

## Structure Cristalline de l'Acide Aminométhylphosphonique (Forme $\beta$ )

PAR M. DARRIET

Laboratoire de Biochimie Médicale, UER III, Université de Bordeaux II, 146 rue Léo Saignat, 33076-Bordeaux, France

J. DARRIET

Laboratoire de Chimie du Solide du CNRS, 351 cours de la Libération, 33405-Talence, France

ET A. CASSAIGNE ET E. NEUZIL

Laboratoire de Biochimie Médicale UER III, Université de Bordeaux II, 146 rue Léo Saignat, 33076-Bordeaux, France

(Reçu le 11 juillet 1974, accepté le 18 septembre 1974)

The  $\beta$  form of aminomethylphosphonic acid ( $\text{H}_3^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}^-$ ) crystallizes in the orthorhombic system (space group *Pbca*,  $a = 9.01 \pm 0.01$ ,  $b = 9.19 \pm 0.01$ ,  $c = 10.03 \pm 0.01$  Å;  $Z = 8$ ). The crystal structure has been solved by means of Patterson techniques and refined by difference Fourier syntheses and a three-dimensional least-squares procedure. The *R* value is 0.05 for 900 independent reflexions. Bond lengths and angles are compared with those of 2-aminoethylphosphonic acid ( $\beta$  form of ciliatine) and glycine.

Depuis la découverte à l'état naturel de l'acide amino-2 éthylphosphonique (ou ciliatine:

$\text{H}_3^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}^-$ ) l'intérêt porté aux acides aminoalkylphosphoniques n'a cessé de se développer (Kittredge & Roberts, 1969; Horiguchi, 1972). Ces composés constituent des analogues des esters orthophosphoriques d'aminoalcools, la liaison ester C-O-P étant remplacée par la liaison covalente C-P. On peut aussi les considérer comme des analogues des acides aminés carboxyliques. La ciliatine, par exemple, dont la structure cristalline a été décrite par Okaya (1966), s'apparente à la fois à la phosphoéthanolamine et à la  $\beta$ -alanine.

Dans le cadre de recherches systématiques sur les propriétés physicochimiques et biologiques des acides aminés phosphoniques, nous avons été amenés à étudier la structure du plus simple d'entre eux, l'acide aminométhylphosphonique ( $\text{H}_3^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}^-$ ), analogue phosphonique de la glycine ( $\text{H}_3^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ ), dont l'existence à l'état naturel a été envisagée sans être toutefois formellement démontrée (Kittredge, 1964).

### Etude radiocristallographique

L'acide aminométhylphosphonique (AMPh), dont on connaît deux variétés allotropiques, est préparé selon la méthode de Chalmers & Kosolapoff modifiée par Garrigou-Lagrange & Destrade (1970). Des monocristaux de la forme stable  $\beta$  ont pu être isolés, ils se présentent sous la forme de blocs parallélépipédiques transparents; les dimensions du monocristal étudié sont  $0,05 \times 0,05 \times 0,03$  mm.

Les diagrammes de Bragg et de Weissenberg effectués suivant l'axe *Oz* ont permis de déterminer la symétrie et les paramètres cristallins.

L'AMPh cristallise dans le système orthorhombique

avec les paramètres  $a = 9,01 \pm 0,01$ ;  $b = 9,19 \pm 0,01$ ;  $c = 10,03 \pm 0,01$  Å.

Les conditions d'existence relevées sur les diagrammes de Weissenberg sont:  $0kl$   $k = 2n$ ,  $h0l$   $l = 2n$  et  $hkl$   $h = 2n$ . Elles correspondent au groupe spatial *Pbca*.

La densité mesurée  $D = 1,75 \text{ g cm}^{-3}$  implique 8 motifs AMPh par maille ( $D_x = 1,77 \text{ g cm}^{-3}$ ).

### Détermination de la structure

Les intensités des diverses réflexions *hkl* ont été mesurées à l'aide d'un diffractomètre automatique Enraf-Nonius Cad3. Les 900 réflexions indépendantes sélectionnées satisfont au test relatif à l'intensité mesurée:  $I_{hkl} > \sigma(I_{hkl})$ .

La radiation  $K\alpha$  utilisée est celle d'une anticathode demolybdène rendue monochromatique par une lame de graphite. Etant donné les dimensions du cristal, aucune correction d'absorption n'a été effectuée.

Les intensités ont été corrigées du facteur de Lorentz-polarisation. Les facteurs de diffusion relatifs à

Tableau 1. Coordonnées réduites des divers atomes de l'AMPh

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> (Å <sup>2</sup> )
P	0,23531 (3)	0,12880 (4)	0,05972 (3)	1,08 (1)
C	0,0685 (1)	0,1086 (1)	0,1598 (1)	1,50 (2)
N	0,1063 (1)	0,0877 (1)	0,3027 (1)	1,49 (2)
O(1)	0,3345 (1)	0,0009 (1)	0,0916 (1)	1,50 (1)
O(2)	0,3157 (1)	0,2654 (1)	0,1195 (1)	1,93 (2)
O(3)	0,1921 (1)	0,1465 (1)	-0,0832 (1)	1,91 (2)
H(1)	0,180 (2)	0,016 (2)	0,317 (1)	0,1 (3)
H(2)	0,023 (2)	0,055 (2)	0,361 (2)	1,2 (4)
H(3)	0,130 (2)	0,169 (2)	0,345 (2)	1,4 (5)
H(4)	0,010 (2)	0,019 (2)	0,127 (2)	1,0 (4)
H(5)	0,010 (2)	0,192 (2)	0,154 (2)	0,1 (3)
H(6)	0,260 (4)	0,331 (3)	0,128 (3)	6 (1)

l'hydrogène, au carbone, à l'azote, à l'oxygène et au phosphore sont extraits des tables de McMaster, Kerr del Grande, Mallet & Hubbel (1969). Les calculs ont été effectués sur CII IRIS 80.

L'étude de la fonction de Patterson  $P(uvw)$  a permis de déterminer la position de l'atome lourd, le phosphore, position à 8 équivalents  $8(c)$ :  $x=0,24$ ;  $y=0,13$ ;  $z=0,06$ .

A partir de ces coordonnées réduites, un calcul de facteur de structure montre un assez bon accord entre les facteurs de structure observés et calculés:  $R \approx 0,35$ .

La fonction de densité électronique  $\rho(xyz)$  a permis de déterminer les coordonnées réduites des atomes d'azote, de carbone, et des trois atomes d'oxygène. Quelques cycles d'affinement ont permis d'abaisser l'indice  $R$  jusqu'à la valeur  $R=0,074$ .

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles ( $^\circ$ ) au sein de l'AMPh

P—O(1)	1,512 (2)	P—O(2)	1,567 (3)	P—O(3)	1,493 (2)
P—C	1,817 (3)	O(1)—O(3)	2,551 (3)	O(1)—O(2)	2,453 (4)
O(2)—O(3)	2,561 (4)	O(2)—H(6)	0,80 (4)	C—N	1,485 (4)
C—H(4)	1,03 (4)	C—H(5)	0,93 (3)	N—H(1)	0,95 (4)
N—H(2)	0,99 (4)	N—H(3)	0,89 (4)	H(3)···O(3')	1,92 (4)
H(2)···O(1'')	1,84 (4)	H(1)···O(3'')	2,14 (4)	H(6)···O(1')	1,82 (4)
N—C — P	110,9 (1)	O(1)—P — O(3)	116,2 (1)	O(3)—P — O(2)	113,6 (2)
O(1)—P — O(2)	105,6 (2)	C — P — O(1)	107,0 (1)	C — P — O(3)	109 (1)
C — P — O(2)	104,6 (2)	P — O(2)—H(6)	111 (3)	H(4)—C — H(5)	110 (3)
N—H(3)···O(3')	173 (1)	N—H(1)···O(3'')	159 (1)	N—H(2)···O(1'')	159 (1)
O(2)—H(6)···O(1')	159 (1)	C — N — H(1)	113 (3)	C — N — H(2)	116 (3)
C — N — H(3)	114 (3)	P — C — H(4)	109 (3)	P — C — H(5)	111 (2)
N—C — H(4)	109 (3)	N—C — H(5)	107 (2)	H(1)—N — H(3)	110 (4)
H(1)—N — H(2)	103 (3)	H(2)—N — H(3)	99 (4)		

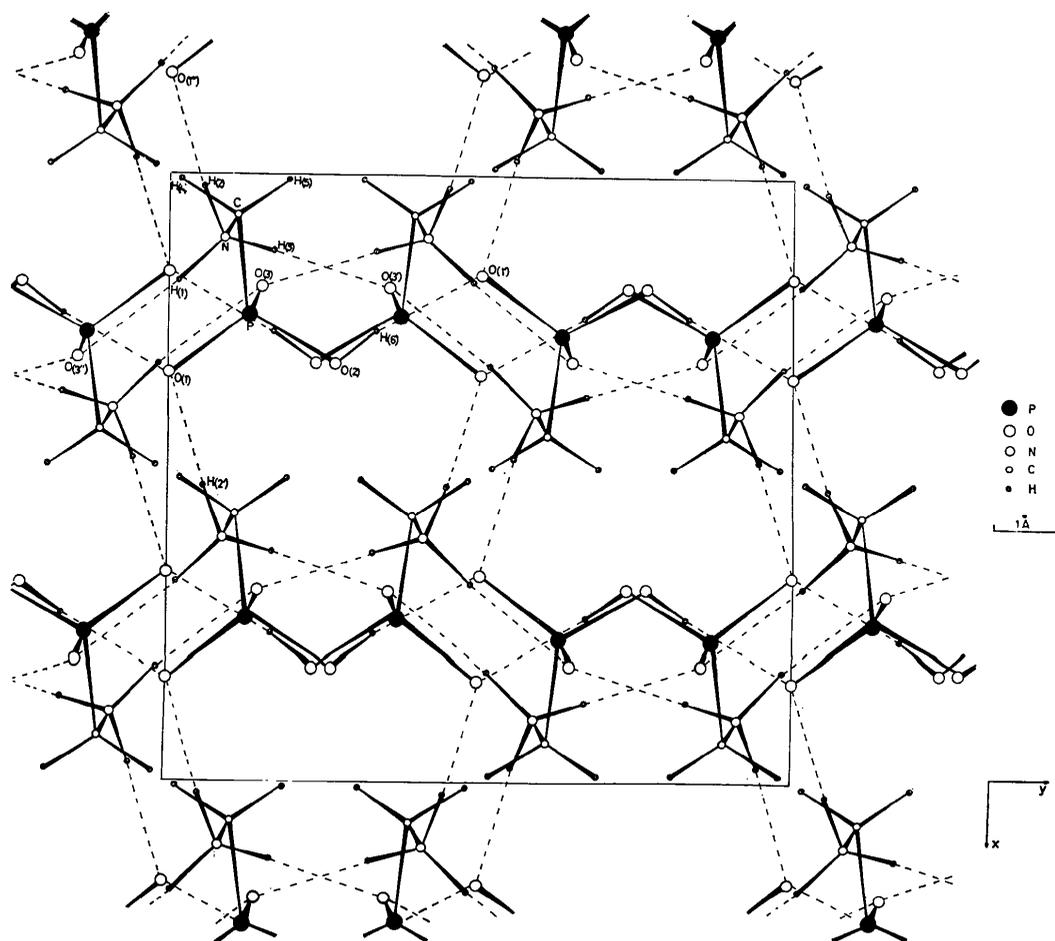


Fig. 1. Projection sur le plan  $xyO$  de la structure cristalline de l'AMPh.

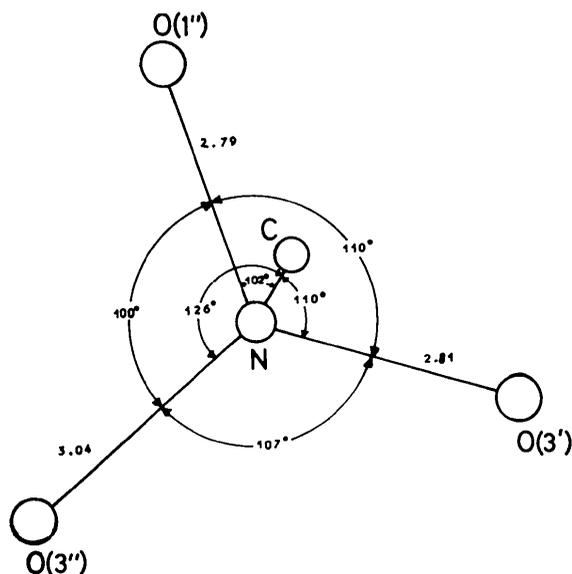


Fig. 2. Configuration des liaisons hydrogène autour de l'atome d'azote de l'AMPh.

L'étude de la fonction différence obtenue en enlevant aux facteurs de structure observés la contribution calculée des atomes de P, C, N et O a permis de déterminer les coordonnées réduites des 6 atomes d'hydrogène. L'indice  $R$  est alors  $R=0,056$ .\*

Nous avons rassemblé dans le Tableau 1 les coordonnées réduites et les facteurs d'agitation thermique isotrope des divers atomes et dans le Tableau 2 les distances et les angles interatomiques.

### Description de la structure et discussion

Une projection de la structure sur le plan  $xyO$  est représentée sur la Fig. 1.

L'atome de P se trouve au centre d'un tétraèdre dont les quatre sommets sont occupés par les trois oxygène O(1), O(2) et O(3) et l'atome de C. Les angles de liaison sont compris entre 105 et 109°. Comme pour la  $\beta$ -ciliatine (Okaya, 1966), les distances P-O se divisent en deux catégories: deux liaisons courtes P-O et la troisième P-O(H) nettement plus longue, intermédiaire entre la distance P-O non lié et la distance P-OR telles qu'on les trouve dans la phosphoéthanolamine (Kraut, 1961):

Liaison	$\beta$ -AMPh	$\beta$ -Ciliatine	Phospho- éthanolamine
P-O	1,51 Å	1,51 Å	1,50 Å
P-O	1,49	1,50	1,49
P-O(H)	1,57	1,57	1,56
P-O(R)	-	-	1,59

\* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30680: 7 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

La distance C-P (1,82 Å), très voisine de celle rencontrée dans la  $\beta$ -ciliatine (1,80 Å), est beaucoup plus grande que la distance C-COOH (1,52 Å), telle qu'on la trouve dans la glycine (Iitaka, 1961); on sait cependant qu'il s'agit d'une covalence forte remarquablement résistante à l'hydrolyse, l'énergie de la liaison C-P étant assez proche de celle de la liaison C-C (Freedman & Doak, 1957).

La distance C-N (1,49 Å), tout à fait comparable à celle observée pour la  $\beta$ -ciliatine (1,488 Å) et pour la  $\gamma$ -glycine (1,491 Å) (Iitaka, 1961), est légèrement supérieure à celle de la variété ordinaire  $\alpha$  de ce dernier aminoacide (1,474 Å) (Marsh, 1958).

La cohésion de la structure cristalline de l'AMPh est assurée, comme dans la ciliatine, grâce à deux types de liaisons hydrogène:

1. liaisons entre les hydrogène liés à l'atome d'azote et les oxygène O(1''), O(3''), O(3') (distance  $N \cdots O = 2,79; 3,04; 2,81$  Å);

2. liaisons entre l'hydrogène H(6) du groupement O(2)-H(6) et l'oxygène O(1') (distance  $O \cdots O = 2,57$  Å).

En considérant les liaisons hydrogène du premier type, nous remarquons que l'atome d'azote se trouve à l'intérieur d'un tétraèdre légèrement déformé dont les sommets sont occupés par les oxygène O(3''), O(3'), O(1'') et par l'atome de carbone (Fig. 2).

Dans le cas de la glycine, le réseau des liaisons hydrogène apparaît sensiblement différent et sans doute plus lâche, puisqu'il n'y a pas de liaison courte de type  $O \cdots O$ . On trouve, en revanche, dans les formes  $\alpha$  et  $\beta$  de cet acide aminé une liaison hydrogène 'bifurquée', où un même atome d'hydrogène est lié à deux atomes d'oxygène (Iitaka, 1961).

Pour conclure, on peut remarquer que, en dépit de l'augmentation de la taille de l'AMPh par rapport à celle de son analogue carboxylique (un groupe -OH supplémentaire, liaisons C-P et C-N plus longues), l'encombrement relatif de la molécule d'AMPh (rapport volume moléculaire/masse molaire = 0,94) se révèle inférieur à celui de la glycine, dont la forme stable  $\alpha$  présente un rapport volume moléculaire/masse molaire voisin de l'unité.

### Références

- FREEDMAN, L. D. & DOAK, G. O. (1957). *Chem. Rev.* **57**, 479-523.  
 GARRIGOU-LAGRANGE, C. & DESTRADE, C. (1970). *J. Chim. Phys.* **67**, 1646-1656.  
 HORIGUCHI, M. (1972). *Biochim. Biophys. Acta*, **261**, 102-113.  
 IITAKA, Y. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 1-10.  
 KITTREDGE, J. S. (1964). Ph.D. Dissertation, 79 pp., Univ. of California, San Diego.  
 KITTREDGE, J. S. & ROBERTS, E. (1969). *Science*, **164**, 37-42.  
 KRAUT, J. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 1146-1152.  
 MCMASTER, W. H., KERR DEL GRANDE, N., MALLET, J. H. & HUBBEL, J. H. (1969). *Natl. Bur. Stand. Compilation of X-Ray Cross Sections* (UCRL-50 174 Sec. II Rev. 1) (TID 4500 UC-34 Physics).  
 MARSH, R. E. (1958). *Acta Cryst.* **11**, 654-663.  
 OKAYA, Y. (1966). *Acta Cryst.* **20**, 712-715.