

## 17. Über Pterinchemie

59. Mitteilung [1]

Konformationsanalyse von acylierten 5,6,7,8-Tetrahydropterinen<sup>1)</sup>

von Rudolf Weber und Max Viscontini

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

(26. X. 76)

## Conformational Analysis of Acylated 5,6,7,8-Tetrahydropterines

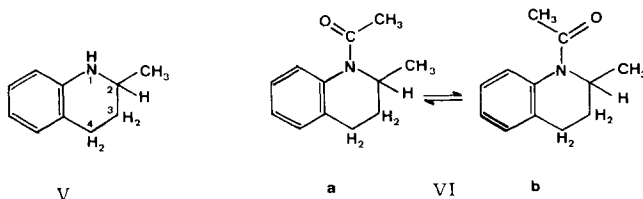
## Summary

The conformation of *N*(5)-acetates, and of *N*(5)- and *N*(8)-trifluoroacetates, respectively, of 6-methyl- and *cis*-6, 7-dimethyl-tetrahydropterines is studied by <sup>1</sup>H-NMR. spectroscopy. It is shown that the methyl group next to the acylated nitrogen atom is in quasi-axial position.

In der 58. Mitteilung [1] haben wir die Acylierung von 6-Methyl-, *cis*-6,7-Dimethyl- und *cis*-5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (Ia, IIa und IIe) sowie einige sterische Eigenschaften dieser Produkte beschrieben. Wir zeigen nun, wie mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR.-Spektroskopie die Konformation dieser Produkte ermittelt wurde.

Die <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren aller *N*(5)-Acyl-Derivate zeigen, verglichen mit denjenigen der entsprechenden, nicht protonierten Tetrahydropterine anisotrope Verschiebungen der Signale der zur Acylgruppe  $\alpha$ -ständigen Substituenten H-C( $\alpha$ ) und CH<sub>3</sub>-C( $\alpha$ ) (Fig. 1 und 2). Die Differenzen sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Sie zeigen den Anisotropieeffekt der Acyl-Funktionen und weisen darauf hin, dass die Amid-Bindungen einen partiellen Doppelbindungscharakter mit erhöhten Rotationsbarrieren besitzen. Ein ersichtlicheres Mass für die Stärke der Anisotropie ist die Zunahme der Differenz der chemischen Verschiebungen von CH<sub>3</sub>-C(6) und H-C(6),  $\Delta\delta[\text{H-C}(6)] - \Delta\delta[\text{CH}_3\text{-C}(6)]$ , welche in der gleichen Tabelle wiedergegeben ist.

Zum Vergleich sind dort auch die entsprechenden Werte des strukturell ähnlichen Tetrahydrochinaldins (V) und seines acetylierten Derivates VI (a und b) angegeben [2]. Aus der Tabelle geht hervor, dass durch die *N*(5)-Acylierung von Ia und IIa CH<sub>3</sub>-C(6) ausnahmslos diamagnetisch ( $\Delta\delta[\text{CH}_3\text{-C}(6)] < 0$ ) und H-C(6) paramagnetisch ( $\Delta\delta[\text{H-C}(6)] > 0$ ) verschoben wird, und zwar durch *N*-Acetylierung



<sup>1)</sup> 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 <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<b>I</b>							
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	<sup>2</sup> H		
<b>II</b>							
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 <sub>3</sub>	H	H		
f	TFAc	TFAc	CH <sub>3</sub>	TFAc	H		
g	TFAc	TFAc	CH <sub>3</sub>	TFAc	<sup>2</sup> H		
<b>III <math>\rightleftharpoons</math> IV</b>							
a			H, Ac		H	CH <sub>3</sub>	
b			H, TFAc		H	CF <sub>3</sub>	
c			H		CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	

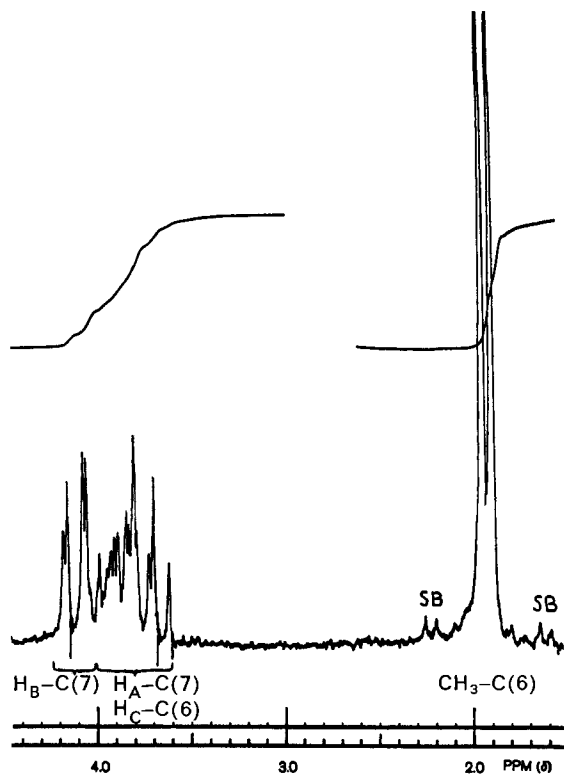


Fig. 1. <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von Ia in 1,3N NaOD/D<sub>2</sub>O

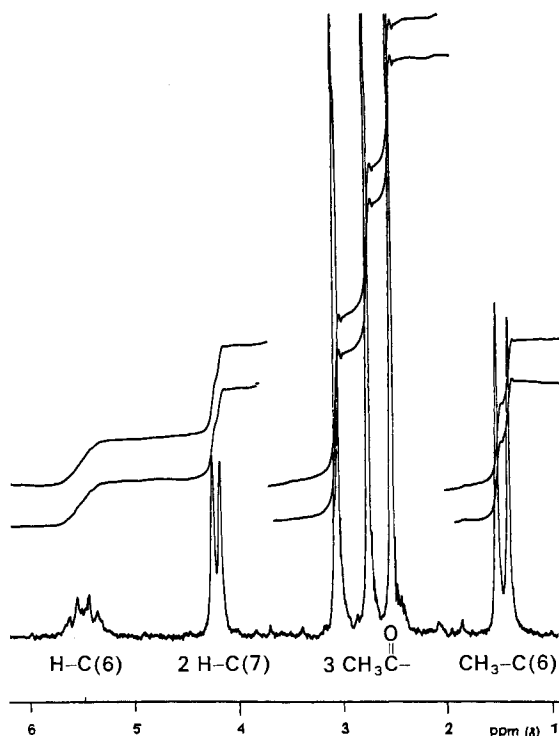


Fig. 2.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *Ib* in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  (starke anisotrope Verschiebung von  $\text{H-C}(6)$  und  $\text{CH}_3\text{-C}(6)$  im Vergleich zu *Ia*)

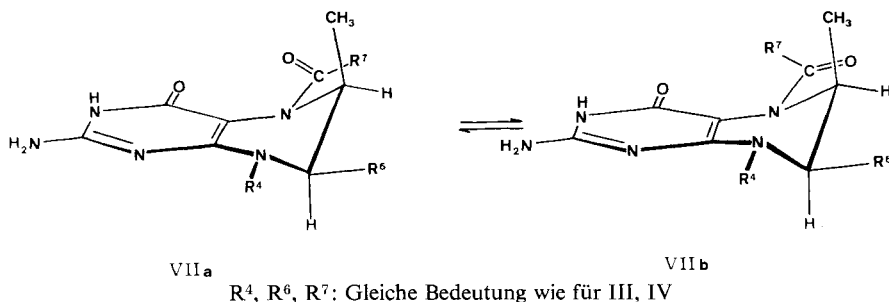
Tabelle. Anisotrope NMR-Verschiebungen in ppm der  $\alpha$ -ständigen H- und  $\text{CH}_3$ -Reste

+ : paramagnetische  
- : diamagnetische } Verschiebungen

Substanz	Lösungsmittel	$\delta[\text{H-C}(6)]$	$\Delta\delta[\text{H-C}(6)]$	$\delta[\text{CH}_3\text{-C}(6)]$	$\Delta\delta[\text{CH}_3\text{-C}(6)]$	$\Delta\delta[\text{H-C}(6)] - \Delta\delta[\text{CH}_3\text{-C}(6)]$
Ia	1,3N NaOD	3,86		1,91		
Ib	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	5,44	+1,58	1,53	-0,38	1,96
Ic	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	5,38	+1,52	1,40	-0,51	2,03
Id <sup>a)</sup>	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	5,45	+1,59	1,68/1,60	-0,23/-0,31	1,82/1,90
Ie <sup>a)</sup>	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	5,25	+1,39	1,73/1,60	-0,18/-0,31	1,57/1,70
IIa	1,3N NaOD	3,96		1,78		
IIb	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	5,20	+1,24	1,31	-0,47	1,71
IIc	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	4,80	+0,84	1,45	-0,33	1,17
IId <sup>a)</sup>	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	5,10	+1,14	1,70/1,66	-0,08/-0,12	1,22/1,26
		$\delta[\text{H-C}(2)]$		$\delta[\text{CH}_3\text{-C}(2)]$		
V	$\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$	3,17		1,00		
VI	$\text{CDCl}_3$	4,78	+1,61	1,10	+0,1	1,51
		$\delta[\text{H-C}(7)]$	$\Delta\delta[\text{H-C}(7)]$	$\delta[\text{CH}_3\text{-C}(7)]$	$\Delta\delta[\text{CH}_3\text{-C}(7)]$	$\Delta\delta[\text{H-C}(7)] - \Delta\delta[\text{CH}_3\text{-C}(7)]$
IIe	1,3N NaOD	4,26		1,84		
IIf	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	5,13	+0,87	1,65	-0,19	1,07

<sup>a)</sup> Für die Existenz von zwei Rotameren für diese Verbindungen siehe [1].

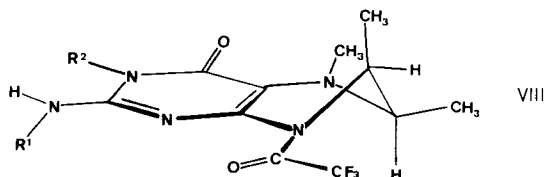
stärker als durch *N*-Trifluoracetylierung, was auch der Erwartung entspricht [3]. Bedingt durch diese Anisotropie, liegt das Signal von H–C(6) bei tieferem Feld als jenes von H–C(7). Es ist bekannt, dass  $\alpha$ -ständige Substituenten in der Knotenebene einer frei rotierenden Amidbindung eine paramagnetische und ausserhalb dieser Ebene eine diamagnetische Verschiebung erfahren [4]. Da Koplanarität von Knotenebene und Molekelebene angenommen werden kann, besitzt demzufolge die zum 5-Acetyl-Rest  $\alpha$ -ständige (CH<sub>3</sub>–C(6))-Gruppe eine axiale und das (H–C(6))-Atom eine äquatoriale Lage, wie dies in VII dargestellt ist. Analoge Verhältnisse liegen auch im *N*-Acetyl-tetrahydrochinaldin (VI) vor [2].



In [1] haben wir gezeigt, dass die Acyl-Funktion zwei energetisch günstige räumliche Orientierungen, eine *transoide* und eine *cisoide* (III und IV bzw. VIIa und VIIb), einnehmen kann, von denen die eine, je nach Substituent R<sup>7</sup>, überwiegen sollte [5]. Bei genügend rascher Rotation um die Amid-Bindung, wie dies bei den Acetyl-Derivaten der Fall ist, beobachtet man für H–C(6) und CH<sub>3</sub>–C(6) je ein einziges Signal mit unterschiedlicher anisotroper Beeinflussung, je nachdem, welches der beiden Rotameren überwiegt. Es kann angenommen werden, dass bei den *N*(5)-Acetyl-tetrahydropterinen das *cisoide* Rotamer IV bzw. VIIb überwiegt, da der Anisotropieeffekt zum Teil wesentlich grösser als bei VI ist, wo das *transoide* Rotamer VIb überwiegt [2].

Die hiermit abgeleitete Konformation für *N*(5)-acylierte Derivate von Ia und IIa verlangt, dass, bedingt durch die Fixierung von CH<sub>3</sub>–C(6) in axialer Lage, die dazu *cis*-stehende (CH<sub>3</sub>–C(7))-Gruppe der IIa-Derivate [1] die äquatoriale Lage einnehmen muss. Dadurch wird die Einführung eines Acyl-Restes in N(8) sterisch behindert. Trägt N(5) statt einer Acyl- eine Methylgruppe (IIe), dann ist die sterische Wechselwirkung zwischen CH<sub>3</sub>–C(6) und CH<sub>3</sub>–N(5) kleiner, und eine Ring-Umklappung wie beim *cis*-5,6-Dimethyl-tetrahydropterin wird möglich. Auf *cis*-5,6,7-Trimethyl-tetrahydropterin (IIe) übertragen bedeutet dies, dass das Gleichgewicht wegen CH<sub>3</sub>–C(5) bei der Ring-Umklappung nach der Seite des Konformeren mit äquatorialer (CH<sub>3</sub>–C(6))-Gruppe und axialer (CH<sub>3</sub>–C(7))-Gruppe verschoben wird. Eine solche Konformation sollte nun eine Acylierung von N(8) erlauben. Tatsächlich lässt sich IIe mit Trifluoressigsäure-anhydrid am N(8) acylieren unter Bildung von II<sub>f</sub>, dessen Konformation in VIII wiedergegeben ist. In der Tabelle erkennt man die entsprechende starke anisotrope Verschiebung der Signale von H–C(7) und CH<sub>3</sub>–C(7).

Damit besteht zwischen den *N*(5)-Acyl-Derivaten Ib, Id, IIb und IIc einerseits und II<sub>f</sub> andererseits eine stereochemische Parallelität, indem die jeweils zur *N*-Acyl-



Gruppe  $\alpha$ -ständige Methyl-Gruppe in die sterisch günstigere axiale Lage ausweicht. Einen zusätzlichen Beweis für das Vorliegen der *cis*-6,7-Dimethyl-Konfiguration in den acylierten Derivaten II, VII und VIII stellt die vicinale Kopplung von H-C(6) und H-C(7) dar. Sie beträgt in VII (Fig.3) wie in VIII 4 Hz. Dies steht in guter Übereinstimmung mit dem Wert von 3 Hz der Kopplungskonstanten für die nicht-acylierten Edukte [6]. Damit kann der Tetrahydropyrazin-Ring nur als Halbsessel-Konformer mit einer [H-C(6), H-C(7)]-*cis*-Konfiguration vorliegen.

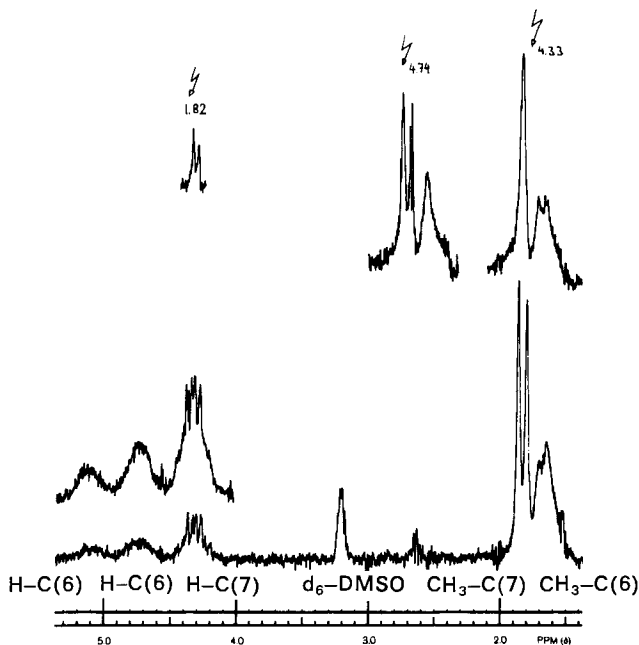


Fig. 3.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von II in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

Wir danken den Herren *W. Schwotzer*, *U. Vögeli* und *E. Vonbank* (NMR.-Abteilung von Herrn Prof. Dr. *W. v. Philipsborn*) sowie Dr. *W. Frick* für die Aufnahme der NMR.-Spektren bestens.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 58. Mitt.: *R. Weber & M. Viscontini*, *Helv.* 60, 152 (1977).
- [2] *K. Nagarajan, M. D. Nair & P. M. Pillai*, *Tetrahedron* 23, 1683 (1966).
- [3] *M. T. Rogers & J. C. Woodbrey*, *J. phys. Chemistry* 66, 540 (1962).
- [4] *H. Paulsen & K. Todt*, *Angew. Chem.* 78, 943 (1966).
- [5] *W. E. Stewart & T. H. Siddal*, *Chem. Rev.* 70, 517 (1970).
- [6] *R. Weber & M. Viscontini*, *Helv.* 59, 2379 (1976).
- [7] *R. Weber & M. Viscontini*, *Helv.* 58, 1772 (1975).