

Acta Cryst. (1988). C44, 907–909

Structure du *N*-Diéthylaminoéthyl Méthoxy-4 Pyridine Sulfonamide-3

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 Fusch 3–5,
B-4000 Liège, Belgique*

(Reçu le 15 octobre 1987, accepté de 20 janvier 1988)

Abstract. *N*-(Diethylaminoethyl)-4-methoxypyridine-3-sulfonamide, $C_{12}H_{21}N_3O_3S$, $M_r = 287.38$, m.p. = 370–372 K, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 7.1069$ (5), $b = 7.1322$ (4), $c = 14.5995$ (7) Å, $\alpha = 95.02$ (4), $\beta = 102.19$ (5), $\gamma = 93.69$ (5)°, $V = 717.95$ (2) Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.329$ g cm⁻³, $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.5418$ Å, $\mu = 19.71$ cm⁻¹, $T = 290$ K, $F(000) = 308$, final $R = 0.053$ for 1767 observed reflections. Structure solved by direct methods. Conformational differences between the molecule and antidopaminergic molecules like metoclopramide and sulpiride are discussed. Cohesion of the crystal is the result of van der Waals interactions.

Introduction. Dans les orthopramides classiques, la présence d'un pont hydrogène entre l'azote amidé et

l'oxygène du groupement méthoxy détermine la formation d'une structure pseudocyclique à six atomes qui pourrait conditionner l'activité antidopaminergique (Césario, Pascard, El Moukhtari & Jung, 1981). La synthèse d'analogues hétérocycliques a permis d'obtenir des dérivés originaux à activité pharmacologique intéressante (Gosteli, Stomi & Zuest, 1981; Dostert, Imbert, Ancher, Langlois, Bucher & Mocquet, 1982). La détermination de la structure cristalline du *N*-diéthylaminoéthyl méthoxy-4 pyridine sulfonamide-3 (Fig. 1) contribue à l'étude de l'impact du remplacement bioisostérique de la fonction carboxamide par une fonction sulfonamide.

Les procédés de synthèse et les résultats pharmacologiques seront publiés ultérieurement.

Partie expérimentale. Cristallisé dans solution 50%–50% méthanol–acétone. Cristal incolore: 0,4 × 0,4 × 0,2 mm. Paramètres de la maille déterminés à partir de 35 réflexions ($34,3 \leq \theta \leq 37,4^\circ$). Diffractomètre Siemens, 1975 réflexions mesurées, $3 \leq \theta \leq 55^\circ$, Cu K α , monochromatisée au graphite, balayage ω , 1800 réflexions indépendantes ($-7 \leq h \leq 7$, $-7 \leq k \leq 7$, $0 \leq l \leq 14$), $R_{\text{int}} = 0,018$. Deux réflexions de référence: $830 \leq F_o(2,0,10) \leq 877$ et $5294 \leq F_o(124) \leq 5509$. Corrections d'absorption par la méthode semi-empirique de North, Phillips & Mathews (1968). Facteurs de transmission minimum et maximum: 0,42 et 0,64. Structure déterminée avec *MULTAN80* (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). Affinement sur *F* avec *SHELX76* (Sheldrick, 1976). Facteurs de température anisotropes pour tous les atomes non-hydrogène. H placé suivant une géométrie standard. Facteur de température *B* global affiné pour les atomes H = 6,3 (2) Å², excepté ceux des méthyles où *B* affiné = 8,3 (3) Å². Facteur *R* final = 0,053* pour 1767 réflexions considérées comme observées [$I > 2,5\sigma(I)$], $wR = 0,066$, $w = 1/[\sigma^2(F_o) + 0,013364F_o^2]^{1/2}$. Δ/σ des paramètres finals < 0,2. Fourier-différence: valeurs finales comprises entre -0,5 et 0,2 e Å⁻³. Facteurs de diffusion sont ceux de *SHELX*. Les coordonnées atomiques des atomes non-hydrogène et les facteurs d'agitation thermique isotrope équivalents sont rassemblés dans le Tableau 1, avec la numérotation de la Fig. 1.

Discussion. Les distances et les angles interatomiques (Tableau 2) sont conformes aux valeurs attendues. La structure moléculaire est moins plane que celle d'autres composés antidopaminergiques tels que le métoclopramide (REFCODE = METPRA: Césario *et al.*, 1981) et le sulpiride (SULPIA 10: Ma, Camerman & Camerman, 1982). Ainsi les angles de torsion autour des liaisons comprises entre C(OCH₃) et N(C₄H₁₀) ont les valeurs suivantes: C(2)–C(1)–S(1)–N(2), 66,4 (2), C(1)–S(1)–N(2)–C(6), 74,3 (2), S(1)–N(2)–C(6)–C(7), 91,5 (2) et N(2)–C(6)–C(7)–N(3), 71,8 (2)°. Les valeurs équivalentes dans METPRA (où il faut remplacer S par C) sont respectivement -4,7 (5), 178,8 (5), 173,7 (5) et 69,4 (5)°. De même dans SULPIA 10 (deux molécules indépendantes), molécule A: 14,0, 171,4, 111,3 et -171,2, molécule B: 11,1, -174,9, 114,5 et 166,3°, les écarts-type étant de l'ordre de 0,5°. Deux paramètres géométriques permettent de définir la disposition spatiale des centres actifs de ces molécules constitués du noyau aromatique et du

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

$B_{\text{eq}} = \frac{1}{3}\pi^2 \sum_i \sum_j a_i^* a_j^* a_i a_j$, où a_i est la constante de la maille directe. La correction de température $q_r = \exp[-2\pi^2(U_{11}h^2a_{11}^* + \dots + 2U_{13}kla_1^*a_3^* + \dots)]$.

	x	y	z	B_{eq} (Å ²)
C(1)	8183 (3)	717 (3)	6329 (2)	3,0 (1)
C(2)	7877 (3)	910 (3)	5372 (2)	3,3 (1)
C(3)	7194 (4)	-680 (4)	4733 (2)	3,9 (1)
C(4)	6826 (4)	-2354 (4)	5084 (2)	4,3 (1)
C(5)	7761 (4)	-1034 (4)	6616 (2)	3,8 (1)
C(6)	5854 (4)	3828 (4)	7489 (2)	4,2 (1)
C(7)	6105 (4)	4622 (4)	8521 (2)	4,4 (1)
C(8)	4272 (4)	7331 (4)	8596 (2)	4,7 (1)
C(9)	4117 (6)	9341 (5)	8380 (3)	6,3 (1)
C(10)	7583 (5)	7462 (5)	9487 (2)	5,1 (1)
C(11)	9646 (5)	7407 (5)	9393 (2)	5,8 (1)
C(12)	8041 (5)	2885 (4)	4153 (2)	5,2 (1)
O(1)	9326 (3)	1852 (3)	8083 (1)	4,8 (1)
O(2)	10848 (3)	3454 (3)	6959 (1)	5,2 (1)
O(3)	8265 (3)	2695 (2)	5093 (1)	4,2 (1)
N(1)	7067 (3)	-2580 (3)	5998 (2)	4,2 (1)
N(2)	7617 (4)	4166 (3)	7137 (2)	4,0 (1)
N(3)	6205 (3)	6695 (3)	8617 (2)	3,9 (1)
S(1)	9167 (1)	2625 (1)	7207 (1)	3,6 (1)

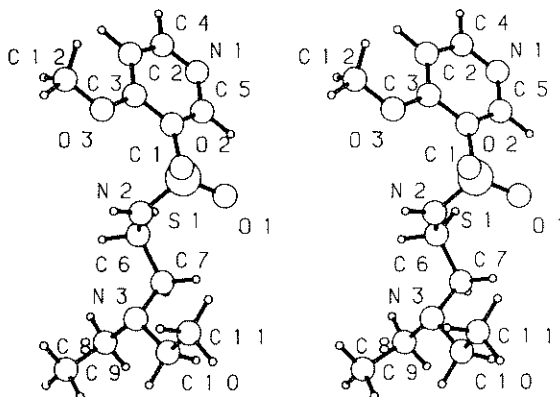


Fig. 1. Vue stéréoscopique de la molécule, avec la numérotation des atomes.

groupement azoté situé en bout de chaîne. Ce sont les distances d_1 , centre du aromatique –N₃ et d_2 , plan du noyau aromatique –N₃. Dans C₁₂H₂₁N₃O₃S, on a $d_1 = 6,798$ (4) et $d_2 = 3,157$ (4) Å. Ces valeurs sont à comparer aux valeurs équivalentes dans METPRA: 6,34 (1) et 1,56 (2), SULPIA 10, A: 7,32 (1) et 1,08 (2) et SULPIA 10, B: 7,46 (1) et 0,71 (2) Å. L'analogie de structure entre C₁₂H₂₁N₃O₃S et les deux autres composés est moins évidente que celle entre ces deux derniers, même si on considère que le groupement aromatique est une surface plane de 4,3 Å² (Césario *et al.*, 1981). La valeur plus élevée de d_2 dans C₁₂H₂₁N₃O₃S traduit la moins grande planéité de la molécule où le remplacement du groupement carbonyle par un sulfone ne permet plus la formation (comme dans le métoclopramide et le sulpiride) d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupement –NH–

* 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 44715: 11 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. Distances (Å) et angles de valence (°) avec les écarts-type

C(2)—C(1)	1,389 (4)	N(3)—C(7)	1,469 (3)
C(5)—C(1)	1,386 (4)	N(3)—C(8)	1,470 (4)
S(1)—C(1)	1,783 (2)	C(8)—C(9)	1,500 (4)
C(3)—C(2)	1,395 (4)	N(3)—C(10)	1,468 (4)
O(3)—C(2)	1,398 (3)	C(11)—C(10)	1,504 (4)
C(4)—C(3)	1,371 (4)	O(3)—C(12)	1,368 (3)
N(1)—C(4)	1,334 (4)	S(1)—O(1)	1,423 (2)
C(5)—N(1)	1,357 (3)	S(1)—O(2)	1,427 (2)
N(2)—C(6)	1,465 (3)	N(2)—S(1)	1,599 (2)
C(7)—C(6)	1,532 (4)		
C(5)—C(1)—C(2)	119,1 (2)	C(12)—O(3)—C(2)	118,8 (2)
S(1)—C(1)—C(2)	122,4 (2)	C(5)—N(1)—C(4)	116,8 (2)
S(1)—C(1)—C(5)	118,5 (2)	S(1)—N(2)—C(6)	120,1 (2)
C(3)—C(2)—C(1)	118,6 (2)	C(8)—N(3)—C(7)	110,0 (2)
O(3)—C(2)—C(1)	118,4 (2)	C(10)—N(3)—C(7)	110,1 (2)
O(3)—C(2)—C(3)	123,0 (2)	C(10)—N(3)—C(8)	111,5 (2)
C(4)—C(3)—C(2)	118,1 (2)	O(1)—S(1)—C(1)	105,4 (1)
N(1)—C(4)—C(3)	124,8 (2)	O(2)—S(1)—C(1)	107,2 (1)
N(1)—C(5)—C(1)	122,6 (2)	O(2)—S(1)—O(1)	119,9 (1)
N(2)—C(6)—C(7)	112,2 (2)	N(2)—S(1)—C(1)	107,2 (1)
N(3)—C(7)—C(6)	111,1 (2)	N(2)—S(1)—O(1)	108,8 (1)
N(3)—C(8)—C(9)	113,1 (3)	N(2)—S(1)—O(2)	107,6 (1)
N(3)—C(10)—C(11)	112,3 (2)		

amidique et l'oxygène du substituant méthoxy, conduisant à un pseudocycle à six chaînons branché sur le cycle aromatique. Le cycle pyridine est plan avec un écart maximum de 0,009 (3) Å. O(3) du groupe méthoxy en est distant de 0,038 (2) Å et O(1) du sulfone, de 0,128 (2) Å. La configuration de N(3) est

tétraédrique. Les trois distances N(3)—C sont égales, aux erreurs de mesure près, et les trois angles associés sont compris entre 110,0 (2) et 111,5 (2)°. La cohésion du cristal est assurée uniquement par des liaisons de van der Waals.

Les auteurs remercient M. M. Vermeire pour son assistance technique au niveau des mesures diffractométriques.

Références

- CÉSARIO, M., PASCARD, CL., EL MOUKHTARI, M. & JUNG, L. (1981). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Théor.* **16**, 13–17.
- DOSTERT, P., IMBERT, T., ANCHER, J. F., LANGLOIS, M., BUCHER, B. & MOCQUET, G. (1982). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Théor.* **17**, 437–444.
- GOSTELI, J., STOMI, A. & ZUEST, A. (1981). Swiss Patent CH 624, 681, C1 C07D401/12, 14 août 1981, appl. 76/10,66, 23 août 1976, 7 pp.
- MA, L. Y. Y., CAMERMAN, N. & CAMERMAN, A. (1982). *Acta Cryst.* **B38**, 2861–2865.
- 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*. Univ. de York, Angleterre, et de Louvain, Belgique.
- NORTH, A. C. T., PHILLIPS, D. C. & MATHEWS, F. S. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 351–359.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Programme pour la détermination des structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.