

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 36e Commun.: *M. Viscontini & M. Cogoli-Greuter*, *Helv.* **54**, 1125 (1971).
 [2] *M. Viscontini & M. Argentini*, *Liebigs Ann. Chem.* **745**, 109 (1971).
 [3] *M. Viscontini, M. Frater-Schroeder & M. Argentini*, *Helv.* **54**, 811 (1971).
 [4] *M. Viscontini, H. Leidner, G. Mattern & T. Okada*, *Helv.* **49**, 1911 (1966); *A. Ehrenberg, P. Hemmerich, F. Müller, T. Okada & M. Viscontini*, *Helv.* **50**, 411 (1967); *A. Bobst*, *Helv.* **50**, 1480 (1967); *M. Viscontini & T. Okada*, *Helv.* **50**, 1845 (1967); *M. Viscontini*, *Fortschr. chem. Forsch.* **9**, 605 (1968).
 [5] *M. Viscontini & R. Provenzale*, *Helv.* **52**, 1225 (1969); *H. Rembold, H. Metzger, P. Sudershan & W. Gutensohn*, *Biochim. biophys. Acta* **184**, 386 (1969); *H. Rembold, H. Metzger & W. Gutensohn*, *ibid.* **230**, 117 (1970).

253. Über Pterinchemie

38. Mitteilung [1]

Neue Synthesen von Folsäureanalogen

von **M. Viscontini** und **J. Bieri**

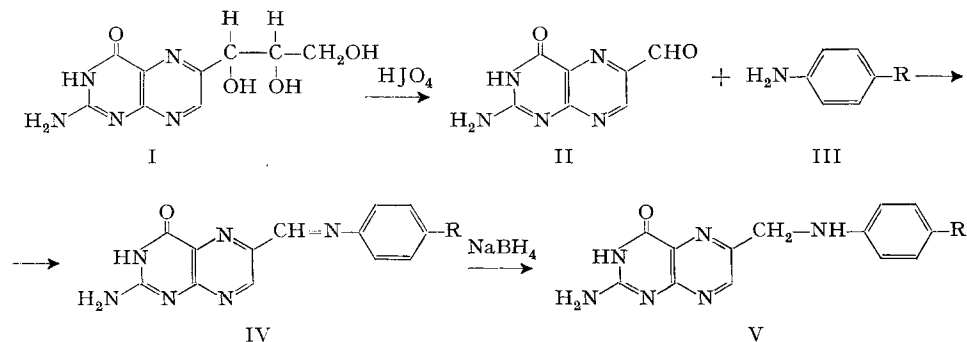
Organisch-Chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(16. VII. 71)

Zusammenfassung. Eine einfache Synthese des 6-Formylpterins aus Neopterin wird beschrieben. Dieses isomerenfrei erhaltene Produkt wird als Edukt für die Herstellung von sehr reinen, isomerenfreien Folsäureanalogen verwendet. Das 6-Formylpterin wird mit *p*-Aminoaryl-Derivaten zu 6-Azomethin-pterinen kondensiert. Die $-\text{CH}=\text{N}$ -Gruppierung lässt sich dann mit NaBH_4 sehr leicht unter Bildung der entsprechenden Amino-methyl-pterinen reduzieren.

Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung von *Plante* [2] über die Synthese von Pteroinsäure veranlasst uns, unsere Arbeiten auf ähnlichem Gebiet zu publizieren. Seit wir Neopterin und Monapterin in guter Ausbeute herstellen [3] konnten, ist von diesen Produkten ausgehend eine Reihe von 6-substituierten Pterinen leicht zugänglich geworden.

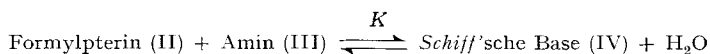
Als Schlüsselsubstanz dient 6-Formylpterin (II), welches durch Perjodatoxydation der Seitenkette von L-Neopterin (I) isomerenfrei erhalten wird; in seinen Eigenschaften stimmt es mit dem auf eindeutigen Weg synthetisierten Produkt von



III–V: a) $-\text{R} = -\text{H}$; b) $-\text{R} = -\text{CH}_3$; c) $-\text{R} = -\text{COOCH}_3$

Taylor & Lenard [4] überein. Das Verfahren ist durch Verzicht auf die chromatographische Reinigung des Neopterin vereinfacht; das rohe L-Neopterin (I) wird nur zweimal umkristallisiert. Mittels dieser Methode haben wir ebenfalls analysenreines D- bzw. L-Monapterin dargestellt.

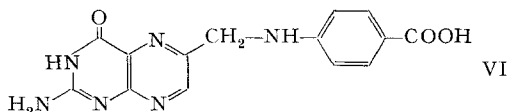
Das 6-Formylpterin (II) wird mit *para*-substituierten aromatischen Aminen (III) nach einem von *Weygand* [5] zuerst verwendeten und von uns modifizierten Verfahren zu den entsprechenden *Schiff*'schen Basen (IV) umgesetzt. Die Kondensation verläuft dabei um so leichter, je tiefer das pK_B des verwendeten Amins liegt. Oder anders ausgedrückt: Je basischer das Amin, um so grösser ist die Gleichgewichtskonstante K der Reaktion:



D. h., um unter sonst gleichen Bedingungen gleiche Ausbeuten an *Schiff*'schen Basen (IV) zu erhalten, muss die Konzentration der Base beim Übergang von *p*-Toluidin [III b; $pK_B = 8,92$ (25°)] zu Anilin [III a; $pK_B = 9,42$ (25°)] und zu *p*-Aminobenzoesäure-methylester (III c; $pK_B = 11,62$ (25°)] stark vergrössert werden.

Die Kondensationsprodukte (IV) werden in Äthanol/Wasser (1:1) mittels Natriumborhydrid zu den 6-substituierten Aminomethyl-pterinen (V) reduziert [6]. In unseren Versuchen wurde keine Reduktion des Pyrazinringes beobachtet [7].

Durch Verseifung von V c erhält man in sehr guten Ausbeuten reine Pterinsäure (VI).



Wir danken Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn sowie Herrn P. Ziegler¹⁾ für die NMR.-Spektrenaufnahme, Herrn Prof. Dr. M. Hesse für die Massenspektrenaufnahme und Herrn H. Frohofer, Leiter unserer mikroanalytischen Abteilung, für die Elementaranalysen. Ganz besonders danken möchten wir Frau P. Stoëva²⁾ für ihre Hilfe bei der Darstellung zahlreicher Präparate. Der Aufenthalt von Frau P. Stoëva an der Universität Zürich wurde durch die UNO finanziert.

Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden an einem CEC-21-110 B-Gerät (Direkteinlass, 70 eV) registriert. Die NMR.-Spektren wurden mit einem Varian A-60- bzw. HA-100-Kernresonanzspektrographen in CF₃COOH (interner Standard: Tetramethylsilan) oder in FSO₃H (externer Standard: verdünnte Lösung von Tetramethylsilan in CCl₄) aufgenommen. Abkürzungen: S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, M = Multiplett, br = breit, Pr = Proton(en).

6-Formylpterin (II). Eine Aufschlammung von 1 g (3,96 mMol) rohem L-Neopterin (I) [3] in 150 ml Wasser wird langsam erwärmt. Durch tropfenweise Zugabe von konz. Salzsäure bei 80° entsteht eine braune Lösung, die mit wenig Aktivkohle kurz aufgeköcht, heiss filtriert und nach Abkühlung bis zur ersten Trübung mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt wird. Dann erwärmt man wieder, wobei das bereits ausgefallene L-Neopterin in Lösung geht. Zugabe von Aktivkohle und heisses Filtrieren ergibt eine hellgelbe, klare Lösung, aus welcher nach Zugabe von NaHCO₃ bis pH 5 und Abkühlen ein kristalliner Niederschlag von analysenreinem L-Neopterin entstehen kann. Ohne das Neopterin auskristallisieren zu lassen, wird die Lösung mit sauerstofffreiem Stickstoff gesättigt und unter Luftausschluss mit 2 g (9,36 mMol) NaJO₄ (in wenig Wasser gelöst) versetzt. Die Lösung wird 20 Min. auf 70° gehalten, wobei das hellgelbe 6-Formylpterin

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Rockefeller University, New York.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: Institut de Recherches Scientifiques de Chimie Pharmaceutique, Rue Jelyo, Voivoda 1a, Sofia 56, Bulgarie.

ausfällt. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wird das Produkt abzentrifugiert, mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, Aceton und Äther gewaschen und getrocknet (0,05 Torr, 80°, 6 Std.). 642 mg (85%) II. NMR. (100 MHz, CF_3COOH): C(9)H: S, 10,22 ppm, 1 Pr; C(7)H: S, 9,48 ppm, 1 Pr; N(2')H₂: *br D*, 9,04 ppm, $J = 16$ Hz, 2 Pr. – (60 MHz, FSO_3H): C(9)H: S,

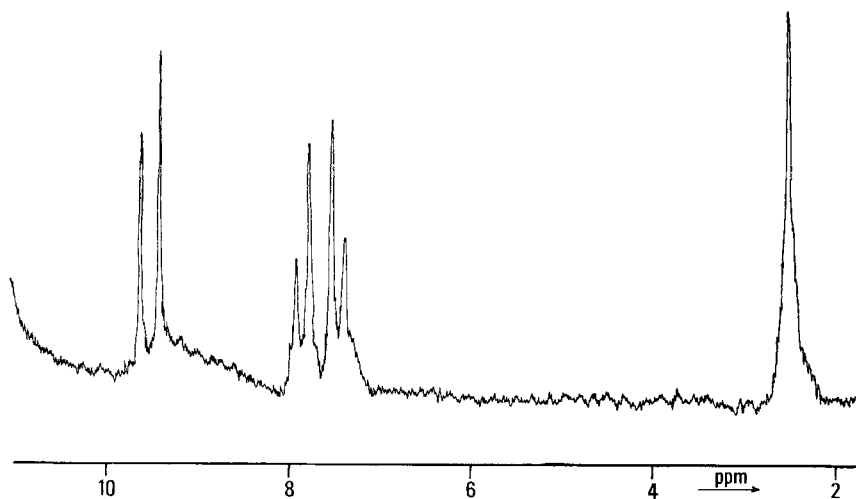


Fig. 1. NMR.-Spektrum von 6-[N-(p-Tolyl)-azomethin]-pterin (IVb), in CF_3COOH aufgenommen
Erläuterungen siehe experimentellen Teil

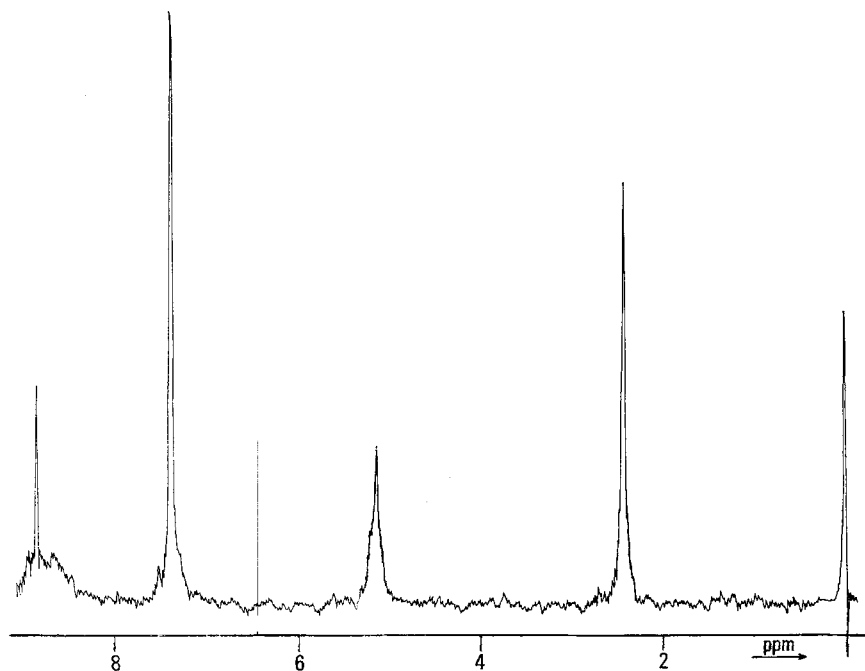


Fig. 2. NMR.-Spektrum von 6-[N-(p-Tolyl)-aminomethyl]-pterin (Vb), in CF_3COOH aufgenommen
Erläuterungen siehe experimentellen Teil

10,46 ppm, 1 Pr; C(7)H: S, 10,14 ppm, 1 Pr; N(2')H₂: *br* S, 8,24 ppm, 2 Pr. Massenspektrum: *m/e* (rel. %) 191 (*M*⁺, 4), 163 (6), 69 (13), 55 (17), 44 (100).

C₇H₅N₅O₂ (191,15) Ber. C 43,98 H 2,63 N 36,64% Gef. C 44,07 H 2,68 N 36,34%

6-[*N*-(*p*-Tolyl)-azomethin]-pterin (IVb). In 1000 ml einer 95° heissen, mit Stickstoff gesättigten 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung wird 1 g (5,23 mMol) 6-Formylpterin gelöst. Zur klaren, hellgelben Lösung werden 2 g (18,68 mMol) *p*-Toluidin (IIIb) gegeben. Die intensiv gelbe Lösung wird 1 Std. bei 95° gehalten, nochmals mit 2 g (18,68 mMol) *p*-Toluidin versetzt und eine weitere Stunde auf 95° gehalten. Nach Abkühlung der Lösung wird langsam Eisessig zugetropft, bis ein pH von 4 erreicht ist. Dabei fällt das gelbe Azomethin aus, das abzentrifugiert, mit Wasser, Äthanol, Äther gewaschen und getrocknet (0,05 Torr, 80°, 6 Std.) wird: 1,44 g (98,2%) IVb. NMR. (60 MHz, CF₃COOH; Fig. 1): C(9)H: S, 9,65 ppm, 1 Pr; C(7)H: S, 9,44 ppm, 1 Pr; Aromat. Pr.

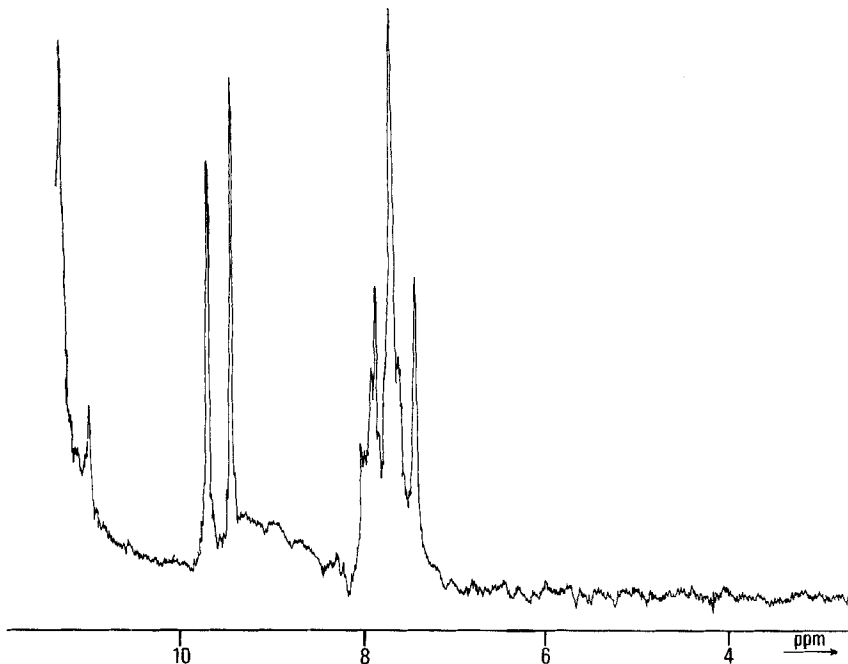


Fig. 3. NMR.-Spektrum von 6-[*N*-(*p*-Phenyl-azomethin)-pterin (IVa), in CF₃COOH aufgenommen
Erläuterungen siehe experimentellen Teil

AB-System: $\delta_A = 7,86$ ppm, $\delta_B = 7,50$ ppm, $J = 9$ Hz, 4 Pr; C(1')-CH₃: S, 2,54 ppm, 3 Pr. Massenspektrum: *m/e* (rel. %) 280 (*M*⁺, 3), 265 (2), 209 (2), 194 (2), 107 (74), 106 (100), 91 (7), 77 (19).

C₁₄H₁₂N₆O (280,28) Ber. C 59,99 H 4,32 N 29,99% Gef. C 59,83 H 4,66 N 29,42%

6-[*N*-(*p*-Tolyl)-aminomethyl]-pterin (Vb). 720 ml 50-proz. Äthanol werden mit Stickstoff gesättigt, auf 60° erwärmt und nacheinander mit 100 mg (2,50 mMol) Natriumborhydrid und 600 mg (2,14 mMol) fein pulverisiertem 6-[*N*-(*p*-Tolyl)-azomethin]-pterin (IVb) versetzt. Dann erhöht man die Temperatur innerhalb 5 Min. auf 65°, gibt 50 mg (1,25 mMol) Natriumborhydrid zu, belässt die Mischung noch 5 Min. bei 65°, kühlt rasch und tropft langsam 5 ml Eisessig zu, wobei das reduzierte Pterin ausfällt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, mit Wasser, Äthanol, Äther gewaschen und getrocknet (0,05 Torr, 80°, 6 Std.): 442 mg (73,4%) Vb. NMR. (60 MHz, CF₃COOH, Fig. 2): C(7)H: S, 8,87 ppm, 1 Pr; N(2')H₂: *br* S, 8,64 ppm, 2 Pr; Aromat. Pr: S, 7,40 ppm, 4 Pr; C(9)H₂: S, 5,14 ppm, 2 Pr; C(1')-CH₃: S, 2,42 ppm, 3 Pr. (100 MHz, FSO₃H): C(7)H: S, 9,27 ppm, 1 Pr; N(10)H₂: *br* S, 8,80 ppm, 2 Pr; N(2')H₂: *br* D, 8,30 ppm, $J = 12$ Hz, 2 Pr; Aromat. Pr: S, 7,66 ppm,

4 Pr; C(9)H₂: *T*, 5,56 ppm, *J* = 5 Hz, 2 Pr; C(1')—CH₃: *S*, 2,64 ppm, 3 Pr. Massenspektrum: *m/e* (rel. %) 282 (*M*⁺, 4), 280 (5), 265 (3), 177 (17), 107 (77), 106 (100), 91 (19), 77 (27).

C₁₄H₁₄N₆O (282,30) Ber. C 59,56 H 5,00 N 29,77% Gef. C 59,09 H 5,06 N 29,93%

6-(*N*-Phenyl-azomethin)-pterin (IVa). Die Darstellung erfolgt mit Anilin (IIIa) anstelle von Toluidin (IIIb), analog der Synthese von 6-[*N*-(*p*-Tolyl)-azomethin]-pterin. Ausbeute: 91,9%. NMR. (60 MHz, CF₃COOH, Fig. 3): C(9)H: *S*, 9,72 ppm, 1 Pr; C(7)H: *S*, 9,47 ppm, 1 Pr; Aromat. Pr: *M*, 8,06–7,35 ppm, 5 Pr. Massenspektrum: *m/e* (rel. %) 266 (*M*⁺, 9), 177 (4), 163 (4), 136 (5), 104 (7), 93 (100), 77 (18), 66 (82).

C₁₃H₁₀N₆O (266,26) Ber. C 58,64 H 3,79 N 31,57% Gef. C 58,59 H 4,08 N 31,02%

6-(*N*-Phenyl-aminomethyl)-pterin (Va). Darstellung analog derjenigen von 6-[(*N*-*p*-Tolyl)-aminomethyl]-pterin. Ausbeute: 74,4%. NMR. (60 MHz, CF₃COOH, Fig. 4): C(7)H: *S*, 8,90 ppm, 1 Pr; N(2')H₂: *br S*, 8,71 ppm, 2 Pr; Aromat. Pr: *S*, 7,58 ppm, 5 Pr; C(9)H₂: *S*, 5,18 ppm, 2 Pr. (100 MHz, FSO₃H, Fig. 5): C(7)H: *S*, 9,33 ppm, 1 Pr; N(10)H₂⁺: *br S*, 8,90 ppm, 2 Pr; N(2')H₂: *br D*, 8,30 ppm, *J* = 12 Hz, 2 Pr; Aromat. Pr: *S*, 7,91 ppm, 5 Pr; C(9)H₂: *T*, 5,66 ppm, *J* = 5 Hz, 2 Pr. Massenspektrum: *m/e* (rel. %) 268 (*M*⁺, 7), 266 (12), 177 (20), 172 (7), 163 (5), 150 (4), 136 (7), 107 (8), 106 (17), 93 (100), 77 (24), 66 (36), 65 (24).

C₁₃H₁₂N₆O (268,27) Ber. C 58,20 H 4,51 N 31,33% Gef. C 58,24 H 4,57 N 31,20%

6-[*N*-(*p*-Methoxycarbonyl-phenyl)-azomethin]-pterin (IVc) [5]. Eine Lösung von 8 g Natriumacetat und 400 mg Natriumhydrogencarbonat in 2 l Wasser wird unter Einleiten von Stickstoff auf 80° erwärmt. Nach Zusatz von 400 mg (2,09 mMol) 6-Formylpterin (klare, hellgelbe Lösung) wird mit 1 g (6,61 mMol) 4-Aminobenzoesäure-methylester (IIIc) versetzt, mittels Eisessig auf pH 4,8 gebracht und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit wird nochmals 1 g (6,61 mMol) 4-Aminobenzoesäure-methylester zugegeben. Nach 3 Std. weiterem Kochen unter Rückfluss wird das Gemisch bis fast zur Trockene eingedunstet, wobei das dunkelgelbe Azomethin IVc und ein merklicher Anteil an überschüssigem 4-Aminobenzoesäure-methylester ausfallen. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, mit Wasser, Äthanol, Äther gewaschen und getrocknet (0,05 Torr, 80°, 6 Std.). Durch das Waschen wird der 4-Aminobenzoesäure-methylester entfernt, da er in Äthanol

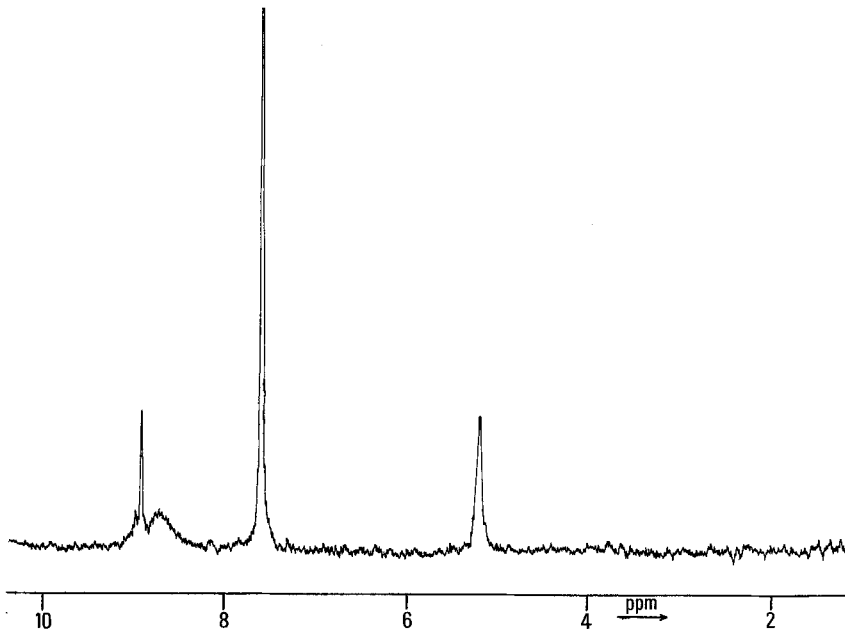


Fig. 4. NMR-Spektrum von 6-(*N*-Phenyl-aminomethyl)-pterin (Va), in CF₃COOH aufgenommen
Erläuterungen siehe experimentellen Teil

und Äther sehr leicht löslich ist: 614 mg (90,6%) IVc. NMR. (60 MHz, CF_3COOH): Das Kernresonanzspektrum lässt erkennen, dass das Azomethin in zwei Konfigurationen (*syn* und *anti*) im Verhältnis 1:1 vorliegt. C(9)H: S, 10,24 ppm, 1 Pr; S, 10,07 ppm, 1 Pr; C(7)H: S, 9,68 ppm, 1 Pr; S, 9,50 ppm, 1 Pr; Aromat. Pr: *AB*-System: $\delta_A = 8,50$ ppm, $\delta_B = 8,24$ ppm, $J = 8$ Hz, 2×4 Pr; O—CH₃: S, 4,20 ppm, 3 Pr; S, 4,16 ppm, 3 Pr.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$ (324,29) Ber. C 55,55 H 3,73 N 25,92% Gef. C 55,36 H 3,95 N 26,26%

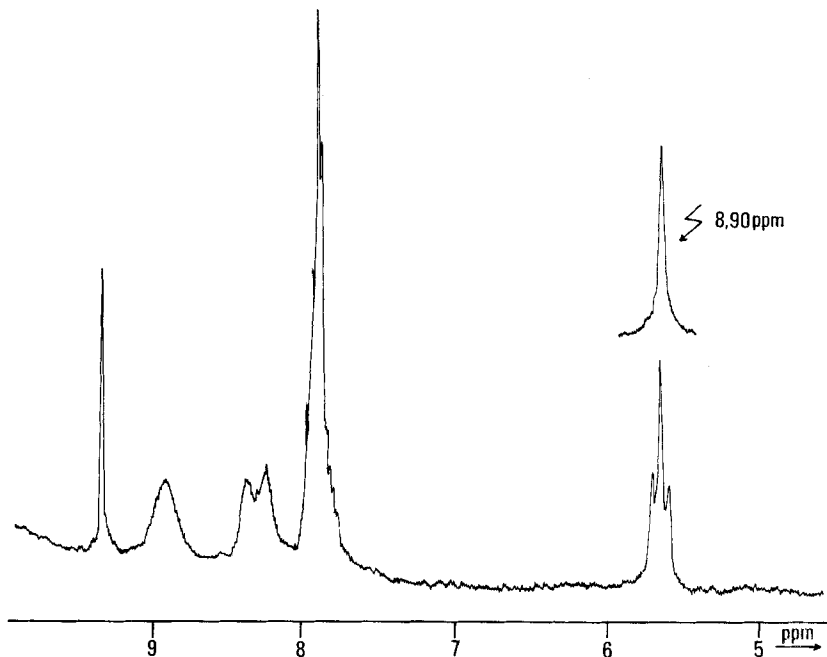


Fig. 5. NMR.-Spektrum von 6-[N-(p-Phenyl-aminomethyl)-pterin (Va), in FSO_3H aufgenommen. Beim Einstrahlen auf N(10)—H₂ (8,9 ppm) ändert sich das Triplett des C(9)—H zu einem Singulett (5,66 ppm)

6-[N-(p-Methoxycarbonyl-phenyl)-aminomethyl]-pterin: Pterinsäure-methylester (Vc). 216 ml 50-proz. Äthanol werden mit Stickstoff gesättigt, auf 40° erwärmt und mit 15 mg (0,40 mMol) Natriumborhydrid und unmittelbar darauf mit 145 mg (0,45 mMol) fein pulverisiertem 6-[N-(p-Methoxycarbonyl-phenyl)-azomethin]-pterin (IVc) versetzt. Dann erhöht man die Temperatur innerhalb 5 Min. auf 45°, gibt noch 7 mg (0,19 mMol) Natriumborhydrid zu und belässt das Gemisch 5 Min. bei 45°. Danach kühlt man die Lösung rasch und tropft langsam 0,6 ml Eisessig zu, wobei das reduzierte Pterin ausfällt. Der hellgelbe Niederschlag wird abzentrifugiert und mit Wasser, Äthanol, Äther gewaschen und getrocknet (0,05 Torr, 80°, 6 Std.): 103 mg (70,5%) Vc. NMR. (60 MHz, CF_3COOH): C(7)H: S, 9,04 ppm, 1 Pr; N(2')H₂: br S, 8,75 ppm, 2 Pr; Aromat. Pr: *AB*-System: $\delta_A = 8,39$ ppm, $\delta_B = 7,92$ ppm, $J = 8$ Hz, 4 Pr; C(9)H₂: S, 5,30 ppm, 2 Pr; O—CH₃: S, 4,15 ppm, 3 Pr. (60 MHz, FSO_3H): C(7)H: S, 9,40 ppm, 1 Pr; Aromat. Pr: *AB*-System: $\delta_A = 8,74$ ppm, $\delta_B = 8,34$ ppm, $J = 8,5$ Hz, 4 Pr; C(9)H₂: S, 5,76 ppm, 2 Pr; O—CH₃: S, 5,00 ppm, 3 Pr.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$ (326,31) Ber. C 55,21 H 4,32 N 25,76% Gef. C 55,42 H 4,79 N 26,84%

6-[N-(p-carboxyphenyl)-aminomethyl]-pterin: Pterinsäure (VI). Eine Mischung von 15 ml Wasser und 30 ml Äthanol wird mit sauerstofffreiem Stickstoff gesättigt, auf 50° erwärmt und mit 60 mg (1,50 mMol) Natriumhydroxid und 200 mg (0,61 mMol) 6-[N-(p-methoxycarbonyl-phenyl)-aminomethyl]-pterin (Vc) versetzt. Das Gemisch wird 3 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich der Ester langsam löst. Nach Abkühlen wird die klare gelbe Lösung langsam mit Eisessig versetzt,

bis alle Pteroinsäure ausgefallen ist. Die Säure wird abzentrifugiert, mit Wasser, Äthanol, Äther gewaschen und getrocknet (0,05 Torr, 80°, 6 Std.): 155 mg (81,2%) VI. NMR. (60 MHz, CF_3COOH): C(7)H: S, 9,17 ppm, 1 Pr; N(2')H₂: br S, 8,90 ppm, 2 Pr; Aromat. Pr: AB-System: $\delta_A = 8,58$ ppm, $\delta_B = 8,02$ ppm, $J = 8$ Hz, 4 Pr; C(9)H₂: S, 5,40 ppm, 2 Pr.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$ (312,28) Ber. C 53,84 H 3,87 N 26,91% Gef. C 53,82 H 3,62 N 26,71%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 37. Mitteilung: M. Viscontini & M. Argentini, *Helv.* 54, 2287 (1971).
- [2] L. T. Plante, *J. org. Chemistry* 36, 860 (1971).
- [3] M. Viscontini & R. Provenzale, *Helv.* 51, 1495 (1968); M. Viscontini, R. Provenzale, S. Ohlgart & J. Mallevialle, *Helv.* 53, 1202 (1970).
- [4] E. C. Taylor & K. Lenard, *Liebigs Ann. Chem.* 726, 100 (1969).
- [5] F. Weygand, A. Wacker & V. Schmied-Kowarzik, *Chem. Ber.* 82, 25 (1949).
- [6] E. Schenker, *Angew. Chem.* 73, 81 (1961).
- [7] R. L. Blakley, *Biochem. J.* 72, 707 (1959).

254. Base-Catalyzed Hydrogen-Deuterium Exchange in Sulfonium Cations¹⁾

by G. Barbarella²⁾, A. Garbesi²⁾ and A. Fava³⁾

Laboratoire de Chimie Organique, Université de Genève, Switzerland

(8 V 71)

Summary. The effects of various structural changes on the kinetic acidity of protons alpha to a sulfonium function are reported. These effects are consistent with a transition state closely resembling a carbanion. Strong rate enhancements are observed for the 4-membered cyclic sulfonium cation but not for the other ring systems.

In 5-membered cyclic sulfonium cations the diastereotopic ring protons show high stereoselectivity towards abstraction by a base. Such stereoselectivity is diminished in going from D_2O to dimethyl sulfoxide- d_6 - D_2O mixtures. By contrast no stereoselectivity is exhibited by the ring protons of the 6- and 7-membered cyclic sulfonium cations.

Although the rates for acyclic and cyclic sulfonium cations are closely similar, the activation parameters are characteristically different. It is suggested that solvation phenomena may be responsible for this behaviour.

The ability of sulfur (as well as phosphorus and silicon) atoms to stabilize adjacent carbanions is well known. This property manifests itself in the enhanced acidity, kinetic as well as thermodynamic, of hydrogen atoms in alpha positions to sulfur. The magnitude of the enhancement depends on the nature of the sulfur function and in general increases with the oxidation state of the sulfur atom. For example, the following order of kinetic acidity usually holds [1]: sulfide < sulfoxide < sulfonium cation < sulfone. This property is now frequently exploited in synthetic organic chemistry and has led to important synthetic methods (for reviews see [2]).

¹⁾ Financial support by the *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* is gratefully acknowledged (Grant No. 5202.2).

²⁾ Present address: Chemistry Department, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada.

³⁾ Present address: Istituto chimico, Università di Pisa, Italy.