
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

MARIO BRUFANI, WALTER FEDELI, GIORDANO
GIACOMELLO, FULVIO M. RICCIERI, ALESSANDRO
VACIAGO

**Sulla struttura cristallina e molecolare della
1,5-naftiridina e della 2,6-naftiridina** *Strutturistica
chimica*

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 40 (1966), n.2, p. 187–193.*
Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1966_8_40_2_187_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Strutturistica chimica. — *Sulla struttura cristallina e molecolare della 1,5-naftiridina e della 2,6-naftiridina*^(*). Nota di MARIO BRUFANI, WALTER FEDELI, GIORDANO GIACOMELLO, FULVIO M. RICCIERI e ALESSANDRO VACIAGO, presentata^(**) dal Corrisp. G. GIACOMELLO.

SUMMARY. — The results of the refinement of the crystal structure of 1,5-naphthyridine and of the determination and refinement of the crystal structure of 2,6-naphthyridine, to be described in detail elsewhere by the Authors, are here summarized and discussed with special reference to the packing of naphthyridine with the water molecules that are present in the crystal. In both cases the water molecules are held together by a system of donor-acceptor hydrogen bonds, forming zigzag chains throughout the structure, and they are also linked, by donating a hydrogen atom, to the nitrogen atoms of the naphthyridine molecules through a third hydrogen bond. It is suggested that this hydrogen-accepting ability of nitrogen might be relevant to the process of reversible reduction of *isovalloxazine*-type compounds.

La struttura molecolare di due diaza-naftaline, la 1,5-naftiridina e la 2,6-naftiridina, è stata studiata nel quadro del programma sistematico di ricerca sulla struttura di composti eterociclici azotati in corso di attuazione presso la Sezione di Roma del Centro di Studio per la Strutturistica Chimica del CNR [1-19]. Duplice è l'interesse di questo programma: da un lato l'aspetto chimico teorico dei problemi trattati, e cioè la possibilità di interpretare esattamente i risultati strutturistici ottenuti, in base ai metodi e alle teorie della chimica quantistica, così da spiegare in modo unitario, correlare e in parte prevedere le diverse proprietà chimiche e fisiche di questi composti; dall'altro lato l'aspetto biochimico, e cioè la possibilità di ottenere per questa via, da semplici composti eterociclici « modello » contenenti azoto, informazioni atte a spiegare le proprietà di più complessi composti eterociclici con attività biologica.

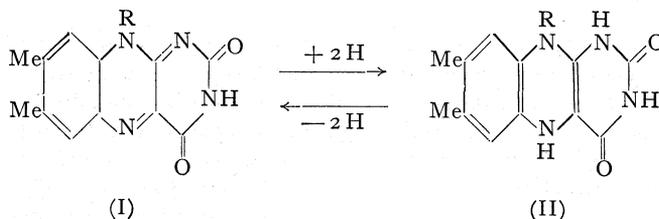
Il secondo aspetto prese l'avvio proprio dai risultati trovati durante lo studio preliminare, in due dimensioni, della struttura della 1,5-naftiridina [9, 11, 12], e cioè dalla scoperta di legami idrogeno tra ciascun atomo di azoto della molecola e l'atomo di ossigeno di molecole d'acqua di cristallizzazione, legami nei quali l'azoto funge da accettore di protoni [12]. Questo fatto presentava innanzi tutto una interessante analogia con il caso di purine con attività bio-farmacologica che cristallizzano con acqua e formano legami idrogeno dove un azoto della molecola funge da accettore del protone donato dall'acqua, quali sono la teofillina [20] e la caffeina [21]. Inoltre esso poteva, secondo noi, attraverso l'analisi roentgenocristallografica della struttura di tre composti eterociclici azotati: la stessa 1,5-naftiridina, la 2,6-naftiridina, e un composto *isovalloxazina*-simile, come ad esempio la 2,6,8,10-tetraidrossiomopurina

(*) Centro di Studio per la Strutturistica Chimica (C.N.R.) - Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica dell'Università degli Studi, Roma.

(**) Nella seduta del 12 febbraio 1966.

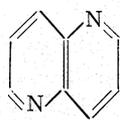
(2,4,6,8-tetraidrossipirimido[5,4-*d*]pirimidina, secondo la denominazione ufficiale della I.U.P.A.C.), contribuire al chiarimento del meccanismo di ossidoriduzione inerente alla funzione biologica della riboflavina.

Infatti la vitamina B₂ e gli enzimi che la contengono devono, come è noto, la loro importanza biologica alla facilità con cui il sistema —N=C—C=—N— , che fa parte del nucleo *isoallossazinico* (I), può essere ridotto reversibilmente per dare un leuco-derivato (II)

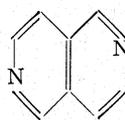


D'altra parte, i risultati di misure spettrofotometriche e potenziometriche [22] rendono plausibile l'ipotesi che l'interazione del nucleo *isoallossazinico* con molecole capaci di formare legami idrogeno comportandosi come donatrici di protoni, faciliti la formazione di complessi per trasferimento di di carica tra il sistema *isoallossazinico* e sistemi donatori di elettroni π , cioè di complessi che sono considerati come la fase iniziale della riduzione del sistema *isoallossazinico*.

La determinazione roentgenocristallografica della struttura della 1,5-naftiridina (III), della 2,6-naftiridina (IV)

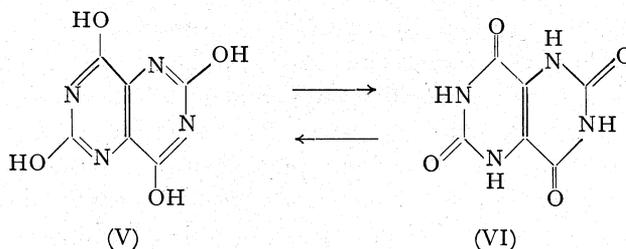


(III)



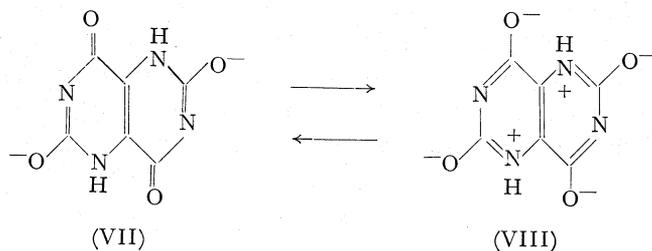
(IV)

e della 2,6,8,10-tetraidrossiomopurina (V, VI)



doveva dunque confermare la possibilità di formazione di legami idrogeno tra molecole di acqua di cristallizzazione ed eteroatomi in posizioni *isoallossaziniche*.

Della 2,6,8,10-tetraidrossiomopurina è stato studiato il sale bisodico, e i risultati ottenuti sono descritti in dettaglio in altra sede [23, 24]. La struttura risulta essere quella descritta dalle due forme risonanti:



dove entrambi gli azoti sono impegnati in legami idrogeno con molecole di acqua di cristallizzazione, fungendo, quello in α , da donatore di protoni, e quello in β da accettore.

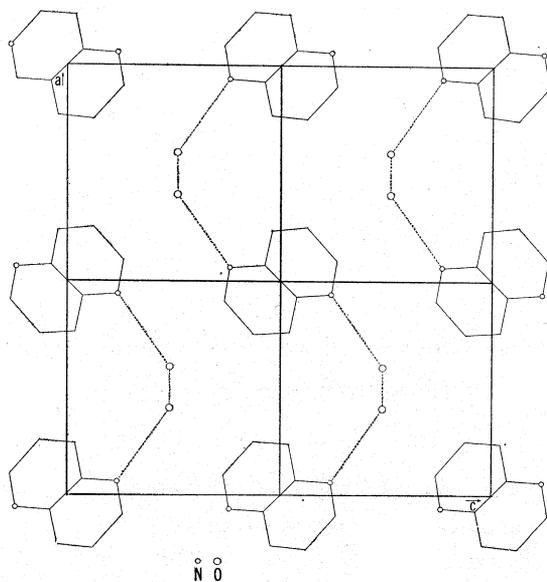


Fig. 1. - 1,5-Naftiridina: proiezione della struttura lungo [010].

Le linee tratteggiate indicano i legami idrogeno.

In questa Nota descriviamo i risultati dell'affinamento tridimensionale della struttura della 1,5-naftiridina (struttura già determinata, in via preliminare, in due dimensioni [9, 11, 12]) e quelli della determinazione e affinamento della struttura della 2,6-naftiridina.

La 1,5-naftiridina è polimorfa [11, 12]: la forma da noi esaminata è quella che cristallizza nel sistema rombico, con cella elementare $a = 13,75$,

$b = 4,84$, $c = 13,26$ Å⁽¹⁾; gruppo spaziale (dalle estinzioni) $Pbca$, $Z = 4$, due molecole di acqua di cristallizzazione per ogni molecola di naftiridina. Questi dati cristallografici comportano che l'unità asimmetrica fondamentale contenga mezza molecola di naftiridina e una molecola d'acqua e che perciò la molecola di naftiridina sia esattamente centrosimmetrica.

Le molecole d'acqua formano una catena a zigzag attraverso tutta la struttura, parallela all'asse b , dove ciascuna molecola d'acqua funge contemporaneamente da accettore e da donatore di protoni in un sistema di legami

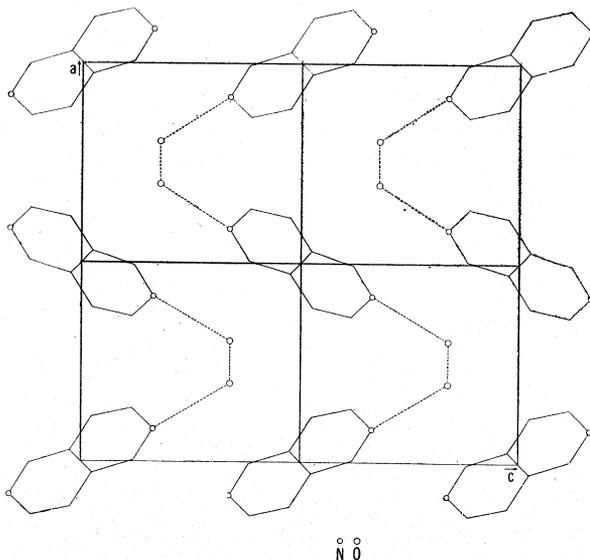


Fig. 2. - 2,6-Naftiridina: proiezione della struttura lungo $[010]$.

Le linee tratteggiate indicano i legami idrogeno.

idrogeno ($2,759$ Å, $\sigma = 0,005$ Å) paralleli al piano ab . Il terzo legame idrogeno formato da ciascuna molecola d'acqua è quello, di cui si è già detto, $N \cdots HO$ di $2,881$ Å ($\sigma = 0,005$ Å), dove l'azoto della naftiridina funge da accettore di protoni. L'impacchettamento cristallino della 1,5-naftiridina risulta dunque quello di fig. 1. I valori delle distanze (σ medio: $0,006$ Å) e angoli (σ medio: $0,4^\circ$) di legame della 1,5-naftiridina sono riportati in fig. 3 (a). La molecola di 1,5-naftiridina è planare entro $\pm 0,005$ Å. Questi valori, e le loro differenze rispetto a quelli della naftiridina, sono perfettamente compatibili con quelli trovati nel caso di altri eterociclici azotati, come ad esempio la *s*-tetrizina [2], la piridina [7], la 2,7-dimetil-1,6-antrazolina [13], ren-

(1) La denominazione degli assi a e c è scambiata rispetto a quella seguita nelle indagini preliminari [11, 12], in accordo con l'orientamento del gruppo spaziale $Pbca$ dato nelle *International Tables for X-Ray Crystallography*.

dono conto dei prevedibili effetti dovuti all'introduzione dell'atomo di azoto nell'anello aromatico [3-6] e sono infine esattamente interpretabili da un punto di vista chimico teorico [25].

Questi dati sono il risultato dell'affinamento anisotropo condotto con il metodo dei minimi quadrati su 359 riflessioni indipendenti, fino a completa convergenza ($R = 5,1\%$, comprendendo nel calcolo dei fattori di struttura tutti gli atomi di idrogeno, nelle posizioni localizzate su una sintesi di Fourier

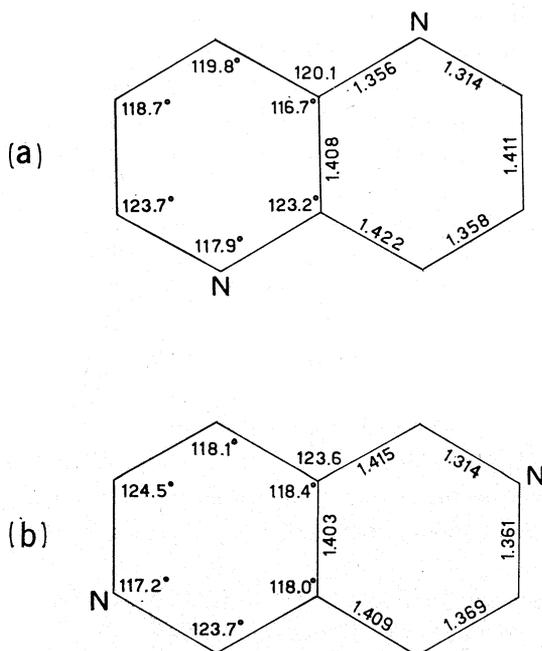


Fig. 3. - Distanze e angoli di legame della 1,5-naftiridina (a) e della 2,6-naftiridina (b).

differenza, considerati termicamente isotropi). La più grande variazione ottenuta dall'affinamento tridimensionale rispetto ai risultati di quello bidimensionale [12] è nel valore dell'angolo $C(3)-C(4)-C(4a)$, che passa dal valore assai improbabile di 126° a quello, prevedibile per analogia con gli altri eterociclici azotati, di $119,8^\circ$.

La 2,6-naftiridina era fino allo scorso anno il solo termine della serie delle naftiridine ancora non descritto. È stato sintetizzato e descritto da due di noi con altri collaboratori [26], discutendone anche lo spettro e la struttura elettronica [27]. Anche la 2,6-naftiridina cristallizza da acqua nel sistema rombico, con cella elementare $a = 12,57$, $b = 4,91$, $c = 13,90$ Å; gruppo spaziale (dalle estinzioni) $Pbca$, $Z = 4$, due molecole di acqua di cristallizzazione per ogni molecola di naftiridina.

L'impacchettamento cristallino della 2,6-naftiridina è rappresentato in fig. 2. Esso risulta assai simile a quello della 1,5-naftiridina, come si poteva

prevedere anche dal confronto dei dati cristallografici per i due casi, ma con l'importante differenza che, essendo rimasto grosso modo immutato il reticolo dell'acqua, la molecola di naftiridina si dispone spazialmente ruotando attorno al centro di simmetria in modo da portare anche in questo caso l'atomo di azoto a legarsi con l'acqua, come accettore di protone in un legame idrogeno dello stesso tipo di quello sopra descritto. Il legame idrogeno $O \cdots HO$ della catena di molecole d'acqua è qui di $2,800 \text{ \AA}$ ($\sigma = 0,005 \text{ \AA}$) e quello $N \cdots HO$ di $2,882 \text{ \AA}$ ($\sigma = 0,006 \text{ \AA}$).

La molecola di 2,6-naftiridina è planare entro $\pm 0,003 \text{ \AA}$. I valori delle distanze (σ medio: $0,006 \text{ \AA}$) e angoli (σ medio: $0,4^\circ$) di legame della 2,6-naftiridina sono riportati in fig. 3 (b) e valgono per essi tutte le considerazioni già fatte sopra confrontando la struttura molecolare della 1,5-naftiridina con quella di altri eterociclici azotati e con i risultati delle indagini spettroscopiche e chimico teoriche.

Anche per la 2,6-naftiridina questi dati sono il risultato dell'affinamento anisotropo condotto con il metodo dei minimi quadrati su 622 riflessioni indipendenti, fino a completa convergenza ($R = 10,7\%$, comprendendo nel calcolo dei fattori di struttura tutti gli atomi di idrogeno, nelle posizioni localizzate su una sintesi di Fourier differenza, considerati termicamente isotropi).

Concludendo, si può affermare che questa indagine strutturistica, insieme a quella sulla tetraidrossiomopurina [24], conferma come degli arrangiamenti *isoallossazino*-simili siano atti a impegnare gli atomi di azoto in legami idrogeno nei quali essi fungono da accettori di protone, realizzando così quello che potrebbe essere il primo stadio di un processo di riduzione.

Ringraziamo la sig.na Paola Ceci e il sig. Nicola Ocello per il valido aiuto tecnico dato allo svolgimento di questa indagine.

BIBLIOGRAFIA.

- [1] F. BERTINOTTI, G. GIACOMELLO e A. M. LIQUORI, «Acta Cryst.», 8, 513 (1955).
- [2] F. BERTINOTTI, G. GIACOMELLO e A. M. LIQUORI, «Acta Cryst.», 9, 510 (1966).
- [3] A. M. LIQUORI e A. VACIAGO, «Ric. Sci.», 26, 181 (1956).
- [4] A. M. LIQUORI e A. VACIAGO, «Gazz. chim. it.», 86, 769 (1956).
- [5] H. F. HAMEKA e A. M. LIQUORI, «J. Chem. Phys.», 24, 1262 (1956).
- [6] H. F. HAMEKA e A. M. LIQUORI, «Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap Proc.», B 59, 242 (1956).
- [7] A. M. LIQUORI e A. VACIAGO, «Ric. Sci.», 26, 1848 (1956).
- [8] F. BERTINOTTI, A. M. LIQUORI e R. PIRISI, «Gazz. chim. it.», 86, 893 (1956).
- [9] G. GIACOMELLO, A. M. LIQUORI e A. RIPAMONTI, «Rend. Acc. Lincei», 4, 418 (1957).
- [10] F. BERTINOTTI, M. BONAMICO e L. DI MARCO, «Ann. Chim.», 49, 2143 (1959).
- [11] M. BRUFANI, D. DURANTI e G. GIACOMELLO, «Gazz. chim. it.», 89, 2328 (1959).
- [12] M. BRUFANI, D. DURANTI, G. GIACOMELLO e L. ZAMBONELLI, «Gazz. chim. it.», 91, 287 (1961).
- [13] G. FAVINI, P. MAZZEO e A. VACIAGO, «Ric. Sci.», 33 (II-A), 483 (1963).
- [14] M. BRUFANI, W. FEDELI, G. GIACOMELLO e A. VACIAGO, «Chem. Ber.», 96, 1840 (1963).

-
- [15] M. BRUFANI, W. FEDELI, G. GIACOMELLO e A. VACIAGO, «Gazz. chim. it.», 93, 1556 (1963).
- [16] M. BRUFANI, W. FEDELI, G. GIACOMELLO e A. VACIAGO, «Gazz. chim. it.», 93, 1571 (1963).
- [17] M. BRUFANI, W. FEDELI, G. GIACOMELLO e A. VACIAGO, «Ric. Sci.», 33 (II-A), 1237 (1963).
- [18] M. BRUFANI, W. FEDELI, G. GIACOMELLO e A. VACIAGO, «Pont. Acad. Scient. Commentarii», Vol. I – N. 34 (1963).
- [19] L. PAOLONI, P. GRAMACCIONI e A. VACIAGO, «Theoret. chim. Acta (Berl.)» (in corso di stampa).
- [20] D. J. SUTOR, «Acta Cryst.», II, 83 (1958).
- [21] D. J. SUTOR, «Acta Cryst.», II, 453 (1958).
- [22] H. A. HARBURY, K. F. LA NOUE, P. A. LOACH e R. M. AMIK, «Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.)», 45, 1708 (1959).
- [23] W. FEDELI, M. BRUFANI, G. GIACOMELLO e A. VACIAGO, «Acta Cryst.», 16, A 50 (1963).
- [24] M. BRUFANI, G. CASINI, W. FEDELI, G. GIACOMELLO e A. VACIAGO, «J. Chem. Soc.» (in corso di stampa).
- [25] G. FAVINI, L. VANDONI e M. SIMONETTA, «Theoret. chim. Acta (Berl.)», 3, 45 (1965).
- [26] G. GIACOMELLO, F. GUALTIERI, F. M. RICCIERI e M. L. STEIN, «Tetrah. Lett.», 16, 1117 (1965).
- [27] G. GIACOMELLO, P. GRAMACCIONI, F. M. RICCIERI e A. VACIAGO, «Chem. Comm.» (in corso di stampa).