

Das komplexchemische Verhalten von Pyrimidinabkömmlingen, I

Das komplexchemische Verhalten einfacher Pyrimidinderivate gegenüber Kupferionen

Von

R. Weiß und H. Venner

Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena (Direktor: Prof. Dr. med. H. Knöhl) der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Der Schriftleitung zugegangen am 13. Juli 1959)

Schwermetalle treten normalerweise im lebenden Gewebe nicht als freie Ionen auf, sondern wohl immer im Gewand organischer Komplexverbindungen¹. Dadurch werden nicht nur Ionenwirkungen maskiert, sondern auch bestimmte Metalleigenschaften verstärkt.

Purine und Pyrimidine haben in der Biochemie eine ähnlich wichtige Bedeutung wie Aminosäuren und Kohlenhydrate. Während die Komplexbildung der letzten beiden Gruppen bereits frühzeitig recht gründlich untersucht wurde, trifft das für Purine, besonders aber die Pyrimidine, nicht zu. Aus diesem Grunde wurde das komplexchemische Verhalten von Pyrimidinabkömmlingen in Abhängigkeit vom Zentralatom sowie von Art und Stellung verschiedener komplexbildender Substituenten untersucht.

Im folgenden sei die Wirkung verschiedener Substituenten in 2-, 4- und 6-Stellung am Pyrimidingerüst auf die komplexchemischen Eigenschaften der Grundsubstanz dargelegt.

Schwermetallsalze reagieren mit Pyrimidinderivaten unterschiedlich. Das ist bei der Reaktion mit Kupfersulfat deutlich sichtbar. Man kann bei den Pyrimidinabkömmlingen, die in 5-Stellung unsubstituiert sind, folgende Gruppen unterscheiden:

Es entsteht I. eine blaue Verbindung

II. eine grüne Verbindung

III. eine gelbe Verbindung

oder es wird IV. kein Unterschied zur Kontrollreaktion ohne Pyrimidin beobachtet (vgl. Tab. 1).

Bemerkungen zu Tab. 1: Die Angaben beziehen sich auf Arbeiten in konz. Lösungen bei Anwendung der molaren Verhältnisse:

Pyrimidin: Metall = 1:2 im sauren bzw. 2:1 im alkal. Gebiet.

Die Cu^I-Reaktion im alkal. Medium wurde wie folgt durchgeführt: Das Pyrimidin in *n* NaOH gelöst, wurde mit CuCl versetzt, geschüttelt und abfiltriert. Die Angaben in der letzten Spalte betreffen die Farbe des Filtrats. Ausnahmen bilden die Niederschläge einiger Mercaptopyrimidine, die einwandfreie Pyrimidin-Kupfer-Verbindungen darstellen.

Die aufgeführten blauen Lösungen unterscheiden sich in der Farbtiefe von der Blindprobe.

¹ G. Weitzel, *Angew. Chem.* **68**, 566 [1956]; vgl. auch B. Flaschenträger, E. Lehnartz, *Physiologische Chemie*, S. 205, Springer-Verlag, Heidelberg 1951.

Tab. 1. Reaktionen der untersuchten Pyrimidinderivate mit CuII und CuI.

Pyrimidin	CuII		CuI	
	sauer	alkalisch	sauer	alkalisch
Kontrolle ohne Pyrimidin	blaue Lösung	blauer Nd.	grüne—gelbe Lösg.	schwachblaue Lösg.
Pyrimidin	blaue Blättchen	—	gelber Nd.	—
6-Amino-2,4-dimethyl-pyrimidin	—	—	—	gelbliche Lösg.
4-Hydroxy-pyrimidin	orange-gelber Nd.	pH 9 blaue Lösg.	rotbrauner Nd.	blaue Lösg.
4-Mercapto-pyrimidin	—	gelbe visk. Lösg.	—	gelbe Lösg.
2-Amino-4-hydroxy-pyrimidin	—	—	gelbliche Nadeln	blaue Lösg.
2,4,6-Triamino-pyrimidin	—	—	—	trübe blaugelbe Lösg.
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin	schwachgrüne Lösg.	bläßgrüner Nd.	—	—
4-Amino-2-hydroxy-pyrimidin	—	—	—	tiefblaue Lösg.
2,4-Dihydroxy-pyrimidin	—	—	—	blaue Lösg.
2,4-Dihydroxy-6-methyl-pyrimidin	—	—	—	blaue Lösg.
4-Amino-2-dihydroxy-pyrimidin	—	—	—	blaue Lösg.
2,4,6-Trihydroxy-pyrimidin	grüne Prismen	grüner Nd.	—	blaue Lösg.
2-Mercapto-pyrimidin	+ gelbe Kristalle	+ gelbe Lösg. → Krist.	orange Kristalle gelbe Kristalle	dunkelbr. Nd. gelbe Lösg. → Krist.
4-Hydroxy-2-mercapto-pyrimidin	—	—	—	—
6-Hydroxy-2-mercapto-4-methyl-pyrimidin	gelber Nd.	dunkelolivgr. Lösg.	gelbe Nadelchen	gelbe Lösg.
4-Hydroxy-2-methylmercapto-pyrimidin	blaugrauer Nd. → gelbgrün, beim Trocknen schwarzblau	grünlichblaue Lösg.	gelbe Kristalle	blaue Lösg.
4-Hydroxy-2-mercapto-pyrimidin-disulfid	gelber Nd.	—	—	gelbe Lösg. → Krist.
4,6-Diamino-2-mercapto-pyrimidin	gelber Nd.	gelbr. Nd.	gelbe Nadelchen	rotbr. Nd.
4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin	gelber Nd.	gelbe Lösg. → Gallerte	gelbe Blättchen	gelbe Lösg.
4,6-Dihydroxy-2-mercapto-pyrimidin	braungelber Nd.	brauner Nd. → violette Lösg. dunkelgrün braunschwarz	gelbe Nadelchen	gelbe Lösg.

+ wegen Materialmangel nicht untersucht.

— Verhalten wie Kontrolle ohne Pyrimidin.

Auf Grund des Abwandlungsprinzips versuchten wir Klarheit darüber zu schaffen, welche Substituenten für dieses Verhalten und eine eventuell auftretende Komplexbildung verantwortlich sind.

I.

Pyrimidin gibt mit Kupfersulfat eine dunkelblaue wäßrige Lösung, die der der entsprechenden Pyridinverbindung vergleichbar ist.

Aus der konzentrierten Lösung scheiden sich blaue Blättchen ab. Sie haben die Zusammensetzung $\text{Pym}^* \text{Cu SO}_4 \cdot 3\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$. Etwa $\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ ist davon bei 20° über P_2O_5 ohne Farbänderung abspaltbar. Es ist also vom Kupfervitriol ein komplexgebundenes Wassermolekül durch Pyrimidin ersetzt. Die Stabilität des Komplexes ist gering: $0,1n$ NaOH fällt Kupferhydroxyd aus.

Dieses Verhalten des unsubstituierten Pyrimidins beweist, daß der Ringstickstoff bei der Komplexbildung von Pyrimidinderivaten als koordinatives Haftatom auftreten kann.

Dafür spricht auch die von Lythgoe und Rainer² erhaltene Verbindung mit Kupferrhodanid, $\text{CuPym}_2(\text{SCN})_2$, obgleich zu beachten ist, daß Rhodanidkomplexe Sonderfälle darstellen³.

II.

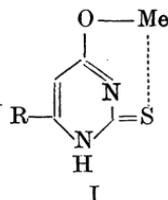
Grüne Kristalle bildet die Barbitursäure bei der Umsetzung mit Kupfer(II)-Ionen. Diese Verbindung wurde bereits 1864 von A. Baeyer⁴ dargestellt. Sie hat infolge des sauren Charakters des Pyrimidins ausgesprochene Salzeigenschaften.

Man muß demzufolge bei Anwesenheit saurer Substituenten mit einer entsprechend polaren Bindungsart rechnen.

III.

Zur dritten Verbindungsklasse gehören alle Pyrimidinderivate, die Sulphydrylgruppen als Substituenten enthalten. 2-Thio-uracil bildet mit Kupfersulfat in wäßriger Lösung einen gelben Niederschlag der Zusammensetzung $\text{Pym Cu} \cdot \text{H}_2\text{O}^5$.

1949 stellte Libermann⁶ für diese Verbindungsklasse die Strukturformel I auf:



* Pym = Pyrimidin.

² B. Lythgoe u. L. S. Rainer, J. chem. Soc. [London] 1951, 2323.

³ R. Weiß, Dissertat. Jena 1957.

⁴ A. Baeyer, Liebigs Ann. Chem. 130, 129 [1864].

⁵ H. L. Wheeler u. L. M. Liddle, Amer. chem. J. 40, 547 [1908].

⁶ D. Libermann, Nature [London] 164, 142 [1949].

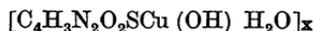
Im alkalischen Gebiet entsteht eine grüne Lösung⁷.

Im sauren Gebiet wird das Ausfällen des Niederschlages verzögert. Die Ausbeute der entstehenden Verbindung ist jedoch viel geringer. Im schwachsauren Gebiet erhält man gelbe Kristalle, die 1½ H₂O mehr als die Verbindung Wheelers enthalten. Unter gleichen Bedingungen bildet das 4.6-Diamino-2-mercapto-pyrimidin eine definierte Substanz der Zusammensetzung [CuPym]₂SO₄ · 3H₂O³. Gelbe Verbindungen mit Kupfersulfat bilden außerdem:

6-Hydroxy-2-mercapto-4-methyl-pyrimidin, 4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin, 4,6-Dihydroxy-2-mercapto-pyrimidin, 4-Mercapto-pyrimidin (6-Mercapto-purin, 6-Hydroxy-2-mercapto-purin, 4,5-Diamino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin, 4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin-sulfaminsäure-(5)).

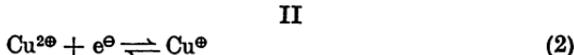
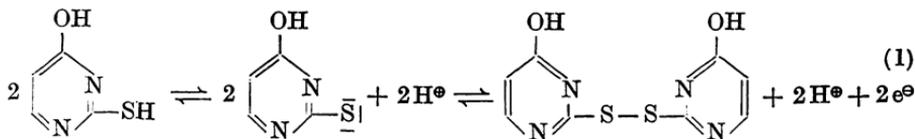
Die Kupferverbindungen der aufgeführten Substanzen konnten trotz größten Bemühens nicht in einheitlicher Form erhalten werden. Die Analysen waren daher ungenau. Generell deuten sie aber bei Pyrimidinen, die OH-Gruppen enthalten, auf die Zusammensetzung CuPym · ½ H₂O.

Im alkalischen Gebiet scheiden sich aus der gelben Lösung des Thio-uracils mit Kupfersulfat (1:1) gelbe Kristalle von folgender Bruttoformel ab:



Die Stoffe sind in *n* HCl und in der Regel auch in *n* NaOH sowie in heißer Natriumcarbonatlösung mit gelber Farbe löslich (Ausnahmen vgl. S. 90). Die Farbe bleibt auch bei Zugabe von Ammoniak erhalten und erst nach Oxydation mit Wasserstoffperoxyd erscheint die Kupfertetramminfarbe. Demnach liegt das Zentralatom im einwertig positiven Zustand vor.

Dieses Verhalten erklärt sich aus dem Vorliegen folgender Gleichgewichte:

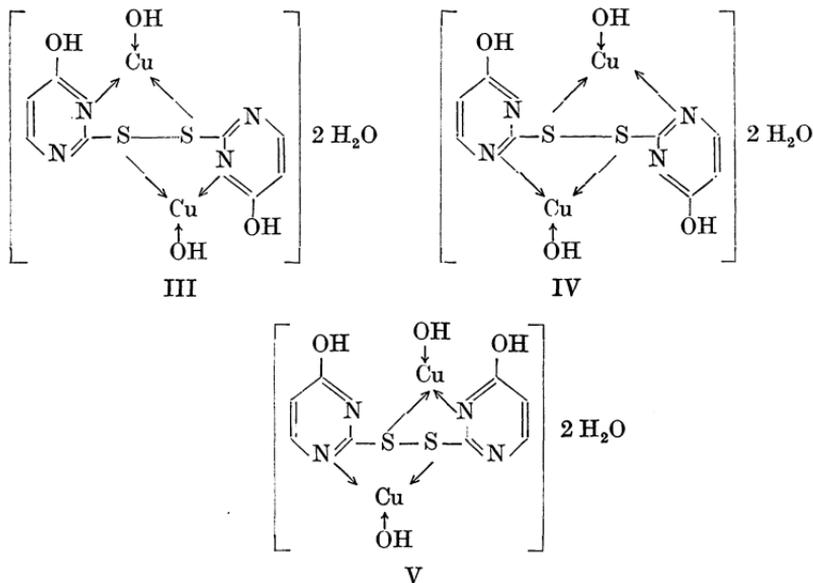


In der Lösung sind demzufolge sowohl 2-Thio-uracil als auch das Disulfid II (Bis-[4-hydroxy-pyrimidyl-(2)]-disulfid) vorhanden. Die Untersuchung der reinen Substanzen, welche auf Grund des Gleichgewichtes (1) möglicherweise vorliegen, zeigt, daß die Ligandenmoleküle sowohl mit Cu^I als auch mit Cu^{II}, die entsprechend Gleichgewicht (2) anwesend sind, reagieren. Die ausgefallenen Substanzen können daher Verbindungen des Thiouracils und auch des Disulfids II sein. Daraus

⁷ L. Rosenthaler, *Pharmac. Acta Helvetiae* **24**, 184 [1949].

erklärt sich, daß im allgemeinen keine einheitlichen Stoffe erhalten werden. Gleichgewicht 1 wird nach rechts verschoben, sobald Protonen abgefangen werden, also im alkalischen Gebiet. Je saurer das Medium ist, um so weniger Disulfid wird sich bilden. II ist im sauren Medium zudem instabil⁸. In diesem Gebiet wird man daher Thiouracil- und im alkalischen Disulfid-Verbindungen erwarten dürfen.

Die im alkalischen Gebiet erhaltene Verbindung bildet orangefarbene Kristalle, die im Wasser leicht löslich sind und alkalisch reagieren (pH 11). Bei der Elektrophorese in 0,01*n* Natronlauge wandert die in Wasser gelöste Substanz nicht. Für die Struktur der Verbindung kommen die Formulierungen III–V in Frage.



Die nebenvalente Haftung des Kupfers an dem Schwefel des ferner liegenden Molekülteils folgt aus dem Verhalten des 4-Hydroxy-2-methylmercapto-pyrimidins, das unter den gleichen Bedingungen eine entsprechende Verbindung bilden müßte, wenn eine nebenvalente Haftung des Kupfers am Schwefel des zunächst liegenden Thiouracils möglich wäre. Das ist jedoch nicht der Fall. Das Studium am Molekül-Modell zeigt, daß infolge der freien Drehbarkeit und des Valenzwinkels des Schwefels 3 Formen möglich sind: Abb. 1 und 2 sowie die unsymmetrische Form, entspr. Formel V.

In diesem Zusammenhang sei auf das auffällige Verhalten der Pyrimidin-Komplexe im alkalischen Medium hingewiesen. Die gelben Kupfer(I)-thiouracil-Verbindungen sind in Natronlauge löslich und stabil.

⁸ W. H. Miller, R. O. Roblin u. E. B. Astwood, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2201 [1945].

Man kann solche Komplex-Lösungen herstellen, indem man Kupfer(I)-chlorid mit Thiouracilen in n NaOH schüttelt und nach kurzem Erwärmen vom Rückstand abfiltriert. Unter diesen Bedingungen liefern 4-Hydroxy-2-methylmercapto-pyrimidin sowie schwefelfreie Pyrimidine schwachblaue Lösungen, die Cu^{II} -Ionen enthalten. Diese Klasse von Pyrimidinen

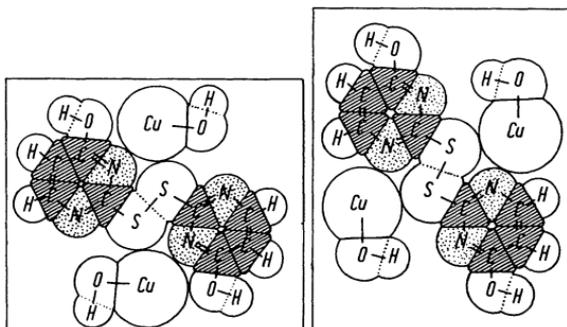
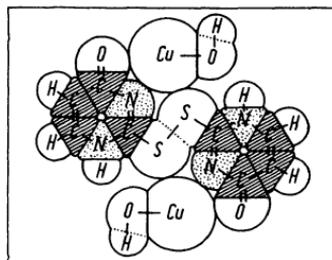


Abb. 1 und 2. Projektionen der Molekülmodelle zweier möglicher Formen des Dihydroxo-[bis-(4-hydroxy-pyrimidyl-(2))-disulfid]-dikupfer(I)-chelates, die infolge der Drehbarkeit der S-S-Bindung auftreten können.

ist offenbar nicht in der Lage, die Cu^{I} -Stufe zu stabilisieren. Die Bildung lösungsbeständiger Cu^{I} -Verbindungen geht in der Regel auf die Entstehung von Durchdringungskomplexen zurück⁹. Entsprechend der Elektronen-Konfiguration des Cu^{I} sind für die Auffüllung der 4 s- und 4 p-Orbitalen 8 Elektronen erforderlich. Diese müssen von den Liganden

Abb. 3. Das projizierte Molekülmodell des Dihydroxo-[bis-(4-hydroxy-pyrimidyl-(2)-disulfid]-dikupfer(I)-Komplexes in der chinonanalogen Grenzform.

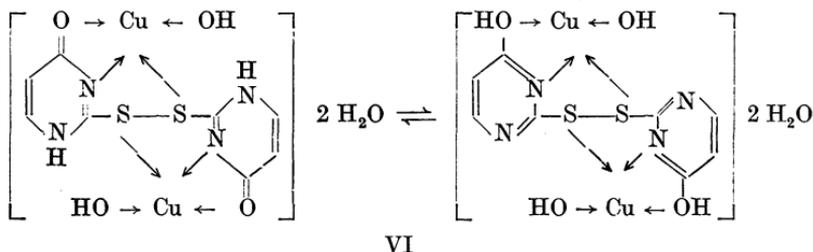


zur Verfügung gestellt werden. Schwefelfreie Pyrimidine sind offensichtlich dazu nicht in der Lage. Es entsteht ein instabiler Komplex, der sofort in eine Cu^{II} -Verbindung übergeht.

Nimmt man bei den stabilen Cu^{I} -Komplexen das Vorliegen von Durchdringungskomplexen an, so ist entsprechend Abb. 3 die Möglichkeit gegeben, daß beim Eindringen der Elektronenbahnen des Zentralatoms in die des Ringstickstoffs bzw. umgekehrt der Sauerstoff in 4-Stellung als

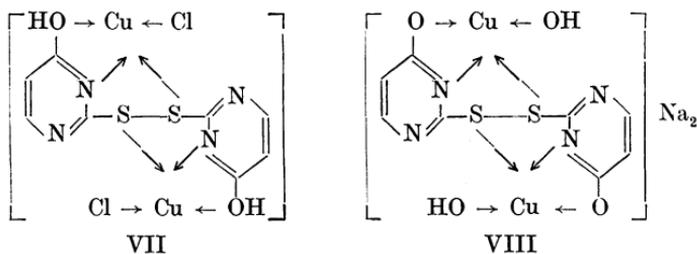
⁹ Fr. Hein, Chem. Koordinationslehre, S. 265, S. Hirzel-Verlag, Leipzig 1950.

weitere Haftstelle und somit eventuell als Elektronendonator auftreten kann. Auf Grund dieser Tatsache scheint uns Formulierung VI für die Disulfid-Komplexe zutreffend zu sein, da hier die Bereitstellung der erforderlichen Elektronen eventuell eher gewährleistet ist.



Es wurde nun untersucht, ob man, vom Disulfid II ausgehend, zu der gleichen Verbindung gelangen kann.

Bei der Umsetzung von II mit Cu(I)-chlorid entstehen dunkelgelbe körnige Kristalle. Entsprechend den Ausgangsstoffen, den Analyseergebnissen, den Eigenschaften der Substanz und dem Molekülmodell dürfte Struktur VII zutreffen. Die Substanz ist in Wasser nahezu unlöslich. Der wäßrige Extrakt enthält Spuren von Chlorionen. Bei der Papierelektrophorese in 0,1*n*HCl wandert ein geringer Teil des Komplexes zur Kathode, während die Hauptmenge am Start verbleibt. Das spricht dafür, daß in wäßriger Lösung Chlor in geringem Maße ausgetauscht werden kann. Die Umsetzung von VII mit Natriumhydroxyd führt zu Verbindung VIII, die sechseckige orangefarbene, in Wasser und Methanol leicht lösliche Blättchen bildet. Die Lösung reagiert alkalisch (p_H 9). Bei der Papierelektrophorese in 0,1*n*NaOH wandern Pyrimidin und Kupfer gemeinsam zur Anode. Die gleiche Substanz entsteht auch, wenn man II in *n* NaOH gelöst, mit festem Kupfer-(I)-chlorid schüttelt, kurz erhitzt und abfiltriert.



Thiouracil reagiert mit Kupfer(I)-chlorid im sauren Medium unter Bildung haarfeiner gelber Nadelchen. Der wäßrige Extrakt der in Wasser fast unlöslichen Verbindung reagiert sauer (p_H 4) und enthält Chlorionen. Trotz mehrtägiger Extraktion mit Wasser ist es nicht gelungen, die Substanz H^+ und Cl^- -frei zu erhalten. Bei der Elektrophorese in

$0,1n$ HCl wurde bei der in n HCl gelösten Verbindung keine Wanderung beobachtet. Wie bereits betont, bildet 4-Hydroxy-2-methylmercaptopyrimidin keinen entsprechenden Kupfer(I)-Komplex. Das deutet dahin, daß die Haftung des Zentral-Atoms beim Thiouracil-Komplex an jenen Stellen erfolgt, die hier blockiert sind, d. h. koordinative Bindung am Schwefel und Stickstoff. Das Studium des Molekülmodells zeigt, daß die Bindungsart, wie sie Libermann⁶ angibt, aus räumlichen Gründen nicht zutreffen kann (vgl. Abb. 4), dagegen eventuell die Formeln IX und X denkbar sind.

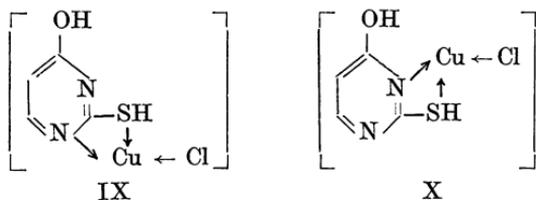
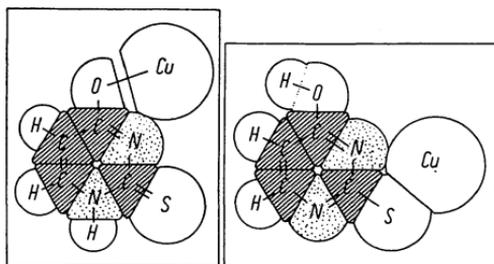


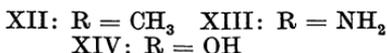
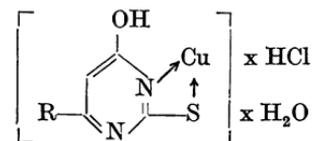
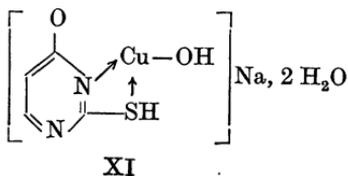
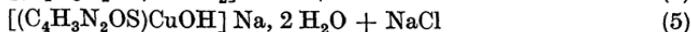
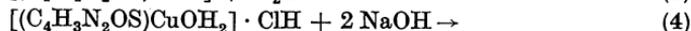
Abb. 4. Projektion des Molekülmodells vom 2-Thio-uracil-kupfer(I)-chelate entsprechend der Libermannschen⁶ Formulierung.

Abb. 5. Projiziertes Molekülmodell des 2-Thio-uracil-kupfer(I)-chelates mit S · Cu · N-Bindung.



Die Abb. 5 entsprechende Struktur ist für die aus Kupfersulfat und Thiouracilen erhaltenen Verbindungen sowie für alle Komplexe mit hauptvalent gebundenem Zentralatom anzunehmen. Die außerordentliche Stabilität dieser Substanzen gegenüber konzentrierter Salzsäure läßt ebenfalls auf die Bildung von Durchdringungskomplexen schließen.

Bei Umsetzung von X mit Hydroxyl-Ionen entsteht ein Hydroxokomplex, offenbar nach intermediärer Bildung eines Aquokomplexes, entsprechend folgendem Reaktionsschema:



Andere Thiopyrimidin-Verbindungen reagieren mit Cu(I)-chlorid in der gleichen Weise:

so das 6-Hydroxy-2-mercapto-4-methyl-pyrimidin
 4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin
 4.6-Dihydroxy-2-mercapto-pyrimidin
 4.5-Diamino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin

sowie die 4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin-sulfaminsäure-(5).

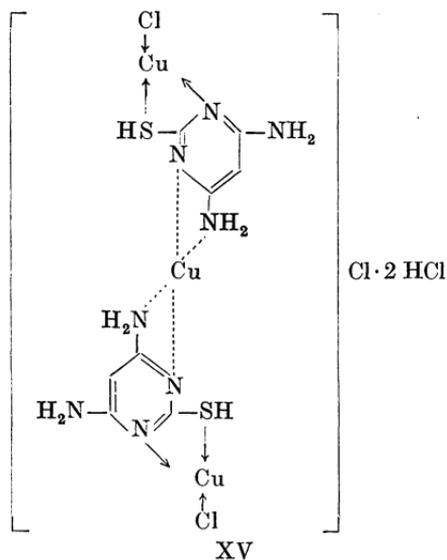
Gelbe bzw. gelbbraune Cu^I-Verbindungen bilden auch 2- und 4-Mercapto-pyrimidin.

Die Kristall-Salzsäure ist bei den Komplexen der verschieden substituierten Pyrimidin-Derivate verschieden gebunden. Sie läßt sich bei den meisten Komplexen durch Extraktion mit Wasser oder auch im Vakuum bei 140° über Kaliumhydroxyd entfernen. Dabei geht meistens die Kristall-Struktur der Verbindungen verloren.

Das 4.6-Diamino-2-mercapto-pyrimidin bildet mit Kupfer(I)-chlorid ebenfalls eine gelbe Verbindung. Die Analyse zeigt jedoch, daß die Zusammensetzung eine andere ist, als die der bisher behandelten Substanzen:



Der Komplex wandert bei der Elektrophorese in 0,1*n*HCl zur Kathode. Etwa 2 HCl lassen sich durch Extraktion mit Wasser entfernen. Dabei zerfallen die Kristalle und es hinterbleibt eine amorphe Substanz.



Offenbar geben die Amino-gruppen Anlaß zur Bildung eines Mehrkernkomplexes etwa nach Formel XV.

Dafür spricht das bemerkenswerte Verhalten des 2.4.6-Triamino-pyrimidins, das gleichfalls mehrere Aminogruppen enthält, gegenüber Cu^I-Ionen. Es ist das einzige von uns untersuchte schwefelfreie Pyrimidinderivat, das mit Kupfer(I)-chlorid im sauren Medium eine Verbindung bildet.

Bei der Bildung von löslichen Kupfer(I)-Komplex-Verbindungen im alkalischen Gebiet spielt die Anwesenheit von Hydroxylgruppen eine entscheidende Rolle. Auch in dieser Beziehung bildet das 4.6-

Diamino-2-mercapto-pyrimidin eine Ausnahme. Im alkalischen Medium entsteht ein rotbrauner Niederschlag. Genauso verhalten sich das 4.5.6-Triamino-2-mercapto-pyrimidin, 2- und 4-Mercapto-pyrimidin.

IV.

Zu der vierten Gruppe gehören alle übrigen Pyrimidin-Derivate (Tab. 1). Aus ihren Lösungen scheiden sich blaue amorphe Niederschläge ab, wenn man Kupfersulfat im p_H -Bereich 6—9 zugibt. Diese Niederschläge sind äußerlich vom Kupferhydroxyd nicht zu unterscheiden. Das besagt jedoch nicht, daß Komplexbildung ausgeschlossen ist. Es gibt im Gegenteil gewisse Hinweise, daß auch diese Pyrimidin-Abkömmlinge zu koordinativer Betätigung fähig sind. Mit Silbernitrat bilden z. B. alle Pyrimidine, welche zwei Hydroxylgruppen enthalten, sowie das 4-Hydroxy-pyrimidin farblose Lösungen im alkalischen Gebiet.

Auch mit Kupfersulfat kann man bei Anwendung eines Überschusses von Pyrimidin in stark verdünnten Lösungen von Uracil, Thymin oder Cytosin eine blaue Färbung im alkalischen Gebiet beobachten. Nach einigen Minuten scheidet sich aus diesen Lösungen ein blauer Niederschlag ab. Bisher konnten jedoch keine definierten Verbindungen gefaßt werden.

Überblickt man die komplexchemischen Eigenschaften der Pyrimidinderivate, so stellt man fest, daß sich die schwefelhaltigen Basen durch Bildung besonders stabiler Komplexe auszeichnen.

Schwefelhaltige Pyrimidin- oder Purin-Basen spielen im natürlichen Stoffwechselgeschehen nach den bisherigen Kenntnissen keine Rolle, wohl aber als Heilmittel: So z. B. das Thiouracil wegen seiner antithyroiden Wirksamkeit⁸. Infolge der oben angeführten Redox-Reaktionen verhindert es die Oxydation von $2J^{\ominus}$ zu J_2 . Außerdem wird es — offenbar wegen seiner komplexbildenden Eigenschaften — gegen Cupraemie verabfolgt¹⁰. Das 6-Mercapto-purin wurde neuerdings wegen seiner Antitumor-Wirksamkeit eingesetzt¹¹.

Die vorliegenden Ergebnisse geben Antwort auf zwei naheliegende Fragen:

1. Weshalb kommen schwefelhaltige Purin- bzw. Pyrimidin-Derivate im Organismus nicht vor? Und
2. was geschieht mit ihnen, wenn man sie dem Organismus künstlich zuführt?

Die schwefelhaltigen Basen werden unter geeigneten Bedingungen Disulfid-Brücken oder bei Anwesenheit von Schwermetallen stabile Komplex-Verbindungen bilden. Beide Reaktionen stören den normalen bzw. pathologischen Stoffwechselablauf.

Herrn Prof. Dr. Dr. Fr. Hein möchten wir für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse sowie seine wertvollen Ratschläge vielmals danken.

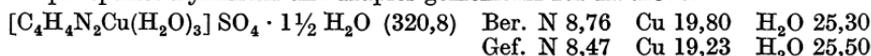
¹⁰ J. Leloup, Bull. Soc. Chim. biol. **29**, 582 [1947].

¹¹ B. Elion, E. Burgi u. G. H. Hitchings, J. Amer. chem. Soc. **74**, 411 [1952]; G. E. Hitchings und Mitarbeiter, Cancer Res. **13**, 593 [1953].

Beschreibung der Versuche

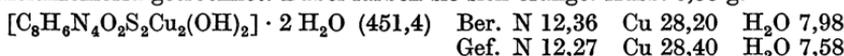
1. Triaquo-pyrimidinkupfer(II)-sulfat: Löst man 0,8 g Pyrimidin¹² in 10 ml *m* Kupfersulfat, so kann man nach einigen Stunden die abgeschiedenen blauen Blättchen absaugen; mit wenig Wasser und Aceton gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet, beträgt die Ausb. 1,2 g.

Von der in Wasser gelösten Substanz wandern bei der Elektrophorese in Phosphatpuffer Pyrimidin und Kupfer gemeinsam zur Kathode.

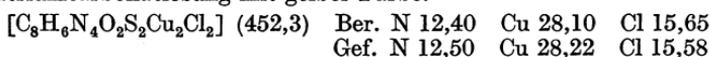


7% des Wassers sind unter 100° ohne Farbänderung entfernbar.

2. Dihydroxo-[bis-(4-hydroxy-pyrimidyl-(2))-disulfid]-dikupfer(I) (VI): 1,28 g 2-Thio-uracil⁵, gelöst in 15 ml *n* NaOH, werden mit 2 ml *m* Kupfersulfat versetzt und 1 Tag stehengelassen. Die abgeschiedenen gelben Prismen werden abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser, dann mit Aceton gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Dabei färben sie sich orange. Ausb. 0,55 g.

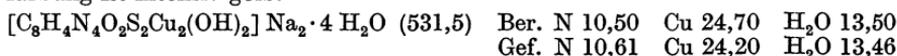


3. Dichloro-[bis-(4-hydroxy-pyrimidyl-(2))-disulfid]-dikupfer(I) (VII): Die filtrierte Lösung von 2,6 g des Dinatriumsalzes vom Bis-[4-hydroxy-pyrimidyl-(2)]-disulfid⁸ in 100 ml Wasser wird mit 2 g Kupfer(I)-chlorid in konz. Salzsäure versetzt. Der entstehende gelbe krist. Niederschlag wird isoliert wie bei 1. beschrieben. Ausb. 2 g, löslich in 0,1*n* NaOH und in siedender Natriumcarbonatlösung mit gelber Farbe.

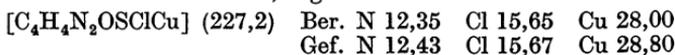


4. {Dihydroxo-[bis-(4-hydroxy-pyrimidyl-(2))-disulfid]-dikupfer(I)} Na₂ (VIII): Die filtrierte Lösung von 0,45 g (VII) in einer konz. Lösung von 0,3 g Na₂CO₃ · H₂O wird 1 Tag im Kühlschrank aufbewahrt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen und im Vak. über Calciumchlorid getrocknet. Ausb. 0,15 g.

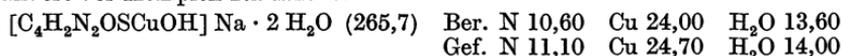
Beim Zutropfen von *n* HCl zu der wässr. Lösung scheidet sich ein gelber Niederschlag ab. Dabei wird keine CO₂-Entwicklung beobachtet. Die Flammenfärbung ist intensiv gelb.



5. Chloro-[4-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin]-kupfer(I) (X): 1,3 g 2-Thio-uracil⁵ werden in 150 ml siedendem Wasser gelöst, und mit 40 ml *m* CuCl in konz. Salzsäure versetzt. Es scheiden sich mikroskopisch kleine gelbe Sternchen ab. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und Methanol und trocknet über Calciumchlorid wie üblich. Ausb. 2,02 g.



6. [Hydroxo-(4-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin)-kupfer(I)]Na (XI): Die Lösung von 0,45 g X in 3 ml Wasser, das 0,3 g Na₂CO₃ · H₂O enthält, wird wie bei der Darstellung von VIII aufgearbeitet. Ausb. 0,25 g gelber zu Sternchen vereiniger Prismen, die in Wasser und Methanol leicht löslich sind. Die wässr. Lösung reagiert alkalisch (*p*_H 9). Beim Zutropfen von *n* HCl entsteht ein gelber Niederschlag. Dabei wird keine CO₂-Entwicklung beobachtet. Beim Glühen in der Bunsenflamme erscheint intensiv gelbe Flammenfärbung. Bei der Papierelektrophorese in 0,1*n* NaOH wandert der Komplex zur Anode.



¹² Dargestellt n. M. P. V. Boarland, J. chem. Soc. [London] 1952, 4691.

7. [6-Hydroxy-2-mercapto-4-methyl-pyrimidin]-kupfer(I)-hydrochlorid (XII): 0,7 g 6-Methyl-2-thio-uracil¹³ werden in 75 ml heißer konz. Salzsäure, die mit 275 ml Wasser verdünnt ist, gelöst, filtriert und mit 30 ml Kupfer(I)-chlorid-Lösung (in konz. Salzsäure) versetzt. Innerhalb von wenigen Sekunden kristallisieren gelbe Nadelchen aus. Sie werden nach dem Erkalten abgesaugt, mit Methanol gewaschen und im Vak. über Calciumchlorid getrocknet. Ausb. 1,1 g. Unlöslich in Wasser, löslich in Natriumcarbonatlösung mit gelber Farbe. Bei der Elektrophorese in 0,1*n* HCl wandert die *n* HCl gelöste Substanz nicht. Der wäbr. Extrakt der Verbindung reagiert stark sauer (*p*H 1) und enthält Chlor-Ionen. Der verbleibende Rückstand hat die Zusammensetzung PymCu.

[C₅H₅N₂OSCu] HCl · ½ H₂O (250,2) Ber. N 11,20 Cu 25,30 H₂O 3,59
Gef. N 11,20 Cu 25,30 H₂O 3,61

8. [4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin]-kupfer(I)-hydrochlorid (XIII): Versetzt man die filtrierte Lösung von 0,4 g 4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin¹⁴ in 200 ml verd. Salzsäure (1:3) mit 10 ml *m* Kupfer(I)-chlorid, so wird sie goldgelb und nach einigen Minuten scheiden sich gelbe Nadelchen ab. Sie werden wie XII isoliert. Ausb. 0,415 g. Aus der im Wasser unlöslichen Substanz lassen sich H⁺ und Cl⁻-Ionen auswaschen, wobei die Kristallstruktur verlorenght. Der wasserstoffionenfreie Rückstand enthält kein Chlor mehr.

[C₄H₄N₃OSCu] · 2 HCl · 3½ H₂O (341,7) Ber. N 12,30 Cu 18,60 H₂O 18,48
Gef. N 12,56 Cu 18,38 H₂O 18,36

9. Aquo-[4.6-dihydroxy-2-mercapto-pyrimidin]-kupfer(I) (XIV): Die filtrierte Lösung von 0,7 g 2-Thio-barbitursäure¹⁵ in 150 ml Wasser wird mit 20 ml *m* Kupfer(I)-chlorid versetzt. Aus der klaren grünen Lösung scheiden sich gelbe Kristalle ab. Sie werden wie VI isoliert. Ausb. 0,89 g.

Die gelben Nadelchen dissoziieren in *n* HCl teilweise. Bei der Papierelektrophorese in 0,1*n* HCl bewegt sich die Hauptmenge am Start, ein Teil des Kupfers wandert zur Kathode, die entsprechende Menge Barbitursäure zur Anode.

[C₄H₃N₂O₂SCuH₂O] H₂O (242,7) Ber. N 11,50 Cu 26,20 H₂O 14,90
Gef. N 11,49 Cu 27,00 H₂O 14,58

10. {Dichloro-[bis-(4.6-diamino-2-mercapto-pyrimidin)-kupfer(I)]-dikupfer(I)}-chlorid-dihydrochlorid (XV): 0,75 g 4.6-Diamino-2-mercapto-pyrimidin¹⁴ in 50 ml konz. Salzsäure und 150 ml Wasser werden mit 20 ml *m* CuCl versetzt. Aus der dunkelolivgrünen Lösung scheiden sich dunkelgelbe Plättchen von charakteristischer Form ab. Sie werden abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 1,45 g.

[C₈H₁₂N₈S₂Cu₂Cl₂] Cl · 2 HCl (654,3) Ber. N 17,15 Cu 29,10 Cl 27,20
Gef. N 17,28 Cu 28,90 Cl (26,68)

11. [2.4.6-Triamino-pyrimidin]-kupfer(I)-chlorid-hydrochlorid: Die filtrierte Lösung von 0,625 g 2.4.6-Triamino-pyrimidin¹⁶ in 10 ml Wasser wird mit 5 ml *n* CuCl versetzt. Es scheiden sich undurchsichtige blaßgelbe Prismen ab. Sie werden mit wenig Wasser und Methanol gewaschen. Ausb. 0,26 g.

Die Substanz ist in Natriumcarbonatlösung unlöslich.

[C₄H₇N₃Cu] Cl · HCl (260,6) Ber. N 26,82 Cu 24,40 Cl 27,16
Gef. N 26,61 Cu 24,57 Cl (26,61)

Die Papierelektrophorese der Komplexe: Als Elektrophoresezelle diente eine von R. Nüske angegebene Apparatur¹⁷. Die Wahl der Lösungsmittel

¹³ Freundlicherweise vom VEB Heyden, Radebeul, zur Verfügung gestellt.

¹⁴ Darst. nach W. Traube, Liebigs Ann. Chem. **331**, 64 [1904].

¹⁵ Käuf. Prod. von Dr. Th. Schuchardt, München.

¹⁶ Dargestellt n. W. Traube, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 4545 [1904].

¹⁷ R. Nüske, G. Hösel, H. Venner u. H. Zinner, Biochem. Z. **329**, 346 [1957]. Für die Überlassung der Apparatur danken wir Herrn Dr. Nüske.

wurde im allgemeinen entsprechend den Entstehungsbedingungen der zu untersuchenden Substanz getroffen.

In der Mitte des Papierstreifens (WF 15) trug man die Lösung des Metallkomplexes auf und zur Kontrolle beiderseitig im Abstand von je 3 cm die Lösungen beider Ausgangssubstanzen.

Der Streifen wurde durch Besprühen mit der Elektrolytlösung durchfeuchtet und im alkalischen Medium 4 Stdn, in saurem Medium 6 Stdn, bei 220 V belassen. Danach wurde der Streifen getrocknet, die Liganden über der „Purinlampe“ identifiziert und zum Nachweis des Kupfers(I) mit Kaliumcyanoferrat(III)-Lösung besprüht.

Zusammenfassung

Das Komplexbildungsvermögen einfacher Pyrimidinderivate mit Kupfer wird untersucht. Als komplexaktive Substituenten werden Sulfhydrylgruppen festgestellt. Im alkalischen Medium bilden Kupfer(II)-Ionen Pyrimidindisulfid-kupfer(I)-Komplexe. Die Verbindungen werden isoliert und die Struktur der Komplexverbindungen ermittelt.

Summary

The complex forming capacity of simple pyrimidine derivatives with copper has been investigated. Sulphydryl groups proved to be active as complexing substituents. In alkaline medium, copper(II)-ions form pyrimidine disulphide-copper(I)-complexes. These compounds have been isolated and their structure elucidated.

Dr. R. Weiß, Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Jena, Beutenbergstraße 11.
