

Structures Cristallines de Dérivés des Acides Dipropylacétique et Tripropylacétique.

III. Diéthylpropionamide et Dipropylpropionamide

PAR CLAUDINE COHEN-ADDAD ET GUY D'ASSENZA

Laboratoire de Spectrométrie Physique, B.P. 53, 38041 Grenoble Cedex, France

ET GEORGES TAILLANDIER ET JEAN-LOUIS BENOIT-GUYOD

Laboratoire de Chimie et Toxicologie, UER des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Grenoble, Avenue de Verdun, 38240 Meylan, France

(Reçu le 9 septembre 1974, accepté le 15 octobre 1974)

Diethylpropionamide, $(C_2H_5)_2-CH-CH_2-CONH_2$ (DEPM), and dipropylpropionamide, $(C_3H_7)_2-CH-CH_2CONH_2$ (DPPM), two anticonvulsant compounds deriving from the series of dipropylacetic acid, crystallize in the monoclinic system, space group $P2_1/c$ with the following lattice parameters: $a = 12.789$ (4), $b = 7.100$ (3), $c = 9.690$ (3) Å, $\beta = 102.01$ (5)°, $Z = 4$ for the first compound and $a = 13.333$ (5), $b = 8.368$ (4), $c = 9.523$ (3) Å, $\beta = 98.15$ (5)°, $Z = 4$ for the second. The intensities were collected with an automatic diffractometer and Cu radiation (five-points method). The structures were solved by the direct multiresolution method and full-matrix least-squares refinements resulted in weighted reliability indices of 0.12 in both cases. The compounds have similar conformations; the two ethyl (or propyl) groups are not sterically identical within the molecules and the two crystals are racemic. In both cases one part of the molecule can be compared to the conformation of dipropylacetic acid derivatives determined previously.

La série des dérivés des acides dipropylacétique (DPA), $(C_3H_7)_2-CH-COOH$, et tripropylacétique (TPA), $(C_3H_7)_3-C-COOH$, présente diverses activités pharmacologiques pour lesquelles le reste dipropyle paraît jouer un rôle stérique important. En particulier les amides ont une activité sur le système nerveux central (Benoit-Guyod, 1967); la conformation de plusieurs d'entre elles a été déterminée et reliée à l'activité biologique du DPA et du TPA (Cohen-Addad & Grand, 1974; Ferrandes, Cohen-Addad, Benoit-Guyod & Eymard, 1974). La série voisine des acides dialkylpropioniques $(C_nH_{2n+1})_2-CH-CH_2-COOH$, et de leurs dérivés présente également une importante activité sur le système nerveux central (Taillandier, 1974); d'après les premiers résultats, les acides sont, comme le DPA et le TPA des inhibiteurs compétitifs de la GABA-transaminase vis-à-vis de son substrat l'acide 4-aminobutyrique (GABA) (Taillandier, 1974). Aussi, il a paru intéressant d'étudier la conformation de leurs dérivés et de la comparer à celle des composés précédemment étudiés. Les structures de deux anticonvulsants, la

diéthylpropionamide (DEPM), et la dipropylpropionamide (DPPM), solides à la température ambiante, ont été déterminées.

1. Synthèse des composés (Taillandier, 1974)

Préparation de la diéthylpropionamide

On prépare un complexe anionique radicalaire en faisant réagir du lithium sur du naphthalène au sein du tétrahydrofurane. On fait réagir ce complexe sur de l'acide acétique. Le carbanion obtenu est condensé avec la diéthylcétone (Angelo, 1970).

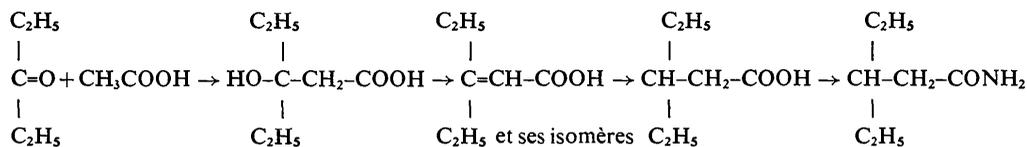
Par hydrolyse, on obtient un β hydroxyacide qui est déshydraté par l'anhydride acétique à haute température. Le mélange d'acides éthyléniques isomères est soumis à une hydrogénation catalytique sous pression, à 100°C, en présence de nickel de Raney.

Par action du chlorure de thionyle puis de l'ammoniac, on obtient la diéthylpropionamide (point de fusion $F = 130^\circ C$).

Les principales réactions de cette synthèse sont les suivantes.

Tableau 1. Diéthylpropionamide: coordonnées cristallographiques des atomes ($\times 10^4$) et composantes de vibration thermique ($\text{Å} \times 10^3$) le long des trois axes principaux de l'ellipsoïde

	x	y	z	Axe 1	Axe 2	Axe 3
C(1)	899 (2)	7572 (4)	-166 (2)	196 (4)	244 (3)	267 (3)
C(2)	1509 (3)	5787 (4)	-293 (3)	233 (3)	257 (4)	298 (4)
C(3)	2597 (2)	5758 (5)	692 (3)	246 (4)	256 (4)	304 (4)
C(4)	3057 (4)	3763 (8)	858 (5)	266 (4)	329 (5)	400 (6)
C(5)	3347 (4)	7140 (8)	105 (5)	305 (5)	351 (5)	382 (6)
C(6)	2444 (6)	2437 (10)	1628 (10)	270 (6)	418 (7)	560 (10)
C(7)	4401 (2)	7502 (4)	1110 (6)	287 (5)	437 (7)	454 (7)
O	729 (2)	8073 (3)	987 (2)	178 (3)	259 (2)	337 (3)
N	548 (2)	8558 (4)	-1327 (2)	186 (3)	252 (3)	327 (3)



Préparation de la dipropylpropionamide

Elle est synthétisée de la même façon par condensation avec la dipropylcétone (point de fusion $F = 110^\circ\text{C}$).

2. Détermination de la structure de la diéthylpropionamide

Partie expérimentale

Le composé, de formule $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, cristallise selon des parallélépipèdes 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 à l'aide d'un diffractomètre automatique à quatre cercles,* avec la longueur d'onde $K\alpha$ du cuivre: $a = 12,789$ (4); $b = 7,100$ (3); $c = 9,690$ (3) Å; $\beta = 102,01$ (5) $^\circ$; $Z = 4$. Les intensités des raies diffractées ont été mesurées par la 'méthode des cinq points' (Troughton, 1969).

Détermination de la structure et affinement

Les signes de 200 facteurs de structure ont été déterminés par méthode directe de multisolutions à l'aide du programme *MULTAN*, version de 1973 (Germain, Main & Woolfson, 1971); la solution ayant la meilleure figure de mérite (Germain *et al.*, 1971) correspond à un modèle correct de la structure. Les paramètres cristallographiques ont été affinés par méthode de moindres carrés à l'aide du programme *ORXFLS3* (*ORFLS*, Busing & Levy, 1962).† La quantité $\sum w(F_o - F_c)^2$ est minimisée. Un affinement portant sur 1107 intensités significatives a été réalisé dans les conditions suivantes.

Coordonnées et facteurs de température anisotropes 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 de carbone, azote, oxygène. Coordonnées calculées et facteurs de température isotropes de 5 à 9 Å² (selon l'atome de carbone correspondant), maintenus fixes pour les atomes d'hydrogène, à l'exception des hydrogènes méthyliques non localisés.

En effet, les atomes de carbone de la chaîne diéthyle, présentent de grands facteurs d'agitation thermique, et les hydrogènes méthyliques [C(6) et C(7)] n'apparaissent pas de façon significative sur les sections de Fourier-différence. L'étude de la courbe $w(F_o - F_c)^2$ en fonction de F_o permet d'ajuster la pondération (Rollett, 1965).

* Les mesures ont été effectuées à l'Institut Laue Langevin, Grenoble, France.

† Tous les calculs de ce travail ont été effectués sur un ordinateur IBM 360-65.

Les indices de reliabilité définis par les relations suivantes, valent:

$$R_{\text{pondéré}} = \left| \frac{\sum w(F_o - F_c)^2}{\sum wF_o^2} \right|^{1/2} = 0,12,$$

$$R_{\text{non pondéré}} = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum |F_o|} = 0,085.$$

Les coordonnées cristallographiques des atomes (carbone, oxygène, azote), ainsi que leurs composantes de vibration thermique selon les axes principaux des ellipsoïdes sont données dans le Tableau 1, leurs coefficients d'agitation thermique anisotrope dans le Tableau 2. Les écarts standard figurent entre parenthèses.* Les coordonnées calculées des atomes d'hydrogène sont indiquées dans le Tableau 3. Les atomes C(4), C(5), C(6), C(7) ont de grandes composantes de vibration thermique. En effet, des maxima de densité, assez larges, de 0,5 à 0,9 Å (jusqu'à 15% du maximum), sont observés au niveau de ces atomes, sur les sections de Fourier portant sur la différence entre les facteurs de structure observés et ceux calculés avec les autres atomes. Toutefois, un essai de description de la structure par un désordre et une répartition statistique des quatre atomes cidessus sur deux types de positions, n'a pas conduit à un modèle correct de la molécule.

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30732: 35 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.

Tableau 2. Diéthylpropionamide: coefficients d'agitation thermique anisotrope des atomes ($\times 10^4$)

	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(1)	79 (2)	265 (7)	85 (3)	12 (3)	16 (2)	-1 (3)
C(2)	98 (2)	278 (8)	128 (4)	19 (3)	14 (2)	-23 (4)
C(3)	87 (2)	340 (9)	135 (4)	25 (3)	19 (2)	6 (4)
C(4)	132 (4)	491 (14)	226 (6)	91 (6)	14 (4)	15 (7)
C(5)	126 (4)	547 (17)	271 (8)	-35 (6)	43 (4)	6 (9)
C(6)	218 (7)	485 (10)	576 (19)	51 (9)	66 (10)	285 (17)
C(7)	113 (4)	771 (24)	417 (13)	-66 (8)	38 (6)	-29 (15)
O	125 (2)	318 (6)	78 (2)	47 (2)	37 (2)	25 (2)
N	111 (2)	323 (7)	79 (3)	48 (3)	25 (2)	11 (3)

Tableau 3. Diéthylpropionamide: coordonnées cristallographiques calculées des atomes d'hydrogène ($\times 10^3$) (à l'exclusion des groupements méthyliques)

	x	y	z
H'(C2)	104	457	-6
H''(C2)	160	561	-138
H(C3)	251	626	174
H'(C4)	390	380	138
H''(C4)	304	316	-20
H'(C5)	291	848	-20
H''(C5)	350	657	-89
H'(N)	70	814	-23
H''(N)	17	98	-14

3. Détermination de la structure de la dipropylpropionamide

Partie expérimentale

Le composé de formule $(C_3H_7)_2-CH-CH_2-CO-NH_2$ cristallise, comme la DEPM, à partir d'une solution

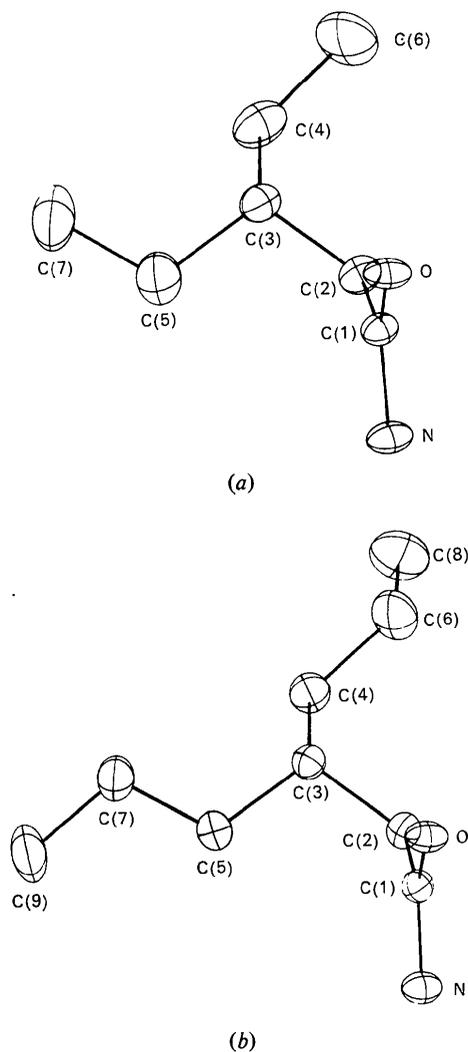


Fig. 1. Conformation de (a) la diéthylpropionamide et (b) la dipropylpropionamide.

dans l'alcool éthylique, dans le système monoclinique, groupe d'espace $P2_1/c$; les paramètres de maille sont analogues: $a=13,333$ (5); $b=8,368$ (3); $c=9,523$ (4) Å; $\beta=98,15$ (5)°; $Z=4$. Les mesures ont été effectuées dans les conditions décrites au paragraphe 2.

Détermination de la structure et affinement

Les signes de 250 facteurs de structure ont été déterminés avec le programme *MULTAN*, comme précédemment. La solution ayant la meilleure figure de mérite conduit à la localisation d'une partie de la molécule; puis après un premier calcul de phases sur l'ensemble des intensités, des sections de Fourier permettent de déterminer la position de tous les atomes. Des affinements par moindres carrés ont conduit au modèle final. Comme ci-dessus, les atomes d'hydrogène ont été introduits en des positions calculées, à l'exception des hydrogènes méthyliques [C(8) et C(9)] (une importante agitation thermique n'en a pas permis la localisation sur des sections de Fourier différence).

Un affinement portant sur 1365 intensités significatives, réalisé dans les mêmes conditions qu'au paragraphe 2, conduit à un indice de reliabilité de 0,12 ($R_{\text{non pondéré}}=0,084$).

Les coordonnées cristallographiques des atomes lourds et leurs composantes de vibration thermique sont indiquées dans le Tableau 4, leurs coefficients d'agitation thermique anisotrope dans le Tableau 5. Les coordonnées calculées des atomes d'hydrogène sont données dans le Tableau 6.

Tableau 4. *Dipropylpropionamide*: coordonnées cristallographiques ($\times 10^4$) et composantes de vibration thermique, en Å, le long des trois axes principaux de l'ellipsoïde ($\times 10^3$)

	x	y	z	Axe 1	Axe 2	Axe 3
C(1)	4255 (2)	2218 (3)	4575 (3)	226 (3)	235 (3)	247 (3)
C(2)	3727 (2)	3798 (3)	4244 (3)	238 (3)	245 (3)	272 (3)
C(3)	2664 (2)	3820 (4)	4683 (3)	233 (3)	253 (3)	269 (3)
C(4)	2245 (3)	5541 (5)	4592 (4)	246 (4)	296 (4)	344 (4)
C(5)	1973 (3)	2707 (5)	3685 (4)	252 (4)	290 (4)	307 (4)
C(6)	2816 (4)	6706 (6)	5634 (7)	267 (5)	338 (5)	463 (7)
C(7)	965 (5)	2307 (6)	4133 (5)	266 (4)	322 (5)	361 (5)
C(8)	2455 (6)	8399 (7)	5438 (8)	274 (5)	442 (7)	473 (7)
C(9)	368 (13)	1164 (8)	3105 (6)	247 (5)	385 (6)	469 (7)
O	4403 (2)	1705 (3)	5810 (2)	213 (3)	252 (2)	322 (3)
N	4559 (2)	1432 (3)	3510 (2)	213 (3)	242 (3)	304 (3)

Tableau 5. *Dipropylpropionamide*: coefficients d'agitation thermique anisotrope ($\times 10^4$)

	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(1)	59 (2)	173 (5)	117 (3)	1 (2)	9 (2)	0 (3)
C(2)	69 (2)	165 (5)	161 (4)	1 (2)	18 (2)	13 (3)
C(3)	63 (2)	186 (5)	152 (4)	6 (2)	9 (2)	-7 (3)
C(4)	88 (3)	217 (7)	244 (6)	28 (3)	12 (3)	-29 (5)
C(5)	80 (2)	247 (6)	184 (4)	-16 (3)	8 (2)	-22 (5)
C(6)	130 (4)	235 (8)	437 (13)	15 (5)	9 (6)	-92 (9)
C(7)	85 (3)	356 (10)	227 (7)	-27 (4)	13 (3)	-12 (6)
C(8)	223 (7)	263 (10)	465 (15)	26 (6)	68 (8)	-104 (10)
C(9)	114 (4)	530 (16)	297 (9)	-111 (7)	-14 (5)	-40 (9)
O	102 (2)	218 (4)	101 (2)	34 (2)	14 (1)	1 (2)
N	92 (2)	199 (4)	102 (3)	29 (2)	17 (2)	8 (3)

Tableau 6. *Dipropylpropionamide*: coordonnées cristalographiques calculées des atomes d'hydrogène ($\times 10^3$) (à l'exclusion des groupements méthyliques)

	x	y	z
H'(C2)	418	478	476
H''(C2)	364	402	308
H(C3)	271	339	581
H'(C4)	143	554	470
H''(C4)	229	601	352
H'(C5)	237	158	353
H''(C5)	185	324	262
H'(C6)	267	633	676
H''(C6)	362	661	566
H'(C7)	109	180	519
H''(C7)	53	344	417
H'(N)	490	35	370
H''(N)	440	188	252

4. Description des structures et discussion

La Fig. 1 représente la conformation des molécules (programme *ORTEP*, Johnson, 1965). Les distances

et les angles de valence sont indiqués sur la Fig. 2. Les principaux angles de torsion sont indiqués sur la Fig. 3.

Comparaison des conformations des deux molécules

Les Figs. 1–3 montrent que la conformation de la DEPM diffère peu de la DPPM. Contrairement aux dérivés du DPA et du TPA, les deux groupements éthyles ou propyles ne sont pas coplanaires. En effet, les longueurs des chaînes dialkyles, 4,469 Å pour les atomes C(6)–C(7) de la DEPM et 6,898 Å pour la distance C(8)–C(9) de la DPPM, correspondent à des chaînes repliées, les longueurs des chaînes paraffiniques idéales correspondantes étant de 5,08 et 7,54 Å. Les angles de torsion dans ces chaînes, indiqués sur la Fig. 3, diffèrent des angles voisins de 180° observés pour les dérivés du DPA, correspondant à une chaîne alkyle de conformation *trans*. Dans ces conditions, les deux groupements éthyles, ou propyles, n'ont pas des conformations analogues et les molécules sont chirales.

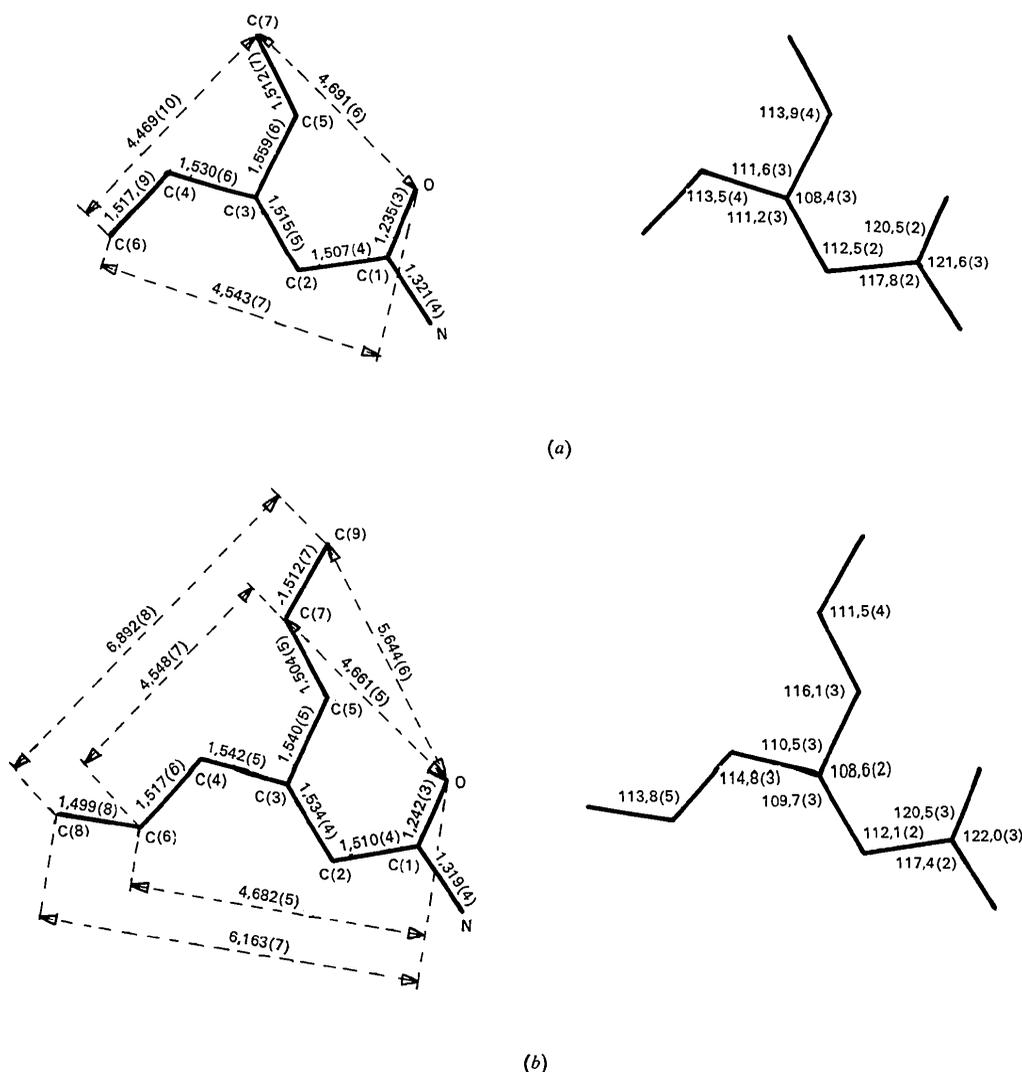


Fig. 2. (a) Diéthylpropionamide et (b) dipropylpropionamide: distances interatomiques (Å) et angles (°).

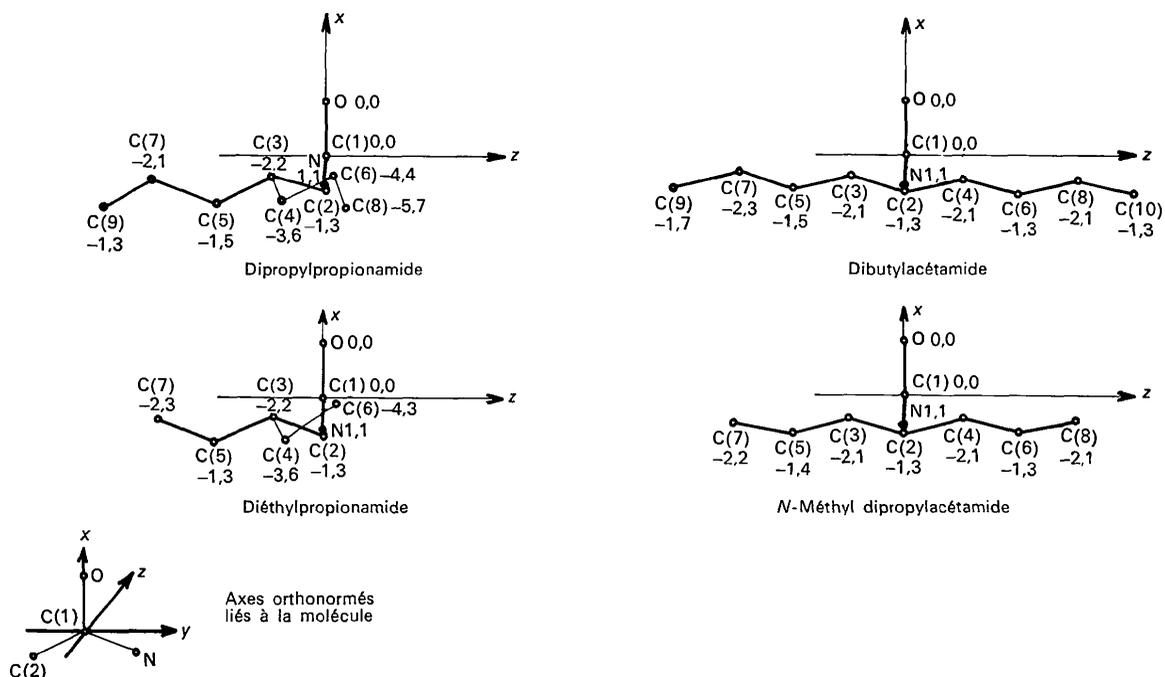


Fig. 4. Projections cotées (xz) des molécules de diéthylpropionamide et de dipropylpropionamide dans un système d'axes ortho-normés lié au plan du groupement amide. Comparaison avec les amides de l'acide dipropylacétique.

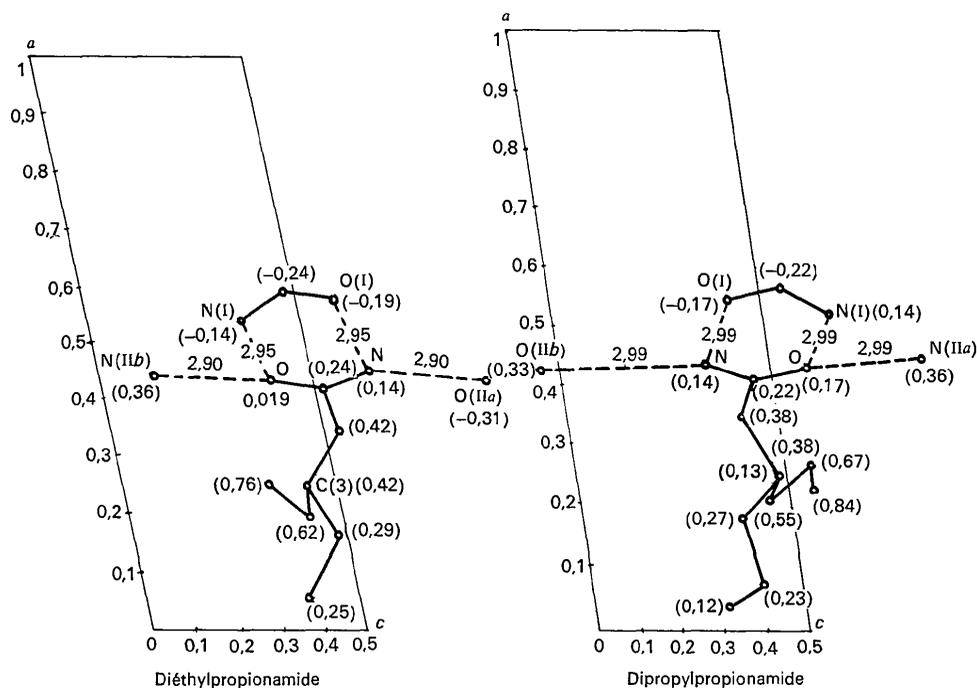


Fig. 5. Projections cotées sur le plan ac des deux molécules de diéthylpropionamide, de dipropylpropionamide, et liaisons hydrogène (en Å). Les deux molécules n'ont pas la même chiralité (voir texte). --- Liaisons hydrogène. I: $1-x, -y, 1-z$. IIa: $x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$. IIb: $x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z-1$.

L'enchaînement intermoléculaire s'effectue de façon analogue dans les deux composés par deux types de liaisons hydrogènes décrites sur la Fig. 5 et correspondant pour chaque composé à deux bandes d'absorption infrarouge à 3350 et 3180 cm^{-1} .

Analogie structurale avec les dérivés du DPA

La conformation d'une partie de ces molécules peut être comparée à celle observée dans les amides dérivés du DPA. Les atomes C(2), C(3), C(5), C(7) de la DEPM forment un plan moyen P_1 équivalent à un des groupements propyles de la *N*-méthyl dipropylacétamide (Grand & Cohen-Addad, 1973), comme le montrent les Figs. 3 et 4. Ainsi les distances C(2)–C(7) valent 3,85 Å pour la DEPM et 3,88 Å pour la *N*-méthyl dipropylacétamide, les distances O–C(7) correspondantes étant de 4,69 et 4,68 Å respectivement.

Cette analogie se retrouve pour les autres amides du DPA qui ont des conformations identiques. De même, la DPPM peut être comparée à la dibutylacétamide (Cohen-Addad & Grand, 1974), les distances C(2)–C(9) valant 4,97 et 5,08 Å et les distances O–C(9), 5,64 et 5,65 Å, respectivement pour les deux composés.

En conclusion, à l'état cristallin, la diéthylpropionamide et la dipropylpropionamide sont des racémates de conformations semblables mais non isomorphes, qui présentent, en partie, une analogie structurale avec les amides dérivés du DPA. Contrairement à celles-ci, la symétrie de la chaîne dialkyle par rapport au plan du groupement amide n'est pas conservée pour la DEPM et la DPPM. Par ailleurs, d'après les comparaisons ci-dessus, la même analogie structurale que pour ces dérivés du DPA existe entre la DEPM, la

DPPM et la conformation repliée de l'acide γ -aminobutyrique (Ferrandes *et al.*, 1974). Ceci justifie le phénomène d'inhibition compétitive de la GABA transaminase vis-à-vis du GABA présenté par les acides dialkylpropioniques. En relation avec ces résultats, d'autres composés de cette série seront étudiés.

Nous remercions très vivement Mme J. Lajzéro-wicz pour son aide et ses fructueux conseils au cours de ce travail, et Mr M. Thomas pour son assistance technique.

Références

- ANGELO, B. (1970). *Bull. Soc. Chim. Fr.* pp. 1848–1849.
 BENOIT-GUYOD, J. L. (1967). Thèse d'Etat, Eymond Ed, Grenoble.
 BUSING, W. R. & LEVY, H. A. (1962). Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-TM-271.
 COHEN-ADDAD, C. & GRAND, A. (1974). *Acta Cryst.* B30, 1342–1346.
 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). Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-3794.
 ROLLETT, J. S. (1965). *Computing Methods in Crystallography*, p. 114. Oxford: Pergamon Press.
 TAILLANDIER, G. (1974). Thèse d'Etat de Pharmacie, Grenoble.
 TROUGHTON, P. G. H. (1969). Ph.D. Thesis, Chemical Crystallography Laboratory, Imperial College, London.

Acta Cryst. (1975). B31, 841

The Crystal and Molecular Structure of Bis-(L-asparaginato)copper(II), [Cu(OOCCHNH₂CH₂CONH₂)₂]_n

BY F. S. STEPHENS, R. S. VAGG AND P. A. WILLIAMS

School of Chemistry, Macquarie University, North Ryde, 2113 N.S.W., Australia

(Received 27 September 1974; accepted 26 October 1974)

The structure of bis-(L-asparaginato)copper(II) has been determined by photographic methods and refined to R 0.107 for 636 unique reflexions by least-squares procedures. The monoclinic unit cell, space group $P2_1$, has $a = 5.028$ (1), $b = 18.928$ (4), $c = 6.174$ (1) Å, $\beta = 96.4$ (1)°, $Z = 2$. The Cu atom is in a tetragonally distorted octahedral environment. A carboxyl oxygen and the α -amino nitrogen atom from each ligand bond to Cu in a *trans* square-planar configuration (Cu–O 1.95, Cu–N 2.02 Å). The octahedron is completed by bridging amide oxygen atoms from adjacent molecules (Cu–O 2.53, 2.77 Å) separated by c translations. This arrangement produces infinite chains parallel to c . A three-dimensional hydrogen-bonding network between the chains is evident.

Introduction

Much interest has centred on the role of metal complexes of amino acids in cancer chemotherapy and

the subject has been reviewed by Williams (1972a). The use of a mixed-ligand complex involving asparagine in combination with various metal ions has been suggested (Williams, 1972b) as a possible antimetabolite