

36. Über Pterinchemie

77. Mitteilung¹⁾

Das (6R, S)-5-Formyl-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin: Synthese, chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften

von Abhoy N. Ganguly, Jost H. Bieri und M. Viscontini

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

(13.XI.80)

**(6R, S)-5-Formyl-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterine: Synthesis, Chemical and
Physico-chemical Properties**

Summary

(6R, S)-5-Formyl-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterine (**III**), a model substance for the biologically important 6-substituted 5-formyl-5,6,7,8-tetrahydropterines, was obtained for the first time by formylation of the corresponding tetrahydropterine with formic acid. Compound **III**, analogously to the other known 5-acyl-tetrahydropterines, exists in solution (except in DMSO) as a mixture of two rotamers **IIIa** and **IIIb**. The two H-C(7) in **III** have the same chemical shift and the same coupling constant to H-C(6), giving rise to a A, A', X, C-system. Conformational analysis of **III**, based on its ¹H-NMR.-spectrum, shows that the methyl group is pseudo-axial and the formyl group pseudo-equatorial. Moreover, the H(X)-C(6) bond lies nearly in the plane bisecting the C(6)-C(7)-H(A), C(6)-C(7)-H(A') dihedral angle; the C(6) and C(7) lie outside the N(5)-C(4a)-C(8a) plane and the tetrahydropyrazine cycle must be extremely strained, according to *Dreiding* models.

(6R, S)-5-Formyl-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (**III**) ist eine ideale Substanz für das Studium der biologisch wichtigen, 6-substituierten 5-Formyl-tetrahydropterine. Es war aber bis jetzt in reinem Zustand nicht zugänglich, wahrscheinlich weil das als Ausgangsstoff verwendete 6-Methylpterin (**I**) nicht in genügender Reinheit vorlag. Deshalb wurde nun das neuerdings rein erhältene **I** [2] zu **II** hydriert und anschliessend mit Ameisensäure zu **III** formyliert²⁾. Das ¹H-NMR.-Spektrum von **II** in 0,1N DCl (Fig. 1) konnte besser als in [3] interpretiert werden: das H-C(6) und die 2 H-C(7) bilden mit den 3 H-C(9) ein ABXC-System (vgl. **VII**). Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten sind in

¹⁾ 76. Mitt. s. [1].

²⁾ Alle Formeln dieser Arbeit wurden mit der willkürlich gewählten 6S-Chiralität wiedergegeben.

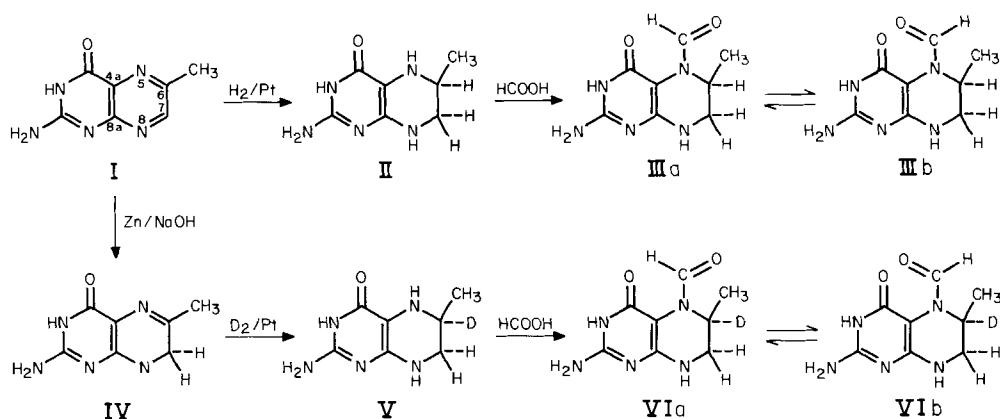


Tabelle 1 aufgeführt. Diese Werte weichen teilweise von den früher veröffentlichten ab, konnten aber durch Computer-Simulation bestätigt werden (Fig. 2). Sie beweisen eindeutig, dass der Tetrahydropyrazin-Ring von **II** in der Halbsessel-Konformation **VII** vorliegt, mit der $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$ -Gruppe in pseudoäquatorialer Lage.

Die Formylierung von **II** mit HCOOH erfolgte in Anlehnung an [4]. Das reine, kristallisierte **III** liegt in wässriger Lösung nach seinem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Fig. 3) als Mischung von zwei Rotameren **IIIa** und **IIIb** vor, ähnlich wie alle anderen, bis jetzt beschriebenen 5-Acyl-tetrahydropterine [5] [1], einschliesslich des $(6R, S)$ -6,7-cis-Dimethyl-5-formyl-tetrahydropterins [4]. In DMSO -Lösung dagegen liegt nur ein Rotamer, wahrscheinlich **IIIa**, vor (Fig. 4). Die zwei diastereo-

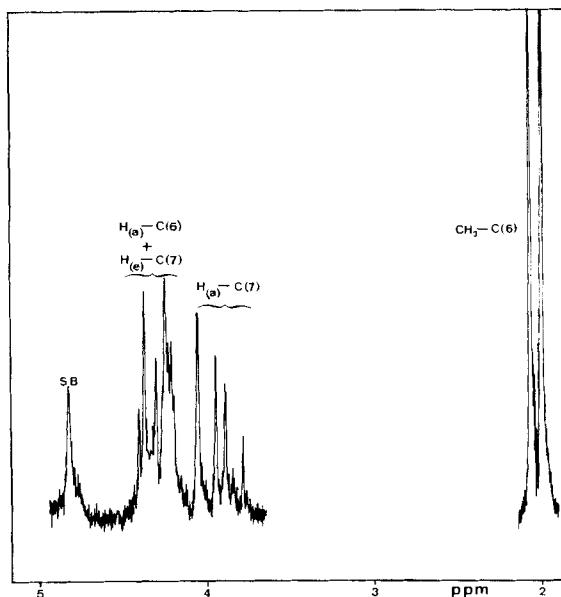
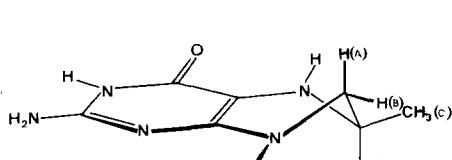


Fig. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **II** in 0.1N DCl

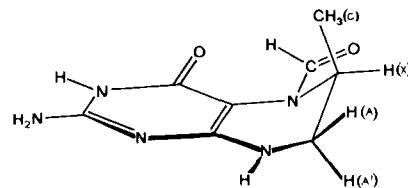
Tabelle 1. Daten aus dem ^1H -NMR.-Spektrum von II

Chemische Verschiebungen in ppm	Kopplungskonstanten in Hz		
$\delta(\text{X})$	4,31	$J(\text{AB})$	15,0
$\delta(\text{B})$	4,29	$J(\text{AX})$	9,23
$\delta(\text{A})$	3,94	$J(\text{BX})$	4,25
$\delta(\text{C})$	2,03	$J(\text{CX})$	6,5

topen C(7)-Protonen erscheinen als ein Triplet, das nach Austausch des H–N(8) mit D_2O zum Dublett wird (Fig. 5), so dass dieser Teil des ^1H -NMR.-Spektrums als AA'XC-System zu interpretieren ist. Die in *Tabelle 2* angegebenen chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten wurden gemessen. Diese Werte wurden



VII



VIII

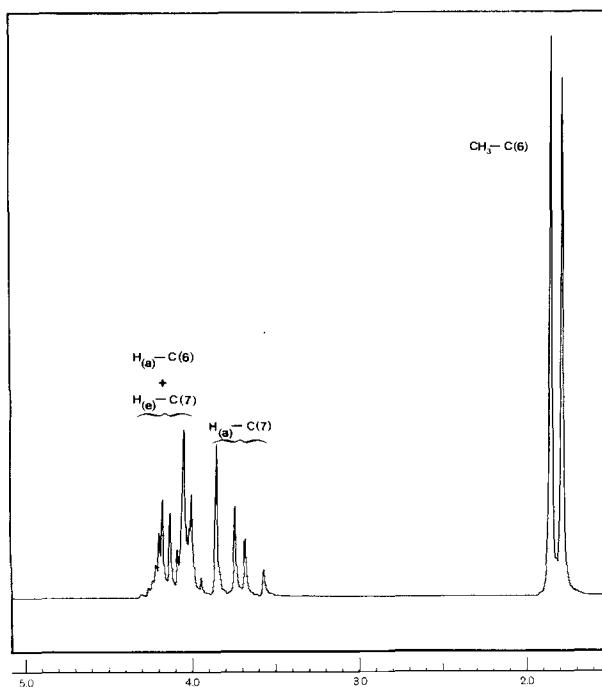
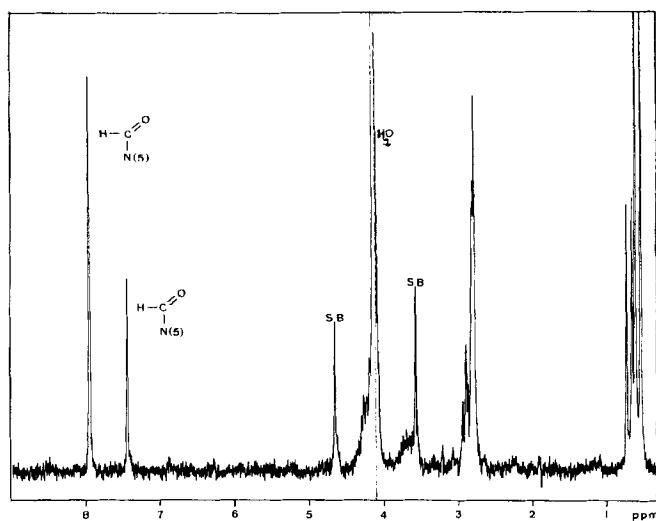
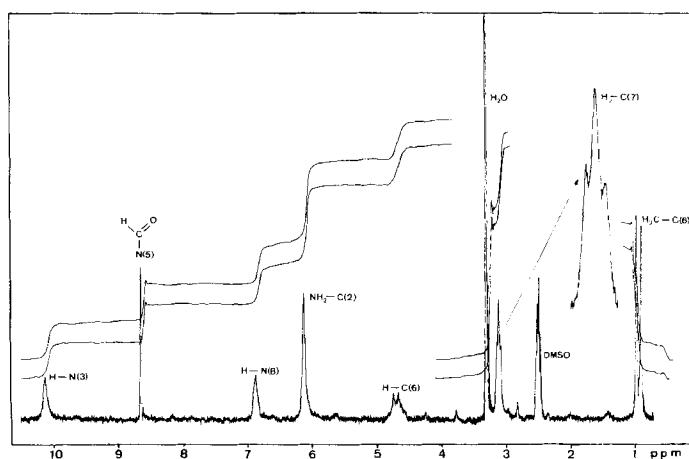
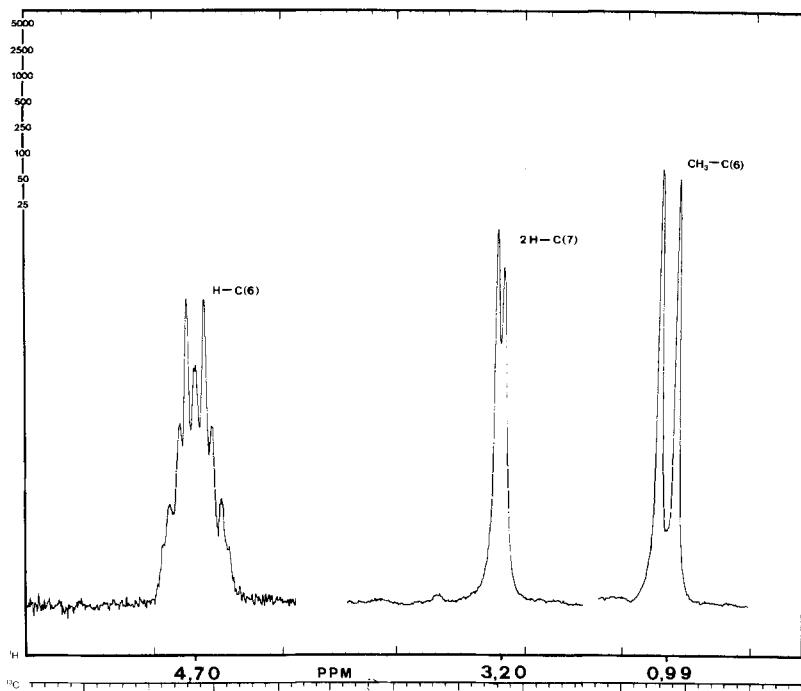


Fig. 2. Simulierungsspektrum von II

Fig. 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von III in D_2O Fig. 4. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von III in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ Tabelle 2. Daten aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von III

Chemische Verschiebungen in ppm	Kopplungskonstanten in Hz		
$\delta(\text{X})$	4,7	$J(\text{AA}')$	nicht messbar
$\delta(\text{A})$	3,15	$J(\text{AX})$	2,5
$\delta(\text{A}')$	3,15	$J(\text{A}'\text{X})$	2,5
$\delta(\text{C})$	0,95	$J(\text{CX})$	6,8

Fig. 5. ^1H -NMR-Spektrum von III in $(\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{D}_2\text{O}$

durch Computer-Simulierung, bei Annahme von $J(\text{AA}') = 15$ Hz, bestätigt. Sie zeigen, dass **VII** durch die Formylierung eine Konfigurationsumkehrung zu **VIII** erlitten hat, wie sie schon während der Umwandlung des (6*R*,*S*)-6,7-*cis*-Dimethyltetrahydropterins in (6*R*,*S*)-6,7-*cis*-Dimethyl-5-formyltetrahydropterin [6] beobachtet wurde; $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$ liegt jetzt pseudoaxial, $\text{H}(\text{X})-\text{C}(6)$ und die Formyl-Gruppe pseudoäquatorial vor. Die $\text{H}(\text{X})-\text{C}(6)$ -Bindung befindet sich annähernd in der den Diederwinkel $\text{C}(6)-\text{C}(7)-\text{H}(\text{A}), \text{C}(6)-\text{C}(7)-\text{H}(\text{A}')$ halbierenden Ebene. Als Bestätigung dieser Konformationsanalyse haben wir das 6-Methyl-7,8-dihydropterin (**IV**) am C(6) zu **V** deuteriert und anschliessend zu **VI** formyliert. Wie erwartet, erschienen nun im ^1H -NMR-Spektrum von **VI** ($\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$) die Methyl-Gruppe als Singulett und die $\text{H}(\text{A})-\text{C}(7)$ - und $\text{H}(\text{A}')-\text{C}(7)$ -Signale im gleichen δ -Bereich wie vorher, jedoch je als sich überdeckende Singulette. Das 5-Formyl-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin ist relativ beständig; es wird nur langsam in einer 1*N* NaOH -Lösung (0,13*M*, N_2 , 22°, pH 10,87, $t_{1/2} = 66$ Std.) hydrolysiert. Dabei entstehen laut ^1H -NMR-Spektrum nur Ameisensäure und **II**.

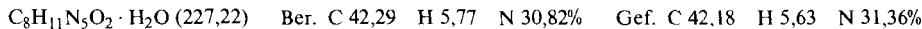
Wir danken den Herren *E. Vonbank*, Dipl.-chem. *U. Egli* (Abteilung Prof. Dr. *W. von Philipsborn*), Dipl.-chem. *A. Gut* für die ^1H -, ^{13}C - und Simulierungsspektren, Herrn *H. Frohofer* für die Mikroanalysen, Herrn Prof. Dr. *M. Hesse* für die Massenspektren und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *6-Methylpterin (I)*. Wurde nach [2] hergestellt.

2. *(6R,S)-6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid (II)*. Wurde aus **I** nach [5] erhalten und gereinigt.

3. *(6R,S)-5-Formyl-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (III)*. In einem Handschuhkasten (N_2) wurden 200 mg (0,79 mmol) **II** in 22 ml Ameisensäure/Essigsäureanhydrid 10:1 gelöst. Nach 24 Std. (22°) wurde die Lösung eingedampft, der ölige Rückstand in 6,4 ml Wasser gelöst und das pH mit Na_2CO_3 auf 4,5 gebracht. Die Lösung wurde bis zur Trübung eingeengt und während 16 Std. bei 5° stehen gelassen. Das Produkt wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser, Acetonitril und Äther gewaschen und getrocknet (22° , 8 Std./0,01 Torr): Es resultierten 180 mg einer Substanz, die sich im 1H -NMR.-Spektrum als eine Mischung von **II** und **III** erwies. Sie wurde nochmals nach dem gleichen Verfahren formyliert und ergab 110 mg (61%) Rohprodukt **III**, das aus Wasser umkristallisiert wurde: 60 mg (33%) reines **III**. – 1H -NMR.-Spektrum (90 MHz, $(CD_3)_2SO$, (Fig. 4)): 10,31 (s, H–N(3)); 8,63 (s, H–CO–N(5)); 6,85 (s, H–N(8)); 6,15 (s, 2 H–N(2')); 4,7 ($q \times t$, H(X)–C(6), $J(CX) = 6,8$, $J(XA) = J(XA') = 2,5$); 3,15 ($d \times d$, 2 H–C(7), $J(AA')$ nicht messbar); 0,95 (d, 3 H–C(9), $J(CX) = 6,8$ Hz). – MS.: 209 (58, M^+), 181 (93), 180 (28), 166 (100), 165 (24).



4. *(6R,S)-6-Deutero-5-formyl-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (VI)*. Wurde erhalten durch Formylierung von 160 mg (0,63 mmol) **V** [3] nach Kap. 3: Es resultierten 50 mg (35%) **VI**. – 1H -NMR.-Spektrum (90 MHz, $(CD_3)_2SO$): 8,55 (s, H–CO–N(5)); 6,9 (s, H–N(8)); 6,16 (s, 2 H–N(2')); 3,18 (2s, 2 H–C(7), $J(AA')$ nicht messbar); 0,95 (s, 3 H–C(9)). – 1H -NMR. (90 MHz $(CD_3)_2SO + D_2O$): 8,6 (s, H–CO–N(5)); 3,15 (s, 2 H–C(7)); 0,95 (s, 3 H–C(9)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *E. Khalifa, A. N. Ganguly, J. H. Bieri & M. Viscontini*, Helv. 63, 2554 (1980).
- [2] *A. N. Ganguly, P. K. Sengupta, J. H. Bieri & M. Viscontini*, Helv. 63, 1754 (1980).
- [3] *R. Weber & M. Viscontini*, Helv. 58, 1772 (1975).
- [4] *J. H. Bieri & M. Viscontini*, Helv. 57, 1651 (1974).
- [5] *R. Weber & M. Viscontini*, Helv. 60, 152, 161 (1977).
- [6] *J. H. Bieri & M. Viscontini*, Helv. 60, 447 (1977).

Erratum

Helv. 63, 1665 (1980), publication No. 175 by *M. Rosenberger, W. Jackson and G. Saucy*: On page 1673, line 7 from the bottom, '1 g, prepared from ψ -ephedrin' should be read '1 g, prepared from L-ephedrin'.