

16. Über Pterinchemie

58. Mitteilung [1]

Sterische Eigenschaften von acylierten 5,6,7,8-Tetrahydropterin¹⁾. Rotameren von 5-Trifluoracetyl-tetrahydropterin-Derivaten

von Rudolf Weber und Max Viscontini

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

(26. X. 76)

Stereochemical Properties of the Acylated 5,6,7,8-Tetrahydropterines. Rotameres of the 5-Trifluoroacetyl-tetrahydroptericine Derivatives

Summary

6-Methyl- and 6,7-dimethyl-5, 6, 7, 8-tetrahydroptericine are acylated with the anhydrides of acetic acid and trifluoroacetic acid. It is shown that the reactivity of the nitrogen atoms increases in the following order: *N*(3), *N*(8), *N*(2') and *N*(5). Two rotameres are present in the ¹H-NMR. spectra of the *N*(5)-trifluoroacetates, but not in those of the *N*(5)-acetates.

Vom Auftreten verschiedener Silylierungsgrade an substituierten 5,6,7,8-Tetrahydroptericinen haben wir abgeleitet, dass die Substituenten in 6- und 7-Stellung durch sterische Wechselwirkung die Reaktivität der α -ständigen *N*(5)- und *N*(8)-Atome beeinflussen [2]. Von Interesse war auch, die Konformation der silylierten Pterine zu untersuchen, aber die entsprechenden Derivate sind für ¹H-NMR.-Untersuchungen schlecht geeignet, weshalb wir uns entschlossen, acylierte Tetrahydroptericine herzustellen.

Zur Herstellung der Acyl-Derivate von 6-Methyl-, 6,7-Dimethyl- und 5,6,7-Tri-methyl-tetrahydropterin (Ia, IIa und IIe) wurde Essigsäure- bzw. Trifluoressigsäure-anhydrid verwendet. Die Charakterisierung der Acyl-Derivate erfolgte durch ¹H-NMR.- und Massen-Spektroskopie. Die Lage der Acyl-Reste konnte aufgrund des Verschwindens der Signale von H-N in (CD₃)₂SO sowie des anisotropen Effektes im hydrierten Pyrazin-Ring ermittelt werden.

1. In der Reaktion von Ia mit Essigsäureanhydrid wurde das 2',5,8-Triacetyl-Derivat Ib gebildet, welches durch neutrale Hydrolyse in die 2',5-Diacetyl-Verbindung Ic umgewandelt wurde.

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) vorgetragen.

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
I							
a	H	H	H	H			H
b	Ac	H	Ac	Ac			H
c	Ac	H	Ac	H			H
d	TFAc	TFAc	TFAc	TFAc			H
e	H	H	TFAc	H			H
f	TFAc	TFAc	TFAc	TFAc			² H
II							
a	H	H	H	H			H
b	Ac	H	Ac	H			H
c	TFAc	TFAc	TFAc	H			H
d	H	H	TFAc	H			H
e	H	H	CH ₃	H			H
f	TFAc	TFAc	CH ₃	TFAc			H
g	TFAc	TFAc	CH ₃	TFAc			² H
III ⇌ IV							
a			H, Ac		H	CH ₃	
b			H, TFAc		H	CF ₃	
c			H		CH ₃	CF ₃	

2. Behandlung von Ia mit Trifluoressigsäure-anhydrid ergab Id, welches vierfach acyliert ist, nämlich in der 2', 5- und 8-Stellung und, zusätzlich, an der Lactamfunktion (N(3)). Nach neutraler Hydrolyse von Id wurde das 5-Trifluoracetyl-Derivat Ie isoliert.

3. Behandlung von IIa mit Essigsäureanhydrid: Aus sterischen Gründen liess sich N(8) nicht acylieren, so dass ausschliesslich das 2', 5-Diacetyl-Produkt IIb gebildet wurde, welches gegenüber neutraler Hydrolyse beständig war.

4. Die Behandlung von IIa mit Trifluoressigsäure-anhydrid lieferte das 2', 3, 5-Tris(trifluoracetyl)-Derivat IIc, welches nach neutraler Hydrolyse 5-Trifluoracetyl-tetrahydropterin (II d) ergab (N(8) von IIa wurde also wiederum nicht acyliert).

5. Behandlung von IIe mit Trifluoressigsäure-anhydrid: Im Gegensatz zu IIa liess sich N(8) von IIe acylieren unter Bildung von 2', 3, 8-Tris(trifluoracetyl)tetrahydropterin (II f). Wir werden in der 59. Mitt. [3] auf dieses unterschiedliche Verhalten von IIa und IIe zurückkommen.

Interpretation der ¹H-NMR.-Spektren der Acyl-Derivate. Wenn nicht besonders erwähnt, wurden 100-MHz-Spektren in (CD₃)₂SO aufgenommen. Diese Lösungen waren auch unter strengem Sauerstoff-Ausschluss nur einige Tage stabil. Es ist anzunehmen, dass (CD₃)₂SO wie bei den freien Tetrahydropterinen als Oxydationsmittel wirkte.

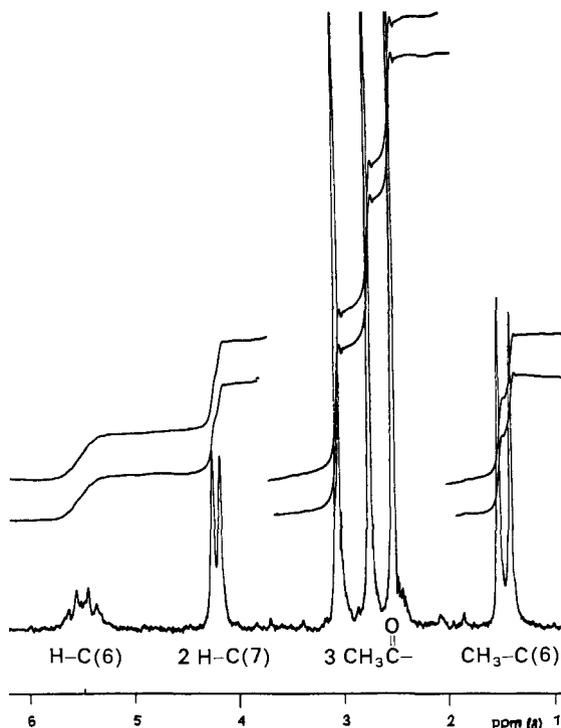


Fig. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Ib in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

Die 2',5-Diacetyl-tetrahydropterine Ic und IIb sowie das 2',5,8-Triacetyl-tetrahydropterin Ib zeigen ein einheitliches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Fig. 1). Im Unterschied zu diesen 5-Acetyl-Derivaten weisen die 5-Trifluoracetyl-Derivate Id, Ie, IIc und II d je nach Lösungsmittel zwei $^1\text{H-NMR}$ -Signale für $\text{CH}_3\text{-C}(6)$ und $\text{H-C}(6)$ auf (Fig. 2, 3, 5 und 6). Die Zuordnung der Signale erfolgt aufgrund von Doppelresonanz-Experimenten sowie des Spektrums von If, welches an C(6) deuteriiert ist.

Mit dem Auftreten von zwei $^1\text{H-NMR}$ -Signalen für $\text{H-C}(6)$ und $\text{CH}_3\text{-C}(6)$ stellt sich die Frage nach der chemischen Einheitlichkeit der Substanzen. Am Beispiel des Tetrakis(trifluoracetyl)-Derivates Id wird gezeigt, dass die 5-Trifluoracetyl-tetrahydropterine rein sind, und zwar aufgrund der drei folgenden Kriterien: 1) Die basische Hydrolyse von Id führt quantitativ zu reinem Tetrahydropterin Ia. Eine Zersetzung des Tetrahydropterin-Gerüsts während der Acylierung wird damit ausgeschlossen; 2) Eine Mischung von Trifluoracetyl-Derivaten mit verschiedenen Acylierungsgraden liegt nicht vor. Im Massenspektrum von Id (Fig. 4) überwiegen die charakteristischen Fragmente des Tetrakis(trifluoracetyl)-Derivates, nämlich M^+ (565), $M^+ - 1\text{TFA}$ (468), $M^+ - 2\text{TFA}$ (371) und $M^+ - 3\text{TFA}$ (274), jene der entsprechenden Tris(trifluoracetyl)- (469), Bis(trifluoracetyl)- (373) und Mono(trifluoracetyl)-tetrahydropterine (277); 3) Bei den $^1\text{H-NMR}$ -Messungen von Id in Pyridin wird ein einziges Isomer beobachtet (Fig. 5), während in anderen Lösungsmitteln, wie CD_3CN , $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$, Aceton- d_6 (Fig. 6 und 7), das Verhältnis der zwei ^1H -

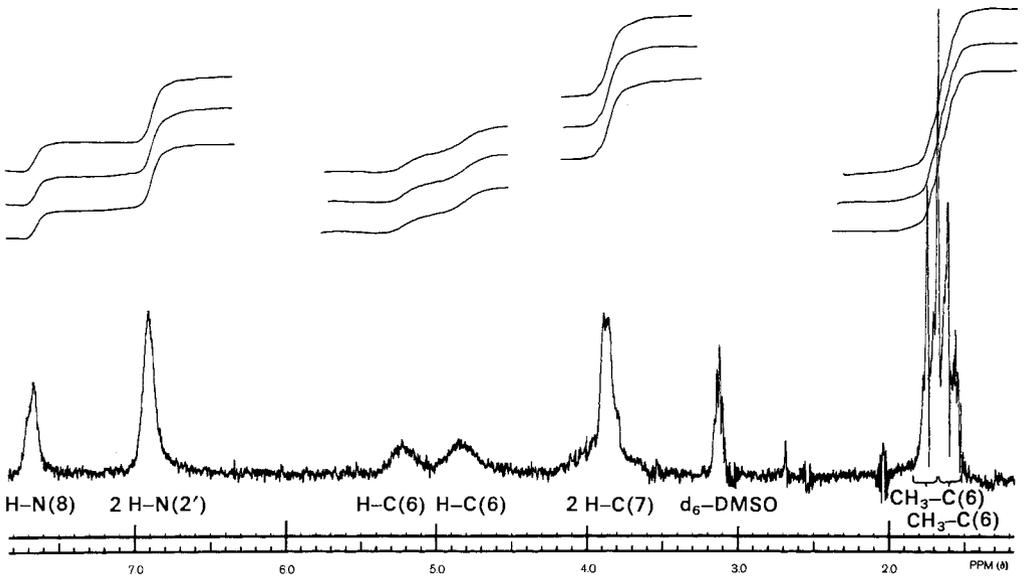


Fig. 2. ¹H-NMR.-Spektrum von 1e in (CD₃)₂SO

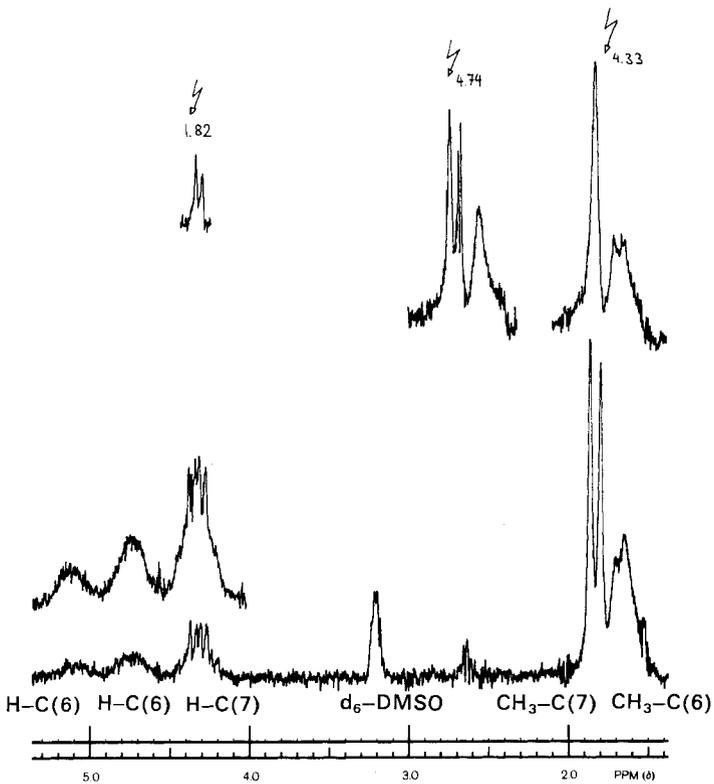


Fig. 3. ¹H-NMR.-Spektrum von 1Id in (CD₃)₂SO

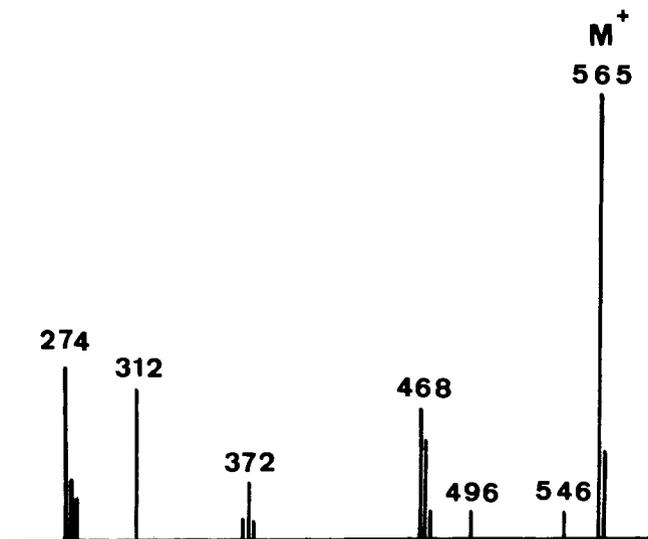


Fig. 4. Auszug aus dem Massen-Spektrum von Id

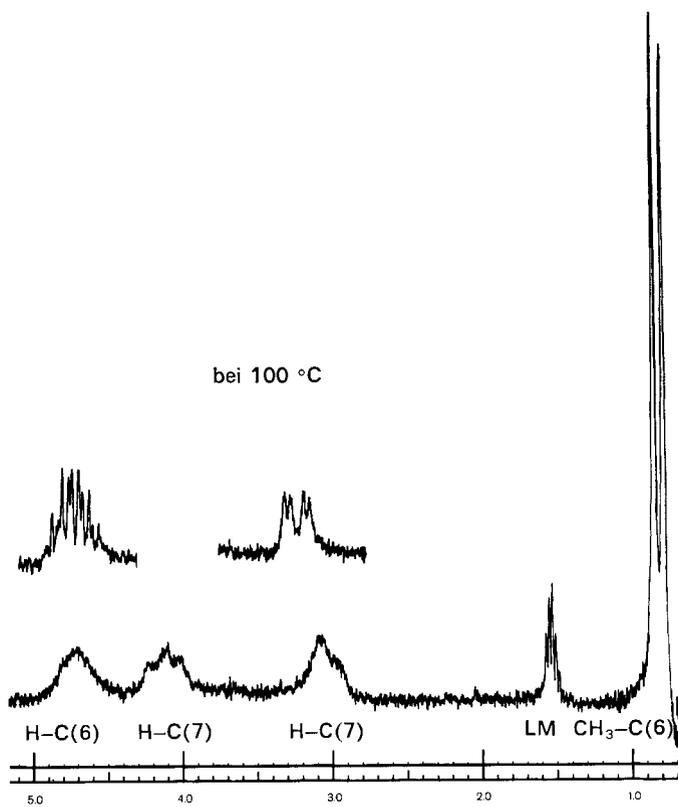


Fig. 5. ¹H-NMR.-Spektrum von Id in Pyridin-d₅ bei 25 und 100°

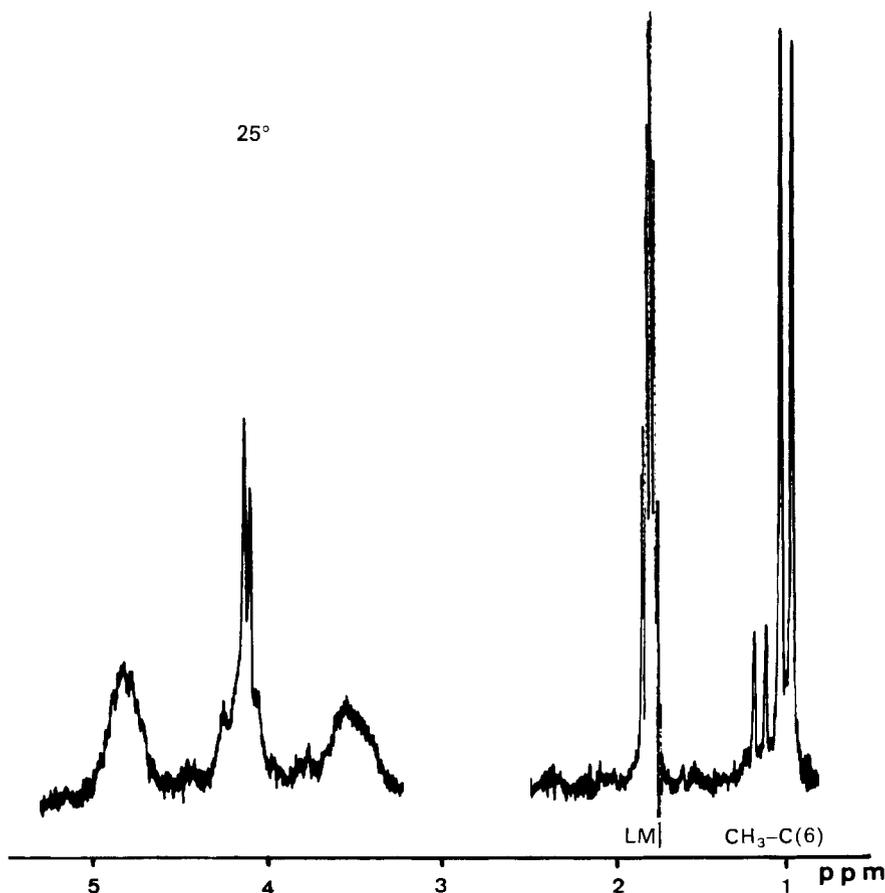


Fig. 6. ^1H -NMR.-Spektrum von Id in Aceton- d_6 (25°)

NMR.-Signale zueinander nicht konstant, sondern zwischen 4:1 und 1:5 variiert. Daraus kann abgeleitet werden, dass ein lösungsmittelabhängiges Isomerengemisch vorliegt und die beobachtete Isomerie nur die 5-Trifluoracetyl-Derivate betrifft.

Die Verdoppelung der H-C(6) und CH₃-C(6) Signale lässt sich wie folgt erklären: Es ist bekannt, dass die Rotation um die σ -Bindung zwischen Stickstoffatom und Acyl-Gruppe in bestimmten Säureamiden gehindert ist. Wenn die Rotationsbarriere genügend hoch ist (ca. 20 kcal/mol) treten ein *cisoides* und ein *transoides* Rotamer wie III und IV auf, welche sich in NMR.-Spektren leicht unterscheiden lassen [4]. Da Rotamere im allgemeinen verschiedene Dipolmomente aufweisen, ändert sich die Lage ihres Gleichgewichtes mit der Polarität des Lösungsmittels. Dies ist an den Signalen von CH₃-C(6) von Id deutlich erkennbar, deren Verhältnis in (CD₃)₂SO und CDCl₃/CD₃CN 1:1, in Aceton 1:5, in CD₃CN 4:1 und in Pyridin 0:1 beträgt. Das Fehlen einer direkten Parallelität zwischen Gleichgewichtslage und Polarität des Lösungsmittels legt die Vermutung nahe, dass neben der Dipol-Dipol-Wechselwirkung

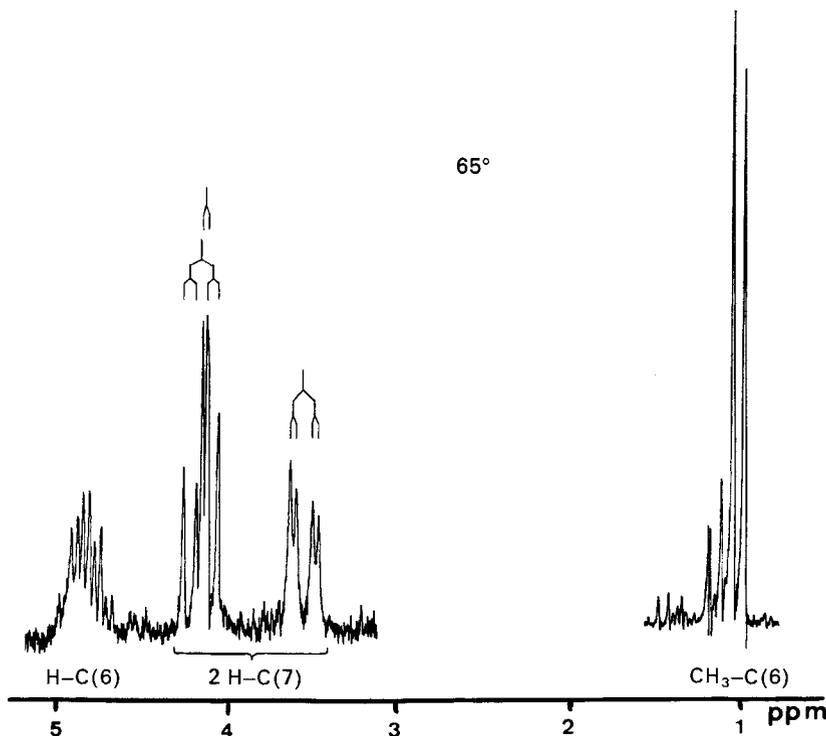


Fig. 7. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *Id* in *Aceton-d*₆ (65°)

Assoziat zwischen Lösungsmittel und Substrat das Gleichgewicht beeinflussen. Alle Spektren, mit Ausnahme derjenigen, die in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ gemessen wurden, weisen mit steigender Messtemperatur eine Verschärfung der Struktur der Multiplette auf (Fig. 5, 6 und 7). Unter diesen Bedingungen werden Assoziat zwischen Lösungsmittel und Substrat zunehmend unbeständig, während die Energiebarriere zwischen den Rotameren offenbar so hoch liegt, dass bei 65° eine rasche Isomerisierung noch nicht stattfinden kann.

Das Auftreten von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch unterscheidbaren Rotameren bei allen 5-Trifluoracetyl-Derivaten kann auf die im Vergleich zu einer Acetyl-Gruppe grössere Raumerfüllung des Trifluoracetyl-Restes zurückgeführt werden. Für *IIf* und *IIf*, welche einen Trifluoracetyl-Rest an N(8) tragen, lassen sich solche Rotamere jedoch nicht nachweisen. Vergleicht man die sterische Umgebung der Trifluoracetyl-Gruppe an N(8) in *IIf* mit jener an N(5) in *Id*, dann kann deren sterische Wechselwirkung in zwei Beiträge aufgeteilt werden. Der eine umfasst die Wechselwirkung mit der Methylgruppe an C(6) bzw. an C(7), welche in beiden Pterinen sehr ähnlich ist. Der andere Beitrag stammt von der intramolekularen Wechselwirkung mit der 3,4-Lactam-Funktion und tritt nur bei den 5-Acyl-Derivaten auf. Daraus lässt sich ableiten, dass das Auftreten der 5-Trifluoracetyl-Rotamere auf diese letztere Wechselwirkung zurückzuführen ist.

Versuche mit 5,6-Dimethyl- und 5,6,7-Trimethyl-tetrahydropterinen haben gezeigt, dass mit Substitution am N(5) die axiale Lage von $\text{CH}_3\text{-C}(6)$ gegenüber der äquatorialen begünstigt ist²⁾. Danach ist zu erwarten, dass bei acyliertem N(5) die Methylgruppe an C(6) die axiale und das H-C(6) die äquatoriale Lage einnimmt. Als Folge davon lassen sich die Signale der entsprechenden Protonen der beiden Rotameren eindeutig zuordnen. Es ist bekannt, dass die Stärke der anisotropen Verschiebung von axial stehenden Resten eine Funktion des Abstandes vom Anisotropiezentrum ist, in diesem Fall von der 5-Amid-Funktion. Danach dürfte im Rotamer IV b das Signal von $\text{CH}_3\text{-C}(6)$ eine stärkere diamagnetische Verschiebung als im Rotamer III b erfahren. Aufgrund der starken diamagnetischen Verschiebung dieses Signals im Falle von Id in Pyridin (Fig. 5) liegt dieses 5-Trifluoracetyl-Derivat in diesem Lösungsmittel wahrscheinlich in der Rotamer-Struktur IV b vor.

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 *A. Lorenzi* (MS.-Abteilung von Herrn Prof. Dr. *M. Hesse*) für die Aufnahme der Massenspektren.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Massenspektren (MS.): Angabe der Pike in m/e (rel. %). NMR.-Spektren: Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm bezogen auf externes Tetramethylsilan (=0 ppm); Koppplungskonstanten J in Hz; s =Singulett, d =Dublett, t =Triplet, m =Multiplet, $br.$ =breites Signal.

6-Methyl-2',5,8-triacetyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (Ib). 250 mg kristallines Ia [2] werden unter N_2 und Feuchtigkeitsausschluss in 30 ml Essigsäureanhydrid aufgeschlämmt, 0,3 ml Trifluoressigsäure-anhydrid als Katalysator zugesetzt [7] und leicht erwärmt, bis alles gelöst ist. Nach 15 Std. wird die Lösung i. V. eingedampft, der ölige Rückstand in 2–3 ml Essigsäureanhydrid aufgenommen und bei 25° stehengelassen. Die Kristallbildung setzt nach 2 Tagen ein und wird im Kühlschrank vervollständigt. Das Triacetat Ib wird zentrifugiert, mit wenig Essigsäureanhydrid gewaschen und getrocknet (50°/0,01 Torr); 175 mg (70%). – MS.: 307 (M^+ , 12), 265 (90), 224 (12), 233 (100), 222 (22), 208 (15), 181 (60), 180 (31), 166 (31). – $^1\text{H-NMR}$. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz): Fig. 1.

6-Methyl-2',5-diacetyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (Ic). 100 mg Ib werden in 2 ml Wasser gelöst und zum Sieden erwärmt. Die erkaltete Lösung wird i. V. eingedampft und der ölige Rückstand in so viel Acetonitril aufgenommen, dass er in der Hitze vollständig in Lösung geht. Nach 3 Tagen bei 0° werden die gebildeten Kristalle Ic abgenutscht, 2mal mit Acetonitril gewaschen und i. V. getrocknet: 86 mg. – MS.: 265 (M^+ , 13), 223 (100), 208 (22), 181 (76), 166 (83). – $^1\text{H-NMR}$. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz): 11,84 ($br. s$, H-N(2'), H-N(3)); 7,88 ($br. s$, H-N(8)); 5,38 ($br. m$, $J(6,7)=8$, H-C(6)); 3,68 ($br. s$, 2H-C(7)); 2,66 und 2,52 ($2s$, $\text{CH}_3\text{-CON}(2')$ und $\text{CH}_3\text{-CON}(5)$); 1,40 (d , $J=6,5$, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$).

6-Methyl-2',3,5,8-tetrakis(trifluoracetyl)-5,6,7,8-tetrahydropterin (Id). 250 mg Ia werden unter N_2 und Feuchtigkeitsausschluss in 3 ml Trifluoressigsäure-anhydrid gelöst und nach 1 Std. (25°) i. V. eingedampft. Der Rückstand wird in 0,5 ml Trifluoressigsäure-anhydrid aufgenommen und stehen gelassen (25°). Die ausgefallenen Kristalle Id werden zentrifugiert, 2mal mit Trifluoressigsäure-anhydrid gewaschen und i. V. getrocknet (50°): 350 mg (75%). – MS.; Fig. 4. – $^1\text{H-NMR}$. (Pyridin- d_5 , 100 MHz): Fig. 5; $^1\text{H-NMR}$. (Aceton- d_6 , 100 MHz): Fig. 6 und 7.

[6- ^2H]-*6-Methyl-2',3,5,8-tetrakis(trifluoracetyl)-5,6,7,8-tetrahydropterin (If).* If wird wie oben, ausgehend von [6- ^2H]-6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin [6], hergestellt. Im $^1\text{H-NMR}$. (CD_3CN , 100 MHz) erscheinen deutlich bei 1,38 und 1,30 ppm die ($\text{CH}_3\text{-C}(6)$)-Singulette der beiden Rotameren.

²⁾ Vgl. [3] sowie [1] [5] [6].

6-Methyl-5-trifluoracetyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (Ie). 175 mg Id werden in 2,5 ml Wasser und 1 ml Acetonitril gelöst. Die Kristallisation setzt nach 15 Std. (5°) ein. Es wird abgenutscht, aus Wasser/Acetonitril 3:1 umkristallisiert, mit Äthanol und Äther gewaschen und i.V. getrocknet (50°): 75 mg (86%). – MS.: 277 (M^+ , 65), 180 (100), 165 (29). – $^1\text{H-NMR}$. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz): Fig. 2.

2',5-Diacetyl-cis-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIb). IIb wird analog zu Ib, ausgehend von 250 mg IIa [1] [2] [8], hergestellt. Das MS. zeigt, dass IIb noch von einem triacetylierten Produkt (ca. 10%) begleitet ist. IIb wird deshalb aus 3 ml Wasser umkristallisiert; die Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und i.V. getrocknet (50°): 110 mg (60%). – MS.: 279 (M^+ , 20), 237 (100), 222 (31), 195 (37), 180 (34). – $^1\text{H-NMR}$. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz): 12,2 (br.s, H-N(2')); 11,76 (br.s, H-N(3)); 7,8 (br.s, H-N(8)); 5,2 (*q*, $J=4$ und 6,5, H-C(6)); 3,98 (*q*, $J=4$ und 6,5, H-C(7)); 2,72 und 2,58 (2s, $\text{CH}_3\text{-CO-N}(2')$ und $\text{CH}_3\text{-CO-N}(5)$); 1,70 (*d*, $J=6,5$, $\text{CH}_3\text{-C}(7)$); 1,31 (*d*, $J=6,5$, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$).

cis-6,7-Dimethyl-2',3,5-tris(trifluoracetyl)-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIc). IIc wird wie Id, ausgehend von 140 mg IIa, hergestellt: 115 mg (53%). – MS.: 483 (M^+ , 12), 482 (69), 464 (8), 378 (22), 377 (50), 290 (18), 274 (18). – $^1\text{H-NMR}$. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz): 8,5 (br.s, H-N(8)); 4,8 und 4,5 (2br.s, H-C(6)); 4,16 (*d*, $J=4$ und 6, H-C(7)); 1,64 (*d*, $J=6$, $\text{CH}_3\text{-C}(7)$); 1,45 (br.s, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$).

cis-6,7-Dimethyl-5-trifluoracetyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (II d). 250 mg IIa werden in 5 ml Trifluoressigsäure-anhydrid gelöst und über Nacht stehengelassen (25°). Die Lösung wird i.V. eingedampft, der Rückstand in 3 ml Wasser aufgenommen und stehengelassen. Die entstandenen Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und i.V. getrocknet (50°): 160 mg (66%). – MS.: 291 (M^+ , 63), 195 (19), 194 (100), 179 (22), 160 (64). – $^1\text{H-NMR}$. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{DCl}$): Fig. 3.

5-cis-6,7-Trimethyl-2',3,8-tris(trifluoracetyl)-5,6,7,8-tetrahydropterin (II f). II f wird wie Id, ausgehend von 150 mg IIe [1] [2] [8], hergestellt. – $^1\text{H-NMR}$. (CD_3CN , 100 MHz): 4,87 (*q*, $J=4$ und 6,5, H-C(7)); 4,2 (br.m, H-C(6)); 3,12 (*s*, $\text{CH}_3\text{-N}(5)$); 1,42 (*d*, $J=6,5$, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$); 1,29 (*d*, $J=6,5$, $\text{CH}_3\text{-C}(7)$).

[6- ^2H]-5-cis-6,7-Trimethyl-2',3,8-tris(trifluoracetyl)-5,6,7,8-tetrahydropterin (II g). II g wird wie II f, ausgehend von [6- ^2H]-IIe [1], hergestellt. – $^1\text{H-NMR}$. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz): 5,13 (*q*, $J=6,5$, H-C(7)); 3,12 (*s*, $\text{CH}_3\text{-N}(5)$); 1,79 (*s*, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$); 1,65 (*d*, $J=6,5$, $\text{CH}_3\text{-C}(7)$).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 57. Mitt. R. Weber & M. Viscontini, Helv. 59, 2379 (1976).
- [2] R. Weber, W. Frick & M. Viscontini, Helv. 57, 1485 (1974).
- [3] 59. Mitt. R. Weber & M. Viscontini, Helv. 60, 161 (1977).
- [4] W. E. Stewart & T. H. Siddal, Chem. Rev. 70, 517 (1970); A. L. Lewin, M. Frucht, K. V. J. Chen, E. Benedetti & B. Di Blasio, Tetrahedron 31, 207 (1975).
- [5] J. H. Bieri & R. E. Geiger, Helv. 58, 1201 (1975).
- [6] R. Weber & M. Viscontini, Helv. 58, 1772 (1975).
- [7] E. A. Gribiva & V. V. Djatlova, Z. analyt. Chem. 257, 372 (1971).
- [8] J. H. Bieri & M. Viscontini, Helv. 55, 21 (1972).