

## 27. Über Pterinchemie

55. Mitteilung [1]

## Reindarstellung und Charakterisierung von 5,6,7,8-Tetrahydro-L-neopterin und 5,6,7,8-Tetrahydro-D-monapterin

von **Bernhard Schircks, Jost H. Bieri und Max Viscontini**

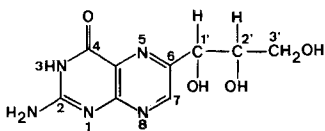
Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(26. VIII. 75)

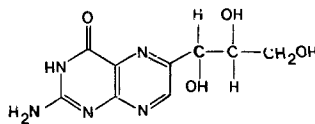
**Preparation and characterisation of pure 5,6,7,8-tetrahydro-L-neopterin and 5,6,7,8-tetrahydro-D-monapterin.** – *Summary.* The synthesis of these two compounds, III and IV, is described, and their structures ascertained by means of  $^1\text{H-NMR}$ .,  $^{13}\text{C-NMR}$ . and FD. spectroscopy. In particular the possibility of detecting diastereomeric pairs of types III and IV in  $^{13}\text{C-NMR}$ . spectra is discussed.

Auf die Bedeutung der natürlichen Produkte D-Neopterin, L-Monapterin, 7,8-Dihydro-D-neopterin, 7,8-Dihydro-L-monapterin, 5,6,7,8-Tetrahydro-D-neopterin, 5,6,7,8-Tetrahydro-L-monapterin in biogenetischen Prozessen, speziell für den Aufbau des Pteridinringes sowie der Folsäure, wie für die Synthese von Biopterin, Sepiapterin und Iosepiapterin, wurde in mehreren umfassenden Arbeiten hingewiesen [2] [3]. Zahlreiche der genannten Verbindungen konnten aus Lebewesen isoliert werden (Zusammenstellungen finden sich u. a. in [2]).

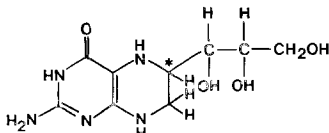
In früheren Arbeiten berichteten wir über die Synthese von D-, L-Neopterin und L-, D-Monapterin [4] [5]. In Fortsetzung dieser Mitteilungen wird heute die Darstellung und Charakterisierung (mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR., FD.<sup>1)</sup>, DC., UV.) von 5,6,7,8-Tetrahydro-L-neopterin (III) und 5,6,7,8-Tetrahydro-D-monapterin (IV) beschrieben.



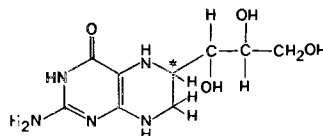
I



II



III



IV

<sup>1)</sup> Die Felddesorptions(FD.)-Spektren wurden in verdankenswerter Weise im Applikationslaboratorium der Firma *Varian MAT*, Bremen (BRD), auf einem Massenspektrometer MAT 311A gemessen.

Dazu werden *L*-Neopterin (I) bzw. *D*-Monapterin (II) in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  katalytisch hydriert und anschliessend die Tetrahydroderivate III und IV als Dihydrochlorid-Salze isoliert [6]. Durch die Einführung eines neuen chiralen Zentrums an C(6) werden die Diastereomerenpaare von III und IV erhalten. Da III und IV die für 5,6,7,8-Tetrahydropterine charakteristische Oxydationsempfindlichkeit aufweisen, müssen die Synthese und die Reinigung dieser Substanzen unter Stickstoff und mit sauerstofffreien Reagentien bzw. Lösungsmitteln ausgeführt werden.

Im Gegensatz zu den  $^1\text{H}$ -NMR.-Spektren von I (Fig. 1) und II eignen sich diejenigen von 5,6,7,8-Tetrahydro-*L*-neopterin (III) und 5,6,7,8-Tetrahydro-*D*-monapterin (IV) nicht zu ihrer Charakterisierung, da die Resonanzen der Protonen an den C-Atomen 6, 7, 1', 2' und 3' zusammenfallen und ein kompliziertes Multipllett bilden.

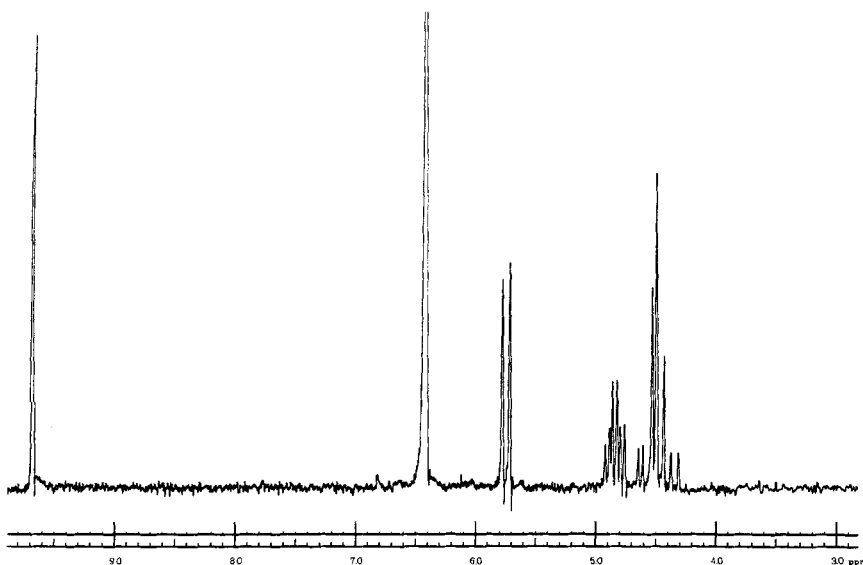


Fig. 1.  $^1\text{H}$ -NMR.-Spektrum von *L*-Neopterin (I) in 2,9N DCl

Dagegen zeigen die gut interpretierbaren  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren von III (Fig. 2) und IV einheitliche und reine Produkte, wobei die erwartete und beobachtete Signalverdoppelung auf das Vorhandensein von Diastereomerenpaaren zurückzuführen ist, wie dies an substituierten diastereomeren Bernsteinsäuren ebenfalls festgestellt wurde [7]. Dass die Duplikation der Signale tatsächlich durch die Anwesenheit von Diastereomeren hervorgerufen wird, kann mit Hilfe der FD.-Spektren direkt bewiesen werden, da diese ausschliesslich die Molekularionen der Produkte III und IV zeigen (vgl. dazu Fig. 3).

Wir danken Herrn Prof. Dr. *W. von Philipsborn* sowie Herrn Dipl.-chem. *K. Bachmann* für die Aufnahme der  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren und für ihre Hilfe bei deren Interpretation, Herrn Dr. *P. A. Weibel*, Varian MAT, Zug, für die FD.-Spektren, Herrn *H. Frohofer*, Leiter der mikroanalytischen Abteilung unseres Institutes, für Elementaranalysen, und Frau *M. Argentini-Schifferte* für ihre Arbeit bei der Darstellung von Präparaten und für das Zeichnen der Formeln.

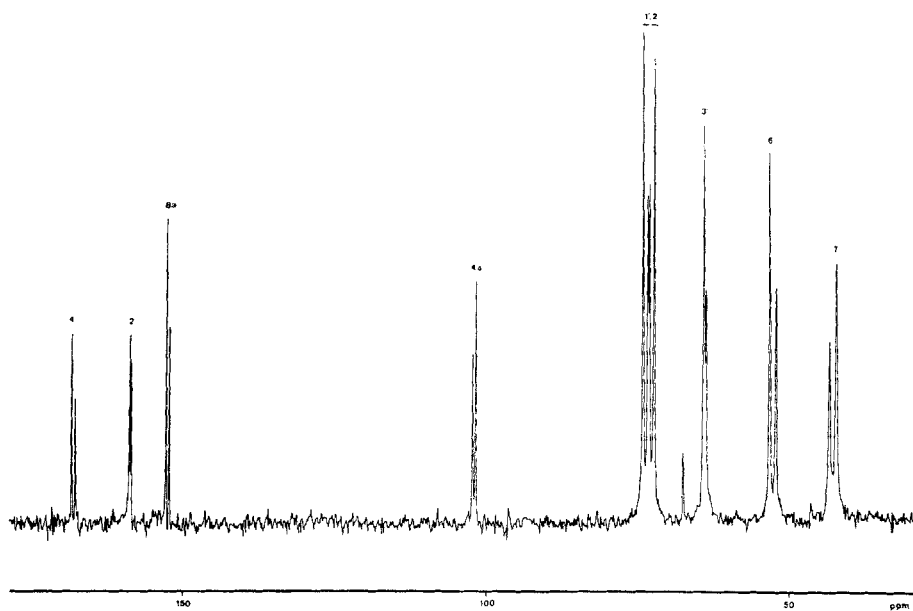


Fig. 2.  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektrum von 5,6,7,8-Tetrahydro-L-neopterin (III) in 3,0N NaOD

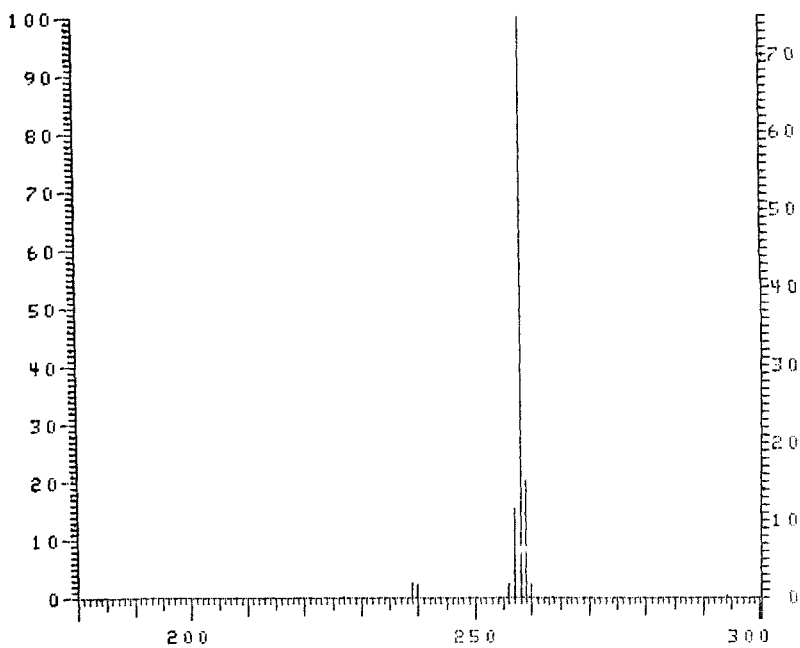


Fig. 3. Felddesorptions(FD.)-Spektrum von 5,6,7,8-Tetrahydro-L-neopterin (III). Ordinate links: %; Ordinate rechts:  $\% \Sigma_{180}$  (Prozent Totalionenstrom ab Masse 180); Abszisse:  $m/e$

## Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem *Varian HA-100-NMR*-Spektrographen in  $\text{DCI}$  und  $\text{NaOD}$  (Standard: Tetramethylsilan) aufgenommen; chemische Verschiebungen in ppm; Abkürzungen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *m* = Multiplett, *H* = Proton(en). Die instrumentellen Daten für die rauschentkoppelten- und «off»-Resonanz- $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren finden sich in [8]. Analytische Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Cellulose-CEL 300 UV<sub>254</sub>-Fertigfolien (*Machevey-Nagel*); Produkte sichtbar im UV.-Licht bei 254 bzw. 350 nm; Laufmittel (Lsgm.): Lsgm. A = *n*-Butanol/Eisessig/ $\text{H}_2\text{O}$  20:3:7; Lsgm. B = *n*-Butanol/ $\text{L}(+)$ -Milchsäure/ $\text{H}_2\text{O}$  20:3:7; Lsgm. C = 2-Propanol/5proz. Borsäure-Lösung 4:1. Die UV.-Spektren wurden an einem *Beckman*-Spektrometer ACTA-III gemessen.

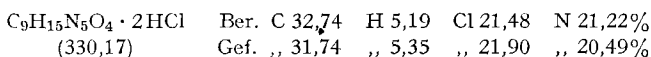
*L-Neopterin (I).* Synthese nach [5].  $^1\text{H-NMR}$ .<sup>2)</sup> (2,9N  $\text{DCI}$ ) (Fig. 1): 9,69, *s*,  $\text{H-C}(7)$ ; 5,74, *d*,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{H-C}(1')$ ; 4,84, *X*-Teil eines *ABX*-Systems,  $\text{H-C}(2')$ ; 4,48, *AB*-Teil eines *ABX*-Systems, 2  $\text{H-C}(3')$ . ( $\text{NaOD}$ ,  $\text{pD} = 12,0$ )<sup>3)</sup>: 9,10, *s*,  $\text{H-C}(7)$ ; 5,42, *d*,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{H-C}(1')$ ; 4,66, *X*-Teil eines *ABX*-Systems,  $\text{H-C}(2')$ ; 4,32, *AB*-Teil eines *ABX*-Systems, 2  $\text{H-C}(3')$ . (1,5N  $\text{NaOD}$ ,  $\text{pD} = 13,6$ )<sup>3)</sup>: 9,18, *s*,  $\text{H-C}(7)$ ; 5,31, *d*,  $J = 3$  Hz,  $\text{H-C}(1')$ ; 4,70–4,15, *m* (*ABX*-System),  $\text{H-C}(2')$  und 2  $\text{H-C}(3')$ . –  $^{13}\text{C-NMR}$ . (3N  $\text{NaOD}$ )<sup>4)</sup>: 174,02 C(4); 164,70 C(2); 156,68, C(8a); 153,31, C(6); 148,83, C(7); 128,51, C(4a); 76,33, 75,93, C(1') und C(2'); 65,10, C(3').

Weitere analytische Daten ( $\text{IR}$ .,  $[\alpha]_{\text{D}}$ , DC.) finden sich in [4].

*D-Monapterin (II).* Synthese nach [5]. –  $^1\text{H-NMR}$ .<sup>2)</sup> (2,9N  $\text{DCI}$ ): 9,38, *s*,  $\text{H-C}(7)$ ; 5,50, *d*,  $J = 3,6$  Hz,  $\text{H-C}(1')$ ; 4,51, *X*-Teil eines *ABX*-Systems,  $\text{H-C}(2')$ ; 4,14, *AB*-Teil eines *ABX*-Systems, 2  $\text{H-C}(3')$ . (1,5N  $\text{NaOD}$ ): 9,16, *s*,  $\text{H-C}(7)$ ; 5,39, *d*,  $J = 3$  Hz,  $\text{H-C}(1')$ ; 4,52, *X*-Teil eines *ABX*-Systems,  $\text{H-C}(2')$ ; 4,20, *AB*-Teil eines *ABX*-Systems, 2  $\text{H-C}(3')$ . –  $^{13}\text{C-NMR}$ . (3N  $\text{NaOD}$ )<sup>4)</sup>: 173,94, C(4); 164,70, C(2); 156,17, C(8a); 152,92, C(6); 148,15, C(7); 128,03, C(4a); 76,21, C(2'); 74,62, C(1'); 64,23, C(3').

Weitere analytische Daten ( $\text{IR}$ .,  $[\alpha]_{\text{D}}$ , DC.) finden sich in [4].

*5,6,7,8-Tetrahydro-L-neopterin-dihydrochlorid (III)*<sup>5)</sup>. Nach der Vorhydrierung von 200 mg  $\text{PtO}_2$  in 25 ml Trifluoressigsäure werden 500 mg (1,97 mmol) *L*-Neopterin (I) [5] zugegeben. Nach 30 Min. ist die Hydrierung beendet (760 Torr, 22°). Anschliessend wird unter Stickstoff vom Katalysator abfiltriert, die farblose Lösung mittels flüssigen Stickstoffs ausgefroren und mit einer kalten (0°) Lösung von 0,5 ml 12N  $\text{HCl}$ , 10 ml Methanol und 80 ml Äther überschichtet. Nach dem Auftauen und Durchmischen wird die weisse Fällung III bei 22° zentrifugiert, mit sauerstofffreiem Äther unter Stickstoff gewaschen und getrocknet (0,01 Torr, 50°, 24 Std.): 627 mg (96,2%) III. –  $^1\text{H-NMR}$ . (2,9N  $\text{DCI}$ ): 4,80–4,25, *m*, 7 H:  $\text{H-C}(6)$ , 2  $\text{H-C}(7)$ ,  $\text{H-C}(1')$ ,  $\text{H-C}(2')$  und 2  $\text{H-C}(3')$ . (3,0N  $\text{NaOD}$ ): 4,40–3,65, *m*, 7 H:  $\text{H-C}(6)$ , 2  $\text{H-C}(7)$ ,  $\text{H-C}(1')$ ,  $\text{H-C}(2')$  und 2  $\text{H-C}(3')$ . –  $^{13}\text{C-NMR}$ . (3,0N  $\text{NaOD}$ ) (Fig. 2)<sup>6)</sup>: 167,80, 167,20, C(4); 158,27, 158,07, C(2); 152,32, 151,80, C(8a); 102,12, 101,53, C(4a); 74,03, 73,23, 72,96, 72,16, C(1') und C(2'); 64,03, 63,63, C(3'); 53,20, 52,12, C(6); 43,47, 42,28, C(7). – FD. [*m/e* (rel. %)] (Fig. 3): 258 ( $M^+ + \text{H}$ , 100), 257 ( $M^+$ , 17). – UV. (sauerstofffreies  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{pH} = 4,3$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 267$  nm ( $\epsilon = 10000$ ). – DC.: Lsgm. A:  $R_f = 0,11$ ; Lsgm. B:  $R_f = 0,30$ ; Lsgm. C:  $R_f = 0,13$ .



- 2) Die Zuordnung der H an C(1'), C(2') und C(3') erfolgte durch Doppelresonanzexperimente. Mit Hilfe der Kopplungskonstanten wurde das Spektrum von I durch Spinsimulation überprüft. Simuliertes und gemessenes Spektrum stimmen vollkommen überein.
- 3) Die chem. Verschiebungen des *ABX*-Systems von I in  $\text{NaOD}$  (ab  $\text{pD}$  12) sind, im Gegensatz zu denjenigen des *ABX*-Systems von II,  $\text{pD}$ -abhängig.
- 4) Die Zuordnung der Signale der  $^{13}\text{C}$ -Atome im Pterinteil erfolgt durch Vergleich mit den Daten in [8] und [9].
- 5) Die Herstellung von 5,6,7,8-Tetrahydro-D-neopterin und 5,6,7,8-Tetrahydro-L-monapterin wurde nach einem ähnlichen Verfahren bereits in der Dissertation von S. *Ohlgart*, Universität Zürich 1970, beschrieben.
- 6) Die Zuordnung der Signalagen der  $^{13}\text{C}$ -Atome erfolgte nach [10].
- 7) Wie aus Fig. 2 ersichtlich, ist für III eine Verdoppelung der Signale im Intensitätsverhältnis von ca. 5:3 zu beobachten.

5,6,7,8-Tetrahydro-D-monapterin-dihydrochlorid (IV)<sup>9</sup>). Die Darstellung, ausgehend von II [5], erfolgt analog zu III mit gleicher Ausbeute. – <sup>1</sup>H-NMR. (2,9N DCl): 4,95–4,15, *m*, 7 H: H–C(6), 2 H–C(7), H–C(1'), H–C(2') und 2 H–C(3'). (1,5N NaOD): 4,55–3,75, *m*, 7 H: H–C(6), 2 H–C(7), H–C(1'), H–C(2') und 2 H–C(3'). – <sup>13</sup>C-NMR.: IV zeigt im Prinzip eine analoge Duplikation der Signale wie III (vgl. Fussnote 7). Unter gleichen Bedingungen (3,0N NaOD, pD > 13,5) sind jedoch bei IV die Differenzen der unterschiedlichen chemischen Verschiebungen kleiner und daher teilweise nicht beobachtbar. Änderungen der Bedingungen (1,5N NaOD, pD = 10,6) ergeben neue chemische Verschiebungen und Signalaufspaltungen. (1,5N NaOD)<sup>6</sup>): 161,84, 161,65, C(4); 154,11, C(2); 152,80, 152,52, C(8a); 99,94, 99,62, C(4a); 71,77, 71,45, 70,97, C(1') und C(2'); 63,91, C(3'); 51,53, 51,13, C(6); 42,88, C(7). (3,0N NaOD)<sup>6</sup>): 167,20, 167,00, C(4); 158,15, C(2); 151,92, C(8a); 101,80, C(4a); 71,96, 71,77, C(1') und C(2'); 64,72, C(3'); 52,41, 52,20, C(6); 43,39, 43,00, C(7). – FD. [*m/e* (rel. %)]: 258 (M<sup>+</sup>+H, 100), 257 (M<sup>+</sup>, 7). – UV. (sauerstofffreies H<sub>2</sub>O, pH = 4,3): λ<sub>max</sub> = 267 nm (ε = 9600). – DC.: Lsgm. A: Rf = 0,11; Lsgm. B: Rf = 0,30; Lsgm. C: Rf = 0,10.

C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> ·2HCl	Ber. C 32,74	H 5,19	Cl 21,48	N 21,22%
(330,17)	Gef. „ 31,22	„ 5,41	„ 22,00	„ 20,09%

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 54. Mitt.: E. Khalifa, P. K. Sengupta, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv. 59*, 242 (1976).  
 [2] H. Rembold & W. L. Gyure, *Angew. Chem. 84*, 1088 (1972); R. L. Blakley, 'The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines', Wiley, New York 1969.  
 [3] L. Jaercke & C. Kutzbach, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 21*, 183 (1963); W. E. Frei, Dissertation, Universität Zürich 1971; M. Viscontini & Y. Furuta, *Helv. 56*, 1819 (1973).  
 [4] M. Viscontini & R. Provenzale, *Helv. 51*, 1495 (1968).  
 [5] M. Viscontini, R. Provenzale, S. Ohlgart & J. Mallevialle, *Helv. 53*, 1202 (1970).  
 [6] A. Bobst & M. Viscontini, *Helv. 49*, 875 (1966).  
 [7] L. Ernst & W. Trowitzsch, *Chem. Ber. 107*, 3771 (1974).  
 [8] G. Müller & W. v. Philipsborn, *Helv. 56*, 2680 (1973).  
 [9] U. Ewers, H. Günther & L. Jaenicke, *Chem. Ber. 106*, 3951 (1973).  
 [10] W. Frick, R. Weber & M. Viscontini, *Helv. 57*, 2658 (1974).

## 28. Organic Phosphorus Compounds 68

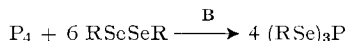
The Direct Synthesis of Tri(alkyl- and arylseleno)phosphites and of Tris(*p*-anisyltelluro)phosphite [1]

by Ludwig Maier

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

(19. XI. 75)

*Summary.* White phosphorus reacts with organic diselenides in a dipolar aprotic solvent in the presence of a base with the formation of tri(alkyl- or aryl-seleno)phosphites in good yield.



Tri(methylseleno)phosphite shows a <sup>31</sup>P-chemical shift = –107 ppm (*J*<sub>P,<sup>75</sup>Se</sub> = 233 Hz). It is readily oxidized in air to the corresponding selenophosphate, (CH<sub>3</sub>Se)<sub>3</sub>P=O, <sup>31</sup>P-chemical shift = –16 ppm.

Tri(phenylseleno)phosphite reacts readily with mercury oxide to give the tri(phenylseleno)phosphate, a yellow solid of m.p. 105–110°. It also reacts with sulfur in refluxing benzene solution to give tri(phenylseleno)thiophosphate, also a yellow solid of m.p. 55–58°. However, an attempt to prepare tri(phenylseleno)selenophosphate failed. Under the same conditions as given above,