

230. Über Pterinchemie

64. Mitteilung [1]

Die Kristallstruktur von 6-Methyl-7,8-dihydropterin-monohydrochlorid-monohydrat

von Jost H. Bieri

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

(24. VIII. 77)

The crystal structure of 6-methyl-7,8-dihydropterine-monohydrochloride-monohydrate

Summary

The crystal structure of the title compound has been determined by X-ray analysis (direct methods) and refined with 990 structure amplitudes to $R = 0.025$. The crystal system is triclinic, space group $P\bar{1}$, with unit cell dimensions $a = 5.859$, $b = 7.686$, $c = 12.107$, $\alpha = 71.84$, $\beta = 76.35$, $\gamma = 85.80$. The molecule is protonated at the N(5)-position and is planar. The atoms H(19) and H(20) are with 0.818 \AA above respectively with -0.705 \AA under the plane.

1. Einleitung. – Mit der Beschreibung und Diskussion der Kristallstruktur von 6-Methyl-7,8-dihydropterin-monochlorid-monohydrat, welches aus 0,25N Salzsäure in Form von goldgelben Plättchen kristallisiert, liegt erstmalig eine röntgenkristallographisch ermittelte Struktur eines 7,8-Dihydropterins vor.

7,8-Dihydropterine nehmen als Vorläufer in zahlreichen Biogenesen sowohl innerhalb der Reihe der Folsäurederivate wie auch derjenigen der hydroxylierten Pterine eine zentrale Rolle ein. Die charakterisierte Molekel kann bezüglich ihres heterocyclischen Teiles für beide Verbindungsklassen als eine Modellverbindung betrachtet werden [2].

2. Kristallstrukturbestimmung von 6-Methyl-7,8-dihydropterin-monohydrochlorid-monohydrat. – 2.1. *Kristalldaten.* Formel $C_7H_9N_5O_1 \cdot HCl \cdot H_2O$, Formelgewicht 233,62; Kristallsystem triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$; Zellkonstanten (\AA und Grad, Standardabweichung in Klammer): $a = 5,859$ (0,001), $b = 7,686$ (0,002), $c = 12,107$ (0,003), $\alpha = 71,84$ (0,01), $\beta = 76,35$ (0,01), $\gamma = 85,80$ (0,01); berechnete Dichte $1,42 \text{ g/cm}^3$; die Elementarzelle von $503,4 \text{ \AA}^3$ enthält 2 Molekeln; Kristalle goldgelb.

2.2. *Diffraktometerdaten.* Die zur Strukturbestimmung notwendigen Beugungsintensitäten (990) wurden mit einem *Syntex-P21*-Vierkreisautodiffraktometer (ω -Scan) gemessen. Messbereich $0-45^\circ$ (2θ), Messtemperatur 18° , Strahlung MoK_α .

2.3. *Bestimmung der Struktur*¹⁾. Anzahl gemessener Reflexe 1487, davon 16 Standard-Reflexe. Mit 1314 zur Raumgruppe gehörenden Reflexen wurde gerechnet; Anzahl als beobachtet angenommene Reflexe 990 (75,3%). Ein Reflex wurde als beobachtet angenommen, wenn seine Nettointensität

¹⁾ Die Auswertung erfolgte auf einem Strukturrechner *Syntex XTL*.

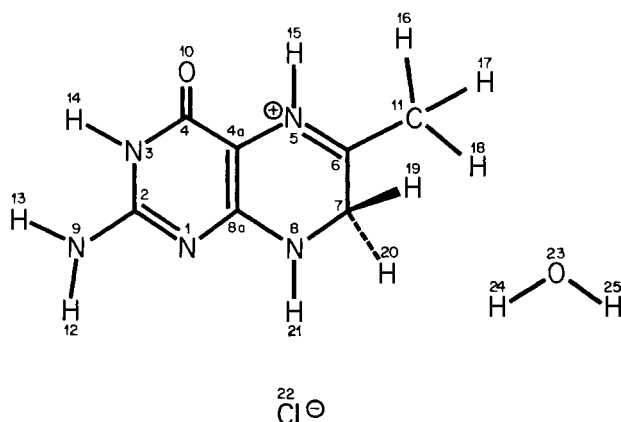


Fig. 1. Struktur von 6-Methyl-7,8-dihydropterin-mono-hydrochlorid-mono-hydrat mit der im Text verwendeten Numerierung der Atome

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 [3]. 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 5 Zyklen betrug der R-Wert 0,025. 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.

3. Diskussion der Molekelstruktur. – Die Struktur von 6-Methyl-7,8-dihydropterin-mono-chlorid-mono-hydrat ist durch die Koordinaten der Atome in *Tabelle 1* definiert und durch die *Figuren 1–3* wiedergegeben. *Figur 1* enthält die für den Heterocyclus übliche, für den Rest der Atome willkürlich gewählte Numerierung der Atome. Die Bindungslängen und Bindungswinkel sind in den *Tabellen 3* und *4* zusammengestellt. Die räumliche Gestalt der Molekel ist aus den Projektionen in den *Figuren 2* und *3* ersichtlich.

Die Molekel ist an N(5) protoniert. Das Chlorid-Ion 22 hat die kürzesten Abstände zu den Atomen H(21) (2,339 Å) und H(25) (2,296 Å, Kristallwasser) (*Figur 3*). Die Protonierungsstelle und der kurze Abstand des Chlorid-Ions zum Atom H(21) zeigen deutlich die Sequenz der Säure/Basen-Stärke in der Verbindung auf.

Wie die berechneten besten Ebenen 1 und 2 in *Tabelle 5* zeigen, sind der Pyrimidin- und Pyrazinring planar, wobei die Aminogruppe mit den Atomen N(9), H(12) und H(13) und die Atome H(14), O(10), H(15), C(11) und H(21) in den gleichen Ebenen liegen. Ebene 1 (Pyrimidinring) und Ebene 2 (Pyrazinring) weisen einen Winkel von 0,24° gegeneinander auf, was eine planare Gesamtmolekelstruktur ergibt. Das Atom H(21) in der vorliegenden Molekel ist nicht, wie dies früher an zwei 5,6,7,8-Tetrahydropterin-Strukturen festgestellt wurde [1] [4], aus der Ebene herausgedreht. Dies kann mit der starken Wechselwirkung zum Chlorid-Ion 22 erklärt werden, welches in der gleichen Ebene liegt. Die Atome H(19) und H(20) stehen mit 0,818 Å und –0,705 Å oberhalb bzw. unterhalb der Pyrazinebene, so dass sich für sie eine symmetrische

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

Atom	X	Y	Z	B
N(1)	-0,2960 (4)	0,6086 (3)	1,0486 (2)	a)
C(2)	-0,2677 (4)	0,6923 (3)	0,9319 (2)	a)
N(3)	-0,4259 (4)	0,8133 (3)	0,8841 (2)	a)
C(4)	-0,6344 (4)	0,8595 (3)	0,9515 (2)	a)
C(4a)	-0,6657 (4)	0,7696 (3)	1,0741 (2)	a)
N(5)	-0,8670 (4)	0,8063 (3)	1,1542 (2)	a)
C(6)	-0,9070 (5)	0,7318 (3)	1,2686 (2)	a)
C(7)	-0,7394 (5)	0,5940 (4)	1,3220 (2)	a)
N(8)	-0,5292 (4)	0,5701 (3)	1,2366 (2)	a)
C(8a)	-0,4958 (4)	0,6497 (3)	1,1189 (2)	a)
N(9)	-0,0780 (4)	0,6553 (3)	0,8577 (2)	a)
O(10)	-0,7686 (3)	0,9728 (2)	0,9015 (1)	a)
C(11)	-1,1189 (6)	0,7782 (5)	1,3491 (3)	a)
H(12)	-0,0433 (47)	0,7160 (34)	0,7800 (25)	3,65 (64)
H(13)	0,0306 (53)	0,5730 (37)	0,8891 (23)	4,04 (65)
H(14)	-0,3960 (52)	0,8582 (36)	0,8095 (27)	3,87 (69)
H(15)	-0,9761 (53)	0,8918 (37)	1,1204 (23)	4,69 (69)
H(16)	-1,2086 (60)	0,6810 (43)	1,3968 (28)	6,25 (92)
H(17)	-1,2176 (57)	0,8766 (43)	1,3061 (27)	5,81 (77)
H(18)	-1,0740 (58)	0,8279 (40)	1,4070 (28)	6,18 (85)
H(19)	-0,8242 (55)	0,4819 (42)	1,3626 (25)	5,33 (79)
H(20)	-0,6989 (56)	0,6309 (40)	1,3849 (27)	5,98 (81)
H(21)	-0,4267 (48)	0,4860 (34)	1,2682 (22)	3,36 (59)
Cl(22)	0,2523 (1)	0,7249 (1)	0,5900 (1)	a)
O(23)	-0,3432 (5)	0,9208 (4)	0,6391 (2)	a)
H(24)	-0,4394 (69)	0,8808 (52)	0,6268 (34)	6,30 (133)
H(25)	-0,2923 (70)	1,0254 (54)	0,5776 (35)	8,31 (109)

a) Anisotrope Temperaturfaktoren (Tabelle 2).

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)	2,43 (10)	2,82 (9)	2,40 (9)	0,59 (8)	-0,53 (8)	-0,61 (8)
C(2)	2,36 (12)	2,24 (11)	2,69 (12)	0,25 (9)	-0,72 (10)	-0,78 (9)
N(3)	2,58 (10)	2,80 (9)	2,03 (10)	0,59 (8)	-0,49 (9)	-0,33 (8)
C(4)	2,45 (13)	2,26 (11)	2,73 (12)	0,23 (10)	-0,76 (10)	-0,70 (9)
C(4a)	2,23 (11)	2,51 (10)	2,09 (10)	0,37 (9)	-0,64 (9)	-0,58 (9)
N(5)	2,38 (10)	2,54 (9)	2,48 (10)	0,57 (8)	-0,71 (8)	-0,44 (8)
C(6)	2,72 (12)	2,95 (12)	2,56 (12)	0,21 (10)	-0,86 (10)	-0,84 (9)
C(7)	3,40 (15)	4,15 (15)	2,42 (12)	1,02 (12)	-0,82 (12)	-0,66 (11)
N(8)	2,86 (11)	3,64 (11)	2,39 (10)	1,27 (9)	-0,81 (9)	-0,37 (8)
C(8a)	2,64 (12)	2,22 (10)	2,23 (11)	0,16 (10)	-0,85 (10)	-0,55 (9)
N(9)	2,85 (11)	3,77 (11)	2,62 (11)	0,98 (10)	-0,32 (10)	-0,52 (9)
O(10)	3,18 (9)	3,88 (9)	2,91 (8)	1,50 (8)	-1,11 (7)	-0,13 (7)
C(11)	3,07 (15)	4,79 (17)	2,72 (13)	1,00 (13)	-0,09 (12)	-0,77 (13)
Cl(22)	4,16 (4)	4,23 (4)	2,83 (3)	0,24 (3)	-1,13 (3)	-0,20 (2)
O(23)	5,32 (14)	6,28 (14)	3,05 (10)	-0,96 (12)	-1,26 (10)	0,24 (9)

Tabelle 3. *Bindungslängen* (Å) (Standardabweichungen × 1000)

Atome	Länge	Atome	Länge	Atome	Länge
N(1)–C(2)	1,333 (3)	C(4a)–C(8a)	1,394 (3)	C(7)–H(19)	0,957 (32)
N(1)–C(8a)	1,355 (3)	C(4a)–N(5)	1,412 (3)	C(7)–H(20)	0,972 (32)
C(2)–N(3)	1,360 (3)	N(5)–C(6)	1,294 (3)	N(8)–C(8a)	1,337 (3)
C(2)–N(9)	1,329 (4)	N(5)–H(15)	0,950 (30)	N(8)–H(21)	0,906 (28)
N(9)–H(12)	0,890 (28)	C(6)–C(7)	1,491 (4)	Cl(22)–H(21)	2,339 (26)
N(9)–H(13)	0,925 (30)	C(6)–C(11)	1,483 (4)	Cl(22)–H(19)	2,913 (33)
N(3)–C(4)	1,389 (3)	C(11)–H(16)	0,902 (34)	Cl(22)–H(20)	2,743 (31)
N(3)–H(14)	0,840 (30)	C(11)–H(17)	1,005 (33)	Cl(22)–H(12)	2,517 (28)
C(4)–C(4a)	1,402 (3)	C(11)–H(18)	0,988 (33)	Cl(22)–H(24)	2,434 (41)
C(4)–O(10)	1,241 (3)	C(7)–N(8)	1,451 (4)	Cl(22)–H(25)	2,296 (41)

Tabelle 4. *Bindungswinkel* (Grad) (Standardabweichungen × 100)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)–N(1)–C(8a)	115,89 (21)	N(5)–C(6)–C(11)	121,52 (25)
N(1)–C(2)–N(3)	123,11 (22)	C(7)–C(6)–C(11)	118,59 (25)
N(1)–C(2)–N(9)	119,01 (23)	C(6)–C(7)–N(8)	113,99 (24)
N(3)–C(2)–N(9)	117,88 (23)	C(6)–C(7)–H(19)	107,18 (190)
C(2)–N(9)–H(12)	122,46 (182)	C(6)–C(7)–H(20)	107,91 (192)
C(2)–N(9)–H(13)	118,61 (182)	N(8)–C(7)–H(19)	111,94 (190)
H(12)–N(9)–H(13)	118,54 (256)	N(8)–C(7)–H(20)	110,61 (192)
C(2)–N(3)–C(4)	123,58 (22)	H(19)–C(7)–H(20)	104,70 (269)
C(2)–N(3)–H(14)	117,02 (207)	C(7)–N(8)–C(8a)	123,75 (23)
C(4)–N(3)–H(14)	119,36 (207)	C(7)–N(8)–H(21)	114,64 (172)
N(3)–C(4)–C(4a)	113,32 (21)	C(8a)–N(8)–H(21)	121,27 (172)
N(3)–C(4)–O(10)	119,78 (22)	N(8)–C(8a)–C(4a)	119,14 (22)
C(4a)–C(4)–O(10)	126,89 (23)	N(8)–C(8a)–(1)	117,68 (22)
C(4)–C(4a)–C(8a)	120,89 (22)	N(1)–C(8a)–C(4a)	123,18 (22)
C(4)–C(4a)–N(5)	119,80 (21)	C(6)–C(11)–H(16)	114,33 (219)
N(5)–C(4a)–C(8a)	119,25 (21)	C(6)–C(11)–H(17)	113,24 (190)
C(4a)–N(5)–C(6)	123,69 (21)	C(6)–C(11)–H(18)	110,53 (193)
C(4a)–N(5)–H(15)	116,71 (176)	H(16)–C(11)–H(17)	110,47 (289)
C(6)–N(5)–H(15)	119,59 (177)	H(16)–C(11)–H(18)	102,49 (291)
N(5)–C(6)–C(7)	119,89 (24)	H(17)–C(11)–H(18)	104,83 (269)

Tabelle 5. Zusammenstellung von Ebenen und Abweichungen der Atome aus diesen Ebenen^{a)} (Atomabstände in Å) sowie des Winkels (Grad) zwischen den Ebenen

Ebene 1 durch N(1), C(2), N(3), C(4), C(4a), C(8a). N(1) -0,0001, C(2) 0,007, N(3) -0,006, C(4) -0,002, C(4a) 0,009, C(8a) -0,008.

Übrige Atome: N(5) -0,021, C(6) -0,037, C(7) 0,024, N(8) -0,031, N(9) 0,044, O(10) -0,031, C(11) -0,097, H(12) -0,037, H(13) 0,054, H(14) 0,017, H(15) 0,036, H(16) 0,573, H(17) -0,183, H(18) -0,899, H(19) 0,818, H(20) -0,705, H(21) 0,011, Cl(22) -0,004.

Ebene 2 durch C(4a), N(5), C(6), C(7), N(8), C(8a). C(4a) 0,019, N(5) -0,006, C(6) -0,021, C(7) 0,035, N(8) -0,025, C(8a) -0,003.

Übrige Atome: N(1) 0,0001, C(4) 0,007, C(11) -0,076, H(15) 0,056, H(19) 0,829, H(20) -0,694, H(21) 0,014, Cl(22) -0,0175.

Ebene 1 zu Ebene 2: 0,24°.

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

Umgebung ergibt (in Lösung ergeben im ¹H-NMR.-Spektrum die C(7)H₂-Protonen ein Singulett [5]⁴⁾).

Die N(8)-C(8a)-Bindung (1,337 Å) der vinylogenen Amid-Gruppierung zeigt einen erheblichen Doppelbindungscharakter. Unter Berücksichtigung der Protonierungsstelle N(5) und den Bindungslängen von N(5)-C(6) (1,294 Å), C(6)-C(7) (1,491 Å) und C(6)-C(11) (1,483 Å) wird der säure- und basenkatalysierte Austausch der Wasserstoffatome H(16), H(17) und H(18) der C(11)-Methylgruppe und der Atome H(19) und H(20) an C(7) gegen Deuterium erklärbar [7].

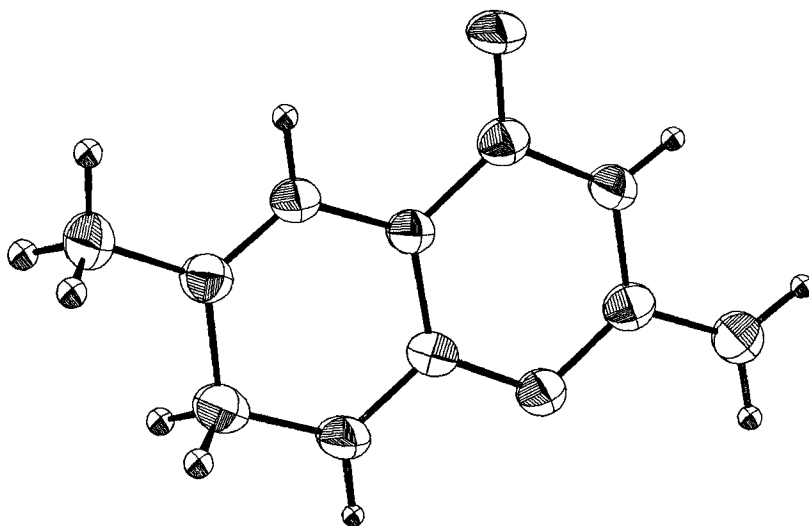


Fig. 2. ORTEP-Darstellung der Molekülstruktur

⁴⁾ Das Gleiche gilt auch für 7,8-Dihydrofolsäure [6], so dass auf eine analoge Ringkonformation geschlossen werden kann.

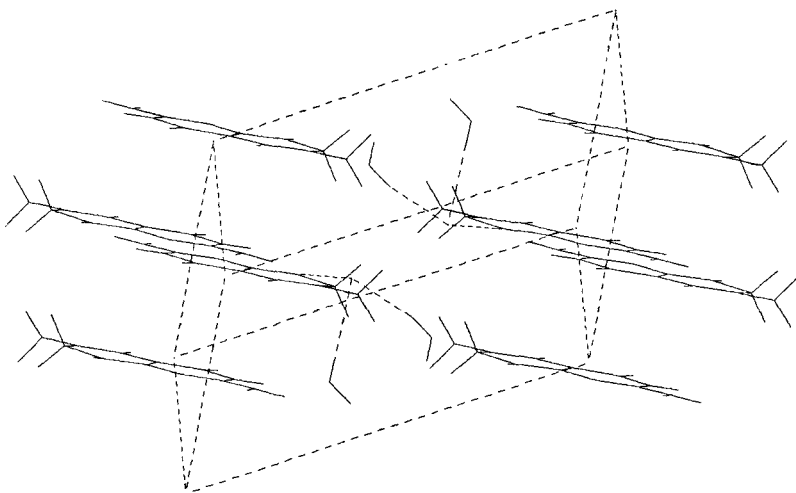


Fig. 3. ORTEP-Darstellung der Packung der Molekeln in der Elementarzelle²⁾3)

Wie die Bindungslängen in *Tabelle 3* für den Pyrimidinring zeigen, weisen diese deutlich auf eine ausgeprägte Delokalisierung der *II*-Elektronen hin, wobei das Elektronenpaar an N(9) über die C(2)–N(9)-Bindung (1,329 Å) in das mesomere System miteinbezogen ist. Ferner zeigt *Figur 3*, dass die Pyrimidinringe benachbarter Molekeln parallel zueinander angeordnet sind. Dies ist charakteristisch für aromatische Molekeln (oder deren Teilstrukturen), in denen starke Wechselwirkungen zwischen den benachbarten *II*-Elektronensystemen auftreten.

Herrn Prof. Dr. *M. Viscontini*, Universität Zürich, danke ich für wertvollen Diskussionen, und den Herren *H. Rippstein*, Scintag, Wetzikon (CH) und Dr. *J. J. Stezowski*, Universität Stuttgart (BRD), für ihre Hilfe bei der Strukturermittlung.

Experimenteller Teil. – 6-Methyl-7,8-dihydropterin-monohydrochlorid-monohydrat wurde nach [8] hergestellt und anschliessend aus 0,25 N Salzsäure umkristallisiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 63. Mitt.: *J. H. Bieri & M. Viscontini*, *Helv.* 60, 1926 (1977).
- [2] *R. L. Blakley*, 'The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines', Wiley, New York 1969.
- [3] *G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson*, *Acta crystallogr.* A27, 368 (1971).
- [4] *J. H. Bieri & M. Viscontini*, *Helv.* 60, 447 (1977).
- [5] *M. Viscontini, M. Frater-Schroeder & M. Argenti*, *Helv.* 54, 811 (1971).
- [6] *M. Poe*, *J. biol. Chemistry* 248, 7025 (1973).
- [7] *H. A. Breitschmid*, Dissertation, Universität Zürich 1973; *R. Weber*, Dissertation, Universität Zürich 1975.
- [8] *W. Pfeleiderer & H. Zondler*, *Chem. Ber.* 99, 3008 (1966).

²⁾ In der gewählten Darstellung ist ein H-Atom an der C(11)-Methylgruppe nicht sichtbar.

³⁾ Im Schnittpunkt der gestrichelten Linien befindet sich das Chlorid-Ion 22 mit seinen kürzesten Abständen zum Atom H(21) und den H-Atomen 24 und 25 des Kristallwassers (*Tabelle 3*).