

We wish to thank the following members of our Physical Chemistry Department: Dr. F. Scheidl for the microanalyses, Dr. T. Williams and Mr. R. Pitcher for the NMR. spectra, and Dr. V. Toome for the ultraviolet spectra. Special thanks are due to Messrs. J. VanBurik and J. O'Brien for technical assistance.

BIBLIOGRAPHY

- [1] H. Bruderer & A. Brossi, *Helv.* **48**, 1945 (1956).
- [2] A. Brossi, J. O'Brien & S. Teitel, *Org. Prep. Procedures* **2**, 281 (1970).
- [3] T. R. Govindachari & M. V. Lanshminantan, *Proc. Indian Acad. Sci.* **46A**, 406 (1957) [*Chem. Abst.* **52**, 11063 (1958)].
- [4] J. S. Buck, *J. Amer. chem. Soc.* **54**, 3661 (1932).
- [5] H. T. Openshaw & N. Whittaker, *J. chem. Soc.* **1963**, 1461.
- [6] G. Grethe, H. L. Lee, M. Uskokovic & A. Brossi, *J. org. Chemistry* **33**, 494 (1968).
- [7] E. Späth, *Mh. Chem.* **42**, 112 (1921).
- [8] J. M. Bobbitt, J. M. Kiely, K. L. Khanna & R. Eberman, *J. org. Chemistry* **30**, 2247 (1965).
- [9] M. E. Kuehne & B. F. Lambert, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 4278 (1959).
- [10] J. D. White & D. S. Straus, *J. org. Chemistry* **32**, 2689 (1967).
- [11] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. & R. P. Fox, *J. org. Chemistry* **30**, 2247 (1965).
- [12] F. A. Ramirez & A. Burger, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2781 (1950).
- [13] A. Funke, *Bull. Soc. chim. France* **1960**, 1644.
- [14] G. Grethe, V. Toome, H. L. Lee, M. Uskokovic & A. Brossi, *J. org. Chemistry* **33**, 504 (1968).
- [15] W. J. Musliner & J. W. Gates, Jr., *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 427 (1966).
- [16] F. Schenker, R. A. Schmidt, W. Leimgruber & A. Brossi, *J. med. Chemistry* **9**, 46 (1966).
- [17] L. Helfer, *Helv.* **7**, 945 (1924).
- [18] S. Durand, X. Lusinchi & R. Moreau, *Bull. Soc. chim. France* **1961**, 270.
- [19] P. Fritsch, *Liebigs Ann. Chem.* **286**, 1 (1895).
- [20] S. Teitel & A. Brossi, submitted for publication in *J. heterocycl. Chemistry*.

^a) M.p. 212–214°; Rf (system C) 0.55; NMR.: δ 2.81 ($\overset{+}{\text{NCH}_3}$), 3.01, 3.39 (CH_2CH_2), 3.71 (OCH_3), 4.26 (CH_2-1), 6.75, 6.84, 7.15 ($\text{CH}-5, \text{CH}-6, \text{CH}-8$), 11.50 (NH).

209. Die Kristallstruktur von 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-1-oxid-dihydrat

(Ein Metabolit von Trimethoprim)

von W. E. Oberhänsli

Abteilung für Physik und physikalische Chemie der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet.

(31. VIII. 70)

Summary. The crystal structure of the title compound has been determined by threedimensional X-ray diffraction methods. The crystals belong to the space group $P\bar{1}$ with cell constants

$$\begin{array}{lll} a = 7.851 \text{ \AA} & b = 10.703 \text{ \AA} & c = 10.399 \text{ \AA} \\ \alpha = 100.06^\circ & \beta = 97.38^\circ & \gamma = 75.77^\circ \end{array}$$

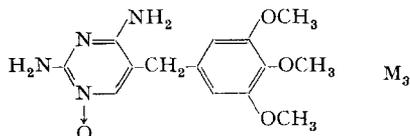
The structure has been refined to an *R*-value of 4.0%.

The geometry of the molecule and the hydrogen bonding in the crystal are discussed.

Einführung. – Trimethoprim = 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin ist eine antibakterielle Verbindung und Bestandteil des Chemotherapeutikums BACTRIM®.

Wird Trimethoprim dem Menschen oder Tier verabreicht, so können im Urin eine Reihe von Metaboliten M_1 , M_2 , M_3 und M_4 dünnschichtchromatographisch isoliert und charakterisiert werden [1]. Alle sind synthetisch hergestellt worden (M_1 [2], M_2 [3], M_3 und M_4 [4]).

In der vorliegenden Arbeit wird die Kristallstruktur des Metaboliten M_3 aufgeklärt, bei dem die Lage der N–O-Gruppierung durch spektroskopische Untersuchungen nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte [1] [4].



Kristalldaten. – Der Metabolit M_3 kristallisiert¹⁾ aus wässrigen Lösungen unter Einschluss von zwei Molekeln Kristallwasser in durchsichtigen, leicht gelblich gefärbten Kristallen. Einige der wichtigsten Kristallkonstanten²⁾ sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Kristallkonstanten von M_3 , $C_{14}H_{18}N_4O_4 \cdot 2H_2O$ (342,35), Smp. (Zers.) 260–267°

Raumgruppe	$P\bar{1}$	Raumgruppe	$P\bar{1}$
a	$= 7,851 \pm 0,003 \text{ \AA}$	α	$= 100,06 \pm 0,03^\circ$
b	$= 10,703 \pm 0,005 \text{ \AA}$	β	$= 97,38 \pm 0,03^\circ$
c	$= 10,399 \pm 0,005 \text{ \AA}$	γ	$= 75,77 \pm 0,03^\circ$
$\rho_{\text{ber.}}$	$= 1,37 \text{ g/cm}^3$	$\rho_{\text{gem.}}$	$= 1,39 \text{ g/cm}^3$
V	$= 830,63 \text{ \AA}^3$	n	$= 2$

Intensitätsmessungen. – Die zur Strukturbestimmung nötigen Beugungsintensitäten wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer²⁾ (MoK α -Strahlung) an einem Kristall von $0,48 \times 0,48 \times 0,28$ mm gemessen. Die Intensitäten wurden mittels Differenzfiltern (ω -scan) im Bereich von $\Theta = 0$ – 24° bestimmt. Von 2604 gemessenen unabhängigen Reflexen wurden 1781 als beobachtet³⁾ angenommen und zur Strukturanalyse verwendet. Die Intensitäten wurden mit dem Lorentz- und dem Polarisations-Faktor korrigiert. Die Absorptionseffekte konnten vernachlässigt werden.

Strukturbestimmung⁴⁾. – Die Struktur wurde mit Hilfe direkter Methoden bestimmt [5]. Die Wilson-Statistik [6] der Daten ergab den Proportionalitätsfaktor zur Umrechnung der relativen F -Werte auf absolute Werte, ferner einen mittleren Temperaturfaktorparameter $\bar{B} = 2,3 \text{ \AA}$. Aus der E -Wert Statistik [7] ergab sich, dass dieser Kristall mit grosser Wahrscheinlichkeit der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P\bar{1}$ angehört.

Die Bestimmung der Vorzeichen der Strukturaktoren erfolgte nach dem symbolischen Additionsverfahren [8]. Es wurden 316 Reflexe mit $E \geq 1,50$ in die Vor-

¹⁾ Die zur Messung verwendeten Kristalle wurden mir von Dr. G. Rey-Bellet, F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

²⁾ Die Bestimmung der Elementarzell-Konstanten und die Intensitätsmessungen erfolgten mit einem Hilger & Watts-Vierkreisdiffraktometer Y 290/PDP-8.

³⁾ Reflexe, deren Netto-Intensität grösser als die zweifache Standardabweichung der Messung war, wurden als beobachtet angenommen.

⁴⁾ Die Berechnungen wurden am IBM 1130- und 360/40-Rechner durchgeführt. LP-Korrekturen, symbolisches Additionsverfahren, blockdiagonale Kleinste-Quadrate-Verfeinerung, Elektronendichteberechnungen sowie Bindungslängen und -winkel wurden mit Programmen von F. R. Ahmed und Mitarbeitern (National Research Council, Ottawa, Canada) gerechnet.

zeichenbestimmung einbezogen. Es resultierten daraus die Vorzeichen von 305 *E*-Werten z.T. als plus, z.T. als Symbole und Symbolkombinationen. Aus diesen Resultaten und der Tatsache, dass nicht alle Phasen positiv sein werden, ergab sich, dass den unbestimmten Symbolen ein negatives Vorzeichen zugeordnet werden muss. Es wurden 305 mit Vorzeichen versehene *E*-Werte erhalten, welche als Koeffizienten einer *E-Fourier* dienten. Diese *Fourier*-Berechnung ergab die Atomlagen der 22 C-, N- und O-Atome in der Molekel.

Tabelle 2a. *Koordinaten der Atome (Standardabweichung $\times 10^4$) und isotrope Temperaturfaktoren der Wasserstoffatome*

Atom	x	y	z	B
N-1	0.9796 (3)	0.2163 (2)	0.4115 (2)	
C-2	0.8185 (3)	0.2429 (2)	0.4571 (2)	
N-3	0.7075 (3)	0.3590 (2)	0.4559 (2)	
C-4	0.7552 (3)	0.4521 (2)	0.4068 (2)	
C-5	0.9195 (3)	0.4275 (2)	0.3518 (2)	
C-6	1.0272 (3)	0.3075 (2)	0.3576 (2)	
C-7	0.8834 (3)	0.5825 (2)	0.1804 (2)	
C-8	0.8794 (3)	0.7105 (2)	0.1690 (3)	
C-9	0.8060 (3)	0.7587 (2)	0.0536 (3)	
C-10	0.7335 (3)	0.6799 (3)	-0.0481 (2)	
C-11	0.7349 (3)	0.5522 (2)	-0.0342 (2)	
C-12	0.8104 (3)	0.5037 (2)	0.0801 (2)	
O-13	1.0943 (3)	0.0994 (2)	0.4225 (2)	
N-14	0.7741 (3)	0.1491 (2)	0.5044 (3)	
N-15	0.6443 (3)	0.5692 (2)	0.4154 (2)	
C-16	0.9818 (3)	0.5317 (2)	0.3035 (2)	
O-17	0.7993 (3)	0.8822 (2)	0.0308 (2)	
C-18	0.8834 (5)	0.9622 (3)	0.1305 (4)	
O-19	0.6660 (3)	0.7279 (2)	-0.1637 (2)	
C-20	0.4799 (4)	0.7810 (4)	-0.1692 (4)	
O-21	0.6592 (3)	0.4836 (2)	-0.1402 (2)	
C-22	0.6582 (4)	0.3525 (3)	-0.1342 (3)	
O-23*	0.6709 (3)	0.0126 (2)	0.7692 (3)	
O-24*	0.5868 (3)	0.8457 (2)	0.4103 (2)	
H-6	1.1463 (34)	0.2788 (25)	0.3241 (26)	1.1
H-8	0.9225 (33)	0.7684 (24)	0.2399 (25)	0.7
H-12	0.8111 (36)	0.4141 (26)	0.0903 (27)	1.4
H-14a	0.8506 (41)	0.0718 (30)	0.5133 (31)	2.6
H-14b	0.6646 (41)	0.1644 (30)	0.5328 (31)	2.5
H-15a	0.5354 (39)	0.5874 (28)	0.4621 (29)	1.9
H-15b	0.6709 (34)	0.6322 (25)	0.3847 (25)	0.7
H-16a	1.1083 (37)	0.4986 (27)	0.2906 (28)	1.7
H-16b	0.9765 (31)	0.6063 (22)	0.3712 (23)	0.2
H-18a	1.0181 (47)	0.9202 (33)	0.1445 (35)	3.8
H-18b	0.8324 (45)	0.9790 (32)	0.2115 (34)	3.8
H-18c	0.8675 (42)	1.0437 (32)	0.0954 (33)	3.0
H-20a	0.4436 (55)	0.8236 (39)	-0.2473 (42)	5.6
H-20b	0.4257 (47)	0.7097 (34)	-0.1629 (36)	4.1
H-20c	0.4550 (55)	0.8564 (41)	-0.0832 (43)	5.9
H-22a	0.7864 (48)	0.2951 (35)	-0.1220 (37)	4.5
H-22b	0.6071 (55)	0.3168 (40)	-0.2118 (42)	5.3
H-22c	0.5885 (45)	0.3510 (32)	-0.0649 (34)	3.6
H-23a*	0.7380 (70)	-0.0371 (50)	0.6954 (52)	8.7
H-23b*	0.7088 (87)	-0.0346 (62)	0.8266 (65)	12.5
H-24a*	0.5523 (46)	0.9007 (33)	0.3477 (35)	3.6
H-24b*	0.6750 (55)	0.8764 (40)	0.4656 (43)	6.0

* Hydratatome

Tabelle 2b. *Anisotrope Temperaturfaktoren*

$$T = \exp(-B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$$

Atom	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
N-1	0.0133	0.0055	0.0078	0.0046	0.0045	-0.0006
C-2	0.0117	0.0060	0.0066	0.0031	0.0023	-0.0027
N-3	0.0115	0.0060	0.0078	0.0045	0.0018	-0.0026
C-4	0.0115	0.0055	0.0057	0.0034	0.0002	-0.0027
C-5	0.0118	0.0056	0.0052	0.0029	-0.0001	-0.0028
C-6	0.0121	0.0070	0.0062	0.0040	0.0029	-0.0036
C-7	0.0094	0.0066	0.0060	0.0045	0.0036	-0.0013
C-8	0.0130	0.0067	0.0075	0.0034	0.0042	-0.0030
C-9	0.0118	0.0064	0.0084	0.0067	0.0027	-0.0007
C-10	0.0116	0.0090	0.0064	0.0069	0.0026	-0.0014
C-11	0.0118	0.0074	0.0061	0.0032	0.0021	-0.0034
C-12	0.0113	0.0070	0.0070	0.0041	0.0034	-0.0036
O-13	0.0163	0.0057	0.0137	0.0088	0.0098	0.0048
N-14	0.0156	0.0062	0.0139	0.0092	0.0108	-0.0007
N-15	0.0135	0.0056	0.0110	0.0077	0.0055	-0.0006
C-16	0.0129	0.0067	0.0065	0.0044	0.0010	-0.0047
O-17	0.0220	0.0075	0.0115	0.0097	-0.0011	-0.0062
C-18	0.0243	0.0074	0.0154	0.0066	-0.0001	-0.0071
O-19	0.0162	0.0120	0.0077	0.0109	-0.0006	-0.0014
C-20	0.0179	0.0154	0.0134	0.0142	-0.0081	-0.0061
O-21	0.0207	0.0103	0.0071	0.0036	-0.0037	-0.0106
C-22	0.0170	0.0093	0.0102	0.0013	-0.0002	-0.0071
O-23	0.0272	0.0121	0.0157	0.0101	0.0088	-0.0001
O-24	0.0231	0.0080	0.0161	0.0061	0.0088	-0.0070

Tabelle 3. *Atom-Abstände (Å) von Ebenen*

a) Ebene durch N-1, C-2, N-3, C-4, C-5, C-6							
N-1	-0,018	C-5	0,013	N-14	0,044	H-14 b	0,095
C-2	0,013	C-6	0,005	N-15	-0,111	H-15 a	-0,223
N-3	0,005	C-7	1,076	C-16	-0,096	H-15 b	-0,131
C-4	-0,018	O-13	-0,100	H-14 a	-0,026	H-6	0,008
b) Ebene durch C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12							
C-7	0,009	C-11	-0,006	C-18	0,110	C-22	-0,001
C-8	-0,010	C-13	-0,001	O-19	0,060	H-8	-0,063
C-9	0,004	C-16	0,134	C-20	-1,228	H-12	-0,012
C-10	0,004	O-17	0,021	O-21	-0,011		
c) Ebene durch C-10, O-19, C-20							
C-16	-0,10	C-12	1,18	O-17	-2,32	C-18	-3,57
C-7	-0,02	C-9	-1,21	O-21	2,32	C-22	3,58
C-8	-1,22	C-11	1,19				

Die aus der *E-Fourier* erhaltenen Atomkoordinaten wurden unter Einschluss aller beobachteten Reflexe nach der Methode der kleinsten Quadrate verfeinert⁵⁾. Nach zwei Verfeinerungszyklen erfolgte die Berechnung einer Differenzsynthese mit ($F_o - F_c$) als *Fourier*-Koeffizienten, welche die Lagen der zwei noch fehlenden Hydrat-Sauerstoffatome ergab. Eine Differenz-*Fourier*, berechnet nach 4 weiteren isotropen Verfeinerungszyklen, ergab die Lagen aller Wasserstoffatome. Sieben weitere Verfeinerungszyklen, in denen die Wasserstofflagen isotrop, die übrigen anisotrop verfeinert wurden, resultierten in einem *R*-Wert von 4,0 %.

Resultate. – Die Kristallstruktur von M_3 ist durch die Atomkoordinaten in Tabelle 2 gegeben. Figur 1 gibt eine perspektivische Darstellung der Molekel und zugleich auch das Numerierungsschema der Atome. Die Wasserstoffatome tragen die Nummern der sie bindenden schwereren Atome.

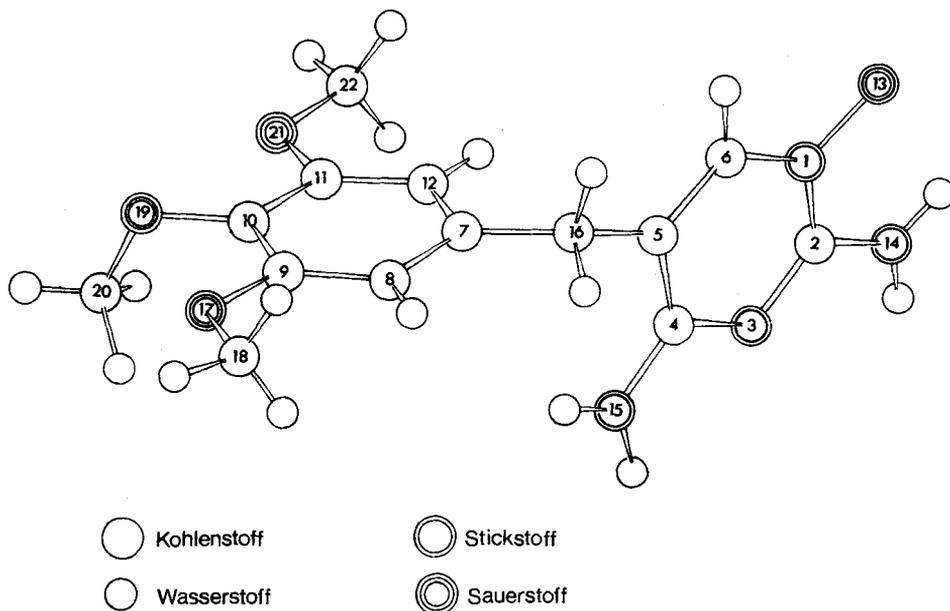


Fig. 1. Perspektivische Darstellung von M_3

Pyrimidinring. Wie die Berechnung der «besten Ebene» durch die Ringatome zeigt (Tabelle 3a), ist der Pyrimidinring beinahe eben. Die r.m.s.-Abweichung der Ringatome beträgt 0,013 Å, die grössten Abweichungen (–0,018 Å) zeigen die Atome N-1 und C-4. Etwas grössere Abweichungen von der Ebene berechnen sich für die Ringsubstituenten (Tabelle 3a). So liegt die Oxidgruppe = –0,010 Å, N-14 = 0,044 Å und

⁵⁾ Das Rechenprogramm minimalisiert den Ausdruck $\sum \omega(\Delta F^2)$. Die verwendeten Streufaktoren wurden den «International Tables for X-Ray Crystallography» entnommen. Für die Kleinste-Quadrate-Verfeinerung wurde folgendes Gewichtsschema verwendet:

$$\sqrt{\omega} = 1/(P_1 + |F_o| + P_2 |F_o^2| + P_3 |F_o^3|)^{1/2}$$

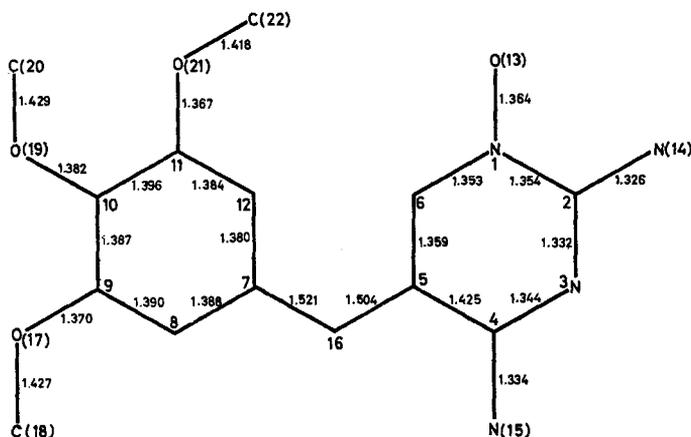
Die Parameter dieser Gleichung wurden so gewählt, dass Gruppen von *n*-Reflexen aus verschiedenen Bereichen von $\sin \theta/\lambda$ und $|F_o|$ möglichst gleiche Werte von $(\sum \omega \Delta F^2)/n$ ergaben.

N-15 = -0,111 Å ausserhalb der «besten Ebene». Wie die relativ kleinen Abweichungen der Aminowasserstoffatome zeigen, liegen die Ebenen der Aminogruppen angenähert in der Ringebene.

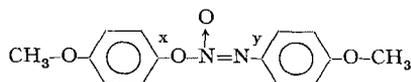
Tabelle 4. Bindungslängen und -winkel

Bindung	M ₃ Å	Daraprim Å	Thiamin Å	Pyrimidin Å
N1-C2	1,354	1,35	1,333	1,34
C2-N3	1,332	1,34	1,306	1,33
N3-C4	1,344	1,35	1,367	1,36
C4-C5	1,425	1,45	1,434	1,38
C5-C6	1,369	1,37	1,354	1,41
N1-C6	1,353	1,38	1,362	1,35
Winkel				
C6-N1-C2	119,6°	121°	120,7°	115,2°
N1-C2-N3	121,8	123	122,9	128,2
C2-N3-C4	119,3	118	118,8	115,1
C3-C4-C5	121,2	122	120,5	122,5
C4-C5-C6	116,3	118	116,8	116,3
C5-C6-N1	121,6	119	120,3	122,7

Die Bindungslängen und Bindungswinkel sind aus den Figuren 2 und 3 ersichtlich. In Tabelle 4 sind zum Vergleich die Bindungslängen und -winkel im Pyrimidinring von Daraprim-Hydrobromid (2,4-Diamino-5-*p*-chlorphenyl-6-äthyl-pyrimidin-hydrobromid) [9], Thiamin-hydrochlorid [10] und Pyrimidin [11] gegeben.

Fig. 2. Bindungslängen im M₃ (e. s. d. \cong 0,003–0,004 Å)

Obwohl die Standardabweichungen der Daraprim-Parameter uns nicht bekannt sind, dürften die gefundenen Unterschiede in den Bindungslängen und Winkel zwischen Daraprim und M₃ kaum signifikant sein. Die N-Oxid-Bindung hat demnach



definiert ist (Tabelle 3c). Dieser Symmetrie gehorchen nicht nur die Schweratome, sondern auch angenähert die Wasserstoffatome. Aus sterischen Gründen können nicht alle Methoxygruppen in der Ringebene liegen. Dieselbe Anordnung dieser Gruppen wurde auch in der Kristallstruktur des Reserpins [15] gefunden. Die C–C-Bindungslängen im Ring sind innerhalb der Fehlergrenzen gleich (Durchschnittswert = 1,387 Å) und die Bindungswinkel sind nicht signifikant von 120° verschieden. Die C–O–CH₃-Bindungslängen in den Methoxygruppen sind normal und betragen im Durchschnitt 1,373 bzw. 1,424 Å.

Tabelle 5 gibt die Durchschnittswerte der in dieser Kristallstruktur vorkommenden C–H-, N–H- und O–H-Bindungslängen.

Tabelle 5. *Durchschnittswerte der Bindungslängen*

Bindung	Länge (Å)	<i>e. s. d.</i> (Å)	Streubereich (Å)
C–H	0,99	0,04	0,92–1,10
N–H	0,92	0,03	0,87–1,00
O–H	0,92	0,05	0,83–0,99

Packung des Kristalls und Wasserstoffbrücken. Der Aufbau der Elementarzelle des Kristalls kann einem Packungsdiagramm (Figur 4) entnommen werden. Die Molekeln im Kristallverband sind durch ein System von Wasserstoffbrücken miteinander verbunden. An diesen Brücken nehmen neben dem Kristallwasser vor allem das N-Oxid, N-3 und die beiden Aminogruppen teil. An einer weiteren, jedoch schwachen Wasserstoffbindung scheint auch der Methoxy-Sauerstoff O-17 beteiligt zu sein.

Tabelle 6. *Wasserstoffbrücken*

Brücke	D(x ... y) Å	Winkel (x–H ... y) °	D(H ... y) Å
O-23 ... O-13 IV	2,80	164	1,84
O-23 ... O-24 II	2,90	142	2,11
O-23 ... O-17 V	3,21	165	2,40
O-24 ... N-15 I	2,89	136	2,20
O-24 ... O-13 III	2,98	167	2,07
O-24 ... N-14 II	3,06	167	2,17
O-13 ... N-14 IV	2,81	149	1,99
O-13 ... N-14 I	2,66	100	2,34
N-15 ... N-3 II	3,09	173	2,10

Tabelle 6 gibt eine Zusammenstellung dieser Wasserstoffbrücken. Die römischen Ziffern in Tabelle 6 geben die Symmetrielagen des zweiten Atoms.

I: x, y, z; II: 1 – x, 1 – y, 1 – z; III: 2 – x, 1 – y, 1 – z; IV: 2 – x, – y, 1 – z; V: x, – 1 + y, 1 + z

Die wichtigsten intermolekularen Kontakte zwischen den M₃-Molekeln stellen zwei Paare von Wasserstoffbrücken zwischen O-13 ... N-14' (N-14 ... O-13') und N-15 ... N-3' (N-3 ... N-15') dar. Die Länge dieser Brücken entspricht mit 2,81 Å und 3,09 Å etwa einem Normalwert für Pyrimidine und ähnliche Verbindungen [16].

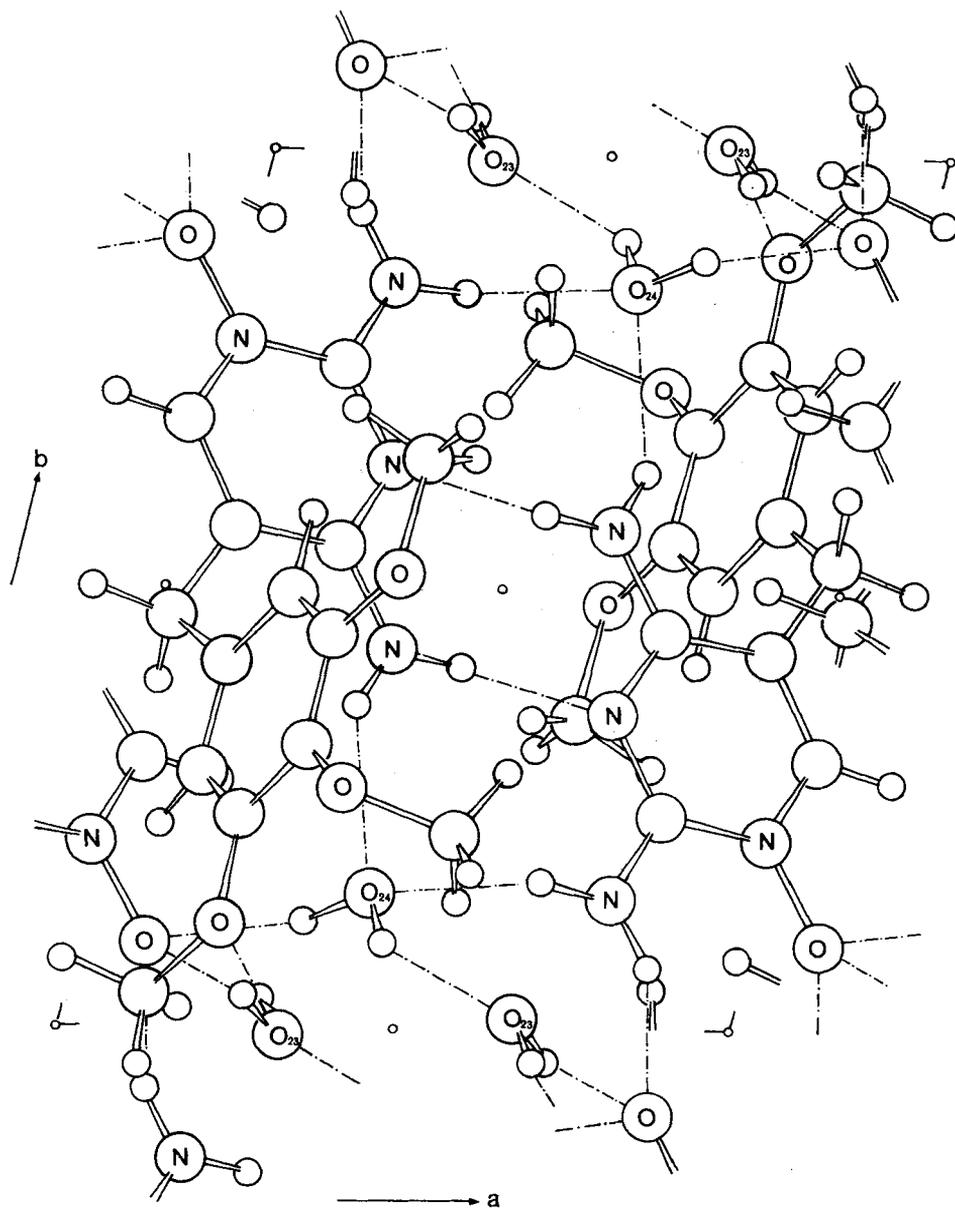


Fig. 4. Packungsdiagramm, Projektion entlang C, - - - - Wasserstoffbindungen

An den weiteren Wasserstoffbrücken sind die Kristallwasseratome O-23 und O-24 beteiligt. Zum Sauerstoff O-13 bilden sich neben O-13 ... N-14 zwei weitere Brücken, nämlich O-23 ... O-13 und O-24 ... O-13. Die drei Brückenwasserstoffatome und N-1 befinden sich in einer tetraedrischen Anordnung um das Oxid-Atom. Tabelle 7 gibt einige Winkel, die diesen Tetraeder beschreiben.

Tabelle 7. Winkel am Tetraeder um O-13

H14 ... O13 ... H23	91°	N1-O13 ... H14	149°
H14 ... O13 ... H24	84°	N1-O13 ... H23	118°
H23 ... O13 ... H24	77°	N1-O13 ... H24	111°

Im allgemeinen nimmt man an, dass an einer Wasserstoffbrücke x-H ... y ein ganzes freies Elektronenpaar von y beteiligt ist. Diese Regel ist hier bestätigt. Allerdings darf dann die intramolekulare Wechselwirkung O13 ... H14-N14 (Tabelle 6) nicht als Wasserstoffbrücke klassifiziert werden. Bei einer intramolekularen Wasserstoffbindung dieser Art bildet sich ein Fünfring, in dem der Wasserstoff eine für eine Brückenbildung ungünstige Lage einnimmt.

Weitere Wasserstoffbindungen beobachtet man zwischen O-24 und den Aminostickstoffatomen N-14 und N-15. Die Brücke O-24 ... N-14 entspricht mit 3,06 Å etwa dem Normalwert [16] für solche Bindungen. Die Brücke O-24 ... N-15 (2,89 Å) ist relativ kurz und zeigt einen weniger günstigen N-H ... O-Winkel (136°).

Eine äusserst schwache Wasserstoffbrücke befindet sich zwischen O-23 und O-17. Die gefundene Länge von 3,21 Å liegt an der obersten Grenze für diese Art von Wasserstoffbrücken [16]. Das an der Bindung beteiligte Wasserstoffatom liegt ziemlich nahe der Verbindungslinie O-23 ... O-17. Unter sich sind die beiden Kristallwasser-Molekeln durch eine Brücke von 2,90 Å Länge verbunden.

Über alle andern intermolekularen Kontakte kleiner als 3,50 Å zwischen den Schweratomen gibt Tabelle 8 Auskunft.

Tabelle 8. Intermolekulare Kontakte kleiner als 3,50 Å zwischen C, N und O

N-3 ... C-20 I 3,42 Å	C-6 ... O-19 III 3,25 Å	C-18 ... C-20 IV 3,45 Å
C-4 ... C-16 II 3,43 Å	C-11 ... C-7 III 3,41 Å	O-19 ... O-23 V 3,25 Å
C-5 ... C-5 II 3,44 Å	C-16 ... O-21 III 3,43 Å	C-20 ... O-23 V 3,38 Å

Symmetrietransformationen: I: 1-x, 1-y, -z; II: 2-x, 1-y, 1-z; III: 2-x, 1-y, -z; IV: 1-x, 2-y, -z; V: x, 1+y, z-1.

Beim O-19 ... O-23-Kontakt kann kaum mehr von einer Wasserstoffbindung gesprochen werden. Zum grossen O ... O-Abstand kommt noch ein ungünstiger O-H ... O-Winkel von 129° dazu.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. E. Schwartz, G. Englert & W. Vetter, *Arzneimittelforschung*, im Druck.
- [2] Wellcome Foundation Ltd., Holländische Patentanmeldung Nr. 67/02397.
- [3] Privatmitteilung von Dr. M. Hoffer, Chemical Research Dept., Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, N. J.
- [4] G. Rey-Bellet & R. Reiner, *Helv.* 53, 945 (1970).
- [5] D. Sayre, *Acta cryst.* 5, 60 (1952); H. Hauptmann & J. Karle, *Amer. Crystallogr. Assoc. Monograph* Nr. 3 (1953).
- [6] A. J. C. Wilson, *Nature* 150, 152 (1942).
- [7] I. L. Karle, K. S. Dragonette & S. A. Brenner, *Acta cryst.* 19, 713 (1965).
- [8] J. Karle & I. L. Karle, *Acta cryst.* 21, 849 (1966).
- [9] T. Phillips II & R. F. Bryan, *Collected Abstracts*, Eighth International Congress of Crystallography (1969).

- [10] J. Kraut & H. J. Reed, *Acta cryst.* 15, 747 (1962).
[11] P. J. Wheatley, *Acta cryst.* 13, 80 (1960).
[12] W. R. Krigbaum, Yozo Chatani & P. G. Barber, *Acta cryst. B* 26, 97 (1970).
[13] L. Pauling & R. B. Corey, *Arch. Biochemistry Biophysics* 65, 164 (1956).
[14] M. Spencer, *Acta cryst.* 12, 59 (1959).
[15] I. L. Karle & J. Karle, *Acta Cryst. B* 24, 81 (1968).
[16] G. C. Pimentel & A. L. McClellan, «The Hydrogen Bond», Freeman & Co., San Francisco und London 1960.

210. Zur Biogenese des Antibioticums Phomin.

1. Teil: Die Grundbausteine

von M. Binder, J.-R. Kiechel und Ch. Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(2. IX. 70)

Summary. A number of potential ^{14}C - and ^3H -labelled precursors were fed to growing cultures of *Phoma spec.* (Strain S 298), after the rate of formation of phomine (cytochalasin B; $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_5$) had been determined. By chemical degradation of [^{14}C]-phomine and [^3H , ^{14}C]-phomine the distribution of the radioactivity originating from the incorporated precursors was determined. The results demonstrate that the building blocks of phomine are 1 unit of phenylalanine, 9 units of acetate or malonate respectively, and 2 units of methionine. Acetate acts as a starter and malonate as a propagator of a C_{16} - or C_{18} -chain. A possible combination of these elements leading to phomine and to 5-dehydrophomine is suggested.

Phomin und 5-Dehydrophomin sind cytostatisch wirksame Stoffwechselprodukte des Mikroorganismus *Phoma* (Stamm S298), über deren Strukturaufklärung kürzlich Rothweiler & Tamm [1] berichteten. Unabhängig davon isolierten Aldridge *et al.* [2] aus Kulturen von *Helminthosporium dematioideum* zwei Metabolite, Cytochalasin A und B, die sich als mit 5-Dehydrophomin bzw. Phomin identisch erwiesen.

Aus der Struktur von Phomin (1) geht die Verwandtschaft des Antibioticums mit den Makrolid-Antibiotica hervor, weist doch Phomin einen 14-gliedrigen Lactonring auf, der z. B. dem von Erythromycin entspricht. Der γ -Lactam-Teil der Molekel deutet auf einen Zusammenhang mit Produkten des Sekundärmetabolismus, die sich von α -Aminosäuren herleiten, hin. Der komplexe Bau der Molekel lässt eine Reihe von Verbindungen als mutmassliche biogenetische Vorläufer erwarten. So könnten im Lacton-Teil Acetat bzw. Malonat und C_1 -Spender wie Methionin und Formiat, oder Acetat und Propionat¹⁾, im γ -Lactam-Teil die α -Aminosäure Phenylalanin und Acetat mögliche Vorläufersubstanzen sein. Diese Einheiten lassen sich auf verschiedene Arten zum Grundgerüst von Phomin kombinieren (vgl. Fig. 1).

Eine über diese Grundeinheiten hinausgehende Vorstufe könnte eine C_{16} - oder C_{18} -Einheit, d. h. ein Octa- bzw. Nonaketid oder eine entsprechende gesättigte oder ungesättigte Fettsäure sein, wobei wir die letztere Variante für wahrscheinlicher halten (vgl. Fig. 2).

¹⁾ Im allgemeinen erfolgt ein Einbau von Propionat nur in Sekundärmetabolite, die von Actinomyceten stammen. Er kann jedoch in unserem Falle nicht *a priori* ausgeschlossen werden.