

Table 9. *Deviations of atoms from least-squares planes*

(a) Plane through the benzene-ring carbon atoms  
Equation of the plane, referred to orthogonal axes  $a$ ,  $b'$ ,  $c^*$  is

$$-0.5879x + 0.6342y + 0.5022z = 3.3425.$$

C(2)	-0.001 Å	H(1)	0.516 Å
C(3)	-0.001	H(2)	0.939
C(4)	0.001	H(3)	0.124
C(1)	0.004	H(4)	0.058
O	-0.417		
N	0.450		

(b) Plane through atoms C(1), C(4), O and N

Equation of the plane, referred to orthogonal axes  $a$ ,  $b'$ ,  $c^*$  is

$$-0.2317x + 0.7189y + 0.6553z = 3.7368.$$

C(1)	0.000 Å	N	0.000 Å
C(4)	0.000	H(1)	0.060
O	0.000	H(2)	0.190

Another feature of interest is the degree of planarity of the hydrogen-bonding system, which is very similar to that reported for benzamide. The planes of the amide groups involved in hydrogen bonding across the centre of symmetry have a separation of 0.31 Å (0.37 Å in benzamide) and for the amide groups hydrogen-bonded side-to-side the separation is 1.16 Å (1.15 Å in benzamide). Fig. 2 shows the side-to-side

hydrogen-bonding network and illustrates the extent to which the 0.19 Å deviation of the amide hydrogen atom, H(2), from the amide plane places it further from the *ortho* hydrogen atom, H(4), and closer to a linear hydrogen-bonding direction.

The authors would like to thank Professor K. N. Trueblood for a listing of the rigid-body analysis program *MGTLS*.

#### References

- BEAGLEY, B. & SMALL, R. W. H. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 783.  
 BLAKE, C. C. F. & SMALL, R. W. H. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 2201.  
 BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1962). *ORFLS*. Report ORNL-TM-305, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.  
 CRUICKSHANK, D. W. J. (1956). *Acta Cryst.* **9**, 754.  
 HOWELLS, E. R., PHILLIPS, D. C. & ROGERS, D. (1950). *Acta Cryst.* **3**, 210.  
*International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.  
 SCHOMAKER, V. & TRUEBLOOD, K. N. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 63.  
 SMALL, R. W. H. & TRAVERS, S. (1961). *J. Sci. Instrum.* **38**, 205.

*Acta Cryst.* (1972). **B28**, 2896

## Kristall- und Molekülstruktur von 1-Hyoscyaminhydrobromid

VON E. KUSSÄTHER UND J. HAASE

*Abteilung für Klinische Morphologie des Zentrums für Klinische Grundlagenforschung und der Sektion für Röntgen- und Elektronenbeugung des Zentrums für Chemie, Physik, Mathematik der Universität Ulm, Deutschland (BRD)*

(Eingegangen am 27. Januar 1972 und wiedereingereicht am 25. April 1972)

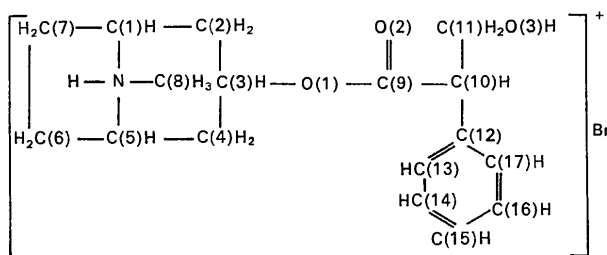
The crystal structure of 1-hyoscyamine hydrobromide ( $C_{17}H_{24}O_3NBr$ ) has been investigated. The relationship between the molecular structure and the pharmacological mode of operation has been discussed with reference to the known properties of the acetylcholine receptor. Bonding to the receptor is achieved through the tertiary amino group with hydrogen bonds of 3.7 and 7.7 Å to the anionic site of the receptor.

Hyoscyamin ist ein Alkaloid der Atropingruppe, das sich in verschiedenen Pflanzen, z.B. *Atropa belladonna* (Tollkirsche) und *Hyoscyamus niger* (Bilsenkraut) findet. Es kommt in zwei optisch aktiven Formen vor, als (+)-Hyoscyamin und als (-)-Hyoscyamin. (-)-Hyoscyamin ist der Ester des Tropins und der (-)-Tropasäure. In der Natur findet man vorwiegend die linksdrehende Form. Seine pharmakologische Wirkung kommt dadurch zustande, dass Rezeptoren von Zellen, die auf Acetylcholin (ACh) ansprechen, für diese Transmittersubstanz unempfindlich gemacht werden. Die Wirkung von (-)-Hyoscyamin im peripheren Nervensystem ist allerdings beschränkt auf die glatte Muskulatur und die parasymphatisch innerierten Drüsen. An der quergestreiften Muskulatur und an den Ganglien wirkt Hyoscyamin nicht als

ACh-Antagonist. Die optischen Isomeren haben nicht dieselbe pharmakologische Wirksamkeit. (+)-Hyoscyamin beeinflusst das cholinerge periphere Nervensystem sehr viel weniger (Cushny, 1920), es kommt also bei der pharmakologischen Wirkung auf die räumliche Beziehung der Atomgruppen im Molekül an. Eine Aufklärung der Raumstruktur von Hyoscyamin und entsprechend wirkenden Verbindungen kann weitere Aufschlüsse über die Beziehungen zwischen chemischer Struktur und pharmakologischer Wirkung dieser Substanzen geben.

#### Material und Methode

Untersucht wurde das käufliche (-)-Hyoscyaminhydrobromid der Fa. Merck, Darmstadt.



Die Verbindung kristallisiert aus wässriger Lösung in farblosen, für die Röntgenstrukturanalyse gut brauchbaren Kristallen. Die Bestimmung der kristallographischen Daten erfolgte mit Weissenberg- und Präzessionsaufnahmen (Haase & Kussäther, 1972). Zur Bestimmung der Intensitäten wurden integrierte Weissenberg-Aufnahmen hergestellt (*c*-Achse Drehachse), die photometrisch ausgewertet wurden. Es wurden 759 Reflexe gemessen. Sämtliche Messungen wurden mit Cu  $K\alpha$ -Strahlung durchgeführt.

Die Aufklärung der Struktur erfolgte mit den Programmsystemen X-Ray-67 und X-Ray-70 am Deutschen Rechenzentrum in Darmstadt. Die Lage der Br-Atome wurde mittels Harker-Schnitten senkrecht zur *b*-Achse bestimmt. Für die 40 stärksten Reflexe wurden die Phasen mit dem Beitrag der Br-Atome allein berechnet. Diese Reflexe waren Startreflexe für die weitere Phasierung unter Anwendung der Tangens-Beziehung. Die Pseudozentrosymmetrie wurde durch Vergleich der *E*-Map mit der Strukturformel gelöst.

### Ergebnisse

(-)-Hyoscyaminhydrobromid ( $C_{17}H_{24}O_3NBr$ , Molgewicht 360) hat die Raumgruppe  $P2_1$ . Die Gitterkonstanten sind  $a = 12,021 \pm 0,004$ ,  $b = 7,404 \pm 0,002$ ,  $c = 10,790 \pm 0,004$ ,  $\beta = 114,18 \pm 0,03^\circ$ . Die Elementarzelle hat ein Volumen von  $879,62 \text{ \AA}^3$  und enthält 2 Moleküle. Die kristallographische Dichte beträgt  $1,36 \text{ g.cm}^{-3}$ .

Die Verfeinerung der Struktur erfolgte bis zu einem *R*-Wert von 0,12. Die Atomkoordinaten, die Bindungslängen und die Winkel zwischen den Bindungen sind den Tabellen 1, 2, 3 zu entnehmen. Fig. 1 zeigt eine stereoskopische Ansicht von 1-Hyoscyaminhydrobromid und Fig. 2 zeigt die Projektion von vier Elementarzellen längs der *b*-Achse.

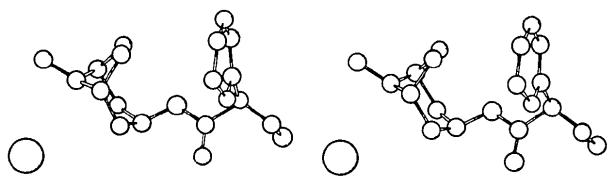


Fig. 1. Stereoskopische Ansicht von 1-Hyoscyaminhydrobromid.

Tabelle 1. Atomkoordinaten und Temperaturparameter

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i>
Br	0,3035 (4)	-0,3735 (6)	0,2933 (4)	3,5 (1)
N	0,301 (2)	0,016 (3)	0,447 (2)	2,3 (6)
O(1)	0,109 (3)	-0,048 (3)	0,643 (2)	1,6 (4)
O(2)	0,132 (2)	-0,284 (4)	0,781 (2)	2,4 (5)
O(3)	-0,080 (3)	-0,153 (3)	0,847 (3)	3,9 (7)
C(1)	0,171 (3)	0,081 (4)	0,392 (3)	2,3 (8)
C(2)	0,100 (3)	0,080 (4)	0,418 (3)	2,4 (8)
C(3)	0,155 (3)	-0,154 (3)	0,566 (3)	0,7 (5)
C(4)	0,291 (3)	-0,180 (4)	0,619 (3)	1,9 (7)
C(5)	0,363 (3)	-0,019 (5)	0,600 (4)	1,6 (7)
C(6)	0,324 (4)	0,166 (5)	0,626 (4)	3,3 (9)
C(7)	0,200 (3)	0,210 (4)	0,508 (5)	3,9 (9)
C(8)	0,363 (7)	0,096 (7)	0,374 (7)	3,0 (8)
C(9)	0,110 (3)	-0,125 (3)	0,760 (3)	0,9 (6)
C(10)	0,080 (3)	0,006 (4)	0,848 (3)	1,2 (7)
C(11)	0,044 (4)	-0,094 (4)	0,942 (4)	1,6 (7)
C(12)	0,197 (3)	0,117 (5)	0,921 (3)	1,5 (6)
C(13)	0,294 (3)	0,008 (4)	0,006 (4)	1,9 (7)
C(14)	0,410 (5)	0,092 (6)	0,062 (4)	2,0 (7)
C(15)	0,411 (3)	0,281 (7)	0,938 (4)	3,0 (8)
C(16)	0,312 (3)	0,386 (4)	0,982 (3)	2,0 (7)
C(17)	0,207 (3)	0,299 (5)	0,911 (3)	2,0 (7)

Tabelle 2. Bindungslängen

Die Standardabweichungen liegen zwischen 0,03 und 0,07 Å.

Br—N	3,33 Å	C(3)—O(1)	1,41 Å
N—C(1)	1,52	O(1)—C(9)	1,37
N—C(5)	1,54	C(9)—O(2)	1,21
N—C(8)	1,41	C(9)—C(10)	1,50
C(1)—C(2)	1,55	C(10)—C(11)	1,46
C(1)—C(7)	1,50	C(11)—O(3)	1,45
C(5)—C(6)	1,50	C(10)—C(12)	1,55
C(5)—C(4)	1,53	C(12)—C(13)	1,41
C(6)—C(7)	1,56	C(13)—C(14)	1,42
C(2)—C(3)	1,56	C(14)—C(15)	1,40
C(3)—C(4)	1,51	C(15)—C(16)	1,40
		C(16)—C(17)	1,35
		C(17)—C(12)	1,36

Tabelle 3. Winkel

Die Standardabweichungen liegen zwischen 0,3 und 3,3°.

Im Kristall beträgt der Abstand N—O(1) 3,74 Å, N—O(2) 5,29 Å, der Abstand vom Stickstoff —CH<sub>2</sub>OH-Gruppe etwa 7,71 Å, zum Phenylrest etwa 6 Å. Hydroxylgruppe und Phenylrest liegen etwa 5 Å auseinander.

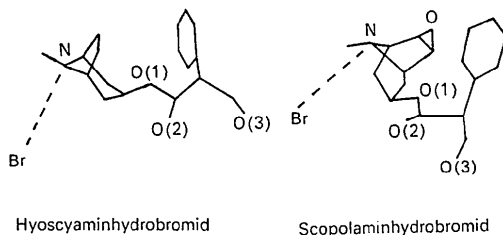
Der (N—Br) Abstand entspricht mit 3,33 Å den Abständen, die für Tropinbromid und Tropinchlorid gefunden wurden (Visser, Manassen & de Vries, 1954).

Br—N—C(1)	107°	C(2)—C(3)—O(1)	108°
Br—N—C(5)	107	C(4)—C(3)—O(1)	118
Br—N—C(8)	89	C(3)—O(1)—C(9)	117
C(1)—N—C(8)	110	O(1)—C(9)—C(10)	113
C(1)—N—C(5)	117	O(1)—C(9)—O(2)	120
C(5)—N—C(8)	121	O(2)—C(9)—C(10)	127
C(2)—C(1)—N	104	C(9)—C(10)—C(11)	109
C(2)—C(1)—C(7)	108	C(9)—C(10)—C(12)	105
C(1)—C(2)—C(3)	114	C(11)—C(10)—C(12)	112
C(2)—C(3)—C(4)	113	C(10)—C(11)—O(3)	106
C(3)—C(4)—C(5)	116	C(10)—C(12)—C(13)	112
C(4)—C(5)—C(6)	117	C(12)—C(13)—C(14)	117
C(4)—C(5)—N	103	C(13)—C(14)—C(15)	116
C(5)—C(6)—C(7)	108	C(14)—C(15)—C(16)	123
C(6)—C(5)—N	90	C(15)—C(16)—C(17)	117
C(6)—C(7)—C(1)	112	C(16)—C(17)—C(12)	122
C(7)—C(1)—N	91	C(17)—C(12)—C(13)	122
		C(10)—C(12)—C(17)	125

### Diskussion

Die absolute Struktur des (-)-Hyoscyamins wurde entsprechend der (-)-Tropasäure festgelegt, deren Konfiguration durch Überführung in (-)-Alanin aufgeklärt wurde (Fodor & Csepregy, 1961). Von Pauling & Petcher (1969) wurde die Kristallstruktur von (-)-(S)-Hyoscinhydrobromid (Scopolaminhydrobromid) aufgeklärt. Auch dieses Molekül ist ein ACh-Antagonist. Ein Vergleich der Struktur von Scopolaminhydrobromid und Hyoscyaminhydrobromid zeigt folgende Aspekte:

Der Tropinteil hat bei beiden Molekülen dieselbe Anordnung.



Die Methylgruppe befindet sich in der äquatorialen Position beim Hyoscyaminhydrobromid, in der axialen Position beim Scopolaminhydrobromid, da hier das O-Atom der Epoxygruppe dicht beim Stickstoff liegt

(Pauling & Petcher, 1969). Die Abstände vom Stickstoff zu den O-Atomen der Estergruppe und der CH<sub>2</sub>OH-Gruppe sind bei beiden Molekülen vergleichbar:

Hyoscyaminhydrobromid		Scopolaminhydrobromid	
N-O(1)	3,74 Å	N-O(1)	3,88 Å
N-O(2)	5,29	N-O(2)	5,41
N-O(3)	7,71	N-O(3)	8,04

Bei Kenntnis der Kristallstruktur des 1-Hyoscyaminhydrobromids soll versucht werden, die Wirkung dieses ACh-Antagonisten aufgrund der bisherigen Vorstellungen vom ACh-Rezeptor zu erhellen. Diese Vorstellungen basieren zunächst auf pharmakologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen an heterogenem Material (Muskelendplatten, Meerschweinchendarm *etc.*). Durch zahlreiche Untersuchungen in den vergangenen Jahren, u.a. an monozellulären Präparationen des elektrischen Organs von *Electrophorus*, konnte die von Nachmansohn aufgestellte Theorie des ACh-Rezeptor bestätigt und weiter ausgebaut werden (Zusammenfassung s. Nachmansohn, 1971). Demnach besitzt der Rezeptor Proteinatur und enthält eine anionische Gruppe, an die die quartäre Ammoniumgruppe des ACh gebunden wird. Aber auch tertiäre Ammoniumgruppen werden auf diese Weise an den Rezeptor gebunden (Bartels, 1962),

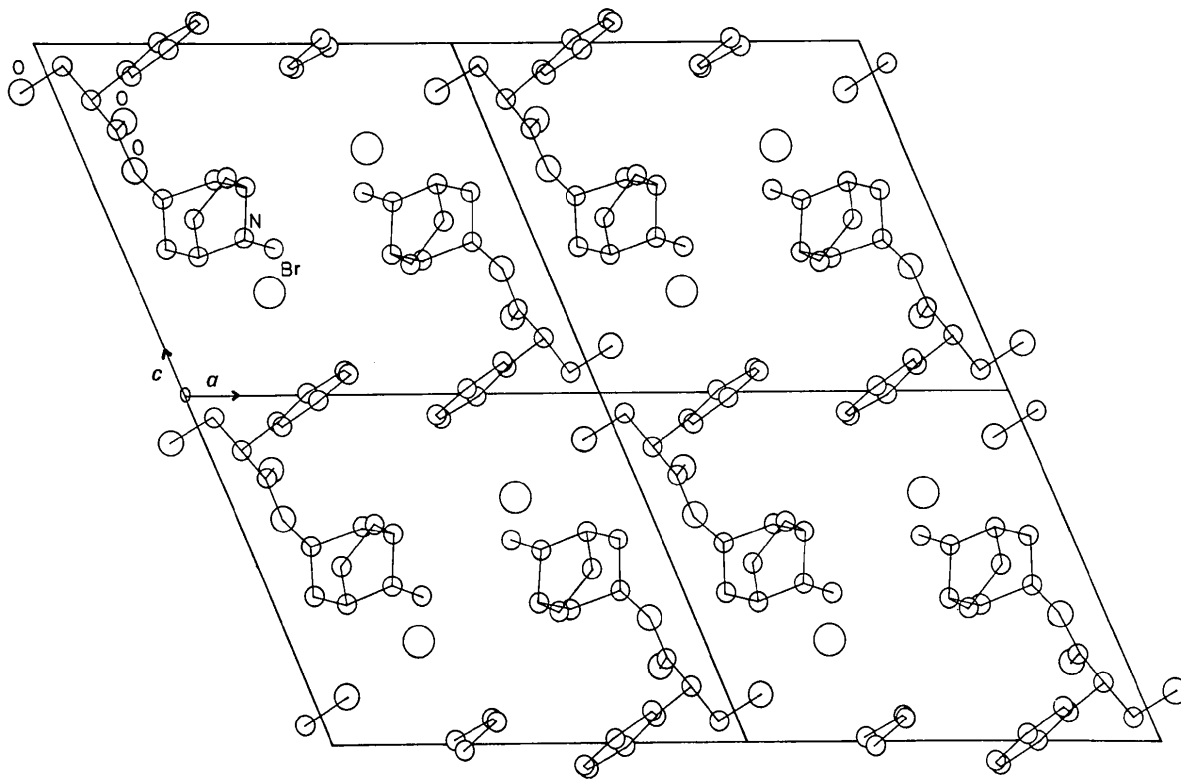


Fig. 2. Projektion von 4 Elementarzellen längs der *b*-Achse. Im Kristall treten Bereiche mit hydrophilen und hydrophoben Gruppen auf (*b*-Achse senkrecht zur Papierebene nach unten).

so dass dieser Mechanismus auch für das Hyoscyamin angenommen werden kann. Daneben besitzt der Rezeptor noch die Fähigkeit, nebensvalente Bindungen einzugehen. So wurde von Prince (1967) die inhibitorische Wirkung einer Reihe von Isomeren des 1-Methylhydroxychinolins untersucht und gefunden, dass ein steiler Anstieg der inhibitorischen Wirkung beim 1-Methyl-7-hydroxychinolin erfolgt. Parallel damit geht eine Abnahme der Dissoziationskonstanten dieser Verbindung gegenüber dem 1-Methylchinolin mit dem Rezeptor. Der (N → OH)-Abstand beim 1-Methyl-7-hydroxychinolin beträgt etwa 5 Å, das entspricht beim 1-Hyoscyamin dem Abstand der Estergruppe vom Stickstoff. Bereits Pfeiffer (1948) hat aufgrund von Molekülmodellen vermutet, dass Nebensvalenzbindungen im Abstand von 5 und 7 Å vom Stickstoff bei der Bindung von ACh, Pilocarpin und Atropin wirksam sind.

Cushny (1920) hat aufgrund von pharmakologischen Untersuchungen mit einer Reihe von Parasympathikolytika der Atropingruppe und an abgewandelten Verbindungen gezeigt, dass die hydrophile und die lipophile Gruppe am C(10)-Atom für die Wirkung erforderlich sind. Dabei kann der Phenylrest durch Pyridin und die CH<sub>2</sub>OH-Gruppe wie im Homatropin durch -OH ersetzt werden.

Die Kenntnis der Kristallstruktur des 1-Hyoscyaminhydrobromids gibt einen weiteren Einblick in die Bindungsverhältnisse zwischen dieser Substanz und dem Rezeptorprotein. Die Beziehung zwischen Rezeptor und Inhibitormolekül sieht demnach etwa folgendermassen aus: Das Molekül wird zunächst mit seinem

tertiären Stickstoff an die anionische Gruppe des Rezeptors gebunden. Durch Nebensvalenzbindungen, an denen die Sauerstoffatome (Abstand zum N 3,7–5,3 Å) der Estergruppe beteiligt sind, erfolgt eine Bindung, die der des ACh an den Rezeptor analog ist. Auf derselben Seite des Moleküls im Abstand von 7–8 Å vom Stickstoff besteht eine weitere Nebensvalenzbindung zwischen Rezeptor und Hydroxylgruppe des Hyoscyamins. In einem Abstand von etwa 5 Å von dieser Wasserstoffbrücke und ihr gegenüber tritt der Phenylrest des Hyoscyamins in Beziehung zu einem lipophilen Bereich des Rezeptorproteins. Möglicherweise handelt es sich dabei um ein Phenylalanin. Es ist anzunehmen, dass diese Bindungsverhältnisse beim atropin-sensiblen Rezeptor sowie entsprechende Verhältnisse an den anderen Rezeptoren dafür verantwortlich sind, dass die ACh-Antagonisten rezeptorspezifisch sind.

#### Literatur

- BARTELS, E. (1962). *Biochim. Biophys. Acta*, **63**, 365.  
 CUSHNY, A. R. (1920). *J. Pharmacol.* **15**, 105.  
 FODOR, G. & CSEPREGHY, G. (1961). *J. Chem. Soc.* p. 3222.  
 HAASE, J. & KUSSÄTHER, E. (1972). *Z. Naturforsch.* **27B**, 212.  
 NACHMANSOHN, D. (1971). In *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. 1. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.  
 PAULING, P. & PETCHER, T. I. (1969). *J. Chem. Soc.* p. 1001.  
 PFEIFFER, C. C. (1948). *Science*, **107**, 94.  
 PRINCE, A. K. (1967). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.* **57**, 1117.  
 VISSER, J. W., MANASSEN, J., & DE VRIES, J. L. (1954). *Acta Cryst.* **7**, 288.

*Acta Cryst.* (1972). **B28**, 2899

### Accurate Cell Dimensions for ABO<sub>4</sub> Molybdates and Tungstates

BY A. W. SLEIGHT

Central Research Department,\* Experimental Station, E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware 19898, U.S.A.

(Received 27 January 1972 and in revised form 21 April 1972)

Accurate cell dimensions for ABO<sub>4</sub> molybdates and tungstates with either the wolframite or scheelite structure are presented. The cell volume of a molybdate is always found to be smaller than that of the corresponding tungstate. Other systematic differences between these molybdates and tungstates are discussed.

#### Introduction

The wolframite and scheelite structures are common structure types for ABO<sub>4</sub> compounds. The wolframite structure may be described as made up of hexagonally close-packed oxygens with certain octahedral sites filled by A and B cations in an ordered way. The oxy-

gens are not close packed in the scheelite structure and the coordination number of the A cation is eight while the B cation is in approximate tetrahedral coordination to oxygen. The scheelite structure may be regarded as a cubic close-packed array of A<sup>2+</sup> and BO<sub>4</sub><sup>2-</sup> units which are ordered. The oxygens are three-coordinated to cations in both the scheelite and the wolframite structure. However, all are coordinated to two A cations and one B cation in the scheelite structure, whereas in the wolframite structure half are co-

\* Contribution No. 1881.