

Références

AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). NRC Crystallographic Programs for the IBM/1620 System. National Research Council, Ottawa, Canada.

MAIN, P., WOOLFSON, M. M., LESSINGER, L., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J. P. (1974). *MULTAN 74, a System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. York, Angleterre et Louvain-la-Neuve, Belgique.

TINANT, B. (1976). Thèse de doctorat en cours.

Acta Cryst. (1977). B33, 290–292

Lactame de l'Acide (Diméthyl-2,2 oxo-5 phényl-4 imidazolidinyl-1)-7 Désacétylcéphalosporanique

PAR J. M. DEREPPE, J. P. DECLERCQ, G. GERMAIN ET M. VAN MEERSSCHE

Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie, Université de Louvain, Bâtiment Lavoisier,
1 place Louis Pasteur, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique

(Reçu le 15 juillet 1976, accepté le 21 septembre 1976)

Abstract. C₁₉H₁₉N₃O₄S, orthorhombic, *P*2₁2₁2₁, *a* = 21·521, *b* = 13·475, *c* = 6·318 Å; *Z* = 4. The structure was solved by direct methods. *R* = 0·069 for 1016 observed reflexions.

Introduction. Quelques analyses structurales semblent indiquer une corrélation entre l'activité potentielle des pénicillines et céphalosporines et la conformation de la

molécule, principalement au niveau du cycle β-lactame (Sweet & Dahl, 1970). Nous avons entrepris la détermination de la structure du composé suivant:

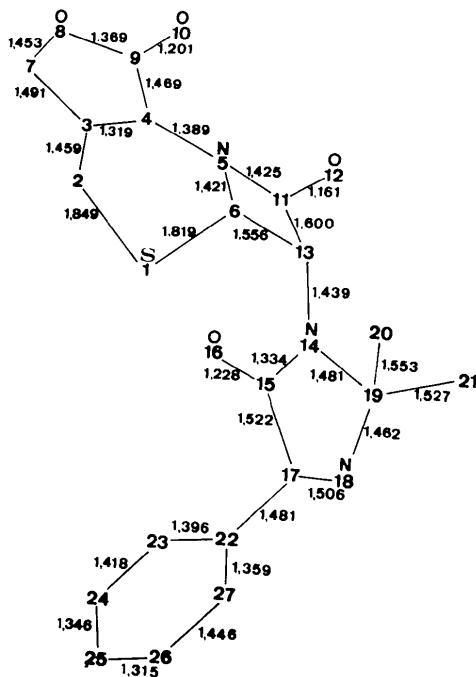
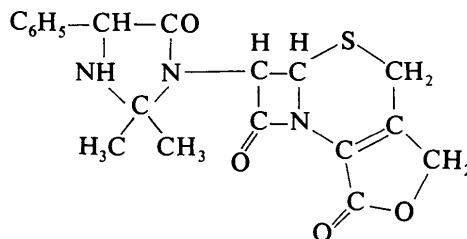


Fig. 1. Numérotation des atomes et distances interatomiques (Å).

qui n'a qu'une légère activité biologique, en vue de comparer sa conformation à celles d'autres composés de type β-lactamique actifs ou inactifs. Le spectre de diffraction a été relevé sur un diffractomètre Picker (rayonnement Cu Kα, 2θ max. = 100°). 1127 réflexions ont été mesurées et de ces réflexions 1016 sont considérées comme observées [*I* > 2,5σ (*I*)]. La structure a été résolue par application des programmes du système *MULTAN 74* (Main, Woolfson, Lessinger, Germain & Declercq, 1974) et affinée par les programmes de Ahmed, Hall, Pippy & Huber (1966) jusqu'à une valeur de *R* = 0,069. Aucune recherche des positions des atomes d'hydrogène n'a été tentée.*

Les paramètres atomiques à l'issue de l'affinement, figurent au Tableau 1 sur base de la numérotation donnée à la Fig. 1.

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 32135: 13 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Discussion. Les distances interatomiques et les angles de valence sont rassemblés à la Fig. 1 et dans le Tableau 2. Des cinq cycles qui composent la molécule, trois sont quasi plans. Ce sont: le phényle, le cycle à quatre pièces, avec O(12) (cycle β -lactame) et l'hétérocycle à cinq pièces contenant l'oxygène O(8) (cycle lactone), y compris O(10). Les angles dièdres entre plans définis par trois liaisons successives ne dépassent jamais 5° dans ces cycles. L'autre hétérocycle à cinq atomes – celui qui comprend N(18) (cycle imidazolidine) – a une conformation enveloppe. C(19)–N(14)–C(15)–C(17), ainsi que O(16), sont pratiquement dans un plan dont N(18) s'écarte. Le cycle dihydrothiazine a une conformation 'enveloppe': les cinq atomes C(2), C(3), C(4), N(5), C(6) sont, à peu de chose près, situés dans un plan dont seul S(1) s'écarte sensiblement. Les angles de conformation nécessaires à la description de la molécule sont donnés au Tableau 3. La Fig. 2 est une vue stéréoscopique de la molécule.

Les atomes d'azote N(4) et N(5) sont peu pyramidaux: la somme des angles de valence dont ils occupent les sommets vaut, respectivement, 359 et 355°.

Les distances interatomiques appellent quelques commentaires. La dispersion est forte, autour de la moyenne, pour les distances C–C du groupe phényle. Les deux distances C(23)–C(24) et C(26)–C(27) dont la moyenne vaut 1,43 Å semblent bien plus longues, de manière significative, que les quatre autres (moyenne:

1,35 Å). Dans cette comparaison nous tenons compte de ce que l'écart-type indiqué pour les distances (~0,007 Å) est certainement sous-estimé et qu'une valeur de 0,02 Å est sans doute plus conforme à la réalité. La différence observée dans les longueurs de

Tableau 2. Angles de valence(°)

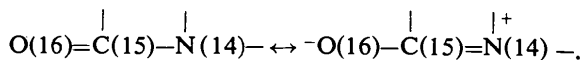
C(2)–S(1)–C(6)	94,6 (2)	C(13)–N(14)–C(15)	125,3 (4)
S(1)–C(2)–C(3)	111,0 (4)	C(13)–N(14)–C(19)	121,4 (3)
C(2)–C(3)–C(4)	128,0 (4)	C(15)–N(14)–C(19)	112,7 (3)
C(2)–C(3)–C(7)	123,1 (4)	N(14)–C(15)–O(16)	125,4 (4)
C(4)–C(3)–C(7)	108,9 (4)	N(14)–C(15)–C(17)	108,4 (4)
C(3)–C(4)–N(5)	123,0 (4)	O(16)–C(15)–C(17)	126,2 (4)
C(3)–C(4)–C(9)	110,4 (4)	C(15)–C(17)–N(18)	101,4 (3)
N(5)–C(4)–C(9)	126,3 (4)	C(15)–C(17)–C(22)	113,7 (4)
C(4)–N(5)–C(6)	120,6 (3)	N(18)–C(17)–C(22)	112,3 (4)
C(4)–N(5)–C(11)	136,4 (3)	C(17)–N(18)–C(19)	107,0 (3)
C(6)–N(5)–C(11)	98,1 (3)	N(14)–C(19)–N(18)	102,0 (3)
S(1)–C(6)–N(5)	112,1 (3)	N(14)–C(19)–C(20)	113,0 (4)
S(1)–C(6)–C(13)	117,7 (3)	N(14)–C(19)–C(21)	110,0 (4)
N(5)–C(6)–C(13)	88,8 (3)	N(18)–C(19)–C(20)	108,1 (4)
C(3)–C(7)–O(8)	103,9 (4)	N(18)–C(19)–C(21)	111,2 (4)
C(7)–O(8)–C(9)	110,1 (4)	C(20)–C(19)–C(21)	112,0 (4)
C(4)–C(9)–O(8)	106,5 (4)	C(17)–C(22)–C(23)	122,1 (4)
C(4)–C(9)–O(10)	131,7 (5)	C(17)–C(22)–C(27)	120,4 (4)
O(8)–C(9)–O(10)	121,7 (5)	C(23)–C(22)–C(27)	117,5 (4)
N(5)–C(11)–O(12)	134,9 (4)	C(22)–C(23)–C(24)	120,5 (5)
N(5)–C(11)–C(13)	86,9 (3)	C(23)–C(24)–C(25)	120,9 (6)
O(12)–C(11)–C(13)	137,8 (4)	C(24)–C(25)–C(26)	119,1 (5)
C(6)–C(13)–C(11)	85,9 (3)	C(25)–C(26)–C(27)	122,3 (5)
C(6)–C(13)–N(14)	123,0 (3)	C(22)–C(27)–C(26)	119,5 (5)
C(11)–C(13)–N(14)	115,8 (3)		

Tableau 1. Coordonnées des atomes ($\times 10^4$) avec écarts-type et constantes d'agitation thermique ($\times 10^4$) intervenant dans l'expression: $B = \exp[-(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{12}hk + B_{13}hl + B_{23}kl)]$

	x	y	z	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
S(1)	8296 (1)	9834 (1)	1207 (2)	28	63	306	-69	-14	-19
C(2)	7740 (2)	10871 (4)	913 (9)	33	88	385	-30	-92	5
C(3)	7792 (2)	11564 (3)	2678 (8)	20	57	246	60	2	-7
C(4)	8261 (2)	11676 (3)	4001 (7)	17	43	187	22	-2	-4
N(5)	8829 (2)	11203 (2)	3738 (6)	18	45	231	-33	-7	3
C(6)	8949 (2)	10627 (3)	1898 (7)	23	50	204	10	2	-7
C(7)	7289 (2)	12274 (4)	3267 (10)	23	60	572	46	-12	5
O(8)	7519 (1)	12743 (2)	5184 (6)	21	55	536	-7	39	8
C(9)	8112 (2)	12429 (4)	5603 (9)	22	61	419	39	28	10
O(10)	8398 (2)	12729 (2)	7105 (6)	30	76	428	-129	46	8
C(11)	9287 (2)	10774 (3)	5085 (7)	12	41	253	-25	1	-1
O(12)	9451 (1)	10912 (2)	6810 (5)	27	66	259	-52	-40	10
C(13)	9507 (2)	10144 (3)	3074 (7)	18	36	310	-54	43	-2
N(14)	9563 (2)	9090 (2)	3397 (6)	19	39	264	-26	46	3
C(15)	9250 (2)	8565 (3)	4836 (8)	15	43	304	6	40	-2
O(16)	8838 (1)	8891 (2)	5989 (5)	21	55	287	-18	27	-13
C(17)	9514 (2)	7517 (3)	4878 (8)	19	35	315	-23	31	-9
N(18)	9866 (2)	7486 (2)	2818 (7)	23	41	335	-15	41	4
C(19)	10056 (2)	8504 (3)	2342 (8)	19	46	233	-55	38	4
C(20)	10059 (2)	8631 (4)	-69 (9)	30	66	321	-31	23	10
C(21)	10687 (2)	8742 (4)	3321 (8)	22	77	329	-42	21	14
C(22)	9034 (2)	6733 (3)	5010 (8)	18	51	276	23	-26	10
C(23)	8544 (3)	6674 (4)	3567 (9)	43	71	412	59	-59	-46
C(24)	8088 (3)	5921 (5)	3760 (12)	51	93	559	3	-82	-51
C(25)	8129 (2)	5226 (4)	5283 (9)	35	47	445	-2	-8	-7
C(26)	8575 (2)	5294 (4)	6699 (9)	35	76	389	99	20	-1
C(27)	9045 (2)	6061 (4)	6613 (8)	23	70	326	49	5	5

liaisons du phényle pourrait être due à une libération de torsion autour de la liaison C(17)–C(22).

Toutes les autres liaisons C–C ont des longueurs normales. On remarquera toutefois les valeurs élevées (1,60 et 1,56 Å), souvent observées dans le cycle β -lactame. Les liaisons C–N sont plus diverses. La plus courte est C(15)–N(14) (1,33 Å) conformément à la résonance classique dans le groupe peptidique:



Les autres liaisons C–N peuvent être réparties en deux groupes: celles qui entourent N(5), dont la moyenne des longueurs est 1,41 Å, et celles qui partent de N(18) et N(14), à l'exception de N(14)–C(15). La longueur moyenne de ces dernières vaut 1,47 Å.

Tableau 3. Angles de torsion (°)

C(6)–S(1)–C(2)–C(3)	–45
C(2)–S(1)–C(6)–N(5)	59
S(1)–C(2)–C(3)–C(4)	20
C(2)–C(3)–C(4)–N(5)	8
C(3)–C(4)–N(5)–C(6)	5
C(3)–C(4)–N(5)–C(11)	–144
C(9)–C(4)–N(5)–C(6)	–168
C(9)–C(4)–N(5)–C(11)	43
N(5)–C(4)–C(9)–O(10)	–8
C(4)–N(5)–C(6)–S(1)	–44
C(4)–N(5)–C(6)–C(13)	–164
C(11)–N(5)–C(6)–S(1)	115
S(1)–C(6)–C(13)–N(14)	8
N(5)–C(6)–C(13)–N(14)	122
N(5)–C(11)–C(13)–N(14)	–129
C(6)–C(13)–N(14)–C(15)	–77
C(6)–C(13)–N(14)–C(19)	113
C(11)–C(13)–N(14)–C(15)	26
C(11)–C(13)–N(14)–C(19)	–145
C(15)–N(14)–C(19)–N(18)	18
N(14)–C(15)–C(17)–N(18)	–17
C(15)–C(17)–C(22)–C(23)	54
C(15)–C(17)–C(22)–C(27)	123
N(18)–C(17)–C(22)–C(23)	–60
N(18)–C(17)–C(22)–C(27)	122

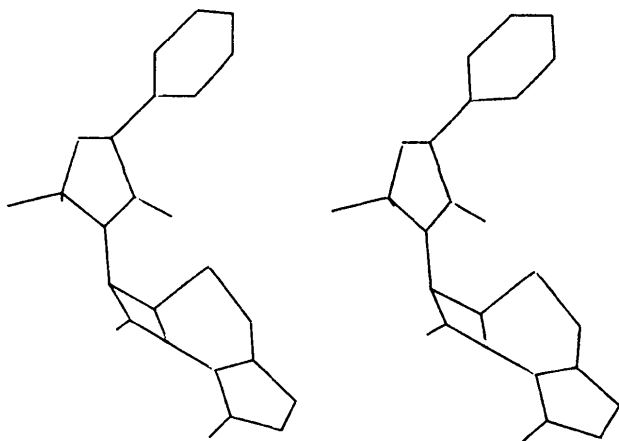


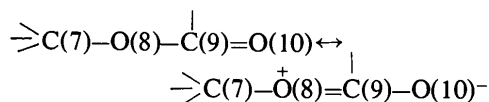
Fig. 2. Vue stéréoscopique de la molécule.

Le second groupe peptidique N(5)–C(11)–O(12), qui est celui dont la géométrie semble conditionner l'activité biologique des antibiotiques de type β -lactame, possède des longueurs de liaison indiquant une proportion très faible de la forme mésomère dipolaire. Cette constatation ferait ranger la lactone étudiée dans cet article parmi les produits potentiellement actifs si l'on se réfère aux longueurs moyennes mentionnées ci-dessous, d'après Flynn (1972).

	N–CO	NC=O	Activité potentielle
Pénicillines	1,37 (1)	1,20 (1)	+
Céphalosporines	1,38 (1)	1,21 (1)	+
β -Lactames	1,35 (1)	1,21 (1)	–
Amides	1,32	1,24	–

Sweet & Dahl ont, d'autre part, suggéré qu'il existe une corrélation entre l'activité biologique et l'état d'hybridation de l'azote N(5). Dans les composés actifs, la somme des angles de valence dont N(5) est le sommet est très inférieure à 360°, indiquant un entourage pyramidal. Dans les composés inactifs étudiés jusqu'à présent, la somme des angles est, au contraire, très voisine de 360°, ce qui est le cas de la lactone étudiée ici.

On pourrait, peut-être, invoquer une résonance du type



pour expliquer la différence des distances O(8)–C(7) (=1,45 Å) et O(8)–C(9) (=1,37 Å).

Les longueurs C–S, dont la moyenne est égale à 1,83 Å, sont classiques. Signalons enfin que, à part les trois carbonyles, la seule double liaison franche de la molécule est C(3)–C(4).

Les auteurs sont reconnaissants au Dr R. R. Pfeiffer (Lilly Research Laboratory, Indianapolis) de leur avoir fourni l'échantillon de cristaux. L'un de nous (JPD) remercie le Fonds National de la Recherche Scientifique pour le mandat dont il a bénéficié.

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). NRC Crystallographic Programs for the IBM/360 System. National Research Council, Ottawa, Canada.
- FLYNN, H. (1972). *Cephalosporins and Penicillins. Chemistry and Biology*. New York: Academic Press.
- MAIN, P., WOOLFSON, M. M., LESSINGER, L., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J. P. (1974). *MULTAN 74, a System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. York, Angleterre et Louvain-la-Neuve, Belgique.
- SWEET, R. M. & DAHL, L. F. (1970). *J. Amer. Chem. Soc.* **92**, 5489–5507.