

## Structure Cristalline du Sel de Propylamine de la Propyl-1 Dicyano-3,5 Phényl-4 Hydroxy-6 Pyridone-2

PAR D. TRANQUI ET J. VICAT

CNRS, Laboratoire des Rayons X, B.P. 166, Centre de Tri, 38042-Grenoble Cédex, France

M. THOMAS

Institut Laue-Langevin, B.P. 156, Grenoble Cédex, France

ET M. H. PERA, H. FILLION ET C. LUU DUC

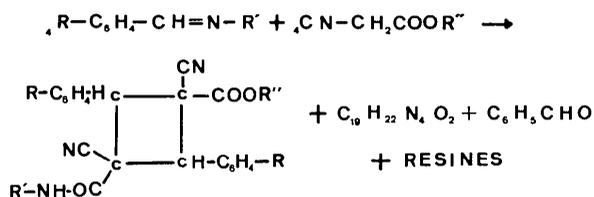
Groupe d'Etude et de Recherche des Médicaments, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Grenoble, Domaine de la Merci, 38700-La Tronche, France

(Reçu le 27 octobre 1975, accepté le 25 novembre 1975)

The pharmacologically active compound  $C_{19}H_{22}N_4O_2$ , PDPP, which was isolated during the synthesis of cyclobutane amide ester, crystallizes in the monoclinic system, space group  $P2_1/c$  with  $a = 11.082$  (6),  $b = 16.580$  (8),  $c = 10.320$  (6) Å and  $\beta = 93.30$  (6)°. The crystal structure has been solved by the symbolic addition method with X-ray data collected on a single-crystal diffractometer using  $Mo K\alpha$  radiation. A least-squares refinement was carried out with anisotropic thermal factors; the  $R$  value is 0.06 for 2109 observable reflexions. The crystal structure is discussed in detail. Bond lengths and angles in this molecule compare favourably with those reported for simpler structures and a new structural formulation of this compound is proposed.

### Introduction

Lors de la synthèse d'esters amides cyclobutaniques un nouveau composé a été isolé (Pera, 1974), conformément au schéma réactionnel suivant:



L'examen du spectre de masse de ce composé ( $C_{19}H_{22}N_4O_2$ ) fait paraître des pics importants jusqu'à la masse  $m/e = 279,0985$ , puis de faibles pics à  $m/e = 335, 336, 337, 338$ . Ceci nous amène à conclure que la masse moléculaire est de 338 ce qui fait correspondre à la formule brute calculée d'après l'analyse centésimale ( $C_{19}H_{22}N_4O_2$ ) $_n$ , avec  $n = 1$ .

Cette formule brute est en accord avec le spectre de RMN qui indiquerait la présence de 22 protons.

Ces renseignements spectroscopiques nous ont amenés à spéculer sur plusieurs formules développées possibles, mais aucune d'entre elles n'était capable d'expliquer la présence de faibles pics après la masse  $m/e = 279,0985$  dans le spectre de masse. Seule la détermination de la structure cristalline, dans ce cas, va nous permettre d'établir de façon sûre la formule développée et la conformation spatiale de cette nouvelle molécule.

### Partie expérimentale

La méthode de préparation du cristal du sel de propylamine de la propyl-1 dicyano-3,5 phényl-4 hydroxy-6 pyridone-2 ou PDPP a été décrite par Pera, Tranqui, Fillion & Luu Duc (1975). Le produit obtenu a été purifié par plusieurs recristallisations dans l'acétate d'éthyle. Les cristaux obtenus se présentent sous forme d'aiguilles incolores, l'axe de l'aiguille correspond à la direction  $c$  de la maille élémentaire.

L'examen des clichés de Weissenberg et de précession a permis de déterminer le groupe spatial du cristal et les dimensions de sa maille élémentaire (Tableau 1).

Tableau 1. Données cristallographiques

Formule chimique:	$C_{19}H_{22}N_4O_2$
Groupe spatial:	$P2_1/c$
$a$ :	11,082 (6) Å
$b$ :	16,580 (8)
$c$ :	10,320 (6)
$\beta$ :	93,30 (6)°
$V$ :	$1893 \pm 4$ Å <sup>3</sup>
$Z$ :	4
$F(000)$ :	676
Point de fusion:	176°C
Dimension du cristal utilisé:	0,23 × 0,25 × 0,30 mm

Ces clichés montrent aussi la mauvaise cristallisation de l'échantillon utilisé. Nous avons pu cependant, après avoir essayé plusieurs cristaux, enregistrer 2109 réflexions sur le diffractomètre quatre cercles utilisant la raie  $Mo K\alpha$  (monochromateur en graphite).

A cause des dimensions du cristal utilisé et de son faible coefficient d'absorption, seule la correction de Lorentz-polarisation a été effectuée pour calculer les facteurs de structure.

### Résolution et affinement de la structure

La structure de PDPP a été résolue par la méthode directe utilisant les solutions suggérées par le pro-

gramme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970). A partir de 144 facteurs de structure normalisés ( $E > 1,4$ ), le programme a généré 16 ensembles de signes dont quatre présentent une grande consistance interne (figure de mérite).

L'examen des synthèses de Fourier correspondant à ces quatre groupes de signes nous a permis de localiser le noyau benzénique de la molécule, mais à cause de l'incertitude de la formule développée nous avons été amenés à travailler simultanément sur les quatre modèles de structures qui sont *a priori* possibles.

L'élimination de trois modèles a été possible par des considérations spectroscopiques, par des données de la fonction de Patterson et par la technique des synthèses de Fourier successives.

Le modèle retenu est tout à fait différent par rapport aux formules développées proposées avant ce travail. L'affinement apporte une autre confirmation de l'exactitude de la structure proposée: il a ramené au bout de quatre cycles, le facteur  $R = \sum w(|F_o| - K|F_c|) / \sum wF_o$  de 40% à 9%; une autre série d'affinement incluant les facteurs d'agitation thermique anisotrope a réduit ce même facteur  $R$  à 6%.

D'autres cycles d'affinements suivis d'une synthèse de Fourier différence ont été entrepris dans le but de localiser les atomes d'hydrogène; malheureusement, ces opérations n'ont apporté aucune amélioration à nos résultats précédents. Nous pensons que la cristallisation de cette molécule était trop mauvaise pour exploiter plus loin nos données.

### Description de la structure

Les paramètres de positions et les coefficients thermiques anisotropes associés sont consignés dans les Tableaux 2 et 3.\* La Fig. 1 contient les distances et les angles interatomiques de la molécule.

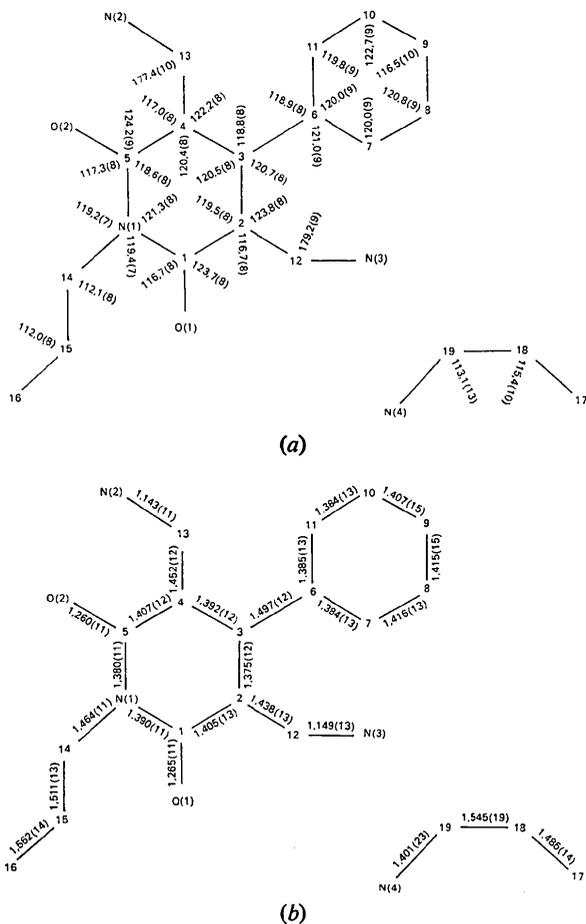


Fig. 1. (a) Distances et (b) angles intramoléculaires.

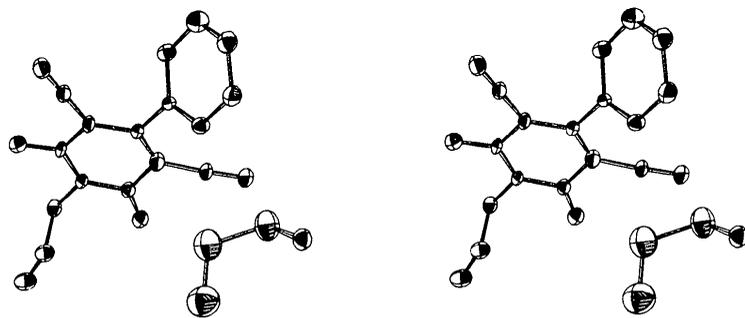


Fig. 2. Vue stéréoscopique de la molécule; les ellipsoïdes de vibration thermique correspondent à une probabilité de présence de 50%.

\* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 31531: 5 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.

Tableau 2. Coordonnées atomiques ( $\times 10^5$ ) et leurs écarts types entre parenthèses

	x	y	z
C(1)	5959 (74)	28359 (47)	19603 (81)
C(2)	15750 (72)	32370 (45)	26021 (81)
C(3)	23531 (71)	28139 (43)	34351 (76)
C(4)	21575 (71)	19993 (47)	36763 (79)
C(5)	11769 (80)	15925 (45)	30445 (81)
C(6)	34117 (66)	32233 (42)	41203 (71)
C(7)	42567 (81)	36327 (52)	34344 (93)
C(8)	52641 (91)	40015 (58)	41014 (102)
C(9)	54008 (93)	39811 (59)	54725 (97)
C(10)	44964 (99)	35727 (63)	61159 (107)
C(11)	35146 (85)	32096 (58)	54632 (89)
C(12)	15635 (79)	40912 (61)	23841 (92)
C(13)	30190 (91)	15130 (54)	44485 (96)
C(14)	-5773 (75)	15970 (49)	14821 (79)
C(15)	-2108 (93)	13016 (62)	1775 (93)
C(16)	-12740 (93)	8707 (69)	-6047 (105)
C(17)	83753 (75)	44794 (42)	4128 (72)
C(18)	71529 (124)	42062 (76)	7376 (138)
C(19)	68138 (126)	33395 (97)	3053 (187)
N(1)	4075 (56)	20215 (35)	22013 (58)
N(2)	36911 (75)	11075 (48)	50227 (83)
N(3)	17202 (71)	47745 (52)	22139 (79)
N(4)	69903 (167)	18036 (116)	39918 (160)
O(1)	-1608 (51)	31781 (33)	11765 (58)
O(2)	9491 (51)	8554 (34)	31972 (54)

Tableau 3. Coefficients d'agitation thermique anisotrope ( $\times 10^4$ )

$$T = \exp [-2\pi^2(h^2a^{*2}U_{11} + k^2b^{*2}U_{22} + l^2c^{*2}U_{33} + 2hka^*b^*U_{12} + 2hla^*c^*U_{13} + 2klb^*c^*U_{23})]$$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C(1)	621	427	542	118	130	67
C(2)	611	349	602	-29	143	72
C(3)	577	394	563	-52	93	-3
C(4)	468	467	684	-11	-49	26
C(5)	767	338	546	97	93	183
C(6)	539	443	450	32	59	14
C(7)	503	614	665	-97	55	0
C(8)	712	619	913	-63	136	34
C(9)	893	761	795	1	46	18
C(10)	855	808	853	120	84	18
C(11)	672	865	513	180	21	96
C(12)	620	540	683	122	118	-45
C(13)	644	501	653	-126	87	-66
C(14)	547	591	725	-1	-80	25
C(15)	783	1031	657	120	115	131
C(16)	825	1090	871	102	-321	272
C(17)	764	483	691	42	-68	21
C(18)	967	778	1198	-37	-13	-68
C(19)	1044	1262	2007	29	264	202
N(1)	618	394	464	112	-58	100
N(2)	766	525	881	134	11	35
N(3)	736	606	984	-88	-109	-191
N(4)	2010	1723	1203	274	251	412
O(1)	658	598	816	96	-82	169
O(2)	816	508	709	-50	-242	123

Les longueurs de liaisons montrent que la structure de la PDPP comporte deux groupements bien distincts, le groupement propyl-1 dicyano-3,5 phényl-4 hydroxy-6 pyridone-2,  $C_3H_7-(CN)_2-C_6H_5-O_2H-C_5N$ , et le groupement propylamine,  $NH_2-C_3H_7$ .

#### (a) Le groupement $C_3H_7-(CN)_2-C_6H_5-O_2H-C_5N$

Cette partie de la molécule est constituée par deux noyaux aromatiques [Fig. 1(a), (b)], le groupe phényl

( $C_6H_5$ ) et le groupe pyridinique ( $C_5N$ ) sont reliés entre eux par la liaison  $C(3)-C(6)=1,497$  (12) Å. Au noyau pyridinique sont attachés des fonctions CN, OH et  $C_3H_7$ .

L'angle dièdre formé par les deux plans de ces deux noyaux est égal à  $56^\circ$ . Les distances C-C [de C(6) à C(11)] dans phényl varient de 1,384 (13) à 1,416 (13) Å; de même les liaisons de carbone dans le noyau pyridinique ont pratiquement les mêmes valeurs; elles sont comprises entre 1,375 (12) et 1,407 (12) Å. Les distances azote carbone sont sensiblement égales  $N(1)-C(1)=1,390$  (11) et  $N(1)-C(5)=1,380$  (11) Å. Ces valeurs dénotent bien le caractère conjugué du cycle pyridinique.

Le radical propyl ( $C_3H_7$ ) est attaché à l'azote du cycle pyridinique par la liaison  $N(1)-C(14)=1,464$  (11) Å; les longueurs  $C(14)-C(15)$  et  $C(15)-C(16)$  dans ce groupement sont respectivement 1,511 (13) et 1,562 (14) Å. Les deux fonctions nitriles se fixent sur la pyridine, de part et d'autre du radical propyl, par des liaisons  $C(4)-C(13)=1,452$  (12) et  $C(2)-C(12)=1,438$  (13) Å. Les distances  $C(13)-N(2)$  et  $C(12)-N(3)$  sont respectivement 1,143 (11) et 1,149 (13) Å; les deux oxygènes sont liés aux carbones pyridiniques C(5) et C(1) avec  $C(1)-O(1)=1,265$  (11) et  $C(5)-O(2)=1,260$  (11) Å [Fig. 1(a) et (b)].

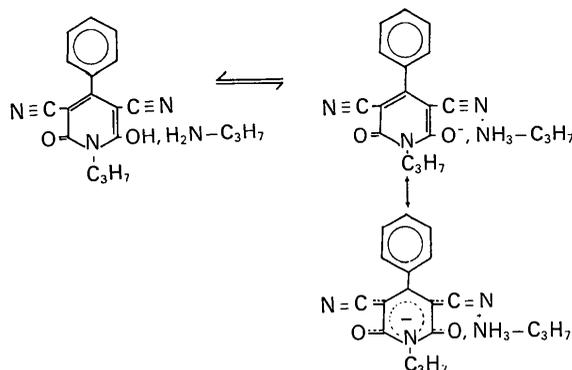
#### (b) Le groupement propylamine

Les distances interatomiques des carbones propyl-iques  $C(18)-C(17)$  et  $C(18)-C(19)$  sont respectivement 1,49 (2) et 1,55 (2) Å soient pratiquement les valeurs déjà trouvées plus haut. Il en est de même pour les liaisons  $N(4)-C(19)$  qui est égale à 1,40 (2) Å.

Le groupe propylamine n'établit aucun contact avec le reste de la molécule; la plus courte distance  $N(3)-C(17)$  entre la propylamine et le groupe  $C_{16}N_3O_2H_{13}$  est égale à 2,98 Å.

Il est intéressant de noter que les coefficients d'agitation des atomes de la propylamine (peu attaché au reste de la molécule et de masse relativement faible: 59) sont sensiblement plus élevés que ceux des atomes du groupe  $C_{16}N_3O_2H_{13}$  (Fig. 2).

Ces considérations nous amènent à proposer la formule  $C_{19}H_{22}N_4O_2$  comme indiquée ci-après:



Il s'agit d'une résonance entre plusieurs états, ce qui contribue à rendre la molécule plus stable. Par ailleurs, cette formule explique parfaitement la présence des pics 279 et 338 trouvés dans le spectre de masse pour cette molécule.

Les auteurs tiennent à remercier M E. F. Bertaut, Directeur du Laboratoire des Rayons X, pour l'intérêt et l'encouragement qu'il porte à leurs travaux.

#### Références

- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.  
 PERA, M. H. (1974). Thèse Doctorat d'Etat en Pharmacie, N° 4. *Recherche dans la Serie Cyclobutanique. Dérivés de l'Acide Truxillique, Formation de Pyridones-2. Résultats Pharmacologiques.* Université Scientifique et Médicale de Grenoble.  
 PERA, M. H., TRANQUI, D., FILLION, H. & LUU DUC, C. (1975). *Bull. Soc. Chim. Fr.* pp. 321–323.

*Acta Cryst.* (1976). **B32**, 1727

## The Structure of a Trinucleoside Diphosphate: Adenylyl-(3',5')-adenylyl-(3',5')-adenosine Hexahydrate

BY D. SUCK,\* P. C. MANOR† AND W. SAENGER‡

*Chemische Abteilung, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, 3400 Göttingen, Germany (BRD)*

(Received 27 October 1975; accepted 28 November 1975)

The title compound (ApApA) constitutes a fragment of polyadenylic acid (poly A). It was crystallized from acidic solution in space group  $P4_12_1$  with  $a = 14.155$ ,  $c = 44.00$  Å,  $Z = 8$  and in space group  $P4_1$ ,  $a = 14.080$ ,  $c = 44.04$  Å,  $Z = 8$ . 3260 reflexions to 0.95 Å resolution were collected for  $P4_12_1$  with a diffractometer; the structure was solved by direct methods and refined by least-squares cycles to  $R = 6.8\%$ . In the crystal structure, the middle and 3'-terminal adenine heterocycles are protonated at N(1) giving rise to a zwitterion of the form  $\text{ApA}^+\text{pA}^+$  and two of these molecules are complexed *via*  $\text{A}^+$ .  $\text{A}^+$  base pairs similar to those found in the poly  $\text{A}^+$  duplex. In the latter structure the polynucleotide chains are arranged parallel but in the  $\text{ApA}^+\text{pA}^+$  dimer, the molecules are antiparallel (diad related), causing a non-helical structure. The adenosines are in the normal C(3')-endo, gauche, gauche and anti conformation; the orientation about the P–O ester bonds is helical, (–)gauche, (–)gauche for  $\text{ApA}^+$  but non-helical, looped (+)gauche, (+)gauche for  $\text{A}^+\text{pA}^+$ . The latter structure is stabilized by a hydrogen bond between the 3'-terminal O(3')–H hydroxyl group and the penultimate phosphate group. All the bases of the dimer are stacked to form a hydrophobic core which is surrounded by the hydrophilic ribose and phosphate groups. The dimer is embedded in 12 water molecules, several of them being statistically disordered. From the helical  $\text{ApA}^+$  fragment a structural model for single helical, unprotonated poly A could be derived: nine nucleotides constitute a pitch of 25.4 Å; the adenine heterocycles are tilted by 24° versus the helix axis.

### Introduction

Ribonucleic acids (RNA's) play a central role in the transfer of genetic information. They occur either as single-stranded molecules with unknown secondary structure or they form double helical complexes (Watson & Crick, 1953) with complementary A:U and G:C base pairing and antiparallel oriented polynucleotide chains related to each other by a diad perpendicular to the helix axis. The synthetic homopolymer polyadenylic acid (poly A) exhibits short single helical regions at neutral pH (Brahms, Michelson & van Holde, 1966) while under acidic conditions it becomes

protonated at N(1) of the adenine bases and assumes a double helical structure. Unlike Watson–Crick duplexes, however, the poly  $\text{A}^+$  chains in the poly  $\text{A}^+$ .poly  $\text{A}^+$  duplex are arranged parallel to each other and related by a diad coinciding with the helix axis (Fig. 1) (Rich, Davies, Crick & Watson, 1961).

Crystallization of the poly A fragment adenylyl-(3',5')-adenylyl-(3',5')-adenosine (ApApA) (Fig. 2) in acidic conditions was undertaken in order to obtain a short piece of a double helical poly  $\text{A}^+$ .poly  $\text{A}^+$  complex. In this contribution, details of the structure analyses are described; a preliminary report on the biochemical significance of this study has appeared (Suck, Manor, Germain, Schwalbe, Weimann & Saenger, 1973). Information from single-crystal studies is only available on some diribonucleoside phosphates (Shefter, Barlow, Sparks & Trueblood, 1969; Rubin, Brennan & Sundaralingam, 1972; Sussman, Seeman,

\* Present address: Dept. of Biological Sciences, Purdue University, West Lafayette, Indiana, U.S.A.

† Present address: Dept. of Biochemical Sciences, Princeton University, Princeton, New Jersey, U.S.A.

‡ To whom correspondence should be addressed.