

## 133. Über Pterinchemie

6. Mitteilung<sup>1)</sup>Ein in 9,10-Stellung (*ortho*)-dihydriertes Pterin:  
9,10-Dihydropterin-8-carbonsäureamid

von M. Viscontini, L. Merlini und W. von Philipsborn

(10. IV. 63)

In der 3. Mitteilung<sup>2)</sup> haben wir die Synthese des Amids einer Dihydropterin-8-carbonsäure beschrieben. Auf Grund seines UV.-Spektrums und in Anlehnung an schon bekannte *para*-dihydrierte heterocyclische Verbindungen haben wir für dieses Produkt die Struktur eines *para*-dihydrierten Pterins II vorgeschlagen. Im Rahmen von Versuchen, die wir im Zusammenhang mit den Sepiapterin- und Drosopterin-Strukturen fortsetzen, wurde nun das Protonenresonanz-Spektrum dieses Amids aufgenommen.

Das Spektrum der Substanz zeigt in Trifluoressigsäure ein scharfes Singulett bei 4,80 ppm und eine breite Absorption mit zwei Zentren bei 7,85 und 8,50 ppm (Fig. 1). Zum Vergleich kann das Spektrum des Pterins I im gleichen Lösungsmittel

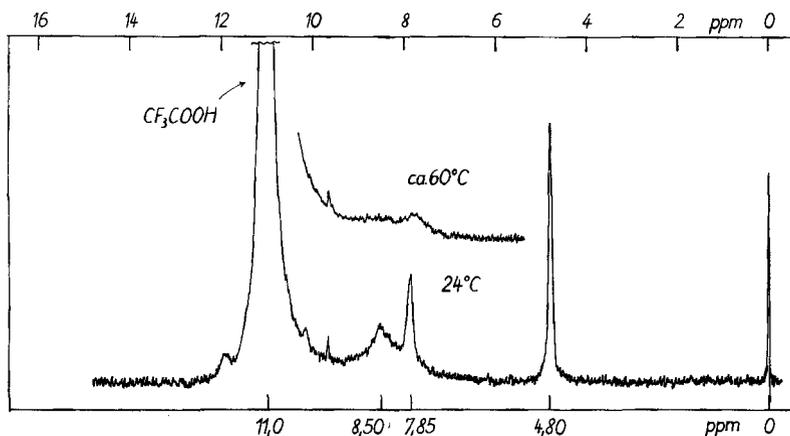


Fig. 1. NMR-Spektrum von 9,10-Dihydropterin-8-carbonsäureamid (IV) in  $\text{CF}_3\text{COOH}$

(Fig. 2) herangezogen werden. Hier muss das Singulett bei 9,12 ppm den beiden Vinylprotonen an C-8 und C-9 und die breite, temperaturabhängige Absorption mit Zentrum bei 8,85 ppm solchen Protonen zugeordnet werden, welche an Stickstoff gebunden sind. Auch das Spektrum des hydrierten Pterinamids zeigt bei ca. 60° eine Verschmelzung der beiden Absorptionen bei 7,85 und 8,50 ppm zu einem breiten Signal. Diese beiden Signale müssen daher von  $\text{NH}_2$ - bzw.  $\text{NH}$ -Gruppen herrühren, deren Protonen bei erhöhter Temperatur einem raschen Austausch unterliegen.

<sup>1)</sup> 5. Mitteilung: M. VISCONTINI & M. PIRAUX, *Helv.* 45, 1000 (1962).

<sup>2)</sup> H. S. FORREST, C. VAN BAALLEN, M. VISCONTINI & M. PIRAUX, *Helv.* 43, 1005 (1960).

Vinylprotonen-Absorptionen wurden bei nicht-hydrierten Pteridinen im Bereich von 8,75–9,35 ppm gefunden<sup>3)</sup>. Für hydrierte Pteridine kann man Verschiebungen dieser Signale bis zu 1 ppm nach höheren Feldstärken (kleineren ppm-Werten) erwarten. Das Fehlen einer solchen Absorption in dem Spektrum des hier vorliegenden hydrierten Pterinamids schliesst daher die Formel II und ebenso eine Struktur III aus.

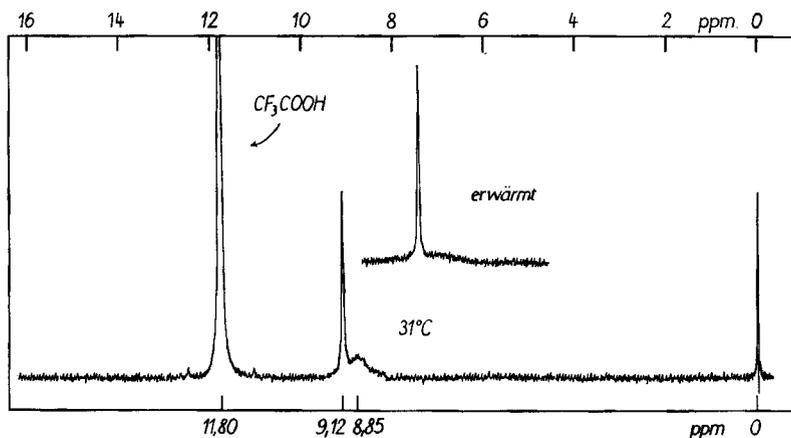
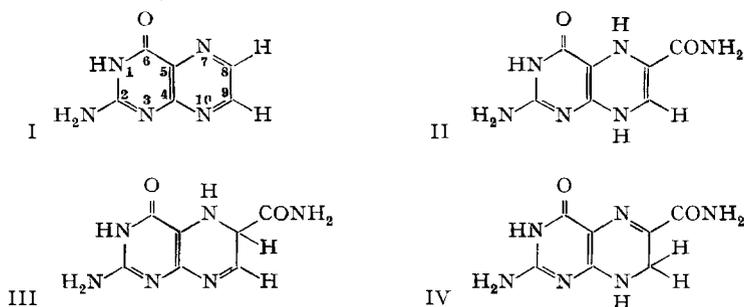


Fig. 2: NMR.-Spektrum von 2-Amino-6-hydroxy-pteridin (Pterin) (I) in  $\text{CF}_3\text{COOH}$



Andererseits muss das Singulett bei 4,80 ppm (Fig. 1) einer Methylengruppe zugeordnet werden. In dem Spektrum in konzentrierter Schwefelsäure findet man das entsprechende Signal bei 5,0 ppm. In diesem Lösungsmittel zeigt 7,8,9,10-Tetrahydropterin<sup>4)</sup> die Absorption der vier Methylenprotonen bei 4,15 ppm. Die deutliche Verschiebung des Methylen-Signals in dem Spektrum des Amids ist auf die Anwesenheit der 7,8-Doppelbindung zurückzuführen<sup>5)</sup>, denn 8-Methyl-9,10-di-

<sup>3)</sup> W. VON PHILIPSBORN, H. STIERLIN & W. TRABER, III. Intern. Pteridin-Symposium, Stuttgart 1962, im Druck.

<sup>4)</sup> Das Spektrum dieser Substanz wurde in unserem Laboratorium von Herrn A. BOBST aufgenommen. Hierüber wird später in dieser Zeitschrift berichtet werden.

<sup>5)</sup> Vgl. hierzu: L. M. JACKMAN, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, London 1959, S. 59.

hydropterin<sup>6)</sup> zeigt in Trifluoressigsäure eine Singulett-Absorption bei 5,10 ppm für die Methylengruppe.

Unter der Annahme, dass das Amid in Trifluoressigsäure in der monoprotonierten Amidiniumform vorliegt<sup>7) 8)</sup>, folgt aus diesen Befunden, dass die Verbindung nicht *para*- sondern *ortho*-dihydriert ist und die Struktur eines 9,10-Dihydropterin-8-carbonsäureamids (IV) besitzen muss.

Eine entsprechende 9,10-Dihydro-Struktur wurde von FORREST & NAWA<sup>8)</sup> für Iosepiapterin auf Grund seines Protonenresonanz-Spektrums abgeleitet. In dem Spektrum der Verbindung, deren Strukturzuordnung vor allem auf einer Analyse der NH-Absorptionen beruht, findet sich auch ein Signal bei 4,5 ppm (in Dimethylsulfoxid), welches nach den Autoren einer Methylengruppe in Stellung 9 zugeordnet werden kann.

Diese Ergebnisse haben wichtige Folgen für die Struktur natürlicher, hydrierter Pterine. Wir selbst haben oft vermutet, dass *beständige* dihydrierte Pterine *para*-hydriert sein müssten. Es scheint, dass diese Annahme zu verallgemeinert war. Im Falle des Amids IV ist die Konjugation zwischen dem Pyrimidin-Ring und der Carboxylamid-Gruppe in Stellung 8 durch die 7,8-Doppelbindung offenbar so stark, dass eine thermodynamisch beständige Struktur resultiert. Dieses steht im Gegensatz zum Fall des DPNH, wo die thermodynamisch beständige Struktur *para*-dihydriert ist.

Wir beabsichtigen, diese Probleme in vollem Umfang in einer späteren Veröffentlichung wieder aufzugreifen. Eine erste Mitteilung über Protonenresonanzspektren von Pterinen befindet sich schon im Druck<sup>8)</sup>.

Wir danken Frl. Dr. R. MONDELLI für die Aufnahme der NMR.-Spektren und dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die gewährte Unterstützung bestens.

Alle Spektren wurden mit einem VARIAN A-60 (MHz) Kernresonanz-Spektrographen aufgenommen. Die Konzentration der Lösungen betrug 5–10%. Als interner Standard wurden für die Spektren in Trifluoressigsäure Tetramethylsilan und für diejenigen in konzentrierter Schwefelsäure eine verdünnte Lösung von Tetramethylsilan in Tetrachlorkohlenstoff in einem separaten Messröhrchen verwendet.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Protonenresonanz-Spektren zeigen, dass ein früher von uns als *para*-Dihydroverbindung (II) aufgefasstes Pterinamid in Wirklichkeit die Struktur eines 9,10-(*ortho*)-Dihydropterin-8-carbonsäureamids (IV) besitzt.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität

<sup>6)</sup> Herrn Dozent Dr. W. PFLEIDERER sind wir für die Überlassung dieser Substanz sehr zu Dank verpflichtet. Über die NMR.-Spektren einer Reihe weiterer hydrierter Pteridine wird gesondert berichtet: W. PFLEIDERER & W. VON PHILIPSBORN, in Vorbereitung.

<sup>7)</sup> Die Möglichkeit, dass im Falle der Struktur II eine zusätzliche Protonisierung am C-Atom 9 des Enaminsystems erfolgt, kann ausgeschlossen werden. Die vorliegende Substanz zeigt auch in ihrem NMR.-Spektrum in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO ein Singulett bei 4,15 ppm, welches der Methylengruppe in Stellung 9 zukommt. Ferner weist das UV.-Spektrum des Amids in CF<sub>3</sub>COOH gegenüber demjenigen in wässriger Lösung bei pH 2 nur eine geringfügige Verschiebung der *Maxima* auf.

<sup>8)</sup> H. S. FORREST & S. NAWA, *Nature* 196, 372 (1962).