

Structure de l'Acide Diphénylamino-2 Carboxylique

PAR M. SBIT, L. DUPONT ET O. DIDEBERG

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

ET J.-F. LIÉGEOIS ET J. DELARGE

Laboratoire de Chimie pharmaceutique, Institut de Pharmacie F1, Université de Liège, Rue Fuschi, 3-5, B-4000 Liège, Belgique

(Reçu le 18 juin 1986, accepté le 27 octobre 1986)

Abstract. 2-(Phenylamino)benzoic acid, $C_{13}H_{11}NO_2$, $M_r = 213.24$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 8.0995(5)$, $b = 9.8268(6)$, $c = 14.0593(11)$ Å, $\alpha = 85.96(6)$, $\beta = 88.62(7)$, $\gamma = 73.39(4)$ °, $V = 1069.7(4)$ Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.324$ g cm⁻³, $\lambda(Cu K\alpha) = 1.5418$ Å, $\mu = 6.46$ cm⁻¹, $T = 290$ K, $F(000) = 448$, final $R = 0.074$ for 2485 observed reflections. Structure solved by direct methods. The two benzene rings are inclined to each other at an angle of 72.7(2)° in molecule A and 53.0(2)° in molecule B. The planes of the carboxylic groups make angles of 2.1(2)(A) and 1.7(2)°(B) with their parent rings. A dimerization occurs through hydrogen bonding of the carboxylic groups.

Introduction. La formation d'urine définitive est sous la dépendance de divers mécanismes de transports ioniques membranaires actifs ou passifs. Le mode d'action de la plupart des diurétiques est explicable par l'effet d'inhibition de ces médicaments vis-à-vis d'un ou de plusieurs de ces systèmes. On a démontré que l'acide diphénylamino-2 carboxylique (DPC) (Fig. 1) bloquait les canaux chlorures de la membrane basolatérale au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henle sans affecter le système de co-transport Na⁺2Cl⁻K⁺ (Di Stefano, Wittner, Schlatter, Lang, Englert & Greger, 1985). Le dérivé trifluorométhyl-3' (REFCODE: FPAMCA; McConnell, 1973) présente une activité du même type, mais environ dix fois moindre. Le torasemide (REFCODES: TORSEM et TORSEM01; Dupont, Lamotte, Campsteyn & Vermeire, 1978; Dupont, Campsteyn, Lamotte & Vermeire, 1978), par contre, agit aux deux niveaux alors que certains dérivés voisins sont sans effet sur les canaux chlorures

(Wittner, Di Stefano, Wangemann, Delarge, Liégeois & Greger, 1986) par exemple le L 961 (REFCODE: BAGPII; Dupont, Lewinski, Stadnicka & Delarge, 1981) et la triflocine (REFCODE: TRFLOC 10; Dideberg, Campsteyn, Spirlet, Dupont, Lamotte & Vermeire, 1979). Le présent travail s'insère dans notre étude sur le mode d'action des inhibiteurs de transport membranaires.

Partie expérimentale. Cristallisé dans un mélange 50–50% éthanol-acétone. Cristal incolore: 0,6 × 0,6 × 0,4 mm. Paramètres de la maille déterminés à partir de 20 réflexions ($18.2 \leq \theta \leq 21.1$ °). Diffractomètre Siemens, 2885 réflexions mesurées, $\theta \leq 55$ °, Cu K α monochromatisée au graphite, balayage ω , 2693 réflexions indépendantes, $-8 \leq h \leq 8$, $-10 \leq k \leq 10$,

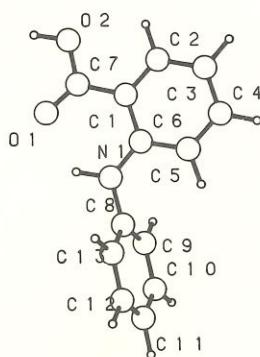


Fig. 1. Vue en perspective de la molécule A avec la numérotation des atomes. Les atomes de la molécule B sont numérotés en incrémentant de 20 les nombres correspondant de A.

$0 \leq l \leq 14$, $R_{\text{int}} = 1,8\%$. Réflexions de référence: $3982 \leq F_o(4\bar{5}0) \leq 4074$ et $2847 \leq F_o(0,0,10) \leq 2950$. Correction d'absorption empirique (North, Phillips & Mathews, 1968): facteurs de transmission compris entre 0,63 et 0,70. Structure déterminée avec MULTAN80 (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). Affinement basé sur F (matrice entière des équations normales), avec SHELX76 (Sheldrick, 1976). Facteurs de diffusion sont ceux de SHELX76. Facteurs de température anisotropes affinés pour les atomes non-hydrogène; atomes H placés suivant des paramètres géométriques standard exceptés ceux liés aux atomes N(1) et N(21). Facteur B global affiné pour les $H = 7,0$ (2) Å² exceptés ceux des liaisons hydrogène pour lesquels $B = 5,0$ (2) Å². Facteur R final = 0,074 pour 2845 réflexions observées [$I > 2,5\sigma(I)$]; $wR = 0,088$ avec $w = 1/(\sigma^2(F_o) + 0,111745F_o^2)$. Les valeurs relativement élevées de R et wR résultent probablement d'une mauvaise qualité du cristal. $\Delta/\sigma < 0,05$. Pas d'affinement du facteur d'extinction secondaire. Limites des hauteurs de pic dans le Fourier-différence final: -0,6 et 0,3 e Å⁻³. Les coordonnées fractionnaires et les B_{eq} des atomes non-hydrogène sont données dans le Tableau 1.*

Discussion. Les valeurs des distances et des angles (Tableau 2) sont conformes à celles dans FPAMCA. Parmi les différences observées entre les molécules A (DPCA) et B (DPCB), l'écart le plus significatif est celui entre les angles C(8)—N(1)—C(6) et C(28)—N(21)—C(26) [$\Delta = 2,9$ (2)°]. Dans chacune des trois molécules citées ci-dessus, les substituants en C(1) et en C(6) ont systématiquement pour effet d'allonger de plus de $3\sigma(d)$ la liaison C(1)—C(6) et de raccourcir, dans la même mesure, C(2)—C(3) et C(4)—C(5) par rapport à la moyenne des six distances C—C du benzène: 1,392 (1) (DPCA), 1,394 (1) (DPCB) et 1,394 (1) Å (FPAMCA). Tous les cycles sont plans dans les limites expérimentales (déviations $< 3\sigma = 0,01$ Å). Les distances au plan P1 [C(1)C(2)...C(6)] des substituants sont respectivement de 0,006 (3) [C(7)], 0,025 (3) [C(27)], 0,042 (3) [N(1)] et 0,038 (3) Å [N(21)]. Les angles P1—P2 [C(8)C(9)...C(13)] valent 72,7 (2) dans DPCA et 53,0 (2)° dans DPCB. Les valeurs équivalentes dans les molécules associées sont égales à 43 (FPAMCA), 52,9 (TRFLLOC 10: angle pyridine-benzène), 51,9, 53,7, 71,2 et 79,1 (TORSEM & TORSEM01: angle pyridine-benzène), 29,8° (BAGPII: angle cyclooctyl-benzène). Les carboxyles

Tableau 1. Coordonnées fractionnaires ($\times 10^4$) et les B_{eq} des atomes non-hydrogène, avec les écarts-type

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

	x	y	z	$B_{\text{eq}}(\text{\AA}^2)$
C(1)	11901 (3)	-5379 (2)	6203 (1)	3,77 (6)
C(2)	13546 (3)	-6131 (3)	5928 (2)	4,63 (7)
C(3)	14469 (3)	-7375 (3)	6402 (2)	5,54 (8)
C(4)	13713 (3)	-7894 (3)	7202 (2)	5,80 (8)
C(5)	12086 (3)	-7172 (3)	7489 (2)	4,98 (7)
C(6)	11138 (3)	-5900 (2)	7022 (1)	3,89 (6)
C(7)	10999 (3)	-4060 (2)	5672 (1)	3,72 (6)
C(8)	8668 (2)	-5657 (2)	8132 (2)	4,08 (6)
C(9)	8013 (3)	-6812 (3)	8046 (2)	5,20 (8)
C(10)	7107 (3)	-7238 (3)	8802 (2)	5,65 (8)
C(11)	6834 (3)	-6514 (3)	9623 (2)	5,22 (7)
C(12)	7486 (3)	-5387 (3)	9695 (2)	5,25 (7)
C(13)	8422 (3)	-4961 (2)	8954 (2)	4,63 (7)
N(1)	9544 (2)	-5179 (2)	7341 (1)	5,47 (7)
O(1)	9564 (2)	-3299 (2)	5888 (1)	4,81 (5)
O(2)	11837 (2)	-3712 (2)	4923 (1)	5,31 (6)
C(21)	7678 (2)	808 (2)	3707 (1)	3,66 (6)
C(22)	6004 (3)	1526 (3)	3949 (2)	4,54 (7)
C(23)	5082 (3)	2757 (3)	3461 (2)	4,94 (7)
C(24)	5884 (3)	3310 (3)	2693 (2)	4,74 (7)
C(25)	7527 (3)	2636 (2)	2430 (2)	4,05 (6)
C(26)	8495 (3)	1357 (2)	2917 (1)	3,58 (6)
C(27)	8605 (3)	-499 (2)	4265 (1)	3,80 (7)
C(28)	11088 (2)	1007 (2)	1859 (1)	3,66 (6)
C(29)	10384 (3)	1192 (2)	959 (1)	4,31 (7)
C(30)	11393 (3)	1390 (2)	176 (1)	4,79 (7)
C(31)	13056 (3)	1417 (2)	285 (2)	4,98 (7)
C(32)	13745 (3)	1230 (2)	1192 (2)	4,86 (7)
C(33)	12753 (3)	1055 (2)	1982 (2)	4,17 (6)
N(21)	10151 (2)	703 (2)	2681 (1)	4,43 (6)
O(21)	10119 (2)	-1176 (2)	4118 (1)	4,70 (5)
O(22)	7711 (2)	-895 (2)	4974 (1)	5,15 (5)

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles des liaisons (°), avec les écarts-type

Molécule A	Molécule B
C(2)—C(1)	1,387 (3)
C(6)—C(1)	1,425 (3)
C(7)—C(1)	1,457 (3)
C(3)—C(2)	1,373 (4)
C(4)—C(3)	1,401 (3)
C(5)—C(4)	1,372 (3)
C(6)—C(5)	1,395 (4)
N(1)—C(6)	1,366 (3)
O(1)—C(7)	1,233 (3)
O(2)—C(7)	1,317 (2)
N(1)—C(8)	1,428 (3)
C(9)—C(8)	1,396 (3)
C(13)—C(8)	1,366 (3)
C(10)—C(9)	1,385 (3)
C(11)—C(10)	1,379 (3)
C(12)—C(11)	1,366 (3)
C(13)—C(12)	1,385 (3)
C(6)—C(1)—C(2)	119,0 (2)
C(7)—C(1)—C(2)	119,9 (2)
C(7)—C(1)—C(6)	121,0 (2)
C(3)—C(2)—C(1)	122,7 (2)
C(4)—C(3)—C(2)	118,2 (2)
C(5)—C(4)—C(3)	120,2 (2)
C(6)—C(5)—C(4)	122,3 (2)
C(5)—C(6)—C(1)	117,5 (2)
N(1)—C(6)—C(1)	121,4 (2)
N(1)—C(6)—C(5)	121,1 (2)
O(1)—C(7)—C(1)	124,2 (2)
O(2)—C(7)—C(1)	114,9 (2)
O(2)—C(7)—O(1)	121,0 (2)
C(13)—C(8)—C(9)	120,3 (2)
N(1)—C(8)—C(9)	119,4 (2)
N(1)—C(8)—C(13)	120,3 (2)
C(10)—C(9)—C(8)	119,2 (2)
C(11)—C(10)—C(9)	120,2 (2)
C(12)—C(11)—C(10)	119,8 (2)
C(13)—C(12)—C(11)	120,9 (2)
C(12)—C(13)—C(8)	119,6 (2)
C(8)—N(1)—C(6)	124,7 (2)

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des coordonnées des atomes H ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 43523: 14 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.

sont peu inclinés par rapport à $P1$: 2,1 (DPCA) et 1,7° (DPCB). On trouve 7° dans FPAMCA et 8° dans TRFLOC 10. Ceci entraîne des contacts courts N(1)—O(1) = 2,659 (3) et N(21)—O(21) = 2,645 (3) Å, indiquant une interaction entre ces atomes à laquelle participe l'hydrogène lié à N. Les paramètres géométriques en sont les suivants: N(1)—H(14): 1,03 (3), N(21)—H(15): 0,94 (3), O(1)—H(14): 1,98 (3), O(21)—H(15): 2,00 (3) Å, N(1)—H(14)—O(1): 121 (2) et N(21)—H(15)—O(21): 124°. Il y a dimérisation dans la maille par l'intermédiaire d'une paire de liaisons hydrogène entre les groupes carboxyliques des molécules A et B. La distance O(1)—O(22) est égale à 2,670 (3) Å et O(21)—O(2), à 2,668 (3) Å. Il y a disymétrie au niveau des angles C(7)—O(2)—O(21) = 110,8 (2) et C(7)—O(1)—O(22) = 127,9 (2), de même C(27)—O(22)—O(1) = 110,7 (2) et C(27)—O(21)—O(2) = 127,3 (2)°. Les positions précises des atomes H de ces liaisons n'ont pu être déterminées par Fourier-différence.

Les auteurs remercient M. M. Vermeire pour l'étude préliminaire et les mesures diffractométriques.

Références

- DIDEBERG, O., CAMPSTEYN, H., SPIRLET, M. R., DUPONT, L., LAMOTTE, J. & VERMEIRE, M. (1979). *Acta Cryst.* **35**, 1496–1497.
- DI STEFANO, A., WITTNER, M., SCHLATTER, E., LANG, H. J., ENGLERT, H. & GREGER, R. (1985). *Pflügers Arch.* **405**, suppl. 1, 95–100.
- DUPONT, L., CAMPSTEYN, H., LAMOTTE, J. & VERMEIRE, M. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 2659–2662.
- DUPONT, L., LAMOTTE, J., CAMPSTEYN, H. & VERMEIRE, M. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 1304–1310.
- DUPONT, L., LEWINSKI, K., STADNICKA, K. & DELARGE, J. (1981). *Cryst. Struct. Commun.* **10**, 925–930.
- McCONNELL, J. F. (1973). *Cryst. Struct. Commun.* **3**, 459–461.
- 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, Belgique.
- NORTH, A. C. T., PHILLIPS, D. C. & MATHEWS, F. S. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 351–359.
- SHELDICK, G. M. (1976). SHELLX76. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- WITTNER, M., DI STEFANO, A., WANGEMANN, P., DELARGE, J., LIÉGOIS, J.-F. & GREGER, R. (1986). *Pflügers Arch.* Sous presse.