

**cis- und trans-2,9-Diphenoxy-1,3,8,10-tetraaza-2 $\lambda^5$ ,9 $\lambda^5$ -  
diphosphatricyclo[8.4.0.0<sup>3,8</sup>]tetradecan-2,9-disulfid, C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub>**

VON UDO ENGELHARDT UND BRIGITTE STROMBURG

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Freien Universität Berlin, Fabeckstrasse 34–36, D-1000 Berlin 33, Bundesrepublik Deutschland

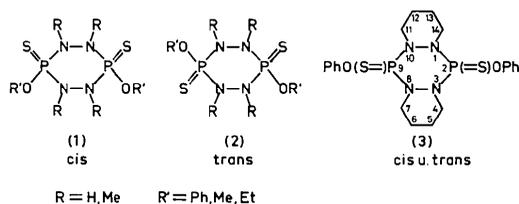
(Eingegangen am 25. Juni 1984; angenommen am 18. September 1984)

**Abstract.**  $M_r = 480.530$ . *cis* Isomer: orthorhombic, *Pccn*,  $a = 19.947$  (2),  $b = 9.317$  (1),  $c = 12.456$  (2) Å,  $V = 2314.9$  (9) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.379$  g cm<sup>-3</sup>,  $F(000) = 1008$ ,  $\mu = 35.05$  cm<sup>-1</sup>,  $R = 0.068$  for 1626 unique contributing reflections; *trans* isomer: monoclinic, *P2<sub>1</sub>/c*,  $a = 15.401$  (2),  $b = 8.584$  (1),  $c = 18.836$  (2) Å,  $\beta = 113.27$  (3)°,  $V = 2288$  (1) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.395$  g cm<sup>-3</sup>,  $F(000) = 1008$ ,  $\mu = 35.45$  cm<sup>-1</sup>,  $R = 0.064$  for 3723 unique contributing reflections; Ni-filtered Cu K $\alpha$ ,  $\lambda = 1.54179$  Å,  $T = 293$  K for both structures. Both isomers have been synthesized in our laboratory as potential antitumor agents and for structural comparison with other phosphorus hydrazine ring compounds. The central inorganic ring of the *cis* isomer has a twist conformation with interplanar angles around ring bonds of  $\pm 74.3$  (5) (PNNP),  $\mp 30.6$  (4) and  $\mp 39.4$  (4)° (NPNN). Sulfur and phenoxy groups are in equatorial positions. The central inorganic rings of both symmetry-independent molecules of the *trans* isomer have a centrosymmetric chair conformation with mean interplanar angles of  $\pm 57.1$  (4) (PNNP) and  $\pm 51.6$  (6)° (NPNN). The S atoms are in equatorial, the phenoxy groups in axial positions. In both structures of the *cis* and *trans* isomers the *ortho*-fused outer organic rings adopt chair conformations. Mean bond distances for *cis* and [*trans*] isomers: N–N 1.413 (7) [1.441 (2)], P–N 1.664 (12) [1.669 (4)], P–S 1.912 (3) [1.914 (3)], P–O 1.588 (4) [1.594 (2)] Å.

**Einleitung.** Anorganische Phosphor-Hydrazin-Heterocyclen werden seit einiger Zeit von uns strukturell untersucht. Sie zeigen insofern Besonderheiten, als hier normalerweise für gesättigte Sechsringe gefundene Sesselkonformationen offensichtlich gegenüber möglichen Twist-Konformationen weniger stark begünstigt sind, sodass aufgrund bestimmter Substituenteneffekte in vielen Fällen die Twist-Konformation zur stabileren Molekülform wird (Engelhardt & Hartl, 1976; Engelhardt & Viertel, 1982a,b; Engelhardt, Bünger & Viertel, 1984; Viertel & Engelhardt, 1984).

Bei den bisher von uns strukturell untersuchten Isomerenpaaren (1) und (2) (Konfigurations-Isomere mit *cis*- bzw. *trans*-Stellung der Substituenten S und OR') besitzt das *trans*-Isomere Sesselkonformation, das

*cis*-Isomere Twist-Konformation im Kristall und mit grosser Wahrscheinlichkeit auch in Lösung, wenn die Reste R Wasserstoff sind. Bei den N-methylierten Verbindungen mit R = Me liegen im Gegensatz hierzu beide Isomere in einer Twist-Konformation vor. Abstossungskräfte zwischen benachbarten Methylgruppen an weitgehend sp<sup>2</sup>-hybridisierten Stickstoffatomen begünstigen demnach durch einen die Interplanarwinkel um die N–N-Bindungen vergrössernden Effekt eine Twist-Konformation, da diese grössere PNNP-Interplanarwinkel zulässt als eine Sesselkonformation des gleichen Moleküls. Es schien uns deshalb von Interesse, die Strukturen der Titel-Isomeren (3) zu untersuchen, da hier durch Überbrückung der Substituenten R ein tricyclisches System vorliegt, in dem wie in Hexahydropyridazinen relative kleine RNNR-Interplanarwinkel zu erwarten sind (Spagna & Vaciago, 1978; Nelsen, Hollinsed & Calabrese, 1977; Katritzky, Baker, Camalli, Spagna & Vaciago, 1980). Die Struktur derartiger Ringverbindungen ist auch wegen ihrer Verwandtschaft zu 'cyclophosphamid-ähnlichen' Molekülen interessant, einer Verbindungs-kategorie, die in der Anti-Krebs-Therapie eine wichtige Rolle spielt und in der in neuerer Zeit ebenfalls Beispiele für stabile Twistkonformationen gesättigter Sechsringe gefunden worden sind (Bajwa, Bentrude, Pantaleo, Newton & Hargis, 1979; Bajwa, Chandrasekaran, Hatgis, Sopchik, Blatter & Bentrude, 1982).



**Experimentelles.** Ein Gemisch der Titelverbindungen entsteht bei der Umsetzung von Bis(hexahydropyridazino)thiophosphorsäure-O-phenylester mit äquimolaren Mengen an Phenoxythiophosphoryldichlorid in Gegenwart von Triethylamin und wasserfreiem Aluminiumchlorid in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel unter Rückfluss. Aus *n*-Hexan kristallisieren Gemische, die anhand ihrer unter-

schiedlichen Kristallformen – Nadeln bzw. sechseckige Plättchen – unter dem Mikroskop sortiert und anschliessend erneut aus *n*-Hexan umkristallisiert wurden; *cis*-Isomeres Smp. 436 K (korrigiert), *trans*-Isomeres Smp. 457 K (korrigiert). Raumgruppen und ungefähre Gitterkonstanten aus Drehkristall-Weissenberg- und Präzessionsaufnahmen; genaue Gitterkonstanten aus hochindizierten Achsen-Reflexen und Intensitätsmessungen auf einem DEC PDP 15/40-gesteuerten Stoe-Vierkreis-Diffraktometer ( $\theta$ - $2\theta$ -Abtastung), 2 Standardreflexe nach je 80 Messungen; *cis* [*trans*]: Bereich  $+h, +k, +l$  [ $+h, +k, \pm l$ ],  $(\sin\theta/\lambda)_{\max}$  0,587 [0,586] Å<sup>-1</sup>, 1922 [3820] kristallographisch unabhängige Reflexe vermissen, Abnahme der Standardreflex-Intensitäten während der Messung 5 [10]%, lineare Korrektur, Kristallabmessungen 0,03 × 0,062 × 1,0 [0,18 × 0,45 × 0,5] mm, Absorptionskorrektur (Programm *ABSCOR*), Beschreibung der Kristallformen durch 6 [10] Begrenzungsflächen, Transmissionsfaktoren 0,902 > *A* > 0,655 [0,577 > *A* > 0,212] (für Reflexe 400 bzw. 0,0,14 [791 bzw. 100]), 703 [241] Reflexe mit  $I < 2\sigma(I)$  'unbeobachtet', bei der Verfeinerung nur berücksichtigt, wenn  $|F_c| > |F_o|$ . Beide Strukturen wurden mit direkten Methoden gelöst (Programm *MULTAN*, Germain, Main & Woolfson, 1971). H-Atomlagen wurden geometrisch ermittelt und anschliessend mit verfeinert, Verfeinerung auf der Basis der *F*-Werte. Für das *cis* [*trans*]-Isomere führte die abschliessende Verfeinerung aller Parameter mit anisotropen Temperaturfaktoren (H-Atome isotrop) mit  $w = K/(A + DF_o + EF_o^2)$ ,  $K = 27,0$  [50,0] für 'beobachtete' und  $K = 22,0$  [50,0] für 'unbeobachtete' Reflexe,  $A = 86,2$  [52,2],  $D = -3,95$  [-2,19],  $E = 0,0658$  [0,547], mitverfeinerter Extinktionsfaktor  $g = 5$  (2) × 10<sup>-3</sup> [6,8 (5) × 10<sup>-3</sup>] (Larson, 1967), zu den endgültigen *R*-Werten:  $R = 0,068$  [0,064],  $wR = 0,075$  [0,088]. Atomformfaktoren für die neutralen Atome (Cromer & Mann, 1968), für H (Stewart, Davidson & Simpson, 1965),  $f'$  für P und S aus *International Tables for X-ray Crystallography* (1962); maximale  $\Delta/\sigma$  im letzten Verfeinerungszyklus kleiner als 0,05 [0,14]; Restelektronendichte-Maxima in einer abschliessenden Differenz-Fourier-Synthese kleiner als 0,55 [0,85] e Å<sup>-3</sup>; Programmsystem *XRAY76* (Stewart, Machin, Dickinson, Ammon, Heck & Flack, 1976).

**Diskussion.** Tabelle 1 enthält die Lageparameter der Atome (ohne H-Atome). Wichtige Bindungsabstände und -winkel sind in Tabelle 2 zusammengefasst.\* Beim

\* Eine Tabelle der relativen Atomkoordinaten und isotropen Temperaturfaktoren der H-Atome, eine Tabelle der Bindungsabstände und -winkel unter Beteiligung von C- und H-Atomen, der Koeffizienten der anisotropen Temperaturfaktoren sowie der beobachteten und berechneten Strukturformfaktoren sind hinterlegt bei der British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 39740: 38 pp.). Kopien sind erhältlich durch: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, England.

Tabelle 1. *Relative Atomkoordinaten und Mittelwerte der thermischen Parameter* ( $U_{\text{äq}}$  nach Hamilton, 1959) *mit Standardabweichungen* (Koordinaten × 10<sup>4</sup>, thermische Parameter Å<sup>2</sup> × 10<sup>3</sup>)

	x	y	z	$U_{\text{äq}}$
<i>cis</i> -Isomeres				
P(1)	7897 (1)	4075 (2)	4600 (1)	45 (1)
S(1)	8105 (1)	5424 (2)	5707 (2)	65 (1)
O(1)	8139 (2)	4570 (4)	3443 (3)	50 (2)
N(1)	6819 (2)	2555 (5)	4856 (4)	47 (3)
N(2)	7112 (2)	3657 (5)	4234 (4)	48 (3)
C(1)	8727 (3)	5361 (6)	3231 (5)	43 (3)
C(2)	9332 (3)	4963 (7)	3661 (6)	54 (4)
C(3)	9896 (3)	5740 (7)	3381 (6)	58 (4)
C(4)	9856 (3)	6855 (7)	2701 (6)	59 (4)
C(5)	9246 (3)	7237 (7)	2268 (6)	62 (4)
C(6)	8669 (3)	6477 (7)	2537 (6)	53 (4)
C(7)	6623 (3)	4711 (8)	3813 (6)	56 (4)
C(8)	6172 (4)	5267 (9)	4681 (7)	68 (5)
C(9)	5879 (3)	4063 (8)	5349 (7)	63 (4)
C(10)	6422 (3)	3064 (8)	5763 (6)	54 (4)
<i>trans</i> -Isomere				
P(1)	335 (1)	3214 (1)	49 (1)	48 (1)
S(1)	978 (1)	1588 (1)	-239 (1)	64 (1)
O(1)	-171 (1)	2767 (3)	616 (1)	51 (1)
N(1)	1026 (2)	4699 (3)	510 (1)	47 (1)
N(2)	542 (2)	5974 (4)	695 (1)	50 (1)
C(1)	319 (2)	2452 (4)	1406 (1)	47 (1)
C(2)	157 (3)	3448 (6)	1916 (2)	68 (2)
C(3)	602 (3)	3119 (6)	1698 (2)	74 (3)
C(4)	1192 (3)	1878 (6)	2954 (2)	72 (3)
C(5)	1339 (3)	900 (6)	2441 (2)	77 (3)
C(6)	897 (3)	1172 (5)	1643 (2)	67 (2)
C(7)	1177 (2)	6826 (5)	1384 (2)	59 (2)
C(8)	2059 (3)	7356 (6)	1296 (2)	77 (2)
C(9)	2541 (3)	6007 (7)	1086 (3)	79 (3)
C(10)	1868 (2)	5170 (5)	373 (2)	60 (2)
P(2)	4283 (1)	1244 (1)	116 (1)	50 (1)
S(2)	3711 (1)	3267 (1)	-93 (1)	68 (1)
O(2)	3960 (2)	87 (3)	627 (1)	56 (1)
N(3)	5455 (2)	1304 (3)	569 (1)	51 (1)
N(4)	5918 (2)	-187 (4)	680 (1)	52 (1)
C(11)	4050 (2)	381 (4)	1390 (2)	54 (2)
C(12)	3425 (3)	1328 (5)	1526 (2)	64 (2)
C(13)	3498 (3)	1493 (6)	2278 (3)	81 (3)
C(14)	4177 (4)	688 (7)	2870 (2)	88 (3)
C(15)	4790 (4)	-261 (8)	2717 (2)	95 (3)
C(16)	4737 (3)	-412 (7)	1980 (2)	81 (3)
C(17)	6848 (3)	-146 (6)	1343 (2)	68 (2)
C(18)	7468 (3)	1123 (6)	1245 (2)	77 (3)
C(19)	6960 (3)	2696 (7)	1125 (2)	76 (2)
C(20)	6006 (2)	2620 (5)	450 (2)	60 (2)

*cis*-Isomeren (Fig. 1) bildet eine Molekülhälfte die asymmetrische Einheit. Die andere Molekülhälfte wird durch die zweizählige Achse der Raumgruppe erzeugt. Der Zentrosymmetrie der Raumgruppe entsprechend enthält die Elementarzelle neben dem abgebildeten Molekül auch dessen Enantiomeres. Der zentrale 'anorganische' Phosphor-Hydrazin-Ring besitzt eine nur wenig verzerrte Twist-Konformation mit zweizähliger Symmetrie. Die Interplanarwinkel um die Bindungen im Ring (Tabelle 3) sind vergleichsweise gross und entsprechen ungefähr den Werten, wie sie für die *N*-tetramethylierten Ringverbindungen gefunden wurden (Engelhardt & Viertel, 1982*a,b*), während die nicht *N*-methylierten Verbindungen in den Twist-Konformationen der *cis*-Isomeren maximal PNNP-Interplanarwinkel von nur 63,5 (3)° erreichen (Viertel & Engelhardt, 1984; Engelhardt & Hartl, 1976). Schwefel und Phenoxy-Gruppen als Substituenten am

Phosphor nehmen auch in der hier untersuchten Verbindung isoclinale Positionen ein. Die *ortho*-verknüpften 'organischen' Sechsringe bilden Sesselkonformationen aus, wie sie bisher auch stets bei Hexahydropyridazinen und für das nicht cyclische Ausgangsdihydrazid, den Bis(1-hexahydropyridazino)-thiophosphorsäure-*O*-phenylester, gefunden wurden (Engelhardt & Stromburg, 1984, und die dort zitierte Literatur). Die Werte der Interplanarwinkel um die Bindungen in diesen Ringen (Tabelle 3) zeigen, dass es sich um fast unverzerrte cyclohexan-analoge Sechsringe handelt.

Die beiden symmetrieunabhängigen Moleküle in der Struktur des *trans*-Isomeren (Fig. 2) sind zentrosymmetrisch (zwei Molekülhälften bilden die asymmetrische Einheit der Elementarzelle). Der zentrale

Tabelle 2. Relevante Bindungsabstände (Å) und -winkel (°)

<i>cis</i> -Isomeres (Twist)		<i>trans</i> -Isomere (Sessel)		
P(1)–S(1)	1,912 (2)	1,911 (1)	P(2)–S(2)	1,916 (1)
P(1)–O(1)	1,588 (4)	1,596 (2)	P(2)–O(2)	1,592 (3)
P(1)–N(1 <sup>h</sup> )	1,652 (5)	1,668 (3)	P(2)–N(3)	1,665 (3)
P(1)–N(2)	1,676 (4)	1,667 (2)	P(2)–N(4 <sup>h</sup> )	1,675 (3)
O(1)–C(1)	1,410 (7)	1,403 (3)	O(2)–C(11)	1,412 (4)
N(1)–N(2)	1,413 (7)	1,443 (4)	N(3)–N(4)	1,439 (4)
S(1)–P(1)–O(1)	113,4 (8)	117,3 (1)	S(2)–P(2)–O(2)	117,5 (1)
S(1)–P(1)–N(1 <sup>h</sup> )	113,0 (2)	114,2 (1)	S(2)–P(2)–N(3)	113,3 (1)
S(1)–P(1)–N(2)	123,4 (2)	113,9 (1)	S(2)–P(2)–N(4 <sup>h</sup> )	113,5 (1)
N(1 <sup>h</sup> )–P(1)–N(2)	99,2 (2)	104,9 (1)	N(3)–P(2)–N(4 <sup>h</sup> )	104,8 (1)
N(1 <sup>h</sup> )–P(1)–O(1)	109,8 (2)	102,5 (1)	N(3)–P(2)–O(2)	104,1 (1)
N(2)–P(1)–O(1)	96,0 (2)	102,5 (1)	N(4 <sup>h</sup> )–P(2)–O(2)	102,2 (2)
P(1)–O(1)–C(1)	125,0 (4)	123,7 (2)	P(2)–O(2)–C(11)	125,1 (2)
O(1)–C(1)–C(2)	121,2 (5)	116,7 (3)	O(2)–C(11)–C(12)	120,4 (3)
O(1)–C(1)–C(6)	116,7 (5)	120,5 (3)	O(2)–C(11)–C(16)	118,0 (4)
P(1)–N(2)–N(1)	114,0 (4)	115,9 (2)	P(2)–N(3)–N(4)	115,0 (2)
P(1)–N(2)–C(7)	123,9 (4)	124,6 (3)	P(2)–N(3)–C(20)	121,0 (2)
N(1)–N(2)–C(7)	113,8 (4)	111,3 (2)	N(4)–N(3)–C(20)	114,8 (3)
um N(2)	351,7 (7)	351,8 (4)	um N(3)	350,8 (4)
P(1 <sup>h</sup> )–N(1)–N(2)	114,8 (4)	114,9 (2)	P(2 <sup>h</sup> )–N(4)–N(3)	116,5 (2)
P(1 <sup>h</sup> )–N(1)–C(10)	129,4 (4)	122,9 (2)	P(2 <sup>h</sup> )–N(4)–C(17)	122,9 (3)
N(2)–N(1)–C(10)	114,4 (5)	114,1 (3)	N(3)–N(4)–C(17)	111,1 (3)
um N(1)	358,6 (8)	351,9 (4)	um N(4)	350,5 (5)
Hexahydropyridazin-Ringe				
<i>cis</i> -Isomeres	max.	min.	mittel	
C–C	1,52 (1)	1,50 (1)	1,510 (8)	
C–N	1,479 (9)	1,458 (9)	1,47 (1)	
<i>trans</i> -Isomere				
C–C	1,532 (7)	1,504 (6)	1,514 (9)	
C–N	1,482 (5)	1,473 (4)	1,478 (4)	
Phenylringe				
C–C	1,391 (9)	1,343 (10)	1,37 (2)	
C–C–C	121,2 (5)	118,3 (6)	120 (1)	

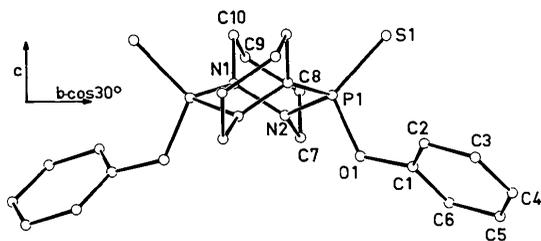


Fig. 1. Molekülgestalt und Numerierungsschema des *cis*-Isomeren.

Phosphor-Hydrazin-Ring und die *ortho*-verknüpften Hexahydropyridazin-Ringe besitzen Sesselkonformation. Letztere sind mit dem zentralen Ring angenähert '*cis*-verknüpft' (*ae*-Stellung der N–C-Bindungen). Die Schwefelatome als Substituenten am Phosphor nehmen äquatoriale, die Phenoxy-Gruppen axiale Positionen ein. Die sterischen Wechselwirkungen

Tabelle 3. Interplanarwinkel um die Bindungen in den Ringen (°) [(i) durch die zweizählige Achse, (ii) durch das Symmetriezentrum erzeugte Atome]

Phosphor-Hydrazin-Ringe		
<i>cis</i> -Isomere; Twist-Konformation		
P(1)–N(2)–N(1)–P(1 <sup>h</sup> )	∓74,3 (5)	
N(2)–N(1)–P(1 <sup>h</sup> )–N(2 <sup>i</sup> )	±30,6 (4)	
N(1)–P(1 <sup>h</sup> )–N(2)–N(1 <sup>i</sup> )	±39,4 (4)	
<i>trans</i> -Isomere; Sessel-Konformationen		
P(1)–N(1)–N(2)–P(1 <sup>h</sup> )	∓57,3 (3)	} Mittelwert: 53,4 (2,6)
N(1)–N(2)–P(1 <sup>h</sup> )–N(1 <sup>h</sup> )	±52,2 (3)	
N(2)–P(1 <sup>h</sup> )–N(1 <sup>h</sup> )–N(2 <sup>h</sup> )	∓51,6 (3)	
P(2)–N(3)–N(4)–P(2 <sup>h</sup> )	±56,8 (3)	} Mittelwert: 53,4 (2,6)
N(3)–N(4)–P(2 <sup>h</sup> )–N(3 <sup>h</sup> )	∓51,7 (3)	
N(4)–P(2 <sup>h</sup> )–N(3 <sup>h</sup> )–N(4 <sup>h</sup> )	±50,8 (3)	
Hexahydropyridazin-Ringe		
<i>cis</i> -Isomeres		
C(10)–N(1)–N(2)–C(7)	–56,0 (7)	<i>trans</i> -Isomeres
N(1)–N(2)–C(7)–C(8)	+50,5 (7)	–57,7 (3)
N(2)–C(7)–C(8)–C(9)	–48,8 (8)	+54,2 (4)
C(7)–C(8)–C(9)–C(10)	+52,1 (9)	–53,4 (4)
C(8)–C(9)–C(10)–N(1)	–54,5 (8)	+54,5 (5)
C(9)–C(10)–N(1)–N(2)	+56,9 (7)	–55,0 (4)
Mittelwerte:	53,1 (2,9)	+57,7 (3)
		55,4 (1,7)
<i>trans</i> -Isomeres		
C(20)–N(3)–N(4)–C(17)	+56,9 (4)	
N(3)–N(4)–C(17)–C(18)	–55,7 (5)	
N(4)–C(17)–C(18)–C(19)	+55,4 (5)	
C(17)–C(18)–C(19)–C(20)	–55,1 (5)	
C(18)–C(19)–C(20)–N(3)	+53,7 (5)	
C(19)–C(20)–N(3)–N(4)	–55,8 (4)	
Mittelwert:		55,4 (1,0)
Mittelwert beider <i>trans</i> -Isomere:		55,4 (1,4)

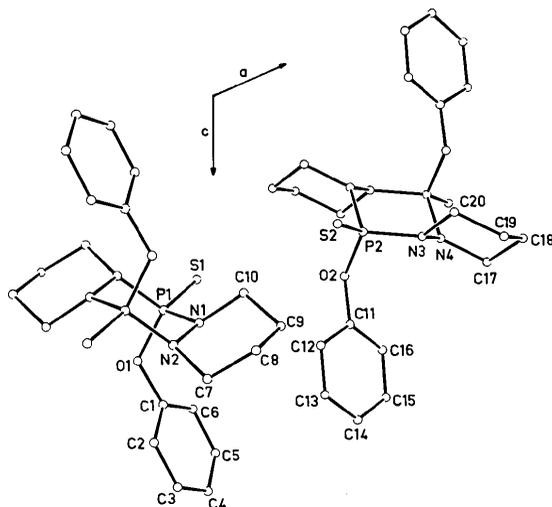


Fig. 2. Gestalt der Moleküle und Numerierungsschema des *trans*-Isomeren. Die Schwerpunkte der Moleküle liegen in 0,½,0 und ½,0,0.

zwischen den Substituenten des Phosphor-Hydrazin-Rings werden offensichtlich dadurch verringert, dass sich die quasi axialen N—C-Bindungen in Nachbarschaft der äquatorialen P=S-Bindungen befinden. Die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen C(10) und O(1) bzw. C(20) und O(2) werden durch die relativ grossen Bindungswinkel um die N-Atome vermindert. Die Mittelwerte der Interplanarwinkel um die Bindungen in den Phosphor-Hydrazin-Ringen und den Hexahydropyridazin-Ringen (Tabelle 3) entsprechen den Erwartungen für Sesselkonformationen gesättigter Sechsringe. Die Verhältnisse bezüglich der Konformationen liegen bei den tricyclischen Titelverbindungen also ähnlich wie bei den an den Stickstoffatomen unsubstituierten Phosphor-Hydrazin-Ringen: *cis*-Isomeres in der Twist-Konformation, *trans*-Isomeres in der Sesselkonformation; und nicht wie bei den *N*-tetramethylierten Isomeren, wo beide eine Twist-Konformation besitzen. Einer der Hauptgründe hierfür dürfte sein, dass die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen C(10)···O(1<sup>ii</sup>) bzw. C(20)···O(2<sup>ii</sup>) (Fig. 2) durch die Einbindung der N—CH<sub>2</sub>-Gruppen in die Hexahydropyridazin-Ringe mit ihren kleineren CNNC-Interplanarwinkeln kleiner gehalten werden können, als dies im Fall der freien, nicht überbrückten N—CH<sub>3</sub>-Gruppen möglich ist. Der mittlere C—C-Kontaktabstand der Methylgruppen beträgt dort in den Twist-Konformationen 3,19 Å [van der Waals Abstand nach Bondi (1964) 3,40 Å]. Die entsprechenden Kontaktabstände in den Hexahydropyridazin-Ringen des *trans*-Isomeren sind deutlich kleiner: C(7)···C(10) 2,895 (6) bzw. C(17)···C(20) 2,902 (6) Å. Der Wert in der Twist-Konformation des *cis*-Isomeren ist vergleichbar: C(7)···C(10) 2,90 (1) Å. In den *N*-tetramethylierten Verbindungen führen die sterischen Wechselwirkungen der vicinalen Methyl-Gruppen also zu einer Begünstigung der Twistkonformationen mit ihren grösseren Interplanarwinkeln um die N—N-Bindungen (Engelhardt & Viertel, 1982a,b).

Bei einem Vergleich von Bindungsabständen und -winkeln des *cis*-Isomeren der Titelverbindungen mit denen der *trans*-konfigurierten Moleküle fallen die kürzeren N—N-Bindungsabstände, die im Mittel etwas verkürzten P—N-Bindungen und die im Mittel geringfügig kleineren PNN-Bindungswinkel im *cis*-Isomeren auf. Bemerkenswerterweise ist trotzdem der P···P<sup>i</sup>-Kontaktabstand über den Ring hinweg beim *cis*-Isomeren mit 3,334 (2) Å grösser als bei den *trans*-konfigurierten Molekülen mit 3,217 (1) bzw. 3,225 (1) Å. Bei unveränderten Bindungsabständen im Ring und unveränderten PNN-Winkeln hängt dieser Kontaktabstand  $R_{PP}$  vom P—N—N—P-Interplanarwinkel  $\tau$  in eindeutiger Weise ab und lässt sich nach einer Gleichung vom Typ:  $R_{PP} = (A - B \cos \tau)^{1/2}$  berechnen.  $A$  und  $B$  sind Konstanten, die aus den Bindungsabständen  $r_{PN}$ ,  $r_{NN}$  und  $r_{P'N}$  sowie den Bindungswinkeln PNN und P'NN bestimmbar sind:

$$A = r_{NN}^2 + r_{PN}^2 + r_{P'N}^2 - 2r_{NN}[r_{PN}\cos(\text{PNN}) + r_{P'N}\cos(\text{P'NN})] + 2r_{PN}r_{P'N}\cos(\text{PNN})\cos(\text{P'NN});$$

$$B = 2r_{PN}r_{P'N}\sin(\text{PNN})\sin(\text{P'NN}).$$

Mit den Bindungsabständen und -winkeln des *cis*-Isomeren würde sich für eine hypothetische Sesselkonformation mit einem P—N—N—P'-Interplanarwinkel von 56,8° z.B. ein P···P'-Kontaktabstand von nur 3,138 Å errechnen [Summe der van der Waals-Radien 3,6 bzw. 3,8 Å (Bondi, 1964; bzw. Pauling, 1968)]. Die Aufweitung von Bindungsabständen und -winkeln in den Molekülen des *trans*-Isomeren scheint demnach in starkem Masse durch die Abstossungskräfte zwischen den im Ring gegenüber liegenden Phosphor-Atomen bedingt. Eben diese Kräfte destabilisieren auch eine Sesselkonformation stärker als eine Twist-Konformation mit ihren grösseren P—N—N—P'-Interplanarwinkeln. Relativ kleine zusätzliche Effekte wie z.B. die Vermeidung axialer Schwefelatome können also die Twist-Konformation zur stabileren machen.

N—N-Bindungsabstände werden natürlich auch durch den Hybridisierungszustand der beteiligten N-Atome beeinflusst. Beteiligung von  $sp^2$ -hybridisierten N-Atomen führt zu Bindungsverkürzungen. So wird es

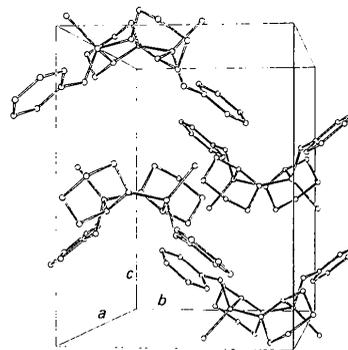


Fig. 3. Packung in der Elementarzelle des *cis*-Isomeren.

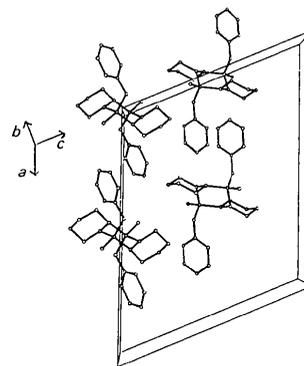


Fig. 4. Packung in der Elementarzelle des *trans*-Isomeren.

verständlich, dass in Hexahydropyridazinen, die an den benachbarten  $sp^3$ -hybridisierten N-Atomen nur H oder organische einfach gebundene Reste tragen, deutlich grössere N—N-Bindungsabstände von 1,450 (3) bis 1,486 (4) Å gefunden wurden (Katritzky, Baker, Camalli, Spagna & Vacigo, 1980, und die dort zitierte Literatur). Die N—N-Abstände in der kürzlich von uns bestimmten Struktur des Bis(hexahydropyridazino)-thiophosphorsäure-*O*-phenylesters von im Mittel 1,437 (4) Å (Engelhardt & Stromburg, 1984) fügen sich gut in dieses Bild, da hier nur jeweils eines der benachbarten Stickstoff-Atome durch Bindungswechselwirkung zum Phosphor  $sp^2$ -hybridisiert, das andere aber  $sp^3$ -hybridisiert ist.

Die Packungen der Moleküle in den Elementarzellen von *cis*- und *trans*-Isomerem (Fig. 3 und 4) weisen keine bemerkenswerten Besonderheiten auf. Besonders kurze intermolekulare Kontaktabstände treten in beiden Strukturen nicht auf.

Wir danken den Kollegen des Instituts für Kristallographie der Freien Universität Berlin für ihre Unterstützung bei den Messungen und für die Bereitstellung von Rechenprogrammen. Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

#### Literatur

BAJWA, G. S., BENTRUDE, W. G., PANTALEO, N. S., NEWTON, M. G. & HARGIS, J. H. (1979). *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1602–1604.

- BAJWA, G. S., CHANDRASEKARAN, S., HARGIS, J. H., SOPCHIK, A. E., BLATTER, D. & BENTRUDE, W. G. (1982). *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 6385–6392.
- BONDI, A. (1964). *J. Phys. Chem.* **68**, 441–451.
- CROMER, D. T. & MANN, J. B. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 321–324.
- ENGELHARDT, U., BÜNGER, T. & VIERTTEL, H. (1984). *J. Cryst. Spectrosc. Res.* **14**, 603–615.
- ENGELHARDT, U. & HARTL, H. (1976). *Acta Cryst.* **B32**, 1133–1138.
- ENGELHARDT, U. & STROMBURG, B. (1984). *Acta Cryst.* **C40**, 441–445.
- ENGELHARDT, U. & VIERTTEL, H. (1982a). *Acta Cryst.* **B38**, 1972–1975.
- ENGELHARDT, U. & VIERTTEL, H. (1982b). *Acta Cryst.* **B38**, 3049–3052.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
- HAMILTON, W. C. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 609–610.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Bd. III, S. 213. Birmingham: Kynoch Press.
- KATRITZKY, A. R., BAKER, J., CAMALLI, M., SPAGNA, R. & VACIAGO, A. (1980). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, S. 1733–1738.
- LARSON, A. C. (1967). *Acta Cryst.* **23**, 664–669.
- NELSEN, S. F., HOLLINSE, W. C. & CALABRESE, J. C. (1977). *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4461–4467.
- PAULING, L. (1968). *Die Natur der Chemischen Bindung*. Weinheim: Verlag Chemie.
- SPAGNA, R. & VACIAGO, A. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 993–995.
- STEWART, J. M., MACHIN, P. A., DICKINSON, C. W., AMMON, H. L., HECK, H. & FLACK, H. (1976). *XRAY System – Version März 1976*. Tech. Ber. TR-446 Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.
- VIERTTEL, H. & ENGELHARDT, U. (1984). *Acta Cryst.* **C40**, 125–127.

*Acta Cryst.* (1985). **C41**, 126–130

## Structure and Molecular Conformation of *tert*-Butoxycarbonyl-L-prolyl-D-prolyl-L-prolyl-D-proline, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, a Tetraproline Derivative with Alternating Configurations

BY M. COLAPIETRO, P. DE SANTIS, F. NOCILLI, A. PALLESCHI AND R. SPAGNA

Laboratorio di Strutturistica Chimica 'G. Giacomello' del CNR, Area della Ricerca CP 10, 00016 Monterotondo Stazione, Roma and Dipartimento di Chimica, Università di Roma, 'La Sapienza', 00185 Roma, Italy

(Received 29 November 1983; accepted 18 June 1984)

**Abstract.** Boc-(LPro-DPro)<sub>2</sub>OH,  $M_r = 506.6$ , monoclinic,  $P2_1$ ,  $a = 14.123$  (5),  $b = 9.048$  (2),  $c = 11.900$  (3) Å,  $\beta = 119.58$  (2)°,  $Z = 2$ ,  $V = 1322.4$  (7) Å<sup>3</sup>,  $D_x = 1.27$ ,  $D_m = 1.27$  Mg m<sup>-3</sup>,  $\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.71069$  Å,  $\mu(\text{Mo } K\alpha) = 0.1004$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 544$ , room temperature, final  $R = 0.054$  for 2513 observed reflections. The molecular structure is characterized by two conformationally quasi-equivalent dipeptide halves with an overall left-handed screw trend. This structure is practically identical to that predicted by minimization of the conformational energy in terms

of the torsional angles, and closely related to the active conformation of the homologous polymer, behaving as a channel conductor across membranes.

**Introduction.** Some naturally occurring peptide and depsipeptide antibiotics are known to induce permeo-selective ionic exchange across biological and synthetic membranes. Typical examples are gramicidin A, a pentadecapeptide which makes channels across biological membranes, behaving as a true ion conductor, and valinomycin, a cyclic dodecadepsipeptide which is