

Über Pterinchemie
63. Mitteilung [1]

190. Die Kristallstruktur von 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid-monohydrat

von Jost H. Bieri und Max Viscontini

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

(15.VI.77)

The crystal structure of 5,6,7-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterine-dihydrochloride-monohydrate

Summary

The crystal structure of the title compound has been determined by X-ray analysis (direct methods) and refined with 947 structure amplitudes to $R=0.026$. The crystal system is orthorhombic, space group $Pna2_1$, with unit cell dimensions $a=14.081$, $b=14.623$, $c=6.773$ Å. The molecule is protonated at the N(1)- and N(5)-position. The tetrahydropyrazine ring exists in a conformation in which C(6) deviates markedly from the mean plane of the other five atoms. The CH_3 -groups at N(5) and C(6) possess a *trans* configuration with a pseudoaxial and an axial conformation respectively. The CH_3 -groups at C(6) and C(7) in return possess the *cis* configuration, whereby the CH_3 -group at C(7) occupies an equatorial conformation.

1. Einleitung. - Mit der Beschreibung und Diskussion der Kristallstruktur von 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid-monohydrat,

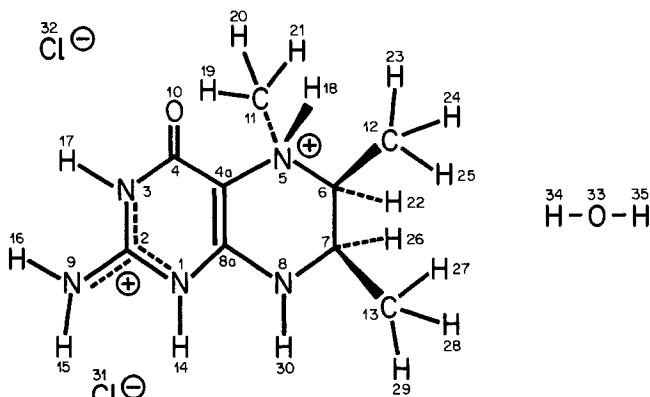


Fig. 1. Struktur von 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid-monohydrat mit Numerierung der Atome

welches aus 6N Salzsäure/Acetonitril als farblose Nadeln kristallisiert, dehnen wir unsere röntgenkristallographischen Strukturuntersuchungen an oxydierten [2] und 5,6,7,8-tetrahydrierten Pterinen [3] weiter aus. Die charakterisierte Molekel stellt eine Modellverbindung zur 5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure dar, welche eine zentrale Rolle als Cofaktor in der Biogenese zahlreicher Verbindungen einnimmt [4].

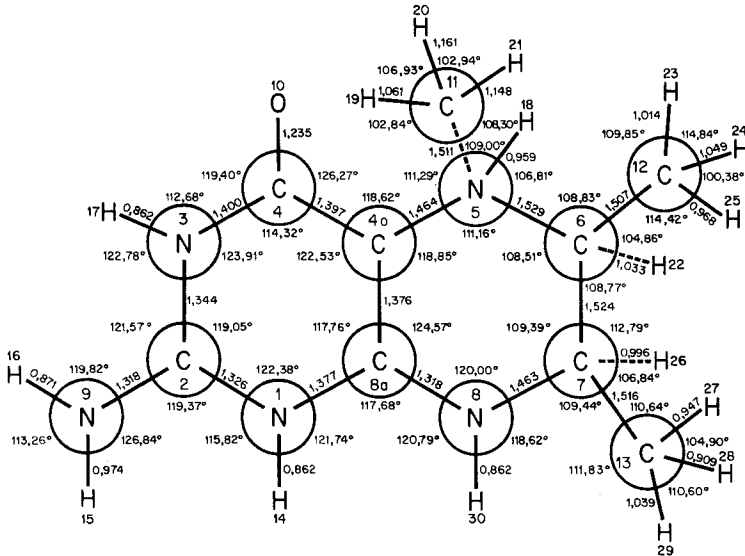


Fig. 2. Formel von 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid-monohydrat mit Angabe der Bindungslängen (in Å) und Bindungswinkel zwischen den benachbarten Atomen

2. Kristallstrukturbestimmung von 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid-monohydrat¹⁾. - 2.1. *Kristalldaten.* Formel $C_9H_{15}N_5O \cdot 2 HCl \cdot H_2O$, Formelgewicht 300,19; Kristallsystem orthorhombisch, Gittertyp primitiv, Raumgruppe $Pna2_1$; Zellkonstanten (Å, Standardabweichung in Klammer): $a = 14,081$ (0,014), $b = 14,623$ (0,013), $c = 6,773$ (0,002); berechnete Dichte: 1,43 g/cm³; die Elementarzelle von 1394,7 Å³ enthält 4 Molekeln; Kristalle farblos.

2.2. *Diffraktometerdaten.* Die zur Strukturbestimmung notwendigen Beugungsintensitäten (947) wurden mit einem Syntex-P2₁-Vierkreisautodiffraktometer (ω -Scan) gemessen. Messbereich 0–110° (2 θ), Messtemperatur 18°, Strahlung $CuK\alpha$.

2.3. *Bestimmung der Struktur.* Anzahl gemessener Reflexe 1085, davon 22 Standard-Reflexe; Anzahl als beobachtet angenommene Reflexe 947. Ein Reflex wurde als beobachtet angenommen, wenn seine Nettointensität grösser war als das 1,96-fache der Standardabweichung. Die Phasen wurden mit Hilfe des Computer-Programms MULTAN bestimmt [5]. Der Phasensatz mit der besten 'Figure of Merit' führte über eine Fourier-Berechnung zur Struktur. Die Optimierung der Atomparameter wurde mit 'full matrix least squares' durchgeführt. Nach 7 Zyklen betrug der R-Wert 0,026.

Alle Atomparameter, mit Ausnahme derjenigen der Wasserstoffatome, wurden anisotrop verfeinert. Die berechneten Parameter der Wasserstoffatome wurden in den letzten 4 Zyklen der «kleinste-Quadrate»-Verfeinerung als variable Grössen mitgeführt. Sie konnten in einer Differenz-Fourier-Berechnung ohne weiteres identifiziert werden.

¹⁾ Die Verbindung konnte in verdankenswerter Weise im Applikationslaboratorium der Firma Syntex Analytical Instruments, Cupertino (USA), auf einem P2₁-Autodiffraktometer vermessen werden. Die Auswertung erfolgte auf einem Strukturrechner XTL.

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

Atom	x	y	z	B
N(1)	0,5630(2)	0,5395(2)	0,0057(6)	^{a)}
C(2)	0,5380(3)	0,6264(6)	0,0249(7)	^{a)}
N(3)	0,6060(2)	0,6909(2)	0,0270(7)	^{a)}
C(4)	0,7033(2)	0,6721(2)	0,0137(7)	^{a)}
C(4a)	0,7249(2)	0,5795(2)	-0,0108(7)	^{a)}
N(5)	0,8247(2)	0,5529(2)	-0,0309(6)	^{a)}
C(6)	0,8405(3)	0,4548(3)	0,0397(7)	^{a)}
C(7)	0,7706(3)	0,3926(3)	-0,0674(7)	^{a)}
N(8)	0,6737(2)	0,4245(2)	-0,0310(7)	^{a)}
C(8a)	0,6563(2)	0,5126(2)	-0,0133(7)	^{a)}
N(9)	0,4473(2)	0,6477(3)	0,0391(7)	^{a)}
O(10)	0,7608(2)	0,7357(2)	0,0210(6)	^{a)}
C(11)	0,8608(3)	0,5708(4)	-0,2373(7)	^{a)}
C(12)	0,8329(4)	0,4525(4)	0,2616(8)	^{a)}
C(13)	0,7792(4)	0,2934(3)	-0,0053(12)	^{a)}
H(14)	0,0170(30)	-0,0007(35)	0,0004(84)	4,23(102)
H(15)	0,3939(30)	0,6054(33)	0,0411(85)	5,19(119)
H(16)	0,4305(26)	0,7045(29)	0,0549(65)	2,84(100)
H(17)	0,5945(30)	0,7474(33)	0,0548(76)	4,26(115)
H(18)	0,1424(29)	0,4080(29)	0,5597(73)	3,47(101)
H(19)	0,8097(35)	0,5376(34)	-0,3271(86)	5,13(112)
H(20)	0,8576(39)	0,6481(42)	-0,2759(104)	7,90(150)
H(21)	0,9408(35)	0,5555(31)	-0,2405(79)	5,60(122)
H(22)	0,9087(23)	0,4330(24)	0,0094(82)	3,15(79)
H(23)	0,8749(36)	0,5016(37)	0,3213(87)	5,26(125)
H(24)	0,8429(38)	0,3868(42)	0,3199(96)	7,13(146)
H(25)	0,7702(39)	0,4662(40)	0,3123(89)	6,33(134)
H(26)	0,7784(32)	0,3943(33)	-0,2135(78)	4,23(107)
H(27)	0,8427(32)	0,2730(27)	-0,0179(78)	3,87(96)
H(28)	0,7666(31)	0,2902(28)	0,1261(76)	3,34(116)
H(29)	0,7333(29)	0,2516(30)	-0,0843(72)	3,84(104)
H(30)	0,1304(33)	0,1154(34)	-0,0049(105)	5,33(121)
Cl(31)	0,3775(1)	0,4361(1)	0,0	^{a)}
Cl(32)	0,9921(1)	0,6414(1)	0,1849(3)	^{a)}
O(33)	0,4636(3)	0,7159(3)	0,5502(8)	^{a)}
H(34)	0,4986(38)	0,3075(47)	0,0468(133)	5,87(232)
H(35)	0,5288(60)	0,2216(68)	-0,0731(189)	16,86(338)

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

2.4. Resultate. Diese sind in den Tabellen 1-3 zusammengestellt.

3. Diskussion der Molekelstruktur. - Die Struktur von 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid-monohydrat ist durch die Koordinaten der Atome in Tab. 1 definiert und durch die Fig. 1-4 wiedergegeben. Fig. 1 enthält die für den Heterocyclus übliche, für den Rest der Atome willkürlich gewählte Numerierung der Atome. Die Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Fig. 2 zusammengestellt. Die räumliche Gestalt der Molekel ist aus der Projektion in Fig. 3 und aus der Stereoprojektion in Fig. 4 ersichtlich.

Die Molekel ist erwartungsgemäss an N(1) und N(5) protoniert [2] [6].

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

Atom	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
N(1)	1,96(13)	2,20(14)	3,13(16)	-0,26(10)	-0,06(16)	0,15(16)
C(2)	2,45(16)	2,70(18)	2,52(20)	0,27(13)	0,06(16)	-0,05(17)
N(3)	2,46(14)	2,08(15)	3,97(19)	0,13(11)	0,25(15)	0,03(16)
C(4)	2,59(16)	2,55(16)	2,51(18)	-0,06(13)	-0,26(17)	-0,11(17)
C(4a)	1,72(14)	2,37(15)	2,41(16)	0,07(11)	0,03(17)	0,27(17)
N(5)	2,19(13)	2,16(14)	2,68(16)	-0,07(11)	-0,19(13)	-0,16(14)
C(6)	2,44(16)	2,70(18)	3,02(22)	0,31(14)	0,03(15)	-0,15(18)
C(7)	2,75(17)	2,32(16)	3,12(22)	0,41(14)	0,14(16)	-0,32(15)
N(8)	1,99(13)	2,09(14)	3,91(20)	-0,20(11)	-0,26(14)	-0,38(15)
C(8a)	2,21(15)	2,40(17)	2,19(19)	0,11(12)	-0,20(16)	0,06(17)
N(9)	2,34(17)	3,32(18)	4,55(23)	0,73(13)	0,11(15)	-0,19(18)
O(10)	3,05(11)	2,32(11)	4,75(16)	-0,57(10)	0,14(15)	0,11(13)
C(11)	3,04(20)	4,05(23)	3,23(23)	-0,00(17)	0,70(17)	0,59(19)
C(12)	3,19(21)	3,72(25)	3,37(24)	0,16(18)	-0,20(18)	0,37(19)
C(13)	3,71(23)	2,50(18)	5,65(34)	0,48(15)	0,17(26)	-0,09(25)
Cl(31)	2,65(4)	3,73(5)	3,59(5)	-0,73(3)	0,07(5)	-0,29(5)
Cl(32)	2,99(4)	2,58(4)	5,47(6)	-0,75(3)	-1,44(5)	0,51(5)
O(33)	3,99(19)	4,82(19)	7,08(28)	-0,52(16)	0,43(20)	0,18(18)

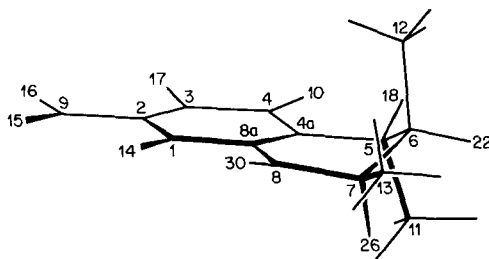


Fig. 3. *Projektion der Molekelstruktur*²⁾

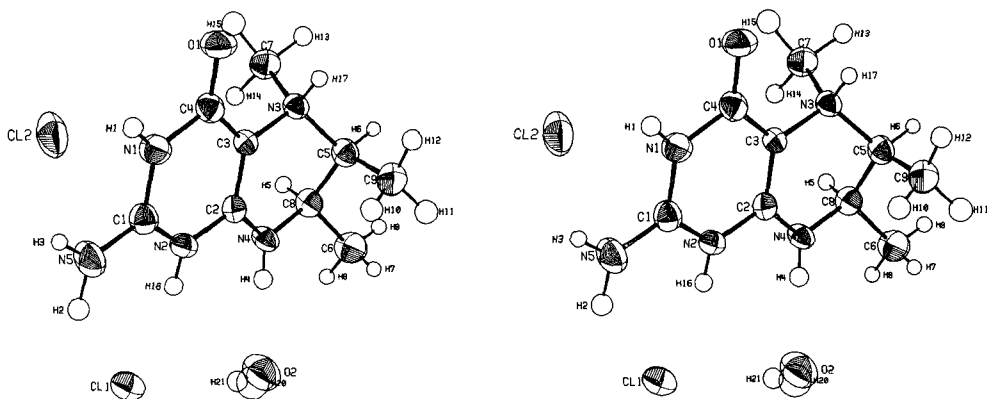


Fig. 4. *Stereoprojektion*³⁾

2) Syntex-Programm SPIN.

3) In der ORTEP-Darstellung wurde die willkürliche Computer-Numerierung belassen.

Der Pyrimidinring ist planar, wobei das Atom H(14), die Aminogruppe mit den Atomen N(9), H(15) und H(16), das Atom H(17) und die Atome O(10) und N(8) der vinylogenen Amid-Funktion in der gleichen Ebene liegen (*Tab. 3, Ebene 1*). Das Atom H(30) ist, wie bereits früher festgestellt wurde [3], mit $-0,20 \text{ \AA}$ deutlich aus dieser Ebene herausgedreht. Das Chlorid-Ion Cl(31) liegt ebenfalls in der Pyrimidinebene mit den kürzesten Abständen zu den Atomen H(14) ($2,179 \text{ \AA}$) und H(15) ($2,503 \text{ \AA}$). Dagegen befindet sich Cl(32) oberhalb der Ebene, mit den kürzesten Abständen zu den Atomen H(16) ($2,571 \text{ \AA}$), H(17) ($2,346 \text{ \AA}$) und H(18) ($2,198 \text{ \AA}$).

Die N(8)-C(8a)-Bindung ($1,318 \text{ \AA}$) der vinylogenen Amid-Gruppierung weist einen erheblichen Doppelbindungscharakter auf. Auch die Bindungen N(1)-C(2) ($1,326 \text{ \AA}$), C(2)-N(3) ($1,344 \text{ \AA}$) und C(2)-N(9) ($1,318 \text{ \AA}$) sind bedeutend kürzer als Einfachbindungen, was für eine starke Delokalisierung der positiven Ladung über die Zentren N(1), C(2), N(3) und N(9), wie sie bereits von uns in [2] beschrieben wurde, spricht.

Die Abweichungen der den Tetrahydropyrazinring bildenden Atome bezüglich der Pyrimidinebene (*Tab. 3, Ebene 1*) zeigen, dass N(5) ($0,019 \text{ \AA}$) und N(8) ($-0,011 \text{ \AA}$) noch gut in dieser liegen. Dagegen befinden sich C(6) $-0,600 \text{ \AA}$ darüber und C(7) $0,103 \text{ \AA}$ darunter. Die pseudoaxiale bzw. axiale Lage der C(11)-, C(12)- und die äquatoriale der C(13)-Methylgruppe ergibt sich aus den Werten von $1,398 \text{ \AA}$, $-2,090 \text{ \AA}$ und $-0,453 \text{ \AA}$, wobei die C(11)- und C(12)-Methylgruppen zueinander die *trans*-, die C(12)- und C(13)-Methylgruppen die *cis*-Konfiguration einnehmen (*Fig. 3 und 4*).

Die berechneten besten Ebenen 1 (Pyrimidinring) und 2 (Tetrahydropyrazinring) weisen gegeneinander einen Winkel von $7,39^\circ$ auf.

Die Protonierung des Stickstoffatoms N(5) bedingt die pseudoaxiale Anordnung der C(11)-Methylgruppe. Die *trans*-Konfiguration der C(11), C(12)-Methylgruppen entspricht der für die Molekel günstigsten Konformation.

Unter Einbezug früherer chemischer- und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchungen an der Molekel kann bei der N(5)-Protonierung die Bildung des *cis*-Isomeren ausgeschlossen werden [9].

Tabelle 3. Zusammenstellung von Ebenen und Abweichungen der Atome aus diesen Ebenen^{a)}
(Atomabstände in \AA) sowie der Winkel (Grad) zwischen den Ebenen

Ebene 1 durch N(1), C(2), N(3), C(4), C(4a), C(8a). N(1) $-0,007$, C(2) $0,001$, N(3) $0,010$, C(4) $-0,014$, C(4a) $0,010$, C(8a) $0,001$.

Übrige Atome: N(5) $0,019$, C(6) $-0,600$, C(7) $0,103$, N(8) $-0,011$, N(9) $0,017$, O(10) $-0,033$, C(11) $1,398$, C(12) $-2,090$, C(13) $-0,453$, H(14) $0,020$, H(15) $-0,004$, H(16) $0,0001$, H(17) $-0,023$, H(18) $-0,570$, H(22) $-0,488$, H(26) $1,082$, H(30) $-0,200$, Cl(31) $0,065$, Cl(32) $-1,470$.

Ebene 2 durch C(4a), N(5), C(6), C(7), N(8), C(8a). C(4a) $0,010$, N(5) $0,207$, C(6) $-0,345$, C(7) $0,261$, N(8) $-0,039$, C(8a) $-0,093$.

Übrige Atome: C(11) $1,647$, C(12) $-1,851$, C(13) $-0,241$, H(18) $-0,341$, H(22) $-0,103$, H(26) $1,255$.

Ebene 1 zu Ebene 2: $7,39^\circ$.

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

Die gleiche Konformation bzw. Konfiguration wurde schon früher röntgenkristallographisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch für 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin [3] [7] und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch für 6,7-Dimethyl- und 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin [8] ermittelt.

Zusammenfassend kann erstens festgehalten werden, dass alle oben aufgeführten 6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-Derivate, welche über eine katalytische Hydrierung ($\text{Pt}/\text{H}_2/\text{CF}_3\text{COOH}$) des Pyrazinkerns dargestellt werden, die gleiche *axial-äquatoriale-cis*-Anordnung der Methylgruppen an C(6) und C(7) und damit auch eine analoge Konformation im Tetrahydropyrazinring besitzen und zweitens, dass diese Verbindungen in Lösung oder im Kristallgitter keinen signifikanten Unterschied in der Molekelstruktur aufweisen.

Wir danken Herrn *H. Rippstein*, Scintag, Wetzikon (CH), für seine wertvolle Hilfe bei der Strukturermittlung.

Experimenteller Teil. - 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid-monohydrat wurde nach [7] hergestellt und anschliessend aus 6N Salzsäure/Acetonitril umkristallisiert [10].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 62. Mitt.: *P. K. Sengupta, H. A. Breitschmid, J. H. Bieri & M. Viscontini*, *Helv.* 60, 922 (1977).
- [2] *J. H. Bieri, W.-P. Hummel & M. Viscontini*, *Helv.* 59, 2374 (1976).
- [3] *J. H. Bieri & M. Viscontini*, *Helv.* 60, 447 (1977).
- [4] *R. L. Blakley*, 'The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines', Wiley, New York 1969.
- [5] *G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson*, *Acta crystallogr. A* 27, 368 (1971).
- [6] *A. Bobst & M. Viscontini*, *Helv.* 49, 875 (1966).
- [7] *J. H. Bieri & M. Viscontini*, *Helv.* 57, 1651 (1974).
- [8] *R. Weber & M. Viscontini*, *Helv.* 59, 2379 (1976).
- [9] *M. Viscontini & J. H. Bieri*, *Helv.* 55, 21 (1972).
- [10] *R. Weber, W. Frick & M. Viscontini*, *Helv.* 57, 1485 (1974).