

## Structures Cristallines de Dérivés des Acides Dipropylacétique et Tripropylacétique. II. *N*-Propyl Dipropylacétamide et Dibutylacétamide\*

PAR CLAUDINE COHEN-ADDAD ET ANDRÉ GRAND

Université Scientifique et Médicale de Grenoble,

Laboratoire de Spectrométrie Physique, Boîte Postale n° 53, 38041 Grenoble Cedex, France

(Reçu le 3 janvier 1974, accepté le 23 janvier 1974)

The structures of two derivatives of dipropylacetic acid, an anticonvulsant drug, have been determined by X-ray diffraction. *N*-Propyl dipropylacetamide (PDPM) and dibutylacetamide (DBM) crystallize in the monoclinic system, space group  $P2_1/c$  with the following lattice parameters:  $a = 12.301$ ,  $b = 4.888$ ,  $c = 21.739$  Å,  $\beta = 101.1^\circ$ ,  $Z = 4$  for PDPM, and  $a = 16.049$ ,  $b = 5.018$ ,  $c = 18.205$  Å,  $\beta = 125.95^\circ$ ,  $Z = 4$  for DBM. The two compounds have exactly the same conformation. The dipropyl and dibutyl parts are planar, fully extended chains with total lengths of 7.515 and 10.173 Å respectively, symmetrically oriented with respect to the amide-group plane. In both cases, one strong hydrogen bond,  $N-H \cdots O$ , links the molecules in the  $b$  direction. In DBM another weak hydrogen bond links the molecules related by a centre of symmetry.

Cette étude fait partie d'une étude systématique de la structure des dérivés des acides dipropylacétique (DPA) et tripropylacétique (TPA). Ils présentent diverses activités pharmacologiques pour lesquelles le reste dipropyle paraît jouer un rôle stérique important.

Les amides de cette série ont une activité sur le système nerveux central; ainsi le *N*-propyl dipropylacétamide (PDPM) est un convulsivant. Il a paru intéressant d'étudier la conformation de son groupement dipropyle et de la comparer à celle observée dans d'autres dérivés, en particulier le *N*-méthyl dipropylacétamide (MDPM), anticonvulsivant (Grand & Cohen-Addad, 1973; Cohen-Addad & Grand, 1974).

Par ailleurs, une variation de la longueur de la chaîne entraîne une diminution de l'activité pharmacologique: les dérivés des acides diéthylacétique ou dibutylacétique sont moins actifs que les dérivés du DPA et l'étude de la conformation des chaînes a été entreprise dans ces composés. Celle du dibutylacétamide, faiblement anticonvulsivant, est étudiée ici.

Les composés ont été synthétisés par M J. L. Benoit-Guyod au laboratoire de Chimie et Toxicologie, Université I, Grenoble.

### Détermination de la structure du *N*-propyl dipropylacétamide (PDPM)

#### (a) Partie expérimentale

Le composé cristallise sous forme de longues aiguilles incolores, par évaporation à 4°C d'une solution dans l'alcool éthylique, dans le système monoclinique, groupe d'espace  $P2_1/c$ . Les paramètres de maille ont été affinés à partir de mesures effectuées avec un dif-

fractomètre à quatre cercles Siemens† avec la longueur d'onde  $K\alpha$  du cuivre:

$$a = 12,301 \text{ (1)}, b = 4,8880 \text{ (3)}, c = 21,739 \text{ (2)} \text{ \AA}; \\ \beta = 101,10 \text{ (5)}^\circ; Z = 4.$$

Un premier cristal, de dimensions 0,2 mm environ, de qualité médiocre, a conduit à des intensités diffractées assez faibles.

Un deuxième cristal a pu alors être sélectionné et a permis des mesures de meilleure qualité: 886 réflexions significatives ont été utilisées pour la résolution finale de la structure. Les mesures ont été effectuées par la méthode des 'cinq points' (Troughton, 1969).

#### (b) Détermination de la structure et affinement Résolution de la structure

La structure a été résolue par méthode directe de multirésolutions avec le programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971). A partir des premières mesures, les signes de 116 réflexions ont été ainsi déterminés, puis des sections de Fourier ont conduit à la localisation des atomes. Les paramètres cristallographiques ont été alors affinés par une méthode de moindres carrés minimisant la quantité  $\sum w(F_o - F_c)^2$  (Busing & Levy, 1962). Cependant, dans ce modèle, les distances et les angles obtenus pour le groupement *N*-propyle ont des valeurs incorrectes, les distances C-C étant trop courtes, l'angle de valence trop grand.

Une deuxième série de mesures, de meilleure qualité, a alors été effectuée. Un affinement par moindres carrés conduit au même résultat que précédemment, le

† Les mesures ont été effectuées à l'Institut Laue Langevin, Grenoble, France. Tous les calculs de ce travail ont été effectués sur ordinateur IBM 360-65.

\* Partie I: *Acta Cryst.* B30, 186-192.

groupement *N*-propyle ayant des distances C–C de 1,48 et 1,39 Å et un angle de valence de 126° (voir Fig. 3).

*Etude du groupement N-propyle*  
– Mesures physiques

Les angles et distances ci-dessus sont compatibles

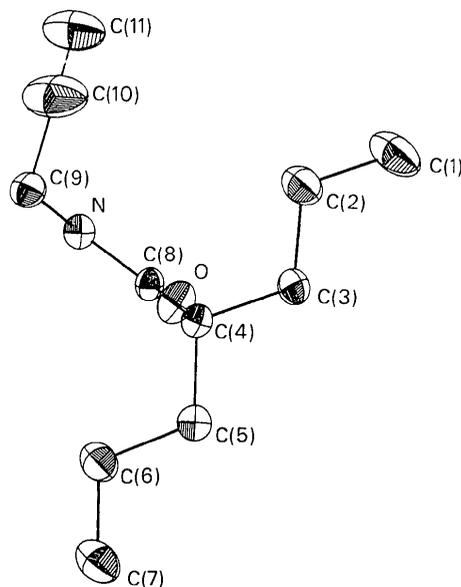


Fig. 1. *N*-Propyl dipropylacétamide: conformation de la molécule.

avec les valeurs observées dans un groupement allyle –CH<sub>2</sub>–CH=CH<sub>2</sub>. Nous avons donc comparé les points de fusion et les spectres d'absorption infrarouge du PDPM et du *N*-allyl dipropylacétamide, synthétisé par M. J. L. Benoit-Guyod.

Les valeurs des points de fusion obtenues sont les suivantes:

<i>N</i> -allyl dipropylacétamide (1)	73,0°C
<i>N</i> -propyl dipropylacétamide (2)	71,9
mélange (1)+(2)	60.

Les spectres d'absorption infrarouge sont différents pour les deux composés. Une bande d'absorption infrarouge, intense, à 920 cm<sup>-1</sup> caractéristique de la vibration de valence du groupement –CH=CH<sub>2</sub> est présente dans le spectre du *N*-allyl dipropylacétamide et absente dans celui du PDPM. Ces études permettent de conclure que le composé étudié est bien le *N*-propyl dipropylacétamide, distinct du *N*-allyl dipropylacétamide, et ne présente pas de liaison C=C.

– Résultats cristallographiques

Des sections de Fourier portant sur les différences ( $F_{\text{obs}} - F_{\text{calc}}$ ) où  $F_{\text{calc}}$  est le facteur de structure calculé avec tous les atomes exceptés les atomes C(10) et C(11), présentent un pic très large, de 1,3 Å environ selon la direction de l'axe *b* au niveau de l'atome C(10). Par ailleurs, la comparaison des composantes de vibration thermique des atomes des différents groupements propyles (Tableau 1), montre que celles-ci sont très

Tableau 1. *N*-Propyl dipropylacétamide: coordonnées cristallographiques ( $\times 10^4$ ) et composantes de vibration thermique ( $\times 10^3$ ) le long des 3 axes principaux de l'ellipsoïde

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	Axe 1 (Å)	Axe 2 (Å)	Axe 3 (Å)
C(1)	3546 (11)	5071 (30)	345 (5)	287 (12)	387 (13)	514 (15)
C(2)	2942 (8)	4344 (21)	846 (4)	291 (10)	331 (11)	389 (11)
C(3)	3509 (6)	5314 (16)	1492 (3)	242 (9)	298 (9)	322 (9)
C(4)	2962 (5)	4278 (12)	2026 (3)	236 (8)	256 (8)	281 (8)
C(5)	3601 (6)	5246 (14)	2655 (3)	265 (8)	280 (9)	291 (7)
C(6)	3149 (7)	4103 (18)	3215 (4)	288 (10)	322 (9)	350 (10)
C(7)	3783 (8)	5071 (22)	3825 (4)	300 (9)	339 (11)	426 (11)
C(8)	1786 (5)	5311 (12)	1924 (3)	217 (9)	258 (8)	276 (8)
C(9)	-195 (5)	4174 (15)	1731 (3)	254 (8)	300 (8)	322 (8)
C(10)	-718 (10)	4103 (35)	1060 (7)	294 (13)	390 (15)	618 (16)
C(11)	-551 (11)	2099 (29)	633 (6)	316 (13)	370 (13)	533 (16)
O	1580 (4)	7799 (8)	1904 (2)	191 (8)	302 (6)	378 (6)
N	986 (4)	3474 (10)	1850 (2)	215 (7)	265 (6)	236 (6)

Tableau 2. Dibutylacétamide: coordonnées cristallographiques des atomes ( $\times 10^4$ ) et composantes de vibration thermique ( $\times 10^3$ ) le long des 3 axes principaux de l'ellipsoïde

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	Axe 1 (Å)	Axe 2 (Å)	Axe 3 (Å)
C(1)	969 (6)	-668 (15)	3878 (5)	271 (6)	427 (8)	480 (8)
C(2)	1794 (6)	425 (13)	3803 (4)	288 (6)	354 (6)	416 (7)
C(3)	1764 (4)	-736 (10)	3019 (3)	272 (5)	294 (5)	335 (5)
C(4)	2539 (3)	457 (8)	2908 (3)	250 (4)	263 (4)	299 (4)
C(5)	2516 (2)	-691 (6)	2115 (2)	207 (4)	241 (4)	272 (4)
C(6)	3339 (3)	607 (7)	2059 (3)	239 (4)	251 (4)	298 (4)
C(7)	3417 (3)	-482 (9)	1331 (3)	258 (4)	232 (4)	290 (4)
C(8)	4251 (4)	801 (11)	1314 (4)	277 (5)	325 (6)	345 (6)
C(9)	4363 (5)	-311 (14)	599 (4)	269 (5)	388 (6)	446 (7)
C(10)	1471 (2)	-308 (5)	1236 (2)	188 (4)	233 (4)	247 (4)
O	1136 (1)	1930 (4)	947 (1)	185 (4)	245 (3)	327 (3)
N	935 (2)	-2451 (5)	797 (2)	188 (4)	240 (3)	314 (4)

grandes pour le groupement *N*-propyle; de plus pour l'atome C(10), elles sont supérieures à celles de l'atome C(11) situé à l'extrémité de la chaîne.

Ces résultats montrent qu'un désordre doit exister au niveau de l'atome C(10), entraînant des valeurs apparentes incorrectes pour les distances et l'angle de valence du groupement *N*-propyle. Toutefois, il ne nous a pas été possible de le décrire par un modèle cristallographique convenable.

#### Affinement final de la structure

A l'exception des atomes C(10) et C(11), les autres atomes ont été localisés correctement par affinement par moindres carrés, ce qui a permis une étude de la conformation du reste dipropyle dans ce composé. Un affinement portant sur 886 intensités\* a été réalisé dans les conditions suivantes:

- paramètres de positions et facteurs de température anisotrope de la forme  $\exp[-(h^2\beta_{11} + k^2\beta_{22} + l^2\beta_{33} + 2hk\beta_{12} + 2hl\beta_{13} + 2kl\beta_{23})]$  variables pour les atomes lourds,

- paramètres de positions et facteurs de température isotropes de  $6 \text{ \AA}^2$  maintenus fixes pour les atomes d'hydrogène; leurs coordonnées, à l'exception des atomes d'hydrogène du groupement *N*-propyle, ont été introduites en des positions calculées ou observées sur des sections de Fourier différence pour les groupements méthyliques.

Une pondération des intensités est ajustée par l'étude de la courbe  $w(F_o - F_c)^2$  en fonction de  $F_o$  (Rollett, 1965).

Le facteur pondéré  $R = [\sum w(F_o - F_c)^2 / \sum w F_o^2]^{1/2}$  vaut 0,096.

Les coordonnées cristallographiques et les composantes de vibration thermique des atomes lourds sont indiquées dans le Tableau 1.

#### Détermination de la structure du dibutylacétamide (DBM)

##### Partie expérimentale

Des cristaux prismatiques, incolores, cristallisent dans le système monoclinique, groupe d'espace  $P2_1/c$ , par évaporation à  $4^\circ\text{C}$  d'une solution du composé dans l'alcool éthylique. Les mesures ont été effectuées dans les conditions décrites ci-dessus. Les paramètres de maille sont les suivants:  $a = 16,049(2)$ ,  $b = 5,0518(9)$ ,  $c = 18,205(2) \text{ \AA}$ ;  $\beta = 125,95(5)^\circ$ ;  $Z = 4$ . Les intensités de 1199 réflexions significatives ont été utilisées pour la résolution de la structure.

##### Détermination de la structure et affinement

Les signes de 163 facteurs de structure ont été déter-

\* La liste des facteurs de structure observés et calculés, est disponible à la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30354, 34 pp., 1 microfiche). On peut en obtenir des copies en s'adressant à The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

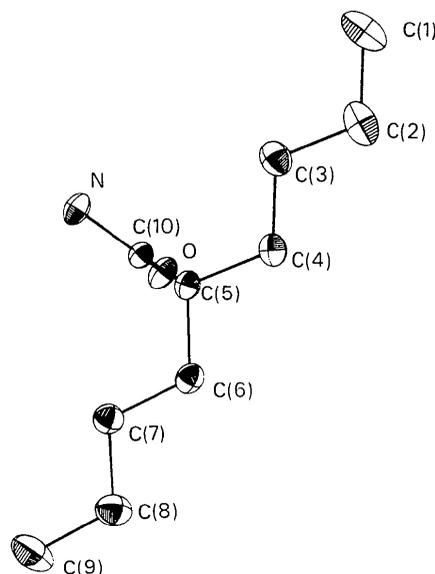


Fig. 2. Dibutylacétamide: conformation de la molécule.

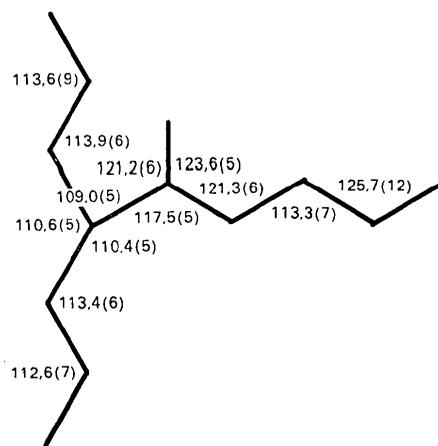
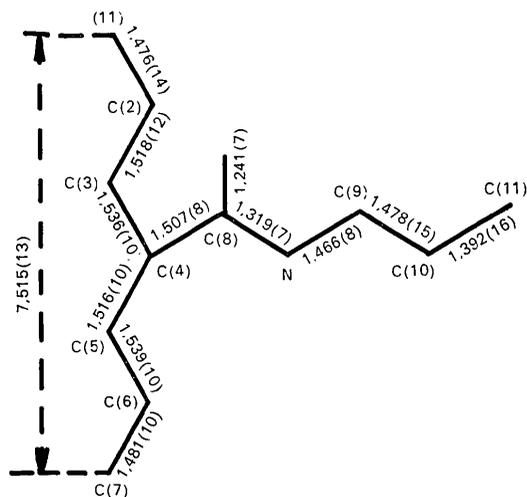


Fig. 3. *N*-Propyl dipropylacétamide: distances interatomiques (Å) et angles ( $^\circ$ ).

minés par la méthode de multisolutions, comme précédemment. Des sections de Fourier avec ces valeurs puis des affinements par moindres carrés, ont conduit au modèle final. Les atomes d'hydrogène ont été introduits en des positions calculées, à l'exception des groupements méthyliques [C(1) et C(9)]; leur importante agitation thermique n'en a pas permis la localisation sur des sections de Fourier différence.

L'affinement final, portant sur 1199 intensités,† a été réalisé dans les conditions suivantes:

– paramètres de positions et facteurs de température anisotropes variables pour les atomes lourds,

† Voir note ci-dessus.

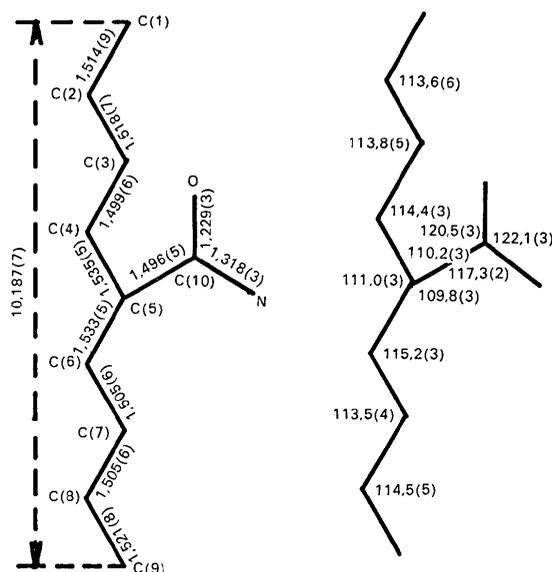


Fig. 4. Dibuylacétamide: distances interatomiques (Å) et angles (°).

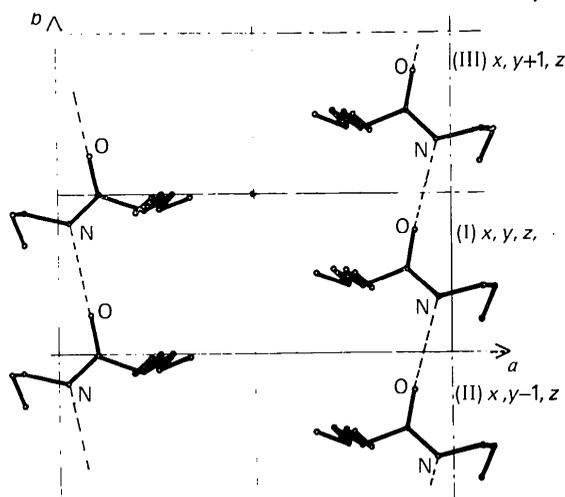


Fig. 5. N-Propyl dipropylacétamide: enchaînement intermoléculaire par liaison hydrogène.

– paramètres de positions variables et facteurs de température isotrope de  $6 \text{ \AA}^2$  maintenus fixes pour les atomes d'hydrogène localisés. Le facteur pondéré  $R$  vaut, dans ces conditions, 0,1. Les coordonnées cristallographiques des atomes lourds et leurs composantes de vibration thermique sont indiquées dans le Tableau 2; les coordonnées cristallographiques des atomes d'hydrogène (à l'exception des groupements méthyliques), sont indiquées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Dibuylacétamide: coordonnées cristallographiques ( $\times 10^3$ ) des atomes d'hydrogène

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
H(1)	253 (4)	-10 (8)	442 (4)
H(2)	155 (4)	175 (10)	367 (3)
H(3)	191 (3)	-231 (8)	315 (2)
H(4)	101 (3)	-40 (6)	244 (3)
H(5)	330 (3)	18 (6)	354 (3)
H(6)	239 (3)	244 (7)	273 (2)
H(7)	265 (3)	-257 (7)	222 (2)
H(8)	404 (3)	31 (6)	262 (3)
H(9)	317 (3)	256 (8)	198 (2)
H(10)	359 (3)	-246 (8)	145 (2)
H(11)	279 (3)	-27 (7)	78 (3)
H(12)	480 (3)	73 (7)	190 (3)
H(13)	411 (3)	289 (8)	125 (2)
H(14)	36 (3)	-238 (7)	33 (3)
H(15)	122 (3)	-426 (8)	106 (2)

Description des structures

Les Figs. 1 et 2 représentent la conformation des molécules [programme ORTEP (Johnson, 1965)]. Sur les Figs. 3 et 4, sont reportés les distances et les angles.

Les deux composés présentent des conformations analogues. En effet, les chaînes dipropyle et dibutyle sont planes, étendues. Leurs longueurs, de 7,515 et 10,173 Å respectivement, correspondent à celles de chaînes paraffiniques idéales de 7 et 9 atomes de carbone; elles s'orientent symétriquement par rapport au plan du groupement amide. Dans les deux composés, le plan moyen  $P1$  de ces chaînes fait un angle proche de  $90^\circ$  avec le plan  $P2$  du groupement amide. Les résultats suivants sont mis en évidence:

– La modification de la longueur du reste dipropyle par la substitution d'une chaîne dibutyle, ou diéthyle (Cohen-Addad, 1973), ne change pas la conformation plane, étendue de la chaîne.

– Le *N*-propyl dipropylacétamide a exactement la conformation observée dans le *N*-méthyl dipropylacétamide (Grand & Cohen-Addad, 1973); de plus, dans le PDPM, un plan  $P3$  contient le groupement *N*-propyle.

Les caractéristiques de ces plans, leurs équations et les angles dièdres sont indiqués dans le Tableau 4.

L'enchaînement intermoléculaire par liaison hydrogène est analogue dans le PDPM et le DBM. Pour le PDPM, il s'effectue par une liaison hydrogène  $N-H \cdots O$  de longueur 2,865 Å proche de l'axe  $b$  (Fig. 5), ce qui correspond à une bande d'absorption infrarouge du groupement  $N-H$  lié à  $3300 \text{ cm}^{-1}$ .

Tableau 4. Plans moyens dans le *N*-propyl dipropylacétamide et le dibutylacétamide*N*-Propyl dipropylacétamide

$P1 = \text{Atomes C}(1), \text{C}(2), \text{C}(3), \text{C}(4), \text{C}(5), \text{C}(6), \text{C}(7)$   
 Equation  $-0,551X + 0,832Y - 0,071Z + 0,142 = 0$   
 Ecart maximum à ce plan  $0,17 \text{ \AA}$  [C(1)]

 $P2 = \text{Atomes N, O, C}(4), \text{C}(8)$ 

Equation  $0,158X + 0,001Y - 0,9872Z + 3,825 = 0$   
 Ecart maximum à ce plan  $0,004 \text{ \AA}$  [C(8)]

 $P3 = \text{Atomes C}(9), \text{C}(10), \text{C}(11)$ Equation  $0,821X + 0,527Y - 0,220Z + 0,531 = 0$ Angles dièdres aigus ( $P1, P2$ ) =  $89,1^\circ$  ( $P3, P2$ ) =  $69,6^\circ$ 

Dibutylacétamide

$P1 = \text{Atomes C}(1), \text{C}(2), \text{C}(3), \text{C}(4), \text{C}(5), \text{C}(6), \text{C}(7), \text{C}(8), \text{C}(9)$   
 Equation  $-0,358X + 0,699Y - 0,619Z + 2,838 = 0$   
 Ecart maximum à ce plan  $0,09 \text{ \AA}$  [C(9)]

 $P2 = \text{Atomes O, N, C}(5), \text{C}(10)$ 

Equation  $0,868X - 0,0134Y - 0,497Z + 0,003 = 0$   
 Ecart maximum à ce plan  $0,001 \text{ \AA}$  [C(10)]

Angles dièdres aigus ( $P1, P2$ ) =  $89,3^\circ$ 

Dans le DBM, il s'effectue par une liaison  $\text{N-H} \cdots \text{O}$  de longueur  $2,852 \text{ \AA}$  proche de l'axe  $b$  comme dans le cas ci-dessus, et par une autre liaison plus faible de longueur  $2,967 \text{ \AA}$  entre deux molécules reliées par un centre de symétrie (Fig. 6), ce qui correspond à deux bandes d'absorption infrarouge du groupement  $\text{N-H}$  à  $3200$  et  $3380 \text{ cm}^{-1}$ .

Dans les deux cas, l'axe  $b$ , de longueur  $5 \text{ \AA}$  environ, est un axe d'empilement des molécules. Ce type d'enchaînement est observé dans tous les dérivés étudiés, présentant une liaison hydrogène, en particulier dans le *N*-méthyle dipropylacétamide.

En conclusion, la série des dérivés des acides dipropylacétique et tripropylacétique étudiés jusqu'à présent, montre, à l'état cristallin, une remarquable stabilité de conformation et d'enchaînement intermoléculaire. Des calculs d'énergie de conformation des molécules isolées confirment ce résultat (Ferrandes, Cohen-Addad, Benoit-Guyod & Eymard, 1974). Ceci serait en faveur de l'existence de cette conformation préférentielle en

solution qui est le milieu d'interaction de ces composés avec leurs récepteurs biologiques. D'autres études sont en cours.

Nous remercions vivement Mme J. Lajzerowicz pour ses conseils toujours très utiles, M J. L. Benoit-Guyod et le Professeur A. Boucherle pour leur collaboration, MM G. D'Assenza et M. Thomas pour leur assistance technique.

## Références

- BUSING, W. R. & LEVY, H. A. (1962). Report ORNL-TM-271, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.  
 COHEN-ADDAD, C. (1973). *Acta Cryst.* B29, 157-161.  
 COHEN-ADDAD, C. & GRAND, A. (1974). *Acta Cryst.* B30, 186-192.  
 FERRANDES, B., COHEN-ADDAD, C., BENOIT-GUYOD, J. L. & EYMARD, P. (1974). *Biochem. Pharm.* A paraître.  
 GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* A27, 368-376.  
 GRAND, A. & COHEN-ADDAD, C. (1973). *Acta Cryst.* B29, 1149-1151.  
 JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794, Oak Ridge Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.  
 ROLLET, J. S. (1965). *Computing Methods in Crystallography*, p. 114. Oxford: Pergamon Press.  
 TROUGHTON, P. G. H. (1969). Ph.D. Thesis, Chemical Crystallography Laboratory, Imperial College, London.

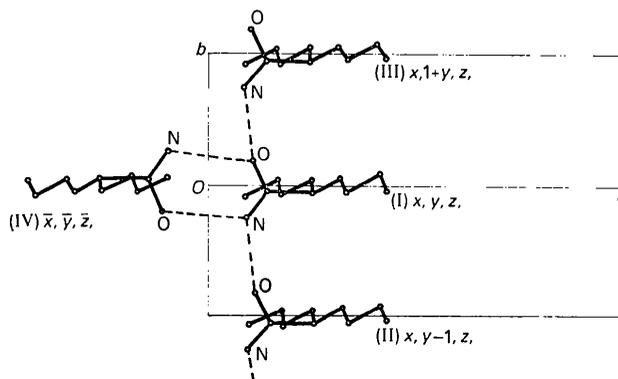


Fig. 6. Dibutylacétamide: enchaînement intermoléculaire par liaison hydrogène.