

Estructura cristalina y molecular de la dihidrazida malónica anhidra*

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

RESUMEN

En este trabajo se presenta la estructura cristalina y molecular de la hidracida malónica anhidra. La estructura cristalina ha sido resuelta por difracción de Rayos X. Las dimensiones de la celda elemental son: $a_0 = 6.986\text{Å}$, $b_0 = 4.828\text{Å}$, $c_0 = 17.619\text{Å}$, $\beta = 93.49^\circ$, $V = 593.19\text{Å}^3$ y su grupo espacial es el $P2_1/c$, $Z = 4$.

SUMMARY

In this paper, the crystal and molecular structure of the malonic dihydrazide has been solved by means of the X-Ray diffraction and the direct methods. The unit cell dimensions are: $a_0 = 6.986\text{Å}$, $b_0 = 4.828\text{Å}$, $c_0 = 17.619\text{Å}$, $\beta = 93.49^\circ$, Space Group $P2_1/c$, $V = 593.19\text{Å}^3$, $z = 4$.

INTRODUCCIÓN

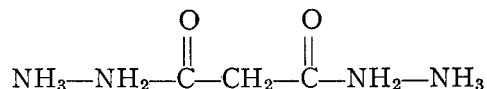
La estructura cristalina de la dihidracida malónica hidratada fue ya calculada por nosotros (C. MIRAVITLLES, J. L. BRIANSÓ y M. FONT-ALTABA, 1972), (C. MIRAVITLLES, J. L. BRIANSÓ, y M. FONT-ALTABA, 1973), con el objeto fundamental de relacionarla con estructuras de derivados que poseen acción farmacológica similar a la Hidracida del ácido Iso-Nicotínico (L. H. JENSEN, 1954), y como consecuencia se determinó la probable relación entre estructura cristalina y Molecular con la actividad farmacológica (C. MIRAVITLLES, J. L. BRIANSÓ y M. FONT-ALTABA, 1973).

Se diferenció también la dihidracida malónica anhidra de la hidratada, considerado este último, hasta entonces, como anhídrido (C. MIRAVITLLES, 1972).

El derivado anhídrido objeto de este estudio es alterable y los cristales son en general de deficiente

calidad, es por esto que se determinó en primer lugar la estructura del derivado hidratado. Sin embargo el cálculo estructural del derivado anhídrido que se presenta en este trabajo nos permite fundamentalmente el estudio comparativo estructural del proceso de la hidratación.

La dihidracida Malónica anhidra tiene por fórmula química:



CONSTANTES CRISTALOGRÁFICAS

La dihidracida malónica anhidra ha sido cristalizada en alcohol por evaporación lenta. Los cristales son de hábito prismático, irregulares y algo alterables al aire, pequeños, con caras de gran desarrollo en (100) y (100).

Las constantes físico-cristalográficas pueden verse en la Tabla 1

Los parámetros y el grupo espacial fueron determinados sobre películas Weisseberg y los parámetros afinados en un difractómetro automático de cristal único "Syntex". Las medidas de las intensidades fueron igualmente realizadas en el citado difractómetro utilizando la $K\alpha$ del Cu ($\lambda = 1.5418\text{Å}$).

Se midieron 740 reflexiones de las cuales se dan como observadas 611.

DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA

La resolución de la estructura se ha llevado a cabo por métodos directos utilizando el programa Multan (GERMAIN, MAIN, WOOLFSON, 1971) para el cálculo de las fases de los haces difractados. El conjunto del cálculo se ha realizado utilizando la cadena automática de programas sugerida por estos autores, y que incluye el programa Multan para la resolución de las fases.

* Este trabajo ha sido realizado, en parte, gracias a una Ayuda para el Fomento de la Investigación en la Universidad.

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

*** Departamento de Cristalografía y Mineralogía, Universidad de Barcelona.

TABLA I

Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Extinciones sistemáticas	hKO para $K = 2n + 1$ hOl para $l = 2n + 1$
Parámetros de la celda elemental	$a = 6.986 \text{ \AA}$ $b = 4.828 \text{ \AA}$ $c = 17.619 \text{ \AA}$ $\beta = 93.49^\circ$ 593.191 \AA^3
Volumen de la celda	
Z (Número de Moléculas por celda elemental)	
$D_{exp.}$ (Densidad Experimental)	1.4644 g cm^{-3}
$D_{calc.}$ (Densidad Calculada)	1.4772 g cm^{-3}

El programa Normal calcula los Factores de escala (K) y Temperatura (B) y normaliza los Factores de estructura observados. A partir de las Fases más probables calculadas por Multan, se realiza una serie Tridimensional de Fourier, que se interpreta automáticamente mediante el programa Search que ya nos proporciona las coordenadas atómicas proyectadas en un plano, por medio del programa Damfig.

En las Tablas que a continuación podemos ver se han resumido los valores más representativos que intervienen en el proceso de cálculo desarrollado por la cadena automática de programas.

En la Tabla 2, se encuentran los valores B y K que se obtienen aplicando el método estadístico de Wilson y Debye y en la fig. 1 el dibujo obtenido para sus curvas y la aproximación realizada por mínimos cuadrados.

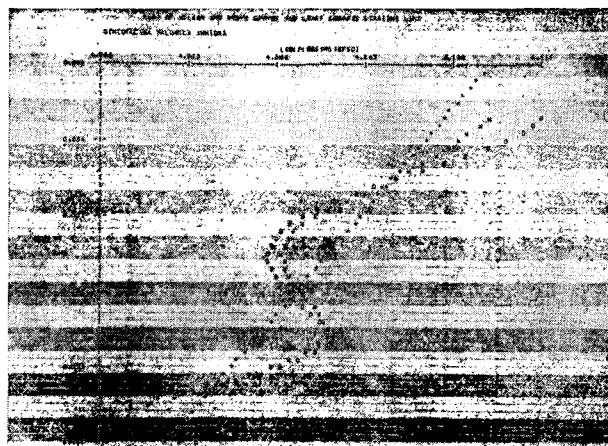


Fig. 1. — Factor de Temperatura. Curvas obtenidas por los métodos de Wilson, y Debye. Aproximación por Mínimos cuadrados.

TABLA II

N.º de Reflexiones aceptadas	743
Valor máximo de $(\sin \varphi / \lambda)^2$	0.2813
Factor de escala (K)	0.0053
Factor de temperatura global (2B)	3.7337

Tabla IV pueden encontrarse dichos valores comparados con los dados por J. Karle.

Se han tomado 224 valores del E_{hkl} cuyo valor es superior a 1 con los cuales se realizarán los triples productos obteniéndose 1.000 relaciones entre las fases.

TABLA III

Paridad de los índices P = Par, I = Impar	PPP	IPP	PIP	PPI	IPI	PII	III	Todas
Valor Medio de E^2	0.975	0.825	1.124	0.875	0.983	1.239	1.240	10.40
N.º de Reflexiones	360	320	330	352	312	324	312	2.622

La distribución de valores medios de E^2 en función de la paridad de los índices de las reflexiones pueden verse en la Tabla 3. Si dicha distribución no fuera homogénea, el proceso de adición simbólica y la fijación del origen podrían verse comprometidas.

La estadística final de los valores de E, nos confirma la existencia de un centro de simetría. En la

TABLA IV

	Experimental	Teórico	
		No-centrosimétrico	Centrosimétrico
E^2	1.0000	1.0000	1.0000
mod. $E^2 - 1$	0.9898	0.9680	0.7360
mod. E	0.7838	0.7980	0.8860

La aplicación de la expresión Sigma nos da las fases de 39 reflexiones cuya probabilidad es superior a 0.950 a partir de las cuales y por adición simbólica se determinan el resto de las fases. A partir de estos valores y por un proceso de convergencia, obtenemos los resultados que nos permiten definir el origen. Tabla V.

TABLA V

Número de reflexiones que definen el origen 3
 El vector semi-invariante de estructura es: (hk1)
 El módulo de dicho vector es: (222)

Reflexiones que fijan el origen

Código	h	k	l	Fase	E
4	2	4	3	360°	2,68
5	1	1	5	360°	2,59
33	0	1	5	360°	2,00

Otras reflexiones incluidas en el conjunto inicial

Código	h	k	l	E
4	1	2	6	2.81
3	2	0	2	2.76

TABLA VI

	X/A (σ)	Y/B (σ)	Z/C (σ)
N(1)	.69298(77)	-.29253(86)	1.08548(24)
N(2)	.74474(66)	-.36188(97)	1.01080(23)
C(3)	.75822(85)	-.17726(94)	.95692(33)
O(4)	.73172(85)	.07184(65)	.96647(26)
C(5)	.80096(102)	-.29449(93)	.88022(34)
C(6)	.82821(74)	-.06944(94)	.82212(33)
O(7)	.98569(59)	.05500(71)	.81995(24)
N(8)	.67910(63)	-.01471(86)	.77494(26)
N(9)	.68633(67)	.20126(91)	.72027(25)
H(10)	.804(16)	-.204(22)	1.095(4)
H(11)	.554(12)	-.149(21)	1.064(4)
H(12)	.763(12)	-.516(24)	1.012(5)
H(13)	.740(13)	-.422(16)	.870(4)
H(14)	.903(14)	-.388(19)	.900(5)
H(15)	.542(24)	.008(26)	.788(8)
H(16)	.811(07)	.331(10)	.735(2)
H(17)	.699(04)	.114(07)	.679(1)

Las combinaciones de los valores de las fases iniciales (Método de Multisolución) nos proporciona conjuntos de Fases como resultado final; dichos conjuntos son estudiados estadísticamente y clasificados en orden a la posibilidad de acierto en la Fase de los mismos.

Realizada una síntesis tridimensional de Fourier utilizando las fases deducidas del tercer conjunto y tomando como módulo los valores de E_{hk1} superiores a 1 e interpretada automáticamente (Programa Search y Danfig), nos permitió obtener la molécula proyectada en el plano x, y. Fig. 2.

En dicha figura se han añadido las distancias y ángulos que se obtuvieron directamente, sin ser sometidos a proceso de afinado alguno, para dar idea de la precisión con que se desarrolla el método.

AFINAMIENTO DE LA ESTRUCTURA

El afinamiento de las coordenadas atómicas se ha realizado por un proceso de mínimos cuadrados a través de una síntesis tridimensional de Fourier inversa, en la cual se comparan los factores de estructura ob-

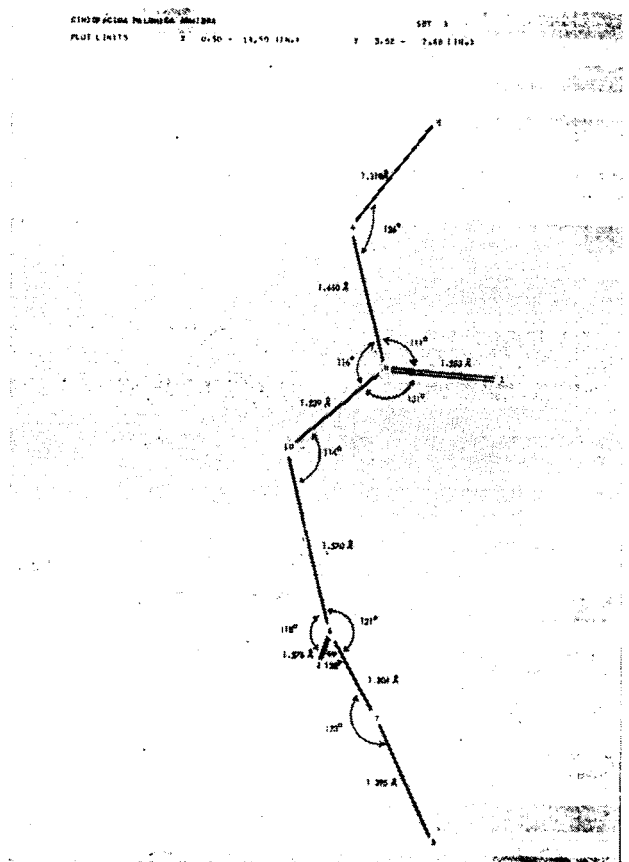


Fig. 2. -- Proyección de la Molécula (X, Y). Obtenida directamente del Fourier de E por el programa DANFIG.

servados con los calculados. En dicho proceso se afinan las coordenadas de los átomos y los factores de temperatura isotrópicos, así como el valor del factor de escala K. Este proceso se realiza utilizando el programa S.F.L.S. modificado (SOLANS, J. y MIRAVITLLES, C., 1974).

Se hicieron cinco ciclos de afinamiento tomando el valor de B como isotrópico dándonos un valor del índice de acuerdo R de 13,3 %.

Se realizaron otros once ciclos de afinamiento considerado ya el valor de B como anisotrópico obteniendo un índice de acuerdo R de 8,65 %.

El esquema de ponderación utilizado es el propuesto por CRUIKSHANK (1963). Finalmente se realizó un Fourier de diferencias que nos permitió localizar los átomos de hidrógeno. Se realizaron nuevos ciclos de afinamiento incluyendo los átomos de hidrógeno. Obteniéndose finalmente con 611 reflexiones un R global de 7,50 %.

En la Tabla VI pueden verse las coordenadas de los átomos con sus desviaciones standard, y en la Tabla VII los factores de estructura observados y calculados.

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRUCTURA

A partir de las coordenadas atómicas se han calculado los ángulos y distancias de enlace intramoleculares por medio del programa Bond-Scand modificado (SOLANS, J., MIRAVITLLES, C., 1974). Las distancias y ángulos se encuentran en la Tabla VIII.

Tanto los ángulos como distancias están dentro de los valores de la Bibliografía y son semejantes a la hidracida malónica hidratada.

La estereo química de la molécula puede verse en la figura 3, que es la representación de dicha mo-

TABLA VIII

$N(1)-N(2) = 1.426(6)\text{Å}$	$N_1-H_{10} = 0.89(11)$
$N(2)-C(3) = 1.310(6)$	$N_1-H_{11} = 1.22(9)$
$C(3)-O(4) = 1.230(5)$	$N_2-H_{12} = 0.75(11)$
$C(3)-C(5) = 1.512(8)$	$C_5-H_{13} = 0.76(8)$
$C(5)-C(6) = 1.513(7)$	$C_5-H_{14} = 0.90(9)$
$C(6)-O(7) = 1.256(6)$	$N_8-H_{15} = 1.00(17)$
$C(6)-N(8) = 1.319(7)$	$N_9-H_{17} = 0.83(3)$
$N(8)-N(9) = 1.423(6)$	$N_9-H_{16} = 1.09(5)$
$N_1-N_2-C_3 = 122.8^\circ(4)$	$H_{11}-N_2-H_{12} = 144^\circ(7)$
$N_2-C_3-O_4 = 123.2^\circ(5)$	$H_{12}-N_2-C_3 = 132^\circ(7)$
$C_5-C_3-O_4 = 121.8^\circ(5)$	$C_3-C_5-H_{13} = 112^\circ(6)$
$N_2-C_3-C_5 = 114.8^\circ(4)$	$C_3-C_5-H_{14} = 91^\circ(6)$
$C_3-C_5-C_6 = 112.0^\circ(4)$	$C_6-C_5-H_{13} = 121^\circ(6)$
$C_5-C_6-N_8 = 116.3^\circ(4)$	$C_6-C_5-H_{14} = 120^\circ(6)$
$C_5-C_6-O_7 = 120.7^\circ(4)$	$C_6-N_8-H_{15} = 126^\circ(8)$
$O_7-C_6-N_8 = 122.9^\circ(4)$	$H_{15}-N_8-N_9 = 99^\circ(8)$
$C_6-N_8-N_9 = 120.9^\circ(4)$	$N_8-N_9-H_{16} = 108^\circ(2)$
$H_{10}-N_1-N_2 = 91^\circ(6)$	$N_8-N_9-H_{17} = 102^\circ(2)$
$H_{11}-N_1-N_2 = 95^\circ(4)$	$H_{16}-N_9-H_{17} = 111^\circ(2)$

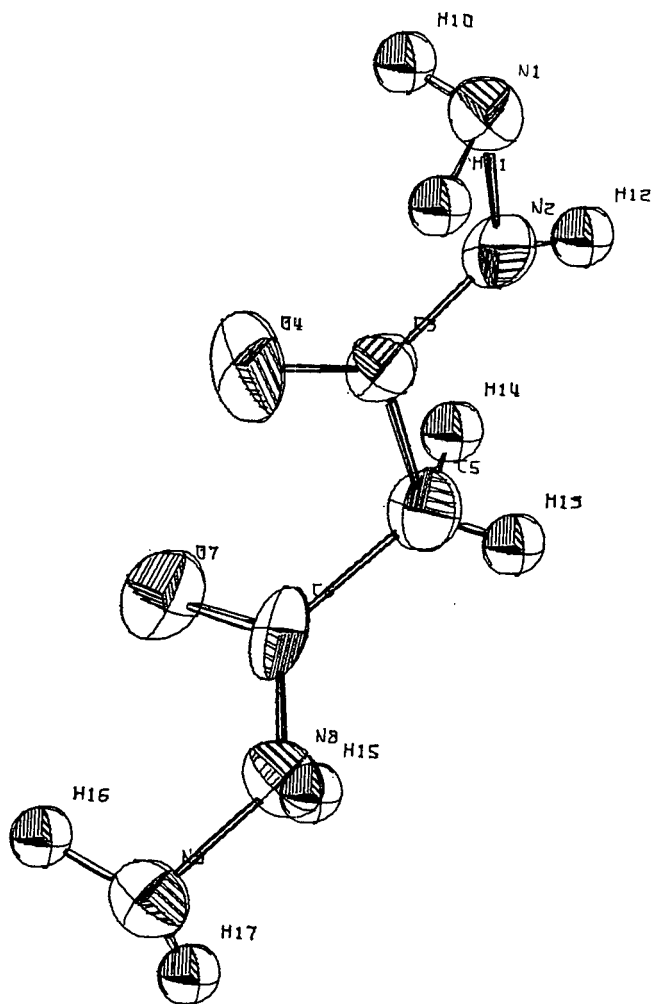


FIG. 3. — Molécula con sus Elipsoides de vibración Térmica. Obtenida por el programa ORTEP

lécua con sus elipsoides de agitación térmica, realizada con el programa ORTEP modificado (MIRAVITLLES, C., BRIANSÓ, J. L., 1973).

Se han determinado 4 enlaces por puente de hidrógeno:

1	N ₁ —H ₁₀O ₇ (i)	2.945(6) Å
2	N ₂ —H ₁₂O ₄ (ii)	2.843(5) Å
3	N ₁H ₁₇N ₉ (iii)	3.090(6) Å
4	N ₉H ₁₅N ₈ (iiii)	2.904(6) Å

La situación de los átomos enlazados viene definida por las siguientes coordenadas equivalentes de la celda elemental:

- (i) = 2 - x, y, 2 - z
- (ii) = x, -1/2 + y, z
- (iii) = x, -1/2 - y, 1/2 + z
- (iiii) = 1 - x, 1/2 + y, 3/2 - z

Los ángulos determinados por N₁—H₁₀—O₇, N₂—H₁₂—O₄, N₁—H₁₇—N₉, N₉—H₁₅—N₈, son respectivamente los siguientes: 147°, 152°, 165°, 127°.

La distribución de los átomos en la molécula queda definida, considerándolos situados en dos planos medios.

El primero queda definido por el grupo N₁—N₂—C₃—C₅, cuyo plano medio tiene por ecuación:

ción:

$$-0.9515x - 0.1232y - 0.2918z + 8.7076 = 0$$

La distancia de cada uno de los átomos al plano y sus desviaciones standard se encuentra en la Tabla IX.

TABLA IX

Atomo	Distancia al plano	E.S.D.
N ₁	0.0028 Å	(53)
N ₂	-0.0061 Å	(46)
C ₃	0.0065 Å	(59)
O ₄	-0.0032 Å	(47)

La distancia del átomo de carbono (C₆) al plano medio definido por los átomos anteriores es de 0.0941 (70) Å.

El segundo plano queda determinado por el grupo N₉—N₈—C₅—C₆ cuya ecuación es la siguiente:

$$0.3538x - 0.6618y - 0.6609z + 7.5861 = 0$$

Las distancias de los átomos de este grupo al plano medio que determinan se encuentra en la Tabla X.

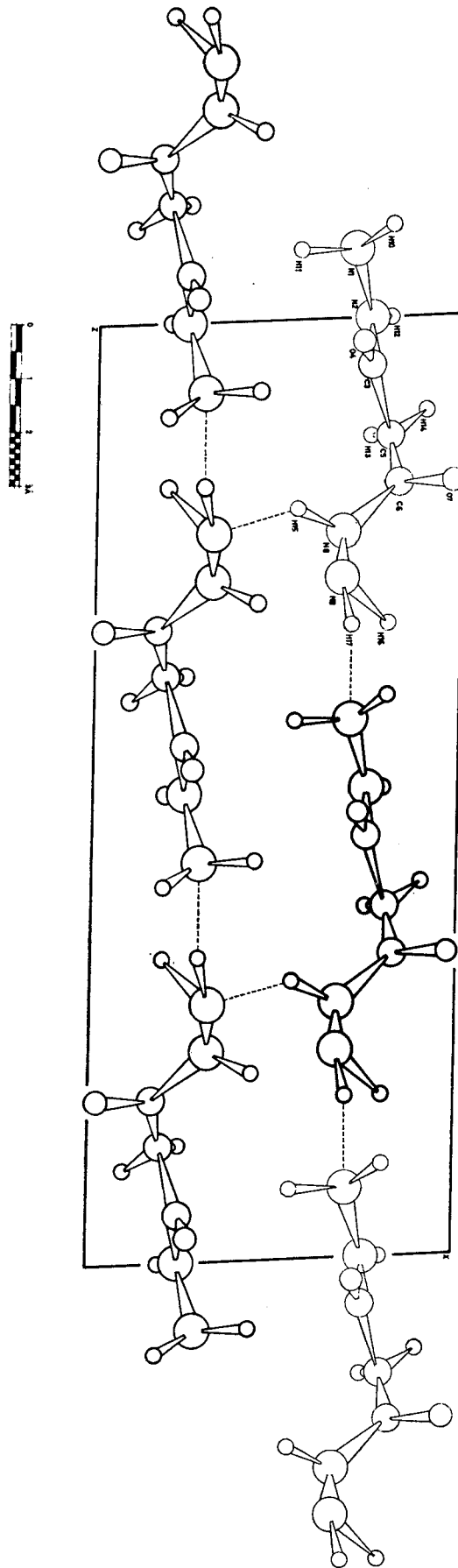


FIG. 4. — Proyección de celda elemental en el plano (Z, X).

TABLA X

Atomo	Distancia al plano	E.S.D.
N ₉	— 0.0051	(44)
N ₈	0.0110	(44)
C ₆	— 0.0118	(52)
O ₇	0.0059	(39)

La distancia del átomo de Carbono (C₅) a este plano medio es de — 0.0573 (56)Å puede considerarse pues dicho átomo como perteneciente a los dos planos. El ángulo de torsión entre los dos planos medios es de 93°.

En la Fig. 4 se encuentra la proyección del contenido de la celda elemental, las moléculas con un trazo más grueso corresponden a una cota de Z superior.

BIBLIOGRAFÍA

CRUIKSHANK (1963): "Errors in Least squares methods"; "Computing methods in Crystallography". Pergamon Press.

DECLERQ, J. P.; GERMAIN, G.; MAIN, P. and WOOLFSON, M. M. (1973): *Acta Cryst. A* 29, 231.

GERMAIN, G.; MAIN, P. and WOOLFSON, M. M. (1971): *Acta Cryst. A* 27, 368.

JENSEN, L. H. (1954): *Journal of American Chemical Society* 76, 4663.

KARLE, J. DRAGONETTE and BRENNER, H. (1965): *Acta Cryst. B*, 24, 91.

MIRAVITLLES, C.; BRIANSO, J. L.; FONT-ALTABÁ, M. (1972): *Acta Geológica Hispánica* VII n.º 3, 88.

MIRAVITLLES, C.; BRIANSO, J. L.; FONT-ALTABÁ, M.; DECLERQ, J. P. and GERMAIN, G. (1973): *Cryst. Struct. Comm.* 2, 315.

MIRAVITLLES, C. (1972): Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona.

MIRAVITLLES, C.; BRIANSO, J. L.; FONT-ALTABÁ, M. (1973): *Circular Farmacéutica* n.º 237, 425.

MIRAVITLLES, C.; LACASTA, F.; BRIANSO, J. L. y PLANA, F. (1973): *Acta Geológica* VIII, n.º 2, 33.

SOLANS, J.; MIRAVITLLES, C. (1974): *Acta Geológica Hispánica*. IX, n.º 3, 107-108.

SOLANS, J.; MIRAVITLLES, C. (1974): *Acta Geológica Hispánica*. IX, n.º 3, 109-110.

Recibido para su publicación: 20 de noviembre de 1974.