

unequal distortion in the saturated portion of the molecule, possibly a result of the hydrogen-bonding requirements.

A stereoscopic diagram of the molecular packing in the unit cell is shown in Fig. 2. Both unique molecules are involved in an extensive intermolecular hydrogen-bond network. Each oxygen donates a hydrogen atom and accepts a hydrogen atom from adjacent molecular units, thus participating in two hydrogen bonds. O—H bond lengths fall between 0.80 (1) and 1.07 (1) Å while H...O distances fall between 1.66 (1) and 1.75 (1) Å. O—H...O angles are between 159.0 (3) and 179.1 (3)°. There is no intramolecular hydrogen bonding.

Acta Cryst. (1983). C39, 1407–1410

Structure du Méthyl-1 Thioxo-2 Dihydro-1,2 Pyridinecarboxylate-3 de Méthyle,* C₈H₉NO₂S

PAR L. DUPONT ET O. DIDEBERG

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

ET L. THUNUS

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Institut de Pharmacie F1, 3 rue Fusch, B-4000 Liège, Belgique

(Reçu le 18 janvier 1983, accepté le 13 juin 1983)

Abstract. $M_r = 183.23$, orthorhombic, *Pbca*, $a = 14.123$ (3), $b = 21.575$ (4), $c = 11.678$ (3) Å, $V = 3558.3$ (3) Å³, $Z = 16$, $D_x = 1.368$ g cm⁻³, $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.5418$ Å, $\mu = 28.19$ cm⁻¹, $F(000) = 1536$, 290 K, $R = 0.077$ for 2593 observed reflections. In the crystal, the molecules are linked into pairs across a pseudo centre of symmetry by van der Waals interactions. The vector defined by the centroids of the pyridines in the pairs is nearly parallel to the a axis [3.5 (1)°] and forms angles of about 9.5° with the directions of the normals to pyridine planes. The lack of aromaticity in the pyridine ring is similar to that found in other non-hypoglycæmic mercaptopyridinecarboxylic acid derivatives.

Introduction. La série des acides mercaptopyridinecarboxyliques, dont les différents isomères ont été préparés avant 1970 (Delarge, 1967*a,b*, 1969; Katz, Schroeder & Cohen, 1954; Portyagina & Karpp, 1966) a fait l'objet d'une étude pharmacologique aux Etats-Unis.

Les résultats de ce travail ont été publiés par Blank, Di Tullio, Miao, Owings, Gleason, Ross, Berkoff, Saunders, Delarge & Lapière (1974) et Di Tullio,

* Méthyl-1 thioxo-2 dihydro-1,2 nicotinate de méthyle.

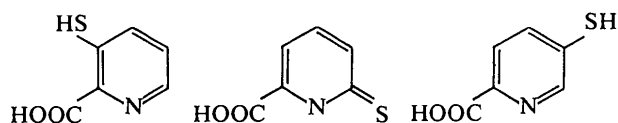
Research sponsored by the Cancer Association of Greater New Orleans.

References

- CROMER, D. T. & WABER, J. T. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 104–109.
 GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
 HARVEY, R. G. (1981). *Acc. Chem. Res.* **14**, 218–226.
 HARVEY, R. G. (1982). *Am. Sci.* **70**, 386–393.
International Tables for X-ray Crystallography (1968). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
 KARLE, K., HAUPTMAN, H. & CHRIST, C. L. (1958). *Acta Cryst.* **11**, 757–761.
 TSANG, W. S., GRIFFIN, G. W., HORNING, M. G. & STILLWELL, W. G. (1982). *J. Org. Chem.* **47**, 5339–5353.

Berkoff, Blank, Kostos, Stack & Saunders (1974). Ils révélèrent, pour certains isomères de la série, une activité hypoglycémiant du à l'inhibition de la néoglucogénèse. Quant aux autres dérivés, ou ils ne manifestaient aucune activité dans ce domaine, ou ils présentaient une inversion de leurs propriétés.

Les dérivés ayant manifesté une activité intéressante sont l'acide mercapto-3 pyridinecarboxylique-2 et les acides mercapto-6 et mercapto-5 pyridinecarboxylique-2 dans une moindre mesure:



Les différents travaux effectués (Blanck *et al.*, 1974) en vue de modifier la structure des produits et d'améliorer leurs propriétés, ont conduit aux conclusions suivantes.

A l'exception de l'estérification des fonctions acide et soufrée, ou de la méthylation en position 4 sur le noyau, toute modification apportée aux composés actifs, entraînait une suppression, voire une inversion des propriétés.

Aucune modification de formule des produits inactifs, ou d'activité contraire, n'engendrait l'apparition de propriété hypoglycémiant.

Bien que la formule brute des produits intéressants soit identique, il est communément admis que la fonction soufrée se présente différemment suivant sa position sur l'hétérocycle. Les acides mercapto-3 et mercapto-5 pyridinecarboxyliques-2, biologiquement actifs, sont considérés comme étant aromatiques et sous forme de thiol tandis que l'acide mercapto-6 pyridinecarboxylique-2 et l'acide mercapto-2 pyridinecarboxylique-4, inactifs, ne sont pas aromatiques et possèdent une fonction thione. Les autres isomères, aromatiques ou non, ne présentant plus d'activité, il nous a paru intéressant d'étudier les propriétés physico-chimiques de tous ces composés et de relever les éléments qui distinguaient les substances pharmacologiquement actives des autres.

Une étude systématique des acides mercaptopyridinecarboxyliques a été entreprise en UV (Thunus, 1981; Thunus & Lapière, 1982), en polarographie et coulométrie (Lejeune, Vandenbalck, Patriarche & Lapière, 1981a,b,c), en radiocristallographie, en IR et en RMN proton et ¹³C. En particulier ce travail concerne la structure cristalline du méthyl-1 thioxo-2 dihydro-1,2 pyridinecarboxylate-3 de méthyle (AMPC-23') dont on n'a encore aucune donnée expérimentale concernant l'activité hypoglycémiant éventuelle.

Partie expérimentale. Composé synthétisé au Laboratoire de Chimie Pharmaceutique de Liège. Cristal: 0,4 × 0,3 × 0,3 mm; paramètres de la maille déterminée avec 7 réflexions (26,5 ≤ θ ≤ 37,7°); 3360 réflexions indépendantes, diffractomètre à quatre cercles Hilger & Watts (2θ ≤ 70°), mode de balayage ω(Cu Kα filtrée); -17 ≤ h ≤ 0, 0 ≤ k ≤ 26, 0 ≤ l ≤ 14; correction d'absorption par la méthode semi-empirique de North, Phillips & Mathews (1968) comprise entre 0,71 et 0,97; nombre de réflexions indépendantes: 3105; R_{int} = 1,9; variations des deux références: 4804 ≤ F_o(080) ≤ 4967 et 1621 ≤ F_o(304) ≤ 1681. Structure déterminée par MULTAN80 (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). La solution ayant le meilleur critère de confiance CFOM a fourni les positions de tous les atomes non-hydrogène. Affinement basé sur F (matrice entière des équations normales) avec SHELX76 (Sheldrick, 1976); facteurs de température anisotropes affinés pour chaque atome non-hydrogène; H placé suivant géométrie standard. R* = 0,077 pour les 2593 réflexions considérées comme

observées [I > 2,5σ(I)] et wR = 0,094, w = 1/σ²(F) + 0,046|F|². Rapports des variations du dernier cycle avec les écarts-types ≤ 0,5; hauteurs maxima et minima du Fourier-différence final: 47 et -110 e Å⁻³. Facteurs de diffusion sont ceux de SHELX.

Tableau 1. Coordonnées fractionnaires (× 10⁴) des atomes non-hydrogène, avec les écarts-types entre parenthèses

B_{eq} = $\frac{8}{3}\pi^2 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_j$, où a_j est la constante de la maille directe.

	x	y	z	B _{eq} (Å ²)
C(2)	-267 (3)	644 (2)	6631 (4)	4,85 (10)
C(3)	-240 (3)	1014 (2)	5674 (4)	4,73 (10)
C(4)	-40 (3)	1640 (2)	5816 (3)	4,43 (10)
C(5)	101 (2)	1877 (1)	6888 (3)	3,40 (7)
C(6)	69 (2)	1497 (1)	7892 (3)	3,50 (7)
C(7)	-90 (3)	439 (2)	8665 (4)	5,70 (12)
C(8)	338 (2)	2546 (2)	7030 (3)	3,85 (8)
C(9)	-275 (4)	3548 (2)	7333 (4)	6,24 (14)
N(1)	-94 (2)	875 (1)	7695 (3)	3,82 (7)
O(1)	-437 (2)	2882 (1)	7215 (2)	4,81 (7)
O(2)	1110 (2)	2758 (1)	6908 (3)	6,15 (9)
S(1)	243 (1)	1782 (1)	9212 (1)	4,89 (3)
C(12)	7676 (2)	1829 (2)	-1718 (4)	4,29 (10)
C(13)	7629 (3)	1477 (2)	-2678 (4)	4,43 (9)
C(14)	7427 (3)	841 (2)	-2549 (3)	3,95 (8)
C(15)	7296 (2)	605 (1)	-1468 (3)	3,36 (7)
C(16)	7331 (2)	978 (1)	-471 (3)	3,74 (8)
C(17)	7560 (4)	2024 (2)	321 (4)	6,01 (12)
C(18)	7090 (2)	-73 (1)	-1355 (3)	3,57 (7)
C(19)	7723 (3)	-1060 (2)	-963 (4)	5,06 (11)
N(11)	7525 (2)	1596 (1)	-651 (3)	4,07 (7)
O(11)	7852 (2)	-394 (1)	-1065 (3)	4,59 (7)
O(12)	6333 (2)	-300 (1)	-1548 (2)	4,58 (7)
S(11)	7128 (1)	691 (1)	854 (1)	5,82 (4)

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles des liaisons (°) avec les écarts-types entre parenthèses

Molécule A		Molécule B	
C(3)-C(2)	1,374 (6)	C(13)-C(12)	1,356 (6)
N(1)-C(2)	1,361 (5)	N(11)-C(12)	1,360 (5)
C(4)-C(3)	1,391 (5)	C(14)-C(13)	1,409 (5)
C(5)-C(4)	1,367 (5)	C(15)-C(14)	1,374 (4)
C(6)-C(5)	1,431 (4)	C(16)-C(15)	1,415 (4)
C(8)-C(5)	1,492 (4)	C(18)-C(15)	1,498 (4)
N(1)-C(6)	1,381 (4)	N(11)-C(16)	1,378 (4)
S(1)-C(6)	1,677 (3)	S(11)-C(16)	1,691 (4)
N(1)-C(7)	1,473 (4)	N(11)-C(17)	1,465 (4)
O(1)-C(8)	1,330 (4)	O(11)-C(18)	1,324 (4)
O(2)-C(8)	1,191 (4)	O(12)-C(18)	1,198 (4)
O(1)-C(9)	1,461 (5)	O(11)-C(19)	1,454 (4)
N(1)-C(2)-C(3)	121,6 (3)	N(11)-C(12)-C(13)	122,8 (3)
C(4)-C(3)-C(2)	118,2 (5)	C(14)-C(13)-C(12)	117,8 (3)
C(5)-C(4)-C(3)	120,1 (3)	C(15)-C(14)-C(13)	119,1 (3)
C(6)-C(5)-C(4)	122,2 (3)	C(16)-C(15)-C(14)	122,7 (3)
C(8)-C(5)-C(4)	119,7 (3)	C(18)-C(15)-C(14)	118,0 (3)
C(8)-C(5)-C(6)	118,1 (3)	C(18)-C(15)-C(16)	119,3 (3)
N(1)-C(6)-C(5)	115,1 (3)	N(11)-C(16)-C(15)	115,5 (3)
S(1)-C(6)-C(5)	122,6 (2)	S(11)-C(16)-C(15)	122,6 (2)
S(1)-C(6)-N(1)	122,3 (2)	S(11)-C(16)-N(11)	121,8 (2)
O(1)-C(8)-C(5)	111,2 (3)	O(11)-C(18)-C(15)	112,0 (3)
O(2)-C(8)-C(5)	124,3 (3)	O(12)-C(18)-C(15)	123,8 (3)
O(2)-C(8)-O(1)	124,3 (3)	O(12)-C(18)-O(11)	124,1 (3)
C(6)-N(1)-C(2)	122,6 (3)	C(16)-N(11)-C(12)	121,9 (3)
C(7)-N(1)-C(2)	117,9 (3)	C(17)-N(11)-C(12)	118,1 (3)
C(7)-N(1)-C(6)	119,5 (3)	C(17)-N(11)-C(16)	120,0 (3)
C(9)-O(1)-C(8)	115,0 (3)	C(19)-O(11)-C(18)	115,8 (3)

* Les listes des facteurs de structure et des paramètres thermiques anisotropes, les coordonnées des hydrogènes et les plans moyens d'atomes, ont été déposés au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 38673: 15 pp.). Des copies peuvent être obtenues en s'adressant à The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Discussion. Les coordonnées atomiques finales sont données dans le Tableau 1. Les écarts peu élevés respectivement entre les distances et les angles (Tableau 2) des deux molécules indépendantes (Fig. 1) montrent que les écarts-types définis par la méthode d'affinement ne sont que peu sous-estimés et sont en tout cas inférieurs à 0,01 Å. La dissymétrie des distances interatomiques engendrée par le substituant S dans les cycles pyridiniques des acides mercapto-2 pyridine-carboxylique-4, AMPC-24 (Declercq, Schanck, Germain, Dereppe & Van Meerssche, 1977), et mercapto-6 pyridinecarboxylique-2 hémihydraté, AMPC-26 (Germain, Declercq, Schanck, Dereppe & Van Meerssche, 1977), deux isomères inactifs, se retrouve ici. Les différences des distances entre les liaisons équivalentes dans ces trois molécules n'excèdent pas 0,01 Å. Les longueurs de la liaison C—S [1,677 (3) et 1,691 (4) Å] sont aussi comparables à celles observées dans AMPC-24 et AMPC-26 (1,69 Å). Les cycles pyridines sont plans dans les limites d'erreur ainsi que les groupements méthoxycarbonyl avec des angles de torsion C(5)—C(8)—O(1)—C(9) valant respectivement $-178,4 (5)$ et $-178,6 (5)^\circ$ dans *A* et *B*; ceux-ci sont orientés presque perpendiculairement aux plans pyridiniques: les angles dièdres C(6)—C(5)—C(8)—O(1) valent respectivement $-88,8 (5)$ et $-81,1 (5)^\circ$.

La Fig. 2 montre l'empilement des molécules dans la maille, suivant l'axe *a*. On voit que les molécules *A* et *B* sont disposées par paires. Dans chacune d'elles, *A* est relié à *B* par un pseudo-centre de symétrie, de coordonnées 0,120 (1), 0,124 (1) et 0,668 (1). Les noyaux pyridines sont ainsi superposés à une distance de 3,62 (1) Å, leur normale formant respectivement les angles 11,7 (1) et 11,9 (1) $^\circ$ avec *a*. Le vecteur joignant les deux centres géométriques s'écarte de 3,5 (1) $^\circ$ de *a* et l'angle entre les deux normales aux plans pyridiniques moyens vaut 1,2 (1) $^\circ$. Cette disposition des molécules conduit dans chaque paire à des distances intermoléculaires courtes C(2)—O(12) = 3,044 (4) et C(12)—O(2) = 2,993 (4) Å, les angles C—H—O correspondants étant tous deux égaux à 99 (1) $^\circ$. Par ailleurs les liaisons C(2)—H et C(12)—H sont pratiquement dans les plans respectifs des méthoxycarbonyls, formant des distances H(2)⋯O(12) = 2,68 et H(12)⋯O(2) = 2,63 Å légèrement supérieures à la somme des rayons de van der Waals de H (1,2 Å) et O (1,4 Å).

L'hypothèse de cette association en paires moléculaires par formation d'un complexe par transfert de charge est peu probable du fait de la similitude des deux molécules où l'on peut difficilement distinguer une partie donneur d'électrons et une partie accepteur (Gaultier, Hauw & Breton-Lacombe, 1969). Par ailleurs, la distance entre les deux plans pyridiniques (3,62 Å) ne permet pas d'envisager avec certitude des liaisons dirigées mettant en jeu les orbitales π .

Le mode de liaison intermoléculaire serait donc essentiellement du type de van der Waals.

Les auteurs remercient MM les Professeurs J. Toussaint et C. L. Lapière pour l'intérêt qu'ils portent à ce travail et M. M. Vermeire pour son assistance technique très efficace.

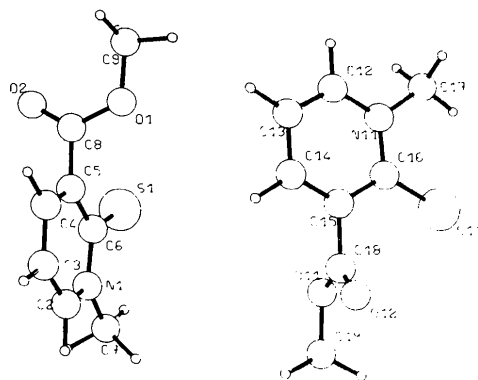


Fig. 1. Les molécules *A* et *B* de l'unité asymétrique avec la numérotation atomique utilisée pour la détermination de la structure.

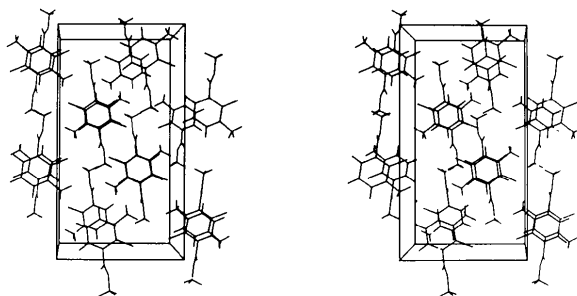


Fig. 2. Vue stéréoscopique suivant l'axe *a* de la disposition des molécules dans le cristal. L'encadrement définit les limites de la maille (*c* de gauche à droite, *b* de bas en haut).

Références

- BLANK, B., DI TULLIO, N. W., MIAO, C. K., OWINGS, F. F., GLEASON, J. G., ROSS, S. T., BERKOFF, C. E., SAUNDERS, H. L., DELARGE, J. & LAPIÈRE, C. L. (1974). *J. Med. Chem.* **17**, 1065–1071.
- DECLERCQ, J. P., SCHANCK, A., GERMAIN, G., DEREPE, J. M. & VAN MEERSSCHE, M. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 3876–3877.
- DELARGE, J. (1967a). *J. Pharm. Belg.* **78**, 257–263.
- DELARGE, J. (1967b). *Farmaco Ed. Sci.*, **22**, 99–105, 1069–1076.
- DELARGE, J. (1969). *Pharm. Acta Helv.* **44**, 637–643.
- DI TULLIO, N. W., BERKOFF, C. E., BLANK, B., KOSTOS, V., STACK, E. J. & SAUNDERS, H. L. (1974). *Biochem. J.* **138**, 387–392.
- GAULTIER, J., HAUW, C. & BRETON-LACOMBE, M. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 231–237.
- GERMAIN, G., DECLERCQ, J. P., SCHANCK, A., DEREPE, J. M. & VAN MEERSSCHE, M. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 3878–3880.
- KATZ, L., SCHROEDER, W. & COHEN, M. (1954). *J. Org. Chem.* **19**, 711–717.
- LEJEUNE, R., VANDENBALCK, J. L., PATRIARCHE, G. J. & LAPIÈRE, C. L. (1981a). *Bull. Soc. Chim. Belg.* **90**, 663–674.

LEJEUNE, R., VANDENBALCK, J. L., PATRIARCHE, G. J. & LAPIÈRE, C. L. (1981b). *Anal. Lett.* **14**(B15), 1279–1295.
 LEJEUNE, R., VANDENBALCK, J. L., PATRIARCHE, G. J. & LAPIÈRE, C. L. (1981c). *Anal. Lett.* **14**(A16), 1311–1325.
 MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J. P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. de York, Angleterre, et de Louvain-la-Neuve, Belgique.

NORTH, A. C. T., PHILLIPS, D. C. & MATHEWS, F. S. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 351–359.
 PORTYAGINA, V. A. & KARPP, V. R. (1966). *Ukr. Khim. Zh.* **32**, 1306–1310.
 SHELDRICK, G. M. (1976). *SHELX76*, Program for crystal structure determination. Univ. de Cambridge, Angleterre.
 THUNUS, L. (1981). *J. Pharm. Belg.* **36**, 237–242.
 THUNUS, L. & LAPIÈRE, C. L. (1982). *Ann. Pharm. Fr.* **40**, 259–267.

Acta Cryst. (1983). **C39**, 1410–1412

Structure of 1-Acetyl-7-benzylamino-6H-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-c]azepine, C₁₈H₂₁N₃O

BY JOHN C. BARNES,* WIGEN GOLNAZARIANS, JOHN IBALL AND JOHN D. PATON

Chemistry Department, The University, Dundee DD1 4HN, Scotland

AND THOMAS MCC. PATERSON AND HANS SUSCHITZKY

The Ramage Laboratories, Department of Chemistry and Applied Chemistry, University of Salford, Salford M5 4WT, England

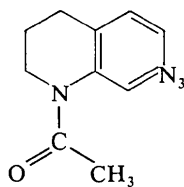
(Received 25 March 1983; accepted 20 June 1983)

Abstract. $M_r = 295.4$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 8.737$ (8), $b = 20.198$ (15), $c = 9.624$ (8) Å, $\beta = 107.94$ (6)°, $U = 1615.8$ Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.21$ Mg m⁻³, Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.5418$ Å, $\mu = 0.53$ mm⁻¹, $F(000) = 632$, $T = 293$ K, $R = 0.097$ for 1437 reflexions. The product of a ring-expansion reaction on *N*-acetyl-7-azido-1,2,3,4-tetrahydroquinoline has been identified as the title compound. The tetrahydroquinoline ring is found in both chair and skew-boat conformations in the crystal.

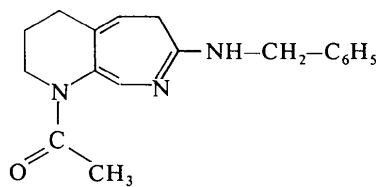
Introduction. In previous studies we have demonstrated that photolysis and thermolysis of bicyclic aromatic azides in the presence of amines is a preparative route to bicyclic azepines. We have also given guidelines for predicting the structure of the resulting azepines (Suschitzky, 1980; Iddon, Meth-Cohn, Scriven, Suschitzky & Gallacher, 1979). By contrast there appears to be no literature report about analogous ring expansion of bicyclic azides in which one of the rings is partially saturated. The success of such a reaction would substantially widen the scope of azepine formation.

We have now photolysed *N*-acetyl-7-azido-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (I) in dioxane in the presence of benzylamine and obtained an azepine (58%) shown by analysis and H NMR to be either (II) or (III). X-ray structural analysis has now shown the product to be (II).

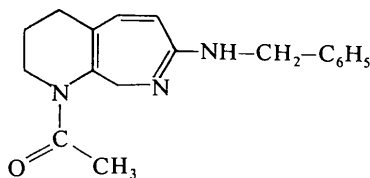
* Author for correspondence.



(I)



(II)



(III)

Experimental. Full details of the preparation of (II) will be reported elsewhere. Crystals pale yellow plates with ill-defined faces, data collected during the rebuilding of a Wooster four-circle diffractometer, incorporating a CAMAC control system with an LSI 11 microprocessor, fixed- χ mode, $\theta_{\max} \leq 75^\circ$ for 4 octants, $180 \geq \chi \geq 140^\circ$, two crystals ($0.2 \times 0.3 \times 0.5$ mm) accurately mounted on b and c axes, respectively, lattice parameters from centring high 2θ axial reflexions by hand at $(2\theta, \omega)$ and $(-2\theta, \omega - 2\theta)$; diffractometer not entirely reliable at that time, many χ layers collected several times; repeated measurements of standard planes of $\chi = 180^\circ$ showed no intensity variation;