

Structures Cristallines du Chloro-4 Dipropylacétanilide et du Chloro-2 Trifluorométhyl-5 Diéthylacétanilide

PAR CLAUDINE COHEN-ADDAD

Université Scientifique et Médicale, Laboratoire de Spectrométrie Physique, B.P. 53 Centre de Tri, 38 041 Grenoble Cedex, France

(Reçu le 6 juin 1972, accepté le 21 septembre 1972)

4-Chlorodipropylacétanilide, $C_{14}H_{20}ClNO$, which belongs to a series of pharmaceutical compounds derived from dipropylacetic acid, crystallizes in the orthorhombic system, space group $P2_12_12_1$, with four molecules in the unit cell. The crystal structure has been determined by X-ray diffraction. The dipropyl part is planar, fully extended with a total length of 7.47 Å. 2-Chloro-5-trifluoromethyl-diethyl-acétanilide, $C_{13}H_{15}ClF_3NO$, in which the replacement of the two propyl groups by two ethyl groups decreases the pharmacological activity, crystallizes in the monoclinic system, space group $P2_1/c$ with four molecules in the unit cell. The diethyl part is planar, fully extended with a total length of 5.14 Å.

Ce travail fait partie d'une étude structurale systématique des dérivés cristallisés de l'acide dipropylacétique, réalisée en collaboration avec Mr J. L. Benoit-Guyod et le Professeur A. Boucherle du Laboratoire de Chimie et Toxicologie de l'Université de Grenoble, où sont synthétisés les composés.

La série dipropylacétique présente plusieurs orientations pharmacologiques, en particulier les activités sur le système nerveux central, antalgique et anabolisante protéique (Benoit-Guyod, 1967; Carraz, 1968; Benoit-Guyod, Boucherle, Eymard, Carraz & Meunier, 1969; Eymard, Simiand, Werbenec, Broll & Pontois, 1971).

Le reste dipropyle paraît jouer un rôle fondamental dans cette activité, essentiellement stérique et sa conformation est étudiée dans quelques dérivés. Par ailleurs, les composés comportant une chaîne plus courte ou plus longue ont une activité moindre. Aussi, après l'étude du bromo-2 trifluorométhyl-5 dipropylacétanilide présentant une activité antalgique (Cohen-Addad, Lajzerowicz, Benoit-Guyod & Boucherle, 1973), nous avons entrepris celles du chloro-4 dipropylacétanilide, inactif et du chloro-2 trifluorométhyl-5 diéthylacétanilide moins actif que le dipropylacétanilide correspondant.

1. Détermination de la structure du chloro-4 dipropylacétanilide

Partie expérimentale

Des aiguilles incolores cristallisent dans le système orthorhombique, groupe d'espace $P2_12_12_1$, par évaporation à 4°C d'une solution du composé dans l'alcool éthylique. Les paramètres de maille ont été affinés avec des mesures effectuées au diffractomètre automatique.

$$\begin{aligned} a &= 19,4542 (49) \text{ \AA} \\ b &= 15,3363 (27) \\ c &= 4,9720 (13) \\ Z &= 4 \end{aligned}$$

La structure a été déterminée à partir de mesures visu-

elles sur films (chambre de Weissenberg) effectuées pour le dérivé isomorphe bromé puis affinée pour le dérivé chloré à l'aide de mesures sur un diffractomètre automatique à quatre cercles Siemens (méthode à cinq points). Les intensités de 752 réflexions significatives ont été collectées ($Cu K\alpha$). Toutefois, malgré de nombreux essais, les cristaux obtenus sont de qualité médiocre, et la sélection d'un cristal convenable s'est révélée très difficile, conduisant à des intensités de diffraction assez faibles.

Détermination de la structure et affinement

Des projections de Patterson puis de Fourier obtenues à partir de la strate $(h, k, 0)$ conduisent, pour le dérivé bromé, à une projection de la structure sur le plan (a, b) . A partir de ces résultats et des mesures au diffractomètre automatique, la structure complète du dérivé chloré a été déterminée par des sections de Patterson puis de Fourier et affinée par une méthode de moindres carrés* (Busing & Levy, 1959).

Un affinement final est effectué en introduisant les atomes d'hydrogène excepté ceux des groupements méthyles, en des positions calculées par rapport aux atomes de carbone; les conditions de cet affinement sont les suivantes:

- 752 réflexions non nulles;
- paramètres de position et facteurs de température anisotropes variables pour les atomes lourds;
- paramètres de position et facteurs de température isotropes de 6 \AA^2 maintenus fixes pour les atomes d'hydrogène;
- loi de pondération de la forme:

$$\sigma^2(I_{net}) = AI_{net}^2 + 0,05I_{net} + 1,5FC$$

$$\omega = \frac{1}{\sigma(F)} = \frac{1}{\left(\frac{kLp^{-1} \sigma^2(I_{net})}{4I_{net}} \right)^{1/2}}$$

* Tous les calculs de ce travail ont été effectués sur un ordinateur I.B.M. 360-65.

où I_{net} est l'intensité de la réflexion non corrigée du facteur de Lorentz-polarisation, L_p , FC le fond continu et k une constante d'échelle (Troughton, 1969; Stout & Jensen, 1968). A est ajusté par une étude de la courbe $\omega(F_{\text{calc}} - F_{\text{obs}})^2$ en fonction de F_{obs} (Rollett, 1965).

Les indices de reliabilité valent:

$$R_{\text{pondéré}} = 0,079$$

$$R_{\text{non pondéré}} = 0,058.$$

Les coordonnées cristallographiques et les composantes de vibration thermique selon les trois axes principaux sont données respectivement dans les Tableaux 1 et 2. Les écarts standards sont indiqués entre parenthèses.*

* La liste des facteurs de structure observés et calculés est disponible à la National Lending Library (Publication Supplémentaire N° SUP 30020). On peut obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, England.

Tableau 1. Coordonnées cristallographiques ($\times 10^4$) des atomes du chloro-4 dipropylacétanilide

	x	y	z
C(1)	76461 (15)	72100 (15)	4000 (7)
C(0)	7022 (4)	6389 (4)	3585 (20)
C(1)	6466 (5)	6361 (4)	5311 (17)
C(2)	5993 (4)	5714 (5)	5064 (13)
C(3)	6072 (3)	5086 (4)	3103 (11)
C(4)	6624 (4)	5134 (5)	1380 (14)
C(5)	7096 (4)	5780 (6)	1628 (16)
N	5595 (3)	4401 (4)	2787 (10)
C(6)	5301 (4)	3936 (4)	4785 (16)
O	5404 (3)	4098 (3)	7142 (10)
C(7)	4817 (4)	3224 (4)	3876 (13)
C(8)	5071 (4)	2345 (5)	4937 (17)
C(9)	5761 (6)	2081 (8)	3874 (23)
C(10)	5981 (7)	1186 (7)	5520 (50)
C(11)	4085 (5)	3398 (6)	5085 (18)
C(12)	3767 (6)	4218 (7)	4214 (24)
C(13)	3040 (5)	4312 (9)	5538 (30)

Tableau 2. Structure du chloro-4 dipropylacétanilide. Composantes de vibration thermique ($\times 10^3$) le long des trois axes principaux

	Axe a (Å)	Axe b (Å)	Axe c (Å)
Cl	304 (3)	387 (3)	455 (3)
C(0)	265 (10)	268 (10)	391 (11)
C(1)	259 (7)	299 (10)	360 (10)
C(2)	253 (10)	304 (8)	319 (8)
C(3)	201 (10)	266 (7)	308 (9)
C(4)	252 (8)	296 (8)	320 (7)
C(5)	276 (10)	293 (8)	356 (9)
N	214 (7)	289 (7)	308 (6)
C(6)	217 (11)	296 (9)	313 (8)
O	201 (8)	320 (6)	404 (7)
C(7)	227 (8)	293 (7)	343 (8)
C(8)	280 (9)	332 (10)	354 (11)
C(9)	328 (11)	361 (11)	456 (12)
C(10)	288 (11)	471 (13)	623 (23)
C(11)	277 (10)	332 (8)	392 (10)
C(12)	320 (10)	362 (10)	439 (11)
C(13)	286 (10)	459 (14)	494 (15)

2. Détermination de la structure du chloro-2 trifluoro-méthyl-5 diéthylacétanilide

Partie expérimentale

Des aiguilles incolores cristallisent dans le système monoclinique, groupe d'espace $P2_1/c$, à partir d'une solution du composé dans l'alcool éthylique à 4°C.

Comme dans le cas ci-dessus, toutes les mesures ont été effectuées au diffractomètre automatique (Cu $K\alpha$).

Les paramètres de maille valent après affinement:

$$a = 7,296 (2) \text{ \AA}$$

$$b = 8,946 (8)$$

$$c = 22,113 (4)$$

$$\beta = 95,15 (2)^\circ$$

$$Z = 4.$$

Les intensités de 1000 réflexions significatives ont été utilisées.

Détermination de la structure et affinement

La structure a été résolue par une méthode directe de multisolution avec le programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971). Les signes des facteurs de structure de 184 réflexions ont été ainsi déterminés: des sections de Fourier réalisées à partir de la solution ayant la meilleure figure de mérite (Germain *et al.*, 1971) ont conduit à une structure correcte dont les paramètres ont été affinés par moindres carrés. Un affinement final a été conduit sur 1000 réflexions dans des conditions identiques à celles de l'affinement décrit au paragraphe 1. Les indices de reliabilité valent:

$$R_{\text{pondéré}} = 0,088$$

$$R_{\text{non pondéré}} = 0,06.$$

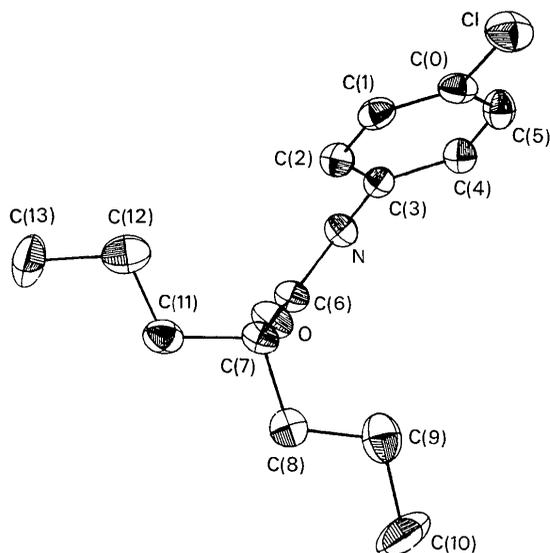


Fig. 1. Structure du chloro-4 dipropylacétanilide: représentation de la molécule et des ellipsoïdes de vibration thermique avec une probabilité de 50%.

Les coordonnées cristallographiques et les composantes de vibration thermique selon les trois axes principaux sont données respectivement dans les Tableaux

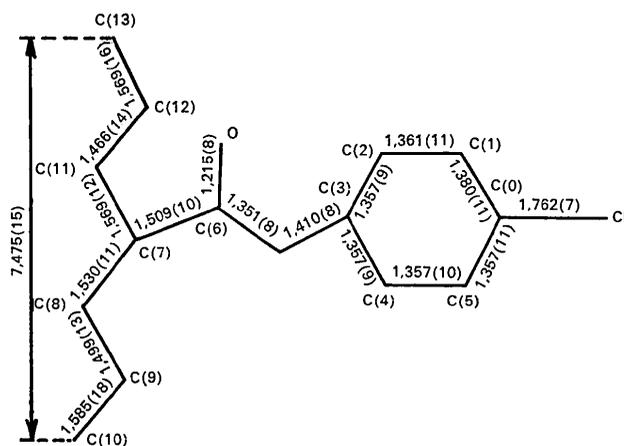
3 et 4. Les écarts standards sont indiqués entre parenthèses.*

Tableau 3. Structure du chloro-2 trifluorométhyl-5 diéthylacétanilide. Coordonnées cristallographiques ($\times 10^4$) des atomes

	x	y	z
Cl	1542 (2)	63 (2)	34813 (8)
C(0)	3494 (8)	805 (6)	3811 (3)
C(1)	3517 (9)	1245 (8)	4411 (3)
C(2)	5043 (9)	1951 (8)	4681 (3)
C(3)	6574 (8)	2196 (7)	4356 (3)
C(4)	8149 (9)	2926 (9)	4663 (2)
C(5)	6561 (7)	1748 (7)	3763 (2)
C(6)	5011 (8)	1024 (6)	3485 (2)
C(7)	5633 (8)	1330 (7)	2417 (2)
C(8)	5513 (8)	564 (6)	1800 (2)
C(9)	4516 (10)	1582 (8)	1318 (3)
C(10)	2512 (10)	1958 (12)	1423 (3)
C(11)	7479 (10)	192 (8)	1628 (3)
C(12)	8501 (11)	864 (9)	2076 (3)
O	6349 (5)	2563 (4)	2493 (2)
N	4928 (6)	535 (5)	2868 (2)
F(1)	9440 (7)	3333 (6)	4304 (2)
F(2)	7820 (7)	4169 (6)	4957 (3)
F(3)	9069 (7)	2103 (8)	5066 (2)

Tableau 4. Structure du chloro-2 trifluorométhyl-5 diéthylacétanilide. Composantes de vibration thermique le long des trois axes principaux

	Axe a (Å)	Axe b (Å)	Axe c (Å)
Cl	255 (3)	268 (3)	322 (2)
C(0)	217 (9)	248 (8)	274 (7)
C(1)	218 (10)	295 (7)	309 (7)
C(2)	213 (9)	301 (8)	322 (7)
C(3)	208 (10)	263 (7)	290 (8)
C(4)	199 (7)	333 (8)	348 (9)
C(55)	207 (8)	236 (8)	258 (7)
C(6)	176 (9)	222 (7)	294 (7)
C(7)	207 (7)	217 (8)	284 (7)
C(8)	198 (8)	222 (8)	311 (6)
C(9)	189 (10)	287 (9)	373 (7)
C(10)	264 (10)	324 (10)	429 (10)
C(11)	220 (9)	318 (8)	344 (8)
C(12)	299 (9)	303 (10)	352 (9)
O	217 (6)	228 (5)	307 (5)
N	196 (8)	231 (6)	284 (5)
F(1)	275 (55)	332 (6)	464 (5)
F(2)	248 (6)	388 (5)	546 (7)
F(3)	239 (6)	370 (6)	588 (6)



Comme dans le cas du bromo-2 trifluorométhyl-5 dipropylacétanilide précédemment étudié (Cohen-Addad *et al.*, 1973), les atomes de fluor sont doués d'une grande agitation thermique (facteurs de température isotropes de 9 à 12 Å²). Toutefois, l'amplitude du phénomène est beaucoup moins importante ici, et la détermination de leurs positions moyennes a pu être effectuée correctement.

3. Description des structures

Les Figs. 1 et 3 représentent les molécules et les ellipsoïdes de vibration thermique avec une probabilité de 50% tracées avec le programme ORTEP (Johnson, 1965). Sur les Figs. 2 et 4 sont reportées les distances interatomiques et angles; les écarts standards sont indiqués entre parenthèses.

Des distances intermoléculaires N-O de 2,868 Å pour le dipropylacétanilide et de 2,905 Å pour le diéthylacétanilide sont compatibles avec la formation d'associations intermoléculaires par liaisons hydrogène N-H...D. En effet, les spectres d'absorption infrarouge observés à l'état solide (pastilles de KBr) présentent une bande d'absorption très intense, caractéristique de la vibration de valence du groupement N-H lié (3300 cm⁻¹ pour le premier composé et 3260 cm⁻¹ pour le deuxième). En solution, une bande plus intense apparaissant également à 3450 cm⁻¹ est caractéristique du groupement N-H libre (Benoit-Guyod, 1967) et ces associations tendent à disparaître. Les deux conformations obtenues sont semblables; dans les deux cas, les atomes se répartissent rigoureusement en trois plans.

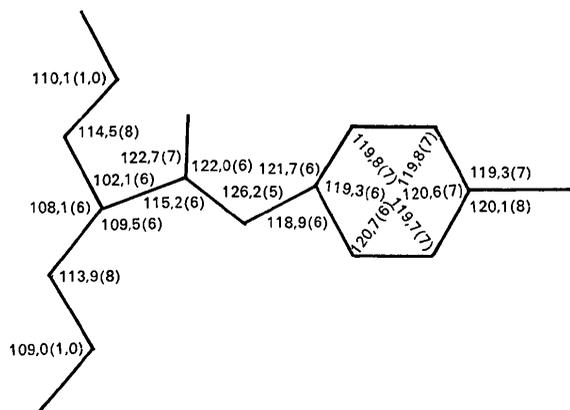


Fig. 2. Structure du chloro-4 dipropylacétanilide: distances interatomiques et angles.

* Pour les facteurs de structure, voir la note page 158.

- Le plan P_1 du cycle benzénique (six atomes de carbone, atome de chlore, en plus, atome de carbone du groupement CF_3 dans le cas du diéthylacétanilide).
 - Le plan P_2 de la chaîne centrale (trois atomes de carbone, atomes d'azote et d'oxygène).
 - Le plan P_3 du reste dipropyle (sept atomes de carbone) ou du reste diéthyle (cinq atomes de carbone).
- Les angles entre ces plans valent pour le dipropylacétanilide: angle $(P_1, P_2) = 39^\circ 8'$; angle $(P_2, P_3) = 90^\circ 3'$; angle $(P_1, P_3) = 64^\circ 3'$. Pour le diéthylacétanilide, ils valent: angle $(P_1, P_2) = 30^\circ 2'$; angle $(P_2, P_3) = 99^\circ 7'$; angle $(P_1, P_3) = 62^\circ 2'$.

Le reste dipropyle a une conformation de chaîne complètement étendue, de longueur totale 7,47 Å. Cette longueur est celle d'une chaîne paraffinique idéale constituée par sept atomes de carbone. De même, la longueur du reste diéthyle, de 5,14 Å correspond à une chaîne complètement étendue. Les deux composés ont des conformations analogues que l'on peut comparer avec celle du bromo-2 trifluorométhyl-5 dipropylacétanilide (Cohen-Addad *et al.*, 1973). Dans ce dernier composé, le reste dipropyle a une longueur totale de 7,56 Å correspondant à une chaîne paraffinique idéale, et un angle (P_1, P_2) de 87° . Dans les trois cas, les chaînes dipropyle ou diéthyle ont une orientation identique par rapport au groupement carboxylique, et pseudosymétrique par rapport à la chaîne centrale.

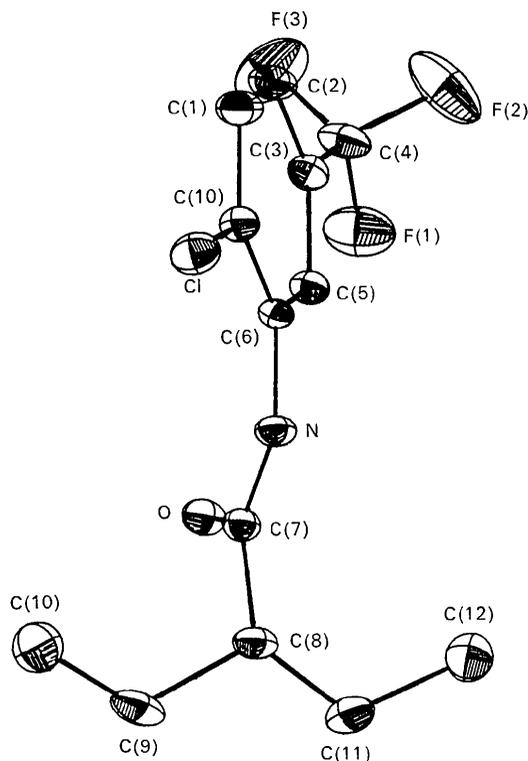


Fig. 3. Structure du chloro-2 trifluorométhyl-5 diéthylacétanilide: représentation de la molécule et des ellipsoïdes de vibration thermique avec une probabilité de 50%.

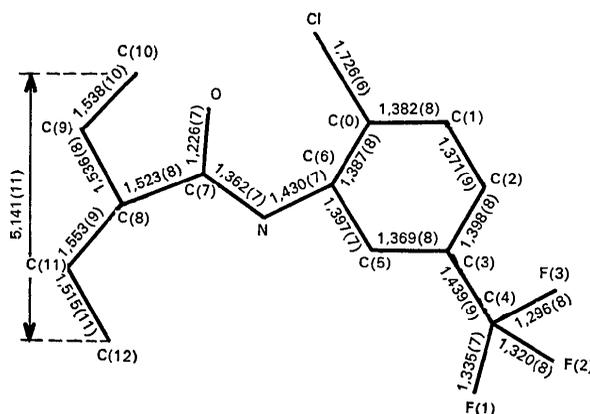


Fig. 4. Structure du chloro-2 trifluorométhyl-5 diéthylacétanilide: distances interatomiques et angles.

Il semble donc que, d'une façon générale, la conformation la plus stable de ces chaînes soit celle d'une chaîne plane complètement étendue, et que cette planéarité constitue une constante de la structure de ces dérivés qui jouerait un rôle dans l'activité pharmacologique. Elle pourrait expliquer la mise en évidence d'une activité pharmacologique non négligeable mais faible pour les dérivés dans lesquels le reste dipropyle est substitué par un reste diéthyle; la diminution de l'activité lors de cette substitution serait due à la diminution de longueur de la chaîne.

D'autres études seront réalisées pour confirmer ces résultats, notamment celle de dérivés comportant un reste dibutyle, et qui sont inactifs.

Nous remercions vivement Mme J. Lajzerowicz, qui nous a conseillée très utilement tout au long de ce travail, Mr J. L. Benoit-Guyod et le Professeur A. Boucherle, du Laboratoire de Chimie et Toxicologie de l'Université de Grenoble, pour leur collaboration fructueuse, ainsi que Mr Thomas qui a participé aux mesures des intensités sur le diffractomètre automatique de l'Institut Laue Langevin de Grenoble.

Références

- BENOIT-GUYOD, J. L. (1967). Thèse d'Etat, Eymond Ed. Grenoble.
- BENOIT-GUYOD, J. L., BENOIT-GUYOD, M., BOUCHERLE, A., EYMARD, P., CARRAZ, G. & MEUNIER, H. (1969). *J. Chim. Thér.* **1**, 17–20.
- BUSING, W. R. & LEVY, H. A. (1959). Report ORNL-59-4-37. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, U.S.A.
- CARRAZ, G. (1968). *Pharmacodynamie de l'Acide Dipropyl-acétique*. Grenoble: Eymond Ed.
- COHEN-ADDAD, C., LAJZÉROWICZ, J., BENOIT-GUYOD, J. L. & BOUCHERLE, A., (1973). *J. Chim. Thér.* A paraître.
- EYMARD, P., SIMIAND, J., WERBENEC, J. P., BROLL, M. & PONTOIS, M. (1971). *Rev. Med. Vet.* **122**, 1191–1207.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
- JOHNSON, C. K. (1965). Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, U.S.A.
- ROLLETT, J. S. (1965). *Computing Methods in Crystallography*, p. 114. Oxford: Pergamon Press.
- STOUT, G. H. & JENSEN, H. L. (1968). *X-ray Structure Determination. A Practical Guide*, p. 457. London: Macmillan.
- TROUGHTON, P. G. H. (1969). Ph. D. Thesis, Chemical Crystallography Laboratory, Imperial College, London.

Acta Cryst. (1973). **B29**, 161

The Structure of the Catecholamines.

IV. The Crystal Structure of (–)-Adrenaline Hydrogen (+)-Tartrate

BY DIEGO CARLSTRÖM

Department of Medical Physics, Karolinska Institutet, S-104 01 Stockholm 60, Sweden

(Received 4 September 1972; accepted 28 September 1972)

The hormone adrenaline (epinephrine) crystallizes as the bitartrate in the orthorhombic space group $P2_12_12_1$, with unit-cell constants $a = 7.402$, $b = 28.202$, $c = 6.995$ Å. Three-dimensional data were collected on an automatic linear diffractometer. The structure was determined by direct methods and all hydrogen atoms were located in a difference electron synthesis. Refinement by full-matrix least-squares methods resulted in a final R -value of 3.1% for 1618 observed reflexions. The hydrogen tartrate ions, bound head to tail by a strong O–H...O hydrogen bond (2.49 Å), form infinite chains along the a axis. The almost planar adrenaline cations having maximally extended ethylamine side chains are tilted about 11° relative to the (100) plane and are firmly bound to the tartrate ions by a network of N–H...O and O–H...O hydrogen bonds. The configuration of (–)-adrenaline is R .

Introduction

Adrenaline (epinephrine) was the very first hormone to be discovered and it was obtained in pure form in 1901. The levorotatory natural isomer is about 100 times more active than the (+)-isomer. Adrenaline is a sympathomimetic catecholamine with a direct mode of action on both α - and β -receptors. Its main function in the body is to increase the activity of the heart, the blood pressure by vasoconstriction and the rate of glycogenolysis in liver and muscle.

The present study forms part of a research project on catecholamines and other bioactive phenethylamines. Owing to the biological importance of (–)-adrenaline it was considered of interest to be able to compare the characteristics of the adrenaline molecule with those of related compounds. The easily crystallized (–)-adrenaline hydrogen (+)-tartrate was selected for the structure determination as attempts to grow suitable crystals of adrenaline or adrenaline hydrochloride were unsuccessful. Since the absolute configuration of (+)-tartaric acid is known, this choice also made it possible to find the correct enantiomorph of natural adrenaline.

Experimental

Reagent-pure (–)-adrenaline hydrogen (+)-tartrate was recrystallized in water by slow evaporation at room temperature. The orthorhombic crystals were six-sided prisms bounded by {011} (predominant) and {010} and terminated by {100}. They were biaxial negative and highly birefringent. Optical data are: $\alpha_D = 1.537$, $\beta_D = 1.599$, $\gamma_D = 1.655$, $V = 41.9^\circ$ (calculated) $\alpha = a$, $\beta = c$, $\gamma = b$. Preliminary unit-cell dimensions and systematic absences were determined from Weissenberg photographs while accurate cell parameters were derived from diffractometer measurements. The density was measured by flotation in a chloroform–bromoform mixture.

Crystal data

(–)-Adrenaline [2-methylamino-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol] hydrogen (+)-tartrate

$C_9H_{13}O_3N \cdot C_4H_6O_6$	F. W. 333.29
$a = 7.402$ (3) Å	$V = 1460.2$ Å ³
$b = 28.202$ (15)	$D_m = 1.507 \pm 0.004$ g cm ⁻³
$c = 6.995$ (5)	D_x ($Z = 4$) = 1.515
μ (Mo $K\alpha$) = 1.39 cm ⁻¹	$F(000) = 704$