

## 253. Über Pterinchemie

56. Mitteilung [1]

## Die Kristallstruktur von Xanthopterin-hydrochlorid

von Jost H. Bieri, Willi-Peter Hummel und Max Viscontini

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

Herrn Prof. Dr. H. H. Inhoffen zum 70. Geburtstag gewidmet.

(28. VII. 76)

**The crystal structure of xanthopterine-hydrochloride.** – *Summary.* The crystal structure of the title compound, a pterine, has been determined by X-ray analysis (direct methods) and refined with 1332 structure amplitudes to  $R = 0.027$ . The crystal system is monoclinic, space group  $P2_1/c$ , with unit cell dimensions  $a = 7.942$ ,  $b = 8.417$ ,  $c = 12.076$  Å,  $\beta = 93.77^\circ$ . The molecule is protonated at the N(1)-position. The angle between the planes of the pyrimidine and pyrazine rings is  $2.02^\circ$ .

**1. Einleitung.** – Im Laufe unserer Untersuchungen, mit Hilfe von quantenchemischen Rechnungen<sup>1)</sup> die Ladungsdichten, die Elektronenverteilung in den Orbitalen sowie die Polaritäten der Bindungen in oxydierten, dihydrierten und tetrahydrierten Pterinen abzuschätzen, zeigte sich die Bedeutung der exakten Geometrie der zu berechnenden Molekeln [3]. Da bis heute keine Röntgen-Strukturanalyse eines Pterines (2-Amino-4-hydroxy-pteridin) vorlag, mussten die Atomkoordinaten für die MO-Rechnungen aus bekannten Teilstrukturen zusammengesetzt werden. Die Daten für den Pyrimidinteil wurden aus Röntgen-Strukturdaten von Guanin-hydrochlorid-monohydrat übernommen [4]. Für den Pyrazinring wurden die Daten von Pteridin verwendet [5]<sup>2)</sup>. Die Koordinaten des Dihydro- sowie des Tetrahydro-pyrazinringes wurden unter Verwendung der üblichen Bindungslängen und -winkel für gesättigte Systeme und unter Berücksichtigung der mit Hilfe von <sup>1</sup>H-NMR.-Daten ermittelten Ringkonformation des Tetrahydro-pyrazinringes ausgerechnet [7].

In der vorliegenden Mitteilung wird die Kristallstruktur des im Tierreich weit verbreiteten Xanthopterins (Übersicht in [8]), welches als Hydrochlorid kristallisiert, beschrieben und diskutiert<sup>3)</sup>. Das relativ späte, erstmalige Vorliegen von

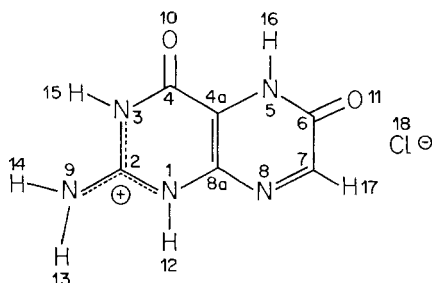


Fig. 1. Formel von Xanthopterin-hydrochlorid mit Numerierung der Atome

1) CNDO-Verfahren [2].

2) In der Zwischenzeit erschien eine Arbeit, welche die Kristallstrukturbestimmung von Pteridin wiederholte und dabei einige Werte präziserte [6].

3) Die Verbindung konnte in verdankenswerter Weise im Applikationslaboratorium der Firma *Syntex Analytical Instruments*, Cupertino (USA), von J.H.B. auf einem  $P2_1$ -Autodiffraktometer vermessen sowie mit einem Strukturrechner XTL ausgewertet werden.

Röntgen-Strukturdaten eines Pterins hängt mit den Schwierigkeiten zusammen, gut ausgebildete Kristalle dieser Substanzklasse zu erhalten.

**2. Kristallstrukturbestimmung von Xanthopterin-hydrochlorid.** – 2.1. *Kristalldaten.* Formel  $C_6H_5N_5O_2 \cdot HCl$ , Formelgewicht 215,60; Kristallsystem monoklin, Gittertyp primitiv, Raumgruppe  $P2_1/c$ ; Zellkonstanten (Å und Grad, Standardabweichung in Klammer):  $a = 7,942$  (0,002),  $b = 8,417$  (0,003),  $c = 12,076$  (0,003),  $\beta = 93,77^\circ$  (0,02°); berechnete Dichte: 1,78 g/cm<sup>3</sup>; die Elementarzelle von 805,50 Å<sup>3</sup> (0,44 Å<sup>3</sup>) enthält 4 Molekeln; Kristalle gelb-orange.

2.2. *Diffraktometerdaten.* Die zur Strukturbestimmung notwendigen Beugungsintensitäten (1332) wurden mit einem Syntex-P2<sub>1</sub>-Vierkreisautodiffraktometer ( $\omega$ -Scan) gemessen. Messbereich 0–50°, 18°, Strahlung Molybdän  $K_\alpha$ .

2.3. *Bestimmung der Struktur.* Anzahl gemessener Reflexe 1685, davon 34 Standard-Reflexe; Anzahl als beobachtet angenommene Reflexe 1332. Ein Reflex wurde als beobachtet angenommen, wenn seine Nettointensität grösser war als das 1,96fache der Standardabweichung. Die Phasenbestimmung wurde mit Hilfe einer direkten Methode und Tangensformelverfeinerung durchgeführt. Es wurde das Computer-Programm MULTAN verwendet [9]. Der Satz mit der besten Wahrscheinlichkeit führte über eine *Fourier*-Berechnung zur Struktur. Die Optimierung der Atomparameter wurde mit «full matrix least squares» durchgeführt. Nach 7 Zyklen beträgt der *R*-Wert 0,027.

Alle Atomparameter, mit Ausnahme derjenigen der Wasserstoffatome, wurden anisotrop verfeinert. Die berechneten Parameter der Wasserstoffatome wurden in den letzten 3 Zyklen der «kleinste-Quadrate»-Verfeinerung als variable Grössen mitgeführt. Sie konnten in einer Differenz-*Fourier*-Berechnung ohne weiteres identifiziert werden.

2.4. *Resultate.* Diese sind in den Tabellen 1–5 zusammengestellt.

Tabelle 1. *Koordinaten der Atome* (Standardabweichungen  $\times 10000$ ) *und isotrope Temperaturfaktoren* (Standardabweichungen  $\times 100$ )

Atom	X	Y	Z	B
Cl(18)	0,1734(1)	0,0090(1)	0,1192(1)	a)
O(10)	0,6132(2)	0,0420(1)	0,3001(1)	a)
O(11)	1,0113(1)	– 0,1272(2)	0,6147(1)	a)
N(1)	0,3804(2)	– 0,2911(2)	0,4718(1)	a)
N(3)	0,3905(2)	– 0,1246(2)	0,3199(1)	a)
N(5)	0,7890(2)	– 0,0960(2)	0,4866(1)	a)
N(8)	0,6102(2)	– 0,3194(2)	0,6020(1)	a)
N(9)	0,1529(2)	– 0,2758(2)	0,3422(1)	a)
C(2)	0,3067(2)	– 0,2340(2)	0,3777(1)	a)
C(4)	0,5497(2)	– 0,0643(2)	0,3507(1)	a)
C(4a)	0,6280(2)	– 0,1388(2)	0,4498(1)	a)
C(6)	0,8663(2)	– 0,1627(2)	0,5790(1)	a)
C(7)	0,7639(2)	– 0,2793(2)	0,6349(1)	a)
C(8a)	0,5434(2)	– 0,2481(2)	0,5076(1)	a)
H(12)	0,3228(0)	– 0,3593(0)	0,5132(0)	3,95(48)
H(13)	0,1167(25)	– 0,2571(23)	0,2736(17)	3,26(47)
H(14)	0,1017(0)	– 0,3476(0)	0,3725(0)	3,70(51)
H(15)	0,3389(24)	– 0,0852(23)	0,2568(16)	3,08(41)
H(16)	0,8392(27)	– 0,0298(24)	0,4509(16)	3,53(48)
H(17)	0,8246(21)	– 0,3313(19)	0,7059(13)	1,91(34)

a) Anisotrope Temperaturfaktoren (Tab. 2).

Tabelle 2. *Anisotrope Temperaturfaktoren* (Standardabweichungen  $\times 100$ ):  $T = \exp [-1/4 (B_{11}h^2a^{*2} + B_{22}h^2b^{*2} + B_{33}l^2c^{*2} + 2 B_{12}hka^*b^* + 2 B_{13}hla^*c^* + 2 B_{23}klb^*c^*)]$ .

Atom	$B_{11}$	$B_{22}$	$B_{33}$	$B_{12}$	$B_{13}$	$B_{23}$
Cl(18)	2,40(2)	3,34(2)	2,38(2)	1,01(2)	0,18(1)	0,14(1)
O(10)	2,74(5)	2,51(5)	2,17(5)	-0,53(4)	0,19(4)	0,51(4)
O(11)	1,85(5)	3,68(6)	2,99(6)	-0,69(4)	-0,50(4)	0,79(5)
N(1)	1,65(6)	2,38(6)	2,08(6)	-0,49(5)	0,12(5)	0,22(5)
N(3)	1,81(6)	2,53(6)	1,69(6)	-0,05(5)	-0,09(5)	0,13(5)
N(5)	1,71(5)	2,10(6)	2,05(6)	-0,28(5)	0,16(5)	0,23(5)
N(8)	1,96(6)	2,55(6)	2,28(6)	-0,17(5)	0,08(5)	0,53(5)
N(9)	1,74(6)	3,66(8)	2,50(7)	-0,61(6)	-0,03(5)	-0,07(6)
C(2)	1,68(6)	2,22(7)	1,95(7)	0,01(5)	0,35(5)	-0,43(5)
C(4)	1,75(6)	2,02(6)	1,72(6)	0,01(5)	0,36(5)	-0,25(5)
C(4a)	1,55(6)	1,90(6)	1,87(6)	-0,00(5)	0,23(5)	-0,17(5)
C(6)	1,71(7)	2,37(7)	2,25(7)	0,02(5)	-0,00(5)	0,00(5)
C(7)	2,18(7)	2,76(7)	2,26(7)	-0,06(6)	0,01(6)	0,54(6)
C(8a)	1,68(7)	1,86(6)	1,97(7)	-0,02(5)	0,19(5)	-0,13(5)

Tabelle 3. *Bindungslängen* (Å) (Standardabweichungen  $\times 1000$ )

Atome	Länge	Atome	Länge
Cl(18)—H(15)	2,198(19)	C(4)—C(4a)	1,454(2)
Cl(18)—H(14)	2,504(0)	C(4a)—N(5)	1,373(2)
Cl(18)—H(12)	2,199(0)	C(4a)—C(8a)	1,359(2)
N(1)—C(2)	1,334(2)	N(5)—C(6)	1,359(2)
N(1)—H(12)	0,904(1)	N(5)—H(16)	0,824(20)
C(2)—N(9)	1,315(2)	C(6)—O(11)	1,240(2)
C(2)—N(3)	1,356(2)	C(6)—C(7)	1,467(2)
N(9)—H(13)	0,874(20)	C(7)—N(8)	1,303(2)
N(9)—H(14)	0,827(2)	C(7)—H(17)	1,051(16)
N(3)—C(4)	1,390(2)	N(8)—C(8a)	1,364(2)
N(3)—H(15)	0,905(19)	C(8a)—N(1)	1,386(2)
C(4)—O(10)	1,212(2)		

Tabelle 4. *Bindungswinkel* (Grad) (Standardabweichungen  $\times 100$ )

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(8a)—N(1)—C(2)	121,34(14)	C(4)—C(4a)—C(8a)	121,04(14)
C(8a)—N(1)—H(12)	119,33(14)	N(5)—C(4a)—C(8a)	119,50(14)
C(2)—N(1)—H(12)	119,33(14)	C(4a)—N(5)—C(6)	121,21(14)
N(1)—C(2)—N(3)	118,75(14)	C(4a)—N(5)—H(16)	118,77(143)
N(1)—C(2)—N(9)	121,80(15)	C(6)—N(5)—H(16)	120,01(143)
N(9)—C(2)—N(3)	119,39(15)	N(5)—C(6)—O(11)	123,08(15)
C(2)—N(9)—H(14)	120,09(130)	N(5)—C(6)—C(7)	114,82(14)
C(2)—N(9)—H(13)	121,68(18)	O(11)—C(6)—C(7)	122,09(15)
H(13)—N(9)—H(14)	114,21(130)	C(6)—C(7)—N(8)	124,68(16)
C(2)—N(3)—C(4)	125,36(14)	C(6)—C(7)—H(17)	114,53(89)
C(2)—N(3)—H(15)	118,19(121)	N(8)—C(7)—H(17)	120,79(89)
C(4)—N(3)—H(15)	116,43(121)	C(7)—N(8)—C(8a)	116,53(14)
N(3)—C(4)—O(10)	122,42(14)	N(8)—C(8a)—C(4a)	123,25(14)
N(3)—C(4)—C(4a)	113,25(13)	N(8)—C(8a)—N(1)	116,75(14)
O(10)—C(4)—C(4a)	124,31(14)	N(1)—C(8a)—C(4a)	120,00(14)
C(4)—C(4a)—N(5)	119,44(13)		

Tabelle 5. Zusammenstellungen der Gleichungen von Ebenen und Abweichungen der Atome aus diesen Ebenen<sup>a)</sup> (Atomabstände in Å) sowie der Winkel (Grad) zwischen den Ebenen

Ebene 1 durch O(11), N(5), N(8), C(4a), C(6), C(7), C(8a). O(11) – 0,003, N(5) – 0,005, N(8) – 0,007, C(4a) 0,003, C(6) 0,005, C(7) 0,005, C(8a) 0,002.

Gleichung der Ebene:  $0,4004 X - 0,7301 Y - 0,5537 Z = -0,2976$ .

Ebene 2 durch O(10), N(3), N(1), C(4a), C(8a), C(4). O(10) – 0,054, N(3) 0,046, N(1) – 0,048, C(4a) 0,039, C(8a) 0,002, C(4) 0,015.

Gleichung der Ebene:  $0,4317 X - 0,7141 Y - 0,551 Z = -0,1921$ .

Übrige Atome: Cl(18) – 0,100, N(9) – 0,015, H(15) 0,073, H(13) 0,228, H(14) 0,029, H(12) – 0,125.

Ebene 1 zu Ebene 2:  $2,02^\circ$ .

a) Es werden nicht alle Atome aufgeführt, sondern nur diejenigen, welche für die Diskussion der Molekelstruktur von Interesse sind.

**3. Diskussion der Molekelstruktur.** – Die Konfiguration der Molekel Xanthopterin-hydrochlorid ist durch die Atomparameter in Tab. 1 und die Fig. 1 mit der für das Grundgerüst üblichen und für den Rest der Atome mit einer willkürlich gewählten Atomnummerierung definiert.

Die Molekel ist an N(1) protoniert. Dies ist die gleiche Protonierungsstelle, wie sie bereits früher mit Hilfe von UV-, <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR.-spektroskopischen Untersuchungen in saurer Lösung an Pterinen postuliert wurde [10].

Das Chlorid-Ion 18 hat die kürzesten Abstände zu den Atomen H(15) (2,198 Å) und H(12) (2,199 Å) und nicht, wie zu erwarten war, zu letzterem und einem der beiden Wasserstoffatome an N(9). Im Gegenteil wird, durch die räumliche Anordnung des Chlorid-Ions, die N(9)-Gruppierung mit den Atomen H(13) und H(14) aus der

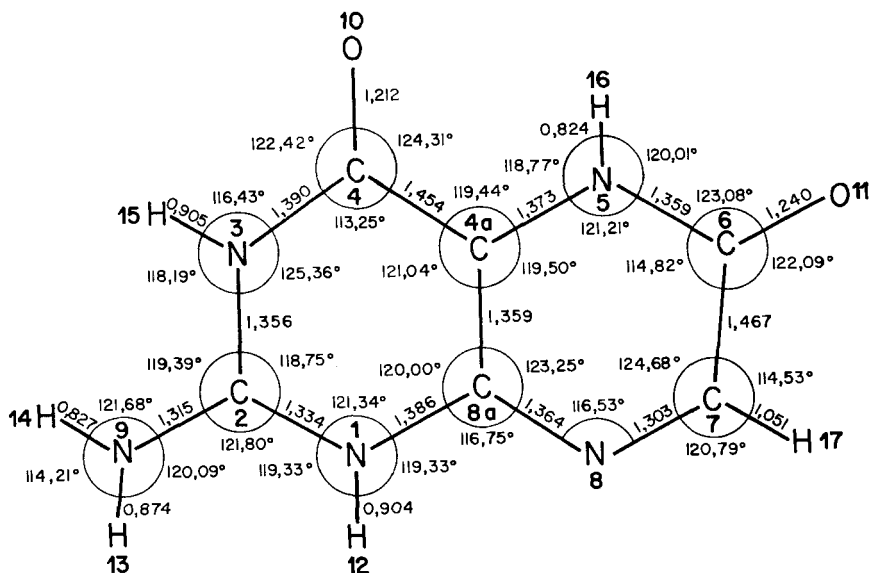


Fig. 2. Formel von Xanthopterin-hydrochlorid mit Angabe der Bindungslängen (in Å) und Bindungswinkel zwischen den benachbarten Atomen

Ebene des Pyrimidinringes herausgehoben und verdreht (Fig. 3, Tab. 5). Aufgrund dieser Ergebnisse muss die positive Ladung als über die Zentren N(1), C(2), N(3) und N(9) delokalisiert angenommen werden (Fig. 1).

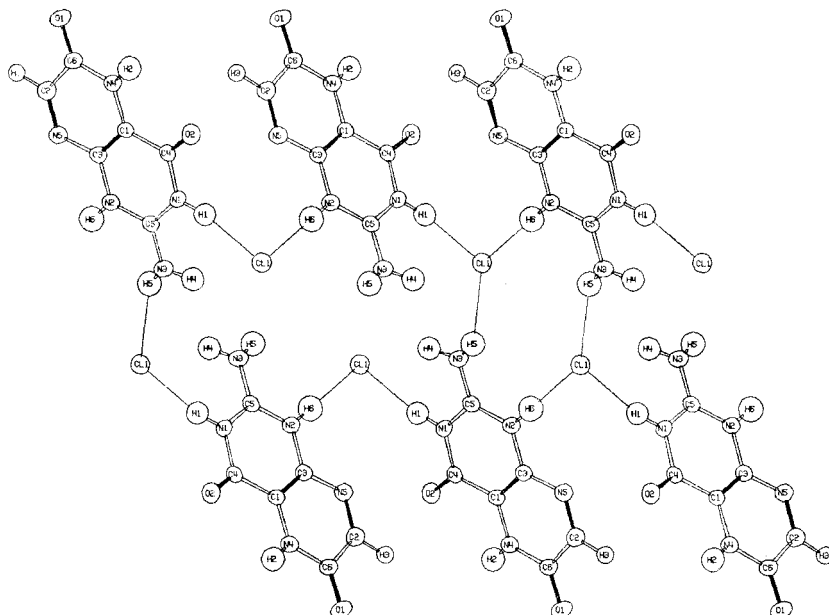


Fig. 3. Räumliche Darstellung von Xanthopterin-hydrochlorid<sup>4)</sup>

Im Gegensatz zum planaren Pteridin [5], weisen die durch die Gleichungen in Tab. 5 definierten Ebenen 1 (Pyrazinring) und 2 (Pyrimidinring) einen Winkel von  $2,02^\circ$  gegeneinander auf.

Die erhaltenen Winkel an der Carbonylfunktion C(4)=O(10) in Xanthopterin-hydrochlorid entsprechen den für diese funktionellen Gruppen üblichen Werten von  $122,42^\circ$ ,  $124,31^\circ$  und  $113,25^\circ$  (Fig. 2). Sie weichen deutlich von denjenigen ab, welche röntgenographisch an Guanin-hydrochlorid-monohydrat ermittelt wurden ( $116^\circ$ ,  $136^\circ$  und  $108^\circ$ ) [4] und von uns in [3] verwendet wurden.

Wir danken den Herren *H. Rippstein*, *Scintag*, Wetzikon (CH), und *Dr. A. T. Christensen*, *Syntex*, Cupertino (USA), für ihre wertvolle Hilfeleistung an *J.H.B.* bei dessen Arbeit am Diffraktometer und bei der Strukturermittlung.

**Experimenteller Teil.** – Xanthopterin wurde nach [11] hergestellt und anschliessend aus 6*n* HCl umkristallisiert. Nach dem langsamen Abkühlen auf  $22^\circ$  konnten, nach mehrtägigem Stehenlassen, einige 0,3–0,7 mm lange, gelb-orange Kristalle von Xanthopterin-hydrochlorid erhalten werden, welche nach dem Dekantieren der Lösung mit Äthanol und Äther gewaschen und anschliessend getrocknet (15 Torr,  $22^\circ$ , 2 Tage) wurden.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 55. Mitt.: *B. Schirchs*, *J. H. Bieri* & *M. Viscontini*, *Helv.* 59, 248 (1976).  
 [2] *J. A. Pople* & *D. L. Beveridge*, 'Approximate Molecular Orbital Theory', McGraw-Hill, New York 1970.

<sup>4)</sup> Es wurde die Computer-Numerierung belassen.

- [3] *J. H. Bieri & R. E. Geiger*, *Helv.* 58, 1201 (1975); *J. H. Bieri*, 'Chemistry and Biology of Pteridines', Proc. of the 5th International Symposium, Walter de Gruyter, Berlin, New York 1975, p. 721.
- [4] *J. M. Broomhead*, *Acta crystallogr.* 4, 92 (1951).
- [5] *T. A. Hamor & J. M. Robertson*, *J. chem. Soc.* 1956, 3586.
- [6] *C. D. Shirrell & D. E. Williams*, *J. chem. Soc. Perkin II* 1975, 40.
- [7] *J. H. Bieri & M. Viscontini*, *Helv.* 57, 1651 (1974).
- [8] *R. L. Blakley*, 'The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines', Wiley, New York 1969.
- [9] *G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson*, *Acta crystallogr.* A27, 368 (1971).
- [10] *W. Pfeleiderer, E. Liedek, R. Rohrmann & M. Rukwied*, *Chem. Ber.* 93, 2015 (1960); *A. Dieffenbacher & W. v. Philipsborn*, *Helv.* 52, 743 (1969); *G. Müller & W. v. Philipsborn*, *Helv.* 56, 2680 (1973).
- [11] *A. Albert & H. C. S. Wood*, *J. appl. Chemistry* 1952, 591.

## 254. Über Pterinchemie

57. Mitteilung [1]

### Zur Konfiguration und Konformation von 6,7-Dimethyl- und 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin<sup>1)</sup>

von **Rudolf Weber** und **Max Viscontini**

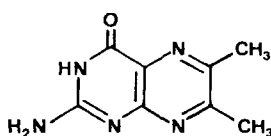
Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76,

CH-8001 Zürich

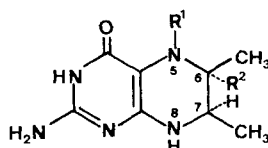
(28. VII. 76)

**Configuration and conformation of 6,7-Dimethyl- and 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterines.** – *Summary.* During the hydrogenation of 6,7-dimethylpterine, *cis*-6,7-dimethyl-tetrahydropterine is formed. A possible conformation for this substance and for the 5,6,7-trimethyl derivative, which is obtained from it, is discussed, taking the <sup>1</sup>H-NMR. spectra of both tetrahydropterines into consideration.

**Einleitung.** – Im Verlauf der katalytischen Reduktion von 6,7-Dimethylpterin (I) treten im hydrierten Pyrazin-Ring neue Eigenschaften auf: Chiralität und interne Beweglichkeit, welche in der ursprünglichen Substanz nicht vorhanden waren. Unter den Synthesbedingungen sollten das 6,7-Dimethyl- (IIa) und das von ihm abgeleitete 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (IIb) als racemische *cis*- und *trans*-Diastereomere erhalten werden. Die erhaltenen Produkte weisen jedoch die Merkmale von stereochemisch einheitlichen Substanzen auf (enges Schmelzpunktsintervall, einheitliche <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren) und lassen sich weder durch Dünnschicht- noch



I



II

	R <sup>1</sup>	R
a	H	H
b	CH <sub>3</sub>	H
c	H	<sup>2</sup> H
d	CH <sub>3</sub>	<sup>2</sup> H

<sup>1)</sup> Teil der Dissertation von *R. Weber*, Universität Zürich 1975, und teilweise von ihm anlässlich des 5. Internationalen Pteridin-Symposiums in Konstanz, BRD (14.–18. April 1975), vorge-tragen.