

Acide Mercapto-2 Pyridinecarboxylique-6 Hémihydraté

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

Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie de l'Université de Louvain, B-1348 Louvain la Neuve, Belgique

(Reçu le 4 juillet 1977, accepté le 18 juillet 1977)

Abstract. $C_6H_5NO_2S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 13.062(4)$, $b = 8.090(2)$, $c = 7.581(2)$ Å, $\alpha = 62.77(2)$, $\beta = 92.02(2)$, $\gamma = 91.25(2)^\circ$, $Z = 4$. The structure was solved by direct methods and refined by least squares. The final R was 0.065 for 1423 observed reflexions. The molecules are dipolar ions, the SH proton being transferred to the pyridine N atom.

Introduction. La détermination de la structure de l'acide mercapto-2 pyridinecarboxylique-6, en bref AMPC26, fait suite à celles de ses isomères de position, les acides mercapto-3 pyridinecarboxylique-2, ou

AMPC32 (Dereppe, Schanck, Declercq, Germain & Van Meerssche, 1976), et mercapto-2 pyridinecarboxylique-4, ou AMPC24 (Declercq, Schanck, Germain, Dereppe & Van Meerssche, 1977). De ces trois acides, seul AMPC32 a le pouvoir d'abaisser le taux de glucose dans le sang et a été à ce titre envisagé dans le traitement du diabète. Il nous a semblé intéressant de tenter d'établir un parallèle entre ces activités biologiques diverses et d'éventuelles différences dans la structure des molécules. Les conditions expérimentales d'observation du spectre de diffraction sont résumées au Tableau 1. La structure a été résolue

Tableau 1. *Conditions expérimentales*

Instrument: diffractomètre automatique à quatre cercles Syntex P2₁
 Radiation: Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,7107$ Å, monochromateur graphite
 Balayage $\omega-2\theta$; $2\theta_{\max} = 45^\circ$
 1855 réflexions indépendantes mesurées
 1423 réflexions observées
 Critère de rejet: $I < 2,5\sigma(I)$

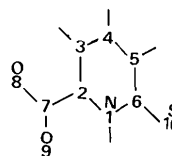


Fig. 1. Numérotation des atomes.

Tableau 2. *Coordonnées atomiques* ($\times 10^4$; sauf pour H: $\times 10^3$)

	Molécule 1			Molécule 2		
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
N(1)	4229 (4)	9849 (8)	2300 (9)	9070 (5)	8319 (8)	8112 (9)
C(2)	5246 (6)	10208 (10)	2431 (11)	10071 (5)	8695 (10)	7520 (10)
C(3)	5850 (6)	8931 (12)	3827 (13)	10570 (6)	7454 (11)	7169 (11)
C(4)	5406 (6)	7242 (11)	5177 (13)	10060 (6)	5871 (11)	7307 (12)
C(5)	4381 (6)	6912 (11)	5061 (12)	9092 (6)	5521 (10)	7894 (11)
C(6)	3729 (6)	8260 (11)	3528 (11)	8547 (6)	6766 (10)	8315 (11)
C(7)	5611 (6)	12067 (11)	861 (12)	10474 (6)	10483 (10)	7397 (11)
O(8)	6555 (4)	12362 (8)	1174 (9)	11423 (4)	10780 (8)	6747 (9)
O(9)	5037 (5)	13090 (8)	-410 (9)	9984 (4)	11476 (8)	7799 (9)
S(10)	2482 (1)	7963 (3)	3221 (3)	7308 (2)	6483 (3)	9085 (3)
H(1)	378 (6)	1077 (11)	115 (12)	878 (6)	931 (11)	794 (12)
H(3)	644 (6)	926 (11)	395 (12)	1110 (12)	755 (11)	668 (12)
H(4)	583 (6)	643 (12)	632 (12)	1037 (6)	492 (11)	715 (12)
H(5)	413 (6)	592 (12)	634 (12)	868 (6)	462 (11)	794 (12)
H(8)	668 (6)	1363 (12)	12 (12)			
Molécule d'eau						
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>			
O(21)	2280 (5)	3713 (8)	6577 (9)			
H(21A)	239 (6)	356 (12)	772 (12)			
H(21B)	234 (6)	479 (11)	583 (12)			

par méthodes directes, en appliquant la chaîne de programmes du système *MULTAN* 76 (Main, Woolfson, Lessinger, Germain & Declercq, 1976). Elle a été affinée par moindres carrés anisotropiques, dans l'approximation des blocs diagonaux, selon les programmes XRAY 72 (Stewart, Kruger, Ammon, Dickinson & Hall, 1972). Une synthèse de Fourier-différence a permis de localiser 11 des 12 atomes d'hydrogène de l'unité asymétrique du motif. La valeur finale de l'indice *R* était de 0,065 pour l'ensemble des réflexions observées. Le Tableau 2 affiche les coordonnées finales des atomes numérotés conformément au schéma de la Fig. 1.* Les atomes d'hydrogène portent le même numéro que l'atome auquel ils sont liés.

Discussion. Les Tableaux 3 et 4 donnent les distances interatomiques et les angles de valence des deux molécules indépendantes. Tout comme dans le cas de l'isomère AMPC24, on assiste à un transfert du proton du groupement SH vers l'azote pyridinique: la molécule est un ion dipolaire. L'hydrogène carboxylique d'une des deux molécules n'apparaît pas sur la série de Fourier-différence mais ce fait n'introduit aucune ambiguïté dans le schéma de répartition des atomes d'hydrogène.

La comparaison des longueurs de liaison homologues dans les deux molécules indépendantes montre des différences qui peuvent s'élever à 0,04 Å et qui sont en moyenne de 0,02 Å. Ces différences nous portent à croire que les écarts-type sur les longueurs, calculés à l'issue de l'affinement, et qui sont de l'ordre de 0,01 Å, sont quelque peu sous-estimés. Il nous semble toutefois qu'un écart-type de 0,01 Å pourrait être attribué aux longueurs moyennes (Tableau 5).

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 32871: 12 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.

Tableau 3. Distances interatomiques (Å)

	Molécule 1	Molécule 2
N(1)–C(2)	1,363 (10)	1,379 (9)
N(1)–C(6)	1,363 (11)	1,365 (11)
C(2)–C(3)	1,337 (12)	1,337 (13)
C(2)–C(7)	1,509 (12)	1,492 (13)
C(3)–C(4)	1,407 (13)	1,392 (13)
C(4)–C(5)	1,367 (12)	1,336 (11)
C(5)–C(6)	1,440 (11)	1,402 (12)
C(6)–S(10)	1,666 (8)	1,714 (8)
C(7)–O(8)	1,285 (10)	1,326 (10)
C(7)–O(9)	1,193 (10)	1,187 (11)
N(1)–H(1)	1,02 (8)	0,84 (10)
C(3)–H(3)	0,83 (8)	0,78 (8)
C(4)–H(4)	0,97 (9)	0,93 (10)
C(5)–H(5)	0,99 (9)	0,88 (10)
O(8)–H(8)	0,99 (9)	
O(21)–H(21A)	0,83 (8)	
O(21)–H(21B)	0,80 (9)	

Tableau 4. Angles de valence (°)

	Molécule 1	Molécule 2
C(2)–N(1)–C(6)	125,7 (7)	123,6 (7)
N(1)–C(2)–C(3)	120,3 (8)	118,6 (7)
N(1)–C(2)–C(7)	115,0 (7)	113,7 (7)
C(3)–C(2)–C(7)	124,6 (8)	127,7 (7)
C(2)–C(3)–C(4)	118,4 (8)	119,8 (8)
C(3)–C(4)–C(5)	120,8 (8)	120,8 (8)
C(4)–C(5)–C(6)	121,1 (8)	121,2 (8)
N(1)–C(6)–C(5)	113,6 (7)	115,9 (7)
N(1)–C(6)–S(10)	121,6 (6)	118,2 (6)
C(5)–C(6)–S(10)	124,8 (7)	125,9 (6)
C(2)–C(7)–O(8)	111,3 (7)	110,1 (7)
C(2)–C(7)–O(9)	120,8 (8)	123,1 (8)
O(8)–C(7)–O(9)	127,9 (8)	126,7 (8)
C(2)–N(1)–H(1)	120 (5)	109 (6)
C(6)–N(1)–H(1)	114 (5)	124 (6)
C(2)–C(3)–H(3)	117 (6)	129 (7)
C(4)–C(3)–H(3)	124 (6)	110 (7)
C(3)–C(4)–H(4)	117 (5)	124 (5)
C(5)–C(4)–H(4)	121 (5)	115 (5)
C(4)–C(5)–H(5)	112 (5)	128 (6)
C(6)–C(5)–H(5)	124 (5)	110 (6)
C(7)–O(8)–H(8)	103 (5)	
H(21A)–O(21)–H(21B)	109 (9)	

Tableau 5. Comparaison des distances interatomiques (Å) dans trois isomères de position de l'acide mercaptopyridinecarboxylique

Atomes numérotés selon la nomenclature chimique. Pour AMPC26, moyennes des valeurs des deux molécules indépendantes.

	AMPC32	AMPC24	AMPC26
N(1)–C(2)	1,37	1,36	1,37
C(2)–C(3)	1,39	1,42	1,42
C(3)–C(4)	1,42	1,37	1,36
C(4)–C(5)	1,35	1,41	1,40
C(5)–C(6)	1,39	1,36	1,34
C(6)–N(1)	1,32	1,36	1,37
C–COOH	1,49	1,49	1,50
C–S	1,73	1,69	1,69

Dans les deux molécules, les atomes du cycle, ainsi que C(7) et S(10), sont coplanaires. Les hydrogènes liés aux atomes du cycle s'écartent de ces plans à des degrés divers, pouvant aller jusqu'à 0,3 Å, et de manière non reproductible d'une molécule à l'autre. Les groupements carboxyle ne s'écartent pas fort des plans des cycles: ils forment avec eux des dièdres qui valent respectivement 5 et 3° pour la première et la seconde molécule. La dissymétrie des distances interatomiques observée dans le cycle pyridinique de l'isomère AMPC24 se retrouve ici. Le Tableau 5 établit une comparaison entre distances homologues dans les deux isomères où les groupements SH (en *ortho* par rapport à N) et COOH sont situés en position *meta* l'un par rapport à l'autre. Les différences de distances n'excèdent pas, en général, 0,01 Å, ce qui représente l'écart-type vraisemblable sur les valeurs comparées. Par contre, les valeurs des longueurs de liaison mesurées sur

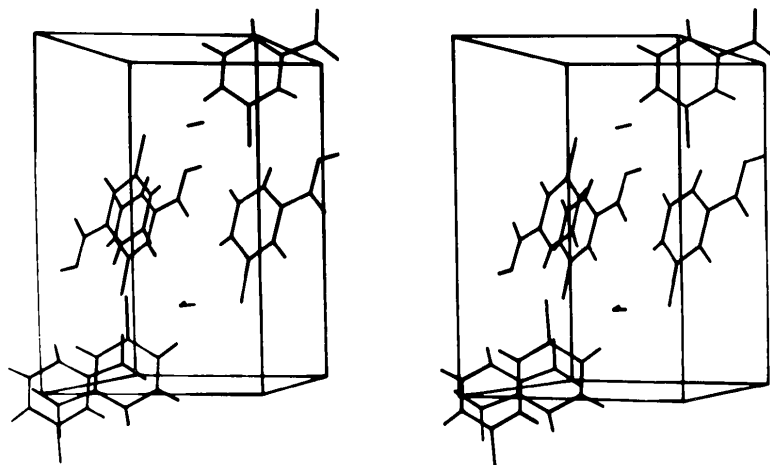


Fig. 2. Disposition des molécules dans le cristal.

la molécule AMPC32, douée d'activité biologique, s'écartent de manière plus importante de celles qui caractérisent les deux isomères inactifs.

D'autres différences se manifestent encore entre les structures moléculaires des substances active et inactives. Dans AMPC32, on constate l'existence d'un pont d'hydrogène intramoléculaire rendu possible par la proximité des substituants SH et COOH. Un tel pont ne s'établit évidemment pas dans les deux isomères inactifs.

Enfin, ces deux isomères inactifs se présentent sous forme de 'zwitterion', ce qui n'est pas le cas de l'isomère actif. Ce fait est peut-être la cause de la différence de longueur C-S observée: 1,73 Å dans AMPC32 au lieu de 1,69 Å dans les dérivés AMPC24 et AMPC26.

La Fig. 2 montre la disposition des molécules dans le cristal. Il existe, dans l'unité asymétrique du motif, une liaison hydrogène entre oxygènes et trois interactions soufre-hydrogène correspondant à des distances $S \cdots H$ inférieures à 2,5 Å. La première s'établit entre le OH carboxylique de la molécule 2 (mais on ne voit pas l'hydrogène de ce groupement) et l'oxygène de la molécule d'eau ($O \cdots O = 2,55$ Å). Les trois dernières sont les interactions du soufre de la molécule 2 avec l'hydrogène carboxylique de la molécule 1 ($S \cdots H = 2,22$ Å; $S \cdots H-O = 151^\circ$), du soufre de la molécule 1

avec un hydrogène de la molécule d'eau ($S \cdots H = 2,43$ Å; $S \cdots H-O = 173^\circ$) et du soufre de la molécule 2 avec l'autre hydrogène de l'eau ($S \cdots H = 2,42$ Å; $S \cdots H-O = 173^\circ$).

Les auteurs remercient le Professeur C. L. Lapière, de l'Université de Liège, de leur avoir fourni l'échantillon de cristaux. L'un d'eux (JPD) marque sa gratitude envers le Fonds National de la Recherche Scientifique pour le mandat qui lui a été octroyé.

Références

- DECLERCQ, J. P., SCHANCK, A., GERMAIN, G., DEREPE, J. M. & VAN MEERSSCHE, M. (1977). *Acta Cryst.* B33, 3876-3877.
- DEREPE, J. M., SCHANCK, A., DECLERCQ, J. P., GERMAIN, G. & VAN MEERSSCHE, M. (1976). *Bull. Soc. Chim. Belg.* 85, 729-731.
- MAIN, P., WOOLFSON, M. M., LESSINGER, L., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J. P. (1976). *MULTAN 76, a System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. York, Angleterre, et Louvain-la-Neuve, Belgique.
- STEWART, J. M., KRUGER, G. J., AMMON, H. L., DICKINSON, C. & HALL, S. R. (1972). *The XRAY system*. Tech. Rep. TR-192, Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.