

Liaisons Hydrogène dans les Cristaux de Noxythioline

PAR ALAIN TEROL, SERGE ALBEROLA, BERNARD JEANJEAN ET FERNAND SABON

Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, UER des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Université de Montpellier I, 34060 Montpellier CEDEX, France

ET JEAN CLAUDE JUMAS

Laboratoire de Chimie Minérale, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
34060 Montpellier CEDEX, France

(Reçu le 20 octobre 1980, accepté le 15 juin 1981)

Abstract. $C_3H_8N_2OS$, $M_r = 120.17$, m.p. = 366 K, orthorhombic, $Pbca$, $a = 7.247(1)$, $b = 18.279(3)$, $c = 8.771(2)$ Å, $Z = 8$, $d_m = 1.36$, $\delta_x = 1.37$ Mg m⁻³, $V = 1161.9$ Å³. Final $R = 0.041$ for 453 observed reflections. The conformation of the molecules and their association by hydrogen bonds have been determined.

Introduction. Dans le cadre général des études réalisées au Laboratoire sur les relations structure-activité des molécules à caractère médicamenteux, nous avons entrepris l'étude de la Noxythioline ou *N*-hydroxyméthyl *N'*-méthyl-thio-urée (Fig. 1). Cette molécule d'utilisation thérapeutique récente présente une activité bactéricide souvent plus efficace que celle de nombreux antibiotiques (Leger, 1977; Vankemmel, 1975).*

Nous rapportons dans la présente note les résultats relatifs à la détermination de la structure cristalline de ce composé.

L'ensemble des déterminations a été réalisé sur des monocristaux obtenus par dissolution et recristallisation à partir de solutions saturées d'acétone.

L'étude cristallographique préliminaire, effectuée à l'aide de chambres de Weissenberg et de précession de Buerger, conduit à attribuer à Noxythioline une maille orthorhombique, groupe de Laue *mmm*. Les conditions d'existence $0kl$ ($k = 2n$), $h0l$ ($l = 2n$), $hk0$ ($h = 2n$) sont

* Nous exprimons nos remerciements à M. Henri Grignon, Pharmacien Chef des Hôpitaux, qui nous a procuré ce produit dont il nous avait signalé l'intérêt thérapeutique.

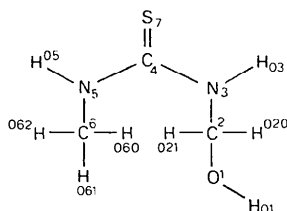


Fig. 1. Numérotation atomique de la molécule.

comptatibles avec le seul groupe d'espace $Pbca$ centrosymétrique. Les constantes de maille ont été affinées par moindres carrés à partir d'une série de 25 réflexions mesurées à l'aide d'un diffractomètre automatique à quatre cercles Nonius CAD-4 utilisant la radiation $K\alpha$ du molybdène monochromatisée par une lame de graphite. Les détails expérimentaux sont rassemblés dans le Tableau 1.

Au cours des mesures d'intensité, trois réflexions utilisées comme référence ont été contrôlées toutes les heures afin de s'assurer de la stabilité du cristal dont l'orientation a été vérifiée toutes les cent réflexions. Les intensités ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation. Etant donnée la faible valeur du coefficient d'absorption linéaire (0,432 mm⁻¹) aucune correction d'absorption n'a été effectuée.

L'interprétation de la fonction de Patterson tridimensionnelle a permis de localiser dans un premier temps les atomes de soufre dans un site $8(c)$ (0,04 0,11 0,12) du groupe $Pbca$. L'affinement de ces coordonnées tenant compte d'un facteur d'agitation thermique isotrope conduit à un indice résiduel $R = 0,447$. L'étude

Tableau 1. Paramètres expérimentaux et affinement de la structure de la Noxythioline

Mesure d'intensité	Diffractomètre automatique à quatre cercles Nonius CAD-4
Radiation	Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71069$ Å)
Dimensions du cristal	0,015 × 0,018 × 0,023 mm
Mode de balayage	ω - θ
Amplitude de balayage	(1,20 + tg θ)°
Vitesse de balayage	Variable en fonction de l'intensité enregistrée
Temps maximum de balayage	100 s
Domaine angulaire	3–25°
Stabilité	±2%
Nombre de réflexions mesurées	1025
Nombre de réflexions observées	453 avec $\sigma'(I)/I \leq 0,30$
Affinement final	
Nombre de variables	63
R	0,041 ($R_w = 0,053$)

des sections de la série différence de Fourier issue de ce calcul nous a permis de localiser les atomes de carbone, d'azote et d'oxygène dans des sites 8(c). Plusieurs cycles d'affinement faisant intervenir l'ensemble de ces atomes conduisent à une valeur de R de 0,092.

Deux cycles d'affinement supplémentaires réalisés en tenant compte de l'agitation thermique anisotrope permettent d'obtenir une valeur de $R = 0,043$ ($R_w = 0,059$). Une série différence de Fourier tridimensionnelle laisse apparaître huit pics représentant 0,4 à 0,8 e \AA^{-3} que nous avons attribués aux atomes d'hydrogène. Un calcul d'angles et distances interatomiques effectué à ce stade confirme cette attribution.

Un dernier calcul incluant ces atomes d'hydrogène conduit à la valeur finale de $R = 0,041$ ($R_w = 0,053$). Une synthèse différence de Fourier ne laisse apparaître aucune anomalie, le pic le plus important (0,39 e \AA^{-3}) étant situé au voisinage immédiat de l'atome de soufre. Nous avons utilisé dans ces calculs les facteurs de diffusion atomiques proposés par Doyle & Turner (1968) pour les atomes soufre, carbone, azote et oxygène et par *International Tables for X-ray Crystallography* (1974) pour l'hydrogène. Les positions atomiques finales sont rassemblées dans les Tableaux 2 et 3.*

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des distances interatomiques (N—H, C—H et O—H) ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 36219: 6 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Tableau 2. *Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique isotrope ($B = 8\pi^2 \langle U^2 \rangle$) finals*

Les écarts types sont donnés entre parenthèses.

	x	y	z	B (\AA^2)
O(1)	0,8749 (9)	0,2962 (3)	0,0492 (8)	3,7 (2)
C(2)	0,761 (1)	0,2373 (4)	0,131 (1)	2,9 (2)
N(3)	0,7255 (9)	0,1754 (3)	0,0281 (5)	2,4 (2)
C(4)	0,834 (1)	0,1160 (5)	0,020 (1)	2,5 (2)
N(5)	0,779 (1)	0,0601 (4)	-0,0636 (4)	3,0 (2)
C(6)	0,607 (2)	0,0608 (5)	-0,157 (1)	4,1 (3)
S(7)	0,0387 (3)	0,1084 (1)	0,1202 (3)	3,13 (8)

Tableau 3. *Distances (\AA) et angles ($^\circ$) interatomiques (écarts types entre parenthèses)*

S(7)—C(4)	1,727 (8)	N(3)—C(2)	1,48 (1)
C(4)—N(3)	1,34 (1)	C(2)—O(1)	1,44 (1)
C(4)—N(5)	1,32 (1)	N(5)—C(6)	1,49 (1)
S—C(4)—N(3)	122,9 (6)	C(4)—N(3)—C(2)	123,2 (7)
S—C(4)—N(5)	118,6 (6)	N(3)—C(2)—O(1)	109,7 (7)
N(3)—C(4)—N(5)	118,4 (7)	C(4)—N(5)—C(6)	123,5 (7)

Tous ces calculs ont été effectués sur un ordinateur IBM 360/65 à l'aide des programmes *DRF* (Zalkin, 1968) pour les synthèses de Patterson et de Fourier tridimensionnelles, *LINUS* (Coppens & Hamilton, 1970) pour les affinements par moindres carrés à matrice complète et *DISTAN* (Zalkin, 1968) pour le calcul des angles et distances interatomiques.

Discussion. Le schéma général de la disposition moléculaire dans le réseau cristallin est donné en projection sur le plan (100) (Fig. 2). La molécule de la Noxythioline est représenté sur la Fig. 3.

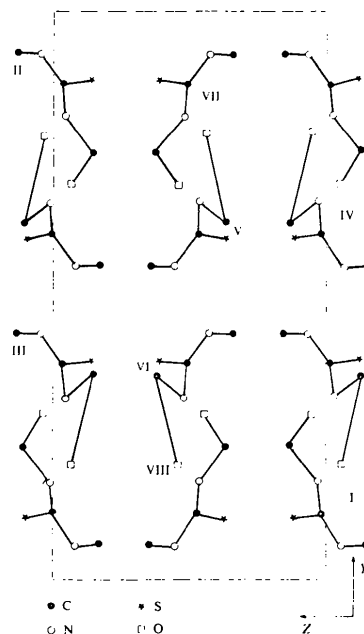


Fig. 2. Projection de la structure sur le plan (100). Les molécules de Noxythioline sont numérotées de I à VIII suivant le code de symétrie: (I) x, y, z ; (II) $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$; (III) $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, \bar{z}$; (IV) $\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, z$; (V) $x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$; (VI) $x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z$; (VII) $\frac{1}{2} - x, \bar{y}, \frac{1}{2} + z$; (VIII) $\frac{1}{2} + x, y, \frac{1}{2} - z$.

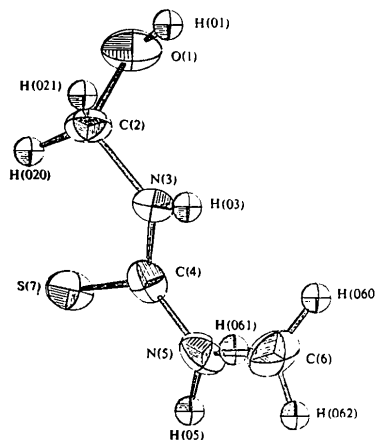


Fig. 3. Une molécule de Noxythioline. Les atomes sont représentés par leurs ellipsoïdes thermiques avec une probabilité de 99% (Johnson, 1965).

Tableau 4. *Plans moyens d'atomes*

Plan 1: $0,4880x + 0,3882y + 0,7817z - 5,2813 = 0$
 Atomes définissant le plan
 N(3), N(5), C(4), S(7)
 Distances à ce plan des autres atomes (Å)
 O(1) 1,14 (1) C(6) 0,03 (1)
 C(2) 0,15 (1)

Plan 2: $0,5143x + 0,3623y + 0,7773z - 5,2809 = 0$
 Atomes définissant le plan
 C(4), N(5), C(6)

Plan 3: $0,8994x - 0,3794y - 0,2172z + 0,6455 = 0$
 Atomes définissant le plan
 N(3), C(2), O(1)

A l'exception de l'atome d'oxygène et des atomes d'hydrogène, tous les atomes sont pratiquement dans le plan 1 défini par N(5)C(4)S(7)N(3) (Tableau 4).

Ainsi l'angle dièdre formé entre les plans 3 et 1 est de $79,9 (7)^\circ$ alors qu'il n'est que de $1,3 (7)^\circ$ entre les plans 1 et 2.

La structure cristalline est caractérisée par des chaînes formées de molécules de Noxythioline liées deux à deux par deux liaisons hydrogène: N(3)I—O(1)III 2,866 (9); N(3)III—O(1)I 2,866 (9) Å, et trois liaisons de van der Waals: C(2)I—O(1)III

3,44 (1); S(7)I—O(1)III 3,202 (6); C(6)III—O(1)I 3,36 (1) Å.

Les liaisons hydrogène intermoléculaires non linéaires font intervenir l'atome H(03) relié à l'atome d'azote N(3) avec un angle N(3)—H(03)—O(1) de 156° .

Du point de vue de l'arrangement, nous pouvons observer que la cohésion du réseau cristallin est assuré par deux types de liaisons de van der Waals: N(5)III—C(6)VI 3,41 (1); N(5)III—S(7)IV 3,388 (7) Å.

Références

- COPPENS, P. & HAMILTON, W. C. (1970). *Acta Cryst.* **A26**, 71–83.
 DOYLE, P. A. & TURNER, P. S. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 390–399.
International Tables for X-ray Crystallography (1974). Tome IV. Birmingham: Kynoch Press.
 JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
 LEGER, L. (1977). *Nouv. Presse Méd.* **6**(8), 649–650.
 VANKEEMMEL, M. (1975). *Méd. Chir. Dig.* **4**, 113–119.
 ZALKIN, A. (1968). Programmes *DRF* et *DISTAN*. Berkeley, California.

Acta Cryst. (1982). **B38**, 638–640

8-Chloro-1-methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-benzodiazocin-2-one

BY A. A. DVORKIN, YU. A. SIMONOV AND T. I. MALINOWSKY

Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldavian SSR, Kishinev-277028, USSR

AND S. A. ANDRONATI, A. V. BOGATSKY AND V. V. DANILIN

Physico-Chemical Institute of the Ukrainian Academy of Sciences, Odessa-270080, USSR

(Received 5 December 1980; accepted 13 July 1981)

Abstract. $C_{17}H_{15}ClN_2O$, $M_r = 298.77$, orthorhombic, $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $a = 13.374 (11)$, $b = 15.951 (8)$, $c = 7.056 (9)$ Å, $V = 1505.2 (3.9)$ Å³. The structure was solved by the heavy-atom method and refined by full-matrix least squares to $R = 0.079$ for 1089 observed reflections. The eight-membered ring has a boat-shape conformation.

Introduction. 1,2,3,4-Tetrahydro-1,5-benzodiazocin-2-ones and their lower cyclic homologues – 1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepines – possess marked psychotropic effects. Structural features of the latter were studied in a series of works (Karle & Karle, 1967; Camerman & Camerman, 1972). Nevertheless, in their

activity level and pharmacological spectra, the members of the classes given above, such as 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (I, diazepam) and 8-chloro-1-methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-benzodiazocin-2-one (II), are considerably different, which may be explained by their structural differences:

