

Fig. 3. Packing of the molecules viewed down the *a* axis.

The NMR rotational barrier is 39.7 kJ mol<sup>-1</sup> (Sandström, Sjostrand & Wennerbeck, 1977) for the title compound and 59.4 kJ mol<sup>-1</sup> (Sandström, 1983) for 3-dimethylamino-3-methylthio-2-phenylacrylonitrile. We have earlier observed a correlation between rotational barrier *vs* C=C bond length in push-pull systems (Kamath & Venkatesan, 1984). However, surprisingly the above-mentioned two compounds having the same weak acceptor combination of (-Ph, -CN) deviate from the observed correlation referred to above. The reason for this deviation is not obvious.

There are no intermolecular contacts of any special significance and the molecule is mostly stabilized by van der Waals interactions (Fig. 3). The illustrations were made with the ORTEPII program (Johnson, 1976).

We thank the University Grants Commission of India for financial support. We are grateful to Professor J. Sandström, University of Lund, Sweden, for providing the sample and for many valuable comments.

#### References

- ABRAHAMSSON, S., REHNBERG, G., LILJEFORS, T. & SANDSTRÖM, J. (1974). *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **28**, 1109–1120.
- ADHIKESAVALU, D., KAMATH, N. U. & VENKATESAN, K. (1983). *Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A*, **92**(4 and 5), 449–456.
- ADHIKESAVALU, D. & VENKATESAN, K. (1982). *Acta Cryst.* **B38**, 855–859.
- ADHIKESAVALU, D. & VENKATESAN, K. (1983). *Acta Cryst.* **C39**, 1044–1048.
- BARTELL, L. S., ROTH, E. A., HOLLOWELL, C. D., KUCHITSU, K. & YOUNG, J. E. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 2683–2686.
- HITCHCOCK, P. B. (1979). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* pp. 1314–1317.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Vol. IV. Birmingham: Kynoch Press.
- JOHNSON, C. K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- KAMATH, N. U. & VENKATESAN, K. (1984). *Acta Cryst.* **C40**, 559–562.
- LITTLE, R. G., PAUTLER, D. & COPPENS, P. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 1493–1499.
- MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. of York, England, and Louvain, Belgium.
- SANDSTRÖM, J. (1983). *Static and Dynamic Stereochemistry of Push-Pull and Strained Ethylenes in Topics in Stereochemistry*, Vol. 14, edited by L. ALLINGER, E. L. ELIEL & S. H. WILEN, pp. 83–181. New York: John Wiley.
- SANDSTRÖM, J., SJOSTRAND, U. & WENNERBECK, I. (1977). *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4526–4527.
- SEN (NÉE KAMATH), N. & VENKATESAN, K. (1984). *Acta Cryst.* **C40**, 1730–1733.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76. A program for crystal structure determination*, Univ. of Cambridge, England.
- WINKLER, F. K. & DUNITZ, J. D. (1971). *J. Mol. Biol.* **59**, 169–182.

*Acta Cryst.* (1984). **C40**, 2124–2126

### $\alpha$ -Méthyl-dopa, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>·1,5H<sub>2</sub>O

PAR A. NEUMAN, H. GILLIER ET D. AVENEL

Laboratoire de Chimie Structurale Biomoléculaire, UER Santé, Médecine et Biologie Humaine, Université Paris-Nord, 74 rue Marcel Cachin, 93012 Bobigny CEDEX, France

ET G. PERRET

Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Expérimentale, UER Santé, Médecine et Biologie Humaine, Université Paris-Nord, 74 rue Marcel Cachin, 93012 Bobigny CEDEX, France

(Reçu le 20 mars 1984, accepté le 6 septembre 1984)

**Abstract.**  $M_r = 238$ , monoclinic,  $P2_1$ ,  $a = 14.30$  (1),  $b = 8.678$  (5),  $c = 8.911$  (5) Å,  $\beta = 96.57$  (1)°,  $V = 1098.55$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.439$  g cm<sup>-3</sup>,  $Cu K\alpha$ ,  $\lambda = 1.5418$  Å,  $\mu = 10.12$  cm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 508$ ,  $T = 298$  K,

$R = 0.049$  for 3402 reflexions. The two symmetrically independent molecules show the two *gauche* conformations of the nitrogen atom relative to the C(7)–C(8) bond with the carboxylic group *gauche* in

0108-2701/84/122124-03\$01.50

© 1984 International Union of Crystallography

molécule (I) and *trans* in molécule (II). The  $\alpha$ -methyl-dopa and water molecules are involved in several hydrogen bonds.

**Introduction.** L' $\alpha$ -méthyl-dopa (Aldomet\*) est un composé antihypertenseur d'action centrale. Il s'agit d'un analogue d'un acide aminé naturel et, à ce titre, son destin métabolique est identique à celui de la dihydroxyphénylalanine. Il passe la barrière hématoencéphalique puis, *in situ*, il est décarboxylé en  $\alpha$ -méthyl-dopamine, qui sera elle-même hydroxylée en  $\alpha$ -méthyl-noradrenaline. Les parts respectives de l' $\alpha$ -méthyl-dopa et de ses catabolites dans l'action antihypertensive de ce composé sont mal précisées. La détermination de la structure de l' $\alpha$ -méthyl-dopa et sa comparaison aux dérivés aminergiques de la phényléthylamine est donc d'un grand intérêt dans l'élucidation de son mécanisme d'action antihypertenseur.

**Partie expérimentale.** Source: Aldomet commercial; cristallisation en solution aqueuse; cristal  $0,7 \times 0,4 \times 0,3$  mm; paramètres de maille affinés à partir de 25 réflexions; 6420 réflexions mesurées sur un diffractomètre Philips PW1100, 3402 réflexions symétriquement indépendantes ( $R_{\text{int}} = 0,06$ ), 3242 observées [ $I \geq 3\sigma(I)$ ];  $\theta_{\text{max}} = 69^\circ$ ,  $h_{\text{max}} = 27$ ,  $k_{\text{max}} = 12$ ,  $l_{\text{max}} = 9$ ; trois réflexions standards mesurées toutes les 120 min; instabilité instrumentale 0,052; pas de correction d'absorption ni d'extinction secondaire; résolution par les méthodes directes, programme *MULTAN77* (Main, Lessinger, Woolfson, Germain & Declercq, 1977),  $E_{\text{min}} \geq 1,6$ ; affinements basés sur les  $F$  (*XRAY72*: Stewart, Kruger, Ammon, Dickinson & Hall, 1972); tous les atomes d'hydrogène trouvés sur une série différence; nombre de paramètres affinés 128,  $w = 1$ , sur la série différence finale  $\Delta\rho \leq 0,3$  e  $\text{\AA}^{-3}$ ;  $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0,17$ . Les facteurs de diffusion étaient ceux de Cromer & Mann (1968).  $R$  final: 0,049.†

**Discussion.** Les coordonnées atomiques sont rassemblées dans le Tableau 1. La Fig. 1 donne des représentations des deux molécules indépendantes.

Les valeurs des distances interatomiques et angles de valence (Tableau 2) sont conformes à celles des composés analogues, en particulier à celles de la DL- $\alpha$ -méthyl-*m*-tyrosine (Satyshur & Rao, 1983). Nous ferons toutefois trois remarques. La première concerne l'angle C(1)–C(7)–C(8) ( $115,5$ – $116,8^\circ$ ) significativement supérieur à  $109^\circ 28'$ , fait déjà mentionné par

\* Hydroxy-3  $\alpha$ -méthyl-L-tyrosine.

† Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des paramètres d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 39710: 28 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Tableau 1. Coordonnées réduites ( $\times 10^4$ ) et paramètres d'agitation thermique isotrope  $B$  ( $\text{\AA}^2$ ) pour les atomes de C, O et N

Les écarts types sont donnés entre parenthèses.  
 $B_{\text{eq}} = \frac{8}{3}\pi^2 (U_{11} + U_{22} + U_{33})$ .

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$B_{\text{eq}}$
C(1)	7853 (2)	3569 (4)	8314 (4)	1,6 (1)
C(2)	8115 (2)	2270 (4)	9173 (4)	1,7 (1)
C(3)	7470 (2)	1452 (4)	9904 (4)	1,7 (1)
C(4)	6529 (2)	1927 (4)	9759 (4)	1,8 (1)
C(5)	6269 (2)	3242 (5)	8925 (4)	2,0 (1)
C(6)	6923 (2)	4051 (4)	8204 (4)	1,9 (1)
C(7)	8555 (2)	4427 (4)	7474 (4)	1,5 (1)
C(8)	9157 (2)	5637 (4)	8405 (4)	1,4 (1)
C(9)	9701 (3)	6616 (4)	7376 (4)	1,8 (1)
C(10)	9838 (2)	4899 (4)	9662 (4)	1,5 (1)
O(1)	9727 (2)	5167	10986 (3)	2,4 (1)
O(2)	10499 (2)	4091 (3)	9206 (3)	2,0 (1)
O(3)	7702 (2)	0158 (4)	10766 (3)	2,6 (1)
O(4)	5904 (2)	1056 (4)	10456 (3)	2,3 (1)
N	8509 (2)	6700 (4)	9132 (3)	1,6 (1)
C(1')	2968 (3)	7434 (4)	5638 (4)	1,7 (1)
C(2')	3781 (3)	8259 (5)	6116 (4)	2,0 (1)
C(3')	3754 (3)	9545 (5)	7043 (4)	1,9 (1)
C(4')	2908 (3)	10011 (4)	7512 (4)	1,9 (1)
C(5')	2093 (3)	9187 (5)	7060 (5)	2,3 (1)
C(6')	2123 (3)	7901 (5)	6126 (4)	2,2 (1)
C(7')	2998 (3)	6135 (4)	4535 (4)	1,9 (1)
C(8')	3324 (2)	4543 (4)	5194 (4)	1,5 (1)
C(9')	4282 (3)	4553 (5)	6108 (5)	2,3 (1)
C(10')	3262 (3)	3457 (4)	3817 (4)	1,6 (1)
O(1')	3945 (2)	3507 (4)	3065 (3)	2,9 (1)
O(2')	2535 (2)	2692 (4)	3536 (3)	2,9 (1)
O(3')	4541 (2)	10406 (4)	7516 (4)	2,9 (1)
O(4')	2834 (2)	11314 (3)	8368 (3)	2,5 (1)
N'	2614 (3)	4024 (4)	6207 (4)	2,5 (1)
O W(1)	0704 (2)	3069 (4)	6229 (4)	3,0 (1)
O W(2)	-0460 (3)	0446 (5)	6013 (4)	3,6 (2)
O W(3)	4188 (2)	2668 (4)	0286 (4)	2,6 (1)

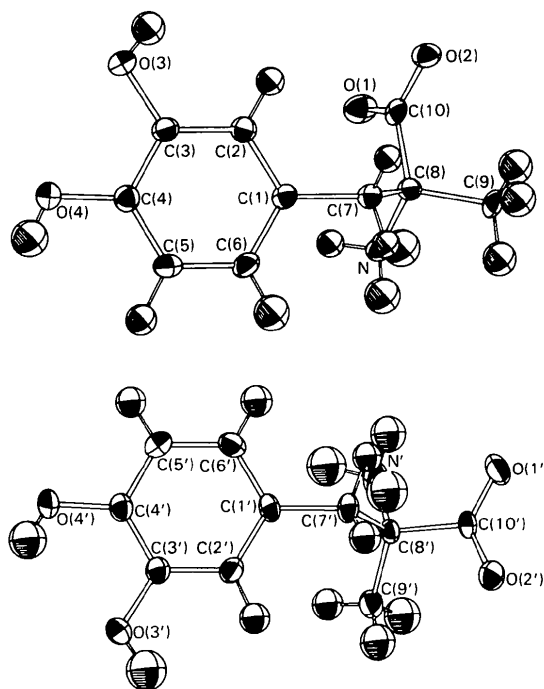


Fig. 1. Représentation ORTEP (Johnson, 1965) des deux molécules d' $\alpha$ -méthyl-dopa (énantiomère D).

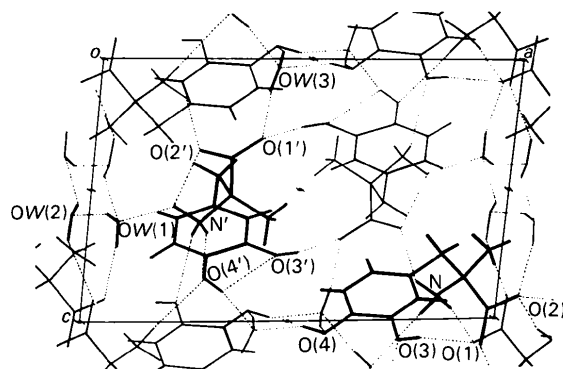
Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles de valence (°) pour les deux molécules d' $\alpha$ -méthyl-dopa

	(I)	(II)	(I)	(II)	
C(1)—C(2)	1,390 (5)	1,390 (6)	C(1)—C(7)	1,515 (6)	1,499 (5)
C(2)—C(3)	1,384 (6)	1,392 (6)	C(7)—C(8)	1,539 (6)	1,552 (5)
C(3)—C(4)	1,399 (5)	1,384 (6)	C(8)—C(9)	1,528 (6)	1,511 (8)
C(4)—C(5)	1,389 (6)	1,388 (6)	C(8)—N	1,505 (6)	1,504 (7)
C(5)—C(6)	1,385 (6)	1,395 (6)	C(8)—C(10)	1,537 (7)	1,541 (5)
C(6)—C(11)	1,386 (5)	1,390 (6)	C(10)—O(1)	1,231 (4)	1,246 (6)
C(3)—O(3)	1,379 (5)	1,376 (5)	C(10)—O(2)	1,279 (5)	1,236 (5)
C(4)—O(4)	1,372 (6)	1,375 (5)			
C(6)—C(1)—C(2)	118,7 (3)	118,7 (3)	C(6)—C(1)—C(7)	120,1 (3)	121,0 (3)
C(1)—C(2)—C(3)	121,5 (3)	121,1 (3)	C(2)—C(1)—C(7)	121,2 (3)	120,1 (3)
C(2)—C(3)—C(4)	119,4 (3)	119,8 (3)	C(1)—C(7)—C(8)	115,5 (3)	116,8 (3)
C(3)—C(4)—C(5)	119,2 (3)	119,8 (3)	C(7)—C(8)—C(9)	110,4 (3)	114,4 (3)
C(4)—C(5)—C(6)	120,7 (3)	120,2 (3)	C(7)—C(8)—N	108,5 (3)	107,4 (3)
C(5)—C(6)—C(1)	120,5 (3)	120,5 (3)	C(7)—C(8)—C(10)	112,1 (3)	104,8 (3)
C(2)—C(3)—O(3)	123,2 (3)	122,7 (3)	C(9)—C(8)—C(10)	110,2 (3)	113,5 (3)
C(4)—C(3)—O(3)	117,3 (3)	117,5 (3)	C(9)—C(8)—N	107,3 (3)	108,1 (3)
C(3)—C(4)—O(4)	117,8 (3)	122,2 (3)	C(10)—C(8)—N	108,2 (3)	108,3 (3)
C(5)—C(4)—O(4)	123,1 (3)	118,0 (3)	C(8)—C(10)—O(1)	118,6 (3)	115,4 (3)
			C(8)—C(10)—O(2)	115,2 (3)	117,4 (3)
			O(1)—C(10)—O(2)	126,1 (3)	127,0 (3)

Satyshur & Rao (1983). La seconde remarque concerne les angles valenciels extracycliques ayant pour sommet l'un des atomes du noyau benzénique porteurs d'un groupe hydroxyle: l'angle situé du même côté que l'atome d'hydrogène du groupe OH, par rapport à la liaison C—O, est toujours supérieur à l'autre. Ceci, déjà mentionné pour la dopamine par Giesecke (1980), est général pour tous les cycles benzéniques substitués par des groupes hydroxyles (Neuman & Gillier-Pandraud, 1973). A l'une et l'autre de ces remarques peut être proposée la même interprétation d'encombrement stérique. La troisième remarque concerne la différence entre les deux valeurs de l'angle C(7)—C(8)—C(10), 112,1 et 104,8°, respectivement pour les positions *gauche* et *trans* du groupe carboxylique. Les moyennes correspondantes calculées à partir de composés analogues, 111,4 et 107,5°, montrent l'influence sur cet angle du changement de conformation autour de la liaison C(7)—C(8). Pour les autres angles valenciels de sommet C(8), les fluctuations observées restent limitées et aléatoires.

Les écarts types sur les angles dièdres sont <0,5°. L'angle dièdre C(2)C(1)C(7)C(8) adopte les deux valeurs -84,2 et +81,4° respectivement dans les molécules (I) et (II). Autour de la liaison C(7)—C(8) deux conformations *gauches* sont possibles pour le groupe -NH<sub>2</sub>: l'angle C(1)C(7)C(8)N est égal à -52,4° pour la molécule (I) et +63,8° pour la molécule (II). Corrélativement, le groupement carboxylique adopte la position *gauche* pour (I) et *trans* pour (II) [C(1)—C(7)C(8)C(10): 67,0 et 178,8°].

Mentionnons que sur 36 molécules apparentées à la phénéthylamine, 94% adoptent la conformation *trans* de l'azote relativement à la liaison C(7)—C(8). La

Fig. 2. Structure cristalline de l' $\alpha$ -méthyl-dopa vue parallèlement à l'axe *b*.

présence d'un groupe carboxylique en C(8) modifie la conformation relative à l'azote, qui devient *gauche* pour 90% des 19 molécules répertoriées (Neuman, Perret & Gillier-Pandraud, 1983).

En référence à l'ensemble des travaux poursuivis sur des molécules analogues (Gadret, Leger, Carpy & Berthod, 1978), nous mentionnerons la distance séparant l'atome d'azote du barycentre du cycle benzénique: 3,91 (1) et 4,11 (1) Å.

Les deux molécules d' $\alpha$ -méthyl-dopa et les trois molécules d'eau participent à un réseau dense de liaisons hydrogène représenté en Fig. 2. L'atome O(2) est trois fois receveur. Il existe deux liaisons bifides impliquant H(2)N' et HO(4'). Dans ce dernier cas, la liaison bifide associe une liaison intermoléculaire et une chélation.

#### Références

- CROMER, D. T. & MANN, J. B. (1968). *Acta Cryst.* A24, 321–324.  
 GADRET, M., LEGER, J. M., CARPY, A. & BERTHOD, H. (1978). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 13, n° 4, 367–372.  
 GIESECKE, J. (1980). *Acta Cryst.* B36, 178–181.  
 JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Rapport ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.  
 MAIN, P., LESSINGER, L., WOOLFSON, M. M., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J.-P. (1977). *MULTAN77. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. de York, Angleterre. et Louvain, Belgique.  
 NEUMAN, A. & GILLIER-PANDRAUD, H. (1973). *Acta Cryst.* B29, 1017–1023.  
 NEUMAN, A., PERRET, G. & GILLIER-PANDRAUD, H. (1983). Congrès Annuel de l'Association Française des Pharmacologistes, Créteil, France.  
 SATYSHUR, K. A. & RAO, S. T. (1983). *Acta Cryst.* C39, 1672–1673.  
 STEWART, J. M., KRUGER, G. J., AMMON, H. L., DICKINSON, C. W. & HALL, S. R. (1972). Le système XRAY—version de juin 1972. Rapport Tech. TR-192. Computer Science Center, Univ. de Maryland, College Park, Maryland.