

- [3] J. H. Bieri & R. E. Geiger, *Helv.* 58, 1201 (1975); J. H. Bieri, 'Chemistry and Biology of Pteridines', Proc. of the 5th International Symposium, Walter de Gruyter, Berlin, New York 1975, p. 721.
- [4] J. M. Broomhead, *Acta crystallogr.* 4, 92 (1951).
- [5] T. A. Hamor & J. M. Robertson, *J. chem. Soc.* 1956, 3586.
- [6] C. D. Shirrell & D. E. Williams, *J. chem. Soc. Perkin II* 1975, 40.
- [7] J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 57, 1651 (1974).
- [8] R. L. Blakley, 'The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines', Wiley, New York 1969.
- [9] G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson, *Acta crystallogr.* A27, 368 (1971).
- [10] W. Pfeleiderer, E. Liedek, R. Rohrmann & M. Rukwied, *Chem. Ber.* 93, 2015 (1960); A. Dieffenbacher & W. v. Philipsborn, *Helv.* 52, 743 (1969); G. Müller & W. v. Philipsborn, *Helv.* 56, 2680 (1973).
- [11] A. Albert & H. C. S. Wood, *J. appl. Chemistry* 1952, 591.

254. Über Pterinchemie

57. Mitteilung [1]

Zur Konfiguration und Konformation von 6,7-Dimethyl- und 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin¹⁾

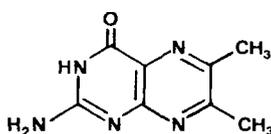
von Rudolf Weber und Max Viscontini

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

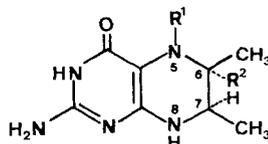
(28. VII. 76)

Configuration and conformation of 6,7-Dimethyl- and 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterines. – *Summary.* During the hydrogenation of 6,7-dimethylpterine, *cis*-6,7-dimethyl-tetrahydropterine is formed. A possible conformation for this substance and for the 5,6,7-trimethyl derivative, which is obtained from it, is discussed, taking the ¹H-NMR. spectra of both tetrahydropterines into consideration.

Einleitung. – Im Verlauf der katalytischen Reduktion von 6,7-Dimethylpterin (I) treten im hydrierten Pyrazin-Ring neue Eigenschaften auf: Chiralität und interne Beweglichkeit, welche in der ursprünglichen Substanz nicht vorhanden waren. Unter den Synthesebedingungen sollten das 6,7-Dimethyl- (IIa) und das von ihm abgeleitete 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIb) als racemische *cis*- und *trans*-Diastereomere erhalten werden. Die erhaltenen Produkte weisen jedoch die Merkmale von stereochemisch einheitlichen Substanzen auf (enges Schmelzpunktsintervall, einheitliche ¹H-NMR.-Spektren) und lassen sich weder durch Dünnschicht- noch



I



II

	R ¹	R
a	H	H
b	CH ₃	H
c	H	² H
d	CH ₃	² H

¹⁾ Teil der Dissertation von R. Weber, Universität Zürich 1975, und teilweise von ihm anlässlich des 5. Internationalen Pteridin-Symposiums in Konstanz, BRD (14.–18. April 1975), vorge-tragen.

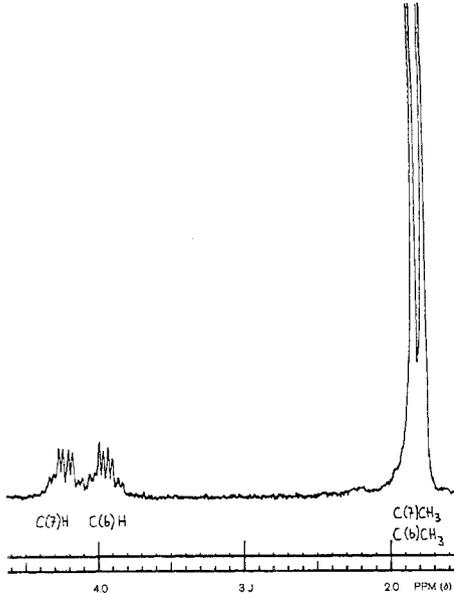


Fig. 1a. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIa) in 0,5N $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$

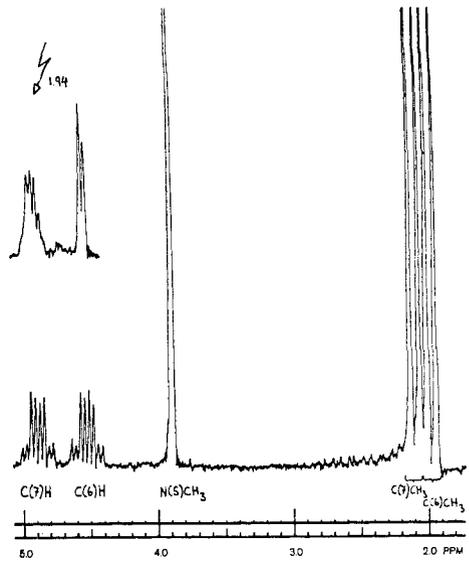


Fig. 2a. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIb) in 0,5N $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$

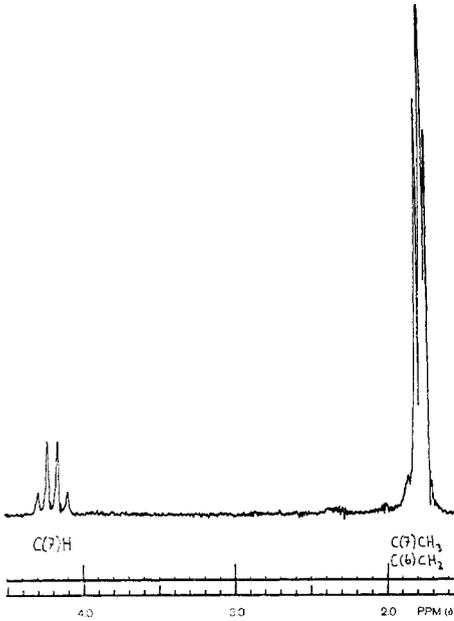


Fig. 1b. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 6-D-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIc) in 0,5N $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$

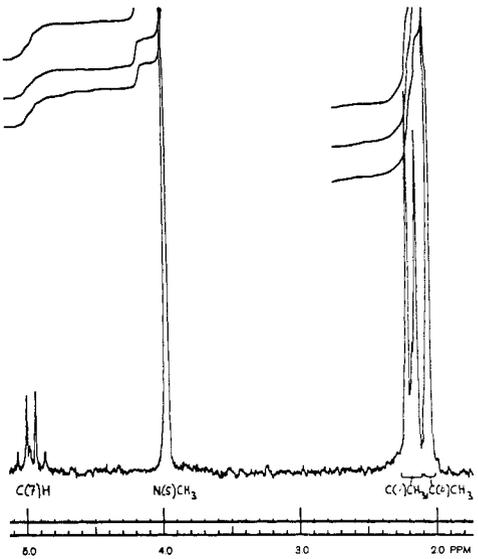


Fig. 2b. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 6-D-5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIId) in 0,5N $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$

durch Gas-Chromatographie weiter auftrennen, so dass angenommen werden kann, dass nur eines der möglichen Diastereomeren entsteht [2] [3] [4].

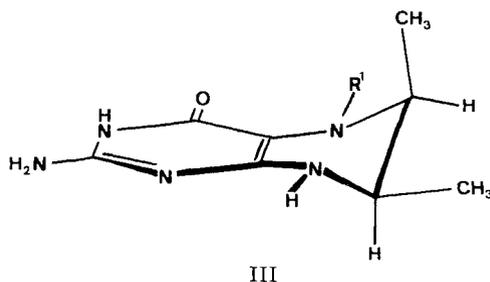
Grundsätzlich hängt die Bildung von *cis*- und *trans*-Diastereomeren mit dem Mechanismus der katalytischen Hydrierung von I zusammen. Wir beschränken uns in dieser Arbeit jedoch darauf, die experimentellen Argumente zu besprechen, die zur Annahme einer *cis*-6,7-Dimethyl-Konfiguration für IIa und IIb führen.

Konfiguration der hydrierten Pterine II. – 1. Die gemessenen $^3J[\text{H}-\text{C}(6), \text{H}-\text{C}(7)]$ von 3 Hz für IIa und IIb (Fig. 1a und 2a) können aufgrund der *Karplus*-Beziehung und unter Annahme einer Halbsessel-Konformation für den Tetrahydropyrazin-Ring [5] als die axial-äquatoriale Kopplung von vicinalen Protonen mit *cis*-Konfiguration gedeutet werden. Eine Kopplungskonstante dieser Grössenordnung ist jedoch auch zwischen zwei äquatorialen Wasserstoffatomen möglich. Eine solche Konformation mit vicinalen, diaxialen C-Methyl-Gruppen ist jedoch thermodynamisch als wenig wahrscheinlich zu betrachten.

2. Im Gegensatz zu 6-Methyl- bzw. 5,6-Dimethyl-tetrahydropterin [5] weist das N(8)-Atom in IIa und IIb eine erniedrigte Reaktivität auf. Dies zeigt sich darin, dass N(8) praktisch weder silyliert [3] noch acyliert werden kann. Es liegt daher der Gedanke nahe, dass die C(7)–CH₃-Gruppe beider Substanzen in äquatorialer Lage liegt und somit eine Substitutionsreaktion an N(8) mehr erschwert, als wenn sie axial liegen würde.

3. In allen N(5)-Acyl-Derivaten von IIa nehmen die CH₃–C(6)-Gruppen aufgrund der beobachteten anisotropen Verschiebung²⁾ eine axiale Lage an. In der *trans*-Konfiguration wären dann beide C(6)- bzw. C(7)-Methyl-Gruppen axial, und eine Acylierung von N(8) würde sterisch möglich sein. Dass diese nicht stattfindet, spricht bei diesen Derivaten zugunsten einer CH₃–C(6)-axialen und einer CH₃–C(7)-äquatorialen Lage, d. h. für eine *cis*-Konfiguration der hydrierten Pterine II.

Konformationsanalyse der hydrierten Pterine II. – Die Ergebnisse, die wir in [5] veröffentlicht haben, gelten auch hier: Der tetrahydrierte Pyrazin-Ring liegt als Halbsessel vor; eine N(5)- bzw. N(8)-Inversion ist möglich; eine verdrehte Halbwannen-Konformation wäre denkbar, ist aber energetisch unwahrscheinlich. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen lassen sich die gut aufgelösten ¹H-NMR.-Spektren von II leicht interpretieren. Durch Deuterierung an C(6) konnten H–C(6), H–C(7), CH₃–C(6) und CH₃–C(7) eindeutig zugeordnet werden (Fig. 1 und 2).



²⁾ Siehe nächste Mitteilung.

Das H—C(7)-Signal ist in allen von uns verwendeten Lösungsmitteln (FSO₃H, DCl/D₂O, NaOD) immer nach tieferem Feld bezüglich der H—C(6)-Resonanz verschoben. Danach liegt H—C(7) axial vor und macht die Konformation III für IIa und IIb wahrscheinlich. Die Möglichkeit einer CH₃—N(5)-Inversion in IIb ist vorhanden. Es ist jedoch zu erwähnen, dass das ¹H-NMR.-Spektrum von IIb in FSO₃H bekannt ist [2], dass es aber keine Protonierungsisomerie zeigt, wie jenes des 5,6-Dimethyl-Derivates, in welchem die Signale von CH₃—N(5) und CH₃—C(6) als zwei Dublette auftreten [5].

Wir danken den Herren W. Schwotzer, U. Vögeli und E. Vonbank (NMR.-Abteilung von Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn) sowie Dr. W. Frick für die NMR.-Spektren, Herrn H. Frohofer für die Mikroanalysen, Herrn Bild und Frau Lorenzi (MS.-Abteilung von Herrn Prof. Dr. M. Hesse) für die Aufnahme der Massenspektren bestens.

Experimenteller Teil

Alle Verbindungen II liegen als Dihydrochloride kristallin vor. Für die Aufnahme von ¹H-NMR.-Spektren (Varian HA-100) wurden Lösungen in 0,5N DCl hergestellt. Als externer Standard wurde Tetramethylsilan verwendet.

Katalytische Deuterierung: Die leicht austauschbaren Aminoprotonen und jene von Kristallwasser und HCl wurden durch einmaliges Lösen von 50 bis 100 mg Substanz in 2-3 ml DCl/D₂O/CF₃COOD durch Deuterium ersetzt und die Lösung i. V. zur Trockene eingedampft. Die Deuterierung erfolgte mit 10–20 mg Pt/C in 5–10 ml CF₃COOD. Der Deuterierungsgrad lag zwischen 90 und 97%.

6,7-cis-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIa). 6,7-Dimethylpterin (I) wurde nach [6] hergestellt und durch katalytische Hydrierung [7] in IIa übergeführt [2]. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation des Dihydrochlorides [3]. ¹H-NMR. (0,5N DCl/D₂O): Fig. 1a.

6-D-6,7-cis-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIc). IIa wurde nach [6] zu 6,7-Dimethyl-7,8-dihydropterin oxydiert und dieses zu IIc deuteriert. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. ¹H-NMR (0,5N DCl/D₂O): Fig. 1b.

6,7-cis-5,6,7-Trimethyl-tetrahydropterin (IIb). Die Anlagerung von Formaldehyd an IIa und die anschließende Hydrierung wurden nach [2] durchgeführt. Nach der Umkristallisation findet man im MS. keinen Pik von zweifach und dreifach methylierten Tetrahydropterinen. ¹H-NMR. (0,5N DCl/D₂O): Fig. 2a.

6-D-6,7-cis-5,6,7-Trimethyl-tetrahydropterin (IIId). Die Herstellung erfolgte durch Formaldehyd-Anlagerung an IIc und anschließende katalytische Hydrierung. ¹H-NMR. (0,5N DCl/D₂O): Fig. 2b.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 56. Mitteilung: J. H. Bieri, W. P. Hummel & M. Viscontini, Helv. 59, 2374 (1976).
- [2] M. Viscontini & J. H. Bieri, Helv. 55, 21 (1972).
- [3] R. Weber, W. Frick & M. Viscontini, Helv. 57, 1485 (1974).
- [4] J. H. Bieri & M. Viscontini, Helv. 57, 1651 (1974).
- [5] R. Weber & M. Viscontini, Helv. 58, 1772 (1975).
- [6] H. J. X. Mager, R. Addink & W. Berends, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 86, 833 (1967).
- [7] A. Bobst & M. Viscontini, Helv. 49, 875 (1966).