

209. Über Pterinchemie

67. Mitteilung¹⁾

Zum Verlauf der katalytischen Reduktion von 6,7-Diphenylpterin

von Symeon Antoulas, Jost H. Bieri und Max Viscontini

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

(14.VI.78)

On the pathway of the catalytic reduction of 6,7-diphenylpterin

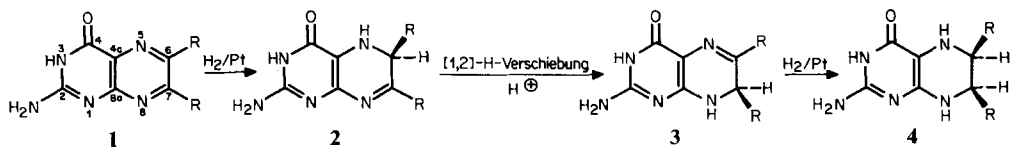
Summary

The pathway of the hydrogen addition to the pyrazine ring of 6,7-diphenylpterin (**1a**) during acid-catalyzed reduction was elucidated. Initial hydrogenation of the 5,6-double bond produces 6,7-diphenyl-5,6-dihydropterin (**2a**); this then undergoes a [1,2]-H-rearrangement, which yields the thermodynamically more stable 6,7-diphenyl-7,8-dihydropterin (**3a**).

Subsequent reduction of **3a** gives **4**.

In einer früheren Mitteilung [2] beschrieben wir, wie sich eine gelbe Trifluoressigsäure-Lösung von 6,7-Diphenylpterin (**1a**), im Verlauf der katalytischen Hydrierung nach Aufnahme des ersten mol Wasserstoff nach rot verfärbte. Es wurde vermutet, dass bei der Reduktion des Pyrazinringes zuerst die 5,6-Doppelbindung hydriert wird, da 6,7-Diphenyl-5,6-dihydropterin (**2a**) in Trifluoressigsäure rot und 6,7-Diphenyl-7,8-dihydropterin (**3a**) im gleichen Lösungsmittel gelb gefärbt ist [3]. Dieser heute interessant gewordenen Beobachtung wurde damals keine besondere Bedeutung zugeschrieben.

Die Auffassung, dass bei der katalytischen Reduktion eines Pterins zunächst die 7,8-Doppelbindung hydriert wird, beruht darauf, dass die 7,8-Dihydropterine,



a R = C₆H₅

b R = CH₃

¹⁾ 66.Mitt. s. [1].

welche synthetisch zugänglich sind, thermodynamisch beständiger sind als die entsprechenden 5,6-dihydrierten Derivate. Ein experimenteller Beweis dafür konnte bei der Umlagerung von 6,7-Diphenyl-5,6-dihydropterin (**2a**) zu 6,7-Diphenyl-7,8-dihydropterin (**3a**) gefunden werden [4]. Eine allenfalls vorgängige Reduktion der 5,6-Doppelbindung müsste demnach kinetisch kontrolliert verlaufen.

Der Verlauf der katalytischen Reduktion wurde zu einem Problem, als wir zeigten, dass bei der Hydrierung von 6,7-Dimethylpterin (**1b**) von den beiden möglichen *cis*- und *trans*-Stereoisomeren nur das *cis*-6,7-Dimethyl-Stereoisomere **4b** erhalten wurde [5]²⁾. Diese Stereoselektivität kann damit erklärt werden, dass die Reduktion des Pyrazinringes in Stufen erfolgen muss und dass im ersten Schritt ein chirales Zentrum entweder am (6*R*,*S*)- oder (7*R*,*S*)-Kohlenstoffatom entsteht, welches den weiteren stereoselektiven Reaktionsverlauf bestimmt. Da das (6*R*,*S*)-6,7-Dimethyl-5,6-dihydropterin (**2b**) unbekannt ist, können wir gegenwärtig noch nicht feststellen, ob zunächst **2b** oder **3b** gebildet wird. Diese Frage lässt sich jedoch mit 6,7-Diphenylpterin (**1a**) als Reaktand beantworten, weil in diesem Fall die beiden Dihydropterine **2a** und **3a** bekannt sind. Dabei muss jedoch vermieden werden, dass nach der Reduktion von **1a** zu **2a** dieses sich in einer schnellen protonenkatalysierten [1,2]-H-Verschiebung zu **3a** umlagert. Deshalb wurde die Reduktion nicht wie üblich in Trifluoressigsäure, sondern in einer Mischung aus Äthanol und Essigsäure bzw. Ameisensäure ausgeführt³⁾. Nach der Aufnahme von 0,9 mol Wasserstoff wurde die Hydrierung unterbrochen und das Dihydropterin **2a** in 64% Ausbeute isoliert. Damit ist bewiesen, dass sich bei der katalytischen Hydrierung von **1a** das erste mol Wasserstoff an die 5,6-Doppelbindung addiert.

Bei der katalytischen Reduktion in Trifluoressigsäure wird **2a** laufend zu **3a** umgelagert und die neugebildete 5,6-Doppelbindung erneut hydriert. Man kann jedoch nicht ausschliessen, dass vor der Umlagerung ein geringer Anteil von **2a** an der 7,8-Doppelbindung hydriert wird.

Weitere in dieser Richtung vorgenommene Versuche zeigen, dass anscheinend der oben geschilderte Reduktionsverlauf auch für alkylierte Pterine gilt. Darüber wird in einer späteren Mitteilung berichtet.

Experimenteller Teil

1. *Kinetik der protonenkatalysierten [1,2]-H-Verschiebung* (Kontrollexperimente). Die Halbwertszeiten der Umlagerung von **2a** zu **3a** wurden UV.-spektrometrisch in verschiedenen Lösungsmitteln bei 454 nm bestimmt. Die verwendeten Konzentrationen entsprachen denjenigen der Hydrierungen.

Lösungsmittel	$t_{1/2}$ der Umlag. [Min.]	<i>c</i> (mg/ml)
Trifluoressigsäure	2	2,4
Essigsäure/EtOH 1:1	92	0,36
Ameisensäure/EtOH 1:1	130	1,5

²⁾ Im Formelschema ist **4** in der *cis*-Konfiguration dargestellt. Diese wurde jedoch nur für **4b** bewiesen [5] und nicht für **4a**.

³⁾ Kontrollexperimente in den neu gewählten Lösungsmitteln zeigen, dass in diesen ebenfalls eine säurekatalysierte [1,2]-H-Verschiebung von **2a** zu **3a** stattfindet, jedoch relativ langsam in Bezug auf die Hydrierdauer (vgl. exper. Teil).

2. *Einfluss des Katalysators auf die Umlagerung von 2a zu 3a.* Die Experimente wurden in Gegenwart von reduziertem Pt in den UV.-Küvetten wiederholt. Die gefundenen Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) zeigten keine Abweichung von denjenigen, welche ohne Platin ausgeführt wurden.

3. *Trennung der 6,7-Diphenylpterine 1a, 2a und 3a.* Für die präparative Trennung wurden Kieselgel-Platten verwendet. Laufmittel: Tetrahydrofuran/Chloroform 1:3. **1a**: Rf 0,4; **2a**: Rf 0,28; **3a**: Rf 0,05.

4. *Partielle Hydrierung von 6,7-Diphenylpterin (1a).* 7 mg PtO₂ wurden in 42 ml Äthanol reduziert und darauf mit einer Lösung von 30 mg (0,095 mmol) **1a** in 42 ml Eisessig versetzt. Nach der Aufnahme von ca. 0,9 mol Wasserstoff (2 Min., 22°) wurde die Reduktion unterbrochen und die gesamte Lösung durch Gefriertrocknung (-70°) zur Trockene eingedampft. Der feste Rückstand wurde in 15 ml Methanol und 3 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen, vom Katalysator abfiltriert, eingedampft und auf eine Kieselgelplatte zur präp. Trennung aufgetragen. Nach Eluieren der verschiedenen Zonen mit Methanol wurden gefunden (UV.-Bestimmung⁴):

6,7-Diphenyl-5,6-dihydropterin (2a)	19 mg (64%)
6,7-Diphenyl-7,8-dihydropterin (3a)	4 mg (14%)
6,7-Diphenylpterin (1a)	3 mg (10%)

Die Pterine wurden durch UV.- und NMR.-Spektroskopie und durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert.

Man erhält die gleichen Ergebnisse nach der partiellen Hydrierung von **1a** in einer Lösung von Ameisensäure/Äthanol 1:1.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Schwotzer, J. H. Bieri, M. Viscontini & W. von Philipsborn, *Helv.* 61, 2108 (1978).
- [2] M. Viscontini & T. Okada, *Helv.* 50, 1492 (1967).
- [3] M. Viscontini & S. Huwiler, *Helv.* 48, 764 (1965).
- [4] P. K. Sengupta, H. A. Breitschmid, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 60, 922 (1977).
- [5] R. Weber, Dissertation Zürich 1975; R. Weber & M. Viscontini, *Helv.* 59, 2379 (1976); J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 60, 1926 (1977).

⁴) Der Verlust an **1a**, **2a** und **3a** nach der Elution war bei allen drei Verbindungen ca. 4%.