

194. Über Pterinchemie

53. Mitteilung [1]

Zur Konformation von 6-Methyl- und 5,6-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin in wässriger Lösung¹⁾

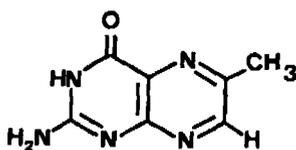
von Rudolf Weber und Max Viscontini

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

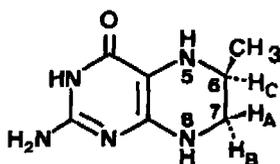
(13. VI. 75)

Zusammenfassung. NMR.-Untersuchungen an 6-Methyl- und 5,6-Dimethyltetrahydropterin in wässriger Lösung zeigen, dass der Tetrahydropyrazinring in der Halbsessel-Konformation vorliegt, wobei die Methylgruppe von 6-Methyl-tetrahydropterin aus Stabilitätsgründen praktisch ausschliesslich die äquatoriale Stellung einnimmt, während die beiden Methylgruppen von 5,6-Dimethyl-tetrahydropterin sich etwa zu gleichen Teilen in axialer und äquatorialer Lage befinden. Durch starke Protonierung (FSO_3H) lassen sich die *cis*- und *trans*-Isomeren des 5,6-Dimethyl-tetrahydropterins im NMR.-Spektrum nachweisen.

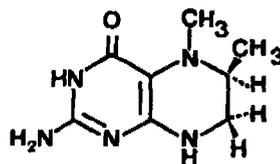
Problemstellung. – Nachdem die Herstellung reiner, kristalliner 5,6,7,8-Tetrahydropterine möglich geworden war [2], stellte sich die Frage nach der Konformation des hydrierten Pyrazin-Ringes, dessen Bindungen N(5)–C(6), C(6)–C(7), C(7)–N(8)



I



II



III

nun eine teilweise Drehbarkeit erhalten haben. In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns mit der Konformation des 6-Methyl- und des 5,6-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterins (II und III). Beide Verbindungen wurden als Racemate hergestellt, im folgenden wird jedoch die Konfiguration des einen Enantiomeren wiedergegeben.

Vergleich mit Modellsubstanzen. – Bei Untersuchungen über die Konformation von heterocyclischen Verbindungen ist es zweckmässig, von Modellsubstanzen der carbocyclischen und heterocyclischen Reihe auszugehen, deren Konformation bereits aufgeklärt worden ist. ¹H-NMR.-Messungen an sechsgliedrigen Heterocyclen vom Typ IV [3] [4] mit energetisch äquivalenten Konformeren zeigen, dass die

1) Teilweise von R. Weber anlässlich des 5. Internationalen Pteridin-Symposiums in Konstanz (14.–18. April 1975) vorgetragen.

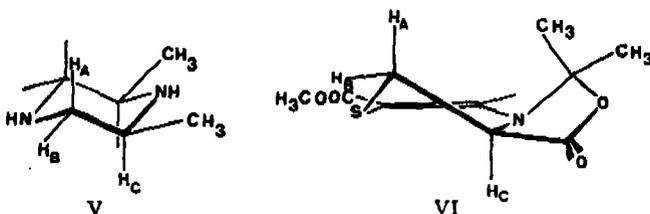
3J -Kopplungen der vicinalen Ringprotonen praktisch unabhängig von der Elektro-negativität von X und Y sind. Aus dem Quotienten $R = ^3J_{trans}/^3J_{cis}$ lässt sich daher



IV

die Konformation des Ringes ableiten; sie steht in guter Übereinstimmung mit den Resultaten von Röntgenstrukturanalysen [5]. Danach liegen Piperazin-Derivate, wie Cyclohexan-Derivate, als Sessel vor. Demzufolge kann man annehmen, dass der Tetrahydropyrazin-Ring von hydrierten Pterinen analog jenem von Cyclohexen-Derivaten als Halbsessel oder als verdrillte Halbwanne vorliegt. Die nicht verdrillte Halbwanne entspricht einem Energiemaximum [6-8] und wird hier nicht berücksichtigt. Es bleibt somit abzuklären, in welchem Masse die Anwesenheit der Stickstoffatome 5 und 8 im Tetrahydropyrazin-Ring zu einer Abweichung von der Cyclohexengeometrie führt und welchen Einfluss die N-Inversion auf die relative Stabilität der Konformeren ausübt. Dazu ist eine Interpretation der gut aufgelösten 1H -NMR.-Spektren der Tetrahydropterine notwendig.

1H -NMR.-Messungen. – In der Tabelle 1 sind die in 0,5N DCl erhaltenen Kopplungskonstanten (in Hz) der Ringprotonen von II und III zusammen mit jenen der Modells-substanzen V und VI aufgeführt.



Die diastereotopen C(7)-Protonen H_A und H_B von II und III bilden zusammen mit dem C(6)-Proton H_C ein *ABC*-System (Fig. 1 und 2). Die geminalen Kopplungen zwischen H_A und H_B wurden aus den entsprechenden in 6-Stellung deuterierten Substanzen ermittelt (Fig. 3 und 4) und darauf die vicinalen Kopplungen durch Computer-Simulation bestimmt.

Tabelle 1

Verbindung	Lösungsmittel	$^3J(H_C, H_B)$ <i>cis</i>	$^3J(H_C, H_A)$ <i>trans</i>	$^2J(H_A, H_B)$
II	0,5N DCl	3	10,0	13
V	CH_2Cl_2 [9]	2,8	9,9	11,8
VI	Pyridin [10]	3,2	9,5	12,9
III	0,5N DCl	3,5	6,5	14

Die Veränderung der in 1,3N NaOD gemessenen 1H -NMR.-Spektren beschränkt sich im wesentlichen auf eine Hochfeldverschiebung, die für H-C(6) am grössten ist (vgl. Fig. 3 und 5 mit Fig. 1), während die Kopplungskonstanten praktisch gleichbleiben.

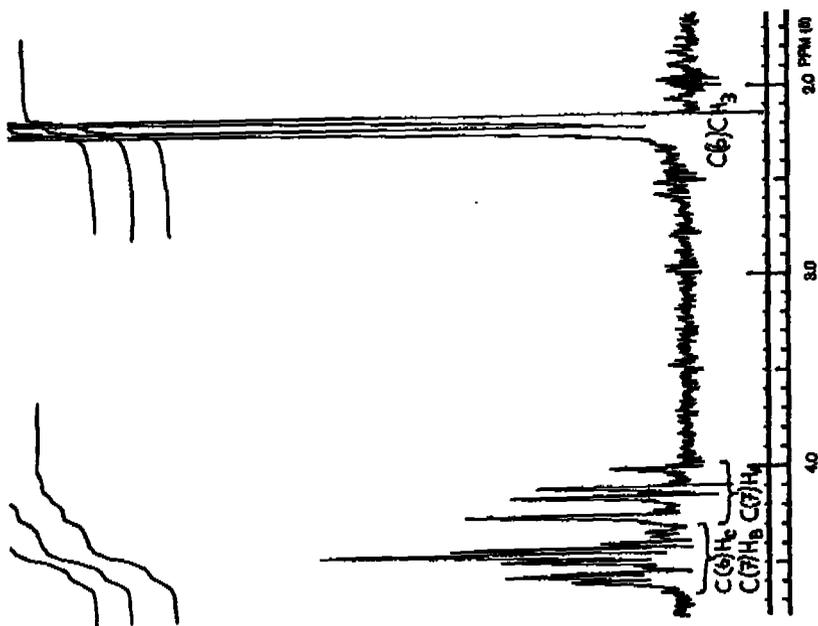


Fig. 1. NMR.-Spektrum von 6-Methyl-tetrahydropterin
in 0.5N DCl/D₂O

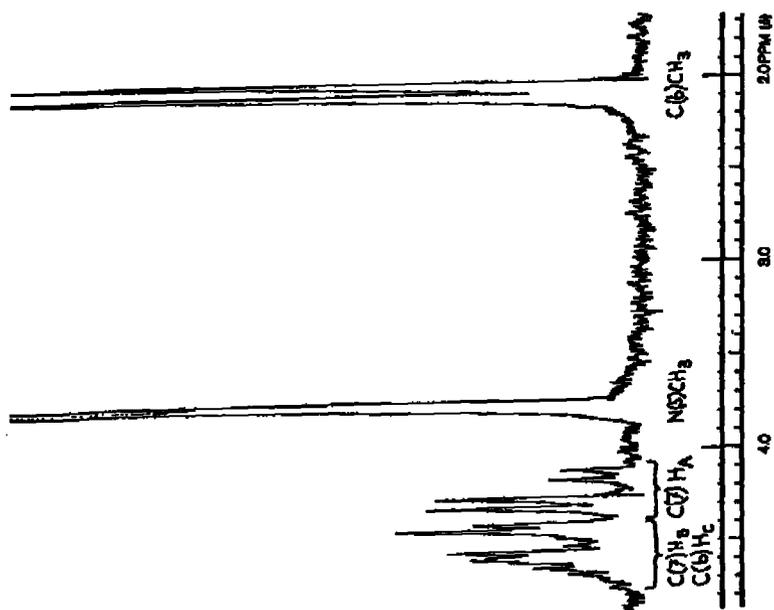


Fig. 2. NMR.-Spektrum von 5,6-Dimethyl-tetrahydropterin
in 0.5N DCl/D₂O

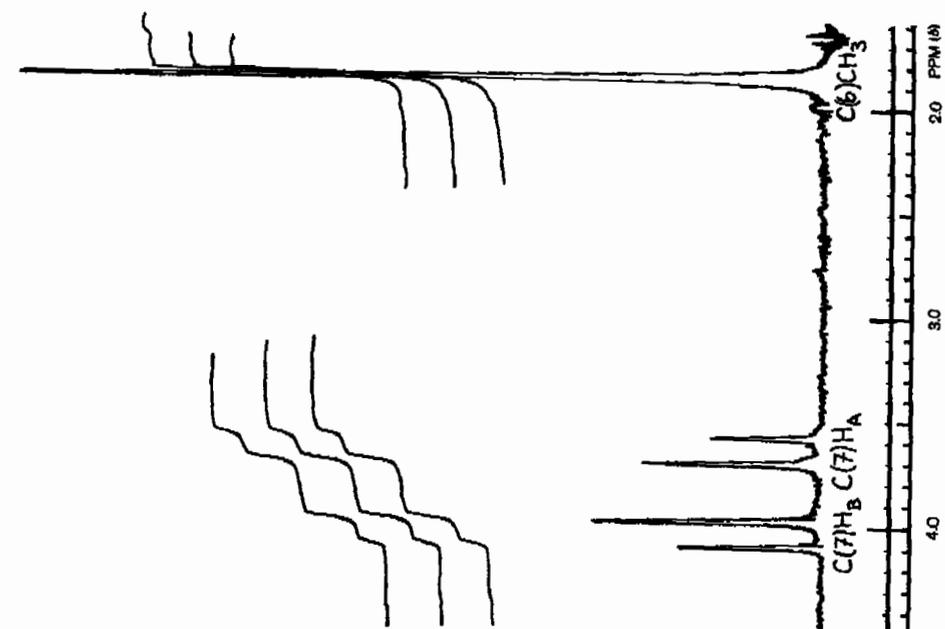


Fig. 3. NMR.-Spektrum von 6-Deutero-6-methyl-tetrahydropterin
in 1,3N NaOD/D₂O

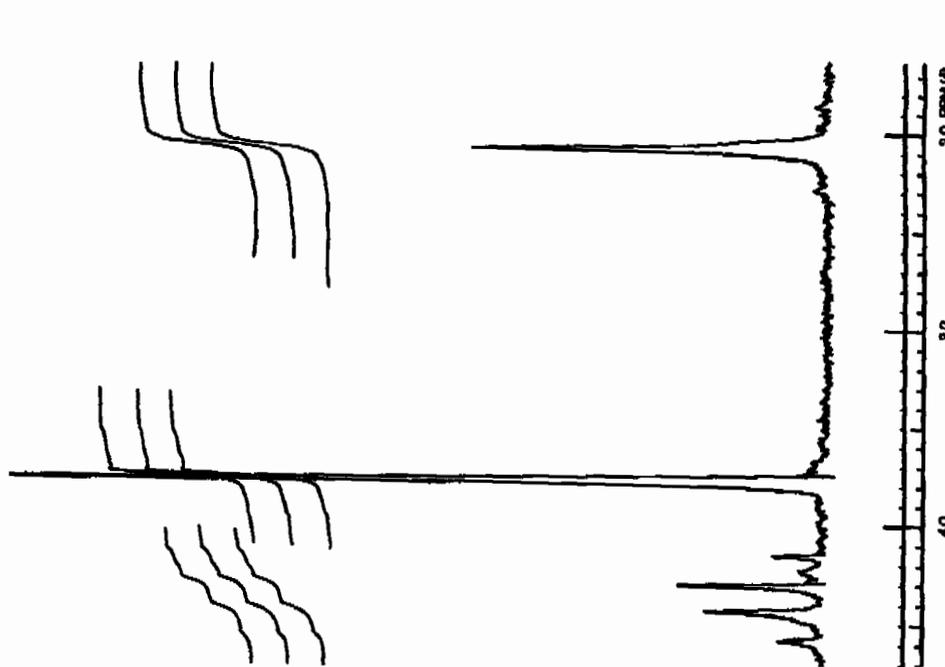


Fig. 4. NMR.-Spektrum von 6-Deutero-5,6-dimethyl-isetrahydropterin
in 0,5N DCl/D₂O

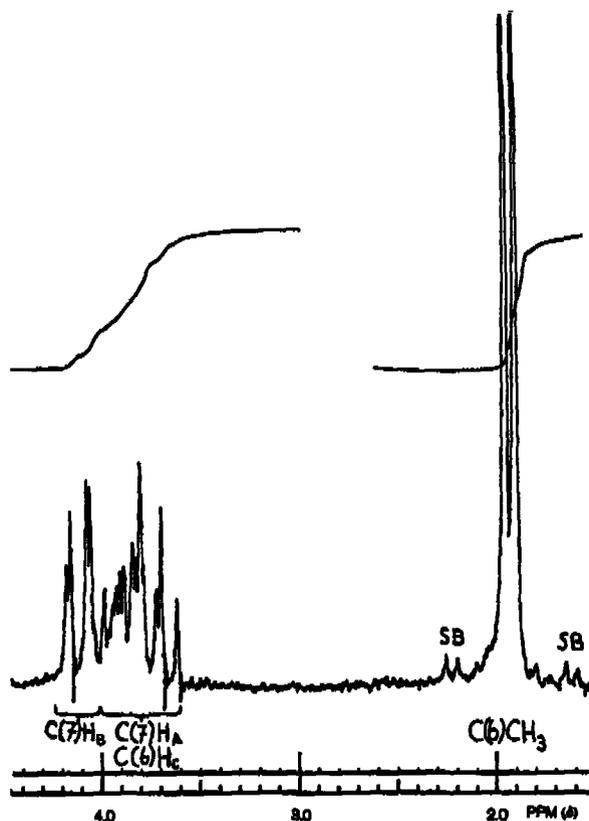
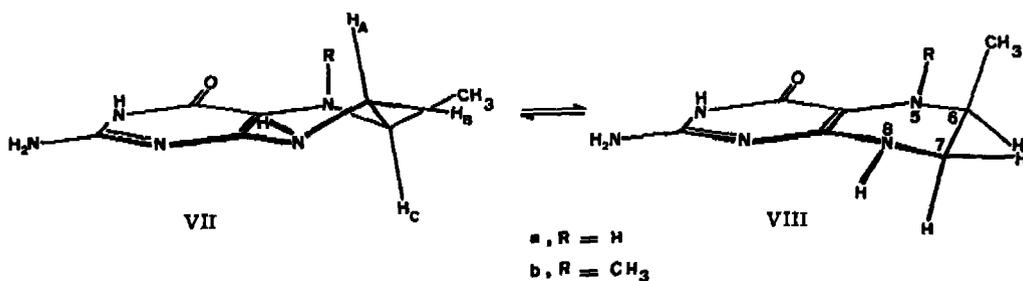


Fig. 5. NMR.-Spektrum von 6-Methyl-tetrahydropterin in 1,3N NaOD/D₂O

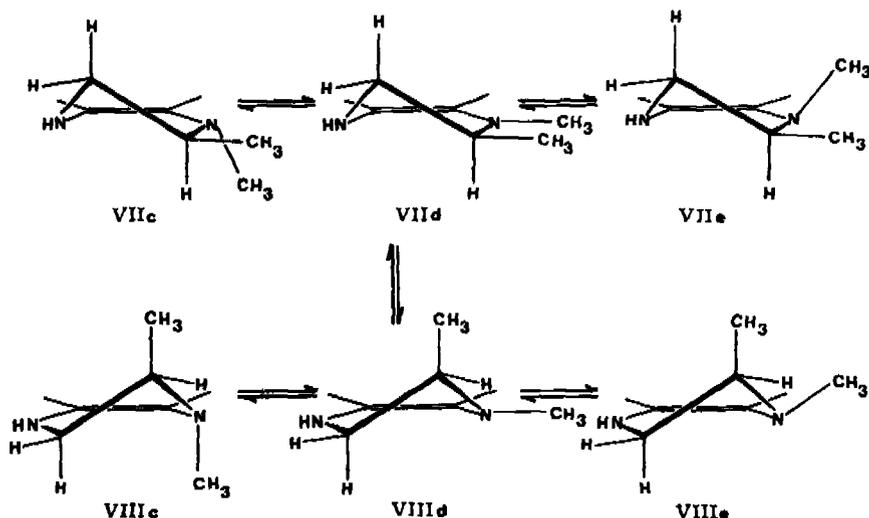
Diskussion. - 1) 6-Methyl-tetrahydropterin (II). Im ¹H-NMR.-Spektrum dieser Substanz (Fig. 1) bilden die Methylenprotonen an C(7) ein AB-System (Fig. 3). Das in axialer Lage vorliegende H_A erscheint in 0,5N DCl/D₂O bei höherem Feld mit einer chemischen Verschiebung von 4,05 ppm und einer Kopplung von 10 Hz zwischen H_A und H_C; H_B erscheint bei tieferem Feld mit einer chemischen Verschiebung von 4,43 ppm und einer Kopplung von 3 Hz zwischen H_B und H_C. Diese Ergebnisse zeigen, dass H_A und H_C *trans*-axial vorliegen, und dies kann nur im Halbsessel-Konformer VIIa verwirklicht werden.



Diese Deutung wird durch den Vergleich mit Modells-substanzen bestätigt. Die 3J -Werte der Tabelle 1 zeigen, dass das tetrahydrierte Pterin II dieselbe Halbsessel-Konformation wie 1,2,3,4-Tetrahydrothiazin VI [10] und Tetrahydrochinaldin [11] [12] besitzt, welche durch Ringumklappung in einem Konformerengleichgewicht VIIa \rightleftharpoons VIIb vorliegt. Unter der Voraussetzung, dass die Konformere VIIa und VIIb energetisch identisch sind und eine Ringausflachung wie beim Cyclohexen möglich ist, wäre ein R-Wert von 1,8 oder kleiner zu erwarten [3-5]. Ein Quotient grösser als 1,8, wie auch die grosse *trans*-Kopplung, deuten darauf hin, dass das Konformere VIIa stark überwiegt, wie dies für das 2,6-Dimethyl-piperazin (V) und für das Tetrahydrothiazin VI der Fall ist.

2) *5,6-Dimethyl-tetrahydropterin* (III). Die Verkleinerung von $^3J(H_A, H_C)$ nach der Methylierung von II (Tabelle 1, Fig. 2) führen wir auf eine auf die Seite von VIIb verschobene Lage des Konformerengleichgewichtes VIIb \rightleftharpoons VIIc zurück und damit auf eine im Vergleich zu VIIa stärker besetzte axiale Lage der CH_3 -Gruppe an C(6). Mit der oben begründeten Annahme, dass die vicinale Kopplung von 10 Hz in II praktisch die *trans*-diaxiale- und die 3 Hz-Kopplung die *cis*-Wechselwirkung des Konformeren VIIa darstellt, ergibt die für III gefundene Kopplung von 6,5 Hz ein Konformeren-Verhältnis von annähernd 1:1 im Gleichgewicht VIIb \rightleftharpoons VIIc.

Die relative Destabilisierung der äquatorialen Lage der 6-Methylgruppe in III führen wir darauf zurück, dass mit zunehmender Planarität von N(5) eine der allylischen Spannung A (1,2) [13] analoge sterische Wechselwirkung auftreten kann. So wird bei jeder N(5)-Inversion im Gleichgewicht VIIc \rightleftharpoons VIId ein syn-periplaner Spannungszustand VIIe durchlaufen, der im Gleichgewicht VIIc \rightleftharpoons VIId fehlt.



Diese letzte Feststellung gewinnt an Bedeutung im Fall, wo die N-Inversion rascher als die Ringumklappung [14]



Die N(5)-Inversion kann durch Protonierung in FSO_3H so weit verlangsamt werden, dass die zwei Isomeren mit *cis*- bzw. *trans*-Methylgruppen NMR.-spektroskopisch unterscheidbar sind. Ihr Auftreten ist erkennbar an je zwei Dubletten von $\text{HN}^+(5)\text{-CH}_3$ und $\text{H}_3\text{C-C}(6)$. Beim Einstrahlen auf $\text{H-N}(5)$ bilden die beiden $\text{H}_3\text{C-N}^+(5)$ -Signale je ein Singulett (Fig. 6) ebenso wie $\text{H}_3\text{C-C}(6)$ beim Einstrahlen auf $\text{H-C}(6)$ oder nach Deuterierung in 6-Stellung (Fig. 7). Von den vier Dubletten gehören die beiden mittleren zum selben Isomeren, das wir mit A bezeichnen. Die relativen Verschiebungen der beiden Isomeren sind somit sehr verschieden von den analogen Protonierungsisomeren von 1,2-Dimethyl- und *cis*-1,2,6-Trimethylpiperidin, deren Methylresonanzen isotrop zueinander verschoben sind [15] [16]. Wir führen diesen Unterschied bei III auf die magnetische Anisotropie der $\text{O=C}(4)$ -Funktion zurück, die sich verschieden auf die *peri*-ständige $\text{H}_3\text{C-N}(5)$ -Gruppe auswirkt, je nachdem, ob sich diese vorwiegend in der Molekelebene oder ausserhalb befindet. Für das Isomer A sind die Konformationen VIIg und VIIIf möglich. Die zur Verfügung stehenden Daten erlauben uns jedoch nicht, ohne zusätzliche Annahmen eine Zuordnung der Konfiguration zu treffen. Das Isomer A liegt beim Lösen des Dihydrochlorides von III in FSO_3H zu ca. 80% vor (Fig. 6). Nach Einstellung des Protonierungsgleichgewichtes bei Raumtemperatur oder nach Erwärmen geht dessen Anteil auf

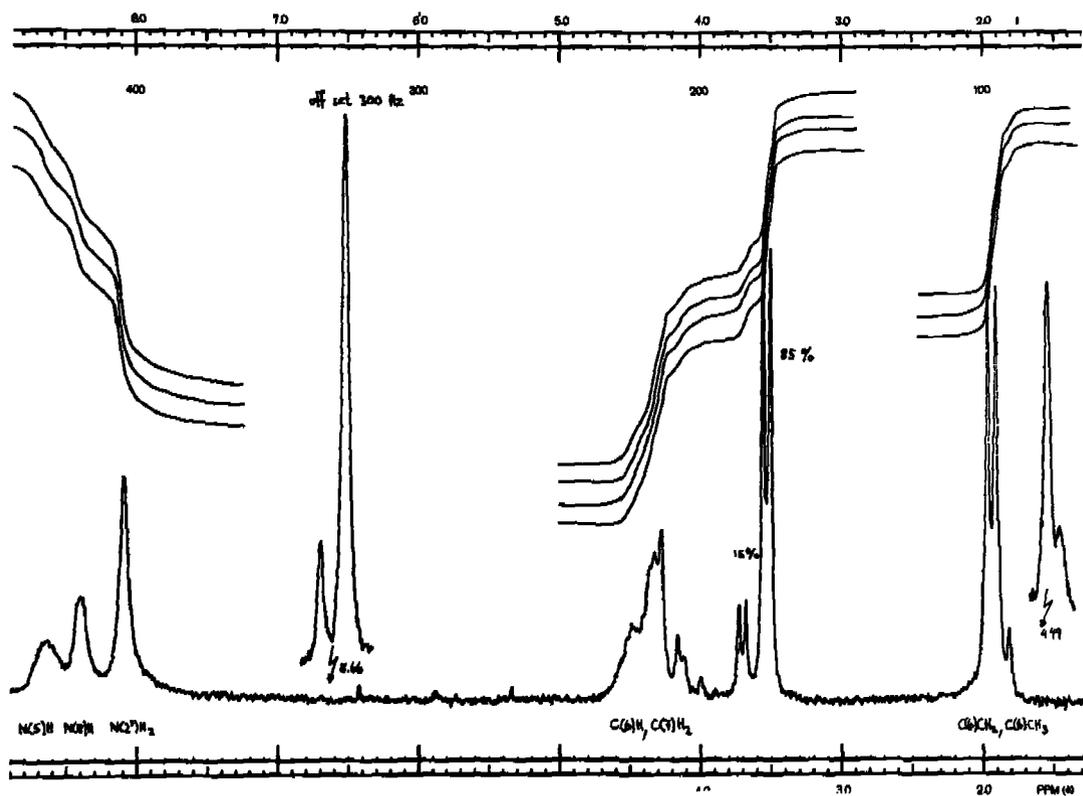


Fig. 6. NMR.-Spektrum von 5,6-Dimethyl-tetrahydropterin, unmittelbar nach dem Lösen in FSO_3H

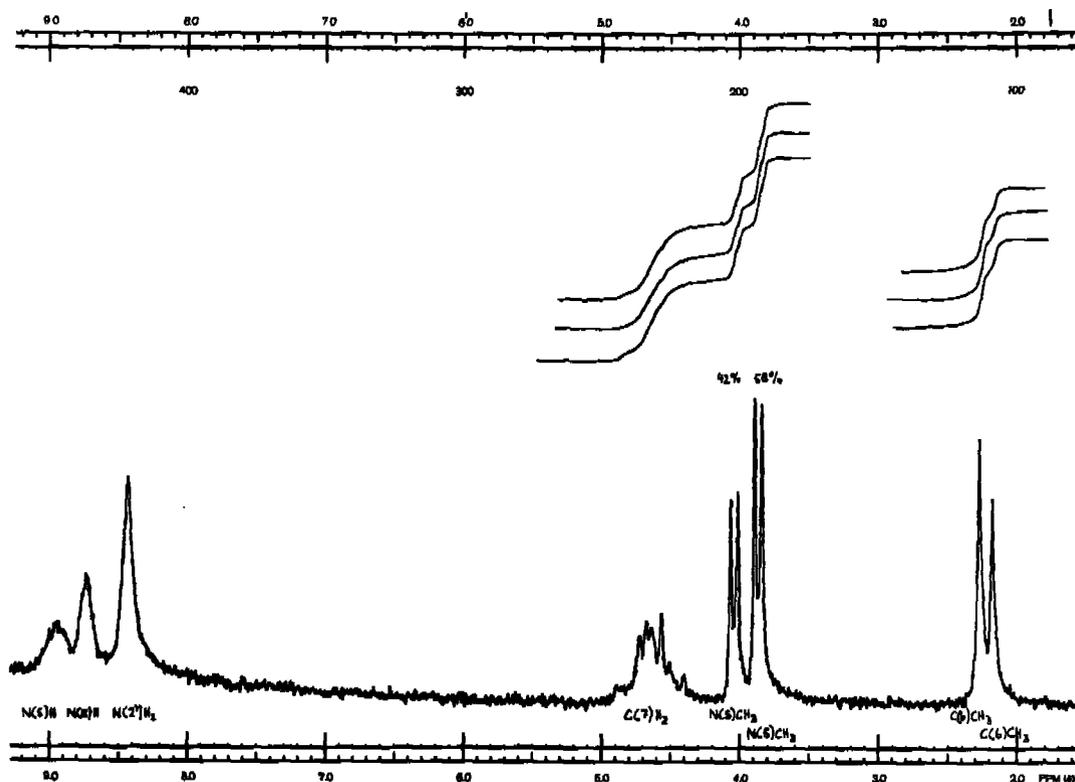
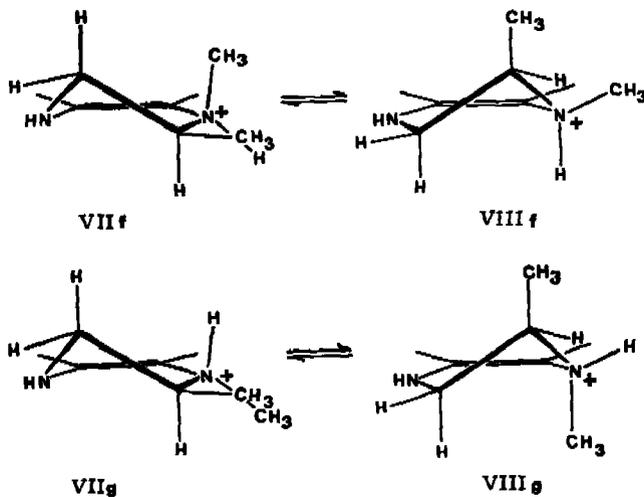


Fig. 7. NMR.-Spektrum von 6-Deuterio-5,6-dimethyl-tetrahydropterin in FSO_3H nach Einstellung des Isomergleichgewichtes

55–60% (Fig. 7) zurück. Das Auftreten eines ähnlichen NMR.-Spektrums durch Protonierung von N(5) wurde schon bei 5,6-Dimethyl-tetrahydropterin in CF_3COOD beobachtet [17].



Wir danken Herrn *W. Schwolzer*, Dipl.-Chem. (Abteilung Herrn Prof. Dr. *W. v. Philipsborn*), für die Simulierung der NMR.-Spektren und dem *Institut Bachema*, Zürich, für die finanzielle Unterstützung (R. W.) dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Herstellung von II und III. Die Darstellungsmethode beider tetrahydrierter Pterine ist in [2] beschrieben. Die Einführung von Deuterium in 6-Stellung erfolgte durch katalytische Deuterierung von 6-Methyl-7,8-dihydropterin [18] in Cl_2COOD . Zur Erreichung eines hohen D-Einbaugrades wurden vorgängig die austauschbaren Protonen in $\text{DCl}/\text{CF}_3\text{COOD}$ durch Deuterium ersetzt. Die erzielten Deuterierungsgrade betragen mehr als 90%.

NMR.-Messungen (100 MHz). II und III lagen als Hydrochloride vor. Sie wurden in einer N_2 -Box in D_2O bzw. verdünnter NaOD gelöst.

NMR.-Spektren des 6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterins (II). a) (0,5 N DCl): 4,43, *m*, $J_{\text{gem}} = 13$, $J_{\text{vic}} = 3,0$, H-C(7); 4,39, *m*, $J_{\text{vic}} = 3,0/6,0/10$, HC(6); 4,05, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 13$, $J_{\text{vic}} = 10$, H-C(7); 2,11, *d*, $J_{\text{vic}} = 6,0$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$. - b) (1,3 N NaOD): 4,11, *m*, $J_{\text{gem}} = 12$, $J_{\text{vic}} = 2,5$, H-C(7); 3,86, *m*, $J_{\text{vic}} = 2,5/6/8$, H-C(6); 3,6, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 12$, $J_{\text{vic}} = 8$, H-C(7); 1,91, *d*, $J_{\text{vic}} = 6$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$.

NMR.-Spektren des 5,6-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterins (III). a) (0,5 N DCl): 4,20, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 14$, $J_{\text{vic}} = 6,5$, H-C(7); 4,46, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 14$, $J_{\text{vic}} = 3,5$, H-C(7); 4,58, *m*, $J_{\text{vic}} = 3,5/6,0/6,5$, H-C(6); 2,05, *d*, $J_{\text{vic}} = 6,0$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$; 3,75, *s*, $\text{H}_3\text{C}-\text{N}(5)$. - b) (1,3 N NaOD): 3,61, *m*, $J_{\text{vic}} = 3,5/5/6$, H-C(6); 3,61, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 14$, $J_{\text{vic}} = 5$, H-C(7); 4,0, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 14$, $J_{\text{vic}} = 3,5$, H-C(7); 1,69, *d*, $J_{\text{vic}} = 6$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$. - c) ($\text{H}^+\text{SO}_3\text{H}$): 8,65, *br. s*, H-N⁺(5); 8,4, *br. s*, H-N(8); 8,1, *br. s*, $\text{H}_2\text{N}(2')$; 4,1-4,4, *br. m*, H-C(6) und $\text{H}_2\text{C}(7)$.

Isomer A. 3,52, *d*, $J(\text{H}-\overset{+}{\text{N}}(5), \text{H}_3\text{C}-\overset{+}{\text{N}}(5)) = 5$, $\text{H}_3\text{C}-\overset{+}{\text{N}}(5)$; 1,94, *d*, $J_{\text{vic}} = 6$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$.

Isomer B. 3,7, *d*, $J(\text{H}-\overset{+}{\text{N}}(5), \text{H}_3\text{C}-\overset{+}{\text{N}}(5)) = 5$, $\text{H}_3\text{C}-\overset{+}{\text{N}}(5)$; 1,84, *d*, $J_{\text{vic}} = 6$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 52. Mitt.: P. K. Sengupta, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 58, 1374 (1975).
- [2] R. Weber, W. Frick & M. Viscontini, *Helv.* 57, 1485 (1974).
- [3] J. B. Lambert, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 1836 (1967).
- [4] J. B. Lambert & R. G. Keske, *Tetrahedron Letters* 1967, 4745.
- [5] H. R. Buys, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 88, 1003 (1969).
- [6] C. W. Beckett, N. K. Freeman & K. S. Pitzer, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 4227 (1948).
- [7] R. Bucourt & D. Hainaut, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 4562.
- [8] M. Bernard & M. St-Jacques, *Tetrahedron* 29, 2539 (1973).
- [9] R. A. Spragg, *J. chem. Soc. (B)* 1968, 1128.
- [10] A. R. Dunn, I. McMillan & R. J. Stoodley, *Tetrahedron* 24, 2985 (1968).
- [11] K. Nagarajan, M. D. Nair & P. M. Pillai, *Tetrahedron* 23, 1683 (1967).
- [12] K. Nagarajan, M. D. Nair, V. Ranga, A. Venkaterwarlu & G. Kartha, *Tetrahedron* 29, 2571 (1973).
- [13] F. Johnson, *Chem. Rev.* 68, 375 (1968).
- [14] C. H. Bushweller, M. Z. Lourandos & J. A. Brunelle, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 1591 (1974).
- [15] J. K. Beconsall, R. A. Y. Jones & J. McKenna, *J. chem. Soc.* 1965, 1726.
- [16] J. J. Delpuech & C. Gay, *Tetrahedron Letters* 1966, 2603.
- [17] J. M. Whiteley, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 186, 29 (1971).
- [18] W. Pfeleiderer & H. Zondler, *Chem. Ber.* 99, 3008 (1966).