

Structure Cristalline du 5*H*-Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine Thione-4

PAR MICHEL GADRET ET MICHEL GOURSOLLE

Laboratoire de Cristallographie, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II,
Rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

ET JEAN MICHEL LEGER

Laboratoire de Cristallographie, associé au CNRS, Université de Bordeaux I,
351 cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 24 janvier 1974, accepté le 22 février 1974)

The crystal and molecular structure of 5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-thione has been determined from X-ray diffraction data. The space group is $P2_1/c$ with 4 molecules in a unit cell of dimensions $a = 13.90$ (5), $b = 12.00$ (3), $c = 3.84$ (7) Å, $\beta = 102.00$ (2)°. The 1373 intensities were measured on a Siemens three-circle automatic diffractometer. The refinement was carried out by least-squares calculations including anisotropic temperature factors. The final R value is 0.0684. The molecules are linked to each other by a network of hydrogen and van der Waals bonds.

Introduction

La goutte est l'une des maladies les plus anciennement connues et son traitement a retenu très tôt l'attention, avec des succès divers, et l'on doit à Psychryste, au V^{ème} siècle, la découverte empirique, mais importante de l'action du colchique.

De nos jours, grâce en particulier aux travaux de Delbarre, Auscher, Kha Vang Thang, Brouilhet & De Géry (1968), la pathogénie de la maladie permet un traitement scientifique.

Le 5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine thione-4 (Fig. 1) est un des produits les plus actifs. Il agit en bloquant un système enzymatique responsable de la synthèse de l'acide urique, principal agent responsable de la goutte.

C'est dans le but d'expliquer ce phénomène d'inhibition que nous entreprenons la structure tridimensionnelle de ces molécules dont la structure s'apparente à celle des purines naturelles des mammifères.

Partie expérimentale

Le 5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine thione-4 se présente sous forme d'une poudre jaune pâle, soluble dans l'al-

cool éthylique à chaud, soluble dans les solutions alcalines diluées, insoluble dans l'eau, le chloroforme, l'acétone.

Les cristaux obtenus à partir d'une solution saturée dans la diméthylformamide sont de petits prismes monocliniques allongés suivant la direction c .

Les diagrammes de Bragg et de Weissenberg nous ont permis de déterminer le groupe de symétrie et les valeurs approchées des paramètres cristallins que nous avons précisées lors des mesures au diffractomètre.

Données cristallographiques

Système monoclinique; groupe spatial $P2_1/c$

Paramètres de la maille

$a = 13,90$ (5) Å $V = 630,54$ Å³

$b = 12,00$ (3) $D_m = 1,591$ g cm⁻³

$c = 3,84$ (7) $D_c = 1,603$

$\beta = 102,00$ (2)° $Z = 4$.

Nombre de réflexions: 1373 dont 1170 sont observées.

Les intensités diffractées ont été mesurées sur diffractomètre automatique Siemens équipé d'un compteur à scintillations, en balayage $\theta-2\theta$ et en utilisant le rayonnement Cu $K\alpha$.

Tableau 1. *L'affinement de la structure*

(1) Affinement avec un schéma de pondération: $\begin{cases} w = 1 & \text{si } |F_o| < P, P = \sqrt{F_o^2(\max)}/10 \\ w = (P^2/F_o) & \text{si } |F_o| > P. \end{cases}$

	R
(a) Affinement avec agitation thermique isotrope sur les atomes S, C, N; après quatre cycles	0,15
(b) Affinement avec agitation thermique anisotrope sur ces mêmes atomes, après trois cycles	0,08
(c) Localisation des atomes d'hydrogène par fonction différence de Cochran	

(2) Affinement en pondération absolue

Après quatre cycles d'affinement avec agitation thermique isotrope sur les atomes d'hydrogène et agitation thermique anisotrope sur les autres

0,0684

Détermination de la structure

Les facteurs de diffusion utilisés sont ceux de *International Tables for X-ray Crystallography* (1962) sauf pour l'hydrogène où les valeurs de Stewart, Davidson & Simpson (1965) ont été adoptées.

Tous les calculs ayant trait à cette structure ont été effectués sur ordinateur IBM 360-44 en utilisant une version du programme de Ahmed, Hall, Pippy & Huber (1966) adapté au laboratoire.

A partir de la fonction de Patterson tridimensionnelle, les coordonnées de l'atome lourd, à savoir le soufre, ont été déterminées. Des sections de Fourier effectuées avec les signes de cet atome ont révélé immédiatement le reste de la molécule.

L'affinement par la méthode des moindres carrés a été conduit de la façon décrite dans le Tableau 1.*

Résultats

Le Tableau 2 comporte:

- Les coordonnées atomiques suivies de l'écart type σ qu'il faut multiplier par 10^{-5} .
- Les coefficients d'agitation thermique anisotrope ou isotrope des différents atomes.

A partir de ces coordonnées, nous avons calculé les distances et les angles interatomiques dans une molécule (Figs. 2 et 3).

La précision de ces résultats s'exprime de la façon suivante.

Pour une position atomique, on obtient 3 écarts-type $\sigma(x), \sigma(y), \sigma(z)$ correspondant aux trois directions du cristal. Ces valeurs exprimées en Å sont de même ordre de grandeur et on pourrait admettre pour cet écart

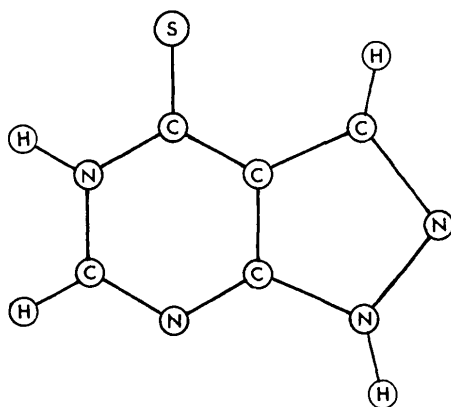


Fig. 1. 5H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine thione-4.

Tableau 2. Coordonnées atomiques et coefficients d'agitation

	B_{11}	B_{12}	B_{13}	B_{22}	B_{23}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
S(10)	3,843	0,05261	0,00815	0,00549	0,00422	0,00549	-0,00219	-0,00108	0,00422
C(1)	2,612	0,02856	0,00798	0,00291	0,00066	0,00291	0,00419	0,00160	0,00066
N(2)	2,952	0,04613	0,00805	0,00220	0,00047	0,00220	0,00307	-0,00295	0,00047
C(3)	3,048	0,04195	0,00832	0,00265	-0,00143	0,00265	0,00024	-0,00311	-0,00143
N(4)	3,273	0,05193	0,00746	0,00304	-0,00030	0,00304	-0,00093	-0,00511	-0,00030
C(5)	2,807	0,04154	0,00740	0,00220	-0,00013	0,00220	0,00188	-0,00133	-0,00013
C(9)	2,773	0,03364	0,00722	0,00267	-0,00012	0,00267	0,00163	0,00023	-0,00012
N(6)	3,344	0,06154	0,00774	0,00256	0,00018	0,00256	-0,00237	-0,00679	0,00018
N(7)	3,506	0,06023	0,00849	0,00284	-0,00078	0,00284	-0,00397	-0,00646	-0,00078
C(8)	3,171	0,04645	0,00780	0,00310	-0,00032	0,00310	-0,00388	-0,00388	-0,00032
H(20)	1,342								
H(30)	2,549								
H(60)	4,116								
H(80)	1,782								

* La liste des facteurs de structure a été déposée à la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30396, 15 pp., 1 microfiche). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Le soufre doit participer à la délocalisation électronique de l'ensemble de la molécule qui est responsable de la couleur de la substance.

D'autre part, en utilisant le programme de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959), nous avons déterminé les plans moyens suivants:

Plan (I) constitué par les atomes C(1), N(2), C(3), N(4), C(5), C(9).

Plan (II) constitué par les atomes C(5), N(6), N(7), C(8), C(9).

Plan (III) constitué par les atomes C(1), N(2), C(3), N(4), C(5), N(6), N(7), C(8), C(9).

Ils ont pour équation:

Plan (I)

$$-0,1280x + 0,1469y + 0,9808z - 0,1310 = 0.$$

Plan (II)

$$-0,1290x + 0,1439y + 0,9811z - 0,1468 = 0.$$

Plan (III)

$$-0,1284x + 0,1460y + 0,9809z - 0,1378 = 0.$$

L'intérêt de ce calcul réside dans la détermination de l'angle dièdre déterminé par les plans (I) et (II): $\varphi = 0^\circ 75$.

Les deux cycles sont donc pratiquement dans le même plan ce qui souligne une conjugaison importante.

Enfin tous les atomes s'écartent peu du plan moyen (III) (Tableau 6).

Tableau 6. Distances au plan moyen (III) en Å

S(10)	0,0224	N(6)	0,0039
C(1)	0,0016	N(7)	-0,0019
N(2)	0,0026	C(8)	-0,0030
C(3)	-0,0051	H(20)	0,0064
N(4)	0,0000	H(30)	-0,0330
C(5)	0,0012	H(60)	0,0254
C(9)	0,0006	H(80)	0,0510

Organisation de la structure

Les Tableaux 7 et 8 donnent respectivement les différentes liaisons hydrogène et les principales distances inférieures à 3,80 Å entre molécules voisines.

Code de symétrie

I	x	y	z
II	$1-x$	$\frac{1}{2}+y$	$\frac{1}{2}-z$
III	$1-x$	$1-y$	\bar{z}
IV	$1-x$	\bar{y}	\bar{z}
V	$2-x$	$\frac{1}{2}+y$	$\frac{1}{2}-z$
VI	$1+x$	$\frac{1}{2}-y$	$\frac{1}{2}+z$

Tableau 7. Liaisons hydrogène (Å)

N(4, I)...	N(6, III)	2,92
N(4, I)...	H(60, III)	2,03
N(2, I)...	N(7, VI)	2,88
H(20, I)...	N(7, VI)	1,96

Tableau 8. Distances interatomiques entre molécules voisines inférieures à 3,80 Å

C(3, I)...	S(10, II)	3,33
H(30, I)...	S(10, II)	2,96
S(10, I)...	C(8, IV)	3,74
C(3, I)...	S(10, V)	3,79
H(30, I)...	S(10, V)	2,89

Le cristal est constitué de feuillets sensiblement parallèles au plan (202) (Fig. 4).

La cohésion cristalline dans ces feuillets est assurée par deux liaisons hydrogène N(4, I)-N(6, III) et

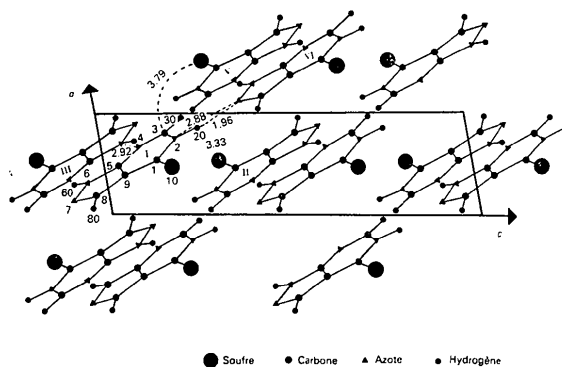


Fig. 4. Projection de la structure parallèlement à [010].

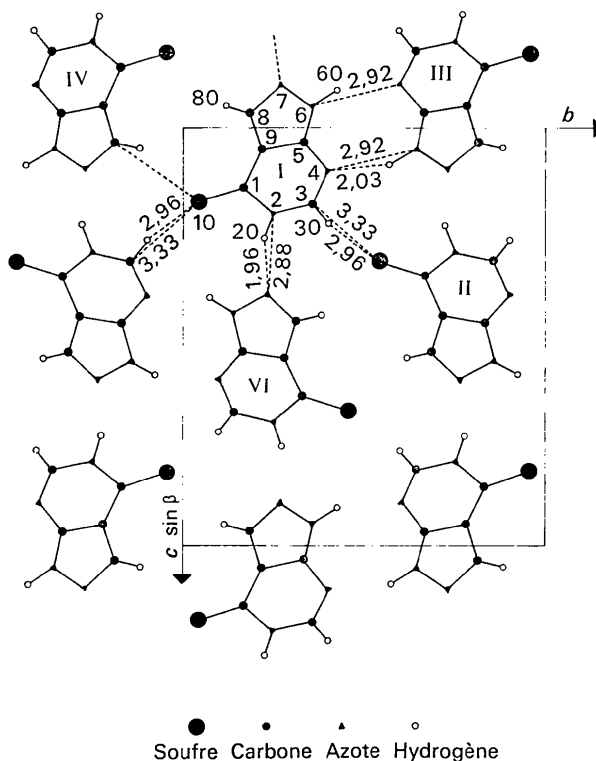


Fig. 5. Projection de la structure parallèlement à [100].

N(2,I)-N(7,VI). Quant aux liens entre feuillets, ils sont à rechercher dans les contacts de van der Waals du type C(3,I)-S(10,II) (Figs. 4 et 5).

Conclusion

Si on peut invoquer un mécanisme compétitif entre hypoxanthine et xanthine d'une part, et thiopurinol et allopurinol d'autre part, vis à vis de la xanthine oxydase pour expliquer l'action hypouricémiant de ces dérivés, on est tenté de rapprocher la conformation moléculaire et la structure cristalline des précurseurs de l'acide urique avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase.

Remarquons tout d'abord l'extrême similitude de l'allopurinol et du thiopurinol tant au niveau de la conformation moléculaire (distances et angles de liaison) (Figs. 3 et 4) qu'au niveau de la structure cristalline où la cohésion est assurée par les mêmes types de liaisons:

- 2 liaisons hydrogène: N(4)-N(6) et N(2)-N(7).
- le contact de van der Waals O(10)-C(3) remplace S(10)-C(3).

Quant à l'hypoxanthine dont on ne connaît que la structure du chlorhydrate, la partie 'active' de la molé-

cule, celle qui participe le plus aux liaisons intermoléculaires, à savoir le squelette C(1)-N(2)-C(3)-N(4) est identique à celle des inhibiteurs (Figs. 3 et 4).

On pourrait, peut être, voir là, une des explications de l'activité de ces inhibiteurs.

Travail effectué grâce au concours de la Fondation pour la Recherche Médicale Française.

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). Communication personnelle.
- DELBARRE, F., AUSCHER, C., KHA VANG THANG, BROUILHET, H. & DE GÉRY, A. (1968). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **267**, 2231-2234.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
- PRUSINER, P. & SUNDARALINGAM, M. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 2148-2152.
- SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 600-604.
- SLETTEN, J. & JENSEN, L. H. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 1608-1614.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175-3178.