

128. Über Pterinchemie

51. Mitteilung [1]

CNDO-Rechnungen an Pterin, 6,7-Dimethyl-7,8-dihydropterin und 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin

von **Jost H. Bieri**

Organisch-chemisches Institut, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

und **Rudolf E. Geiger¹⁾**

Physikalisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(26. III. 75)

Summary. The ^{13}C -NMR.-spectra of 7,8-dihydropterines and 5,6,7,8-tetrahydropterines show a large difference in the chemical shifts of the 4a- and 8a- sp^2 -carbon atoms. From the CNDO calculations it is apparent that there is a considerable difference in electron density at C(4a) and C(8a) atoms, which leads to a strong polarity of the C—C-Bond. The electron distribution in the highest occupied molecular orbital (HOMO) is discussed.

Einleitung und Rechenmethode. – In der 49. Mitteilung über Pterinchemie wurden die ^{13}C -NMR.-Spektren von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (III) und 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ diskutiert [2]. Dabei wurde auf den grossen Unterschied in den chemischen Verschiebungen der 4a- und 8a- sp^2 -Kohlenstoffatome hingewiesen. Da die chemische Verschiebung der ^{13}C -Atome u. a. von der Elektronendichte am betreffenden Atom abhängt (diamagnetischer- und paramagnetischer Term), ist zu erwarten, dass die 4a- gegenüber der 8a-Stellung eine grössere Ladungsdichte aufweist. (In einer kürzlich erschienenen Arbeit wird gezeigt, dass sich HMO- π -Ladungsdichten in Stickstoff-Heterocyclen mit den ^{13}C -Resonanzfrequenzen korrelieren lassen [3].) Der Vergleich mit oxydierten Pterinen ergab [4] [5], dass die Differenz in den chemischen Verschiebungen von C(4a) und C(8a) von der Hydrierung des Pyrazinringes herrührt, und dass vergleichsweise die Art des Substituenten in der 5-Stellung wenig zur Verstärkung des 4a/8a-Unterschiedes beiträgt [2]. In der Zwischenzeit zeigten ^{13}C -NMR.-Messungen an 6,7-Dimethyl-7,8-dihydropterin (II) in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ und an 7,8-Dihydrofolsäure in NaOD (pD = 13,7) [1], dass bereits mit der Erreichung der 7,8-Dihydrostufe der Sprung in den chemischen Verschiebungen der 4a- und 8a- sp^2 -Kohlenstoffatome auftritt. Ein Vergleich der ^{13}C -NMR.-Spektren (Fig. 1) von I als Anion mit denjenigen von II und III als Neutralmolekeln ist durchaus möglich, da für Folsäure [5] und 10-Formyl-folsäure [6] in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ die folgenden chemischen Verschiebungen in ppm gemessen werden.

Folsäure: δ [C(4a)] = 129,2; δ [C(8a)] = 155,1.

10-Formyl-folsäure: δ [C(4a)] = 128,1; δ [C(8a)] = 153,9.

Schon bei der Untersuchung möglicher Mechanismen von durch Tetrahydropterine katalysierten Hydroxylierungen wurde auf die Bedeutung der 4a-Stellung hingewiesen [7]. Interessant ist es nun, mit Hilfe von quantenchemischen Rechnungen

¹⁾ Neue Adresse: *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Physikalische Forschungsabteilung, CH-4000 Basel.

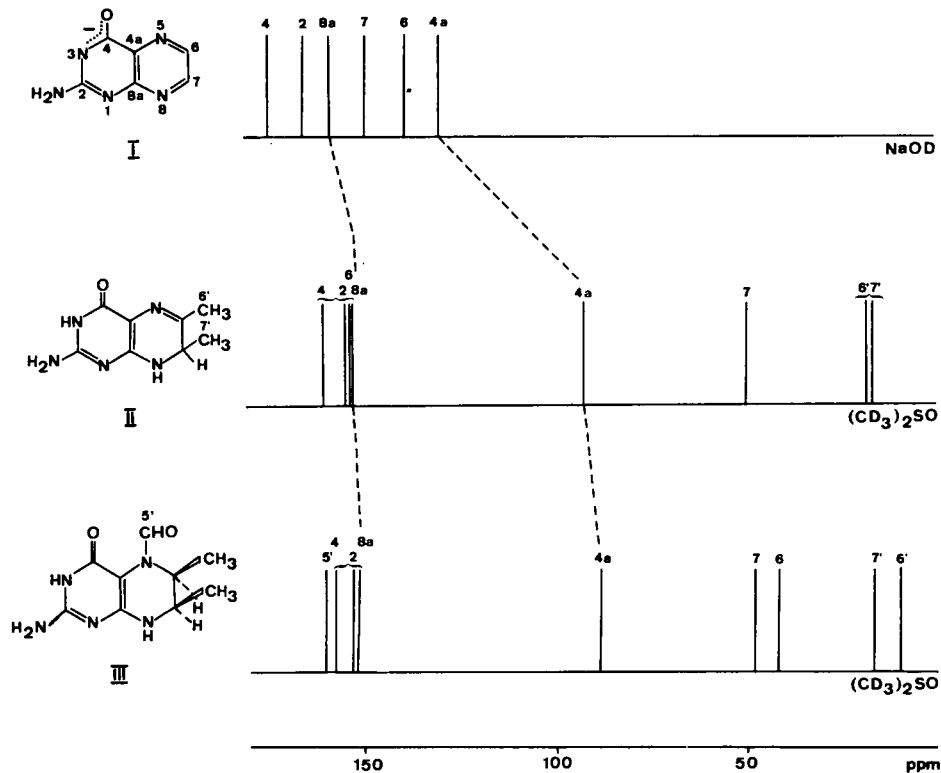


Fig. 1. Schematische ^{13}C -NMR.-Spektren der Verbindung I in 1 N NaOD [4], sowie der Verbindungen II und III in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ [2].

die Ladungsdichten in den Molekeln I, II und III abzuschätzen. Dies wird im vorliegenden Fall mit dem CNDO-Verfahren (der einfachsten Valenzelektronenmethode mit expliziter Berücksichtigung der Elektronenwechselwirkung, vgl. z. B. [8]) durchgeführt. Die Rechnung wird mit einem FORTRAN-Programm von *Kuhn* und unter Verwendung seines Parametersatzes ausgeführt [9]. Die Atomkoordinaten des Pyrimidinteiles in I, II und III werden aufgrund der Röntgenstrukturdaten von Guaninhydrochlorid-monohydrat festgelegt [10]. Für den Pyrazinring von I werden die Daten von Pteridin verwendet [11]. Die Koordinaten des Dihydro- sowie des Tetrahydropyrazinringes von II und III werden unter Verwendung der üblichen Bindungslängen und -winkel für gesättigte Systeme ausgerechnet. Für die Festlegung der Ringkonfiguration in III werden die ^1H -NMR.-Resultate von *Bieri & Viscontini* zusätzlich berücksichtigt [2].

Resultate – Die berechneten Atomladungen der Verbindungen I (als Neutramolekel und Anion), II (als Neutramolekel) und III (als Neutramolekel und Anion) sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Bemerkenswert ist der signifikante Unterschied in den Ladungsdichten auf den Atomen C(4a) und C(8a), der auf eine starke Polarität dieser C–C-Bindung schliessen lässt. Das Atom 4a weist die grösste berechnete negative Ladung aller C-Atome auf.

Tabelle. Berechnete Atomladungen (Einheit = Elementarladung) der Verbindungen I, II und III.

Atome	I		II		III	
	neutral	Anion	neutral	neutral	Anion	
N(1)	-0,47	-0,59	-0,50	-0,48	-0,58	
C(2)	+0,50	+0,54	+0,51	+0,50	+0,53	
N(2')	-0,25	-0,29	-0,25	-0,25	-0,29	
N(3)	-0,34	-0,70	-0,34	-0,33	-0,67	
C(4)	+0,48	+0,52	+0,50	+0,48	+0,52	
O(4')	-0,33	-0,45	-0,35	-0,37	-0,47	
C(4a)	-0,13	-0,12	-0,21	-0,20	-0,24	
N(5)	-0,13	-0,18	-0,17	-0,26	-0,25	
C(5')	—	—	—	+0,42	+0,42	
O(5')	—	—	—	-0,41	-0,49	
C(6)	+0,02	-0,04	+0,05	+0,16	+0,15	
C(6')	—	—	+0,01	-0,05	-0,06	
C(7)	+0,14	+0,12	+0,24	+0,14	+0,15	
C(7')	—	—	-0,05	-0,04	-0,07	
N(8)	-0,25	-0,33	-0,23	-0,32	-0,36	
C(8a)	+0,33	+0,36	+0,40	+0,38	+0,39	

In Fig. 2 ist das höchste besetzte MO der Verbindung III (als Neutramolekel) bildlich dargestellt. Dieses Orbital (HOMO²⁾) besitzt ausgeprägten π -Charakter, wobei die grössten Beiträge von den Atomen C(4a), N(5), O(5') und O(4') herrühren. Der Anteil von C(8a) ist gegenüber demjenigen von C(4a) relativ gering.

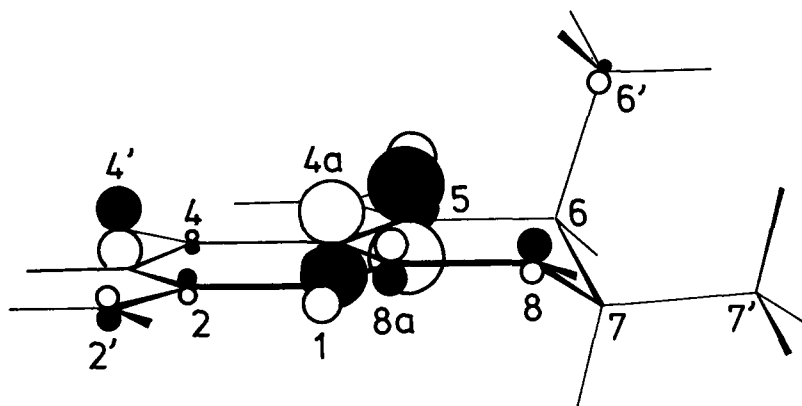


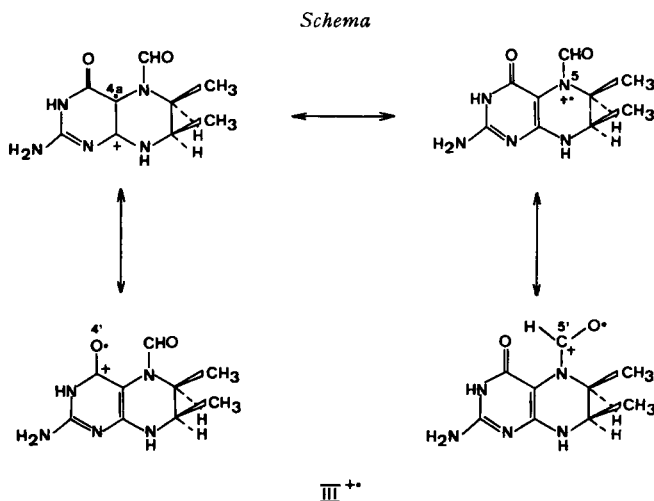
Fig. 2. Höchstes besetztes CNDO-Molekelorbital (HOMO) von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (III). Die Durchmesser der Kreise sind den MO-Koeffizienten proportional³⁾.

²⁾ HOMO = Highest occupied molecular orbital.

³⁾ Die Darstellung wurde mit Hilfe des Plot-Programmes von *Haselbach & Schmelzer* gezeichnet [12].

Diskussion. – Die auffällige Differenz in den chemischen Verschiebungen der sp^2 -Atome 4a und 8a (I: $\Delta\delta = 27,2$ ppm [1 N NaOD] [4]; II: $\Delta\delta = 61,4$ ppm [$(CD_3)_2SO$]; III: $\Delta\delta = 63,3$ ppm [$(CD_3)_2SO$] [2], $\Delta\delta = 61,9$ ppm [1,85 N NaOD]) wird qualitativ verständlich beim Vergleich mit den Differenzen der berechneten CNDO-Ladungsdichten (I: $\Delta q = 0,48$ e [Anion]; II: $\Delta q = 0,61$ e [Neutralmolekel]; III: $\Delta q = 0,58$ e [Neutralmolekel], $\Delta q = 0,63$ e [Anion]).

Aus der Darstellung des höchsten besetzten Molekelorbitales (HOMO) von III als Neutralmolekel (vgl. Fig. 2) ist zu erkennen, dass sich das am schwächsten gebundene Elektronenpaar vorwiegend bei den Atomen N(5), C(4a), O(5') und O(4') aufhält. Dies lässt vermuten, dass im entsprechenden Radikalkation die im *Schema* angegebenen vier Grenzstrukturen wahrscheinlich werden:



Dies steht in guter Übereinstimmung mit den nach HMO berechneten Spindichten, welche kürzlich von *Blair & Pearson* veröffentlicht wurden [13].

Damit werden die früher formulierten Mechanismen gestützt, welche im Zusammenhang mit Hydroxylierungen in Gegenwart tetrahydrierter Pterine einen $HO\cdot$ -Radikalangriff an der C(4a)-Position postulierten [7] [14].

Wir danken den Herren Prof. Dr. *W. von Philipsborn*, Prof. Dr. *M. Viscontini* und Prof. Dr. *G. Wagnière* für wertvolle Diskussionen, den Herren dipl.-chem. *R. Hollenstein* und dipl.-chem. *K. Bachmann* (Abteilung Prof. Dr. *W. von Philipsborn*) für die Aufnahme der ^{13}C -NMR.-Spektren, Herrn Dr. *J. Kuhn* für die Überlassung seines CNDO-Programmes, Frau *M. Argentini-Schifferle* für das Zeichnen der Formeln und dem Rechenzentrum der Universität Zürich für die Gewährung von Rechenzeit.

Experimenteller Teil. – Die für die ^{13}C -NMR.-Spektren benötigten NaOD-Proben wurden unter Stickstoff in einem Handschuhkasten hergestellt, wofür wir Herrn *B. Schircks* bestens danken. Die instrumentellen Daten für die rauschentkoppelten- und «off»-Resonanz- ^{13}C -NMR.-Spektren finden sich in [4].

6,7-Dimethyl-7,8-dihydropterin-hydrochlorid (II · HCl) [15]. – ^{13}C -NMR.: [$(CD_3)_2SO$]: C(4), C(2), C(6) und C(8a): 161,7, 155,7, 154,7, 154,7; C(4a): 93,3; C(7): 50,3; C(6') und C(7'): 19,2, 18,4. – ^{13}C -NMR. [1,85 N NaOD]: C(4) und C(2): 170,6, 162,3; C(8a): 158,5; C(6): 154,6; C(4a): 104,8; C(7): 50,4; C(6') und C(7'): 22,9, 18,8.

5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (III) [2]. – ^{13}C -NMR.: $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: vgl. [2]. – ^{13}C -NMR. $[\text{1,85N NaOD}]$: C(4) und C(2): 169,5, 161,0; C(5'): 164,3; C(8a): 154,3; C(4a): 92,4; C(6) und C(7): 50,3, 45,0; C(6') und C(7'): 16,4, 10,4.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 50. Mitt.: *W. Frick, R. Weber & M. Viscontini*, *Helv.* 57, 2658 (1974).
- [2] *J. H. Bieri & M. Viscontini*, *Helv.* 57, 1651 (1974).
- [3] *U. Ewers, H. Günther & L. Jaenicke*, *Chem. Ber.* 107, 876 (1974).
- [4] *G. Müller & W. v. Philipsborn*, *Helv.* 56, 2680 (1973).
- [5] *U. Ewers, H. Günther & L. Jaenicke*, *Chem. Ber.* 106, 3951 (1973); *ibid.* 107, 3275 (1974).
- [6] *J. H. Bieri & M. Viscontini*, *Helv.*, in Vorbereitung.
- [7] *A. Ehrenberger, P. Hemmerich, F. Müller, T. Okada & M. Viscontini*, *Helv.* 50, 411 (1967); *M. Viscontini T. Okada*, *Helv.* 50, 1492 (1967); *ibid.* 50, 1845 (1967). *Übersichtsartikel*: *M. Viscontini*, *Fortschritte der chem. Forschung*, 9, 605 (1968); *M. Viscontini*, *Chemistry and Biology of Pteridines*, *Proceedings of the Fourth International Symposium on Pteridines*, *International Acad. Print. Tokyo* 1970, Seite 217.
- [8] *J. A. Pople & D. L. Beveridge*, «Approximate Molecular Orbital Theory», *Mc Graw-Hill*, *New York* 1970.
- [9] *J. Kuhn*, *Dissertation*, *Universität Zürich*, 1971.
- [10] *J. M. Broomhead*, *Acta Cryst.* 4, 92 (1951).
- [11] *T. A. Hamor & J. M. Robertson*, *J. chem. Soc.* 1956, 3586.
- [12] *E. Haselbach & A. Schmelzer*, *Helv.* 54, 1299 (1971).
- [13] *J. A. Blair & A. J. Pearson*, *J. chem. Soc. Perkin II* 1974, 80.
- [14] *G. R. Gapski, J. M. Whiteley & F. M. Huennekens*, *Biochemistry* 10, 2930 (1971).
- [15] *H. J. X. Mager, R. Addink & W. Berends*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 86, 833 (1967).

129. 1,1-Dimethyl-1-silacyclohexa-2,4-dien-tricarboneisen

Vorläufige Mitteilung¹⁾von **Walter Fink**²⁾

Monsanto Research S.A., Eggbühlstrasse 36, 8050 Zürich

(1. IV. 75)

Summary. 1,1-Dimethyl-2,3,4,5-tetraphenyl-1-silacyclohexa-2,4-diene is isomerized by iron pentacarbonyl to 1,1-dimethyl-2,3,4,5-tetraphenyl-1-silacyclohexa-2,5-diene. However, iron pentacarbonyl with 1,1-dimethyl-1-sila-cyclohexa-2,4-diene yields 1,1-dimethyl-1-silacyclohexa-2,4-diene-tricarboneisen-iron.

Über Silacyclopentadien-tricarboneisen-Komplexe (dargestellt durch Umsetzung von $\text{Fe}(\text{CO})_5$ oder $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ mit 2,5-Diphenyl-[1] bzw. 2,3,4,5-Tetraphenyl-1-silacyclopentadienen [2]) wurde mehrfach berichtet. Ein Silacyclohexa-2,4-dien-tricarboneisen-Komplex blieb bislang unbekannt.

1,1-Dimethyl-2,3,4,5-tetraphenyl-1-silacyclohexa-2,4-dien (**1**) ($\text{R} = \text{Ph}$) [3] wurde mit $\text{Fe}(\text{CO})_5$ oder $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ in Benzol (Hexan) bei Temperaturen von 25–200° umgesetzt. Ein Tricarboneisen-Komplex von **1** liess sich weder isolieren, noch NMR.-spektroskopisch nachweisen. Bis ca. 170° erfolgt keine Reaktion; **1** wird unverändert zurückerhalten. Über 170° wird **1** unter dem Einfluss der Eisencarbonyl³⁾ langsam

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen.

²⁾ Experimentell mitbearbeitet von *H. U. Kellenberger*.

³⁾ Andere Metallcarbonyle z. B. $\text{Cr}(\text{CO})_6$, bewirken ebenfalls die Isomerisierung von **1** zu **3**.