

## 185. Über Pterinchemie

74. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Zum Verlauf der katalytischen Reduktion von 6-Methylpterin

von **Abhoy N. Ganguly**, **Pradip K. Sengupta**<sup>2)</sup>, **Jost H. Bieri** und **Max Viscontini**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(7.VIII.80)

---

#### On the Pathway of the Catalytic Reduction of 6-Methylpterin

##### Summary

The catalytic hydrogenation of 6-methylpterin (I) in neutral or weakly acidic solution begins, as for the 7-methylpterin, by the thermodynamically controlled reduction of the 7,8-double bond. It is not possible to say, according to our experiments, which double bond, either the 5,6 or the 7,8, is first reduced in strongly acidic solution. However, a 5,8-reduction can be excluded.

---

Aufgrund der Ergebnisse unserer Arbeiten über die katalytische Hydrierung von 7-Methylpterin [1] und 6,7-Diphenylpterin [2] konnte festgestellt werden, dass in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  bei beiden Verbindungen zuerst die 5,6-Doppelbindung unter kinetischer Kontrolle hydriert wird. Daraufhin findet eine protonenkatalysierte [1,2]-H-Verschiebung von C(6) zu C(7) unter Bildung der thermodynamisch beständigeren 7,8-Dihydropterine statt. Die katalytische Hydrierung von 6,7-Diphenylpterin in schwach saurer Lösung verläuft ähnlich, im Gegensatz zu 7-Methylpterin, welches im ersten Schritt an der 7,8-Doppelbindung hydriert wird.

Es war demnach von Interesse festzustellen, wie sich die 6-substituierten Pterine, welche in der Natur sehr verbreitet sind, im Verlauf der katalytischen Hydrierung verhalten. Als Modellsubstanz wurde 6-Methylpterin (I) gewählt, welches wir vom stets begleitenden 7-Methylpterin sorgfältig abtrennten (vgl. exper. Teil). Nach der katalytischen Deuterierung von I in  $\text{CH}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}$  20:2:1, wurden die mit Hilfe von  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren charakterisierten Diastereomeren III und IV erhalten (*Fig. 1*). Dieses Experiment zeigt, dass in schwach saurer Lösung die katalytische Deuterierung von I mit der 7,8-Reduktion beginnt, wie dies für 7-Methylpterin der Fall ist [1]. Das gebildete 7-Deuterio-6-methyl-7,8-dihydropterin

<sup>1)</sup> 73.Mitt. s. [1].

<sup>2)</sup> Neue Adresse: Department of Chemistry, University of Kalyani, Kalyani 741235, West-Bengal, India.

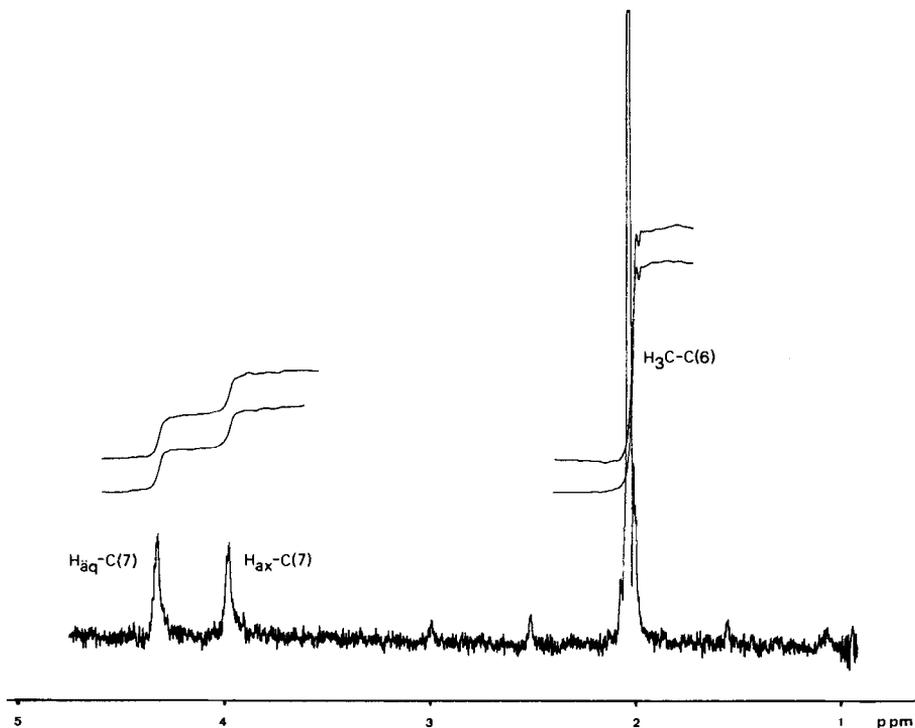
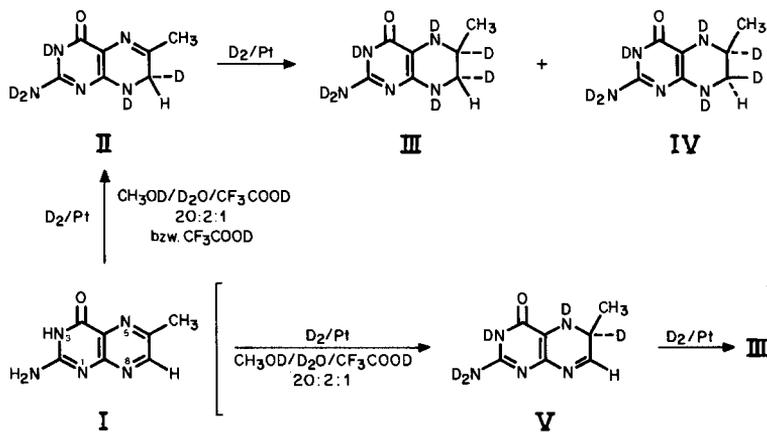


Fig. 1.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (90 MHz; 0,1N DCl) der Mischung von III ( $H_{ax}\text{-C}(7)$ ) und IV ( $H_{aq}\text{-C}(7)$ ), erhalten nach katalytischer Deuterierung von I in neutraler oder saurer Lösung. Ein analoges Spektrum wird nach der Deuterierung von II unter den gleichen Bedingungen erhalten.



(II) ist an C(7) chiral. Die beiden Seiten von II sind zwar diastereotop, der Unterschied in der Differenz der freien Aktivierungsenthalpien der Übergangszustände für die weitere Deuterierung des Pyrazinringes ist jedoch so klein, dass die Stereoselektivität der Reaktion stark herabgesetzt wird und die zwei möglichen Diastereomere III und IV in annähernd gleichen Mengen gebildet werden. Diese Annahme wurde verifiziert, indem II synthetisiert und in  $\text{CH}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  1:1 bzw. in  $\text{CF}_3\text{COOD}$  deuteriert wurde. Dabei entstand jedesmal das gleiche Gemisch von III und IV. Die Deuterierung in  $\text{CH}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  dauerte 28 Stunden. In diesem Falle stimmten die Integrale von  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(7)$ ,  $\text{H}_{\text{äq}}\text{-C}(7)$  und  $\text{H}_3\text{C-C}(6)$  nicht genau überein, weil während dieser relativ langen Dauer ein H,D-Austausch stattfand (Fig. 2).

Wäre 6-Deuterio-6-methyl-5,6-dihydropterin (V) das erste Zwischenprodukt im Verlauf der Deuterierung von I, so würde sich ein chirales Zentrum an C(6) mit zwei unterschiedlichen Resten (D und  $\text{CH}_3$ ) bilden. Dadurch hätte die vollständige

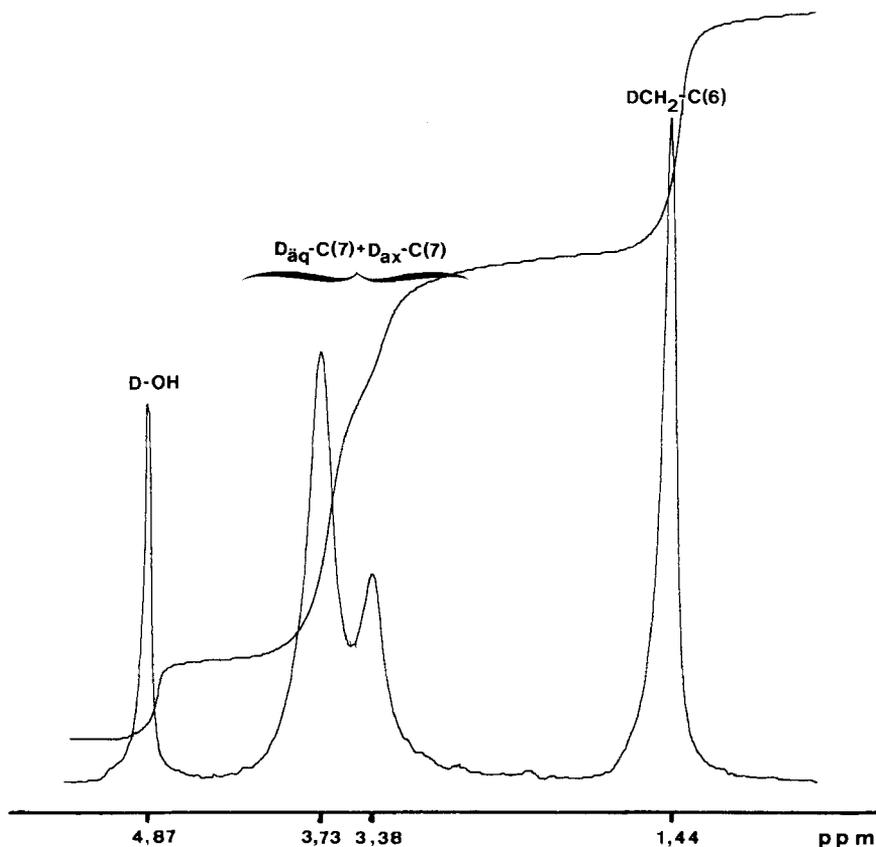
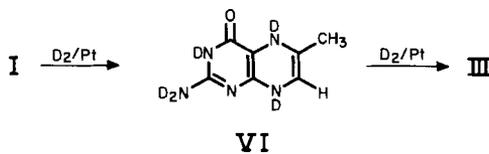


Fig. 2.  $^2\text{H}$ -NMR.-Spektrum (30,7 MHz; 0,1N HCl) der Mischung von III ( $\text{D}_{\text{äq}}\text{-C}(7)$ ) und IV ( $\text{D}_{\text{ax}}\text{-C}(7)$ ), erhalten nach der 28stündigen, katalytischen Deuterierung von II in neutraler Lösung ( $\text{CH}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  1:1).

Deuterierung von V stereoselektiv zum Diastereomeren III geführt, da unter diesen Bedingungen eine [1,2]-H-Verschiebung von V zu II zu langsam verläuft [1]. Demnach kann dieser mechanistische Verlauf ausgeschlossen werden.

Die Deuterierung von I in  $\text{CF}_3\text{COOD}$  ergab ebenfalls eine Mischung von III und IV, ein Befund, welcher schon bei der katalytischen Hydrierung des 6-(Tri-deuteriomethyl)pterins in 3N HCl beobachtet wurde [3]. Dieses Resultat erlaubt aber keine Rückschlüsse auf den Mechanismus der Hydrierung, da angenommen werden kann, dass in stark saurem Medium die Reaktion entweder nach dem Schema  $\text{I} \rightarrow \text{II} \rightarrow (\text{III} + \text{IV})$  verläuft oder, wie für das 7-Methylpterin bzw. 6,7-Diphenylpterin, die 5,6-Doppelbindung im ersten Schritt zu V reduziert wird. Die darauffolgende [1,2]-H-Verschiebung von V zu II erfolgt in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  schnell [2], so dass die langsamere stereoselektive Reduktion von V zu III nicht beobachtet wird.

Die gleichzeitige Bildung von III und IV bei der katalytischen Deuterierung von I schliesst jedoch die noch nicht in Betracht gezogene 5,8-Dideuterierung als ersten Schritt der Reaktion aus. Bei einer solchen Deuterierung würde das 6-Methyl-5,8-dideuteriopterin (VI) entstehen, dessen weitere *cis*-Reduktion zu einem einzigen Diastereomeren, nämlich dem 6,*t*-7-Dideuterio-*r*-6-methyldihydropterin (III) führen sollte.



Wir danken den Herren Dr. R. Hollenstein und E. Vonbank (Abteilung Prof. Dr. W. von Philipsborn) für die  $^1\text{H}$ - und  $^2\text{H}$ -NMR-Spektren sowie dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

#### 1. Allgemeine Bemerkungen. S. [1].

2. *Herstellung von 6-Methylpterin (I)*. Eine Suspension von 10,7 g (50 mmol) 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidin-dihydrochlorid und 6,56 g (80 mmol) wasserfreiem Natriumacetat in 1,4 l Methanol bei 22° wurde mit 10 Tropfen 2-Mercaptoäthanol und 8,3 g (112 mmol) Hydroxyaceton versetzt. Der Kolben wurde verschlossen und die Mischung bei 22° gerührt. Nach 16 Std. wurde das gebildete, rohe I abgenutscht, mit wenig Wasser und Äthanol gewaschen, in 1 l Wasser bei 95° aufgeschlämmt und durch Zugabe von 12N HCl in Lösung gebracht. Die gelb-braune Lösung wurde mit Tierkohle entfärbt und filtriert. Nach Neutralisation (pH 4,5) des klaren Filtrates mit 14N  $\text{NH}_3$  fiel das noch mit 7-Methylpterin verunreinigte I aus. Nach 15 Std. bei 5° wurde das Produkt abgenutscht, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet (8 Std., 40°/0,01 Torr): 6,1 g (73%) I. Zur Reinigung von I wurde das Rohprodukt mit  $\text{Zn}/\text{NaOH}$  nach [4] zu 6-Methyl-7,8-dihydropterin-monohydrochlorid-monohydrat reduziert, welches kein 7-Methylpterin-Derivat mehr enthält. Durch eine Lösung von 260 mg (1,11 mmol) dieses 7,8-Dihydropterins in 13 ml 1N NaOH bei 75° wurde 7 Std. Luft geleitet. Neutralisation der Lösung (pH 4,5) mit 10proz. Essigsäure brachte das durch Oxydation gebildete I zur Fällung. Zentrifugieren, Waschen mit Äthanol und Äther und Trocknen (10 Std., 40°/0,01 Torr) ergab 110 mg (56%) reines I. -  $^1\text{H}$ -NMR. ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ): 8,85 (s, H-C(7)); 2,8 (s,  $\text{H}_3\text{C}$ -C(6)).

*Herstellung von* ( $\pm$ )-7-Deuterio-6-methyl-7,8-dihydropterin-dihydrochloridmonohydrat (II  $\cdot$  2 HCl  $\cdot$  H<sub>2</sub>O). Die Synthese wurde in einem Handschuhkasten unter N<sub>2</sub> ausgeführt. Eine Lösung von 200 mg (1,13 mmol) I in 2 ml 1N NaOD wurde zur Trockene eingedampft und das Verfahren nochmals wiederholt. Der getrocknete Rückstand wurde in 4,5 ml 0,8N NaOD bei 60° gelöst und mit einer Lösung von 100 mg Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> in 20 ml D<sub>2</sub>O versetzt. Unter Rühren wurden dann bei 22° innerhalb 48 Std. portionsweise weitere 2 g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> zugegeben. Beim Neutralisieren mit 1N DCI/D<sub>2</sub>O (pH 7) fielen Verunreinigungen aus, die abfiltriert wurden. Nach zusätzlicher Zugabe von 1N DCI/D<sub>2</sub>O bis pH 3 wurde das ausgefallene II abfiltriert, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet (14 Std., 22°/0,01 Torr): 180 mg (87%) II. - <sup>1</sup>H-NMR. (CF<sub>3</sub>COOD): 4,95 (s, 1 H-C(7)); 2,6 (s, H<sub>3</sub>C-C(6)).

*Herstellung von* ( $\pm$ )-6,t-7- und 6,c-7-Dideuterio-r-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid (III  $\cdot$  2 HCl bzw. IV  $\cdot$  2 HCl). Nach der Vordeuterierung von 30 mg PtO<sub>2</sub> in 10 ml CH<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O/CF<sub>3</sub>COOD, 20:2:1 wurden 40 mg (0,22 mmol) I zugesetzt. In 1 Std. (22°/740 Torr) war die Deuterierung beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die CF<sub>3</sub>COOD-Lösung in flüssiger Luft gefroren, mit 15 ml 12N HCl/Methanol/Äther 1:4:100, überschichtet, tauen gelassen und mit Äther versetzt, wobei III/IV ausfiel. Zentrifugieren, Waschen mit Äthanol und Äther ergab die rohe Mischung, welche nach [5] gereinigt wurde: 38 mg (66%) III/IV. - <sup>1</sup>H-NMR. (0,1N DCI) (s. Fig. 1): 4,31 (s, H<sub>aq</sub>-C(7)); 3,97 (s, H<sub>ax</sub>-C(7)); 2,03 (s, H<sub>3</sub>C-C(6)).

Dasselbe Ergebnis erhielten wir nach der Deuterierung von I bzw. von II in CF<sub>3</sub>COOD oder nach der Deuterierung von 50 mg (0,27 mmol) II in 24 ml CH<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O, 1:1. Wegen der langen Dauer dieser letzten Deuterierung (28 Std.) fand während der Reaktion ein H,D-Austausch statt (s. Fig. 2).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 73. Mitt.: A. N. Ganguly, P. K. Sengupta, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 63, 395 (1980).
- [2] S. Antoulas, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 61, 2246 (1978).
- [3] W. L. F. Armarego & H. Shou, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1977, 2529.
- [4] W. Pfleiderer & H. Zondler, *Chem. Ber.* 99, 3008 (1966).
- [5] R. Weber, W. Frick & M. Viscontini, *Helv.* 57, 1485 (1974).