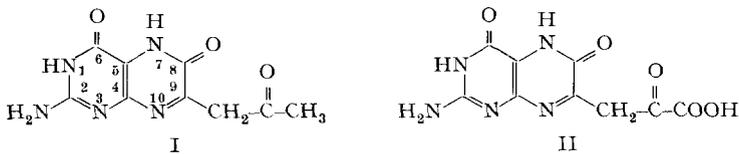


## 291. Über Protonenresonanz-Spektren von Pteridinen III<sup>1)</sup>. Zur Struktur von 9-Acetyl-xanthopterin und Erythropterin

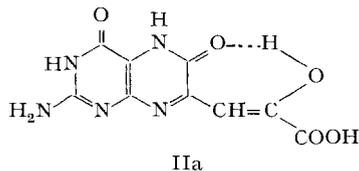
von W. von Philipsborn, H. Stierlin und W. Traber

(13. IX. 63)

Die Strukturen des von TSCHESCHE & KORTE erstmals beschriebenen<sup>2)</sup> orangefarbenen 9-Acetyl-xanthopterin (I) und des roten Schmetterlingspigments Erythropterin<sup>3)</sup>, welches von PFLEIDERER als Xanthopteryl-(9)-brenztraubensäure (II) erkannt wurde, sind infolge Tautomeriemöglichkeiten noch nicht eindeutig festgelegt.



Auf Grund eines Vergleiches der UV.-Spektren von I und II mit demjenigen von 9-Methylxanthopterin (Fig. 1) muss angenommen werden, dass in beiden Verbindungen eine grundlegende, aber gleichartige Veränderung des Xanthopterin-Chromophors vorliegt. Für Erythropterin wurde deshalb von PFLEIDERER<sup>3)</sup> die tautomere Enolstruktur IIa vorgezogen, welche durch Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert sein müsste<sup>4)</sup>. Wir haben nun die Frage der Struktur von I und II im Rahmen einer systematischen Untersuchung der NMR.-Spektren von Pteridinen geklärt.



Das 60-MHz-NMR.-Spektrum von I in Trifluoressigsäure (s. Fig. 2) zeigt zwei scharfe Singulett-Absorptionen bei 2,55 ppm (3 H) und 6,79 ppm (1 H), welche einer Methylgruppe und einem Vinylproton zugeordnet werden müssen. Ein Signal einer Methylengruppe entsprechend Struktur I ist nicht nachweisbar. In  $\text{CF}_3\text{COOD}$  wird nur das Methylsingulett beobachtet, d. h. das Vinylproton erleidet raschen Deuteriumaustausch<sup>5)</sup>. 9-Acetyl-xanthopterin-monoacetat<sup>6)</sup> zeigt in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  eine ent-

<sup>1)</sup> a) I. Mitteilung: W. von PHILIPSBORN, H. STIERLIN & W. TRABER, III. Internat. Pteridin-Symposium, Stuttgart 1962, im Druck; b) II. Mitteilung: M. VISCONTINI, L. MERLINI & W. von PHILIPSBORN, *Helv.* **46**, 1181 (1963).

<sup>2)</sup> R. TSCHESCHE & F. KORTE, *Chem. Ber.* **84**, 78 (1951).

<sup>3)</sup> Bezgl. Literaturübersicht und Struktur vgl. W. PFLEIDERER, *Chem. Ber.* **95**, 2195 (1962).

<sup>4)</sup> Auch eine Chelierung des enolischen Protons mit N-10 wäre denkbar.

<sup>5)</sup> Siehe folgende, IV. Mitteilung, *Helv.* **46**, 2597 (1963).

<sup>6)</sup> Das in der Literatur beschriebene Diacetat von I erwies sich auf Grund des NMR.-Spektrums als ein Monoacetat, welches wechselnde Mengen von Essigsäure enthält.

sprechende Vinylabsorption bei 6,75 ppm und je ein Singulett bei 2,52 und 2,57 ppm für die Acetyl- und Methyl-Gruppe. Das Spektrum von I in Dimethylsulfoxid- $d_6$  (Fig. 3) erlaubt eine vollständige Identifizierung aller Wasserstoffatome der Molekel. Es zeigt drei etwas breite Singulette mit Intensitätsverhältnis 1:2:2 bei 12,43, 11,05 und 6,61 ppm für die fünf aktiven Wasserstoffatome, sowie je ein scharfes Singulett bei 6,13 ppm (1 H) für das Vinylproton und 2,22 ppm (3 H) für die Methylgruppe der Seitenkette. Neben den Signalen der fünf aktiven Wasserstoffatome wird ein separates Signal bei 3,45 ppm für das im Lösungsmittel vorhandene Wasser beobachtet. Die

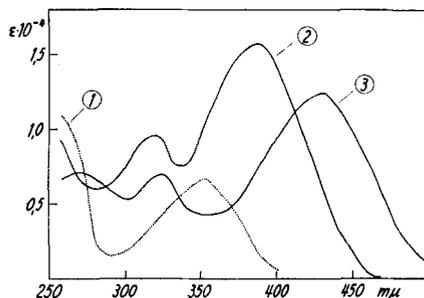


Fig. 1. UV.-Spektren (in  $CF_3COOH$ )  
 Kurve 1: 9-Methylxanthopterin; Kurve 2: 9-Acetyl-xanthopterin (I)  
 Kurve 3: Erythropterin (II)

Zugabe einer Spur von Trifluoressigsäure bewirkt einen Austausch der je zwei Protonen bei 11,05 und 6,61 ppm mit dem Wasser (s. Fig. 3), während das Singulett bei 12,43 ppm nahezu unverändert bleibt. Dies ermöglicht die Erkennung als NH-Absorptionen<sup>7)</sup> sowie folgende detaillierte Zuordnung:  $NH_2$ -Gruppe an C-2 bei 6,61 ppm<sup>8)</sup>, Amid-Protonen an N-1 und N-7 bei 11,05 ppm und cheliertes Proton an N-10 bei

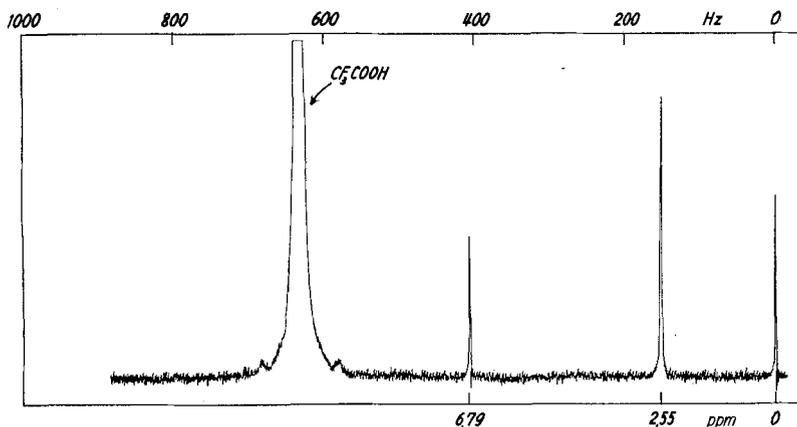


Fig. 2. NMR.-Spektrum von 9-Acetyl-xanthopterin in  $CF_3COOH$

<sup>7)</sup> Unchelierte phenolische OH-Gruppen würden raschen Austausch mit den Protonen des Wassers erleiden, vgl. auch das Spektrum von Erythropterin in  $CD_3SOCD_3$ .

<sup>8)</sup> Vgl. das Spektrum von Isolepiapterin, H. S. FORREST & S. NAWA, *Nature* 196, 372 (1962).

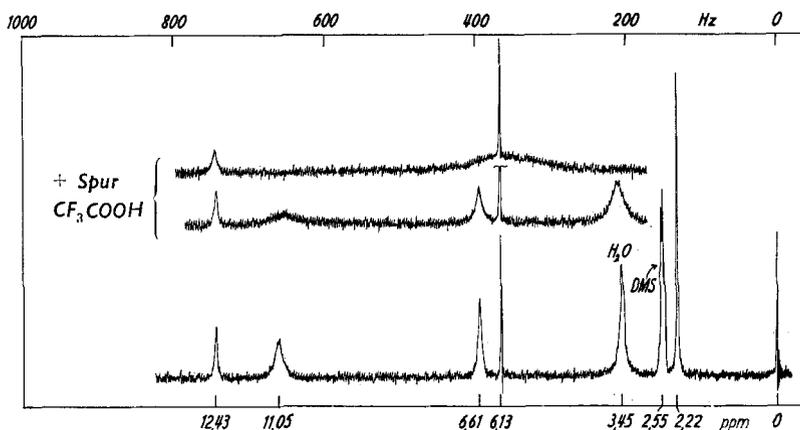
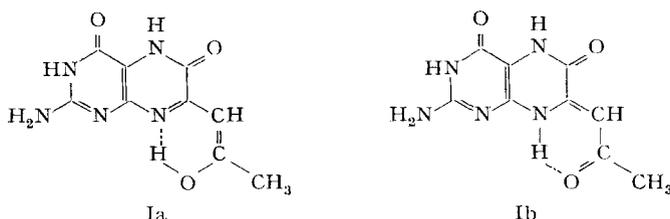


Fig. 3. NMR.-Spektrum von 9-Acetylxanthopterin in  $CD_3SOCD_3$



12,43 ppm. Diese Analyse steht in vollem Einklang mit der tautomeren Struktur Ib für 9-Acetylxanthopterin.

Die alternative Formulierung Ia, oder eine Chelierung des enolischen Protons analog Formel IIa, kann aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Die Verbindung liegt auch in Trifluoressigsäure, in welcher keine Wasserstoffbrücke angenommen werden kann (Fig. 2), in der gleichen tautomeren Form<sup>9)</sup> vor wie in Dimethylsulfoxid. Eine O-Trifluoracetylierung der Enolform bei Raumtemperatur ist sehr unwahrscheinlich, da I auch unter energischen Bedingungen<sup>2)</sup> nicht in der Seitenkette acetyliert wird. Dieses folgt aus dem NMR.-Spektrum von I-Monoacetat, welches keine signifikante Verschiebung<sup>10)</sup> der Vinylprotonen-Absorption gegenüber dem Spektrum von I zeigt (s. o.).

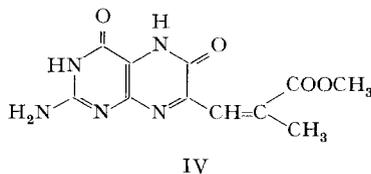
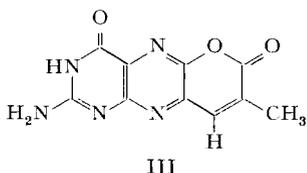
Ferner wird keine allylische 1,3-Koppelung der Vinyl- und Methyl-Protonen beobachtet<sup>11)</sup>, welche für die alternative Struktur Ia erwartet werden muss und in den Modellsubstanzen III und IV deutlich beobachtet wurde ( $J_{H,CH_3} \approx 1,3-1,5$  Hz)<sup>5)</sup>. Die Anwesenheit einer Wasserstoffbrücke in Ib zeigt sich im Spektrum in Dimethyl-

<sup>9)</sup> Xanthopterin-Derivate liegen in  $CF_3COOH$  jedoch in N-(3)-monoprotonisierter Form vor. Dieses ist auch für die Verbindungen I und II zu erwarten. Vgl. hierzu <sup>1)</sup> sowie eine folgende Mitteilung.

<sup>10)</sup> Für das Enolacetat würde man eine Verschiebung dieses Signals um 0,5–1,0 ppm nach kleineren Feldstärken (höheren ppm-Werten) und für ein Trifluoracetat einen noch grösseren Effekt erwarten.

<sup>11)</sup> Abgesehen von der Singulett-Struktur des Vinyl- und Methyl-Signals zeigt auch das Verhältnis der Halbwertsbreiten beider Singulette ( $\approx 1:1,3$ ) die Abwesenheit einer solchen Koppelung.

sulfoxid (Fig. 3), da das bei sehr kleiner Feldstärke auftretende Proton an N-10 durch Zusatz von etwas Trifluoressigsäure als einziges NH-Proton nicht zu einem raschen Austausch mit dem Wasser des Lösungsmittels veranlasst werden kann. In reiner Trifluoressigsäure hingegen wird die Chelierung gebrochen<sup>5)</sup>, und die Absorption dieses Protons kann nicht mehr getrennt von der Lösungsmittelabsorption beobachtet werden.



Die NMR.-Spektren von Erythropterin (II) sind weitgehend analog zu interpretieren. Während in Trifluoressigsäure nur ein Singulett bei 7,58 ppm für das Vinylproton der Seitenkette erscheint, kann in Dimethylsulfoxid ausser diesem Signal (6,75 ppm) noch eine breite Absorption bei ca. 11,5 ppm für das chelierte Proton an N-10 beobachtet werden<sup>14)</sup>. Das Spektrum der freien Erythropterinsäure entspricht somit demjenigen des 9-Acetylnxanthopterin mit Zusatz von Spuren Trifluoressigsäure.

Hingegen erlaubt das Spektrum von Erythropterin-methylester (V)<sup>12)</sup> in Dimethylsulfoxid (Fig. 4) eine vollständige Erfassung aller Protonen. Es zeigt eine breite Absorption bei 12,7 ppm (1 H) für das chelierte Proton an N-10, ein zwei Protonen entsprechendes Signal bei 11,38 ppm (Proton an N-1 und N-7), sowie das breite Singulett der NH<sub>2</sub>-Gruppe unter dem scharfen Singulett des Vinylprotons bei 6,70 ppm. Die Methoxylgruppe erscheint als scharfes Singulett bei 3,82 ppm. Auf Zusatz von geringen Mengen Trifluoressigsäure werden die gleichen Austauschphänomene der NH-Protonen wie bei I beobachtet.

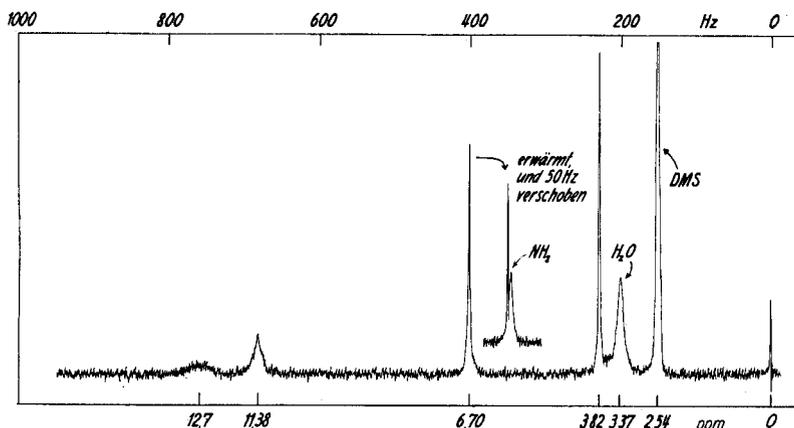
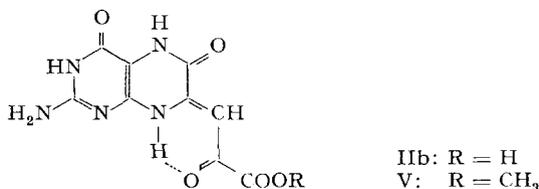


Fig. 4. NMR.-Spektrum von Erythropterin-methylester in  $CD_3SOCD_3$

<sup>12)</sup> Der Methylester wurde durch Veresterung von Erythropterin mit methanolischer Salzsäure bei Zimmertemperatur hergestellt: L. MERLINI & R. MONDELLI, Gazz. chim. ital. 92, 1251 (1962). Herrn Dr. MERLINI sind wir für die Bereitung der Substanz zu grossem Dank verpflichtet.

Die vollkommen analogen NMR.-Spektren von Erythropterin und 9-Acetyl-xanthopterin erlauben somit zusammen mit den sehr ähnlichen UV.-Spektren beider Verbindungen (Fig. 1) die Aufstellung der definitiven Struktur I**IIb** für das rote Schmetterlingspigment.



Aus einem Vergleich der UV.-Spektren von I**b** und I**IIb** kann ferner der Schluss gezogen werden, dass die Carbonylgruppe des Systems  $\text{-NH}-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CO}-$  und nicht die Carboxylgruppe der C<sub>3</sub>-Seitenkette des Erythropterins für die Veränderung des Xanthopterin-Spektraltyps verantwortlich ist. Diese Schlussfolgerung konnte durch das Studium geeigneter Modellsubstanzen weiter erhärtet werden<sup>5</sup>).

**Experimentelles.** – Alle NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-A-60(MHz)-Spektrometer an 5- bis 10-proz. Lösungen aufgenommen. Resonanzpositionen sind in  $\delta$ -Einheiten relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard angegeben und gelten  $\pm 0,02$  ppm für CH-Signale und  $\pm 0,05$  ppm für NH-Signale. Die normale Messtemperatur betrug 31°. Trifluoressigsäure (FLUKA A.G.) und Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub> (MERCK, SHARP & DOHME, Canada) dienen als Lösungsmittel; für die NH-Austauschversuche wurde gasförmige Trifluoressigsäure der Dimethylsulfoxid-Lösung aus einer Kapillare zugesetzt.

Herrn Prof. M. VISCONTINI verdanken wir die Anregung zu der vorliegenden Arbeit sowie grosszügige Unterstützung. Den Herren Dres. J. A. DEYRUP, Harvard Universität, Cambridge, USA., und P. HEMMERICH, Universität Basel, sind wir für wertvolle Hinweise zu Dank verpflichtet. – Die Ausführung der Arbeit wurde ermöglicht durch den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG.

#### SUMMARY

Proton magnetic resonance spectra of 9-acetyl-xanthopterine (I) and erythropterine (II) are reported. Based upon these data and UV.-spectroscopic evidence, it is shown that these compounds exist in the tautomeric forms I**b** and I**IIb**, respectively.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität