

Kristall- und Molekülstruktur von 4-Amino-1-methyl-2-(methylthio)pyrimidinium-chlorid – Ein Modell für S-alkyliertes 2-Thiocytidin

Jiban Kanti Dattagupta^{*)}, Manfred Kröger* und Wolfram Saenger

Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie,
Hermann-Rein-Str. 3, D-3400 Göttingen

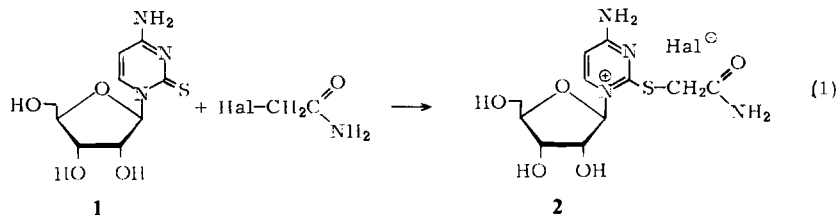
Eingegangen am 26. März 1976

4-Amino-1-methyl-2-(methylthio)pyrimidinium-chlorid (**3**) kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$ mit zwei Molekülen in der asymmetrischen Einheit. Die Lösung der Struktur durch direkte Methoden führte nach Verfeinerung zu einem R -Faktor von 0,054. Die Moleküle sind planar mit den S -Methyl-Gruppen in cis -Stellung zur C(2)–N(3)-Bindung. Bindungsabstände und -winkel der beiden Moleküle sind innerhalb der Standardabweichungen gleich und deuten auf weitgehend aromatische Konstitutionen. Im Kristallgitter bildet eines der beiden Chlorid-Ionen in der asymmetrischen Einheit drei, das andere dagegen nur eine Wasserstoffbrückenbindung aus.

Crystal and Molecular Structure of 4-Amino-1-methyl-2-(methylthio)pyrimidinium Chloride – A Model for S-Alkylated 2-Thiocytidine

Crystals of 4-amino-1-methyl-2-(methylthio)pyrimidinium chloride (**3**) are triclinic, space group $P\bar{1}$, with two molecules in the asymmetric unit. The structure was solved by direct methods and refined to $R = 0.054$. The molecules are planar with the S -methyl group in a cis -relationship with the C(2)–N(3)-bond. Bond lengths and angles for the two molecules are equal within standard error limits, and indicate largely aromatic structures. In the crystal matrix, one of the two chloride ions in the asymmetric unit forms three hydrogen-bonds, the other only one.

Das Produkt der Alkylierungsreaktion von 2-Thiocytidin (**1**) mit Methyljodid¹⁾ oder mit Halogenacetamid²⁾ besitzt eine kationische Konstitution **2**. Daraus resultieren für das 4-Amino-2-carbamoylmethylthio-1-(β -D-ribofuranosyl)pyrimidinium-halogenid (**2**) Eigenschaften, die für Pyrimidin-Nucleoside ungewöhnlich sind, wie eine leichte Hydrolysierbarkeit am glycosidischen Zentrum und Elektrophilie an C-2.



^{*)} Neue Anschrift: Saha Institute of Nuclear Physics, 92 A. P. C. Road, Calcutta-9, India.

¹⁾ T. Ueda und H. Ohtsuka, Chem. Pharm. Bull. 21, 1530 und 1451 (1973).

²⁾ M. Kröger, M. Sprinzl und F. Cramer, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1395.

Die leichte Hydrolysierbarkeit von **2** ähnelt der des 7-Methylguanosins³⁾. Die Hydrolyse derartiger kationischer Nucleoside kann in wäßrigem Medium nicht unterdrückt werden, und ihre Geschwindigkeit steigt mit dem pH-Wert⁴⁾.

Vergleicht man die UV-Spektren von protoniertem 2-Thiocytidin (**1**) und *S*-alkyliertem 2-Thiocytidin **2**, so beobachtet man genauso wie bei den 1-Methyl-Derivaten deutliche Unterschiede in der Lage der Absorptionsmaxima (vgl. Abb. 1). Man kann das erklären, wenn man annimmt, daß die Protonierung an N-3, die Alkylierung aber an der Thio-ketogruppe erfolgt.

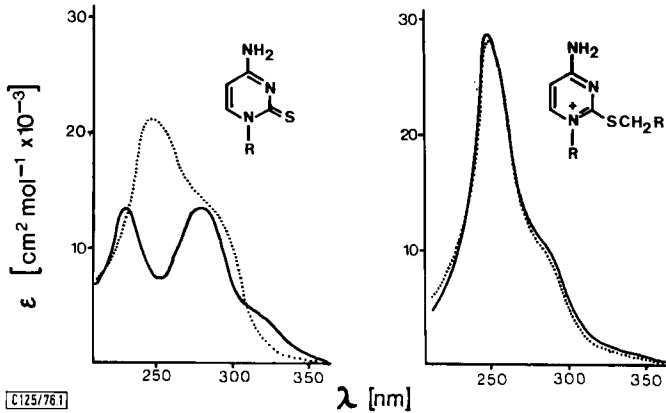


Abb. 1. Vergleich der UV-Spektren der 1-substituierten 2-Thiocytosine mit R = Ribose in Wasser (.....) und in 0.1 N HCl (——). Die Protonierung des Ringsystems führt zu einem UV-Spektrum, das weder in Größe noch in Lage des Absorptionsmaximums dem des *S*-alkylierten 2-Thiocytidins, (.....) in Wasser und in 0.1 N HCl (——), entspricht

Alkylierungsprodukte der Konstitution **2** liegen als Kationen vor. Sie zersetzen sich in stark saurem Medium (pH < 1) genauso wie im alkalischen Medium (pH > 9) zum Cytosin-Derivat^{1,5)}. Die im Schema (2) angegebene doppeltprotonierte Form AH^+ und die deprotonierte Form A^- werden demgemäß UV-spektroskopisch nicht beobachtet (vgl. Abb. 1)^{1,2,6)}.

Die Konstitution des Kations **2** läßt sich mit Hilfe der Tautomeren **A** und **B** beschreiben, wobei **A** durch die mesomeren Grenzformeln **A**₁ bis **A**₄ wiedergegeben wird. An Hand des 4-Amino-1-methyl-2-(methylthio)pyrimidinium-chlorids (**3**) führten wir eine Röntgenstrukturanalyse aus, um festzustellen, welches Tautomere vorliegt. Gleichzeitig sollten durch Vergleich mit den verwandten Verbindungen **1** und **4** Aussagen darüber gemacht werden, welche mesomere Form **A**₁ bis **A**₄ den größeren Anteil im Tautomeren **A** hat, um daraus die chemischen Eigenschaften der *S*-alkylierten 2-Thiocytidine besser zu verstehen^{4,7)}.

³⁾ P. D. Lawley und P. Brookes, *Biochem. J.* **89**, 127 (1963).

⁴⁾ M. Kröger und F. Cramer, *Chem. Ber.* **110**, 361 (1977), nachzusehend.

⁵⁾ G. H. Hitchings, G. B. Elion, E. V. A. Falco und P. B. Russell, *J. Biol. Chem.* **177**, 357 (1949).

⁶⁾ Für das cyclische 2,2'-Anhydro-arabino-thiocytidin wird ein UV-Spektrum in 0.1 M NaOCH₃ erhalten, vermutlich wegen der allgemein höheren Stabilität der cyclischen Anhydro-nucleoside: A. F. Russell, M. Prystasz, E. K. Hamamura, J. P. Verheyden und J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **39**, 2182 (1974).

⁷⁾ T. Brennan und M. Sundaralingam, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **52**, 1348 (1973).

die starken Einfluß sekundärer Extinktion zeigten, aus dem Datensatz entfernt. Der endgültige Diskrepanzindex ohne diese 6 Reflexe ist $R = 0.054$, die entsprechenden Atomparameter sind in Tab. 1 angeführt.

Tab. 1. Atomparameter der Moleküle I und II. Lageparameter in Bruchteilen der kristallographischen Achsen, Temperaturparameter in der Form $T = \exp [-(\beta_{11}h^2 + \beta_{22}k^2 + \beta_{33}l^2 + 2\beta_{12}hk + 2\beta_{13}hl + 2\beta_{23}kl)]$

Atom	X	Y	Z	B (11)	B (22)	B (33)	B (12)	B (13)	B (23)
				:: 10 000.	:: 10 000.	:: 10 000.	:: 10 000.	:: 10 000.	:: 10 000.
C1	.6073 (1)	.8657 (1)	.3494 (1)	150 (1)	162 (2)	167 (2)	96 (1)	-98 (1)	-110 (2)
S(2)	.7308 (1)	.5432 (1)	-.0679 (1)	104 (1)	121 (1)	146 (2)	68 (1)	-69 (1)	-71 (1)
N(1)	.5613 (3)	.6541 (3)	.0965 (4)	97 (4)	111 (5)	141 (6)	44 (3)	-67 (4)	-71 (4)
C(1)	.5610 (5)	.5554 (5)	.2504 (5)	167 (6)	160 (7)	148 (8)	84 (5)	-98 (6)	-83 (6)
N(2)	.6329 (3)	.6596 (4)	-.0586 (4)	77 (4)	91 (5)	127 (7)	32 (4)	-53 (4)	-63 (5)
C(4)	.6299 (3)	.7426 (3)	-.1943 (4)	87 (3)	105 (4)	139 (6)	46 (3)	-62 (4)	-69 (4)
C(5)	.5537 (4)	.8263 (4)	-.1029 (5)	87 (4)	95 (5)	153 (7)	43 (4)	-67 (5)	-71 (5)
N(4)	.5451 (3)	.9001 (4)	-.3176 (4)	115 (4)	128 (5)	159 (6)	65 (4)	-84 (4)	-78 (5)
C(5)	.4818 (4)	.8322 (4)	-.0271 (5)	99 (5)	119 (6)	178 (8)	55 (4)	-71 (5)	-94 (6)
C(6)	.4884 (4)	.7459 (4)	.1305 (5)	101 (5)	120 (6)	169 (8)	49 (4)	-67 (5)	-96 (6)
C(7)	.8071 (4)	.5803 (5)	-.2890 (5)	122 (5)	150 (7)	151 (8)	74 (5)	-63 (5)	-76 (6)
C1*	.8060 (1)	1.2165 (1)	-.3603 (1)	111 (1)	146 (2)	145 (2)	76 (1)	-75 (1)	-78 (1)
S(2)*	.0485 (1)	.6442 (1)	.1038 (1)	150 (2)	148 (2)	163 (2)	98 (1)	-108 (1)	-84 (2)
N(1*)	.1063 (3)	.8092 (3)	-.2156 (4)	87 (4)	113 (5)	143 (6)	47 (3)	-64 (4)	-71 (4)
C(1*)	.2116 (4)	.7455 (5)	-.2686 (5)	101 (5)	158 (7)	195 (8)	74 (5)	-75 (5)	-104 (6)
C(2*)	.0240 (4)	.7710 (4)	-.0465 (5)	96 (4)	98 (5)	152 (7)	43 (4)	-79 (5)	-68 (5)
N(3*)	-.0694 (3)	.8252 (3)	-.0063 (4)	89 (4)	108 (5)	142 (6)	53 (3)	-70 (4)	-65 (4)
C(4*)	-.0940 (4)	.9205 (4)	-.1147 (5)	87 (4)	93 (5)	148 (7)	39 (4)	-68 (5)	-57 (5)
N(4*)	-.1790 (3)	.9800 (4)	-.0583 (4)	107 (4)	141 (5)	159 (6)	73 (4)	-74 (4)	-79 (5)
C(5*)	.0002 (4)	.9725 (4)	-.2938 (5)	105 (5)	126 (6)	132 (7)	52 (4)	-69 (5)	-59 (5)
C(6*)	.0920 (4)	.9107 (4)	-.3385 (5)	104 (5)	127 (6)	141 (7)	49 (4)	-71 (5)	-67 (5)
C(7*)	-.0805 (5)	.6234 (5)	.3039 (5)	160 (6)	165 (7)	136 (8)	75 (6)	-84 (6)	-69 (6)
H(1A)	.5116 (0)	.4314 (0)	.3006 (0)	4,36					
H(1B)	.5137 (0)	.5870 (0)	-.3402 (0)	4,36					
H(1C)	.6562 (0)	.5847 (0)	.2100 (0)	4,36					
H(4A)	.5133 (0)	.9944 (0)	-.3321 (0)	3,51					
H(4B)	.5999 (0)	.8979 (0)	-.4383 (0)	3,51					
H(5)	.4295 (0)	.9008 (0)	-.0187 (0)	3,45					
H(6)	.4304 (0)	.7259 (0)	.2364 (0)	3,47					
H(7A)	.8077 (0)	.4748 (0)	-.2715 (0)	3,96					
H(7B)	.7793 (0)	.6575 (0)	-.3527 (0)	3,96					
H(7C)	.8989 (0)	.6937 (0)	-.3813 (0)	3,96					
H(1'A)	.1706 (0)	.6211 (0)	-.1916 (0)	3,72					
H(1'B)	.2826 (0)	.7824 (0)	-.2519 (0)	3,72					
H(1'C)	.2596 (0)	.7799 (0)	-.3965 (0)	3,72					
H(4'A)	-.1949 (0)	1.0524 (0)	-.1367 (0)	3,51					
H(4'B)	-.2310 (0)	.9552 (0)	.0596 (0)	3,51					
H(5')	-.0076 (0)	1.0505 (0)	-.3841 (0)	3,34					
H(6')	.1602 (0)	.9316 (0)	-.4676 (0)	3,38					
H(7'A)	-.0713 (0)	.7335 (0)	.2757 (0)	4,55					
H(7'B)	-.1768 (0)	.5607 (0)	.3400 (0)	4,55					
H(7'C)	-.0681 (0)	.5728 (0)	.4002 (0)	4,55					

[125/76 Tab 1]

Ergebnisse

Die geometrischen Daten der beiden Moleküle 3 (I und II) in der asymmetrischen Einheit sind in den Tab. 2 bis 4 zusammengefaßt. Die Abb. 2 und 3 zeigen die Struktur der Moleküle I und II und eine Stereo-Ansicht der Elementarzelle.

Tab. 2. Geometrische Daten für die Moleküle I und II. Mittlere Standardabweichungen in Bindungslängen und -winkel sind 0.005 \AA und 0.4° . Wasserstoffatome enthaltende Bindungslängen und -winkel sind im Bereich 0.95 \AA bis 1.08 \AA , bzw. 101° bis 123°

Bindungslängen (Å) :	Molekül I			Bindungswinkel ($^\circ$) :	Molekül II		
	Molekül I	Molekül II	2-Thioeytidin ¹¹¹		Molekül I	Molekül II	2-Thioeytidin ¹¹¹
S(2) - C(2)	1.751	1.739	1.696	C(2)-S(2)-C(7)	102.2	101.5	
S(2) - C(7)	1.802	1.789		C(1)-N(1)-C(2)	122.2	121.7	120.3
N(1) - C(1)	1.474	1.476	1.494	C(1)-N(1)-C(6)	119.3	120.1	119.7
N(1) - C(2)	1.358	1.360	1.377	C(2)-N(1)-C(6)	116.5	118.1	120.0
N(1) - C(6)	1.380	1.366	1.367	N(1)-C(2)-N(3)	123.4	123.9	119.5
C(2) - N(3)	1.305	1.316	1.342	N(1)-C(2)-S(2)	116.0	116.3	120.4
N(3) - C(4)	1.355	1.352	1.345	N(3)-C(2)-S(2)	120.6	119.8	120.1
C(4) - N(4)	1.321	1.324	1.330	C(2)-N(3)-C(4)	119.1	118.2	120.5
C(4) - C(5)	1.425	1.417	1.413	N(3)-C(4)-N(4)	118.3	117.1	118.1
C(5) - C(6)	1.342	1.344	1.344	N(3)-C(4)-C(5)	120.5	120.9	120.9
				N(4)-C(4)-C(5)	121.2	122.0	121.0
				C(4)-C(5)-C(6)	117.8	117.8	117.6
				C(5)-C(6)-N(1)	120.7	121.1	121.4

[125/76 Tab 2]

Tab. 3. Nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelte „beste“ Ebenen. Die Gleichungen sind in der Form $lX + mY + nZ + p = 0$, wobei X, Y, Z entlang a, b, c liegen. Die Ebene definierende Atome sind mit * markiert

Abweichungen der Atome von der „besten“ Ebene				
Atom	Molekül I (Å)	Molekül II (Å)		
S(2)	0.059	0.044		
N(1)*	-0.023	-0.006		
C(1)	-0.082	0.028		
C(2)*	0.015	0.005		
N(3)*	0.007	0.001		
C(4)*	-0.019	-0.006		
N(4)	-0.108	-0.016		
C(5)*	0.009	0.006		
C(6)*	0.011	-0.001		
C(7)	0.100	-0.002		

Koeffizienten der Ebenengleichungen	l	m	n	p
Molekül I	0.6308	0.7016	-0.3315	-8.3857
Molekül II	0.5850	0.7954	-0.1585	-5.2481

Tab. 4. Einige Torsionswinkel $A-B-C-D$. Sie sind als Null definiert, wenn Bindungen $A-B$ und $C-D$ in Richtung $B \rightarrow C$ gesehen *cis*-planar sind, und sie werden positiv gezählt, wenn die entfernte Bindung $C-D$ im Uhrzeigersinn relativ zur nahen Bindung $A-B$ gedreht wird

Torsionswinkel	Molekül I	Molekül II
C(1)-N(1)-C(2)-S(2)	-2.5°	-0.6°
C(1)-N(1)-C(2)-N(3)	176.8°	178.7°
N(4)-C(4)-N(3)-C(2)	-176.0°	179.8°
C(7)-S(2)-C(2)-N(1)	179.9°	-178.3°

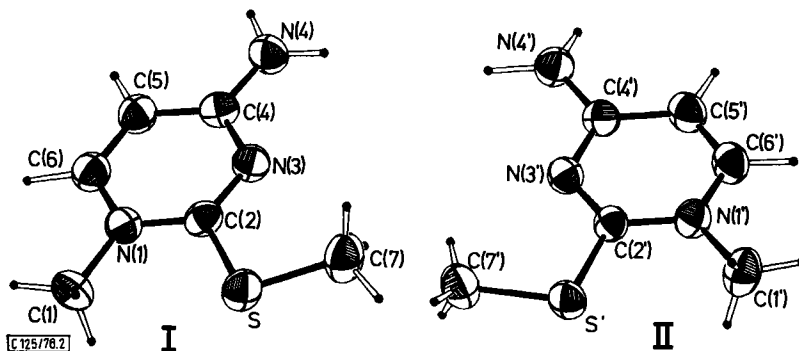


Abb. 2. Die beiden Moleküle I und II in der asymmetrischen Einheit. Die Schwingungsellipsoide geben 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Atome an

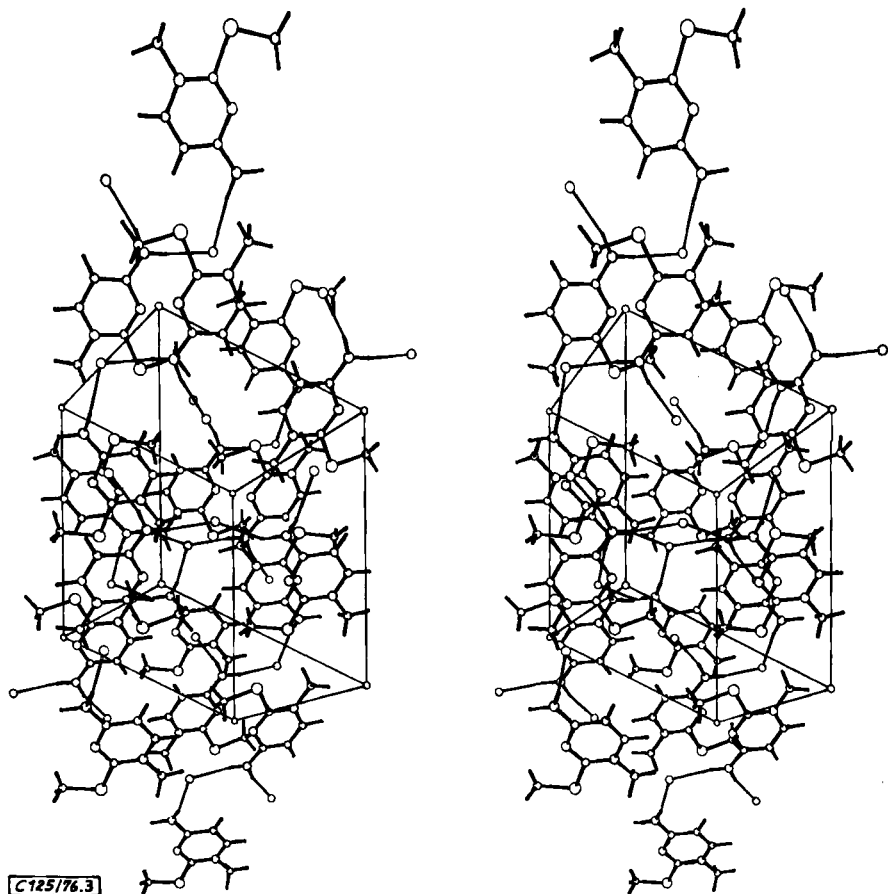
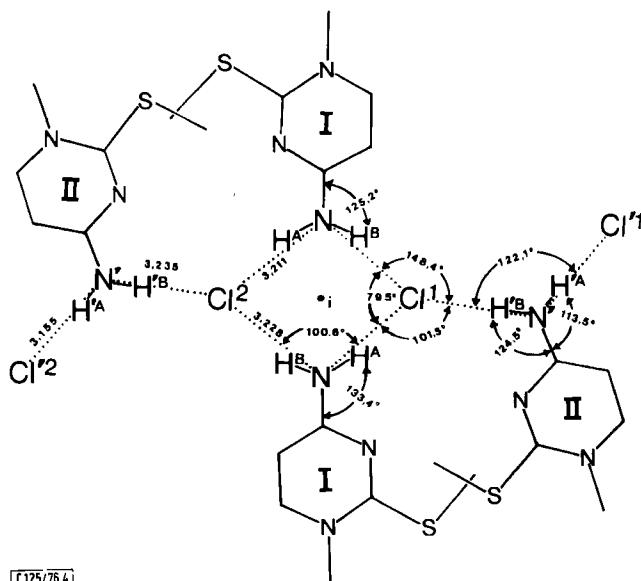


Abb. 3. Stereo-Abbildung der Elementarzelle, Blickrichtung entlang der *b*-Achse

In beiden Molekülen **I** und **II** ist die *S*-Methyl-Gruppe *cis*-planar zur C(2)–N(3)-Bindung angeordnet. Tab. 3 und 4 zeigen, daß kleine, nicht signifikante Abweichungen von der Planarität auftreten, und daß das Molekül **II** etwas mehr gewellt ist als Molekül **I**. Die Moleküle sind in der Elementarzelle in Schichten angeordnet (Abb. 3) und über N(4)–H...Cl-Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verbunden (Abb. 4). Es treten je zwei Moleküle **I** und **II** zu einer Gruppe mit Inversionszentrum zusammen. Zwei symmetrie-bezogene Chloratome (Cl') bilden jeweils nur eine Wasserstoffbrückenbindung mit einer Aminogruppe eines Moleküls **II**, während die zwei Chloratome (Cl) jeweils über drei Wasserstoffbrückenbindungen mit zwei verschiedenen Molekülen **I** und einem Molekül **II** verknüpft sind. Die nahezu planare Anordnung dieser Gruppe bildet eine Einheit des Schichtengitters. Die Geometrien der N(4)–H...Cl-Wasserstoffbrückenbindungen sind in Tab. 5 angegeben.

Tab. 5. Geometrie der $\text{NH} \cdots \text{Cl}^-$ -Wasserstoffbrückenbindungen

Donor (D)	Akzeptor (A)	Abstände (Å)			Winkel (°)	
		D...A	A...H	D—H	H...A...D	H—D...A
N(4A)	Cl(1)	3.211	2.20	1.07	6.0	12.4
N(4B)	Cl(2)	3.228	2.21	1.09	9.2	18.9
N(4'B)	Cl(1)[Cl(2)]	3.235	2.30	0.95	3.1	7.5
N(4'A)	Cl(1)[Cl(2)]	3.155	2.21	0.96	3.7	8.6



C125/764

Abb. 4. Schematische Darstellung der Wasserstoffbrückenbindungen. Zwei asymmetrische Einheiten sind um ein Inversionszentrum gruppiert. Die $\text{N}-\text{Cl}-\text{N}$ -, $\text{Cl}-\text{N}-\text{Cl}$ - und $\text{C}(4)-\text{N}-\text{Cl}$ -Winkel sind angegeben. Weitere Daten siehe Tab. 5

Diskussion

Die endgültige Differenz-Elektronendichteberechnung zeigt, daß an N(3) kein Wasserstoffatom vorhanden ist, so daß das Tautomere **B** ausgeschlossen werden kann.

Zur Abschätzung, ob neben A_2 und A_3 auch den Grenzformeln A_1 und A_4 ein gewisses Gewicht zukommt, kann man die Röntgenstrukturdaten für **3** mit denen für 2-Thiocytosin¹⁰⁾ und 2-Thiocytidin (**1**)¹¹⁾ sowie für N^6 - $(\Delta^2$ -Isopentenyl)-2-(methylthio)adenosin (**4**)¹²⁾ vergleichen. Es wird deutlich, daß die Bindungswinkel in **3** und **1** vergleichbar sind, außer denen, die Atom C(2) enthalten – sicher eine Folge des verschiedenen Bindungscharakters von C(2)–S(2) in den beiden Molekülen.

Die mesomeren Formen A_1 und A_4 sollten sich dadurch auszeichnen, daß sie zu einer signifikanten Verkürzung der C(4)–N(4)- bzw. C(2)–S(2)-Bindung führen. Dabei ent-

¹⁰⁾ S. Furberg und L. H. Jensen, Acta Crystallogr., Sect. B 26, 1260 (1970).

¹¹⁾ G. H.-Y. Lin, M. Sundaralingam und S. K. Arora, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1235 (1971).

¹²⁾ R. K. McMullan und M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. 93, 7050 (1971).

spricht C(4)–N(4) mit 1.32 Å sehr gut dem Wert bei 2-Thiocytidin (1)¹³⁾ und C(2)–S(2) mit 1.751 und 1.739 Å gleichfalls sehr gut dem entsprechenden C(2)–S(2)-Abstand in 4 von 1.759 Å.

Für die Bindungsabstände innerhalb des Pyrimidinsystems werden insgesamt Werte gefunden, die man erwarten sollte, wenn man die aromatischen Grenzstrukturen A₂ und A₃ betrachtet: N(1)–C(2) und C(2)–N(3) sind im Vergleich zu 1 verkürzt, während N(3)–C(4) verlängert ist, da diese Bindung an Doppelbindungscharakter verliert.

Damit konnte insgesamt gezeigt werden, daß die Anwesenheit einer positiven Ladung in diesem Pyrimidinsystem von 3 die exocyclischen Bindungen nicht verkürzt, so daß den Grenzformeln A₁ und A₄ kein signifikanter Einfluß zugeordnet werden kann. Vielmehr muß gesagt werden, daß die aromatischen Grenzformeln A₂ und A₃ die Struktur für 3 am besten beschreiben.

Wir danken Frau U. Bergmann für ihre technische Mithilfe und Herrn Prof. F. Cramer für sein förderndes Interesse.

¹³⁾ Hierbei sollte allerdings nicht vergessen werden, daß auch bei Cytidin die C(4)–N(4)-Bindung mehr Doppelbindungs- als Einfachbindungscharakter trägt. J. K. Dattagupta, W. Saenger, K. Bolewska und L. Kulakowska, eingereicht für Acta Crystallogr., Sect. B.