

Co-Kristalle als Modellsysteme für die Untersuchung von Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften



vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von
Maya Oktavia Tutughamiarso

aus
Malang, Indonesien

Frankfurt am Main 2012

(D30)

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen

Dekan: Prof. Dr. Thomas Prisner

Gutachter: Prof. Dr. Ernst Egert
Prof. Dr. Martin U. Schmidt

Datum der Disputation: 15. Mai 2012

buat mama, papa, tante Gaby & onkel Hendro

Danksagung

Diese Arbeit entstand mit der Unterstützung mehrerer Personen, und ohne ihre Hilfe wäre die Vollendung sicher schwer möglich gewesen.

Als Erstes möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Tante Gaby und meinem Onkel Hendro bedanken. Ohne die grenzlose Liebe und Unterstützung, die sie mir gegeben haben, würde ich mich nicht hier befinden. Sie waren immer für mich da, ganz egal in welcher Lebenssituation. Danke für die Motivation und das Vertrauen, welche mich aufgebaut und gestärkt haben.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Egert. Als ich meine Diplomarbeit in seinem Arbeitskreis anfertigen durfte, war mir ganz klar, dass ich unbedingt hier bleiben wollte. Ich war sehr froh als er mich in seiner Arbeitsgruppe aufgenommen hat; nicht nur weil er die Begeisterung für die Kristallographie in mir geweckt hat, sondern auch weil er ein sehr kompetenter und gleichzeitig sehr herzlicher Chef ist. Er hat sich immer viel Zeit für wissenschaftliche Diskussionen genommen und mich beispiellos unterstützt. Vor allem die wertvollen Anregungen und Ratschläge habe ich immer sehr geschätzt. All dies war nicht selbstverständlich und deswegen möchte ich bei ihm für die sehr guten Arbeitsbedingungen, für das Vertrauen und für alles, was er getan hat, bedanken.

Ich möchte ebenfalls Herrn Dr. Michael Bolte danken. Von ihm habe ich eine Menge über die Röntgenstrukturanalyse gelernt. Ich habe das Glück, dass ich jemanden wie ihn immer um Rat bitten konnte, sobald kristallographische Probleme auftauchten. Es war so bewundernswert, wie schnell er die Probleme erkennen konnte, obwohl er eine Struktur gerade zum ersten Mal gesehen hat. Ich danke ihm für die Unterstützung, die Anregung und die endlose Geduld beim Beantworten all der Fragen; es hat mir in den Jahren meiner Arbeit sehr viel geholfen.

Ferner gilt mein Dank Guido Wagner für die Durchführung der theoretischen Berechnungen und für die Unterstützung bei sämtlichen technischen Problemen. Diese Arbeit wäre grammatikalisch bestimmt nicht korrekt, wenn Valeska Gerhardt und Alexandra Budanow sich nicht die Zeit genommen hätten, sie gründlich durchzulesen. Sie waren ganz fleißig beim Umformulieren und Schreiben der Buchstaben m, n, r und s. Dafür danke ich ihnen ganz herzlich.

Als nächstes möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Egert für das angenehme Arbeitsklima bedanken. In dieser Arbeitsgruppe habe ich nicht nur die Gelegenheit

erhalten, in die Forschung eingearbeitet zu werden, sondern auch dabei Freunde zu finden. Valeska Gerhardt, Ton Quoc Cuong und Thorsten Pisternick danke ich besonders für die reichliche Unterstützung. Sie waren sowohl für die fachlichen Diskussionen als auch für einen guten Scherz immer zu haben. Das gemeinsame Essen in der Mensa, die interessanten Unterhaltungen während der Kaffeepausen und natürlich der Gruppenausflug nach Kulmbach werden mir fehlen und in Erinnerung bleiben.

Mein wärmster Dank gilt meinen Mädels, Daniela Peuser, Suvda Batsukh und Zambaga Erdene, für die wundervolle Freundschaft. Sie waren zu jeder Zeit für mich da und haben immer großes Vertrauen in mich gesetzt. Ich danke ihnen auch für die aufmunternden Worte, die mich in schweren Zeiten gestärkt haben. Ich weiß mein Glück zu schätzen, und ich bin sehr froh, dass ich sie als Freundinnen habe.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Verlobten Jonas Prakasa bedanken. Trotz der geographischen Entfernung haben seine Liebe und seine Kraft mich immer begleitet. Mit seiner bewundernswerten Selbstverständlichkeit hat er Freud und Leid mit mir geteilt. Besonders für die Motivation, das Verständnis und seine Geduld danke ich ihm.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iv
1 Einleitung	1
2 Molekulare Erkennung	4
2.1 Supramolekulare Komplexe.....	4
2.2 Molekulare Erkennung durch H-Brücken.....	7
2.2.1 Weitergabe der genetischen Information.....	7
2.2.2 Proteinstrukturen.....	8
2.2.3 Wirkstoff/Rezeptor-Komplexe.....	9
2.3 Co-Kristalle.....	13
3 Co-Kristalle mit fixierten Bindungsstellen	20
3.1 Überblick.....	20
3.2 Pyrimethamin.....	22
3.2.1 (Pseudo)polymorphe Strukturen.....	23
3.2.2 Co-Kristall mit Orotsäure.....	29
3.2.3 Diskussion.....	30
3.3 Nitrofurantoin.....	32
3.3.1 Pseudopolymorphe Strukturen.....	33
3.3.2 Co-Kristall mit 2,6-Diacetamidopyridin.....	39
3.3.3 Diskussion.....	40
3.4 6-Propyl-2-thiouracil.....	42
3.4.1 Co-Kristall mit 2-Aminopyrimidin.....	43
3.4.2 Co-Kristall mit 2,6-Diacetamidopyridin.....	45

3.4.3 Kristallstruktur von 6-Propyl-2-thiouracil.....	48
3.4.4 Diskussion	50
3.5 5-Fluorcytosin.....	52
3.5.1 Pseudopolymorphe Strukturen.....	53
3.5.2 Co-Kristalle mit 2-Aminopyrimidin und <i>N</i> -Acetylkreatinin.....	57
3.5.3 Co-Kristalle mit 6-Aminouracil und 6-Aminoisocytosin.....	61
3.5.4 Co-Kristall mit Aciclovir	69
3.5.5 Diskussion	74
4 Co-Kristalle mit variablen Bindungsstellen.....	79
4.1 Überblick.....	79
4.2 Einfluss auf das Konformationsgleichgewicht.....	80
4.2.1 Co-Kristall mit Biuret.....	81
4.2.2 Co-Kristall mit 6-Acetamidouracil.....	82
4.3 Einfluss auf das Tautomerengleichgewicht.....	85
4.3.1 Co-Kristalle mit dem <i>3H</i> -Tautomer des 6-Methylisocytosins.....	86
4.3.2 Co-Kristall mit dem <i>1H</i> -Tautomer des 6-Methylisocytosins.....	88
4.4 Diskussion.....	90
5 Zusammenfassung und Ausblick.....	92
6 Literaturverzeichnis	95
7 Anhang.....	101
A1 Publikation zu Abschnitt 3.2	102
A2 Kristallographische Daten von Co-Kristall 1·5.....	103
A3 Publikation zu Abschnitt 3.3	106
A4 Publikation zu Abschnitt 3.4	107
A5 Publikation zu Abschnitt 3.5.1	108

A6	Publikationsentwurf zu den Abschnitten 3.5.2–3.5.5.....	109
A7	Publikationsentwurf zu Kapitel 4	110
Abbildungsverzeichnis		vi
Tabellenverzeichnis.....		x
Akademische Lehrer.....		xi
Eidesstattliche Erklärung		xii
Lebenslauf		xiii

Abkürzungsverzeichnis

a, b, c	Achsen der Elementarzelle [Å]
α, β, γ	Winkel der Elementarzelle [°]
A	Wasserstoffbrückenakzeptor
Å	Angström (10^{-10} m)
AAD	Akzeptor-Akzeptor-Donor
AD	Akzeptor-Donor
ADA	Akzeptor-Donor-Akzeptor
ap	antiperiplanar
A-T	Adenin-Thymin
b	Bohr
B3LYP-D	(Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr) exchange-correlation functional unter Berücksichtigung der empirischen Dispersionskorrektur
C-G	Cytosin-Guanin
CSD	Cambridge Structural Database
D	Wasserstoffbrückendonator
DA	Donor-Akzeptor
DAD	Donor-Akzeptor-Donor
D-Ala-D-Ala	D-Alanin-D-Alanin
D-Ala-D-Lac	D-Alanin-D-Lactat
DDA	Donor-Donor-Akzeptor
DDD	Donor-Donor-Donor

DMAC	Dimethylacetamid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
e	Elementarladung
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
$G_d^a(r)$	Nomenklatur nach <i>Etter</i> und <i>Bernstein</i> (siehe Abschnitt 2.3)
h	Hartree
H-Brücke	Wasserstoffbrücke
IR	Infrarot
kJ	Kilojoule
mRNA	Boten-RNA (messenger RNA)
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
$\Delta\rho$	Restelektronendichte
RHF	Restricted Hartree-Fock
RMSD	Root Mean Square Deviation
RNA	Ribonucleinsäure
<i>sp</i>	synperiplanar
SVP	split valence polarization
tRNA	Transfer-RNA
μ	Absorptionskoeffizient

1 Einleitung

Das Prinzip der molekularen Erkennung ist fundamental in vielen biologischen Prozessen. So basieren beispielsweise die Stabilität der DNA-Doppelhelixstruktur, die Weitergabe der genetischen Information, die Signalübertragung sowie die Immunabwehr auf spezifischen Interaktionen der jeweiligen Komponenten durch nichtkovalente Bindungen. In Anlehnung an biologische Vorbilder binden viele pharmazeutische Wirkstoffe nichtkovalent und somit reversibel an die jeweilige Zielstruktur. An diesem Vorgang kann eine Vielzahl unterschiedlicher Wechselwirkungen beteiligt sein; die stärksten und zugleich wichtigsten unter ihnen sind Wasserstoffbrückenbindungen (H-Brücken). Dabei beruht die Wirkung eines Medikaments auf der an die Zielstruktur angepassten geometrischen Form sowie der Fähigkeit, eine spezifische Bindung mit dem jeweiligen Rezeptor einzugehen. Es liegt somit nahe, dass eine genaue Kenntnis der zwischen Wirkstoff und Rezeptor auftretenden Wechselwirkungen notwendig ist, um ein effizientes Medikament zu entwickeln.

Wirkstoffe sowie Rezeptoren sind in der Regel flexibel. Die spezifische Bindung wird daher häufig von einer Konformationsänderung begleitet (1). Solche strukturellen Änderungen können ebenso in Protein/Protein-, DNA/Protein-, RNA/Protein- (2; 3; 4; 5) sowie Substrat/Enzym-Komplexen (6) beobachtet werden. Ein weiterer Faktor, der die molekulare Erkennung beeinflussen kann, ist die Tautomerie. Sowohl die Konformationsänderung als auch die Tautomerie können zu einer Vielzahl von unterschiedlichen Molekülgestalten sowie Anordnungen der H-Brückendonoren und -akzeptoren führen.

Eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden zur Klärung von Wirkstoff/Rezeptor-Interaktionen ist die Proteinkristallographie (7). Trotz der beträchtlichen Anzahl der in den letzten Jahren aufgeklärten biologischen Strukturen bestehen beim Einsatz dieser Methode einige praktische Schwierigkeiten im Vergleich zur Einkristallstrukturanalyse kleinerer Moleküle. Biologische Substanzen sind flexible Makromoleküle, die oft schlecht kristallisieren oder Kristalle von ungenügender Größe, Stabilität und Qualität bilden, was zu einer schlechten atomaren Auflösung führt. Darüber hinaus erleiden biologische Materialien bei der Intensitätsdatensammlung Strahlenschäden, welche die Qualität der Strukturinformation reduzieren können. Prinzipiell wird dieses Problem mit der Verwendung von Cryosystemen zur Kühlung des Kristalls gelöst (8). Das Auffinden geeigneter Kühlbedingungen für einen bestimmten Kristall erweist sich jedoch als schwierig.

Modellsysteme, die molekulare Interaktionen zwischen Wirkstoff und Rezeptor nachahmen können, sind daher für die Untersuchung von Wirkstoff/Rezeptor-Komplexen hilfreich. Als solche kommen supramolekulare Komplexe in Frage, die aus einem Wirkstoff und einem über H-Brücken verknüpften Modellrezeptor bestehen. Durch die Analyse der nichtkovalenten Wechselwirkungen in den sogenannten pharmazeutischen Co-Kristallen lassen sich gezielt die Aspekte der molekularen Erkennungsprozesse studieren. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse können zum besseren Verständnis für die Herstellung neuartiger bzw. zur Optimierung von bestehenden Wirkstoffen beitragen.

An diesem Punkt setzt diese Arbeit ein. Ihr Ziel ist die Synthese und die Einkristallstrukturanalyse supramolekularer Komplexe, welche als Modelle für die Untersuchung von Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen verwendet werden können. Um die molekulare Erkennung über H-Brücken analysieren zu können, sollen Wirkstoffe sowie Modellrezeptoren zueinander komplementäre H-Brückendonoren und -akzeptoren besitzen, sodass die gebildeten supramolekularen Komplexe entweder durch zwei H-Brücken mit dem AD/DA-Motiv (A: Akzeptor, D: Donor) oder durch drei H-Brücken mit ADA/DAD- oder AAD/DDA-Motiven stabilisiert werden können (Abb. 1).

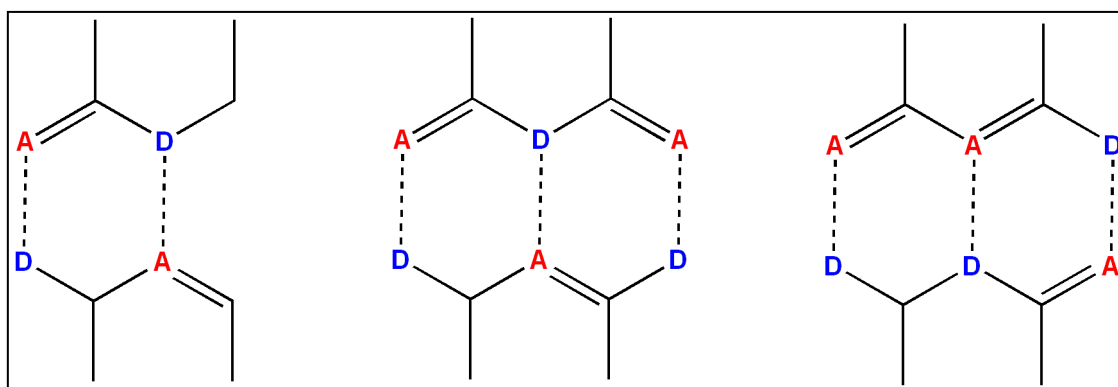


Abb. 1: H-Brückenmotive des Typs AD/DA (links), ADA/DAD (Mitte) und AAD/DDA (rechts).

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in zwei Kapitel aufgeteilt: in Kapitel 3 werden Co-Kristalle aus Verbindungen vorgestellt, die an der Ringstruktur fixierte H-Brückenbindungsstellen aufweisen, wohingegen in Kapitel 4 jeweils eine der Co-Kristallkomponenten eine variable H-Brückenbindungsstelle besitzt. Um den Einfluss der spezifischen Bindung auf das Konformations- sowie das Tautomerengleichgewicht zu untersuchen, werden für die Co-Kristallisationsexperimente des zweiten Teils Verbindungen ausgesucht, die in mehreren konformationellen oder tautomeren Formen vorliegen können. Da diese Formen unterschiedliche Anordnungen der H-Brückendonoren und -akzeptoren besitzen, soll die Co-Kristallbildung zeigen, ob eine

definierte Form beim Vorhandensein einer komplementären Co-Kristallkomponente selektiv ausgebildet werden kann.

Ausgedehnte Recherchen in der Cambridge Structural Database (CSD) (9) sollen bei der Auswahl der untersuchten Verbindungen sowie beim Vergleich der erhaltenen Konformationen, der ausgebildeten H-Brückenmotive sowie der Kristallpackungen mit ähnlichen Verbindungen oder Komplexen helfen. Kann eine Verbindung in unterschiedlichen konformationellen oder tautomeren Formen vorliegen, werden *ab-initio* Energieberechnungen durchgeführt, um die relativen Stabilitäten der Konformere oder Tautomere zu bestimmen. Das Kraftfeldprogramm *MOMO* soll ebenfalls unterstützend zur Erklärung der Co-Kristallisationsergebnisse verwendet werden (10). Da die in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen zusätzlich zu den für die gewünschten H-Brückenmuster erforderlichen Bindungsstellen weitere Donor- sowie Akzeptorgruppen besitzen, könnten Komplexe mit unterschiedlichen Wechselwirkungsmotiven gebildet werden. Daher werden für ausgewählte Komplexe und die jeweiligen Komponenten ebenfalls *ab-initio* Energieberechnungen durchgeführt. Aus der Differenz zwischen der Energie des Komplexes und der Summe der Energien der einzelnen Komponenten lassen sich die Komplexbildungsenergie und die relativen Stabilitäten der Komplexe abschätzen.

2 Molekulare Erkennung

2.1 Supramolekulare Komplexe

Als supramolekulare Komplexe werden Systeme aus mindestens zwei Komponenten bezeichnet, die durch nichtkovalente Wechselwirkungen stabilisiert werden. Zu diesen Wechselwirkungen zählen ionische, van-der-Waals- sowie H-Brückeninteraktionen. Die ionische Wechselwirkung, die auch als Salzbrücke bezeichnet wird, beruht auf der Anziehung entgegengesetzter Ladungen. Nach dem Coulombschen Gesetz nimmt diese Wechselwirkung umgekehrt proportional zur Distanz der Ionen ab. Elektrische Anziehungskräfte besitzen daher eine relativ große Reichweite und zählen daher zu den stärksten nichtkovalenten Wechselwirkungen. Die bedeutendsten unter den van-der-Waals-Wechselwirkungen sind Dipol-Dipol- sowie Dispersionskräfte. Während man Wechselwirkungen zwischen permanenten Dipolen als Dipol-Dipol-Kräfte bezeichnet, beschreibt man die durch induzierte Dipole hervorgerufenen Anziehungskräfte zwischen unpolaren Molekülen als Dispersionskräfte. Die entgegengesetzten Partialladungen ziehen sich in beiden Fällen wie Ionen an, sind jedoch im Vergleich zu ionischen Wechselwirkungen relativ schwach. Unter einer H-Brückeninteraktion versteht man die Wechselwirkung zwischen einem Wasserstoffatom, das kovalent an ein elektronegatives Atom gebunden ist, und einem Protonenakzeptor, der mindestens ein freies Elektronenpaar besitzt (11).

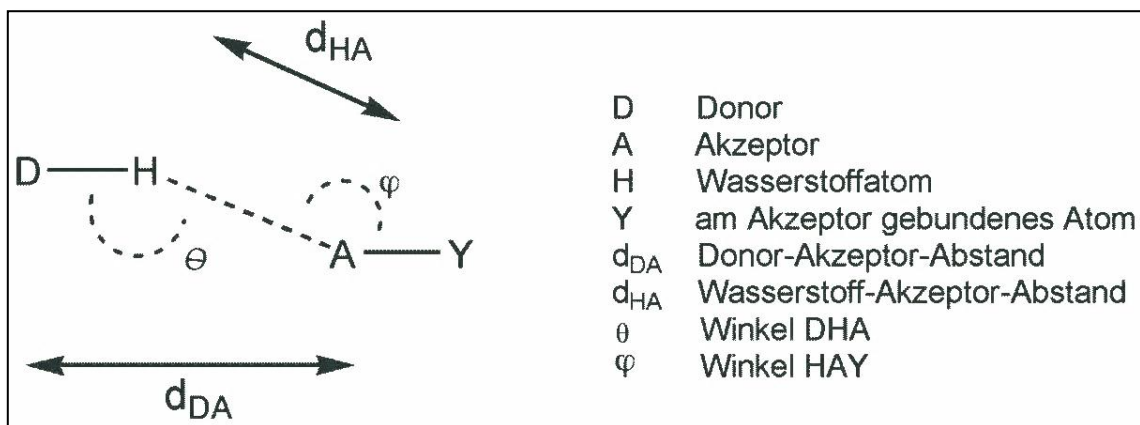


Abb. 2: Geometrische Parameter einer H-Brücke.

H-Brücken werden durch D-A- und H-A-Abstände sowie die Winkel θ und φ beschrieben (Abb. 2). Im Vergleich zu van-der-Waals-Kräften bevorzugen H-Brücken auf Seite der Donoren eine

lineare Anordnung; der Winkel θ nimmt vorwiegend Werte zwischen 160° und 170° an. Neben gewöhnlichen H-Brücken (Wechselwirkung zwischen einem Donor und einem Akzeptor) ist ein H-Brückendonor oft in der Lage, mit mehr als einem Akzeptor zu interagieren (gegabelte H-Brücken). Die Bindungsstärke von H-Brücken wird im Allgemeinen anhand ihrer Dissoziationsenergie grob in starke (> 60 kJ/mol), mäßig starke (15-60 kJ/mol) und schwache H-Brücken (< 15 kJ/mol) unterteilt (12).

Ein wichtiges Prinzip für den Aufbau supramolekularer Komplexe ist die molekulare Erkennung (13). Sie verläuft nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip nach *Emil Fischer*, welches anfänglich nur für die Beschreibung der selektiven Substraterkennung eines Enzyms verwendet wurde (14). Heutzutage werden durch geeignete Komponenten in supramolekularen Synthesen zahlreiche funktionelle Systeme entwickelt. Dabei lässt sich das Design solcher supramolekularen Komplexe von der Natur inspirieren.

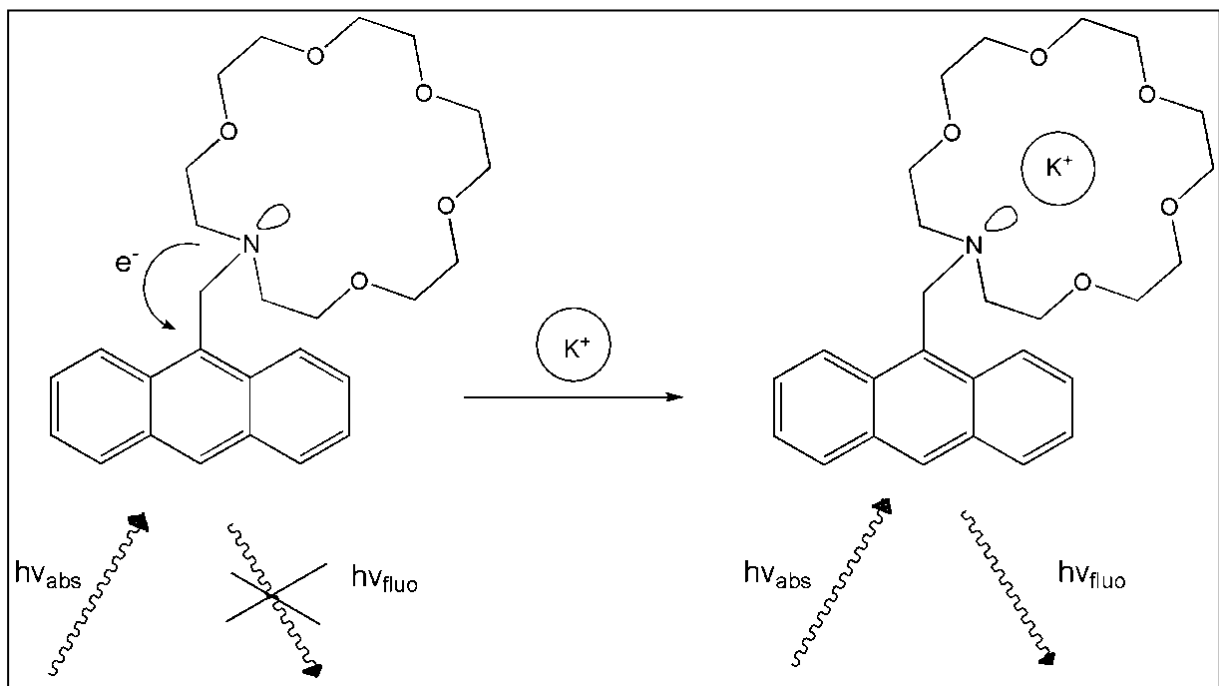


Abb. 3: Fluoreszenzsensor auf Basis eines [18]Krone[6]-Derivats (15).

Beispielsweise können Kronenether aufgrund ihrer spezifischen Wechselwirkungen mit Kationen als Sensoren oder Katalysatoren eingesetzt werden (15). Der in Abb. 3 dargestellte Fluoreszenzsensor besteht aus einem für Kalium-Ionen selektiven [18]Krone[6]-Derivat und einem fluoreszenzaktiven Anthracensubstituenten. Im ungebundenen Zustand wird die Fluoreszenz dieser Verbindung zunächst durch das freie Elektronenpaar des N-Atoms

unterbunden. Sobald jedoch ein K^+ -Ion mit dem Kronenetherderivat, genauer dem freien Elektronenpaar des N-Atoms, in Wechselwirkung tritt, kann Fluoreszenz auftreten.

Weitere Beispiele für funktionelle supramolekulare Komplexe sind Containermoleküle, die zur Stofftrennung, zur Stabilisierung von reaktiven Zwischenprodukten sowie als „Reaktionstopf“ verwendet werden können. Diese weisen käfigartige Strukturen mit Hohlräumen auf, welche den Ein- und Austritt eines Substrates ermöglichen. Eine wichtige Anwendung findet das Containermolekül Calix[8]aren (Abb. 4) bei der Auftrennung der Fullerene C_{70} und C_{60} (16). Während der Hohlraum von Calix[8]aren zu klein für C_{70} ist, bilden Calix[8]aren und C_{60} einen supramolekularen Komplex aus. Da sich das C_{70} -Molekül und dieser Komplex in ihrer Löslichkeit in Toluol unterscheiden, können diese Verbindungen durch Filtrieren einfach voneinander getrennt werden.

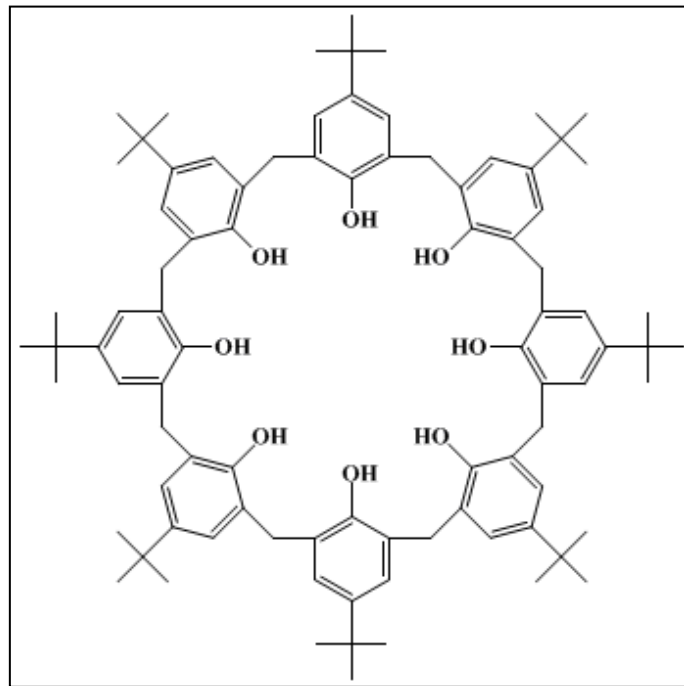


Abb. 4: Strukturformel von Calix[8]aren.

Auch in den Materialwissenschaften findet diese Art der supramolekularen Chemie Anwendung. Ein System aus anionischem Bis(2-sulfonatostyryl)biphenyl (Abb. 5) und kationischem, schichtförmigem Doppelhydroxid auf Quarzglas zeigt im Temperaturbereich zwischen 20 bis 100 °C eine schnelle und reversible Lumineszenzreaktion (17). Die daraus resultierenden Unterschiede von Farbe, Emissionslebensdauer und Anisotropie befähigen den Komplex daher zur Verwendung als molekularer Sensor oder Schalter.

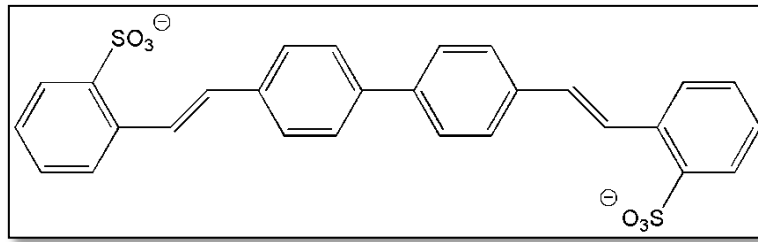


Abb. 5: Strukturformel von anionischem Bis(2-sulfonatostyryl)biphenyl (17).

2.2 Molekulare Erkennung durch H-Brücken

Die spezifische Struktur, Funktion und Dynamik biologisch wichtiger Verbindungen können im Allgemeinen durch das Prinzip der molekularen Erkennung und die damit verbundene Stabilisierung durch nichtkovalente Wechselwirkungen, vor allem durch H-Brücken, erklärt werden. Eines der bekanntesten Beispiele hierfür ist die Doppelhelixstruktur der Desoxyribonucleinsäure (DNA), welche aus zwei gegenläufigen Einzelsträngen aufgebaut ist. Dabei liegen die Nucleotidbasen Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G) im Inneren der Doppelhelix, während die Desoxyribosephosphatreste die äußere Hülle bilden. Die spezifischen H-Brückeninteraktionen der Purinbasen A bzw. G mit den Pyrimidinbasen T bzw. C sind entscheidend für die Stabilität der Doppelhelixstränge. Dabei bilden die Basen A und T bzw. G und C komplementäre Watson-Crick-Basenpaare aus. Das A-T-Basenpaar wird durch zwei H-Brücken stabilisiert, wohingegen drei H-Brücken die Basen G und C verknüpfen.

Die nachfolgenden Abschnitte beschreiben die molekulare Erkennung an ausgewählten Themenbereichen: die Weitergabe der genetischen Information, Proteinstrukturen sowie die spezifische Bindung eines Wirkstoffs an seinen Rezeptor.

2.2.1 Weitergabe der genetischen Information

Der Weg der genetischen Informationsübertragung von der DNA, dem Träger der Erbinformation, verläuft über die Stufen Replikation, Transkription und Translation (18). Bei jeder Zellteilung wird die DNA zunächst dupliziert, um die genetische Information vollständig an die Tochterzelle weitergeben zu können. Während dieser semikonservativen Replikation wird zunächst der Doppelstrang in die beiden Einzelstränge aufgetrennt, wobei jeder der Einzelstränge als Vorlage für die Synthese eines komplementären Gegenstrangs entsprechend der Watson-Crick-Basenpaarung dienen kann.

Während der Transkription wird ein Teil der in der DNA enthaltenen Information in RNA umgeschrieben. Obwohl dieser Vorgang mechanistisch dem der Replikation ähnelt, wird bei der Transkription nur einer der beiden DNA-Stränge abgelesen. Die Transkription führt zur Bildung von Boten-RNA (messenger RNA oder mRNA), welche die Information für die Proteinbiosynthese trägt.

Im nächsten Schritt, der Translation, erfolgt die Synthese von Polypeptidketten anhand der in den mRNA-Molekülen kopierten genetischen Information. Die Instruktionen für die Proteinbiosynthese sind durch die mRNA-Basenfolge festgelegt. Dabei bilden jeweils drei aufeinanderfolgende Nucleotide einen Codon, welcher eine bestimmte Aminosäure definiert. Eine direkte Erkennung der Aminosäuren durch die Codons ist jedoch nicht möglich; die tRNA übernimmt hierfür die Adapterfunktion. Aufgrund ihrer dreidimensionalen Struktur besitzt die tRNA zwei Pole. Einer der beiden Pole erkennt mit Hilfe eines Anticodons anhand der Watson-Crick-Basenpaarung das komplementäre Codon der mRNA, während der zweite Pol, der die invariante Sequenz 5'-CCA-3' trägt, sich als Anheftungsstelle für die Aminosäure anbietet.

2.2.2 Proteinstrukturen

Als zweites Beispiel sollen die unterschiedlichen räumlichen Anordnungen eines Proteins dienen (18). Während die Primärstruktur die lineare Abfolge der Aminosäuren in der Proteinkette beschreibt, definiert die Sekundärstruktur die räumliche Anordnung benachbarter Aminosäuren innerhalb der linearen Sequenz. Als Tertiärstruktur wird die dreidimensionale Struktur des gesamten Proteins bezeichnet, welche letztlich seine Funktion bestimmt. Hier spielen Interaktionen zwischen den in der Primärstruktur weit voneinander entfernt liegenden Aminosäuren eine entscheidende Rolle. Durch das Zusammenfügen von zwei oder mehr Tertiärstrukturen kann darüber hinaus eine Quartärstruktur ausgebildet werden.

Die Grundbausteine eines Proteins sind Aminosäuren, die durch Peptidbindungen miteinander verbunden sind. Aufgrund der Delokalisierung der Elektronen über die π -Orbitale der O—C—N-Bindungen ist die Peptidbindung planar. Die Konformation der Polypeptidkette wird daher durch die relative Orientierung der planaren Peptidbindungen bestimmt.

Räumlich benachbarte Aminosäurereste können H-Brückeninteraktionen eingehen (19). Dabei entstehen zwei wesentliche Sekundärstrukturen von Proteinen, die als α -Helix oder β -Faltblatt bezeichnet werden. Die α -Helixstruktur, welche eine schraubenförmige Anordnung mit 3.6 Aminosäureresten pro Windung aufweist, wird durch H-Brücken zwischen dem Carbonyl-O-Atom des n-ten und der N—H-Gruppe des (n+4)-ten Aminosäurerestes stabilisiert. Während

folglich eine α -Helix aus Aminosäuren eines einzelnen Sequenzabschnitts aufgebaut wird, werden beim β -Faltblatt mehrere, in gestreckter Konformation vorliegende Abschnitte der Peptidkette durch H-Brücken miteinander verbunden. Hierbei können die Ketten entweder parallel oder antiparallel zueinander orientiert sein.

Bei der Bildung der Tertiärstruktur eines Proteins aus den Sekundärstrukturelementen spielt – zusätzlich zu den H-Brückenbindungen, Salzbrücken und van-der-Waals-Kräften – der hydrophobe Effekt eine wichtige Rolle. Die Quartärstruktur als die höchste strukturelle Organisationsebene von Proteinen wird durch dieselben nichtkovalenten Interaktionen stabilisiert.

2.2.3 Wirkstoff/Rezeptor-Komplexe

Um eine optimale Wirkung zu erzielen, sollte ein Wirkstoff eine angepasste geometrische Gestalt sowie komplementäre Bindungsstellen bezüglich seines Rezeptors aufweisen. Eine häufig beobachtete nichtkovalente Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Rezeptor ist wiederum die H-Brückeninteraktion (20). Da biochemische Vorgänge in wässrigem Milieu stattfinden, sind Wirkstoff und Rezeptor immer von Wassermolekülen umgeben. Bevor ein Wirkstoff mit seinem Rezeptor über H-Brücken in Wechselwirkung treten kann, müssen deshalb zunächst zahlreiche H-Brücken zu Wassermolekülen gebrochen werden. Die Bindungsaffinität eines Wirkstoffs zu seinem Rezeptor hängt somit von der Energie für das Aufbrechen und die Bildung von H-Brücken ab. Außerdem dürfen entropische Effekte nicht vernachlässigt werden.

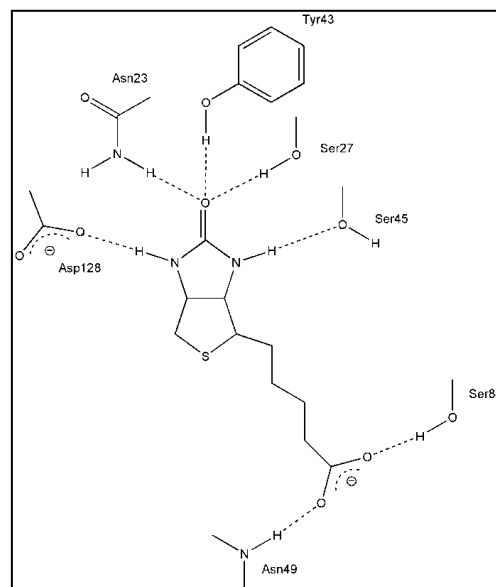


Abb. 6: H-Brückeninteraktionen im Biotin/Streptavidin-Komplex (21).

Der Biotin/Streptavidin-Komplex mit einer Dissoziationskonstante von $ca. 10^{-15}$ M weist eine besonders starke nichtkovalente Bindung auf (Abb. 6) (20; 21). Obwohl dieser Komplex keine unmittelbare Bedeutung für die Wirkstoffentwicklung besitzt, bildet er die Grundlage für diverse biologische sowie biotechnische Markierungs- und Bindungsexperimente. Die hohe Affinität von Streptavidin für Biotin basiert einerseits auf der Bildung von H-Brücken, andererseits auf der Anordnung der lipophilen Bereiche der Proteinoberfläche, welche Biotin optimal im Inneren des Proteins umhüllen. An den insgesamt sieben H-Brücken zwischen Biotin und Streptavidin sind alle polaren Gruppen des Biotins beteiligt.

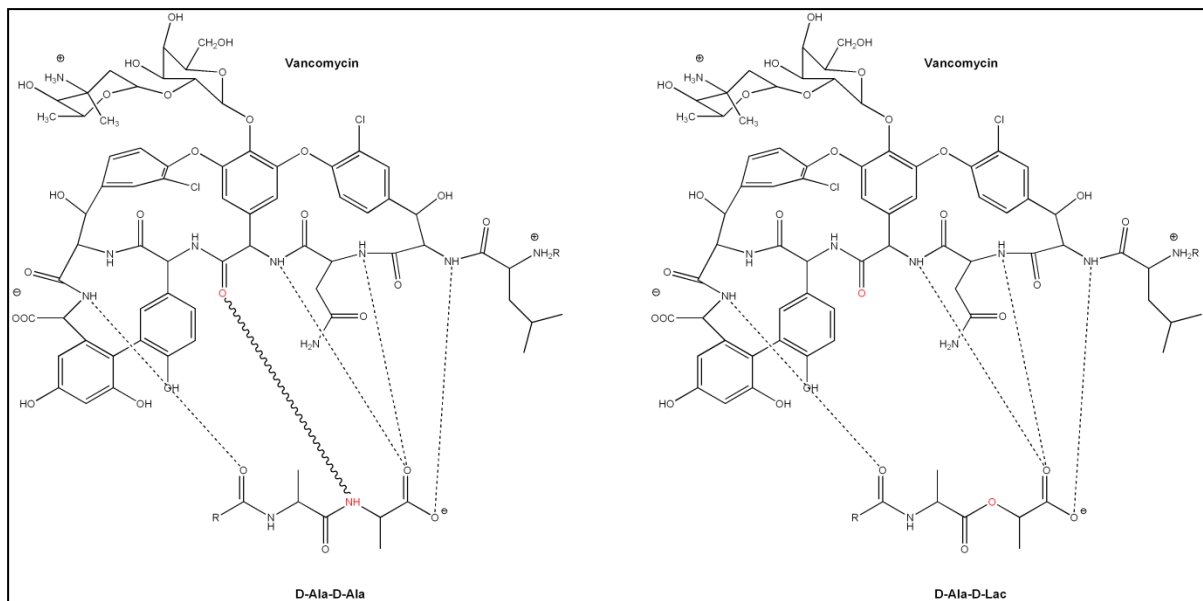


Abb. 7: H-Brückeninteraktionen in Komplexen von Vancomycin mit den Dipeptidsequenzen D-Ala-D-Ala (links) sowie D-Ala-D-Lac (rechts) (22). Die N—H...O-Brücke, die in dem Komplex mit D-Ala-D-Lac verloren geht, ist mit einer gewellten Linie (links) gekennzeichnet. Die an dieser H-Brücke beteiligten Atome sowie das Ester-O-Atom, welches die Amid-Gruppe von D-Ala-D-Ala ersetzt, sind rot markiert.

Der Beitrag von H-Brückenbindungen zu einer selektiven Wirkstoff/Rezeptor-Bindung kann ebenfalls an der Resistenz gegen das Glycopeptid-Antibiotikum Vancomycin veranschaulicht werden (22). Vancomycin, welches lange als Reserveantibiotikum galt, hemmt die Synthese und Stabilisierung der Zellwände grampositiver Bakterien, wie z.B. Enterokokken, Streptokokken und Staphylokokken. Die schalenförmige Struktur des Vancomycins erlaubt hierbei die geometrische Anpassung an das Substratmolekül, sodass der Wirkstoff selektiv an der Dipeptidsequenz D-Alanin-D-Alanin unter Bildung von fünf H-Brücken gebunden werden kann (Abb. 7, links). Die Resistenz gegenüber Vancomycin beruht auf der zunehmenden Verwendung der Dipeptidsequenz D-Alanin-D-Lactat anstelle von D-Alanin-D-Alanin für den Aufbau der

bakteriellen Zellwand. Der Austausch einer Amid-NH-Gruppe durch ein Ester-O-Atom führt folglich zur Bildung von vier anstelle von fünf H-Brücken, was zu einem Verlust an Bindungsaffinität führt (Abb. 7, rechts).

Als ein weiteres Beispiel soll die molekulare Erkennung von DNA anhand der spezifischen Bindung von Peptidantibiotika in der DNA-Nebenfurche sowie die Bildung von Tripelhelices in der DNA-Hauptfurche vorgestellt werden (23). Die Wirkstoffe wechselwirken dabei mit bestimmten regulatorischen Sequenzen der DNA-Duplexe und beeinflussen auf diese Weise die Replikation und/oder die Proteinsynthese im genannten Sequenzbereich.

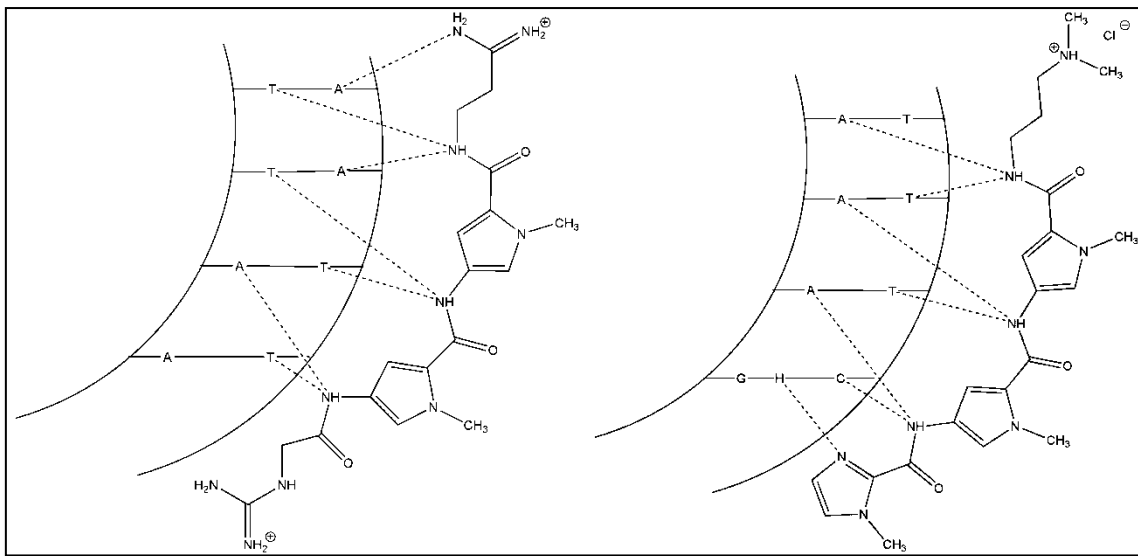


Abb. 8: Schematische Darstellungen der Komplexe aus DNA und Netropsin (links) (24) bzw. *N*-Methylimidazol-2-carboxamidonetropsin (rechts) (23).

Netropsin, Distamycin A sowie Actinomycin gehören zur ersten Generation der Peptidantibiotika. Der Wirkstoff Netropsin besitzt eine halbmondförmige Struktur und wechselwirkt durch H-Brücken mit A,T-reichen Sequenzen der DNA-Nebenfurche (Abb. 8, links) (24). Da an der Bindung dieses Wirkstoffs lediglich vier Basenpaare beteiligt sind, reicht die Selektivität dieser Verbindung für einen therapeutischen Ansatz nicht aus. Zur Steigerung der Spezifität wurden Netropsinanaloga, wie Pyridin-2-carboxamidonetropsin und *N*-Methylimidazol-2-carboxamidonetropsin, entwickelt (25). Durch Substitution eines Pyrrolrestes durch einen Imidazol- oder Pyrimidinring sollten die jeweiligen Netropsinanaloga mit einer DNA-Sequenz aus einem G-C-Basenpaar sowie drei A-T-Basenpaaren wechselwirken (Abb. 8, rechts). Jedoch weisen die erhaltenen Komplexe unter anderem eine unerwartete Bindung an die Sequenz 5'-(W)G(W)C(W)-3' (mit W= A oder T) auf, wobei Guanin und Cytosin stets in der zweiten sowie vierten Position vorliegen. Erst die Ergebnisse der NMR-Studie von *Wemmer* konnte Klarheit

bezüglich der unerwarteten Bindung schaffen (26): das Naturprodukt Distamycin A, das ebenfalls spezifisch an die A,T-reiche Sequenz der DNA-Nebenfurche bindet, konnte sowohl in einem 1:1-Komplex als auch in der Zusammensetzung aus zwei zueinander antiparallelen Distamycin A-Molekülen und einem DNA-Duplex gefunden werden (Abb. 9, links), wodurch die unerwartete Bindung erklärt wurde. Das synthetische Netropsinanalogon und die DNA-Doppelhelix bilden ebenfalls einen 2:1-Komplex mit antiparalleler Anordnung aus: die Imidazol/Pyrrrol-Anordnung ist für die Erkennung des G-C-Basenpaares zuständig, während die Pyrrol/Imidazol-Anordnung mit dem C-G-Basenpaar wechselwirkt (Abb. 9, rechts) (27). Eine Pyrrol/Pyrrrol-Anordnung dagegen ist nicht in der Lage, die A-T- und T-A-Basenpaare zu unterscheiden.

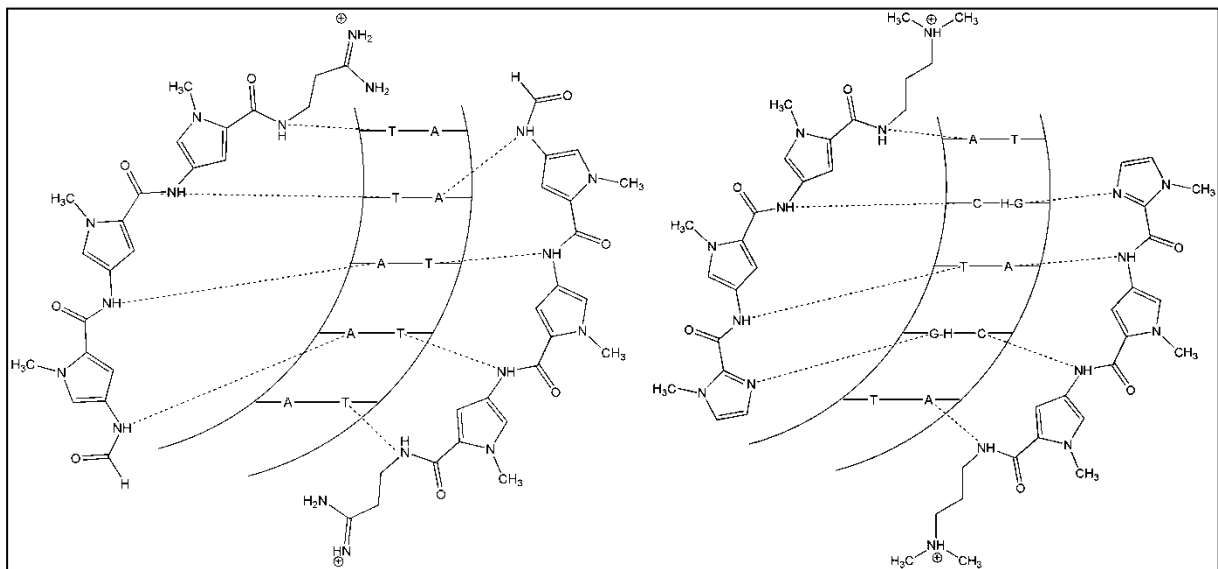


Abb. 9: Schematische Darstellung der 2:1-Komplexe aus DNA mit Distamycin A (links) (26) bzw. mit N-Methylimidazol-2-carboxamidonetropsin (rechts) (27).

Tripelhelikale DNA wurde bereits im Jahre 1957 von *Felsenfeld, Davies* und *Rich* postuliert (28). Der Durchbruch der Tripelhelices in der Wirkstoffforschung erfolgte allerdings erst 30 Jahre später, nachdem *Moser* und *Dervan* zeigen konnten, dass 15-mer Oligodesoxyribonucleotide stabile und spezifische tripelhelikale Komplexe mit der DNA-Doppelhelix bei ähnlichen pH-, Temperatur- und Salzbedingungen wie in der lebenden Zelle bilden (29). Ähnliche Oligonucleotide können DNA-bindende Proteine inhibieren und somit Transkriptionsvorgänge in zellfreien Systemen modulieren (30). Da die Bindung des dritten Strangs an den Watson-Crick-Duplex über die Bildung von Hoogsteen-H-Brücken erfolgt, wird für die Bildung der Tripelhelices ein DNA-Strang mit Abschnitten aus benachbarten Purinen benötigt (Abb. 10). Auf diese Weise resultiert für das Pyrimidin-Motiv entweder ein TAT-Basentriplex aus Thymin und einem

Adenin-Thymin-Nucleosidpaar oder ein C⁺GC-Basentriplex aus einem protonierten Cytosin mit einem Cytosin-Guanin-Nucleosidpaar (29; 31). Für die Purin-Motive werden AAT- und GGC-Basentriplexe beobachtet (32).

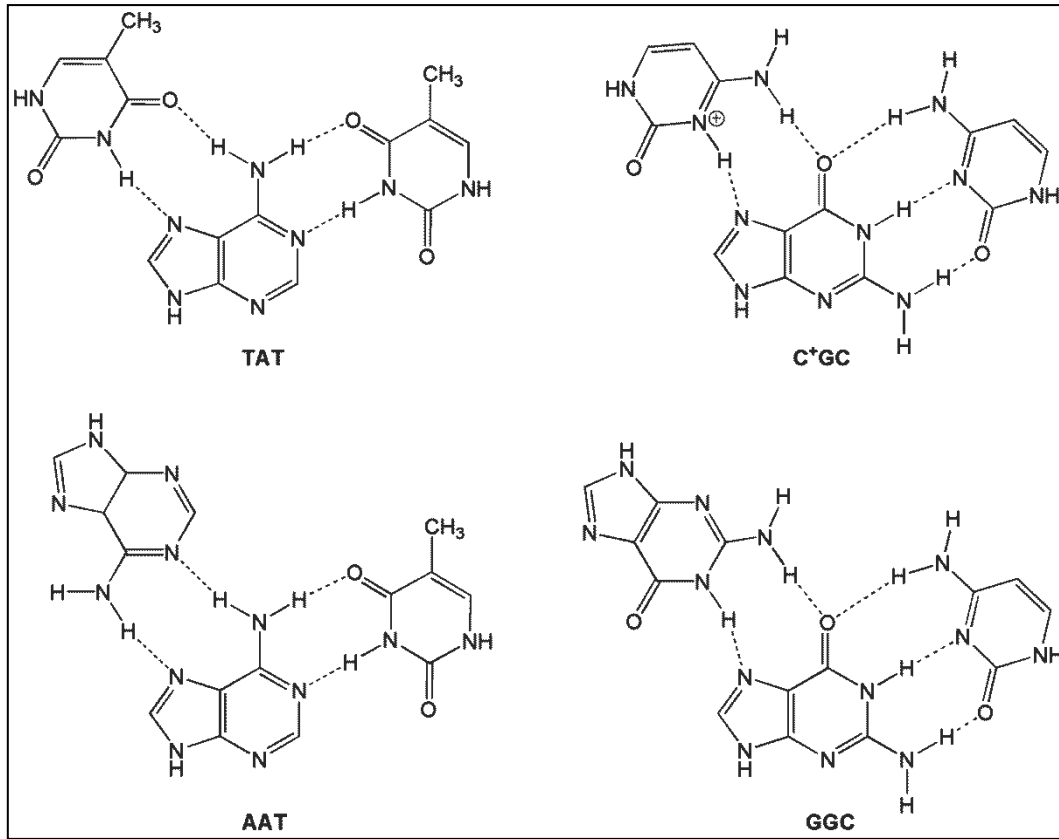


Abb. 10: Pyrimidin-Tripelhelix-Motive: TAT- und C⁺GC-Basentripel (oben), Purin-Tripelhelix-Motive: AAT- und GGC-Basentripel (unten).

2.3 Co-Kristalle

„Co-Kristalle“ sind kristalline Komplexe, bestehend aus mindestens zwei verschiedenen Substanzen, welche über nichtkovalente Kräfte miteinander verknüpft sind (33). Durch diese Eigenschaft stellen sie somit ein perfektes Beispiel für die molekulare Erkennung dar (34; 35). Der Begriff „Co-Kristall“ ist in der Literatur bislang nicht klar definiert. Unter anderem stellt sich die Frage, inwieweit bei Raumtemperatur flüssige Substanzen in die Definition von Co-Kristallen mit einbezogen werden sollten (36). In dieser Arbeit werden kristalline Komplexe als Co-Kristall bezeichnet, wenn die beteiligten Komponenten bei Raumtemperatur in fester Form vorliegen. Enthält der Co-Kristall zusätzlich Wasser- oder Lösungsmittelmoleküle, erhält die Formulierung den Zusatz Hydrat oder Solvat.

Obwohl sich die Anfänge der Co-Kristallisation bereits im 19. Jahrhundert finden (37), hat die Erforschung von Co-Kristallen erst in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen (38). Allen voran die pharmazeutische Industrie entwickelte ein großes Interesse an der Untersuchung der durch H-Brücken verbundenen Komplexe. Mitunter liegt der Grund für das Interesse an der Möglichkeit, neue Modifikationen bekannter Wirkstoffe patentrechtlich zu schützen. Darüber hinaus können die Eigenschaften eines Wirkstoffs durch die Bildung von Co-Kristallen kombiniert und variiert werden. Solche Multikomponenten-Kristalle, die mindestens einen Wirkstoff enthalten, werden als pharmazeutische Co-Kristalle klassifiziert (39).

Die ersten überlieferten pharmazeutischen Co-Kristalle wurden von *Whitesides et al.* hergestellt. In dieser Studie wurden die supramolekularen Funktionalitäten von Barbitursäure- und ihre Komplementarität zu Melaminderivaten untersucht. Die 60 erhaltenen Co-Kristalle demonstrierten die potentielle Fähigkeit eines Wirkstoffs, unterschiedliche Co-Kristallformen zu bilden (40; 41; 42; 43; 44; 45).

In den letzten Jahren wurden bedeutende Fortschritte bei der gezielten Synthese von Co-Kristallen erzielt. Der Einsatz von supramolekularen Synthons im Co-Kristalldesign wurde von *Desiraju* vorgestellt (46). Als Synthons werden Struktureinheiten der Co-Kristalle bezeichnet, die durch intermolekulare Wechselwirkungen gebildet werden können. Die Strukturen von Carbonsäuren können z.B. zwei unterschiedliche Homosynthons ausbilden. Die Verknüpfung erfolgt hierbei entweder durch zwei O—H...O-Brücken zu einem selbstkomplementären Homo-dimer (Abb. 11, links) oder durch einzelne O—H...O-Brücken zu Ketten (Abb. 11, Mitte). In Komplexen von Pyridin- und Carbonsäurederivaten werden hingegen supramolekulare Hetero-synthons beobachtet, welche die einzelnen Verbindungen zu einem Heterodimer verknüpfen (Abb. 11, rechts).

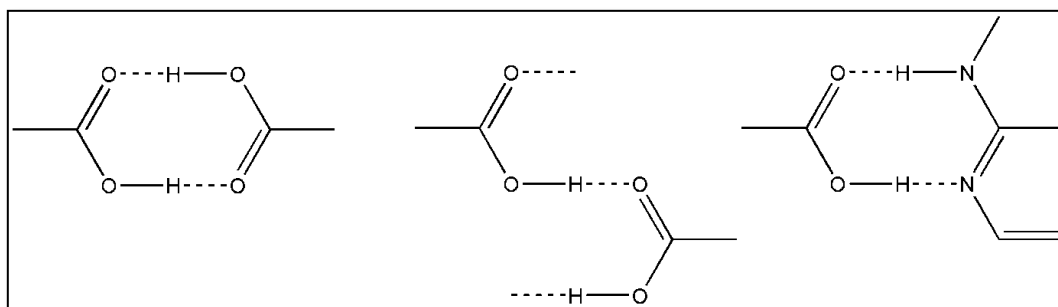


Abb. 11: Homosynthons zwischen Carbonsäuren (links, Mitte) und Heterosynthon zwischen Carbonsäure- und Pyrimidinderivaten (rechts).

In einer Studie beschrieben *Allen et al.* die Bildungswahrscheinlichkeit eines supramolekularen Synthons und fanden, dass mit steigender Stabilität des supramolekularen Synthons die Wahrscheinlichkeit der Bildung dieses Musters in einem Co-Kristall steigt (47). Der Vergleich von unterschiedlichen Bildungswahrscheinlichkeiten kann daher bei einer gezielten Synthese definierter H-Brückenmuster hilfreich sein.

Für die systematische Charakterisierung und Analyse von H-Brückeninteraktionen ist die von *Etter* und *Bernstein* entwickelte Graph-Set-Methode besonders gut geeignet (48; 49). Ein H-Brückenmuster wird im Allgemeinen durch die Schreibweise $G_a^d(r)$ wiedergegeben. Der Parameter G gibt die Art des H-Brückenmotivs an: durch den Großbuchstaben S wird eine intramolekulare H-Brücke gekennzeichnet, während die durch H-Brücken entstehenden Ketten, Ringe oder nicht-zyklischen Dimeren durch C , R oder D beschrieben werden. Die Kleinbuchstaben a und d kennzeichnen die Anzahl der an den H-Brücken beteiligten Akzeptoren und Donoren. Der Parameter r gibt Aufschluss über die Anzahl der Atome in einem Ring ($G = S$ oder R) oder die Länge der Wiederholungseinheit einer Kette ($G = C$). In Ringsystemen ($G = S$ oder R) wird die kleinste Summe der am Strukturmuster beteiligten Atome gebildet, wobei hierunter sowohl H-Brücken als auch kovalente Bindungen fallen. Die in Abb. 11 dargestellten Homo- sowie Heterosynthons besitzen nach der Graph-Set-Methode jeweils ein $R_2^2(8)$ -, $C(4)$ - und $R_2^2(8)$ -Muster.

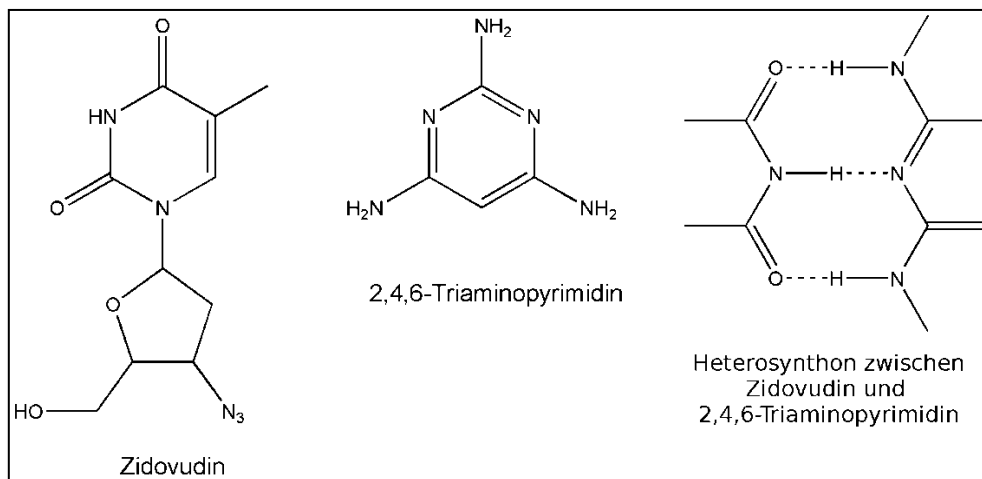


Abb. 12: Strukturformeln von Zidovudin, 2,4,6-Triaminopyrimidin sowie das aus beiden Verbindungen gebildete Heterosynthon (50).

Zidovudin, das zur Behandlung HIV-infizierter Patienten verwendet wird, sollte in Anlehnung an das in Abb. 12 dargestellte Synthon mit einem geeigneten Molekül drei H-Brücken bilden können. In einer Untersuchung aus dem Jahr 1999 wurde dieses Heterosynthon in 97% der

bekanntesten Co-Kristalle gefunden (47). Die Kristallisation von Zidovudin mit 2,4,6-Triaminopyrimidin führte aufgrund zweier komplementärer Bindungsstellen zum in Abb. 13 veranschaulichten Co-Kristall (50). Dieser enthält das gewünschte Heterosynthon, welches durch Trimereinheiten aus zwei Molekülen Zidovudin und einem Molekül 2,4,6-Triaminopyrimidin gebildet wird.

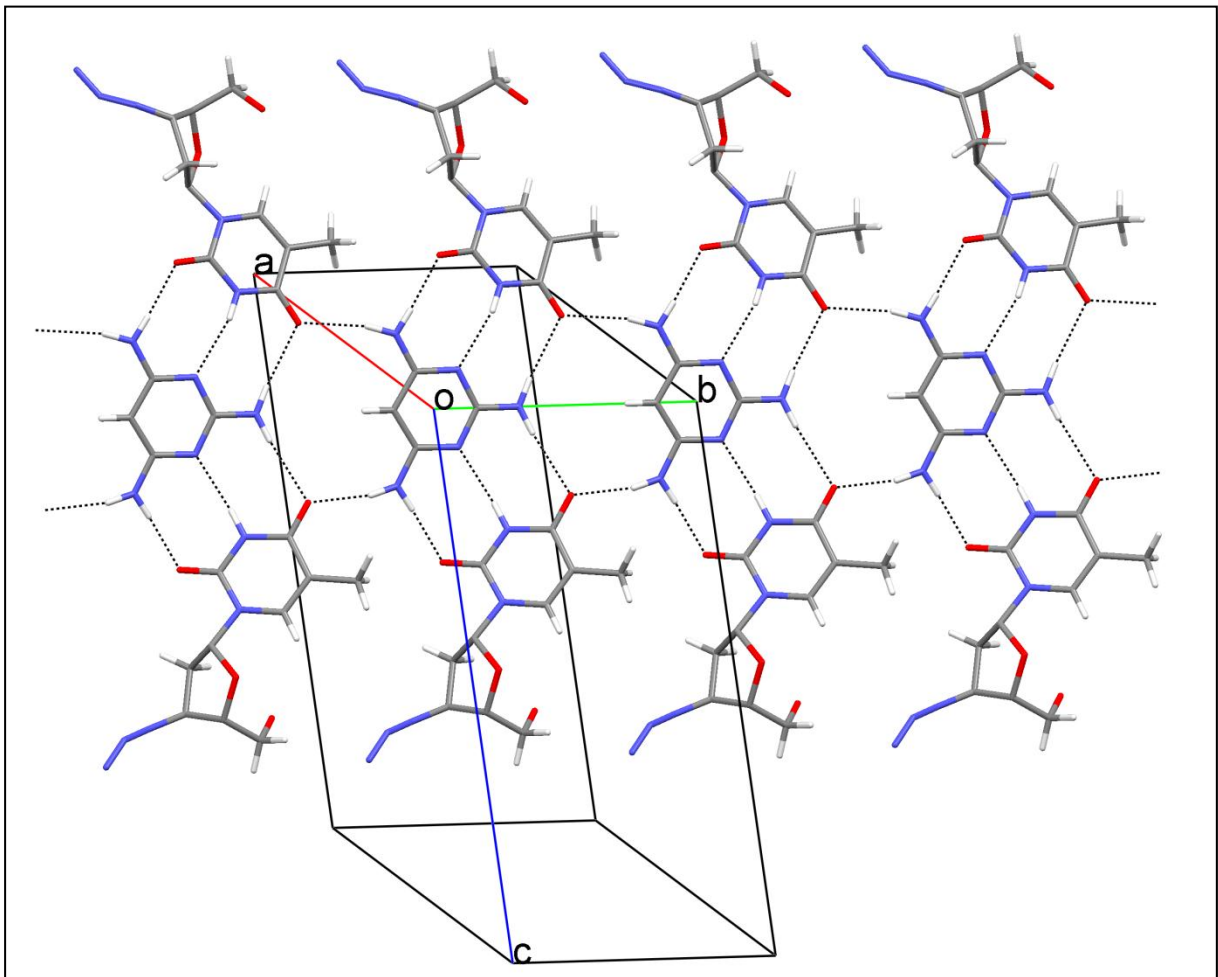


Abb. 13: Ausschnitt aus der Kristallpackung des 2:1-Co-Kristalls zwischen Zidovudin und 2,4,6-Triaminopyrimidin (50).

Mit einem weiteren antiretroviralen Medikament, Lamivudin, könnte Zidovudin zwei H-Brücken in Form eines $R_2^2(8)$ -Musters ausbilden (Abb. 14). Eine Kombination dieser beiden Medikamente ist unter dem Handelsnamen Combivir zu erwerben und weist im Vergleich zu den Monopräparaten eine stärkere und länger anhaltende Wirkung auf (51). Obwohl das $R_2^2(8)$ -Heterosynthon im Co-Kristall von 4-Amino-2-oxypyrimidin und 2,4-Dioxo-5-fluorpyrimidin zu finden ist, wird das gewünschte Synthron im Co-Kristall von Lamivudin mit Zidovudin nicht gebildet (50).

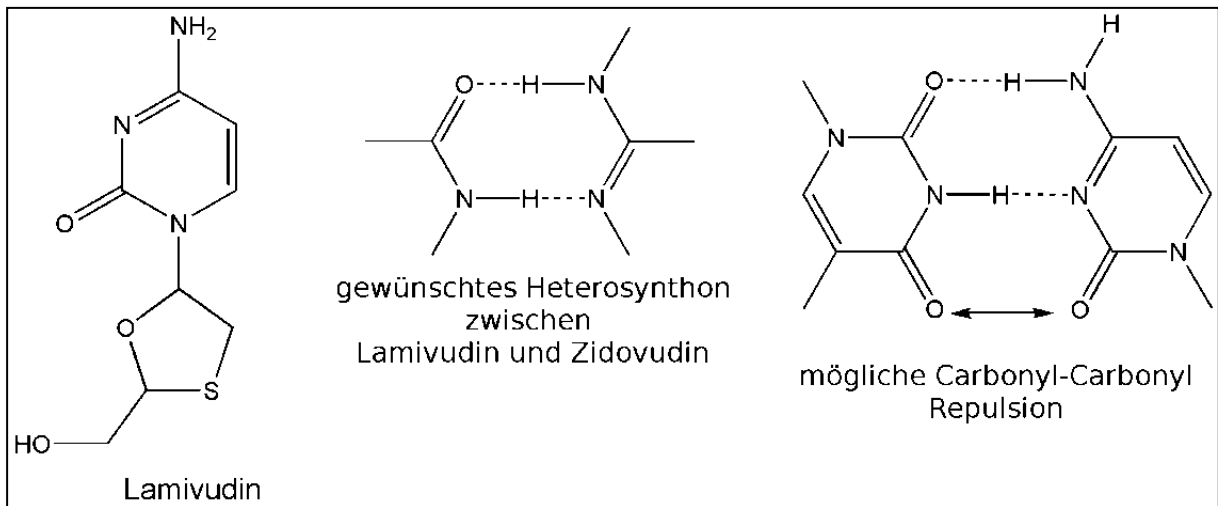


Abb. 14: Strukturformel von Lamivudin, das gewünschte Synthon zwischen Lamivudin und Zidovudin sowie die mögliche Repulsion zwischen den Carbonylgruppen im Heterodimer (50).

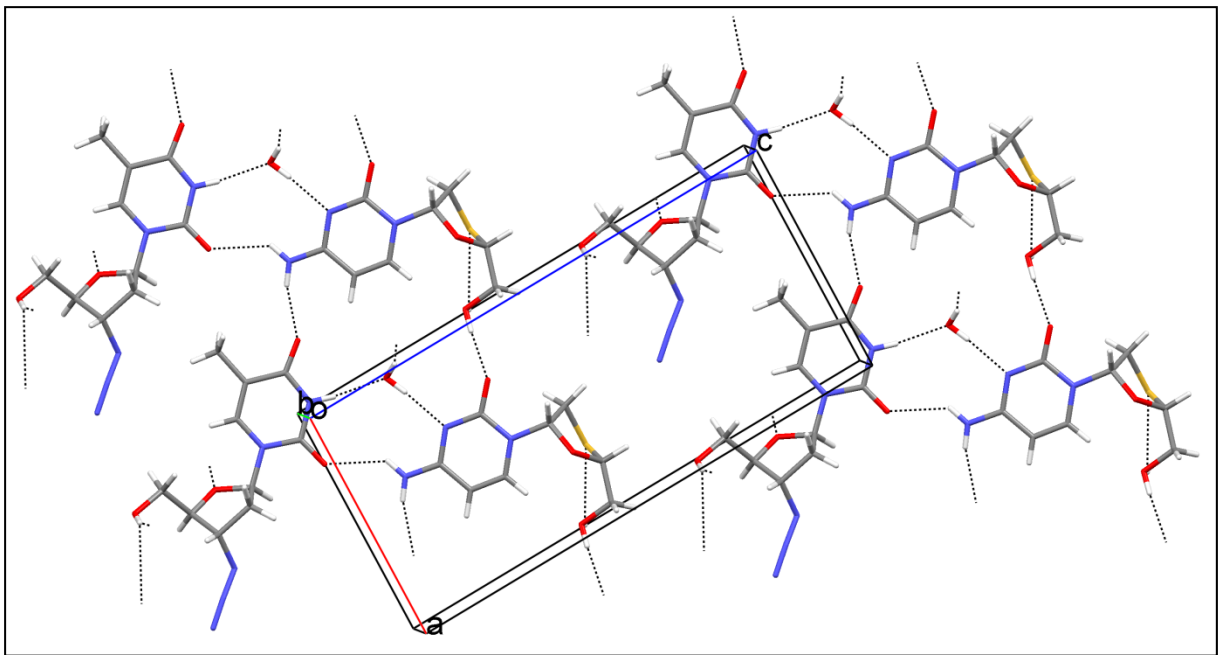


Abb. 15: Ausschnitt aus der Kristallpackung des Co-Kristallhydrats zwischen Lamivudin und Zidovudin (50).

Der Co-Kristall von Lamivudin und Zidovudin kristallisiert als Hydrat, wobei sich die Wassermoleküle zwischen den Wirkstoffmolekülen befinden und somit zur Bildung des $R_3^3(10)$ -Motivs führen (Abb. 15). Das gewünschte Heterosynthon wurde vermutlich aufgrund der Repulsion zwischen den Carbonylgruppen der beiden antiretroviralen Medikamente nicht gebildet (Abb. 14).

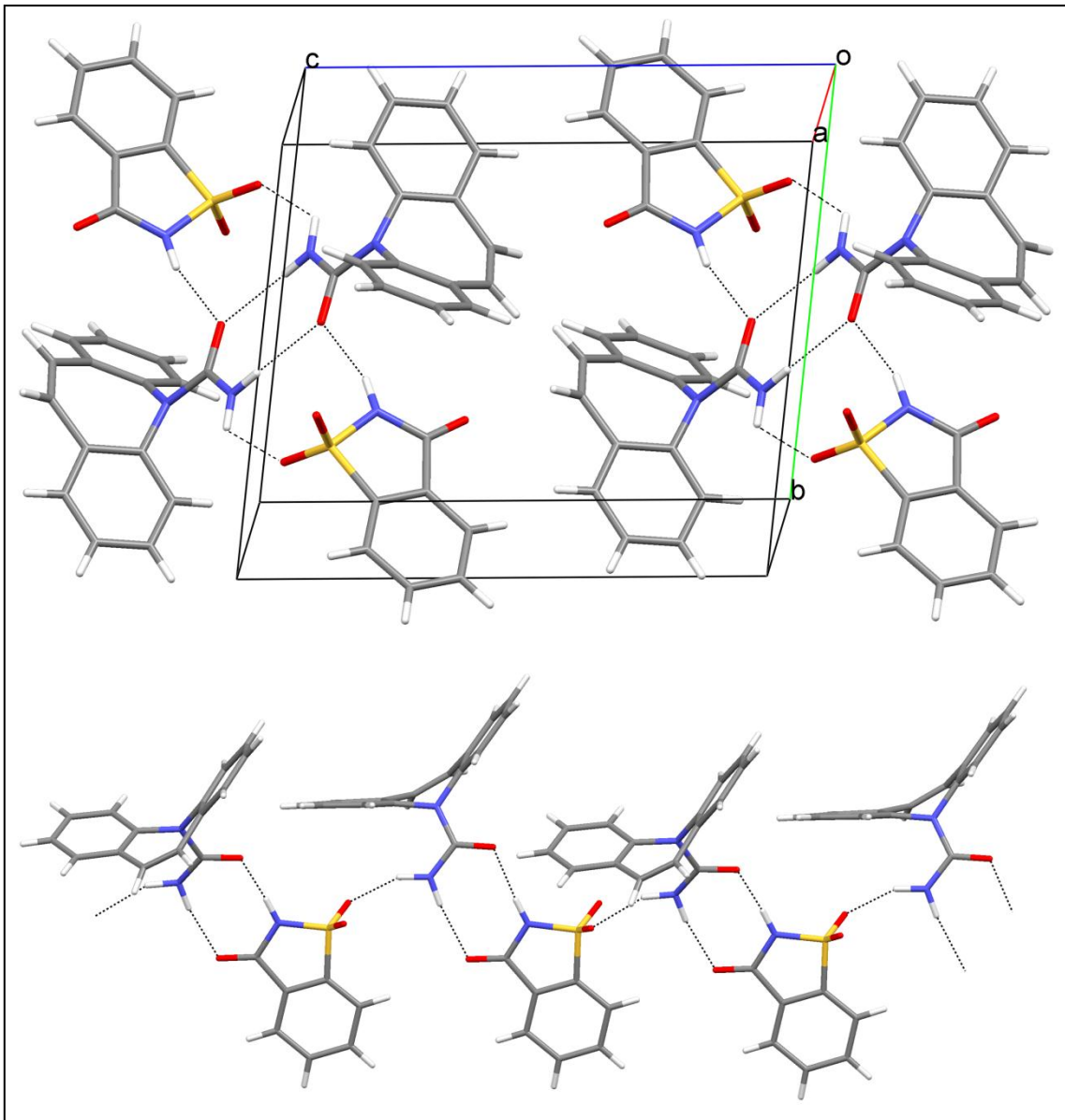


Abb. 16: Ausschnitte aus den Kristallpackungen der Co-Kristalle von Carbamazepin mit Saccharin: Form I (oben) und Form II (unten; Blickrichtung entlang der *b*-Achse).

Ähnlich wie Einkomponentenkristalle können Co-Kristalle gleicher Zusammensetzung unterschiedliche Modifikationen aufweisen. Beispielsweise bildet das Antiepileptikum Carbamazepin zwei polymorphe Co-Kristalle mit Saccharin aus (52; 53). In der Kristallpackung von Form I sind durch zwei N—H···O-Brücken stabilisierte, zentrosymmetrische Homodimere des Carbamazepins erkennbar (Abb. 16, oben) (52). Die Carbamazepin- und Saccharinmoleküle der Form I werden durch H-Brücken zwischen der N—H-Gruppe des Saccharins und dem Carbonyl-O-Atom des Carbamazepins sowie zwischen der N—H-Gruppe des Carbamazepins und der Sulfongruppe des Saccharins verbunden. In Form II hingegen werden die Carbamazepin-

und Saccharinmoleküle durch zwei N—H···O-Brücken zu einem Heterodimer verknüpft (Abb. 16, unten) (53). Weitere N—H···O-Brücken verbinden die Heterodimere zu Ketten.

Die aufgeführten Beispiele zeigen, dass eine gezielte Synthese von Co-Kristallen mit Hilfe supramolekularer Synthons möglich ist. Darüber hinaus erlaubt die Analyse der Co-Kristallstrukturen die Untersuchung der supramolekularen Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Molekülen. Anhand dieser Erkenntnisse können Co-Kristalle aus geeigneten Komponenten als Modellsysteme für Wirkstoff/Rezeptor-Komplexe eingesetzt werden.

3 Co-Kristalle mit fixierten Bindungsstellen

3.1 Überblick

In diesem Kapitel sollen supramolekulare Komplexe der folgenden Wirkstoffe untersucht werden: Pyrimethamin **1**, Nitrofurantoin **2**, 6-Propyl-2-thiouracil **3** und 5-Fluorcytosin **4** (Abb. 17). Die H-Brückennuster in den Co-Kristallen dieser Verbindungen können Hinweise auf die jeweiligen Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen geben.

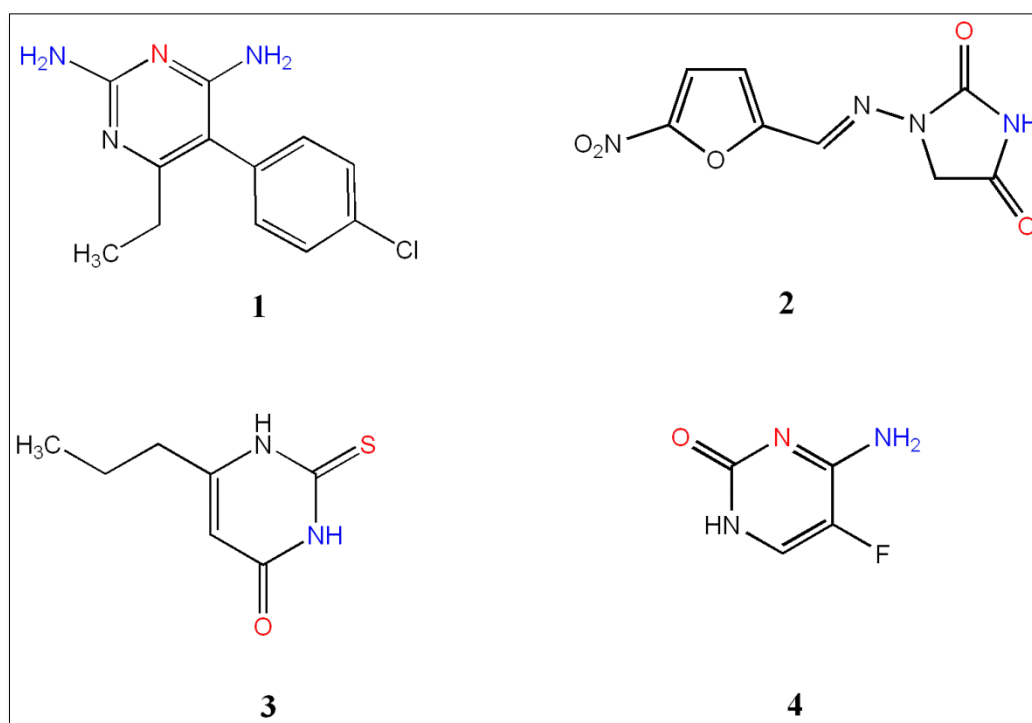


Abb. 17: Pyrimethamin **1**, Nitrofurantoin **2**, 6-Propyl-2-thiouracil **3** und 5-Fluorcytosin **4**. H-Brückendonoren und -akzeptoren, die an DAD-, ADA- oder AAD-Bindungsstellen beteiligt sind, besitzen eine rote (H-Brückenakzeptor) bzw. blaue (H-Brückendonor) Markierung.

Die Wirkstoffe **1** bis **4** besitzen jeweils eine fixierte Bindungsstelle. Verbindung **1** weist mit zwei NH₂-Gruppen und einem Pyrimidin-N-Atom eine DAD-Bindungsstelle auf. Die beiden C=O-Gruppen und eine N-H-Gruppe in **2** sowie die C=O-, C=S- und N-H-Gruppe in **3** führen zur Ausbildung jeweils einer ADA-Bindungsstelle. Aufgrund des Pyrimidin-N-Atoms, der NH₂- sowie der C=O-Gruppe besitzt das Cytosinderivat **4** eine AAD-Bindungsstelle.

Der Wirkstoff Pyrimethamin **1** [5-(4-Chlorphenyl)-6-ethylpyrimidin-2,4-diamin] wird zur Prophylaxe und Therapie von Malaria eingesetzt. Er hemmt das Enzym Dihydrofolatreduktase, das die Umwandlung von Dihydrofolsäure in Tetrahydrofolsäure katalysiert (54). Verbindung **1** wird in Kombination mit anderen Wirkstoffen, wie z. B. Sulfadoxin, verwendet, um opportunistische Infektionen von AIDS-Patienten zu behandeln (55).

Nitrofurantoin **2** {(E)-1-[(5-Nitro-2-furyl)-methylidenamino]imidazolidin-2,4-dion} gehört zu den antibakteriellen Wirkstoffen und wird zur Behandlung von Harnwegsinfektionen eingesetzt. Die Wirkungsweise von **2** resultiert aus seiner Reduktion durch das bakterielle Flavoprotein, wodurch letztendlich neben den aeroben Energiestoffwechselprozessen zusätzlich die Protein-, DNA-, RNA- sowie die Zellwandsynthese des Bakteriums inhibiert werden (56). Obwohl dieser Wirkstoff bei langfristiger und hochdosierter Anwendung schwere Nebenwirkungen hervorrufen kann, werden Nitrofurantoin enthaltende Medikamente aufgrund der rasch zunehmenden Resistenz der *E. coli* Bakterien häufig anstelle der gängigen Antibiotika eingesetzt (57).

6-Propyl-2-thiouracil **3** (6-Propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4-on) ist ein Thyreostatikum, welches die Synthese von Schilddrüsenhormonen hemmt und somit zur Behandlung bei Schilddrüsenüberfunktionen und insbesondere bei *Morbus Basedow*-Erkrankungen eingesetzt wird (58).

5-Fluorcytosin **4** [4-Amino-5-fluorpyrimidin-2(1*H*)-on] gehört zu den ältesten Antimykotika. Mit Hilfe des Enzyms Cytosinpermease wird es in die Pilzzelle aufgenommen und anschließend durch das Enzym Cytosindeaminase zum toxischen Produkt 5-Fluoruracil umgewandelt (59). Durch den Einbau von 5-Fluordesoxyuridinmonophosphat und 5-Fluoruridintriphosphat werden sowohl die DNA- als auch die RNA-Biosynthese der Pilzzelle inhibiert (60). Aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung ist die Anwendung dieses Wirkstoffs im Sinne einer Monotherapie jedoch eingeschränkt; es wird lediglich bei der Behandlung von Chromoblastomykose und bei unkomplizierten Kandidosen eingesetzt (61). Ein neuartiger Ansatz in der Krebstherapie ist die Verwendung von Verbindung **4** in Kombination mit dem Enzym Cytosindeaminase in der Suizid-Gentherapie (62).

3.2 Pyrimethamin

In unserer Arbeitsgruppe hat *Ton Quoc Cuong* eine kontrollierte Synthese von supramolekularen Komplexen entwickelt (63). Neben zahlreichen Komplexen mit einem ADA/DAD-Muster erhielt er pharmazeutische Co-Kristalle des Antibiotikums Trimethoprim mit Glutarimidderivaten. Aufgrund der Strukturähnlichkeit mit Trimethoprim wurde daher Pyrimethamin **1** als Erstes untersucht. Diese Verbindung verfügt über einen 2,4-Diaminopyrimidinring, der über eine frei drehbare Einfachbindung mit einem Benzolring verknüpft ist.

Zusätzlich zum gewünschten Co-Kristall **1**•**5** mit Orotsäure (1,2,3,6-Tetrahydro-2,6-dioxo-pyrimidin-4-carbonsäure) **5** wurden bei den Kristallisationsversuchen neben einer neuen polymorphen Form von **1** zwei Solvate, **1a** und **1b**, erhalten. Darüber hinaus wurde ein Derivat des Pyrimethamins [5,5'-{[5-(4-chlorophenyl)-6-ethyl-pyrimidin-2,4-diyl]bis(azanediyl)}bis(1-methylpyrrolidin-2-on)] **6** bei der Kristallisation von Verbindung **1** mit *N*²,9-Diacetylguanin in einer Solvensmischung von NMP und DMSO gewonnen.

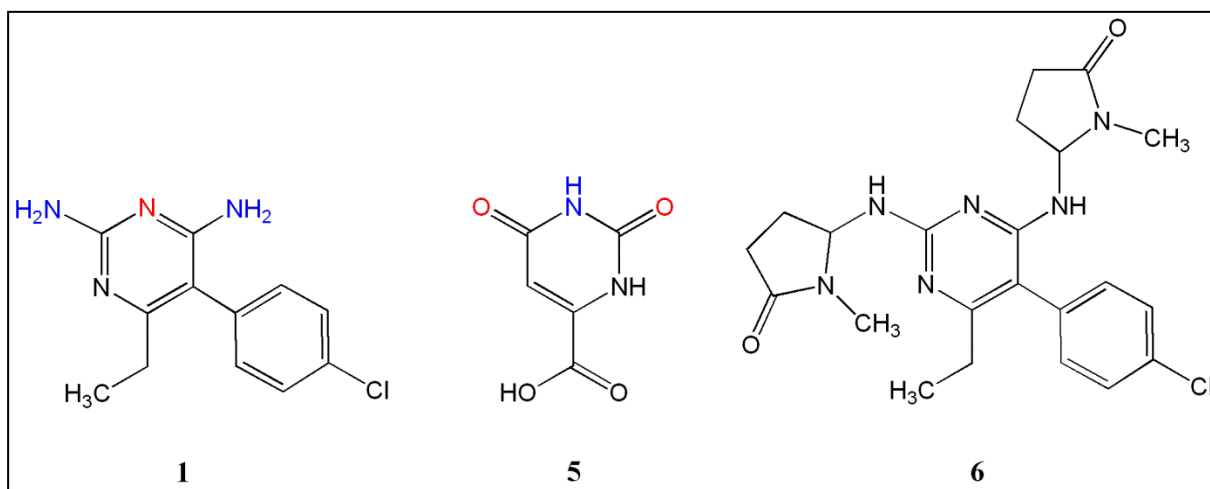


Abb. 18: Pyrimethamin **1**, Orotsäure **5** und das Pyrimethaminderivat **6**. H-Brückendonoren und -akzeptoren von **1** und **5**, die an der Bildung des ADA/DAD-Musters beteiligt sind, besitzen eine rote (H-Brückenakzeptor) bzw. blaue (H-Brückendonor) Markierung.

Die kristallographischen und technischen Details für die Strukturen **1**, **1a**, **1b** und **6** können Anhang A1 entnommen werden, während die entsprechenden Daten für den Co-Kristall **1**•**5** im Anhang A2 aufgeführt werden.

3.2.1 (Pseudo)polymorphe Strukturen

Die in dieser Arbeit erhaltene polymorphe Form von **1** kristallisiert in einer monoklinen Raumgruppe (Abb. 19), während die von *Sethuraman* und *Thomas Muthiah* publizierte polymorphe Struktur [CSD-Refcode: MUFMAB (64)] in trikliner Raumgruppe mit zwei Molekülen in der asymmetrischen Einheit vorliegt. In beiden polymorphen Formen besitzt **1** eine ähnliche Konformation. So weisen die C5- und C62-Atome in beiden Strukturen jeweils eine anticlinale Anordnung auf. In der monoklinen Form bilden der Pyrimidin- und der Benzolring einen Winkel von $75.9 (3)^\circ$, wohingegen die Diederwinkel der triklinen Form zwischen den zwei Ringebenen $74.4 (1)^\circ$ bzw. $82.4 (1)^\circ$ betragen.

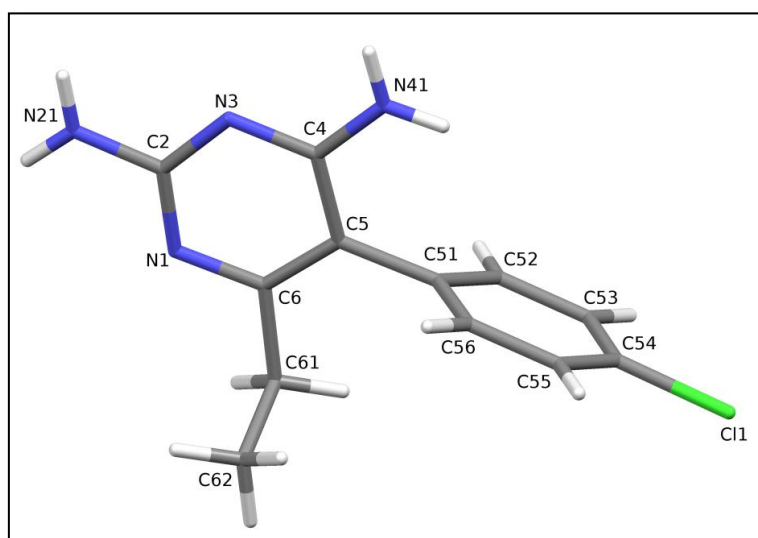


Abb. 19: Asymmetrische Einheit der monoklinen Form von Verbindung **1**.

In beiden Strukturen bilden die Pyrimethaminmoleküle Bänder, die durch wiederholte $R_2^2(8)$ -Muster aus jeweils zwei N—H \cdots N-Brücken stabilisiert werden (Abb. 20). In der monoklinen Form verknüpfen zwei zusätzliche N—H \cdots N-Brücken benachbarte Bänder über ein weiteres $R_2^2(8)$ -Motiv zu einem zweidimensionalen Netzwerk parallel zur (100)-Ebene. In der triklinen Form beobachtet man dagegen lediglich die Ausbildung von Schichten mittels N—H \cdots Cl-Brücken zwischen diesen Bändern.

Im DMSO-Solvat **1a** ist das S-Atom des Lösungsmittelmoleküls über zwei Positionen fehlgeordnet (Abb. 21); in der Kristallpackung werden zwei Pyrimethamin- und zwei DMSO-Moleküle durch sechs H-Brücken zu einem zentrosymmetrischen Dimer verknüpft (Abb. 22). Die Pyrimethaminmoleküle werden hierbei durch ein $R_2^2(8)$ -Motiv aus zwei N—H \cdots N-Brücken miteinander verbunden. Zwei weitere N—H \cdots O-Brücken verknüpfen die Pyrimethamin- und

Lösungsmittelmoleküle durch ein $R\frac{2}{3}(8)$ -Muster. Innerhalb eines Dimers besitzen die Pyrimidinringe von Verbindung **1** eine koplanare Anordnung; sie befinden sich jedoch nicht innerhalb einer gemeinsamen Ebene, sondern sind *ca.* 0.6 Å versetzt voneinander. Durch N—H···Cl-Brücken werden die Dimere zu Zickzack-Ketten verbunden, welche parallel zu $[\bar{1}01]$ verlaufen.

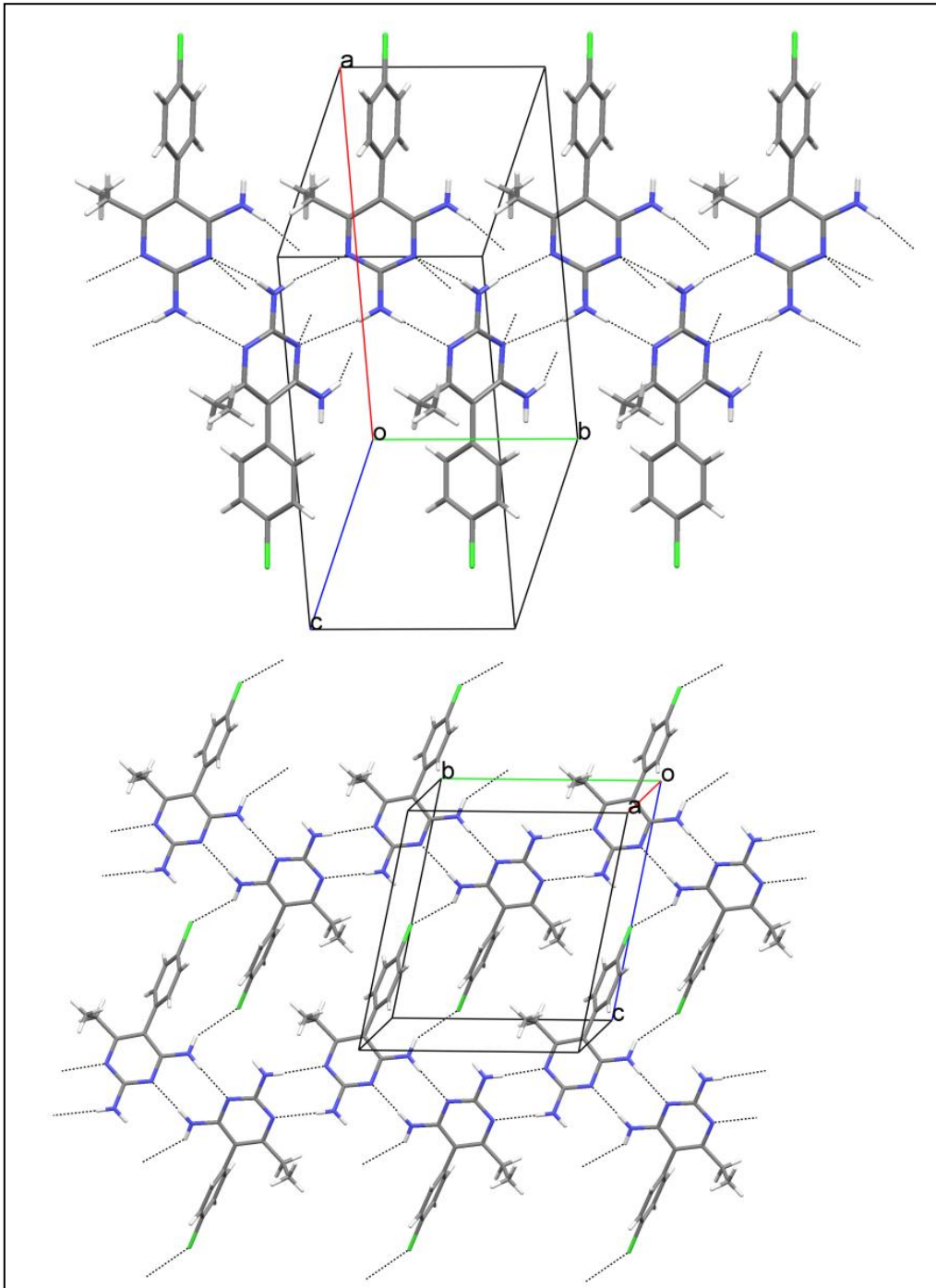


Abb. 20: Ausschnitte aus der Kristallpackung der monoklinen Form (oben) und der triklinen Form (unten) (64) von Verbindung **1**.

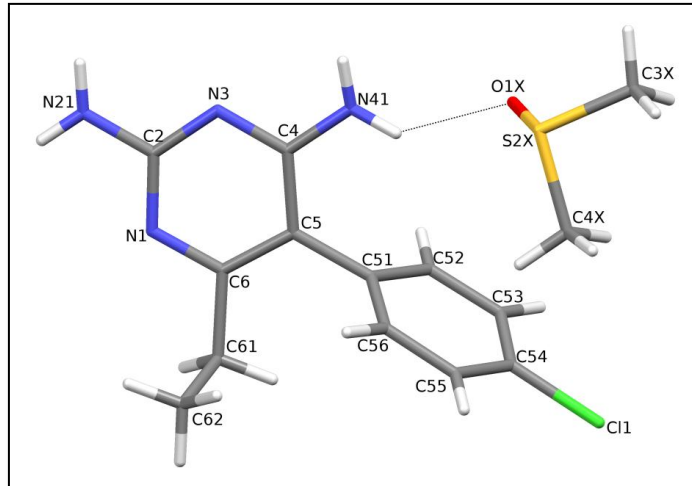


Abb. 21: Asymmetrische Einheit des Monosolvats **1a**. Die Nebenlage des fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküls ist nicht abgebildet.

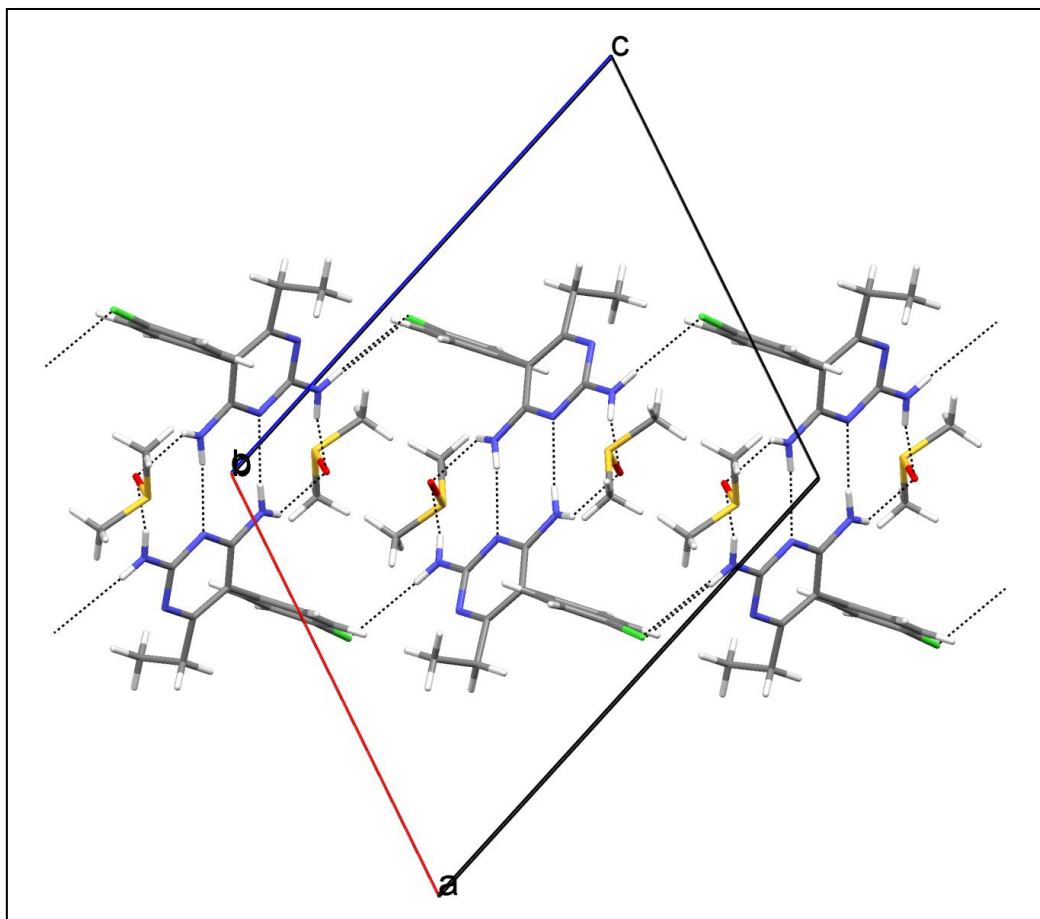


Abb. 22: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **1a**. Lediglich die Hauptlagen der fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküle sind abgebildet.

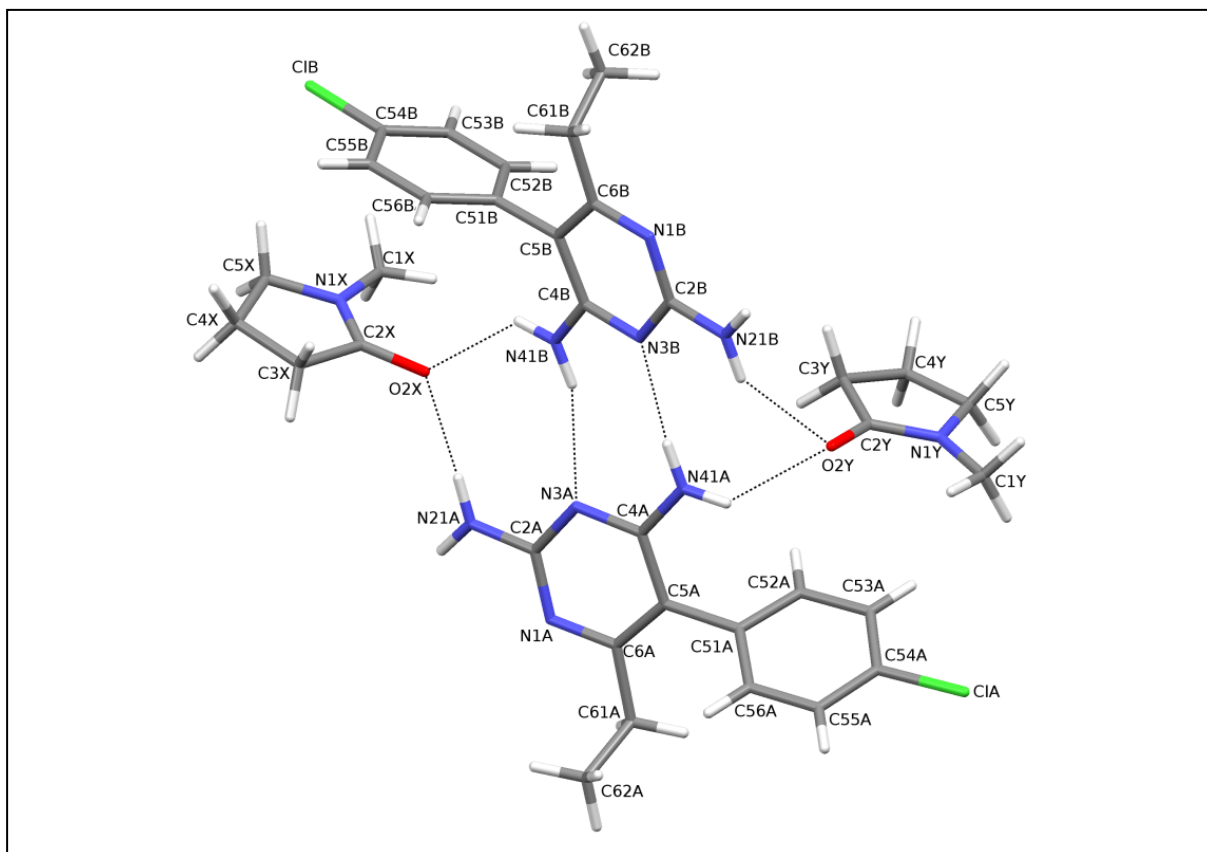


Abb. 23: Asymmetrische Einheit des Monosolvats **1b**.

Die asymmetrische Einheit des Solvats **1b** enthält zwei Pyrimethamin- und zwei NMP-Lösungsmittelmoleküle (Abb. 23). Das terminale C-Atom der Ethylgruppe von Molekül **B** und das NMP-Molekül **Y** zeigen eine Fehlordnung. Die Pyrimidinringe sind planar [RMSD-Werte für die Nicht-H-Atome: 0.014 (Molekül **A**) und 0.005 Å (Molekül **B**)] und bilden ein Winkel von 19.0 (1)° zueinander aus. Ähnlich wie in **1a** werden die Moleküle **A** und **B** durch zwei N—H⋯N-Brücken miteinander verbunden, während vier N—H⋯O-Brücken die Pyrimethamin- und NMP-Moleküle zu einem Dimer stabilisieren. Die Dimere werden durch zwei weitere N—H⋯N-Brücken in Form eines $R_2^2(8)$ -Musters zu Bändern verknüpft, die entlang der *b*-Achse verlaufen, während die NMP-Moleküle eine zur *bc*-Ebene senkrechte Anordnung besitzen (Abb. 24).

In den Kristallen **1a** und **1b** besitzt Verbindung **1** eine ähnliche Konformation: der Diederwinkel zwischen Pyrimidin- und Benzolring beträgt 76.1 (1)° in **1a** sowie 62.6 (1) und 76.1 (2)° (Moleküle **A** und **B**) in **1b**. Darüber hinaus besitzt das C5-Atom in beiden Kristallen eine anti-clinale Konformation bezüglich des C62-Atoms [Torsionswinkel: C5—C6—C61—C62 101.5 (2) (in **1a**), -84.7 (8) und 93.1 (11)° (Moleküle **A** und **B** in **1b**)].

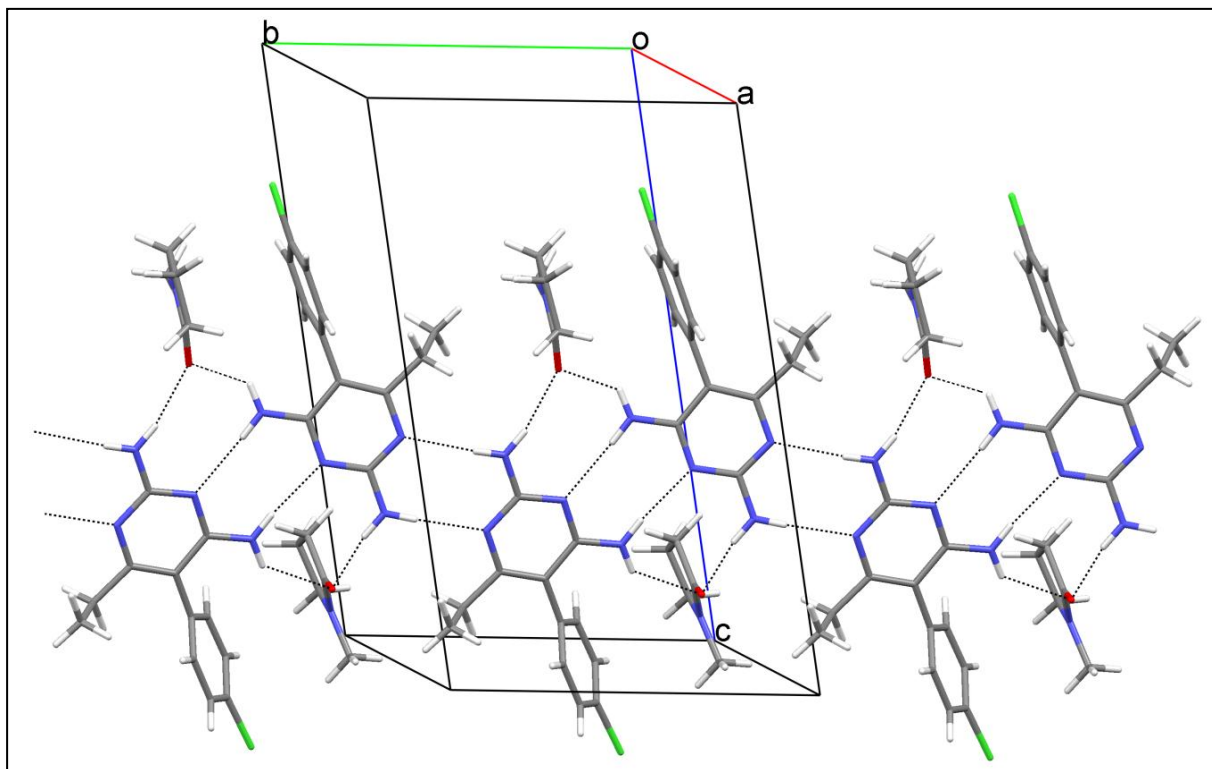


Abb. 24: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **1b**. Die Nebenlagen der fehlgeordneten Methylgruppen sowie der NMP-Moleküle sind nicht abgebildet.

Das Pyrimidinderivat **6** wurde unerwartet bei Co-Kristallisationsexperimenten von **1** mit *N*²,9-Diacetylguanin erhalten (Abb. 25). Die Vermutung liegt nahe, dass DMSO als mildes Oxidationsmittel fungiert, wodurch Verbindung **1** mit NMP unter Abspaltung von Wasserstoff zu **6** reagieren kann. Eine solche Reaktion ist für Pyrimethamin allerdings bisher nicht bekannt. Der Diederwinkel zwischen dem Pyrimidin- und dem Benzolring beträgt 76.1 (1)°, während der Pyrimidinring und die planaren Alkylaminogruppen Winkel von 18.2 (2) (N21–H) und 11.7 (5)° (N41–H) einschließen. Die Konformation von **6** wird durch die in Tab. 1 angegebenen Torsionswinkel beschrieben.

N3–C2–N21–C5X	-161.7 (3)	C1X–N1X–C5X–N21	64.9 (5)
N3–C4–N41–C5Y	11.4 (5)	C1Y–N1Y–C5Y–N41	-51.6 (4)
C5–C6–C61–C62	125.6 (4)		

Tab. 1: Ausgewählte Torsionswinkel [°] für die Verbindung **6**.

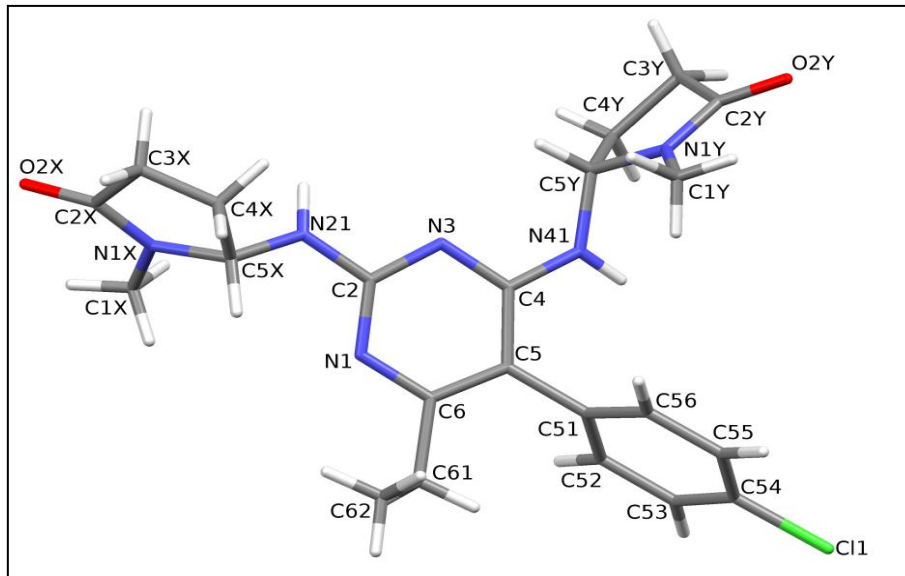


Abb. 25: Asymmetrische Einheit von Struktur 6.

In Struktur 6 werden zentrosymmetrische Dimere gebildet, welche durch zwei N—H···O-Brücken stabilisiert werden (Abb. 26). Durch weitere N—H···O-Brücken werden diese Dimere zu Bändern verknüpft, welche parallel zur (110)-Ebene verlaufen.

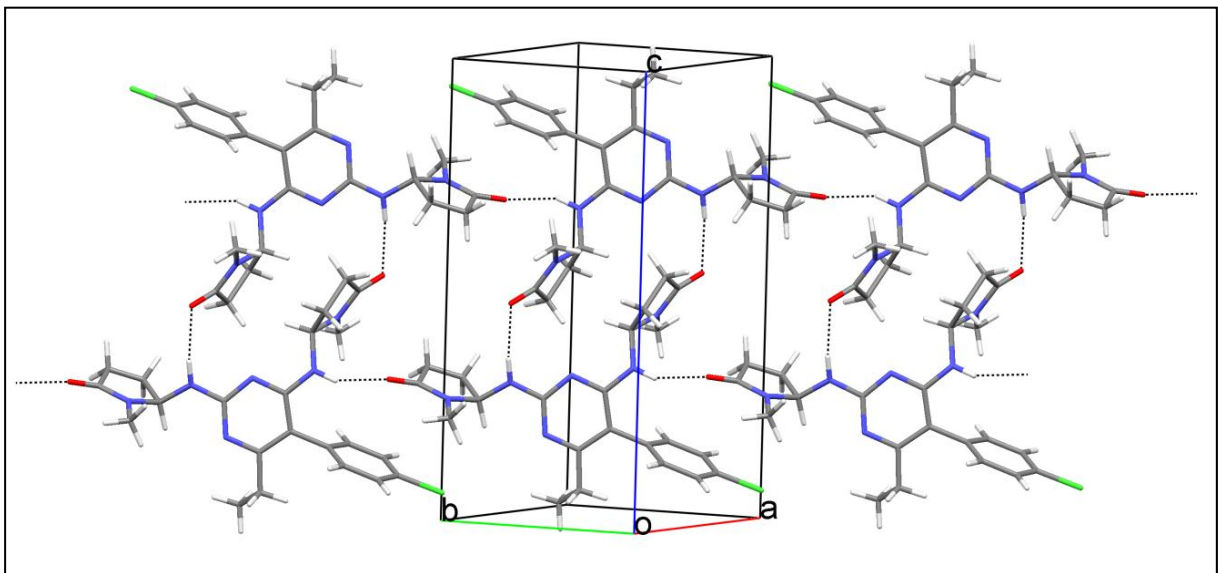


Abb. 26: Kristallpackung von Struktur 6.

3.2.2 Co-Kristall mit Orotsäure

Die asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **1·5** besteht aus je zwei Molekülen des Pyrimethamins (Moleküle **B** und **D**), der Orotsäure (Moleküle **A** und **C**) sowie des NMP (Moleküle **X** und **Y**) (Abb. 27). Die N1-Atome der Moleküle **B** und **D** sind protoniert, während die Carbonsäuregruppen der Moleküle **A** und **C** deprotoniert vorliegen [C61A–O62A = 1.214 (18), C61A–O63A = 1.279 (16), C61C–O62C = 1.228 (13) und C61C–O63C = 1.270 (15) Å]. Während das Lösungsmittelmolekül **X** keine spezielle Lage aufweist, liegt das C2Y-Atom des Lösungsmittelmoleküls **Y** auf einer zweizähligen Drehachse.

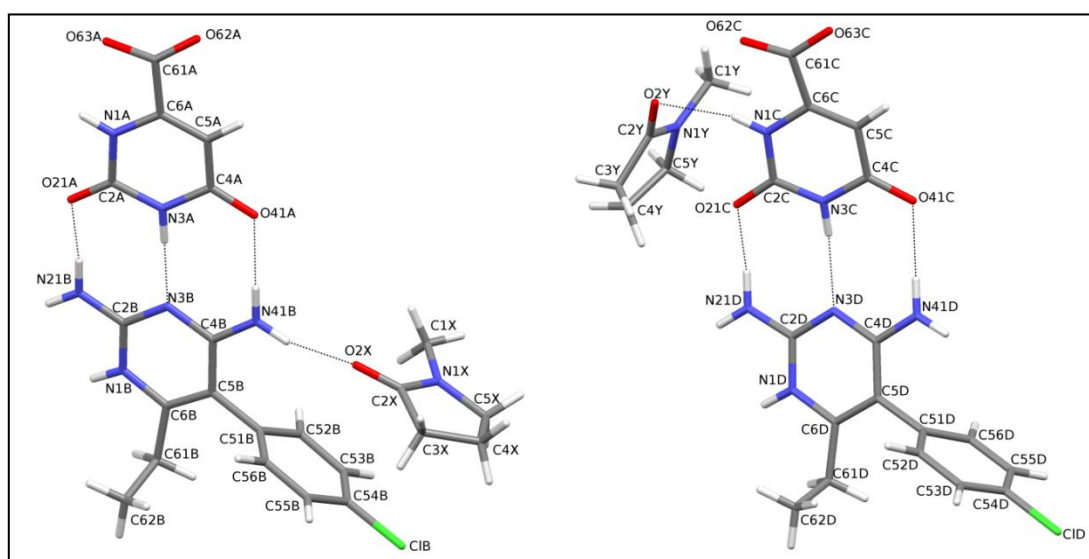


Abb. 27: Asymmetrische Einheit der Struktur **1·5**. Von dem fehlgeordneten Molekül **Y** ist lediglich eine der beiden möglichen Lagen abgebildet.

Der Diederwinkel zwischen Pyrimidin- und Benzolring in den Molekülen **B** und **D** beträgt 86.2 und 83.6°, während sich für den Torsionswinkel C5–C6–C61–C62 Werte von 94.2 (14)° in Molekül **B** und 97.7 (18)° in Molekül **D** ergeben. Beide Orotsäuremoleküle liegen mit RMSD-Werten für alle Nicht-H-Atome von 0.038 (Molekül **A**) und 0.030 Å (Molekül **C**) planar vor. In Bezug auf das N1-Atom nimmt das O62-Atom eine antiperiplanare Stellung in **A** ein, während in **C** eine synperiplanare Konformation der Atome bevorzugt wird. Durch je eine N–H⋯N sowie zwei N–H⋯O-Brücken werden die Moleküle **A** mit **B** sowie **C** mit **D** zu Heterodimeren verknüpft, welche das gewünschte ADA/DAD-Motiv besitzen. Die relative Anordnung der Moleküle in den Heterodimeren unterscheidet sich deutlich: während die Pyrimidinringe der Moleküle **A** und **B** einen Winkel von 10.6 (7)° zueinander ausbilden, beträgt er zwischen den Pyrimidinringen der Moleküle **C** und **D** 22.4 (7)°.

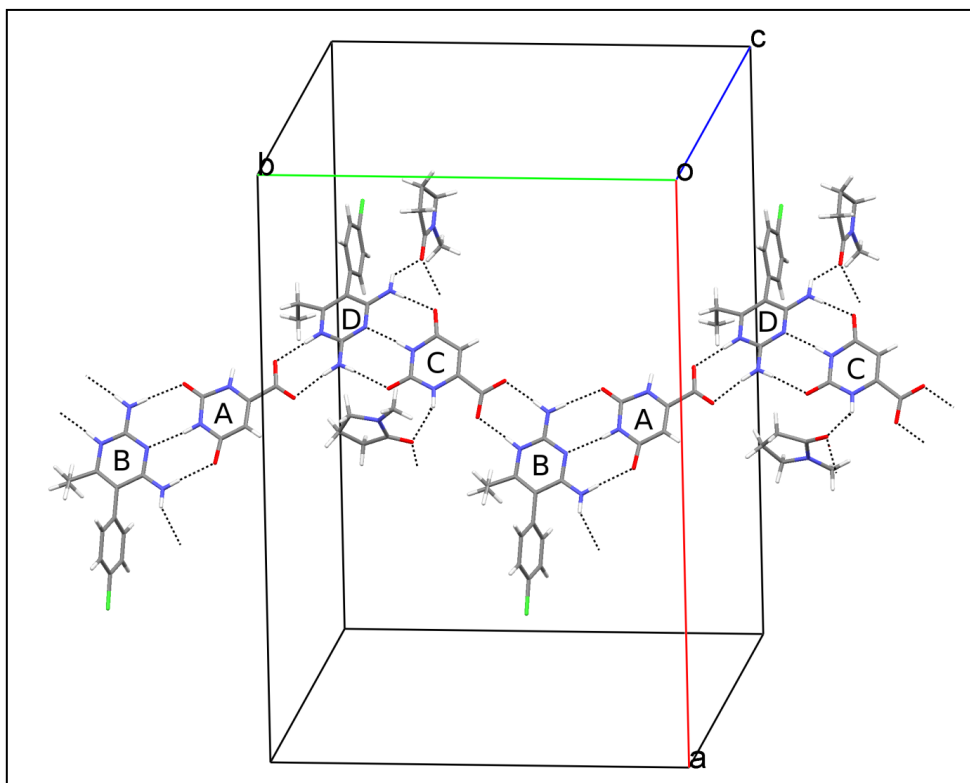


Abb. 28: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **1·5**. Von den fehlgeordneten Molekülen ist eine der beiden möglichen Lagen abgebildet.

In der Kristallpackung bilden die alternierend angeordneten Heterodimere durch zwei N—H···O-Brücken mit einem $R_2^2(8)$ -Muster Zickzack-Ketten aus, welche entlang der *b*-Achse verlaufen (Abb. 28). Durch H-Brücken mit den Lösungsmittelmolekülen werden die Zickzack-Ketten insgesamt zu einem dreidimensionalen Netzwerk verknüpft.

3.2.3 Diskussion

Die Konformation von **1** ist sowohl durch den Winkel zwischen dem Pyrimidin- und dem Benzolring als auch durch den Torsionswinkel C5—C6—C61—C62 gekennzeichnet. Eine CSD-Recherche zu Verbindung **1** ergab 30 Einträge. Da der Protonierungszustand des Pyrimidinrings eine wichtige Rolle bei der Bindung eines Wirkstoffs spielt, verwundert es nicht, dass **1** in fast allen CSD-Einträgen protoniert vorliegt; nur in MUFMAB (64) kristallisiert **1** in einer neutralen Form. Die charakteristischen Dieder- und Torsionswinkel besitzen in allen recherchierten Strukturen ähnliche Werte wie sie in **1**, **1a**, **1b**, **6** sowie **1·5** gefunden werden: der Diederwinkel variiert zwischen 61.4 und 89.7°, während der Torsionswinkel Werte zwischen 67.5 und 110.9° annimmt.

Sowohl in der monoklinen Form **1** sowie den Strukturen **1a** und **1b** als auch in 18 der 30 CSD-Treffer werden Homodimere aus Pyrimethaminmolekülen gebildet, die durch $R_2^2(8)$ -N—H...N-Brücken gekennzeichnet sind. In der monoklinen Form **1** werden die Homodimere zunächst zu Bändern verbunden, welche dann mit benachbarten Bändern durch zwei zusätzliche N—H...N-Brücken zu einem zweidimensionalen Netzwerk parallel zur (100)-Ebene verknüpft werden. Obwohl in **1a** und **1b** unterschiedliche Lösungsmittel vorliegen, bestehen ähnliche H-Brückeninteraktionen zwischen den Pyrimethamin- und den Lösungsmittelmolekülen (Abb. 22 und Abb. 24). Die Homodimere werden durch $R_3^2(8)$ -H-Brückeninteraktionen mit den Lösungsmittelmolekülen zusätzlich stabilisiert und entweder durch N—H...Cl-Brücken zu Zickzack-Ketten (in **1a**) oder durch N—H...N-Brücken zu Bändern (in **1b**) verbunden. Dieses Motiv wird auch in 15 der 18 CSD-Treffer beobachtet, wobei die Pyrimethaminmoleküle nicht nur durch die O-Atome der Lösungsmittelmoleküle [QOVQAU (65)], sondern auch durch die O-Atome der Carboxylatgruppen [BOJGEN (66), KUQUJ (67), LENKEV (68), PARXAI, PARXEM, PARXIQ (69), UHAYEH, UHAYIL (70), ULAXOU, ULAXUA und ULAYAH (71)] oder anderer Anionen [CIVDEQ01 (72), DUTTOC (73) und YIZCOA (74)] überbrückt werden (Abb. 29).

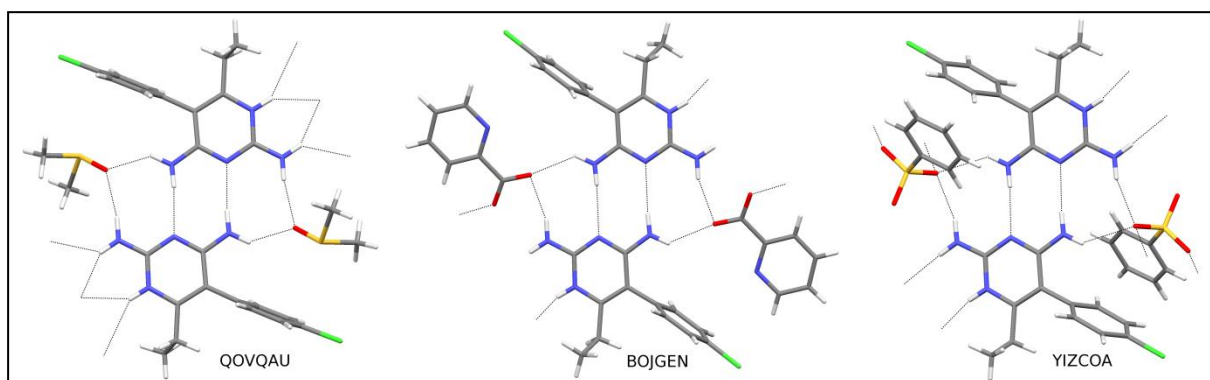


Abb. 29: Stabilisierung des Pyrimethamin-Homodimers durch O-Atome von Lösungsmittelmolekülen [z.B. in QOVQAU (65)], von Carboxylatgruppen [z.B. in BOJGEN (66)] sowie von anderen Anionen [z.B. in YIZCOA (74)].

In sieben CSD-Treffern sowie im Co-Kristall **1·5**, bilden die Pyrimethaminmoleküle keine $R_2^2(8)$ -Homodimere aus, sondern werden über unterschiedliche Verknüpfungsmuster mit einem anderen Molekül verbunden [AFESOU (75), GINNIB (76), KUQRAQ, KUQREU (67), LAVZOY (77), ULAXIO (71) und VEVNIU (78)]. Im Co-Kristall **1·5** ist das protonierte Pyrimethaminmolekül mit dem deprotonierten Orotsäuremolekül durch drei H-Brücken verknüpft. Pyrimethamin-komplexe mit einem Muster aus drei H-Brücken waren bisher nicht bekannt.

3.3 Nitrofurantoin

Nitrofurantoin **2** ist ein Antibiotikum, das bei Harnwegsinfekten eingesetzt wird. In vielen Entwicklungsländern wird es Futtermitteln von Nutztieren illegal beigemischt, was zu großen Gesundheitsproblemen beim Menschen führen kann (57). Der Nachweis von **2** gestaltet sich durch den schnellen Metabolismus zeit- und arbeitsaufwendig, weshalb Diaminopyridinderivate als künstliche Rezeptoren für die Wirkstofferkennung entwickelt wurden. Mit Hilfe einer NMR-Studie konnte gezeigt werden, dass sich der Wirkstoff/Rezeptor-Komplex durch ein ADA/DAD-H-Brückenmuster, bestehend aus einer N—H···N-Brücke sowie zwei N—H···O-Brücken, auszeichnet (79). Eine CSD-Studie veranschaulichte, dass ein solches H-Brückenmuster bisher nur zwischen einem Diaminopyridinderivat und einem Sechsring mit komplementären funktionellen Gruppen bekannt ist [DOPCUG (80), FODTIB (81), MAWPUW (82), VABVID und VABVOJ (83) und XESSAQ (84)]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb durch Co-Kristallisation von Nitrofurantoin und 2,6-Diacetamidopyridin **7** versucht, das identische ADA/DAD-Muster mit einem Fünfring zu erhalten.

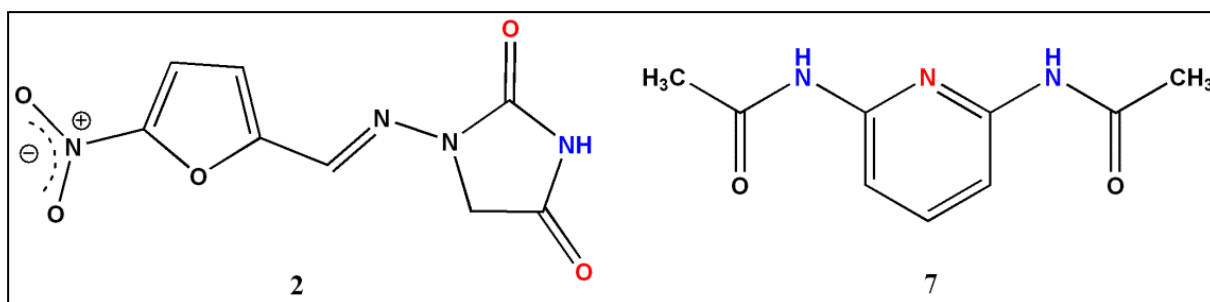


Abb. 30: Nitrofurantoin **2** und 2,6-Diacetamidopyridin **7**. H-Brückendonoren und -akzeptoren, die an der Bildung des ADA/DAD-Musters beteiligt sind, besitzen eine rote (H-Brückenakzeptor) bzw. blaue (H-Brückendonor) Markierung.

Aus diversen Co-Kristallisationsversuchen wurde neben fünf pseudopolymorphen Formen von Nitrofurantoin **2a–2e** tatsächlich der gewünschte Co-Kristall **2·7** erhalten. Darüber hinaus ergab sich bei der Umkristallisation von 2,6-Diacetamidopyridin in DMF das Solvat **7a**.

Die technischen und kristallographischen Details können Anhang A3 entnommen werden.

3.3.1 Pseudopolymorphe Strukturen

Die unterschiedlichen Co-Kristallisationsansätze in DMSO führten zur Bildung der Solvate **2a** und **2b**. Während Struktur **2a** in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ kristallisiert (Abb. 31), liegt **2b** in der monoklinen Raumgruppe $C2/c$ vor (Abb. 32). Darüber hinaus liegt das DMSO-Molekül in **2b** auf einer zweizähligen Drehachse, sodass das S-Atom des Lösungsmittels über zwei Positionen fehlgeordnet ist.

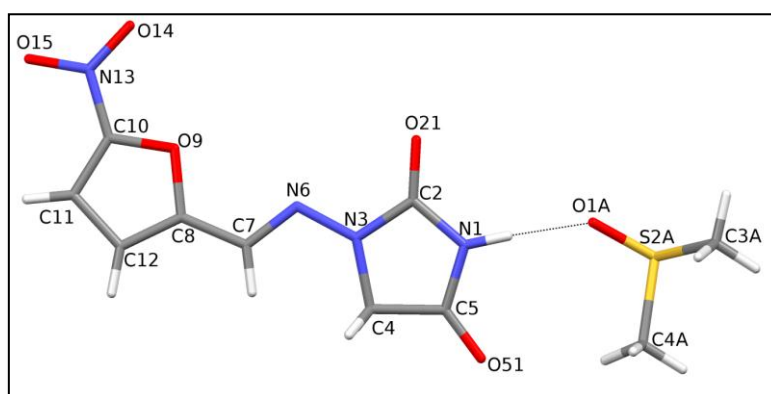


Abb. 31: Asymmetrische Einheit des Monosolvats **2a**.

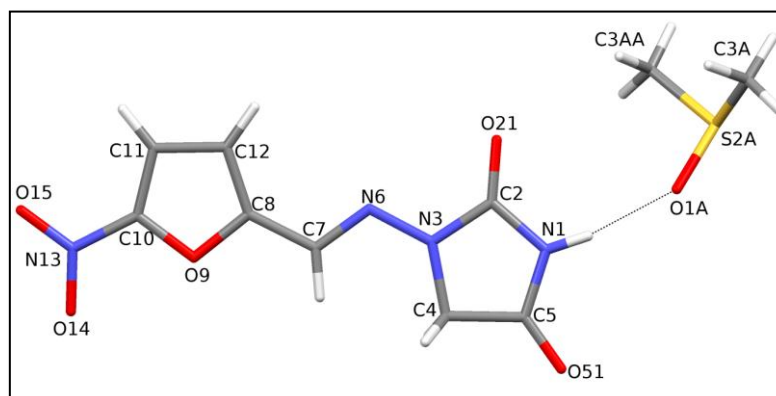


Abb. 32: Asymmetrische Einheit des Hemisolvats **2b**. Von dem fehlgeordneten Lösungsmittelmolekül ist nur eine der beiden möglichen Lagen abgebildet.

Obwohl in beiden Strukturen die Nitrofurantoinmoleküle über C—H···O-Interaktionen untereinander und durch N—H···O-Brücken mit den Lösungsmittelmolekülen verknüpft sind, unterscheiden sich die Kristallpackungen beider Solvate deutlich. Das Monosolvat **2a** bildet eine Kettenstruktur aus, welche entlang der a -Achse verläuft (Abb. 33). Die einzelnen Ketten werden hierbei durch van-der-Waals-Kräfte stabilisiert und im Kristall zu einem Fischgrätenmuster

angeordnet. Dagegen findet sich in **2b** ein Muster aus Zickzack-Ketten, die ebenfalls durch van-der-Waals-Kräfte stabilisiert werden (Abb. 34).

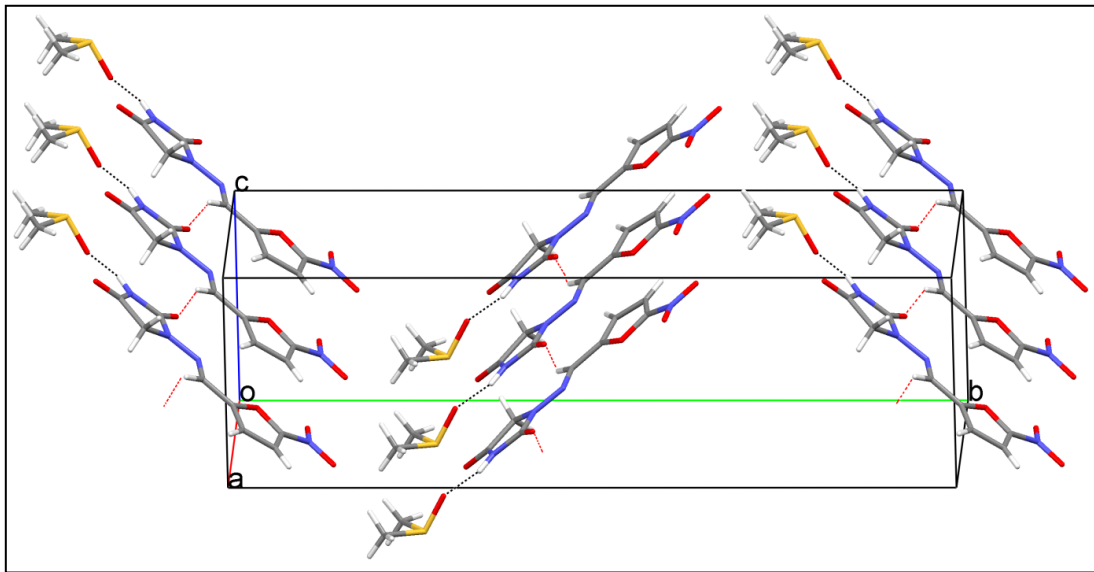


Abb. 33: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **2a**. C–H...O-Interaktionen sind durch rot gestrichelte Linien gekennzeichnet.

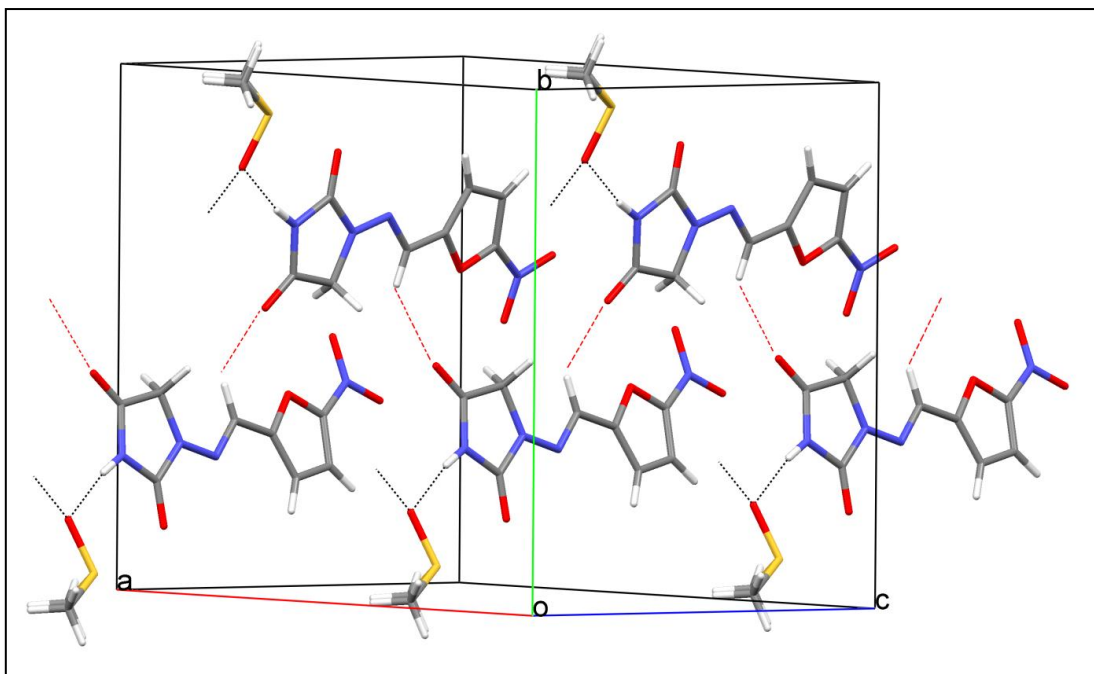


Abb. 34: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **2b**. C–H...O-Interaktionen sind durch rot gestrichelte Linien gekennzeichnet. Von den fehlgeordneten DMSO-Molekülen wird nur eine der beiden möglichen Lagen abgebildet.

Aus Co-Kristallisationsversuchen in DMAC wurden die Solvate **2c**, **2d** und **2e** erhalten. In den Monosolvaten **2c** und **2d**, deren asymmetrische Einheiten nahezu deckungsgleich sind, weisen die Lösungsmittelmoleküle eine Fehlordnung auf. Innerhalb dieser Fehlordnungen liegen alle Nicht-H-Atome beider Lagen in einer gemeinsamen Ebene (RMSD-Wert: 0.024 Å für **2c** und **2d**) (Abb. 35).

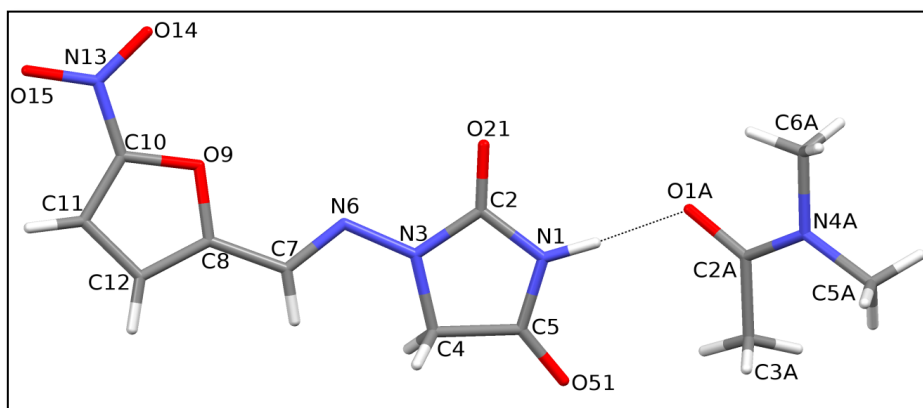


Abb. 35: Asymmetrische Einheit der Monosolvate **2c** und **2d**. Auf die Abbildung der Nebenlage des fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküls wurde verzichtet.

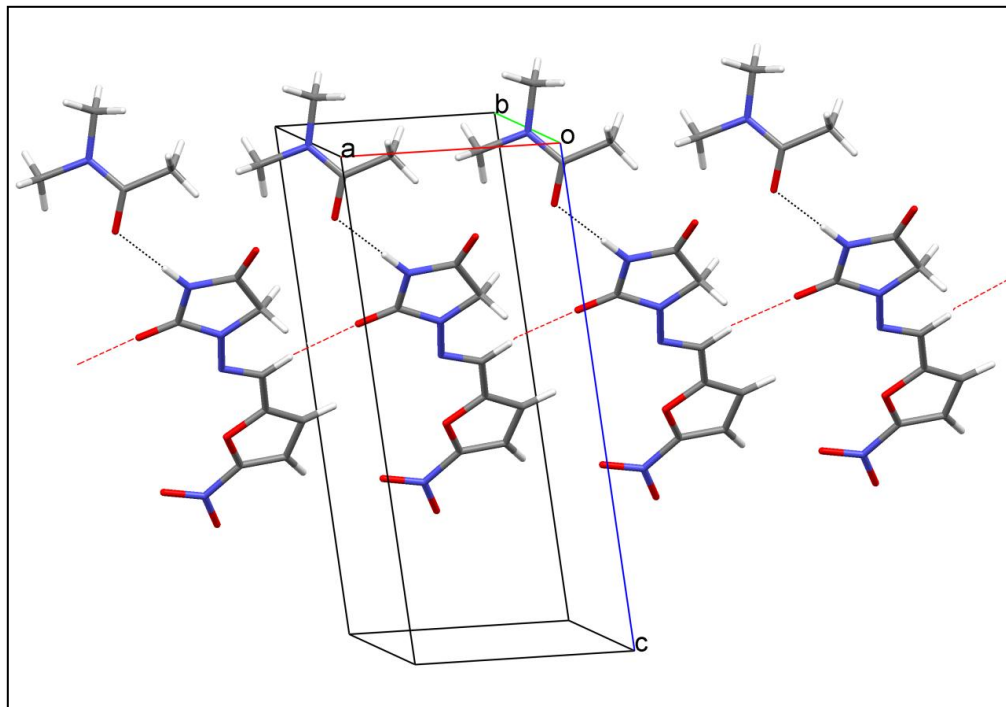


Abb. 36: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **2c**. C–H...O-Interaktionen sind durch rot gestrichelte Linien gekennzeichnet. Lediglich die Hauptlagen der fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküle sind abgebildet.

Struktur **2c** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$, **2d** in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$. Ähnlich wie in den Solvaten **2a** und **2b** werden in **2c** und **2d** die Nitrofurantoinmoleküle durch C—H···O-Interaktionen miteinander verbunden. Die Lösungsmittelmoleküle werden hingegen durch N—H···O-Brücken mit den Nitrofurantoinmolekülen verknüpft. Weiterhin werden in **2c** Ketten parallel zur $(0\bar{2}3)$ -Ebene ausgebildet (Abb. 36), wohingegen in **2d** Zickzack-Ketten entlang der *b*-Achse verlaufen (Abb. 37).

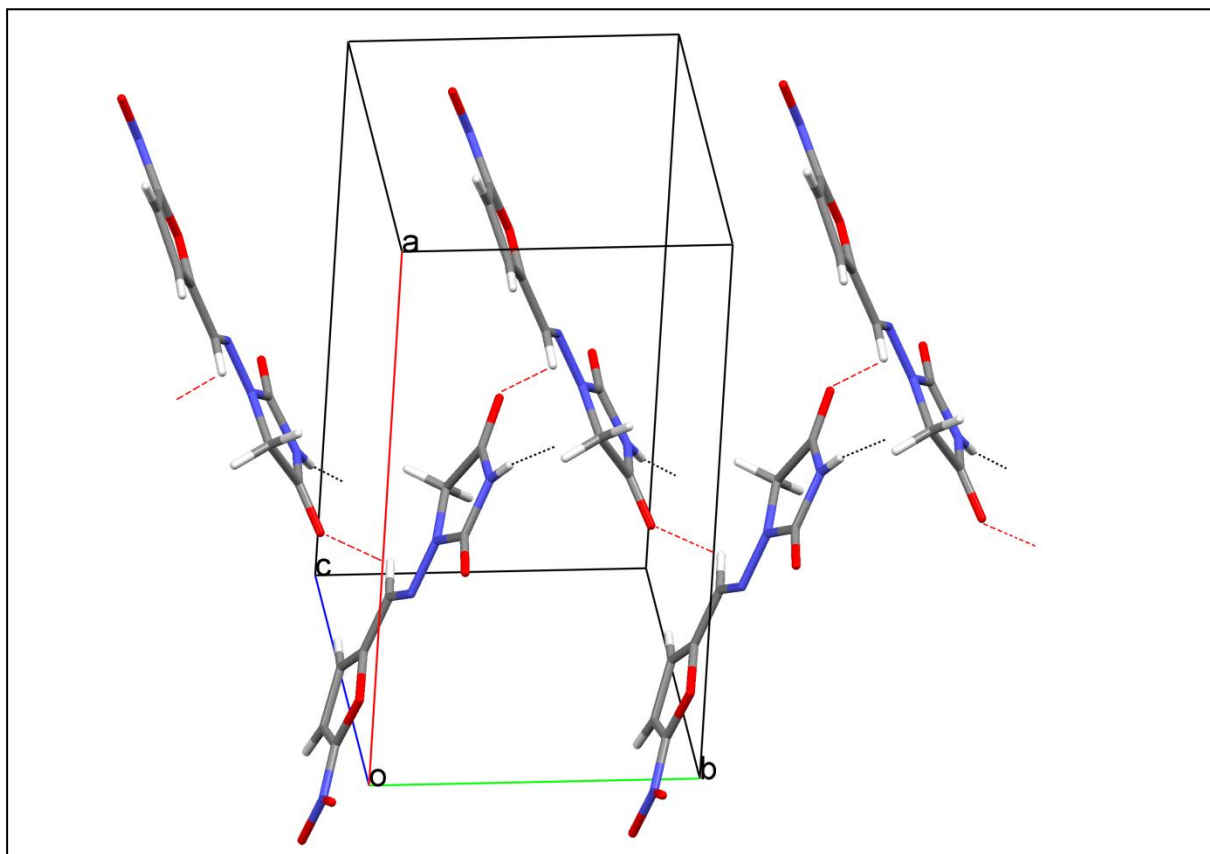


Abb. 37: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **2d**. C—H···O-Interaktionen sind durch rot gestrichelte Linien gekennzeichnet. Die DMAC-Moleküle werden nicht abgebildet.

Das Disolvat **2e** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ (Abb. 38). Die beiden Lösungsmittelmoleküle sind jeweils über zwei Positionen fehlgeordnet und besitzen eine planare Anordnung [RMSD-Werte aller Nicht-H-Atome: 0.024 (Molekül **A**) und 0.038 Å (Molekül **B**)]. Nitrofurantoin ist mit den beiden DMAC-Molekülen durch eine N—H···O- bzw. eine C—H···O-Brücke verbunden. In der Kristallpackung von **2e** richten sich Schichten parallel zur $(50\bar{2})$ -Ebene aus (Abb. 39).

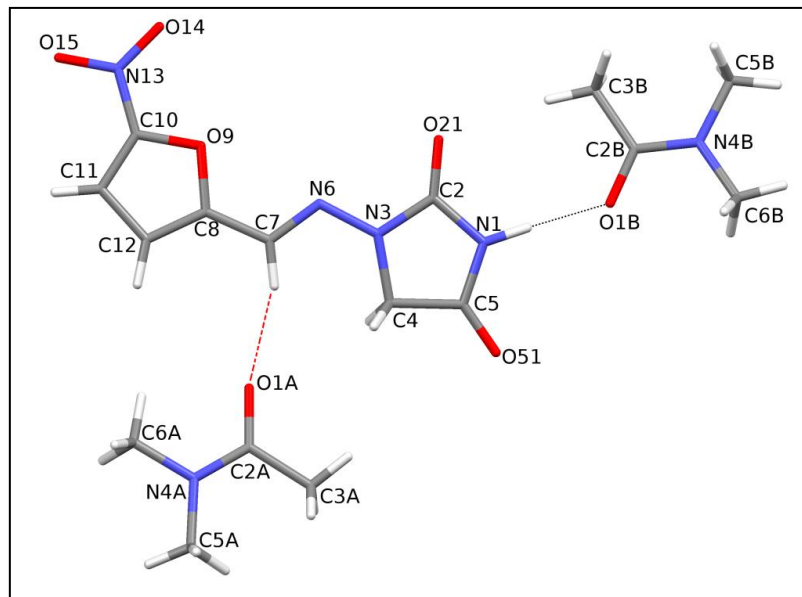


Abb. 38: Asymmetrische Einheit des Disolvats **2e**. Lediglich die Hauptlagen der beiden fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküle sind abgebildet. C–H···O-Interaktionen sind durch rot gestrichelte Linien gekennzeichnet.

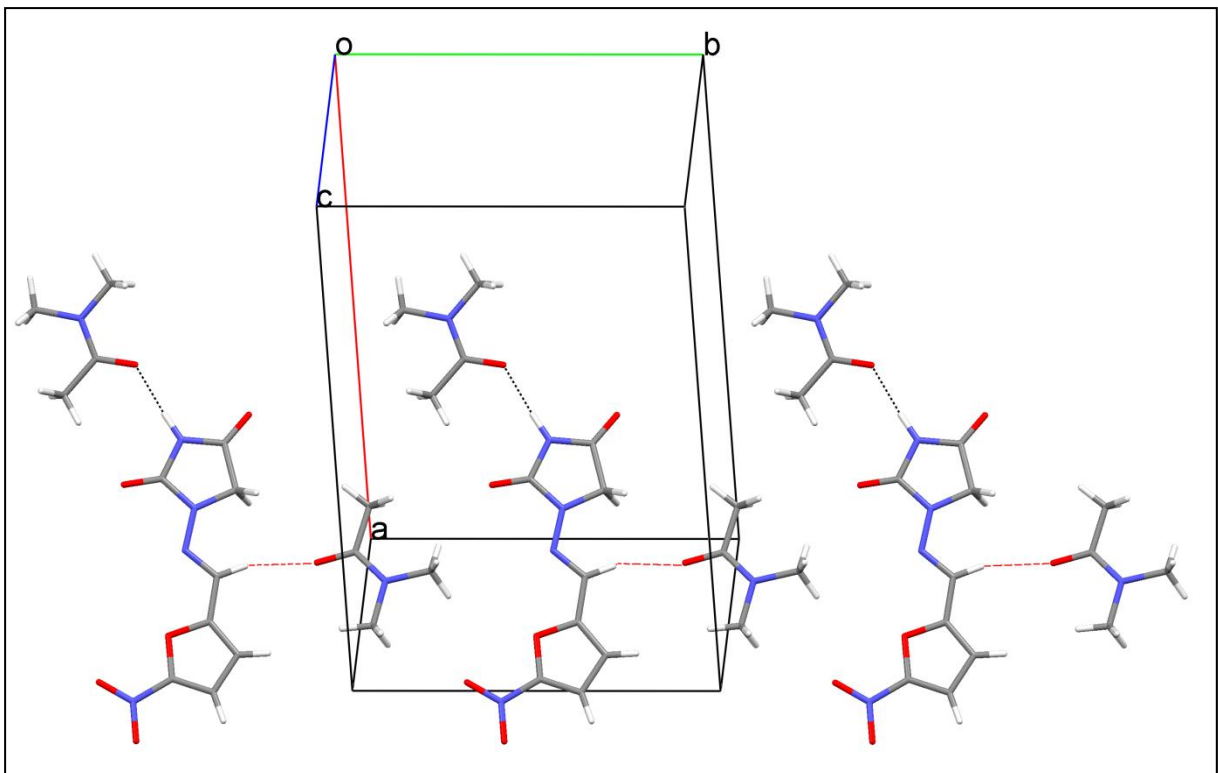


Abb. 39: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **2e**. C–H···O-Interaktionen sind durch rot gestrichelte Linien gekennzeichnet. Von den fehlgeordneten Lösungsmittelmolekülen sind nur die Hauptlagen abgebildet.

Struktur **7a** kristallisiert mit einem 2,6-Diacetamidopyridin- sowie einem DMF-Molekül in der asymmetrischen Einheit (Abb. 40). Die Methylgruppen des 2,6-Diacetamidopyridinmoleküls sind fehlgeordnet und besitzen eine antiperiplanare Anordnung bezüglich des C2- bzw. C6-Atoms. Die N–H-Bindungen der Seitenketten weisen eine Orientierung in Richtung des Pyridin-N1-Atoms auf. Ähnliche Konformationen wurden in den lösungsmittelfreien Strukturen von **7** beobachtet [DOPDAN (80) und DOPDAN01 (85)].

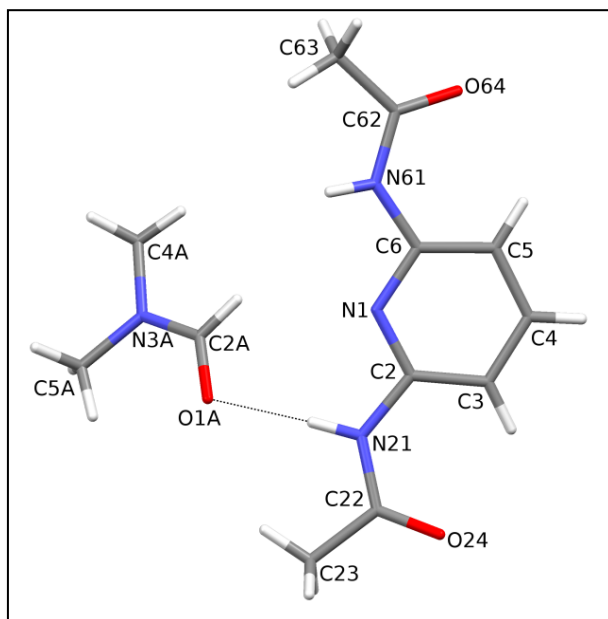


Abb. 40: Asymmetrische Einheit des Monosolvats **7a**.

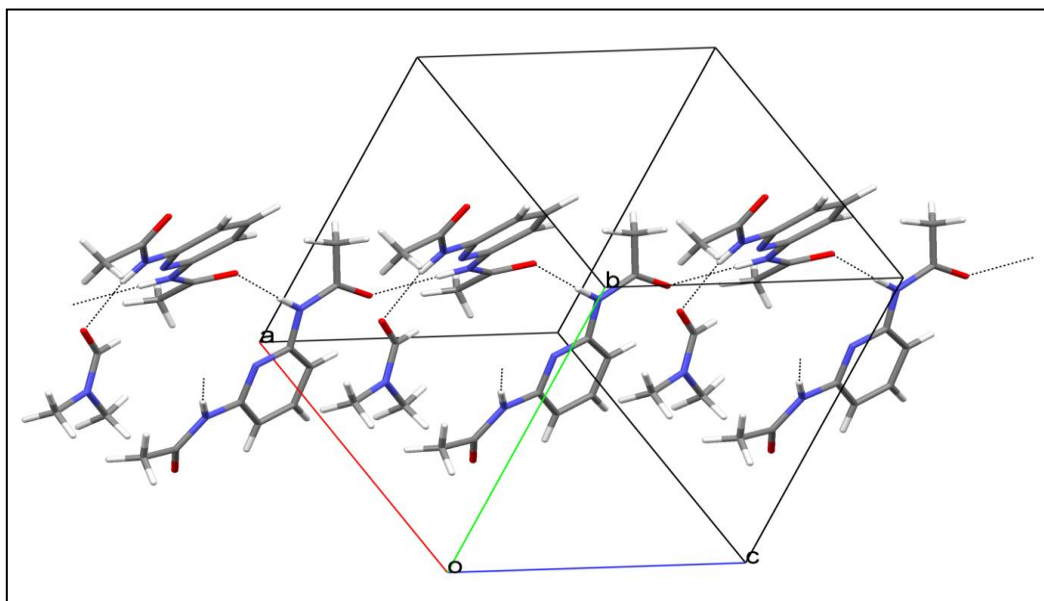


Abb. 41: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **7a**.

In der Packung von **7a** bildet eine Amidgruppe von **7** eine N—H···O-Brücke zum O-Atom des Lösungsmittels aus. Die zweite Amidgruppe verknüpft benachbarte 2,6-Diacetamidopyridinmoleküle durch weitere N—H···O-Brücken zu Zickzack-Ketten, die parallel zur *c*-Achse verlaufen (Abb. 41).

3.3.2 Co-Kristall mit 2,6-Diacetamidopyridin

Im Co-Kristall **2·7** zeigen die Nitrofurantoin- und 2,6-Diacetamidopyridinmoleküle das gewünschte ADA/DAD-Muster, welches durch eine N—H···N-Brücke sowie zwei N—H···O-Brücken charakterisiert wird (Abb. 42). Die Konformation des 2,6-Diacetamidopyridins im Co-Kristall ähnelt der des DMF-Solvats **7a**. Die Carbonyl-O-Atome von Verbindung **7** zeigen beide in die entgegengesetzte Richtung bezüglich des Pyridin-N1-Atoms. Während eine der beiden Amidgruppen eine koplanare Anordnung zum Pyridinring einnimmt, wird zwischen dem Ring und der zweiten Amidgruppe ein Diederwinkel von $16.7 (1)^\circ$ ausgebildet. Die Packung von **2·7** zeigt Schichten parallel zur (103)-Ebene, die durch C—H···O-Interaktionen zwischen **2** und **7** stabilisiert werden (Abb. 43).

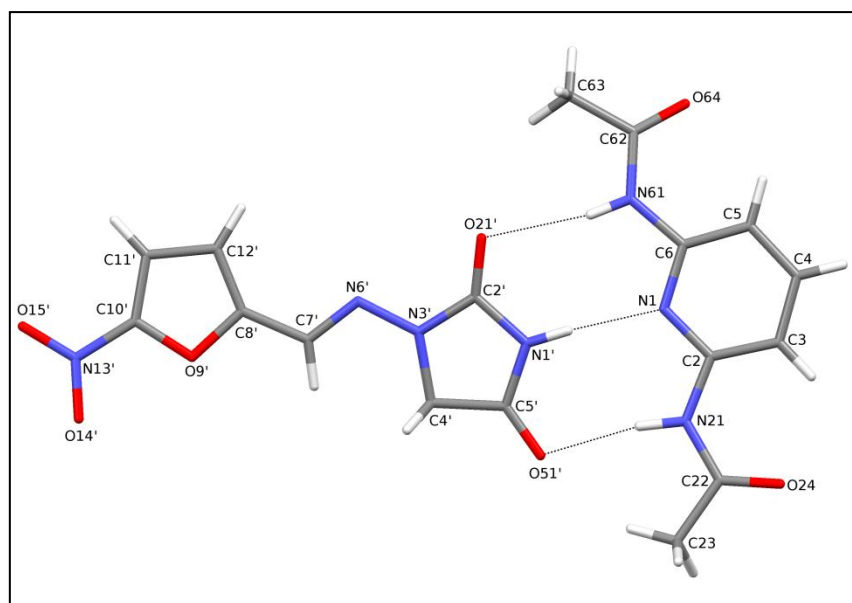


Abb. 42: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **2·7**.

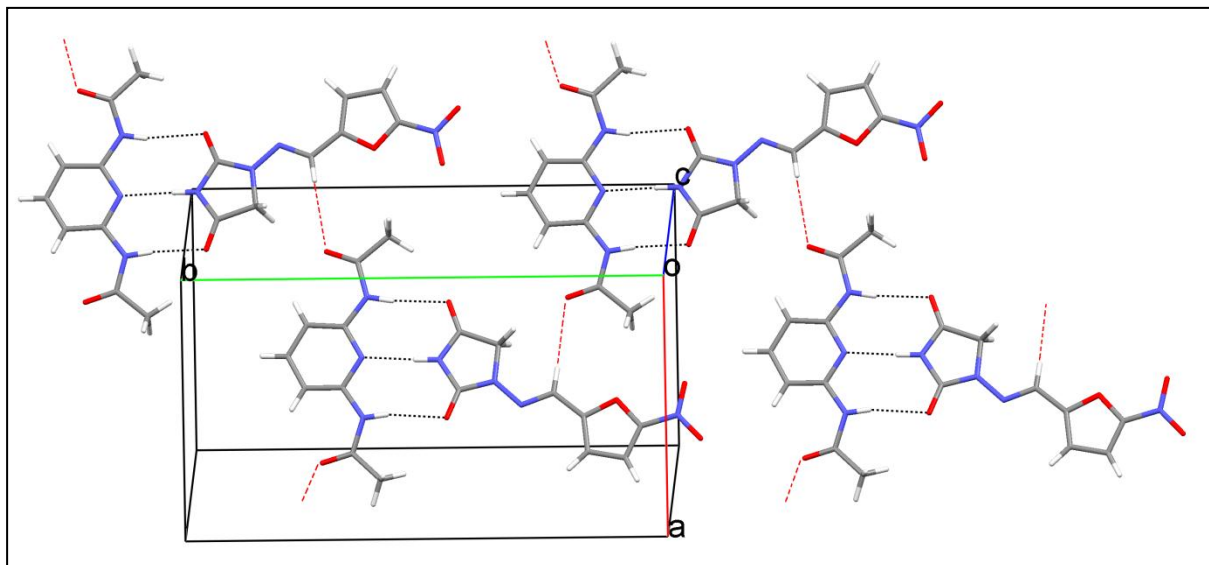


Abb. 43: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **2·7**. C–H...O-Interaktionen sind durch rot gestrichelte Linien gekennzeichnet.

3.3.3 Diskussion

In den fünf pseudopolymorphen Formen **2a–2e** sowie im Co-Kristall **2·7** liegen die Nitrofurantoinmoleküle nahezu planar vor. Der Diederwinkel zwischen dem Furan- und dem Imidazolidindionring variiert zwischen 5.9 (1) und 12.4 (1)°, während die Nitrogruppe bezüglich des Furanrings um weniger als 10° verdreht vorliegt. Die C7–H- und die Methylengruppe des Imidazolidindionrings zeigen in dieselbe Richtung, während die N6=C7-Doppelbindung eine *E*-Konfiguration vorweist.

Aufgrund der frei rotierbaren C7–C8-Bindung kann Nitrofurantoin zwei unterschiedliche Konformationen einnehmen: die Atome N6 und O9 können entweder antiperiplanar (*ap*), wie in **2b** und **2·7**, oder synperiplanar (*sp*), wie in den vier restlichen pseudopolymorphen Formen, zueinander stehen. Eine *ab-initio* Energieberechnung inklusive einer Geometrieoptimierung [GAUSSIAN; Basissatz: RHF/6-31+g(d) (86)] zeigte, dass die *ap*-Konformation eine um 11.8 kJ/mol niedrigere Energie als die *sp*-Konformation besitzt. Da in der Festphase energetisch ungünstigere Konformere selten bevorzugt werden (87), wurden die fünf Strukturen einer CSD-Recherche, die Verbindung **2** enthalten, näher untersucht [HAXBUD und HAXBUD01 (88), LABJON (89), LABJON01 und LABJON02 (90)]. Als Resultat ergab sich, dass das energetisch ungünstigere Konformer von **2** im Kristall offenbar bevorzugt vorliegt.

Eine detaillierte Analyse mit dem Kraftfeldprogramm *MOMO* (10), das auch die *ap*-Konformation von **2** favorisierte, gab Hinweise darauf, dass der Energieunterschied zwischen den beiden

Konformeren durch elektrostatische Wechselwirkungen zustande kommt. Die molekularen Ladungsdichteverteilungen zeigen, dass die positiven und negativen Ladungen in der *ap*-Konformation relativ gleichmäßig verteilt sind; dagegen besitzt das Nitrofurantoinmolekül in der *sp*-Konformation eine positive und eine negative Seite (Abb. 44). Dadurch könnte die *sp*-Konformation eine dichtere Kristallpackung bewirken und wird möglicherweise aus diesem Grund in der Festphase bevorzugt gebildet.

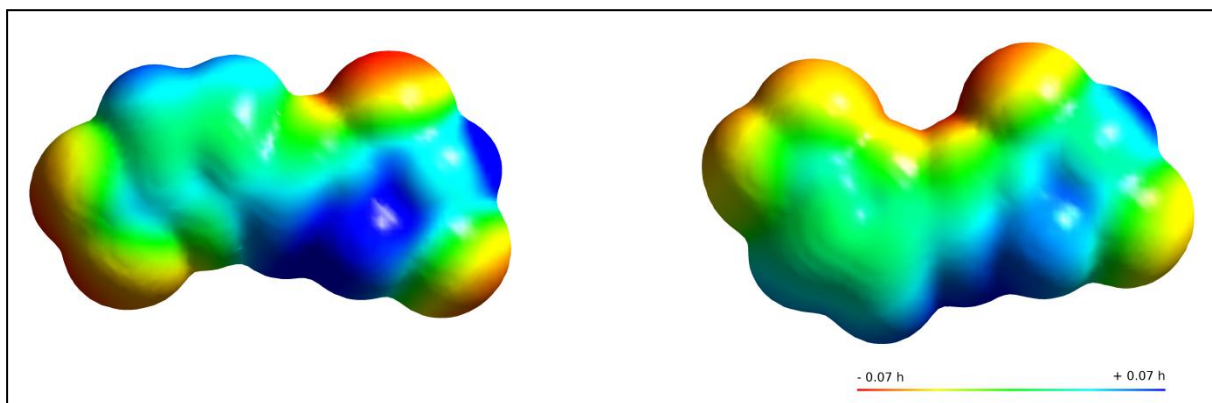


Abb. 44: Molekulare Ladungsdichteverteilungen des *ap*- (links) und *sp*-Konformers (rechts) von **2**. Das elektrostatische Potential wurde auf einer Elektronendichte-Isofläche von $0.0004 \text{ e}/b^3$ mit *GAUSSIAN* berechnet. Die Farbskalierung der molekularen Ladungsverteilung reicht von -0.07 bis $+0.07 \text{ h}$. Regionen mit stark negativen Ladungsdichten sind rot markiert, solche mit stark positiven Ladungsdichten sind blau gekennzeichnet.

In allen (pseudo)polymorphen Formen bildet Verbindung **2** sowohl $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ - als auch $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Brücken aus. In den lösungsmittelfreien Strukturen verknüpfen die $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Brücken zwei Nitrofurantoinmoleküle, während in den Solvaten die $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Brücke Nitrofurantoin mit den Lösungsmittelmolekülen verbindet. Bei den $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen agiert stets die CH -Gruppe des Hydrazone Restes $\text{N}-\text{N}=\text{C}-\text{H}$ als H-Brückendonator. Außer in **2e** verknüpft die relativ schwache $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Interaktion zwei Nitrofurantoinmoleküle und bestimmt damit die Anordnung der Moleküle in der Kristallpackung. In **2a** und **2c** verbinden die $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Brücken die Nitrofurantoinmoleküle zu Ketten, in **2b** und **2d** zu Zickzack-Ketten.

Im Co-Kristall **2·7** werden die Nitrofurantoin- und 2,6-Diacetamidopyridinmoleküle zu einem Heterodimer miteinander verknüpft, welches ähnlich wie in **1·5** ein ADA/DAD-Muster vorweist. Dieser Co-Kristall bestätigt somit die NMR-Studie von *Athikomrattanakul et al.* des Komplexes zwischen Wirkstoff **2** und seinem künstlichen Rezeptor (79). Die $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Interaktionen, die zwischen den Verbindungen **2** und **7** ausgebildet werden, spielen hier ebenfalls eine signifikante Rolle in der Kristallpackung, da sie die Heterodimere zu einer Schichtstruktur verknüpfen.

3.4 6-Propyl-2-thiouracil

In biologischen Prozessen sind H-Brückeninteraktionen mit einem S-Atom als Akzeptor häufig von großer Bedeutung. Als Beispiel hierfür seien schwefelhaltige Nucleoside als Komponenten des Anticodons der tRNA genannt. Sie weisen eine identische Anordnung der Donor- und Akzeptorgruppen wie die unmodifizierten Nucleoside auf, besitzen jedoch aufgrund des Austauschs eines O-Atoms gegen ein S-Atom unterschiedliche Eigenschaften. Da die Thio-carbonylgruppe selektiv photochemisch aktiviert werden kann, werden Thionucleoside als spezifische Sonden bei Strukturuntersuchungen von Nucleinsäuren oder auch bei der Analyse von Nucleinsäure/Protein-Wechselwirkungen verwendet (91). Darüber hinaus finden Thionucleoside beim Design von Antisense-Oligonucleotiden Verwendung (92).

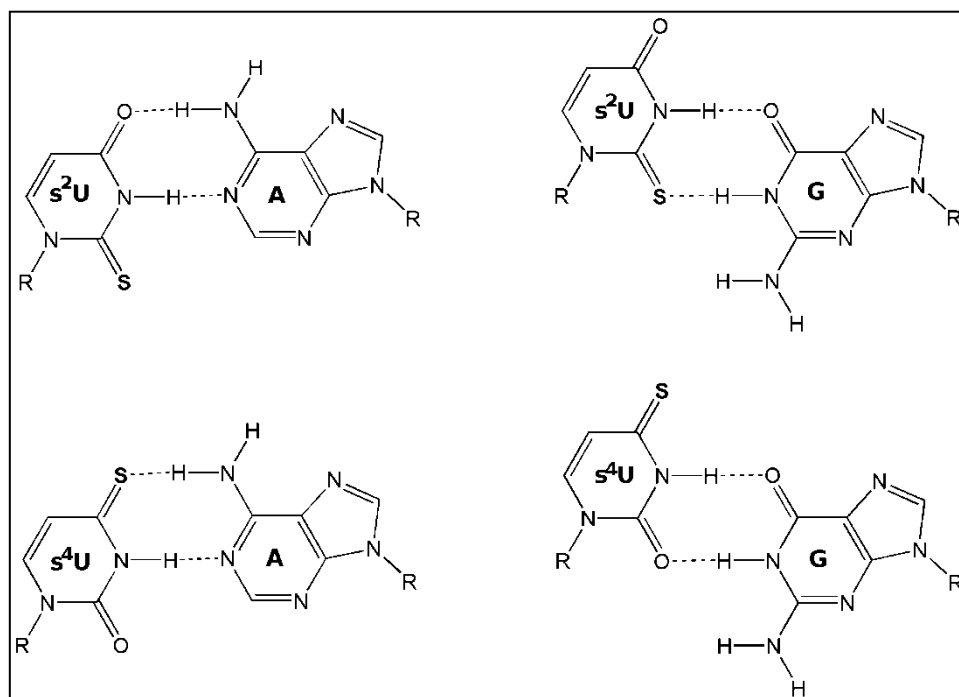


Abb. 45: U-A-Watson-Crick-Basenpaare (links) und U-G-Wobble-Basenpaare (rechts) für 2- und 4-Thiouridin (s²U und s⁴U). Zur besseren Veranschaulichung sind die S-Atome fett markiert (R: Zuckerrest, A: Adenosin, G: Guanodin).

Aufgrund seiner geringeren Elektronegativität sollte ein S-Atom im Vergleich zu einem O-Atom einen schwächeren H-Brückenakzeptor darstellen. Diverse theoretische und experimentelle Untersuchungen zeigten jedoch keinen eindeutigen Trend bezüglich der Stabilitäten von N—H...O- und N—H...S-Brücken. *Ab-initio* Energieberechnungen (93; 94) und eine Thermodynamik-Studie von RNA-Duplexen mit Thiouridin (92) ergaben, dass ein durch eine N—H...O-Brücke verknüpftes Basenpaar stabiler ist als ein durch eine N—H...S-Brücke

verbundenes Paar. Das durch eine N—H···O-Brücke stabilisierte Watson-Crick-Basenpaar aus 2-Thiouridin und Adenosin sollte somit energetisch günstiger sein als das *Wobble*-Basenpaar aus 2-Thiouridin und Guanosin mit einer N—H···S-Brücke; entsprechendes gilt für 4-Thiouridin (Abb. 45). IR-Untersuchungen stehen damit jedoch im Widerspruch, da eine Rotverschiebung der N—H-IR-Streckfrequenz als Indiz dafür gewertet wurde, dass die N—H···S-Interaktion gleich stark bzw. sogar stärker als die N—H···O-Interaktion ist (95; 96).

Um einen Aufschluss über die Tendenz der Stabilität von N—H···O- und N—H···S-Brücken zu erhalten, wurden Co-Kristallisationsversuche mit dem Thyreostatikum 6-Propyl-2-thiouracil **3** durchgeführt (Abb. 46). Als Co-Kristallkomponenten wurden 2-Aminopyrimidin **8** und 2,6-Diacetamidopyridin **7** eingesetzt.

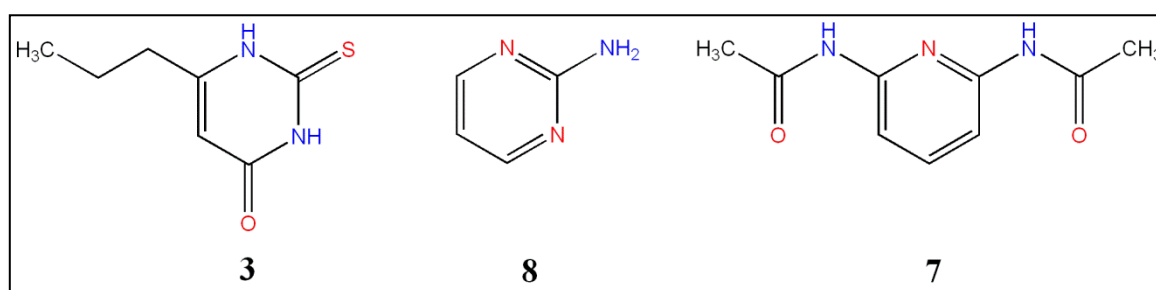


Abb. 46: 6-Propyl-2-thiouracil **3**, 2-Aminopyrimidin **8** und 2,6-Diacetamidopyridin **7**. H-Donor- und H-Akzeptorgruppen sind blau bzw. rot markiert.

Die technischen und kristallographischen Details sind Anhang A4 zu entnehmen.

3.4.1 Co-Kristall mit 2-Aminopyrimidin

Aufgrund der Anordnung der benachbarten Amino- und Iminogruppen, die eine Ähnlichkeit mit der DA-Seite von Adenin aufweist, wurde 2-Aminopyrimidin **8** als Co-Kristallkomponente für **3** ausgewählt.

Im Komplex können **3** und **8** zwei unterschiedliche $R_2^2(8)$ -H-Brückenmuster ausbilden, die entweder durch eine N—H···N- und eine N—H···S-Brücke (Abb. 47, links) oder durch eine N—H···O- und eine N—H···N-Brücke (Abb. 47, rechts) charakterisiert sind. Letzteres Motiv entspricht den Interaktionen im Watson-Crick-Basenpaar zwischen 2-Thiouracil und Adenin. Da Verbindung **8** über eine Spiegelebene entlang der C—NH₂-Bindung verfügt, ist die Ausbildung von H-Brücken zu zwei Molekülen 6-Propyl-2-thiouracil möglich.

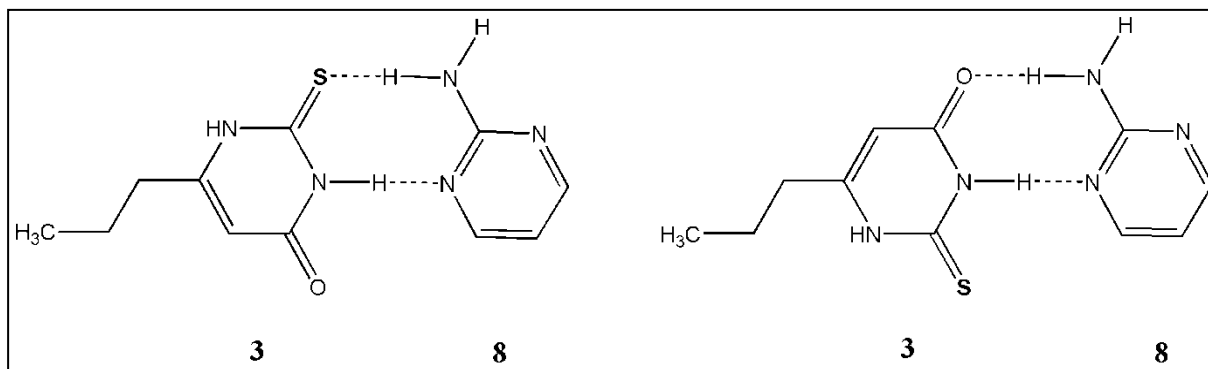


Abb. 47: Mögliche H-Brückenmuster im Komplex **3·8**. Zur besseren Veranschaulichung sind die S-Atome fett markiert.

Die Co-Kristallisationsversuche führten zur Bildung des Co-Kristalls **3·8**, dessen asymmetrische Einheit aus zwei 6-Propyl-2-thiouracilmolekülen und einem 2-Aminopyrimidinmolekül besteht (Abb. 48). Der Pyrimidinring von Verbindung **8** bildet Diederwinkel von 17.1 (1) bzw. 10.6 (1)° zu den Thiouracilringen der Moleküle **A** und **B** aus, in denen unterschiedliche Konformationen der Propylseitenketten vorliegen: in **A** stehen die Atome C6A und C9A synclinal zueinander mit einer senkrechten Anordnung der C8A—C9A-Bindung zum Thiouracilring; hingegen werden in **B** eine antiperiplanare Anordnung der Atome C6B und C9B sowie ein Diederwinkel von 32.7 (2)° zwischen der Seitenkette und dem Thiouracilring beobachtet.

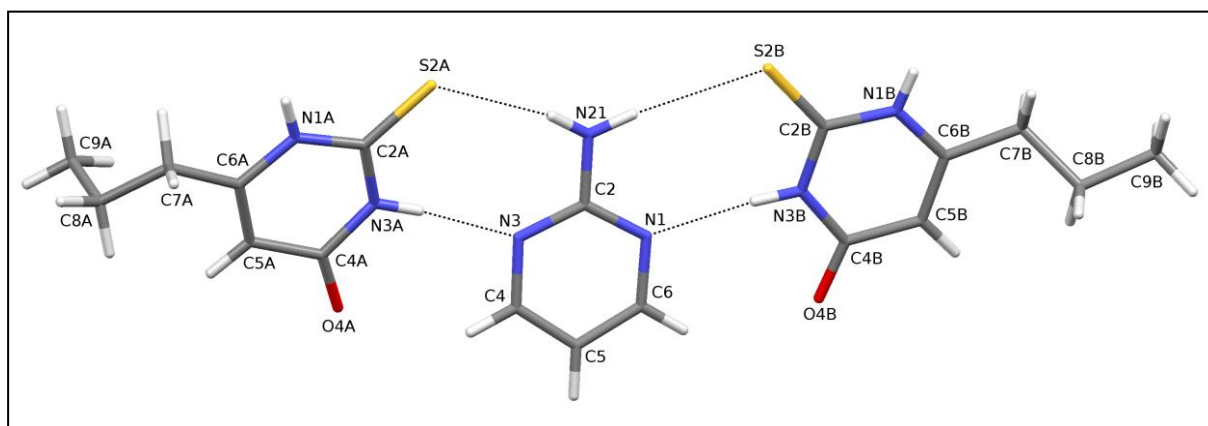


Abb. 48: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **3·8**.

Die beiden 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle werden jeweils durch eine $R_2^2(8)$ -Interaktion mit einer N—H···N- und einer N—H···S-Brücke mit dem 2-Aminopyrimidinmolekül zu einer Trimer-einheit verbunden. Hingegen beteiligen sich die Carbonyl-O-Atome an N—H···O-Brücken, welche die 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle entlang der *b*-Achse zu C(6)-Ketten verknüpfen. Die Kristall-

packung von **3·8** zeigt Schichten parallel zur (101)-Ebene, die aus ringförmigen Anordnungen von vier benachbarten Trimereinheiten bestehen und durch ein $R_8^3(34)$ -Motiv charakterisiert werden können (Abb. 49).

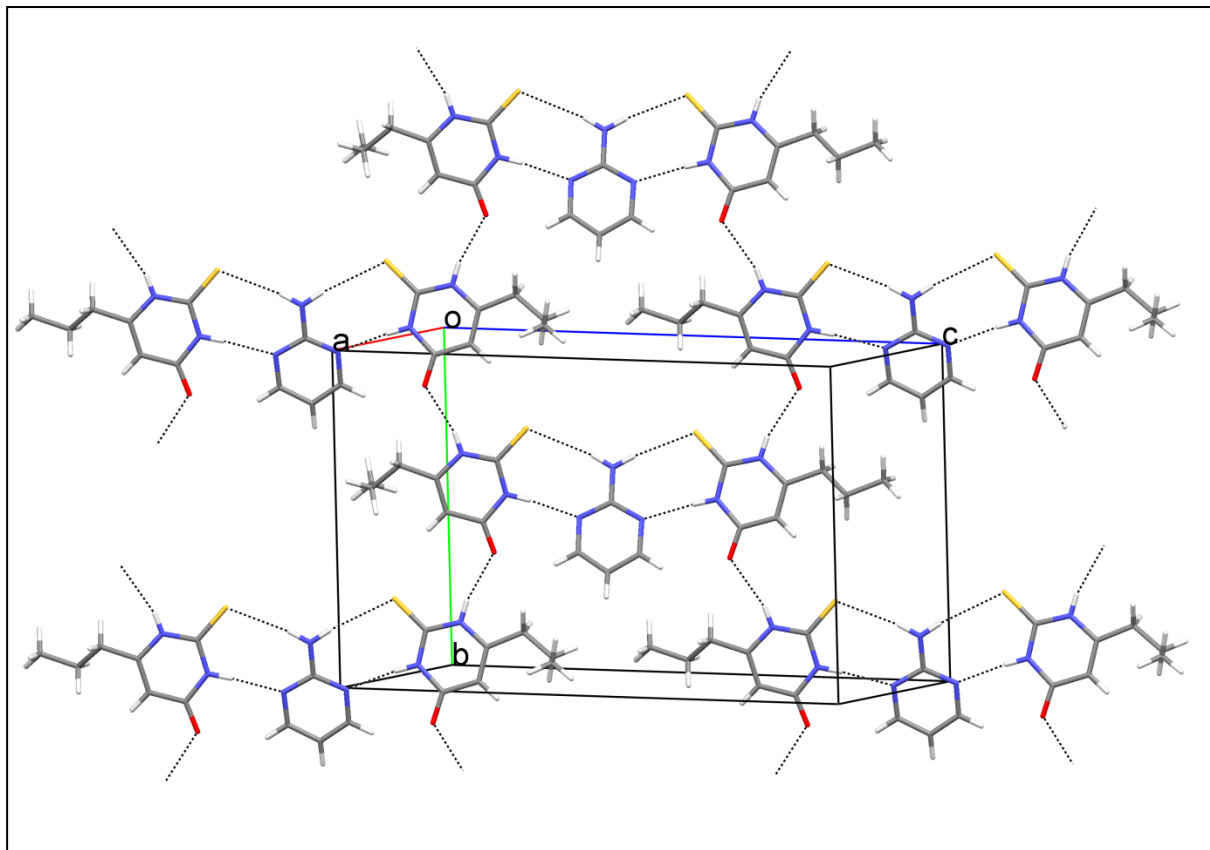


Abb. 49: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **3·8**.

3.4.2 Co-Kristall mit 2,6-Diacetamidopyridin

In dem gerade diskutierten Co-Kristall **3·8** beteiligt sich das S-Atom an einer „Basenpaarung“, was darauf hindeutet, dass das S-Atom als H-Brückenakzeptor mit dem O-Atom konkurrenzfähig ist.

Da Verbindung **3** eine ADA-Seite vorweist und die Stabilität eines Komplexes mit einem ADA/DAD-Muster durch die Co-Kristalle **1·5** und **2·7** unter Beweis gestellt, sollte nun untersucht werden, ob die S- und O-Atome gleichzeitig H-Brücken zu einem komplementären Molekül ausbilden können. Zu diesem Zweck wurde 6-Propyl-2-thiouracil **3** zusammen mit 2,6-Diacetamidopyridin **7** kristallisiert, was zur Bildung des Co-Kristalls **3·7** führte.

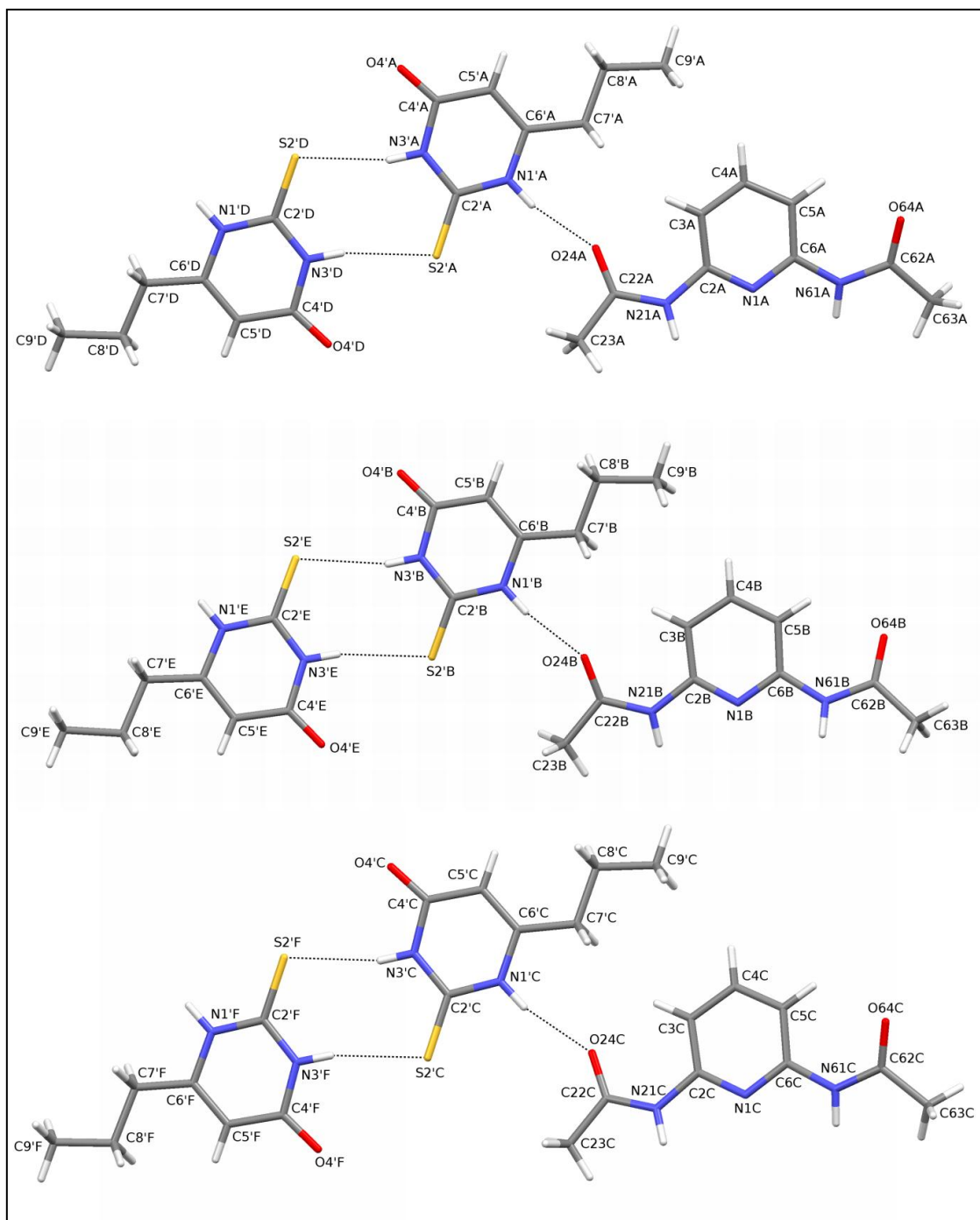


Abb. 50: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 3·7.

Der Co-Kristall 3·7 beinhaltet drei symmetrie-unabhängige Komplexe, die jeweils aus zwei 6-Propyl-2-thiouracilmolekülen und einem 2,6-Diacetamidopyridinmolekül bestehen (Abb. 50). Die Molekülstrukturen der sechs 6-Propyl-2-thiouracil- sowie der drei 2,6-Diacetamidopyridinmoleküle sind untereinander nahezu identisch. Hierbei liegen die 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle erwartungsgemäß planar vor (mit RMSD-Werten für alle Nicht-H-Atome zwischen 0.012 und 0.028 Å). Die Seitenketten sind gestreckt, wobei die Atome N1' und C8' bzw. C6' und

C9' jeweils antiperiplanar angeordnet sind. In den 2,6-Diacetamidopyridinmolekülen zeigen die N—H-Bindungen in Richtung des Pyridin-N-Atoms, während die Methylgruppen bezüglich der Atome C2 bzw. C6 antiperiplanare Anordnungen einnehmen. Der Diederwinkel zwischen der Ebenen der Amidgruppen und dem Pyridinring variiert zwischen 12.6 (1) und 15.6 (1)°.

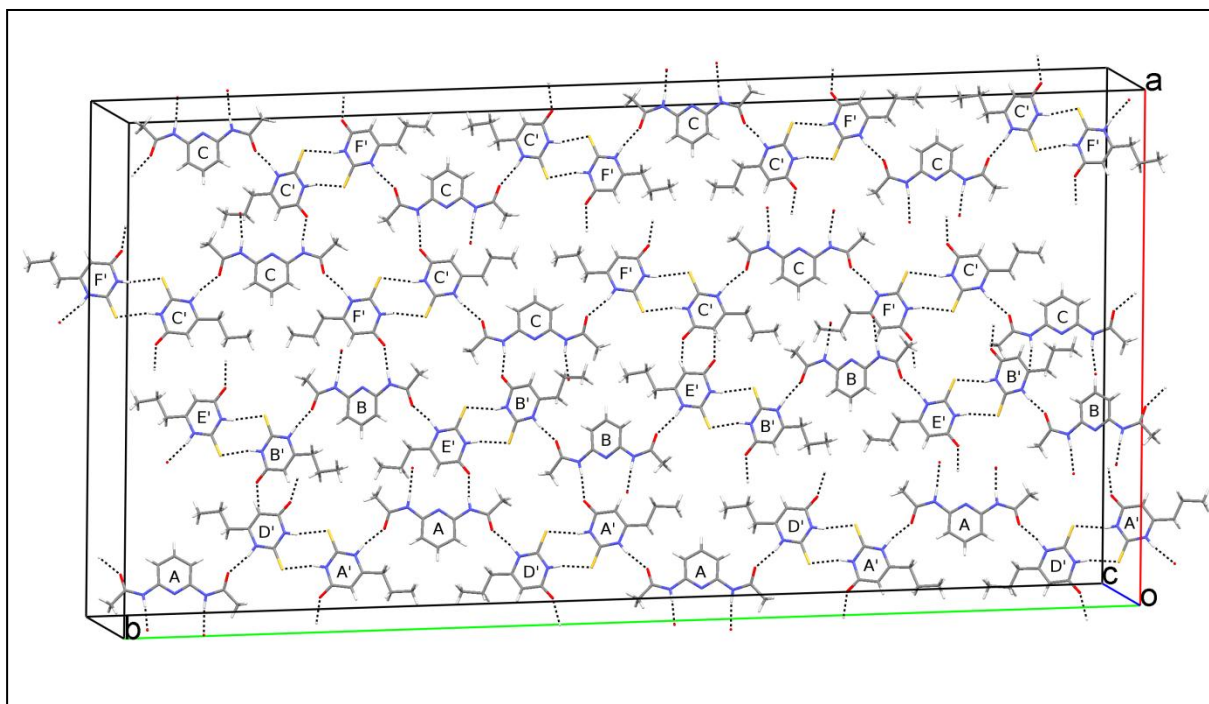


Abb. 51: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **3·7**. Die Moleküle sind entsprechend ihrer Atomnummerierung markiert, wobei die Moleküle der Verbindung **3** mit einem Apostroph gekennzeichnet sind.

Die H-Brückenmotive innerhalb der drei symmetrie-unabhängigen Komplexe aus jeweils drei Molekülen sind ebenfalls vergleichbar. Die zwei 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle bilden je ein Dimer aus, das durch ein $R_2^2(8)$ -Motiv aus zwei N—H···S-Brücken charakterisiert ist, und eine N—H···O-Brücke verbindet eines der beiden 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle mit dem 2,6-Diacetamidopyridinmolekül. Die geometrischen Anordnungen der Moleküle innerhalb dieser Komplexe zeigen jedoch eine gewisse Flexibilität: während die zwei 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle einen Diederwinkel zwischen 4.4 (1) und 11.9 (1)° ausbilden, besitzt der Winkel zwischen dem Pyridinring von **7** und dem benachbarten 6-Propyl-2-thiouracilmolekül Werte zwischen 2.0 (1) und 9.7 (1)°.

In der Kristallpackung von **3·7** liegen die drei Komplexe jeweils um 17° gegeneinander verdreht vor (Abb. 51). Durch N—H···O-Brücken werden sie zu Ketten verknüpft, welche parallel zu [310] verlaufen. Ein zweite Kette von symmetrie-abhängigen Komplexen wird ebenfalls durch

N—H \cdots O-Brücken verbunden und verläuft entlang der *b*-Achse. Dadurch ergibt sich ein dreidimensionales Netzwerk, das durch eine Vielzahl von H-Brücken stabilisiert wird.

Trotz komplementärer Donor- und Akzeptorgruppen werden also 6-Propyl-2-thiouracil und 2,6-Diacetamidopyridin nicht durch drei H-Brücken miteinander verknüpft. Stattdessen bildet 6-Propyl-2-thiouracil ein Homodimer ohne Beteiligung des Carbonyl-O-Atoms.

Um die bevorzugten H-Brücken näher zu untersuchen, wurde eine CSD-Recherche zu **3** durchgeführt. Als Ergebnisse wurden ein Charge-Transfer-Komplex mit I₂ [HAFLAC (97)] sowie ein 1,4-Dioxan-Solvat [BUWYOH (98)] erhalten. In HAFLAC ist das S-Atom mit einem I₂-Molekül verknüpft und kann somit nicht als H-Brückenakzeptor fungieren. In BUWYOH hingegen werden die Moleküle nur mit Hilfe von H-Brücken zum Carbonyl-O-Atom zu Ketten verknüpft, wobei keine zusätzlichen N—H \cdots S-Interaktionen ausgebildet werden. In diesem Zusammenhang ist die Struktur des Selen-Analogons von 6-Propyl-2-thiouracil besonders interessant [PELHEU (99)]: in der Packung werden die Moleküle abwechselnd durch zwei N—H \cdots O- und zwei N—H \cdots Se-Brücken zu Ketten verknüpft. Um die mögliche Ausbildung von N—H \cdots O- und N—H \cdots S-Brücken zu untersuchen, wurde daher die Verbindung **3** ohne Co-Kristallkomponente kristallisiert.

3.4.3 Kristallstruktur von 6-Propyl-2-thiouracil

Die Kristallstruktur von **3** ist isostrukturell mit dem Selen-Analogon (Abb. 52). Die asymmetrische Einheit besteht aus zwei 6-Propyl-2-thiouracilmolekülen mit koplanarer Anordnung der beiden Ringe [RMSD für alle Nicht-H-Atome: 0.006 (Molekül *A*) und 0.016 Å (Molekül *B*)]. Die Propylseitenketten sind gestreckt und bilden mit dem Ring einen Diederwinkel von 26.0 (2)° in *A* bzw. 29.8 (2)° in *B*.

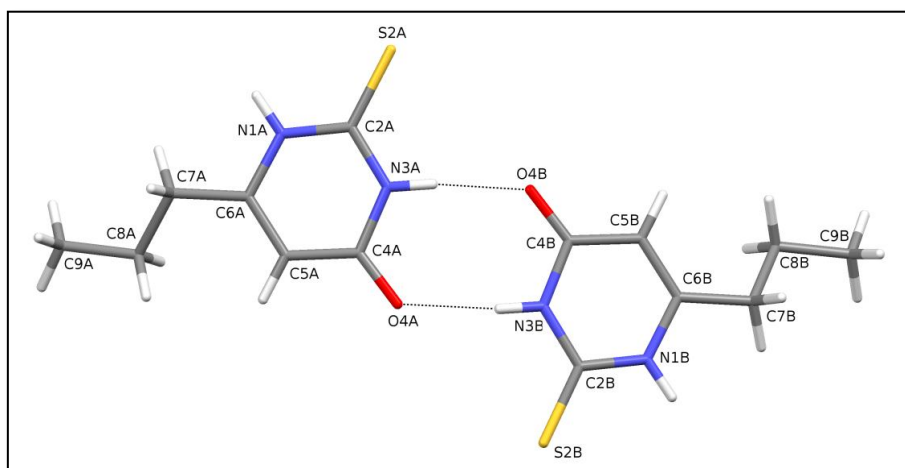


Abb. 52: Asymmetrische Einheit der Kristallstruktur von Verbindung **3**.

Die 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle werden durch $R_2^2(8)$ -Interaktionen aus entweder zwei N—H \cdots O- oder zwei N—H \cdots S-Brücken zu gewölbten Ketten verbunden, die entlang der b -Achse verlaufen (Abb. 53). In der Kristallpackung bilden je zwei benachbarte Ketten röhrenförmige Anordnungen aus, die durch van-der-Waals-Wechselwirkungen stabilisiert werden (Abb. 54).

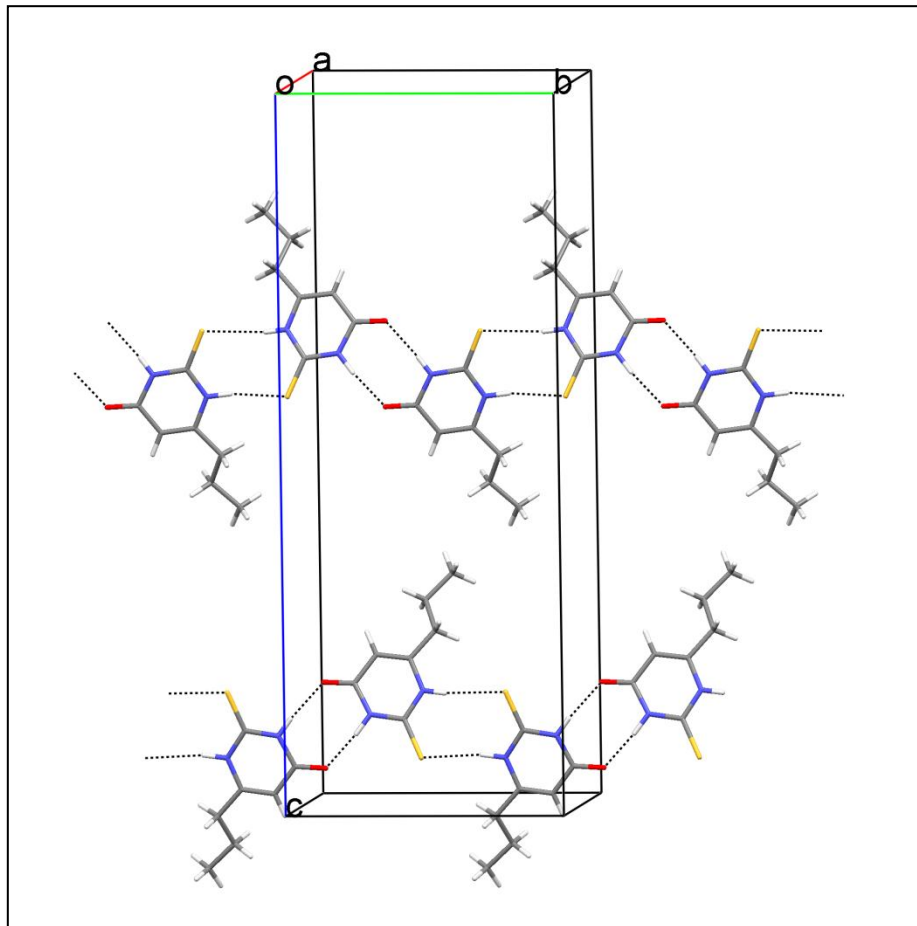


Abb. 53: Ausschnitt aus der Kristallpackung von Struktur 3.

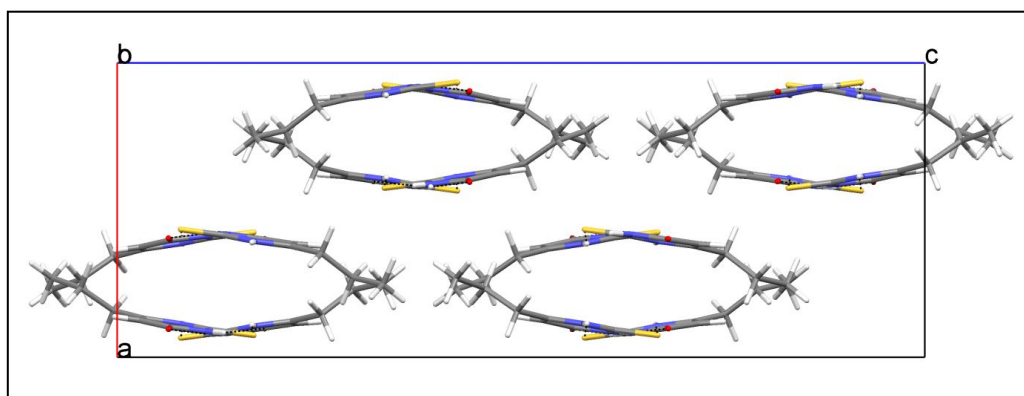


Abb. 54: Kristallpackung von Struktur 3 (Blick entlang der b -Achse).

3.4.4 Diskussion

Da eine ausreichende Anzahl an Donorgruppen vorhanden ist, werden in Struktur **3** sowie in den Co-Kristallen **3·7** und **3·8** die O- und S-Atome an der Bildung von H-Brücken beteiligt. Hierbei besitzen die N—H···O-Brücken unterschiedliche Funktionen: in Struktur **3** werden dadurch $R_2^2(8)$ -Homodimere gebildet, während in den Co-Kristallen **3·7** und **3·8** die einzelnen Moleküle zu Ketten verknüpft werden. Im Gegensatz hierzu bilden die S-Atome nur H-Brücken aus, die durch $R_2^2(8)$ -Muster gekennzeichnet sind: in den Strukturen **3** sowie **3·7** werden Homodimere aus **3** gebildet, während in **3·8** die gebildeten Heterodimere durch N—H···S-Brücken stabilisiert werden.

Eine CSD-Recherche, bei der als Suchvorgabe ein Sechsring mit einer zu 2-Thiouracil ähnlichen H-Brückenbindungsstelle eingesetzt wurde, ergab vier unterschiedliche Arten von $R_2^2(8)$ -H-Brückenmustern: 19 Einträge zeigen hierbei ein $R_2^2(8)$ -Motiv, das durch zwei N—H···O-Brücken entsteht; in fünf dieser Kristallstrukturen fungiert das S-Atom zusätzlich als Akzeptor [LACJII (100), XUHJIY (101), XEXWAZ, XEXWED und XEXWIH (102)], wobei durch N—H···S-Brücken stabilisierte Ketten lediglich in XUHJIY beobachtet werden. Neun CSD-Einträge weisen zwei unterschiedliche $R_2^2(8)$ -Motive auf, die entweder aus zwei N—H···O- oder zwei N—H···S-Brücken bestehen [CASPUI (103), CUKBOA (104), GEMCAC (105), PABPAL (106), RAPNAY (107), TURCIL01 (108), TURCIL02 (109), WIVJAM (110) und ZEWD0U (111)]. Sechs weitere CSD-Treffer zeigen $R_2^2(8)$ -Interaktionen mit zwei N—H···S-Brücken [FALWOF (112), JESWEK (113), MTURAC (114), PABNIR (106), VOKBUT (115) und ZUWMUZ (116)], wobei sich in drei dieser sechs Strukturen das O-Atom an keiner der im Kristall vorliegenden H-Brücken beteiligt. Ein aus einer N—H···O- sowie einer N—H···S-Brücke bestehendes $R_2^2(8)$ -Motiv wird nur in einer einzigen Struktur (EAZTHY) ausgebildet (117).

Obwohl die Ergebnisse dieser CSD-Studie darauf hindeuten, dass eine N—H···O-Brücke im Vergleich zu einer N—H···S-Brücke stabiler ist, wurde das $R_2^2(8)$ -Motiv mit zwei N—H···O-Brücken in den Co-Kristallen **3·7** und **3·8** nicht ausgebildet. Außerdem zeigen einige CSD-Strukturen trotz der vermutlich schwächeren Akzeptoreigenschaft des S-Atoms nur H-Brücken zur Thiocarbonylgruppe.

Bei einer näheren Untersuchung der Geometrie der H-Brücken zwischen 6-Propyl-2-thiouracil und 2-Aminopyrimidin im Co-Kristall **3·8** fallen die ungewöhnlich langen N···S-Abstände auf [N21···S2A = 3.623 (2) Å und N21···S2B = 3.515 (2) Å]. Vermutlich ist dieser Komplex zusätzlich durch eine schwache C—H···O-Wechselwirkung stabilisiert, die zu einer leicht verdrillten Anordnung der Moleküle führt und somit die verlängerten N···S-Abstände erklärt. Allem

Anschein nach ist in der Packung von **3·8** die H-Brückeninteraktion der O-Atome für die Kettenbildung essentiell. Bei einer Beteiligung der N—H···O-Brücken an dem $R_2^2(8)$ -Motiv, dessen Muster dem Watson-Crick-Basenpaar zwischen 2-Thiouracil und Adenin ähnelt (Abb. 45), müsste die Stabilisierung des Heterodimers aus 6-Propyl-2-thiouracil und 2-Aminopyrimidin durch C—H···S- anstelle von C—H···O-Brücken erfolgen. Außerdem müssten dann N—H···S- anstelle von N—H···O-Brücken die 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle zu Ketten verknüpfen. Da C—H···S-Interaktionen und durch N—H···S-Brücken stabilisierte Ketten in Kristallstrukturen selten beobachtet werden (101; 118), ist dieses Bindungsmuster offenbar nicht begünstigt.

Auch die im Co-Kristall **3·7** ausgebildeten H-Brücken können durch ähnliche Argumente erklärt werden. Wären die 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle eines Homodimers durch ein $R_2^2(8)$ -Motiv aus zwei N—H···O-Brücken verbunden, könnten sich nur durch N—H···S-Brücken Ketten aus 6-Propyl-2-thiouracil- und 2,6-Diacetamidopyridinmolekülen bilden.

Warum wurde das gewünschte Heterodimer mit drei H-Brücken in **3·7** nicht erhalten? Der Grund hierfür liegt vermutlich in den ungünstigen intramolekularen Abständen zwischen den Donor- und Akzeptorgruppen der beiden Komponenten (Pyrimidin-N···Thiocarbonyl-S-Abstand in **3** ca. 2.7 Å und Pyridin-N···Amide-N-Abstand in **7** ca. 2.3 Å). Die Bildung des gewünschten ADA/DAD-Komplexes würde somit zu einer nicht optimalen Anordnung der Moleküle führen.

In einer Kristallpackung versuchen erfahrungsgemäß alle Donorgruppen H-Brücken auszubilden; dies erschwert eine Beurteilung der relativen Stabilitäten der verschiedenen H-Brücken. Die Frage nach der relativen Stärke der N—H···O- und N—H···S-Brücken kann somit durch die Untersuchung der H-Brückeninteraktionen sowohl in **3**, **3·7** und **3·8** als auch in den oben diskutierten CSD-Strukturen nicht eindeutig beantwortet werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen in dieser Arbeit zeigen jedoch, dass C=O- und C=S-Gruppen konkurrenzfähige Akzeptorfähigkeiten besitzen.

3.5 5-Fluorcytosin

Nach erfolgreicher Co-Kristallisation von Komplexen mit einem ADA/DAD-Muster (Abschnitte 3.2 bis 3.4) sollen in diesem Abschnitt Komplexe mit einem AAD/DDA-Muster näher analysiert werden. Komplexe dieses Musters ähneln dem Watson-Crick-Basenpaar C-G.

Das Antimykotikum 5-Fluorcytosin **4** weist neben einer AAD- zusätzlich eine AD-Seite für die H-Brückenbildung auf. Eine CSD-Recherche bezüglich Verbindung **4** ergab neun Strukturen, die neutrale 5-Fluorcytosinmoleküle enthalten: zwei Anhydrate [MEMQE0 und MEMQE01 (119)], zwei Monohydrate [BIRMEU (120) und BIRMEU03 (119)], ein Hemipentahydrat [MEBQUG (119)], ein Methanol-Solvat [MEBQOA (119)] sowie ein 2,2,2-Trifluorethanol-Solvat [MEBQIU (119)]. Bei zwei weiteren Einträgen [BIRMEU01 (121) und BIRMEU02 (119)] handelt es sich um erneute Bestimmungen von BIRMEU. In allen Strukturen sind $R_2^2(8)$ -Homodimere zu beobachten: in BIRMEU03 entstehen die Homodimere entweder durch zwei N—H...O- oder zwei N—H...N-Brücken, während sie in den restlichen Strukturen durch eine N—H...O- und eine N—H...N-Brücke stabilisiert werden. In Abhängigkeit von den beteiligten H-Brückeninteraktionen werden entweder Schicht- oder röhrenförmige Strukturen ausgebildet.

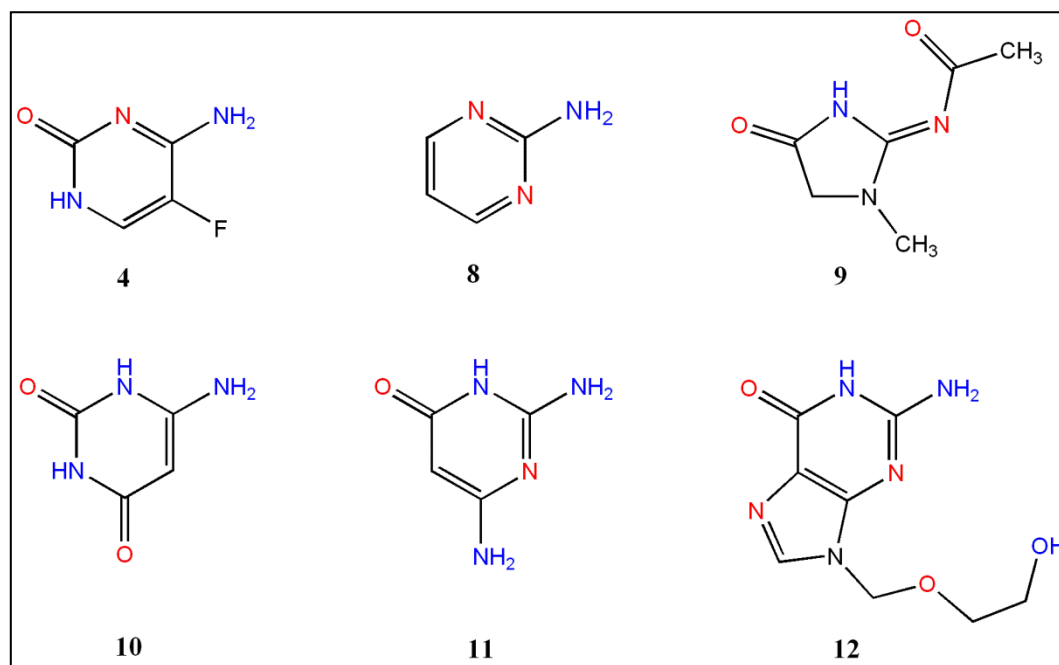


Abb. 55: 5-Fluorcytosin **4**, 2-Aminopyrimidin **8**, *N*-Acetylkreatinin **9**, 6-Aminouracil **10**, 6-Aminoisocytosin **11** und Aciclovir **12**. H-Donor- und H-Akzeptorgruppen sind blau bzw. rot markiert.

Unter Berücksichtigung der potentiellen Bindungsstellen und der bevorzugten H-Brückenmuster des 5-Fluorcytosins wurden passende Co-Kristallkomponenten ausgewählt (Abb. 55). 2-Aminopyrimidin **8** und *N*-Acetylkreatinin [*N*-(1-Methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)acetamid] **9** besitzen jeweils mindestens eine zu **4** komplementäre DA-Seite, sodass sie in der Lage sind, gemeinsam mit **4** $R_2^2(8)$ -Heterodimere auszubilden. Aufgrund der DDA-Seite des 6-Aminouracils [6-Aminopyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dions] **10** sowie des 6-Aminoisocytosins [2,6-Diaminopyrimidin-4(3*H*)-ons] **11** sollte bei ihnen sogar die Bildung von drei H-Brücken mit Verbindung **4** möglich sein.

Auch das Guaninderivat Aciclovir {2-Amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6*H*-purin-6-on} **12** weist, ähnlich wie **10** und **11**, eine DDA-Seite für drei H-Brückenbindungen auf. Bei Verbindung **12** handelt es sich um einen antiviralen Wirkstoff, der bei der Behandlung von Herpes-Infektionen eingesetzt wird und darüber hinaus in Kombination mit 5-Fluorcytosin eine neuartige Verwendung in der Doppelsuizid-Gentherapie findet.

Die technischen und kristallographischen Details der pseudopolymorphen Strukturen von **4** sind Anhang A5 zu entnehmen. Die entsprechenden Details der Strukturen aus den Abschnitten 3.5.2 bis 3.5.4 finden sich dagegen in Anhang A6.

3.5.1 Pseudopolymorphe Strukturen

Die Kristallisationsansätze von **4** führten zu drei pseudopolymorphen Strukturen, nämlich einem DMSO-Monosolvat **4a**, einem DMAC-Hemisolvat **4b** sowie einem Hemihydrat **4c**. Daneben wurden unterschiedliche Co-Kristalle erhalten, die danach beschrieben werden.

Die asymmetrischen Einheiten der drei pseudopolymorphen Strukturen sind in Abb. 56 dargestellt: in **4a** liegen ein 5-Fluorcytosin- und ein DMSO-Molekül vor, in **4b** zwei 5-Fluorcytosinmoleküle sowie ein fehlgeordnetes DMAC-Molekül (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome beider Lagen: 0.004 Å) und in **4c** zwei symmetrie-unabhängige Einheiten, bestehend aus je zwei 5-Fluorcytosinmolekülen und einem Wassermolekül. In allen drei Strukturen bilden die 5-Fluorcytosinmoleküle Bänder aus, die durch wiederholte $R_2^2(8)$ -Interaktionen mit einer N—H \cdots O- und einer N—H \cdots N-Brücke entstehen.

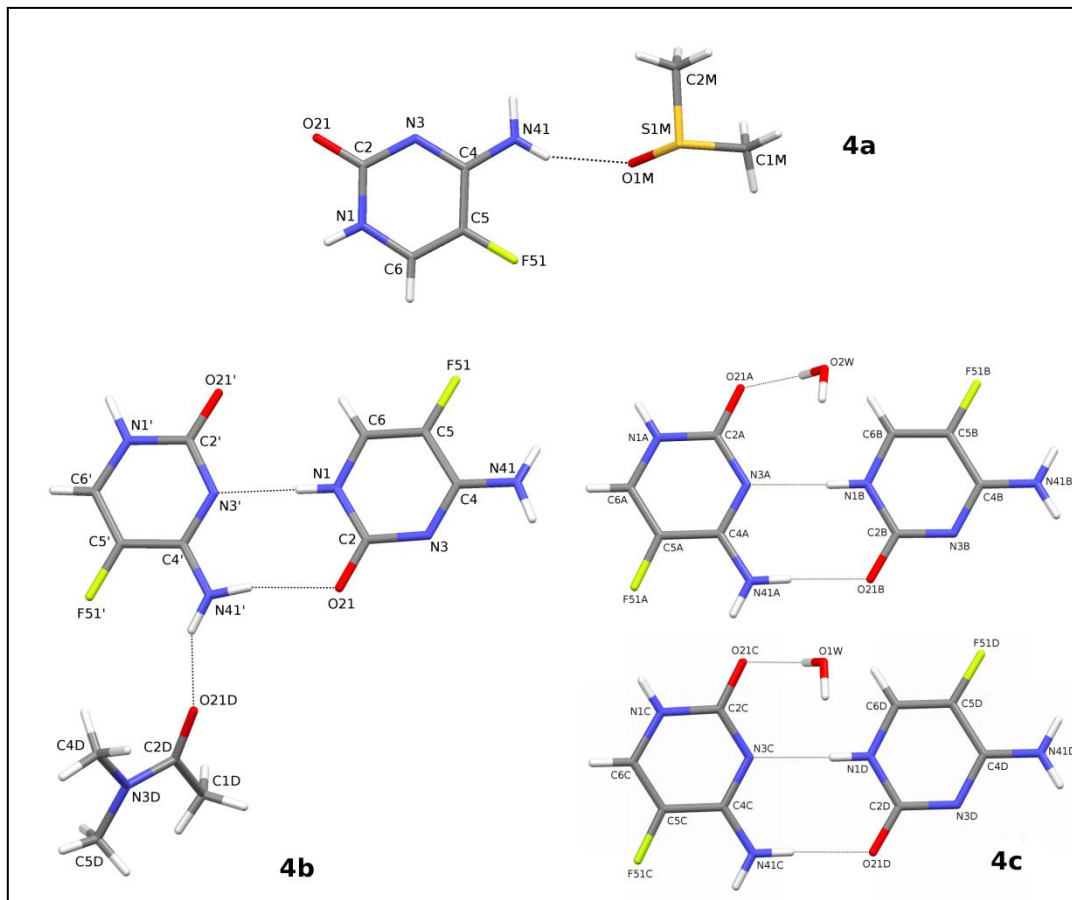


Abb. 56: Asymmetrische Einheiten der Strukturen **4a** (oben), **4b** (links unten) und **4c** (rechts unten). Die Nebenlage des fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküls in **4b** ist nicht abgebildet.

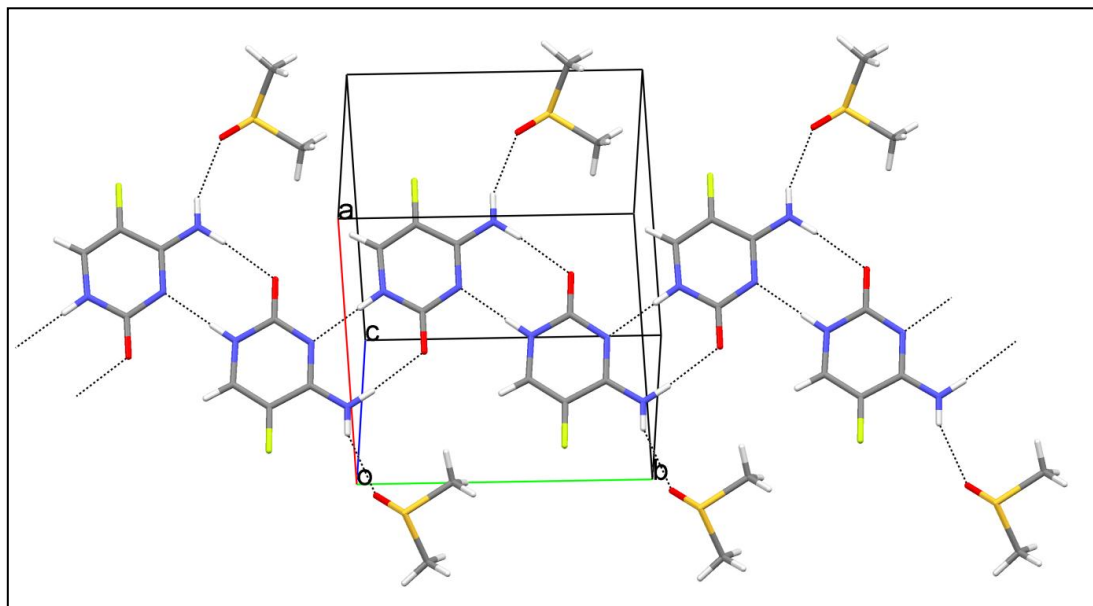


Abb. 57: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4a**.

Im DMSO-Monosolvat **4a** verlaufen die 5-Fluorcytosinbänder parallel zur $(\bar{3}02)$ -Ebene, wobei die Lösungsmittelmoleküle durch N—H \cdots O-Brücken mit den 5-Fluorcytosinmolekülen verknüpft werden (Abb. 57).

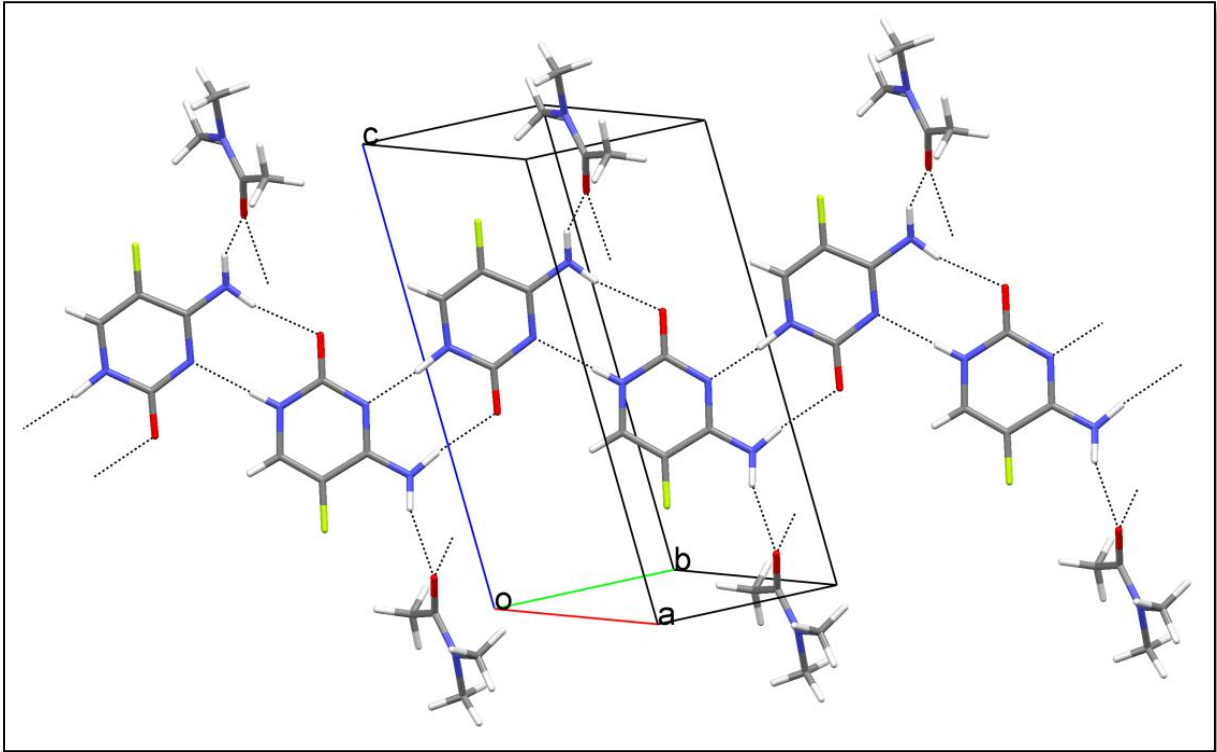


Abb. 58: H-Brückenmuster in der Kristallpackung von **4b**. Nur die Hauptlagen der fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküle sind abgebildet.

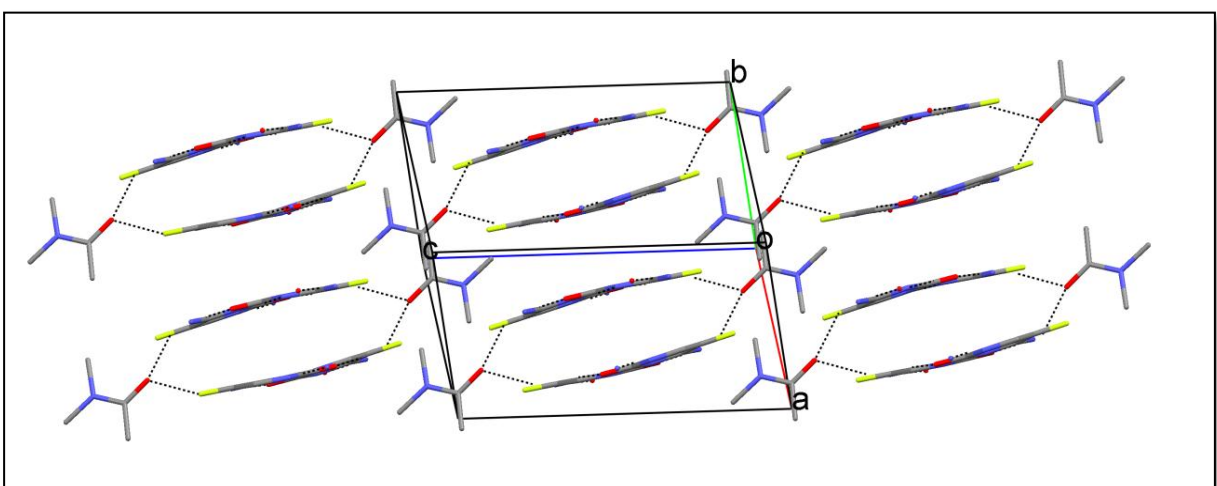


Abb. 59: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4b**. Die H-Atome sowie die Nebenlagen der fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküle sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Eine ähnliche Bandstruktur ist auch im DMAC-Hemisolvat **4b** zu beobachten, in dem die 5-Fluorcytosin- und DMAC-Moleküle ebenfalls durch N–H···O-Brücken miteinander verbunden sind (Abb. 58). Zusätzliche N–H···O-Brücken zwischen 5-Fluorcytosin und DMAC verknüpfen benachbarte Bänder zu einer röhrenförmigen Anordnung (Abb. 59).

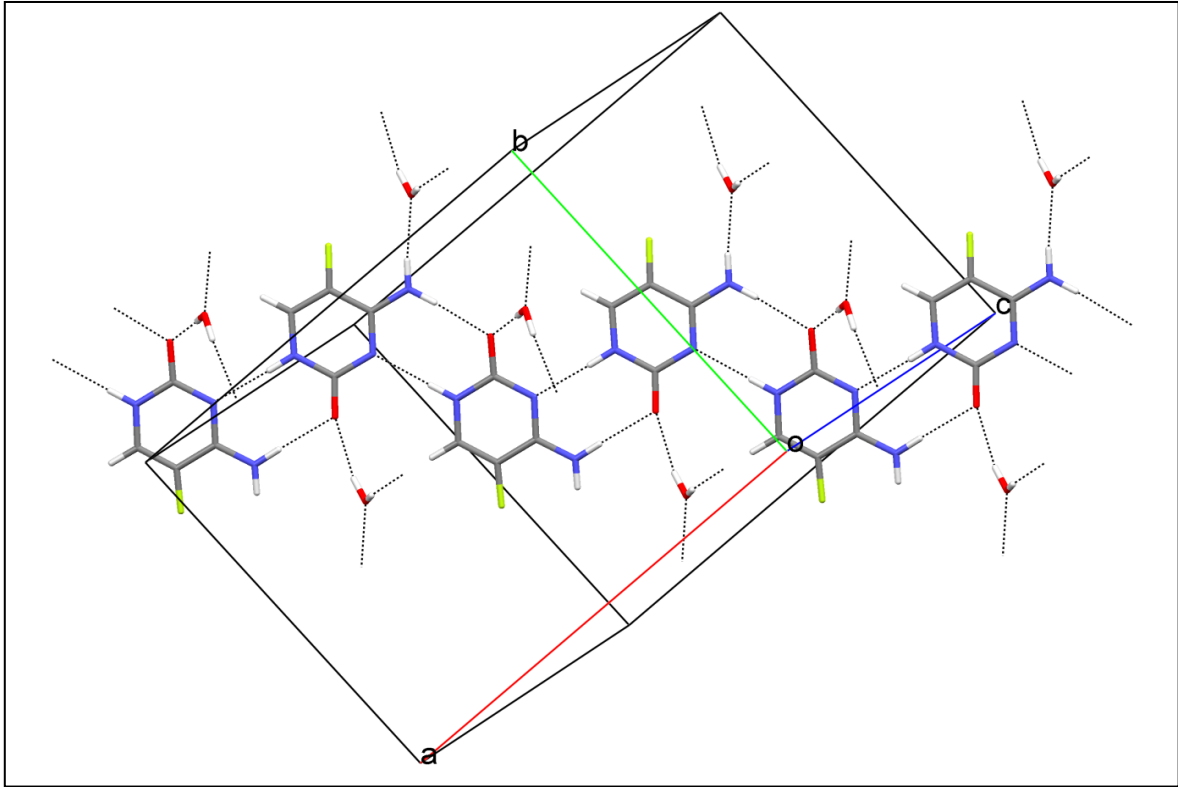


Abb. 60: H-Brückenmuster in der Kristallpackung von **4c**.

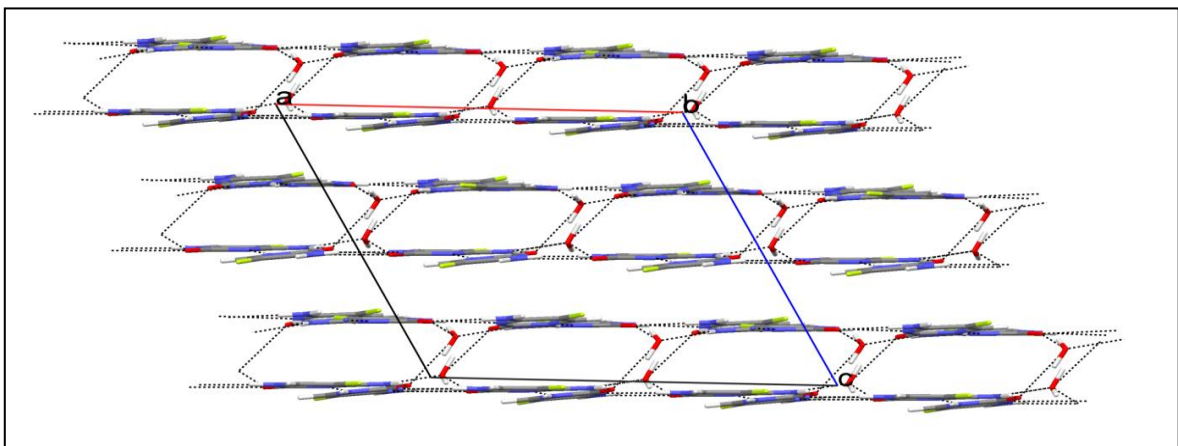


Abb. 61: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4c**.

Im Hemihydrat **4c** bilden je zwei 5-Fluorcytosinmoleküle einer symmetrie-unabhängigen Einheit $R_2^2(8)$ -Dimere mit einer koplanaren Anordnung [RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.066 (Dimer zwischen **A** und **B**) bzw. 0.105 Å (Dimer zwischen **C** und **D**)]. Wie in **4a** und **4b** werden Bänder aus 5-Fluorcytosinmolekülen ausgebildet (Abb. 60); dabei treten die Dimere ausschließlich mit ihren Symmetrieäquivalenten direkt in Wechselwirkung. In der Kristallpackung verknüpfen Wassermoleküle benachbarte Schichten zweier symmetrie-unabhängiger Dimere anhand von $O_w-H\cdots O$ - und $N-H\cdots O_w$ -Brücken (Abb. 61).

3.5.2 Co-Kristalle mit 2-Aminopyrimidin und *N*-Acetylcreatinin

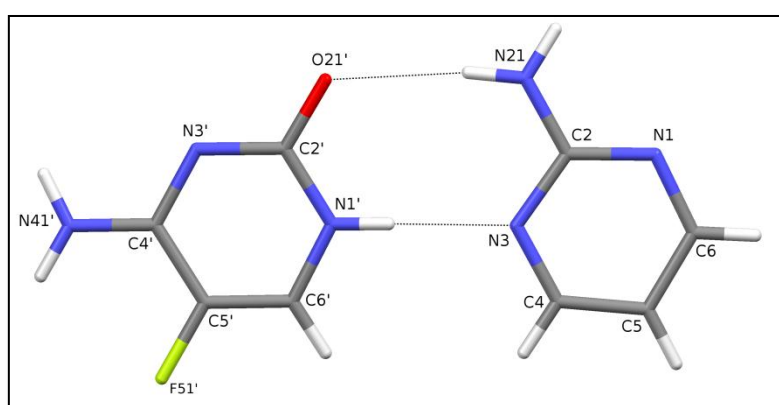


Abb. 62: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4·8**.

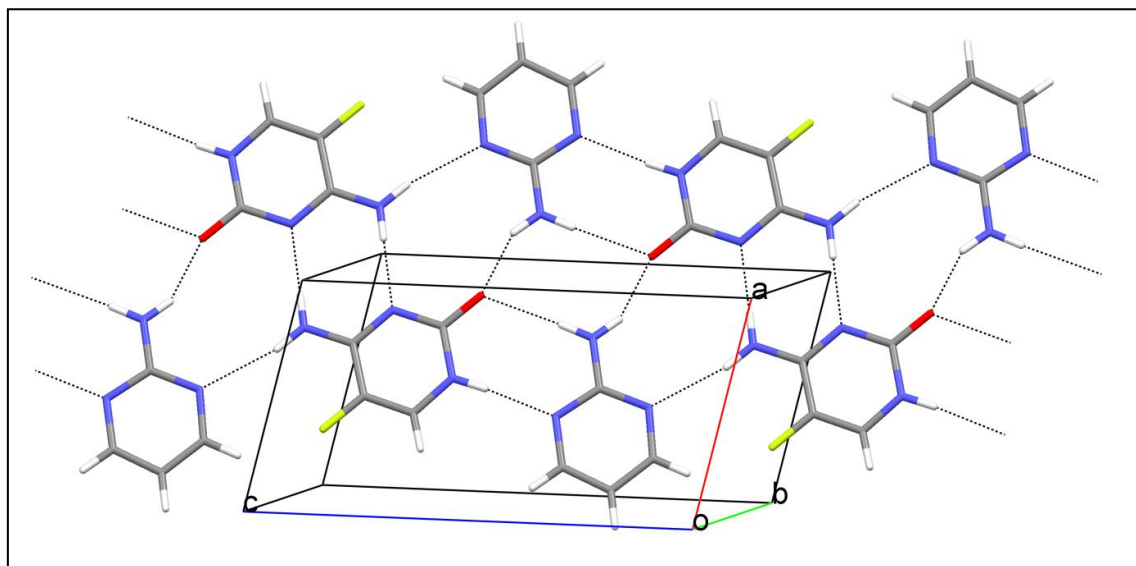


Abb. 63: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4·8**.

Aufgrund der benachbarten Amino- und Iminogruppen kann 2-Aminopyrimidin **8** entweder durch zwei N—H···N-Brücken oder durch eine N—H···O- und eine N—H···N-Brücke mit Verbindung **4** verknüpft werden. Ein ähnliches $R_2^2(8)$ -Heterodimer kann zwischen **4** und *N*-Acetylkreatinin **9** ausgebildet werden, wobei in diesem Fall das Dimer entweder durch zwei N—H···O-Brücken oder durch eine N—H···O- und eine N—H···N-Brücke zustande kommen könnte.

Die asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4·8** besteht aus einem 5-Fluorcytosin- und einem 2-Aminopyrimidinmolekül (Abb. 62). Die beiden Verbindungen sind koplanar (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.057 Å) und werden durch eine N—H···O- sowie eine N—H···N-Brücke mit einem $R_2^2(8)$ -Muster zu einem Dimer verbunden.

In der Kristallpackung werden je zwei zentrosymmetrische Heterodimere durch vier N—H···O-Brücken innerhalb eines $R_4^2(8)$ -Musters verknüpft, während die 5-Fluorcytosinmoleküle durch zwei N—H···N-Brücken zusätzlich zu einem $R_2^2(8)$ -Homodimer verbunden werden (Abb. 63). Insgesamt ergeben sich dadurch Bänder, die parallel zur $(\bar{1}20)$ -Ebene verlaufen.

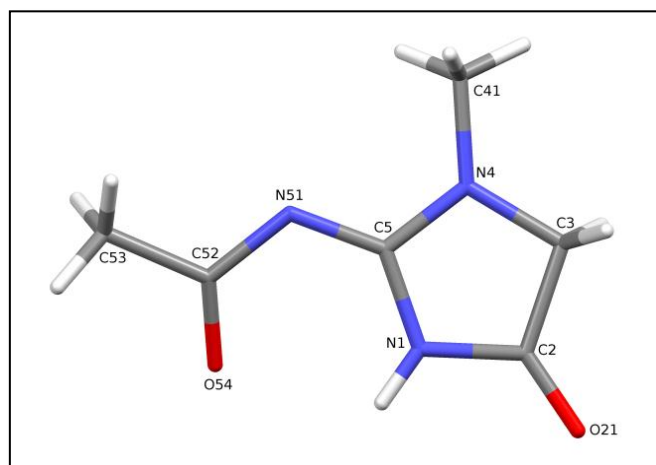


Abb. 64: Asymmetrische Einheit von Struktur **9**. Lediglich die Hauptlage der fehlgeordneten Methylgruppe ist abgebildet.

Die Umkristallisation von *N*-Acetylkreatinin aus Methanol führte zur Bildung von Struktur **9** (Abb. 64). Der RMSD-Wert aller Nicht-H-Atome von 0.009 Å bestätigt die Planarität des Imidazolidin-4-onrings. Zwischen dem Ring und der Amidgruppe wird ein Diederwinkel von 19.1 (1)° ausgebildet.

In der Kristallpackung werden je zwei *N*-Acetylkreatininmoleküle durch zwei N—H···O-Brücken zu Dimeren verbunden, wodurch sich eine Schichtstruktur parallel zur $(\bar{1}03)$ -Ebene ergibt (Abb. 65).

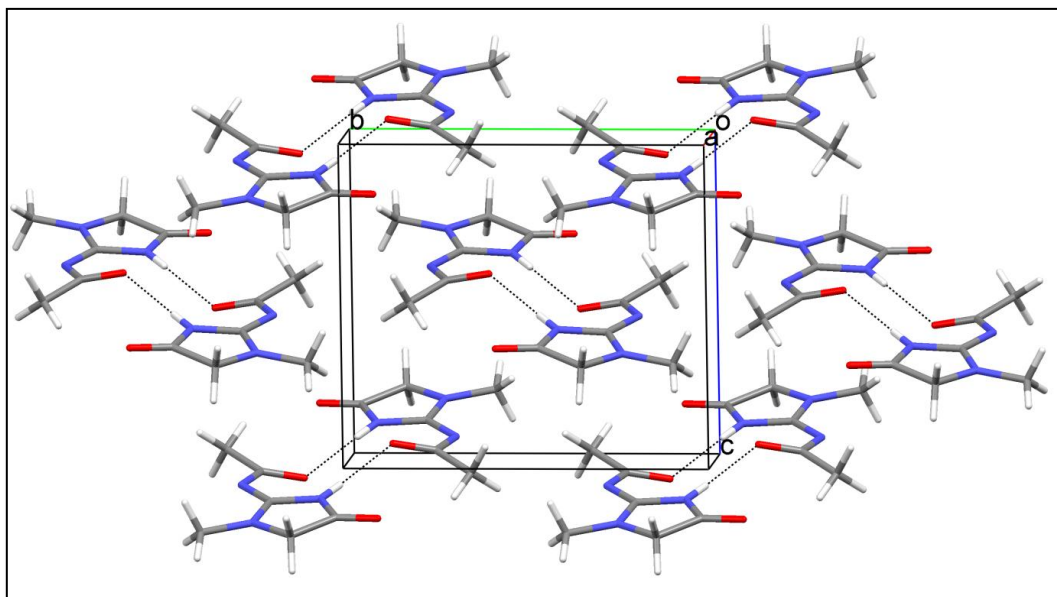


Abb. 65: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **9**. Von den fehlgeordneten Methylgruppen sind nur die Hauptlagen abgebildet.

Struktur **4·9** kristallisiert mit zwei 5-Fluorcytosinmolekülen und einem *N*-Acetylkreatininmolekül in der asymmetrischen Einheit, wobei 5-Fluorcytosin – wie in den pseudopolymorphen Strukturen **4a**, **4b** und **4c** – als $R_2^2(8)$ -Homodimer vorliegt (Abb. 66). Die Konformation des *N*-Acetylkreatininmoleküls im Co-Kristall **4·9** und in Struktur **9** stimmt annähernd überein: der Imidazolidin-4-onring ist planar (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.007 Å), und die N1–H sowie die C52=O54-Gruppe besitzen eine identische Orientierung; darüber hinaus beträgt der Diederwinkel zwischen der Amidgruppe und dem Imidazolidin-4-onring 32.1 (2)°. Dieser Ring bildet mit dem 5-Fluorcytosindimer einen Winkel von 42.0 (1)°, während die 5-Fluorcytosinmoleküle um 8.8 (1)° gegeneinander verdreht sind.

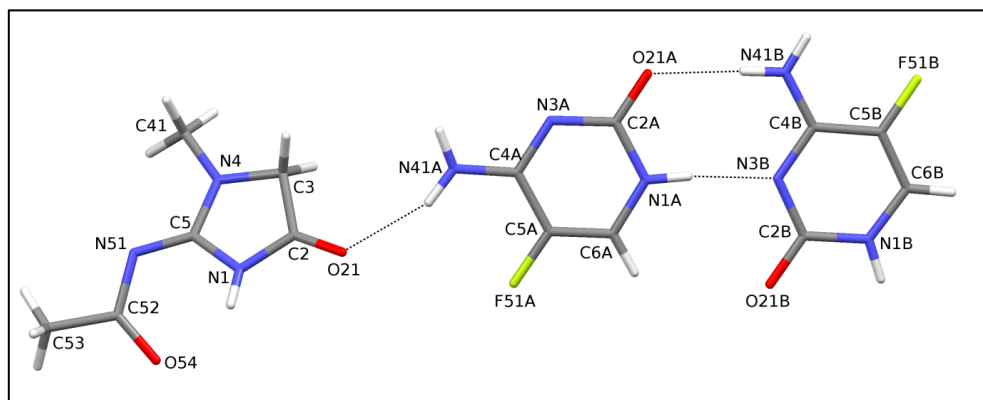


Abb. 66: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4·9**.

In der Kristallpackung von **4·9** werden die 5-Fluorcytosinmoleküle durch ein sich wiederholendes $R_2^2(8)$ -Motiv mit einer N—H···O- und einer N—H···N-Brücke zu Bändern verknüpft, die entlang der *b*-Achse verlaufen. Die *N*-Acetylkreatininmoleküle verbinden diese Bänder durch N—H···O-Brücken zu Schichten parallel zur $(\bar{1}01)$ -Ebene (Abb. 67). Weitere N—H···O-Brücken zwischen 5-Fluorcytosin und *N*-Acetylkreatinin verbrücken diese Schichten zu einem dreidimensionalen H-Brückennetzwerk (Abb. 68).

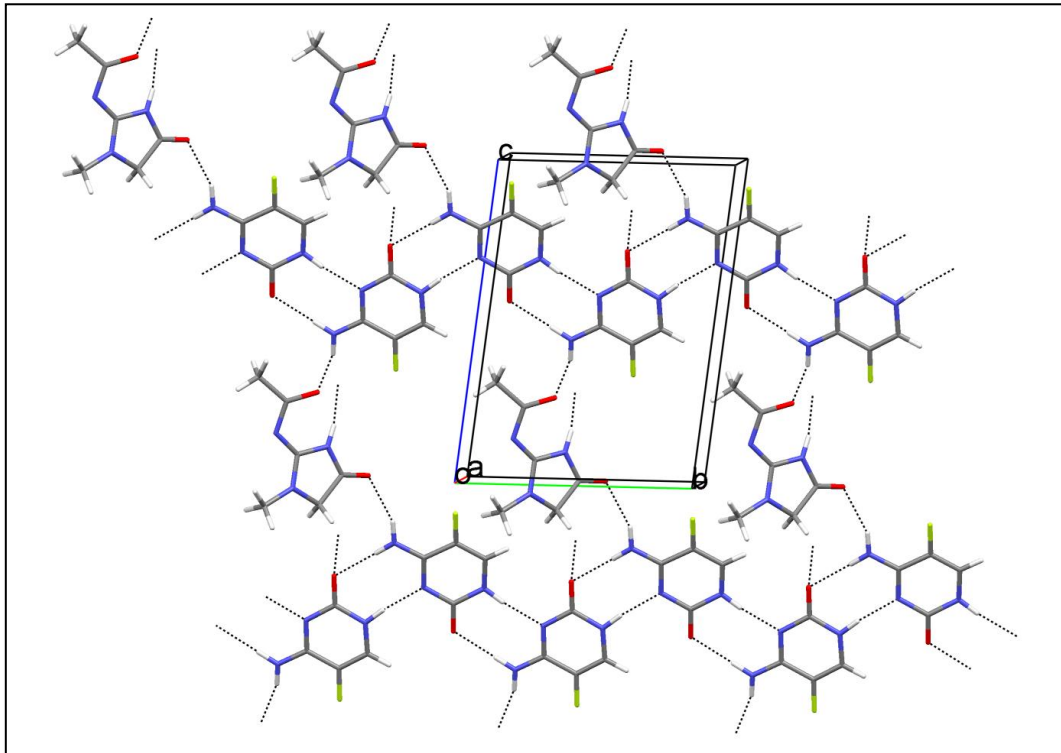


Abb. 67: H-Brückeninteraktionen im Co-Kristall **4·9**.

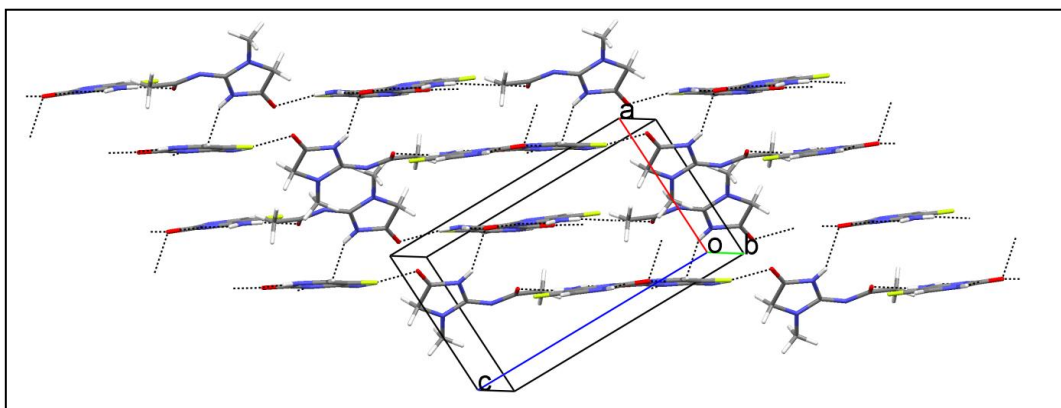


Abb. 68: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4·9**.

3.5.3 Co-Kristalle mit 6-Aminouracil und 6-Aminoisocytosin

Sowohl 6-Aminouracil **10** als auch 6-Aminoisocytosin **11** besitzen jeweils eine DDA-Seite, die eine Bildung von drei H-Brücken mit Verbindung **4** ermöglicht. Darüber hinaus liegt in **10** eine ADA-Seite, in **11** eine DAD-Seite vor. Bei der Bildung der gewünschten Komplexe mit AAD/DDA-Muster könnten diese zusätzlichen Bindungsstellen zwei weitere H-Brücken in Form eines $R_2^2(8)$ -Musters entweder mit sich selbst oder mit einem weiteren 5-Fluorcytosinmolekül eingehen.

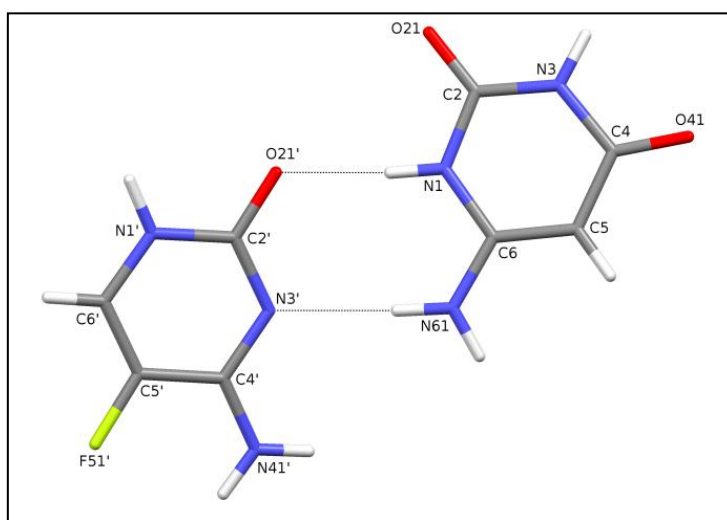


Abb. 69: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4·10**.

In der asymmetrischen Einheit des Co-Kristalls **4·10** befinden sich ein 5-Fluorcytosin- und ein 6-Aminouracilmolekül (Abb. 69); beide sind planar (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.023 Å in **4** bzw. 0.016 Å in **10**) und schließen einen Diederwinkel von 19.7 (1)° ein. Der gewünschte AAD/DDA-Komplex mit drei H-Brücken wird jedoch nicht gebildet; stattdessen werden die Moleküle durch eine N—H···O- und eine N—H···N-Brücke zu einem Heterodimer mit $R_2^2(8)$ -Motiv verknüpft.

Die Kristallpackung zeigt sowohl für **4** als auch für **10** zusätzlich zentrosymmetrische Homodimere mit jeweils zwei N—H···O-Brücken. Dadurch entstehen Ketten, die parallel zur (201)-Ebene verlaufen (Abb. 70). Entlang der *b*-Achse bilden sich weitere Ketten aus sich abwechselnden Homodimeren von **4** bzw. **10**; diese Ketten werden jedoch durch drei N—H···O-Brücken mit einem $R_3^2(8)$ -Motiv stabilisiert (Abb. 71). Insgesamt resultiert ein ausgedehntes dreidimensionales Netzwerk aus H-Brücken (Abb. 72).

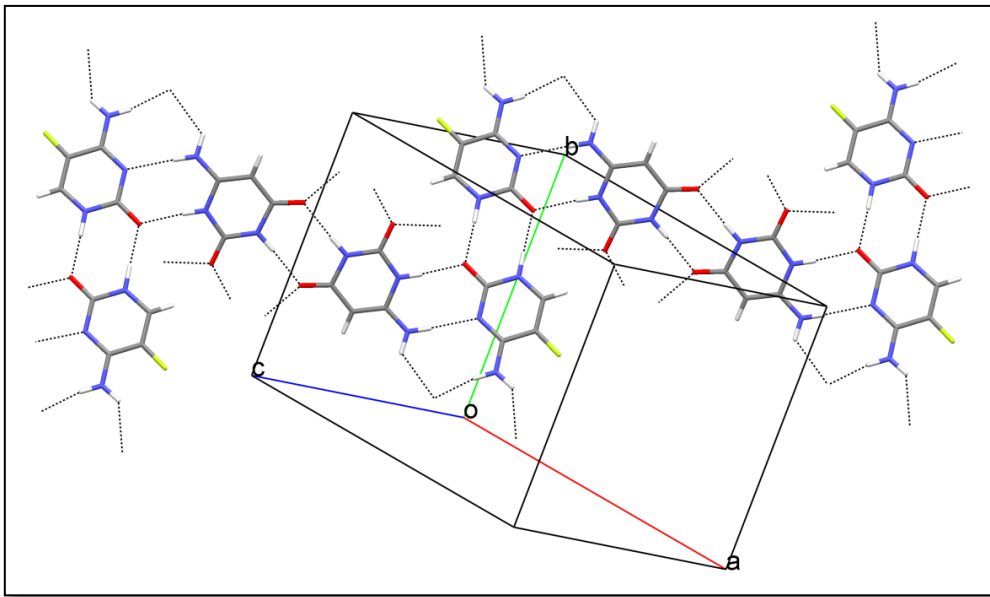


Abb. 70: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4·10: Ketten, die parallel zu (201) verlaufen.

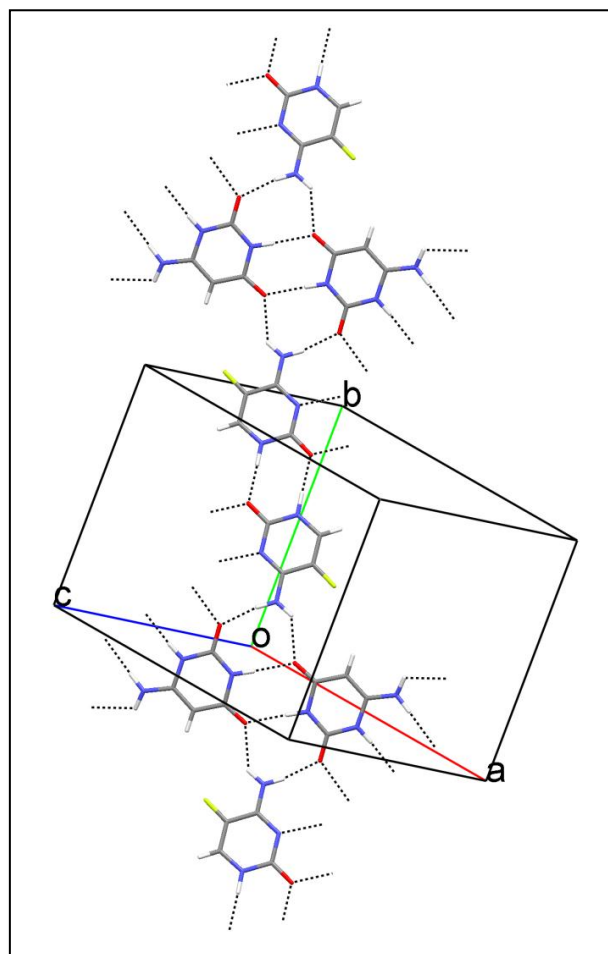


Abb. 71: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4·10: Ketten, die entlang der *b*-Achse verlaufen.

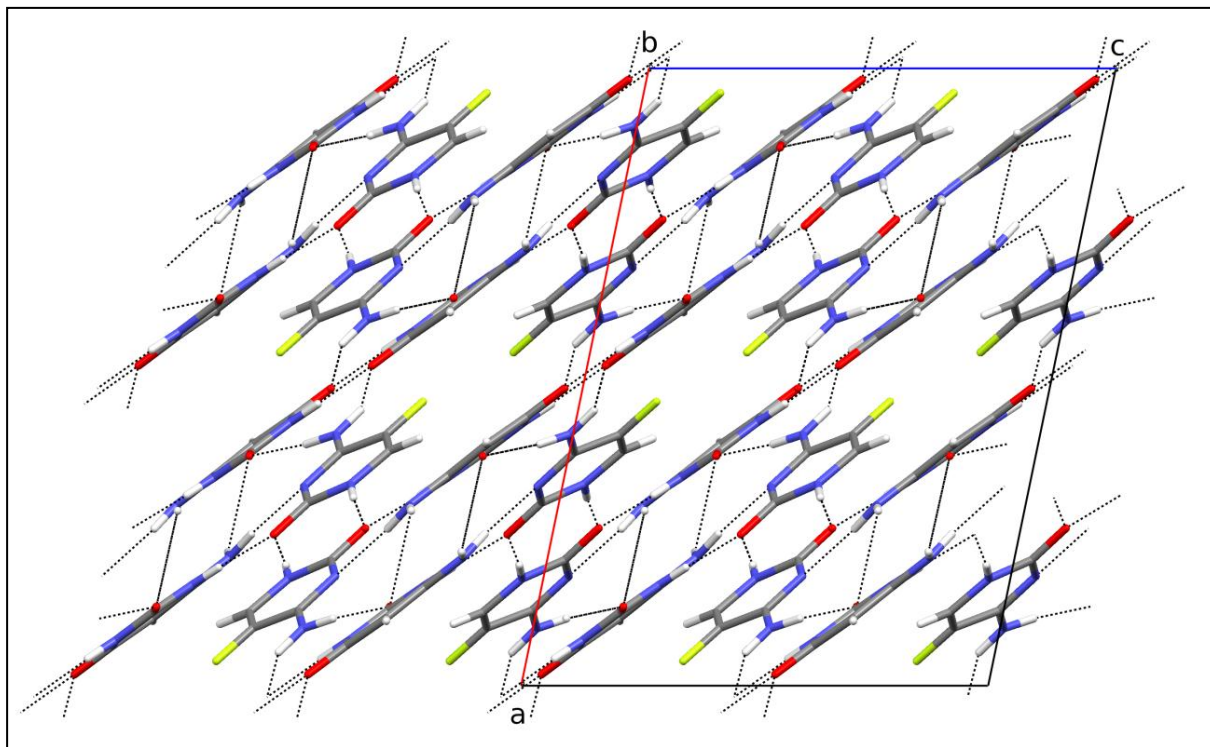


Abb. 72: Dreidimensionales H-Brückennetzwerk im Co-Kristall **4·10**.

Bei den Co-Kristallisationsversuchen von 5-Fluorcytosin mit 6-Aminoisocytosin wurden insgesamt vier Komplexe **4·11a–4·11d** erhalten. Im Gegensatz zu **4·10** werden hier die gewünschten Heterodimere mit drei H-Brücken ausgebildet. Die Interaktionen innerhalb eines Dimers ähneln denen eines Watson-Crick-Basenpaares C-G. Außerdem werden in allen vier Strukturen je zwei Dimere durch vier N–H···O-Brücken mit einem $R_4^2(8)$ -Motiv zu Tetrameren verknüpft.

In **4·11a** kristallisieren die 5-Fluorcytosin- und 6-Aminoisocytosinmoleküle als Monohydrat (Abb. 73). Zwischen den beiden Molekülen wird ein Diederwinkel von $7.1(1)^\circ$ ausgebildet. Die Packung zeigt Heterodimere, die durch vier N–H···O-Brücken mit dem $R_4^2(8)$ -Motiv zu Ketten verknüpft werden (Abb. 74). Die Ketten verlaufen parallel zur $(\bar{1}12)$ -Ebene und werden durch weitere N–H···O-Brücken zwischen 5-Fluorcytosin und 6-Aminoisocytosin zu einem dreidimensionalen Netzwerk erweitert. Die Wassermoleküle sind an drei H-Brückeninteraktionen beteiligt und spielen dadurch eine wichtige Rolle bei der Stabilisierung dieser Struktur.

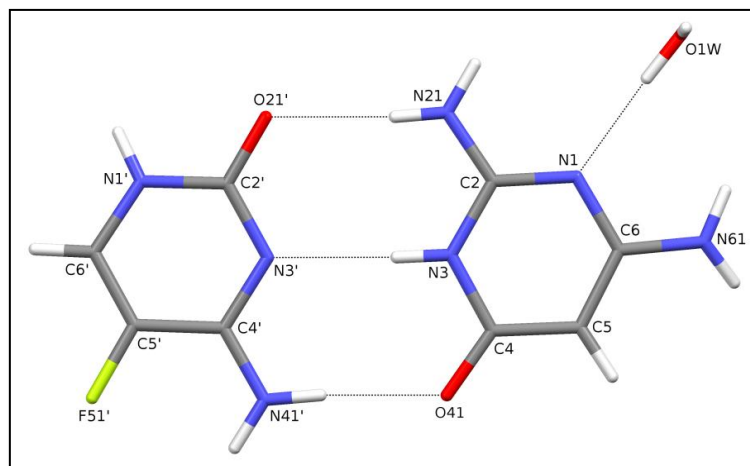


Abb. 73: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4·11a**.

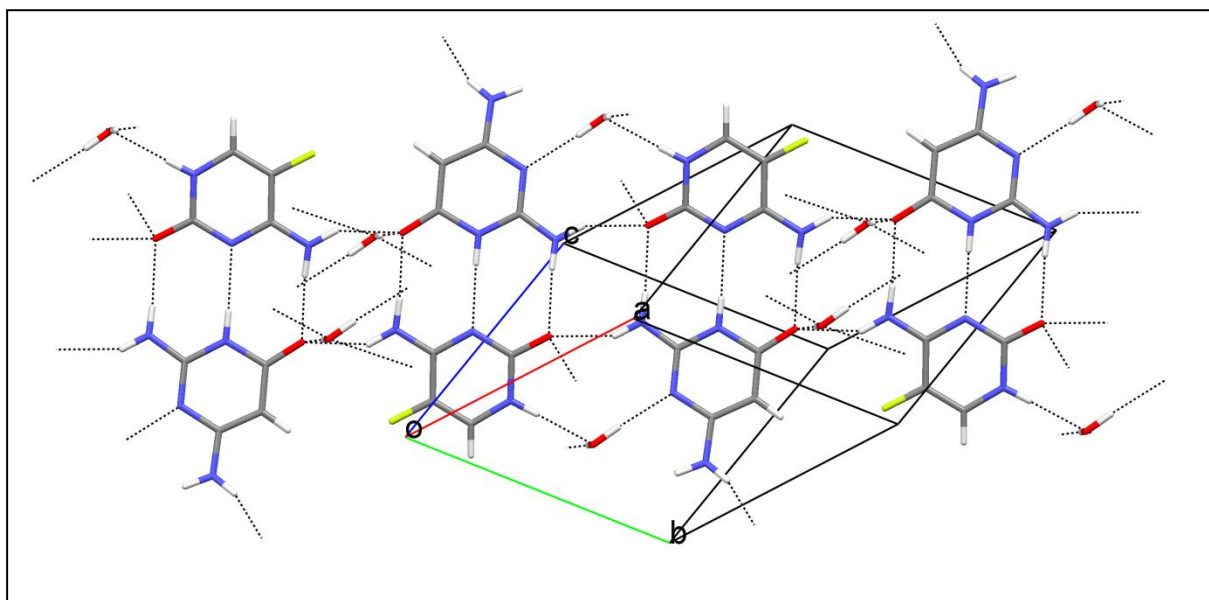


Abb. 74: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4·11a**.

Kristallisationsversuche aus DMF führten zur Bildung von drei Solvaten **4·11b**, **4·11c** und **4·11d**, wobei die Co-Kristalle **4·11b** und **4·11c** aus dem gleichen Kristallisationsansatz erhalten wurden (Abb. 75). Die asymmetrische Einheit von **4·11b** enthält ein durch drei H-Brücken gebundenes Heterodimer sowie ein DMF-Molekül, wobei die drei Moleküle eine koplanare Anordnung aufweisen (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.105 Å). Dagegen kristallisierte Struktur **4·11c** als Hemisolvat mit einem DMF-Molekül auf einem Inversionszentrum. Die Dimerkomponenten von **4·11c** bilden einen Diederwinkel von 11.8 (1)° aus, während das DMF-Molekül im Gegensatz zu **4·11b** um 0.203 (4) Å von der Ebene des 6-Aminoisocytosins entfernt liegt.

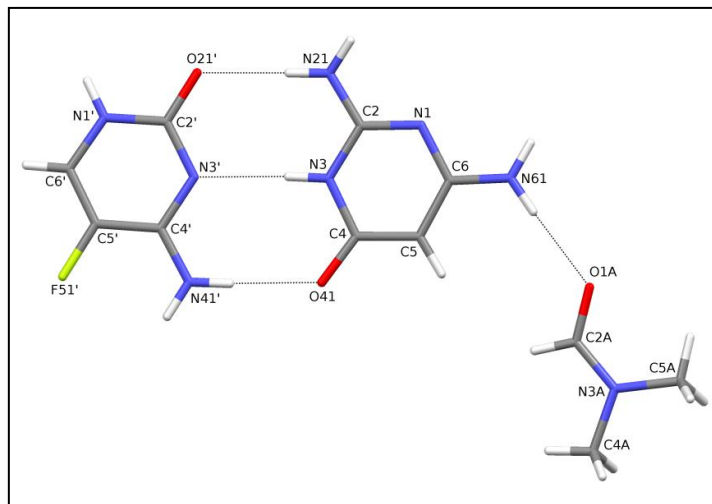


Abb. 75: Asymmetrische Einheit der Co-Kristalle **4-11b** und **4-11c**. Das DMF-Molekül des Co-Kristalls **4-11c** liegt auf einem Inversionszentrum, wobei nur eine der beiden möglichen Lagen abgebildet ist.

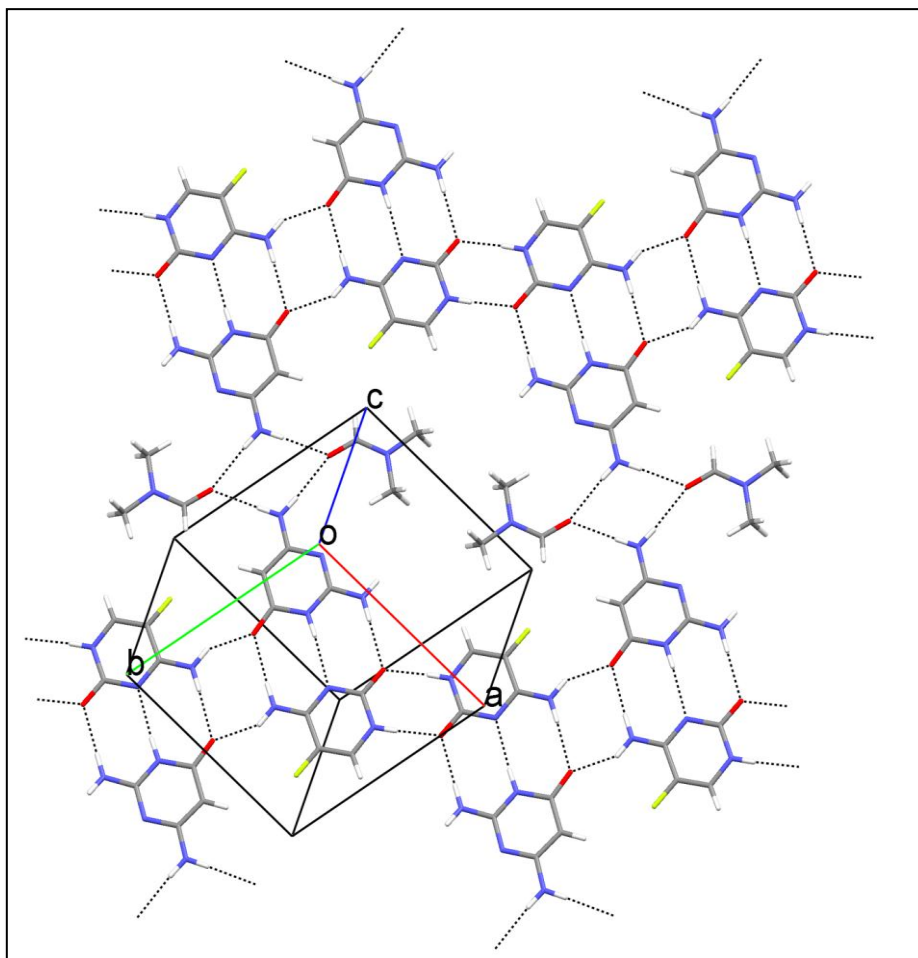


Abb. 76: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4-11b**.

Die Kristallpackungen zeigen Schichten, die parallel zur (112)-Ebene in **4·11b** und zur ($\bar{1}22$)-Ebene in **4·11c** verlaufen. Die Anordnungen der Moleküle innerhalb dieser Schichten sind jedoch unterschiedlich. In **4·11b** werden die aus zwei Heterodimeren gebildeten Tetramere mit Hilfe zweier N—H···O-Brücken zwischen den 5-Fluorcytosinmolekülen [$R_2^2(8)$ -Muster] zu Bändern verknüpft (Abb. 76). Die Lösungsmittelmoleküle bilden $R_4^2(8)$ -N—H···O-Brücken zu den 6-Aminoisocytosinmolekülen und verbinden damit die Bänder zu einer Schichtstruktur.

Im Gegensatz zu **4·11b** zeigt **4·11c** Schichten mit ringförmigen Anordnungen aus je vier Tetrameren sowie einem fehlgeordneten DMF-Molekül, das in der Mitte des Tetramers lokalisiert ist (Abb. 77). Die Tetramere werden durch $R_2^2(8)$ -Motive gebildet: entweder durch zwei N—H···O-Brücken zwischen den Molekülen von **4** oder durch zwei N—H···N-Brücken zwischen den Molekülen von **11**. Insgesamt zeigt die Packung von **4·11c** ein dreidimensionales H-Brückennetzwerk.

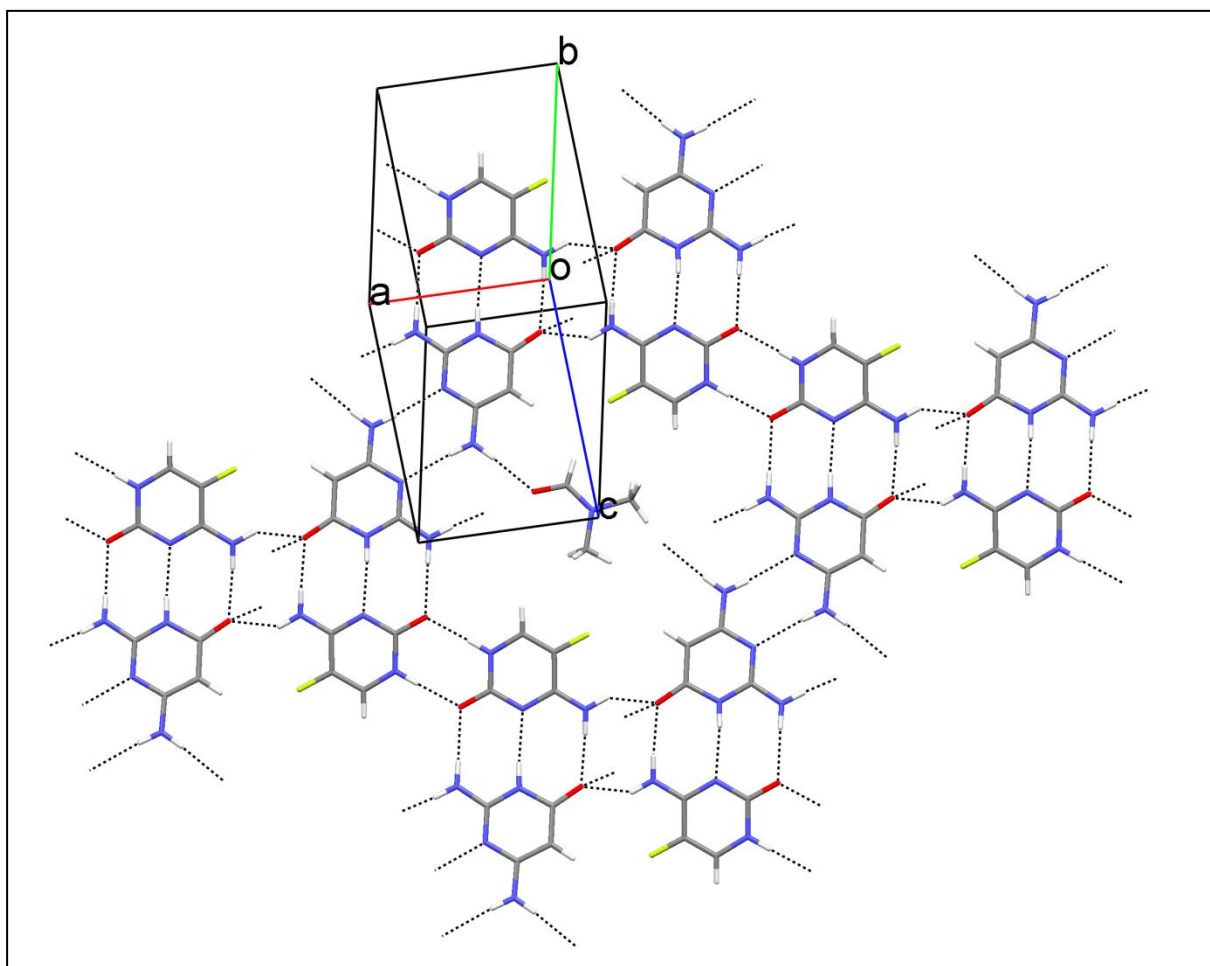


Abb. 77: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4·11c**. Nur eine der beiden möglichen Lagen des fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküls ist abgebildet.

Die asymmetrische Einheit des dritten Solvats **4·11d** besteht aus drei symmetrie-unabhängigen Komplexen, die jeweils zwei Moleküle 5-Fluorcytosin, ein 6-Aminoisocytosin- sowie ein DMF-Molekül enthalten (Abb. 78). Während 6-Aminoisocytosin mit einem der beiden 5-Fluorcytosinmoleküle ein Heterodimer ausbildet, werden die beiden 5-Fluorcytosinmoleküle untereinander durch eine N—H···O- und eine N—H···N-Brücke mit einem $R_2^2(8)$ -Motiv verknüpft. Die DMF- und 6-Aminoisocytosinmoleküle bilden eine koplanare Anordnung aus [RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.107 Å (Komplex I), 0.087 Å (Komplex II) bzw. 0.054 Å (Komplex III)], die durch eine N—H···O-Brücke stabilisiert wird. Eines der drei DMF-Moleküle (**X**) weist eine Fehlordnung über zwei Positionen auf (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome beider Positionen: 0.040 Å).

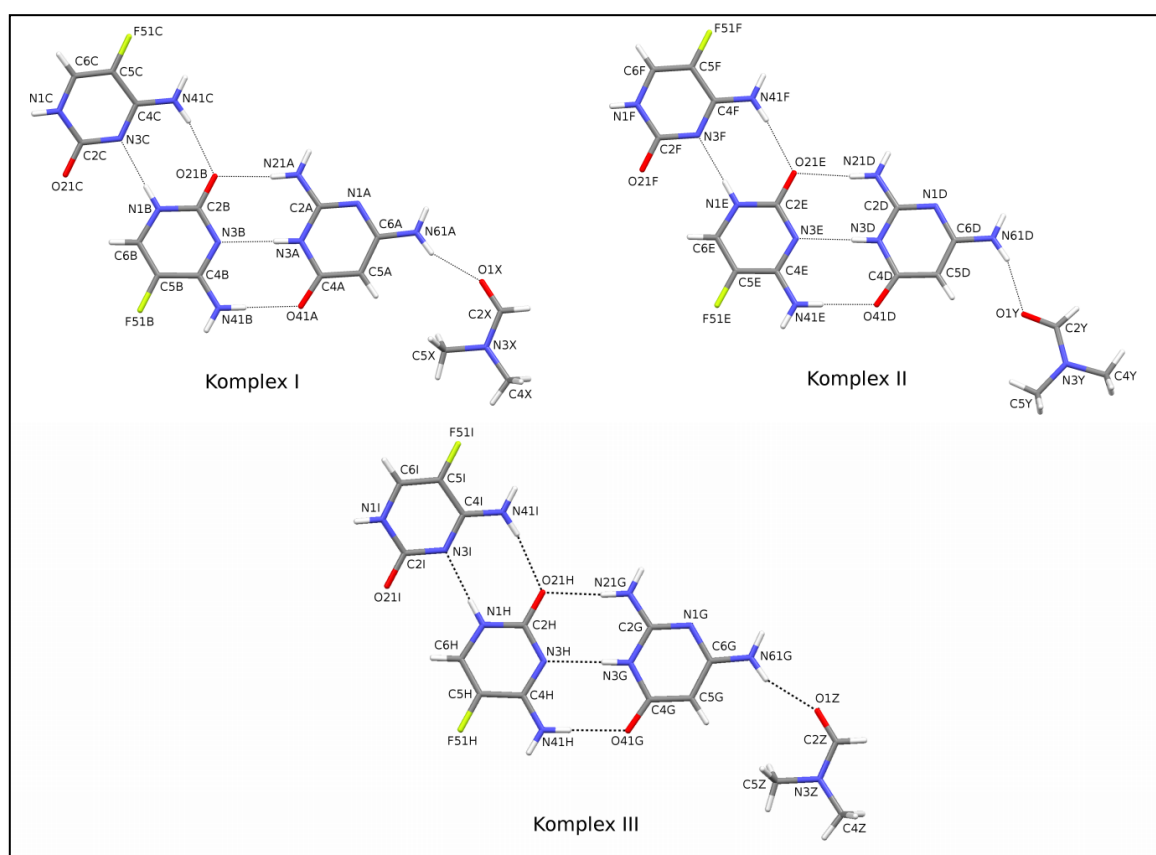


Abb. 78: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4·11d** mit drei symmetrie-unabhängigen Komplexen. Die Nebenlage des fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküls **X** ist nicht abgebildet.

Die Kristallpackung von **4·11d** zeigt zwei Schichten parallel zur (101)-Ebene, die ähnliche H-Brückenmuster zeigen, jedoch unterschiedliche Moleküle enthalten: in der ersten Schicht wird Komplex I lediglich mit seinen Symmetrieäquivalenten verbunden (Abb. 79, oben), während die zweite Schicht aus den Komplexen II und III besteht (Abb. 79, unten).

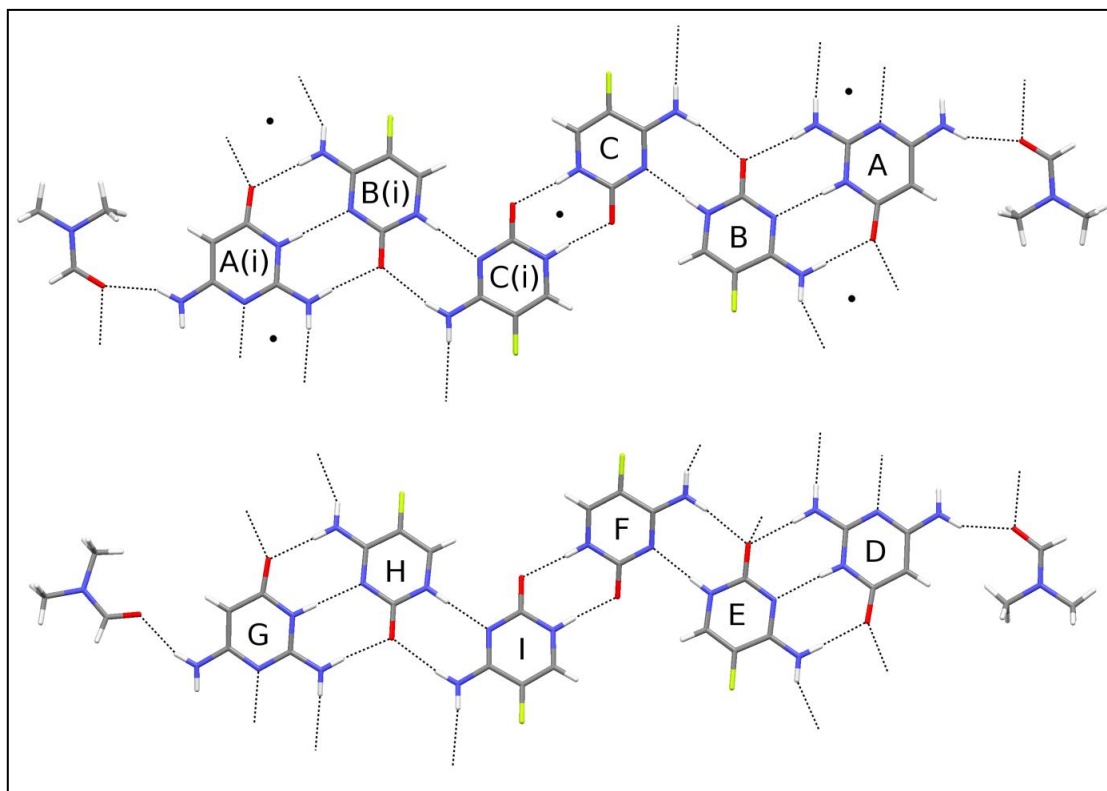


Abb. 79: H-Brückeninteraktionen im Co-Kristall **4·11d**: zwischen Komplex **I** und dessen Symmetrieäquivalenten (oben) sowie zwischen den Komplexen **II** und **III** (unten). Die Nebenlagen des fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküls sind nicht abgebildet. Symmetrieoperation: (i) $-x+1, -y+2, -z$. Die Punkte (•) symbolisieren Inversionszentren.

Innerhalb der Schichten werden folgende H-Brückenmotive beobachtet: ein $R_2^2(8)$ -Muster mit zwei N—H \cdots O-Brücken zwischen zwei Molekülen von **4**; ein $R_2^2(8)$ -Muster mit zwei N—H \cdots N-Brücken zwischen zwei Molekülen von **11**; ein $R_4^2(8)$ -Muster mit vier N—H \cdots O-Brücken zwischen zwei Heterodimeren und ein $R_5^3(12)$ -Muster mit einer N—H \cdots N- und vier N—H \cdots O-Brücken zwischen jeweils zwei Molekülen 6-Aminoisocytosin und 5-Fluorcytosin sowie einem Lösungsmittelmolekül (Abb. 80).

Betrachtet man ausschließlich die H-Brückenmotive, entsteht der Eindruck, dass die Komplexe **II** und **III** über ein Pseudoinversionszentrum miteinander verknüpft sind. Die geometrischen Anordnungen der Hauptmoleküle sind jedoch verschieden. Im Komplex **II** bilden die Komponenten eines Heterodimers einen Diederwinkel von $8.8(1)^\circ$ aus, während die zwei 5-Fluorcytosinmoleküle eine koplanare Anordnung aufweisen (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.047 \AA). In Komplex **III** schließen die Komponenten des Heterodimers einen Diederwinkel von $7.2(1)^\circ$ ein, wohingegen der Winkel zwischen den zwei Molekülen 5-Fluorcytosin $9.6(1)^\circ$ beträgt.

In der Kristallpackung wird eine Schichtstruktur beobachtet, wobei benachbarte Schichten, bestehend aus den Komplexen **II** und **III**, zusätzlich durch N—H···O-Brücken verbunden sind.

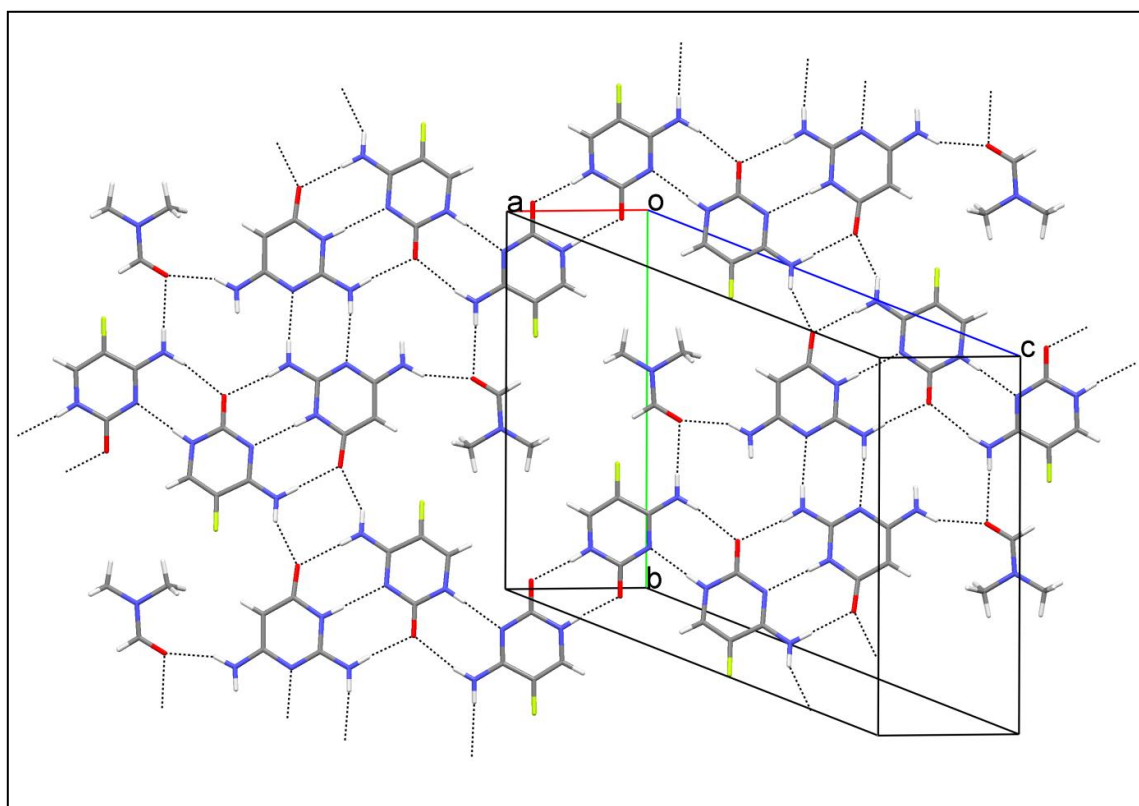


Abb. 80: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4-11d**. Die abgebildete Schicht enthält Komplex **I** und dessen Symmetrieäquivalente. Die Nebenschichten der fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküle sind nicht abgebildet.

3.5.4 Co-Kristall mit Aciclovir

Wie schon in Abschnitt 3.1 erwähnt, kann 5-Fluorcytosin **4** in Kombination mit dem Enzym Cytosindeaminase in der Krebstherapie eingesetzt werden (62). Leider wird diese Methode durch den ineffizienten Gentransfer und die niedrige Bioverfügbarkeit von Verbindung **4** beeinträchtigt (122). Aufgrund dessen wird eine hohe Dosis benötigt, was wiederum zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. Die Doppelsuizid-Gentherapie stellt eine alternative Methode dar, die bessere Aussichten verspricht. Hierbei werden Verbindung **4** und das Enzym Cytosindeaminase mit Ganciclovir und dem Enzym Herpes-Simplex-Virus-Thymidinkinase kombiniert (123; 124). Im Vergleich zu den entsprechenden Monotherapien führte diese Kombinationstherapie zu einem erhöhten Anti-Krebs-Effekt.

Ganciclovir ist außerdem ein Prodrug für die Therapie von Infektionen mit dem Zytomegalievirus. Das Medikament wird zunächst durch das Enzym Herpes-Simplex-Virus-Thymidinkinase zum Ganciclovirtriphosphat aktiviert, das anstelle des Guanosintriphosphats in DNA eingebaut werden kann (125; 126). Als Resultat wird die zelluläre DNA-Polymerase inhibiert.

Fast alle Studien untersuchten ausschließlich die Kombination von 5-Fluorcytosin mit Ganciclovir, obwohl ein vergleichbarer Synergismus auch mit Aciclovir **12** beobachtet werden kann (123). Verbindung **12** unterscheidet sich von Ganciclovir durch das Fehlen der Hydroxymethylgruppe in der 3'-Position der azyklischen Seitenkette. Aciclovir als antiviraler Wirkstoff ist ebenfalls ein Prodrug und wird in der Behandlung bei Herpes-Simplex-, Varicella-Zoster- sowie Epstein-Barr-Virus-Infektionen eingesetzt. Der Aktivierungsmechanismus von **12** ist vergleichbar mit dem von Ganciclovir. Zunächst wird **12** zu Aciclovirtriphosphat durch das Enzym Thymidinkinase phosphoryliert, woraufhin im Anschluss die virale DNA-Polymerase inhibiert wird (127). Die Applikationsformen der beiden Wirkstoffe sind allerdings unterschiedlich: Ganciclovir wird intravenös verabreicht, während Aciclovir oral verfügbar ist. Auch aus diesem Grund ist die Kombination der Verbindungen **4** und **12** von Interesse.

Obwohl **12** seit 1983 medizinisch angewendet wird, ist bisher nur die Kristallstruktur des Monohydrats [CEHTAK (128) und CEHTAK01 (129)] publiziert, aber noch keine lösungsmittelfreie Struktur. Während der Co-Kristallisationsversuche mit **4** und **12** wurde jedoch, neben dem gewünschten Co-Kristall **4·12**, eine lösungsmittelfreie Struktur von Aciclovir erhalten (Abb. 81).

In Struktur **12** nimmt Aciclovir folgende Konformation ein: der glykosidische Torsionswinkel C8–N9–C91–O92 zum planaren Guaninrest (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.013 Å) beträgt $-74.3 (3)^\circ$, während die N–C-, C–O- sowie C–C-Bindungen der Seitenkette jeweils synclinal zueinander angeordnet sind (Tab. 2).

Torsionswinkel	Struktur 12	Co-Kristall 4·12
C8–N9–C91–O92	$-74.3 (3)^\circ$	$73.1 (2)^\circ$
N9–C91–O92–C93	$-58.4 (3)^\circ$	$77.5 (2)^\circ$
C91–O92–C93–C94	$-71.4 (3)^\circ$	$-171.8 (1)^\circ$
O92–C93–C94–O95	$-59.1 (3)^\circ$	$-63.3 (2)^\circ$

Tab. 2: Ausgewählte Torsionswinkel der Strukturen **12** und **4·12**.

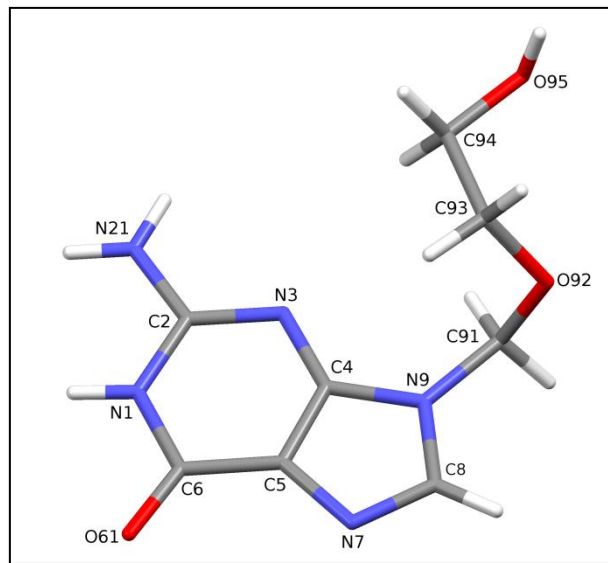


Abb. 81: Asymmetrische Einheit der Struktur 12.

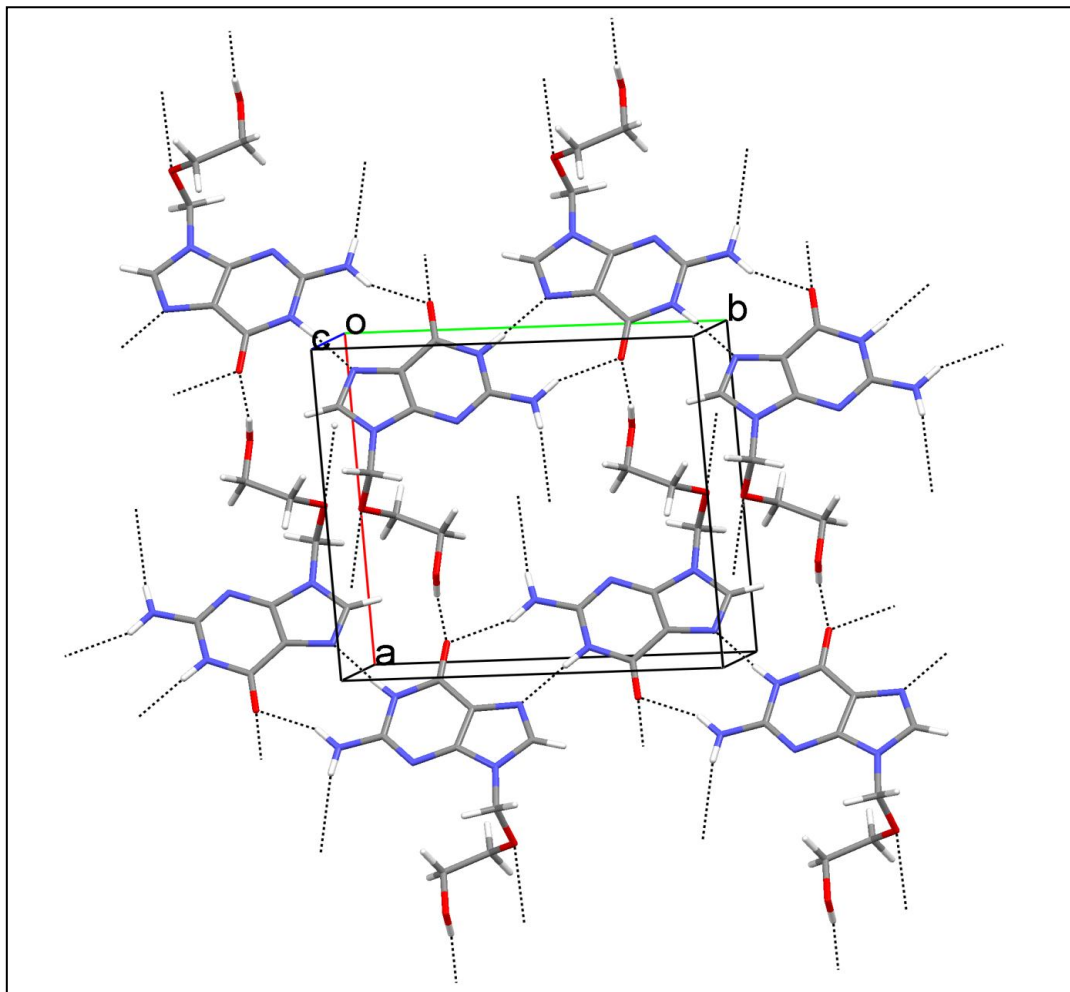


Abb. 82: H-Brückeninteraktionen in der Kristallpackung von 12.

Im Kristall werden die Moleküle durch eine N—H···O- und eine N—H···N-Brücke mit einem $R_2^2(9)$ -Motiv zu Ketten verbunden, die entlang der b -Achse verlaufen (Abb. 82). Die O—H···O- und N—H···O-Brücken stabilisieren die Ketten zu einer Zickzack-Anordnung. Darüber hinaus tragen Stapelwechselwirkungen entlang der c -Achse zur Stabilität der Packung bei. Insgesamt wird in **12** eine durch H-Brücken erzeugte Schichtstruktur parallel zur $(\bar{3}02)$ -Ebene beobachtet (Abb. 83).

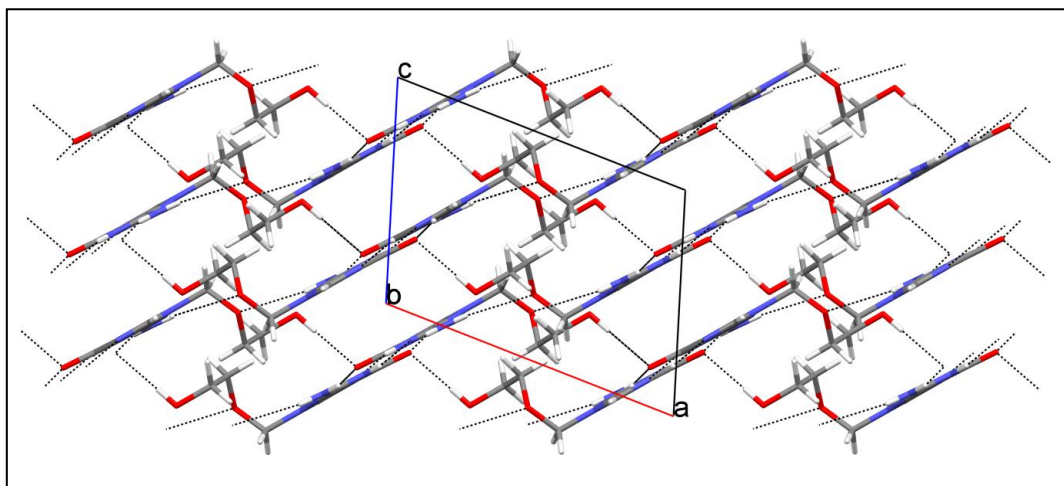


Abb. 83: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **12**.

Im Co-Kristall **4·12** werden die 5-Fluorcytosin- und Aciclovirmoleküle durch drei H-Brücken, ähnlich wie im Watson-Crick-Basenpaar C-G, miteinander verbunden. Die Pyrimidin- und Purinringe sind koplanar zueinander angeordnet (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.040 Å) (Abb. 84). Der glykosidische Torsionswinkel von **12** sowie die Anordnung der Atome N9 und C93 bzw. O92 und C95 sind ähnlich wie in Struktur **12**; allerdings stehen die Atome C91 und C94 diesmal antiperiplanar zueinander (Tab. 2).

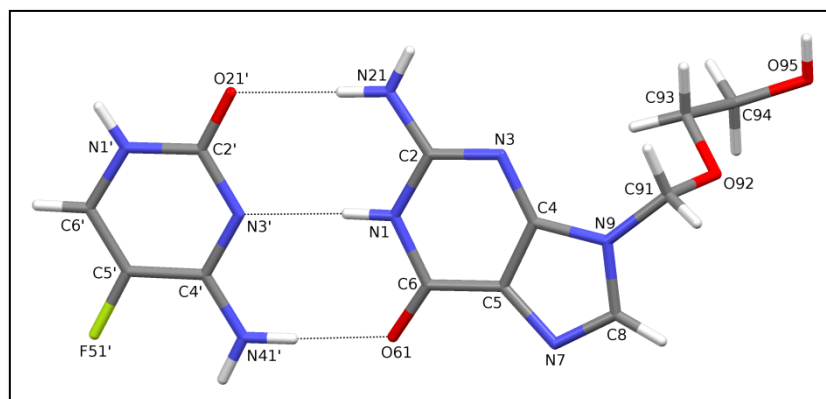


Abb. 84: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4·12**.

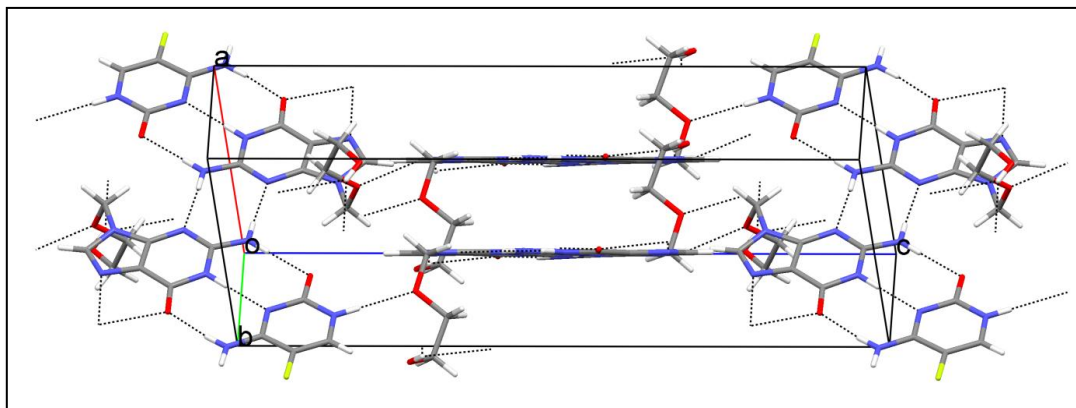


Abb. 85: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4**·**12**.

In der Kristallpackung werden zunächst die Heterodimere von **4** und **12** durch zwei N—H···N-Brücken mit einem inversionssymmetrischen Dimer verknüpft (Abb. 85). In Abb. 85 erkennt man auch die Stapelwechselwirkungen, welche die Kristallstruktur stabilisieren. Entlang der *b*-Achse werden die Heterodimere durch gegabelte H-Brücken zu Zickzack-Ketten verknüpft (Abb. 86). N—H···O-Brücken verbinden die Heterodimere zu weiteren Zickzack-Ketten, die entlang der *c*-Achse verlaufen, wodurch insgesamt ein dreidimensionales H-Brückennetzwerk entsteht.

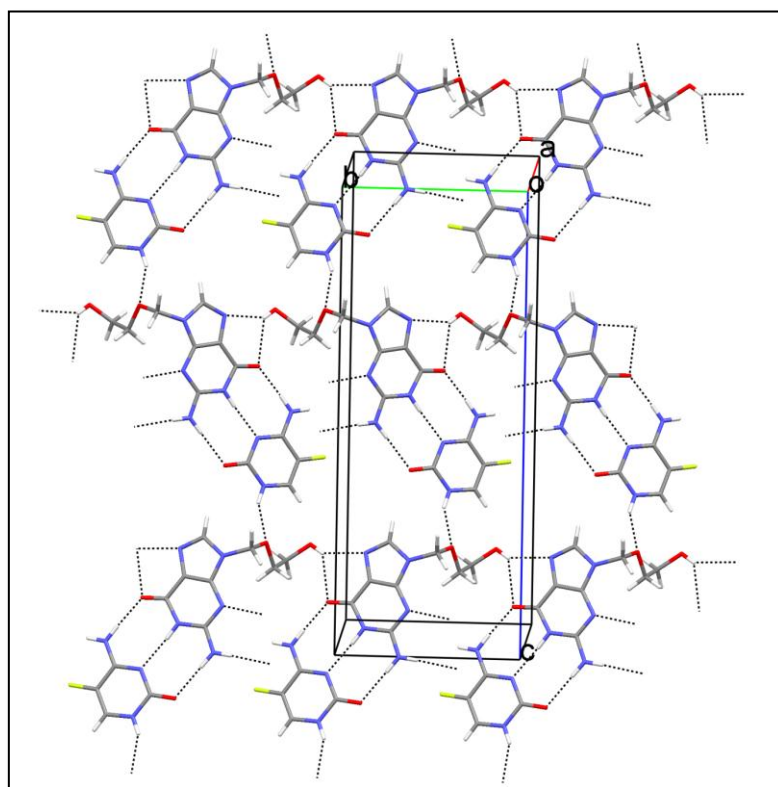
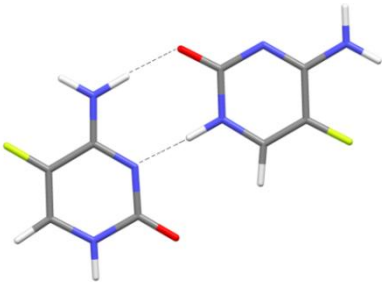
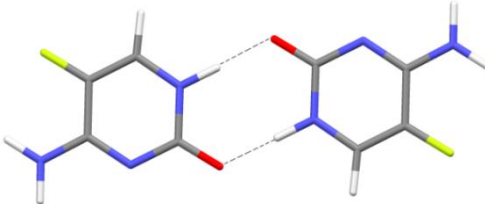
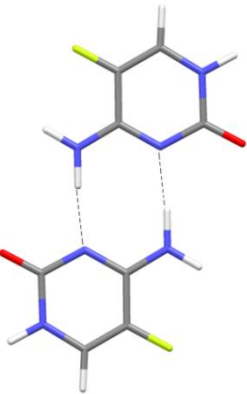


Abb. 86: H-Brückeninteraktionen in der Kristallpackung von **4**·**12**.

3.5.5 Diskussion

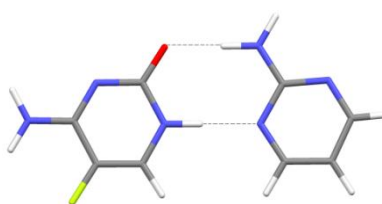
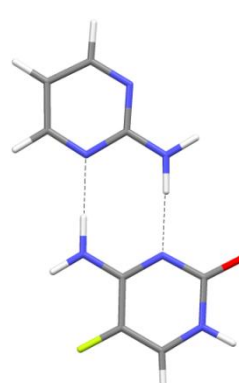
Da die Ausbildung von H-Brücken in Kristallen von vielen Faktoren beeinflusst wird, verlaufen gezielte Synthesen von Co-Kristallen häufig nicht geradlinig. In den Kristallstrukturen **4·9** und **4·10** wurde trotz des Vorhandenseins komplementärer Bindungsstellen das angestrebte H-Brückenmuster nicht gebildet. Im Co-Kristall **4·8** sind die Verbindungen **4** und **8** zwar zum erwünschten $R_2^2(8)$ -Heterodimer verknüpft; es stellt sich jedoch die Frage, ob dieses Heterodimer auch durch andere H-Brückeninteraktionen stabilisiert werden könnte. In den meisten Strukturen von und mit 5-Fluorcytosin **4** werden Homodimere von **4** beobachtet. Sie besitzen alle ein $R_2^2(8)$ -Muster, das jedoch verschiedene Arten von H-Brücken aufweist. Da die verschiedenen Homodimere in unterschiedlichen Häufigkeiten vorkommen, erschien es sinnvoll, ihre relative Stabilität zu ermitteln.

Bezeichnung	H-Brückenmotiv	Komplexbildungsenergie [kJ/mol]
Dim1		-101.6
Dim2		-101.1
Dim3		-92.0

Tab. 3: H-Brückenmotive und Komplexbildungsenergien von **Dim1**, **Dim2** und **Dim3**.

Daher wurden für die ausgewählten Komplexe und die jeweiligen Komponenten *ab-initio* Energieberechnungen mit einer Geometrieoptimierung unter Berücksichtigung der empirischen Dispersionskorrektur durchgeführt [GAUSSIAN; Basissatz: B3LYP-D/6-311++G** (86)]. Zusätzlich wurden für die Komplexe Counterpoise-Korrekturen angewendet. Aus der Differenz zwischen der Energie des Komplexes und der Summe der Energien der einzelnen Komponenten lässt sich die Komplexbildungsenergie abschätzen.

In fast allen (pseudo)polymorphen Strukturen von **4** werden die $R_2^2(8)$ -Homodimere durch eine N—H...O- und eine N—H...N-Brücke stabilisiert (**Dim1**); lediglich in einem Monohydrat von **4** (119) beobachtet man Homodimere mit zwei N—H...O- (**Dim2**) oder zwei N—H...N-Brücken (**Dim3**). Das Ergebnis der *ab-initio* Energieberechnungen bestätigt die relativen Stabilitäten dieser Homodimere (Tab. 3): **Dim1** besitzt die niedrigste Komplexbildungsenergie; die Komplexbildungsenergie von **Dim2** unterscheidet sich nur geringfügig von **Dim1** ($\Delta E = 0.5$ kJ/mol), während **Dim3** energetisch wesentlich ungünstiger ist.

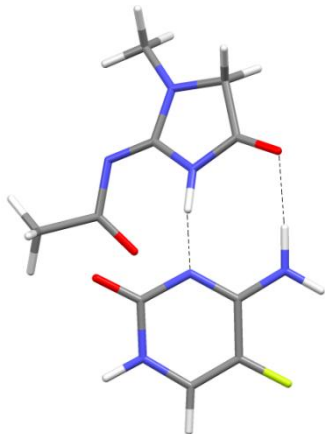
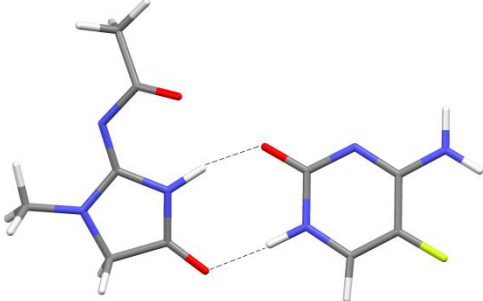
Bezeichnung	H-Brückenmotiv	Komplexbildungsenergie [kJ/mol]
Dim4		-71.3
Dim5		-68.3

Tab. 4: H-Brückenmotive und Komplexbildungsenergien von **Dim4** und **Dim5**.

5-Fluorcytosin **4** und 2-Aminopyrimidin **8** können entweder durch eine N—H...O- und eine N—H...N-Brücke (**Dim4**) oder durch zwei N—H...N-Brücken (**Dim5**) miteinander verknüpft werden (Tab. 4). Im Co-Kristall **4·8** werden die energetisch günstigeren Heterodimere **Dim4** ausgebildet. Der Energieunterschied zwischen **Dim4** und **Dim5** von 3.0 kJ/mol ist jedoch relativ

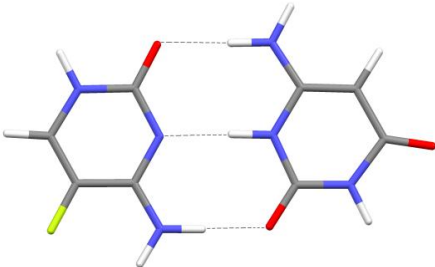
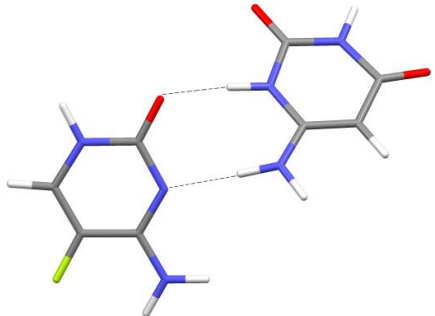
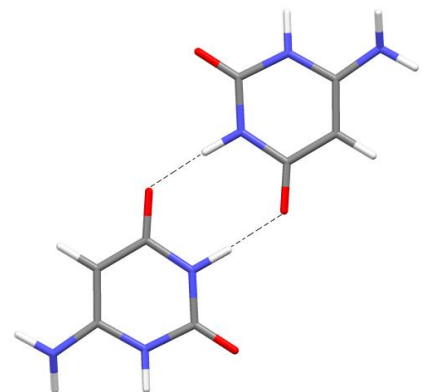
gering, sodass die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, dass die Heterodimere **Dim5** in anderen polymorphen Formen ausgebildet werden. Neben den Heterodimeren werden in diesem Co-Kristall $R_2^2(8)$ -Homodimere von **4** gebildet. Da jedoch die C=O- und N-H-Gruppe von **4**, die für die Bildung der günstigeren Dimeren **Dim1** und **Dim2** benötigt werden, bereits an der Wechselwirkung mit **8** beteiligt sind, bildet sich hier das energetisch ungünstigere Dimer **Dim3**.

Die Heterodimere von 5-Fluorcytosin **4** und *N*-Acetylkreatinin **9** können entweder durch eine N-H...O- und eine N-H...N-Brücke (**Dim6**) oder durch zwei N-H...O-Brücken (**Dim7**) zusammen gehalten werden (Tab. 5). Solche Heterodimere wurden jedoch im Co-Kristall **4·9** nicht gebildet; die Co-Kristallkomponenten werden lediglich durch eine einzelne N-H...O-Brücke miteinander verknüpft. Betrachtet man die Anordnung der Moleküle in **Dim6** und **Dim7**, ist die mögliche Abstoßung der benachbarten Carbonyl-O-Atome zu erkennen, was die Bildung von Heterodimeren erschweren sollte.

Bezeichnung	H-Brückenmotiv	Komplexbildungsenergie [kJ/mol]
Dim6		-54.7
Dim7		-48.7

Tab. 5: H-Brückenmotive und Komplexbildungsenergien von **Dim6** und **Dim7**.

Im Co-Kristall **4·9** werden ebenfalls $R_2^2(8)$ -Homodimere von **4** mit einer N–H···O- und einer N–H···N-Brücke (**Dim1**) beobachtet. Ein Vergleich der Komplexbildungsenergien erklärt die in **4·9** ausgebildeten H-Brückenmuster. Der Energiegewinn bei der Bildung von **Dim6** bzw. **Dim7** würde 54.7 bzw. 48.7 kJ/mol betragen, wohingegen die Bildung von **Dim1** zu einem relativ hohen Energiegewinn von 101.6 kJ/mol führt. Die 5-Fluorcytosinmoleküle bevorzugen daher die Bildung von Homo- anstelle von Heterodimeren.

Bezeichnung	H-Brückenmotiv	Komplexbildungsenergie [kJ/mol]
Dim8		-122.1
Dim9		-64.8
Dim10		-57.8

Tab. 6: H-Brückenmotive und Komplexbildungsenergien von **Dim8**, **Dim9** und **Dim10**.

Aufgrund der komplementären AAD/DDA-Bindungsstellen sollten 5-Fluorcytosin **4** und 6-Aminouracil **10** in der Lage sein, ein Heterodimer mit drei H-Brücken und einem berechneten

Energiegewinn von 122.1 kJ/mol (**Dim8**) zu bilden (Tab. 6). In der Kristallpackung von **4·10** werden die Co-Kristallkomponenten jedoch nur durch eine N—H···O- und eine N—H···N-Brücke miteinander verknüpft. Dies entspricht dem H-Brückenmuster von **Dim9**, das eine deutlich höhere Komplexbildungsenergie von -68.4 kJ/mol aufweist. Die räumliche Anordnung der Moleküle im Co-Kristall **4·10** und in **Dim9** ist allerdings verschieden: in **4·10** beträgt der Diederwinkel 19.7 (1)°, während für **Dim9** ein Diederwinkel von *ca.* 45° berechnet wird. Der relativ große Winkel kommt möglicherweise durch die Abstoßung der Aminogruppen zustande. Betrachtet man die Packung von **4·10**, werden zusätzlich zu **Dim9** $R_2^2(8)$ -Homodimere von **4** (**Dim2**) sowie von **10** (**Dim10**), die jeweils durch zwei N—H···O-Brücken charakterisiert sind, beobachtet. Ähnliche Muster werden auch in der Monohydratstruktur von **4** (119) und in der lösungsmittelfreien Struktur von **10** (130) gefunden. Der Energiegewinn durch die Bildung sowohl von **Dim2** (101.1 kJ/mol) als auch **Dim10** (57.8 kJ/mol) reicht möglicherweise aus, um den Energieunterschied von 57.3 kJ/mol zwischen **Dim8** und **Dim9** zu kompensieren. Darüber hinaus führen die H-Brückeninteraktionen, welche **Dim2**, **Dim9** und **Dim10** miteinander verknüpfen, zu einer für organische Kristalle relativ hohen Dichte von 1.650 g/cm³ im Co-Kristall **4·10**.

In den Co-Kristallen von 5-Fluorcytosin **4** mit 6-Aminoisocytosin **11** werden zusätzlich zu den gewünschten AAD/DDA-Heterodimeren $R_2^2(8)$ -Homodimere der jeweiligen Komponenten beobachtet. In **4·11b** und **4·11c** findet man $R_2^2(8)$ -Homodimere von **4** mit zwei N—H···O-Brücken, während in **4·11d** die Homodimere entweder durch eine N—H···O- und eine N—H···N-Brücke oder durch zwei N—H···O-Brücken stabilisiert werden. $R_2^2(8)$ -Homodimere von **11** (mit zwei N—H···N-Brücken) werden in **4·11c** und **4·11d** ausgebildet.

Die Stabilität der AAD/DDA-H-Brückenmuster wird durch den Co-Kristall mit Aciclovir **4·12** bestätigt. Darüber hinaus werden in der Kristallpackung Homodimere von **12** gebildet, die durch zwei N—H···N-Brücken stabilisiert werden; Homodimere von **4** werden hier dagegen nicht beobachtet.

4 Co-Kristalle mit variablen Bindungsstellen

4.1 Überblick

Nach dem Schlüssel/Schloss-Prinzip von *Emil Fischer* muss ein Wirkstoff zum Rezeptor chemisch und strukturell komplementär sein. Wird die spezifische Bindung durch H-Brückeninteraktionen beeinflusst, müssen somit Wirkstoff und Rezeptor komplementäre Anordnungen der H-Brückendonoren und -akzeptoren aufweisen. In Kapitel 3 wurden Co-Kristalle von jeweils zwei komplementären Verbindungen mit fixierten H-Brückenbindungsstellen diskutiert. Die meisten pharmazeutischen Wirkstoffe sind jedoch flexibel und aus Heterozyklen aufgebaut. Folglich sind sie in der Lage, unterschiedliche Konformationen sowie tautomere Formen anzunehmen, und bieten daher dem Rezeptor potentiell verschiedene komplementäre Bindungsstellen an. Dabei zeigt sich häufig, dass die Form, die eine bessere Interaktion mit dem Rezeptor vorweist, nicht im globalen, sondern in einem lokalen Energieminimum vorliegt.

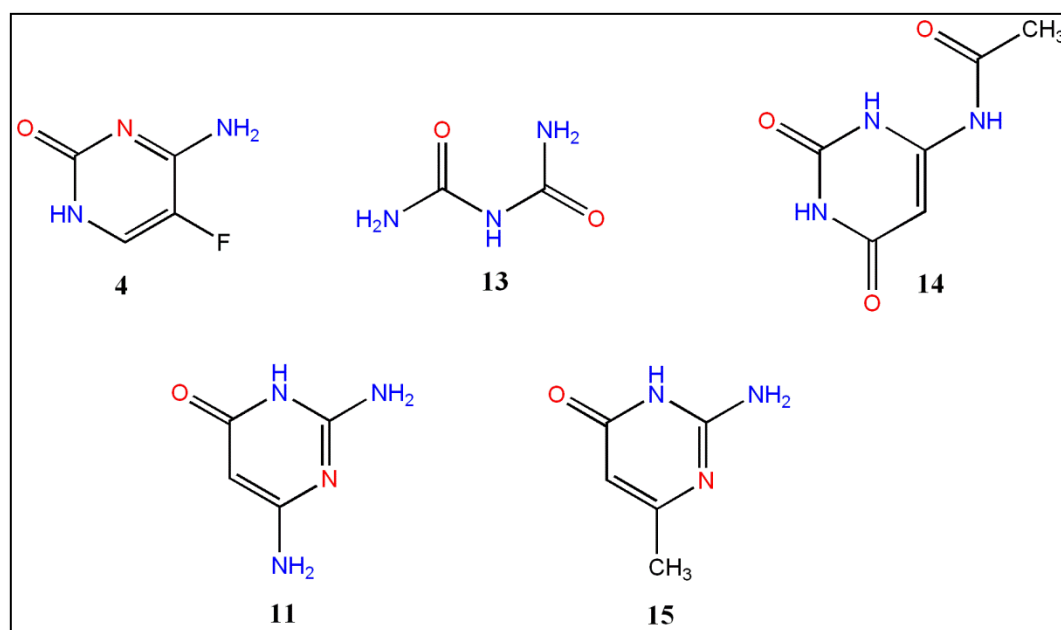


Abb. 87: 5-Fluorcytosin **4**, Biuret **13**, 6-Acetamidouracil **14**, 6-Aminoisocytosin **11** und 6-Methylisocytosin **15**. H-Donor- und H-Akzeptorgruppen sind blau bzw. rot markiert.

Das Augenmerk dieses Kapitels richtet sich daher auf den Einfluss der spezifischen H-Brückenbildung auf das Konformations- sowie das Tautomerengleichgewicht. Hierfür sollen die in Abb. 87 dargestellten Co-Kristallkomponenten Biuret (2-Imidodicarbonsäurediamid) **13**, 6-

Acetamidouracil [N-(2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)acetamid] **14** sowie 6-Methylisocytosin (2-Amino-6-methylpyrimidin-4(3*H*)-on) **15** untersucht werden. Aufgrund der frei rotierbaren C–N-Bindung besitzen sowohl **13** als auch **14** eine gewisse konformationelle Flexibilität. Da je eine der Hauptkonformationen von **13** und **14** eine komplementäre H-Brückenbindungsstelle zu 5-Fluorcytosin **4** aufweist, sollten Co-Kristallisationsversuche zeigen, ob diese Hauptkonformationen im Komplex ausgebildet wird. 6-Methylisocytosin **15** kann entweder in der tautomeren 1*H*- oder der 3*H*-Form kristallisiert werden. Um zu untersuchen, ob ein bestimmtes Tautomer in Anwesenheit einer komplementären Co-Kristallkomponente selektiv kristallisiert werden kann, sollte Verbindung **15** sowohl mit **4** als auch mit 6-Aminoisocytosin **11** zusammen kristallisiert werden.

Die technischen sowie kristallographischen Details können dem Anhang A7 entnommen werden. Die in diesem Kapitel durchgeführten *ab-initio* Energieberechnungen erfolgen inklusive einer Geometrieoptimierung und unter Berücksichtigung der Dispersionsenergie [GAUSSIAN; Basissatz: B3LYP-D/SVP (86)].

4.2 Einfluss auf das Konformationsgleichgewicht

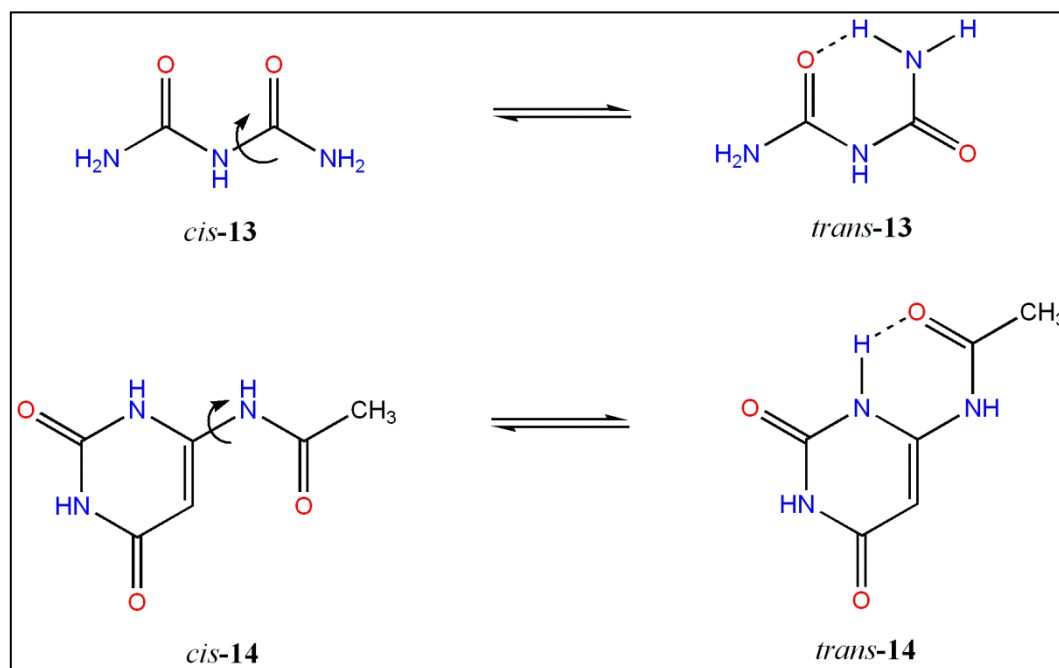


Abb. 88: *cis*- und *trans*-Konformation von Biuret **13** (oben) sowie von 6-Acetamidouracil **14** (unten). H-Donor- und H-Akzeptorgruppen sind blau bzw. rot gekennzeichnet.

Biuret **13** entsteht durch Kondensation zweier Harnstoffmoleküle unter Abspaltung von Ammoniak. In den zwei Hauptkonformationen besitzt **13** je eine variable H-Brückenbindungsstelle (Abb. 88, oben): in *cis*-**13** bilden die NH₂- und NH-Gruppen eine DDD-Seite aus, während in *trans*-**13** die intramolekulare H-Brücke zwischen einer NH₂-Gruppe und einem Carbonyl-O-Atom zur Bildung einer DDA-H-Brückenbindungsseite führt. Zusätzlich zur fixierten ADA-Bindungsstelle des Sechsrings weist 6-Acetamidouracil **14** ebenfalls eine variable H-Brückenbindungsstelle auf (Abb. 88, unten). Zeigen die benachbarten NH-Gruppen in dieselbe Richtung (*cis*-**14**), besitzt das Molekül eine DDA-Bindungsstelle; liegen die Gruppen hingegen in einer entgegengesetzten Orientierung vor (*trans*-**14**), zeigt **14** eine ADA-Seite auf. Sowohl *trans*-**13** als auch *cis*-**14** weisen eine zu 5-Fluorcytosin **4** komplementäre H-Brückenbindungsstelle auf und sind prinzipiell in der Lage, Komplexe auszubilden, die durch ein H-Brückenmuster vom Typ AAD/DDA charakterisiert sind. Die Kristallisationsversuche von **4** mit **13** und **14** führten zur Bildung der Co-Kristallsolvate **4**·**13** und **4**·**14**.

4.2.1 Co-Kristall mit Biuret

Im Co-Kristall **4**·**13** nimmt Biuret **13** die zu **4** komplementäre *trans*-Konformation mit einer syn-periplanaren Anordnung zwischen den Atomen N1 und C4 ein (Abb. 89). Die Co-Kristallkomponenten werden durch zwei N—H···O-Brücken und eine N—H···N-Brücke verknüpft und sind koplanar zueinander angeordnet.

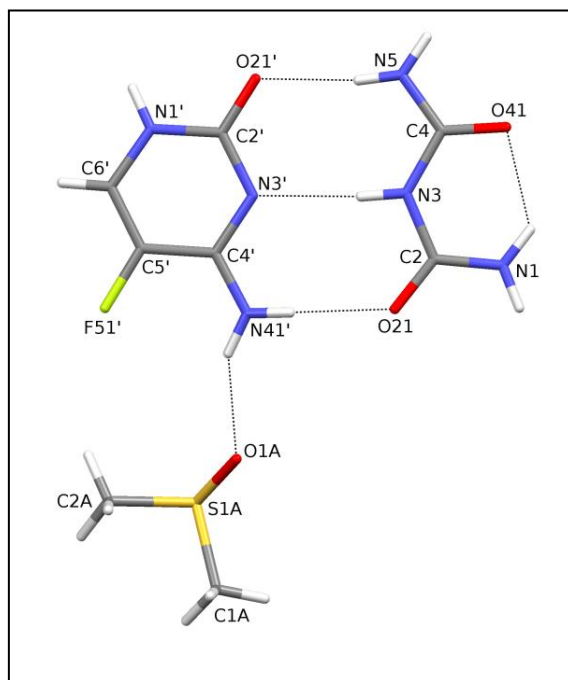


Abb. 89: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4**·**13**.

Neben den drei gewünschten H-Brücken sind das 5-Fluorcytosin- und ein weiteres Biuret-molekül durch zwei N—H···O-Brücken mit einem $R_2^2(8)$ -Muster verknüpft. Darüber hinaus werden zwei Biuretmoleküle durch eine $R_2^2(8)$ -Interaktion mit zwei N—H···O-Brücken miteinander verbunden (Abb. 90). Die Packung von **4**·**13** zeigt eine Bandstruktur parallel zur (021)-Ebene auf. Die DMSO-Moleküle sind durch N—H···O-Brücken mit **4** verbunden und sorgen für eine zusätzliche Stabilisierung der Bänder.

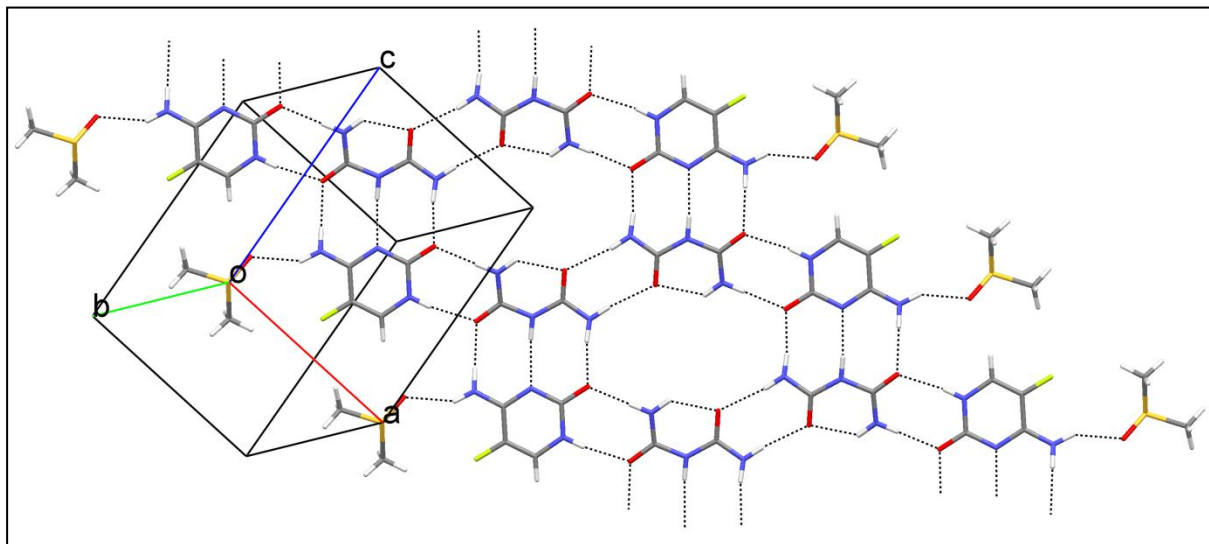


Abb. 90: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4**·**13**.

4.2.2 Co-Kristall mit 6-Acetamidouracil

Da eine Kristallstruktur von 6-Acetamidouracil bisher nicht bekannt war, wurde **14** in DMSO umkristallisiert. Dabei wurde eine lösungsmittelfreie Struktur erhalten.

In dieser Kristallstruktur liegt Verbindung **14** in der *trans*-Form vor (Abb. 91): die jeweiligen Atompaaire N1 und C62 sowie C6 und O621 besitzen eine synperiplanare Anordnung [Torsionswinkel: N1—C6—N61—C62 -2.9 (5) $^\circ$ und C6—N61—C62—O621 2.0 (6) $^\circ$]. Eine intramolekulare N—H···O-Brücke wird ausgebildet, und der RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome von 0.015 Å bestätigt die Planarität von Verbindung **14**. In der Packung werden die Moleküle durch wiederholte $R_3^3(14)$ -Trimerinteraktionen aus jeweils drei N—H···O-Brücken zu Bändern verknüpft, die entlang der *b*-Achse verlaufen (Abb. 92).

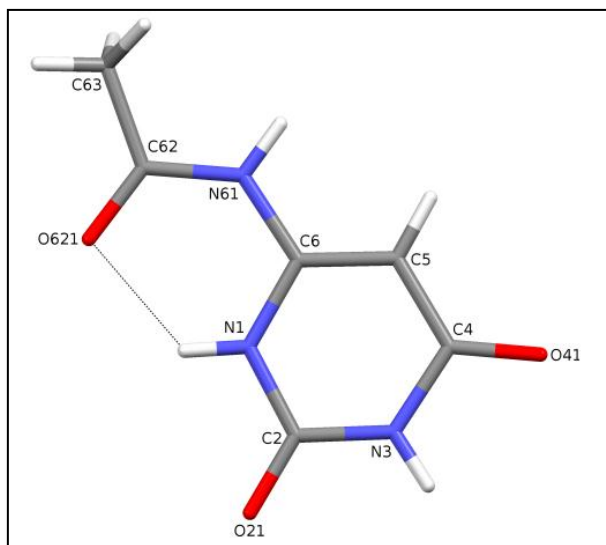


Abb. 91: Asymmetrische Einheit von Struktur 14.

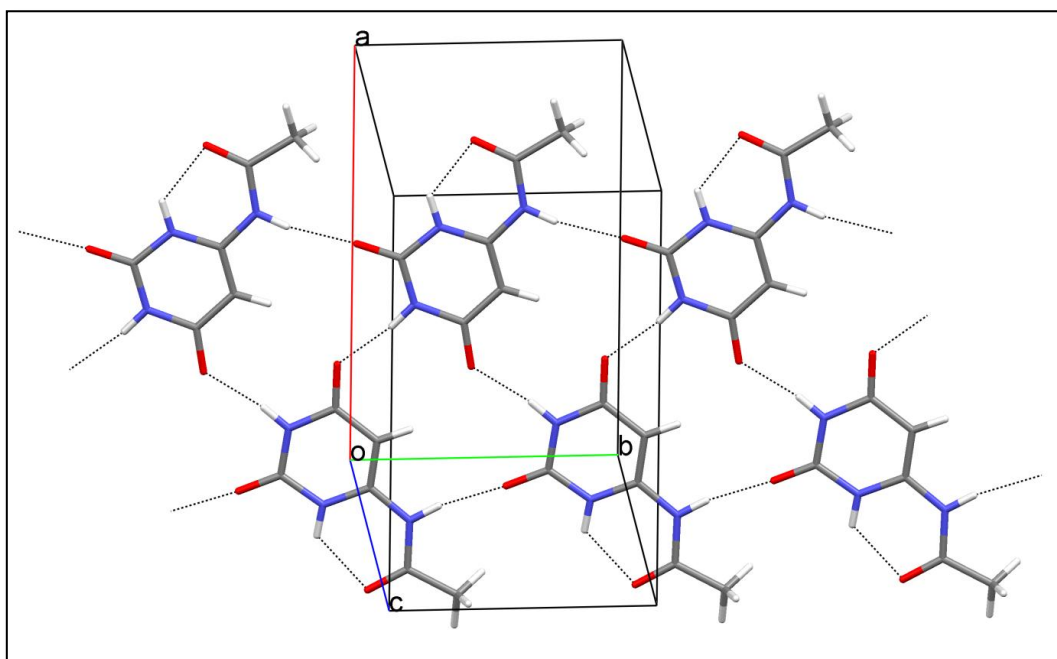


Abb. 92: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 14.

Co-Kristallisationsversuche von **4** mit **14** in DMSO führten zur Bildung des Co-Kristallsolvats **4·14**, wobei das S-Atom von DMSO über zwei Positionen fehlgeordnet ist (Abb. 93). Verbindung **14** weist eine planare Anordnung auf (RMSD-Wert für alle Nicht-H-Atome: 0.039 Å) und nimmt im Gegensatz zur Kristallstruktur von **14** die zu **4** komplementäre *cis*-Form ein. Das Atom N1 ist antiperiplanar zu C62 angeordnet, während C6 und O621 zueinander synperiplanar stehen [Torsionswinkel: N1–C6–N61–C62 175.3 (2)° und C6–N61–C62–O621 2.3 (3)°]. Die 5-Fluor-

cytosin- und 6-Acetamidouracilmoleküle bilden einen Diederwinkel von $6.9 (1)^\circ$ aus und werden zu einem Heterodimer mit AAD/DDA-Muster verknüpft.

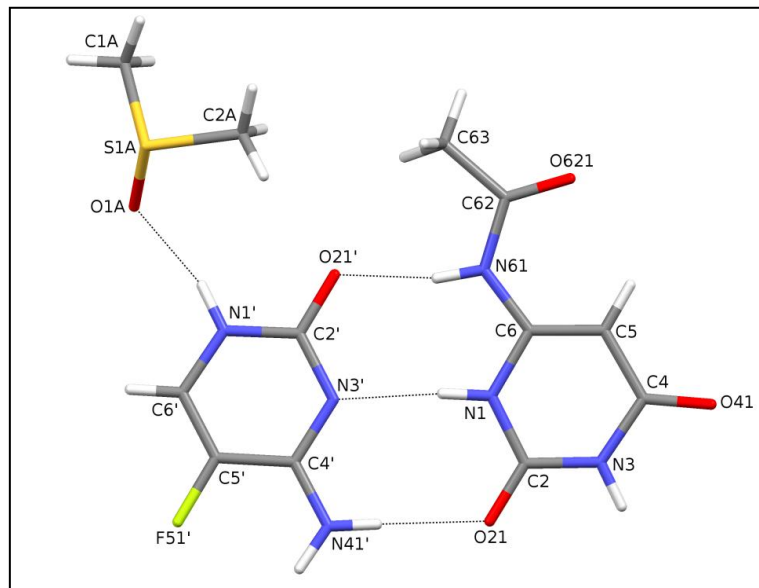


Abb. 93: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4·14**. Die Nebenlage des fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküls ist nicht abgebildet.

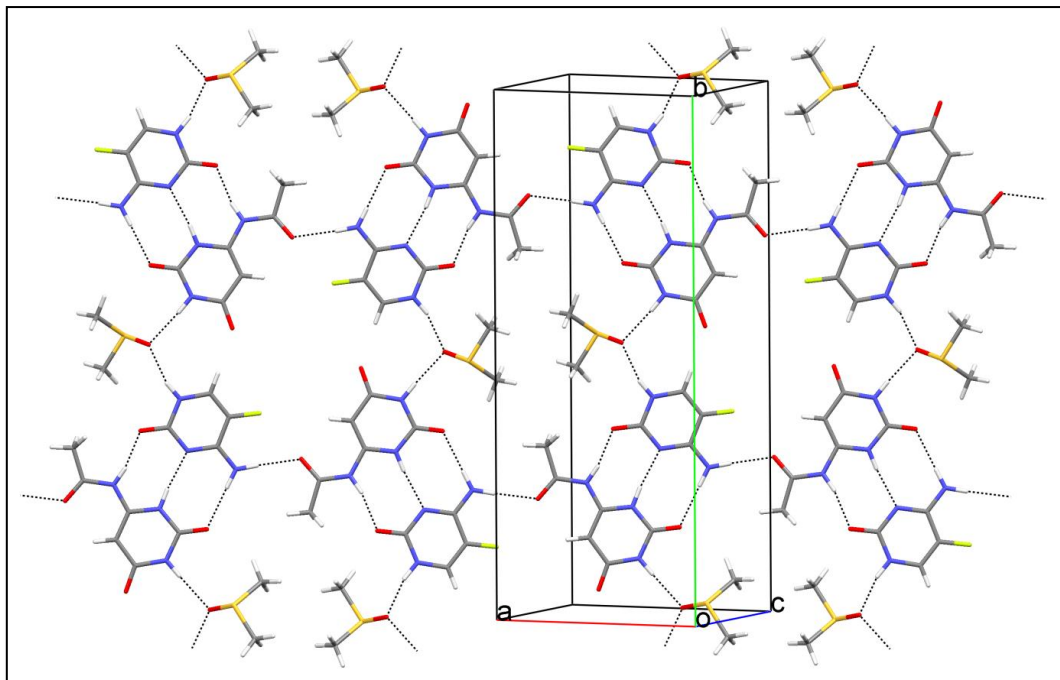


Abb. 94: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4·14**. Von den fehlgeordneten Lösungsmittelmolekülen sind nur die Hauptlagen abgebildet.

In der Kristallpackung werden die Heterodimere durch N—H···O-Brücken zu Ketten verbunden (Abb. 94). Zusätzlich bilden die Lösungsmittelmoleküle N—H···O-Brücken zu beiden Co-Kristallkomponenten aus und verbrücken somit die Ketten zu einer Schichtstruktur parallel zur (102)-Ebene.

4.3 Einfluss auf das Tautomerengleichgewicht

Sowohl 6-Aminoisocytosin **11** als auch 6-Methylisocytosin **15** können in zwei Haupttautomeren vorliegen (Abb. 95). Die Anordnungen der H-Brückendonoren sowie -akzeptoren in den *1H*- und *3H*-Formen sind unterschiedlich: die *3H*-Tautomere, (**3H**)-**11** und (**3H**)-**15**, besitzen eine DDA-Seite, während die *1H*-Tautomere, (**1H**)-**11** und (**1H**)-**15**, eine DAA-Seite aufweisen. Zusätzlich liegen in den tautomeren Formen folgende H-Brückenbindungsstellen vor: eine DAD-Seite in (**3H**)-**11**, eine DDD-Seite in (**1H**)-**11** sowie eine DD- bzw. eine DA-Bindungsstelle jeweils in der *1H*- bzw. *3H*-Form von **15**.

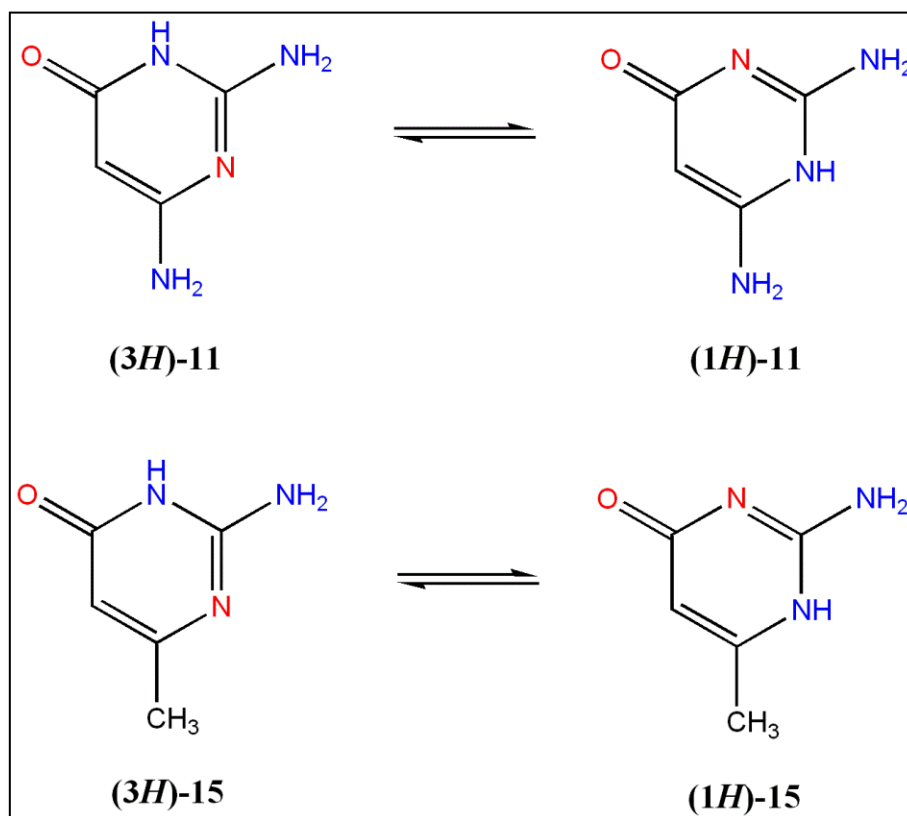


Abb. 95: (*1H*)- und (*3H*)-Tautomere von 6-Aminoisocytosin **11** und 6-Methylisocytosin **15**. H-Donor- und H-Akzeptorgruppen sind blau bzw. rot markiert.

Die Diplomarbeit von Valeska Gerhardt ergab, dass **15** in der *1H*-Form, in der *3H*-Form oder in einer 1:1-Mischung aus beiden tautomeren Formen vorliegen kann, während **11** ausschließlich als *3H*-Tautomer kristallisiert (131). Um ein Tautomer von **15** selektiv zu kristallisieren, wird daher eine komplementäre Co-Kristallkomponente benötigt, die die Komplexe durch drei H-Brücken mit dem AAD/DDA-Motiv stabilisiert. 5-Fluorcytosin **4** (AAD) und das *3H*-Tautomer des 6-Aminoisocytosins (**3H**)-**11** (DDA) erfüllen diese Bedingung auf unterschiedliche Weise. Die Co-Kristallisationsversuche mit **4** und **15** führten zur Bildung der beiden Co-Kristalle **4**·(**3H**)-**15** (solvatfrei) und **4**·(**3H**)-**15a** (als Hydrat), wobei Verbindung **15** als *3H*-Tautomer vorliegt. Die Kristallisationsexperimente zwischen **11** und **15** ergaben den Co-Kristall (**3H**)-**11**·(**1H**)-**15**; in diesem Fall nimmt **15** die tautomere *1H*-Form ein.

4.3.1 Co-Kristalle mit dem *3H*-Tautomer des 6-Methylisocytosins

Im Komplex **4**·(**3H**)-**15** besitzen 5-Fluorcytosin und 6-Methylisocytosin jeweils eine planare Anordnung (RMSD-Wert für die Nicht-H-Atome: 0.015 bzw. 0.020 Å) und bilden einen Diederwinkel von 10.7 (1)° zueinander aus (Abb. 96). Die beiden Moleküle werden durch zwei N—H···O-Brücken und eine N—H···N-Brücke zu einem AAD/DDA-Heterodimer verbunden. Darüber hinaus werden zwei Heterodimere durch vier N—H···O-Brücken mit einem $R_4^2(8)$ -Muster zu einem Tetramer verknüpft (Abb. 97). Die Packung zeigt eine Schichtstruktur parallel zur ($\bar{1}21$)-Ebene, bestehend aus ringförmigen Anordnungen von jeweils vier Tetrameren, die durch $R_2^2(8)$ -Interaktionen entweder mit zwei N—H···O-Brücken zwischen 5-Fluorcytosinmolekülen oder zwei N—H···N-Brücken zwischen zwei 6-Methylisocytosinmolekülen stabilisiert werden. Diese Anordnung ähnelt der Kristallpackung von **4**·**11c** (siehe Abb. 77).

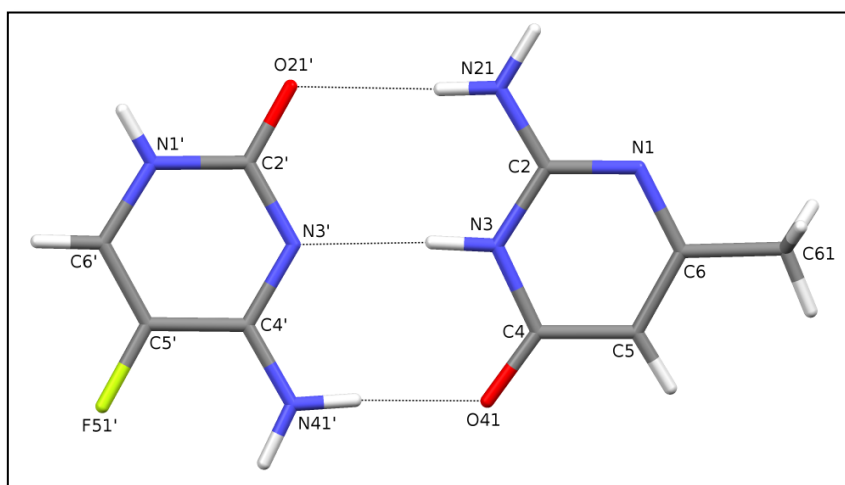


Abb. 96: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **4**·(**3H**)-**15**.

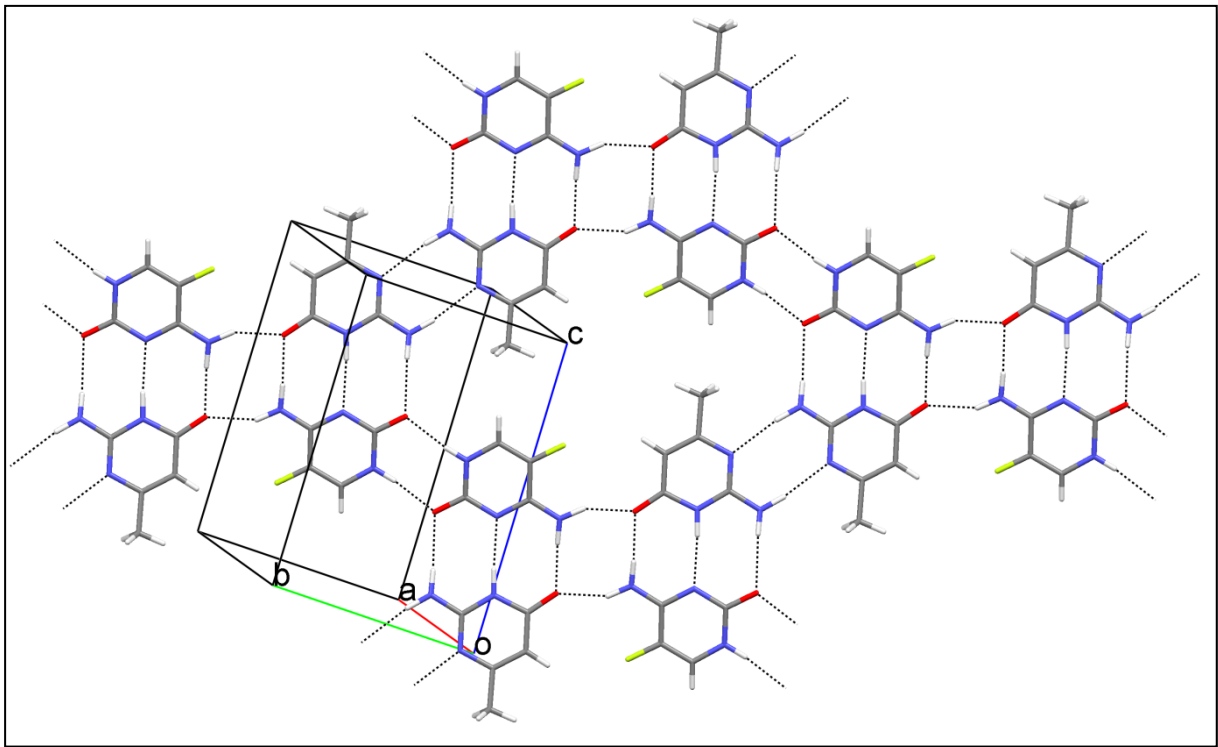


Abb. 97: Ausschnitt aus der Kristallpackung von $4 \cdot (3H)$ -15.

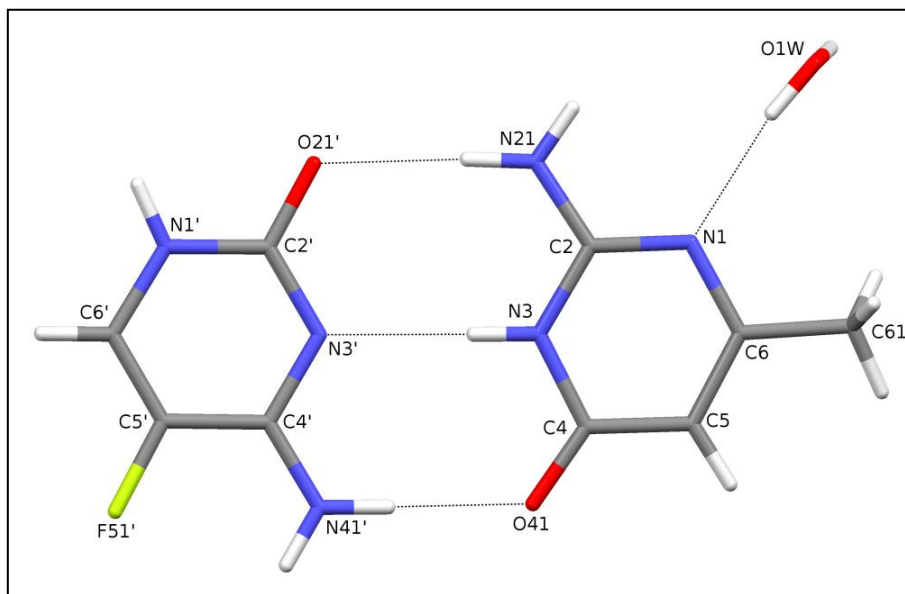


Abb. 98: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls $4 \cdot (3H)$ -15a.

Im Hydrat $4 \cdot (3H)$ -15a weisen **4** und **15** ebenfalls planare Anordnungen auf (RMSD-Wert für Nicht-H-Atome: 0.004 bzw. 0.009 Å) (Abb. 98). Auch dieses Heterodimer wird durch drei H-Brücken stabilisiert mit einem Diederwinkel von 8.8 (1)° zwischen den beiden Molekülen. In der

Kristallpackung werden die Heterodimere durch $R_4^2(8)$ -Motive aus vier N—H \cdots O-Brücken hier jedoch zu Bändern verknüpft, die parallel zur $(1\bar{2}2)$ -Ebene verlaufen (Abb. 99). Das Wassermolekül ist insgesamt an drei H-Brücken beteiligt: N—H \cdots O_w und O_w—H_w \cdots N führen zu einer zusätzlichen Stabilisierung der Bänder, während O_w—H_w \cdots O benachbarte Bänder zu einem dreidimensionalen H-Brückennetzwerk verbrückt. Die Kristallpackung von **4**·(**3H**)-**15a** ähnelt der von **4**·**11a** (siehe Abb. 74).

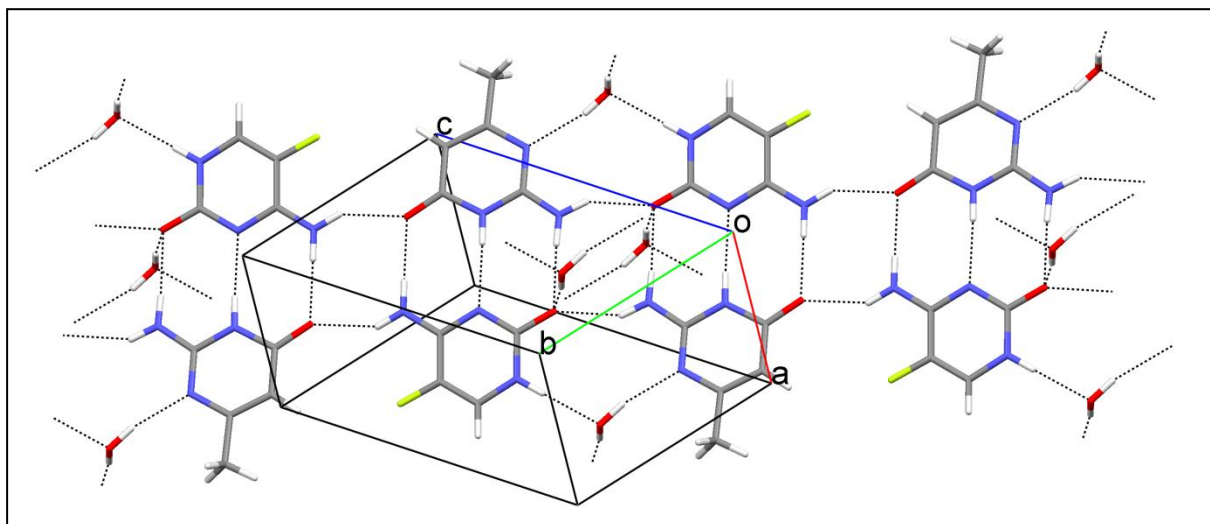


Abb. 99: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **4**·(**3H**)-**15a**.

4.3.2 Co-Kristall mit dem 1H-Tautomer des 6-Methylisocytosins

Die asymmetrische Einheit des Co-Kristalls (**3H**)-**11**·(**1H**)-**15** besteht aus einem **3H**-Tautomer von **11**, einem **1H**-Tautomer von **15** sowie zwei DMAC-Molekülen (Abb. 100). Die Verbindungen **11** und **15** zeigen AAD/DDA-H-Brückeninteraktionen ähnlich wie im Watson-Crick-Basenpaar C-G. Ein DMAC-Molekül ist mit **11** durch eine N—H \cdots O-Brücke verknüpft, während das zweite Lösungsmittelmolekül durch zwei N—H \cdots O-Brücken mit einem $R_2^1(6)$ -Motiv mit **15** verbunden und zweifach fehlgeordnet ist, wobei die Nicht-H-Atome beider Positionen in einer Ebene liegen (RMSD-Wert: 0.019 Å). Zwei N—H \cdots N-Brücken mit einem $R_2^2(8)$ -Muster verbinden symmetrieäquivalente Heterodimere zu einem Tetramer, das zusätzlich durch zwei N—H \cdots O-Brücken zu einem DMAC-Molekül stabilisiert ist. Die Kristallpackung weist eine Schichtstruktur parallel zur (211) -Ebene auf, die aus diskreten Anordnungen von Tetrameren besteht (Abb. 101).

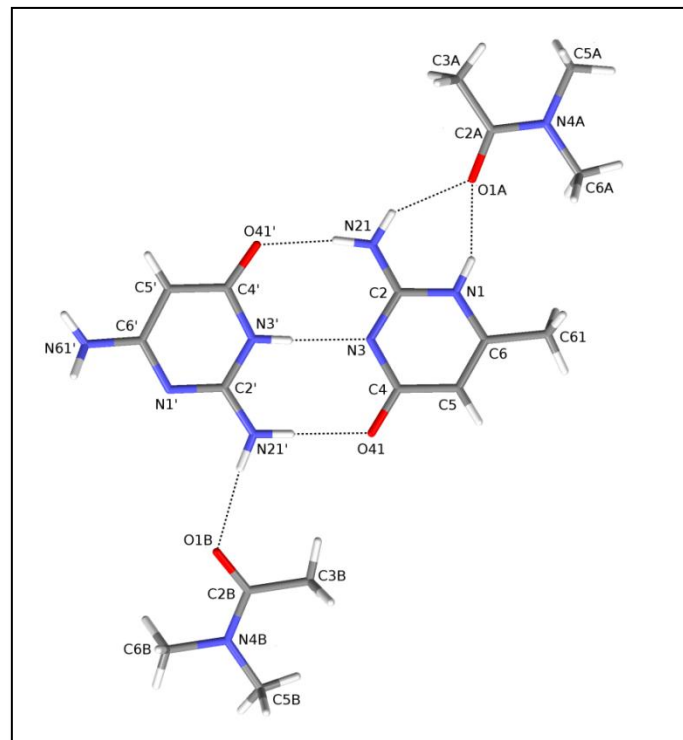


Abb. 100: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls **(3H)-11·(1H)-15**. Die Nebenlage des fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküls **A** ist nicht abgebildet.

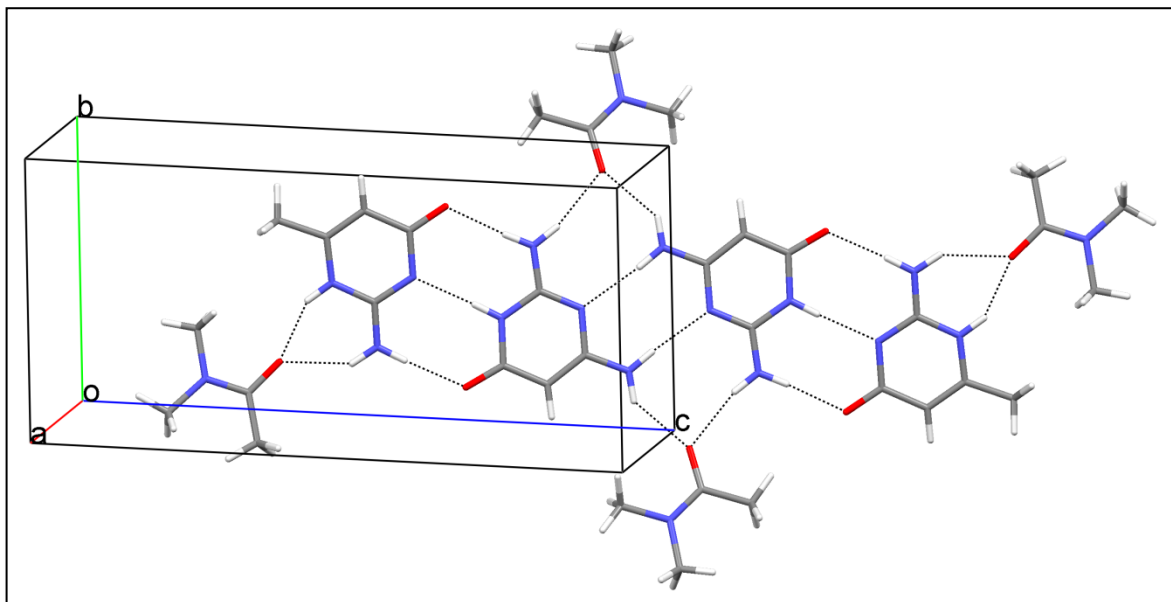


Abb. 101: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **(3H)-11·(1H)-15**. Die Nebenlagen der fehlgeordneten Lösungsmittelmoleküle sind nicht abgebildet.

4.4 Diskussion

Im Allgemeinen sind Konformationen mit einer intramolekularen H-Brücke, wie in *trans*-**13**, bevorzugt (20). Dies wird durch eine CSD-Substruktursuche nach azyklischen Biuretfragmenten bestätigt: 88% der Einträge beinhalten Konformationen mit intramolekularen H-Brücken. In der Hydratstruktur [BIUHYD (132)] und im Co-Kristall mit Cyanursäure [JOLSAE (133)] kristallisiert **13** ebenfalls in der *trans*-Form. Trotz der energetisch ungünstigen Abstoßung der Carbonyl-O-Atome wird die *cis*-Form in Komplexen mit Alkalimetallen, Lanthanoiden sowie Actinoiden bevorzugt ausgebildet [BIURSR (134), BIUZNC (135), FUJYEO (136), BIZJUQ und BIZKAX (137)]. Hier agiert **13** als zweizähliger Ligand; die koordinative Bindung stabilisiert somit die *cis*-Konformation. Im Co-Kristall **4·13** nimmt Biuret **13** die *trans*-Form an und wird wie gewünscht durch zwei N—H···O-Brücken und eine N—H···N-Brücke mit 5-Fluorcytosin **4** verknüpft. Einerseits besitzt *trans*-**13** eine komplementäre Bindungsstelle zu **4**; andererseits ist diese Konformation offensichtlich energetisch günstiger als die *cis*-Konformation. Die Bildung dieses Komplexes entspricht daher den in Kapitel 3 gewonnenen Erkenntnissen.

In dieser Arbeit konnten beide Hauptkonformere von 6-Acetamidouracil **14** erhalten werden: in der solvatfreien Struktur in der *trans*-Form, im Co-Kristall **4·14** in der *cis*-Konformation. Ähnlich wie bei *trans*-**13** wird die *trans*-Form von **14** durch eine intramolekulare H-Brücke stabilisiert und sollte daher bevorzugt vorliegen; die Bildung von *trans*-**14** in der solvatfreien Struktur ist somit zu erwarten. *Ab-initio* Energieberechnungen ergaben, dass die *cis*-Form eine um 23.9 kJ/mol höhere Energie als die *trans*-Form aufweist. Jedoch besitzt *cis*-**14** eine komplementäre H-Brückenordnung zu **4**, die die Bildung von Heterodimeren mit einem AAD/DDA-Motiv ermöglicht. Die Bevorzugung der energetisch ungünstigeren *cis*-Form im Co-Kristall **4·14** kann deshalb dadurch erklärt werden, dass die bei der Komplexbildung gewonnene Energie größer als der Energieunterschied zwischen den Konformeren ist. Eine spezifische Bindung kann somit eine Konformationsänderung induzieren.

Um die relativen Stabilitäten der 1*H*- und 3*H*-Tautomere sowohl von 6-Aminoisocytosin **11** als auch von 6-Methylisocytosin **15** genauer zu bestimmen, wurden erneut *ab-initio* Energieberechnungen durchgeführt. Danach sind die 3*H*-Tautomere energetisch wesentlich günstiger als die jeweiligen 1*H*-Tautomere: bei **15** beträgt die Energiedifferenz 44.1 kJ/mol, bei **11** sogar 71.7 kJ/mol.

Der hohe Energieunterschied zwischen den beiden tautomeren Formen von **11** gibt Hinweise darauf, warum Kristallstrukturen mit dem 1*H*-Tautomer nicht bekannt sind; die durch die DDD-Anordnung resultierende Abstoßung der H-Atome in (**1H**)-**11** könnte die Ursache dafür sein.

Dies erklärt, warum die in dieser Arbeit durchgeführten Kristallisationsversuche, um selektiv das *1H*-Tautomer zu erhalten, nicht erfolgreich waren und lediglich Strukturen der einzelnen Co-Kristallkomponenten ergaben. Im Gegensatz dazu gelang es, Co-Kristalle mit dem *3H*-Tautomer von **11** zu erhalten (siehe Abschnitt 3.5.3).

Im Gegensatz zu **11** konnten trotz des berechneten Energieunterschieds von 44.1 kJ/mol beide Tautomere von **15** selektiv kristallisiert werden. Hierbei bevorzugt **15** jene Konformation, die die komplementäre Bindungsstelle für eine Heterodimerbildung mit dem AAD/DDA-Muster besitzt: in den Komplexen **4·(3H)-15** und **4·(3H)-15a** nimmt **15** die *3H*-tautomere Form ein, während im Co-Kristall **(3H)-11·(1H)-15** die *1H*-tautomere Form von **15** vorliegt. Somit wurde gezeigt, dass eine spezifische Bindung das Tautomerengleichgewicht beeinflussen kann, sofern die Komplexbildungsenergie den Energieunterschied zwischen den tautomeren Formen kompensiert.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Thema dieser Arbeit ist die Synthese und die Strukturaufklärung supramolekularer Komplexe, die aus einem Wirkstoff und einem Modellrezeptor bestehen. Ein besonderer Aspekt der Arbeit besteht darin, dass die Analyse der in den Kristallstrukturen ausgebildeten Wasserstoffbrücken Hinweise auf Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen geben sollte. Um die spezifische Bindung durch H-Brückenbildung nachzuahmen, wurden Co-Kristallkomponenten ausgesucht, die komplementäre Bindungsstellen zu den untersuchten pharmazeutischen Wirkstoffen besitzen.

Die Strukturen der erhaltenen supramolekularen Komplexe sowie einiger (pseudo)polymorpher Formen wurden mit Hilfe der Einkristallstrukturanalyse bestimmt. Ein Vergleich mit Kristallstrukturen ähnlicher Verbindungen aus der Cambridge Structural Database (CSD) ergab wertvolle Hinweise auf die von einer Verbindung bevorzugte Konformation sowie die am häufigsten ausgebildeten H-Brückenmotive. Weiterhin wurden theoretische Berechnungen mit den Programmen *MOMO* und *GAUSSIAN* bei der Einstufung der Stabilität der Konformere und Tautomere sowie bei der Abschätzung der Komplexbildungsenergien eingesetzt.

Zunächst wurden Co-Kristalle synthetisiert, deren Komponenten ausschließlich fixierte H-Brückenbindungsstellen besitzen. Die Co-Kristallisationsversuche des Antimalariamittels Pyrimethamin mit Orotsäure führten zur Bildung einer neuen polymorphen Form, zwei Solvaten sowie dem gewünschten Co-Kristall. In den (pseudo)polymorphen Formen und CSD-Strukturen bildet Pyrimethamin bevorzugt ein $R_2^2(8)$ -Homodimer, das durch zwei N—H \cdots N-Brücken stabilisiert ist. Falls ein komplementärer Bindungspartner für die Bildung eines ADA/DAD-Komplexes angeboten wird (wie im Co-Kristall), wird statt des $R_2^2(8)$ -Homodimers ein Heterodimer mit dem gewünschten H-Brückenmuster beobachtet.

Bei der Synthese des ADA/DAD-Komplexes zwischen einem Fünf- und einem Sechsring ergaben Co-Kristallisationsexperimente des Antibiotikums Nitrofurantoin mit 2,6-Diacetamidopyridin (neben fünf pseudopolymorphen Strukturen) den gewünschten Co-Kristall. In dem Komplex werden die Co-Kristallkomponenten durch zwei N—H \cdots O-Brücken und eine N—H \cdots N-Brücke verbunden; somit wird eine frühere NMR-Studie bestätigt. Nitrofurantoin kann zwei Konformationen einnehmen; in den Kristallstrukturen wird jedoch die energetisch ungünstigere *sp*-Konformation bevorzugt. Deren Bildungspräferenz kann anhand der molekularen Ladungsdichteverteilung erklärt werden: in dieser Konformation besitzt das Molekül eine positive und

eine negative Seite. Die Moleküle werden somit im Kristall hintereinander angeordnet und damit dichter gepackt.

Schwefelhaltige Nucleoside, wie 2-Thiouridin, besitzen unterschiedliche Eigenschaften im Vergleich zu den unmodifizierten Nucleosiden. Aufgrund der Elektronegativitäten der O- und S-Atome sollte das Watson-Crick-Basenpaar zwischen 2-Thiouridin und Adenin, das durch eine N—H...O-Brücke verbunden ist, stabiler sein als das entsprechende Wobble-Basenpaar mit einer N—H...S-Brücke. Da die bisherigen Untersuchungen zu keinem eindeutigen Trend bezüglich der Stabilitäten der beiden H-Brücken führten, wurden Co-Kristallisationsversuche mit dem Thyreostatikum 6-Propyl-2-thiouracil durchgeführt. Im Co-Kristall mit 2-Aminopyrimidin wird das $R_2^2(8)$ -Heterodimer durch eine N—H...N- und eine N—H...S-Brücke verbunden, während N—H...O-Brücken die 6-Propyl-2-thiouracilmoleküle zu Ketten verknüpfen. Aufgrund der ungünstigen intramolekularen Donor/Akzeptor-Abstände wird im Co-Kristall mit 2,6-Diacetamidopyridin der gewünschte ADA/DAD-Komplex nicht beobachtet. Stattdessen bildet 6-Propyl-2-thiouracil $R_2^2(8)$ -Homodimere mit zwei N—H...S-Brücken, wohingegen 2,6-Diacetamidopyridin mit diesem Dimer nur durch eine N—H...O-Brücke verbunden ist. Die Mitwirkung der N—H...S-Brücke bei der „Basenpaarung“ in den beiden Co-Kristallen kann dadurch erklärt werden, dass bei der Beteiligung der N—H...O-Brücken an dem $R_2^2(8)$ -Motiv N—H...S-Brücken für die Kettenbildung zuständig wären; dieses Strukturmotiv wird jedoch in Kristallstrukturen selten beobachtet. Insgesamt zeigen diese Untersuchungen, dass C=O- und C=S-Gruppen konkurrenzfähige H-Brückenakzeptoren sind.

Nach erfolgreicher Co-Kristallisation von ADA/DAD-Komplexen wurden daraufhin Co-Kristalle des Antimykotikums 5-Fluorcytosin synthetisiert. Im Co-Kristall mit 2-Aminopyrimidin wird das gewünschte AD/DA-Heterodimer mit einer N—H...O- und einer N—H...N-Brücke beobachtet. Aufgrund des relativ geringen Energieunterschieds ist jedoch die Bildung eines Heterodimers mit zwei N—H...N-Brücken in anderen polymorphen Formen möglich. Ein ähnliches $R_2^2(8)$ -Heterodimer könnte zwischen 5-Fluorcytosin und *N*-Acetylkreatinin gebildet werden. Im Co-Kristall werden die Komponenten jedoch lediglich durch eine N—H...O-Brücke miteinander verknüpft; außerdem werden 5-Fluorcytosin-Homodimere mit einer N—H...O- und einer N—H...N-Brücke beobachtet. Energieberechnungen machen plausibel, warum im Co-Kristall bevorzugt Homodimere gebildet werden. Trotz der komplementären AAD/DDA-Bindungsstellen wird im Co-Kristall mit 6-Aminouracil das Heterodimer nur durch zwei H-Brücken verbunden; zusätzlich werden für beide Komponenten Homodimere mit jeweils zwei N—H...O-Brücken beobachtet. Die dadurch gewonnene Energie reicht offenbar aus, um den Energieunterschied zum AAD/DDA-Heterodimer zu kompensieren. Die vier Co-Kristalle des 5-Fluorcytosins mit 6-

Aminoisocytosin sowie der Co-Kristall mit dem antiviralen Wirkstoff Aciclovir bestätigen letztendlich die Stabilität des AAD/DDA-H-Brückenmusters, welches dem Watson-Crick-Basenpaar C-G ähnelt.

Nach der Synthese zahlreicher Co-Kristalle mit fixierten Bindungsstellen gelang es auch, das Konformations- und das Tautomerengleichgewicht durch eine spezifische Bindung zu beeinflussen. Co-Kristallisationsversuche von 5-Fluorcytosin mit den beiden konformationell flexiblen Molekülen Biuret und 6-Acetamidouracil waren erfolgreich. In den beiden Strukturen wird nur diejenige Konformation gefunden, welche die Bildung des gewünschten AAD/DDA-Heterodimers erlaubt. Dabei liegt Biuret in der energetisch günstigeren *trans*-Form, 6-Acetamidouracil jedoch in der energetisch ungünstigeren *cis*-Form vor. Die drei AAD/DDA-Komplexe von 6-Methylisocytosin zeigen, dass durch die Bildung komplementärer H-Brückeninteraktionen Tautomere getrennt kristallisiert werden können: in den Co-Kristallen mit 5-Fluorcytosin findet man ausschließlich die *3H*-Form, während in dem Komplex mit 6-Aminoisocytosin lediglich die *1H*-Form vorliegt.

In dieser Studie werden somit neue Einblicke in die Anwendung von pharmazeutischen Co-Kristallen als Modellsysteme für die Untersuchung von Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen gewonnen. Um Wirkstoff/Rezeptor-Komplexe noch besser nachzuahmen, sollten zukünftig Co-Kristallisationsversuche mit größeren und flexibleren Modellrezeptoren vorgenommen werden. Weiterhin wäre die Berücksichtigung schwacher Wechselwirkungen, wie z.B. C—H \cdots O-Brücken und Halogen-H-Bindungen, bei der Synthese von Co-Kristallen von Interesse. Eine eindeutige Aussage bezüglich der relativen Stabilitäten der N—H \cdots O- und N—H \cdots S-Brücken konnte in dieser Arbeit nicht gemacht werden; dazu sind weitere Untersuchungen von Komplexen mit diesen H-Brückenbindungen erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

1. D. A. Matthews, J. T. Bolin, J. M. BurrIDGE, D. J. Filman, K. W. Volz & J. Kraut, *J. Biol. Chem.* (1985), **260**, 392-399.
2. C. O. Pabo & R. T. Sauer, *Annu. Rev. Biochem.* (1984), **53**, 293-321.
3. K. A. Johnson, *Annu. Rev. Biochem.* (1993), **62**, 685-713.
4. D. E. Draper, *Annu. Rev. Biochem.* (1995), **64**, 593-620.
5. J. R. Williamson, *Nat. Struct. Biol.* (2000), **7**, 834-837.
6. G. G. Hammes, *Biochemistry* (2002), **41**, 8221-8228.
7. B. Rupp, *Biomolecular Crystallography - Principles, Practice and Application to Structural Biology*, Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC (2010).
8. E. F. Garman & T. R. Schneider, *J. Appl. Cryst.* (1997), **30**, 211-237.
9. F. H. Allen, *Acta Cryst.* (2002), **B58**, 380-388.
10. G. Wagner, H. Beck, E. Gemmel & E. Egert, *MOMO. Version PyMOMO*. Goethe-Universität Frankfurt am Main (2009).
11. T. Steiner, *Angew. Chem.* (2002), **114**, 50-80.
12. G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press (1997).
13. J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2002), **99**, 4763-4768.
14. F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* (1994), **106**, 2456-2467.
15. R. A. Bissell, A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, P. L. M. Lynch, G. E. M. Maguire & K. R. A. S. Sandanayake, *Chem. Soc. Rev.* (1992), **21**, 187-195.
16. J. L. Atwood, G. A. Koutsantonis & C. L. Raston, *Nature* (1994), **368**, 229-231.
17. D. Yan, J. Lu, J. Ma, M. Wei, D. G. Evans & X. Duan, *Angew. Chem.* (2011), **123**, 746-749.
18. W. Müller-Esterl, *Biochemie - Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Elsevier GmbH, Spektrum Akademischer Verlag (2004).
19. G. Quinkert, E. Egert & C. Griesinger, *Aspekte der Organischen Chemie - Struktur*, Verlag Helvetica Chimica Acta (1995).
20. H.-J. Böhm, G. Klebe & H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH (1996).
21. P. C. Weber, D. H. Ohlendorf, J. J. Wendoloski & F. R. Salemme, *Science* (1989), **243**, 85-88.
22. C. T. Walsh, S. L. Fisher, I. S. Park, M. Prahalad & Z. Wu, *Chemistry & Biology* (1996), **3**, 21-28.
23. P. B. Dervan, *Bioorg. & Med. Chem.* (2001), **9**, 2215-2235.
24. M. L. Kopka, C. Yoon, D. Goodsell, P. Pjura & R. E. Dickerson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (1985), **82**, 1376-1380.
25. W. S. Wade, *PhD Thesis*, California Institute of Technology (1989).
26. J. G. Pelton & D. E. Wemmer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (1989), **62**, 5723-5724.

27. W. S. Wade, M. Mrksich & P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* (1992), **114**, 8783-8794.
28. G. Felsenfeld, D. R. Davies & A. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* (1957), **79**, 2023-2024.
29. H. Moser & P. B. Dervan, *Science* (1987), **238**, 645-650.
30. L. J. Maher III, P. B. Dervan & B. J. Wold, *Biochemistry* (1992), **31**, 70-81.
31. T. J. Povsic & P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* (1989), **111**, 3059-3061.
32. P. A. Beal & P. B. Dervan, *Science* (1991), **251**, 1360-1363.
33. A. I. Kitaigorodskii, *Mixed Crystals*, Springer Verlag (1984).
34. J. D. Dunitz, *Cryst. Eng. Comm.* (2003), **4**, 506.
35. G. R. Desiraju, *Cryst. Eng. Comm.* (2003), **5**, 466-467.
36. C. B. Aakerøy & D. J. Salmon, *Cryst. Eng. Comm.* (2005), **7**, 439-448.
37. F. Wöhler, *Annalen der Chemie & Pharmacie* (1844), **51**, 145-163.
38. P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A., Bis & M. J. Zaworotko, *J. Pharm. Sci.* (2006), **95**, 499-516.
39. Ö Almarsson & M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004), 1889-1896.
40. J. A. Zerkowski, C. T. Seto, D. A. Wierda & G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* (1990), **112**, 9025-9026.
41. J. A. Zerkowski, C. T. Seto & G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* (1992), **114**, 5473-5475.
42. J. A. Zerkowski & G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* (1994), **116**, 4298-4304.
43. J. A. Zerkowski, J. C. MacDonald, C. T. Seto, D. A. Wierda & G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* (1994), **116**, 2382-2391.
44. J. A. Zerkowski, J. P. Mathias & G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* (1994), **116**, 4305-4315.
45. J. A. Zerkowski, J. C. MacDonald & G. M. Whitesides, *Chem. Mat.* (1997), **9**, 1933-1941.
46. G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1995), **34**, 2311-2327.
47. F. H. Allen, W. D. S. Motherwell, P. R. Raithby, G. P. Shields & R. Taylor, *New J. Chem.* (1999), **23**, 25-34.
48. M. C. Etter, J. C. MacDonald & J. Bernstein, *Acta Cryst.* (1990), **B46**, 256-262.
49. J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimoni & N.-L. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1995), **34**, 1555-1573.
50. P. M. Bhatt, Y. Azim, T. S. Thakur & G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* (2009), **9**, 951-957.
51. K. J. Maye, G. W. Goodson & A. W. Wood, *United States Patent*, US6113920 (2000).
52. S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMahon, B. Moulton, R. D. B. Walsh, N. Rodriguez-Hornedo & M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth. Des.* (2003), **3**, 909-919.
53. W. W. Porter III, S. C. Elie & A. J. Matzger, *Cryst. Growth. Des.* (2008), **8**, 14-16.
54. A. Sardarian, K. T. Douglas, M. Read, P. F. G. Sims, J. E. Hydr, P. Chitnumsub, R. Sirawaraporn & W. Sirawaraporn, *Org. Biomol. Chem.* (2003), **1**, 960-964.
55. J. D. Chulay, W. M. Watkins, D. G. Sixsmith, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* (1984), **33**, 325-330.
56. D. E. Cadwallader & H. W. Jun, *Anal. Profiles Drug Subs.* (1976), **5**, 345-373.

57. B. A. Cunha, *Med. Clin. North Am.* (2006), **90**, 1089-1107.
58. D. S. Cooper, *N. Engl. J. Med.* (2005), **352**, 905-917.
59. J. Morschhäuser, *Pharm. Unserer Zeit* (2003), **32**, 124-128.
60. A. Vermes, H.-J. Guchelaar & J. Dankert, *J. Antimicrob. Chemother.* (2000), **46**, 171-179.
61. J. M. Benson & M. C. Nahata, *Clin. Pharmacy* (1988), **7**, 424-438.
62. B. E. Huber, E. A. Austin, C. A. Richards, S. T. Davis & S. S. Good, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1994), **91**, 8302-8306.
63. Q. C. Ton, *Dissertation*, Universität Frankfurt am Main (2009).
64. V. Sethuraman & P. Thomas Muthiah, *Acta Cryst.* (2002), **E58**, o817-o818.
65. K. Thanigaimani, A. Subashini, P. Thomas Muthiah, D. E. Lynch & R. J. Butcher, *Acta Cryst.* (2009), **C65**, o42-o45.
66. K. Balasubramani & P. Thomas Muthiah, *Anal. Sci. X-Ray Struct. Anal. Online* (2008), **24**, x251-x252.
67. K. Thanigaimani & P. Thomas Muthiah, *Acta Cryst.* (2010), **C66**, o104-o108.
68. P. Devi, P. Thomas Muthiah, U. Rychlewska & A. Plutecka, *Acta Cryst.* (2006), **E62**, o3704-o3706.
69. N. Stanley, P. Thomas Muthiah, S. J. Geib, P. Luger, M. Weber & M. Messerschmidt, *Tetrahedron* (2005), **61**, 7201-7210.
70. N. Stanley, V. Sethuraman, P. Thomas Muthiah, P. Luger & M. Weber, *Cryst. Growth Des.* (2002), **2**, 631-635.
71. V. Sethuraman, N. Stanley, P. Thomas Muthiah, W. S. Sheldrick, M. Winter, P. Luger & M. Weber, *Cryst. Growth Des.* (2003), **3**, 823-828.
72. R. Tanaka, T. Arai & N. Hirayama, *Anal. Sci. X-Ray Struct. Anal. Online* (2004), **20**, x175-x176.
73. J. S. Nirmalram & P. Thomas Muthiah, *Acta Cryst.* (2010), **E66**, o2121-o2122.
74. K. Balasubramani, P. Thomas Muthiah & D. E. Lynch, *Chem. Cent. J.* (2007), **1**, 28.
75. A. Subashini, P. Thomas Muthiah, G. Bocelli & A. Catoni, *Acta Cryst.* (2007), **E63**, o3775.
76. K. Balasubramani, P. Thomas Muthiah, G. Bocelli & A. Cantoni, *Acta Cryst.* (2007), **E63**, o4452.
77. K. Balasubramani, P. Thomas Muthiah, U. Rychlewska & A. Plutecka, *Acta Cryst.* (2005), **C61**, o586-o588.
78. P. Devi, P. Thomas Muthiah, G. Bocelli & A. Cantoni, *J. Chem. Crystallogr.* (2006), **36**, 857-861.
79. U. Athikomrattanakul, M. Katterle, N. Gajovic-Eichelmann & F. W. Scheller, *Biosensors Bioelectronics* (2009), **25**, 82-87.
80. B. Feibush, A. Figueroa, R. Charles, K. D. Onan, P. Feibush & B. L. Karger, *J. Am. Chem. Soc.* (1986), **108**, 3310-3318.
81. A. D. Hamilton & D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* (1987), **109**, 5035-5036.
82. Z. Li, J. Ding, G. Robertson, M. Day & Y. Tao, *Tetrahedron Lett.* (2005), **46**, 6499-6502.
83. A. V. Muehldorf, D. Van Engen, J. C. Warner & A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* (1988), **110**, 6561-6562.

84. S. Spange, M. Bauer, B. Walfort & H. Lang, *J. Org. Chem.* (2006), **71**, 7850-7853.
85. A. K. Mahapatra, P. Sahoo, S. Goswami, S. Chantrapromma & H.-K. Fun, *Tetrahedron Lett.* (2009), **50**, 89-92.
86. M. J. Frisch *et al.*, *GAUSSIAN03. Gaussian Inc.*, Wallingford, CT, USA (2004).
87. Z. F. Weng, W. D. S. Motherwell, F. H. Allen & J. M. Cole, *Acta Cryst.* (2008), **B64**, 348-362.
88. E. W. Pienaar, M. R. Caira & A. P. Lötter, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* (1993a), **23**, 739-744.
89. V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti & G. Gilli, *Acta Cryst.* (1993), **C49**, 741-744.
90. E. W. Pienaar, M. R. Caira & A. P. Lötter, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* (1933b), **23**, 785-790.
91. A. Favre, C. Saintomé, J.-L. Fourrey, P. Clivio & P. Laugâa, *J. Photochem. Photobiol. B* (1998), **42**, 109-124.
92. S. M. Testa, M. D. Disney, D. H. Turner & R. Kierzek, *Biochemistry* (1999), **38**, 16655-16662.
93. J. Šponer, J. Leszczynski & P. Hobza, *J. Phys. Chem. A* (1997), **101**, 9489-9495.
94. E. M. Basilio Janke, A. Dunger, H.-H. Limbach & K. Weisz, *Magn. Reson. Chem.* (2001), **39**, 177-182.
95. A. Lautié & A. Novak, *Chem. Phys. Lett.* (1980), **71**, 290-293.
96. H. S. Biswal & S. Wategaonkar, *J. Phys. Chem. A* (2009), **113**, 12763-12773.
97. C. D. Antoniadis, G. J. Corban, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, M. Kubicki, S. Warner & I. S. Butler, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2003), 1635-1640.
98. N. Okabe, T. Fujiwara, Y. Yamagata & K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (1983), **56**, 1543-1544.
99. C. D. Antoniadis, A. J. Blake, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, P. Hubberstey, M. Schröder & C. Wilson, *Acta Cryst.* (2006), **B62**, 580-591.
100. B. Tashkhodzhaev, K. K. Turgunov, B. Usmanova, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin & Kh. M. Shakhidoyatov, *Zh. Strukt. Khim.* (2002), **43**, 944-948.
101. M. Pawlowski, A. Lendzion, J. Szawkalo, A. Leniewski, J. K. Maurin & Z. Czarnocki, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* (2009), **184**, 1307-1313.
102. S. Balalaie, M. Bararjanian & F. Rominger, *J. Heterocycl. Chem.* (2006), **43**, 821-826.
103. S.-L. Hu, G.-D. Yin & A.-X. Wu, *Acta Cryst.* (2005), **E61**, o2408-o2409.
104. A. Hori, Y. Ishida, T. Kikuchi, K. Miyamoto & H. Sakaguchi, *Acta Cryst.* (2009), **C65**, o593-o597.
105. G. Read, R. Randal, M. B. Hursthouse & R. Short, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1988), 1103-1105.
106. M. R. Chierotti, L. Ferrero, N. Garino, R. Gobetto, L. Pellegrino, D. Braga, F. Grepioni & L. Maini, *Chem. Eur. J.* (2010), **16**, 4347-4358.
107. T. Long, H.-B. Zhou & A.-X. Wu, *Acta Cryst.* (2005), **E61**, o2169-o2171.
108. E. R. T. Tiekink, *Z. Kristallogr.* (1989), **187**, 79-84.
109. P. Munshi & T. N. Guru Row, *Acta Cryst.* (2006), **B62**, 612-626.
110. R. A. Coxall, S. G. Harris, D. K. Henderson, S. Parsons, P. A. Tasker & R. E. P. Winpenny, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2000), 2349-2356.

111. M. B. Ferrari, G. G. Fava, G. Pelosi, M. C. Rodriguez-Argüelles & P. Tarasconi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1995), 3035-3040.
112. B. Orzeszko, Z. Kazimierczuk, J. K. Maurin, A. E. Laudy, B. J. Starościak, J. Vilpo, L. Vilpo, J. Balzarini & A. Orzeszko, *Il Farmaco* (2004), **59**, 929-937.
113. S.-J. Xue, Q.-D. Wang & J.-Z. Li, *Acta Cryst.* (2006), **C62**, o666-o668.
114. S. W. Hawkinson, *Acta Cryst.* (1975), **B31**, 2153-2156.
115. W. Luo, Q.-S. Yu, D. Tweedie, J. Deschamps, D. Parrish, H. W. Holloway, Y. Li, A. Brossi & N. H. Greig, *Synthesis* (2008), **21**, 3415-3422.
116. C. L. Branch, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, A. C. Kaura & J. W. Tyler, *Synth. Commun.* (1996), **26**, 2075-2084.
117. G. P. Voutsas, C. C. Venetopoulos, A. Kálmán, L. Párkányi, G. Hornyák & K. Lempert, *Tetrahedron Lett.* (1978), **19**, 4431-4434.
118. M. Domagala, S. J. Grabowski, K. Urbaniak & G. Mlostón, *J. Phys. Chem. A* (2003), **107**, 2730-2736.
119. A. T. Hulme & D. A. Tocher, *Cryst. Growth. Des.* (2006), **6**, 481-487.
120. T. Louis, J. N. Low & P. Tollin, *Cryst. Struct. Commun.* (1982), **11**, 1059-1064.
121. G. Partalone & M. Colapietro, *Acta Cryst.* (2006), **E62**, o1049-o1051.
122. E. Kievit, E. Bershad, E. Ng, P. Sethna, I. Dev, T. S. Lawrence & A. Rehemtulla, *Cancer Res.* (1999), **59**, 1417-1421.
123. M. Aghi, C. M. Kramm, T.-C. Chou & X. O. Breakfield, *J. Nat. Cancer Inst.* (1998), **90**, 370-380.
124. P. D. Boucher, M. M. Im, S. O. Freytag & D. S. Shewach, *Cancer Res.* (2006), **66**, 3230-3237.
125. E. Littler, A. D. Stuart & M. S. Chee, *Nature* (1992), **358**, 160-162.
126. V. Sullivan, C. L. Talarico, S. C. Stanat, M. Davis, D. M. Coen & K. K. Biron, *Nature* (1992), **358**, 162-164.
127. H. H. Balfour, *N. Engl. J. Med.* (1999), **340**, 1255-1268.
128. G. I. Birnbaum, M. Cygler, J. T. Kusmierek & D. Shugar, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* (1981), **103**, 968-974.
129. G. I. Birnbaum, M. Cygler & D. Shugar, *Can. J. Chem.* (1984), **62**, 2646-2652.
130. N. I. Golovina, G. N. Nechiporenko, I. N. Zyuzin, D. B. Lempert, G. G. Nemtsev, G. V. Shilov, A. N. Utenyshev & K. V. Bozhenko, *J. Struct. Chem.* (2008), **49**, 909-916.
131. V. Gerhardt, M. Tutughamiarso & M. Bolte, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o179-o187.
132. E. W. Hughes, H. L. Yakel & H. C. Freeman, *Acta Cryst.* (1961), **14**, 345-352.
133. N. M. Stainton, K. D. M. Harris & R. A. Howie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1991), 1781-1784.
134. S. F. Haddad & P. S. Gentile, *Inorg. Chim. Acta.* (1975), **12**, 131-138.
135. M. Nardelli, G. Fava & G. Giraldi, *Acta Cryst.* (1963), **16**, 343-352.
136. S. F. Haddad, *Acta Cryst.* (1987), **C43**, 1882-1885.
137. W. T. A. Harrison, *Acta Cryst.* (2008), **C64**, m205-m208.

138. Stoe & Cie, *X-AREA*. Darmstadt (2001).
139. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (2008), **A64**, 112-122.
140. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek & P. Wood, *J. Appl. Cryst.* (2008), **41**, 466-470.

7 Anhang

- A1: Publikation zu Abschnitt 3.2:
„A new polymorph and two pseudopolymorphs of pyrimethamine”
M. Tutughamiarso & M. Bolte, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o428-o434.
- A2: Kristallographische Daten von Co-Kristall **1•5**
- A3: Publikation zu Abschnitt 3.3:
„Five pseudopolymorphs and a cocrystal of nitrofurantoin”
M. Tutughamiarso, M. Bolte, G. Wagner & E. Egert, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o18-o25.
- A4: Publikation zu Abschnitt 3.4:
„Cocrystals of 6-propyl-2-thiouracil: N—H···O vs. N—H···S hydrogen bonds”
M. Tutughamiarso & E. Egert, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o439-o445.
- A5: Publikation zu Abschnitt 3.5.1:
„New pseudopolymorphs of 5-fluorocytosine”
M. Tutughamiarso, M. Bolte & E. Egert, *Acta Cryst.* (2009), **C65**, o574-o578.
- A6: Publikationsentwurf zu den Abschnitten 3.5.2—3.5.5:
„Cocrystals of 5-fluorocytosine. I. Coformers with fixed hydrogen-bonding sites”
M. Tutughamiarso, G. Wagner & E. Egert
- A7: Publikationsentwurf zu Kapitel 4:
„Cocrystals of 5-fluorocytosine. II. Coformers with variable hydrogen-bonding sites”
M. Tutughamiarso & E. Egert

Der eigene Beitrag zu den oben genannten Publikationen umfasst die Durchführung der Co-Kristallisationsexperimente und die Einkristallstrukturanalyse für alle in dieser Arbeit vorgestellten Kristallen.

A1 Publikation zu Abschnitt 3.2

„A new polymorph and two pseudopolymorphs of pyrimethamine“

M. Tutughamiarso & M. Bolte, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o428-o434.

A new polymorph and two pseudo-polymorphs of pyrimethamine

Maya Tutughamiarso^a and Michael Bolte^{b*}^aInstitut für Organische Chemie und Chemische Biologie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany, and ^bInstitut für Anorganische und Analytische Chemie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany
Correspondence e-mail: bolte@chemie.uni-frankfurt.de

Received 19 August 2011

Accepted 21 September 2011

Online 6 October 2011

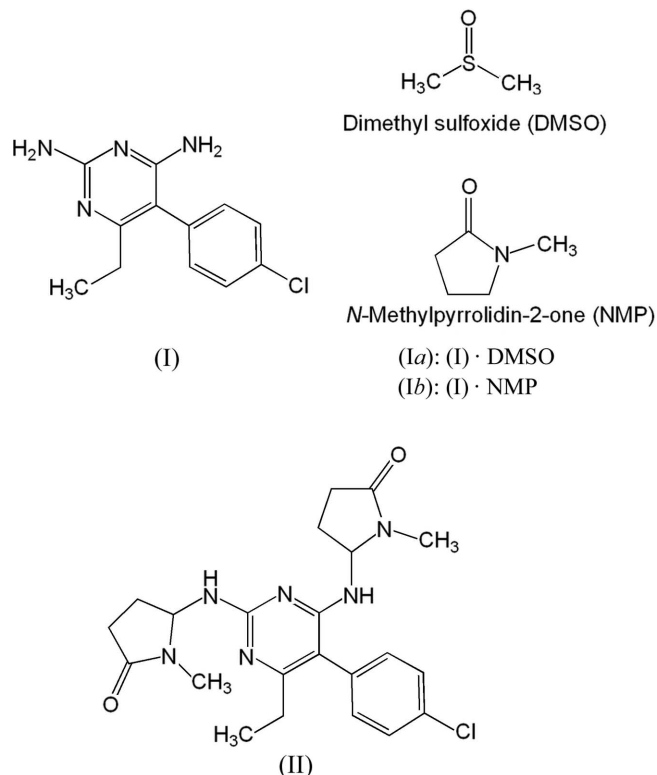
Due to its donor–acceptor–donor site, the antimalarial drug pyrimethamine [systematic name: 5-(4-chlorophenyl)-6-ethylpyrimidine-2,4-diamine] is a potential component of a supramolecular synthon. During a cocrystallization screen, one new polymorph of solvent-free pyrimethamine, $C_{12}H_{13}ClN_4$, (I), and two pseudopolymorphs, pyrimethamine dimethyl sulfoxide monosolvate, $C_{12}H_{13}ClN_4 \cdot C_2H_6OS$, (Ia), and pyrimethamine *N*-methylpyrrolidin-2-one monosolvate, $C_{12}H_{13}ClN_4 \cdot C_5H_9NO$, (Ib), were obtained. In (I), (Ia), (Ib) and the previously reported polymorph, the pyrimethamine molecules exhibit similar conformations and form $R_2^2(8)$ dimers stabilized by a pair of $N-H \cdots N$ hydrogen bonds. However, the packing arrangements are completely different. In (I), the dimers are connected by two additional $N-H \cdots N$ hydrogen bonds to form ribbons and further connected into a two-dimensional network parallel to (100), while layers containing $N-H \cdots Cl$ hydrogen-bonded pyrimethamine ribbons are observed in the packing of the known polymorph. In the two pseudopolymorphs, two pyrimethamine molecules are linked to form $R_2^2(8)$ dimers and the solvent molecules are connected to the dimers by $R_5^2(8)$ interactions involving two $N-H \cdots O$ hydrogen bonds. These arrangements are connected to form zigzag chains by $N-H \cdots Cl$ interactions in (Ia) and to form ribbons by $N-H \cdots N$ interactions in (Ib). Unexpectedly, a reaction between pyrimethamine and *N*-methylpyrrolidin-2-one occurred during another cocrystallization experiment from a solvent mixture of *N*-methylpyrrolidin-2-one and dimethyl sulfoxide, yielding solvent-free 5,5'-[[5-(4-chlorophenyl)-6-ethylpyrimidine-2,4-diy]bis(azanediyl)]bis(1-methylpyrrolidin-2-one), $C_{22}H_{27}ClN_6O_2$, (II). In the packing of (II), the pyrimethamine derivatives are $N-H \cdots O$ hydrogen bonded to form ribbons. A database study was carried out to compare the molecular conformations and hydrogen-bonding interactions of pyrimethamine.

Comment

Pyrimethamine is an antifolate drug used for the prevention and treatment of malaria by inhibiting the enzyme dihydro-

folate reductase (Sardarian *et al.*, 2003). Like most antifolates, pyrimethamine contains a 2,4-diaminopyrimidine group and a benzene ring, separated by one rotatable bond (Schwalbe & Cody, 2006). Previous theoretical and structural studies revealed that the relative orientation of the two rings and the protonation state of the 2,4-diaminopyrimidine play a key role in drug binding (Sansom *et al.*, 1989; Kongsaree *et al.*, 2005). Moreover, pyrimethamine exhibits a donor–acceptor–donor site, so that together with a complementary molecule it can form three hydrogen bonds, yielding a robust supramolecular synthon (Desiraju, 1995).

In order to study the molecular geometry of pyrimethamine and its hydrogen-bonding interactions, we cocrystallized pyrimethamine with several potential receptors. Various cocrystallization experiments yielded a complex of pyrimethamine and orotic acid. Unfortunately, all of these crystals were of poor quality (Tutughamiarso & Bolte, 2011). In addition to the complex, one new polymorph of solvent-free pyrimethamine, (I), and two pseudopolymorphs were obtained, *viz.* the dimethyl sulfoxide monosolvate, (Ia), and the *N*-methylpyrrolidin-2-one monosolvate, (Ib). Furthermore, solvent-free 5,5'-[[5-(4-chlorophenyl)-6-ethylpyrimidine-2,4-diy]bis(azanediyl)]bis(1-methylpyrrolidin-2-one), (II), was formed during an attempt at crystallizing pyrimethamine with *N*²,9-diacetylguanidine from a solvent mixture of *N*-methylpyrrolidin-2-one (NMP) and dimethyl sulfoxide (DMSO).



The new polymorph, (I), crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/c$ (Fig. 1), whereas the previously known modification of this compound [Cambridge Structural Database (CSD; Allen, 2002) refcode MUFMAB; Sethuraman &

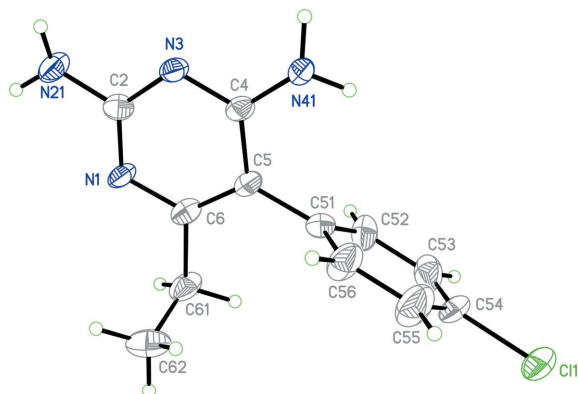


Figure 1

A perspective view of (I), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii.

Thomas Muthiah (2002)] is triclinic. In (I), the pyrimidine and benzene ring planes enclose a dihedral angle of $75.9(3)^\circ$, with atom C5 anticlinal to atom C62 [torsion angle = $97.0(9)^\circ$]. The asymmetric unit of MUFMAB contains two pyrimethamine molecules, which show some similarity to (I): the dihedral angles between the two ring planes in each molecule are $74.4(1)$ and $82.4(1)^\circ$, while the torsion angles between the methyl C atom and the pivot pyrimidine C atom are $97.3(3)$ and $-97.2(3)^\circ$. In both polymorphs, the pyrimethamine molecules form ribbons stabilized by repeated $R_2^2(8)$ motifs (Bernstein *et al.*, 1995) involving pairs of N—H...N hydrogen bonds [see Fig. 2 for the packing of (I)]. In (I), another $R_2^2(8)$ motif involving two N—H...N hydrogen bonds connects adjacent ribbons to form a two-dimensional network parallel to (100) (Table 1), while the packing of the triclinic polymorph shows layers consisting of N—H...Cl hydrogen-bonded ribbons.

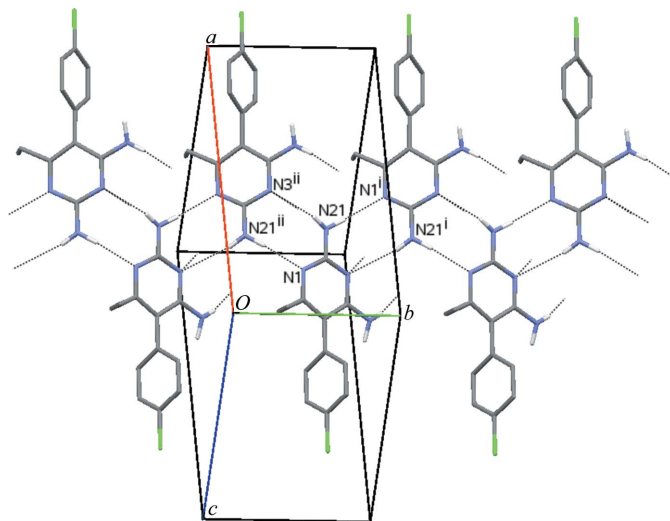


Figure 2

A partial packing diagram for (I), showing ribbons running along the *b* axis. Dashed lines indicate hydrogen bonds and only amine H atoms are shown. (Symmetry codes are as in Table 1.)

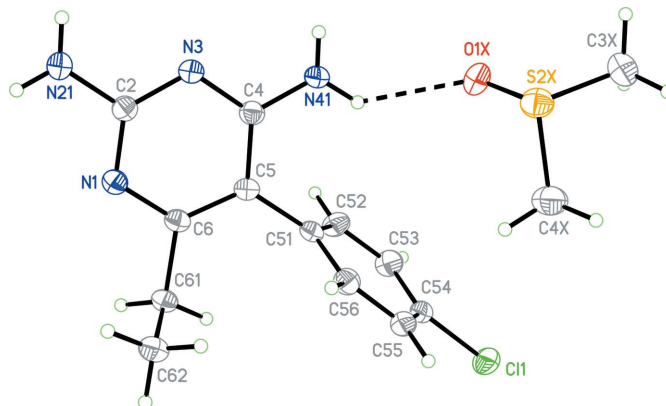


Figure 3

A perspective view of (Ia), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. The N—H...O hydrogen bond is shown as a dashed line. The solvent molecule is disordered and its minor occupied site has been omitted.

Compound (Ia) crystallizes as a DMSO solvate, with the S atom of the solvent molecule disordered over two sites (Fig. 3). A dihedral angle of $76.1(1)^\circ$ is formed between the plane through the pyrimidine and benzene rings, while atoms C5 and C62 are in an anticlinal arrangement [torsion angle = $101.5(2)^\circ$]. In the packing, two pyrimethamine and two DMSO molecules form a centrosymmetric dimer held together by six hydrogen bonds (Fig. 4). The pyrimethamine molecules are connected by a pair of N—H...N hydrogen bonds with an $R_2^2(8)$ motif, while the pyrimethamine and the

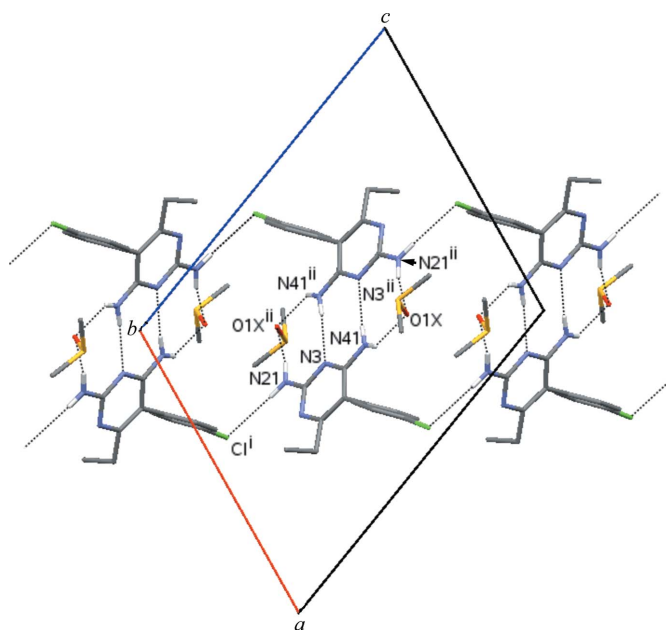
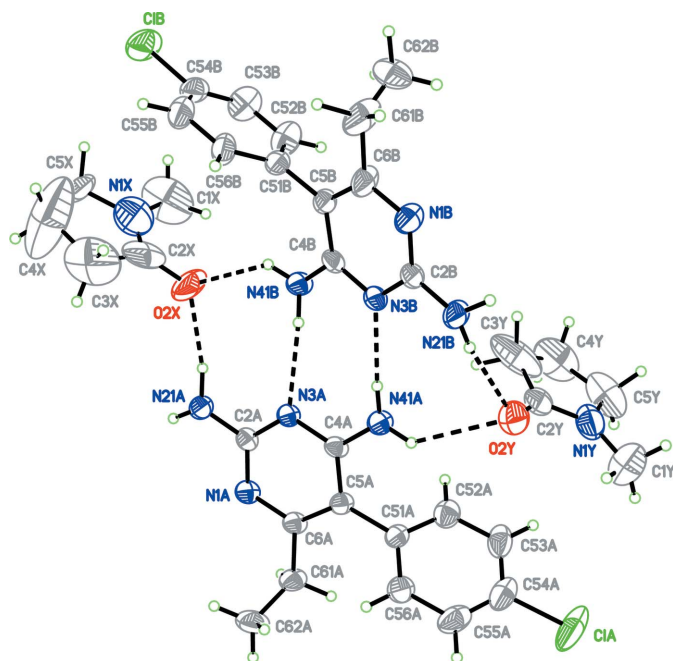


Figure 4

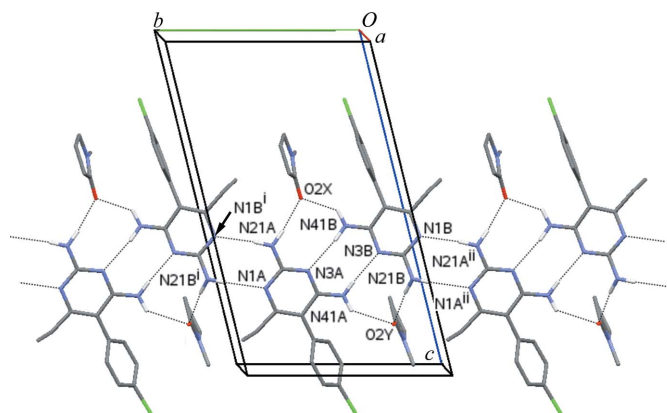
A partial packing diagram for (Ia), viewed down the *b* axis. Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the major occupied sites of the solvent molecules and the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. (Symmetry codes are as in Table 2.)


Figure 5

A perspective view of (Ib), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. Hydrogen bonds are shown as dashed lines. One of the methyl groups (C62B) and one of the NMP molecules (molecule Y) are disordered and their minor occupied sites have been omitted.

solvent molecules are linked by an $R_3^2(8)$ motif involving two additional N—H...O hydrogen bonds per solvent molecule (Table 2). Within the dimer, the pyrimidine rings are coplanar but do not lie in a common plane; the planes are displaced by *ca* 0.6 Å with respect to each other. The dimers are N—H...Cl hydrogen bonded to form zigzag chains running parallel to $[\bar{1}01]$.

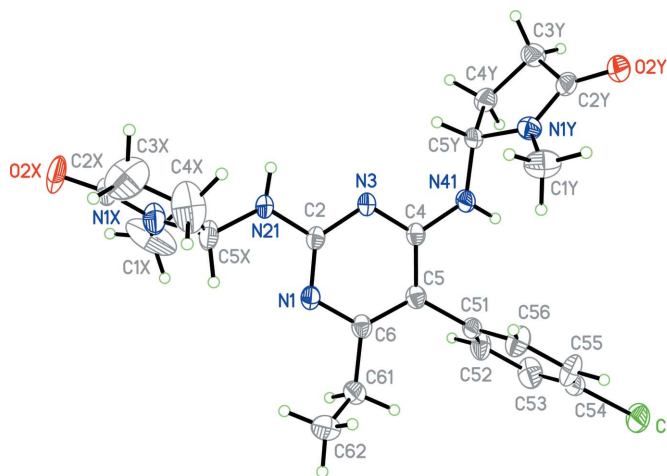
The asymmetric unit of (Ib) contains of two pyrimethamine and two NMP molecules (Fig. 5). The terminal C atom of the ethyl group of pyrimethamine molecule B and one NMP molecule (atoms labelled with suffix Y) are disordered over two sites. However, similar conformations of both pyrimethamine molecules are observed: dihedral angles of 62.6 (1) and 76.1 (2)° are enclosed between the planes of the pyrimidine and benzene rings in molecules A and B, with the ethyl groups nearly perpendicular to the pyrimidine ring planes [dihedral angles = 72.0 (4) (molecule A), and 84.0 (6) and 86.2 (8)° (molecule B)]. The pyrimidine rings are planar [r.m.s. deviations = 0.014 (molecule A) and 0.005 Å (molecule B) for all non-H atoms] and are twisted by 19.0 (1)° with respect to each other. In the packing, the solvent molecules are perpendicular to the *bc* plane. The hydrogen-bonding interactions between the molecules in the asymmetric unit are identical to those in the centrosymmetric dimer of (Ia) (Table 3): the pyrimethamine molecules are connected by an $R_2^2(8)$ motif involving two N—H...N hydrogen bonds, while four N—H...O hydrogen bonds link the pyrimethamine and NMP molecules. Furthermore, the dimers are joined to form


Figure 6

A partial packing diagram for (Ib). Dashed lines indicate hydrogen bonds and only H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. The minor occupied sites of the methyl groups and those of the solvent molecules have been omitted. (Symmetry codes are as in Table 3.)

ribbons running along the *b* axis by another $R_2^2(8)$ motif involving two N—H...N hydrogen bonds (Fig. 6).

Unexpectedly, crystals of (II) were obtained by cocrystallization attempts from a solvent mixture of NMP and DMSO (Fig. 7). The DMSO molecule probably reacted as a mild oxidizing agent, so that pyrimethamine and NMP could undergo a dehydrogenation reaction, yielding compound (II). However, no such reaction has yet been reported for pyrimethamine. The dihedral angle between the planes through the pyrimidine and benzene rings is 76.1 (1)°, with atoms C5 and C62 in an anticlinal arrangement (Table 4). Pyrimidine atom N3 is antiperiplanar to atom C5X and synperiplanar to atom C5Y, while the planes through the amide groups and the pyrimidine ring enclose dihedral angles of 18.2 (2) (N21—H) and 11.7 (5)° (N41—H). The C1X and N21 atoms, as well as the C1Y and N41 atoms, are in a synclinal arrangement (Table 4), but both methyl groups are opposite to each other.


Figure 7

A perspective view of (II), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii.

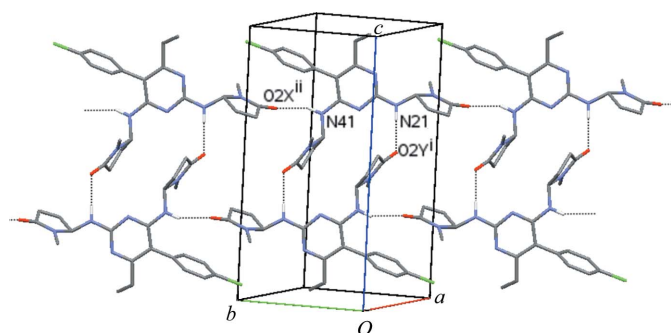


Figure 8

A packing diagram for (II). Dashed lines indicate hydrogen bonds and only H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. (Symmetry codes are as in Table 5.)

In the crystal structure, two N—H···O hydrogen bonds stabilize the centrosymmetric dimers (Table 5), which are further N—H···O hydrogen-bonded to form ribbons running parallel to (110) (Fig. 8).

The conformation of the pyrimethamine molecule is characterized by the dihedral angle between the plane through the two rings and the C5—C6—C61—C62 torsion angle, representing the deviation of the ethyl group from the pyrimidine ring. The latter is not essential for drug binding, since the orientation of the ethyl group does not affect the overall binding energy of the enzyme–drug complex (Sansom *et al.*, 1989). In these four structures, *viz.* (I), (Ia), (Ib) and (II), similar molecular geometries are observed: the dihedral angle between the planes through the pyrimidine ring and the substituted benzene ring varies from 62.6 (1) to 76.1 (2)°, while the C5—C6—C61—C62 torsion angle ranges from 84.7 (8) to 125.6 (4)°. In the cocrystal of pyrimethamine and orotic acid (Fig. 9), the protonated pyrimethamine molecules also show similar conformations: the pyrimidine and benzene ring planes are twisted by 86.2 and 83.6° from each other, with atoms C5 anticlinal to atoms C62.

A search of the CSD (Version 5.32 of November 2010 plus three updates) for structures containing pyrimethamine yielded 30 entries. Since the protonation state of pyrimethamine is important for its drug binding, it is protonated in almost all entries, and in fact in one of them (refcode LAVZOY; Balasubramani *et al.*, 2005) both pyrimidine N atoms of the pyrimethamine molecule are protonated. Only MUFMAB revealed neutral pyrimethamine molecules. However, the values of the characteristic dihedral and torsion angles are in agreement with those in our four structures: the dihedral angle between the planes of the two rings varies from 61.4 to 89.7°, and the torsion angle between the terminal C atom of the ethyl group and the pivot pyrimidine C atom varies from 67.5 to 110.9°. In the structure of pyrimethamine hydrochloride (refcode CIVDEQ01; Tanaka *et al.*, 2004), the terminal C atom of the ethyl group is disordered over two sites. Thus, torsion angles of 143.2 and −155.3° are formed between these disordered C atoms and the pivot pyrimidine C atom.

As observed in (I), (Ia), (Ib) and 18 CSD entries, the pyrimethamine molecules form dimers characterized by the

$R_2^2(8)$ motif involving N—H···O hydrogen bonds. Although different solvent molecules are included in (Ia) and (Ib), similar arrangements consisting of two pyrimethamine and two solvent molecules held together by six hydrogen bonds are formed. These so-called *DADA* array motifs (Sethuraman *et al.*, 2003) are also shown in 15 out of 18 CSD entries; the pyrimidine molecules are bridged by O atoms of the carboxylate groups [refcodes BOJGEN (Balasubramani & Muthiah, 2008), KUQUJ (Thanigaimani & Muthiah, 2010), LENKEV (Devi, Muthiah, Rychlewska & Plutecka, 2006), PARXAI, PARXEM, PARXIQ (Stanley *et al.*, 2005), UHAYEH, UHAYIL (Stanley *et al.*, 2002), ULAXOU, ULAXUA and ULAYAH (Sethuraman *et al.*, 2003)], solvent molecules (refcode QOVQAU; Thanigaimani *et al.*, 2009) or anions [refcodes CIVDEQ01 (Tanaka *et al.*, 2004), DUTTOC (Nirmalram & Thomas Muthiah, 2010) and YIZCOA (Balasubramani, Muthiah & Lynch, 2007)]. In seven CSD entries, the pyrimethamine molecules are linked to the other compounds, rather than forming $R_2^2(8)$ homodimers [refcodes AFESOU (Subashini *et al.*, 2007), GINNIB (Balasubramani, Muthiah, Bocelli & Cantoni, 2007), KUQRAQ, KUQREU (Thanigaimani & Muthiah, 2010), LAVZOY (Balasubramani *et al.*, 2005), ULAXIO (Sethuraman *et al.*, 2003) and VEVNIU (Devi, Muthiah, Bocelli & Cantoni, 2006)]. In the cocrystal of pyrimethamine and orotic acid (Fig. 9), both molecules exhibit the desired arrangement of donor and acceptor groups, being held together by three hydrogen bonds forming complementary complexes. No other CSD entry with pyrimethamine shows a similar hydrogen-bonding pattern. Furthermore, the N—H···Cl hydrogen bond does not seem to be a favourable interaction in the solid state, therefore it is only formed in (Ia)

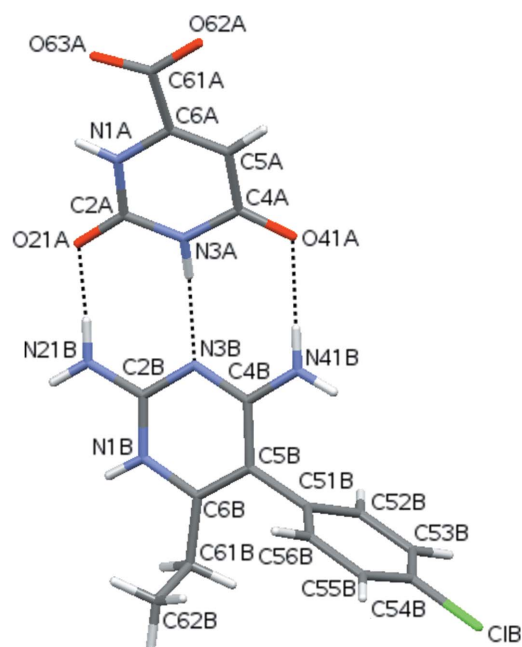


Figure 9

The complex of pyrimethamine and orotic acid (Tutughamiarso & Bolte, 2011), connected by three hydrogen bonds, which are shown as dashed lines.

and four other CSD entries [refcodes GAMFAC (Hemamalini *et al.*, 2005), MUFMAB (Sethuraman & Thomas Muthiah, 2002), ULAXIO (Sethuraman *et al.*, 2003) and VEVNIU (Devi, Muthiah, Bocelli & Cantoni, 2006)].

In summary, pyrimethamine, either neutral or protonated, always adopts approximately the same conformation, which represents the molecular geometry observed in previous studies of drug–enzyme complexes. The formation of homodimers exhibiting the $R_2^2(8)$ hydrogen-bonding motif is obviously predominant for pyrimethamine molecules in the solid state, but such homodimers are not observed in the cocrystal of pyrimethamine and orotic acid. Since both molecules exhibit complementary functional groups, the pyrimethamine molecule is hydrogen bonded to the orotic acid molecule rather than forming the supposedly preferred $R_2^2(8)$ homodimer. Altogether, our study confirms the robustness of the supramolecular synthon containing molecules with a donor–acceptor–donor site and an acceptor–donor–acceptor site.

Experimental

Single crystals of (I) were obtained during attempts to cocrystallize pyrimethamine (2.5 mg, 0.010 mmol) with 2,4-dihydroxypteridine (2.0 mg, 0.012 mmol) and 2,6-diaminopurine hydrate (1.3 mg, 0.009 mmol) from dimethyl sulfoxide (DMSO; 250 μ l) at room temperature. Solvent-evaporation experiments with mixtures of pyrimethamine (2.2 mg, 0.088 mmol) and 2-acetamidothiazole (1.7 mg, 0.012 mmol) from DMSO (150 μ l) at room temperature yielded (Ia). Cocrystallization attempts of pyrimethamine (3.5 mg, 0.014 mmol) and $N^2,9$ -diacetylguanine (2.5 mg, 0.011 mmol) from *N*-methylpyrrolidin-2-one (NMP; 350 μ l) at room temperature yielded (Ib), while crystals of (II) were obtained by crystallization attempts of pyrimethamine (2.8 mg, 0.011 mmol) with $N^2,9$ -diacetylguanine (3.1 mg, 0.013 mmol) from a solvent mixture of NMP (150 μ l) and DMSO (150 μ l) at 323 K. All chemical substances are commercially available and none of the solvents used in the experiments was water-free.

Compound (I)

Crystal data

$C_{12}H_{13}ClN_4$	$V = 1228.5 (2) \text{ \AA}^3$
$M_r = 248.71$	$Z = 4$
Monoclinic, $P2_1/c$	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 14.4471 (18) \text{ \AA}$	$\mu = 0.29 \text{ mm}^{-1}$
$b = 7.5774 (7) \text{ \AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$c = 11.7526 (15) \text{ \AA}$	$0.50 \times 0.40 \times 0.20 \text{ mm}$
$\beta = 107.279 (10)^\circ$	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	2149 independent reflections
15453 measured reflections	1616 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.221$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.131$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.333$	
$S = 1.11$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.58 \text{ e \AA}^{-3}$
2149 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.53 \text{ e \AA}^{-3}$
167 parameters	
2 restraints	

Table 1

Hydrogen-bond geometry (\AA , $^\circ$) for (I).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$N21-H211\cdots N1^i$	0.91 (11)	2.14 (11)	3.043 (10)	172 (8)
$N21-H212\cdots N3^{ii}$	0.86 (10)	2.50 (11)	3.339 (10)	166 (8)
$N41-H412\cdots N3^{iii}$	0.88 (2)	2.17 (3)	3.032 (8)	167 (8)

Symmetry codes: (i) $-x + 1, y + \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$; (ii) $-x + 1, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$; (iii) $-x + 1, -y + 2, -z + 1$.

Table 2

Hydrogen-bond geometry (\AA , $^\circ$) for (Ia).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$N21-H211\cdots Cl1^i$	0.85 (2)	2.72 (3)	3.5607 (18)	170 (2)
$N21-H212\cdots O1X^{ii}$	0.85 (3)	2.14 (3)	2.958 (2)	164 (2)
$N41-H411\cdots N3^{ii}$	0.84 (3)	2.26 (3)	3.102 (2)	174 (2)
$N41-H412\cdots O1X$	0.88 (3)	2.22 (3)	2.921 (2)	137 (2)

Symmetry codes: (i) $x - \frac{1}{2}, -y + \frac{3}{2}, z - \frac{1}{2}$; (ii) $-x + 1, -y + 2, -z + 1$.

Pseudopolymorph (Ia)

Crystal data

$C_{12}H_{13}ClN_4 \cdot C_2H_6OS$	$V = 1585.35 (17) \text{ \AA}^3$
$M_r = 326.84$	$Z = 4$
Monoclinic, $P2_1/n$	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 13.5596 (9) \text{ \AA}$	$\mu = 0.38 \text{ mm}^{-1}$
$b = 7.7212 (4) \text{ \AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$c = 16.2870 (11) \text{ \AA}$	$0.50 \times 0.40 \times 0.30 \text{ mm}$
$\beta = 111.609 (5)^\circ$	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	7296 measured reflections
Absorption correction: multi-scan (MULABS; Spek, 2009; Blessing, 1995)	2939 independent reflections
$T_{\text{min}} = 0.834, T_{\text{max}} = 0.895$	2615 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.047$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.041$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.110$	
$S = 1.00$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.30 \text{ e \AA}^{-3}$
2939 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.25 \text{ e \AA}^{-3}$
217 parameters	

Pseudopolymorph (Ib)

Crystal data

$C_{12}H_{13}ClN_4 \cdot C_5H_9NO$	$\gamma = 98.892 (12)^\circ$
$M_r = 347.85$	$V = 1820.9 (4) \text{ \AA}^3$
Triclinic, $P\bar{1}$	$Z = 4$
$a = 9.5221 (14) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation
$b = 10.8372 (15) \text{ \AA}$	$\mu = 0.22 \text{ mm}^{-1}$
$c = 18.650 (2) \text{ \AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$\alpha = 101.937 (11)^\circ$	$0.60 \times 0.60 \times 0.20 \text{ mm}$
$\beta = 99.555 (11)^\circ$	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	6800 independent reflections
16150 measured reflections	3240 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.107$

Table 3
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (Ib).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N21A—H212...N1B ⁱ	0.90 (2)	2.19 (2)	3.087 (5)	176 (4)
N21A—H211...O2X	0.88 (2)	2.06 (2)	2.931 (5)	168 (4)
N41A—H411...N3B	0.89 (5)	2.14 (5)	3.025 (5)	176 (4)
N41A—H412...O2Y	0.87 (5)	2.44 (5)	3.126 (5)	136 (4)
N21B—H214...N1A ⁱⁱ	0.87 (6)	2.21 (6)	3.082 (5)	176 (5)
N21B—H213...O2Y	0.91 (5)	2.21 (5)	3.117 (5)	172 (5)
N41B—H413...N3A	0.89 (2)	2.21 (2)	3.097 (5)	173 (4)
N41B—H414...O2X	0.88 (2)	2.10 (4)	2.808 (5)	137 (4)

Symmetry codes: (i) *x*, *y* + 1, *z*; (ii) *x*, *y* − 1, *z*.**Refinement**

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.079$
 $wR(F^2) = 0.226$
 $S = 0.93$
 6800 reflections
 486 parameters
 36 restraints

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
 $\Delta\rho_{\max} = 0.83 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
 $\Delta\rho_{\min} = -0.46 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Compound (II)**Crystal data**

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_2$
 $M_r = 442.95$
 Triclinic, $P\bar{1}$
 $a = 6.7742 (6) \text{ Å}$
 $b = 9.2265 (8) \text{ Å}$
 $c = 17.3345 (15) \text{ Å}$
 $\alpha = 95.363 (7)^\circ$
 $\beta = 92.435 (7)^\circ$

$\gamma = 93.783 (7)^\circ$
 $V = 1075.06 (16) \text{ Å}^3$
 $Z = 2$
 Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 0.21 \text{ mm}^{-1}$
 $T = 173 \text{ K}$
 $0.50 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}$

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer
 Absorption correction: multi-scan (*MULABS*; Spek, 2009; Blessing, 1995)
 $T_{\min} = 0.902$, $T_{\max} = 0.979$

15311 measured reflections
 3776 independent reflections
 2262 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.115$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.061$
 $wR(F^2) = 0.161$
 $S = 0.90$
 3776 reflections
 288 parameters
 2 restraints

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
 $\Delta\rho_{\max} = 0.97 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
 $\Delta\rho_{\min} = -0.34 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

The H atoms, except those bonded to disordered atoms, were initially located by difference Fourier synthesis. H atoms bonded to C atoms were refined using a riding model, with methyl C—H = 0.98 Å, secondary C—H = 0.99 Å, tertiary C—H = 1.00 Å and aromatic C—H = 0.95 Å, and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for methyl or $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ for secondary, tertiary and aromatic H atoms. The positions of all amine H atoms in the structures were refined, although a bond-length restraint of 0.88 (2) Å was applied to the N—H distances involving N41 in (I), N21A and N41B in (Ib), and N21 and N41 in (II). The displacement parameters of the amine H atoms in (Ia) were refined isotropically, while in the other structures, their isotropic displacement parameters were coupled to those of the parent N atoms, with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$.

The crystal of (I) is a nonmerohedral twin indicated by its systematically high *K* value for reflections with low intensity [$K =$

Table 4
Selected torsion angles (°) for (II).

N3—C2—N21—C5X	−161.7 (3)	C1X—N1X—C5X—N21	64.9 (5)
N3—C4—N41—C5Y	11.4 (5)	C1Y—N1Y—C5Y—N41	−51.6 (4)
C5—C6—C61—C62	125.6 (4)		

Table 5
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (II).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N21—H21...O2Y ⁱ	0.87 (2)	2.04 (2)	2.906 (4)	179 (4)
N41—H41...O2X ⁱⁱ	0.87 (2)	2.10 (2)	2.900 (4)	154 (3)

Symmetry codes: (i) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (ii) $x - 1, y + 1, z$.

$\text{mean}(F_o^2)/\text{mean}(F_c^2)]$. The twin law (1 0 0.73/0 $\bar{1}$ 0/0 0 $\bar{1}$) and the reflection data file for refinement was prepared using *PLATON* (Spek, 2009). *PLATON* produces a file containing 1588 non-overlaps from the main domain, plus those 719 reflections that it considers would be overlaps from both domains flagged as such so that the domain ratio can be refined. For refinement, the data were read in *via* HKLF5 (*SHELXL97*; Sheldrick, 2008) and an additional variable was introduced (using the BASF command in *SHELXL97*) describing the fractional contributions of the two twin components; the ratio refined to 0.38 (1):0.62 (1). The approximations inherent in the *PLATON* method of generating a HKLF5 file may be responsible for the relatively poor final agreement factors and reduced precision of the geometric parameters for this structure.

In (Ia), the S atom of the DMSO solvent molecule is disordered over two positions, with a site-occupation factor of 0.564 (2) for the major occupied orientation.

In (Ib), the terminal C atom of the ethyl group in pyrimethamine molecule *B* is disordered over two sites. Furthermore, NMP molecule *Y* is disordered over a pseudo-mirror plane along the O2Y and C5Y atoms. The site-occupation factors for the major occupied orientations are 0.61 (1) for the methyl group and 0.72 (1) for the solvent molecule. The minor-occupied orientations of the disordered atoms were refined isotropically. Bond-length and bond-angle restraints were applied for the ethyl group of molecule *B*, the NMP molecule *X* and the major occupied orientation of the NMP molecule *Y*, while similarity restraints were applied for the 1,2- and 1,3-distances of the minor occupied orientation of molecule *Y*.

The presence of relatively high residual electron-density peaks in (Ib) and (II) indicates possible disorder of NMP molecule *X* [in (Ib)] and the 'X' ring [in (II)]. However, the heights of these peaks are less than $1 \text{ e } \text{Å}^{-3}$ and attempts to model a second component failed. The NMP molecule *X* [in (Ib)] and the 'X' ring [in (II)] seem to be planar (r.m.s. deviations = 0.034 and 0.018 Å for all non-H atoms, respectively), but the apparent planarity is probably merely a consequence of the untreated disorder.

For all compounds, data collection: *X-AREA* (Stoe & Cie, 2001); cell refinement: *X-AREA*; data reduction: *X-AREA*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *Mercury* (Version 2.2; Macrae *et al.*, 2008) and *XP* (Sheldrick, 2008); software used to prepare material for publication: *pubCIF* (Westrip, 2010).

The authors thank Professor Dr Ernst Egert for helpful discussions.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: SK3416). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.
- Balasubramani, K. & Muthiah, P. T. (2008). *Anal. Sci. X-Ray Struct. Anal. Online*, **24**, x251–x252.
- Balasubramani, K., Muthiah, P. T., Bocelli, G. & Cantoni, A. (2007). *Acta Cryst.* **E63**, o4452.
- Balasubramani, K., Muthiah, P. T. & Lynch, D. E. (2007). *Chem. Cent. J.* **1**, 28.
- Balasubramani, K., Muthiah, P. T., Rychlewska, U. & Plutecka, A. (2005). *Acta Cryst.* **C61**, o586–o588.
- Bernstein, J., Davis, R. E., Shimon, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1555–1573.
- Blessing, R. H. (1995). *Acta Cryst.* **A51**, 33–38.
- Desiraju, G. R. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 2311–2327.
- Devi, P., Muthiah, P. T., Bocelli, G. & Cantoni, A. (2006). *J. Chem. Crystallogr.* **36**, 857–861.
- Devi, P., Muthiah, P. T., Rychlewska, U. & Plutecka, A. (2006). *Acta Cryst.* **E62**, o3704–o3706.
- Hemamalini, M., Muthiah, P. T., Sridhar, B. & Rajaram, R. K. (2005). *Acta Cryst.* **E61**, o1480–o1482.
- Kongsaeree, P., Khongsuk, P., Leartsakulpanich, U., Chitnumsub, P., Tarnchompoo, B., Walkinshaw, M. D. & Yuthavong, Y. (2005). *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **102**, 13046–13051.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
- Nirmalram, J. S. & Thomas Muthiah, P. (2010). *Acta Cryst.* **E66**, o2121–o2122.
- Sansom, C. E., Schwalbe, C. H., Lambert, P. A., Griffin, R. J. & Stevens, M. F. G. (1989). *Biochim. Biophys. Acta*, **995**, 21–27.
- Sardarian, A., Douglas, K. T., Read, M., Sims, P. F. G., Hydr, J. E., Chitnumsub, P., Sirawaraporn, R. & Sirawaraporn, W. (2003). *Org. Biomol. Chem.* **1**, 960–964.
- Schwalbe, C. H. & Cody, V. (2006). *Crystallogr. Rev.* **12**, 267–300.
- Sethuraman, V., Stanley, N., Muthiah, P. T., Sheldrick, W. S., Winter, M., Luger, P. & Weber, M. (2003). *Cryst. Growth Des.* **3**, 823–828.
- Sethuraman, V. & Thomas Muthiah, P. (2002). *Acta Cryst.* **E58**, o817–o818.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Stanley, N., Muthiah, P. T., Geib, S. J., Luger, P., Weber, M. & Messerschmidt, M. (2005). *Tetrahedron*, **61**, 7201–7210.
- Stanley, N., Sethuraman, V., Muthiah, P. T., Luger, P. & Weber, M. (2002). *Cryst. Growth Des.* **2**, 631–635.
- Stoe & Cie (2001). *X-AREA*. Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.
- Subashini, A., Muthiah, P. T., Bocelli, G. & Cantoni, A. (2007). *Acta Cryst.* **E63**, o3775.
- Tanaka, R., Arai, T. & Hirayama, N. (2004). *Anal. Sci. X-Ray Struct. Anal. Online*, **20**, x175–x176.
- Thanigaimani, K. & Muthiah, P. T. (2010). *Acta Cryst.* **C66**, o104–o108.
- Thanigaimani, K., Subashini, A., Muthiah, P. T., Lynch, D. E. & Butcher, R. J. (2009). *Acta Cryst.* **C65**, o42–o45.
- Tutughamiarso, M. & Bolte, M. (2011). Private communication (refcode 838533). CCDC, Union Road, Cambridge, England.
- Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

A2 Kristallographische Daten von Co-Kristall 1·5

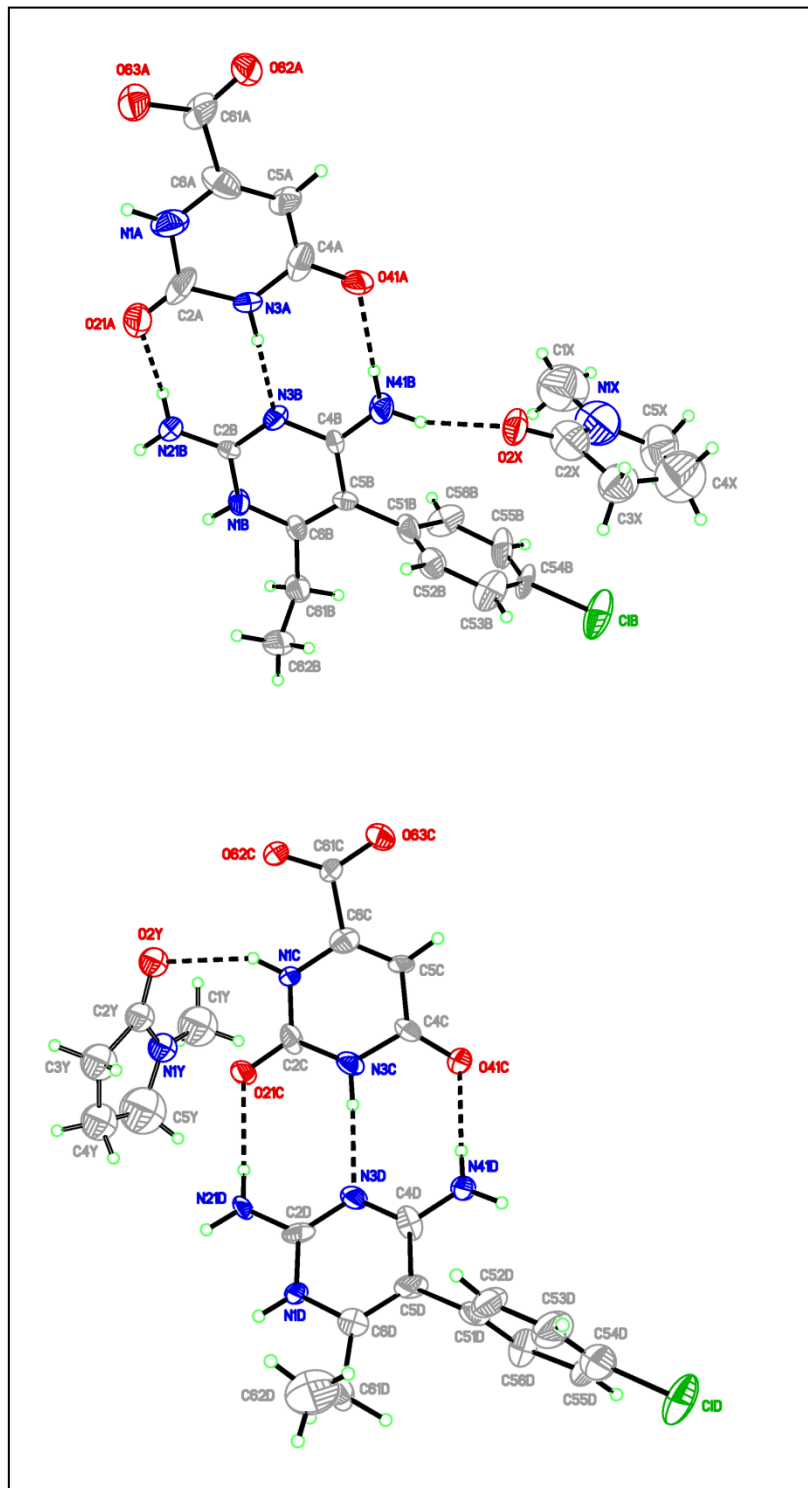


Abb. 102: Kugel-Stab-Modell mit anisotropen Auslenkungsparametern des Co-Kristalls 1·5.

Molekularformel	4(C ₁₂ H ₁₄ ClN ₄)·3(C ₅ H ₉ NO)·4(C ₅ H ₃ N ₂ O ₄)
Molmasse [g/mol]	1916.66
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	<i>C2/c</i>
Zellparameter	
<i>a</i> [Å]	29.336 (6)
<i>b</i> [Å]	21.411 (3)
<i>c</i> [Å]	15.606 (3)
β [°]	107.53 (2)
Zellvolumen [Å³]	9347 (3)
Z	4
μ [mm⁻¹]	0.21
Kristalldimension [mm]	0.40 × 0.40 × 0.10
Temperatur [°C]	100
Diffraktometer	STOE <i>IPDS II</i>
Röntgenstrahlung	Mo-K α -Strahlung
Gemessene Reflexe	35561
Unabhängige Reflexe	8247
<i>R</i>_{int}	0.480
<i>R</i>₁ [<i>F</i>² > 2σ(<i>F</i>²)]	0.158
<i>w R</i>₂(<i>F</i>²)	0.386
Verfeinerte Parameter	596
$\Delta\rho$ [e Å⁻³] max, min	0.65, -0.42

<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H [Å]	H··· <i>A</i> [Å]	<i>D</i> ··· <i>A</i> [Å]	<i>D</i> —H··· <i>A</i> [°]
N3A—H3A···N3B	0.88	2.03	2.904 (16)	171.8
N1B—H1B···O62C ⁱ	0.88	1.81	2.684 (13)	174.7
N21B—H21A···O63C ⁱ	0.88	1.90	2.778 (15)	174.3
N21B—H21B···O21A	0.88	2.08	2.940 (15)	166.5
N41B—H41A···O41A	0.88	2.08	2.959 (14)	176.6
N41B—H41B···O2X	0.88	2.13	2.905 (13)	146.1
N1C—H1C···O2Y	0.88	2.23	3.036 (19)	151.3
N1C—H1C···O2Y ⁱ	0.88	2.39	3.07 (2)	134.1
N3C—H3C···N3D	0.88	2.03	2.903 (15)	171.4
N1D—H1D···O63A ⁱⁱⁱ	0.88	1.82	2.699 (14)	174.4

N21D—H21C...O62A ⁱⁱⁱ	0.88	1.99	2.859 (14)	168.6
N21D—H21D...O21C	0.88	2.04	2.863 (13)	155.9
N41D—H41C...O41C	0.88	2.04	2.911 (14)	172.5
N41D—H41D...O2X	0.88	2.19	2.918 (12)	139.2

Tab. 7: Wasserstoffbrückenbindungen des Co-Kristalls 1·5.

Die Einkristallstrukturanalyse erfolgte mit Hilfe der folgenden Programme: *X-AREA* (138), *SHELXS97* (139), *SHELXL97* (139), Mercury (140) and *XP* (139).

A3 Publikation zu Abschnitt 3.3

„Five pseudopolymorphs and a cocrystal of nitrofurantoin“

M. Tutughamiarso, M. Bolte, G. Wagner & E. Egert, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o18-o25.

Five pseudopolymorphs and a cocrystal of nitrofurantoin

Maya Tutughiamiarso,^a Michael Bolte,^b Guido Wagner^a
and Ernst Egert^{a*}

^aInstitut für Organische Chemie und Chemische Biologie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany, and ^bInstitut für Anorganische und Analytische Chemie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany
Correspondence e-mail: egert@chemie.uni-frankfurt.de

Received 4 October 2010

Accepted 11 November 2010

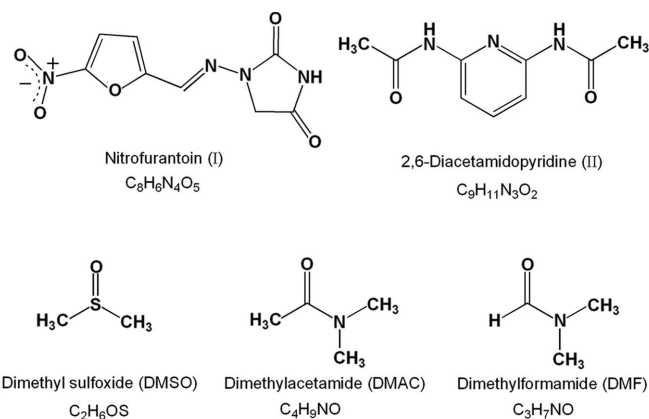
Online 8 December 2010

The antibiotic nitrofurantoin {systematic name: (*E*)-1-[(5-nitro-2-furyl)methylideneamino]imidazolidine-2,4-dione} is not only used for the treatment of urinary tract infections, but also illegally applied as an animal food additive. Since derivatives of 2,6-diaminopyridine might serve as artificial receptors for its recognition, we crystallized one potential drug–receptor complex, nitrofurantoin–2,6-diacetamidopyridine (I/1), $C_8H_6N_4O_5 \cdot C_9H_{11}N_3O_2$, (I-II). It is characterized by one N–H···N and two N–H···O hydrogen bonds and confirms a previous NMR study. During the crystallization screening, several new pseudopolymorphs of both components were obtained, namely a nitrofurantoin dimethyl sulfoxide monosolvate, $C_8H_6N_4O_5 \cdot C_2H_6OS$, (Ia), a nitrofurantoin dimethyl sulfoxide hemisolvate, $C_8H_6N_4O_5 \cdot 0.5C_2H_6OS$, (Ib), two nitrofurantoin dimethylacetamide monosolvates, $C_8H_6N_4O_5 \cdot C_4H_9NO$, (Ic) and (Id), and a nitrofurantoin dimethylacetamide disolvate, $C_8H_6N_4O_5 \cdot 2C_4H_9NO$, (Ie), as well as a 2,6-diacetamidopyridine dimethylformamide monosolvate, $C_9H_{11}N_3O_2 \cdot C_3H_7NO$, (IIa). Of these, (Ia), (Ic) and (Id) were formed during cocrystallization attempts with 1-(4-fluorophenyl)biguanide hydrochloride. Obviously nitrofurantoin prefers the higher-energy conformation in the crystal structures, which all exhibit N–H···O and C–H···O hydrogen-bond interactions. The latter are especially important for the crystal packing. 2,6-Diacetamidopyridine shows some conformational flexibility depending on the hydrogen-bond pattern.

Comment

Nitrofurantoin is an antibacterial drug used for the treatment of urinary tract infections. It is reduced by bacterial flavo-proteins to reactive intermediates, which inhibit the processes of protein synthesis, and aerobic energy metabolism as well as DNA, RNA and cell-wall synthesis (Cadwallader & Jun, 1976). The resistance of *E. coli* to other antibiotics has led to

an increased interest in this drug in spite of its severe side effects (Cunha, 2006). In many countries, it is illegally applied as an animal food additive, which can further be passed to humans through the food chain and cause a range of diseases. Since the present quantification of nitrofurantoin is time-consuming and costly, diaminopyridine derivatives are developed as artificial receptors for its recognition. The drug–receptor complex is characterized by one N–H···N and two N–H···O hydrogen bonds and has been examined by NMR spectroscopy (Athikomrattanakul *et al.*, 2009).



- (Ia) Nitrofurantoin · DMSO (IIa) 2,6-Diacetamidopyridine · DMF
 (Ib) Nitrofurantoin · 0.5 DMSO (I-II) Nitrofurantoin · 2,6-Diacetamidopyridine
 (Ic) Nitrofurantoin · DMAC
 (Id) Nitrofurantoin · DMAC
 (Ie) Nitrofurantoin · 2 DMAC

A study of the Cambridge Structural Database (CSD, Version 5.31 of November 2009, plus three updates; Allen, 2002) revealed that similar hydrogen-bond patterns are observed in cocrystals of 2,6-diaminopyridine derivatives and six-membered ring compounds with complementary functional groups [CSD refcodes: DOPCUG (Feibush *et al.*, 1986), FODTIB (Hamilton & Van Engen, 1987), MAWPUW (Li *et al.*, 2005), VABVID and VABVOJ (Muehldorf *et al.*, 1988), and XESSAQ (Spange *et al.*, 2006)]. Since no such cocrystal with five-membered ring compounds has been reported, we cocrystallized nitrofurantoin and 2,6-diacetamidopyridine. In addition to the desired cocrystal, denoted (I-II), five pseudo-

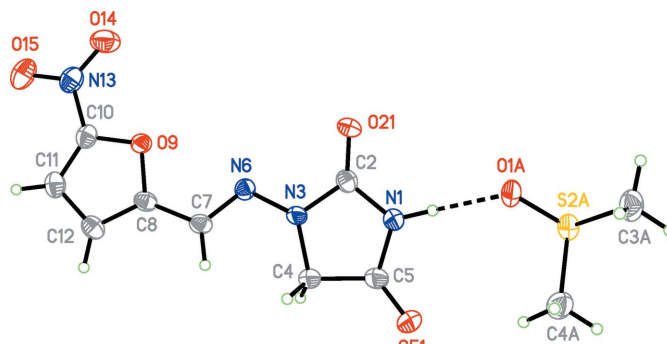


Figure 1
A perspective view of (Ia), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. The dashed line indicates the N–H···O hydrogen bond.

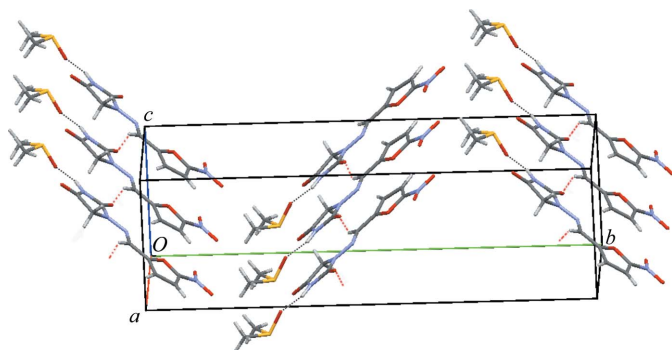


Figure 2

A packing diagram for (Ia). N—H...O and C—H...O hydrogen bonds are shown as dashed lines.

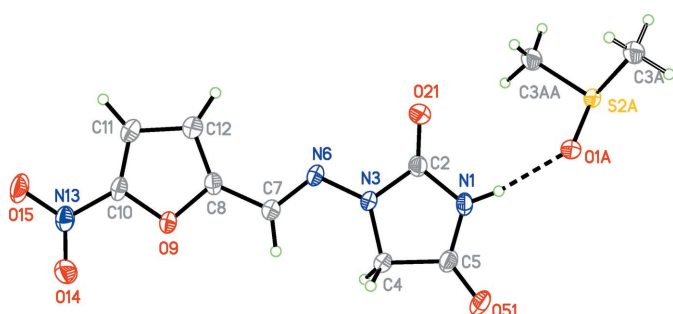


Figure 3

A perspective view of (Ib), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. The dashed line indicates the N—H...O hydrogen bond. The dimethyl sulfoxide solvent molecule lies on a twofold axis and only one of the two disordered positions is shown.

polymorphs of nitrofurantoin crystallized during the various cocrystallization experiments, namely a dimethyl sulfoxide monosolvate, (Ia), a dimethyl sulfoxide hemisolvate, (Ib), two dimethylacetamide monosolvates, (Ic) and (Id), and a dimethylacetamide disolvate, (Ie). Furthermore, a 2,6-diacetamidopyridine dimethylformamide monosolvate, (IIa), was obtained. The pseudopolymorphs (Ia), (Ic) and (Id) were formed during cocrystallization attempts with 1-(4-fluorophenyl)biguanide hydrochloride whose nonplanar geometry possibly prevented the formation of a complex (Tutughamiarso & Bolte, 2010).

Compounds (Ia) and (Ib) formed during cocrystallization attempts from dimethyl sulfoxide (DMSO). (Ia) crystallized in the monoclinic space group $P2_1/c$ with one nitrofurantoin and one DMSO molecule in the asymmetric unit. Both molecules are linked by an N—H...O hydrogen bond (Fig. 1). C—H...O interactions between nitrofurantoin molecules lead to ribbons running along the *a* axis, which are further stabilized by van der Waals interactions to give a herringbone pattern (Fig. 2). Compound (Ib) crystallized in the monoclinic space group $C2/c$ as a hemisolvate. The DMSO molecule lies on a twofold axis with the S atom disordered over two positions (Fig. 3). The packing of (Ib) shows zigzag chains of C—H...O hydrogen-bonded nitrofurantoin molecules running along the *a* axis (Fig. 4).

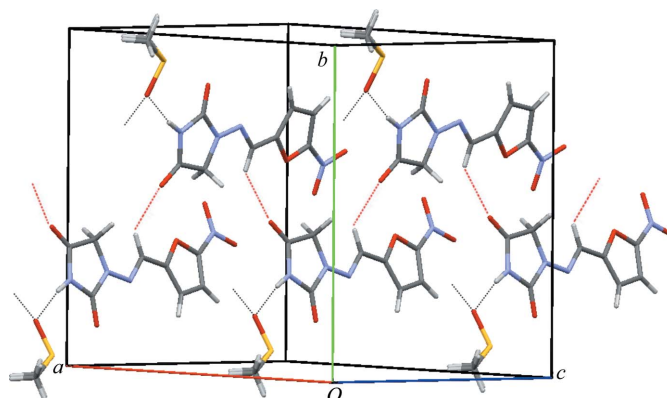


Figure 4

A packing diagram for (Ib). N—H...O and C—H...O hydrogen bonds are shown as dashed lines. Only one site of the disordered dimethyl sulfoxide solvent molecule is shown.

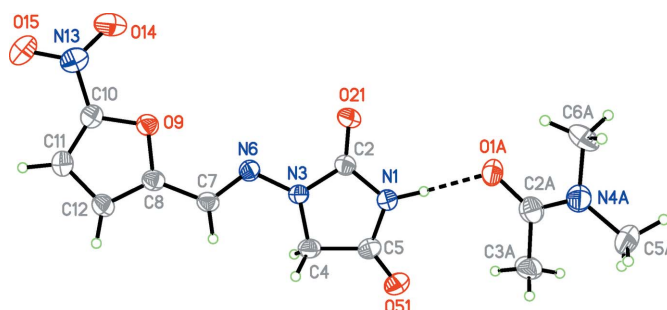


Figure 5

A perspective view of (Ic), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. The dashed line indicates the N—H...O hydrogen bond. The dimethylacetamide solvent molecule is disordered and only the major occupied position is shown.

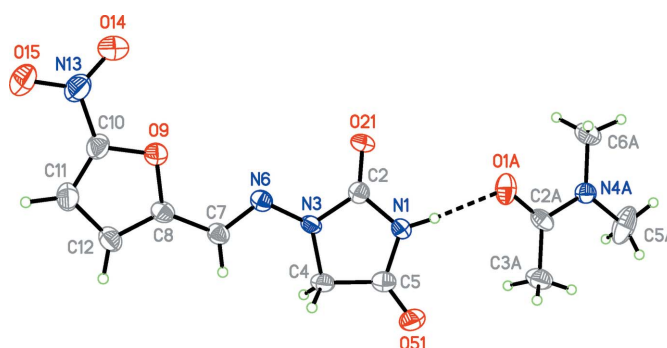
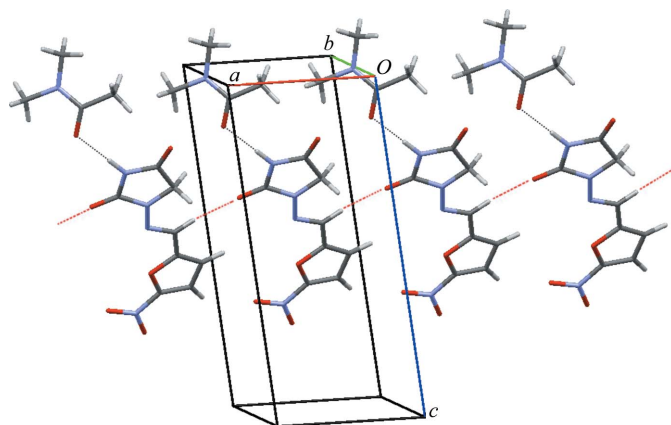


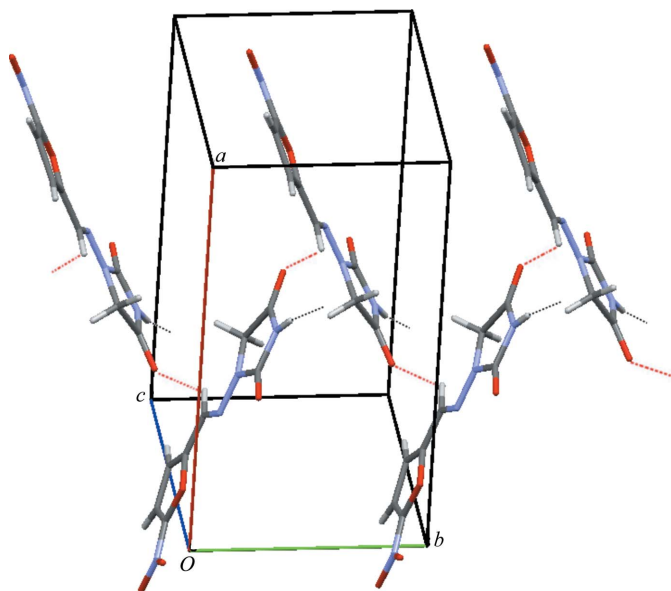
Figure 6

A perspective view of (Id), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. The dashed line indicates the N—H...O hydrogen bond. The dimethylacetamide solvent molecule is disordered and only the major occupied position is shown.

Crystallization attempts from dimethylacetamide (DMAC) yielded another three nitrofurantoin solvates, *viz.* (Ic), (Id) and (Ie). (Ic) and (Id) crystallized with one nitrofurantoin and one DMAC molecule in the asymmetric unit (Figs. 5 and 6). In both structures, the DMAC molecule is disordered over two sites with all non-H atoms of these two sites in a common

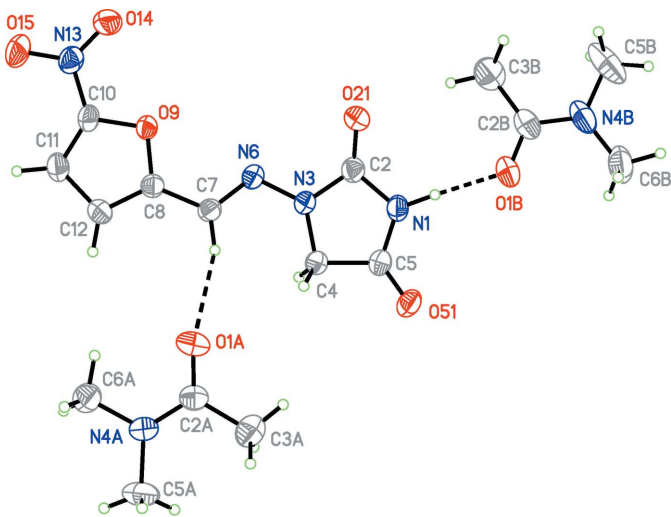

Figure 7

A partial packing diagram for (Ic). N—H...O and C—H...O hydrogen bonds are shown as dashed lines. The minor occupied site of the dimethylacetamide solvent molecules has been omitted.

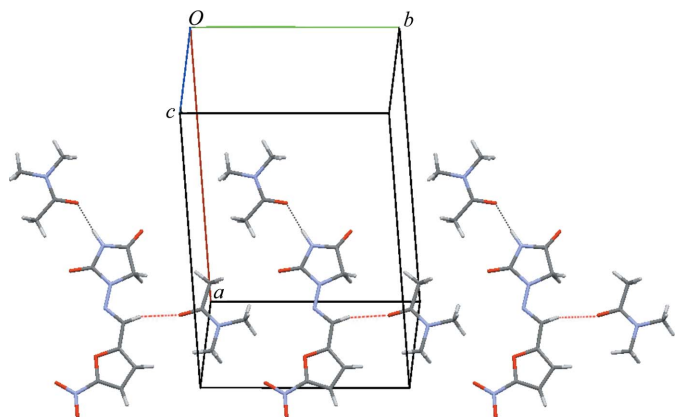

Figure 8

A partial packing diagram for (Id). N—H...O and C—H...O hydrogen bonds are shown as dashed lines. The minor occupied site of the dimethylacetamide solvent molecules has been omitted.

plane (r.m.s. deviation = 0.024 Å for both structures). (Ic) crystallized in the triclinic space group $P\bar{1}$ and (Id) in the monoclinic space group $P2_1/c$. A similar hydrogen-bond pattern is observed; the nitrofurantoin molecules are linked to each other by C—H...O and to the solvent molecules by N—H...O interactions. However, the packing motifs of the two polymorphs are quite different. Nitrofurantoin and the solvent molecules form ribbons parallel to the $(0\bar{2}3)$ plane in (Ic) and zigzag chains running along the b axis in (Id) (Figs. 7 and 8). In (Ie), which crystallized in the monoclinic space group $P2_1/c$, there are two independent solvent molecules (Fig. 9). Again, each DMAC molecule is disordered over two sites with a planar arrangement of all non-H atoms (r.m.s. deviations = 0.024 and 0.038 Å). The nitrofurantoin molecules are linked to


Figure 9

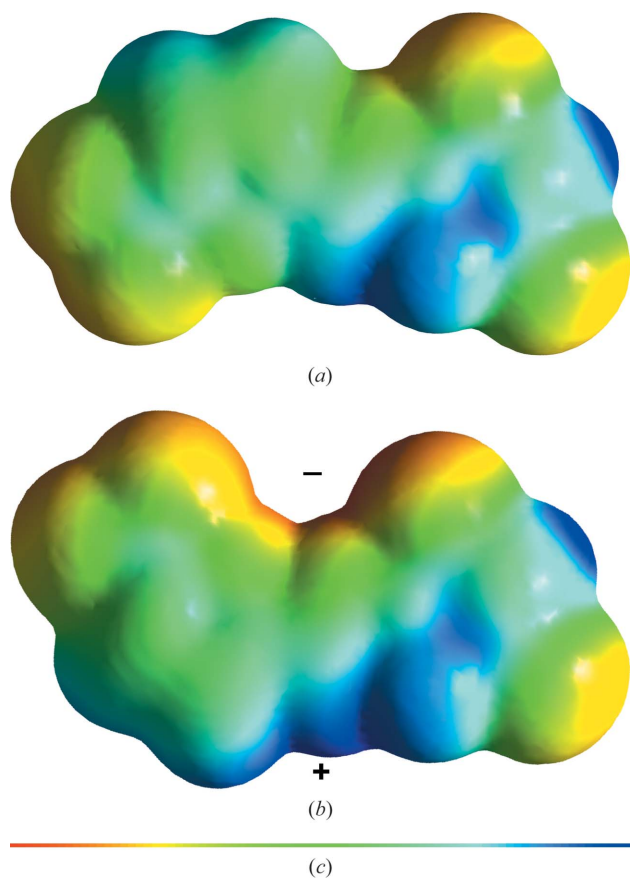
A perspective view of (Ie), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. The dashed lines indicate hydrogen bonds. The dimethylacetamide solvent molecules are disordered and only the major occupied sites are shown.


Figure 10

A partial packing diagram for (Ie). N—H...O and C—H...O hydrogen bonds are shown as dashed lines. The minor occupied sites of the dimethylacetamide solvent molecules have been omitted.

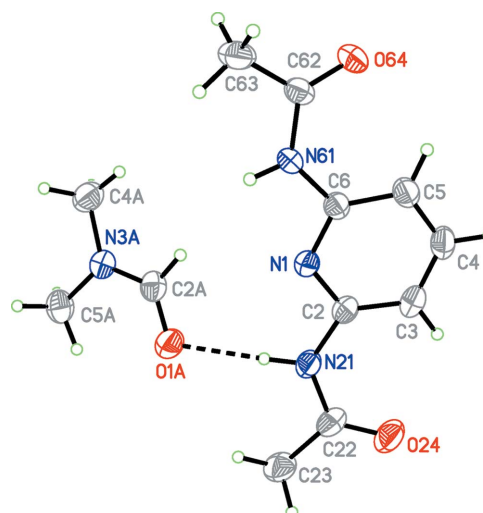
one of these by an N—H...O and to the other one by a C—H...O hydrogen bond to give discrete trimeric units. The packing shows layers parallel to the $(50\bar{2})$ plane (Fig. 10).

In the five pseudopolymorphs, (Ia)–(Ie), the configuration of nitrofurantoin with respect to the C7=N6 double bond is *E*, with the C7—H group pointing towards the methylene group of the imidazolidinedione ring. The dihedral angle between the planes through the two rings varies from 5.9 (1) to 12.4 (1)°. Since the nitro group is rotated by less than 10° with respect to the furan ring, the molecules are almost planar (Table 10). Because of the rotatable C7—C8 bond, nitrofurantoin can adopt two forms, *viz.* an antiperiplanar conformation between N6 and the furan O9 atom [as in (Ib)], and a synperiplanar conformation (observed in the other four

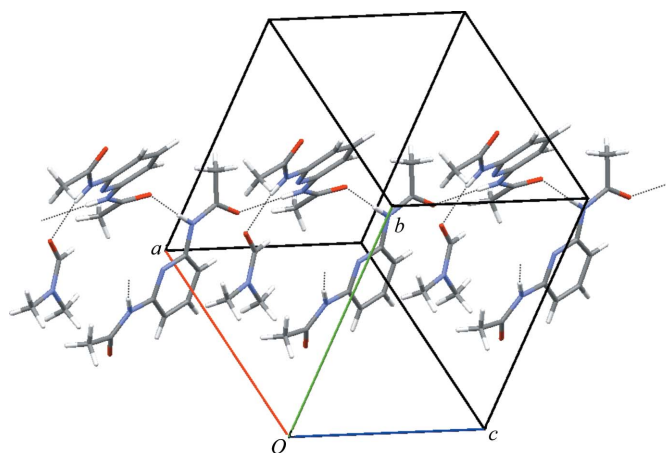
**Figure 11**

(a) The molecular charge distribution of the antiperiplanar conformer of nitrofurantoin. The electrostatic potential was calculated on an isosurface at 0.0004 e b^{-3} ; the colour scale ranges from -0.07 to $+0.07 \text{ h}$ (e: elementary charge; b: bohr, the atomic unit of length; h: hartree, the atomic unit of energy). (b) The molecular charge distribution of the synperiplanar conformer of nitrofurantoin. (c) The colour scale for the molecular charge distribution. (In the electronic version of the paper, regions of high relative negative charge are red and those of high relative positive charge are blue.)

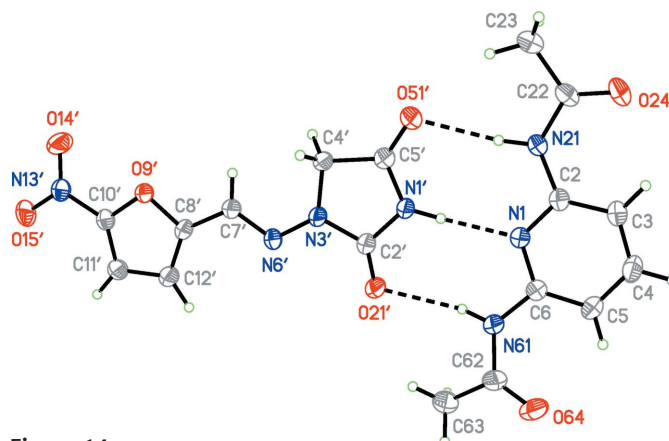
pseudopolymorphs). According to an *ab initio* energy calculation with geometry optimization [GAUSSIAN; basis set: RHF/6-31+G(d); Frisch *et al.*, 2004], the synperiplanar conformation is less stable by 11.8 kJ mol^{-1} than the antiperiplanar one. Since high-energy conformers are rarely observed in crystal structures (Weng *et al.*, 2008), we examined all five structures involving nitrofurantoin recorded in the CSD [refcodes: HAXBUD, HAXBUD01 (Pienaar *et al.*, 1993a), LABJON (Bertolasi *et al.*, 1993), and LABJON01 and LABJON02 (Pienaar *et al.*, 1993b)], which confirmed that apparently the higher-energy conformer is preferred in the solid state. A detailed analysis with our force-field program MOMO (Wagner *et al.*, 2009), which also clearly favoured the antiperiplanar conformation, revealed that the energy difference is caused by electrostatic interactions. A closer examination of the molecular charge distribution calculated by GAUSSIAN shows that the positive and negative charges are equally distributed in the antiperiplanar conformation, while in the synperiplanar one the molecule has positive and nega-

**Figure 12**

A perspective view of (IIa), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. The dashed line indicates the N–H...O hydrogen bond. The rotational disorder of the methyl groups is not shown.

**Figure 13**

A partial packing diagram for (IIa). Hydrogen bonds are shown as dashed lines.

**Figure 14**

A perspective view of (I-II), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. The dashed lines indicate hydrogen bonds.

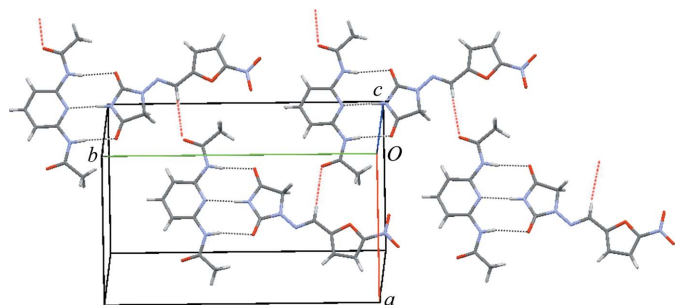


Figure 15

A partial packing diagram for (I-II). N—H...O, N—H...N and C—H...O hydrogen bonds are shown as dashed lines.

tive sides (Fig. 11). This may promote a more compact crystal packing, which would explain why the less stable conformer is favoured in the solid phase.

During the preparation of the nitrofurantoin receptor, 2,6-diacetamidopyridine crystallized as a dimethylformamide (DMF) monosolvate, (IIa), in the monoclinic space group $P2_1/c$. Both methyl groups of the 2,6-diacetamidopyridine molecule show rotational disorder and are antiperiplanar to the pyridine ring atoms. Thus, the two N—H bonds are directed to the same side as the pyridine N atom (Fig. 12). The 2,6-diacetamidopyridine and DMF molecules are connected by an N—H...O hydrogen bond from one amide group. These entities form zigzag chains along the c axis stabilized by further N—H...O bonds between the other amide groups (Fig. 13). Similar conformations are observed in the crystal structures of solvent-free 2,6-diacetamidopyridine [refcodes: DOPDAN (Feibush *et al.*, 1986) and DOPDAN01 (Mahapatra *et al.*, 2009)].

The desired complex, (I-II), crystallized in the monoclinic space group $P2_1/n$, with nitrofurantoin and 2,6-diacetamidopyridine connected by one N—H...N and two N—H...O hydrogen bonds (Fig. 14). As in (Ib), the nitrofurantoin molecule adopts the antiperiplanar conformation as well as the usual *E* configuration of the C=N double bond. The nitro group and the furan ring are coplanar and the planes through the furan and imidazolidinedione moieties form a dihedral angle of $9.0(1)^\circ$. Similar to (IIa), the carbonyl O atoms of the 2,6-diacetamidopyridine molecule point away from the pyridine N atom. One of the amide groups is coplanar with the pyridine ring, while the other one encloses a dihedral angle of $16.7(1)^\circ$ with it. The crystal packing shows layers parallel to the (103) plane, which are stabilized by C—H...O interactions between both components (Fig. 15).

Nitrofurantoin forms an N—H...O and a C—H...O hydrogen bond in all (pseudo)polymorphs. Interestingly, the N—H...O bond connects two nitrofurantoin molecules only in the solvent-free forms (LABJON, LABJON01 and LABJON02); in the solvates [(Ia)–(Ie), HAXBUD and HAXBUD01], the interaction is with the solvent molecule. The C—H...O interaction (always with participation of the C—H bond of the hydrazone moiety N=N=C—H) usually connects two nitrofurantoin molecules and thus plays a

significant role in the crystal packing. This also occurs in the structure of complex (I-II). Even though its molecular structure in solvent-free forms and the dimethylformamide solvate, (IIa), is very similar, 2,6-diacetamidopyridine shows some conformational flexibility. The dihedral angle between the planes through the amide groups and the pyridine ring varies from $2.8(2)$ to $33.4(2)^\circ$ depending on the hydrogen-bonding interactions. In the cocrystal, (I-II), the hydrogen-bonded complexes are further linked by C—H...O interactions involving one of the amide groups. As a result of that, the 2,6-diacetamidopyridine molecule is not planar. Altogether, since no crystal structure of a complex between nitrofurantoin and a 2,6-diaminopyridine derivative has yet been published, cocrystal (I-II) confirms the NMR study (Athikomrattanukul *et al.*, 2009) of this drug–receptor complex.

Experimental

Single crystals of (Ia), (Ic) and (Id) were obtained during attempts to cocrystallize commercially available nitrofurantoin (541 K) with 1-(4-fluorophenyl)biguanide hydrochloride (523–527 K) in DMSO or DMAC (Table 8). Solvent evaporation experiments with mixtures of nitrofurantoin and 2,6-diacetamidopyridine (454 K) yielded (Ib), (Ie) and cocrystal (I-II) (Table 9).

For the preparation of compound (II), 2,6-diaminopyridine (5 g, 0.046 mol) was added to a solution of acetic acid anhydride (10.4 ml, 0.055 mol) in 1,4-dioxane (100 ml) under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was heated at reflux for 24 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed using a rotary evaporator. Unreacted 2,6-diaminopyridine and acetic acid anhydride were rinsed away with water. 11.5 mg (0.060 mmol) of 2,6-diacetamidopyridine dissolved in dimethylformamide (200 μ l) at 323 K yielded (IIa).

Pseudopolymorph (Ia)

Crystal data

$C_8H_6N_4O_5 \cdot C_2H_6OS$	$V = 1381.73(16) \text{ \AA}^3$
$M_r = 316.30$	$Z = 4$
Monoclinic, $P2_1/c$	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 6.6257(4) \text{ \AA}$	$\mu = 0.27 \text{ mm}^{-1}$
$b = 26.488(2) \text{ \AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$c = 8.0032(5) \text{ \AA}$	$0.40 \times 0.20 \times 0.20 \text{ mm}$
$\beta = 100.347(5)^\circ$	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	15878 measured reflections
Absorption correction: multi-scan (MULABS; Spek, 2009; Blessing, 1995)	2437 independent reflections
$T_{\min} = 0.900$, $T_{\max} = 0.948$	1588 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.176$

Table 1

Hydrogen-bond geometry (\AA , $^\circ$) for (Ia).

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
$N1-H1 \cdots O1A$	0.89(4)	1.86(4)	2.733(4)	167(3)
$C7-H7 \cdots O21^i$	0.95	2.24	3.065(4)	145

Symmetry code: (i) $x - 1, y, z$.

Table 2

Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (Ib).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N1—H1...O1A	0.85 (3)	1.94 (3)	2.7841 (16)	171 (2)
C7—H7...O51 ⁱ	0.95	2.49	3.235 (2)	136

Symmetry code: (i) $x, -y + 1, z + \frac{1}{2}$.**Refinement**

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.050$

$wR(F^2) = 0.110$

$S = 0.89$

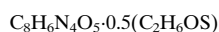
2437 reflections

196 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$\Delta\rho_{\max} = 0.28 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.53 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Pseudopolymorph (Ib)**Crystal data**

$M_r = 277.23$

Monoclinic, $C2/c$

$a = 16.1710 (11) \text{ Å}$

$b = 13.7985 (8) \text{ Å}$

$c = 10.3465 (8) \text{ Å}$

$\beta = 102.358 (6)^\circ$

$V = 2255.2 (3) \text{ Å}^3$

$Z = 8$

Mo $K\alpha$ radiation

$\mu = 0.22 \text{ mm}^{-1}$

$T = 173 \text{ K}$

$0.50 \times 0.40 \times 0.20 \text{ mm}$

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer

Absorption correction: multi-scan (MULABS; Spek, 2009; Blessing, 1995)

$T_{\min} = 0.896, T_{\max} = 0.957$

13781 measured reflections

2116 independent reflections

1806 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.098$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$

$wR(F^2) = 0.100$

$S = 1.09$

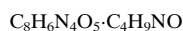
2116 reflections

181 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$\Delta\rho_{\max} = 0.28 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.32 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Pseudopolymorph (Ic)**Crystal data**

$M_r = 325.29$

Triclinic, $P\bar{1}$

$a = 6.6544 (5) \text{ Å}$

$b = 7.9842 (6) \text{ Å}$

$c = 14.3515 (11) \text{ Å}$

$\alpha = 100.021 (6)^\circ$

$\beta = 93.566 (6)^\circ$

$\gamma = 99.274 (6)^\circ$

$V = 737.85 (10) \text{ Å}^3$

$Z = 2$

Mo $K\alpha$ radiation

$\mu = 0.12 \text{ mm}^{-1}$

$T = 173 \text{ K}$

$0.30 \times 0.30 \times 0.20 \text{ mm}$

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer

24053 measured reflections

2770 independent reflections

2111 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.062$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.038$

$wR(F^2) = 0.100$

$S = 0.97$

2770 reflections

232 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$\Delta\rho_{\max} = 0.28 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.16 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Table 3

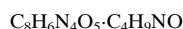
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (Ic).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N1—H1...O1A	0.94 (3)	1.82 (3)	2.7533 (19)	169 (2)
C7—H7...O21 ⁱ	0.95	2.34	3.123 (2)	139

Symmetry code: (i) $x + 1, y, z$.**Table 4**

Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (Id).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N1—H1...O1A	0.86 (3)	1.88 (3)	2.736 (3)	172 (3)
C7—H7...O51 ⁱ	0.95	2.45	3.137 (3)	129

Symmetry code: (i) $-x + 1, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$.**Pseudopolymorph (Id)****Crystal data**

$M_r = 325.29$

Monoclinic, $P2_1/c$

$a = 16.2038 (16) \text{ Å}$

$b = 7.4215 (5) \text{ Å}$

$c = 13.1195 (12) \text{ Å}$

$\beta = 111.681 (7)^\circ$

$V = 1466.1 (2) \text{ Å}^3$

$Z = 4$

Mo $K\alpha$ radiation

$\mu = 0.12 \text{ mm}^{-1}$

$T = 173 \text{ K}$

$0.30 \times 0.20 \times 0.20 \text{ mm}$

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer

17332 measured reflections

2743 independent reflections

1584 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.147$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.050$

$wR(F^2) = 0.106$

$S = 0.85$

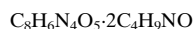
2743 reflections

231 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$\Delta\rho_{\max} = 0.20 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.26 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Pseudopolymorph (Ie)**Crystal data**

$M_r = 412.41$

Monoclinic, $P2_1/c$

$a = 20.874 (2) \text{ Å}$

$b = 11.5433 (9) \text{ Å}$

$c = 8.7162 (9) \text{ Å}$

$\beta = 100.708 (9)^\circ$

$V = 2063.6 (3) \text{ Å}^3$

$Z = 4$

Mo $K\alpha$ radiation

$\mu = 0.11 \text{ mm}^{-1}$

$T = 173 \text{ K}$

$0.60 \times 0.60 \times 0.20 \text{ mm}$

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer

9751 measured reflections

3844 independent reflections

2943 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.078$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.047$

$wR(F^2) = 0.126$

$S = 0.97$

3844 reflections

285 parameters

22 restraints

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$\Delta\rho_{\max} = 0.26 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.24 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Table 5
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (Ie).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N1—H1...O1B	0.95 (3)	1.81 (3)	2.7463 (19)	169 (3)
C7—H7...O1A	0.95	2.30	3.175 (2)	152

Compound (IIa)

Crystal data

C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂ ·C ₃ H ₇ NO	$V = 1393.00 (14) \text{ \AA}^3$
$M_r = 266.30$	$Z = 4$
Monoclinic, $P2_1/c$	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 11.3031 (7) \text{ \AA}$	$\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$
$b = 13.1539 (8) \text{ \AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$c = 9.3959 (5) \text{ \AA}$	$0.50 \times 0.40 \times 0.40 \text{ mm}$
$\beta = 94.327 (5)^\circ$	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	2603 independent reflections
12406 measured reflections	1967 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.100$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.042$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.099$	
$S = 0.93$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.24 \text{ e \AA}^{-3}$
2603 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.19 \text{ e \AA}^{-3}$
187 parameters	

Table 6
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (IIa).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N21—H21...O1A	0.91 (2)	2.00 (2)	2.8979 (18)	168.8 (17)
N61—H61...O6 ⁴	0.87 (2)	2.01 (2)	2.8757 (16)	177.4 (18)

Symmetry code: (i) $x, -y + \frac{1}{2}, z - \frac{1}{2}$.

Cocrystal (I-II)

Crystal data

C ₈ H ₆ N ₄ O ₅ ·C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂	$V = 1922.56 (19) \text{ \AA}^3$
$M_r = 431.38$	$Z = 4$
Monoclinic, $P2_1/n$	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 9.8407 (6) \text{ \AA}$	$\mu = 0.12 \text{ mm}^{-1}$
$b = 17.9443 (10) \text{ \AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$c = 10.9902 (6) \text{ \AA}$	$0.50 \times 0.50 \times 0.40 \text{ mm}$
$\beta = 97.839 (5)^\circ$	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	3619 independent reflections
32493 measured reflections	2802 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.138$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.044$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.122$	
$S = 1.00$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.24 \text{ e \AA}^{-3}$
3619 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.25 \text{ e \AA}^{-3}$
295 parameters	

Table 7
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (I-II).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N21—H21...O51'	0.94 (2)	2.16 (2)	3.0640 (19)	162.4 (17)
N61—H61...O21'	0.88 (2)	2.25 (2)	3.1069 (19)	167 (2)
N1'—H1'...N1	0.88 (2)	1.99 (2)	2.868 (2)	171.6 (19)
C7'—H7'...O24 ⁱ	0.95	2.69	3.592 (2)	159

Symmetry code: (i) $-x + \frac{1}{2}, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{3}{2}$.

Crystals of (Ia), (Id) and (I-II) show R_{int} values higher than 0.100 [0.176 for (Ia), 0.147 for (Id) and 0.138 for (I-II)], although the data sets were collected with high redundancy [6.52 for (Ia), 6.32 for (Id) and 8.98 for (I-II)]. (Ia) and (Id) did not diffract very strongly [R_{σ} values: 0.106 for (Ia) and 0.099 for (Id)], but there is no obvious reason for (I-II). However, all other important quality criteria are satisfied.

The H atoms, except those bonded to disordered solvent atoms, were initially located by difference Fourier synthesis. Subsequently, H atoms bonded to C atoms were refined using a riding model, with methyl C—H = 0.98 Å, secondary C—H = 0.99 Å and aromatic C—H = 0.95 Å and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for methyl or $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ for secondary and aromatic H atoms. H atoms bonded to N atoms were refined isotropically.

In (Ib), the O atom of the dimethyl sulfoxide solvent molecule lies on a twofold axis so that the S atom is disordered. In (Ic), (Id) and (Ie), all solvent atoms except O atoms are disordered over two positions, but the disordered methyl C atoms coincide pairwise thus forming a rectangular arrangement together with the O atom. The site-occupation factors for the major occupied orientations are 0.646 (7) in (Ic), 0.532 (12) in (Id), and 0.926 (5) and 0.881 (6) in (Ie). For the 1,2 and 1,3 distances of both solvent molecules in (Ie), similarity restraints were applied and the carbonyl C and the N atoms of the minor occupied orientations were refined isotropically.

Table 8
Cocrystallization of nitrofurantoin and 1-(4-fluorophenyl)biguanide hydrochloride.

Crystal	Nitrofurantoin (mg mmol ⁻¹)	1-(4-Fluorophenyl)-biguanide hydrochloride (mg mmol ⁻¹)	Solvent	Temperature
(Ia)	2.4/0.010	1.9/0.008	DMSO (100 µl)	277 K
(Ic)	1.4/0.006	1.6/0.007	DMAC (100 µl)	Room temperature
(Id)	2.2/0.009	2.4/0.010	DMAC (100 µl)	277 K

Table 9
Cocrystallization of nitrofurantoin and 2,6-diacetamidopyridine.

Crystal	Nitrofurantoin (mg mmol ⁻¹)	2,6-Diacetamidopyridine (mg mmol ⁻¹)	Solvent	Temperature
(Ib)	2.6/0.011	2.2/0.011	DMSO (150 µl)	Room temperature
(Ie)	2.9/0.012	3.4/0.018	DMAC (100 µl)	277 K
(I-II)	2.8/0.012	3.7/0.019	DMAC (100 µl)	323 K

Table 10

Selected geometric parameters (°) of nitrofurantoin.

The dihedral angle between the furan and the imidazolidinedione ring is designated by α .

Crystal	N3–N6–C7–C8	N6–C7–C8–O9	O9–C10–N13–O14	α (°)
(Ia)	179.7 (3)	1.8 (5)	–5.0 (5)	8.5 (7)
(Ib)	–179.37 (13)	175.15 (13)	–2.9 (2)	5.9 (2)
(Ic)	179.04 (14)	5.3 (2)	–6.2 (2)	12.4 (2)
(Id)	178.3 (2)	2.8 (4)	3.4 (4)	8.8 (2)
(Ie)	–179.32 (14)	4.1 (2)	–1.0 (2)	6.4 (2)
(I-II)	–178.99 (14)	–174.36 (15)	1.0 (3)	9.0 (2)

In (IIa), the methyl groups of 2,6-diacetamidopyridine are rotationally disordered over two positions, with site-occupation factors of 0.58 (5) and 0.66 (2) for the major occupied orientations.

For all compounds, data collection: *X-AREA* (Stoe & Cie, 2001); cell refinement: *X-AREA*; data reduction: *X-AREA*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008) and *XP* (Sheldrick, 2008); software used to prepare material for publication: *publCIF* (Westrip, 2010).

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: EG3064). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.

- Athikomrattanukul, U., Katterle, M., Gajovic-Eichelmann, N. & Scheller, F. W. (2009). *Biosensors Bioelectronics*, **25**, 82–87.
- Bertolasi, V., Gilli, P., Ferretti, V. & Gilli, G. (1993). *Acta Cryst.* **C49**, 741–744.
- Blessing, R. H. (1995). *Acta Cryst.* **A51**, 33–38.
- Cadwallader, D. E. & Jun, H. W. (1976). *Anal. Profiles Drug Subs.* **5**, 345–373.
- Cunha, B. A. (2006). *Med. Clin. North Am.* **90**, 1089–1107.
- Feibush, B., Figueroa, A., Charles, R., Onan, K. D., Feibush, P. & Karger, B. L. (1986). *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 3310–3318.
- Frisch, M. J., *et al.* (2004). *GAUSSIAN03*. Gaussian Inc., Wallingford, CT, USA.
- Hamilton, A. D. & Van Engen, D. (1987). *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 5035–5036.
- Li, Z., Ding, J., Robertson, G., Day, M. & Tao, Y. (2005). *Tetrahedron Lett.* **46**, 6499–6502.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
- Mahapatra, A. K., Sahoo, P., Goswami, S., Chantrapromma, S. & Fun, H.-K. (2009). *Tetrahedron Lett.* **50**, 89–92.
- Muehldorf, A. V., Van Engen, D., Warner, J. C. & Hamilton, A. D. (1988). *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 6561–6562.
- Pienaar, E. W., Cairn, M. R. & Lötter, A. P. (1993a). *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **23**, 739–744.
- Pienaar, E. W., Cairn, M. R. & Lötter, A. P. (1993b). *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **23**, 785–790.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Spange, S., Bauer, M., Walfort, B. & Lang, H. (2006). *J. Org. Chem.* **71**, 7850–7853.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Stoe & Cie (2001). *X-AREA*. Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.
- Tutughamiarso, M. & Bolte, M. (2010). *Acta Cryst.* **E66**, o2648.
- Wagner, G., Beck, H., Gemmel, E. & Egert, E. (2009). *MOMO*. Version *PyMOMO*. Goethe-Universität Frankfurt, Germany.
- Weng, Z. F., Motherwell, W. D. S., Allen, F. H. & Cole, J. M. (2008). *Acta Cryst.* **B64**, 348–362.
- Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

A4 Publikation zu Abschnitt 3.4

„Cocrystals of 6-propyl-2-thiouracil: N—H⋯O vs. N—H⋯S hydrogen bonds”

M. Tutughamiarso & E. Egert, *Acta Cryst.* (2011), C67, o439-o445.

Cocrystals of 6-propyl-2-thiouracil: N—H···O versus N—H···S hydrogen bonds

Maya Tutughamiarso and Ernst Egert*

Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie, Goethe-Universität
Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany
Correspondence e-mail: egert@chemie.uni-frankfurt.de

Received 26 July 2011

Accepted 16 September 2011

Online 11 October 2011

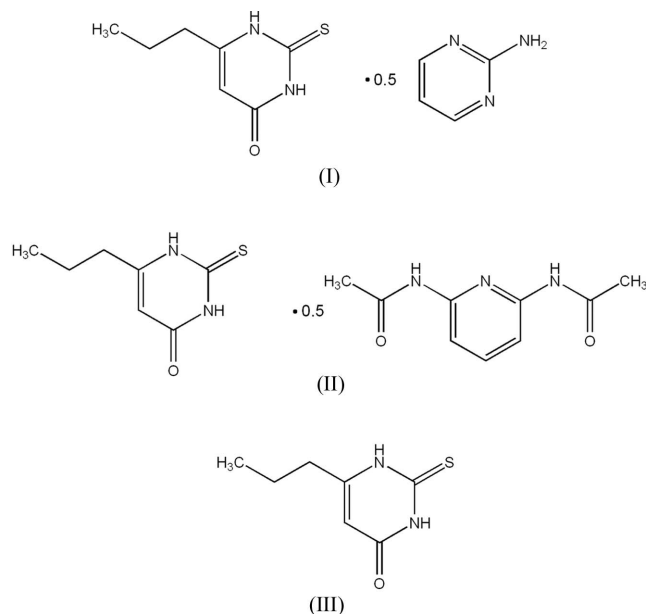
In order to investigate the relative stability of N—H···O and N—H···S hydrogen bonds, we cocrystallized the antithyroid drug 6-propyl-2-thiouracil with two complementary heterocycles. In the cocrystal pyrimidin-2-amine–6-propyl-2-thiouracil (1/2), $C_4H_5N_3 \cdot 2C_7H_{10}N_2OS$, (I), the ‘base pair’ is connected by one N—H···S and one N—H···N hydrogen bond. Homodimers of 6-propyl-2-thiouracil linked by two N—H···S hydrogen bonds are observed in the cocrystal *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide–6-propyl-2-thiouracil (1/2), $C_9H_{11}N_3O_2 \cdot 2C_7H_{10}N_2OS$, (II). The crystal structure of 6-propyl-2-thiouracil itself, $C_7H_{10}N_2OS$, (III), is stabilized by pairwise N—H···O and N—H···S hydrogen bonds. In all three structures, N—H···S hydrogen bonds occur only within $R_2^2(8)$ patterns, whereas N—H···O hydrogen bonds tend to connect the homo- and heterodimers into extended networks. In agreement with related structures, the hydrogen-bonding capability of C=O and C=S groups seems to be comparable.

Comment

Hydrogen-bond interactions with an S atom as an acceptor are important in biological processes. For example, sulfur-containing nucleosides are components of the anticodon of transfer RNAs. They exhibit the same arrangement of hydrogen-donor and -acceptor groups as unmodified nucleosides, but the replacement of an O with an S atom induces changes in their properties and interactions. The thio residue can be selectively photoactivated, so that it is used as an intrinsic photolabel to probe the nucleic acid structure and to identify interactions within nucleic acids or between nucleic acids and proteins (Favre *et al.*, 1998). Furthermore, the enhanced base-pairing specificity of thionucleosides can be utilized, for example, in the design of antisense oligonucleotides (Testa *et al.*, 1999).

Because of its reduced electronegativity, an S atom should be a weaker hydrogen-bond acceptor than an O atom. Many theoretical and experimental investigations have been

concerned with the stability of the N—H···O and the N—H···S hydrogen bonds, but no clear trend has emerged. *Ab initio* energy calculations (Šponer *et al.*, 1997; Basilio Janke *et al.*, 2001) and a study of the thermodynamics of RNA duplexes containing thiouridine (Testa *et al.*, 1999) showed that a base pair connected by an N—H···O hydrogen bond is more stable than that connected by an N—H···S hydrogen bond. In the case of 2-thiouridine, the Watson–Crick base pair with adenine, which is connected by an N—H···O hydrogen bond, is preferred over the wobble base pair with guanine, which is linked by an N—H···S hydrogen bond. In contrast, 4-thiouridine increases the stability of the wobble base pair compared with the Watson–Crick base pairing. However, the IR spectroscopic red shift of the N—H stretching frequency indicated that N—H···S is comparable or even stronger than the N—H···O interaction (Lautié & Novak, 1980; Biswal & Wategaonkar, 2009).



In order to study the stability of the N—H···S hydrogen bond in the presence of a competitive carbonyl O atom as an acceptor, we cocrystallized pyrimidin-2-amine and *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide, respectively, with the antithyroid drug 6-propyl-2-thiouracil, also known as propylthiouracil. It inhibits the synthesis of thyroid hormones and has been used for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease (Cooper, 2005). Because of its risk of serious liver injury, 6-propyl-2-thiouracil is used as a second-line drug for patients who are intolerant of other therapies (Bahn *et al.*, 2009).

We chose pyrimidin-2-amine because of its adjacent amine and imine groups resembling the donor–acceptor site of adenine. Since it has a mirror plane bisecting the molecule along the C—NH₂ bond, one pyrimidin-2-amine molecule may be hydrogen bonded to two 6-propyl-2-thiouracil molecules. Indeed, the asymmetric unit of cocrystal (I), namely pyrimidin-2-amine–6-propyl-2-thiouracil (1/2), contains two 6-propyl-2-thiouracil molecules and one pyrimidin-2-amine molecule (Fig. 1). The plane of the pyrimidin-2-amine mol-

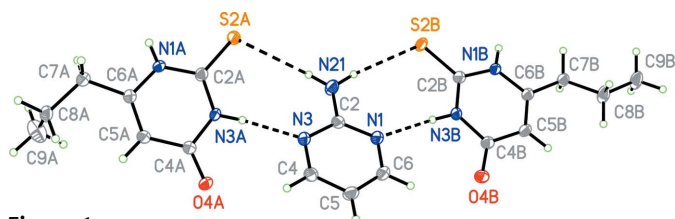


Figure 1

A perspective view of (I), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. Dashed lines indicate hydrogen bonds.

ecule forms dihedral angles of 17.1 (1) and 10.6 (1)° with those of the thiouracil rings of molecules *A* and *B*, respectively. Different propyl side-chain conformations are observed: in molecule *A*, methyl C atom C9A and thiouracil ring atom C6A are synclinal, with the C8A–C9A bond almost perpendicular to the plane of the ring, while in molecule *B* they are anti-periplanar, with a dihedral angle of 32.7 (2)° between the plane of the thiouracil ring and the plane through the side chain (Table 1). Each 6-propyl-2-thiouracil molecule is hydrogen bonded to the pyrimidin-2-amine molecule by an $R_2^2(8)$ motif (Bernstein *et al.*, 1995) characterized by one N–H···S and one N–H···N hydrogen bond. The O atoms participate in N–H···O interactions (Table 2) connecting the 6-propyl-2-thiouracil molecules into *C*(6) chains running along the *b* axis. The packing of (I) shows layers parallel to (101) containing circular arrangements of four adjacent trimeric units with an $R_8^8(34)$ hydrogen-bond pattern (Fig. 2).

Its participation in the ‘base pairing’ of (I) suggests that the S atom competes as an acceptor with the O atom. Hence, we were also interested in whether both S and O atoms can be hydrogen bonded simultaneously to a complementary molecule. Since 6-propyl-2-thiouracil possesses an acceptor–donor–acceptor site, we cocrystallized it with *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide, which exhibits a donor–acceptor–donor site.

Cocrystal (II), namely *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide–6-propyl-2-thiouracil (1/2), contains three symmetry-independent complexes, each consisting of two 6-propyl-2-thiouracil molecules and one *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide molecule (Fig. 3). The molecular structures of the six propylthiouracil and the three *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide molecules are very similar. The r.m.s. deviation from the mean plane through the non-H atoms of each 6-propyl-2-thiouracil molecule varies from 0.012 to 0.028 Å, confirming their planarity. All side chains show an extended conformation, with C8 antiperiplanar to N1 and C9 antiperiplanar to C6 (Table 3). Both N–H bonds of the *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide molecules are directed to the same side of the side chains as the pyridine N atom, while the methyl groups are antiperiplanar to ring atoms C2 and C6 (Table 4). Thus, dihedral angles ranging from 12.6 (1) to 15.6 (1)° are formed between the planes through one of the amide groups and the pyridine ring (Table 5). The hydrogen-bond patterns within the three complexes are also identical. The 6-propyl-2-thiouracil molecules are linked into dimers by an $R_2^2(8)$ motif involving two N–H···S hydrogen bonds. In

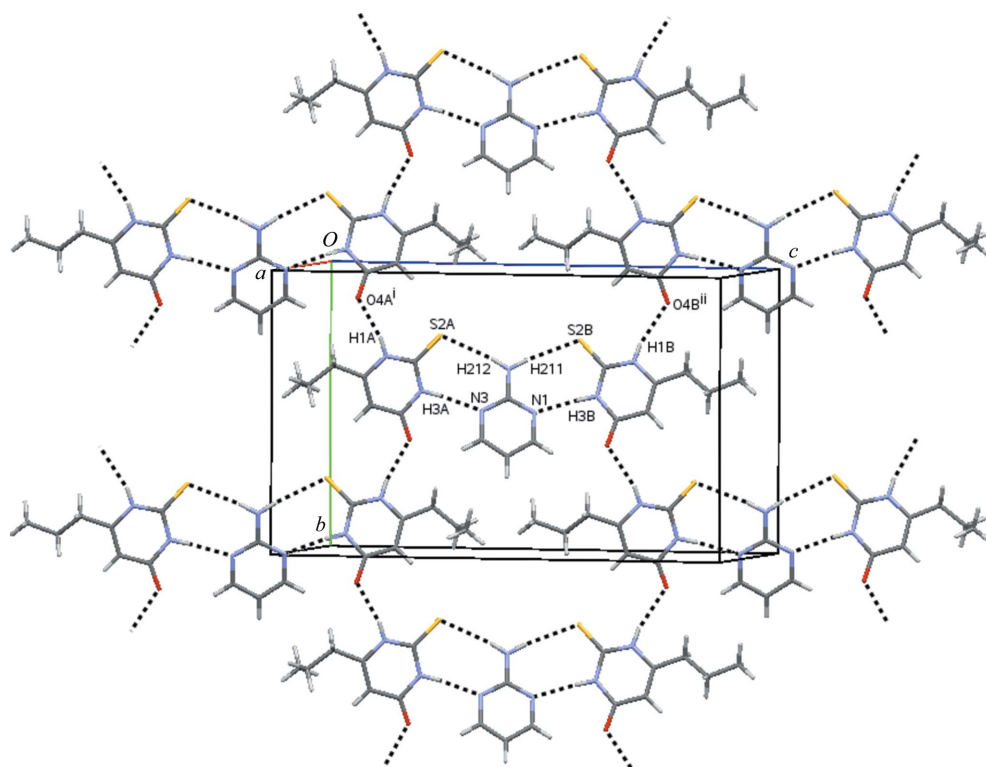


Figure 2

A packing diagram for (I). Dashed lines indicate hydrogen bonds. [Symmetry codes: (i) $-x + 2, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$; (ii) $-x + 1, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{3}{2}$]

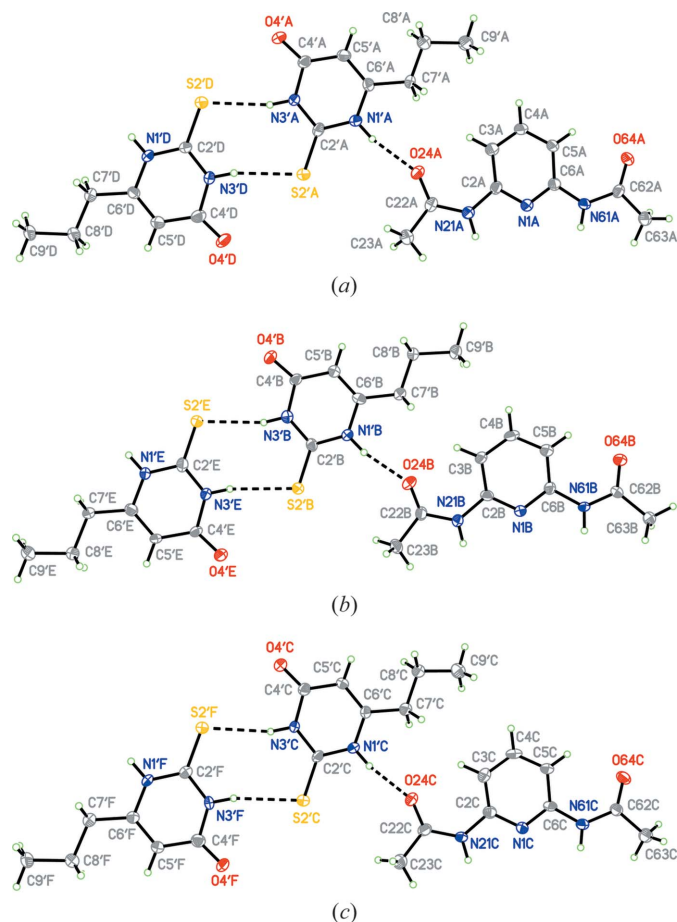


Figure 3
Perspective views of (a) the first, (b) the second and (c) the third symmetry-independent complex molecules in the asymmetric unit of (II), showing the atom-numbering schemes. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. Dashed lines indicate hydrogen bonds.

addition, an N—H···O interaction connects one 6-propyl-2-thiouracil molecule to an *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide molecule. However, the geometric arrangements of the complexes show some flexibility. The planes through the two 6-propyl-2-thiouracil molecules of a dimer enclose a dihedral angle ranging from 4.4 (1) to 11.9 (1)°, while dihedral angles ranging from 2.0 (1) to 9.7 (1)° are observed between the planes through the pyridine ring and the neighbouring 6-propyl-2-thiouracil molecule (Table 6). In the packing, all three complexes are twisted by 17° with respect to each other and are connected by N—H···O hydrogen bonds into chains running along [310] (Fig. 4). Furthermore, a second chain is formed consisting of N—H···O-bonded symmetry-related complexes aligned along the *b* axis. Altogether, an extended three-dimensional network of hydrogen bonds is observed (Table 7).

In spite of the appropriate arrangement of donor and acceptor groups, 6-propyl-2-thiouracil does not form three hydrogen bonds to *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide in (II), but undergoes homodimerization without participation of the carbonyl O atom. In order to further investigate its preferred hydrogen-bonding interactions, we analysed related crystal structures. Two structures containing 6-propyl-2-thiouracil are present in the Cambridge Structural Database (CSD, Version 5.32 of November 2010, plus two updates; Allen, 2002), namely a 1,4-dioxane solvate (refcode BUWYOH; Okabe *et al.*, 1983) and a charge-transfer complex with diiodine (refcode HAFLAC; Antoniadis *et al.*, 2003). The latter structure is not further considered, since the S atom is connected to the diiodine molecule and hence can hardly participate as a hydrogen-bond acceptor. In the 1,4-dioxane solvate, only the carbonyl O atom takes part in the hydrogen bonding and connects the 6-propyl-2-thiouracil molecules into chains, while no N—H···S interactions are observed. In the solvent-free structure of the selenium analogue of 6-propyl-2-

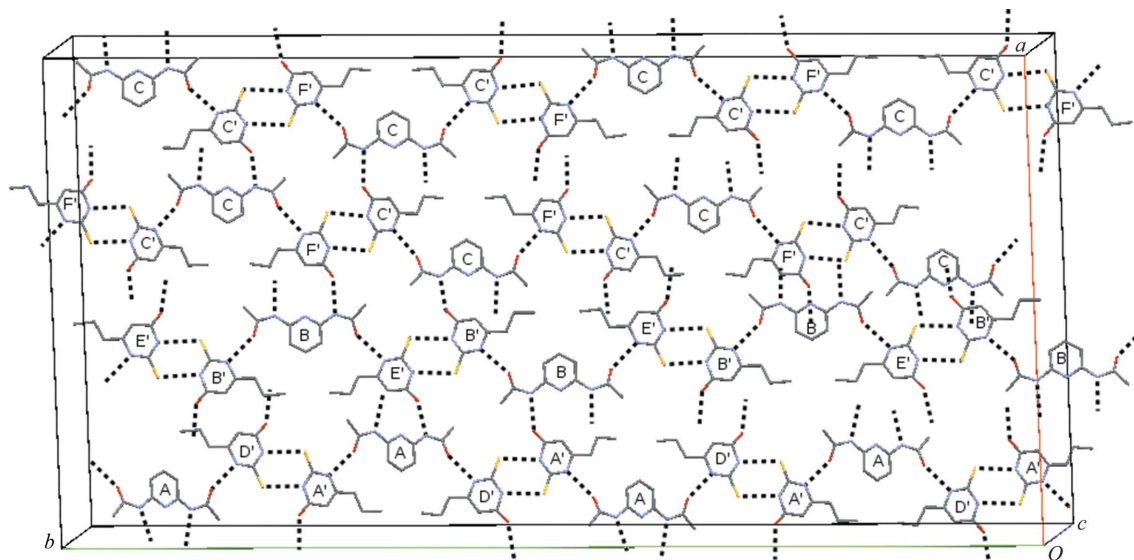


Figure 4
A partial packing diagram for (II). Dashed lines indicate hydrogen bonds. The molecules are designated according to the atom-numbering scheme, with 6-propyl-2-thiouracil molecules marked with primes (see Fig. 3).

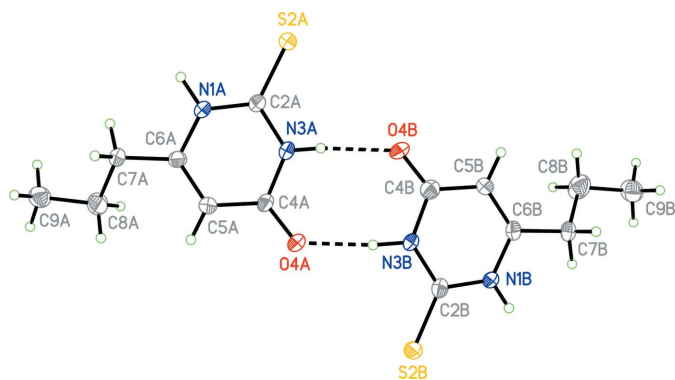


Figure 5

A perspective view of (III), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. Dashed lines indicate hydrogen bonds.

thiouracil (refcode PELHEU; Antoniadis *et al.*, 2006), the molecules are hydrogen bonded into chains by $R_2^2(8)$ interactions involving either $N-H \cdots Se$ or $N-H \cdots O$ hydrogen bonds. We therefore undertook crystallization experiments with 6-propyl-2-thiouracil alone to study whether similar interactions can be observed.

The crystal structure of 6-propyl-2-thiouracil, (III), is isostructural with PELHEU (Fig. 5). The thiouracil rings of the two independent molecules are planar [r.m.s. deviations = 0.006 (*A*) and 0.016 Å (*B*) for all non-H atoms] and the propyl side chains are again extended but slightly twisted, with the planes through the ring and the side chain enclosing dihedral angles of 26.0 (2)° in *A* and 29.8 (2)° in *B* (Table 8). The 6-propyl-2-thiouracil molecules are connected into vaulted chains running along the *b* axis by two kinds of hydrogen-bond interactions (Table 9). Although both show the same $R_2^2(8)$ graph set, the hydrogen-bond pattern consists of either two $N-H \cdots O$ or two $N-H \cdots S$ interactions (Fig. 6). In the crystal packing, two adjacent chains form a tubular arrangement stabilized by van der Waals interactions (Fig. 7).

In (I)–(III), 6-propyl-2-thiouracil exhibits different side-chain conformations. The dihedral angle between the planar thiouracil ring and the plane through the side chain varies

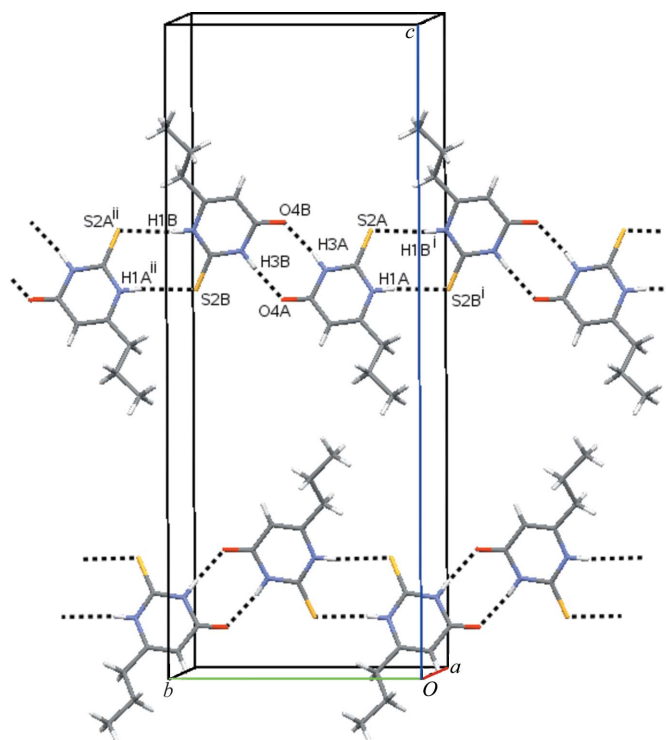


Figure 6

A partial packing diagram for (III), showing chains of dimers running along the *b* axis. Dashed lines indicate hydrogen bonds. [Symmetry codes: (i) $x, y - 1, z$; (ii) $x, y + 1, z$.]

from 2.3 (1) to 89.4 (1)°, although an extended arrangement is preferred. Since sufficient donor groups are available both O and S atoms participate in the hydrogen bonding. The $N-H \cdots O$ hydrogen bonds have different functions: they connect hydrogen-bonded 6-propyl-2-thiouracil molecules either with themselves [in (I)] or with the other cocrystal component [in (II)], thus forming chains, or they stabilize homodimers of 6-propyl-2-thiouracil with an $R_2^2(8)$ pattern [in (III)]. In contrast, the S atoms are only involved in $R_2^2(8)$ hydrogen-bond formation linking the 6-propyl-2-thiouracil molecules into a heterodimer [in (I)] or into a homodimer [in (II) and (III)].

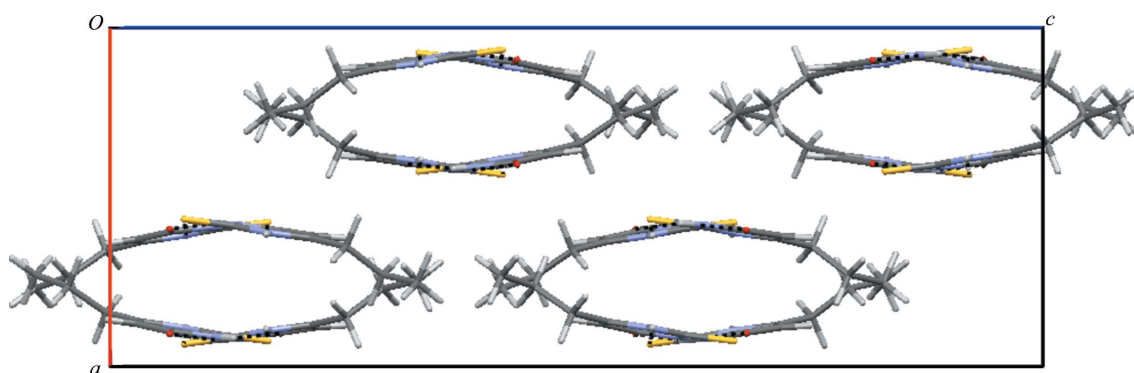


Figure 7

A packing diagram for (III), viewed down the *b* axis, showing the tubular arrangement of chains. Dashed lines indicate hydrogen bonds.

From the hydrogen-bond interactions in the three structures [(I)–(III)], it is not evident whether an N–H···O or an N–H···S hydrogen bond is stronger. A CSD search of six-membered ring compounds with hydrogen-bonding sites similar to 2-thiouracil yielded four different types of $R_2^2(8)$ patterns. 19 entries showed $R_2^2(8)$ motifs characterized by two N–H···O hydrogen bonds; the S atoms take part as acceptors only in five of them [refcodes LACJIJ (Tashkhodzhaev *et al.*, 2002), XUHJIY (Pawlowski *et al.*, 2009), XEXWAZ, XEXWED and XEXWIH (Balalaie *et al.*, 2006)], whereby chains stabilized by N–H···S hydrogen bonds are observed only in XUHJIY. Nine structures contain two different $R_2^2(8)$ patterns with either two N–H···O or two N–H···S hydrogen bonds [refcodes CASPUI (Hu *et al.*, 2005), CUKBOA (Hori *et al.*, 2009), GEMCAC (Read *et al.*, 1988), PABPAL (Chierotti *et al.*, 2010), RAPNAY (Long *et al.*, 2005), TURCIL01 (Tiekink, 1989), TURCIL02 (Munshi & Guru Row, 2006), WIVJAM (Coxall *et al.*, 2000) and ZEWDUO (Ferrari *et al.*, 1995)]. Furthermore, six entries showed $R_2^2(8)$ interactions consisting of two N–H···S hydrogen bonds [refcodes FALWOF (Orzeszko *et al.*, 2004), JESWEK (Xue *et al.*, 2006), MTURAC (Hawkinson, 1975), PABNIR (Chierotti *et al.*, 2010), VOKBUT (Luo *et al.*, 2008) and ZUWMUZ (Branch *et al.*, 1996)]. In three of these structures, the O atoms do not participate in hydrogen bonds. Finally, $R_2^2(8)$ motifs with one N–H···O and one N–H···S hydrogen bond are only observed in EAZTHY (Voutsas *et al.*, 1978).

The CSD study might suggest that an N–H···O is more stable than an N–H···S interaction, but some structures revealed hydrogen-bond interactions only with C=S as a supposedly weaker acceptor group. Although the $R_2^2(8)$ motif with two N–H···O hydrogen bonds is more abundant in the CSD, it is not formed in two of our three structures. A closer examination of the hydrogen-bonding interactions between 6-propyl-2-thiouracil and pyrimidin-2-amine in (I) revealed unusually large N···S distances [N21···S2A = 3.6234 (18) Å and N21···S2B = 3.5145 (17) Å]. Presumably the complex is further stabilized by a weak C–H···O interaction, which leads to a slightly twisted arrangement of the molecules. The hydrogen-bond pattern with the O atom as an acceptor appears to be essential for the packing in (I). If the N–H···O hydrogen bond was instead present in the $R_2^2(8)$ motif (an interaction similar to the 2-thiouracil–adenine Watson–Crick base pair), the heterodimer between 6-propyl-2-thiouracil and pyrimidin-2-amine would be further stabilized by a C–H···S instead of a C–H···O interaction and the 6-propyl-2-thiouracil chains linked by N–H···S instead of N–H···O hydrogen bonds. The C–H···S interaction and chains connected by N–H···S hydrogen bonds seem to be less stable, since they are rarely observed in crystal structures (Domagała *et al.*, 2003; Pawlowski *et al.*, 2009).

The hydrogen-bond interactions in (II) can be rationalized by similar arguments. If the homodimer of 6-propyl-2-thiouracil was linked by an $R_2^2(8)$ motif with two N–H···O hydrogen bonds, the N–H···S hydrogen bonds would connect the 6-propyl-2-thiouracil and *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide molecules into chains. The desired hetero-

dimer with three hydrogen bonds is not observed. This is probably due to the fact that the intramolecular distances between the hydrogen donor and acceptor groups of 6-propyl-2-thiouracil do not match with those of *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide (pyrimidine–thio N···S *ca* 2.7 Å and pyridine–amide N···N *ca* 2.3 Å). Therefore, formation of the desired complex may result in a strained arrangement; no such cocrystal has yet been reported in the CSD. The hydrogen-bonding interactions in (III) are similar to those of its selenium analogue and to the nine entries from the CSD study (see above). In none of the three structures, (I)–(III), is an $R_2^2(8)$ motif with one N–H···O and one N–H···S hydrogen bond observed.

Obviously, the relative strength of the N–H···O and N–H···S hydrogen bonds cannot be clearly judged, since there are many factors affecting hydrogen-bond formation in the crystal. All donor groups will strive to form hydrogen bonds with available acceptor groups within a favourable crystal packing. This complex situation might explain why previous theoretical and experimental studies revealed different relative stabilities for the N–H···O and N–H···S hydrogen bonds. As a result of our investigation, C=O and C=S are indeed competitive acceptor groups.

Experimental

Crystals of (III) were obtained by solvent evaporation from 6-propyl-2-thiouracil (4.7 mg, 0.028 mmol) dissolved in dimethyl sulfoxide (40 µl). Cocrystallization attempts with 6-propyl-2-thiouracil (3.3 mg, 0.019 mmol) and pyrimidin-2-amine (4.3 mg, 0.045 mmol) from *n*-propanol (350 µl) yielded (I). Single crystals of (II) were obtained during attempts to cocrystallize 6-propyl-2-thiouracil (2.5 mg, 0.015 mmol) and *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide (2.6 mg, 0.015 mmol) from dimethylacetamide (90 µl). All crystallization experiments were performed at room temperature using commercially available compounds.

Compound (I)

Crystal data

$C_4H_5N_3 \cdot 2C_7H_{10}N_2OS$	$V = 2037.7 (2) \text{ \AA}^3$
$M_r = 435.58$	$Z = 4$
Monoclinic, $P2_1/c$	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 7.6094 (5) \text{ \AA}$	$\mu = 0.29 \text{ mm}^{-1}$
$b = 12.9888 (6) \text{ \AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$c = 20.8838 (14) \text{ \AA}$	$0.60 \times 0.20 \times 0.15 \text{ mm}$
$\beta = 99.179 (5)^\circ$	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	25516 measured reflections
Absorption correction: multi-scan (MULABS; Spek, 2009; Blessing, 1995)	3819 independent reflections
$T_{\min} = 0.844$, $T_{\max} = 0.958$	3163 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.094$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.105$	$\Delta\rho_{\max} = 0.30 \text{ e \AA}^{-3}$
$S = 1.05$	$\Delta\rho_{\min} = -0.29 \text{ e \AA}^{-3}$
3819 reflections	
289 parameters	

Table 1

Selected torsion angles ($^{\circ}$) for (I).

N1A—C6A—C7A—C8A	162.10 (17)	N1B—C6B—C7B—C8B	150.28 (17)
C6A—C7A—C8A—C9A	−78.4 (2)	C6B—C7B—C8B—C9B	176.90 (17)

Table 2

Hydrogen-bond geometry (\AA , $^{\circ}$) for (I).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N21—H211...S2B	0.89 (2)	2.63 (2)	3.5145 (17)	173 (2)
N21—H212...S2A	0.87 (2)	2.77 (2)	3.6234 (18)	168 (2)
N1A—H1A...O4A ⁱ	0.83 (2)	2.17 (2)	2.983 (2)	167 (2)
N3A—H3A...N3	0.87 (2)	2.06 (2)	2.926 (2)	174 (2)
N1B—H1B...O4B ⁱⁱ	0.82 (2)	2.31 (2)	3.107 (2)	166 (2)
N3B—H3B...N1	0.88 (2)	2.10 (2)	2.975 (2)	175 (2)

Symmetry codes: (i) $-x + 2, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$; (ii) $-x + 1, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{3}{2}$.

Table 3

R.m.s. deviations (\AA) of the non-H atoms from the mean ring planes and selected geometric parameters ($^{\circ}$) of 6-propyl-2-thiouracil for (II).

Molecule	R.m.s. deviation	N1'—C6'—C7'—C8'	C6'—C7'—C8'—C9'
A'	0.024	178.7 (3)	−178.2 (3)
B'	0.028	−178.2 (3)	178.8 (3)
C'	0.028	176.9 (3)	178.1 (3)
D'	0.018	176.7 (3)	178.0 (3)
E'	0.017	−178.4 (3)	−177.4 (3)
F'	0.012	−178.0 (3)	179.8 (3)

Compound (II)

Crystal data

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$	$V = 30817.3 (18) \text{\AA}^3$
$M_r = 533.68$	$Z = 48$
Orthorhombic, <i>Fdd2</i>	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 37.9355 (12) \text{\AA}$	$\mu = 0.25 \text{ mm}^{-1}$
$b = 76.880 (3) \text{\AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$c = 10.5666 (3) \text{\AA}$	$0.50 \times 0.30 \times 0.20 \text{ mm}$

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	108254 measured reflections
Absorption correction: multi-scan (<i>MULABS</i> ; Spek, 2009; Blessing, 1995)	14445 independent reflections
$T_{\min} = 0.885, T_{\max} = 0.951$	10225 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.129$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.047$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.097$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.22 \text{ e \AA}^{-3}$
$S = 0.91$	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.25 \text{ e \AA}^{-3}$
14445 reflections	Absolute structure: Flack (1983),
985 parameters	6784 Friedel pairs
1 restraint	Flack parameter: 0.12 (7)

Compound (III)

Crystal data

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$	$V = 3334.6 (3) \text{\AA}^3$
$M_r = 170.23$	$Z = 16$
Orthorhombic, <i>Pbca</i>	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 10.4340 (6) \text{\AA}$	$\mu = 0.33 \text{ mm}^{-1}$
$b = 11.1320 (6) \text{\AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$c = 28.7090 (17) \text{\AA}$	$0.40 \times 0.20 \times 0.20 \text{ mm}$

Table 4

Selected geometric parameters ($^{\circ}$) of *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide for (II).

Molecule	1	2	3	4
A	−167.1 (4)	179.9 (3)	−166.1 (4)	178.5 (4)
B	167.9 (3)	179.7 (3)	166.5 (3)	179.1 (4)
C	−169.8 (4)	−177.8 (4)	−167.2 (3)	−177.9 (3)

Torsion 1 = N1—C2—N21—C22, torsion 2 = C2—N21—C22—C23, torsion 3 = N1—C6—N61—C62 and torsion 4 = C6—N61—C62—C63.

Table 5

Dihedral angles ($^{\circ}$) between the pyridine ring and the amide groups of *N*-(6-acetamidopyridin-2-yl)acetamide [designated by α (N21) and β (N61)] for (II).

Molecule	α	β
A	13.4 (1)	15.5 (1)
B	12.6 (1)	14.6 (1)
C	12.6 (1)	15.6 (1)

Table 6

Dihedral angles ($^{\circ}$) within the three symmetry-independent complexes for (II).

γ designates the angle between two 6-propyl-2-thiouracil molecules and δ designates the angle between the pyridine ring and the central 6-propyl-2-thiouracil molecule; the molecules are designated according to Fig. 4.

Complex	γ	δ
AA'D'	7.3 (1)	9.7 (1)
BB'E'	11.9 (1)	2.0 (1)
CC'F'	4.4 (1)	7.3 (1)

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	29872 measured reflections
Absorption correction: multi-scan (<i>MULABS</i> ; Spek, 2009; Blessing, 1995)	3131 independent reflections
$T_{\min} = 0.879, T_{\max} = 0.937$	1990 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.132$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.046$	201 parameters
$wR(F^2) = 0.093$	H-atom parameters constrained
$S = 0.91$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19 \text{ e \AA}^{-3}$
3131 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.25 \text{ e \AA}^{-3}$

All H atoms were initially located by difference Fourier synthesis. Subsequently, H atoms bonded to C atoms were refined using a riding model, with methyl C—H = 0.98 \AA , secondary C—H = 0.99 \AA and aromatic C—H = 0.95 \AA , and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for methyl or $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ for secondary and aromatic H atoms. In (II) and (III), H atoms bonded to N atoms were refined using a riding model, with amide N—H = 0.88 \AA and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$, while in (I) they were refined isotropically. The methyl groups were allowed to rotate about their local threefold axes.

Owing to the systematic absences analysed by the program *XPREF* (Sheldrick, 2008), (II) was solved and refined in the noncentrosymmetric space group *Fdd2*. Structure validation with *PLATON/ADDSYM* (Le Page, 1987, 1988; Spek, 2009) detected a pseudo-inversion centre at (0.126, 0.208, 0.466), which is not

Table 7

Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (II).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N21A—H21A...O4 ^d	0.88	2.03	2.904 (5)	169
N61A—H61A...O4 ^e	0.88	2.05	2.921 (5)	171
N21B—H21B...O4 ^a	0.88	2.04	2.906 (5)	170
N61B—H61B...O4 ^f	0.88	2.03	2.893 (5)	169
N21C—H21C...O4 ^b	0.88	2.01	2.873 (5)	168
N61C—H61C...O4 ^c	0.88	2.07	2.934 (5)	165
N1'A—H1'A...O24A	0.88	2.03	2.892 (4)	167
N3'A—H3'A...S2'D	0.88	2.42	3.279 (3)	166
N1'B—H1'B...O24B	0.88	2.00	2.859 (5)	165
N3'B—H3'B...S2'E	0.88	2.43	3.286 (4)	165
N1'C—H1'C...O24C	0.88	2.09	2.951 (4)	166
N3'C—H3'C...S2'F	0.88	2.45	3.313 (3)	166
N1'D—H1'D...O64A ^v	0.88	2.00	2.870 (5)	168
N3'D—H3'D...S2'A	0.88	2.45	3.317 (3)	168
N1'E—H1'E...O64B ^{vi}	0.88	2.06	2.919 (4)	166
N3'E—H3'E...S2'B	0.88	2.49	3.358 (3)	168
N1'F—H1'F...O64C ^{vii}	0.88	2.08	2.944 (4)	166
N3'F—H3'F...S2'C	0.88	2.49	3.359 (3)	168

Symmetry codes: (i) $-x, -y + 1, z$; (ii) $-x + \frac{1}{2}, y - \frac{1}{2}, z - \frac{1}{2}$; (iii) $-x + \frac{3}{2}, y - \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$; (iv) $x - \frac{1}{2}, -y + \frac{3}{2}, z - \frac{1}{2}$; (v) $-x + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$; (vi) $-x + \frac{3}{2}, y + \frac{1}{2}, z - \frac{1}{2}$; (vii) $-x + \frac{5}{2}, y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$.

Table 8

Selected torsion angles (°) for (III).

N1A—C6A—C7A—C8A	152.9 (3)	N1B—C6B—C7B—C8B	148.6 (3)
C6A—C7A—C8A—C9A	-174.9 (3)	C6B—C7B—C8B—C9B	-178.8 (3)

Table 9

Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (III).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N1A—H1A...S2B ⁱ	0.88	2.48	3.341 (2)	165
N3A—H3A...O4B	0.88	1.94	2.797 (3)	163
N1B—H1B...S2A ⁱⁱ	0.88	2.50	3.361 (2)	167
N3B—H3B...O4A	0.88	1.98	2.826 (3)	161

Symmetry codes: (i) $x, y - 1, z$; (ii) $x, y + 1, z$.

compatible with this space group. Since no correlation matrix elements larger than 0.5 are observed and the Flack (1983) parameter is consistent with a noncentrosymmetric structure, the space group was retained.

For all compounds, data collection: *X-AREA* (Stoe & Cie, 2001); cell refinement: *X-AREA*; data reduction: *X-AREA*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008) and *XP* (Sheldrick, 2008); software used to prepare material for publication: *publCIF* (Westrip, 2010).

The authors thank Dr Michael Bolte for helpful discussions.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: SK3414). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.
- Antoniadis, C. D., Blake, A. J., Hadjikakou, S. K., Hadjiliadis, N., Hubberstey, P., Schröder, M. & Wilson, C. (2006). *Acta Cryst.* **B62**, 580–591.
- Antoniadis, C. D., Corban, G. J., Hadjikakou, S. K., Hadjiliadis, N., Kubicki, M., Warner, S. & Butler, I. S. (2003). *Eur. J. Inorg. Chem.* pp. 1635–1640.
- Bahn, R. S., Burch, H. S., Cooper, D. S., Garber, J. R., Greenlee, C. M., Klein, I. L., Laurberg, P., McDougall, I. R., Rivkees, S. A., Ross, D., Sosa, J. A. & Stan, M. N. (2009). *Thyroid*, **19**, 673–674.
- Balalaie, S., Bararjanian, M. & Rominger, F. (2006). *J. Heterocycl. Chem.* **43**, 821–826.
- Basilio Janke, E. M., Dunger, A., Limbach, H.-H. & Weisz, K. (2001). *Magn. Reson. Chem.* **39**, 177–182.
- Bernstein, J., Davis, R. E., Shimoni, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1555–1573.
- Biswal, H. S. & Wategaonkar, S. (2009). *J. Phys. Chem. A*, **113**, 12763–12773.
- Blessing, R. H. (1995). *Acta Cryst.* **A51**, 33–38.
- Branch, C. L., Eggleston, D. S., Haltiwanger, R. C., Kaura, A. C. & Tyler, J. W. (1996). *Synth. Commun.* **26**, 2075–2084.
- Chierotti, M. R., Ferrero, L., Garino, N., Gobetto, R., Pellegrino, L., Braga, D., Grepioni, F. & Maini, L. (2010). *Chem. Eur. J.* **16**, 4347–4358.
- Cooper, D. S. (2005). *N. Engl. J. Med.* **352**, 905–917.
- Coxall, R. A., Harris, S. G., Henderson, D. K., Parsons, S., Tasker, P. A. & Winpenny, R. E. P. (2000). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* pp. 2349–2356.
- Domagała, M., Grabowski, S. J., Urbaniak, K. & Mlostón, G. (2003). *J. Phys. Chem. A*, **107**, 2730–2736.
- Favre, A., Saintomé, C., Fourrey, J.-L., Clivio, P. & Laugáa, P. (1998). *J. Photochem. Photobiol. B*, **42**, 109–124.
- Ferrari, M. B., Fava, G. G., Pelosi, G., Rodriguez-Argüelles, M. C. & Tarasconi, P. (1995). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* pp. 3035–3040.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Hawkinson, S. W. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 2153–2156.
- Hori, A., Ishida, Y., Kikuchi, T., Miyamoto, K. & Sakaguchi, H. (2009). *Acta Cryst.* **C65**, o593–o597.
- Hu, S.-L., Yin, G.-D. & Wu, A.-X. (2005). *Acta Cryst.* **E61**, o2408–o2409.
- Lautić, A. & Novak, A. (1980). *Chem. Phys. Lett.* **71**, 290–293.
- Le Page, Y. (1987). *J. Appl. Cryst.* **20**, 264–269.
- Le Page, Y. (1988). *J. Appl. Cryst.* **21**, 983–984.
- Long, T., Zhou, H.-B. & Wu, A.-X. (2005). *Acta Cryst.* **E61**, o2169–o2171.
- Luo, W., Yu, Q.-S., Tweedie, D., Deschamps, J., Parrish, D., Holloway, H. W., Li, Y., Brossi, A. & Greig, N. H. (2008). *Synthesis*, **21**, 3415–3422.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
- Munshi, P. & Guru Row, T. N. (2006). *Acta Cryst.* **B62**, 612–626.
- Okabe, N., Fujiwara, T., Yamagata, Y. & Tomita, K. (1983). *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **56**, 1543–1544.
- Orzeszko, B., Kazimierzczuk, Z., Maurin, J. K., Laudy, A. E., Starościk, B. J., Vilpo, J., Vilpo, L., Balzarini, J. & Orzeszko, A. (2004). *Il Farmaco*, **59**, 929–937.
- Pawlowski, M., Lendzion, A., Szawkalo, J., Leniewski, A., Maurin, J. K. & Czarnocki, Z. (2009). *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **184**, 1307–1313.
- Read, G., Randal, R., Hursthouse, M. B. & Short, R. (1988). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, pp. 1103–1105.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Šponer, J., Leszczynski, J. & Hobza, P. (1997). *J. Phys. Chem. A*, **101**, 9489–9495.
- Stoe & Cie (2001). *X-AREA*. Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.
- Tashkhozhaev, B., Turgunov, K. K., Usmanova, B., Averkiev, N. B., Antipin, M. Yu. & Shakhidoyatov, Kh. M. (2002). *Zh. Strukt. Khim.* **43**, 944–948.
- Testa, S. M., Disney, M. D., Turner, D. H. & Kierzek, R. (1999). *Biochemistry*, **38**, 16655–16662.
- Tiekink, E. R. T. (1989). *Z. Kristallogr.* **187**, 79–84.
- Voutsas, G. P., Venetopoulos, C. C., Kálmán, A., Párkányi, L., Hornyák, G. & Lempert, K. (1978). *Tetrahedron Lett.* **19**, 4431–4434.
- Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.
- Xue, S.-J., Wang, Q.-D. & Li, J.-Z. (2006). *Acta Cryst.* **C62**, o666–o668.

A5 Publikation zu Abschnitt 3.5.1

„New pseudopolymorphs of 5-fluorocytosine“

M. Tutughamiarso, M. Bolte & E. Egert, *Acta Cryst.* (2009), C65, o574-o578.

New pseudopolymorphs of 5-fluorocytosine

Maya Tutughamiarso,^a Michael Bolte^b and Ernst Egert^{a*}

^aInstitut für Organische Chemie und Chemische Biologie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany, and ^bInstitut für Anorganische und Analytische Chemie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany
Correspondence e-mail: egert@chemie.uni-frankfurt.de

Received 18 September 2009

Accepted 28 September 2009

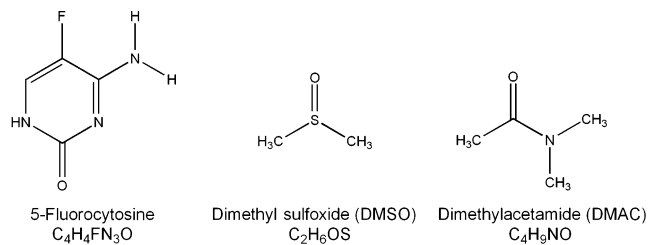
Online 10 October 2009

In order to better understand the interaction between the pharmaceutically active compound 5-fluorocytosine [4-amino-5-fluoropyrimidin-2(1*H*)-one] and its receptor, hydrogen-bonded complexes with structurally similar bonding patterns have been investigated. During the cocrystallization screening, three new pseudopolymorphs of 5-fluorocytosine were obtained, namely 5-fluorocytosine dimethyl sulfoxide solvate, $C_4H_4FN_3O \cdot C_2H_6OS$, (I), 5-fluorocytosine dimethylacetamide hemisolvate, $C_4H_4FN_3O \cdot 0.5C_4H_9NO$, (II), and 5-fluorocytosine hemihydrate, $C_4H_4FN_3O \cdot 0.5H_2O$, (III). Similar hydrogen-bond patterns are observed in all three crystal structures. The 5-fluorocytosine molecules form ribbons with repeated $R_2^2(8)$ dimer interactions. These dimers are stabilized by $N-H \cdots N$ and $N-H \cdots O$ hydrogen bonds. The solvent molecules adopt similar positions with respect to 5-fluorocytosine. Depending on the hydrogen bonds formed by the solvent, the 5-fluorocytosine ribbons form layers or tubes. A database study was carried out to compare the hydrogen-bond pattern of compounds (I)–(III) with those of other (pseudo)-polymorphs of 5-fluorocytosine.

Comment

5-Fluorocytosine is commonly used as a systemic antifungal drug. It becomes active by deamination within the fungal cells to 5-fluorouracil, and inhibits RNA and DNA synthesis (Morschhäuser, 2003). Furthermore, it has a novel application as a prodrug active against liver tumours (Pierrefite-Carle *et al.*, 1999). The interaction between 5-fluorocytosine and its receptor, as well as the base pairing, can be imitated by hydrogen-bonded complexes (Davis *et al.*, 2003). In order to investigate these interactions, we cocrystallized 5-fluorocytosine together with model compounds containing complementary functional groups. During the cocrystallization screening, three new pseudopolymorphs of 5-fluorocytosine were obtained, namely 5-fluorocytosine dimethyl sulfoxide solvate, (I), 5-fluorocytosine dimethylacetamide hemisolvate,

(II), and 5-fluorocytosine hemihydrate, (III). Since 5-fluorocytosine is a rigid molecule, no significant geometric changes are to be expected and the molecules in (I)–(III) show the usual geometry.



- (I) 5-Fluorocytosine · DMSO
(II) 5-Fluorocytosine · 0.5DMAC
(III) 5-Fluorocytosine · 0.5H₂O

Compound (I) crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/c$, with one 5-fluorocytosine and one dimethyl sulfoxide (DMSO) molecule in the asymmetric unit (Fig. 1). The planar 5-fluorocytosine (r.m.s. deviation = 0.016 Å for all non-H atoms) is coplanar with the S and one C atom of the solvent molecule. The other methyl C and the O atom deviate from this plane by 0.753 (4) and 0.890 (3) Å, respectively. The two molecules are connected by an $N-H \cdots O$ hydrogen bond. The 5-fluorocytosine molecules form ribbons parallel to the $(\bar{3}02)$ plane, which are characterized by repeated $R_2^2(8)$ (Bernstein *et al.*, 1995) dimer interactions involving $N-H \cdots N$ and $N-H \cdots O$ hydrogen bonds (Fig. 2).

Compound (II) crystallizes in the triclinic space group $P\bar{1}$, with two essentially planar 5-fluorocytosine molecules (r.m.s. deviation = 0.091 Å for all non-H atoms in both molecules) and one disordered dimethylacetamide (DMAC) molecule in

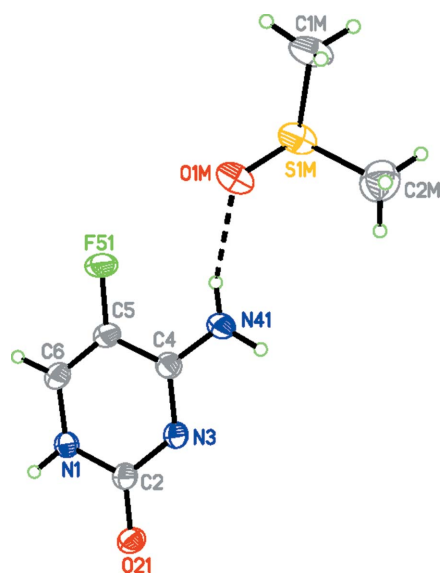


Figure 1

A perspective view of (I), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. The dashed line indicates the $N-H \cdots O$ hydrogen bond.

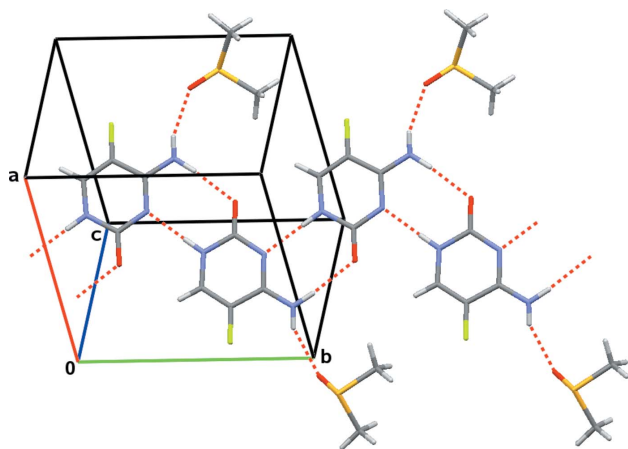


Figure 2
A partial packing diagram for (I). Hydrogen bonds are shown as dashed lines.

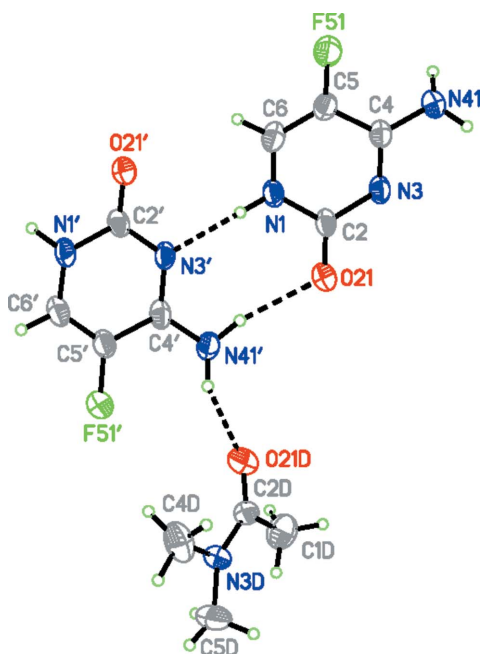


Figure 3
A perspective view of (II), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. Dashed lines indicate hydrogen bonds. The dimethylacetamide solvent molecule is disordered and the minor occupied sites are not shown.

the asymmetric unit (Fig. 3). Although the solvent molecule is disordered over two sites, all atoms of these two sites lie in a common plane (r.m.s. deviation = 0.004 Å for all non-H atoms in both orientations). The 5-fluorocytosine molecules form planar ribbons and show exactly the same hydrogen-bond pattern as in (I). The O atom of the DMAC molecule adopts a position similar to that of the O atom of the DMSO molecule in (I). The planes through the non-H atoms of the solvent molecule and those of the 5-fluorocytosine ribbons enclose a dihedral angle of 68.0 (1)° (Fig. 4). The packing of (II) shows tubes of 5-fluorocytosine ribbons stabilized by N—H···O

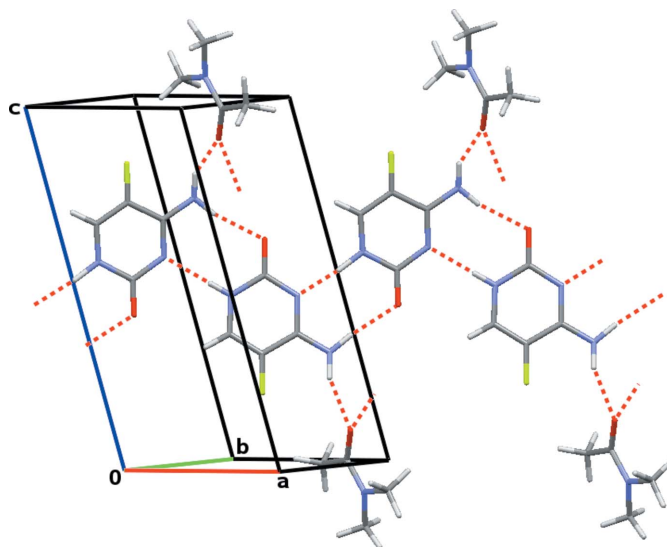


Figure 4
The hydrogen-bond pattern of (II). Hydrogen bonds are shown as dashed lines. The minor occupied sites of the dimethylacetamide molecules have been omitted.

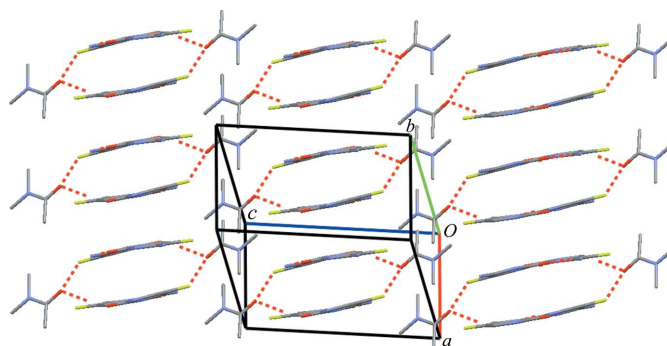


Figure 5
A packing diagram for (II), showing the tubular arrangement of the molecules. Hydrogen bonds are shown as dashed lines. The minor occupied sites of the dimethylacetamide molecules have been omitted.

hydrogen bonds between 5-fluorocytosine and dimethylacetamide molecules (Fig. 5).

Compound (III) crystallizes in the noncentrosymmetric space group Cc , with four 5-fluorocytosine and two water molecules in the asymmetric unit (Fig. 6). There are two planar 5-fluorocytosine dimers, each stabilized by a $R_2^2(8)$ hydrogen-bond pattern. The r.m.s. deviations for all non-H atoms of the dimers are 0.066 and 0.105 Å, respectively. The water molecules are displaced by 2.337 (4) and 2.378 (4) Å from the planes of the dimers. As in (I) and (II), the 5-fluorocytosine molecules form hydrogen-bonded ribbons (Fig. 7). Each dimer is directly connected only to its symmetry equivalent, but not to the other symmetry-independent dimer. Neighbouring layers of the two symmetry-independent dimers are held together by water-mediated OW—H···O and N—H···OW hydrogen bonds (Fig. 8).

In order to compare the hydrogen-bonding patterns of compounds (I)–(III) with other (pseudo)polymorphs of 5-fluorocytosine, a study of the Cambridge Structural Database (CSD, Version 5.3 of November 2008, plus three updates;

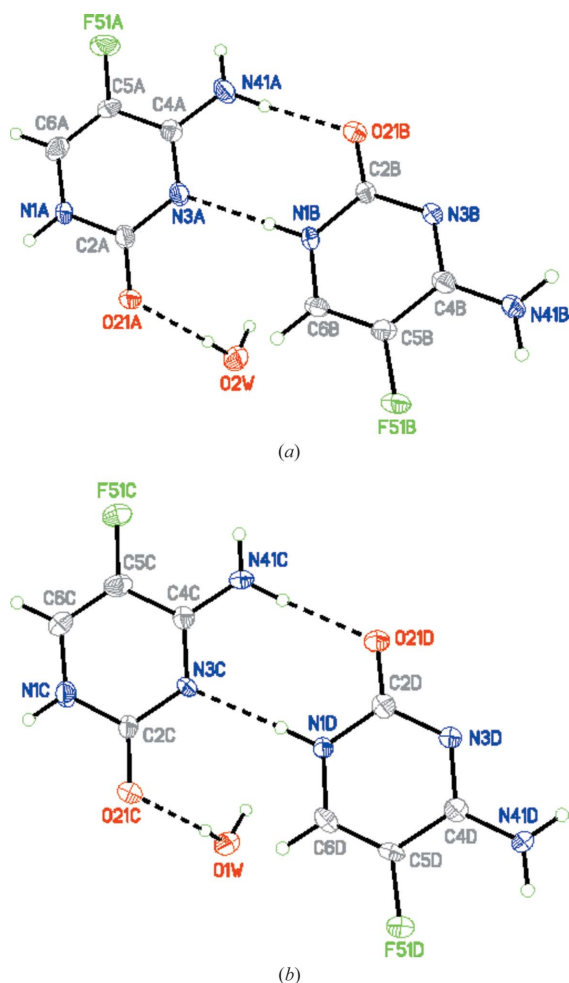


Figure 6
Perspective views of (a) the first dimer (including the solvent water) and (b) the second dimer (including the solvent water) in the asymmetric unit of (III), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. Dashed lines indicate hydrogen bonds.

Allen, 2002) was undertaken. Since (I)–(III) contain neutral 5-fluorocytosine, we restricted the search to neutral molecules and found nine entries: two polymorphs of solvent-free 5-fluorocytosine (forms I and II according to Hulme & Tocher, 2006; CSD refcodes MEBQE01 and MEBQE0), two monohydrates [forms I(*h*) and II(*h*); refcodes BIRMEU (Louis *et al.*, 1982) and BIRMEU03 (Hulme & Tocher, 2006)], a hemipentahydrate, a methanol solvate and a 2,2,2-trifluoroethanol solvate (refcodes MEBQUG, MEBQOA and MEBQIU, respectively; Hulme & Tocher, 2006). The other two entries [refcodes BIRMEU01 (Portalone & Colapietro, 2006) and BIRMEU02 (Hulme & Tocher, 2006)] were re-terminations of the I(*h*) form.

The hydrogen-bond pattern in anhydrous forms I and II is similar to that in (I)–(III). They form ribbons with repeated $R_2^2(8)$ dimer interactions stabilized by N–H···N and N–H···O hydrogen bonds. Form I crystallizes in the tetragonal space group $P4_12_12$, with one independent molecule; its crystal packing shows a zigzag arrangement of planar 5-fluorocytosine ribbons, which enclose a dihedral angle of 64.9°. Form

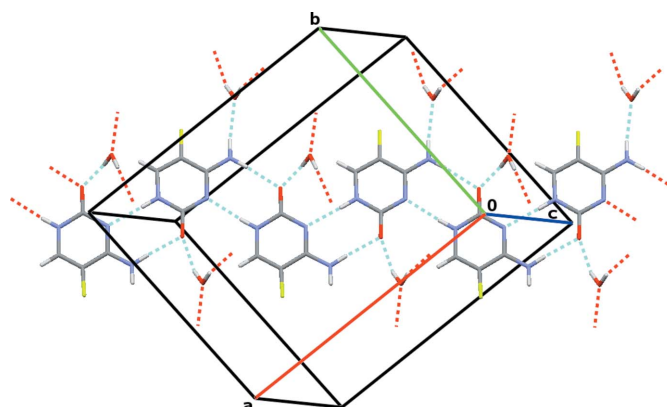


Figure 7
The hydrogen-bond pattern of (III). Hydrogen bonds are shown as dashed lines.

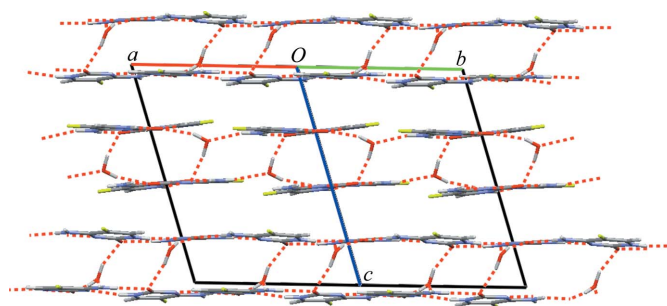


Figure 8
A packing diagram for (III). Hydrogen bonds are shown as dashed lines.

II crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/n$, with one independent molecule. In contrast with (I)–(III), the 5-fluorocytosine ribbons in form II are rippled and are connected with adjacent ribbons into layers by $R_2^4(8)$ N–H···O interactions.

The 5-fluorocytosine molecules in form I(*h*) and in the hemipentahydrate structure show an identical hydrogen-bond pattern to that in (I)–(III). Form I(*h*) crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/c$, with two 5-fluorocytosine and two water molecules in the asymmetric unit. The planar 5-fluorocytosine ribbons are stabilized by the water molecules, forming a tube. The water molecules themselves form cyclic tetramers and connect the tubes into a three-dimensional hydrogen-bonded network. The 5-fluorocytosine hemipentahydrate crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/c$, with two 5-fluorocytosine and five water molecules in the asymmetric unit. The water molecules form a hydrogen-bonded sheet parallel to the *bc* plane. The 5-fluorocytosine ribbons are stacked nearly perpendicular to the water sheet and are stabilized in columns by water-mediated hydrogen bonds. The asymmetric unit of triclinic II(*h*) consists of one 5-fluorocytosine and one water molecule. In this case, a different hydrogen-bonding pattern of the 5-fluorocytosine molecules is observed. The 5-fluorocytosine molecules are held together by two kinds of dimer interactions. Although these dimers show the same $R_2^2(8)$ graph set, the hydrogen-bond pattern consists of either two centrosymmetric N–H···O or two centrosymmetric N–H···N interactions. The planar 5-fluorocytosine

ribbons are further connected by two symmetry-equivalent water molecules.

In both the methanol solvate and the 2,2,2-trifluoroethanol solvate, the 5-fluorocytosine molecules show again the same hydrogen-bonded ribbons as in (I)–(III). The 5-fluorocytosine methanol solvate crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/n$, with two 5-fluorocytosine and one methanol molecule in the asymmetric unit. Similar to (III), the 5-fluorocytosine molecules are directly connected only to their symmetry equivalents. The methanol molecule holds three different 5-fluorocytosine ribbons together. The 1:1 5-fluorocytosine 2,2,2-trifluoroethanol solvate crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/c$. The packing shows some similarity to (II). The tubes of 5-fluorocytosine ribbons are stabilized by hydrogen bonds to solvent molecules which participate in $N-H \cdots O$ and $O-H \cdots O$ interactions.

Almost all the structures discussed here show the same hydrogen-bond pattern between the 5-fluorocytosine molecules. Apparently, the latter molecules prefer the formation of $R_2^2(8)$ dimers, which are further hydrogen bonded into ribbons. The dimers are usually stabilized by an $N-H \cdots O$ and an $N-H \cdots N$ interaction. Only in the case of monohydrate form II(*h*) is a different pattern observed: the 5-fluorocytosine molecules form centrosymmetric dimers, which are stabilized either by two $N-H \cdots O$ or by two $N-H \cdots N$ hydrogen bonds. The crystal packing in the various structures shows layers or tubes depending on the hydrogen bonds formed with adjacent 5-fluorocytosine ribbons or solvent molecules.

Experimental

Single crystals of (I)–(III) were obtained by cocrystallization of commercially available 5-fluorocytosine with various compounds. The crystallization method used was solvent evaporation at 323 K for (I) and (II), and at room temperature for (III). Compound (I) was obtained by crystallization of 5-fluorocytosine (2.3 mg) with carbamylurea (1.9 mg) from dimethyl sulfoxide (300 μ l). 5-Fluorocytosine (2.0 mg) and *N,N'*-(pyridine-2,6-diyl)diacetamide (1.4 mg) dissolved in dimethylacetamide (200 μ l) yielded (II). Crystals of (III) were obtained by crystallization of 5-fluorocytosine (2.8 mg) and 2-amino-pyridine (1.9 mg) from dimethylacetamide (400 μ l).

Compound (I)

Crystal data

$C_4H_4FN_3O \cdot C_2H_6OS$	$V = 935.89$ (15) \AA^3
$M_r = 207.23$	$Z = 4$
Monoclinic, $P2_1/c$	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 12.4467$ (12) \AA	$\mu = 0.33$ mm^{-1}
$b = 9.1849$ (8) \AA	$T = 173$ K
$c = 8.5635$ (8) \AA	$0.31 \times 0.14 \times 0.05$ mm
$\beta = 107.065$ (8)°	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	8061 measured reflections
Absorption correction: multi-scan (MULABS; Spek, 2009; Blessing, 1995)	1904 independent reflections
$T_{\min} = 0.903$, $T_{\max} = 0.984$	1509 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.049$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$
$wR(F^2) = 0.100$
$S = 1.03$
1904 reflections
132 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.26$ e \AA^{-3}
$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.27$ e \AA^{-3}

Compound (II)

Crystal data

$C_4H_4FN_3O \cdot 0.5C_4H_9NO$	$\gamma = 107.774$ (12)°
$M_r = 172.67$	$V = 778.7$ (2) \AA^3
Triclinic, $P\bar{1}$	$Z = 4$
$a = 7.7247$ (12) \AA	Mo $K\alpha$ radiation
$b = 8.2840$ (13) \AA	$\mu = 0.13$ mm^{-1}
$c = 13.238$ (2) \AA	$T = 173$ K
$\alpha = 90.204$ (13)°	$0.40 \times 0.25 \times 0.10$ mm
$\beta = 104.336$ (12)°	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	2911 independent reflections
8171 measured reflections	1647 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.169$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.069$
$wR(F^2) = 0.199$
$S = 0.94$
2911 reflections
260 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.29$ e \AA^{-3}
$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.31$ e \AA^{-3}

Compound (III)

Crystal data

$C_4H_4FN_3O \cdot 0.5H_2O$	$V = 2280.2$ (4) \AA^3
$M_r = 138.11$	$Z = 16$
Monoclinic, Cc	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 14.7039$ (13) \AA	$\mu = 0.15$ mm^{-1}
$b = 12.4546$ (10) \AA	$T = 173$ K
$c = 13.7921$ (14) \AA	$0.30 \times 0.30 \times 0.20$ mm
$\beta = 115.474$ (7)°	

Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer	2141 independent reflections
14246 measured reflections	1631 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.104$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.038$
$wR(F^2) = 0.078$
$S = 0.88$
2141 reflections
355 parameters
8 restraints

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19$ e \AA^{-3}
$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.32$ e \AA^{-3}

In (I) and (II), all H atoms were initially located by difference Fourier synthesis. Subsequently, H atoms bonded to C atoms were refined using a riding model, with methyl C–H = 0.98 \AA and aromatic C–H = 0.95 \AA , and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for methyl H or $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ for all other H atoms. H atoms bonded to N atoms were refined isotropically. In (III), all H atoms of the 5-fluorocytosine molecules were refined using a riding model, with aromatic C–H = 0.95 \AA and amide and terminal N–H = 0.88 \AA , with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C}, \text{N})$. For the water molecules, the following restraints were applied during refinement: O–H = 0.88 (2) and H \cdots H = 1.44 (4) \AA ,

Table 1
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (I).

<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
N41—H411···O1M	0.82 (3)	2.18 (3)	2.929 (2)	152 (2)
N41—H412···O21 ⁱ	0.91 (3)	2.05 (3)	2.959 (2)	174 (2)
N1—H1···N3 ⁱⁱ	0.88 (3)	1.88 (3)	2.762 (2)	179 (2)

Symmetry codes: (i) $-x + 1, y + \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$; (ii) $-x + 1, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$.

Table 2
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (II).

<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
N1—H1···N3'	0.85 (5)	1.92 (5)	2.772 (4)	179 (5)
N41—H41A···O21 ^{ri}	0.94 (5)	2.03 (5)	2.965 (4)	174 (4)
N41—H41B···O21D ⁱⁱ	0.90 (5)	2.13 (5)	2.976 (5)	157 (4)
N1'—H1'···N3 ⁱⁱⁱ	1.06 (5)	1.72 (5)	2.774 (4)	173 (4)
N41'—H41C···O21	0.89 (5)	2.08 (5)	2.955 (4)	168 (4)
N41'—H41D···O21D	0.88 (4)	2.17 (4)	2.922 (4)	143 (3)

Symmetry codes: (i) $x + 1, y + 1, z$; (ii) $-x + 2, -y + 1, -z + 1$; (iii) $x - 1, y - 1, z$.

Table 3
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (III).

<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
N1A—H1A···N3B ⁱ	0.88	1.98	2.853 (5)	172
N41A—H41A···O21B	0.88	1.99	2.858 (5)	170
N1B—H1B···N3A	0.88	1.97	2.854 (5)	177
N41B—H41C···O21A ⁱⁱ	0.88	1.99	2.869 (5)	176
N41B—H41D···O1W ⁱⁱⁱ	0.88	2.10	2.972 (5)	170
N1C—H1C···N3D ^{iv}	0.88	1.99	2.861 (5)	173
N41C—H41E···O21D	0.88	1.95	2.834 (5)	177
N1D—H1D···N3C	0.88	1.98	2.862 (5)	178
N41D—H41G···O21C ^v	0.88	1.98	2.862 (5)	175
N41D—H41H···O2W ^{vi}	0.88	2.10	2.961 (5)	164
O1W—H1WA···O21B ^{vii}	0.87 (2)	2.06 (3)	2.906 (5)	163 (4)
O1W—H1WB···O21C	0.90 (2)	1.93 (3)	2.786 (5)	158 (5)
O2W—H2WA···O21A	0.90 (2)	1.95 (2)	2.826 (5)	166 (5)
O2W—H2WB···O21D ^{viii}	0.88 (2)	2.05 (3)	2.898 (5)	163 (4)

Symmetry codes: (i) $x + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, z$; (ii) $x - \frac{1}{2}, y - \frac{1}{2}, z$; (iii) $x - 1, -y + 1, z - \frac{1}{2}$; (iv) $x - \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, z$; (v) $x + \frac{1}{2}, y - \frac{1}{2}, z$; (vi) $x + 1, -y + 1, z + \frac{1}{2}$; (vii) $x + \frac{1}{2}, -y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$; (viii) $x - \frac{1}{2}, -y + \frac{1}{2}, z - \frac{1}{2}$.

with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{O})$. In (II), all solvent atoms except O are disordered over two positions, with a site-occupation factor of 0.66 (2) for the major occupied orientation. However, the positions of the methyl C atoms coincide. In spite of the *E*-value distribution, which suggests a centrosymmetric space group (mean value of $|E^2 - 1| = 0.958$), the structure solution of (III) in the centrosymmetric space group *C2/c* failed. 2113 Friedel pairs were merged prior to refinement, due to the absence of anomalous scatterers. The absolute structure was arbitrarily assigned.

For all compounds, data collection: *X-AREA* (Stoe & Cie, 2001); cell refinement: *X-AREA*; data reduction: *X-AREA*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *Mercury* (Version 2.2; Macrae *et al.*, 2008) and *XP* (Sheldrick, 2008); software used to prepare material for publication: *publCIF* (Westrip, 2009).

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: SK3347). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.
 Bernstein, J., Davis, R. E., Shimon, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1555–1573.
 Blessing, R. H. (1995). *Acta Cryst.* **A51**, 33–38.
 Davis, A. M., Teague, S. J. & Kleywegt, G. J. (2003). *Angew. Chem.* **115**, 2822–2841.
 Hulme, A. T. & Tocher, D. A. (2006). *Cryst. Growth Des.* **6**, 481–487.
 Louis, T., Low, J. N. & Tollin, P. (1982). *Cryst. Struct. Commun.* **11**, 1059–1064.
 Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
 Morschhäuser, J. (2003). *Pharm. Unserer Zeit*, **32**, 124–128.
 Pierrefite-Carle, V., Baqué, P., Gavelli, A., Mala, M., Chazal, M., Gugenheim, J., Bourgeon, A., Milano, G., Staccini, P. & Rossi, B. (1999). *J. Natl. Cancer Inst.* **91**, 2014–2019.
 Portalone, G. & Colapietro, M. (2006). *Acta Cryst.* **E62**, o1049–o1051.
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
 Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
 Stoe & Cie (2001). *X-AREA*. Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.
 Westrip, S. P. (2009). *publCIF*. In preparation.

A6 Publikationsentwurf zu den Abschnitten 3.5.2–3.5.5

„Cocrystals of 5-fluorocytosine. I. Cofomers with fixed hydrogen-bonding sites”

M. Tutughamiarso, G. Wagner & E. Egert

Cocrystals of 5-Fluorocytosine. I. Cofomers with fixed hydrogen-bonding sites

Maya Tutughamiarso^a, Guido Wagner^b and Ernst Eger^{a*}

^aInstitut für Organische Chemie und Chemische Biologie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, Frankfurt am Main, 60438, Germany, and ^bInstitut für Anorganische und Analytische Chemie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, Frankfurt am Main, 60438, Germany

Correspondence email: eger@chemie.uni-frankfurt.de

Keywords: 5-fluorocytosine; complementary hydrogen bonding; drug-receptor interaction; pharmaceutical cocrystal; acyclovir.

Synopsis

Cocrystallization attempts with 5-fluorocytosine yielded eight cocrystals and two structures of a single compound. In six cocrystals, the expected heterodimers held together by two or three hydrogen bonds are present. *Ab initio* energy calculations helped to rationalize the intermolecular hydrogen-bonding patterns observed in the crystal structures.

Abstract

The antifungal drug 5-fluorocytosine was cocrystallized with five complementary compounds in order to better understand its drug-receptor interaction. The first two compounds, 2-aminopyrimidine and *N*-acetylcreatinine, exhibit donor-acceptor sites for $R_2^2(8)$ heterodimer formation with 5-fluorocytosine. Such a heterodimer is observed in the cocrystal with 2-aminopyrimidine, (I); in contrast, 5-fluorocytosine and *N*-acetylcreatinine [which forms homodimers in its crystal structure, (II)] are connected only by a single hydrogen bond in (III). The other three compounds 6-aminouracil, 6-aminoisocytosine and acyclovir possess donor-donor-acceptor sites; therefore they can interact with 5-fluorocytosine to form a heterodimer linked by three hydrogen bonds. In the cocrystals with 6-aminoisocytosine, (Va)-(Vd), as well as in the cocrystal with the antiviral drug acyclovir, (VII), the desired heterodimers are observed. However, they are not formed in the cocrystal with 6-aminouracil, (IV), where the components are connected by two hydrogen bonds. In addition, a solvent-free

structure of acyclovir, (VI), was obtained. A comparison of the calculated energies gained during dimer formation helped to rationalize the preference of the hydrogen-bonding interactions in the various cocrystal structures.

1. Introduction

Pharmaceutical cocrystals contain at least one active pharmaceutical ingredient (API) and one cocrystal former, very often as a hydrogen-bonded molecular complex. They are attractive for the pharmaceutical industry because they offer an opportunity to provide alternative solid-state modifications and thus to optimize the physical properties of APIs. The first systematic study was reported by Zerkowski & Whitesides (1994) concerning complexes of barbituric acid and melamine derivatives. During the last decade design strategies, characterizations and applications of APIs have been investigated intensively (for overviews see: Vishweshwar *et al.*, 2006; Yadav *et al.*, 2009).

One of the most promising strategies for designing a cocrystal is the usage of supramolecular synthons, which describe possible ways for complementary molecules to interact with each other by the formation of hydrogen bonds (Desiraju, 1995). Such synthons are well known from specific interactions between biologically important molecules. The most prominent example is the Watson-Crick base pairing, where complementary nucleobases (adenine / thymine and guanine / cytosine) are hydrogen-bonded to each other. Furthermore, the complementary pattern in hydrogen-bond formation is very often essential for the recognition between a drug and its receptor.

5-Fluorocytosine (5-FC) is one of the oldest antifungal drugs. It becomes active after conversion into its toxic metabolite 5-fluorouracil by the enzyme cytosine deaminase (CD) (Morschhäuser, 2003). 5-Fluorouracil inhibits the biosynthesis of fungal DNA and RNA by two major mechanisms: inhibition of thymidylate synthase by 5-fluorodeoxyuridine monophosphate and incorporation of 5-fluorouridine triphosphate into fungal RNA (Vermes *et al.*, 2000). Since resistance develops during treatment, monotherapy with 5-FC is limited and only applied in some cases of chromoblastomycosis and in uncomplicated lower urinary tract candidiasis as well as vaginal candidiasis (Benson & Nahata, 1988); in all other cases, it is administered together with amphotericin B (Francis & Walsh, 1992). In combination with the bacterial CD gene, however, 5-FC can be used as a suicide enzyme-prodrug system in gene therapy for the treatment of cancer (Huber *et al.*, 1994).

Due to our interest in studying its drug-receptor interaction, we cocrystallized 5-fluorocytosine with five compounds containing complementary functional groups (Scheme 1), with the aim to obtain complexes held together by N–H...O and N–H...N hydrogen bonds.

2. Experimental

2.1. Sample preparation

Almost all reagents are commercially available and were used without further purification. Single crystals of (I) were obtained by cocrystallization of 5-FC (2.3 mg; 0.018 mmol) and 2-aminopyrimidine (1.7 mg; 0.018 mmol) in dimethylacetamide (250 μL) at 323 K. *N*-Acetylcreatinine was prepared from creatinine (5 g; 0.044 mol) by reaction with acetic anhydride (10.4 mL; 0.110 mol) in 1,4-dioxane (100 mL). After refluxing at 383 K for 24 h, the mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed producing a yellow powder (4.18 g; 61% yield). Crystals of (II) were obtained by recrystallization of *N*-acetylcreatinine (4.4 mg; 0.028 mmol) from methanol (300 μL) at room temperature. Cocrystallization of 5-FC (2.3 mg; 0.018 mmol) and *N*-acetylcreatinine (2.5 mg; 0.016 mmol) from dimethyl sulfoxide (50 μL) at room temperature yielded crystals of (III). Crystals of (IV) were obtained by solvent evaporation experiments with mixtures of 5-FC (1.8 mg; 0.014 mmol) and 6-aminouracil (3.9 mg; 0.031 mmol) in dimethyl sulfoxide (120 μL) at 323 K. Cocrystallization of 5-FC and 6-aminoisocytosine yielded four pseudopolymorphs, (Va)-(Vd) (Table 1), while crystals of (VI) and (VII) were obtained by cocrystallization attempts with 5-FC and acyclovir (Table 2). None of the solvents used in the experiments was water-free.

2.2. Crystal structure determination

The X-ray diffraction data were collected on a Stoe IPDS II two-circle diffractometer using monochromatic Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) at 173 K. Data reduction and cell refinement were carried out with *X-AREA* (Stoe & Cie, 2001). All structures were solved by direct methods [*SHELXS97* (Sheldrick, 2008)] and refined by full-matrix least-squares techniques [*SHELXL97* (Sheldrick, 2008)].

All H atoms, except of those bonded to disordered solvent atoms, were initially located by difference Fourier synthesis. Subsequently, H atoms bonded to C atoms were refined using a riding model, with methyl C—H = 0.98 \AA , secondary C—H = 0.99 \AA and aromatic C—H = 0.95 \AA , and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$ for methyl H or 1.2 $U_{\text{eq}}(\text{C})$ for secondary and aromatic H atoms. In (II), (IV), (Va), (Vc) and (VII), H atoms bonded to N atoms were refined isotropically. In the other structures, the isotropic displacement parameters of these H atoms were smaller than the equivalent isotropic displacement parameter of the respective N atom [$U_{\text{iso}}(\text{H}) < U_{\text{eq}}(\text{N})$]; thus they were coupled to those of the N atoms with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{N})$. Additionally, some N—H distances were restrained to 0.88 (2) \AA (Table 3). The solvent water H atoms were refined isotropically in (Va). In (VI) and (VII), the hydroxy H atoms were refined using a riding model with O—H = 0.84 \AA and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{O})$.

One methyl group in (II) shows rotational disorder with a site-occupation factor of 0.74 (2) for the major occupied orientation. In (Vc), the centroid of the dimethylformamide molecule lies on an inversion centre, so that all solvent atoms are disordered. In (Vd), all C atoms of one dimethylformamide molecule are disordered over two positions with a site-occupation factor of 0.77

(1) for the major occupied site. The following restraints were applied during refinement of the solvent molecules in (Vc) and (Vd): $O=C_{\text{carbonyl}} = 1.24$ (2) Å, $C_{\text{carbonyl}}-N = 1.32$ (2) Å, $N-C_{\text{methyl}} = 1.45$ (2) Å, $O\cdots N = 2.27$ (4) Å, $C_{\text{carbonyl}}\cdots C_{\text{methyl}} = 2.42$ (4) Å and $C_{\text{methyl}}\cdots C_{\text{methyl}} = 2.48$ (4) Å. The C and N atoms of the minor occupied site in (Vd) were refined isotropically.

For structural drawings the following programs were used: *Mercury* (Version 2.3; Macrae *et al.*, 2008) and *XP* (Sheldrick, 2008). Selected crystal data and experimental details are summarized in Table 4.

2.3. *Ab initio* calculations

Starting molecular geometries were generated either from crystal data or from molecular sketches using *Avogadro* (*Avogadro*: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.0.3. <http://avogadro.openmolecules.net/>). *Ab initio* energy calculations were performed with geometry optimization and dispersion correction using *GAUSSIAN* (Frisch *et al.*, 2004) at the B3LYP-D/6-311++G** level. A counterpoise correction was applied to all dimers selected.

3. Results

5-FC exhibits two potential hydrogen-bonding sites: an acceptor-acceptor-donor (AAD; A: hydrogen-bond acceptor and D: hydrogen-bond donor) and an acceptor-donor (AD) site. In its polymorphs and pseudopolymorphs, it prefers the formation of $R_2^2(8)$ homodimers (Bernstein *et al.*, 1995) usually characterized by one $N-H\cdots O$ and one $N-H\cdots N$ hydrogen bond (Tutughamiarso *et al.*, 2009). Only in one monohydrate structure, the homodimers are stabilized by either two $N-H\cdots O$ or two $N-H\cdots N$ hydrogen bonds [Cambridge Structural Database (CSD, Version 5.33 of November 2011, plus two updates; Allen, 2002) refcode BIRMEU03 (Hulme & Tocher, 2006)].

Considering the AAD and AD sites as well as the favourable synthons for 5-FC, suitable cofomers with fixed hydrogen-bonding sites were selected for the cocrystallization experiments (Scheme 1). 2-Aminopyrimidine and *N*-acetylcreatinine possess at least one donor-acceptor (DA) site suited for $R_2^2(8)$ heterodimer formation with 5-FC. Due to their donor-donor-acceptor (DDA) site 6-aminouracil, 6-aminoisocytosine and acyclovir can even be linked to 5-FC by three hydrogen bonds.

3.1. Cocrystals with 2-aminopyrimidine and *N*-acetylcreatinine

Because of its adjacent amine and imine groups 2-aminopyrimidine can be connected to 5-FC either by one $N-H\cdots O$ and one $N-H\cdots N$ hydrogen bond or by two $N-H\cdots N$ hydrogen bonds. A similar $R_2^2(8)$ heterodimer between 5-FC and *N*-acetylcreatinine can be formed as well; in this case, the heterodimer may be held together either by one $N-H\cdots O$ and one $N-H\cdots N$ hydrogen bond or by two $N-H\cdots O$ hydrogen bonds.

The asymmetric unit of the 5-FC–2-aminopyrimidine (1/1) cocrystal, (I), is shown in Fig. 1: both molecules are coplanar to each other (r.m.s. deviation = 0.057 Å for all non-H atoms) and are connected to an $R_2^2(8)$ heterodimer by one N–H...O and one N–H...N hydrogen bond. In the crystal packing two centrosymmetric heterodimers are stabilized by four N–H...O hydrogen bonds forming an $R_4^2(8)$ motif; in addition the 5-FC molecules are linked to an $R_2^2(8)$ homodimer by two N–H...N hydrogen bonds (Fig. 2; Table 5). Altogether the packing of (I) shows ribbons parallel to $(\bar{1}20)$.

Recrystallization of *N*-acetylcreatinine yielded crystal (II). The five-membered imidazolidinone ring is planar (r.m.s. deviation = 0.009 Å for all non-H atoms) and the C41 methyl group is disordered over two sites. A dihedral angle of 19.1 (1)° is enclosed between the planes through the non-H atoms of the ring and those of the acetamide group with the side-chain atom O54 directed to the same side as the N1–H group, which enables an intramolecular hydrogen bond (Fig. 1). In the crystal packing two *N*-acetylcreatinine molecules are linked by two N–H...O hydrogen bonds to a dimer, which forms layers parallel to $(\bar{1}03)$ (Fig. 3; Table 6).

Complex (III) crystallized with two 5-FC molecules and one *N*-acetylcreatinine molecule in the asymmetric unit (Fig. 1). The 5-FC molecules – as in their (pseudo)polymorphs (Tutughamiarso *et al.*, 2009) – are connected to an $R_2^2(8)$ homodimer characterized by one N–H...O and one N–H...N hydrogen bond. The conformation of *N*-acetylcreatinine is similar to that in (II): the N1–H and C52=O54 groups are again oriented in the same direction, but the dihedral angle between the planes through the ring and the amide group is now 32.1 (2)°. The planar imidazolidinone ring (r.m.s. deviation = 0.007 Å for all non-H atoms) and the 5-FC homodimer form a dihedral angle of 42.0 (1)°, while the 5-FC molecules are twisted by 8.8 (1)° with respect to each other. In the crystal packing the 5-FC molecules form ribbons running along the *b* axis with repeated $R_2^2(8)$ dimer interactions. The *N*-acetylcreatinine molecules link the 5-FC ribbons to layers parallel to $(\bar{1}01)$ by accepting two N–H...O hydrogen bonds (Fig. 4; Table 7). Further N–H...O interactions between *N*-acetylcreatinine and 5-FC bridge the layers to a three-dimensional hydrogen-bonded network (Fig. 5), which might explain the increased twist of the side chain compared to (II).

3.2. Cocrystals with 6-aminouracil and 6-aminoisocytosine

In addition to their DDA hydrogen-bonding site, which allows the formation of three hydrogen bonds with 5-FC, 6-aminouracil also possesses an acceptor-donor-acceptor (ADA) site, while 6-aminoisocytosine exhibits a donor-acceptor-donor (DAD) site. If the desired AAD/DDA heterodimer is formed, these additional binding sites can be $R_2^2(8)$ hydrogen-bonded either to themselves or to another 5-FC molecule.

The asymmetric unit of cocrystal (IV) contains one 5-FC and one 6-aminouracil molecule (Fig. 1). Although both compounds are essentially planar (r.m.s. deviations = 0.023 Å for all non-H atoms of

5-FC and 0.016 Å for those of 6-aminouracil), a dihedral angle of 19.7 (1)° is enclosed between the planes of the two molecules. The desired complex with three hydrogen bonds is not formed; instead both molecules are connected to another heterodimer by one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond with an $R_2^2(8)$ pattern. Additionally each compound forms centrosymmetric $R_2^2(8)$ homodimers characterized by two N—H...O hydrogen bonds, thus forming chains of alternating hetero- and homodimers parallel to (201) (Fig. 6a; Table 8). Along the *b* axis further chains consisting of alternating homodimers of 5-FC and 6-aminouracil are stabilized by three N—H...O interactions with an $R_3^2(8)$ hydrogen-bonding pattern (Fig. 6b). Altogether the packing shows an extended three-dimensional hydrogen-bonded network (Fig. 7).

Four cocrystals, (Va)-(Vd), were obtained during cocrystallization attempts of 5-FC with 6-aminoisocytosine. In contrast to (IV), the desired AAD/DDA heterodimers with N—H...O and N—H...N hydrogen bonds similar to the Watson-Crick C-G base pair are always formed. An $R_4^2(8)$ hydrogen-bonding pattern consisting of four N—H...O interactions is also observed in the four cocrystal structures; it links two heterodimers to a tetramer.

In (Va), the complex between 5-FC and 6-aminoisocytosine crystallized as a monohydrate (Fig. 1). The planes through the non-H atoms of 5-FC and those of 6-aminoisocytosine enclose a dihedral angle of 7.1 (1)°. In the crystal packing the heterodimers are connected to ribbons by two different $R_4^2(8)$ patterns (each with four N—H...O hydrogen bonds) (Fig. 8; Table 9). The ribbons run parallel to $(\bar{1}12)$ and are stabilized to a three-dimensional network by further N—H...O interactions and by the water molecules, each of which is involved in three hydrogen bonds.

Crystallization attempts from dimethylformamide (DMF) yielded three cocrystal solvates, *viz.* (Vb), (Vc) and (Vd), whereby (Vb) and (Vc) were obtained from the same sample tube. The asymmetric unit of (Vb) consists of one hydrogen-bonded heterodimer and one DMF molecule; the three molecules are essentially coplanar to each other (r.m.s. deviation = 0.105 Å for all non-H atoms) (Fig. 1). Compound (Vc) crystallized as a hemisolvate with the DMF molecule on an inversion centre (Fig. 1). In (Vc), a dihedral angle of 11.8 (1)° is formed between the planes through the non-H atoms of 5-FC and those of 6-aminoisocytosine, while the DMF molecule, unlike in (Vb), deviates from the plane of 6-aminoisocytosine by 0.203 (4) Å.

Both crystal packings show layers, which are parallel to (112) in (Vb) and to $(\bar{1}22)$ in (Vc).

Nevertheless, the molecular arrangements within the layers are different. In (Vb), the heterodimers are hydrogen-bonded to tetramers, which are further linked to ribbons by $R_2^2(8)$ interactions involving two N—H...O hydrogen bonds between 5-FC molecules (Fig. 9; Table 10). Two DMF molecules are $R_4^2(8)$ N—H...O hydrogen-bonded to two 6-aminoisocytosine molecules thus connecting the ribbons to layers. In contrast to (Vb), the layers of (Vc) reveal hydrogen-bonded circular assemblies, each

consisting of four tetramers and a disordered DMF molecule located in the centre (Fig. 10). The tetramers are connected either by two N—H...O interactions between 5-FC molecules or by two N—H...N hydrogen bonds between 6-aminoisocytosine molecules (Table 11). Altogether the crystal packing shows a three-dimensional hydrogen-bonded network.

The asymmetric unit of the third DMF solvate, (*Vd*), consists of three symmetry-independent complexes, each containing two 5-FC molecules, one 6-aminoisocytosine and one DMF molecule (Fig. 1). While an AAD/DDA heterodimer is formed between 6-aminoisocytosine and 5-FC, two 5-FC molecules are held together by one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond with an $R_2^2(8)$ pattern. The 6-aminoisocytosine and the DMF molecule are essentially coplanar (r.m.s. deviations = 0.107, 0.087 and 0.054 Å for the first, the second and the third complex) and are linked by one N—H...O hydrogen bond. The DMF molecule *X* is disordered over two sites with all non-H atoms of these sites in a common plane (r.m.s. deviation = 0.040 Å).

The crystal packing of (*Vd*) shows two kinds of layers parallel to (101) with similar hydrogen-bonding arrangements but with different contents: in one layer the first complex is connected only to its symmetry equivalents (Fig. 11*a*), whereas the other layer consists of symmetry equivalents of the second and the third complex (Fig. 11*b*). The following hydrogen-bonding patterns are observed within the layers (Table 12): an $R_2^2(8)$ pattern with two N—H...O bonds between 5-FC molecules, an $R_2^2(8)$ pattern with two N—H...N bonds between 6-aminoisocytosine molecules, an $R_4^2(8)$ pattern with four N—H...O bonds between two heterodimers and an $R_5^3(12)$ pattern with one N—H...N hydrogen bond and four N—H...O hydrogen bonds between two molecules of 5-FC and 6-aminoisocytosine, respectively, as well as one solvent molecule (Fig. 12). Considering only these hydrogen-bond patterns it seems that the second and the third complex are related by a pseudo-inversion centre. However, the geometrical arrangements of the main cocrystal components of the latter two complexes are different. In the second complex, a dihedral angle of 8.8 (1)° is formed between the planes through the non-H atoms of the heterodimer components, while the two 5-FC molecules are coplanar (r.m.s. deviation = 0.047 Å for all non-H atoms). In the third complex, the planes through the non-H atoms of the heterodimer components enclose a similar dihedral angle of 7.2 (1)°, but the dihedral angle of 9.6 (1)° between the planes through their non-H atoms reveals that the two 5-FC molecules are not coplanar. The crystal packing is dominated by these layers; in addition N—H...O hydrogen bonds link adjacent layers.

3.3. Cocrystal with acyclovir

As mentioned in the introduction, the combination of 5-FC and the bacterial CD gene is used for the treatment of cancer (Huber *et al.*, 1994). However, high doses of 5-FC are necessary, which may lead to undesirable side effects (Kievit *et al.*, 1999). A potential method to overcome this limitation is the

double-suicide gene therapy (Aghi *et al.*, 1998; Boucher *et al.*, 2006). The combination of 5-FC and the bacterial CD gene with the guanine derivative ganciclovir and the enzyme herpes simplex virus thymidine kinase has been proven to enhance the anticancer effect in comparison with the monotherapies. Ganciclovir is also a prodrug used for the treatment of cytomegalovirus infections; ganciclovir triphosphate is incorporated into DNA instead of guanosine triphosphate and, as a result, inhibits the cellular DNA polymerase (Littler *et al.*, 1992; Sullivan *et al.*, 1992).

Almost all studies investigated the combination of 5-FC with ganciclovir, although a comparable synergism is observed between 5-FC and acyclovir (Aghi *et al.*, 1998). Acyclovir differs from ganciclovir by the absence of a hydroxymethyl group at the 3' position of the acyclic side chain. It is a prodrug for the treatment of herpes-simplex, varicella-zoster as well as Epstein-Barr virus infections (Balfour, 1999). However, the routes of administration of both drugs are different: ganciclovir is administered intravenously, but acyclovir orally. Also for this reason the combination of 5-FC and acyclovir might be interesting.

Since the first medical use of acyclovir in 1983, only the crystal structure of a hydrate [refcodes CEHTAK (Birnbaum *et al.*, 1981) and CEHTAK10 (Birnbaum *et al.*, 1984)], but no solvent-free structure, has been published. In addition to the desired cocrystal of 5-FC and acyclovir, (VII), a solvent-free structure of acyclovir, (VI), was obtained during our crystallization experiments (Fig. 1).

In (VI), the glycosidic torsion angle C8–N9–C91–O92 to the planar guanine residue (r.m.s. deviation for all non H-atoms = 0.013 Å) is $-74.3(3)^\circ$, and the side chain C–O and C–C bonds are also in the synclinal conformation (Table 13). In the crystal packing the acyclovir molecules are connected to chains running along the *b* axis by one N–H...O and one N–H...N hydrogen bond with an $R_2^2(9)$ motif (Fig. 13; Table 14). Further N–H...O hydrogen bonds connect adjacent chains to layers parallel to $(\bar{3}02)$. Stacking interactions along the *c* axis and O–H...O hydrogen bonds also contribute to the structural stability (Fig. 14).

In the cocrystal of 5-FC with acyclovir, (VII), both molecules are linked by three hydrogen bonds with a pattern similar to the Watson-Crick C-G base pair, whereby the pyrimidine and purine rings are coplanar to each other (r.m.s. deviation = 0.040 Å for all non-H atoms) (Fig. 1). The glycosidic torsion angle of acyclovir as well as the conformation about the C91–O92 and C93–C94 bonds are in agreement with (VI), but the C91 and C94 atoms are now in an antiperiplanar arrangement (Table 13). In the crystal packing the heterodimers of 5-FC and acyclovir are further connected to each other through inversion centres by two N–H...N hydrogen bonds. Stacking interactions help to stabilize the crystal structure (Fig. 15). Along the *b* axis the heterodimers are connected by bifurcated hydrogen bonds from the O–H group (Fig. 16; Table 15). Furthermore, N–H...O hydrogen bonds link the

heterodimers to zig-zag chains running along the *c* axis, so that altogether a three-dimensional hydrogen-bonded network is formed.

4. Discussion

Since the formation of hydrogen bonds in crystal structures is affected by many factors, cocrystal synthesis is not a straightforward process. In spite of the complementary binding sites, the expected hydrogen-bonding pattern is not observed in (III) and (IV). In (I), 5-FC and 2-aminopyrimidine are connected to the desired $R_2^2(8)$ heterodimer, but one may ask if perhaps other $R_2^2(8)$ hydrogen-bonded arrangements between these components are comparably stabilized. In most structures containing 5-FC, the formation of its homodimers is preferred. Although all dimers of 5-FC show an $R_2^2(8)$ pattern, they consist of different types of hydrogen bonds. Since they appear in different frequency, we have tried to investigate their relative stabilities.

Hence *ab initio* energy calculations were carried out for selected complexes and their respective components. The difference between the energy of a complex and the sum of the energies of its components gives an estimate of the energy of complex formation (Table 16).

The $R_2^2(8)$ homodimers of 5-FC are stabilized by one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond (*dim1*) in almost all (pseudo)polymorphs; only in one monohydrate structure of 5-FC, homodimers with two N—H...O (*dim2*) or two N—H...N hydrogen bonds (*dim3*) are observed. The result of the *ab initio* energy calculations confirms the relative stabilities of these homodimers: *dim1* is energetically most favourable; the energy of *dim2* differs only slightly from that of *dim1* ($\Delta E = 0.5$ kJ/mol), while *dim3* seems to be less stable.

The 5-FC and 2-aminopyrimidine molecules can be connected either by one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond (*dim4*) or by two N—H...N bonds (*dim5*). In (I), the energetically more favourable heterodimer *dim4* is formed. However, the energy difference between *dim4* and *dim5* of 3.0 kJ/mol is rather small, so that the formation of *dim5* in other polymorphic structures seems possible. In addition to the heterodimers, $R_2^2(8)$ homodimers of 5-FC are observed in this cocrystal. Here the energetically less favourable homodimer *dim3* is formed since the C=O and N—H groups of the 5-FC molecule, which are required for the formation of the more favourable homodimers *dim1* and *dim2*, participate already in the interaction with the 2-aminopyrimidine molecule.

The heterodimers between 5-FC and *N*-acetylcreatine can be stabilized either by one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond (*dim6*) or by two N—H...O bonds (*dim7*). Such heterodimers are not observed in (III); the cocrystal components are connected merely by a single N—H...O hydrogen bond. Looking at the molecular arrangements in *dim6* and *dim7*, the formation of the desired heterodimer is hindered by the repulsion of the neighbouring carbonyl O atoms. In (III), $R_2^2(8)$

homodimers of 5-FC with one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond (*dim1*) are formed. A comparison of the energies of *dim1*, *dim6* and *dim7* may explain the hydrogen-bonding interactions observed in (III). The energy gained during the formation of *dim6* or *dim7* would be 54.7 or 48.7 kJ/mol, while the formation of *dim1* leads to an energy gain of 101.6 kJ/mol. Therefore the 5-FC molecules prefer the formation of homodimers instead of heterodimers.

Due to their complementary AAD/DDA binding sites, the 5-FC and 6-aminouracil molecules should be able to form a heterodimer with three hydrogen bonds and a calculated energy gain of 122.1 kJ/mol (*dim8*). In cocrystal (IV), however, both molecules are only connected by one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond (*dim9*) with a much higher energy of -68.4 kJ/mol. In (IV) and in *dim9* though, the 5-FC and 6-aminouracil molecules show a significantly different arrangement: in (IV), the dihedral angle between the two molecules is 19.7 (1)°, while in *dim9* the calculated dihedral angle is approximately 45° probably because of the repulsion of the amino groups. In addition to *dim9*, $R_2^2(8)$ homodimers of 5-FC (*dim2*) and of 6-aminouracil (*dim10*) each characterized by two N—H...O hydrogen bonds are observed in (IV). Similar interactions are also found in the monohydrate structure of 5-FC [refcode BIRMEU03 (Hulme & Tocher, 2006)] and in the solvent-free structure of 6-aminouracil [refcode COTVIR (Golovina *et al.*, 2008)]. The energy gained during the formation of *dim2* and *dim10* (101.1 kJ/mol for *dim2* and 57.8 kJ/mol for *dim10*) might be sufficient to compensate the energy difference of 57.3 kJ/mol between *dim8* and *dim9*. It is noteworthy that the interplay of the hydrogen-bonding interactions in *dim2*, *dim9* and *dim10* leads to a calculated density of 1.650 g/cm³ in (IV), which is relatively high for organic crystals.

In addition to the desired AAD/DDA heterodimers, $R_2^2(8)$ homodimers of the cocrystal components are observed in the cocrystals of 5-FC and 6-aminoisocytosine. In (Vb) and (Vc), the $R_2^2(8)$ homodimers of 5-FC are characterized by two N—H...O hydrogen bonds, while in (Vd) they are stabilized either by one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond or by two N—H...O hydrogen bonds. $R_2^2(8)$ homodimers of 6-aminoisocytosine with two N—H...N hydrogen bonds are formed in (Vc) and (Vd). The cocrystal of 5-FC with acyclovir, (VII), confirms the stability of the AAD/DDA hydrogen-bonding pattern. Homodimers of acyclovir stabilized by two N—H...N hydrogen bonds are also observed in this crystal structure; in contrast homodimers of 5-FC are not present.

5. Conclusion

The 5-FC and 2-aminopyrimidine molecules are connected to the desired AD/DA heterodimer by one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond in (I). However, due to the relatively small energy difference, the formation of a heterodimer with two N—H...N hydrogen bonds in other polymorphic structures seems possible. A similar $R_2^2(8)$ heterodimer was expected between 5-FC and *N*-acetylcreatine, but in their cocrystal, (III), both molecules are merely connected by a single

hydrogen bond. In addition, the typical homodimers of 5-FC with one N—H...O and one N—H...N hydrogen bond are observed. The quantum-mechanical calculations give a plausible explanation why homodimer formation is preferred in cocrystal (III). Despite the complementary AAD/DDA hydrogen-bonding sites, the heterodimer between 5-FC and 6-aminouracil is held together by only two instead of three hydrogen bonds in cocrystal (IV); in addition, homodimers with two N—H...O hydrogen bonds are formed for each component. The energy gained during homodimer formation is likely to be sufficient to compensate the energy difference to the AAD/DDA heterodimer. Finally, the four cocrystals of 5-FC and 6-aminoisocytosine, (Va)-(Vd), and the cocrystal with the antiviral drug acyclovir, (VII), confirm the stability of the AAD/DDA hydrogen-bonding pattern.

All cocrystals studied hitherto reveal fixed hydrogen-bonding sites complementary to those of 5-FC. We have also investigated the influence of complex formation on the conformational or the tautomeric equilibrium of compounds. The results will be presented in the sequel of this paper (Tutughamiarso & Egert, 2012).

Acknowledgements We thank Karol Hinz for the crystallization of compound (II) and Dr Michael Bolte for helpful discussions.

References

- Aghi, M., Kramm, C. M., Chou, T.-C., Breakefield, X. O. & Chiocca, E. A. (1998). *J. Nat. Cancer Inst.* **90**, 370-380.
- Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380-388.
- Balfour, H. H. (1999). *N. Engl. J. Med.* **340**, 1255-1268.
- Benson, J. M. & Nahata, M. C. (1988). *Clin. Pharmacy*, **7**, 424-438.
- Bernstein, J., Davis, R. E., Shimoni, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1555-1573.
- Birnbaum, G. I., Cygler, M., Kusmierk, J. T. & Shugar, D. (1981). *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **103**, 968-974.
- Birnbaum, G. I., Cygler, M. & Shugar, D. (1984). *Can. J. Chem.* **62**, 2646-2652.
- Boucher, P. D., Im, M. M., Freytag, S. O. & Shewach, D. S. (2006). *Cancer Res.* **66**, 3230-3237.
- Desiraju, G. R. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 2311-2327.
- Francis, P. & Walsh, T. J. (1992). *Clin. Infect. Dis.* **15**, 1003-1018.
- Frisch, M. J., *et al.* (2004). *GAUSSIAN03*. Gaussian Inc., Wallingford, CT, USA.

- Golovina, N. I., Nechiporenko, G. N., Zyuzin, I. N., Lempert, D. B., Nemtsev, G. G., Shilov, G. V., Utenyshev, A. N. & Bozhenko, K. V. (2008). *J. Struct. Chem.* **49**, 909-916.
- Huber, B. E., Austin, E. A., Richards, C. A., Davis, S. T. & Good, S. S. (1994). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 8302-8306.
- Hulme, A. T. & Tocher, D. A. (2006). *Cryst. Growth Des.* **6**, 481-487.
- Kievit, E., Bershad, E., Ng, E., Sethna, P., Dev, I., Lawrence, T. S. & Rehemtulla, A. (1999). *Cancer Res.* **59**, 1417-1421.
- Little, E., Stuart, A. D. & Chee, M. S. (1992). *Nature*, **358**, 160-162.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466-470.
- Morschhäuser, J. (2003). *Pharm. Unserer Zeit*, **32**, 124-128.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112-122.
- Stoe & Cie (2001). *X-AREA*. Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.
- Sullivan, V., Talarico, C. L., Stanat, S. C., Davis, M., Coen, D. M. & Biron, K. K. (1992). *Nature*, **358**, 162-164.
- Tutughamiarso, M., Bolte, M. & Egert, E. (2009). *Acta Cryst.* **C65**, o574-o578.
- Tutughamiarso, M. & Egert, E. (2012). Submitted for publication.
- Vermes, A., Guchelaar, H.-J. & Dankert, J. (2000). *J. Antimicrob. Chemother.* **46**, 171-179.
- Vishweshwar, P., McMahon, J. A., Bis, J. A. & Zaworotko, M. J. (2006). *J. Pharm. Sci.* **95**, 499-516.
- Yadav, A. V., Shete, A. S., Dabke, A. P., Kulkarni, P. V. & Sakhare, S. S. (2009). *Indian J. Pharm. Sci.* **71**, 359-370.
- Zerkowski, J. A. & Whitesides, G. M. (1994). *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 4298-4304.

Table 1 Cocrystallization of 5-FC and 6-aminoisocytosine.

Crystal	5-FC [mg; mmol]	6-Aminoisocytosine [mg; mmol]	Solvent	Temperature
(Va)	1.8; 0.014	1.8; 0.014	DMSO (60 μ L)	277 K
(Vb) and (Vc)	1.4; 0.011	2.1; 0.017	DMF (120 μ L)	323 K
(Vd)	1.8; 0.014	2.1; 0.017	DMF (80 μ L)	323 K

Table 2 Cocrystallization of 5-FC and acyclovir.

Crystal	5-FC	Acyclovir	Solvent	Temperature

	[mg; mmol]	[mg; mmol]		
(VI)	1.3; 0.010	2.4; 0.011	DMAC (50 μ L)	323 K
(VII)	1.5; 0.012	2.6; 0.012	DMF (50 μ L)	323 K

Table 3 NH and NH₂ groups with restrained N–H distances.

Crystal	N atoms involved
(I)	N21, N41'
(III)	N1A, N41A, N1B, N41B
(Vb)	N3, N21, N61, N1', N41'
(Vc)	N61, N1'
(Vd)	N21A, N61A, N1B, N41B, N41C, N3D, N61D, N1E, N41E, N1F, N41F, N3G, N1H, N41H, N1I, N41I
(VI)	N1, N21
(VII)	N1, N41'

Table 4 Experimental details.

Experiments were carried out at 173 K with Mo $K\alpha$ radiation using a Stoe IPDS II two-circle diffractometer. H atoms were treated by a mixture of independent and constrained refinement.

	(I)	(II)	(III)	(IV)	(Va)
Crystal data					
Chemical formula	C ₄ H ₄ FN ₃ O·C ₄ H ₅ N ₃	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	2(C ₄ H ₄ FN ₃ O)·C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	C ₄ H ₄ FN ₃ O·C ₄ H ₅ N ₃ O ₂	C ₄ H ₄ FN ₃ O·C ₄ H ₆ N ₄ O·H ₂ O
M_r	224.21	155.16	413.37	256.21	273.25
Crystal system, space group	Triclinic, $P\bar{1}$	Monoclinic, $P2_1/n$	Triclinic, $P\bar{1}$	Monoclinic, $C2/c$	Triclinic, $P\bar{1}$
a, b, c (Å)	6.2414 (12), 7.2335 (17), 11.546 (2)	7.9835 (14), 10.0664 (12), 9.8380 (16)	7.6548 (12), 9.3233 (14), 12.848 (2)	15.5508 (15), 11.7839 (7), 11.4971 (12)	8.3280 (12), 9.3484 (14), 9.4779 (15)
α, β, γ (°)	105.371 (18), 101.944 (16), 91.700 (18)	90, 111.266 (13), 90	83.406 (12), 83.529 (12), 81.420 (12)	90, 101.660 (8), 90	61.797 (11), 64.500 (11), 67.138 (11)
V (Å ³)	489.76 (17)	736.8 (2)	896.4 (2)	2063.4 (3)	570.83 (15)
Z	2	4	2	8	2
μ (mm ⁻¹)	0.12	0.11	0.13	0.14	0.14

Crystal size (mm)	0.40 × 0.10 × 0.10	0.40 × 0.20 × 0.20	0.30 × 0.30 × 0.20	0.60 × 0.30 × 0.30	0.30 × 0.30 × 0.15
Data collection					
Absorption correction	–	–	–	–	–
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	4298, 1834, 1246	4148, 1378, 1081	7962, 3344, 2293	15020, 1935, 1507	6264, 2124, 1615
R_{int}	0.138	0.075	0.122	0.159	0.093
Refinement					
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.072, 0.210, 0.95	0.048, 0.118, 0.97	0.063, 0.165, 0.95	0.037, 0.096, 0.99	0.047, 0.122, 0.96
No. of reflections	1834	1378	3344	1935	2124
No. of parameters	161	107	286	192	212
No. of restraints	4	0	6	0	0
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.32, -0.38	0.21, -0.28	0.33, -0.31	0.27, -0.21	0.29, -0.28

	(Vb)	(Vc)	(Vd)	(VI)	(VII)
Crystal data					
Chemical formula	C ₄ H ₄ FN ₃ O· C ₄ H ₆ N ₄ O· C ₃ H ₇ NO	2(C ₄ H ₄ FN ₃ O)· 2(C ₄ H ₆ N ₄ O)· C ₃ H ₇ NO	2(C ₄ H ₄ FN ₃ O)· C ₄ H ₆ N ₄ O· C ₃ H ₇ NO	C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃	C ₄ H ₄ FN ₃ O· C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃
M_r	328.33	583.56	457.43	225.22	354.32
Crystal system, space group	Triclinic, $P\bar{1}$	Triclinic, $P\bar{1}$	Triclinic, $P\bar{1}$	Monoclinic, $P2_1/c$	Monoclinic, $P2_1/c$
a , b , c (Å)	9.0866 (14), 9.3632 (15), 9.4019 (15)	7.1894 (12), 10.0991 (15), 10.9953 (19)	11.2283 (11), 15.1837 (12), 18.8290 (17)	10.9182 (11), 11.1666 (8), 7.9786 (9)	7.0859 (5), 9.0414 (5), 22.8754 (16)
α , β , γ (°)	104.720 (13), 94.340 (13), 102.010 (13)	104.97 (1), 105.33 (1), 110.85 (1)	71.262 (7), 87.187 (8), 88.460 (7)	90, 108.346 (8), 90	90, 98.155 (6), 90
V (Å ³)	749.7 (2)	662.22 (19)	3036.1 (5)	923.30 (15)	1450.73 (16)
Z	2	1	6	4	4
μ (mm ⁻¹)	0.12	0.12	0.13	0.13	0.13
Crystal size (mm)	0.60 × 0.60 × 0.30	0.50 × 0.50 × 0.40	0.30 × 0.20 × 0.15	0.20 × 0.10 × 0.10	0.60 × 0.60 × 0.40
Data collection					
Absorption correction	–	–	–	–	–
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	8452, 2806, 1593	7507, 2475, 1665	32977, 10672, 5218	6501, 1723, 1215	11519, 2718, 2202

R_{int}	0.080	0.074	0.097	0.132	0.073
Refinement					
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.048, 0.106, 0.89	0.057, 0.170, 1.07	0.060, 0.139, 0.90	0.058, 0.140, 0.99	0.039, 0.098, 0.95
No. of reflections	2806	2475	10672	1723	2718
No. of parameters	235	242	981	155	252
No. of restraints	8	11	33	3	2
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ ($\text{e } \text{\AA}^{-3}$)	0.29, -0.22	0.29, -0.23	0.62, -0.34	0.27, -0.31	0.34, -0.33

Computer programs: *X-AREA* (Stoe & Cie, 2001), *SHELXS97* (Sheldrick, 2008), *SHELXL97* (Sheldrick, 2008), *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008), *XP* (Sheldrick, 2008).

Table 5 Hydrogen-bond geometry for (I).

$D-H\cdots A$	$D-H$ (\AA)	$H\cdots A$ (\AA)	$D\cdots A$ (\AA)	$D-H\cdots A$ ($^\circ$)
$N21-H21B\cdots O21^{\text{ii}}$	0.879 (19)	2.11 (2)	2.917 (3)	152 (3)
$N21-H21A\cdots O21'$	0.894 (19)	2.20 (2)	3.072 (4)	165 (3)
$N1'-H1'\cdots N3$	0.88 (4)	1.96 (4)	2.836 (4)	171 (3)
$N41'-H41B\cdots N3^{\text{iii}}$	0.879 (19)	2.09 (2)	2.967 (4)	173 (3)
$N41'-H41A\cdots N1^{\text{iii}}$	0.899 (19)	2.25 (2)	3.136 (3)	168 (3)

Symmetry codes: (i) $-x+2, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+2, -y+1, -z+2$; (iii) $x, y, z+1$.

Table 6 Hydrogen-bond geometry for (II).

$D-H\cdots A$	$D-H$ (\AA)	$H\cdots A$ (\AA)	$D\cdots A$ (\AA)	$D-H\cdots A$ ($^\circ$)
$N1-H1\cdots O54^{\text{i}}$	0.86 (3)	2.02 (3)	2.849 (2)	162 (2)
$N1-H1\cdots O54$	0.86 (3)	2.29 (2)	2.720 (2)	111.0 (19)

Symmetry code: (i) $-x, -y+1, -z+1$.

Table 7 Hydrogen-bond geometry for (III).

$D-H\cdots A$	$D-H$ (\AA)	$H\cdots A$ (\AA)	$D\cdots A$ (\AA)	$D-H\cdots A$ ($^\circ$)
$N1A-H1A\cdots N3B$	0.898 (18)	1.883 (19)	2.778 (3)	175 (3)
$N41A-H412\cdots O21B^{\text{i}}$	0.886 (18)	2.066 (19)	2.950 (3)	175 (3)
$N41A-H411\cdots O21$	0.891 (18)	2.13 (2)	2.946 (3)	153 (3)
$N1B-H1B\cdots N3A^{\text{ii}}$	0.898 (18)	1.911 (19)	2.802 (3)	171 (3)
$N41B-H414\cdots O21A$	0.885 (18)	2.02 (2)	2.901 (3)	171 (3)
$N41B-H413\cdots O54^{\text{iii}}$	0.870 (18)	2.02 (2)	2.862 (3)	162 (3)
$N1-H1\cdots O21B^{\text{iv}}$	0.86 (3)	2.06 (3)	2.817 (3)	147 (3)

Symmetry codes: (i) $x, y-1, z$; (ii) $x, y+1, z$; (iii) $x-1, y+1, z-1$; (iv) $-x+2, -y, -z+2$.

Table 8 Hydrogen-bond geometry for (IV).

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
$N1-H1\cdots O21'$	0.90 (2)	1.88 (2)	2.7805 (17)	175.4 (17)
$N3-H3\cdots O41^i$	0.93 (2)	1.92 (2)	2.8534 (17)	176.9 (19)
$N61-H61A\cdots O21^{ii}$	0.90 (2)	2.62 (2)	3.1691 (18)	120.6 (18)
$N61-H61B\cdots N3'$	0.92 (3)	2.09 (3)	3.011 (2)	175.2 (19)
$N1'-H1'\cdots O21^{iii}$	0.98 (2)	1.85 (2)	2.8256 (17)	173.3 (18)
$N41'-H41C\cdots O41^{iv}$	0.90 (2)	2.19 (2)	2.9012 (17)	135.7 (18)
$N41'-H41D\cdots O21^{ii}$	0.91 (2)	1.91 (2)	2.809 (2)	169.7 (19)

Symmetry codes: (i) $-x, -y+1, -z+2$; (ii) $-x+1/2, y-1/2, -z+3/2$; (iii) $-x+1/2, -y+3/2, -z+1$; (iv) $x+1/2, -y+1/2, z-1/2$.

Table 9 Hydrogen-bond geometry for (Va).

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
$N3-H3\cdots N3'$	0.87 (2)	2.05 (3)	2.917 (2)	176 (2)
$N61-H61B\cdots O21^{ii}$	0.86 (3)	2.51 (3)	3.205 (2)	139 (2)
$N21-H21A\cdots O21^{iii}$	0.90 (2)	2.05 (2)	2.864 (2)	150 (2)
$N21-H21B\cdots O21'$	0.83 (2)	2.06 (2)	2.887 (2)	174.9 (19)
$N1'-H1'\cdots O1W^{ii}$	0.87 (3)	1.99 (3)	2.867 (2)	177 (2)
$N41'-H41C\cdots O41$	0.90 (3)	2.01 (3)	2.906 (2)	171 (2)
$N41'-H41D\cdots O41^{iii}$	0.92 (3)	2.04 (3)	2.8441 (19)	145 (2)
$O1W-H1WA\cdots O41^{iv}$	0.87 (3)	1.95 (3)	2.809 (2)	170 (2)
$O1W-H1WB\cdots N1$	0.89 (3)	1.97 (3)	2.8661 (19)	175 (2)

Symmetry codes: (i) $x, y+1, z-1$; (ii) $-x+1, -y, -z+1$; (iii) $-x+2, -y+1, -z+1$; (iv) $x-1, y, z$.

Table 10 Hydrogen-bond geometry for (Vb).

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
$N3-H3\cdots N3'$	0.889 (17)	2.063 (18)	2.941 (3)	170 (3)
$N61-H61A\cdots O1A$	0.886 (18)	2.077 (19)	2.958 (3)	173 (3)
$N61-H61B\cdots O1A^i$	0.887 (18)	2.12 (2)	2.988 (3)	167 (3)
$N21-H21A\cdots O21'$	0.890 (18)	2.007 (18)	2.898 (3)	179 (3)
$N1'-H1'\cdots O21^{iii}$	0.879 (17)	1.872 (18)	2.748 (3)	174 (3)
$N41'-H41B\cdots O41$	0.889 (17)	2.016 (18)	2.904 (3)	177 (3)

N41'—H41A...O41 ⁱⁱⁱ	0.892 (17)	1.97 (2)	2.772 (3)	148 (3)
--------------------------------	------------	----------	-----------	---------

Symmetry codes: (i) $-x, -y+1, -z+2$; (ii) $-x+2, -y+1, -z+1$; (iii) $-x+1, -y+2, -z+1$.

Table 11 Hydrogen-bond geometry for (Vc).

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
N3—H3...N3'	0.91 (4)	2.00 (4)	2.907 (3)	178 (3)
N61—H61B...N1 ⁱ	0.883 (19)	2.16 (2)	3.031 (4)	169 (4)
N61—H61A...O1A	0.902 (19)	2.17 (3)	2.931 (8)	141 (3)
N21—H21B...O41 ⁱⁱ	0.85 (4)	2.31 (4)	3.080 (3)	150 (3)
N21—H21A...O21'	0.90 (4)	2.03 (4)	2.932 (3)	175 (3)
N1'—H1'...O21 ⁱⁱⁱ	0.89 (2)	1.85 (2)	2.742 (3)	179 (5)
N41'—H41B...O41	0.91 (4)	1.96 (4)	2.863 (3)	172 (3)
N41'—H41A...O41 ^{iv}	0.90 (4)	2.05 (4)	2.885 (4)	153 (3)

Symmetry codes: (i) $-x+2, -y+1, -z+2$; (ii) $x+1, y, z$; (iii) $-x+2, -y+2, -z+1$; (iv) $-x, -y+1, -z+1$.

Table 12 Hydrogen-bond geometry for (Vd).

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
N3A—H3A...N3B	0.87 (4)	2.02 (5)	2.894 (5)	178 (4)
N21A—H21A...N1A ⁱ	0.865 (19)	2.11 (2)	2.977 (4)	178 (4)
N21A—H21B...O21B	0.880 (19)	2.03 (2)	2.909 (5)	178 (4)
N61A—H61B...O1X	0.890 (19)	2.02 (2)	2.884 (5)	164 (4)
N1B—H1B...N3C	0.873 (19)	1.94 (2)	2.815 (4)	177 (4)
N41B—H41A...O41A	0.892 (19)	1.99 (2)	2.878 (5)	174 (4)
N41B—H41B...O41A ⁱⁱ	0.862 (19)	2.05 (3)	2.860 (4)	156 (4)
N1C—H1C...O21C ⁱⁱⁱ	0.86 (5)	1.92 (5)	2.780 (5)	178 (4)
N41C—H41D...O21B	0.893 (19)	2.13 (2)	3.010 (4)	167 (4)
N41C—H41C...O1X ⁱ	0.883 (19)	2.25 (2)	3.094 (4)	160 (4)
N3D—H3D...N3E	0.903 (19)	2.00 (2)	2.898 (5)	177 (4)
N21D—H21D...N1G ^{iv}	0.88 (4)	2.13 (4)	2.996 (4)	173 (4)
N21D—H21C...O21E	0.87 (5)	2.05 (5)	2.903 (5)	167 (4)
N61D—H61D...O1Y	0.902 (19)	2.01 (2)	2.885 (4)	163 (4)
N1E—H1E...N3F	0.882 (19)	1.93 (2)	2.801 (4)	172 (4)
N41E—H41F...O41D	0.893 (19)	1.97 (2)	2.861 (5)	175 (4)
N41E—H41E...O41G ^v	0.889 (19)	2.08 (3)	2.895 (4)	151 (4)
N1F—H1F...O21I	0.889 (19)	1.89 (2)	2.768 (4)	168 (4)
N41F—H41H...O21E	0.877 (19)	2.12 (2)	2.999 (4)	179 (4)

N41F—H41G...O1Z ^{iv}	0.882 (19)	2.23 (2)	3.112 (4)	173 (4)
N3G—H3G...N3H	0.876 (19)	2.03 (2)	2.904 (5)	174 (4)
N21G—H21F...N1D ^{vi}	0.88 (4)	2.09 (4)	2.968 (4)	176 (4)
N21G—H21E...O21H	0.91 (5)	2.03 (5)	2.933 (5)	171 (3)
N61G—H61F...O1Z	0.89 (5)	2.05 (5)	2.866 (5)	153 (4)
N1H—H1H...N3I	0.870 (19)	1.94 (2)	2.809 (4)	176 (4)
N41H—H41I...O41G	0.896 (19)	1.97 (2)	2.865 (5)	173 (4)
N41H—H41J...O41D ^{vii}	0.885 (19)	2.09 (3)	2.847 (4)	143 (4)
N1I—H1I...O21F	0.868 (19)	1.90 (2)	2.762 (4)	173 (4)
N41I—H41L...O21H	0.904 (19)	2.07 (2)	2.974 (4)	174 (4)
N41I—H41K...O21H ^{viii}	0.880 (18)	2.31 (3)	3.068 (4)	144 (3)

Symmetry codes: (i) $-x, -y+1, -z+1$; (ii) $-x, -y+2, -z+1$; (iii) $-x+1, -y+2, -z$; (iv) $x+1, y+1, z-1$; (v) $x+1, y, z-1$; (vi) $x-1, y-1, z+1$; (vii) $x-1, y, z+1$; (viii) $-x, -y, -z+2$.

Table 13 Selected torsion angles ($^{\circ}$) of acyclovir in (VI) and (VII).

Torsion angle	(VI)	(VII)
C8—N9—C91—O92	-74.3 (3)	73.11 (16)
N9—C91—O92—C93	-58.4 (3)	77.46 (15)
C91—O92—C93—C94	-71.4 (3)	-171.75 (13)
O92—C93—C94—O95	-59.1 (3)	-63.25 (18)

Table 14 Hydrogen-bond geometry for (VI).

$D-H\cdots A$	$D-H$ (\AA)	$H\cdots A$ (\AA)	$D\cdots A$ (\AA)	$D-H\cdots A$ ($^{\circ}$)
N1—H1...N7 ⁱ	0.885 (18)	1.960 (19)	2.834 (3)	169 (3)
N21—H21A...O95 ⁱⁱ	0.864 (19)	2.56 (3)	3.069 (3)	118 (3)
N21—H21B...O61 ⁱ	0.881 (19)	2.09 (2)	2.934 (3)	159 (3)
O95—H95...O61 ⁱⁱⁱ	0.84	2.01	2.849 (3)	174.8

Symmetry codes: (i) $-x+2, y-1/2, -z+3/2$; (ii) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$; (iii) $x-1, -y+3/2, z-1/2$.

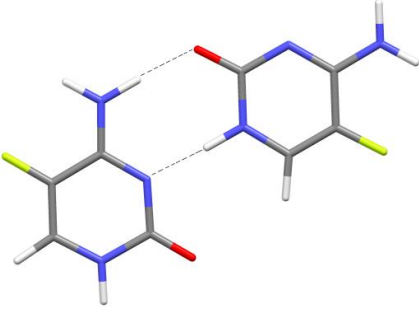
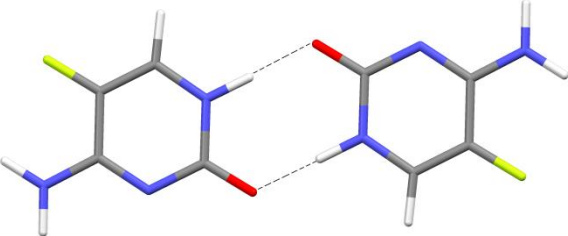
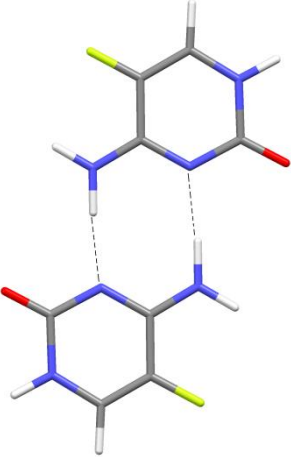
Table 15 Hydrogen-bond geometry for (VII).

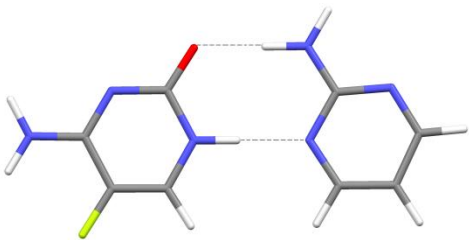
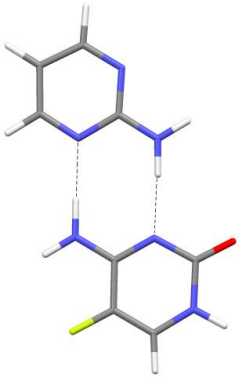
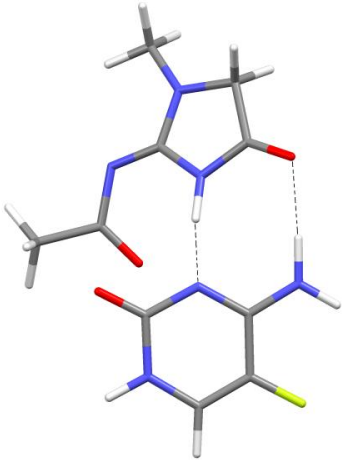
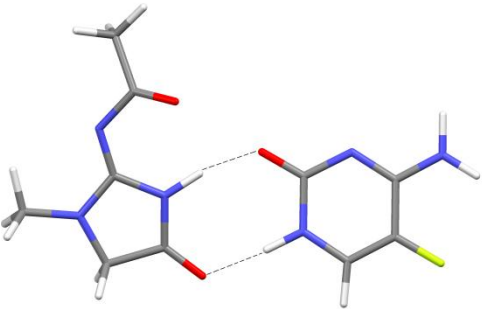
$D-H\cdots A$	$D-H$ (\AA)	$H\cdots A$ (\AA)	$D\cdots A$ (\AA)	$D-H\cdots A$ ($^{\circ}$)
N1—H1...N3 ⁱ	0.895 (15)	2.002 (15)	2.8964 (18)	176.3 (17)
N21—H21B...N3 ⁱ	0.87 (2)	2.20 (2)	3.0698 (19)	177 (2)

N21—H21A...O21'	0.88 (2)	2.05 (2)	2.9317 (19)	179.7 (19)
O95—H95...N7 ⁱⁱ	0.84	2.32	3.0663 (18)	147.7
O95—H95...O61 ⁱⁱ	0.84	2.47	3.1112 (16)	133.5
N1'—H1'...O92 ⁱⁱⁱ	0.88 (2)	2.22 (2)	3.0246 (18)	151.6 (19)
N41'—H41A...O61	0.908 (16)	1.878 (16)	2.7844 (18)	175 (2)

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y+2, -z+1$; (ii) $x, y+1, z$; (iii) $x, -y+3/2, z+1/2$.

Table 16 Hydrogen-bonding patterns and the energies gained during complex formation.

Name	Hydrogen-bonding pattern	Energy [kJ/mol]
<i>dim1</i>		-101.6
<i>dim2</i>		-101.1
<i>dim3</i>		-92.0

<i>dim4</i>		-71.3
<i>dim5</i>		-68.3
<i>dim6</i>		-54.7
<i>dim7</i>		-48.7

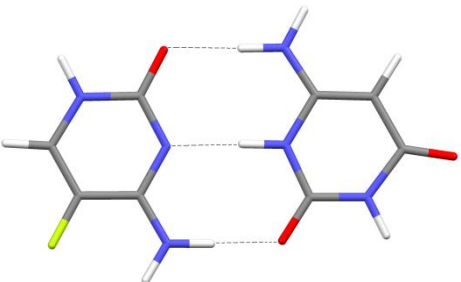
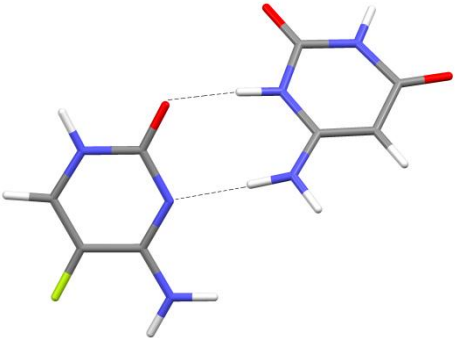
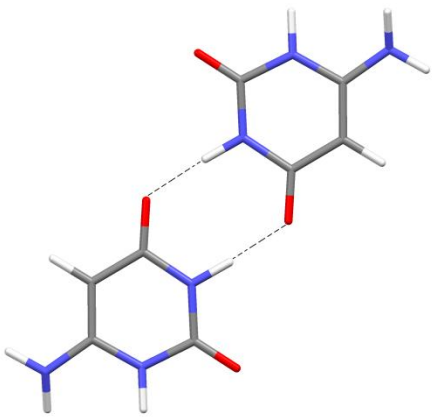
<i>dim8</i>		-122.1
<i>dim9</i>		-64.8
<i>dim10</i>		-57.8

Figure 1 The asymmetric units and numbering schemes of (I)–(VII). Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. Hydrogen bonds are shown as a dashed line. Only major occupied sites of the methyl group in (II) as well as of the DMF molecules in (Vc) and (Vd) are shown.

Figure 2 A partial packing diagram for (I). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $-x+2, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+2, -y+1, -z+2$; (iii) $x, y, z+1$.

Figure 3 A partial packing diagram for (II), showing discrete arrangements of *N*-acetylcreatinine dimers. Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the major occupied sites of the methyl groups and the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry code: (i) $-x, -y+1, -z+1$.

Figure 4 A partial packing diagram for (III). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $x, y-1, z$; (ii) $x, y+1, z$; (iii) $x-1, y+1, z-1$.

Figure 5 A partial packing diagram for (III), showing the three-dimensional hydrogen-bonded network. Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown.

Figure 6 Partial packing diagrams for (IV), showing chains running parallel to (201) (*a*) and along the *b* axis (*b*). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $-x, -y+1, -z+2$; (ii) $-x+1/2, y-1/2, -z+3/2$; (iii) $-x+1/2, -y+3/2, -z+1$; (iv) $x+1/2, -y+1/2, z-1/2$.

Figure 7 A packing diagram for (IV) viewed along the *b* axis, showing the three-dimensional hydrogen-bonded network. Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown.

Figure 8 A partial packing diagram for (Va). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (ii) $-x+1, -y, -z+1$; (iii) $-x+2, -y+1, -z+1$.

Figure 9 A partial packing diagram for (Vb). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $-x, -y+1, -z+2$; (ii) $-x+2, -y+1, -z+1$; (iii) $-x+1, -y+2, -z+1$.

Figure 10 A partial packing diagram for (Vc). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only one site of the disordered solvent molecule and the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $-x+2, -y+1, -z+2$; (iv) $-x, -y+1, -z+1$.

Figure 11 Hydrogen-bonding interactions in (Vd); (*a*) between the first complex and its symmetry equivalent, (*b*) between the second and the third complex. Dashed lines indicate hydrogen bonds and red dots inversion centres. Only the major occupied sites of the disordered solvent molecules and the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown.

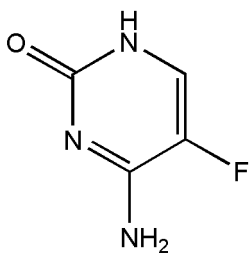
Figure 12 A partial packing diagram for (Vd). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown.

Figure 13 A partial packing diagram for (VI). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $-x+2, y-1/2, -z+3/2$; (ii) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$.

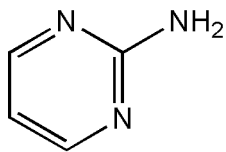
Figure 14 A packing diagram for (VI) viewed along the b axis, showing the three-dimensional hydrogen-bonded network. Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown.

Figure 15 A partial packing diagram for (VII). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry code: (i) $-x+1, -y+2, -z+1$.

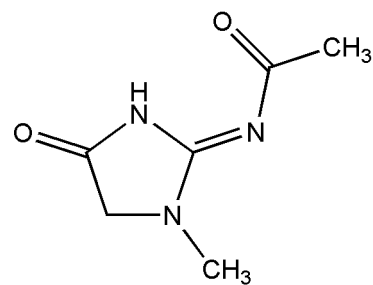
Figure 16 A partial packing diagram for (VII). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (ii) $x, y+1, z$; (iii) $x, -y+3/2, z+1/2$.



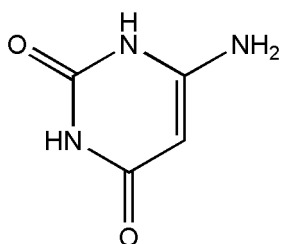
5-Fluorocytosine
C₄H₄FN₃O



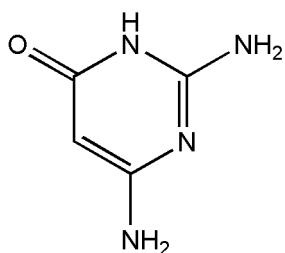
2-Aminopyrimidine
C₄H₅N₃



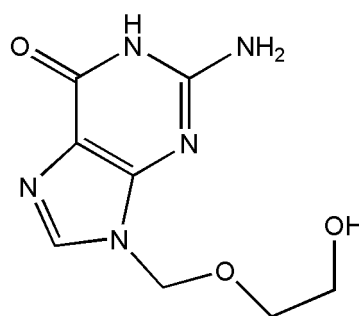
N-Acetylcreatinine
C₆H₉N₃O₂



6-Aminouracil
C₄H₅N₃O₂



6-Aminoisocytosine
C₄H₆N₄O



Acyclovir
C₈H₁₁N₅O₃

(I) 5-Fluorocytosine · 2-Aminopyrimidine

(II) *N*-Acetylcreatinine

(III) 2 5-Fluorocytosine · *N*-Acetylcreatinine

(IV) 5-Fluorocytosine · 6-Aminouracil

(Va) 5-Fluorocytosine · 6-Aminoisocytosine · H₂O

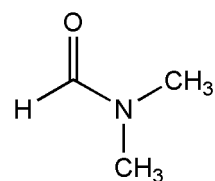
(Vb) 5-Fluorocytosine · 6-Aminoisocytosine · DMF

(Vc) 2 5-Fluorocytosine · 2 6-Aminoisocytosine · DMF

(Vd) 2 5-Fluorocytosine · 6-Aminoisocytosine · DMF

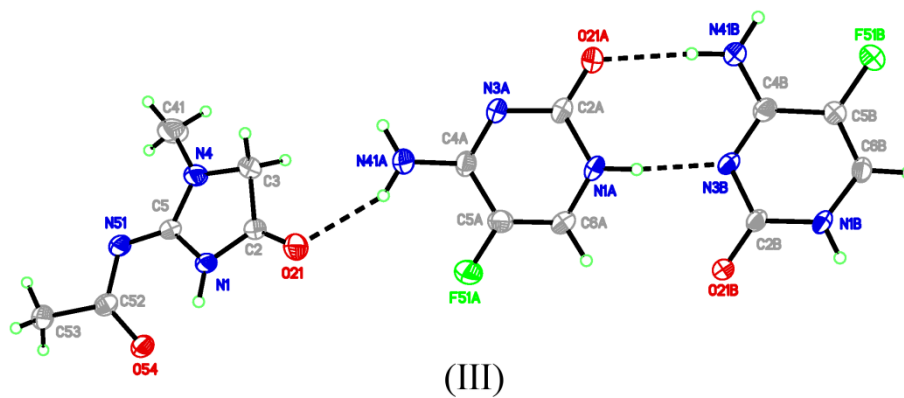
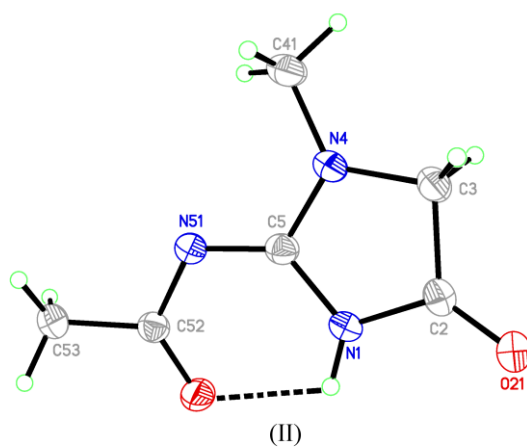
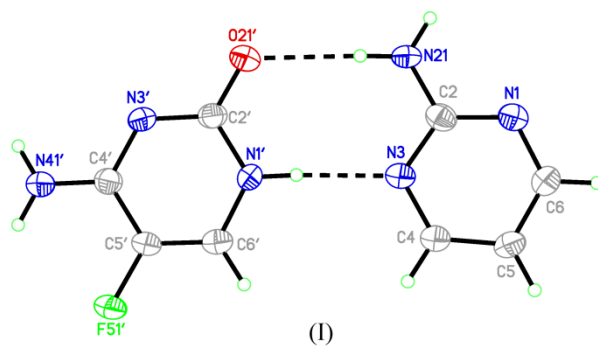
(VI) Acyclovir

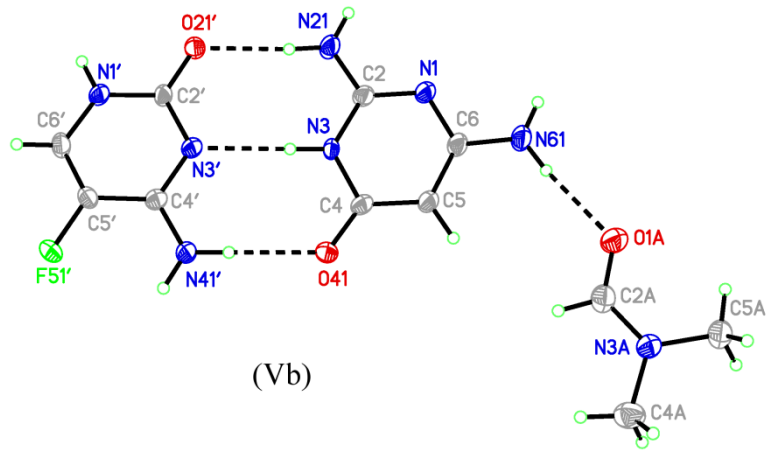
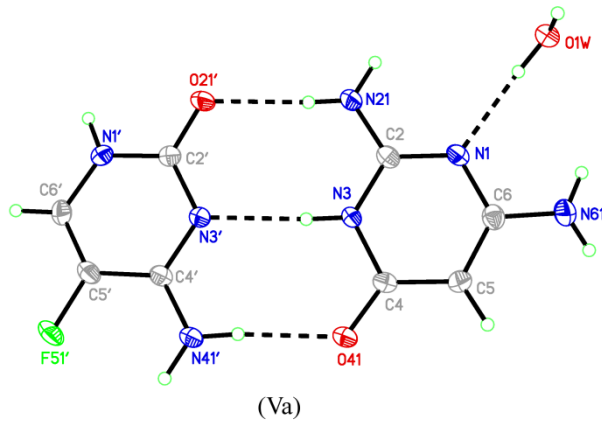
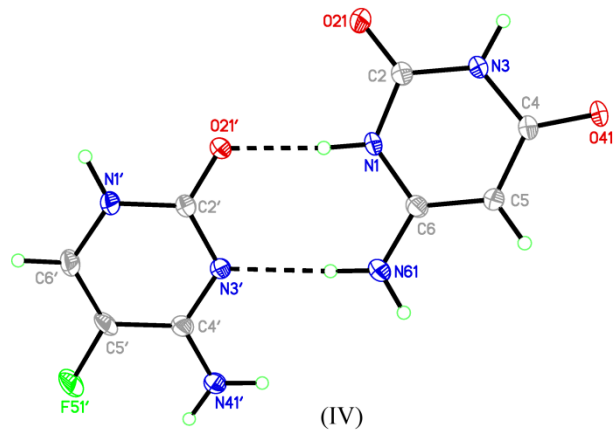
(VII) 5-Fluorocytosine · Acyclovir

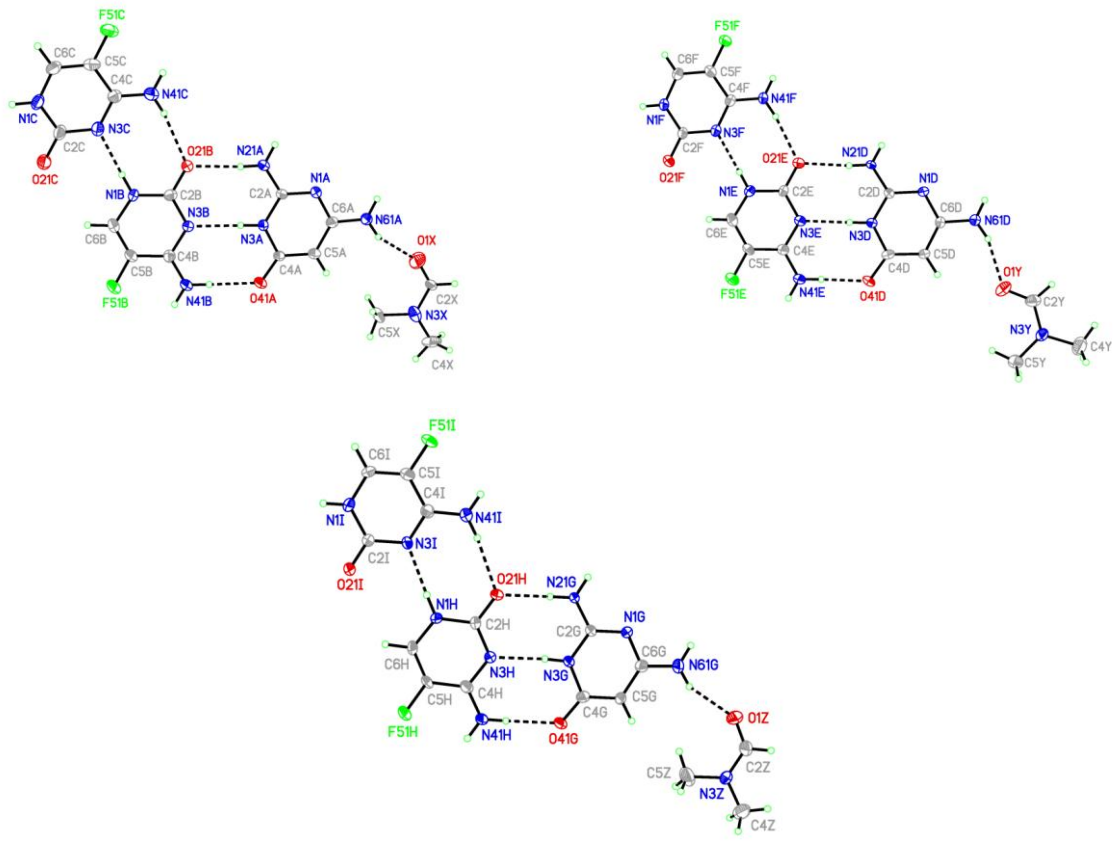
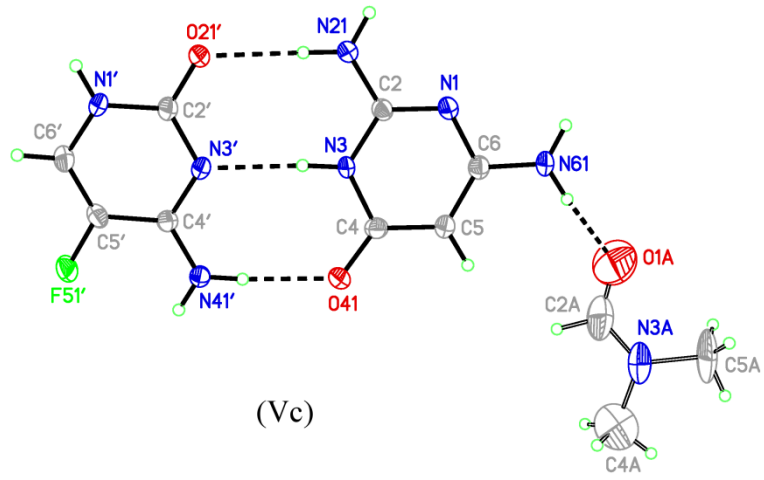


Dimethylformamide (DMF)
C₃H₇NO

Fig. 1







(Vd)

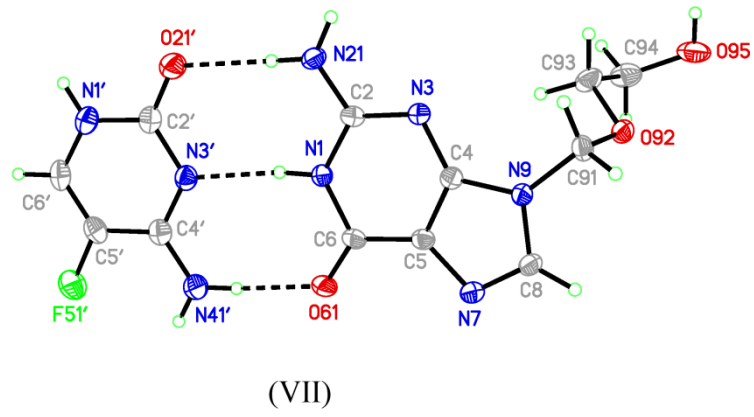
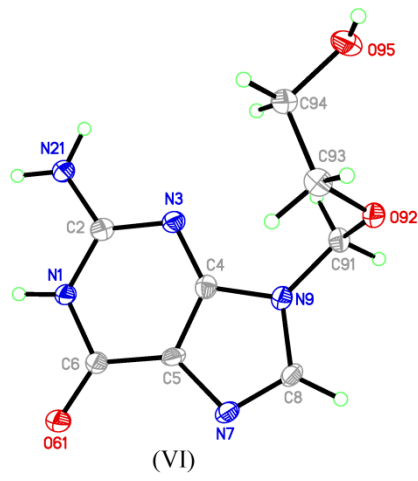


Fig. 2

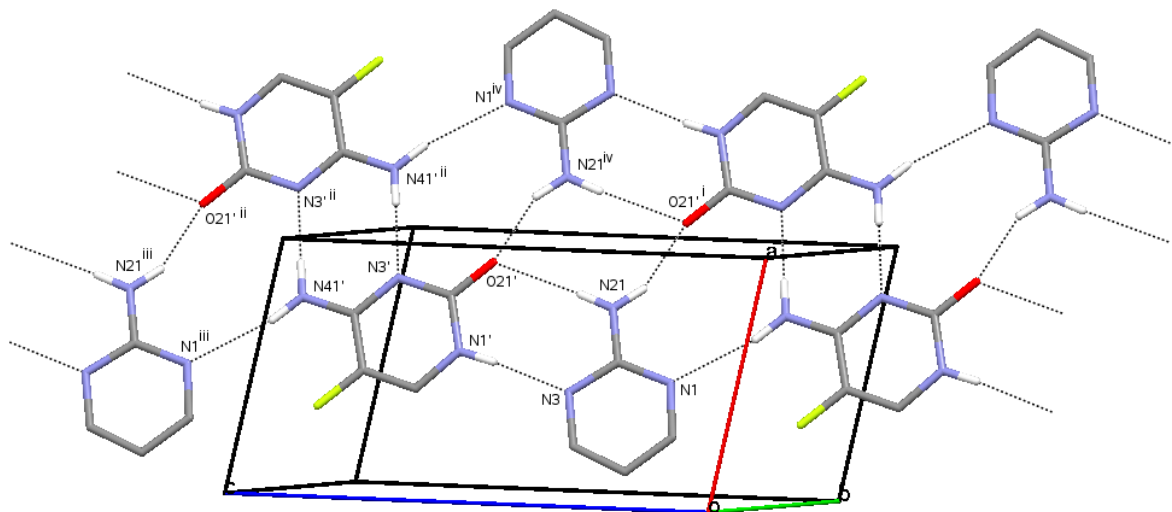


Fig. 3

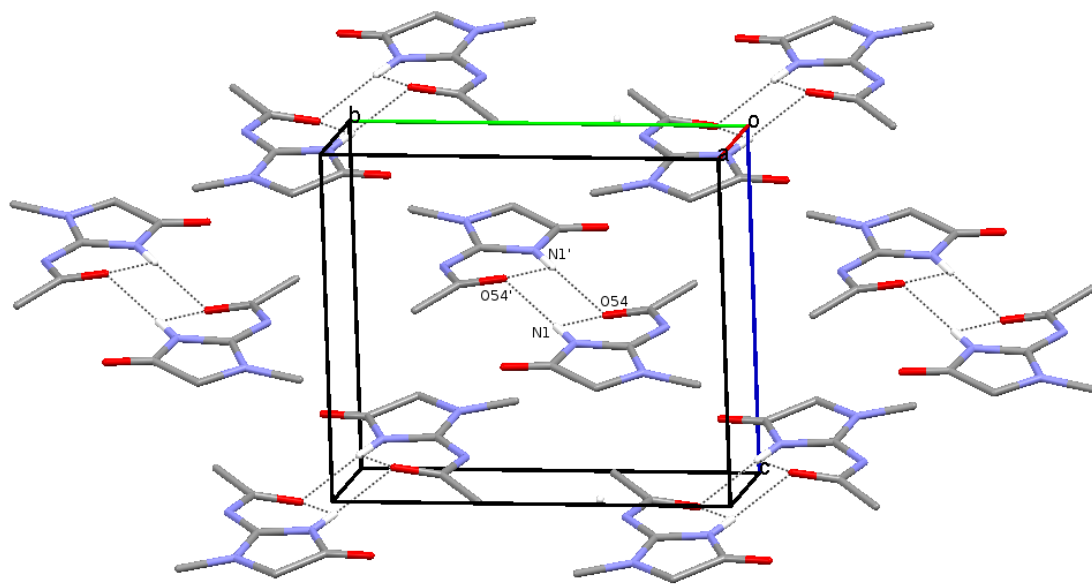


Fig. 4

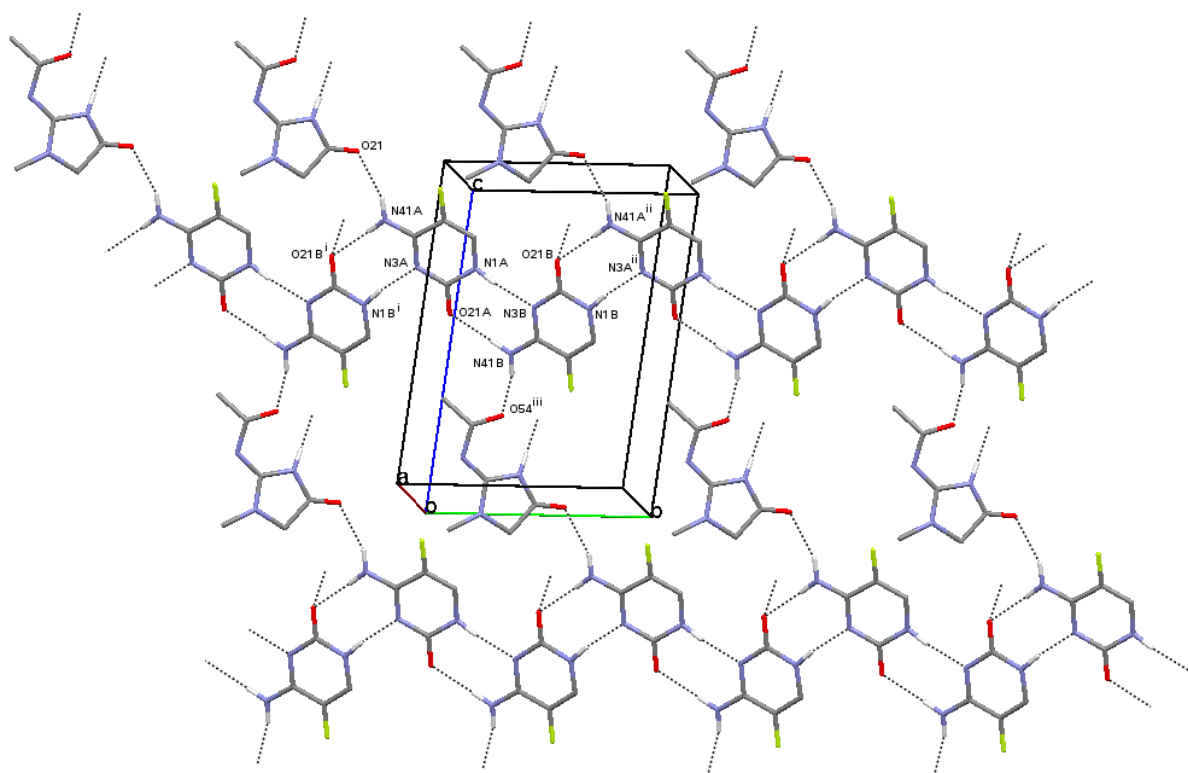


Fig. 5

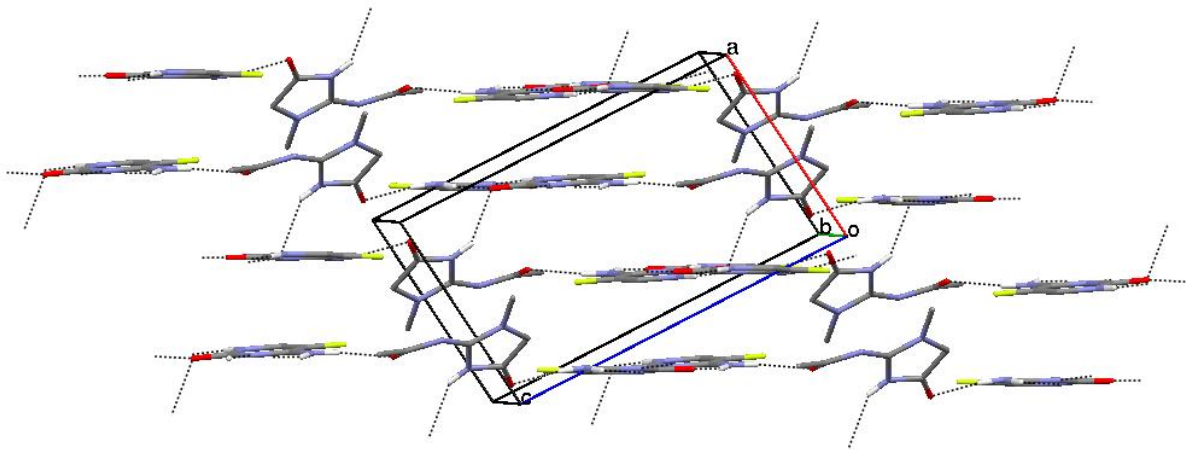


Fig. 6a

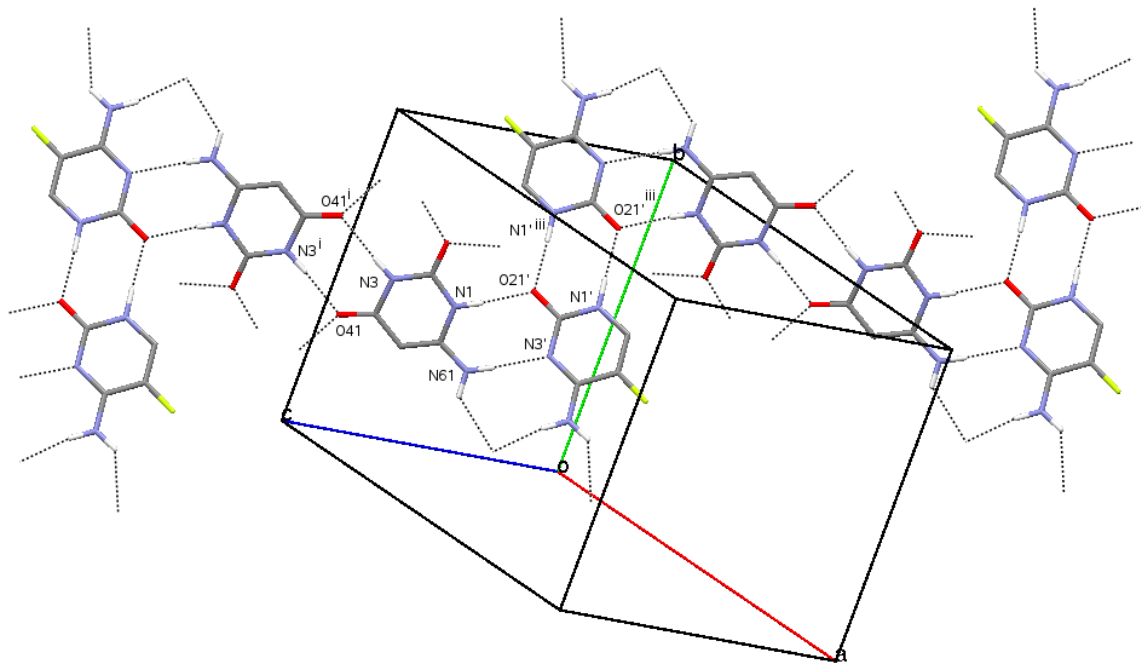


Fig. 6b

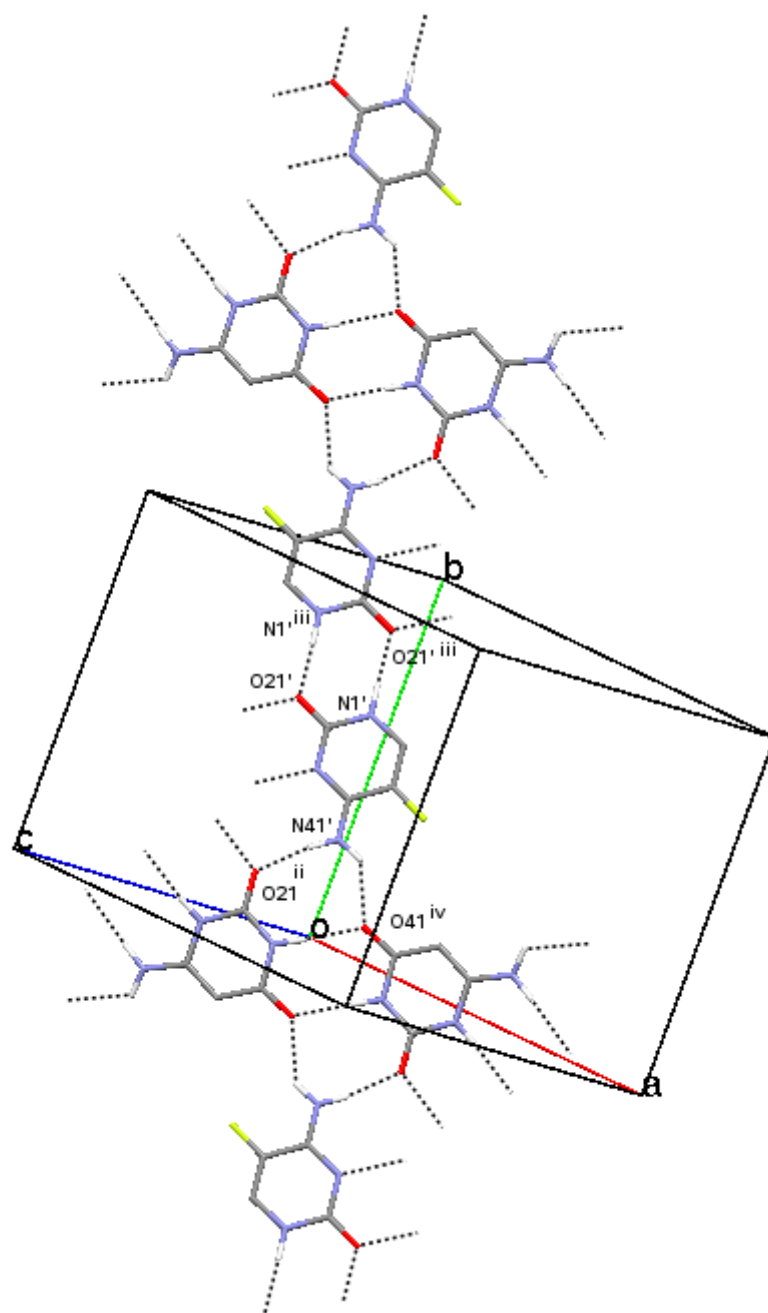


Fig. 7

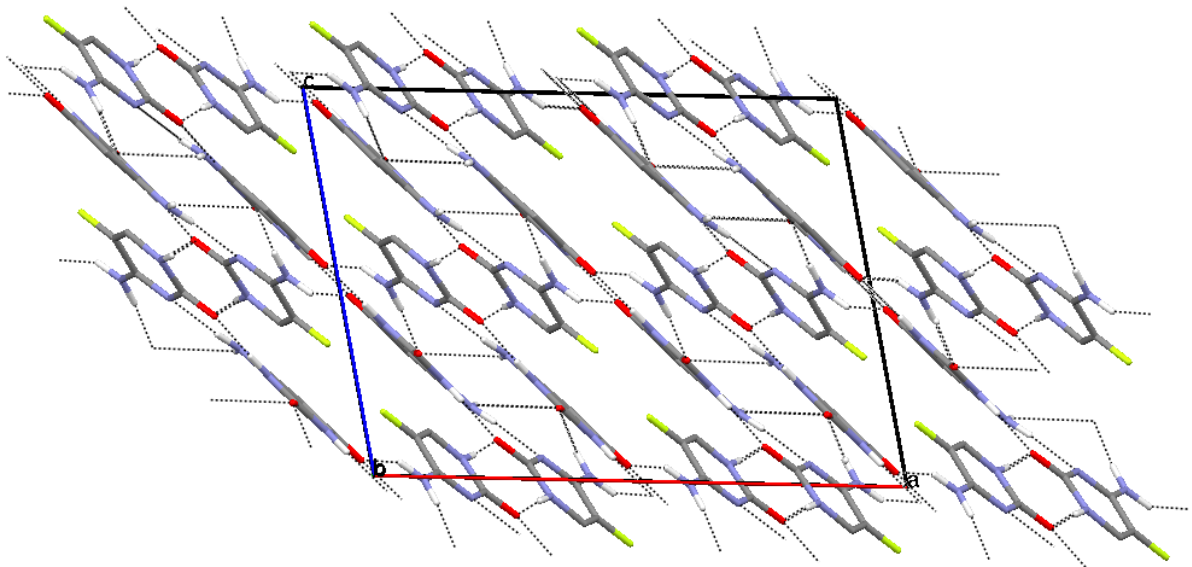


Fig. 8

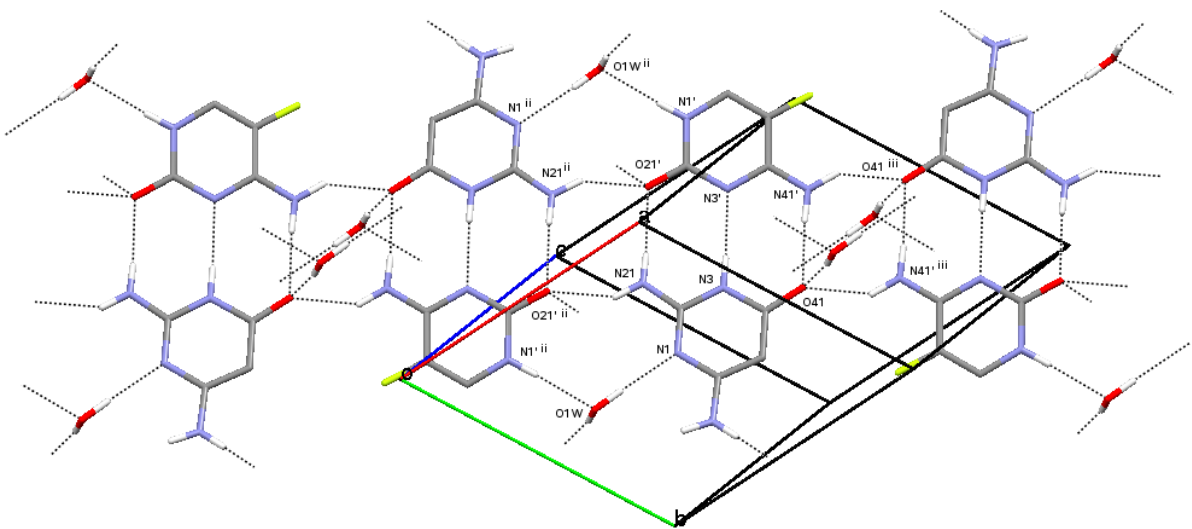


Fig. 9

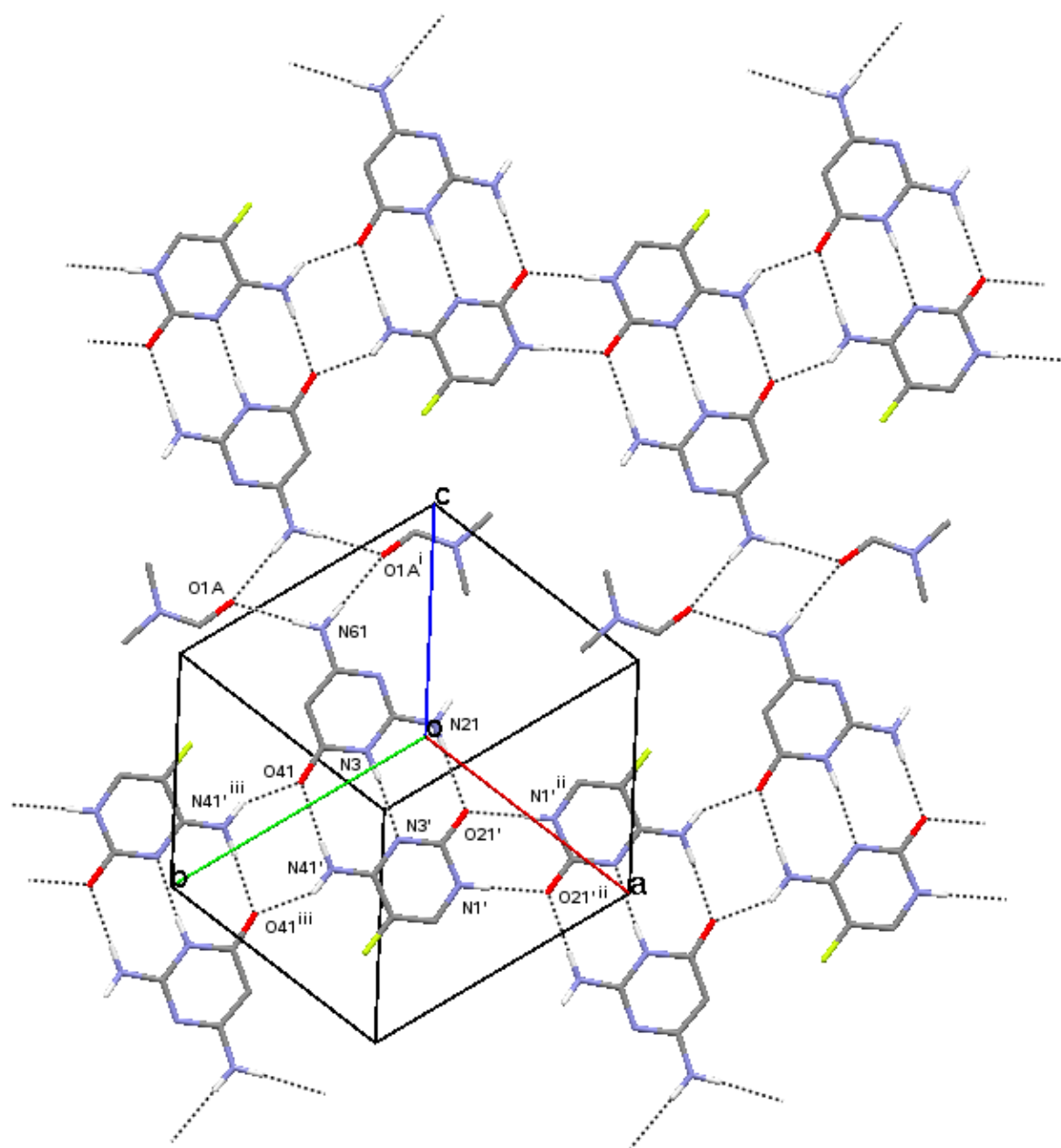


Fig. 10

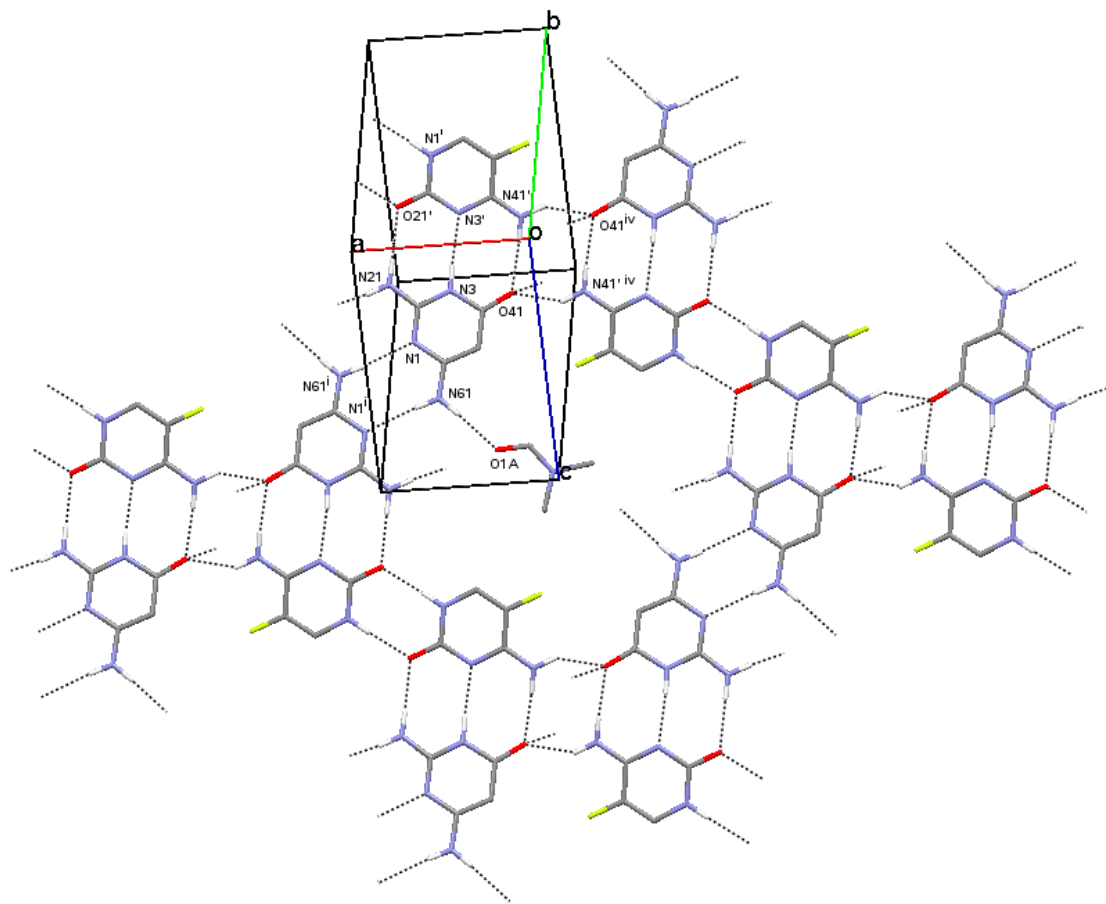


Fig. 11a

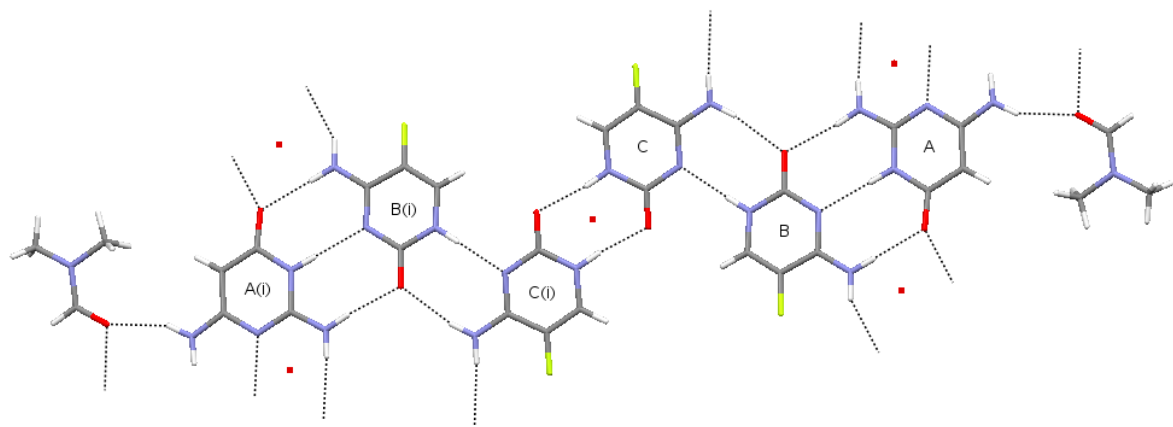


Fig. 11b

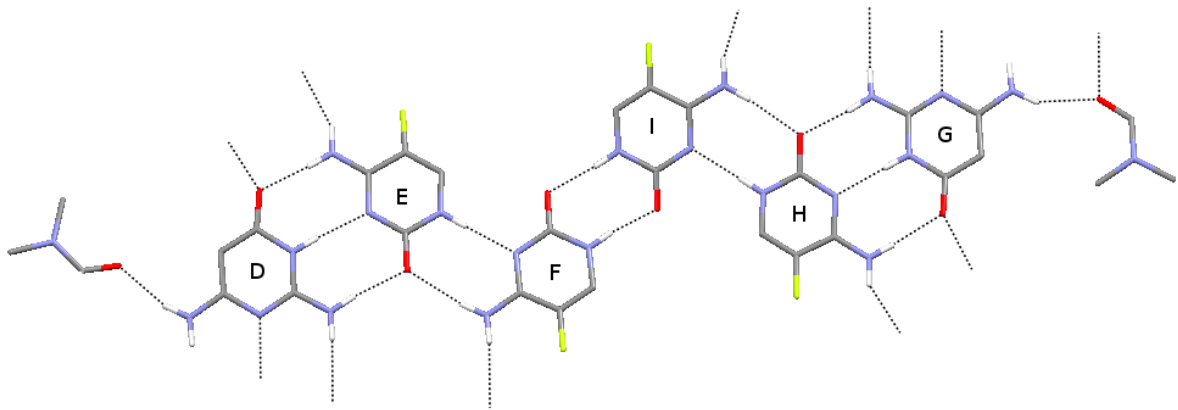


Fig. 12

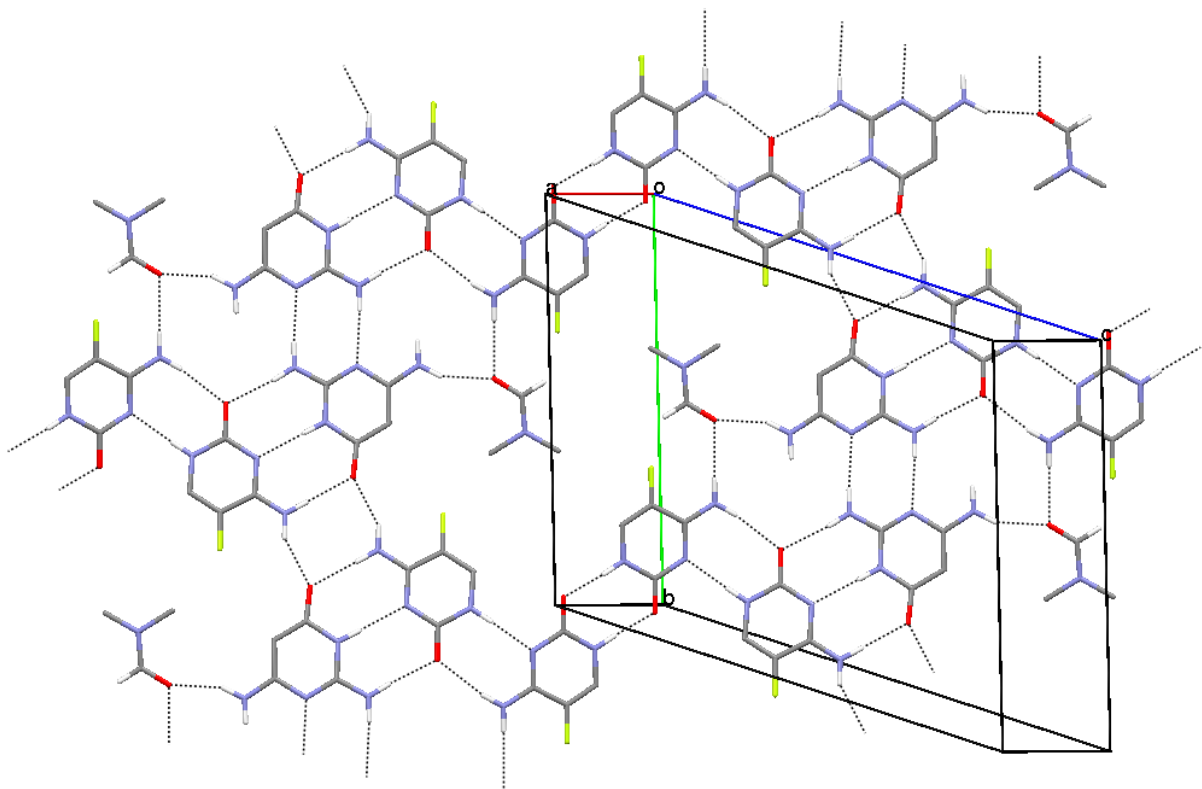


Fig. 13

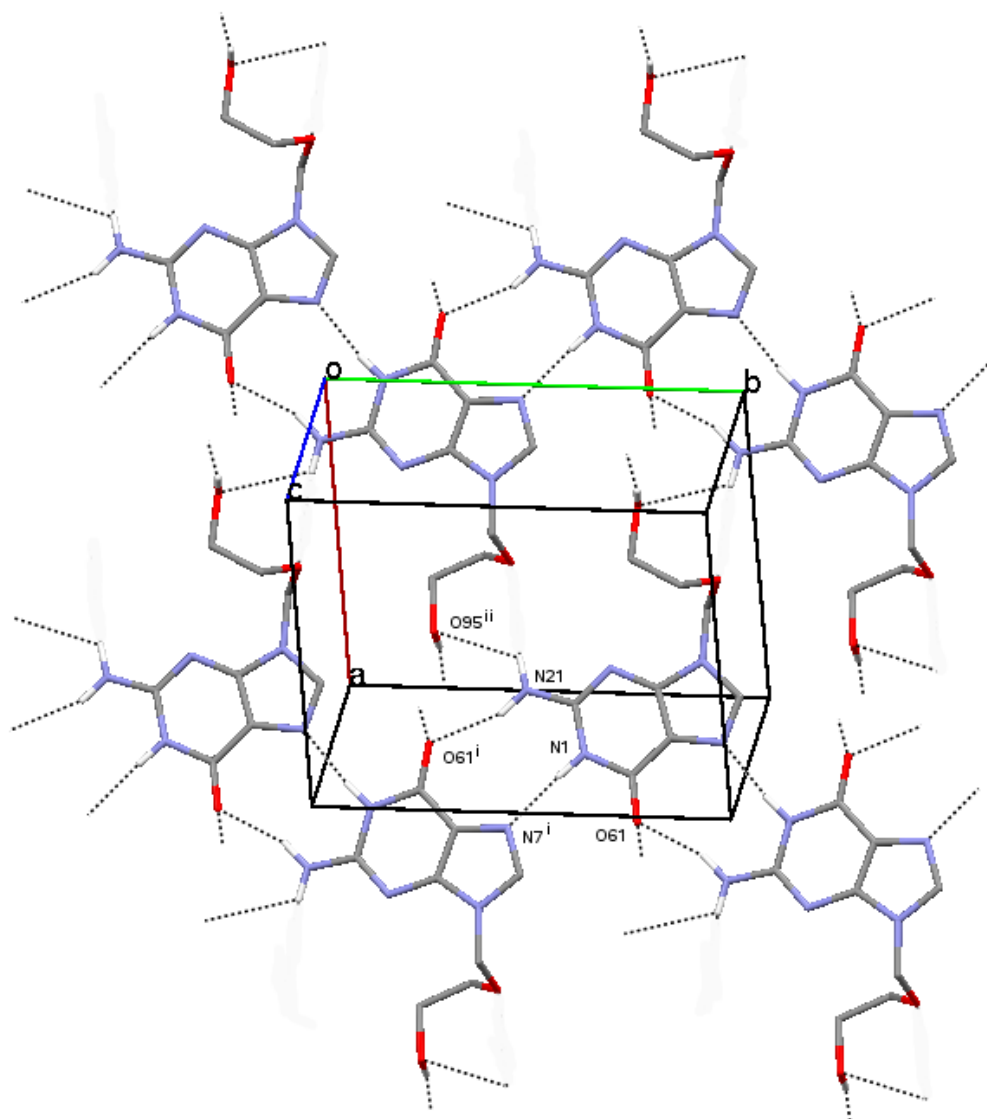


Fig. 14

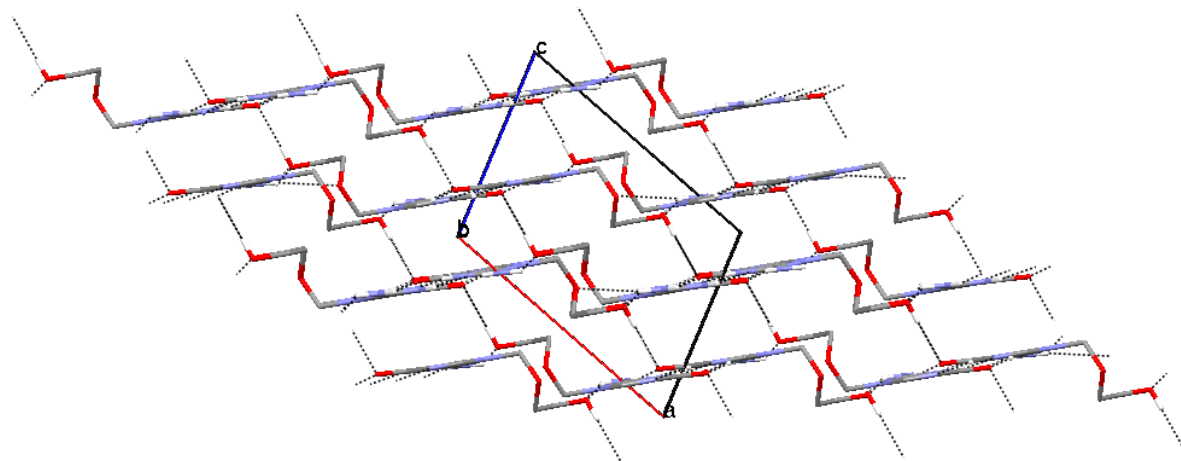


Fig. 15

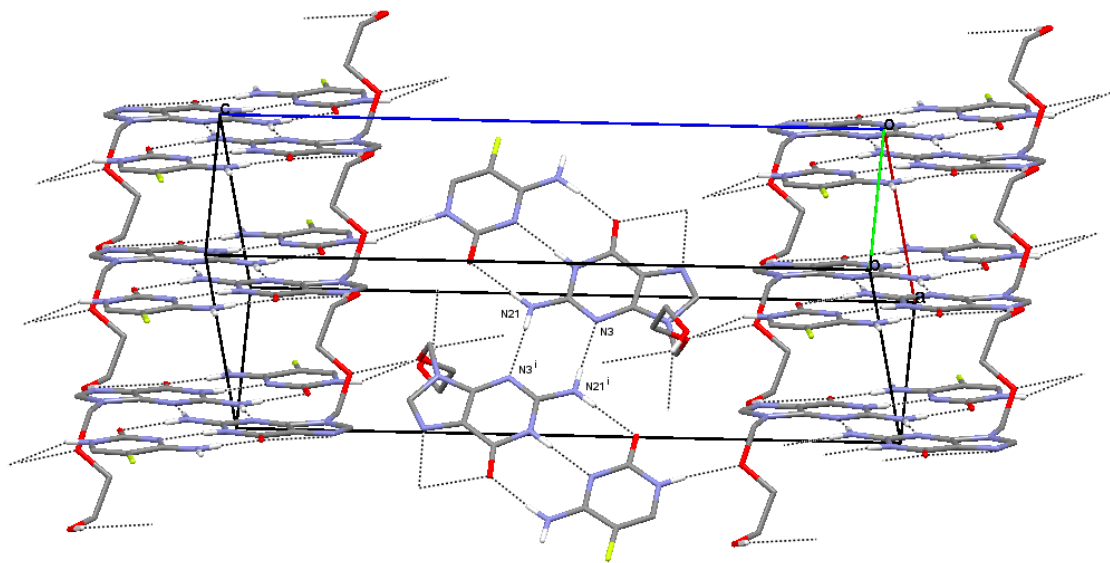
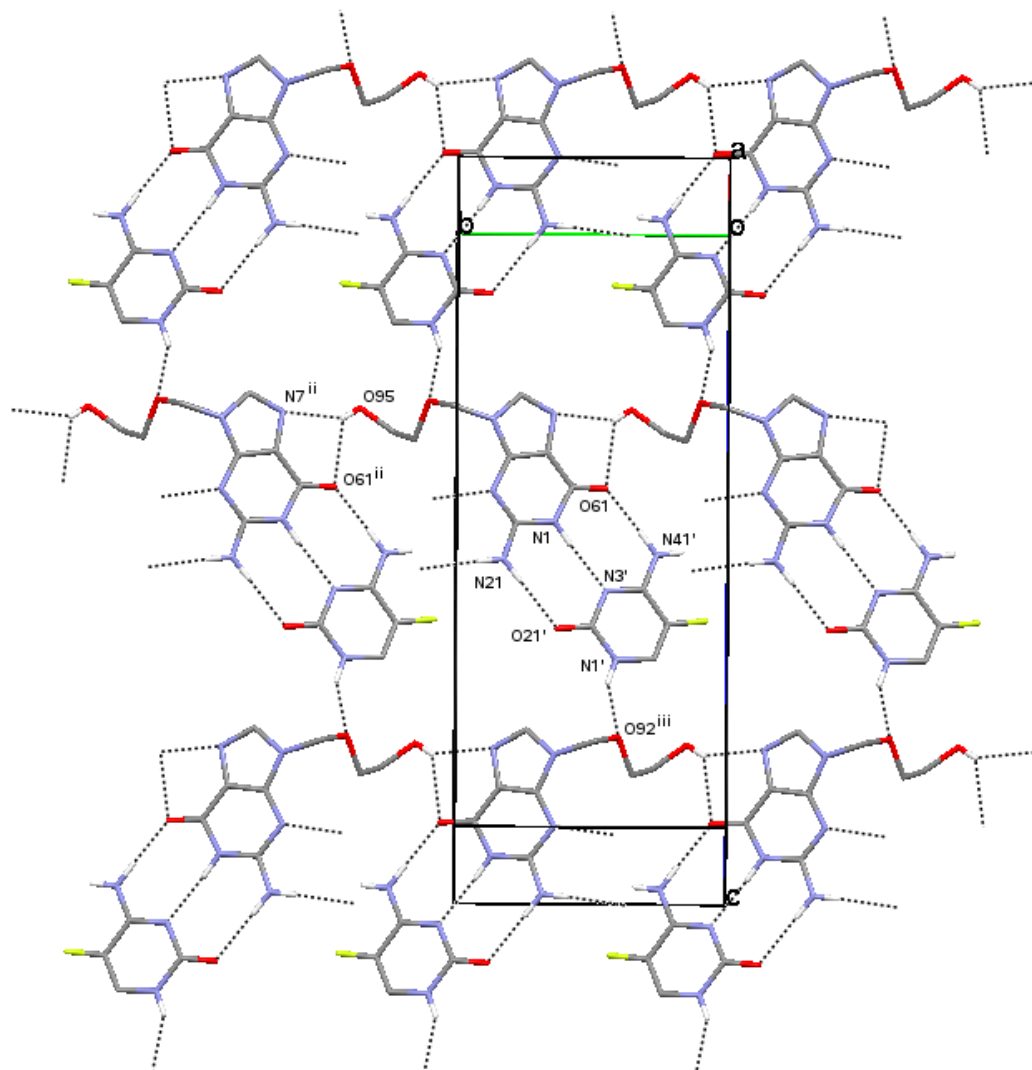


Fig. 16



A7 Publikationsentwurf zu Kapitel 4

„Cocrystals of 5-fluorocytosine. II. Coformers with variable hydrogen-bonding sites”

M. Tutughamiarso & E. Egert

Cocrystals of 5-Fluorocytosine. II. Cofomers with variable hydrogen-bonding sites

Maya Tutughamiarso^a and Ernst Eger^{a*}

^aInstitut für Organische Chemie und Chemische Biologie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, Frankfurt am Main, 60438, Germany

Correspondence email: eger@chemie.uni-frankfurt.de

Keywords: drug-receptor interaction; pharmaceutical cocrystal; tautomeric equilibrium; conformational change

Synopsis

Five cocrystals (four with 5-fluorocytosine and one with 6-aminoisocytosine) are presented to study the influence of complementary binding on the conformational flexibility and the tautomeric equilibrium.

Abstract

Two flexible molecules, biuret and 6-acetamidouracil, were cocrystallized with 5-fluorocytosine to study their conformational preferences. In the cocrystal with 5-fluorocytosine, (I), biuret exhibits the same conformation as in its hydrate. In contrast, 6-acetamidouracil can adopt two main conformations depending on its crystal environment: in crystal (II), the *trans*-form characterized by an intramolecular hydrogen bond is observed, while in the cocrystal with 5-fluorocytosine, (III), the complementary binding induces the *cis*-form. Three cocrystals of 6-methylisocytosine demonstrate that complementary binding is able to trigger the crystallization of a specific tautomer. In the cocrystals with 5-fluorocytosine, (IVa) and (IVb), only the 3*H*-tautomer of 6-methylisocytosine is present, whereas in the cocrystal with 6-aminoisocytosine, (V), the 1*H*-tautomeric form is adopted. All complexes are stabilized by three hydrogen bonds similar to those constituting the Watson–Crick C–G base pair.

1. Introduction

Molecular recognition is a central topic in drug research and development. It describes the specific binding of molecules, controlled by non-covalent interactions, in particular ionic and hydrogen bonds as well as hydrophobic and van der Waals interactions. Focussing on recognition by hydrogen bonding, the drug and its receptor should possess complementary hydrogen-bonding sites. Since both are usually flexible, their specific binding is often accompanied by conformational changes. Similar structural alterations are also observed in protein-protein, DNA-protein and RNA-protein complexes (Pabo & Sauer, 1984; Johnson, 1993; Draper, 1995; Williamson, 2000) as well as in substrate-enzyme complexes (Hammes, 2002). In such supramolecular complexes, all groups capable of forming hydrogen bonds strive to be involved in the intermolecular interactions; hence conformations characterized by intramolecular hydrogen bonds are rarely observed (Böhm & Klebe, 1996).

Another factor with a significant impact on molecular recognition is tautomerism. Due to the migration of H atoms, a tautomeric rearrangement results in different molecular shapes and hydrogen-bonding properties. Since nominal resolutions typical of X-ray structures of macromolecules do not allow for a reliable location of H atoms, the preferred tautomeric form in the binding site can only be estimated by the analysis of hydrogen-bonding interactions. A study of the Cambridge Structural Database (CSD; Allen, 2002) may provide information about the tautomeric preference of small molecules in crystal structures, but in the solid state less stable tautomers, which may possibly show the best interaction during the drug binding, might just be missing. Although the majority of drugs containing heteroaromatic systems can exist in diverse tautomeric forms, there is little known about tautomerism in drug research.

After having investigated cocrystals of the antifungal drug 5-fluorocytosine (5-FC) with cofomers containing fixed hydrogen-bonding sites (Part I; Tutughamiarso *et al.*, 2012), we now present cocrystals with compounds containing variable hydrogen-bonding sites in order to study the influence of complementary binding on the conformational and the tautomeric equilibrium. Thus we examined the compounds biuret, 6-acetamidouracil and 6-methylisocytosine (Scheme 1). Because of their rotatable C–N bond, biuret and 6-acetamidouracil show potential conformational flexibility. Since one main conformer of each of these molecules exhibits a hydrogen-bonding site complementary to the 5-FC molecule, we were interested if this conformer is observed in the cocrystal. 6-Methylisocytosine can adopt the *1H*- or the *3H*-tautomeric form. In order to investigate whether one specific tautomer can selectively be crystallized, 6-methylisocytosine was cocrystallized with 5-FC and 6-aminoisocytosine, respectively.

2. Experimental

2.1. Sample preparation

Almost all reagents are commercially available and were used without further purification. Single crystals of (I) were obtained by cocrystallization of 5-FC (2.1 mg; 0.016 mmol) and biuret (3.9 mg; 0.038 mmol) in dimethyl sulfoxide (DMSO, 150 μL) at 323 K. 6-Acetamidouracil was prepared from 6-aminouracil (5.0 g; 0.039 mol) by reaction with acetic anhydride (10.4 mL; 0.110 mol) in 1,4-dioxane (100 mL). After refluxing at 383 K for 24 h, the mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed whereupon a white solid precipitated (4.8 g; 72%). Crystals of (II) were obtained by recrystallization of 6-acetamidouracil (3.7 mg; 0.022 mmol) from DMSO (200 μL) at room temperature, while solvent evaporation experiments from a mixture of 5-FC (1.9 mg; 0.015 mmol) and 6-acetamidouracil (1.2 mg; 0.007 mmol) in DMSO (250 μL) at 323 K yielded crystals of (III). Crystals of (IVa) and (IVb) were obtained during attempts to cocrystallize 5-FC [2.2 mg; 0.017 mmol (IVa) and 2.3 mg; 0.018 mmol (IVb)] and 6-methylisocytosine [1.0 mg; 0.008 mmol (IVa) and 2.1 mg; 0.017 mmol (IVb)] in dimethylacetamide [DMAC, 400 μL (IVa) and 300 μL (IVb)] at 323 K. Cocrystallization of 6-methylisocytosine (2.3 mg; 0.018 mmol) and 6-aminoisocytosine (2.7 mg; 0.021 mmol) from DMAC (300 μL) at 323 K yielded crystals of (V). None of the solvents used in the experiments was water-free.

2.2. Crystal structure determination

The X-ray diffraction data were collected on a Stoe IPDS II two-circle diffractometer using monochromatic Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) at 173 K. Data reduction and cell refinement were carried out with *X-AREA* (Stoe & Cie, 2001). All structures were solved by direct methods [*SHELXS97* (Sheldrick, 2008)] and refined by full-matrix least-squares techniques [*SHELXL97* (Sheldrick, 2008)].

The H atoms, except of those bonded to disordered solvent atoms, were initially located by difference Fourier synthesis. Subsequently, H atoms bonded to C atoms were refined using a riding model, with methyl C—H = 0.98 \AA and aromatic C—H = 0.95 \AA , and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$ for methyl H or 1.2 $U_{\text{eq}}(\text{C})$ for aromatic H atoms. In (III) and (IVa), H atoms bonded to N atoms were refined isotropically. In the other structures, their isotropic displacement parameters were smaller than the equivalent isotropic displacement parameter of the respective N atom [$U_{\text{iso}}(\text{H}) < U_{\text{eq}}(\text{N})$]; thus they were coupled to those of the N atoms with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{N})$. Additionally, the N—H distances, except for (IVa), for N3 and N1' in (IVb) as well as for N1, N21 and N21' in (V), were restrained to 0.88 (2) \AA . For the water molecule in (IVb), the following restraints were applied during refinement: O—H = 0.88 (2) and H \cdots H = 1.44 (4) \AA , with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{O})$. The methyl groups of 6-acetamidouracil [in (II) and (III)], 6-methylisocytosine [in (IVa), (IVb) and (V)] and the ordered dimethylacetamide [in (V)] were allowed to rotate about their local threefold axes.

In (III), the S atom of the dimethyl sulfoxide molecule is disordered over two positions, with a site-occupation factor of 0.944 (3) for the major occupied site; for the minor occupied site, similarity restraints were applied to the 1,2-distances and the S atom was refined isotropically.

In (V), the carbonyl C and the N atom of the dimethylacetamide molecule A are disordered over two positions, with a site-occupation factor of 0.75 (1) for the major occupied orientation. For the minor occupied orientation these atoms were refined isotropically. The following restraints were applied during the refinement of this solvent molecule: $O=C_{\text{carbonyl}} = 1.26$ (1), $C_{\text{carbonyl}}-N = 1.29$ (1), $C_{\text{carbonyl}}-C_{\text{methyl}} = 1.52$ (1), $N-C_{\text{methyl}} = 1.49$ (1), $O\cdots N = 2.22$ (2), $O\cdots C_{\text{methyl}} = 2.43$ (2), $N\cdots C_{\text{methyl}} = 2.40$ (2), $C_{\text{carbonyl}}\cdots C_{\text{methyl}} = 2.42$ (2) and $C_{\text{methyl}}\cdots C_{\text{methyl}} = 2.54$ (2) Å.

For structural drawings the following programs were used: *Mercury* (Version 2.3; Macrae *et al.*, 2008) and *XP* (Sheldrick, 2008). Selected crystal data and experimental details are summarized in Table 1.

2.3. *Ab initio* calculations

Starting molecular geometries were generated either from crystal data or from molecular sketches using *Avogadro* (*Avogadro*: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.0.3. <http://avogadro.openmolecules.net/>). *Ab initio* energy calculations were performed with geometry optimization and dispersion correction using *GAUSSIAN* (Frisch *et al.*, 2004) at the B3LYP-D/SVP level.

3. Influence of specific binding on the conformation

Depending on their molecular conformation, biuret and 6-acetamidouracil can undergo various hydrogen-bonding interactions (Scheme 1). The two main conformers of biuret show different binding sites: in the *cis*-form, the NH₂ and NH groups present a donor-donor-donor (DDD; D: hydrogen-bond donor) site, while in its *trans*-form the intramolecular hydrogen bond between an amino H and a carbonyl O atom stabilizes a donor-donor-acceptor (DDA; A: hydrogen-bond acceptor) site. In addition to the fixed acceptor-donor-acceptor (ADA) site of the six-membered ring, 6-acetamidouracil also shows a variable hydrogen-bonding site with the participation of its side chain: a DDA site is present, if the two adjacent NH groups point to the same direction (*cis*-form), whereas an ADA site is formed, if they are oriented in opposite directions (*trans*-form). Both the *trans*-conformation of biuret and the *cis*-conformation of 6-acetamidouracil are complementary to the AAD site of 5-FC so that supramolecular complexes characterized by an AAD/DDA pattern can be formed. This was verified by the cocrystal solvates (I) and (III).

3.1. Cocrystal with biuret

Cocrystal (I), which was grown from DMSO solution, contains one 5-FC, one biuret and one dimethyl sulfoxide molecule in the asymmetric unit (Fig. 1). The biuret molecule adopts the *trans*-form, which is complementary to 5-FC; the N1 and C4 atoms are in a synperiplanar conformation [torsion angle = $-6.5 (8)^\circ$] stabilized by an intramolecular N—H...O hydrogen bond. The 5-FC and the biuret molecule are held together by two N—H...O hydrogen bonds and a central N—H...N hydrogen bond with a dihedral angle of $9.6 (2)^\circ$ enclosed between the planes through the non-H atoms of both molecules. In addition to the three desired hydrogen-bonding interactions, the 5-FC molecule is linked to another biuret molecule by two N—H...O hydrogen bonds with an $R_2^2(8)$ pattern (Bernstein *et al.*, 1995) (Fig. 2; Table 2). Furthermore, two biuret molecules are also connected by an $R_2^2(8)$ interaction involving two N—H...O hydrogen bonds. This extended hydrogen-bonding network leads to ribbons parallel to (021) with participation of the solvent molecules, which are connected to the 5-FC molecules by further N—H...O hydrogen bonds.

3.2. Cocrystal with 6-acetamidouracil

Recrystallization of 6-acetamidouracil from DMSO yielded a solvent-free structure, (II). The 6-acetamidouracil molecule adopts the *trans*-form: the N1 and C62 atoms as well as the C6 and O621 atoms are arranged in synperiplanar conformations [torsion angles: N1—C6—N61—C62 = $-2.9 (5)^\circ$ and C6—N61—C62—O621 = $2.0 (6)^\circ$] (Fig. 1). There is an intramolecular N—H...O hydrogen bond closing (as in biuret) a six-membered ring, and the r.m.s. deviation of 0.015 \AA for all non-H atoms indicates that the molecule is planar. In the crystal packing, the 6-acetamidouracil molecules are connected to ribbons, which run along the *b* axis and are stabilized by repeated $R_3^3(14)$ trimer interactions involving three single N—H...O hydrogen bonds (Fig. 3; Table 3).

Attempts to cocrystallize 5-FC and 6-acetamidouracil from DMSO yielded the cocrystal solvate, (III), with the S atom of the solvent molecule disordered over two positions (Fig. 1). The 6-acetamidouracil molecule is essentially planar (r.m.s. deviation = 0.039 \AA for all non-H atoms) and, in contrast to (II), adopts the *cis*-form, which is complementary to the 5-FC molecule. Now the C62 atom is antiperiplanar to the N1 atom, while the C6 and O621 atoms are still synperiplanar to each other [torsion angles: N1—C6—N61—C62 = $175.31 (17)^\circ$ and C6—N61—C62—O621 = $2.3 (3)^\circ$]. 5-FC and 6-acetamidouracil are connected by three hydrogen bonds forming a heterodimer with an AAD/DDA pattern; a dihedral angle of $6.9 (1)^\circ$ is enclosed between the planes through the non-H atoms of both molecules. In the crystal packing, N—H...O hydrogen bonds link the heterodimers into chains, which are further bridged to layers parallel to (102) by N—H...O hydrogen bonds between the solvent molecules and both cocrystal components (Fig. 4; Table 4).

4. Influence of specific binding on the tautomeric equilibrium

6-Methylisocytosine can exist in two main tautomeric forms: *1H* and *3H* (Scheme 1). These tautomers show different arrangements of hydrogen-bond donor and acceptor groups: the *1H*-tautomer exhibits an AAD, the *3H*-tautomer a DDA hydrogen-bonding site. In addition, a DD (*1H*) or a DA (*3H*) site is available.

A previous tautomeric study indicated that (in contrast to 6-aminoisocytosine, see below) 6-methylisocytosine can crystallize as *1H*- or *3H*-tautomer, or as a 1:1 mixture of both tautomers (Gerhardt *et al.*, 2011). Therefore, in order to crystallize one tautomeric form selectively, a complementary cofomer allowing for AAD/DDA heterodimer formation could be very useful; 5-FC (AAD) and 6-aminoisocytosine (DDA) meet this condition. Indeed cocrystallization experiments with 5-FC and 6-methylisocytosine yielded a solvent-free cocrystal, (IVa), and a cocrystal hydrate, (IVb), in which 6-methylisocytosine adopts the *3H*-tautomeric form. On the other hand, cocrystallization of 6-aminoisocytosine and 6-methylisocytosine gave cocrystal (V); here 6-methylisocytosine crystallized as *1H*-tautomer.

4.1. Cocrystals with the (*3H*)-tautomeric form of 6-methylisocytosine

In the solvent-free cocrystal, (IVa), the 5-FC and the 6-methylisocytosine molecules are planar (r.m.s. deviations for all non-H atoms = 0.015 and 0.020 Å, respectively) with a dihedral angle of 10.7 (1)° between the molecular planes (Fig. 1). Two N—H...O hydrogen bonds and one N—H...N hydrogen bond connect the two molecules to the desired AAD/DDA heterodimer. Furthermore, two heterodimers are linked to a tetramer by four N—H...O hydrogen bonds with an $R_4^2(8)$ motif (Fig. 5; Table 5). The packing shows layers parallel to ($\bar{1}21$) containing circular arrangements of four tetramers, stabilized by $R_2^2(8)$ interactions with either two N—H...O hydrogen bonds between the 5-FC molecules or two N—H...N hydrogen bonds between the 6-methylisocytosine molecules. This crystal packing resembles that of the 5-FC–6-aminoisocytosine–dimethylformamide (2/2/1) cocrystal [structure (Vc) in Part I; Tutughamiarso *et al.*, 2012].

In the hydrate (IVb), the 5-FC and the 6-methylisocytosine molecules are also planar (r.m.s. deviations for all non-H atoms = 0.004 and 0.009 Å, respectively). As in (IVa), both molecules are connected to a heterodimer by three hydrogen bonds, with a dihedral angle of 8.8 (1)° between the planes through each component (Fig. 1). In the packing of (IVb), however, the heterodimers are connected to ribbons parallel to ($1\bar{2}2$) by two alternating groups of four N—H...O interactions with $R_4^2(8)$ pattern (Fig. 6; Table 6). The solvent water molecules participate in three hydrogen bonds: the N—H...O_w and the O_w—H_w...N interactions further connect the heterodimers within a ribbon, while the O_w—H_w...O hydrogen bonds bridge adjacent ribbons to a three-dimensional network. The crystal packing of (IVb) is similar to that of the 5-FC–6-aminoisocytosine–water (1/1/1) cocrystal [structure (Va) in Part I; Tutughamiarso *et al.*, 2012].

4.2. Cocrystal with the (1*H*)-tautomeric form of 6-methylisocytosine

The asymmetric unit of cocrystal (V) consists of one 6-aminoisocytosine, one 6-methylisocytosine and two DMAC molecules (Fig. 1). 6-Aminoisocytosine – in the 3*H*-form (as usual) – and 6-methylisocytosine – in the 1*H*-form – are complementary to each other; thus the desired AAD/DDA heterodimer is observed. One DMAC molecule is N–H...O hydrogen-bonded to 6-aminoisocytosine, while the other one is linked to 6-methylisocytosine by two N–H...O hydrogen bonds with an $R_2^1(6)$ motif. The latter solvent molecule is disordered over two sites with all non-H atoms of these two sites in a common plane (r.m.s. deviation = 0.019 Å). In the crystal packing, N–H...N hydrogen bonds with an $R_2^2(8)$ pattern connect two symmetry-equivalent heterodimers to a tetramer, which is further stabilized by DMAC molecules through two N–H...O hydrogen bonds. The packing of (V) shows layers parallel to (211) consisting of discrete arrangements of these tetramers (Fig. 7; Table 7).

5. Discussion

Usually conformations with an intramolecular hydrogen bond – as in the *trans*-form of biuret and 6-acetamidouracil – are especially stable (Böhm & Klebe, 1996). According to a CSD search (Cambridge Structural Database, Version 5.33 of November 2011, plus two updates; Allen, 2002) for acyclic biuret fragments, 15 out of 17 entries (88%) show conformations with intramolecular hydrogen bonds (the charges of the two outer biuret N atoms were defined to be neutral and only the H atom of the central N atom was added in the search query). In the biuret hydrate (CSD refcode BIUHYD; Hughes *et al.*, 1961) and in the cyanuric acid–biuret cocrystal (refcode JOLSAE; Stainton *et al.*, 1991), the biuret molecule also crystallized in the *trans*-form. However, in metal complexes [refcodes: BIURSR (Haddad & Gentile, 1975), BIUZNC (Nardelli *et al.*, 1963), FUJYEO (Haddad, 1987), BIZJUQ and BIZKAX (Harrison, 2008)], in which biuret acts as a bidentate ligand, it prefers the *cis*-form in spite of the repulsion between the two adjacent carbonyl O atoms. In cocrystal (I), biuret adopts the *trans*-conformation and is connected to 5-FC by three hydrogen bonds. Since the *trans*-form shows a hydrogen-bonding site complementary to 5-FC and is apparently more stable than the *cis*-form, the formation of the desired heterodimer in (I) is straightforward.

In this study, both principal conformations of 6-acetamidouracil were obtained: in the solvent-free structure, (II), the *trans*-form is observed, while in the cocrystal with 5-FC, (III), the *cis*-conformation is adopted. Similar to biuret, the *trans*-form of 6-acetamidouracil is stabilized by an intramolecular N–H...O hydrogen bond; hence its formation in (II) is expected. Although the *cis*-form of 6-acetamidouracil has a higher energy than the *trans*-form ($\Delta E = 23.9$ kJ/mol according to *ab initio* calculations), it exhibits a hydrogen-bonding site complementary to 5-FC and therefore allows the formation of the desired AAD/DDA heterodimer in cocrystal (III). Obviously the energy gain during

complex formation is large enough to compensate the energy difference between the molecular conformations.

Ab initio energy calculations were also undertaken to determine the relative stabilities between the 1*H*- and the 3*H*-tautomeric forms of 6-methylisocytosine and 6-aminoisocytosine. In both cases, the 3*H*-tautomer is significantly more stable than the 1*H*-tautomer ($\Delta E = 44.1$ and 71.7 kJ/mol for 6-methylisocytosine and 6-aminoisocytosine, respectively). The large energy difference between the two tautomers of 6-aminoisocytosine may be caused by the repulsion of the three amino H atoms presenting a DDD hydrogen-bonding site. This might explain why our attempts to selectively crystallize its 1*H*-form were not successful. Thus 6-aminoisocytosine can be regarded as a compound with fixed hydrogen-bonding sites [*cf.* structures (Va)–(Vd) in Part I; Tutughamiarso *et al.*, 2012]. Despite the calculated energy difference of 44.1 kJ/mol, both tautomeric forms of 6-methylisocytosine were selectively crystallized: in cocrystals with 5-FC, (IVa) and (IVb), it exists as 3*H*-tautomer, while in the cocrystal with 6-aminoisocytosine, (V), the 1*H*-tautomer is observed. In the presence of a suitable cofomer, 6-methylisocytosine apparently adopts the tautomeric form with a complementary binding site, which enables the formation of the desired AAD/DDA heterodimer.

6. Conclusion

We have presented five crystal structures of supramolecular complexes; each is held together by three hydrogen bonds similar to those constituting the Watson–Crick C–G base pair. Cocrystallization attempts with 5-FC and the two conformationally flexible molecules biuret and 6-acetamidouracil yielded the desired complexes (I) and (III). In both cocrystals, each cofomer adopts the conformation, which allows the formation of an AAD/DDA heterodimer: biuret exhibits the energetically favoured *trans*-form, but 6-acetamidouracil its less stable *cis*-form. The three complexes of 6-methylisocytosine demonstrate that one tautomer can be selectively crystallized by the formation of a heterodimer: in the cocrystals with 5-FC, (IVa) and (IVb), only the 3*H*-tautomeric form is present, whereas in the cocrystal with 6-aminoisocytosine, (V), 6-methylisocytosine exists in the 1*H*-tautomeric form. Obviously the specific binding is well able to shift the conformational or the tautomeric equilibrium, if the energy gained during complex formation is larger than the energy difference between the conformations or the tautomers.

Acknowledgements We thank David Urmann for the crystallization of complex (V), Dr Guido Wagner for the theoretical calculations and Dr Michael Bolte for helpful discussions.

References

Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.

- Bernstein, J., Davis, R. E., Shimoni, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1555-1573.
- Blessing, R. H. (1995). *Acta Cryst.* **A51**, 33-38.
- Böhm, H.-J. & Klebe, G. (1996). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 2588-2614.
- Draper, D. E. (1995). *Annu. Rev. Biochem.* **64**, 593-620.
- Frisch, M. J., *et al.* (2004). *GAUSSIAN03*. Gaussian Inc., Wallingford, CT, USA.
- Gerhardt, V., Tutughamiarso, M. & Bolte, M. (2011). *Acta Cryst.* **C67**, o179-o187.
- Haddad, S. F. (1987). *Acta Cryst.* **C43**, 1882-1885.
- Haddad, S. & Gentile, P. S. (1975). *Inorg. Chim. Acta*, **12**, 131-138.
- Hammes, G. G. (2002). *Biochemistry*, **41**, 8221-8228.
- Harrison, W. T. A. (2008). *Acta Cryst.* **C64**, m205-m208.
- Hughes, E. W., Yakel, H. L. & Freeman, H. C. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 345-352.
- Johnson, K. A. (1993). *Annu. Rev. Biochem.* **62**, 685-713.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466-470.
- Nardelli, M., Fava, G. & Giraldi, G. (1963). *Acta Cryst.* **16**, 343-352.
- Pabo, C. O. & Sauer, R. T. (1984). *Annu. Rev. Biochem.* **53**, 293-321.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112-122.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148-155.
- Stainton, N. M., Harris, K. D. M. & Howie, R. A. (1991). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1781-1784.
- Stoe & Cie (2001). *X-Area*. Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.
- Tutughamiarso, M., Wagner, G. & Egert, E. (2012). Submitted for publication.
- Williamson, J. R. (2000). *Nat. Struct. Biol.* **7**, 834-837.

Table 1 Experimental details.

Experiments were carried out at 173 K with Mo $K\alpha$ radiation using a Stoe IPDS II two-circle diffractometer. H atoms were treated by a mixture of independent and constrained refinement.

	(I)	(II)	(III)	(IVa)	(IVb)
Crystal data					
Chemical formula	C ₄ H ₄ FN ₃ O· C ₂ H ₅ N ₃ O ₂ · C ₂ H ₆ OS	C ₆ H ₇ N ₃ O ₃	C ₄ H ₄ FN ₃ O· C ₆ H ₇ N ₃ O ₃ · C ₂ H ₆ OS	C ₄ H ₄ FN ₃ O· C ₃ H ₇ N ₃ O	C ₄ H ₄ FN ₃ O· C ₃ H ₇ N ₃ O· H ₂ O
M_r	310.32	169.15	376.38	254.24	272.25
Crystal system, space group	Triclinic, $P\bar{1}$	Monoclinic, $P2_1/c$	Monoclinic, $P2_1/c$	Triclinic, $P\bar{1}$	Triclinic, $P\bar{1}$
a, b, c (Å)	8.4065 (17),	11.4303 (12),	9.4478 (9),	4.5285 (7),	5.1193 (8),

	8.9045 (18), 10.6441 (19)	7.1695 (8), 8.9753 (11)	23.7171 (16), 7.2635 (7)	10.1491 (17), 12.626 (2)	9.3392 (15), 12.4862 (19)
α, β, γ (°)	111.163 (15), 96.337 (15), 105.703 (16)	90, 102.194 (9), 90	90, 96.700 (8), 90	75.967 (13), 89.785 (13), 82.918 (13)	97.103 (12), 93.662 (13), 95.766 (13)
V (Å ³)	695.8 (2)	718.93 (14)	1616.4 (2)	558.47 (16)	587.63 (16)
Z	2	4	4	2	2
μ (mm ⁻¹)	0.27	0.13	0.25	0.12	0.13
Crystal size (mm)	0.60 × 0.30 × 0.20	0.20 × 0.10 × 0.10	0.40 × 0.20 × 0.20	0.30 × 0.30 × 0.30	0.40 × 0.40 × 0.20
Data collection					
Absorption correction	Multi-scan <i>MULABS</i> (Blessing, 1995; Spek, 2009)	—	Multi-scan <i>MULABS</i> (Blessing, 1995; Spek, 2009)	—	—
T_{\min}, T_{\max}	0.856, 0.948	—	0.906, 0.952	—	—
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	4530, 2617, 1669	3983, 1337, 773	15378, 3031, 2410	4506, 2099, 1675	8436, 2070, 1124
R_{int}	0.144	0.187	0.116	0.113	0.181
Refinement					
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)],$ $wR(F^2), S$	0.094, 0.282, 0.97	0.061, 0.160, 0.85	0.045, 0.112, 1.05	0.063, 0.175, 0.96	0.050, 0.122, 0.78
No. of reflections	2617	1337	3031	2099	2070
No. of parameters	208	119	257	189	197
No. of restraints	8	3	3	0	7
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.62, -0.85	0.28, -0.27	0.35, -0.34	0.32, -0.31	0.21, -0.30

	(V)
Crystal data	
Chemical formula	C ₅ H ₇ N ₃ O·C ₄ H ₆ N ₄ O·2(C ₄ H ₉ NO)
M_r	425.51
Crystal system, space group	Triclinic, $P\bar{1}$
a, b, c (Å)	6.9824 (11), 9.1224 (14), 17.651 (3)
α, β, γ (°)	88.329 (12), 89.875 (12), 75.513 (12)
V (Å ³)	1088.1 (3)
Z	2
μ (mm ⁻¹)	0.10
Crystal size (mm)	0.40 × 0.20 × 0.20

Data collection	
Absorption correction	—
T_{\min} , T_{\max}	—
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	8046, 3820, 2241
R_{int}	0.085
Refinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.076, 0.234, 1.05
No. of reflections	3820
No. of parameters	308
No. of restraints	25
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ ($\text{e } \text{\AA}^{-3}$)	0.29, -0.29

Computer programs: *X-AREA* (Stoe & Cie, 2001), *SHELXS97* (Sheldrick, 2008), *SHELXL97* (Sheldrick, 2008), *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008), *XP* (Sheldrick, 2008).

Table 2 Hydrogen-bond geometry for (I).

$D\text{---}H\cdots A$	$D\text{---}H$ (\AA)	$H\cdots A$ (\AA)	$D\cdots A$ (\AA)	$D\text{---}H\cdots A$ ($^\circ$)
$N1'\text{---}H1'\cdots O21^i$	0.87 (2)	2.01 (2)	2.870 (5)	172 (5)
$N41'\text{---}H42\cdots O21$	0.89 (2)	2.04 (3)	2.872 (5)	156 (6)
$N41'\text{---}H41\cdots O1A$	0.87 (2)	2.06 (4)	2.845 (5)	149 (5)
$N1\text{---}H12\cdots O21^{iii}$	0.89 (2)	1.96 (3)	2.820 (5)	162 (5)
$N1\text{---}H11\cdots O41$	0.88 (2)	2.06 (5)	2.694 (5)	128 (5)
$N3\text{---}H3\cdots N3'$	0.88 (2)	2.09 (2)	2.972 (5)	174 (5)
$N5\text{---}H51\cdots O41^{iii}$	0.88 (2)	2.12 (3)	2.982 (5)	166 (6)
$N5\text{---}H52\cdots O21'$	0.87 (2)	2.01 (3)	2.834 (6)	156 (6)

Symmetry codes: (i) $x+1, y, z$; (ii) $x-1, y, z$; (iii) $-x+1, -y, -z+2$.

Table 3 Hydrogen-bond geometry for (II).

$D\text{---}H\cdots A$	$D\text{---}H$ (\AA)	$H\cdots A$ (\AA)	$D\cdots A$ (\AA)	$D\text{---}H\cdots A$ ($^\circ$)
$N1\text{---}H1\cdots O621$	0.885 (19)	1.96 (3)	2.645 (4)	133 (4)
$N3\text{---}H3\cdots O41^i$	0.880 (19)	1.89 (2)	2.759 (4)	171 (4)
$N61\text{---}H61\cdots O21^{ii}$	0.867 (19)	1.94 (2)	2.799 (4)	170 (4)

Symmetry codes: (i) $-x+1, y-1/2, -z+3/2$; (ii) $x, y+1, z$.

Table 4 Hydrogen-bond geometry for (III).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H (Å)	H... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> ... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> —H... <i>A</i> (°)
N1—H1...N3'	0.90 (3)	1.99 (3)	2.883 (2)	173 (3)
N3—H3...O1A ⁱ	0.89 (3)	2.06 (3)	2.938 (2)	168 (2)
N61—H61...O21'	0.88 (3)	1.87 (3)	2.736 (2)	168 (2)
N1'—H1'...O1A	0.92 (3)	1.92 (3)	2.799 (2)	160 (3)
N41'—H41C...O621 ⁱⁱ	0.94 (3)	2.01 (3)	2.944 (2)	177 (3)
N41'—H41D...O21	0.89 (3)	2.08 (3)	2.966 (2)	175 (2)

Symmetry codes: (i) $-x+1, y-1/2, -z+3/2$; (ii) $x-1, -y+1/2, z+1/2$.

Table 5 Hydrogen-bond geometry for (IVa).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H (Å)	H... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> ... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> —H... <i>A</i> (°)
N1'—H1'...O21 ⁱ	0.88 (3)	1.90 (3)	2.775 (2)	172 (3)
N41'—H411...O41 ⁱⁱ	0.93 (3)	1.94 (3)	2.810 (2)	154 (2)
N41'—H412...O41	0.90 (3)	1.93 (3)	2.828 (2)	176 (3)
N3—H3...N3'	0.93 (3)	2.00 (3)	2.930 (2)	176 (2)
N21—H21A...N1 ⁱⁱⁱ	0.98 (3)	2.12 (3)	3.090 (3)	171 (2)
N21—H21B...O21'	0.88 (3)	2.17 (3)	3.045 (2)	176 (3)

Symmetry codes: (i) $-x, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+2, -y+2, -z+1$; (iii) $-x+1, -y+1, -z+2$.

Table 6 Hydrogen-bond geometry for (IVb).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H (Å)	H... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> ... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> —H... <i>A</i> (°)
N3—H3...N3'	0.87 (3)	2.06 (3)	2.921 (3)	177 (3)
N21—H21A...O21 ⁱ	0.871 (18)	2.09 (3)	2.831 (3)	143 (3)
N21—H21B...O21'	0.910 (18)	2.043 (19)	2.952 (4)	177 (3)
N1'—H1'...O1W ⁱ	0.88 (3)	1.96 (3)	2.829 (3)	170 (3)
N41'—H41A...O41	0.924 (18)	1.922 (19)	2.845 (4)	178 (3)
N41'—H41B...O41 ⁱⁱ	0.893 (18)	2.02 (2)	2.807 (3)	146 (3)
O1W—H1W...O21 ⁱⁱⁱ	0.898 (18)	1.913 (19)	2.803 (3)	171 (3)
O1W—H2W...N1	0.891 (18)	2.013 (19)	2.896 (3)	171 (3)

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y, -z+1$; (ii) $-x+1, -y+1, -z+2$; (iii) $-x, -y, -z+1$.

Table 7 Hydrogen-bond geometry for (V).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H (Å)	H... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> ... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> —H... <i>A</i> (°)
-------------------------	-----------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------

N21'—H21B...O1B	0.88 (5)	2.10 (5)	2.981 (5)	174 (4)
N21'—H21A...O41	0.90 (5)	1.94 (5)	2.836 (5)	176 (4)
N3'—H3'...N3	0.89 (2)	1.96 (2)	2.839 (4)	170 (4)
N61'—H61B...N1 ⁱ	0.89 (2)	2.15 (2)	3.019 (5)	165 (5)
N61'—H61A...O1B ⁱ	0.90 (2)	2.11 (3)	2.893 (5)	145 (4)
N1—H1...O1A	0.86 (5)	1.97 (5)	2.770 (5)	154 (4)
N21—H21D...O41'	0.88 (5)	1.98 (5)	2.832 (5)	164 (5)
N21—H21C...O1A	0.89 (5)	2.13 (5)	2.885 (5)	143 (4)

Symmetry code: (i) $-x+1, -y+1, -z+2$.

Figure 1 The asymmetric units and numbering schemes of (I)–(V). Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii.

Hydrogen bonds are shown as a dashed line. The dimethyl sulfoxide molecule in (III) and one of the dimethylacetamide molecules (molecule A) in (V) are disordered; only the major occupied sites of these molecules are shown.

Figure 2 A partial packing diagram for (I). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $x+1, y, z$; (ii) $x-1, y, z$; (iii) $-x+1, -y, -z+2$.

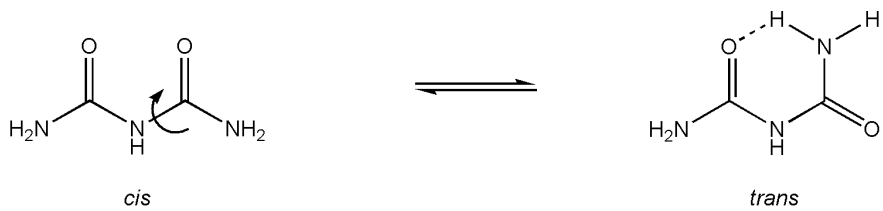
Figure 3 A partial packing diagram for (II). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $-x+1, y-1/2, -z+3/2$; (ii) $x, y+1, z$.

Figure 4 A partial packing diagram for (III). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the major occupied sites of the disordered solvent molecules and the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $-x+1, y-1/2, -z+3/2$; (ii) $x-1, -y+1/2, z+1/2$.

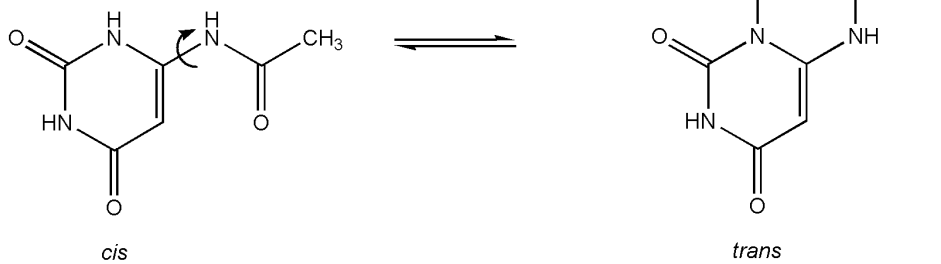
Figure 5 A partial packing diagram for (IVa). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $-x, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+2, -y+2, -z+1$; (iii) $-x+1, -y+1, -z+2$.

Figure 6 A partial packing diagram for (IVb). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry codes: (i) $-x+1, -y, -z+1$; (ii) $-x+1, -y+1, -z+2$.

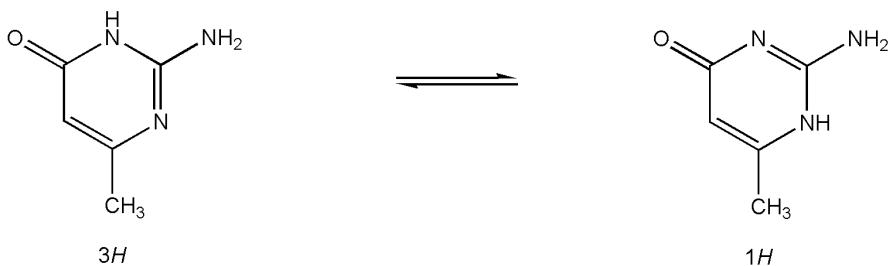
Figure 7 A partial packing diagram for (V). Dashed lines indicate hydrogen bonds. Only the major occupied sites of the disordered solvent molecules and the H atoms involved in the hydrogen bonding are shown. Symmetry code: (i) $-x+1, -y+1, -z+2$.



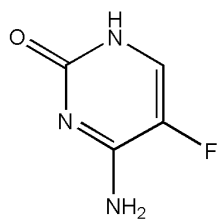
Biuret
C₂H₅N₃O₂



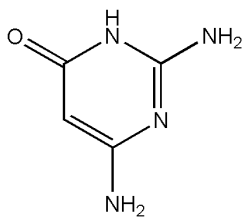
6-Acetamidouracil
C₆H₇N₃O₃



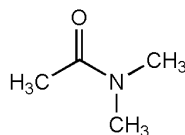
6-Methylisocytosine
C₅H₇N₃O



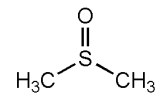
5-Fluorocytosine
C₄H₄FN₃O



6-Aminoisocytosine
C₄H₆N₄O



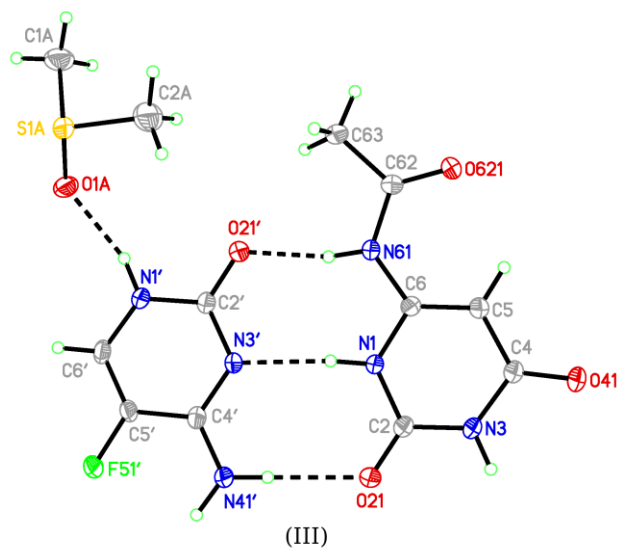
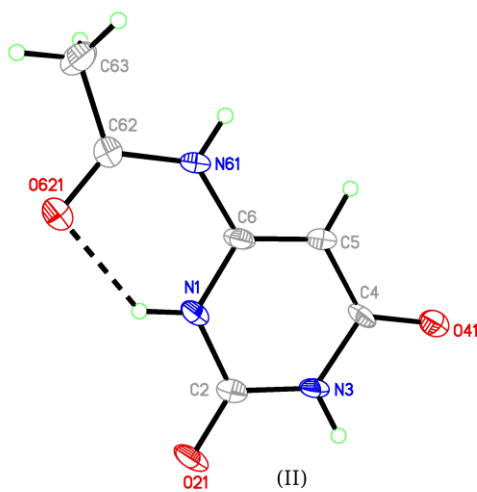
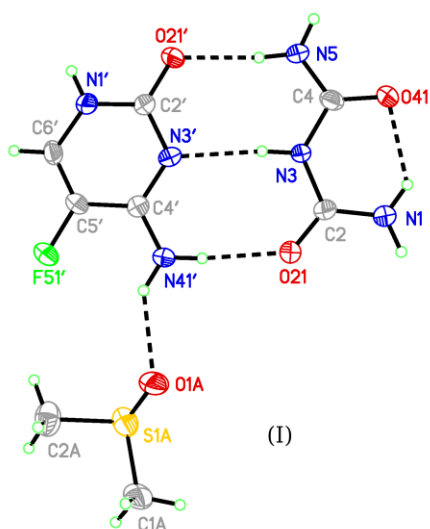
Dimethylacetamide (DMAC)
C₄H₉NO

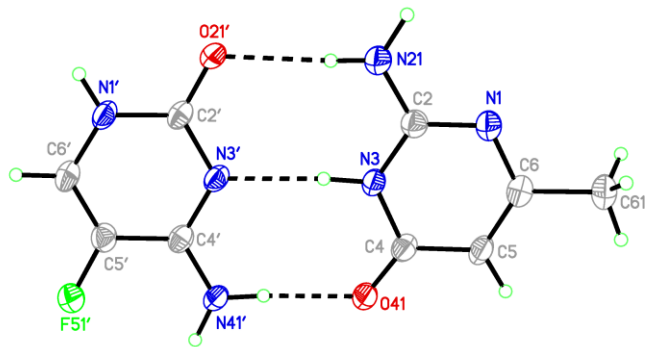


Dimethyl sulfoxide (DMSO)
C₂H₆OS

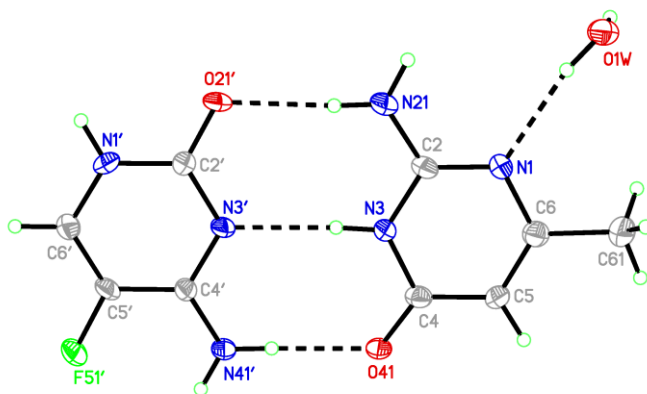
- (I) 5-Fluorocytosine · Biuret · DMSO
- (II) 6-Acetamidouracil
- (III) 5-Fluorocytosine · 6-Acetamidouracil · DMSO
- (IVa) 5-Fluorocytosine · 6-Methylisocytosine
- (IVb) 5-Fluorocytosine · 6-Methylisocytosine · H₂O
- (V) 6-Aminoisocytosine · 6-Methylisocytosine · 2 DMAC

Fig. 1

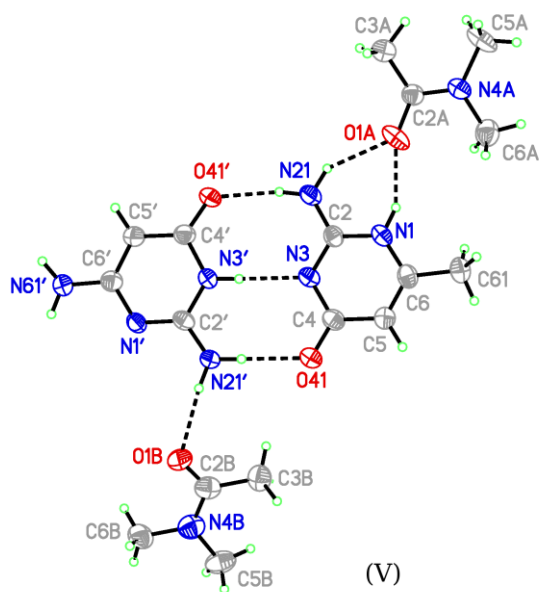




(IVa)



(IVb)



(V)

Fig. 2

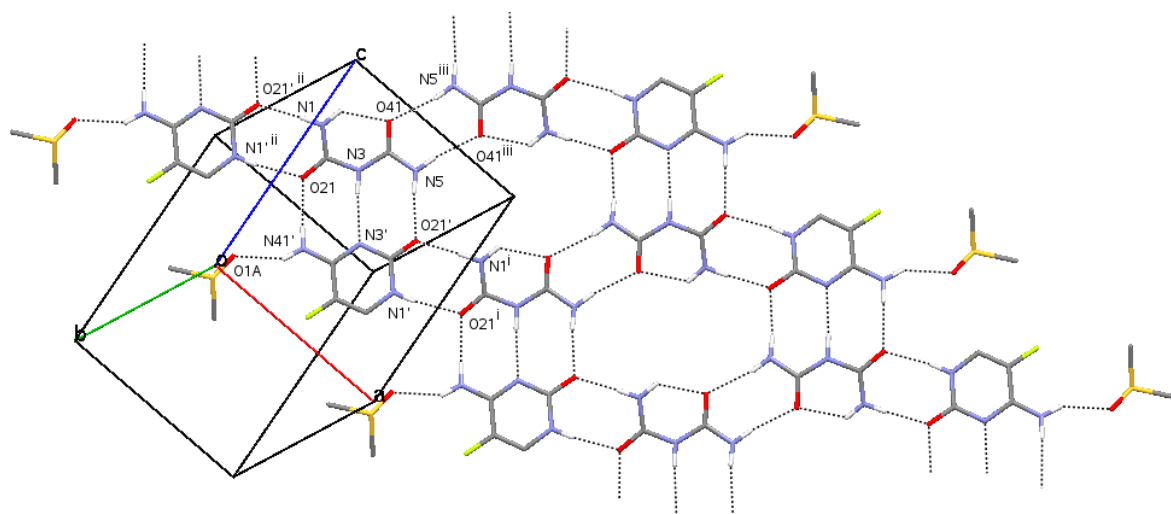


Fig. 3

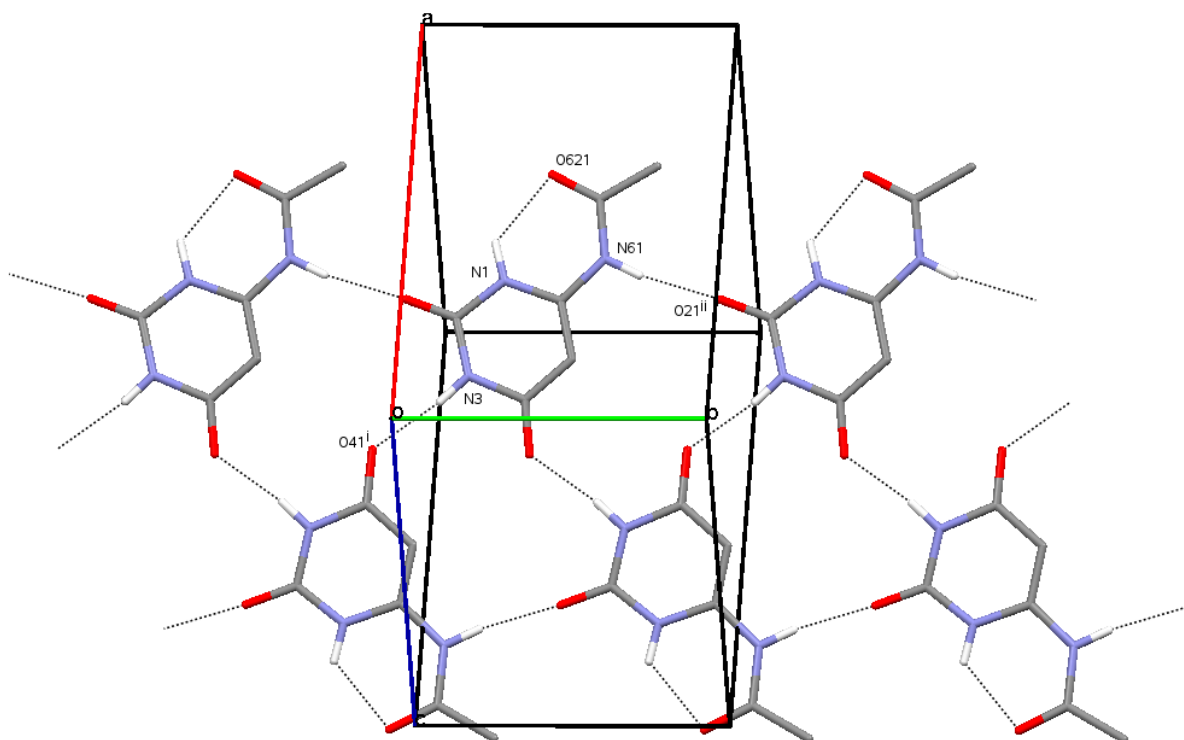


Fig. 4

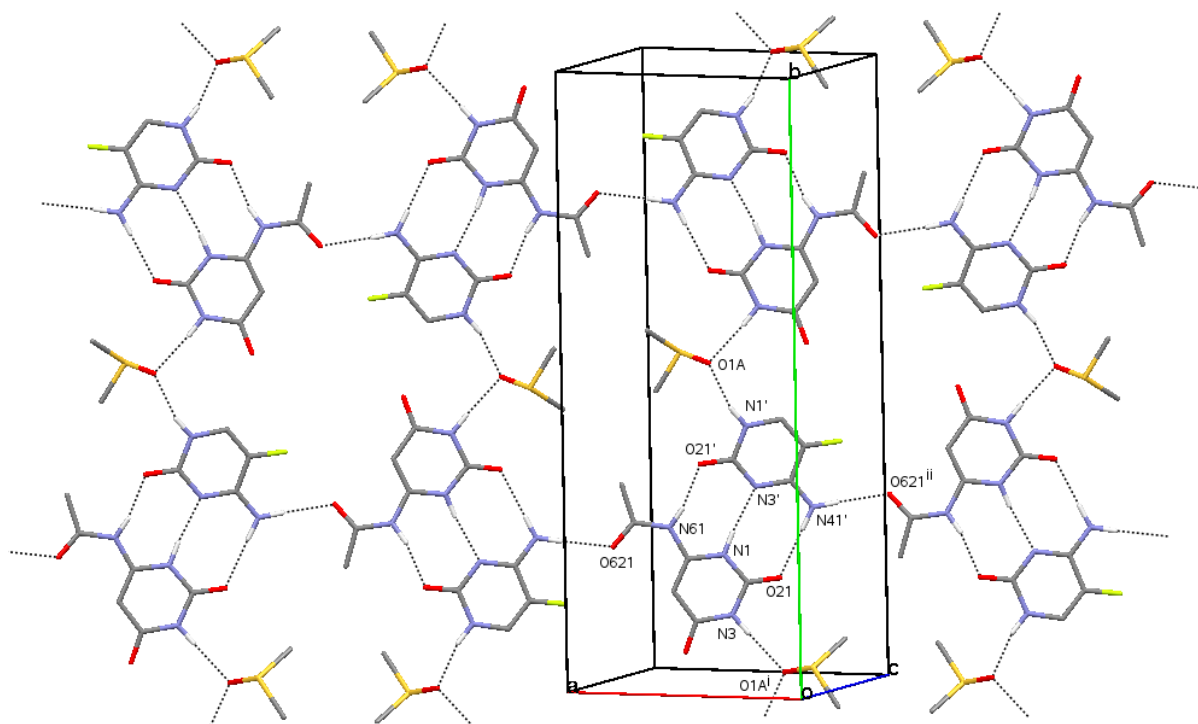


Fig. 5

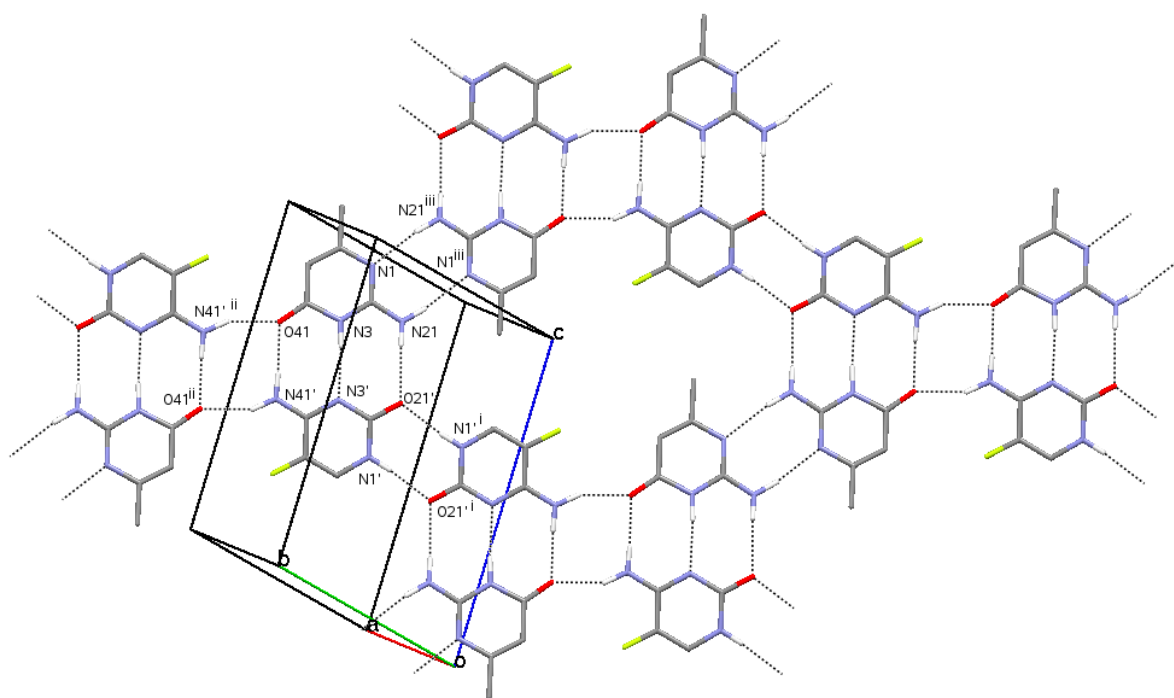


Fig. 6

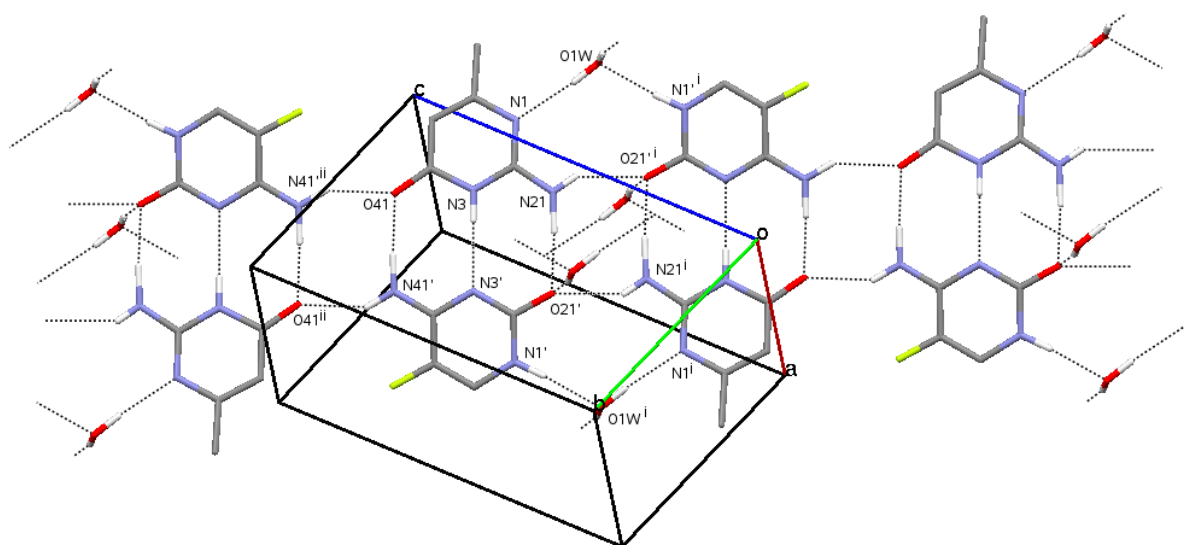
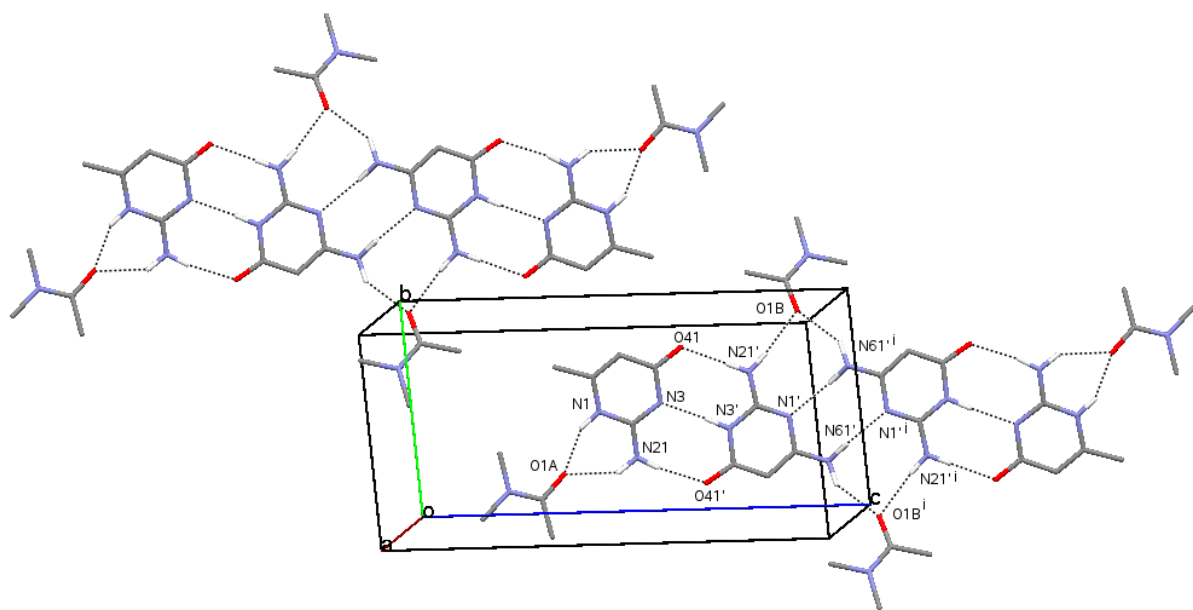


Fig. 7



Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	H-Brückenmotive des Typs AD/DA (links), ADA/DAD (Mitte) und AAD/DDA (rechts).	2
Abb. 2:	Geometrische Parameter einer H-Brücke.	4
Abb. 3:	Fluoreszenzsensor auf Basis eines [18]Krone[6]-Derivats (15).	5
Abb. 4:	Strukturformel von Calix[8]aren	6
Abb. 5:	Strukturformel von anionischem Bis(2-sulfonatostyryl)biphenyl (17).	7
Abb. 6:	H-Brückeninteraktionen im Biotin/Streptavidin-Komplex (21).	9
Abb. 7:	H-Brückeninteraktionen in Komplexen von Vancomycin mit den Dipeptidsequenzen D-Ala-D-Ala (links) sowie D-Ala-D-Lac (rechts) (22).	10
Abb. 8:	Schematische Darstellungen der Komplexe aus DNA und Netropsin (links) (24) bzw. N-Methylimidazol-2-carboxamidonetropsin (rechts) (23)	11
Abb. 9:	Schematische Darstellung der 2:1-Komplexe aus DNA mit Distamycin A (links) (26) bzw. mit N-Methylimidazol-2-carboxamidonetropsin (rechts) (27)	12
Abb. 10:	Pyrimidin-Tripelhelix-Motive: TAT- und C+GC-Basentripel (oben), Purin-Tripelhelix-Motive: AAT- und GGC-Basentripel (unten)	13
Abb. 11:	Homosynthons zwischen Carbonsäuren (links, Mitte) und Heterosynthon zwischen Carbonsäure- und Pyrimidinderivaten (rechts).	14
Abb. 12:	Strukturformeln von Zidovudin, 2,4,6-Triaminopyrimidin sowie das aus beiden Verbindungen gebildete Heterosynthon (50).	15
Abb. 13:	Ausschnitt aus der Kristallpackung des 2:1-Co-Kristalls zwischen Zidovudin und 2,4,6-Triaminopyrimidin (50)	16
Abb. 14:	Strukturformel von Lamivudin, das gewünschte Synthon zwischen Lamivudin und Zidovudin sowie die mögliche Repulsion zwischen den Carbonylgruppen im Heterodimer (50).	17
Abb. 15:	Ausschnitt aus der Kristallpackung des Co-Kristallhydrats zwischen Lamivudin und Zidovudin (50)	17
Abb. 16:	Ausschnitte aus den Kristallpackungen der Co-Kristalle von Carbamazepin mit Saccharin: Form I (oben) und Form II (unten; Blickrichtung entlang der <i>b</i> -Achse).	18
Abb. 17:	Pyrimethamin 1 , Nitrofurantoin 2 , 6-Propyl-2-thiouracil 3 und 5-Fluorcytosin 4	20
Abb. 18:	Pyrimethamin 1 , Orotsäure 5 und das Pyrimethaminderivat 6	22
Abb. 19:	Asymmetrische Einheit der monoklinen Form von Verbindung 1	23
Abb. 20:	Ausschnitte aus der Kristallpackung der monoklinen Form (oben) und der triklinen Form (unten) (64) von Verbindung 1	24
Abb. 21:	Asymmetrische Einheit des Monosolvats 1a	25
Abb. 22:	Ausschnitt aus der Kristallpackung von 1a	25
Abb. 23:	Asymmetrische Einheit des Monosolvats 1b	26
Abb. 24:	Ausschnitt aus der Kristallpackung von 1b	27

Abb. 25: Asymmetrische Einheit von Struktur 6	28
Abb. 26: Kristallpackung von Struktur 6	28
Abb. 27: Asymmetrische Einheit der Struktur 1•5	29
Abb. 28: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 1•5	30
Abb. 29: Stabilisierung des Pyrimethamin-Homodimers durch O-Atome von Lösungsmittelmolekülen [z.B. in QOVQAU (65)], von Carboxylatgruppen [z.B. in BOJGEN (66)] sowie von anderen Anionen [z.B. in YIZCOA (74)].....	31
Abb. 30: Nitrofurantoin 2 und 2,6-Diacetamidopyridin 7	32
Abb. 31: Asymmetrische Einheit des Monosolvats 2a	33
Abb. 32: Asymmetrische Einheit des Hemisolvats 2b	33
Abb. 33: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 2a	34
Abb. 34: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 2b	34
Abb. 35: Asymmetrische Einheit der Monosolvate 2c und 2d	35
Abb. 36: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 2c	35
Abb. 37: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 2d	36
Abb. 38: Asymmetrische Einheit des Disolvats 2e	37
Abb. 39: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 2e	37
Abb. 40: Asymmetrische Einheit des Monosolvats 7a	38
Abb. 41: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 7a	38
Abb. 42: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 2•7	39
Abb. 43: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 2•7	40
Abb. 44: Molekulare Ladungsdichteverteilungen des <i>ap</i> - (links) und <i>sp</i> -Konformers (rechts) von 2	41
Abb. 45: U-A-Watson-Crick-Basenpaare (links) und U-G-Wobble-Basenpaare (rechts) für 2- und 4-Thiouridin (<i>s</i> ² U und <i>s</i> ⁴ U).....	42
Abb. 46: 6-Propyl-2-thiouracil 3 , 2-Aminopyrimidin 8 und 2,6-Diacetamidopyridin 7	43
Abb. 47: Mögliche H-Brückenmuster im Komplex 3•8	44
Abb. 48: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 3•8	44
Abb. 49: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 3•8	45
Abb. 50: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 3•7	46
Abb. 51: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 3•7	47
Abb. 52: Asymmetrische Einheit der Kristallstruktur von Verbindung 3	48
Abb. 53: Ausschnitt aus der Kristallpackung von Struktur 3	49
Abb. 54: Kristallpackung von Struktur 3 (Blick entlang der <i>b</i> -Achse).....	49
Abb. 55: 5-Fluorcytosin 4 , 2-Aminopyrimidin 8 , <i>N</i> -Acetylkreatinin 9 , 6-Aminouracil 10 , 6-Aminoisocytosin 11 und Aciclovir 12	52
Abb. 56: Asymmetrische Einheiten der Strukturen 4a (oben), 4b (links unten) und 4c (rechts unten).....	54
Abb. 57: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4a	54
Abb. 58: H-Brückenmuster in der Kristallpackung von 4b	55
Abb. 59: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4b	55

Abb. 60: H-Brückenmuster in der Kristallpackung von 4c	56
Abb. 61: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4c	56
Abb. 62: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 4•8	57
Abb. 63: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•8	57
Abb. 64: Asymmetrische Einheit von Struktur 9	58
Abb. 65: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 9	59
Abb. 66: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 4•9	59
Abb. 67: H-Brückeninteraktionen im Co-Kristall 4•9	60
Abb. 68: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•9	60
Abb. 69: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 4•10	61
Abb. 70: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•10 : Ketten, die parallel zu (201) verlaufen.....	62
Abb. 71: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•10 : Ketten, die entlang der <i>b</i> -Achse verlaufen.....	62
Abb. 72: Dreidimensionales H-Brückennetzwerk im Co-Kristall 4•10	63
Abb. 73: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 4•11a	64
Abb. 74: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•11a	64
Abb. 75: Asymmetrische Einheit der Co-Kristalle 4•11b und 4•11c	65
Abb. 76: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•11b	65
Abb. 77: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•11c	66
Abb. 78: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 4•11d mit drei symmetrie-unabhängigen Komplexen.....	67
Abb. 79: H-Brückeninteraktionen im Co-Kristall 4•11d : zwischen Komplex I und dessen Symmetrie- äquivalenten (oben) sowie zwischen den Komplexen II und III (unten).....	68
Abb. 80: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•11d . Die abgebildete Schicht enthält Komplex I und dessen Symmetrieäquivalente.....	69
Abb. 81: Asymmetrische Einheit der Struktur 12	71
Abb. 82: H-Brückeninteraktionen in der Kristallpackung von 12	71
Abb. 83: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 12	72
Abb. 84: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 4•12	72
Abb. 85: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•12	73
Abb. 86: H-Brückeninteraktionen in der Kristallpackung von 4•12	73
Abb. 87: 5-Fluorcytosin 4 , Biuret 13 , 6-Acetamidouracil 14 , 6-Aminoisocytosin 11 und 6- Methylisocytosin 15	79
Abb. 88: <i>cis</i> - und <i>trans</i> -Konformation von Biuret 13 (oben) sowie von 6-Acetamidouracil 14 (unten).....	80
Abb. 89: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 4•13	81
Abb. 90: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•13	82
Abb. 91: Asymmetrische Einheit von Struktur 14	83
Abb. 92: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 14	83
Abb. 93: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls 4•14	84
Abb. 94: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4•14	84
Abb. 95: (1 <i>H</i>)- und (3 <i>H</i>)-Tautomere von 6-Aminoisocytosin 11 und 6-Methylisocytosin 15	85

Abb. 96: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls $4 \cdot (3H) \cdot 15$	86
Abb. 97: Ausschnitt aus der Kristallpackung von $4 \cdot (3H) \cdot 15$	87
Abb. 98: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls $4 \cdot (3H) \cdot 15a$	87
Abb. 99: Ausschnitt aus der Kristallpackung von $4 \cdot (3H) \cdot 15a$	88
Abb. 100: Asymmetrische Einheit des Co-Kristalls $(3H) \cdot 11 \cdot (1H) \cdot 15$	89
Abb. 101: Ausschnitt aus der Kristallpackung von $(3H) \cdot 11 \cdot (1H) \cdot 15$	89
Abb. 102: Kugel-Stab-Modell mit anisotropen Auslenkungsparametern des Co-Kristalls $1 \cdot 5$	103

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ausgewählte Torsionswinkel [°] für die Verbindung 6	27
Tab. 2: Ausgewählte Torsionswinkel der Strukturen 12 und 4·12	70
Tab. 3: H-Brückenmotive und Komplexbildungsenergien von Dim1 , Dim2 und Dim3	74
Tab. 4: H-Brückenmotive und Komplexbildungsenergien von Dim4 und Dim5	75
Tab. 5: H-Brückenmotive und Komplexbildungsenergien von Dim6 und Dim7	76
Tab. 6: H-Brückenmotive und Komplexbildungsenergien von Dim8 , Dim9 und Dim10	77
Tab. 7: Wasserstoffbrückenbindungen des Co-Kristalls 1·5	105

Akademische Lehrer

Prof. Dr. Norbert Auner, Prof. Dr. Bernd O. Kolbesen, Prof. Dr. Thomas Müller, Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Prof. Dr. Matthias Wagner

Prof. Dr. Ernst Egert, Prof. Dr. Joachim Engels, Prof. Dr. Michael Göbel, Prof. Dr. Harald Schwalbe

Prof. Dr. Bernd Brutschy, Prof. Dr. Thomas Prisner, Prof. Dr. Josef Wachtveitl

Prof. Dr. Gerhard Stock, Prof. Dr. Wolf Aßmus, Prof. Dr. Christian Jochum, PD Dr. Gunther P. Eckert, Dr. Michael Bolte

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Materialien sind als solche kenntlich gemacht.

Frankfurt am Main, _____

Maya Oktavia Tutughamiarso

Lebenslauf

Name Maya Oktavia Tutughamiarso
Geburtsort/-datum Malang, Indonesien, 12. Oktober 1981
Staatsangehörigkeit Indonesisch
Familienstand ledig



Schulbildung

Mai 1999 SMUK Kolese Santo Yusup
Malang, Indonesien

Studium

Oktober 2003 Diplom-Vorprüfung Chemie

Mai 2007 Diplom-Prüfung Chemie

Diplomarbeit im Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie – Universität Frankfurt am Main in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ernst Egert

Thema: Kristallstrukturen mit intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen

seit August 2007

Durchführung der vorliegenden Dissertation am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie – Universität Frankfurt am Main in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ernst Egert

Thema: Co-Kristalle als Modellsysteme für die Untersuchung von Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen

Veröffentlichungen

1. M. Tutughamiarso & M. Bolte
„1-(Pyridin-2-yl)thiourea“, *Acta Cryst.* (2007), **E63**, o4682.
2. M. Tutughamiarso & M. Bolte
„Dimethyl-3,4-dihydroxy-1*H*-pyrrole-2,5-dicarboxylate“, *Acta Cryst.* (2007), **E63**, o4742.
3. M. Tutughamiarso & M. Bolte
„4-Ethyl-4-methylpiperidine-2,6-dione“, *Acta Cryst.* (2007), **E63**, o4743.
4. M. Tutughamiarso, M. Bolte & E. Egert
„New pseudopolymorphs of 5-fluorocytosine“, *Acta Cryst.* (2009), **C65**, o574-o578.
5. M. Tutughamiarso & M. Bolte
„1-(4-Fluorophenyl)biguanid-1-ium chloride“, *Acta Cryst.* (2010), **E66**, o2648.
6. M. Tutughamiarso & M. Bolte
„2-Amino-1-methyl-1*H*-imidazol-4(5*H*)-one dimethyl sulfoxide monosolvate“, *Acta Cryst.* (2010), **E66**, o2714.
7. M. Tutughamiarso, M. Zeiger & M. Bolte
„Two polymorphs of 1-(2-methyl-3-oxoisindolin-5-yl)urea“, *J. Chem. Cryst.* (2011), **41**, 1150-1153.
8. M. Tutughamiarso, M. Bolte, G. Wagner & E. Egert
„Five pseudopolymorphs and a cocrystal of nitrofurantoin“, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o18-o25.
9. V. Gerhardt, M. Tutughamiarso & M. Bolte
„Pseudopolymorphs of 2,6-diaminopyrimin-4-one and 2-amino-6-methylpyrimidin-4-one: one or two tautomers present in the same crystal“, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o179-o187.
10. M. Tutughamiarso & M. Bolte
„A new polymorph and two pseudopolymorphs of pyrimethamine“, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o428-o434.
11. M. Tutughamiarso & E. Egert
„Cocrystals of 6-propyl-2-thiouracil: N–H···O vs. N–H···S hydrogen bonds“, *Acta Cryst.* (2011), **C67**, o439-o445.
12. V. Gerhardt, M. Tutughamiarso & M. Bolte
„Conformational studies of hydantoin-5-acetic acid and orotic acid“, *Acta Cryst.* (2012), **C68**, o92-o98.

Tagungsbeiträge

1. ChemKrist-Workshop 2009, Freiburg
M. Tutughamiarso & E. Egert
„New pseudopolymorphs and a cocrystal of 5-fluorocytosine“.
2. International School of Crystallography 2010, Erice, Italien
M. Tutughamiarso & E. Egert
„Models of drug-receptor interactions: structural investigation of a nitrofurantoin complex“. Poster Programm: 82.
3. ECM 2010, Darmstadt, Deutschland
M. Tutughamiarso & E. Egert
„Cocrystals of flucytosine: models for drug-receptor interactions“, *Acta Cryst.* (2010), **A66**, s242-s243. Poster Programm: MS31-P06.
4. IUCr 2011, Madrid, Spanien:
M. Tutughamiarso & E. Egert
„Pharmaceutical cocrystals model drug-receptor interactions“.
Mikrosymposium: MS73.4 (C164).