 (B.R.D.)*  
(Eingegangen den 13. Juli 1988)

#### Abstract

Reductive trimethylsilylation of pteridine, of its 1- and 3-deaza derivatives 1,4,6- and 1,4,5-triazanaphthalene, and of the 1,3-dideaza derivative quinoxaline yields the primary reduced forms of these heterocycles, which contain the 1,4-dihydro-1,4-diazine ring with 8 conjugated  $\pi$ -electrons as the only low molecular weight products. Although the organometallic substituents stabilize these biochemically important yet normally short-lived dihydro forms and so allow unambiguous characterization by NMR, the non-crystalline, coloured compounds are still highly reactive. Unexpectedly the deaza derivatives prove to be less electron-rich than the silylated 5,8-dihydropteridine despite a clear increase in the electron density in the aromatic non-1,4-diazine ring. The characteristic conformational flexibility of these intermediates is responsible for this "inverse" annelation effect. Reductive trimethylsilylation of 1,5-naphthyridine (3,8-dideazapteridine) yields a 1,4-dihydro derivative as major product.

#### Zusammenfassung

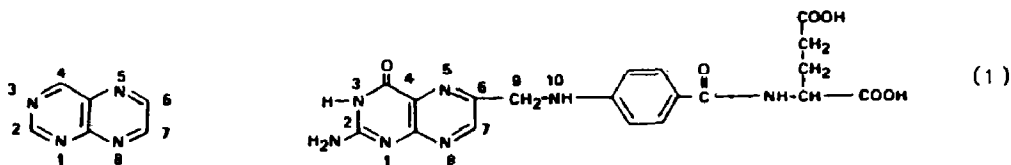
Reduktive Trimethylsilylierung des Pteridins, seiner 1- und 3-Deaza-Derivate 1,4,6- und 1,4,5-Triazanaphthalin sowie des 1,3-Dideazaderivats Chinoxalin liefert als einzige niedermolekulare Produkte die primären Dihydro-Formen dieser Heterocyclen, welche durch einen 1,4-Dihydro-1,4-diazin-Ring mit 8 konjugierten  $\pi$ -Elektronen ausgezeichnet sind. Trotz der Stabilisierung und eindeutigen NMR-spektroskopischen Charakterisierung dieser biochemisch relevanten, normalerweise jedoch kurzlebigen Dihydro-Stufen durch die metallorganischen Substituenten

\* Für I. Mitteilung siehe Ref. 1.

erweisen sich die farbigen, nicht-kristallisierenden Verbindungen noch als sehr empfindlich. Ein überraschendes Ergebnis ist, daß die Deaza-Derivate weniger elektronenreich sind als das silylierte 5,8-Dihydropteridin, obwohl sie eine Zunahme der Elektronendichte im aromatischen Nicht-1,4-Diazin-Ring zeigen. Dieser "inverse" Anellierungseffekt wird auf eine hohe, für diese Zwischenstufen charakteristische strukturelle Flexibilität zurückgeführt. Reduktive Trimethylsilylierung von 1,5-Naphthyridin (3,8-Dideazapteridin) liefert als Hauptprodukt ein 1,4-Dihydro-Derivat.

## Einführung

Neben den Flavinen [2] und einigen Luciferinen [3] stellen die Pteridine und hier insbesondere Folsäure-Derivate [4] (1) eine wichtige Klasse von Naturstoffen mit der redoxaktiven 1,4-Diazin-Struktur [5] dar.



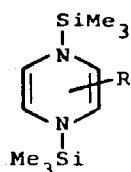
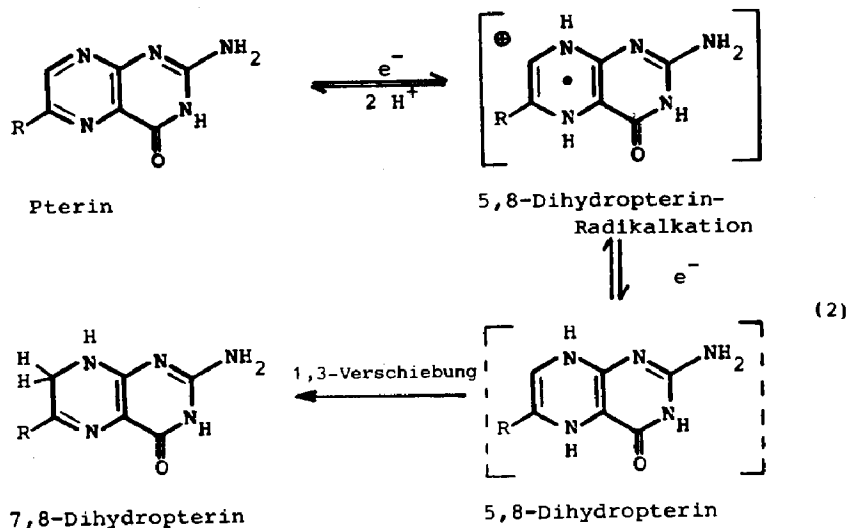
Pteridin

Folsäure

Die Folsäure in ihrer metabolisch wirksamen Form als 5,6,7,8-Tetrahydro-Derivat ist als  $C_1$ -Überträger ein essentieller Bestandteil für das Wachstum von Organismen und wirkt so unter anderem an der Biosynthese von Nucleobasen und Aminosäuren mit [4,6]. In Gegenwart von NADPH und das Enzyms Folsäure-Reduktase wird Folsäure (F) zu Dihydrofolsäure ( $FH_2$ ) und weiter durch das Enzym Dihydrofolsäure-Reduktase zur Tetrahydrofolsäure ( $FH_4$ ) reduziert [4,6–9].

Wie die Folsäure [7,8] läßt sich auch der Grundkörper, das Pteridin oder 1,3,5,8-Tetraazanaphthalin (1), sehr leicht reduzieren, wobei die Addition von Elektrophilen, insbesondere von  $H^+$ , am Pyrazinring und nicht am Pyrimidinring stattfindet [10,11]. Untersuchungen an Pteridinen [9–11], an der Folsäure (einem Pterin-Derivat) [7,8] und an verwandten Verbindungen [5] legen nahe, daß die ( $2e^- - 2H^+$ )-Reduktion primär zu einer instabilen 5,8-Dihydroverbindung führt, wobei als noch vorgelagerte Zwischenstufen protonierte Radikalanionen vorliegen können (2) [12]. Bei Pteridinen, die ein 5,8-Dihydroderivat bilden können, ist die Reduktion in der Tat reversibel, die Verbindungen lagern sich dann aber rasch durch 1,3-Wasserstoff-Verschiebung in die stabileren 7,8-Dihydro-Isomeren um (2) [9,10]. Pteridine, die keine 5,8-Dihydrostufe ausbilden können, werden durch einen  $2e^- - 2H^+$ -Schritt irreversibel reduziert [8].

Die reduktive Silylierung hat es im Falle des monocyclischen Heterocyclus Pyrazin und seiner Methyl-Derivate erlaubt, die normalerweise sehr unbeständige Zwischenstufe des 1,4-Dihydropyrazins in zwar pyrophorer, aber thermisch stabiler Form zu erhalten (1–5) [13–16].



- (3)
- 1 R = H
  - 2 R = 2,5-Me<sub>2</sub>
  - 3 R = 2,3-Me<sub>2</sub>
  - 4 R = 2,6-Me<sub>2</sub>
  - 5 R = 2,3,5,6-Me<sub>4</sub>

Untersuchungen der geometrischen [16] und Elektronen-Struktur [15] haben für diese Verbindungen erwiesen, daß sie als zwar Heteroatom-modifizierte, sonst aber "echte", planare Anti-Hückel-Systeme mit cyclischer  $8\pi$ -Elektronen-Konjugation anzusehen sind [17]. Aus diesem Grunde wurde der Versuch unternommen, die reduktive Silylierung auf das Pteridin **6** sowie auf dessen 1- und 3-Deaza-Derivate **7** und **8** anzuwenden. Auch bei den letztgenannten Verbindungen und bei dem 1,3-Dideaza-System Chinoxalin **9** lieferten elektrochemische Arbeiten Hinweise auf das Auftreten von 1,4-Dihydro-Zwischenstufen [18], im Falle von **9** wurde bereits über die Darstellung einer stabilen 1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydro-Verbindung **14** berichtet [15]. Aza- bzw. Deaza-Modifikation von biochemisch relevanten heterocyclischen Cofaktoren stellt ein wertvolles Verfahren zur Untersuchung der Elektronenstruktur und zur gezielten Darstellung pharmakologisch wirksamer Derivate dar [19–21].

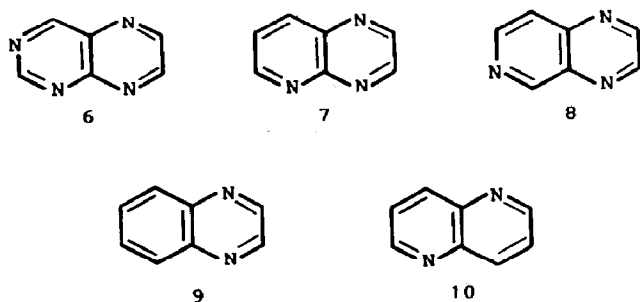


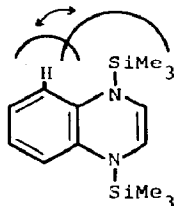
Tabelle 1

LUMO-Orbitalenergien  $\epsilon_j^a$ , Reduktionspotentiale  $E^b$  (in V), LUMO-Orbitalkoeffizientenquadrate  $c_N^2$  und  $pK_s$ -Werte [23,24] des Pteridins und seiner Deazaderivate.

Verbindung	$\epsilon_j^a$	$E^b$	N-Position	$c_N^2$	$pK_s$
1,5-Naphthyridin (10)	-0.48128	-1.72	1	0.1600	3.2
Chinoxalin (9)	-0.45753	-1.66	1	0.2148	0.6
1,4,5-Triazanaphthalin (7)	-0.40827	-1.38	1	0.1970	-1.2
			4	0.1811	-0.2
			5	0.1239	1.5
1,4,6-Triazanaphthalin (8)	-0.43237	-1.39	1	0.1978	-2.9
			4	0.2188	-0.2
			6	0.0689	0.4
1,3,5,8-Tetraazanaphthalin (6) = Pteridin	-0.38580	-1.10	1	0.1163	-1.7
			3	0.0603	-2.6
			5	0.2014	-4.0
			8	0.1671	-5.5

<sup>a</sup>HMO-Parameter  $h_N = 0.4$ , alle  $k = 1.0$ . <sup>b</sup>Cyclische Voltammetrie in Acetonitril/0.1 M  $Bu_4ClO_4$  bei 100 mV/s Registriereschwindigkeit, Potentiale in V gegen SCE.

Die 1,4-Diazine Chinoxalin 9, 1,4,6- (8) und 1,4,5-Triazanaphthalin 7 sowie Pteridin 6 unterscheiden sich vom monocyclischen Pyrazin durch ein Zusammenrücken der  $\pi$ -Grenzorbitale und durch teilweise erschwerte N-Koordination sterisch anspruchsvoller Gruppen aufgrund von peri-Wechselwirkungen (vgl. 5).

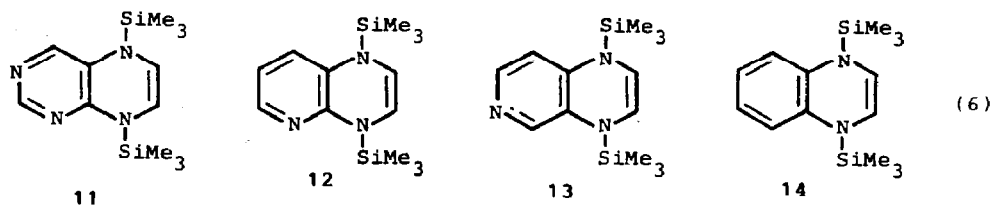


(5)

HMO-Eigenwerte (Tab. 1) zeigen, daß Pteridin aufgrund der Präsenz von vier elektronegativen N-Zentren das niedrigste unbesetzte  $\pi$ -Molekülorbital (LUMO) in dieser Reihe besitzt, in Einklang damit steht sein positives Reduktionspotential [22]. Bei den Triazanaphthalinen weist das 1,4,5-Isomer 7 ein niedriger liegendes LUMO auf als das 1,4,6-Triaza-Derivat 8. Entsprechend den energetisch niedriger liegenden LUMOs sollten die Dihydroverbindungen dieser Systeme nicht so extrem elektronenreich sein wie die monocyclischen Analogen; trotzdem findet sich die typische 1,4-Diazin-Reaktivität modifiziert auch bei den Pteridinen wieder [5,9].

Bei der reduktiven Silylierung der Polyazachinoxaline ist jedoch noch ein weiterer Gesichtspunkt zu beachten. Eine der wichtigsten chemischen Eigenschaften von Aza-aromatischen Verbindungen ist ihre Fähigkeit, als  $\sigma$ -Nucleophil zu fungieren. Diese Eigenschaft ist mit dem nicht-bindenden Elektronenpaar an den Aza-Stickstoff-Positionen verknüpft und spiegelt sich im basischen Charakter dieser Substanzen wider. Im Falle von Verbindungen mit zwei oder mehr nicht-äquivalenten

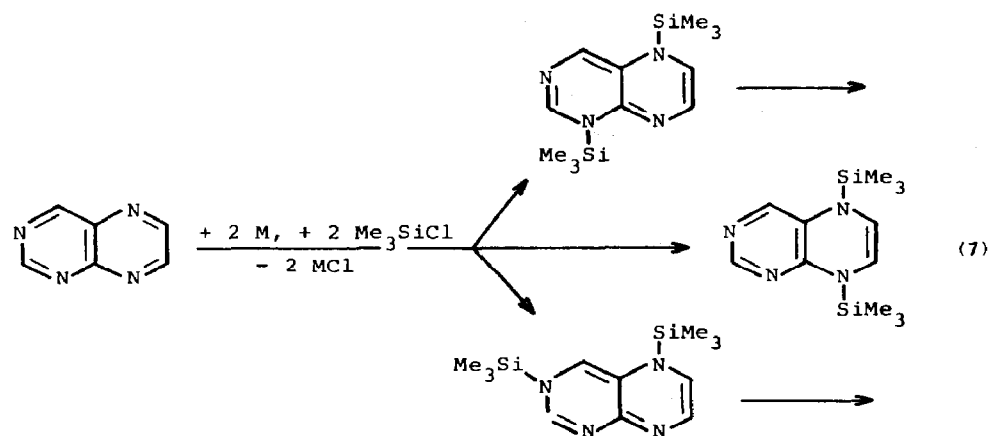
Azapositionen sind auf Grund von Berechnungen [23] Aussagen über die Basizitäten, d.h. über die Säurekonstanten  $K_s$  der jeweiligen konjugierten Säure, möglich. Die gemessenen oder nach Spanget-Larsen [23,24] abgeschätzten  $pK_s$ -Werte für Pteridin und einige seiner Deaza-Derivate sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Es ergibt sich, daß etwa das Stickstoffzentrum-Zentrum im Pyridin-Ring von 1,4,5-Triazanaphthalin deutlich basischer ist als die anderen beiden Stickstoffatome im Pyrazin-Ring [23], ein Ergebnis, das im Einklang mit dem gemessenen  $pK_s$ -Wert von 1.20 steht [25]. Für 1,4,6-Triazanaphthalin gilt ähnliches; generell zeigen die Pyrazin-Stickstoffzentren die geringste Basizität, allerdings auch die höchste  $\pi$ -Elektronendichte im bei der Reduktion zu besetzenden LUMO (Tab. 1). Unter diesem Gesichtspunkt stellt sich die Frage, ob reduktive Silylierung überhaupt zu den 1,4-silylierten Endprodukten 11–14 führen kann.



Diese sollten zwar energetisch begünstigt sein, da maximale Stabilierung (Absenkung) des LUMO erfolgen kann (Tab. 1); bei einer kinetischen Kontrolle der Reaktion etwa von Pteridin könnten jedoch gemäß (7) auch andere, instabilere Produkte entstehen; der Primärangriff würde dann an den basischeren N-Atomen im Pyrimidin-Ring erfolgen (7).

Die Ergebnisse der reduktiven Silylierung von 6–8 sollen diese Fragen klären helfen, in diesem Zusammenhang wurde auch mit dem 1,5-Naphthyridin 10 ein (3,8)-Dideaza-Pteridin *ohne* 1,4-Diazin-Struktur eingesetzt.

Da als Zwischenstufen der reduktiven Silylierung, einer  $(2e^- - 2R_3Si^+)$ -Addition, das Radikalanion des Substrats bzw. seine  $+SiR_3$ -Komplexe angenommen werden können (Einelektronenübertragungsmechanismus), wurde in diesem Zusammenhang auch der Versuch unternommen, das Radikalanion des Pteridins zu erzeugen und

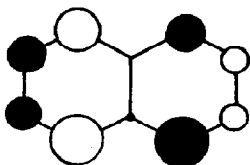


ESR-spektroskopisch so weit als möglich zu charakterisieren. Obwohl über beständige Pterin-Radikale bereits berichtet wurde [12], gibt es noch keine ESR-Studien zum Radikalanion des Stammheterocyclus.

### ESR-Spektrum des Pteridin-Radikalions

Durch Reduktion mittels Kalium in THF unter Hochvakuum konnte das Pteridin-Radikalanion erzeugt werden, ein relativ gut aufgelöstes ESR-Spektrum ist in Fig. 1 gezeigt. Für die Hyperfeinaufspaltung im ESR-Spektrum von Pteridin werden aufgrund der niedrigen Symmetrie 8 Kopplungskonstanten ( $4 \times 14 \text{ N}$ ,  $4 \times 1 \text{ H}$ ) und entsprechend  $3^4 \times 2^4 = 1296$  theoretische Linien gleicher Intensität erwartet; es war daher nicht anzunehmen, daß dieses komplizierte Muster durch ESR-Spektroskopie allein analysiert werden könnte. Trotzdem wurde der Versuch unternommen, über eine Hückel-MO-Störungsrechnung [26,27] die theoretische Spinverteilung mit dem Experiment zu vergleichen, Fig. 2 zeigt eine solche Korrelation mit konstantem Coulombintegral-Parameter  $h_{\text{N}(1,3)} = 0.5$  für die Pyrimidin-N-Zentren und der Variation  $0.5 < h_{\text{N}(5,8)} < 1.5$  für die Stickstoffatome im Pyrazin-Ring [27,28].

Für  $h_{\text{N}(1,3,5,8)} = 0.5$  ergeben sich die in (8) illustrierten HMO-Elektronendichten im LUMO; aus den berechneten McLachlan- $\pi$ -Spinpopulationen  $\rho_{\mu}^{\text{ML}}$  [26] und den Konstanten  $Q_{\text{CH}} = Q_{\text{N}} = 2.2$  folgen dann die nach  $a = Q \cdot \rho$  [26] berechneten Kopplungskonstanten (in mT):  $a_{\text{N}(1)} = 0.17$ ,  $a_{\text{H}(2)} = 0.11$ ,  $a_{\text{N}(3)} = 0.04$ ,  $a_{\text{H}(4)} = 0.47$ ,  $a_{\text{N}(5)} = 0.58$ ,  $a_{\text{H}(6)} = 0.18$ ,  $a_{\text{H}(7)} = 0.35$ ,  $a_{\text{N}(8)} = 0.41$ .



(8)

Ein Vergleich dieser Werte mit dem experimentellen ESR-Spektrum (Fig. 1) ergibt eine recht befriedigende Übereinstimmung hinsichtlich der Gesamt-

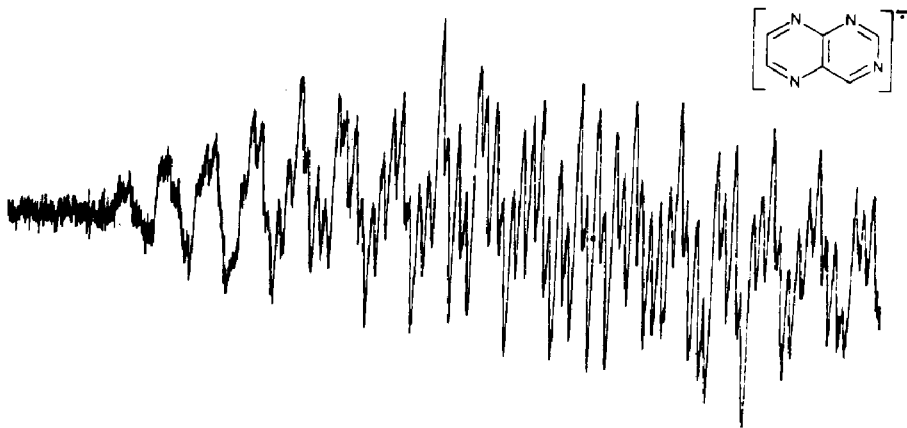


Fig. 1. Tieffeldausschnitt (4 mT Breite) aus dem ESR-Spektrum von Pteridin-Radikalion in THF bei Raumtemperatur, Gegenion  $\text{K}^+$ . Das Inversionszentrum des Spektrums ist durch den Punkt (·) markiert;  $g = 2.0038$ .

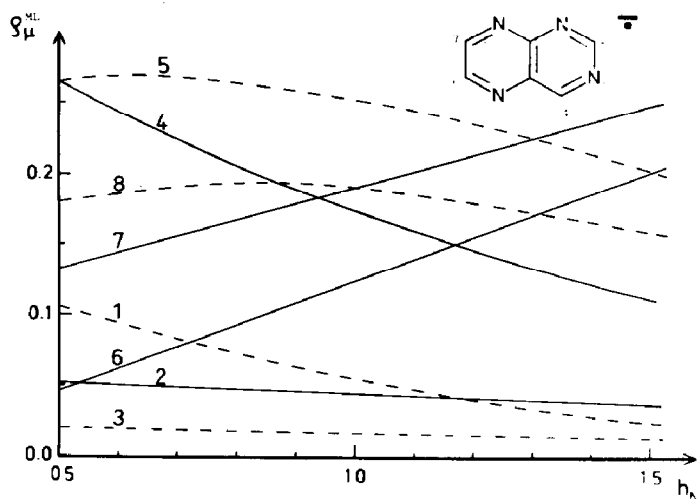


Fig. 2. Korrelation der HMO-McLachlan-Spindichten  $\rho^\mu$  ( $\lambda=1.2$ ) für das Pteridin-Radikalanion. Hückel-MO-Parameter  $h_{N(1,3)} = 0.5$ ,  $0.5 < h_{N(5,8)} < 1.5$ .

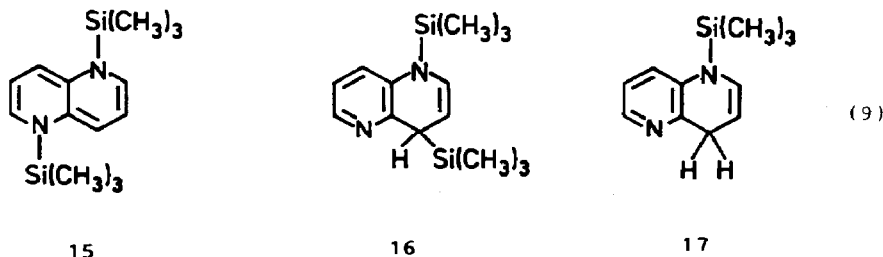
spektrenbreite von 3.9 mT sowie bezüglich des Auftretens einer dominierenden Kopplung von ca. 0.18 mT ( $a_{N(1)}$ ,  $a_{H(6)}$ ) bzw. von Vielfachen hiervon ( $a_{N(8)}$ ,  $a_{H(7)}$ ;  $a_{N(5)}$ ); eine darüber hinausgehende detaillierte Zuordnung wird jedoch erst bei wesentlich höherem Aufwand, d.h. mittels ESR- und ENDOR-Untersuchungen an selektiv markierten Derivaten möglich sein [29,30]. Festzuhalten bleibt, daß in Übereinstimmung mit der Erwartung die höchsten N-Spindichten im Pteridin-Radikalanion an den Pyrazin-Zentren 5 und 8 vorliegen sollten (8).

### Reduktive Silylierung

Die reduktive Silylierung von Pteridin (6) und seinen Deaza-Derivaten 7 und 8 wurde mit Kalium und  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  in THF durchgeführt (7); die Reaktionszeiten mußten im Vergleich zu entsprechenden Umsetzungen einfacher 1,4-Diazine [15] erheblich ausgedehnt werden. Trotzdem waren die Ausbeuten an niedermolekularen Produkten nur sehr gering, die Verbindungen fielen nach destillativer Reinigung (Kugelrohr, Hochvakuum) als dunkelrote, zähflüssige und sehr empfindliche Öle an, was ihre Charakterisierung sehr erschwerte. Erhebliche Mengen unlöslichen, farblosen Materials, offenbar polymere Produkte, entstanden bei den reduktiven Silylierungen der Tri- und Tetraazanaphthaline; ähnliche Beobachtungen konnten bei der reduktiven Silylierung von reinen Pyrimidin- oder Pyridazin-Derivaten gemacht werden [31].

Zur Klärung der Reaktivitäts-Alternativen (7) wurde auch ein Versuch der reduktiven Silylierung von 1,5-Naphthyridin 10 unternommen. Fraglich war hier, ob kinetisch determinierte 1,5-Distickstoffkoordination zum nicht-aromatischen, chinoiden System 15 oder thermodynamisch bestimmte, Molekülorbital-kontrollierte N,C-(1,4)-Koordination [32] zum 1,4-Dihydro-1,5-naphthyridin 16 mit einem intakten aromatischen Pyridin-Ring stattfinden würde. Von den  $\pi$ -Elektronendichten im untersten unbesetzten Molekülorbital her sollte eigentlich C-Koordination begünstigt sein ( $c_N^2 = 0.130$ ,  $c_{C(4)}^2 = 0.182$  für  $h_N = 0.89$  [26]), der Primärangriff elektrophilen Siliciums sollte dagegen eher am basischen Stickstoffzentrum erfolgen.

Die Reaktion lieferte auch nach Hochvakuumdestillation ein Gemisch, als dessen Hauptkomponente überraschenderweise ein 1-Trimethylsilyl-1,4-dihydro-1,5-naphthyridin **17** identifiziert werden konnte (s.u.).



### Charakterisierung reduktiv silylierter Verbindungen

Zur Identifizierung der sehr empfindlichen reduktiv silylierten Pteridin-Derivate **11–14** und für eine Untersuchung ihrer Elektronenstruktur bieten sich in erster Linie die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie an [15]. Gegenüber den aromatischen Ausgangsverbindungen erfahren in den reduzierten Verbindungen insbesondere zwei Protonen, nämlich die des 1,4-Dihydropyrazin-Ringsystems [15], eine deutliche Hochfeldverschiebung, die Resonanzen liegen bei 4.8–5.0 ppm (Tab. 2). Auch die übrigen Resonanzen für die Protonen im jeweiligen aromatischen Ring sind etwas hochfeldverschoben, ihre Zuordnung erfolgte auf Grund von etablierten Kopplungsmustern, Kopplungskonstanten und Nachbargruppeneffekten (z.B. Tieffeldverschiebung durch Nachbarschaft zu N-Zentren) [33,34]. In Fig. 3 und 4 sind zwei dieser Spektren gezeigt, Tab. 2 und Fig. 5 bieten eine Übersicht über die Ergebnisse der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie.

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten des reduktiv silylierten Pteridins (Tabelle 3) sind ebenfalls mit der Struktur **11** in Einklang. Während die den Pyrazin- und Pyrimidin-Stickstoffzentren direkt benachbarten Kohlenstoffzentren im Pyrazin, Pyrimidin [35], Pteridin [36] oder in nicht reduzierten Flavinen [37] starke Tieffeld-Verschiebung zeigen ( $> 150$  ppm), weisen sämtliche, d.h. auch die ringmethylierten und zum Teil nichtplanaren 1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydropyrazine (**1–5**) typische Olefin-

Tabelle 2

$^1\text{H}$ -NMR-Daten reduktiv silylierter Azachinoxaline ( $\delta$ -Werte bezogen auf TMS)

Verbindung	H(2)	H(3)	H(5)	H(6)	H(7)	H(8)	SiCH <sub>3</sub>
<b>9</b>	5.28 (s)	5.28 (s)	—————		6.52 (AA'BB'-m)	—————	0.25 (s)
<b>8</b>	4.89 (d,6Hz) <sup>a</sup>	5.00 (d,6Hz) <sup>a</sup>	7.86 (s)	/	7.65 (d,4.5Hz)	5.71 (d,4.5Hz)	0.30 (s)
<b>7</b>	4.81 (d,6Hz) <sup>a</sup>	5.03 (d,6Hz) <sup>a</sup>	/	7.14 (dd,4Hz,2Hz)	6.15 <sup>b</sup>	6.15 <sup>b</sup>	0.24 (s)
<b>6<sup>c</sup></b>	4.8 (d,6Hz) <sup>a</sup>	4.82 (d,6Hz) <sup>a</sup>	/	7.65 (s)	/	6.85 (s)	0.20 (s)

<sup>a</sup> Zuordnung zu H(2) und H(3) nicht eindeutig zu treffen. <sup>b</sup> Überlagerung. <sup>c</sup> Positionen entsprechend der Chinoxalin-Numerierung, nicht wie in (1)!



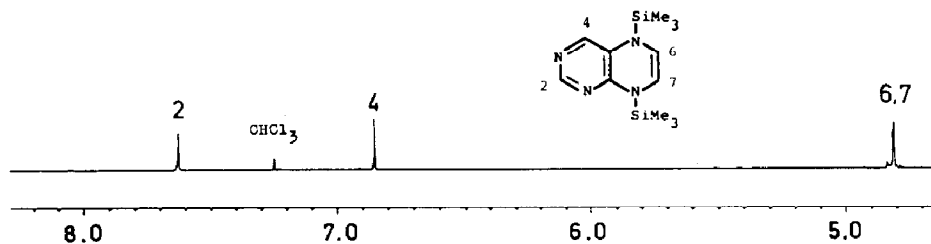


Fig. 3. Tieffeldbereich des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums (270 MHz) von 5,8-Bis(trimethylsilyl)-5,8-dihydropteridin in  $\text{CDCl}_3$ .

CH-Resonanzen zwischen 110 und 125 ppm auf (Tabelle 3). In diesem Hochfeld-Bereich liegen auch zwei Signale (C(6), C(7)) des 5,8-Bis(trimethylsilyl)-5,8-dihydropteridins, wogegen die Kohlenstoffzentren im aromatischen Pyrimidin-Ring bis auf das nur dem Dihydropyrazin-Stickstoffatom direkt benachbarte Zentrum C(4a) oberhalb 150 ppm liegen (Tab. 3).

Reduktive Silylierung des 1,5-Naphthyridins erfolgte, ohne daß eine farbige chinoider Zwischenstufe auftrat und lieferte auch nach destillativen Trennversuchen eine nicht völlig einheitliche Fraktion. Als Hauptprodukt konnte jedoch eindeutig ein 1,4-Dihydropyridin-Derivat identifiziert werden, welches unerwarteterweise am C(4)-Atom keine Silylgruppe mehr trägt (Fig. 6).

Die Analyse des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums zeigt, daß keine 1,5-Addition von Trialkylsilylgruppen stattgefunden hat; vielmehr wird die magnetische Äquivalenz von je zwei Protonen im freien Heterocyclen aufgehoben, was sich durch nun sechs unterscheidbare Signale äußert. Drei miteinander koppelnde Protonen liegen bei  $\delta = 8.18$  ppm (H(6), dd), 7.17 ppm (H(8), dd) und 7.04 ppm (H(7), dd) mit den Kopplungskonstanten  $J_{6,7}$  4.8,  $J_{7,8}$  8.2 und  $J_{6,8}$  1.4 Hz im aromatischen Bereich von N-Heterocyclen und sind im Vergleich zum unkoordinierten Liganden nur wenig hochfeldverschoben. Drei andere Resonanzen sind dagegen zum Teil erheblich hochfeldverschoben bei  $\delta$  6.22 (H(2), dt), 4.88 (H(3), dt) und 3.74 ppm (H(4), 2 H, dt). Für die Kopplungskonstanten wird  $J_{2,3}$  4.0,  $J_{3,4}$  8.0 und  $J_{2,4}$  1.5 Hz gefunden.

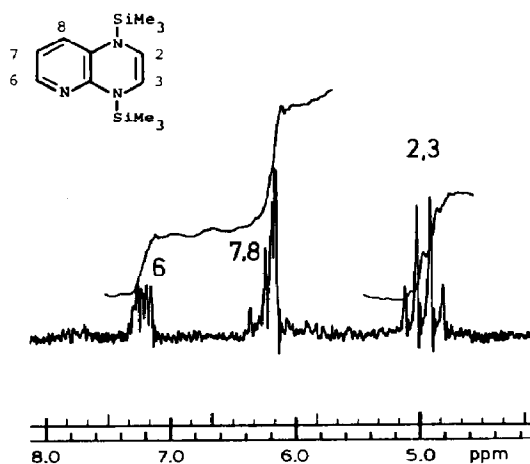


Fig. 4. Tieffeldbereich des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums (60 MHz) von 1,4-Bis-(trimethylsilyl)-1,4-dihydro-1,4,5-triazanaphthalin in  $\text{CDCl}_3$ .

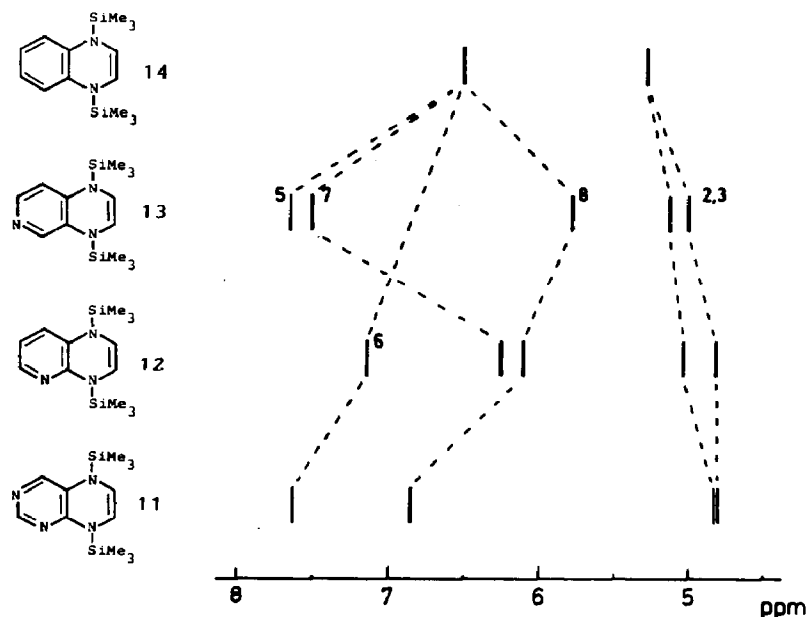


Fig. 5. Darstellung der  $^1\text{H}$ -NMR-chemischen Verschiebungen in reaktiv silylierten Azachinoxalinen. Man beachte die von (1) abweichende Numerierung für Pteridin.

Das erhaltene Hauptprodukt der Reaktion ist demzufolge ein 1,4-Dihydropyridin-Derivat [15,18], unerwarteterweise befindet sich jedoch keine Silylgruppe am C(4)-Atom; aus den Multiplizitäten und Intensitäten der Signale für Position 3 und 4 geht hervor, daß das Signal bei  $\delta$  3.74 ppm zwei Protonen zuzuordnen ist (Fig. 6).

Im Vergleich zum bereits bekannten und wohluntersuchten 1-Trimethylsilyl-1,4-dihydropyridin [15,38] sind die Protonenresonanzen des Dihydropyridin-Ringes im 1-Trimethylsilyl-1,4-dihydro-1,5-naphthyridin **17** etwas zu tieferem Feld verschoben, was der Delokalisation von Elektronendichte aus dem elektronenreichen 1,4-Dihydropyridin-Ring in den anellierten elektronenärmeren Pyridin-Ring zugeschrieben

Tabelle 3

$^{13}\text{C}$ -NMR-Parameter  $\delta$  (ppm) für *N*-silylierte Heterocyclen 1–6 ( $\text{CDCl}_3/\text{Me}_4\text{Si}$ -Lösungen)

Verbindung	$\delta\text{C}(-\text{H})$	$\delta\text{C}(-\text{CH}_3)$	$\delta\text{C}(\text{H}_3)$	$\delta(\text{Si})\text{C}(\text{H}_3)$
1	115.4	–	–	–3.5
2	116.6	127.3	16.6	–1.17
3	121.4	123.8	17.07	–0.37
4	120.2	125.8	18.8	–0.38(1) –3.15(4)
5	–	127.3	17.8	0.4
6	113.0(6)	149.8 <sup>a</sup>		–0.2
	116.2(7)	154.5 <sup>a</sup>		–0.9 <sup>(5,8)</sup>
	156.3(2)	164.6 <sup>a</sup>		
	152.2(4)	159.5 <sup>a</sup>		
	135.8(4a)	135.5 <sup>a</sup>		
	157.7(8a)	154.5 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> Vergleichswerte für Pteridin in  $\text{DMSO}-d_6$ , Lit. 36.

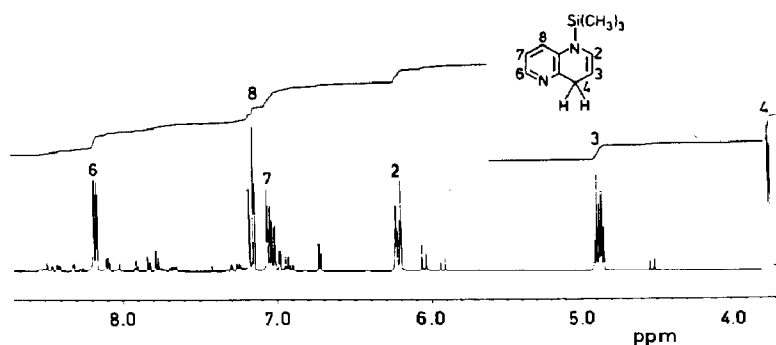


Fig. 6. Tieffeldbereich des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums (270 MHz) des destillierten Reaktionsproduktes aus der reduktiven Silylierung von 1,5-Naphthyridin in  $\text{CDCl}_3$ ; Hauptprodukt ist 1-Trimethylsilyl-1,4-dihydro-1,5-naphthyridin.

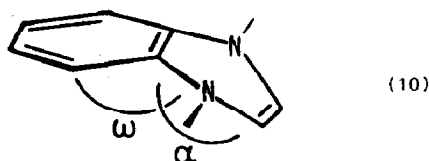
werden muß. Umgekehrt sind die Absorptionen des Pyridin-Rings im Vergleich zur aromatischen Ausgangsverbindung geringfügig hochfeldverschoben. Das Entfernen eines Stickstoff-Elektronenpaares und die damit verbundene Unterbrechung der zyklischen  $8\pi$ -Elektronen-Delokalisation führt zu der erwarteten starken Tieffeldverschiebung der Absorptionen von olefinischen Protonen in Nachbarstellung zum Stickstoffzentrum; so ist die Absorption des olefinischen Protons an C(2) im Vergleich zum 1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydrochinoxalin (**14**) ( $\delta$  5.28 ppm) [15] im 1-Trimethylsilyl-1,4-dihydro-1,5-naphthyridin (**17**) ( $\delta$  6.22 ppm) zu tieferem Feld verschoben.

Durch die 1,4-Addition behält ein Pyridin-Ring seine Aromatizität, was gegenüber der durch 1,5-Addition entstehenden chinoiden Form **15** eine größere Stabilität gewährleistet. Auch während der Reaktion wird keine intensive Färbung des Reaktionsgemisches beobachtet, welche mit dem Auftreten einer chinoiden Verbindung verbunden sein sollte. Das elektronenreiche 1,4-Dihydropyridin-Derivat kann somit durch Delokalisation von Elektronendichte in den "aromatischen" Pyridinring stabilisiert werden; die 1,4-Addition ist daher gegenüber 1,5-Addition begünstigt. Am C(4)-Atom befindet sich in **17** allerdings keine Silylgruppe mehr, wie bei einer 1,4-Addition zu **16** zu erwarten wäre [15,38–40]; inwieweit das zu diesem Zentrum peri-ständige Stickstoffzentrum N(5) hier zu einer C–Si-Bindungsspaltung beigetragen hat, konnte noch nicht geklärt werden.

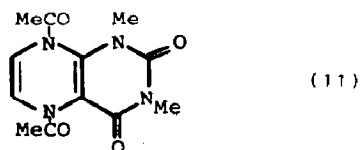
Verglichen mit den Protonen-Resonanzen des 1,4-Bis-(trimethylsilyl)-1,4-dihydropyrazins bei 4.64 ppm [14,15,41] und des entsprechenden Dihydrochinoxalin-Derivates bei  $\delta$  5.28 ppm [15] ist es überraschend, wie weit in den reduktiv silylierten Pteridin- und Deazapteridin-Systemen die Protonen im nicht aromatischen Ring verschoben sind (Fig. 5). Ursache hierfür könnte zum einen die etwas geringere sterische peri-Wechselwirkung (5) bei Substitution von CH durch N in 5-Stellung des Chinoxalins sein; es müssen aber, wie die Vergleiche Chinoxalin/1,4,6- und 1,4,5-/1,3,5,8-Polyazanaphthalin zeigen, auch elektronische Gründe maßgebend sein. Unerwarteterweise bewirkt nämlich *zunehmende Reduktion der  $\pi$ -Elektronendichte* im ankondensierten aromatischen Ring eine *Erhöhung der  $\pi$ -Elektronendichte* an den nicht-aromatischen Dihydropyrazin-CH-Zentren (Fig. 5); dies deutet auf mögliche Konsequenzen für die Reaktivität der entsprechenden Zwischenstufen hin. In Übereinstimmung mit diesem interessanten Resultat hat übrigens auch die

PE-spektroskopische Bestimmung des vertikalen Ionisierungspotentials von **12** einen geringeren Wert ( $IP_v$  6.40 eV) ergeben als für das 1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydrochinoxalin **14** ( $IP_v$  6.50 eV) [15]); entsprechend findet beim Übergang von **14** über **12** zu **11** eine Farbvertiefung statt, welche eine Anhebung des  $8\pi$ -heterocyclischen HOMO widerspiegelt ( $\pi \rightarrow \sigma^*$ -Charge-Transfer-Übergang [41–43]).

Es handelt sich also bei dem Vergleich der Verbindungen **11–14** abermals um die Manifestierung eines "paradoxen" Substituenten-Effekts, wie er bei der Elektronenreichtum-vermindernden Methylierung von 1,4-Dihydropyrazinen (**1**  $\rightarrow$  **5**) schon festgestellt wurde [15,16]. Zurückgeführt werden muß der hier gefundene Effekt der Zunahme von  $\pi$ -Elektronendichte im Dihydropyrazin-Ring bei Abnahme der  $\pi$ -Elektronendichte im ankondensierten aromatischen Sechsring auf eine zunehmende elektronische Entkopplung beider Ringsysteme durch Abknickung entlang C(4a)–C(8a) (10, Winkel  $\omega$ ), während der die  $8\pi$ -Elektronenkonjugation im Dihydropyrazin bestimmende Winkel  $\alpha$  sich den  $180^\circ$  für planare Ringkonformation nähert [42].



Eine (10) entsprechende Situation ist tatsächlich für ein derartiges Derivat, das 1,3-Dimethyl-5,8-diacetyl-5,8-dihydrolumazin (**18**) kristallographisch gefunden worden ( $\omega$   $18.8^\circ$  [44]), wobei allerdings auch die von den Acetylgruppen ausgehenden nichtbindenden Wechselwirkungen eine Rolle spielen. Die unmittelbare Ursache für eine zunehmende Entkopplung der beiden Sechsring- $\pi$ -Systeme bei Einführung von Stickstoffzentren im aromatischen System bleibt vorläufig unklar, strukturelle und theoretische Untersuchungen an diesen und verwandten Verbindungen sollten diesen unerwarteten Befund klären helfen.



## Schlussfolgerung

Es konnte gezeigt werden, daß sich auch von den Azachinoxalinen, einschließlich des Pteridins, reduktiv silylierte Verbindungen herstellen lassen. Die im Unterschied zur reduktiven Protonierung nicht reversible Silylierung verläuft jedoch unter überwiegend kinetischer (koordinativer) Kontrolle, so daß die Ausbeuten an beständigen 1,4-Dihydro-Verbindungen, den einzigen niedermolekularen Produkten, sehr gering sind ( $< 5\%$ ). Es bilden sich überwiegend andere, polymerisierende Dihydro-Spezies (**7**); geringe Ausbeuten an interessanten Grenzorbital-bestimmten Produkten reduktiver Silylierung wurden auch im Falle des 1,4-Bis(trimethylsilyl)

benzols beobachtet [40,45]. Nichtsdestoweniger zeigt sich, daß die 1,4-Dihydro-Verbindungen erhalten werden können und unerwarteterweise eine Zunahme der  $\pi$ -Elektronendichte im  $8\pi$ -Ringsystem gegenüber dem Chinoxalinsystem erfahren. Weitere Untersuchungen zur reduktiven Silylierung biochemisch noch stärker relevanter Pteridine bieten sich an.

### Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker WH 270 mit Datensystem Aspekt 2000, Varian T 60. Als Standard diente das verwendete Lösungsmittel.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Varian XL 100.

ESR-Spektren: Varian E 9 im X-Band (9.5 GHz).

PE-Spektren: Perkin-Elmer PS 16. Cyclovoltammetrie: Princeton Applied Research-System 173/.175, Current Follower 273, X-Y-Schreiber PARC RE 0074. Als Elektrolyt in der Cyclovoltammetrie diente eine 0.1 molar Lösung von Tetrabutylammoniumperchlorat (TBAP) in Acetonitril, welches durch mehrfache Destillation über  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  bei Normaldruck getrocknet und gereinigt wurde. Eine Glaskohlenstoffelektrode diente als Arbeitselektrode und eine gesättigte Kalomelektrode (SCE) als Referenz.

Die NMR-Spektren wurden in deuterierten, sauerstofffreien Lösungsmitteln der Fa. Aldrich aufgenommen.

Pteridin-Radikalion wurde durch Umsetzung von Pteridin mit destilliertem Kalium in Tetrahydrofuran erzeugt und in abgeschlossener Glasapparatur ESR-spektroskopisch untersucht.

Die Liganden Pteridin [46], 1,4,6-Triazanaphthalin [47] und 1,5-Naphthyridin [48,49] wurden der Literatur entsprechend dargestellt.

Alle Experimente erfolgten unter strengem Luftausschluß in einer Schutzgasatmosphäre (Argon), Elementaranalysen konnten wegen der durchweg öligen Konsistenz und der hohen Luftempfindlichkeit der Produkte nicht durchgeführt werden.

#### *5,8-Bis(trimethylsilyl)-5,8-dihydropteridin (11)*

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Hahn wurden 50 ml absolutisiertes THF, 2.4 g (61.5 mmol) feingeschnittenes Kalium, 1 g (7.6 mmol) Pteridin **6** und 3.3 g (30.4 mmol) Trimethylchlorsilan in dieser Reihenfolge zusammengegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurden weitere 1.6 g Trimethylchlorsilan zugegeben, nach weiteren 24 h nochmals 1.6 g. Die Reaktionsmischung wurde darauf noch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Tagen und insgesamt 6.5 g zugegebenen Trimethylchlorsilan wurde die Lösung von großen Mengen unlöslicher Substanz filtriert, das Lösungsmittel im Filtrat abgezogen und der dunkelrote, sehr zähflüssige Rückstand einer Kugelrohrdestillation (Büchi GKR 50) unterworfen. Bei  $97^\circ\text{C}$  und  $10^{-3}$  Torr ging das NMR-spektroskopisch reine Produkt als in dickeren Schichten rotes zähes Öl über (45 mg = 2% Ausbeute). Die Verbindung ist sehr luftempfindlich; bei der Destillation durfte die Temperatur  $100^\circ\text{C}$  nicht übersteigen, da sonst Zersetzung eintrat.

#### *1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydro-1,4,5-triazanaphthalin (12)*

0.8 g (6.1 mmol) 1,4,5-Triazanaphthalin (**7**) werden unter Argonatmosphäre in 50 mol abs. THF vorgelegt und mit 0.9 g (23.0 mmol) kleingeschnittenem, gesäubertem

Kalium und 2.5 g (23.0 mmol) Trimethylchlorsilan versetzt. Die Komponenten wurden 194 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel im Filtrat abgezogen. Der Rückstand wurde darauf bei 82 °C und  $10^{-3}$  Torr destilliert; das so erhaltene rote Öl (85 mg = 5%) war luftempfindlich, eine Elementaranalyse konnte auch hier nicht durchgeführt werden.

#### *1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydro-1,4,6-triazanaphthalin (13)*

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Hahn wurden 2.4 g (61.5 mmol) Kalium in 50 ml THF auf 0–5 °C gekühlt. Nach Erreichen dieser Temperatur wurden unter Rühren nacheinander 3.3 g (30.4 mmol) Trimethylchlorsilan und 1 g (7.6 mmol) 1,4,6-Triazanaphthalin zugegeben. Nach etwa 1 h wurde die Kühlung entfernt und noch einmal 1.6 g Trimethylchlorsilan zugegeben, an den nächsten beiden Tagen wurden jeweils nach Ablauf von 24 h weitere 1.6 g Trimethylchlorsilan hinzugefügt. Die Lösung wurde noch weitere 3 Tage gerührt, insgesamt wurden 8.1 g Trimethylchlorsilan eingesetzt. Die Lösung wurde von großen Mengen unlöslicher Substanz filtriert, das Lösungsmittel wurde entfernt, und der so erhaltene Rückstand einer Kugelrohrdestillation bei 70 °C und  $10^{-3}$  Torr unterworfen. (50 mg = 2% Ausbeute). Das Produkt ist wieder ein zähflüssiges, luftempfindliches und schwerflüchtiges Öl; bei der Aufarbeitung darf die Temperatur der Destillation nicht über 100 °C liegen.

#### *Reduktive Silylierung von 1,5-Naphthyridin (10) zu 1-Trimethylsilyl-1,4-dihydro-1,5-naphthyridin (17)*

Eine Mischung von 1.21 g (9.2 mmol) 1,5-Naphthyridin (**10**), 0.7 g (18.4 mmol) Kalium und 2 g (18.4 mmol) Trimethylchlorsilan in 40 ml absolutem THF wird solange gerührt, bis alles Kalium verbraucht ist. Anschließend wird von ausgefallenem KCl abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die anschließende Destillation im Hochvakuum ( $8 \times 10^{-4}$  Torr) liefert bei 59 °C ein schwach gelbes Öl, welches überwiegend (ca. 90%) **17** enthält. Ausbeute: 0.36 g = 19.2%.

#### Dank

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert (Projekt Ka 618/4-1). Wir danken Herrn Dipl.-Chem. M. Bankmann für experimentelle Vorarbeiten, Dr. S. Aygen und Prof. R. van Eldik für  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen sowie Frau M. Pohlenz und Herrn Prof. H. Bock für PES-Untersuchungen. W. Kaim dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für Unterstützung und der Karl Winnacker-Stiftung der Hoechst AG für ein Stipendium (1982–1987).

#### Literatur

- 1 S. Ernst, V. Kasack, C. Bessenbacher und W. Kaim, Z. Naturforsch. B, 42 (1987) 425.
- 2 P. Hemmerich, C. Veeger und H.C.S. Wood, Angew. Chem., 77 (1965) 699; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 4 (1965) 671.
- 3 T. Goto und Y. Kishi, Angew. Chem., 80 (1968) 417; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 7 (1968) 407.
- 4 Vgl. W. Pfeleiderer (Hrsg.), Chemistry and Biology of Pteridines, de Gruyter, Berlin, 1975, oder S.J. Benkovic und R.L. Blakley (Hrsg.), Folates and Pterins, Bd. 1 und 2, Wiley, New York, 1985.
- 5 W. Kaim, Angew. Chem., 95 (1983) 201; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 22 (1983) 171.
- 6 L. Stryer, Biochemistry (2nd Ed.), W.H. Freeman, San. Francisco, 1981, S. 491–493.

- 7 K. Kretzschmar und W. Jaenicke, *Z. Naturforsch. B*, 26 (1971) 225 und 999.
- 8 G. Dryhurst, *Electrochemistry of Biological Molecules*, Academic Press, New York, 1977; G. Dryhurst, R. Raghavan, D. Ege-Serpken und L.G. Karber, *ACS Adv. Chem. Ser.*, 201 (1982) 457.
- 9 H. Braun und W. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.*, (1973) 1082; W. Pfeleiderer und R. Gottlieb, *Heterocycles*, 14 (1980) 1603.
- 10 H. Lund und I. Tabakovic, *Adv. Heterocyclic Chem.*, 36 (1984) 235.
- 11 D.L. McAllister und G. Dryhurst, *Electroanal. Chem. Interfacial Chem.*, 59 (1975) 75.
- 12 A. Ehrenberg, P. Hemmerich, F. Müller und W. Pfeleiderer, *Eur. J. Biochem.*, 16 (1970) 584.
- 13 R.A. Sulzbach und A.F.M. Iqbal, *Angew. Chem.*, 83 (1971) 145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 10 (1971) 127.
- 14 H.P. Becker und W.P. Neumann, *J. Organomet. Chem.*, 37 (1972) 57.
- 15 W. Kaim, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 707.
- 16 H.D. Hausen, O. Mundt und W. Kaim, *J. Organomet. Chem.*, 296 (1985) 321.
- 17 H. Bock, *Angew. Chem.*, 89 (1977) 631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16 (1977) 613.
- 18 J. Armand und J. Pinson in R.R. Gupta (Hrsg.), *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Wiley, New York, 1984, S. 427–625. 1804.
- 19 Y. Yano, M. Ohshima, I. Yatsu, S. Sutoh, R.E. Vasquez, A. Kitani und K. Sasaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1985) 753.
- 20 J.I. DeGraw, H. Tagawa, P.H. Christie, J.A. Lawson, E.G. Brown, R.L. Kisliuk und Y. Gaumont, *J. Heterocyclic Chem.*, 23 (1986) 1.
- 21 C. Walsh, *Acc. Chem. Res.*, 19 (1986) 216.
- 22 K.W. Wiberg und T.P. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 7154.
- 23 J. Spanget-Larsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2 (1985) 417.
- 24 J. Spanget-Larsen, R. Gleiter, W. Pfeleiderer und D.J. Brown, *Chem. Ber.*, 119 (1986) 1275.
- 25 D.D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*, Butterworths, London, 1965.
- 26 F. Gerson, *High Resolution E.S.R. Spectroscopy*, Wiley/Verlag Chemie, Weinheim, 1970.
- 27 W. Kaim, *Chem. Ber.*, 114 (1981) 3789.
- 28 W. Kaim, *Coord. Chem. Rev.*, 76 (1987) 187.
- 29 H. Kurreck, M. Bock, N. Bretz, M. Elsner, H. Kraus, W. Lubitz, F. Müller, J. Geissler und P.H.M. Kroneck, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 737.
- 30 H. Kurreck, B. Kirste und W. Lubitz, *Electron Nuclear Double Resonance Spectroscopy of Radicals in Solution*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1988.
- 31 W. Kaim, unveröffentlicht.
- 32 H. Alt, E.R. Franke und H. Bock, *Angew. Chem.*, 81 (1969) 538; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8 (1969) 525.
- 33 J.D. Memory und N.K. Wilson, *NMR of Aromatic Compounds*, Wiley, New York, 1982.
- 34 M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1987.
- 35 G.R. Newkome und W.W. Paudler, *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, Wiley, New York, 1982.
- 36 U. Ewers, H. Günther und L. Jaenicke, *Chem. Ber.*, 106 (1973) 3951.
- 37 C.G. vanSchagen und F. Müller, *Helv. Chim. Acta*, 63 (1980) 2187.
- 38 N.C. Cook und J.E. Lyons, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 3396.
- 39 D.R. Weyenberg und L.H. Toporcer, *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962) 2843.
- 40 H.D. Hausen, C. Bessenbacher und W. Kaim, *Z. Naturforsch. B*, 43 (1988) 1087.
- 41 J. Baumgarten, C. Bessenbacher, W. Kaim und T. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- 42 W. Kaim, *Rev. Chem. Intermed.*, 8 (1987) 247.
- 43 Vgl. R. Mengel, W. Pfeleiderer und W.R. Knappe, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 2817.
- 44 Y. Kobayashi, Y. Iitaka, R. Gottlieb und W. Pfeleiderer, *Acta Crystallogr.*, B33 (1977) 2911.
- 45 H. Bock und W. Kaim, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 4429.
- 46 A. Albert, D.J. Brown und G. Cheeseman, *J. Chem. Soc.*, (1951) 474.
- 47 A. Albert und C. Pedersen, *J. Chem. Soc.*, (1956) 4683.
- 48 E.P. Hart, *J. Chem. Soc.*, (1954) 1879.
- 49 H. Rapoport und A.D. Batcho, *J. Org. Chem.*, 28 (1963) 1753.