

Analogues de la Noradrénaline. Structure Cristalline de la (Méthylène Dioxy-3',4')-phényl-2 Hydroxy-2 Acétamide-oxime

PAR HENRI GOZLAN

INSERM, Unité de Pharmacologie Chimique – U. 98, 17 rue du Fer-à-Moulin, 75005-Paris, France

ET CLAUDE RICHE

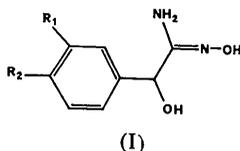
Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Reçu le 3 octobre 1975, accepté le 20 octobre 1975)

The crystals of $C_9H_{10}N_2O_4$ are monoclinic, space group $P2_1/n$, four molecules in a unit cell with $a = 9.639$, $b = 6.543$, $c = 14.374$ Å, $\beta = 91.9^\circ$. The structure was solved by the direct method and refined by the least-squares method to a final R value of 0.053 with 1351 observed reflexions. The conformation of the molecule is similar to that found in noradrenaline. The crystal consists of zigzag chains of molecules along the a axis linked through hydrogen bonds $O(\text{oxime})-H \cdots O(\text{hydroxyl})$. In each chain the molecules form centrosymmetric dimers through strong hydrogen bonds: $O(\text{hydroxyl})-H \cdots N(\text{imino})$ of 2.73 Å.

Introduction

Pour les besoins d'une recherche pharmacochimique, nous avons synthétisé diverses amide-oximes (I), présentant certaines analogies avec la noradrénaline, et pouvant de ce fait interférer directement ou indirectement avec des processus biochimiques mettant en jeu ce neurotransmetteur.



Quelques rares amide-oximes de ce type ont été décrites (Claessen & Vanderhaeghe, 1959; Eloy & Lenaers, 1962), mais leur structure n'a pas été établie. Or, dans ces composés, les possibilités de liaison hydrogène sont nombreuses et, selon les atomes mis en jeu, ces molécules peuvent adopter différentes conformations. Il était donc nécessaire d'établir la conformation privilégiée de ces composés et de voir dans quelle mesure ils peuvent être effectivement considérés comme des analogues de la noradrénaline.

L'une de ces amide-oximes: la (méthylène dioxy-3',4')-phényl-2 hydroxy-2 acétamide-oxime (Fig. 1) (II), a été sélectionnée sur la base d'essais préliminaires indiquant que ce composé franchissait la barrière hématoencéphalique. La détermination de sa structure a été effectuée par diffraction de rayons X, technique qui renseigne de façon précise sur les liaisons hydrogène. En outre, la conformation privilégiée dans le cristal est, en général, celle qui correspond à la conformation thermodynamiquement la plus stable.

Partie expérimentale

Les cristaux ont été préparés par évaporation lente d'une solution dans l'éthanol. Les données cristallographiques sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Données cristallographiques

Formule moléculaire	$C_9H_{10}N_2O_4$
Système	monoclinique
Groupe spatial	$P2_1/n$
a	$9,639 \pm 0,005$ Å
b	$6,543 \pm 0,004$
c	$14,374 \pm 0,008$
β	$90,91 \pm 0,09^\circ$
V	906 Å ³
D_{cal}	$1,54$ g cm ⁻³
M	210,1
Z	4

Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre automatique Philips PW 1100 avec un cristal de dimensions: $0,2 \times 0,3 \times 0,1$ mm. Les caractéristiques de l'enregistrement sont les suivantes: radiation $Cu K\alpha$ (monochromateur au graphite), technique de balayage $\theta-2\theta$, largeur de balayage $(1,1 + 0,16 \tan \theta)^\circ$, et temps de comptage du fond continu égal à celui de la mesure du pic. Sur un total de 1670 réflexions mesurées, 1351 répondant au critère $I > 3\sigma(I)$ ont été conservées. Les corrections d'absorption ont été négligées.

La structure a été résolue par la méthode d'addition

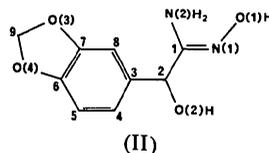


Fig. 1. Numérotation des atomes.

symbolique (Karle & Karle, 1966) en utilisant la fonction des phases (Riche, 1973) pour déterminer les valeurs numériques des symboles utilisés [programme *DEVIN*: Riche (1973)]. Les divers paramètres de la structure ont été affinés par la méthode des moindres carrés [programme *ORFLS*: Busing, Martin & Levy (1962)]. Le schéma de pondération employé dans l'affinement est basé sur l'erreur statistique de comptage. Les facteurs de température sont anisotropes pour les atomes de C, N et O et isotropes pour les atomes d'hydrogène. Ces derniers ont été aisément localisés sur une série différence et leurs paramètres ont été affinés. Les facteurs de diffusion atomique sont ceux de Doyle & Turner (1968) pour les atomes de C, N et O, et de Stewart, Davidson & Simpson (1965) pour les atomes d'hydrogène. Le facteur d'accord final: $R = \sum |F_o - F_c| / \sum |F_o|$ est de 0,053.*

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 31470: 11 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.

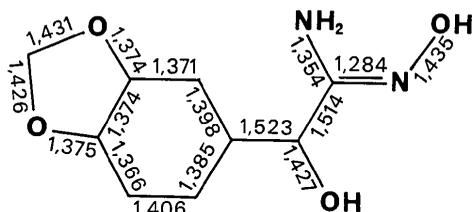


Fig. 2. Distances interatomiques (Å). L'écart type moyen est de 0,004 Å.

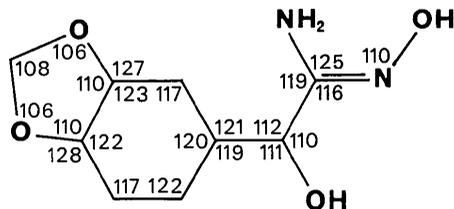


Fig. 3. Angles de valence (°). L'écart type moyen est de 0,3°.

Les coordonnées atomiques et les facteurs de température sont rassemblés dans les Tableaux 2 et 3. Le numérotation des atomes est indiqué sur la Fig. 1, les longueurs de liaison et les angles de valence sont indiqués sur les Figs. 2 et 3. Les distances aux principaux plans moyens sont dans le Tableau 4.

Tableau 3. Coordonnées et facteurs d'agitation thermique isotrope des atomes d'hydrogène ($\times 10^3$)

Le numéro indique l'atome porteur.

	x	y	z	B
H(2)	895	567	596	2,2
H(4)	714	454	704	3,9
H(5)	547	573	807	3,7
H(8)	658	984	547	3,3
H(9a)	391	1238	771	5,9
H(9b)	271	1111	710	7,8
H(N2a)	607	590	448	3,8
H(N2b)	628	376	403	4,3
H(O1)	824	29	450	6,4
H(O2)	958	745	487	7,1

Tableau 4. Plans moyens

Distances des atomes au plan moyen passant par C(1), C(2), N(1) et N(2)

C(1)	-0,003 Å	O(1)	0,081 Å
C(2)	0,001	H(N2a)	-0,04
N(1)	0,001	H(N2b)	0,02
N(2)	0,001	H(O1)	-0,32

Distances des atomes au plan moyen du phényle

C(3)	-0,006 Å	C(2)	-0,022 Å
C(4)	0,007	O(3)	-0,030
C(5)	-0,001	O(4)	-0,048
C(6)	-0,003	C(9)	-0,040
C(7)	0,002	H(9a)	-0,81
C(8)	0,003	H(9b)	0,84

Résultats et discussion

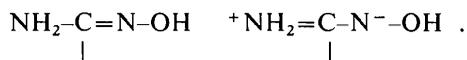
On ne connaît que fort peu de données précises sur le groupement amide-oxime. Seule la structure cristalline de la molécule la plus simple, la formamide-oxime, a été décrite (Hall & Llewellyn, 1956; Hall, 1965). Nous

Tableau 2. Coordonnées et facteurs d'agitation thermique anisotrope des atomes de carbone, azote et oxygène ($\times 10^4$)

$T = \exp(-\sum_{ij} \beta_{ij} h_i h_j)$. Les écarts types sont entre parenthèses.

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(1)	7702 (2)	4561 (4)	4929 (2)	40 (2)	190 (7)	23 (1)	0 (3)	11 (1)	7 (2)
C(2)	8202 (2)	6275 (4)	5563 (2)	41 (2)	174 (7)	31 (1)	12 (4)	7 (1)	-1 (2)
C(3)	7063 (2)	7069 (4)	6178 (2)	45 (2)	158 (7)	25 (1)	0 (3)	5 (1)	-8 (2)
C(4)	6695 (4)	5909 (4)	6936 (2)	64 (3)	171 (8)	32 (1)	4 (4)	2 (2)	0 (3)
C(5)	5670 (3)	6566 (5)	7542 (2)	77 (3)	218 (9)	27 (1)	-14 (4)	11 (2)	8 (3)
C(6)	5040 (3)	8389 (4)	7339 (2)	55 (3)	187 (8)	26 (1)	-12 (3)	10 (1)	-16 (2)
C(7)	5391 (3)	9526 (4)	6578 (2)	56 (3)	157 (7)	31 (1)	13 (4)	7 (1)	-13 (2)
C(8)	6393 (3)	8921 (4)	5981 (2)	64 (3)	169 (7)	27 (1)	14 (4)	13 (1)	4 (2)
C(9)	3751 (4)	11226 (6)	7324 (2)	102 (4)	281 (11)	43 (2)	43 (5)	30 (2)	-25 (4)
N(1)	8460 (2)	2948 (3)	4927 (1)	49 (2)	143 (5)	30 (1)	5 (3)	11 (1)	-1 (2)
N(2)	6520 (2)	4833 (5)	4409 (2)	64 (3)	234 (8)	40 (1)	38 (4)	-10 (2)	-21 (3)
O(1)	7911 (2)	1512 (3)	4255 (1)	80 (2)	172 (5)	34 (1)	1 (3)	9 (1)	-10 (2)
O(2)	8762 (2)	7891 (3)	5024 (1)	48 (2)	181 (5)	52 (1)	12 (3)	21 (1)	7 (2)
O(3)	4631 (2)	11302 (3)	6542 (1)	88 (2)	219 (6)	50 (1)	53 (3)	32 (1)	3 (2)
O(4)	4044 (2)	9391 (3)	7828 (1)	85 (2)	268 (7)	38 (1)	11 (3)	30 (1)	-18 (2)

l'avons comparée, dans le Tableau 5, à celle établie pour l'amide-oxime (II). Les résultats montrent que ce groupement peut être représenté par les deux structures limites:

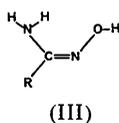


Les quatre atomes C(1), C(2), N(1) et N(2) sont coplanaires, l'oxygène du groupe oxime O(1) étant situé légèrement hors du plan moyen défini par ces quatre atomes (0,08 Å). On notera l'hybridation sp^2 adoptée par l'atome d'azote N(2), les deux atomes d'hydrogène liés à cet atome sont dans le plan du groupement amide-oxime (voir Tableau 4).

Tableau 5. Comparaison des longueurs de liaison et des angles de valence dans le groupement amide-oxime

	Formamide-oxime (Hall, 1965)	Cette étude
C—N(2)	1,334 Å	1,354 Å
C—N(1)	1,288	1,284
N(1)—O(1)	1,415	1,435
N(1)—C—N(2)	126,7°	125,1°
C—N(1)—O(1)	109,7	110,0
σ	0,006 Å	0,004 Å
	0,3°	0,2°

En ce qui concerne la configuration, on peut constater qu'elle est du type *syn*-NH₂ ou *Z* (Blackwood, Gladys, Loening, Petrarca & Rush, 1968), l'hydroxyle du groupe oxime et le groupe amino étant *cis* par rapport à la double liaison C=N, l'hydrogène du OH étant, quant à lui, *s-trans* (III). Cette configuration est stabilisée par une faible liaison hydrogène intramoléculaire N(2)—H···O(1) où la distance H···O est de 2,17 Å [N(2)—H(N2b)=0,92 Å, \angle N(2)—H—O(1)=105°].



Il est à noter que dans cette molécule il n'y a pas de liaison hydrogène intramoléculaire faisant intervenir les atomes d'hydrogène des hydroxyles. Par contre, il existe de très fortes associations intermoléculaires. Le cristal est constitué par des doubles chaînes (en zigzag le long de l'axe *a*) de molécules reliées entre elles par des liaisons hydrogène O(1)—H···O(2) de 2,73 Å. Dans chacune de ces doubles chaînes, les molécules forment un dimère centrosymétrique dont la cohésion est assurée par deux liaisons hydrogène très fortes, parmi les plus fortes que l'on connaisse pour ce type de liaison (Hamilton & Ibers, 1968), O(2)—H···N(1): 2,73 Å. La Fig. 4 qui représente une vue en perspective du dimère montre également le réseau de liaisons hydrogène. Soulignons que la constitution de ce dimère fait intervenir l'hydroxyle O(2), alors qu'en gé-

ral dans les oximes, on rencontre des associations fortes par liaisons hydrogène où l'atome O(1) est donneur et l'atome N(1) accepteur. Les oximes peuvent ainsi former des dimères [diméthylglyoxime: Hamilton (1961); *anti-p*-chlorobenzaldoxime: Jerslev (1957)], des trimères [acétoxime: Bierlein & Lingafelter (1951)] et des tétramères [*anti-α*-bromoacétophénone-oxime: Wetherington & Moncrief (1973)].

La très forte cohésion de ce dimère contribue à la stabilisation de la conformation privilégiée de la molécule. Celle-là est schématisée sur la Fig. 5 où sont représentées les projections de Newman le long des liaisons C(3)—C(2) et C(2)—C(1).

La comparaison des structures cristallines* de la noradrénaline (Carlström & Bergin, 1967) et de l'amide-oxime étudiée met en évidence une nette ana-

* Une étude conformationnelle en solution est en cours.

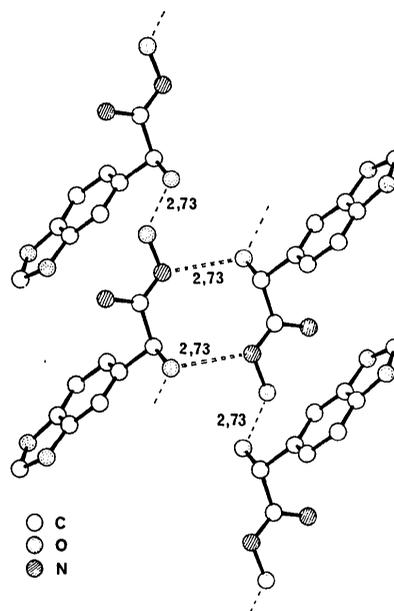


Fig. 4. Vue en perspective du dimère et du réseau de liaisons hydrogène.

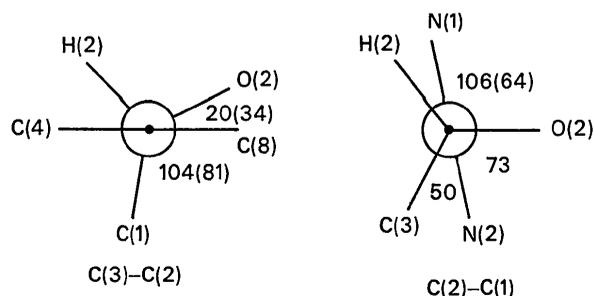


Fig. 5. Angles de torsion (°) le long des liaisons C(3)—C(2) et C(2)—C(1). (Les schémas correspondent à l'énantiomère du Tableau 2.) Les valeurs observées dans la structure de la noradrénaline (Carlström & Bergin, 1967) sont indiquées entre parenthèses.

logie entre ces deux molécules. La noradrénaline adopte une conformation *trans* et c'est également cette conformation privilégiée que l'on observe dans la molécule étudiée, à condition de considérer l'azote N(1). Cette assimilation de l'azote imino N(1) avec l'azote amino de la noradrénaline est confirmée chimiquement, puisque la méthylation (Gozlan, Michelot & Rips, 1974) et la protonation (Mollin & Kasperek, 1961) ont lieu sur l'azote imino N(1) et non pas sur l'azote amino N(2).

La recherche des propriétés pharmacologiques dues à cette analogie est en cours.

Nous remercions M Richard Rips pour son intérêt constant au cours de ce travail et pour une lecture constructive de ce manuscrit.

Références

- BIERLEIN, T. K. & LINGAFELTER, E. C. (1951). *Acta Cryst.* **4**, 450–453.
- BLACKWOOD, J. E., GLADYS, C. L., LOENING, K. L., PETRARCA, A. E. & RUSH, J. E. (1968). *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 509–510.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1962). *ORFLS*. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-TM-305.
- CARLSTRÖM, D. & BERGIN, R. (1967). *Acta Cryst.* **23**, 313–319.
- CLAESSEN, M. & VANDERHAEGHE, H. (1959). *Suppl. Ind. Chim. Belge*, **2**, 425–427.
- DOYLE, P. A. & TURNER, P. S. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 390–397.
- ELOY, F. & LENAERS, R. (1962). *Chem. Rev.* **62**, 155–183.
- GOZLAN, H., MICHELOT, R. & RIPS, R. (1974). *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, **278**, 363–366.
- HALL, D. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 955.
- HALL, D. & LLEWELLYN, F. J. (1956). *Acta Cryst.* **9**, 108–112.
- HAMILTON, W. C. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 95–99.
- HAMILTON, W. C. & IBERS, J. A. (1968). In *Hydrogen Bonding in Solids*. New York: Benjamin.
- JERSLEV, B. (1957). *Nature, Lond.* **180**, 1410–1412.
- KARLE, J. & KARLE, I. L. (1966). *Acta Cryst.* **21**, 849–859.
- MOLLIN, J. & KASPAREK, K. (1961). *Acta Univ. Palackianae Fac. Rerum. Nat.* **7**, 125–135.
- RICHE, C. (1973). *Acta Cryst.* **A29**, 133–137.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.
- WETHERINGTON, J. B. & MONCRIEF, J. W. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 1520–1525.

Acta Cryst. (1976). **B32**, 1665

The Structure of an Ascorbate Tautomer: the Methyl Glycoside of 2-C-Benzyl-3-keto-L-lyxo-hexulosonic Acid Lactone

BY J. HVOSLEF AND S. NORDENSON

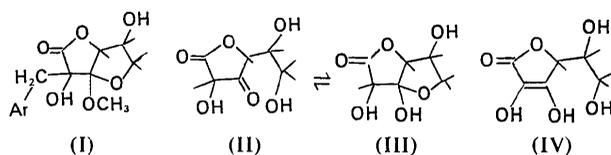
Department of Chemistry, University of Oslo, Blindern, Oslo 3, Norway

(Received 13 October 1975; accepted 13 November 1975)

The crystal structure of $C_{14}H_{16}O_6$ has been determined by X-ray diffraction with Mo $K\alpha$ radiation. The space group is $P2_12_12_1$ with $a=6.339$ (1), $b=9.739$ (2), $c=22.484$ (4) Å. The parameters were refined to $R=0.047$ and $R_w=0.043$ for 1470 reflexions. For the high-angle data $R=0.058$ and $R_w=0.046$. Standard deviations are 0.004 Å and 0.3° for non-hydrogen atoms. The molecule is a derivative of the ketol tautomer of ascorbic acid and involves a sugar moiety with a fused-ring system analogous to that in dimeric dehydroascorbic acid. A benzyl group is attached to C(2) in ascorbic acid, and the five-membered rings have irregular envelope conformations with the common C(3) atom unique in each case. The C–C distances in the phenyl ring were corrected for π -electron polarization and thermal motion to give values close to the theoretical ones.

Introduction

The title compound (I) is interesting as a derivative of the ketol tautomer (II)/(III) of the well known enediol ascorbic acid (IV). It may be synthesized from the ascorbate anion by treatment with benzyl chloride and subsequent reaction with methanol in HCl.



During these reactions a nucleophilic internal addition leads to the acetal (I) which is a derivative of (III). This