

## 245. De la chimie des ptérides

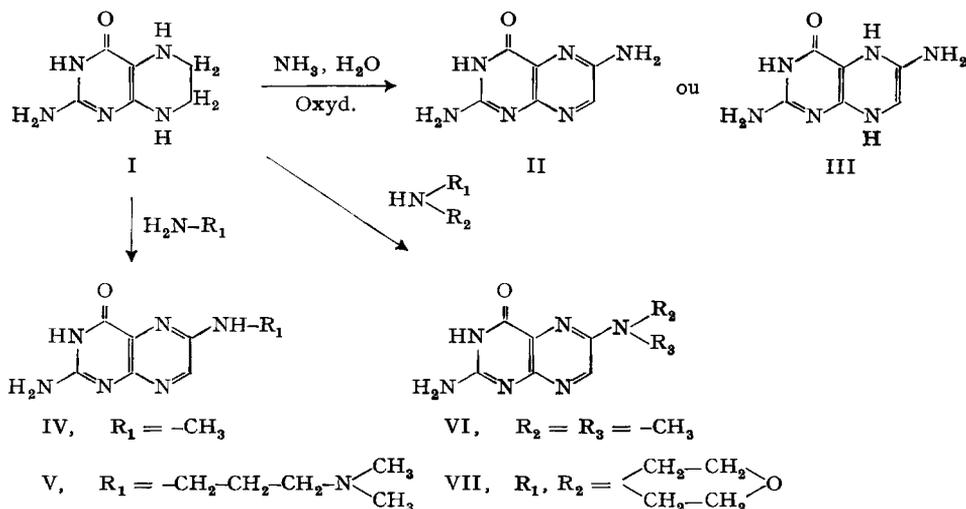
10<sup>e</sup> communication [1]<sup>1)</sup>

## Substitutions nucléophiles de la ptéride tétrahydrogénée par l'ammoniac, les amines primaires et les amines secondaires

par M. Viscontini, L. Merlini<sup>2)</sup>, G. Nasini, W. von Philipsborn et M. Piraux<sup>3)</sup>

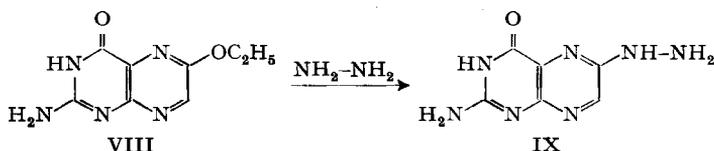
(12 X 64)

Au cours du 2<sup>e</sup> Symposium international sur les ptérides qui s'est tenu à Stuttgart du 12 au 15 septembre 1962, une communication de H. C. S. WOOD provoqua une longue discussion sur la structure du produit obtenu après réaction oxydante de NH<sub>3</sub> sur la ptéride tétrahydrogénée I.



Rappelons pour mémoire que l'école de FORREST [2] attribue à ce produit une structure d'amino-8-ptéride (II) tandis que nous le considérons jusqu'ici comme une amino-8-dihydro-7,10-ptéride (III) [3].

Afin de départager les deux points de vue, il fallait donc comparer cette amino-ptéride (II ou III) à une ptéride aminée en position 8 dont la structure aromatique



<sup>1)</sup> Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 2203.

<sup>2)</sup> Adresse actuelle: Istituto di chimica generale, Politecnico di Milano (Italia).

<sup>3)</sup> Adresse actuelle: Université Lovanium, B. P. 172, Léopoldville (Congo).

ne laissât subsister aucun doute. Or cette ptérine aromatique existe déjà et a été décrite par PFLEIDERER [4]. Il s'agit de l'hydrazino-8-ptérine (IX) obtenue par hydrazinolyse de l'éthoxy-8-ptérine (VIII) à structure aromatique indiscutable.

Reprenant la synthèse décrite dans la littérature nous avons pu obtenir cette ptérine à l'état très pur malgré sa grande instabilité et mesurer ses spectres UV. et RMN. Le spectre UV. (Fig. 1) est fort semblable à celui de l'amino-8-ptérine que

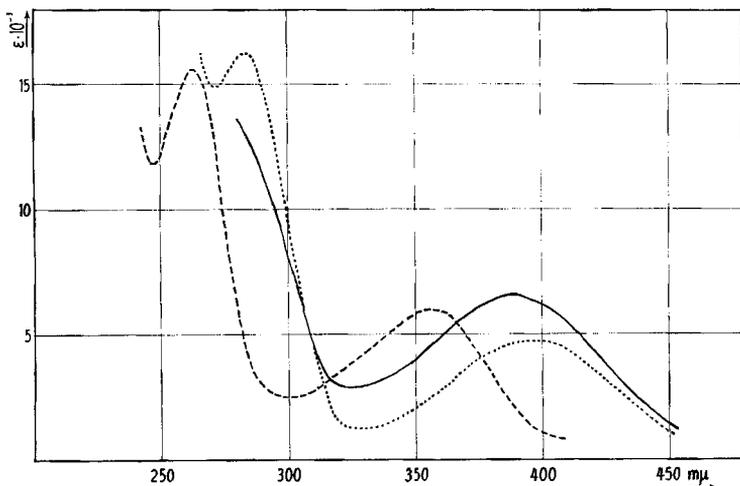


Fig. 1. Spectre UV. de l'hydrazino-8-ptérine (IX)  
 ---- pH 2; ..... pH 7; — pH 12

nous avons déjà eu l'occasion de publier [3] et diffère sensiblement de celui de la ptérine elle-même [5]. Un des principaux arguments sur lequel nous nous étions appuyés pour attribuer à l'amino-8-ptérine une structure dihydrogénée disparaît donc et la suite de ce travail confirmera par ailleurs le caractère aromatique de l'amino-8-ptérine.

Le spectre RMN. de l'hydrazino-8-ptérine dans l'acide trifluoroacétique (Fig. 2) présente un très large signal à 8,3 ppm correspondant aux deux protons de N-2' et un signal très étroit du proton de C-9 à 8,75 ppm, semblable au singulet à 9,12 ppm du vinyl-proton en C-9 de la ptérine elle-même [6]. Fait à noter, les protons de la molécule d'hydrazine fixée en C-8 s'échangent si rapidement avec ceux du solvant qu'ils n'apparaissent pas dans le spectre hors du signal de l'acide trifluoroacétique à 10,55 ppm.

Ici, la ressemblance avec le spectre RMN. de l'amino-8-ptérine dans l'acide trifluoroacétique est frappante (Fig. 3). Nous retrouvons le large signal des protons de N-2' à 8,6 ppm et le vinyl-proton en C-9 à 9,00 ppm, tandis que les protons du solvant cumulent à 11,25 ppm. En raison du chevauchement des signaux en N-2' et en C-9 il n'a pas été possible d'effectuer l'intégration des protons, mais il semble bien que leur rapport soit ici aussi de 2 à 1, preuve de l'absence de signal des protons du groupe aminé fixé sur C-8.

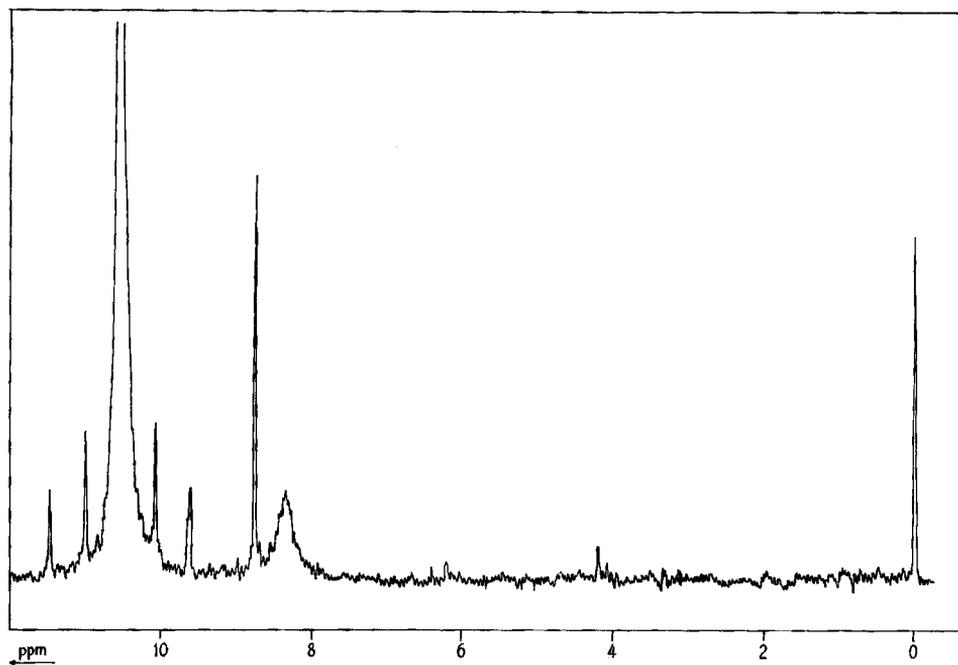


Fig. 2. Spectre RMN. de l'hydrazino-8-ptérine (IX) dans  $CF_3COOH$

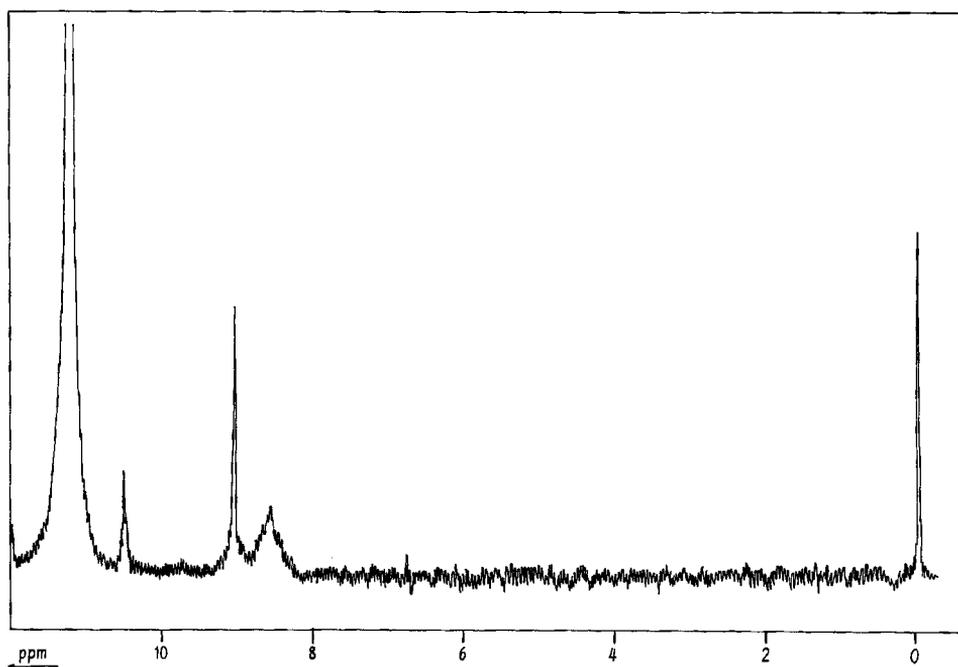


Fig. 3. Spectre RMN. de l'amino-8-ptérine (II) dans  $CF_3COOH$

Afin de confirmer et de généraliser ces résultats, nous avons synthétisé d'autres ptérides apparentées à l'amino-8-ptéridine. Le principe de ces synthèses reste toujours le même: attaque oxydante sur C-8 de la ptéridine tétrahydrogénée par des amines primaires et secondaires. Nous avons vérifié que dans ces conditions les amines tertiaires restent sans réaction. Ainsi que nous le décrivons dans la partie expérimentale, la monométhylamine, la diméthylamine, la N-diméthyl-propylènediamine, la morpholine, etc., conduisent à des ptérides substituées en C-8. Les spectres UV. de toutes ces ptérides sont semblables et ressemblent à celui de l'amino-8-ptéridine. A titre indicatif nous reproduisons dans ce mémoire le spectre UV. de la N-méthyl-

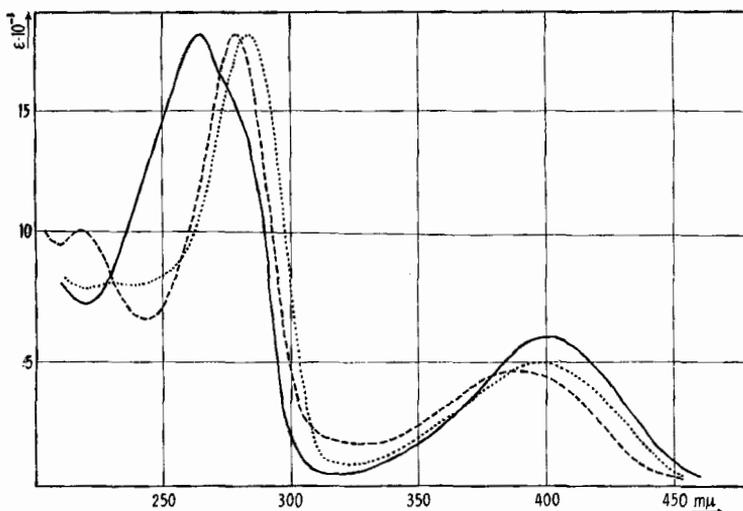


Fig. 4. Spectre UV. de la méthylamino-8-ptéridine (IV)  
 --- pH 2; ..... pH 7; — pH 12

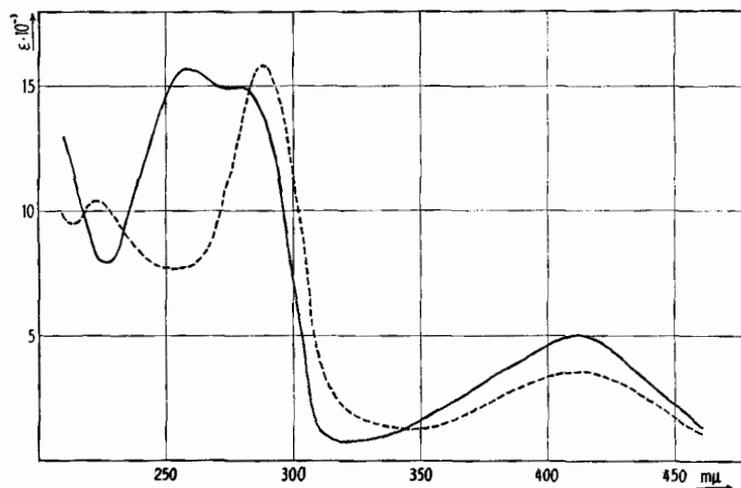


Fig. 5. Spectre UV. de la diméthylamino-8-ptéridine (VI)  
 --- pH 2; — pH 12

amino-8-ptérine (IV) (Fig. 4) et de la N-diméthylamino-8-ptérine (VI) (Fig. 5). Les spectres RMN. de ces ptérines sont également tous semblables entre eux et à ceux de l'amino-8-ptérine (II) et de l'hydrazino-8-ptérine (IX). Tous présentent le signal large des deux protons rattachés à N-2' dans la région de 8,5 ppm et le singulet d'un proton aromatique fixé en C-9 dans la région de 9 ppm. C'est ainsi que le spectre RMN. de la diméthylamino-8-ptérine (VI) (Fig. 6) montre successivement: un singulet à 3,70 ppm, un large signal à 8,6 ppm et un nouveau singulet à 9,16 ppm avec le signal de  $\text{CF}_3\text{COOH}$  à 10,90 ppm. L'intégration donne pour les trois premiers signaux le rapport 6:2:1. Il s'agit donc des 6 protons  $-\text{CH}_3$  des deux groupes méthyle, des deux protons de N-2' et du proton en C-9.

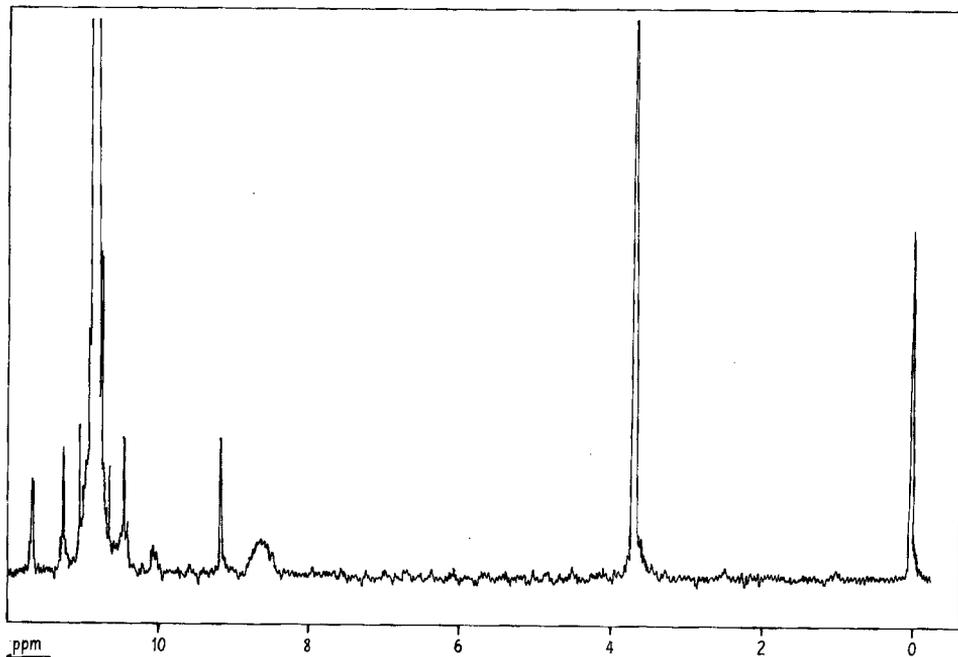


Fig. 6. Spectre RMN. de la diméthylamino-8-ptérine (VI) dans  $\text{CF}_3\text{COOH}$

Tous ces résultats démontrent la similitude de structure existant entre les ptérines aminées en C-8 et l'hydrazino-8-ptérine aromatique IX. On pourrait néanmoins objecter qu'une *p*-7,10-dihydroptérine aminée telle que III ne présenterait, elle aussi, dans son spectre RMN. qu'un seul singulet pour le proton en C-9. C'est exact, mais ce signal ne serait pas situé dans le domaine aromatique de 9 ppm, mais bien vers les champs magnétiques plus élevés, c'est-à-dire vers de plus faibles ppm. Ce déplacement, théoriquement prévisible et expérimentalement vérifié de nombreuses fois, s'observe très bien dans le spectre RMN. de la méthyl-10-dihydro-9,10-ptérine dont le signal du proton vinylique en C-8 apparaît à 7,85 ppm dans  $\text{CF}_3\text{COOH}$ .

Il faut aussi supposer que le proton en C-9 d'une *p*-dihydro-7,10-ptérine (III) devrait se comporter comme le proton en  $\beta$  d'une énamine ( $-\text{NH}-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{CH}-$ ) qui, nous le savons, s'échange facilement avec le deutérium de l'acide trifluoroacétique deutéré.

Ces considérations nous ont conduits à prendre le spectre RMN. de la diméthyl-amino-8-ptérine (VI) dans  $\text{CF}_3\text{COOD}$ . Comme l'indique très clairement la figure 7, le proton en C-9 ne s'échange pas et l'intégration montre que le rapport de son signal

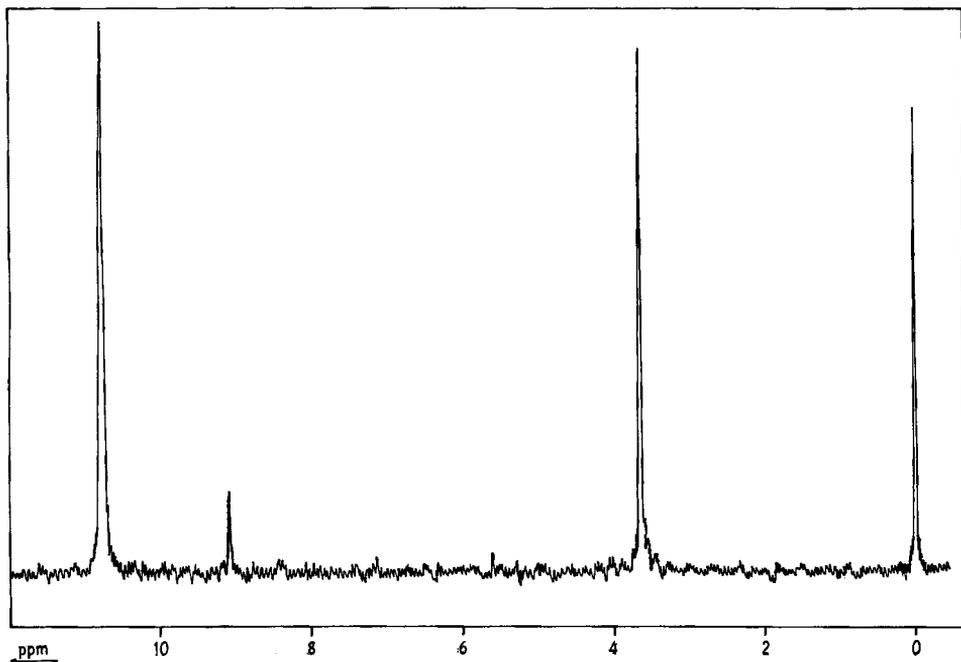
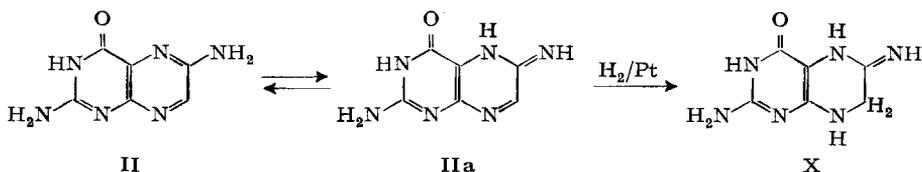


Fig. 7. Spectre RMN. de la diméthylamino-8-ptérine (VI) dans  $\text{CF}_3\text{COOD}$

à celui des protons des deux  $-\text{CH}_3$  reste égal à 6:1. Cette expérience cruciale confirme donc la structure aromatique des ptérines obtenues par amination oxydative de la tétrahydropptérine (I).

Ceci étant établi, quelques remarques sont nécessaires pour préciser ce que nous écrivions dans nos précédentes publications [3] et [7]:

1) Nous pouvons confirmer que l'amino-8-ptérine (II) est hydrogénée en présence de platine comme catalyseur et que la réduction s'arrête après fixation d'une molécule d'hydrogène. On peut supposer que l'amino-8-ptérine (II) est en équilibre avec



la forme tautomère IIa et que la dihydro-amino-8-ptérine possède la structure X, ceci en analogie avec la xanthoptérine et la dihydroxanthoptérine. Cette hypothèse expliquerait fort bien la similitude des spectres UV. de la ptérine X et de la dihydro-xanthoptérine, ainsi que la facilité avec laquelle la xanthoptérine se forme par

réoxydation à l'air de X après hydrolyse du groupe iminé en C-8. Il faut noter toutefois que la xanthoptérine est réduite par  $\text{NaBH}_4$  tandis que l' amino-8-ptérine II ne l'est pas.

2) L'existence de la forme tautomère IIa expliquerait aussi la facile addition de HCN sur la double liaison 9,10 de cette ptérine [7], toujours par analogie avec la xanthoptérine, et ceci sans qu'il faille faire appel à une ultérieure substitution du groupe  $-\text{OH}$  en C-8 par le groupe  $-\text{NH}_2$ .

3) Nous avons vérifié une fois de plus que la recristallisation de l' amino-8-ptérine (II) dans l'acide acétique aqueux donne un produit dont l'analyse élémentaire diffère très sensiblement de celle du produit de départ. Le spectre RMN. dans  $\text{CF}_3\text{COOH}$  du produit ainsi recristallisé présente les mêmes signaux que celui de l' amino-8-ptérine, mais avec une netteté très atténuée. Le signal du proton en C-9 est particulièrement diffus, et celui de  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , très élargi. Peut-être la molécule est-elle très fortement hydratée comme l'est toujours celle de la xanthoptérine? En tout cas il n'apparaît aucun signal correspondant à un groupe méthyle, l'acide acétique est donc complètement absent des cristaux ainsi obtenus.

Nos remerciements vont à M. le Professeur W. PFLEIDERER, Organ.-Chem. Institut der Techn. Hochschule Stuttgart, qui a gracieusement mis à notre disposition un échantillon d'hydrazino-8-ptérine et de méthyl-10-dihydro-9,10-ptérine; à Mlle R. MONDELLI de l'Institut Polytechnique de Milan qui a mesuré certains spectres RMN. dans notre Institut; à la Maison J. R. GEIGY A.G. à Bâle qui a subventionné une partie du séjour de Mlle R. MONDELLI à Zurich; à M. H. FROHOFER, chef du laboratoire de microanalyse de notre Institut où ont été effectuées les analyses élémentaires; au FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE pour l'aide matérielle mise à notre disposition.

### Partie expérimentale

*Amino-8-ptérine (II)*. 80 mg de tétrahydroptérine I [5] sont ajoutés à 200 ml de diméthylformamide saturé de  $\text{NH}_3$ . Le tout est abandonné 3 jours à la température ambiante, puis évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris dans un peu d'eau ammoniacale, puis chromatographié sur colonne de papier ( $9 \times 20$  cm) avec de l'eau comme éluant. On recueille successivement de la xanthoptérine, une bande à forte fluorescence verte, puis de la ptérine. La solution à fluorescence verte est évaporée sous vide. Une substance précipite, identique en tous points à l' amino-8-ptérine (II) que nous avons déjà décrite [3] [8]. Le rendement de cette nouvelle méthode est largement supérieur à ceux indiqués jusqu'ici.

Après recristallisation de l'acide acétique dilué, on obtient encore une fois un produit qui donne à l'analyse des chiffres fort différents des résultats théoriques, sans que nous puissions fournir une explication plausible à cette anomalie:

$\text{C}_6\text{H}_6\text{ON}_6$  (178,13) Calc. C 40,42 H 3,40 N 47,19% Tr. C 38,89 H 4,79 N 34,93%

*N-Méthylamino-8-ptérine (IV)*. 55 mg de tétrahydroptérine I sont suspendus dans 30 ml de diméthylformamide. On y ajoute 0,5 ml de solution aqueuse de méthylamine à 30%. Le tout est abandonné pendant une semaine à la température ambiante. Le précipité formé est centrifugé, puis recristallisé d'eau renfermant un minimum de méthylamine qu'on laisse évaporer ensuite lentement à l'air. On obtient une substance cristalline jaune sans F. caractéristique.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{ON}_6$  (192,15) Calc. C 43,71 H 4,20 N 43,75% Tr. C 42,69 H 4,68 N 41,02%

Recristallisée de l'acide acétique dilué, la ptérine IV redonne une analyse élémentaire analogue à la précédente.

Tr. C 42,28 H 4,20 N 41,40%

La méthylamino-8-ptérine se laisse aussi purifier par chromatographie sur colonne de papier avec de l'eau comme éluant. La ptérine IV apparaît alors avec une forte fluorescence jaune-vert.

Spectre RMN. dans l'acide trifluoroacétique:  $-\text{N}-\text{CH}_3$ , singulet à 3,47 ppm; protons en N-2', large signal à 8,6 ppm; proton aromatique en C-9, singulet à 9,03 ppm; rapport d'intégration des 3 signaux précédents, 3/2/1; solvant, signal à 10,93 ppm.

*Diméthylamino-8-ptérine* (VI). 100 mg de tétrahydroptérine I sont suspendus dans 50 ml de diméthylformamide auxquels on ajoute 1 ml d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40%. Le tout est abandonné pendant une semaine à la température ambiante. Le diméthylformamide est ensuite évaporé sous vide, et le résidu, repris dans un minimum d'eau contenant un peu de diméthylamine. La solution obtenue est chromatographiée sur colonne de papier, comme précédemment, avec de l'eau comme éluant. La ptérine VI est éluee sous forme de solution à intense fluorescence jaune. Après évaporation sous vide, le résidu est recristallisé d'une solution diluée de diméthylamine. La ptérine VI se présente alors sous forme demicrocristaux jaunes, sans F. caractéristique.

$C_8H_{10}ON_6, H_2O$  (224,20) Calc. C 42,82 H 5,40 N 37,49% Tr. C 42,85 H 5,39 N 37,48%

[(*Diméthylamino-3-propyl-1-amino*)-8-ptérine (V). La réaction a lieu comme précédemment avec 200 mg de tétrahydroptérine I et 0,5 ml de diméthylamino-3-propylamine-1 dans 30 ml de diméthylformamide. Après chromatographie sur papier avec de l'eau et évaporation sous vide de la solution à fluorescence jaune renfermant la ptérine V, on obtient une poudre jaune qu'on peut recristalliser du diméthylformamide auquel on a ajouté quelques gouttes d'acide formique. Le produit cristallin obtenu sous forme de sel, renferme 2 molécules d'acide formique. Il est difficile d'obtenir une analyse convenable du produit.

$C_{11}H_{17}ON_7, 2HCOOH$  (355,33) Calc. C 43,90 H 5,97 N 27,60% Tr. C 44,95 H 6,44 N 25,57%

Si on recristallise V d'une solution ammoniacale diluée, on obtient, après évaporation de  $NH_3$ , non pas une substance salifiée, mais la ptérine libre, de coloration jaune, sans F. caractéristique.

$C_{11}H_{17}ON_7, 2H_2O$  (299,31) Calc. C 44,07 H 7,08 N 32,76% Tr. C 44,64 H 6,19 N 31,52%

Spectres UV. ( $\lambda_{max}$  et  $\lambda_{min}$  en  $m\mu$ , entre parenthèses  $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ) dans HCl 0,1N:  $\lambda_{max}$  221 (13,7), 278 (16,9), 384 (4,35);  $\lambda_{min}$  253 (8,2), 318 (0,6); dans  $H_2O$ :  $\lambda_{max}$  242 (9,2), 285 (16), 398 (4,3);  $\lambda_{min}$  230 (8,75), 245 (8,6), 323 (0,6); dans NaOH 0,1N:  $\lambda_{max}$  267 (16,9), 404 (5,3);  $\lambda_{min}$  224 (7,1), 315 (0,7).

(*Morpholino-4'*)-8-ptérine (VII). La réaction s'effectue avec 150 mg de tétrahydroptérine I et 1,5 ml de morpholine dans 50 ml de diméthylformamide. Après une semaine le solvant est évaporé sous vide, le résidu, repris dans de l'eau ammoniacale, et la solution, filtrée. Le filtrat est chromatographié sur une colonne de papier avec de l'eau. Toutes les impuretés s'éliminent tandis que la ptérine VII reste adsorbée sur la colonne d'où on l'élue avec de l'eau légèrement ammoniacale (pH 9-10). La solution à intense fluorescence vert-jaune est concentrée sous vide, la ptérine VII est recueillie par centrifugation, lavée à l'eau, à l'éthanol, puis à l'éther. On peut la recristalliser de l'eau légèrement ammoniacale. Microcristaux jaunes sans F. caractéristique.

$C_{10}H_{12}O_2N_6$  (248,20) Calc. C 48,34 H 4,88 N 33,87% Tr. C 47,66 H 5,24 N 35,13%

Spectres UV. ( $\lambda_{max}$  et  $\lambda_{min}$  en  $m\mu$ , entre parenthèses  $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ): dans HCl 0,1N:  $\lambda_{max}$  226 (10,5), 290 (19,7), 405 (4,45);  $\lambda_{min}$  258 (7,4), 350 (0,8); dans NaOH 0,1N:  $\lambda_{max}$  266 (16), 283 (15,15), 404 (5,85);  $\lambda_{min}$  228 (7,8), 278 (15,1), 318 (0,9).

Ce spectre ressemble en tous points à celui de la diméthylamino-8-ptérine (VI), fig. 5.

#### Rf des ptérines IV à VII

Ptérines	Solvants <sup>a)</sup>						
	1	2	3	4	5	6	7
IV		0,74	0,64		0,53	0,33	0,88
V	0,64	0,70		0,32	0,66	0,46	
VI		0,70		0,29	0,54	0,42	
VII	0,37	0,62		0,32	0,55	0,23	

<sup>a)</sup> n° 1: citrate de sodium à 3%; n° 2:  $NH_4OH$  concentré; n° 3: isopropanol-eau, 3:2; n° 4: isopropanol- $NH_3$  à 1%, 2:1; n° 5: isopropanol-acétate d'ammonium à 2%, 1:1; n° 6: butanol-acide acétique-eau, 20:7:3; n° 7: pyridine-eau-acétate d'éthyle, 4:3:3.

*Hydrazino-8-ptérine (IX)*. Le produit a été synthétisé selon PFLEIDERER [4]. Il est extrêmement instable dans l'eau et ne se laisse pas purifier par chromatographie. La ptérine est un de ses produits de décomposition. L'hydrazino-8-ptérine (IX) avec laquelle nous avons travaillé donnait l'analyse élémentaire suivante:

$C_8H_7ON_7$  (193,15) Calc. C 37,27 H 3,66 N 50,77% Tr. C 37,31 H 4,24 N 48,96%

*Spectres RMN.*: ils ont été mesurés à l'aide d'un spectromètre VARIAN A 60 dans des solutions d'acide trifluoroacétique avec du tétraméthylsilane comme substance interne de référence ( $\delta = 0,00$  ppm).

#### RÉSUMÉ

Nous avons comparé les spectres UV. et RMN. de l'hydrazino-8-ptérine d'une part et des produits d'addition oxydative de l'ammoniac, d'amines primaires et d'amines secondaires sur la tétrahydroptérine I, d'autre part. Cette comparaison démontre avec certitude que tous les produits étudiés sont aromatiques et que les cycles hydrazines de ces substances ne sont pas hydrogénés.

Zurich, Institut de chimie organique de l'Université

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] 9<sup>e</sup> Communication: M. VISCONTINI, & A. BOBST, *Helv.* 47, 2087 (1964); 3<sup>e</sup> Communication sur les spectres RMN. des ptérines: W. VON PHILIPSBORN, H. STIERLIN & W. TRABER, *Helv.* 46 2592, (1963).
- [2] C. VAN BAALEN & H. S. FORREST, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 1770 (1959).
- [3] M. VISCONTINI & M. PIRAUX, *Helv.* 45, 615 (1962).
- [4] W. PFLEIDERER, E. LIEDEK & M. RUKWIED, *Chem. Ber.* 95, 755 (1962).
- [5] M. VISCONTINI & H. R. WEILENMANN, *Helv.* 41, 2170 (1958).
- [6] M. VISCONTINI, L. MERLINI & W. VON PHILIPSBORN, *Helv.* 46, 1181 (1963).
- [7] M. VISCONTINI & M. PIRAUX, *Helv.* 45, 1000 (1962).
- [8] M. VISCONTINI & H. R. WEILENMANN, *Helv.* 42, 1854 (1959).

---

## 246. Étude du comportement et de l'électrolyse de solutions d'oxyde de Germanium dans des fluorures fondus

par R. Monnier et P. Tissot

(5 X 64)

**Introduction.** – L'électrolyse de Ge dans des milieux de sels fondus a été peu étudiée jusqu'ici. Il est bien connu que l'on peut obtenir un grand nombre de métaux par électrolyse des solutions de leurs oxydes dans la cryolithe, dont on connaît le remarquable pouvoir solvant pour ceux-ci. Or Ge est notablement plus noble que Al; la tension de décomposition de son oxyde habituel  $GeO_2$  vers  $1000^\circ C$  est plus basse que celle de l'alumine et même que celle d'autres oxydes dont les métaux, tels par exemple Ta, Nb, V, Si... etc., ont été aisément préparés par ce procédé. Il doit donc être possible d'obtenir ainsi du germanium élémentaire.