

19. Über Pterinchemie

82. Mitteilung¹⁾

Bildung von Formimidoyl-Derivaten aus Aminen und Benzylisocyanid; Eine neue Umpolungsmöglichkeit für bestimmte C-Atome

von Subhendu N. Ganguly und Max Viscontini *

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

Herrn Prof. Dr. *Edgard Lederer* zum 75. Geburtstag gewidmet

(24.X.83)

Formation of Formimidoyl Derivatives from Amines and Benzylisocyanide; A New Possibility of Umpolung for Certain C-Atoms

Summary

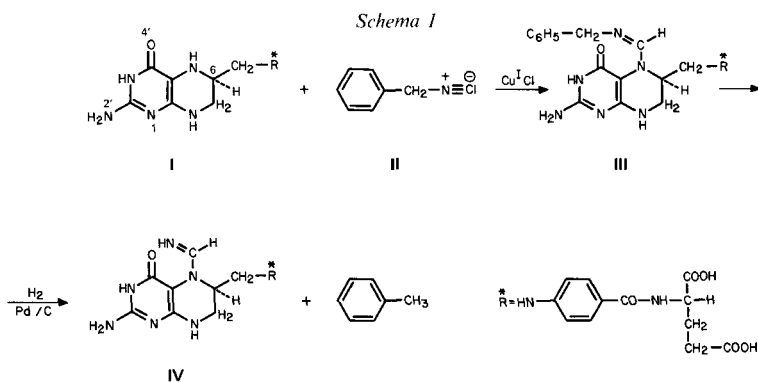
Cu(I)Cl can give a colorless and well-crystallized complex with 4 molecules of benzylisocyanide. This complex is able to transfer the benzylisocyanide ligands to primary and secondary amines and to form *N*-benzylformimidoyl derivatives. Catalytic hydrogenolysis removes the benzyl group, and free formimidoyl compounds are obtained in good yield. The method which succeeds with aliphatic amines, could not be applied to the secondary amino group of tetrahydropterines.

Saegusa et al. publizierten im Jahre 1966 ein Verfahren, welches erlaubt, aus primären bzw. sekundären Aminen und Isocyaniden, mit Cu(I)Cl als Katalysator, *N*-alkylierte Formimidoyl-Derivate zu erhalten [2]. Im Rahmen unserer Arbeit mit (6*RS*)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure (**I**)²⁾ waren wir daran interessiert, das (6*RS*)-5-(*N*-Benzylformimidoyl-Derivat **III**, welches aus **I** und Benzylisocyanid (**II**) gebildet werden sollte, zu erhalten. Eine katalytische Hydrogenolyse von **III** hätte dann die gewünschte Formimidoyl-folsäure **IV** geliefert (siehe *Schema 1*).

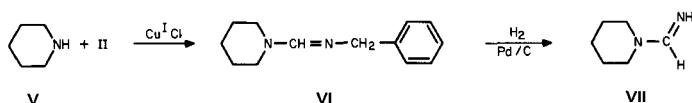
Als Modellsubstanz versuchten wir zunächst, das *N*-Formimidoyl-piperidin (**VII**) herzustellen. Die Synthese gelang nach *Schema 2*, und **VII** konnte leicht erhalten wer-

¹⁾ 81. Mitteilung, siehe [1].

²⁾ Alle Formeln dieser Arbeit werden mit der natürlichen C(6)-Chiralität wiedergegeben. Sie werden als 6*R* oder 6*S* bezeichnet nach der Prioritätsregel der Substituenten von C(6), obwohl die C(6)-Konfiguration der bis jetzt bekannten, natürlichen Tetrahydropterine anscheinend immer die gleiche ist: die Seitenketten nehmen bezüglich des Pterinsgerüsts stets eine pseudoaxiale bzw. pseudoäquatoriale Stellung ein, wie es in dieser Arbeit dargestellt ist. Die Konfiguration der Ketten wären, in Anlehnung an die Steroid-Nomenklatur, besser als 6 β zu bezeichnen. Die unnatürlichen 6-substituierten Tetrahydropterine wären demnach 6 α -Derivate.

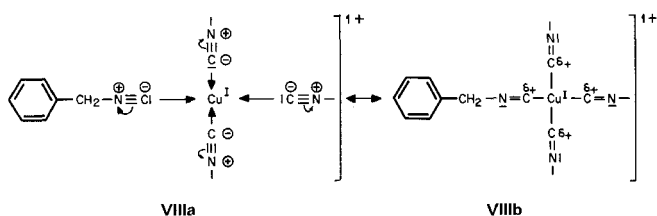


Schema 2

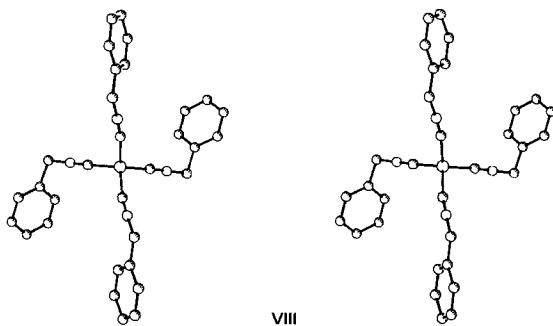


den. Im Laufe der Versuche stellten wir fest, dass sich am Ende der Reaktion stets farblose Kristalle isolieren liessen. Die Elementaranalyse zeigte folgende Zusammensetzung für diese Verbindung **VIII**: 4 Molekeln Benzylisocyanid, 1 Atom Cu und 1 Atom Cl. Eine Röntgenstrukturanalyse³⁾ von **VIII** bestätigte diese Ergebnisse und ergab als Struktur eine tetraedrische Koordination des Cu(I)-Zentralatoms durch 4 Benzylisocyanid-Liganden (*Figur*). Es ist schon lange bekannt, dass Isocyanide mit Cu(I)CN Komplexe bilden [3]. Komplexe mit Benzylisocyanid sind jedoch bis jetzt noch nicht beschrieben worden.

Die Struktur des Komplexes **VIII** kann aus Analogiegründen folgendermassen interpretiert werden: Die leeren 4s, 4p-Orbitale des zentralen Cu(I)-Kations hybridisieren sich zu einem sp^3 -Zustand. Die so gebildeten, tetraedrischen Orbitale werden dann mit den freien Elektronenpaaren der endständigen C-Atome der vier Benzylisocyanid-Liganden gefüllt, so dass man an eine Mesomerie **VIIIa** ↔ **VIIIb** denken kann. Im Grenzzustand **VIIIb** können die vier C, Cu(I)-Bindungen als σ -Bindungen betrachtet werden. Das Komplex-Kation **VIIIa** ↔ **VIIIb** besitzt eine positive Ladung, die nicht nur am Cu(I) lokalisiert ist, sondern zum grossen Teil auf die endständigen C-Atome der vier



³⁾ Die Röntgenstrukturanalyse wird später publiziert.



VIII

Figur. Stereoskopische Darstellung des Tetrakis(benzylisocyano)kupfer(I)-Kations

Liganden verteilt ist. Dadurch findet eine Umpolung des endständigen C-Atoms des Benzylisocyanids statt, welche einen nukleophilen Angriff dieses C-Atoms durch das freie Elektronenpaar des zu formimidoylierenden N-Atoms möglich macht. Wir konnten verifizieren, dass Piperidin (V), mit diesem neuen Komplex VIII behandelt, sehr leicht das *N*-Benzylformimidoyl-Derivat VI bildete. Leider misslangen alle unsere Versuche, Tetrahydropterine zu formimidoylieren. Insbesondere konnte die Synthese von III nicht verwirklicht werden. Die Lösungen von Tetrahydropterin und Komplex VIII in Pyridin verfärbten sich rasch dunkelrot. Nach einigen Stunden wurden nur komplizierte Mischungen unbekannter Natur isoliert, in welchen keine Pterin-Derivate nachweisbar waren. Seit lange wissen wir, dass Tetrahydropterine mit bestimmten Kationen leicht rotgefärbte, reaktive Komplexe bilden [4]. Wir glauben, dass der Komplex VIII in Gegenwart von Tetrahydropterin nicht beständig ist (Austausch von Liganden?). Vielleicht könnte die Bildung von Cu(I)-Komplexen mit Tetrahydropterin durch Schützen des O(4')-Atoms vermieden und dadurch die Synthese von Formimidoyl-Derivaten verwirklicht werden.

Wir danken den Herren Dr. J. H. Bieri und dipl.-chem. R. Prewé für die Röntgenstrukturanalyse, Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn und seinen Mitarbeitern für NMR-Spektren, Herrn H. Frohofer, Leiter unserer analytischen Abteilung, für Analysen und IR-Spektren und Herrn PD Dr. W. Ludwig, Anorganisch-chemisches Institut der Universität, für zahlreiche Anregungen und Diskussionen. Die Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Experimenteller Teil

1. Benzylisocyanid (II) wurde nach der Methode von Hertler & Corey [5] aus Benzylformamid, *p*-Toluolsulfonylchlorid und Pyridin hergestellt.

2. *N*-(*N*-Benzylformimidoyl)piperidin (VI). Ein Gemisch aus 1,75 g (15 mmol) II, 4,25 g (50 mmol) Piperidin (V) und 0,05 g (0,5 mmol) CuCl wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die gelbe Lösung wurde bei 60°/15 Torr eingedampft und der Rückstand über eine Aluminiumoxyd-Säule (Brockmann, Standard, (Merck)) mit Hexan chromatographiert. Die eluierte, farblose Substanz VI (40%) war im anal. DC (Polygram SIL N-HR/UV 254; Benzol/MeOH 95:5) homogen. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,25 (s, C₆H₅CH₂); 4,42 (s, C₆H₅CH₂); 3,33 (m, 2CH₂); 1,60 (m, 3CH₂). Zur Charakterisierung wurden 0,2 g VI in 3 ml EtOH mit 2 ml ges. EtOH-Lösung von Pikrinsäure versetzt. Das gelbe Pikrat kristallisierte nach 15 Std. (4°). Umkristallisation aus EtOH, Schmp. 139°. Anal. ber. für C₁₉H₂₁N₅O₇ (431,4): N 16,23; gef.: N 15,58.

3. *N*-(*Formimidoyl*)piperidin (**VII**). Eine EtOH-Lösung (35 ml) von **VI** (1,8 g, 9 mmol) wurde mit 0,8 g Pd/C (10%) und H₂ bei RT. hydrogenolysiert. Nach Filtration wurde die Lösung bei 12 Torr eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd chromatographiert. Das farblose Eluat wurde bei 12 Torr eingedampft; 0,35 g (35%) **VII**. Zu einer Lösung von 100 mg rohem **VII** wurde 1 ml ges. EtOH-Lösung von Pikrinsäure gegeben. Nach 15 Std. (5°) wurde das ausgefallene Pikrat filtriert und aus EtOH umkristallisiert, Schmp. 196°. Anal. ber. für C₁₂H₁₅N₃O₇ (341,28): N 20,52; gef.: N 19,59.

4. *Tetrakis*(benzylisocyano)kupfer(I)chlorid (**VIII**). Zu einer Lösung von 0,41 g (3,5 mmol) Benzylisocyanid (**II**) in 10 ml Pyridin wurden 0,05 g (0,5 mmol) CuCl gegeben. Nach 24 Std. wurde das Pyridin i.V. eingedampft, der Rückstand in CHCl₃ gelöst und über Aluminiumoxyd chromatographiert. Eindampfen des CHCl₃ hinterliess weisse Kristalle. Umkristallisation aus Aceton/Hexan. Die Analyse stimmte für einen Komplex bestehend aus 1 Molekül CuCl und 4 Molekülen Benzylisocyanid. Anal. ber. für C₃₂H₂₈ClCuN₄ (567,60): C 67,71, H 4,97, N 9,87, Cl 6,24, Cu 11,19; gef.: C 66,05, H 5,17, N 9,71, Cl 6,72, Cu 10,15.

5. *Formimidoylierungsversuche von Piperidin mit dem Cu(I)-Komplex VIII*. *N*-(*N*-Benzylformimidoyl)piperidin (**VI**) liess sich mühelos unter den Bedingungen von Kap. 2 aus **VIII** gelöst in Piperidin erhalten.

6. *Pterin* wurde nach [6] hergestellt. Zur Reinigung wurde das rohe Pterin in 0,1N NaOH (minimale Menge) gelöst und mit 40% NaOH bis zur Fällung versetzt. Das Na-Salz von Pterin wurde abfiltriert, mit EtOH gewaschen und dann in H₂O gelöst. Die kochende Lösung wurde mit AcOH auf pH 4,5 gebracht und stehen gelassen. Nach 15 Std. (5°) wurden die Kristalle abfiltriert, mit H₂O, EtOH und Et₂O gewaschen und getrocknet: 82% reines Pterin.

7. *N*-(2')-Acetylpterin wurde nach [7] hergestellt. ¹H-NMR (90 MHz, (CD₃)₂SO₂): 9,9 (br. s, H-N(3), H-N(2')); 8,85, 8,65 (2d, *J* = 0,2, H-C(6), H-C(7)); 2,20 (s, CH₃CO).

8. *5,6,7,8-Tetrahydropterin-dihydrochlorid* wurde nach [8] hergestellt.

9. *N*-(2')-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid. Nach der Vorhydrierung von 200 mg PtO₂ in 60 ml CF₃COOH wurde 1 g (49 mmol) *N*-(2')-Acetylpterin zugegeben. Nach 20 Min. Schütteln unter H₂ bei RT. waren 2 Moläquiv. H₂ aufgenommen. Die Lösung wurde unter H₂ vom Katalysator abfiltriert, mit 24 ml MeOH, 1,5 ml 12N HCl und 200 ml Et₂O versetzt. Man zentrifugierte den gebildeten Niederschlag ab und wusch ihn mit Et₂O. Trocknen (24 Std. bei 40°/0,01 Torr) ergab 1,30 g (95%) der Substanz identisch mit der in [7] beschriebenen.

10. (6*RS*)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure (**I**) wurde nach [9] hergestellt.

11. *Formimidoylierungsversuche von Tetrahydropterinen mit dem Cu(I)-Komplex VIII*. Eine Lösung von 0,293 g (1,15 mmol) Tetrahydropterin · 2HCl und 0,408 g (3,5 mmol) Benzylisocyanid (**II**) in 10 ml Pyridin wurde mit 0,02 g (0,2 mmol) CuCl versetzt. Die Lösung färbte sich innerhalb von 15 Min. tief blutrot. Nach 48 Std. wurde das Pyridin bei 40°/12 Torr eingedampft und der Rückstand in H₂O aufgenommen, worauf sich Unlösliches bildete, das abfiltriert wurde. Nach Waschen (H₂O) und Trocknen wurde das unlösliche Material in CHCl₃ gelöst und über Aluminiumoxyd chromatographiert. Nach Eindampfen der farblosen CHCl₃-Lösung erhielt man weisse Kristalle des Benzylisocyano-Cu-Komplexes **VIII**. Kein anderes Produkt konnte gewonnen werden.

Alle Versuche mit *N*-(2')-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydropterin und (6*RS*)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure (**I**) schlugen ebenfalls fehl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 81. Mitteilung: R. Prewo, J. H. Bieri, S. N. Ganguly & M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* 65, 1094 (1982).
- [2] T. Saegusa, T. Ito & S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* 1966, 6121.
- [3] K. A. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 40, 1777 (1907).
- [4] M. Viscontini & T. Okada, *Helv. Chim. Acta* 50, 1845 (1967).
- [5] W. R. Hertler & E. J. Corey, *J. Org. Chem.* 23, 1221 (1958).
- [6] C. K. Cain, M. F. Malette & E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 68, 1996 (1946).
- [7] M. Viscontini & H. R. Weilenmann, *Helv. Chim. Acta* 41, 2170 (1958).
- [8] A. Bobst & M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* 49, 875 (1966).
- [9] W. Frick, R. Weber & M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* 57, 2658 (1974); H. J. Furrer, J. H. Bieri & M. Viscontini, *ibid.* 61, 2744 (1978); E. Khalifa, A. N. Ganguly, J. H. Bieri & M. Viscontini, *ibid.* 63, 2554 (1980).