

Estructura cristalina y molecular de la dihidracida malónica hidratada*

por C. MIRAVITLLES, J. L. BRIANSÓ, y M. FONT-ALTABA**

RESUMEN

Se presenta en este trabajo la estructura cristalina y molecular de la dihidracida malónica hidratada, que ha sido determinada por difracción de rayos X. Su grupo espacial es $P2_1/c$; a_0 : 9.184 Å, b_0 : 9.793 Å, c_0 : 7.931 Å, β : 102,38°, Z : 4.

La estructura ha sido resuelta utilizando la "Adición Simbólica" por medio del programa de "Multisolución L.S.A.M".

Las moléculas forman cadenas en zig-zag, unidas por puentes de hidrógeno.

SUMMARY

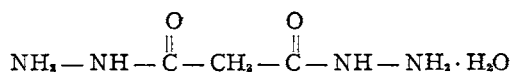
The crystal structure of Malonic Dihydracide Hydrated has been determined by X ray diffraction. Space group $P2_1/c$; a_0 : 9.184 Å, b_0 : 9.793 Å, c_0 : 7.931 Å, β : 102,38°, Z : 4.

The structure was solved by Symbolic Addition Method using the Multisolution Program L.S.A.M.

The molecules are formed in zig-zag chains, which are linked by the hydrogen bonds.

INTRODUCCIÓN

La dihidracida malónica hidratada de fórmula química:



fue sintetizada por los laboratorios Pevya, conjuntamente con otra serie de derivados hidracídicos con el propósito fundamental de obtener compuestos de acción farmacológica paralela a la hidracida del ácido isonicotínico. Entre estos derivados se obtuvo la hidracida del ácido cianacético (Armazal)[®] de acción farmacológica probada y con menor toxicidad en las

afecciones producidas por el bacilo de Koch. La dihidracida malónica, sin embargo, no es activa farmacológicamente. Por ello se pensó que sería interesante determinar la estructura cristalina con objeto de compararla con estructura de derivados de acción farmacológica y fundamentalmente con la hidracida del ácido isonicotínico.

DATOS CRISTALOGRAFICOS

La dihidracida malónica hidratada ha sido cristalizada en agua por evaporación a temperatura ordinaria. Los cristales son transparentes, bien formados, con facetas de buen poder reflejante y hábito tabular, no se alteran al aire. Su facies es debida al desarrollo dominante de la forma (100) a la que acompañan (110), (011) (111) observándose en algunos cristales la cara (010).

La relación paramétrica fundamental es:

$a : b : c$	0,9352 : 1 : 0,8032	γ	$\beta = 102,26^\circ$
Punto de fusión			163 °C
Sistema Cristalino			monoclínico
Grupo espacial			$P 2_1/c$
Extinciones sistemáticas			$h0l$ para $l = 2n + 1$ $hk0$ para $k = 2n + 1$
Parámetros			$a_0 = 9,184 (10) \text{ \AA}$ $b_0 = 9,793 (10) \text{ \AA}$ $c_0 = 7,931 (10) \text{ \AA}$ $\beta = 102,38^\circ$
Volumen			693,073 Å ³
Z			4
d_c			1,42 g cm ³

Los parámetros y el grupo espacial fueron determinados sobre películas Weissenberg y los parámetros afinados por medio de un difractor automático Siemens A.E.D.

* Este trabajo constituye la Tesis Doctoral del primer firmante.

** Sección de Cristalografía del Instituto "Jaime Almera", C. S. I.C. de Barcelona.

Las medidas de las intensidades han sido tomadas a la temperatura ambiente en el citado difractor utilizando la K_{α} del Cu obteniéndose 1320 reflexiones. Estas intensidades se han corregido por Lorentz-polarización e interpoladas en los factores de difusión atómica (CROMER y MAN). No se creyó necesario realizar la corrección de absorción.

Estas intensidades han sido llevadas a escala absoluta por el método estadístico de Wilson, obteniéndose a su vez como coeficiente global de temperatura $B = 2,07 \text{ \AA}^2$ y como factor de escala $K = 0,099$.

DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA

Se han calculado los signos de los factores de estructura por métodos directos de "Adición Simbólica", aplicando el programa L.S.A.M. (Logic Symbolic Addition Method) original de G. GERMAIN, P. MAIN y M. M. WOOLFSON (1968), utilizando la última versión de dicho programa (1970).

En la tabla 1 puede verse la distribución estadística de los valores de E_{hkl} calculados.

TABLA 1

Distribución estadística de los E_{hkl}

E	0,7868
E^2	1,0136
$E^2 - 1$	1,0370
$E > 3$	0,61 %
$E > 2$	5,15 %
$E > 1$	30,38 %

A partir de los 249 E_{hkl} cuyos valores son superiores a 1,32 se han calculado las relaciones de Sayre obteniéndose de esta forma 3625 pares de relaciones de contribución de las cuales 1209 tienen una probabilidad igual o superior a 0,9.

Se ha dado el signo positivo a tres reflexiones, respetando las condiciones de fijación del origen y cuatro símbolos alfabéticos a cuatro reflexiones más, que constituyen las reflexiones base o punto de partida. Todo ello se recoge en la tabla 2.

A partir de estas reflexiones, por un proceso de

TABLA 2

Reflexiones Básicas

HKL	Signo y símbolo
734	+
173	+
431	+
022	a
262	b
752	c
131	d

adición simbólica, se han hallado los signos de todas las reflexiones y sus probabilidades (COCHRAN y WOOLFSON). La relación entre los símbolos de aparición más frecuente puede verse en la tabla 3.

TABLA 3

Relaciones entre símbolos

	con probabilidad	
$-bcd = S_1$	1,00	
$cd = S_2$	1,00	
$ad = S_3$	1,00	
$ac = S_4$	1,00	
$-b = S_5$	1,00	
$bd = S_6$	1,00	
$bc = S_7$	1,00	
$-abc = S_8$	1,00	
$-c = S_9$	1,00	
$-d = S_{10}$	1,00	
$-abd = S_{11}$	1,00	
$abcd = S_{12}$	0,99	
$-a = S_{13}$	0,82	

De la consideración de las relaciones anteriores se obtiene que:

$$\begin{aligned} a &= -S_1 S_2 S_3 S_6 \\ b &= -S_1 S_2 \\ c &= -S_1 S_6 \\ d &= -S_1 S_2 S_6 \end{aligned}$$

Calcula finalmente el LSAM los signos de todas las reflexiones a partir de las soluciones anteriores. Tabla 4.

TABLA 4

S_1	S_2	S_3	S_6	a	b	c	d	Criterios de probabilidad		
+	+	+	+	-	-	-	-	1055	1739	242
+	+	+	-	+	-	+	+	937	1563	243
+	+	-	+	+	-	-	-	1055	1739	242
+	-	+	+	+	+	-	+	774	1303	239
-	+	+	+	+	+	+	+	739	1255	242

La solución verdadera aparece de la consideración del primer grupo de signos.

El tercer grupo es idéntico al primero, observándose pues que el signo no juega papel alguno.

A partir del primer grupo de signos se ha realizado un Fourier de E_{hkl} en el cual aparecen las cuatro moléculas de dihidracida malónica y las cuatro de H_2O .

AFINAMIENTO

Las coordenadas y factores de temperatura se han afinado por el método de mínimos cuadrados; el es-

quema de ponderación adoptado es el propuesto por CRUICKSHANK. Utilizando los factores de temperatura isotropos se han realizado ocho ciclos sucesivos de afinamiento, obteniéndose con 981 reflexiones un índice de acuerdo R del 11,0 %. A continuación y con factores de temperatura anisotrópicos, después de ocho ciclos, con 1083 reflexiones se llegó a un índice R del 7,17 %. El valor del R global, utilizando todas las reflexiones fue del 9,91 %.

Finalmente una síntesis de Fourier de diferencias nos ha permitido determinar las coordenadas de los átomos de hidrógeno.

Las coordenadas atómicas finales y los factores de temperatura anisotrópicos pueden verse en la tabla 5 y la lista de los factores de estructura observados y calculados en la tabla 6.

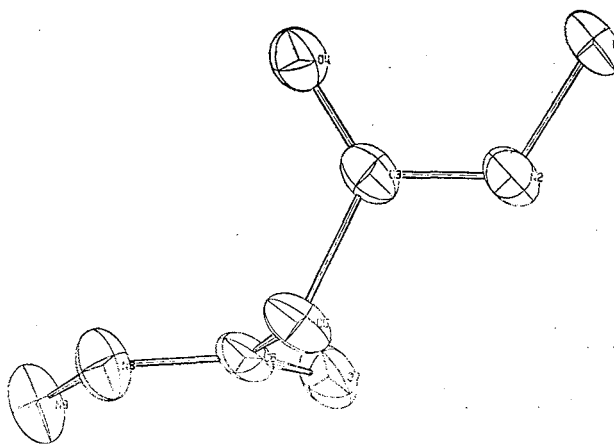


FIG. 1. — Vista en perspectiva de la molécula de dihidracida malónica con sus elipsoides de agitación térmica.

TABLA 6

SYM	No	X/A	Y/B	Z/C	B. ISO	B11	B22	B33	B23	B13	B12
N	1	0.41532 (16)	0.97041 (17)	0.21464 (19)	2.97800	0.00992 (17)	0.00934 (15)	0.01069 (21)	0.00058 (32)	0.01081 (32)	-0.00164 (27)
N	2	0.37579 (15)	0.91374 (14)	0.36297 (17)	2.56300	0.00881 (16)	0.00801 (14)	0.00983 (23)	0.00168 (29)	0.00797 (30)	-0.00004 (25)
C	3	0.24597 (17)	0.93961 (16)	0.40308 (19)	2.36200	0.00912 (17)	0.00639 (15)	0.00820 (21)	-0.00269 (28)	0.00702 (31)	-0.00120 (26)
C	4	0.14854 (13)	1.01063 (13)	0.31246 (16)	2.88800	0.01063 (15)	0.00858 (13)	0.01098 (20)	0.00033 (25)	0.00989 (28)	0.00320 (22)
C	5	0.22149 (20)	0.87494 (19)	0.56778 (21)	2.88500	0.01118 (20)	0.00897 (17)	0.00740 (21)	-0.00208 (33)	0.00696 (34)	-0.00419 (31)
C	6	0.12054 (18)	0.75117 (16)	0.52323 (18)	2.27500	0.00930 (18)	0.00743 (17)	0.00548 (19)	0.00102 (28)	0.00596 (30)	0.00054 (26)
O	7	0.16122 (14)	0.65020 (12)	0.45489 (16)	2.82200	0.01126 (14)	0.00763 (13)	0.01097 (18)	-0.00077 (25)	0.01107 (28)	0.00126 (22)
N	8	-0.01208 (17)	0.76243 (15)	0.56260 (19)	2.72700	0.00958 (17)	0.00752 (14)	0.01250 (24)	-0.00428 (24)	0.01006 (31)	-0.00124 (25)
N	9	-0.11701 (17)	0.65470 (16)	0.53759 (21)	2.95800	0.00985 (18)	0.00892 (17)	0.01505 (28)	-0.00456 (34)	0.01210 (36)	-0.00384 (27)
O	10	0.59088 (18)	0.73959 (16)	0.59126 (25)	3.84200	0.01097 (17)	0.01085 (17)	0.02333 (31)	0.00820 (37)	0.01335 (37)	0.00190 (28)
H	11	0.58120 (355)	0.57051 (333)	0.28037 (466)	2.78611						
H	12	0.26434 (520)	0.68470 (488)	0.50501 (513)	7.11416						
H	13	0.53191 (542)	0.84486 (538)	0.55988 (612)	7.16293						
H	14	0.18296 (392)	0.93155 (362)	0.63469 (483)	3.82788						
H	15	0.31390 (303)	0.84193 (261)	0.63694 (365)	1.33437						
H	16	0.99303 (467)	0.95865 (407)	0.70772 (540)	6.29646						
H	17	0.68371 (432)	0.72777 (429)	0.54274 (512)	4.26182						
H	18	0.83908 (544)	0.72869 (500)	0.25543 (520)	6.36537						
H	19	0.45735 (589)	0.35977 (522)	0.51112 (759)	6.59859						
H	20	0.41824 (542)	0.34828 (386)	0.30473 (561)	6.63548						

TABLA 8

PUENTES DE HIDROGENO	
$O_{10} - H_{20} \dots\dots\dots N_1$	3.181 Å
$O_{10} - H_{13} \dots\dots\dots N_2$	2.925 Å
$O_{10} - H_{17} \dots\dots\dots N_9$	2.988 Å
$O_4 - H_{16} \dots\dots\dots N_8$	2.837 Å
$O_7 - H_{12} \dots\dots\dots N_1$	3.004 Å

DESCRIPCIÓN Y DISCUSIÓN DE LA ESTRUCTURA

La molécula de dihidracida malónica hidratada, puede verse en la figura 1 con sus elipsoides de vibración térmica. Las moléculas se hallan constituyendo cadenas en zig-zag utilizando como medio de unión entre ellas puentes de hidrógeno. En realidad se forman dos paquetes de cadenas de diferente cota según el eje Y.

Si consideramos las cuatro moléculas de la celda elemental, las moléculas 1 y 4 se encuentran entre 0,50 y 1,00 del valor de Y. Las moléculas 2 y 3 están situadas entre 0,0 y 0,50 de Y, constituyendo 2 y 3 y sus equivalentes, por translación, uno de estos paquetes lo mismo que 1 y 4 y sus equivalentes constituyen al otro paquete situado paralelamente al anterior.

Las moléculas 2 y 3 son simétricas por el plano c,

situado a 0,25 de Y, lo mismo que las moléculas 1 y 4 lo son también por el plano c situado a 0,75 de Y.

En la figura 2 se ha considerado solamente uno de estos paquetes, el formado por las moléculas 1 y 4, trazando alrededor de las coordenadas de cada átomo un círculo a escala, que corresponde a los radios covalentes correspondientes. En esta figura se ve más claramente la distribución antes expuesta.

En la figura 3 puede verse el par estereoscópico, que representa la unión de tres moléculas con el agua. Este dibujo se ha realizado por medio del programa ORTEP.

Las distancias y ángulos de enlace se encuentran en la tabla número 7.

Las distancias y enlaces por puentes de hidrógeno se encuentran en la tabla 8.

TABLA 7

DISTANCIAS INTERATOMICAS Y ANGULOS DE ENLACE

$N_1 - N_2$	1.429 (3) Å	$N_1 - N_2 - C_3$	121,35° (21)
$N_2 - C_3$	1.320 (3) Å	$N_2 - C_3 - O_4$	123,64° (23)
$C_3 - O_4$	1.234 (3) Å	$N_2 - C_3 - C_5$	115,24° (23)
$C_3 - C_5$	1.523 (3) Å	$O_4 - C_3 - C_5$	121,10° (23)
$C_5 - C_6$	1.515 (4) Å	$C_3 - C_5 - C_6$	109,17° (23)
$C_6 - O_7$	1.225 (3) Å	$C_5 - C_6 - O_7$	121,13° (23)
$C_6 - N_8$	1.329 (3) Å	$C_5 - C_6 - N_8$	115,00° (22)
$N_8 - N_9$	1.412 (3) Å	$O_7 - C_6 - N_8$	123,87° (24)
		$C_6 - N_8 - N_9$	122,34° (22)

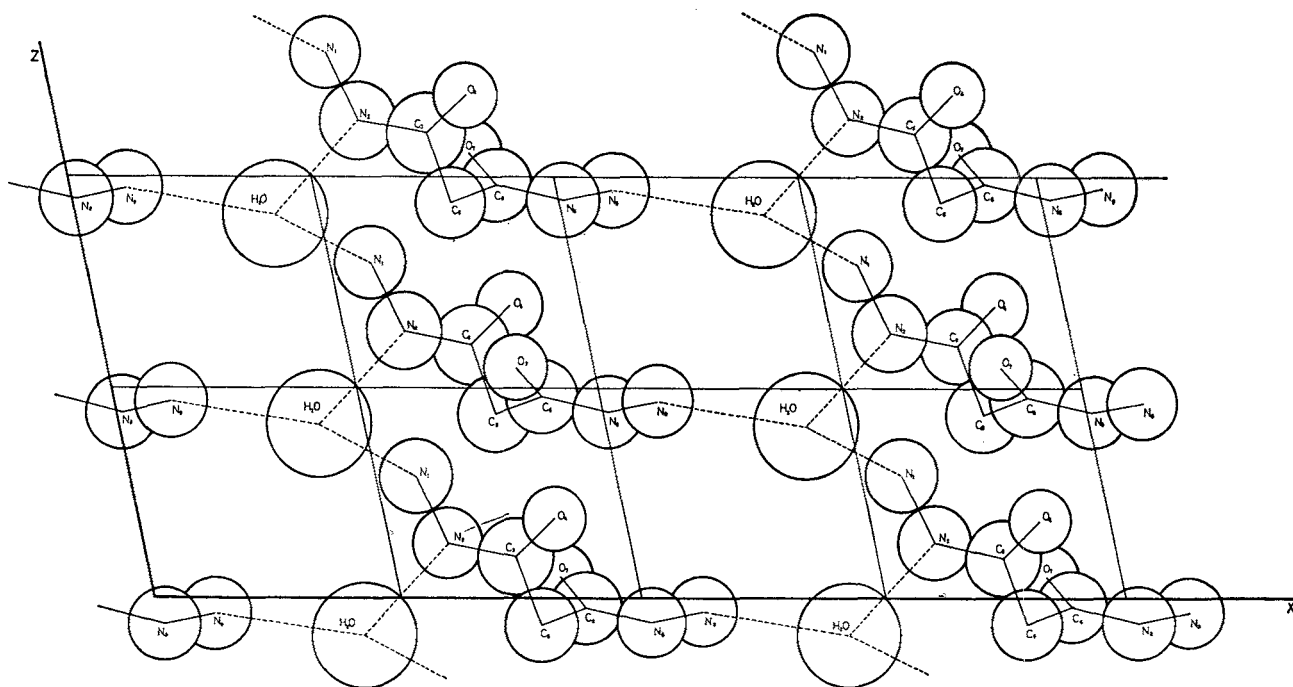


FIG. 2. — Proyección de la celda elemental según xz con 2 moléculas trazando alrededor de las coordenadas de cada átomo un círculo proporcional al radio atómico.

En la figura 4 puede verse la proyección ZX de las moléculas de la celda elemental y sus enlaces intermoleculares (puentes de hidrógeno).

Las distancias obtenidas están totalmente de acuerdo con la bibliografía y las distancias C—N presentan un considerable carácter de doble enlace (LADDELL y POST).

Se ha utilizado la tabla dada por R. A. PASTERNAK añadiendo las distancias obtenidas para la dihi-

dracida malónica hidratada; se observa una perfecta concordancia entre las distancias C—N y C—O de compuestos semejantes.

De la comparación de las distancias de enlace de la hidracida del ácido isonicotínico (JENSEN 1952) con la dihidracida malónica hidratada se deduce que el grupo funcional activo no presenta diferencias entre ambas hidracidas, pero sí que la hay en el tipo de enlace entre moléculas.

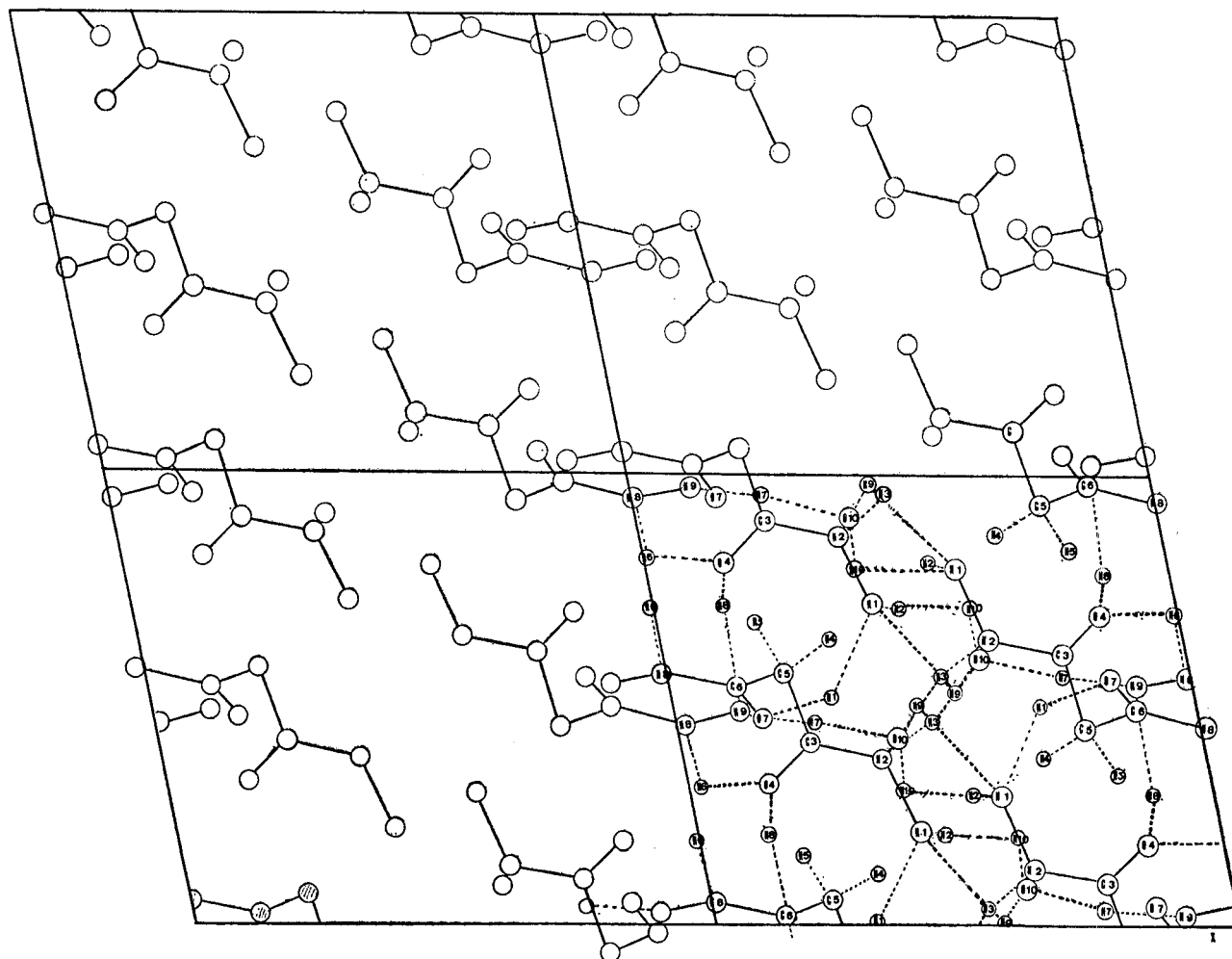


Fig. 4. — Proyección según xz , de 4 celdas de elementales con los átomos de hidrógeno y los enlaces intermoleculares.

BIBLIOGRAFÍA

- AHMED, F. R. (1969): N.R.C. Crystallographic Programs for I.B.M. 360 system.
- COCHRAN, W. WOOLFSON, M. M. (1955): Acta Crystallographica, 8.1.
- CROMER y MAN (1968): Acta Crystallographica, B 24, 231.
- CRUICKSHANK, D. W. J. (1965): Errors in least squares methods.
- COMPUTING. METHODS IN CRYSTALLOGRAPHY: Edited by J. S. Rollet, Pergamon Press.
- GERMAIN, G. and WOOLFSON, M. M. (1968): Acta Crystallographica, B 24, 91.
- GERMAIN, G. MAIN, P. and M. M. WOOLFSON. (1970): Acta Crystallographica, B 26, 274.
- JENSEN, L. H. (1954): Jor. Chemical American Society 76, 4663.
- JHONSON, C. K. (1955): O.R.T.E.P. O.R.N.L. 3.794. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.
- LADELL y POST, B. (1954): Acta Crystallographica 7, 559.
- PASTERNAK, R. A. (1956): Acta Crystallographica 9, 334.
- MIRAVITLLES, C. (1972). Tesis doctoral. Barcelona.