

48. Über Pterinchemie

61. Mitteilung [1]

Die Kristallstruktur von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin

von Jost H. Bieri und Max Viscontini

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

Herrn Prof. Dr. H. Schmid zum Gedenken gewidmet

(27. XII. 76)

The crystal structure of 5-formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterine

Summary

The crystal structure of the title compound, a tetrahydropterine, has been determined by X-ray analysis (direct method) and refined with 1579 structure amplitudes to $R = 0.054$. The crystal system is triclinic, space group $P\bar{1}$, with unit cell dimensions $a = 7.171$, $b = 7.255$, $c = 12.369$ Å, $\alpha = 100.64$, $\beta = 93.32$, $\gamma = 98.27^\circ$. The tetrahydropyrazine ring exists in a distinctly flattened conformation. The C(13)- and C(14)-CH₃-groups possess a *cis*-configuration with axial position for C(13)-CH₃ and equatorial for C(14)-CH₃. The carbonyl-group of the N-formyl function has an (*E*)-configuration.

1. Einleitung. – In der 56. Mitteilung konnte erstmals die Röntgen-Strukturanalyse eines 2-Amino-4-hydroxy-pterines veröffentlicht werden [2]. Mit der Beschreibung und Diskussion der Kristallstruktur von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin, welches aus Methanol kristallisiert, dehnen wir unsere Strukturuntersuchungen auf 5,6,7,8-Tetrahydropterin-Derivate aus.

Einerseits ist 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin als Modellverbindung zur 5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure (Leucovorin)¹⁾ von Bedeutung, andererseits konnte an ihr, mit Hilfe von quantenchemischen Rechnungen²⁾, früher formulierte Mechanismen bzw. deren Primärschritt, welche im Zusammenhang mit durch tetrahydrierte Pterine katalysierte Hydroxylierungen einen HO·-Radikalangriff an der C(4a)-Stellung postulierten, gestützt werden [5]. Dazu mussten die Atomkoordinaten für die MO-Rechnungen aus bekannten Teilstrukturen zusammengesetzt [2] [5] und die Konformation des Tetrahydropyrazinringes mit Hilfe von ¹H-NMR.-Daten ermittelt werden [6].

¹⁾ Für eine Übersicht über die Chemie und Biochemie von Leucovorin vgl. [3].

²⁾ CNDO-Verfahren [4].

2.2. *Diffraktometerdaten.* Die zur Strukturbestimmung notwendigen Beugungsintensitäten (1579) wurden mit einem Syntex-P2₁-Vierkreisautodiffraktometer (ω -Scan) gemessen. Messbereich 0–50° (2θ), 18°, Strahlung Molybdän K_{α} .

2.3. *Bestimmung der Struktur.* Anzahl gemessener Reflexe 2193, davon 43 Standard-Reflexe; Anzahl als beobachtet angenommene Reflexe 1579. Ein Reflex wurde als beobachtet angenommen, wenn seine Nettointensität grösser war als das 1,96-fache der Standardabweichung. Die Phasenbestimmung wurde mit Hilfe einer direkten Methode und Tangensformelverfeinerung durchgeführt. Es wurde das Computer-Programm MULTAN verwendet [7]. Der Satz mit der besten Wahrscheinlichkeit

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

Atom	X	Y	Z	B
N(1)	0,0723 (4)	0,8362 (3)	0,0844 (2)	^{b)}
C(2)	0,2144 (4)	0,8077 (3)	0,0244 (2)	^{a)}
N(3)	0,3112 (4)	0,6615 (3)	0,0280 (2)	^{a)}
C(4)	0,2735 (4)	0,5336 (4)	0,0992 (2)	^{a)}
C(4a)	0,1193 (4)	0,5606 (3)	0,1618 (2)	^{a)}
N(5)	0,0713 (3)	0,4549 (3)	0,2465 (2)	^{a)}
C(6)	–0,0019 (5)	0,5607 (4)	0,3438 (2)	^{a)}
C(7)	–0,1712 (5)	0,6390 (4)	0,3006 (3)	^{a)}
N(8)	–0,1130 (4)	0,7545 (4)	0,2187 (2)	^{a)}
C(8a)	0,0276 (4)	0,7140 (4)	0,1538 (2)	^{a)}
N(9)	0,2665 (4)	0,9276 (4)	–0,0436 (2)	^{a)}
O(10)	0,3776 (3)	0,4104 (3)	0,1014 (2)	^{a)}
C(11)	0,0517 (5)	0,2638 (4)	0,2302 (3)	^{a)}
O(12)	–0,0052 (3)	0,1705 (3)	0,2984 (2)	^{a)}
C(13)	0,1534 (8)	0,7087 (6)	0,4108 (3)	^{a)}
C(14)	–0,2667 (9)	0,7525 (7)	0,3905 (5)	^{a)}
H(15)	0,1916 (48)	1,0159 (47)	–0,0502 (25)	4,55 (83)
H(16)	0,3492 (45)	0,9058 (41)	–0,0921 (25)	3,70 (76)
H(17)	0,4024 (42)	0,6467 (38)	–0,0100 (23)	2,83 (68)
H(18)	0,0881 (40)	0,1995 (39)	0,1571 (24)	3,50 (67)
H(19)	–0,0425 (37)	0,4662 (37)	0,3890 (21)	2,94 (62)
H(20)	0,2655 (70)	0,6511 (66)	0,4285 (38)	9,48 (159)
H(21)	0,1046 (48)	0,7641 (46)	0,4849 (30)	5,55 (86)
H(22)	0,1933 (59)	0,7963 (58)	0,3750 (32)	6,77 (116)
H(23)	–0,2670 (41)	0,5353 (40)	0,2618 (22)	3,10 (69)
H(24)	–0,1973 (63)	0,8718 (64)	0,4223 (34)	8,33 (140)
H(25)	–0,3041 (65)	0,6756 (62)	0,4429 (37)	8,79 (124)
H(26)	–0,3827 (67)	0,7833 (69)	0,3560 (37)	9,01 (153)
H(27)	–0,1236 (47)	0,8649 (45)	0,2349 (26)	4,23 (85)
O(28)	0,4858 (5)	0,1502 (5)	0,2161 (2)	^{a)}
C(29)	0,4916 (9)	0,1781 (9)	0,3278 (4)	^{a)}
H(30)	0,4066 (125)	0,2837 (116)	0,1970 (66)	26,06 (340)
H(31)	0,4696 (85)	0,3090 (84)	0,3484 (46)	12,72 (199)
H(32)	0,3900 (98)	0,1017 (92)	0,3437 (53)	15,11 (247)
H(33)	0,6019 (95)	0,1349 (93)	0,3566 (53)	14,85 (231)

^{a)} Anisotrope Temperaturfaktoren (Tab.2).

führte über eine *Fourier*-Berechnung zur Struktur. Die Optimierung der Atomparameter wurde mit «full matrix least squares» durchgeführt. Nach 5 Zyklen beträgt der R-Wert 0,054.

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

Tabelle 2. *Anisotrope Temperaturfaktoren* (Standardabweichungen $\times 100$):

$$T = \exp \left[-1/4 (B_{11}h^2a^{*2} + B_{22}k^2b^{*2} + B_{33}l^2c^{*2} + 2B_{12}hka^*b^* + 2B_{13}hla^*c^* + 2B_{23}klb^*c^*) \right]$$

Atom	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
N(1)	3,32 (12)	2,36 (10)	2,67 (10)	0,91 (9)	1,02 (10)	1,02 (9)
C(2)	2,73 (14)	2,25 (18)	2,27 (12)	0,49 (11)	0,41 (11)	0,75 (10)
N(3)	2,86 (13)	3,23 (12)	2,84 (12)	1,14 (10)	1,32 (10)	1,27 (10)
C(4)	3,08 (16)	2,52 (13)	2,61 (13)	0,88 (12)	0,72 (12)	0,81 (11)
C(4a)	2,72 (14)	2,09 (12)	2,30 (12)	0,44 (10)	0,64 (11)	0,67 (10)
N(5)	3,57 (13)	1,82 (10)	2,64 (11)	0,68 (9)	1,13 (9)	0,74 (8)
C(6)	4,76 (18)	2,18 (13)	2,55 (13)	0,31 (13)	1,46 (13)	0,65 (11)
C(7)	4,10 (18)	2,54 (14)	4,22 (16)	0,66 (14)	2,17 (15)	1,03 (13)
N(8)	4,51 (15)	2,59 (13)	4,28 (14)	1,70 (11)	2,50 (12)	1,45 (11)
C(8a)	2,66 (14)	2,29 (12)	2,48 (12)	0,48 (11)	0,70 (11)	0,48 (10)
N(9)	3,85 (15)	3,55 (13)	3,31 (13)	1,31 (11)	1,35 (12)	1,78 (11)
O(10)	4,33 (12)	4,21 (11)	4,58 (11)	2,64 (9)	2,26 (9)	2,55 (9)
C(11)	3,68 (16)	2,22 (13)	3,27 (15)	0,82 (12)	0,59 (13)	0,64 (12)
O(12)	6,33 (14)	2,47 (9)	4,12 (11)	0,66 (9)	1,64 (10)	1,60 (9)
C(13)	7,14 (28)	4,22 (20)	3,14 (18)	-0,76 (20)	0,47 (19)	0,18 (16)
C(14)	9,17 (36)	4,93 (24)	7,34 (28)	3,27 (24)	6,16 (28)	2,58 (23)
O(28)	8,33 (20)	13,15 (27)	4,87 (15)	6,61 (19)	2,03 (14)	2,21 (16)
C(29)	6,54 (30)	8,35 (34)	4,88 (23)	1,80 (26)	0,52 (22)	3,02 (23)

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

Atome	Länge	Atome	Länge
N(1)–C(2)	1,308 (4)	C(11)–H(18)	1,005 (29)
C(2)–N(3)	1,357 (4)	C(6)–C(7)	1,520 (5)
C(2)–N(9)	1,341 (4)	C(6)–C(13)	1,516 (6)
N(9)–H(15)	0,906 (35)	C(6)–H(19)	0,981 (27)
N(9)–H(16)	0,874 (32)	C(13)–H(20)	0,989 (50)
N(3)–C(4)	1,396 (4)	C(13)–H(21)	1,030 (36)
N(3)–H(17)	0,832 (30)	C(13)–H(22)	0,861 (42)
C(4)–O(10)	1,249 (4)	C(7)–N(8)	1,464 (4)
C(4)–C(4a)	1,397 (4)	C(7)–C(14)	1,515 (7)
C(4a)–C(8a)	1,390 (4)	C(7)–H(23)	0,974 (29)
C(4a)–N(5)	1,429 (3)	C(14)–H(24)	0,939 (40)
C(8a)–N(1)	1,356 (4)	C(14)–H(25)	0,950 (46)
N(5)–C(6)	1,470 (4)	C(14)–H(26)	0,984 (49)
N(5)–C(11)	1,353 (4)	N(8)–C(8a)	1,352 (4)
C(11)–O(12)	1,221 (4)	N(8)–H(27)	0,807 (33)

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

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(8a)–N(1)–C(2)	116,64 (24)	N(5)–C(6)–C(7)	106,42 (25)
N(1)–C(2)–N(3)	122,63 (26)	N(5)–C(6)–C(13)	110,99 (28)
N(1)–C(2)–N(9)	118,74 (26)	C(7)–C(6)–H(19)	110,74 (159)
N(9)–C(2)–N(3)	118,64 (26)	H(19)–C(6)–C(13)	108,45 (159)
C(2)–N(9)–H(15)	116,81 (212)	C(6)–C(13)–H(20)	110,68 (285)
C(2)–N(9)–H(16)	122,12 (206)	H(20)–C(13)–H(21)	107,22 (343)
H(15)–N(9)–H(16)	119,25 (294)	H(21)–C(13)–H(22)	111,47 (339)
C(2)–N(3)–C(4)	123,13 (25)	C(6)–C(13)–H(22)	112,24 (278)
C(2)–N(3)–H(17)	121,24 (199)	C(6)–C(7)–N(8)	109,81 (27)
H(17)–N(3)–C(4)	115,53 (199)	C(6)–C(7)–H(23)	109,84 (173)
N(3)–C(4)–C(4a)	114,51 (25)	H(23)–C(7)–C(14)	107,02 (174)
N(3)–C(4)–O(10)	118,47 (26)	C(14)–C(7)–N(8)	109,86 (34)
O(10)–C(4)–C(4a)	127,01 (27)	C(7)–C(14)–H(24)	114,62 (278)
C(4)–C(4a)–C(8a)	118,86 (25)	H(24)–C(14)–H(25)	113,95 (394)
C(4)–C(4a)–N(5)	122,19 (24)	H(25)–C(14)–H(26)	107,57 (397)
C(8a)–C(4a)–N(5)	118,20 (24)	H(26)–C(14)–C(7)	107,91 (283)
C(4a)–N(5)–C(6)	115,11 (22)	C(7)–N(8)–C(8a)	120,70 (25)
C(4a)–N(5)–C(11)	123,09 (24)	C(7)–N(8)–H(27)	115,38 (233)
C(6)–N(5)–C(11)	120,15 (24)	H(27)–N(8)–C(8a)	116,35 (233)
N(5)–C(11)–O(12)	123,83 (29)	N(8)–C(8a)–C(4a)	121,17 (26)
N(5)–C(11)–H(18)	115,87 (165)	N(8)–C(8a)–N(1)	114,74 (25)
H(18)–C(11)–O(12)	120,29 (166)	C(4a)–C(8a)–N(1)	124,08 (25)

mitgeführt. Sie konnten in einer Differenz-*Fourier*-Berechnung ohne weiteres identifiziert werden.

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

3. *Diskussion der Molekelstruktur*. – Die Konfiguration von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin und die Koordination des Methanols sind durch die Atomparameter in Tab. 1 und Fig. 1 mit der für das Grundgerüst üblichen und für den Rest der Atome mit einer willkürlich gewählten Numerierung definiert. Die Stereoprojektion der Verbindung ist in Fig. 3 dargestellt.

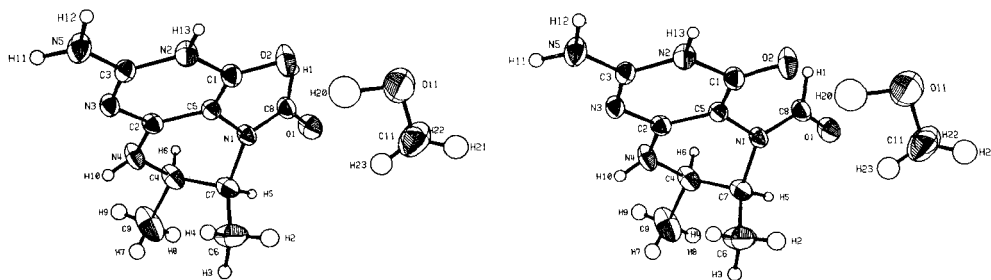


Fig. 3. Stereoprojektion von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin⁴⁾

4) Es wurde die Computer-Numerierung belassen.

Tabelle 5. Zusammenstellung der Gleichungen von Ebenen und Abweichungen der Atome aus diesen Ebenen^{a)} (Atomabstände in Å)

Ebene 1 durch N(1), C(2), N(3), C(4), C(4a), C(8a), N(9), H(15), H(16), H(17). N(1) $-0,008$, C(2) $-0,019$, N(3) $0,006$, C(4) $-0,011$, C(4a) $0,031$, C(8a) $-0,002$, N(9) $-0,056$, H(15) $0,022$, H(16) $0,051$, H(17) $-0,014$.

Gleichung der Ebene: $0,5167 X + 0,4667 Y + 0,7177 Z = 3,2104$

Übrige Atome: O(10) $-0,066$, N(5) $-0,108$, C(6) $-0,837$, C(7) $-0,119$, N(8) $-0,065$, H(27) $-0,452$, C(13) $-2,309$, H(20) $-2,690$, H(21) $-2,819$, H(22) $-2,443$, H(19) $-0,749$, C(14) $-0,7328$, H(24) $-1,553$, H(25) $-0,758$, H(26) $-0,141$, H(23) $0,806$, C(11) $0,618$, O(12) $0,596$, H(18) $1,191$, H(30) $-0,510$, O(28) $-0,566$, C(29) $-1,473$, H(31) $-1,907$, H(32) $-0,999$, H(33) $-1,968$.

Ebene 2 durch O(12), C(11), H(18), N(5), C(4a), C(4), O(10). O(12) $-0,253$, C(11) $0,0426$, H(18) $0,523$, N(5) $-0,246$, C(4a) $0,2253$, C(4) $0,076$, O(10) $-0,368$.

Gleichung der Ebene: $0,6265 X + 0,1389 Y + 0,7670 Z = 2,3185$

Übrige Atome: N(3) $0,471$, C(2) $0,889$, N(1) $1,005$, C(8a) $0,654$, C(6) $-0,780$, C(7) $0,320$, N(8) $0,719$, C(13) $-2,094$, H(19) $-0,953$, C(14) $0,054$, H(23) $1,113$.

Ebene 3 durch C(4), C(4a), C(8a), N(8), H(27), N(1), C(2), N(3). C(4) $-0,080$, C(4a) $0,048$, C(8a) $0,097$, N(8) $0,120$, H(27) $-0,225$, N(1) $0,094$, C(2) $0,002$, N(3) $-0,056$.

Gleichung der Ebene: $0,5740 X + 0,4330 Y + 0,6950 Z = 3,0677$

Übrige Atome: O(10) $-0,215$, N(5) $-0,84$, C(11) $0,588$, O(12) $0,577$, H(18) $1,110$, N(9) $-0,036$.

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

Wie Ebene 1 in Tab. 5 zeigt, liegt der Pyrimidinteil der Molekül in planarer Form vor, wobei der Aminosubstituent mit den Atomen N(9), H(15), H(16) und die Atome H(17), O(10) der Lactamfunktion in der gleichen Ebene liegen. Wird die Abweichung der den Tetrahydropyrazin-Ring bildenden Atome bezüglich dieser Ebene betrachtet, so ist ersichtlich, dass N(5) ($-0,11$ Å), C(7) ($-0,12$ Å) und N(8) ($-0,07$ Å) noch gut in dieser liegen, dagegen steht C(6) mit $-0,84$ Å deutlich darüber, so dass sich für den Tetrahydropyrazinring eine ausgeprägt ausgeflachte Konformation ergibt. Die axiale Lage der C(13)- und die äquatoriale der C(14)-Methylgruppe ist aus den Werten von $-2,31$ Å und $-0,73$ Å ersichtlich, wobei die Methylgruppen zueinander die *cis*-Konfiguration einnehmen.

Die Atome O(10), C(4), C(4a), C(8a) und N(8) der vinilogen Amid-Funktion liegen in einer Ebene (Tab. 5, Ebene 1 und 3), wobei das Wasserstoffatom 27 an N(8) signifikant aus dieser herausgedreht ist (Ebene 1: $-0,45$ Å; Ebene 3: $-0,23$ Å).

In der Ebene 2 (Tab. 5) ist die N(5)-Formylgruppe miteinbezogen. Das Kohlenstoffatom 11 liegt noch gut im planaren System, dagegen werden das Sauerstoffatom

12 über ($-0,25 \text{ \AA}$) und das Wasserstoffatom 18 ($0,52 \text{ \AA}$) unter die Ebene herausgedreht. Als Grund muss die sterische Abstossung zwischen den Atomen O(10) und H(18) (Abstand: $2,59 \text{ \AA}$) angenommen werden. Die N(5)-Formylfunktion nimmt dabei die (*E*)-Konfiguration ein.

Abschliessend kann festgestellt werden, dass die mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ermittelte Konformation von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin [6] in guter Übereinstimmung mit den vorliegenden Röntgenstrukturanalysen-Daten steht. Als Modifikationen sind anzubringen: Die Verdrillung der N(5)-Formylgruppe und das Herausheben von H(27) und C(6) bezüglich der durch den Pyrimidinring gebildeten Ebene. Nachvollzogene quantenchemische Rechnungen²⁾ an der Molekel, unter Benützung der vorliegenden röntgenographisch bestimmten Atomkoordinaten, ergeben keine Änderungen in bezug auf die Resultate, wie sie in [5] veröffentlicht wurden [8].

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

Experimenteller Teil. – 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin wurde nach [6] hergestellt und anschliessend aus Methanol umkristallisiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 60. Mitt.: *B. Schircks, J. H. Bieri & M. Viscontini*, Helv. 60, 211 (1977).
 - [2] *J. H. Bieri, W.-P. Hummel & M. Viscontini*, Helv. 59, 2374 (1976).
 - [3] *R. L. Blakley*, 'The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines', Wiley, New York 1969.
 - [4] *J. A. Pople & D. L. Beveridge*, 'Approximate Molecular Orbital Theory', McGraw-Hill, New York 1970.
 - [5] *J. H. Bieri & R. E. Geiger*, Helv. 58, 1201 (1975).
 - [6] *J. H. Bieri & M. Viscontini*, Helv. 57, 1651 (1974).
 - [7] *G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson*, Acta crystallogr. A27, 268 (1971).
 - [8] *K. Baumgartner*, unveröffentlichte Resultate.
-