

Die vorliegende Arbeit wurde vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Forschungsprojekt Nr. 4312) unterstützt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. VAN BINST, L. DENOLIN-DWEAERSEGGER & R. H. MARTIN, *J. Chromatog.* **16**, 34 (1964); F. WEISS, A. ISARD & G. BONNARD, *Bull. Soc. Chim. France* **1965**, 2332; J. A. VÖLLMIN, J. SEIBL & W. SIMON, *Chromatographia* **1**, 458 (1968).
- [2] W. SIMON & H. GIACOBBO, *Chem. Ing.-Techn.* **37**, 709 (1965); *Angew. Chem. Int. Ed.* **4**, 938 (1965).
- [3] J. A. VÖLLMIN, P. KRIEMLER, I. OMURA, J. SEIBL & W. SIMON, *Microchem. J.* **11**, 73 (1966).
- [4] J. A. VÖLLMIN, I. OMURA, J. SEIBL, K. GROB & W. SIMON, *Helv.* **49**, 1768 (1966).

84. Protonenresonanzspektren von Pteridinen (VI)¹⁾

Mono- und Dikationen von 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridinen

von A. Dieffenbacher²⁾ und W. von Philipsborn

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

(22. II. 69)

Summary. Proton NMR. spectra of 18 pteridines have been measured in strongly acidic solutions. In trifluoroacidic acid mono-cations are formed whereas in fluorosulfonic acid double protonation occurs. For the first time di-cations of pteridines are described, and the structures of these species are determined by NMR. and UV. data. The chemical shifts of the NH₂ protons in the mono-cations and of the methyl protons in the mono- and di-cations follow linear correlations with the basic pK_a values. From NMR. variable temperature measurements the energy barrier to internal rotation in the amidinium system has been determined for both cations. The results are discussed with particular regard to the structure of the mono- and di-cations.

1. Einleitung. – In der letzten Mitteilung [1] berichteten wir über eine systematische Untersuchung der Protonenresonanzspektren von Derivaten des 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridins (Pterin). Hierbei hat sich gezeigt, dass Pteridine als Neutralmoleküle in keinem aprotischen Lösungsmittel mit hinreichender Konzentration gelöst werden können, um die Aufnahme eines Spektrums ohne Verwendung eines Speichergerätes zu ermöglichen. Alle Messungen wurden deshalb in Trifluoressigsäure (TFA) als Lösungsmittel ausgeführt, wobei die Pterine als Monokationen in Lösung gehen. Eine Ausdehnung auf Derivate von 2-A³⁾, 4,6-O (Xanthopterin), 2-A, 4,7-O (Isoxanthopterin) und 2-A, 4,6,7-O (Leukopterin) stößt auf Schwierigkeiten, da diese Pteridine infolge ihrer stark abnehmenden Basizität von Trifluoressigsäure nur noch unvollständig protoniert werden. Xanthopterine mit basischen pK_a-Werten zwischen 1,6–2,5 lösen sich noch gut, Isoxanthopterine und Leukopterine mit basischen pK_a-Werten < 0 sind hingegen schwerlöslich. Methylsubstituierte Derivate zeigen allgemein eine bessere Löslichkeit als die unsubstituierten Grundkörper.

¹⁾ V. Mitteilung, vgl. [1].

²⁾ Auszug aus der Dissertation A. DIEFFENBACHER, Universität Zürich, 1967.

³⁾ Abgekürzte Nomenklatur (vgl. [1]): «Pteridin» wird weggelassen; Bezeichnung der Substituenten: O = Oxo bzw. Oxy, A = Amino, AcA = Acetylamino, TFAcA = Trifluoracetyl-amino, Me = Methyl, Ät = Äthyl, n-Prop = Propyl, i-Prop = Isopropyl, Benz = Benzyl.

Um die schwach basischen Pteridine vermessen zu können, müssen stärkere Säuren als Trifluoressigsäure verwendet werden. Hierzu eignen sich konz. Schwefelsäure (SA) und Fluorsulfonsäure (FSA). Letztere gilt als die stärkste bekannte Säure, in der sogar H_2SO_4 und $HClO_4$ als Protonenakzeptoren wirken [2]. Während in H_2SO_4 infolge der hohen Viskosität des Lösungsmittels eine Linienverbreiterung und damit Auflösungsverminderung auftritt, ist FSO_3H mit sehr geringer Viskosität und einem weiten Flüssigkeitsbereich (-87° bis $+163^\circ$) ein ideales Lösungsmittel für alle Pteridine. Allerdings zeigt sich aus einem Vergleich der Spektren in FSO_3H und CF_3COOH (z. B. Fig. 1), dass in FSO_3H mehrfache Protonierung erfolgt, die auch schon

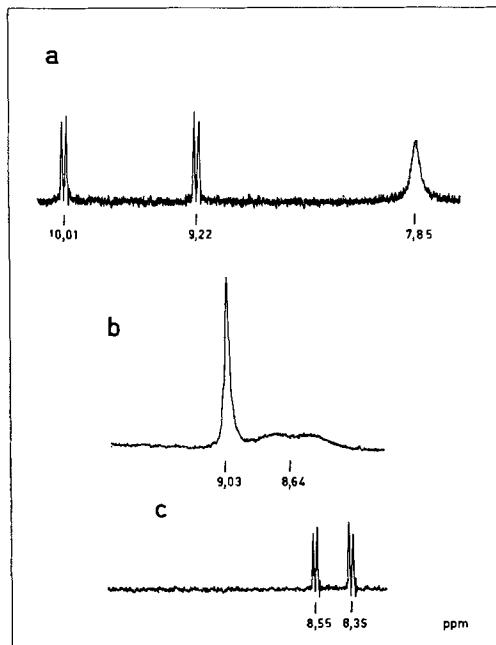


Fig. 1. Protonenresonanz-Spektren von 2-A, 4-O (I)

- a) 0,1M in FSO_3H ,
- b) 0,17M in CF_3COOH mit 2,0 Vol.-Proz. H_2O ,
- c) 0,1M in 1N NaOD

in schwefelsaurer Lösung beobachtet werden kann. Pterine erweisen sich in diesem Lösungsmittel als stabile Verbindungen, einzig O-alkylierte Derivate werden allmählich angegriffen, wobei der Alkylrest fluoriert und nur das Spektrum des Grundkörpers gefunden wird. Tetramethylsilan wird sofort zersetzt und kann daher nicht als interner Standard verwendet werden. Alle Spektren sind deshalb auf Tetramethylsilan als externen Standard bezogen (vgl. exper. Teil).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Natur der Kationen in der Reihe der 2-A, 4-O-Verbindungen, mit Korrelationen zwischen chemischen Verschiebungen und pK_a -Werten sowie mit dem Studium der gehinderten Rotation um die C(2)-N(2)-Bindung in Mono- und Dikationen. Die Spektren von Xanthopterinen, Isoxanthopterinen und Leukopterinen werden in der nachfolgenden Mitteilung beschrieben.

2. Messergebnisse. – Die Protonenresonanzdaten von 18 vorwiegend methylsubstituierten 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridinen in FSO_3H -Lösung sind in Tabelle 1 denjenigen in H_2SO_4 -, CF_3COOH - und NaOD-Lösung gegenübergestellt.

Tabelle 1. Protonenresonanz-Daten und $\text{p}K_a$ -Werte

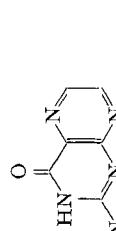
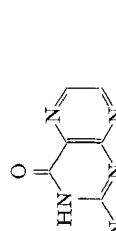
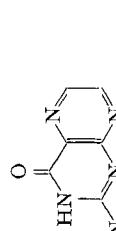
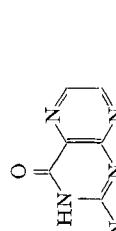
Nr.	Struktur	Lösungsmittel	Vinylprotonen	C(2)-NH-Protonen	Methylprotonen	$\text{p}K_a$
			FSA ^{a)}	10,01 ^{a)} ; d	9,22; d	
1	 2-A, 4-O	H_2SO_4 ^{c)}	10,28; d	9,54; d	$J = 2,5$	8,46
		TFA	9,03 AB^s		$J = 2,3$	8,72 ^{d)} ^{e)}
		1N NaOD ^{f)}	8,55; d	8,35; d	$J = 2,3$	–
2	 2-MeA, 4-O	FSA	9,77; m	9,27	7,86	C(2)-NCH ₃
		TFA	9,02 $s(br)$		8,82	$J_{\text{CH}_3,=\text{NH}} = 5,4$
		CD ₃ SOCD ₃				$J_{\text{CH}_3,=\text{NH}} = 4,4$
3	 2,2-MeA, 4-O	FSA	10,05; d	9,25; d	$J = 2,7$	–
		TFA	9,04; AB^q	8,97	$J_{AB} = 2,2$	–
		1N NaOD ^{f)}	8,66; d	8,37; d	$J = 2,0$	3,16 ^s
4	 1-Me, 2-A, 4-O	FSA	10,16; d	9,30; d	$J = 2,5$	7,95
		TFA	9,15; $s(br)$	9,02 $s(br)$		8,45
		1N NaOD ^{f)}	8,44; d	8,26; d	$J = 2,6$	–

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Struktur	Lösungsmittel	Vinylprotonen	C(2)-NH-Protonen	Methylprotonen	pK_a
5		FSA TFA 1N NaODf) 3-Me, 2-A, 4-O	9,98; <i>d</i> 9,06 <i>s</i> (<i>br</i>) 8,40; <i>d</i>	9,20 <i>d</i> 8,58 ^c 8,16 <i>d</i>	7,81 N(3)-CH ₃ 4,01 <i>s</i> 3,85 <i>s</i> —	2,22
6		TFA CDCl ₃ 1N NaODf) 3-Me, 2,2-MeA, 4-O	9,03; <i>AB</i> - <i>q</i> 8,76; <i>d</i>	8,97 8,57 <i>d</i>	<u>J = 2,4</u> — <u>J = 2,1</u> 3,09 <i>s</i>	<u>3,59 <i>s</i></u> 3,85 <i>s</i> 3,63 <i>s</i> —
7		FSA TFA 1N NaODf) 6-Me, 2-A, 4-O	9,79 <i>s</i> 8,92 <i>s</i> 8,43 <i>s</i>	9,79 <i>s</i> 8,58 —	<u>C(2)-N(CH₃)₂</u> C(6)-CH ₃ 3,34 <i>s</i> 2,86 <i>s</i> 2,54 <i>s</i>	2,31
8		FSA TFA 1N NaODf) 7-Me, 2-A, 4-O	9,18 <i>s</i> 8,92 <i>s</i> 8,13 <i>s</i>	7,87 8,61 —	<u>C(7)-CH₃</u> 3,43 <i>s</i> 2,90 <i>s</i> 2,55 <i>s</i>	2,19

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Struktur	Lösungsmittel	Vinyiprotonen	C(2)-NH-Protonen	Methylprotonen	pK_a
9		FSA TFA CH ₃ 8-Me, 2-A, 4-O	9,61; d 8,85; AB-q 8,78	9,18 J = 4,2 J _{AB} = 3,5 7,43	8,60 ^g 4,80 s 4,39 s	5,42
10		FSA TFA CH ₃ 8-Me, 2,2-Me-A, 4-O	9,40; d 9,04; AB-q 8,97	8,80 J = 4,0 J _{AB} = 2,4 - - -	3,97 s; 3,79 s 4,71 s 3,59 s; 3,52 s 4,33 s	5,09
11		FSA TFA CDCl ₃ 2-A, 4-MeO	9,99; d 9,14; AB-q 8,82;	9,16 J = 2,7 J _{AB} = 2,4 8,11 7,76 J = 2,0	7,79 4,81 s 4,19 s	3,50 4,50 s -
12		TFA (CH ₃) ₂ N- 2,2-MeA, 4-MeO	9,07	-	3,69 s; 3,62 s 4,49 s	-

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Struktur	Lösungsmittel	Vinylprotonen	C(2)-NH-Protonen	Methylprotonen	pK_a
13		TFA $A_B\text{-}q$ d	9,14; 8,80; d	9,08 $J_{AB} \approx 2$ $J = 2,0$	8,02 7,67 6,15 <i>br</i>	C(4)-OCH ₃ 5,94 <i>m</i> 5,63 <i>m</i>
	2-A, 4- <i>i</i> -PropO	CDCl ₃				1,65 <i>d</i> 1,52 <i>d</i>
14		FSA $A_B\text{-}q$ d	9,68; 8,82; d	9,26 $J = 4,1$ $J_{AB} = 3,5$	8,70 <i>s</i> 7,43	N(3)-CH ₃ 4,03 <i>s</i> 3,82 <i>s</i>
	3,8-Me, 2-A, 4-O	TFA $A_B\text{-}q$				4,84 <i>s</i> 4,35 <i>s</i>
15		FSA $A_B\text{-}q$ d	— — —	— — —	7,72 8,54	C(6)-CH ₃ 3,30 <i>s</i> 2,88 <i>s</i>
	6,7-Me, 2-A, 4-O	TFA				3,30 <i>s</i> 2,90 <i>s</i>
16		FSA $A_B\text{-}q$ d	— — —	— — —	7,81 8,44	N(3)-CH ₃ 4,06 <i>s</i> 3,82 <i>s</i>
	3,6,7-Me, 2-A, 4-O	TFA				C(6)-CH ₃ 3,39 <i>s</i> 2,95 <i>s</i>
						C(7)-CH ₃ 3,39 <i>s</i> 2,95 <i>s</i>

Tabelle 1 (Schluss)

NR.	Struktur	Lösungsmittel	Vinylprotonen	C(2)-NH-Protonen	Methylprotonen	pK_a
17		FSA TFA	— —	8,40 ^g 7,05	C(6)-CH ₃ 3,55 s 2,86 s	3,64 s 3,00 s
	8,6,7-Me, 2-A, 4-O				C(7)-CH ₃ 3,55 s 3,00 s	4,90 s 4,38 s
18		TFA	—	—	C(2)-N(CH ₃) ₂ C(6)-CH ₃ C(4)-OCH ₃	3,65 s 2,86 s; C(7)-CH ₃ 4,43 s
	6,7-Me, 2,2-MeA, 4-MeO					3,59 —
19		FSA TFA	8,69; 7,92; d	7,21; 6,28; d	$J = 7,3$ $J = 7,8$	7,89 8,10
	2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin	CD ₃ SOCD ₃	7,52;	5,52	$J = 6,5$	7,08

Als typisches Beispiel sind in Fig. 1 die Spektren des Grundkörpers 2-A, 4-O (1) in FSO_3H , CF_3COOH und NaOD abgebildet. Bei Raumtemperatur zeigt das Spektrum in FSO_3H (Fig. 1a) zwei scharfe Dubletts mit einer Aufspaltung von 2,5 Hz bei 10,01 ppm und 9,22 ppm. Diese müssen den Vinylprotonen an C(6) und C(7) zugeordnet werden, während das Singulett bei 7,8 ppm mit der doppelten Intensität der Dubletts die Resonanz der 2-Aminoprotonen darstellt. Bei Temperaturen unterhalb -40° taucht ein neues Signal bei 10,6 ppm auf. Da im Spektrum von 3-Me, 2-A, 4-O (5) bei -60° ein entsprechendes Signal fehlt, wird diese nur unterhalb -40° sichtbare Absorption dem Proton der Amidgruppe in Stellung 3 zugeschrieben. Wenn es gelingt, das Pterin in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ zu lösen, wie z. B. 2,2 MeA, 4-O (3), kann das Proton an N(3) auch bei Zimmertemperatur als breites Singulett bei 11,6 ppm beobachtet werden. Der Bereich von 10–12 ppm scheint charakteristisch für die N(3)-Protonen zu sein [3]. Demgegenüber erscheinen im Spektrum von 2-A, 4-O (1) in CF_3COOH (Fig. 1b) nur zwei Resonanzen, für die beiden Vinylprotonen bei 9,03 ppm ein Singulett und für die NH_2 -Protonen eine breite Absorption bei $8,65 \pm 0,1$ ppm, deren Form stark von den Messbedingungen abhängig ist. Dieses Spektrum wurde bereits in [1] diskutiert. Das Pseudosingulett der Vinylprotonen zeigt im Lösungsmittel $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{SO}_2$ 1:1 (Volumenteile) eine *AB*-Aufspaltung ($J = 2,3$ Hz). Auch in NaOD (Fig. 1c) lassen sich die beiden Vinylprotonen getrennt beobachten ($J = 2,3$ Hz).

Die Vinylprotonen der gemessenen Pterine absorbieren in FSO_3H bei $9,2 \pm 0,1$ ppm ($\text{H}-\text{C}(6)$ ($\text{H}-\text{C}(6)$)) und bei $10,0 \pm 0,1$ ppm ($\text{H}-\text{C}(7)$). Die Kopplungskonstanten betragen 2,5–2,8 Hz. Die Zuordnung erfolgt mit Hilfe der Monomethylderivate 7 und 8 (vgl. Tabelle 1). Die NH_2 -Resonanzen liegen zwischen 7,6–8,0 ppm mit Schwerpunkt bei $7,8 \pm 0,1$ ppm im Gegensatz zu TFA-Lösungen bei deutlich höheren Magnetfeldstärken und erscheinen als relativ scharfe Singulets bei Raumtemperatur (Halbwertsbreite $\Delta\nu_{1/2} \approx 7$ Hz). Für die Methylgruppen findet man die gleiche Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen von der Lage am Pteringerüst wie in CF_3COOH -Lösung. Eine allgemeine Verschiebung der Signale nach tieferem Feld ist beim Übergang von CF_3COOH zu FSO_3H charakteristisch⁴⁾. Während Methylgruppen am Pyrimidinring um 0,15–0,35 ppm, im Mittel um 0,20–0,25 ppm nach tieferem Feld verschoben werden, wandern Methylgruppen am Pyrazinring um 0,40–0,65 ppm, meistens ca. 0,55 ppm nach tieferem Feld.

3. Struktur der Kationen. – Beim Betrachten der in Fig. 1 dargestellten Spektren von 2-A, 4-O (1) in verschiedenen Lösungsmitteln fallen die starken Verschiebungen der Vinylresonanzen auf. Insbesondere erfährt das Proton an C(7) in CF_3COOH eine Verschiebung um 0,79 ppm nach tieferem Feld. Ein gleichartiger Effekt wird in H_2SO_4 -Lösungen beobachtet (siehe Tabelle 1). Es ist darum naheliegend, eine weitere Protonierung von (1) in CF_3COOH und H_2SO_4 anzunehmen. Dies wird durch die Titration der Verbindung in CF_3COOH mit FSO_3H bestätigt (Fig. 2). Eine 0,1M Lösung von 2-A, 4-O (1) in CF_3COOH wurde portionenweise mit einer 10-proz. Lösung von FSO_3H in CF_3COOH versetzt. Nach jeder Zugabe wurde das Spektrum aufgenommen und die δ -Werte der Vinylprotonen gegen die zugesetzte Menge FSO_3H aufgetragen. Als erstes beobachtet man eine Verringerung der relativen chemischen

⁴⁾ Der $\Delta\nu_{\text{TF}A}^{\text{FSA}}$ -Wert, hervorgerufen durch die Verwendung des externen bzw. internen Standards Tetramethylsilan in den zwei Lösungsmitteln, beträgt 0,27 ppm.

Verschiebung der Protonen der NH_2 -Gruppe unter Linienvorschärfung. Nach Zugabe von einem Äquivalent FSO_3H wird ein scharfes Singulett für die NH_2 -Resonanz gemessen. Dann beginnt sich die relative chemische Verschiebung der Vinylprotonen zu vergrößern. Nach Zugabe des zweiten Äquivalents FSO_3H ist das Proton an C(7) um ca. 0,7 ppm und dasjenige an C(6) um ca. 0,15 ppm nach tieferem Feld gewandert.

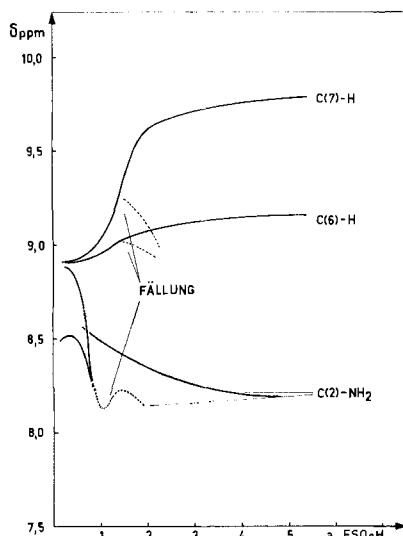
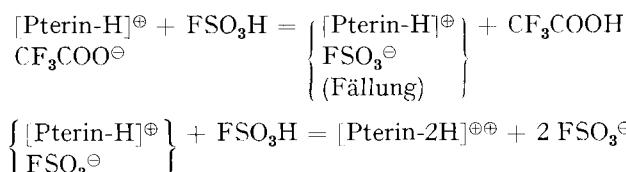


Fig. 2. Titration von 2-A, 4-O (1) 0,1 M in CF_3COOH mit einer Lösung von 10 Vol.-Proz. FSO_3H in CF_3COOH
 a = Molverhältnis $\text{FSO}_3\text{H}/\text{Pterin}$

Weitere Zugaben von FSO_3H bewirken nur noch geringe Veränderungen der chemischen Verschiebungen. Die Aufnahme der Titrationskurve gelingt nur bei schnellem Arbeiten, da eine vorübergehende kristalline Fällung auftreten kann, die dann bei weiterem Zusatz von FSO_3H wieder in Lösung geht.

Die beobachtete Veränderung der chemischen Verschiebungen lässt sich durch folgendes Titrationsschema beschreiben:



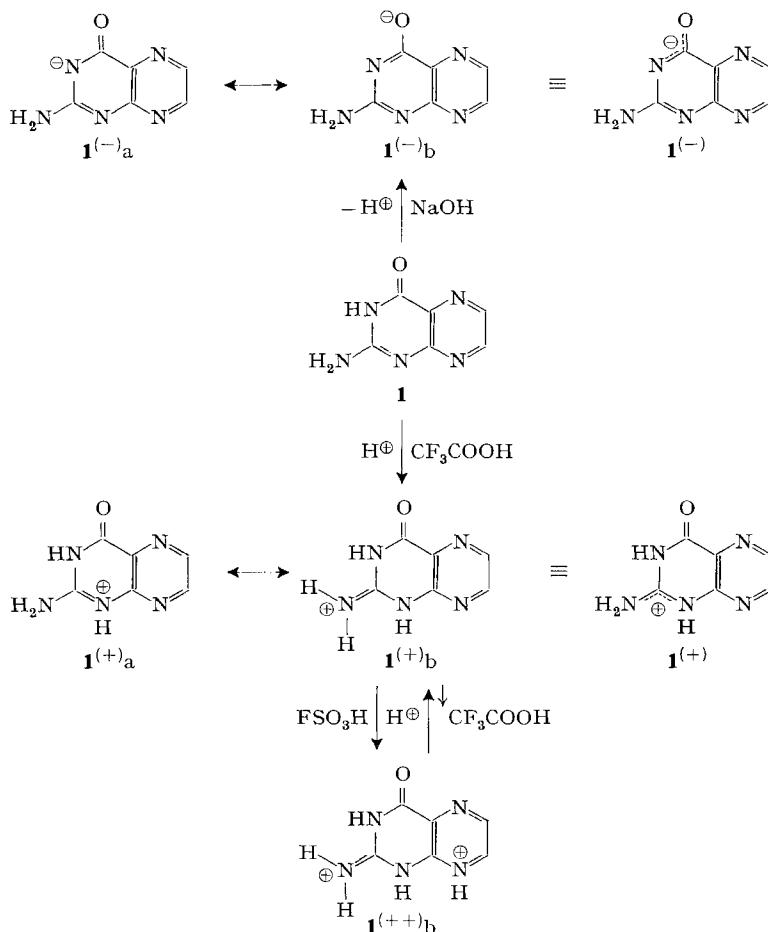
Aus der selektiven Verschiebung des Vinylprotons an C(7) wird geschlossen, dass durch FSO_3H eine zusätzliche Protonierung des Pterins an N(8) erfolgt [4]. Eine weitere Stütze für die zweite Protonierung im Pyrazinring ergibt sich aus den Kopplungskonstanten der beiden Vinylprotonen. Während $J_{\text{H-C}(6), \text{H-C}(7)}$ in Monokationen ca. 2,2–2,4 Hz beträgt, findet man in den Dikationen eine Vergrößerung auf 2,5–2,7 Hz. Dieser Anstieg der Kopplungskonstanten stimmt mit Beobachtungen an protonierten N-Heterocyclen überein [5].

Wie im Dikation gelingt auch im Anion von 2-A, 4-O (1) (NaOD) die Zuordnung der Vinylsignale durch Vergleichen mit den Spektren der 6- und 7-Methylderivate (7)

und (8). Nach Tabelle 1 ist dann das Vinyldublett bei 8,35 ppm dem H-C(6) zuzuordnen, während dasjenige bei 8,55 ppm dem H-C(7) zukommt. Für die Kopplungskonstante der Vinylprotonen im Anion von (1) wird $J = 2,3$ Hz beobachtet, während sich diese Konstante in den neutralen Pteridinen auf 2,0 Hz reduziert. Dies steht im Einklang mit der zu erwartenden grösseren Aromatizität des Pyrazinrings im ungeladenen Pterinsystem.

Die relativ kleinen Unterschiede in der chemischen Verschiebung der Vinylprotonen im Monokation und Monoanion deuten auf eine vorwiegende Lokalisierung der Ladungen dieser Ionen im Pyrimidinring hin. Bereits PFLEIDERER *et al.* [6] haben das resonanzstabilisierte Amidinium-Kation im Pyrimidinring nachgewiesen. Bei der Deprotonierung wird ein ebenfalls resonanzstabilisiertes Iminolat-Anion gebildet.

Auf Grund der Kernresonanzdaten lässt sich das folgende Schema der Protonierung von Pterinen aufstellen:



Bereits früher [1] wurde darauf hingewiesen, dass die Nichtäquivalenz der Protonen der NH_2 -Gruppe im Monokation (CF_3COOH) eine starke Stütze für die Formu-

lierung des Amidinium-Kations (**1**⁺) darstellt. Die zusätzliche Protonierung an N(8) ist unerwartet, da zwei *peri*-ständige positive Ladungen als energetisch ungünstig betrachtet werden können. Der **1**⁺b analogen Grenzstruktur **1**⁽⁺⁺⁾b ist darum im Dikation ein grösseres Gewicht beizumessen als im Monokation. Darauf weist auch die Äquivalenz der chemischen Verschiebungen der NH₂-Protonen im Dikation hin, welche sich nach **1**⁽⁺⁺⁾b in ähnlicher chemischer Umgebung befinden. Die Formulierung des Amidinium-Systems im Mono- und Dikation wird ferner durch kinetische Untersuchungen der gehinderten Rotation um die C(2)-NH₂-Bindung bestätigt (s. Kapitel 5).

Zusätzliche Protonierung an N(8), d.h. Diprotonierung, kann auch als die Ursache der beobachteten Linienverbreiterung eines Vinylprotons des *AB*-Quartetts von 2,2 MeA, 4-O (**3**) in CF₃COOH angesehen werden (Fig. 2 in [1]). Die Linienverbreiterung des bei tieferem Feld liegenden Signals deutet auf einen Austausch mit dem Signal des C(7)-Protons des in geringer Menge vorliegenden Dikations hin. Auch die Verbreiterung der Vinylsignale im Spektrum von 1-Me, 2-A, 4-O (**4**) in CF₃COOH (Fig. 5 in [1]), welches an der NH₂-Gruppe trifluoracetyliert wird, beruht offensichtlich auf zusätzlicher Protonierung im Pyrazinring und Austauschreaktionen zwischen verschiedenen protonierten Spezies.

Wie bereits früher beschrieben [1], beanspruchen die in Stellung 8 methylierten Derivate der tautomeren Form von 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridin, des hypothetischen 2-Amino-4-oxo-4,8-dihydropteridins eine Sonderstellung in der vorliegenden Stoffklasse. Die Lösung des 3,8-Me-Derivats (**14**) in FSO₃H zeigt eine reversible

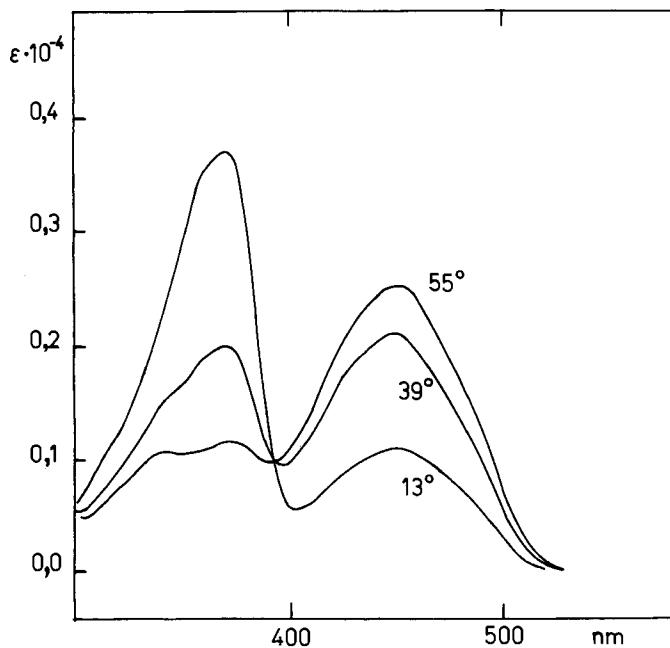


Fig. 3. Temperaturabhängigkeit des UV.-Spektrums von [3,8-Me, 2-A, 4-O][⊕] Cl[⊖] (**14**) in FSO₃H, $c = 1,78 \cdot 10^{-4}$

Farbänderung beim Abkühlen bzw. Erwärmen. Bei -10° ist die Lösung hellgelb und bei $+50^\circ$ rotbraun. Dieses Phänomen wurde UV.-spektroskopisch untersucht. In Fig. 3 ist die Temperaturabhängigkeit des UV.-Spektrums von $[3,8\text{-Me}, 2\text{-A}, 4\text{-O}]^{\oplus} \text{Cl}^{\ominus}$ (**14**) in FSO_3H abgebildet. Die isosbestischen Punkte bei 300 nm und 394 nm zeigen das Vorliegen zweier miteinander im Gleichgewicht stehender Spezies. Hiermit parallel geht eine starke Temperaturabhängigkeit des Protonenresonanzspektrums (Fig. 4). Beim Erwärmen von -10° auf $+50^\circ$ verschiebt sich die Resonanz des

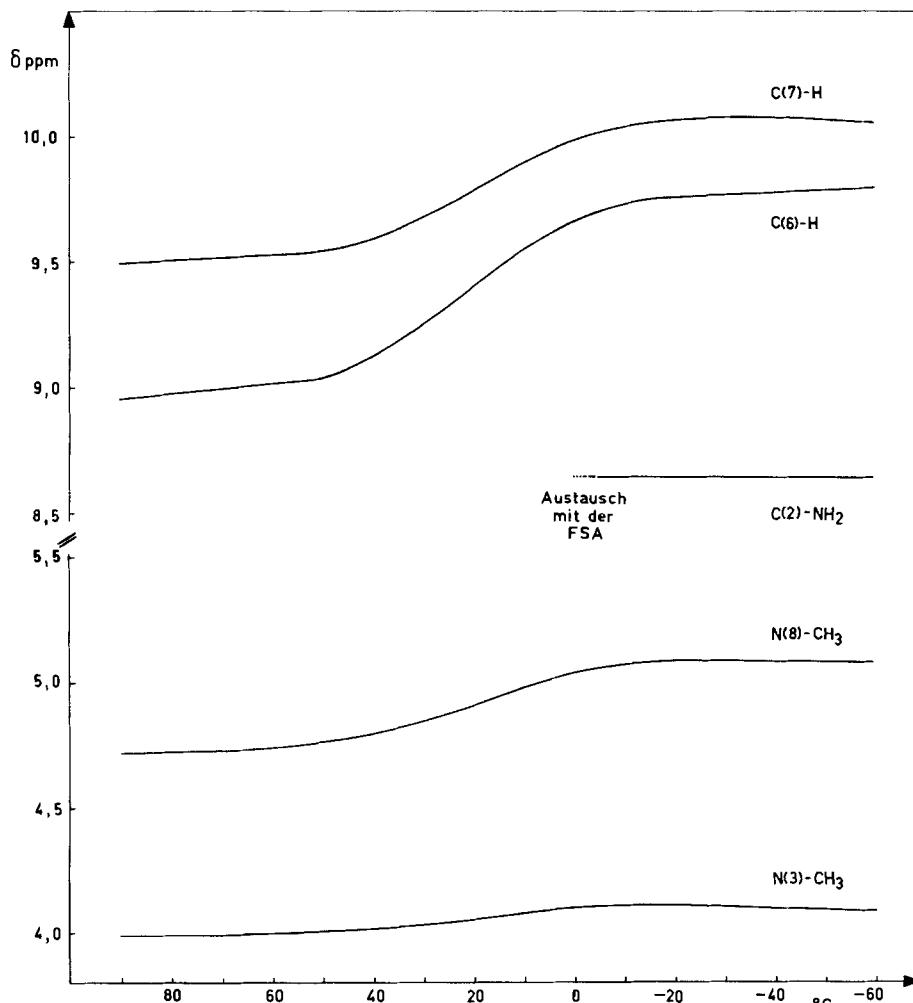


Fig. 4. Temperaturabhängigkeit des NMR.-Spektrums von $[3,8\text{-Me}, 2\text{-A}, 4\text{-O}]^{\oplus} \text{Cl}^{\ominus}$ (**14**)
0,1 M in FSO_3H

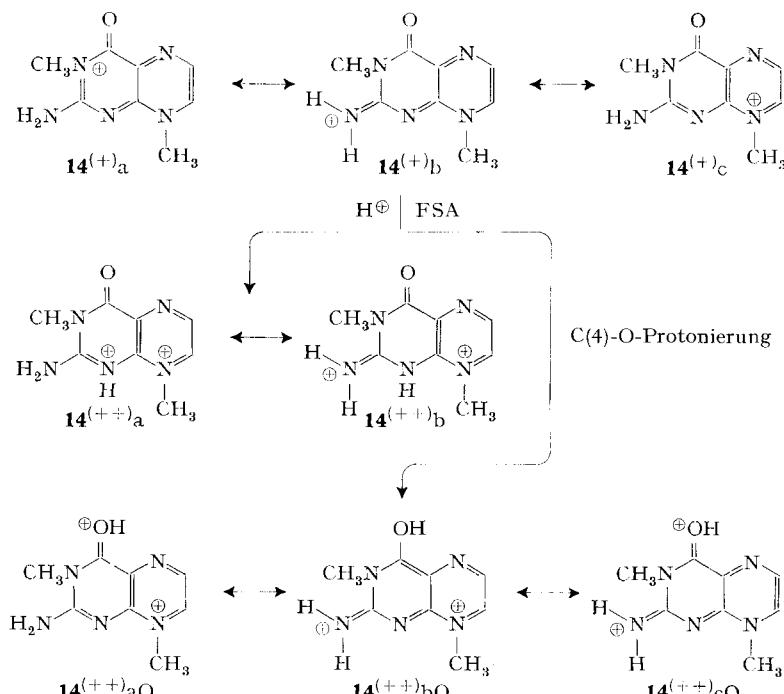
H-C(7) um 0,51 ppm, diejenige des H-C(6) um 0,61 ppm nach höherem Feld. Die Methylgruppe an N(8) wandert um 0,3 ppm, diejenige an N(3) um 0,1 ppm nach höherem Feld. Gleichzeitig vergrössert sich die Kopplungskonstante $J_{\text{H-C(6)}, \text{H-C(7)}}$ von

3,9 Hz auf 4,4 Hz, und es verbreitern sich das 8-Methylsingulett sowie das bei tieferem Feld liegende Vinyldublett. Doppelresonanzexperimente ergeben, dass die Linienverbreiterung auf eine Spin-Spin-Wechselwirkung der Protonen der 8-Methylgruppe mit dem Proton an C(7) zurückzuführen ist. Diese bei höherer Temperatur beobachtbare Spin-Spin-Kopplung ist analog zur allylischen Kopplung $J_{\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3}$ und ein Hinweis auf eine stärkere Lokalisierung der Doppelbindung im Strukturelement $\text{H}-\overset{+}{\text{C}}(7)=\text{N}(8)-\text{CH}_3$.

Die beim Erwärmen auftretende Farbvertiefung, die Verschiebung aller Resonanzen nach höheren Feldstärken und die Vergrösserung der Spinkopplungen im Pyrazinring weisen auf eine Verringerung des aromatischen Charakters des Pyrazinrings hin.

Das Protonenresonanzspektrum dieser Verbindung bei 50° steht im Widerspruch zur Formulierung einer dikationischen Spezies nach $\mathbf{14}^{(++)}\text{a}$ bzw. $\mathbf{14}^{(++)}\text{b}$, wie sie für den Grundkörper 2-A, 4-O (**1**) abgeleitet wurde. Die Form der Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebungen von **14** deutet auf ein Gleichgewicht zwischen *zwei* Dikationen. Eine Alternative zu der N(1)-Protonierung ist eine O(4)-Protonierung. Durch die Protonierung der Amidcarbonylgruppe wird eine Konjugation dieses neu gebildeten Elektronenakzeptors mit dem Stickstoff N(8) und der C(2)-NH₂-Gruppe ermöglicht, wodurch der aromatische Charakter des Pyrazinrings gestört wird. Eine mögliche Formulierung für das bei hoher Temperatur stabile Dikation von **14** wären die Resonanzformeln von $\mathbf{14}^{(++)}\text{O}$.

Hiermit im Einklang stehen die UV.-Spektren von [3,8-Me, 2-A, 4-O]^D Cl[⊖] (**14**) in FSO₃H (Fig. 3), welche für die Hochtemperaturspezies eine intensive langwellige



Absorption bei 452 nm zeigen ($\log \varepsilon_{550} = 3,4$). Die Tieftemperaturform hingegen zeigt ein Absorptionsmaximum bei 369 nm ($\log \varepsilon_{130} = 3,6$). Letztere kann dem N,N'-dikationischen Pteridin zugeordnet werden, während die langwellige Absorption mit der Formulierung der Hochtemperaturform nach **14⁽⁺⁺⁾O** gut zu vereinbaren ist.

Auf Grund der NMR.-spektroskopischen Daten müssen auch für die 8-Methyl-derivate **9**, **10** und **17** analoge Protonierungsverhältnisse in FSO_3H -Lösung angenommen werden.

4. Korrelationen von chemischen Verschiebungen mit $\text{p}K_a$ -Werten. – Die Aminoresonanzen der Pterine in FSO_3H werden in einem relativ engen Bereich mit Schwerpunkt bei $7,8 \pm 0,1$ ppm gefunden. Demgegenüber liegen die Resonanzen in CF_3COOH zwischen 7,0 und 8,7 ppm und lassen eine deutliche Abhängigkeit von der Substitution am Pterinsystem erkennen. Offensichtlich wird durch die zweifache Protonierung des Pterinsystems ein Dikation gebildet, in welchem die Elektronenverteilung um die C(2)-NH₂-Gruppe unabhängig von der Substitution des Ringsystems wird (vgl. **1⁽⁺⁺⁾b** im Schema S. 752).

In den Monokationen (CF_3COOH) liegt bei allen vermessenen Pterinen ein resonanzstabilisiertes Amidiniumsystem vor, das mit der restlichen Molekel in Wechselwirkung steht. Je grösser die Elektronendichte am N(2) ist, um so stärker werden die N(2)-Wasserstoffkerne abgeschirmt. Die Elektronendichte wiederum beeinflusst die Basenstärke des Amidiniumsystems. Eine hohe Elektronendichte bewirkt eine grosse Basenstärke und eine starke magnetische Abschirmung der NH₂-Protonen. Demnach sollte einem hohen basischen $\text{p}K_a$ -Wert des Pteridins ein kleiner δ -Wert der NH₂-Resonanz entsprechen. Wie wir bereits früher berichteten [1], besteht eine lineare Korrelation zwischen den basischen $\text{p}K_a$ -Werten für die 1. Protonierung und den gemessenen δ -Werten der NH₂-Protonen in CF_3COOH (Fig. 5). Daraus folgt, dass das

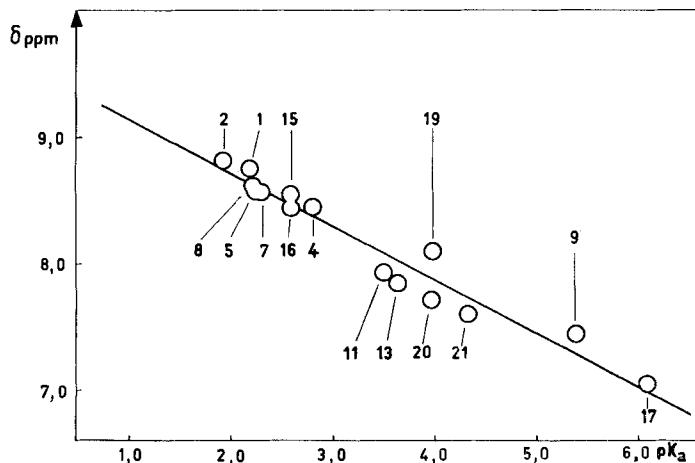


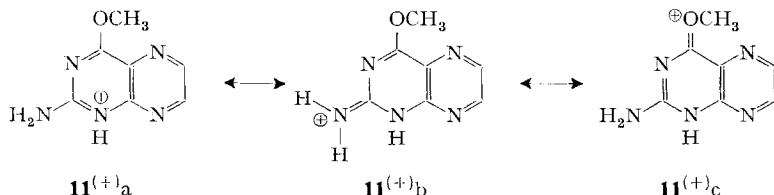
Fig. 5. Korrelation der δ -Werte von C(2)-NH₂-Protonen der Pteridinmonokationen (CF_3COOH) mit den $\text{p}K_a$ -Werten für die erste Protonierung

20: 6,7-Me, 2-A, 4-MeO [1], **21**: 6,7-Me, 2-A, 4-*i*-PropO [1]

Säure-Base-Gleichgewicht bei allen Pterinen weitgehend auf der Seite der mono-protonierten Form liegt. Die durch Regressionsrechnung erhaltene lineare Beziehung

zwischen $\delta(\text{NH}_2)$ und $\text{p}K_a$ lautet $\delta[\text{ppm}] = (9,54 \pm 0,09) - (0,42 \pm 0,05) \text{p}K_a$; Bestimmtheitsmass (LINDER) 0,97.

Der Einfluss eines Substituenten mit Elektronendonatorwirkung zeigt sich im Verhalten der 4-Alkoxyverbindungen, z. B. (11), welche eine stark erhöhte Basizität gegenüber dem Grundkörper 2-A, 4-O (1) und eine verstärkte Abschirmung der NH_2 -Protonen aufweisen. Das bei der Protonierung am N(1) entstehende Kation von (11) wird zusätzlich stabilisiert und kann durch folgende Strukturen beschrieben werden:



Für die Protonierung an N(3) lässt sich ein analoges Formelschema schreiben. Die Pterine mit der stärksten Basizität sind die 8-Methylderivate, z. B. 8-Me, 2-A, 4-O (9) und 8,6,7-Me, 2-A, 4-O (17). Diese Verbindungen werden in CF_3COOH an N(3) protoniert, wobei die positive Ladung mesomer über beide Ringe verteilt wird (vgl. 14a-c in Schema S. 755). Auch in diesem Fall wird das Kation infolge zusätzlicher Mesomerie stabilisiert.

Die Abhängigkeit des δ -Wertes der Protonen an einem basischen Zentrum von dessen $\text{p}K_a$ -Wert wurde auch von SCHÄFER *et al.* [7] bei substituierten Anilinen gefunden. Ein gleichartiger Zusammenhang lässt sich ferner den Arbeiten über N-methylsubstituierte Aniline von RAE [8] entnehmen. Von diesen Autoren wurden die basischen $\text{p}K_a$ -Werte mit den δ -Werten der NH-Resonanzen der freien Basen korreliert.

Auch die δ -Werte der N-Methylgruppen am Pyrimidinring von Monomethyl-derivaten, gemessen in CF_3COOH und FSO_3H zeigen eine lineare Korrelation mit den basischen $\text{p}K_a$ -Werten der Pterine (Fig. 6). Im Gegensatz zu den 2-Aminoresonanzen

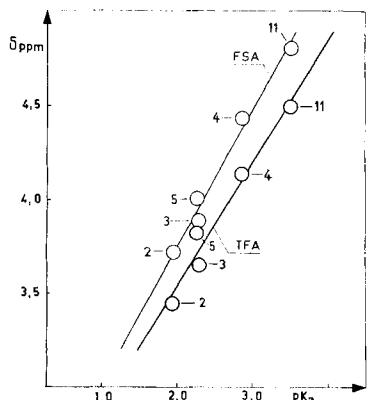


Fig. 6. Korrelation der δ -Werte von Monomethylpteridinen in CF_3COOH und FSO_3H mit den $\text{p}K_a$ -Werten für die erste Protonierung

entspricht jedoch ein hoher δ -Wert der Methylgruppe einem hohen basischen $\text{p}K_a$ -Wert. Zum Verständnis dieser Korrelation muss man wiederum die gleiche elektronische Struktur des Pyrimidinrings mit einem resonanzstabilisierten Amidiniumkation

in allen Monomethylderivaten annehmen. Die Wechselwirkung der Methylgruppe mit dem Amidiniumkation wird dann durch das Zentrum bestimmt, an dem sie haftet. Man kann erwarten, dass eine hohe π -Elektronendichte dieses Zentrums die Elektronenabgabe aus der Methylgruppe hemmt, wodurch die Elektronendichte am Amidinium-Kation nur wenig erhöht wird. Hieraus folgt ein relativ tiefer basischer pK_a -Wert. An Zentren mit geringer π -Elektronendichte tritt die Hyperkonjugation der Methylgruppe stärker in Erscheinung, der basische pK_a -Wert steigt an, und gleichzeitig nimmt die Abschirmung der Methylprotonen ab. Infolgedessen entspricht einem hohen basischen pK_a -Wert ein hoher δ_{CH_3} -Wert. Bemerkenswerterweise ist die Korrelation für die Mono- und Dikationen möglich. Hingegen lässt sich bisher keine Beziehung zwischen den δ -Werten der C-Methylgruppen am Pyrazinring und der Basizität des Pterins erkennen. Ausserhalb der Korrelation liegen ferner die 8-Methyl-derivate, in welchen kein eigentliches Amidiniumsystem ausgebildet wird.

Beachtenswert ist die Verschiebung der 2-Aminoresonanzen nach höherem Feld bei Übergang von CF_3COOH zu FSO_3H als Lösungsmittel. Nach der Formulierung des in FSO_3H vorliegenden Dikations mit einer auf dem exocyclischen N(2) fixierten positiven Ladung würde man eher das Gegenteil erwarten. Unter Berücksichtigung des Lösungsmittelleffektes $\Delta_{\text{TFA}}^{\text{FSA}}$ von 0,27 ppm (vgl. S. 750 und exper. Teil) verschiebt sich die NH_2 -Resonanz von 2-A, 4-O (1) beim Übergang von CF_3COOH zu FSO_3H um 1,2 ppm nach höherem Feld. Gleichgerichtete Verschiebungen werden auch für 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin (Isocytosin) (19), 4-Amino-2-oxo-2,3-dihydropyrimidin (Cytosin) sowie 2-Aminopyrimidin beobachtet. In diesen Fällen beträgt die Verschiebung 0,4–0,5 ppm.

5. Kinetische Untersuchungen zur internen Rotation im Amidiniumsystem. – Die Aufspaltung (Nichtäquivalenz $\Delta\delta$) der 2-Amino- und 2-Dimethylaminoresonanzen in CF_3COOH wird als wichtigster Hinweis auf das Vorliegen des Amidinium-Kations angesehen. Der $\Delta\delta$ -Wert der NH_2 -Protonen ist abhängig von der Konzentration des Substrates (Fig. 7; Fig. 11 in [1]), dem Wassergehalt der CF_3COOH (Fig. 12 in [1]) und der Temperatur (Fig. 7). Ferner beeinflusst die chemische Umgebung des Amidinium-

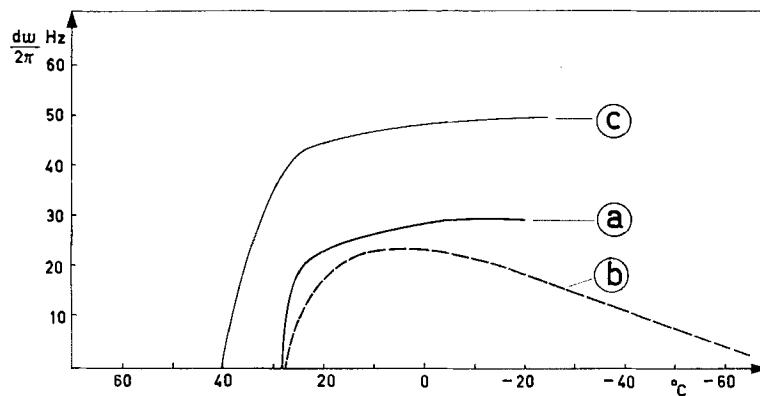


Fig. 7. Temperaturabhängigkeit der relativen chemischen Verschiebung (dw) der 2-Amino-Resonanzen von 2-A, 4-O (1)

a) 0,3 M in CF_3COOH , b) 0,3 M in $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{SO}_2$ 1:1 (v/v), c) 0,1 M in CF_3COOH

systems die Aufspaltung der C(2)-NH₂-Protonen bzw. C(2)-N(CH₃)₂-Gruppen. Auffällig ist der Unterschied zwischen 2-A, 4-O (**1**) und 2-A, 4-MeO (**11**). Der $\Delta\delta$ -Wert von **11** wird durch den Wassergehalt der CF₃COOH nicht und durch Konzentrationsänderungen nur wenig beeinflusst [1]. 3-Me, 2,2-MeA, 4-O (**6**) weist in CF₃COOH ein

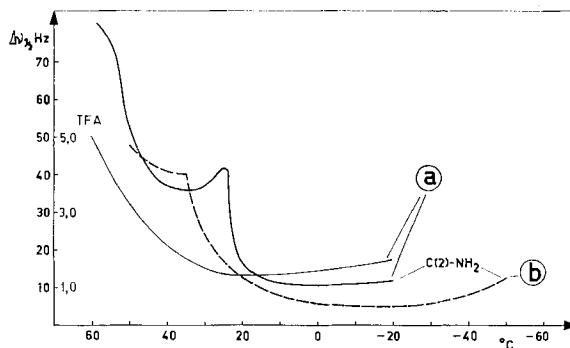


Fig. 8. Temperaturabhängigkeit der Halbwertsbreite $\Delta\nu_{1/2}$ der 2-Amino-Resonanzen von 2-A, 4-O (**1**) und des CF₃COOH-Signals

a) 0,3 M in CF₃COOH, b) 0,3 M in CF₃COOH/SO₂ 1:1 (v/v)

Dimethylamino-Singulett auf, obwohl es zweifellos am N(1) protoniert wird. Die Nichtäquivalenz der 2-Aminoprotonen tritt bei Raumtemperatur nur in CF₃COOH auf.

In FSO₃H erscheinen die Aminabsorptionen aller Pterine als Singulett. Im Gegensatz dazu zeigt 2,2-MeA, 4-O (**3**) auch in FSO₃H ein Dublett für die N-CH₃-Gruppen.

Die Temperaturabhängigkeit der NH₂-Protonen bzw. der N(CH₃)₂-Methylgruppen ermöglicht die Bestimmung der Aktivierungsenergie für die gehinderte interne Rotation im Amidiniumsystem. Quantitative Aussagen über die Höhe der Energiebarriere sind im Zusammenhang mit der vorangehend diskutierten elektronischen Struktur der Mono- und Dikationen von Interesse.

Bei einer Auswertung der temperaturabhängigen Linienform der Resonanz von NH-Protonen müssen grundsätzlich folgende drei Prozesse berücksichtigt werden: a) Austausch der NH₂-Protonen mit dem Lösungsmittel; b) Intermolekularer Austausch von NH-Protonen; c) Interne Rotation um die C(2)-N(2)-Bindung.

Auf Grund einer sorgfältigen Untersuchung der Temperatur- und Konzentrationsabhängigkeit der NH₂- und CF₃COOH-Resonanz gelingt es, die Einflüsse dieser verschiedenen Prozesse zu trennen.

a) *Lösungsmittelaustausch*. Unter der Voraussetzung, dass das Pterin am N(1) quantitativ protoniert ist, kann erwartet werden, dass die Linienform der NH₂-Resonanz nur von dem Austausch der NH₂- mit den Lösungsmittelprotonen beeinflusst wird. Auf Grund der Linienverbreiterung des CF₃COOH-Signals ist unterhalb von 30° dieser Austausch vernachlässigbar (Fig. 8). Da jedoch bei verdünnten Lösungen die $\Delta\delta$ (NH₂)-Werte grösser sind, liegt die Koaleszenztemperatur höher, und die NH₂-Resonanzen verschwinden infolge Austausches mit dem Lösungsmittel, bevor die Koaleszenz eintritt. Im Falle von 2-A, 4-O (**1**) muss die Konzentration des

Substrates mindestens 0,1M betragen, um die Koaleszenz der Aminoprotonen beobachten zu können.

b) *Intermolekularer Austausch*. Die beobachtete Aufspaltung der NH_2 -Resonanz schliesst einen schnellen intermolekularen Austausch der NH_2 -Protonen aus. Ein langsamer Austausch könnte sich jedoch bei höheren Substratkonzentrationen durch eine Linienverbreiterung bemerkbar machen. Die folgenden Experimente zeigen, dass die beobachteten minimalen Linienbreiten nicht durch intermolekularen Austausch, sondern durch die Viskosität der Lösung bestimmt werden. Die kleinste Linienbreite ($\Delta\omega_{1/2}$) in einer 0,3M Lösung von 2-A, 4-O (1) in CF_3COOH beträgt 9,7 Hz und ist über einen weiten Temperaturbereich nahezu konstant (Fig. 8). Verwendet man als Lösungsmittel $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{SO}_2$ 1:1 (v/v), so reduziert sich die minimale Linienbreite auf 5,2 Hz. Sie ist ebenfalls über einen weiten Temperaturbereich konstant und steigt erst unterhalb von -30° wieder an (vgl. Fig. 8b). Eine Erniedrigung der Substratkonzentration auf 0,1M bewirkt zwar in CF_3COOH eine Verringerung der Linienbreite auf 6,2 Hz, im Lösungsmittelgemisch $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{SO}_2$ hingegen bleibt diese mit 4,8 Hz nahezu konstant⁵⁾. Die geringste Linienbreite ($\Delta\omega_{1/2} = 4,3$ Hz) wurde in einer SO_2 -Lösung gemessen, welche 0,14M an Substrat und 1,6M an CF_3COOH war. Die starke Vergrösserung der Linienbreiten in CF_3COOH -Lösungen beruht also offensichtlich auf Solvatationseffekten, welche die innere Viskosität der Lösungen bestimmen.

c) *Interne Rotation um die C(2)- NH_2 -Bindung*. Nachdem gezeigt wurde, dass intermolekulare Austauscheffekte und der Substrat-Lösungsmittelaustausch im ent-

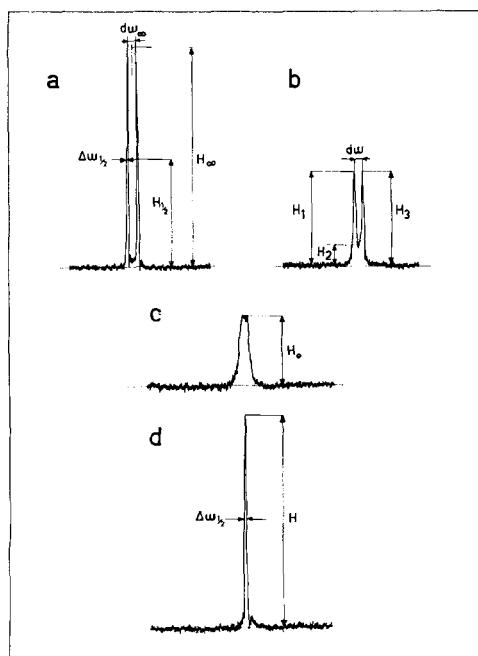


Fig. 9. Linienform-Parameter zur Bestimmung der Geschwindigkeit von Austauschprozessen

dargestellt am Beispiel von 2,2-MeA, 4-O (3) 0,1M in FSO_3H : a) 60° , b) 100° , c) 125° (Koaleszenztemperatur), d) 160°

⁵⁾ Die Halbwertsbreiten der NH_2 -Absorptionen konnten auf ca. $\pm 0,2$ Hz genau bestimmt werden.

- Folgende Linienformparameter wurden benutzt (Fig. 9):
 $d\omega/d\omega_\infty$ aus den chemischen Verschiebungen bei Austausch ($d\omega$) und bei unendlich langsamem Austausch ($d\omega_\infty$),
 R das Verhältnis der Intensitäten von Signalmaximum und zentralem Minimum,
 ΔS das Verhältnis von der Halbwertsbreite ($\Delta\omega_{1/2}$) nach der Koaleszenz und $d\omega_\infty$,
 Q das Verhältnis der Signalhöhe nach der Koaleszenz zur Signalhöhe des Koaleszenzsignals.

scheidenden Temperaturbereich vernachlässigbar sind, kann die Temperaturabhängigkeit der Linienform der NH_2 -Resonanz zur Bestimmung der Aktivierungsenergie der gehinderten Rotation im Amidiniumsystem ausgewertet werden. Hierbei wurde im wesentlichen nach der Theorie von GUTOWSKY *et al.* [9] verfahren. Mit Hilfe der verfeinerten Auswertung von FRYER, CONTI & FRANCONI [10] ist die Linienform der Signale vor und nach der Koaleszenz für verschiedene Austauschgeschwindigkeiten durch vier empirische Parameter charakterisiert. Diese wurden bei verschiedenen Temperaturen mit denjenigen aus den theoretischen Linienformen verglichen und so die Austauschgeschwindigkeiten als Funktion der Temperatur ermittelt.

Der für die Auswertung der Spektren benötigte abgeleitete Parameter t enthält die Relaxationszeit T_2 , die aus der Linienbreite $\Delta\omega_{1/2}$ ($T_2 = 2/\Delta\omega_{1/2}$) bei sehr langsamem bzw. sehr raschem Austausch erhalten werden kann ($t = \Delta\omega_{1/2}/d\omega_\infty$) [10]. Für Lösungen von 2-A, 4-O (1) in CF_3COOH oder $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{SO}_2$ -Gemischen kann T_2 nur aus der Linienbreite der individuellen NH-Signale bei sehr langsamer Rotation ermittelt werden, weil kurz vor oder nach der Koaleszenz die Linienbreiten durch den Lösungsmittelaustausch bestimmt werden. Aus diesem Grunde können für den

Tabelle 2. *Kinetische Daten*

Substanz	Konz. [Mol/l]	Lös.- mittel	Verwendete Linienform- parameter	$d\omega_\infty$ 2π	T_c (°C)	$\log v_0$	E_a (kcal/Mol)	ΔG_{25}^\ddagger (kcal/Mol)
2-A, 4-O (1)	0,3	TFA	$\frac{d\omega}{d\omega_\infty}, R_1$	27	28	$9,9 \pm 1,2$	$11,3 \pm 1,6^a)$	$15,2 \pm 2,3$
	0,1	TFA	$\frac{d\omega}{d\omega_\infty}, R_1$	49	40	$9,3 \pm 1,2$	$10,4 \pm 2,0^a)$	$15,2 \pm 2,6$
2-A, 4-MeO (11)	0,2	TFA	$\frac{d\omega}{d\omega_\infty}, R_1$	50	55	$7,5 \pm 1,6^2)$	$8,5 \pm 2,3^b)$	$15,7 \pm 3,8^2)$
2,2-MeA, 4-O (3)	0,1	TFA	$\frac{d\omega}{d\omega_\infty}, R_1, Q$	– ³⁾	55	$10,9 \pm 1,3$	$14,6 \pm 1,9^a)$	$17,2 \pm 2,6$
	0,1	FSA	$\frac{d\omega}{d\omega_\infty}, R_1$ $\Delta S, Q$	6,8	125	$11,6 \pm 0,8$	$19,2 \pm 1,5$	$20,7 \pm 1,8$

- ^{a)} Zur Berechnung von t wurde die kleinste beobachtbare Linienbreite $\Delta\omega_{1/2} = 4,5$ Hz für 2-A, 4-O (1) in $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{SO}_2$ -Lösung bzw. 1,0 Hz für 2,2-MeA, 4-O (3) in FSO_3H -Lösung eingesetzt. Die Verwendung dieser minimalen Linienbreiten beeinflusst die E_a -Werte nur wenig, bewirkt aber eine bessere Koinzidenz der Messwerte.
^{b)} Der relativ grosse Fehler ist durch die geringe Zahl der Messpunkte (6) bedingt.
^{c)} $d\omega_\infty$ zeigt eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit (vgl. Fig. 7 b), so dass t für jede Temperatur neu angepasst werden musste.

Austausch der Aminoprotonen durch interne Rotation nur die Parameter R und $d\omega/d\omega_\infty$ verwendet werden. Aus Fig. 7b geht hervor, dass $d\omega_\infty$ besonders ausgeprägt in $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{SO}_2$ -Lösungen temperaturabhängig ist. $d\omega_\infty$ wurde auf den Koaleszenzpunkt extrapoliert, bzw. es mussten verschiedene Werte im Koaleszenzbereich verwendet werden. Die als Funktion der Temperatur erhaltenen Austauschgeschwindigkeiten wurden gegen die reziproke Temperatur aufgetragen und die Aktivierungsenergie (E_a) und der Frequenzfaktor ($\log \nu_0$) durch Ausgleichsrechnung ermittelt. Die freien Aktivierungsenthalpien ΔG^\ddagger sind aus diesen Daten in der üblichen Weise berechnet worden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Die E_a -Werte für die gehinderte Rotation um die C(2)-N(2)-Bindung in CF_3COOH -Lösungen von 2-A, 4-O (1) verschiedener Konzentration liegen bei 10–11 kcal/Mol⁶). Auf Grund der gemessenen Aktivierungsenergie für 2-A, 4-MeO (11) zeigt sich wiederum, dass auch dieser Verbindungstyp in TFA ein Amidiniumsystem ausbildet (vgl. 11a–c, S. 757).

Es kann angenommen werden, dass die Aktivierungsenergie für die interne Rotation im vorliegenden Amidinium-Kation durch den partiellen Doppelbindungscharakter bzw. die π -Bindungsordnung der C(2)-N(2)-Bindung bestimmt wird. In diesem Fall würde man für das Dikation in FSO_3H nach der Formulierung 1^{(++)b} (S. 752) eine Erhöhung der Aktivierungsenergie gegenüber dem Monokation erwarten. Leider lässt sich dies experimentell nicht beweisen, da eine messbare Aufspaltung der 2-Aminoprotonen in FSO_3H nicht auftritt. Hingegen kann die 2,2-Dimethylamino-Verbindung (3) sowohl in CF_3COOH als auch in FSO_3H vermessen werden. In CF_3COOH findet man für deren Monokation eine Aktivierungsenergie von 14,6 kcal/Mol gegenüber 10,4 kcal/Mol für dasjenige von 2-A, 4-O (1). Dieser Anstieg der Rotationsbarriere lässt sich durch die grössere Raumerfüllung der Methylgruppen und ihren stabilisierenden Einfluss auf die positive Ladung am exocyclischen N-Atom erklären. Durch letzteren Effekt wird die π -Bindungsordnung der C(2)-N(2)-Bindung erhöht. Eine Veränderung der sterischen Verhältnisse im Dikation ist nicht zu erwarten, so dass der Anstieg der Aktivierungsenergie auf 19,2 kcal/Mol in FSO_3H auf eine weitere Erhöhung der Bindungsordnung im Dikation zurückgeführt werden kann. Da jedoch die Aktivierungsenergien für das Mono- und Dikation in verschiedenen Lösungsmitteln erhalten wurden, ist ein gewisser Lösungsmittleffekt nicht auszuschliessen. Wir nehmen jedoch an, dass der Anstieg der Aktivierungsenergie um 4,6 kcal/Mol hauptsächlich auf eine Zunahme der π -Bindungsordnung der C(2)-N(2)-Bindung zurückzuführen ist. Früher wurde bereits diskutiert, dass die zweite Protonierung im Pyrazinring die π -Elektronenverteilung im Amidiniumsystem beeinflusst und zu einer Stabilisierung der Grenzstruktur mit exocyclischer Doppelbindung führen muss (vgl. S. 752). In diesem Sinne sind die Ergebnisse der kinetischen Studien als eine Bestätigung der Ansichten über die elektronische Struktur der Kationen zu betrachten⁷).

Den Herren Prof. W. PFLEIDERER (Konstanz) und M. VISCONTINI (Zürich) sind wir für die Überlassung der Substanzen und für wertvolle Diskussionen zu Dank verpflichtet. Die UV.-Messungen bei variabler Temperatur konnten dank dem Entgegenkommen der Firma VARIAN AG., Zürich, ausgeführt werden. Herrn R. WAGNER danken wir für seine Mithilfe bei der Auswertung

⁶) Der Wert für die $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{SO}_2$ -Lösung liegt ebenfalls in diesem Bereich, weist jedoch infolge der starken Temperaturabhängigkeit von $d\omega_\infty$ einen grösseren Fehler auf.

⁷) Vgl. hierzu auch Untersuchungen an Adenosin- und Cytidin-Derivaten [11].

von Messresultaten. Die Arbeit wurde unterstützt durch den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG und die STIFTUNG FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH.

Experimentelles. - Die NMR-Spektren wurden mit einem VARIAN HR-100-(MHz)-Gerät aufgenommen, normale Messtemperatur 27° (vgl. auch [1]). Die kinetischen Messungen wurden mit Hilfe des Messkopfes V-4341 und einer Temperaturkontrolleinheit V-4343 ausgeführt. Zur Temperaturrechnung diente in üblicher Weise die relative chemische Verschiebung der Hydroxyl- und Methylprotonen einer Methanolprobe, wobei zur Extrapolation bei hohen Temperaturen die Resonanzposition des internen Lösungsmittelsignals (CF_3COOH , FSO_3H) herangezogen wurde. Letztere zeigten über den gesamten Temperaturbereich eine lineare Temperaturabhängigkeit der Resonanzposition. Die Spektren wurden nach der Seitenbandenmethode kalibriert. Die chemischen Verschiebungen sind auf $\pm 0,01$ ppm angegeben, diejenigen der NH-Absorptionen auf $\pm 0,03$ ppm. Die Kopplungskonstanten wurden auf $\pm 0,2$ Hz genau bestimmt.

Die UV.-Spektren wurden mit einem CARY-G14-Gerät aufgenommen. Messungen in FSO_3H erfolgten in Glasküvetten.

Für die NMR-Spektren wurde eine Einwaage der Proben in CF_3COOH gelöst, das Spektrum aufgenommen und anschliessend die Säure im Exsikkator über KOH-Linsen im Vakuum entfernt. Die zurückgewonnene Substanz wurde mit FSO_3H versetzt und sofort ausgemessen. Wenn ausreichende Substanzmengen zur Verfügung standen, wurde auch für Messungen in FSO_3H frische Substanz verwendet. Allerdings zeigen Lösungen von Trifluoracetaten in FSO_3H geringe Abweichungen in den chemischen Verschiebungen gegenüber FSO_3H -Lösungen der reinen Pteridine. Die Vinylresonanzen der Pteridintrifluoracetate liegen um 0,2 ppm, die Aminoresonanzen um 0,1 ppm bei tieferem Feld. Methylabsorptionen werden nicht beeinflusst. In Tab. 1 sind unter FSA die δ -Werte der Trifluoracetate aufgeführt. Die Standardkonzentration betrug ca. 0,1M. Tetramethylsilan diente als interner Standard für CF_3COOH und als externer Standard für FSO_3H . FSO_3H -Lösungen von Pteridinen sind nicht über längere Zeit haltbar. Da eine externe Standardisierung gewählt werden musste, zeigen FSO_3H -Lösungen nach 3-5-tägigem Stehen Abweichungen von ca. 2-3 Hz in den Resonanzpositionen.

Die Lösungsmittel CF_3COOH und FSO_3H (FLUKA AG) wurden durch fraktionierte Destillation gereinigt. Letztere wurde im Vakuum (61°/12 Torr) destilliert und sofort in 0,5-ml-Portionen in Ampullen eingeschmolzen; diese blieben bei -20° aufbewahrt über mehrere Monate hinweg verwendungsfähig.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 5. Mitteilung: A. DIEFFENBACHER, R. MONDELLI & W. v. PHILIPSBORN, *Helv.* **49**, 1355 (1966).
- [2] A. ENGELBRECHT, *Angew. Chem.* **77**, 387, 685 (1965).
- [3] W. v. PHILIPSBORN, H. STIERLIN & W. TRABER, *Helv.* **46**, 2592 (1963).
- [4] G. B. BARLIN & T. J. BATTERHAM, *J. chem. Soc. B*, **1967**, 516.
- [5] J. B. MERRY & J. H. GOLDSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 5560 (1966).
- [6] W. PFLEIDERER, E. LIEDEK, R. LOHRMANN & M. RUKWIED, *Chem. Ber.* **93**, 2015 (1960).
- [7] T. YONEMOTO, W. F. REYNOLDS, H. M. HUTTON & T. SCHAEFER, *Canad. J. Chemistry* **43**, 2668 (1965).
- [8] I. D. RAE, *Austr. J. Chemistry* **19**, 409 (1966); I. D. RAE & L. K. DYALL, *ibid.* **19**, 835 (1966).
- [9] H. S. GUTOWSKY, D. W. MCCALL & C. P. SLICHTER, *J. chem. Physics* **21**, 279 (1953); H. S. GUTOWSKY & C. H. HOLM, *ibid.* **25**, 1228 (1956).
- [10] C. W. FRYER, F. CONTI & C. FRANCONI, *Ricerca Scientif.* [2a] **35**, 3 (1965).
- [11] D. M. G. MARTIN & C. B. REESE, *Chem. Commun.* **1967**, 1275.