

38. Über Pterinchemie

73. Mitteilung [1]

Zum Verlauf der katalytischen Reduktion von 7-Methylpterin

von Abhoy N. Ganguly, Pradip K. Sengupta¹⁾, Jost H. Bieri und Max Viscontini

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich-Irchel, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(25.VIII.79)

On the Pathway of the Catalytic Reduction of 7-Methylpterin

Summary

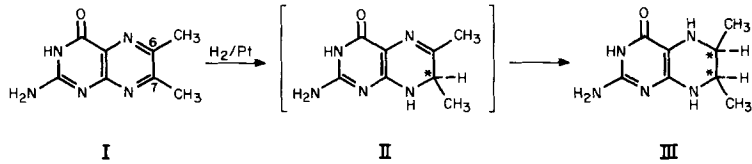
The catalytic hydrogenation of 7-methylpterin (VII) in a neutral solution occurs first by the reduction of the 7,8-double bond (thermodynamically-controlled reaction) followed by the reduction of the 5,6-double bond. On the contrary, in an acidic medium like CF_3COOH , the 5,6-double bond is reduced first (kinetically-controlled reaction). The dihydro-intermediate then undergoes a [1,2]-H-rearrangement leading to the formation of the thermodynamically more stable 7-methyl-7,8-dihydropterin (XV) which on further reduction gives 7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (VIII). The catalytic reduction of 7-methyl-7,8-dihydropterin (XV) with deuterium gives stereoselectively a sole product with D at C(6) in the equatorial position.

Die Deutung des mechanistischen Verlaufes der katalytischen Hydrierung (H_2 , Pt, CF_3COOH) des Pyrazinkerns in Pterinen wurde kompliziert, als sich zeigte, dass bei der Reduktion von 6,7-Dimethylpterin (I) von den beiden möglichen Diastereomeren²⁾ nur das *cis*-6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (III) gebildet wird [2]. Diese Stereoselektivität setzt voraus, dass bei der Hydrierung von I zuerst das 6,7-Dimethyl-7,8-dihydropterin (II) gebildet wird, unter Ausbildung eines Chiralitätszentrums an C(7). Damit werden die Seiten der 5,6-Doppelbindung diastereotop und die Differenz der freien Aktivierungsenthalpien der Übergangszustände für die weitere Hydrierung der 7,8-Doppelbindung genügend gross, so dass ausschliesslich das *cis*-5,6,7,8-Tetrahydropterin III erhalten wird.

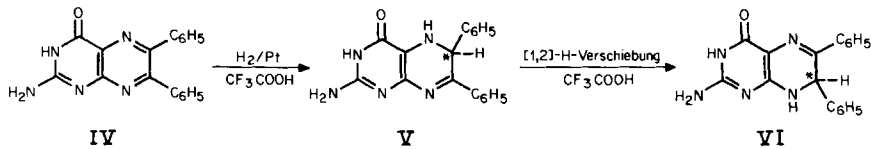
Seit 1947 wurde postuliert, dass die Hydrierung des Pyrazinringes in Pterinen zuerst an der 7,8- und anschliessend an der 5,6-Doppelbindung erfolgt [3]. Dieser

¹⁾ Neue Adresse: Department of Chemistry, University of Kalyani 741235, West-Bengal, India.

²⁾ Alle hier aufgeführten synthetisierten chiralen Verbindungen werden als Racemate erhalten. Die Formeln geben nur ein Enantiomeres wieder.



Mechanismus wird heute als der wahrscheinlichste angesehen, da dabei zuerst das thermodynamisch stabilere 7,8-Dihydropterin-Derivat gebildet wird [4]. Kürzlich konnten wir jedoch zeigen, dass bei der katalytischen Reduktion von 6,7-Diphenylpterin (IV) in Trifluoressigsäure zuerst das 5,6- (V) und nicht das 7,8-Dihydropterin (VI) entsteht [5].



Dieser Widerspruch zum bis heute angenommenen Reaktionsverlauf veranlasste uns, allgemein zu untersuchen, welche Doppelbindung im Pyrazinring im Verlaufe der katalytischen Reduktion der Pterine zuerst hydriert wird.

Als Modellverbindung wurde 7-Methylpterin (VII) gewählt, da bei der 5,6-Hydrierung kein, bei der 7,8-Hydrierung dagegen ein chirales Zentrum an C(7) gebildet wird.

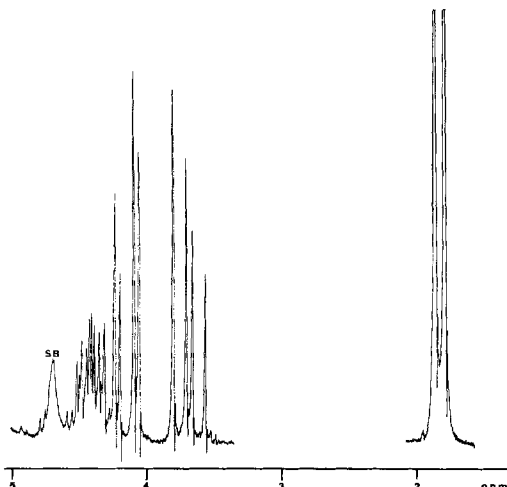
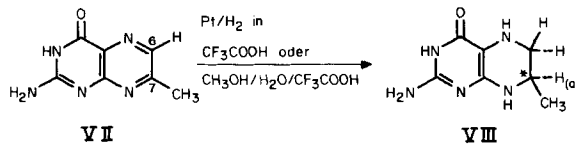


Fig. 1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von VIII in 0,1N DCl

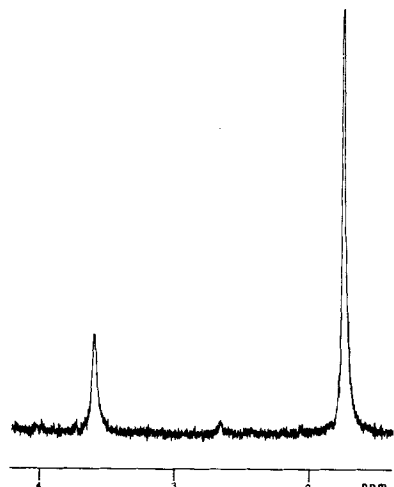
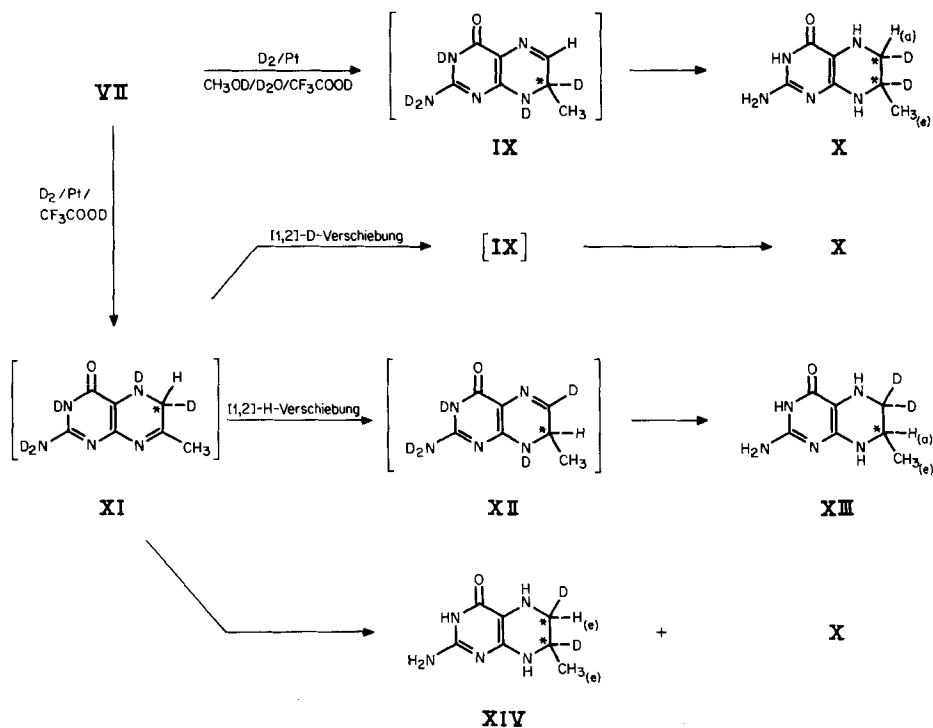


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von X in 0,1N DCl

Die katalytische Hydrierung von VII in reiner Trifluoressigsäure [6] verläuft rasch (ca. 45 Min.), diejenige in Methanol/Wasser/Trifluoressigsäure 20:4:1 langsam (ca. 5 Std.). Dabei konnte 7-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (VIII) unter beiden Reaktionsbedingungen in praktisch quantitativer Ausbeute isoliert werden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von VIII (Fig. 1) zeigt für H-C(6) und H-C(7) ein *ABX*-System, aus welchem die zur Konformationsanalyse benötigten Kopplungskonstanten herausgelesen werden können (vgl. exper. Teil). Die Daten belegen die Halbsessel-Konformation des Pyrazinringes, wobei das H-C(7) eine pseudo-axiale Stellung einnimmt und damit die Methylgruppe an C(7) eine pseudo-äquatoriale³⁾.

Deuterierungsreaktionen an VII führten je nach den gewählten Reaktionsbedingungen zu unterschiedlichen Produkten, welche über den Reaktionsverlauf Aufschluss geben. Nach der katalytischen Deuterierung von VII in $\text{CH}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}$, 20:4:1, wurde ausschliesslich X erhalten, in welchem H-C(6) aufgrund seiner chemischen Verschiebung die axiale Stellung einnimmt, d.h. *cis* zur CH_3 -Gruppe an C(7) (vgl. das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von X (Fig. 2) mit demjenigen von VIII (Fig. 1)). Dies kann damit erklärt werden, dass zuerst die 7,8-Doppelbindung reduziert wird, unter gleichzeitiger Bildung eines chiralen Zentrums an C(7), wobei die D-Atome an C(6) bzw. C(7) zueinander die *cis*-Konfiguration einnehmen.



³⁾ Analoge Daten und damit Konformationen konnten auch für 6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin und 5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure ermittelt werden [7].

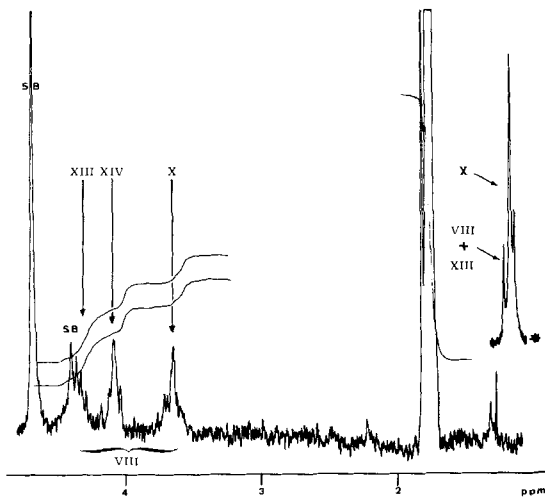


Fig. 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in 0,1N DCl von VIII, X, XIII und XIV, erhalten nach der Deuterierung von VII in CF_3COOD . (* Reduzierte Aufnahme der C(7)-Methyl-Gruppe.)

Bei der Deuterierung in Deuteriotrifluoressigsäure wurden jedoch, wie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Fig. 3) erkennen lässt, mindestens vier Produkte gebildet: XIII (ca. 30–35%) mit $\text{H}_a\text{-C}(7)$, XIV (20–25%) mit $\text{H}_e\text{-C}(6)$, X (35–40%) mit $\text{H}_a\text{-C}(6)$ und wenig VIII (ca. 6%), dessen Bildung nur schwer erklärbar ist.

Aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse schlagen wir für die Bildung von X, XIII und XIV den folgenden Mechanismus der katalytischen Deuterierung im sauren Milieu vor:

1. Reduktion der 5,6-Doppelbindung in VII unter Bildung von XI, so wie dies bei der Reduktion von IV bewiesen wurde [5];
2. Säurekatalysierte Umlagerung von XI entweder über eine [1,2]-D-Verschiebung zu IX oder über eine [1,2]-H-Verschiebung zu XII;
3. Die Intermediärprodukte IX und XII werden stereoselektiv zu X bzw. XIII weiterreduziert;

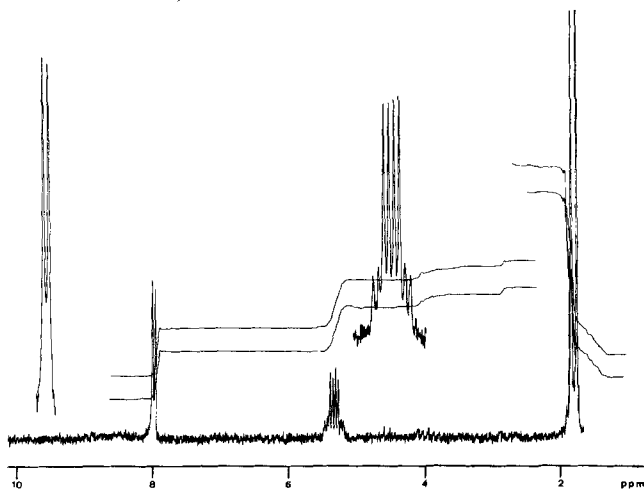


Fig. 4. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von XV in CF_3COOD

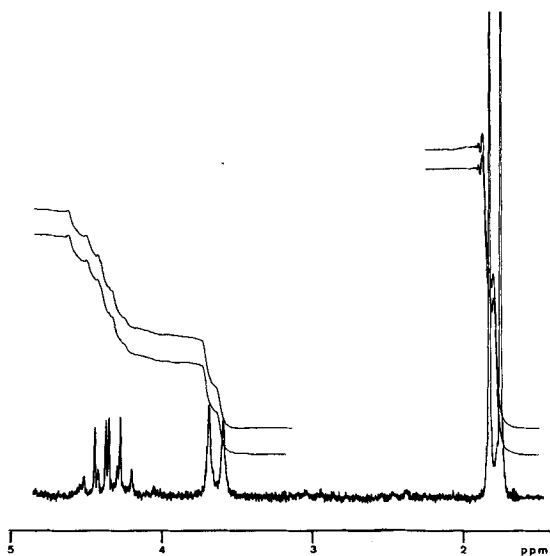
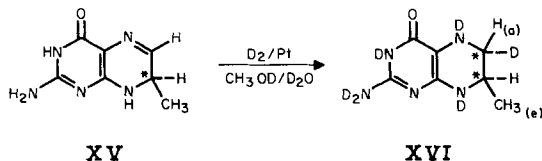


Fig. 5. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von XVI in 0,1N DCl

4. Der restliche Anteil an XI wird unselektiv zu XIV und X reduziert, da die Differenz der freien Aktivierungsenthalpien der diastereomeren Übergangszustände für die Reduktion der 7,8-Doppelbindung klein sein muss (Chiralität an C(6) bedingt durch H und D).

Zur Stützung des vorgeschlagenen Mechanismus wurden Deuterierungsversuche an 7-Methyl-7,8-dihydropterin (XV) unternommen. Dazu musste das unbekannte XV zuerst synthetisiert werden. In Anlehnung an [8] wurde VIII in Diäthylamin zu XV dehydriert. Da XV in Säure unbeständig ist, wurde das Diäthylaminsalz in Wasser gelöst, wobei das schwerlösliche XV ausfiel ($^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: Fig. 4⁴).

Erwartungsgemäss wurde XV im neutralen Milieu mit Deuterium stereoselektiv zu XVI mit H_a -C(6) reduziert ($^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: Fig. 5). Dagegen wurden in Säure, in der XV unbeständig ist, neben XVI weitere Produkte, vor allem VIII, gebildet ($^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: Fig. 6).



Zusammenfassend kann, aufgrund der Experimente mit den Modellverbindungen IV und VII, bezüglich der katalytischen Reduktion des Pyrazinringes für diese Pterine, folgendes ausgesagt werden:

⁴) Die Reduktion von VII zu XV mit Natrium-dithionit gelang nicht. In der Zwischenzeit wurde eine weitere Synthese für XV publiziert [9].

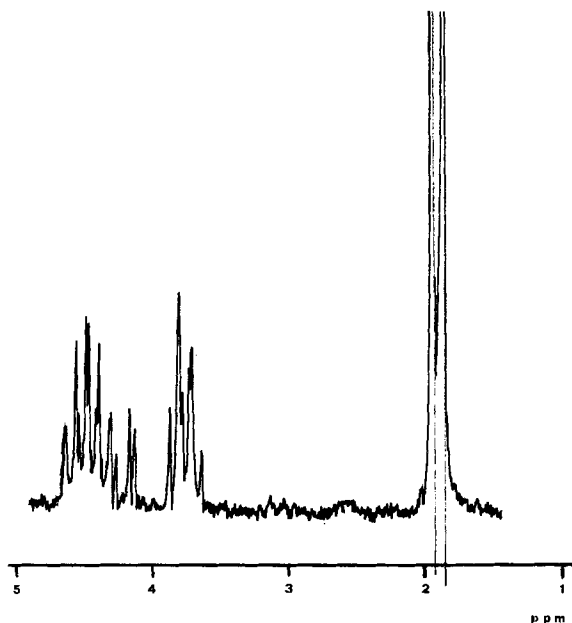


Fig. 6. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in 0,1N DCl der Produkte VIII und XVI, erhalten nach der Deuterierung von XV in CF_3COOD

- 1) In Methanol/Wasser/Trifluoressigsäure 20:4:1 wird im ersten Schritt die 7,8-Doppelbindung unter thermodynamischer Kontrolle hydriert;
- 2) In Trifluoressigsäure wird kinetisch kontrolliert zuerst die 5,6-Doppelbindung reduziert, gefolgt von einer protonenkatalysierten [1,2]-H-Verschiebung.

Wir danken Herrn *E. Vonbank* (Abteilung Prof. Dr. *W. von Philipsborn*) für die $^1\text{H-NMR}$ - und Herrn Dipl.-Chem. *P. Bischofberger* (Institut de chimie organique de l'Université de Fribourg) für die $^2\text{H-NMR}$ -Spektren sowie dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die finanzielle Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeine Bemerkungen.* Siehe [10]. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden auf einem *Varian-EM-390*, 90 MHz, aufgenommen. Die Kontrolle der D-Einbauraten erfolgt durch Aufnahme von $^2\text{H-NMR}$ -Spektren bei 15,4 MHz.

2. *7-Methylpterin* (VII). Modifiziert nach [11]: Eine Mischung von 5 g (23,35 mmol) 2,4,5-Triamino-6-oxo-1,6-dihydropyridimidin-dihydrochlorid, 6 g (50,79 mmol) Methylglyoxaldimethylacetal und 250 ml 4N HCl wurde 90 Min. auf 65–70° gehalten. Die klare Lösung wurde auf 22° abgekühlt und der pH-Wert mit 5N NaOH auf 3 eingestellt, wobei VII ausfiel. Nach 12 Std. bei 5° wurde zentrifugiert, mit H_2O gewaschen und anschliessend in 250 ml 1N NaOH gelöst. Zur Ausfällung des Natriumsalzes von VII wurden zusätzlich 250 ml 10N NaOH zugegeben. Das Salz wurde abfiltriert und in 100 ml H_2O bei 95° gelöst. Nach Abkühlung auf 22° und Einstellung des pH-Wertes auf 3 durch Zugabe von 12N HCl wurde die Lösung bei 5°/12 Std. stengelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und in 3 l H_2O aufgeschlämmt. Bei 95° wurde bis zur Auflösung tropfenweise 12N HCl zugegeben. Nach Behandlung mit Aktivkohle, Filtration, Einstellung des pH-Wertes auf 3 mittels 14N NH_3 , Stehenlassen bei 5°/4 Std., Filtration von VII, Waschen mit Wasser und Trocknen (12 Std., 40°/0,01 Torr) resultierten 2,5 g (61%) VII. - $^1\text{H-NMR}$. (CF_3COOH): 8,90 (s, 1 H-C(6)); 8,6 (br. s, 2 H-N(2')); 2,85 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(7)$).

3. 7-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid (VIII). Die Herstellung und Reinigung erfolgte nach [6] bzw. [12]. - $^1\text{H-NMR}$. (0,1N DCl) (Fig. 1): 4,38, 4,15 und 3,70 (A-, B- und X-Teil eines ABX-Systems, $J_{BX}=3,37$ Hz, $J_{AX}=8,56$ Hz, $J_{AB}=12,4$ Hz, H-C(7), H_c-C(6) und H_a-C(6)); 1,85 (d, $J=6,6$ Hz, H₃C-C(7)).

4. 6,7-cis-Dideuterio-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (X). Nach der Vordeuterierung von 20 mg PtO₂ mit D₂ in 10 ml CH₃OD wurde eine Suspension von 25 mg (0,14 mmol) VII in 2 ml D₂O und 0,5 ml CF₃COOD zugegeben. Nach ca. 5 Std. (22°, 760 Torr) war die Deuterierung beendet, wobei eine farblose Lösung erhalten wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter 3 nach [6] und [12]. - $^1\text{H-NMR}$. (0,1N DCl) (Fig. 2): 3,70 (br. s, H_a-C(6)); 1,75 (s, H₃C-C(7)).

5. 6,7-cis-Dideuterio-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (X), 6,6-Dideuterio-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (XIII) und 6,7-trans-Dideuterio-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (XIV). Die katalytische Reduktion von VII mit Deuterium, wie unter 3 aufgeführt, jedoch unter Verwendung deuterierter Reagentien, führte zu einem Gemisch von X, XIII, XIV und wenig VIII (vgl. Text und Fig. 3).

6. 7-Methyl-7,8-dihydropterin (XV). In eine Lösung von 200 mg (0,78 mmol) VIII, 2 ml H₂O und 55 ml Diäthylamin wurde bei 18° unter Rühren Luft eingeleitet. Nach ca. 70 Min. war die Fällung des Diäthylamin-Salzes von XV vollständig. Filtration, Waschen mit Diäthylamin, Äther und 6stdg. Trocknung bei 22°/0,01 Torr ergaben 120 mg Diäthylamin-Salz. Dieses wurde in 1 ml H₂O und 12 ml Äthanol aufgeschlämmt und 2 Std. bei 5° gehalten. Das hellgelbe XV wurde abzentrifugiert, sukzessiv mit Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet (12 Std., 45°/0,01 Torr): 55 mg (39%) XV. - $^1\text{H-NMR}$. (CF₃COOD) (Fig. 4): 8,00 (d, $J=4,0$ Hz, H-C(6)); 5,35 (q×d, $J_{\text{H-C(6),H-C(7)}}=4,0$ Hz, $J_{\text{H-C(7),CH}_3\text{-C(7)}}=7,1$ Hz, H-C(7)); 1,80 (d, $J=7,1$ Hz, H₃C-C(7)).

7. 6-Deuterio-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (XVI). Nach der Vordeuterierung von 15 mg PtO₂ mit D₂ in 9 ml CH₃OD wurden 25 mg (0,14 mmol) XV gelöst in 3 ml 50proz. CH₃OD in D₂O⁵⁾ zugegeben. Nach ca. 45 Min. (22°/760 Torr) war die Deuterierung beendet und nach Abfiltrierung des Katalysators ergab sich eine farblose Lösung, zu der 0,1 g DCl (ca. 38%) gegeben wurde. Nach dem Einengen der Lösung auf ca. 50% wurden 20 ml Äther zugegeben, wobei XVI ausfiel. Zentrifugieren, Waschen mit Äther und Trocknen (8 Std., 45°/0,01 Torr) ergaben 28 mg (78%) XVI. - $^1\text{H-NMR}$. (0,1N DCl) (Fig. 5): 4,75 (q×d, $J_{\text{H-C(7),H-C(6)}}=9,0$ Hz, $J_{\text{H-C(7),CH}_3\text{-C(7)}}=6,8$ Hz, H-C(7)); 3,65 (d, $J=9$ Hz, H-C(6)); 1,75 (d, $J=6,8$ Hz, H₃C-C(7)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 72. Mitt.: H.-J. Furrer, J. H. Bieri & M. Viscontini, Helv. 60, 2577 (1979).
- [2] R. Weber & M. Viscontini, Helv. 59, 2379 (1976); J. H. Bieri & M. Viscontini, Helv. 60, 447 (1977); ibid. 60, 1926 (1977).
- [3] B. L. O'Dell, J. M. Vandenbelt, E. S. Bloom & J. J. Pfiffner, J. Amer. chem. Soc. 69, 250 (1947).
- [4] J. H. Bieri, Helv. 60, 2303 (1977).
- [5] S. Antoulas, J. H. Bieri & M. Viscontini, Helv. 61, 2246 (1978).
- [6] A. Bobst & M. Viscontini, Helv. 49, 875 (1966).
- [7] R. Weber & M. Viscontini, Helv. 58, 1772 (1975); H.-J. Furrer, J. H. Bieri & M. Viscontini, Helv. 61, 2744 (1978).
- [8] H. J. X. Mager, R. Addink & W. Berends, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 86, 833 (1967).
- [9] N. Theobald & W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 111, 3385 (1978).
- [10] E. Khalifa, H.-J. Furrer, J. H. Bieri & M. Viscontini, Helv. 61, 2739 (1978); H.-J. Furrer, J. H. Bieri & M. Viscontini, Helv. 61, 2744 (1978).
- [11] J. H. Mowat, J. H. Boothe, B. L. Hutchings, E. L. R. Stokstad, C. W. Waller, R. B. Angier, J. Semb, D. B. Cosulich & Y. Subba Row, J. Amer. chem. Soc. 70, 14 (1948).
- [12] R. Weber, W. Frick & M. Viscontini, Helv. 57, 1485 (1974).

⁵⁾ Die Lösung von XV wurde in einem Handschuhkasten (Inertgas: N₂) hergestellt.