

Structure Cristalline du Chlorhydrate de Difémérine

PAR ALAIN CARPY, JEAN MICHEL LEGER ET MICHEL GADRET

Laboratoire de Chimie Analytique, ERA n° 626 CNRS, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II,
91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

(Reçu le 19 juin 1978, accepté le 24 novembre 1978)

Abstract

Crystals of the anticholinergic title compound [2-(dimethylamino)-1,1-dimethylethyl benzilate hydrochloride, {2-[hydroxy(diphenyl)acetyloxy]-2,2-dimethylethyl}dimethylammonium chloride, $C_{20}H_{26}NO_3 \cdot Cl^-$, $M_r = 363.8$] are orthorhombic, space group *Pbca*, with $Z = 8$ in a cell of dimensions $a = 14.470$ (1), $b = 11.668$ (1), $c = 23.949$ (2) Å, $d_x = 1.196$ Mg m⁻³, $V = 4043.6$ Å³. The structure was determined by Patterson and direct methods from three-dimensional X-ray data and refined by a least-squares procedure to $R = 0.039$ for 2055 structure amplitudes. The steric configuration of the molecule belongs to the 'annular' type similar to that of choline and acetylcholine. On the basis of crystallographic results, a new formula has been proposed for this drug.

Introduction

Le chlorhydrate de difémérine (chlorhydrate de l'ester benzilique du diméthylamino-2 diméthyl-1,1 éthanol) est un anticholinergique atropinique de synthèse appartenant au groupe des esters benziliques et apparentés (Fig. 1).

Il exerce électivement ses effets sur les phénomènes spasmodiques douloureux des appareils digestif et génito-urinaire. Il dispose, en outre, d'une action anesthésique locale utilisée dans le traitement par voie orale de certaines manifestations digestives douloureuses (gastrites, ulcus).

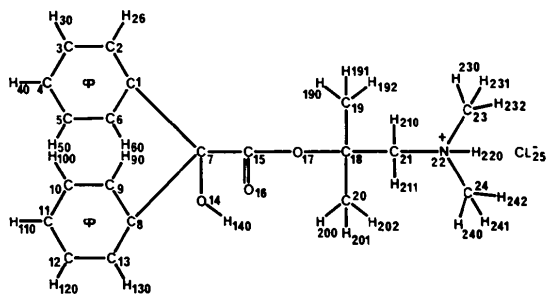


Fig. 1. Numérotation atomique.

L'analyse fine radiocristallographique a permis de proposer la formule chimique exacte de ce composé préalablement porté par les laboratoires UPSA (fiche technique du 'Luostyl') comme étant le chlorhydrate de l'ester benzilique du diméthylamino-2 méthyl-2 propanol-1.

Analyse radiocristallographique et détermination de la structure

Le chlorhydrate de difémérine cristallise sous forme de prismes incolores par évaporation lente à partir d'une solution aqueuse saturée. Les diagrammes de Bragg et de Weissenberg ont permis de déterminer le groupe spatial et les valeurs approchées des paramètres cristallins; celles-ci ont été précisées lors de l'étude sur diffractomètre automatique Nonius CAD-4.

Les conditions de mesure et les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le Tableau 1. Les méthodes présidant au choix des conditions d'enregistrement figurent dans une précédente publication (Leger, Gadret & Carpy, 1978).

La structure a été déterminée par combinaison des deux méthodes traditionnelles:

- Examen des plans et rangées de Harker sur les cartes de Patterson (qui a permis la localisation de l'atome de chlore).

- Méthodes directes grâce au programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970) et séries de Fourier en E^2 .

Les facteurs de diffusion des atomes Cl, O, N et C ont été extraits de *International Tables for X-ray Crystallography* (1974) tandis que pour l'hydrogène les valeurs de Stewart, Davidson & Simpson (1965) ont été retenues.

Les calculs nécessaires à la résolution de la structure ont été effectués sur ordinateur IRIS 80 de la CII. L'affinement de la structure par la méthode des moindres carrés, a été conduit de la façon suivante:

- Affinement avec agitation thermique isotrope sur les atomes Cl, O, N, C, $R = 0,12$.

Tableau 1. Conditions de mesure et résultats expérimentaux

(a) Données physiques

Formule: $C_{26}H_{26}NO_3 \cdot Cl^-$ $M_r = 363,8$ Point de fusion: 453 ± 2 K (banc de Kofler)

Soluble dans l'eau et les acides

Soluble à chaud dans l'isopropanol

Cristaux prismatiques incolores

(b) Conditions d'enregistrement

Température: 291 K

Radiation: Cu $K\alpha$, $\lambda = 1,54051 \text{ \AA}$

Monochromateur: graphite orienté

Distance cristal-détecteur: 173 mm

Fenêtre du détecteur: hauteur = 4 mm, largeur = $(2 + 0,50 \text{ tg } \theta)$ mmAngle de take-off: 5° *Mode de balayage: θ, ω avec un rapport de vitesse $\theta/\omega = 2/3$ Angle de Bragg maximum: 78° Amplitude de balayage: $\Delta\theta = \Delta\theta_0 + B \text{ tg } \theta$, $\Delta\theta_0 = 0,75^\circ$,* $B = 0,14$ Valeurs déterminant la vitesse de balayage: $\sigma_{pre} = 0,35$,* $\sigma = 0,005$,* $V_{pre} = 1^\circ \text{ min}^{-1}$,* $T_{max} = 80s$ *Coefficient d'atténuation: $15,74$ *

	Contrôle	Contrôle
	d'intensité	d'orientation

Réflexions choisis $0\bar{1}4, 489$ $4,0,22, 4,4,13$

Périodicité 3600 s 100 réflexions

(c) Conditions d'affinement

Nombre de réflexions pour affinement des paramètres réticulaires: 25

Nombre de réflexions enregistrées: 4810

Nombre de réflexions indépendantes: 4295

Nombre de réflexions utilisées: 2055

Nombre de variables affinées: 330

Facteur de reliabilité: $R = \sum(k|F_o| - |F_c|) / \sum k|F_o| = 0,039$

* Valeurs déterminées expérimentalement.

– Affinement avec agitation thermique anisotrope sur les atomes Cl, O, N, C, $R = 0,075$.

– Localisation des atomes d'hydrogène par fonction différence de Cochran.

– Affinement avec agitation thermique anisotrope sur les atomes Cl, O, N, C et isotrope sur les atomes H, $R = 0,039$.

Résultats et discussion

Le Tableau 2 rassemble les coordonnées réduites des atomes Cl, O, N, C; les positions des atomes d'hydrogène et leurs coefficients d'agitation thermique isotrope B_i sont indiqués dans le Tableau 3.*

Les distances et les angles interatomiques avec leurs écarts types sont donnés dans les Tableaux 4 et 5

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 34107: 31 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.

respectivement. Ces résultats appellent les remarques suivantes:

– Il ne semble pas qu'il y ait un déplacement partiel de la charge positive de l'azote vers les carbones en a:

Tableau 2. Coordonnées réduites des atomes Cl, O, N, C et écarts types ($\times 10^4$)

	x	y	z
C(1)	-470 (2)	1977 (3)	1446 (1)
C(2)	-1311 (2)	1686 (4)	1673 (2)
C(3)	-1942 (3)	2552 (5)	1833 (2)
C(4)	-1728 (3)	3661 (4)	1761 (2)
C(5)	-910 (3)	3967 (4)	1529 (2)
C(6)	-269 (3)	3121 (3)	1376 (1)
C(7)	226 (2)	1071 (2)	1239 (1)
C(8)	-29 (2)	-149 (3)	1410 (1)
C(9)	-320 (2)	-932 (3)	1010 (1)
C(10)	-577 (2)	-2039 (3)	1173 (1)
C(11)	-546 (2)	-2349 (3)	1727 (2)
C(12)	-259 (2)	-1576 (3)	2121 (1)
C(13)	2 (2)	-481 (3)	1967 (1)
O(14)	268 (1)	1109 (2)	647 (1)
C(15)	1177 (2)	1334 (2)	1502 (1)
O(16)	1274 (1)	1631 (2)	1979 (1)
O(17)	1869 (1)	1155 (2)	1143 (1)
C(18)	2828 (2)	1482 (3)	1288 (1)
C(19)	3202 (2)	738 (3)	1760 (1)
C(20)	2886 (2)	2757 (3)	1424 (1)
C(21)	3340 (2)	1195 (3)	757 (1)
N(22)	2941 (2)	1764 (2)	247 (1)
C(23)	2569 (3)	913 (4)	-164 (2)
C(24)	3613 (3)	2564 (4)	-31 (2)
Cl(25)	1236 (1)	3301 (1)	192 (0)

Tableau 3. Coordonnées réduites des atomes d'hydrogène, écarts types ($\times 10^3$) et coefficients d'agitation thermique isotrope (Å^2)

	x	y	z	B_i
H(26)	-147 (2)	88 (3)	170 (1)	7,0
H(30)	-252 (3)	231 (3)	204 (1)	9,5
H(40)	-217 (2)	426 (3)	188 (1)	10,2
H(50)	-76 (2)	478 (3)	146 (1)	8,4
H(60)	35 (2)	330 (2)	121 (1)	6,5
H(90)	-32 (2)	-69 (2)	59 (1)	4,8
H(100)	-77 (2)	-254 (3)	86 (1)	7,3
H(110)	-73 (2)	-318 (3)	185 (1)	6,4
H(120)	-25 (2)	-181 (2)	253 (1)	6,7
H(130)	21 (2)	8 (2)	225 (1)	6,0
H(140)	58 (2)	178 (3)	52 (1)	7,8
H(190)	317 (2)	3 (3)	166 (1)	7,7
H(191)	383 (2)	93 (3)	186 (1)	6,9
H(192)	280 (2)	82 (3)	216 (1)	7,2
H(200)	257 (2)	321 (2)	112 (1)	5,4
H(201)	354 (2)	293 (3)	145 (1)	7,3
H(202)	261 (2)	288 (2)	178 (1)	5,8
H(210)	329 (2)	37 (2)	7 (1)	4,6
H(211)	404 (2)	142 (2)	80 (1)	4,8
H(220)	239 (2)	225 (3)	33 (1)	6,2
H(230)	310 (2)	45 (3)	-27 (1)	7,6
H(231)	218 (2)	54 (2)	3 (1)	6,3
H(232)	227 (2)	134 (2)	-50 (1)	6,5
H(240)	324 (2)	290 (3)	-36 (1)	8,5
H(241)	414 (2)	214 (3)	-11 (1)	7,5
H(242)	371 (2)	308 (2)	27 (1)	5,6

C(21)–N⁺(22) = 1,506 (4) Å alors que N⁺(22)–C(23) = 1,498 (5) Å et N⁺(22)–C(24) = 1,503 (5) Å; la distance moyenne C(sp³)–N⁺ = 1,502 Å est en bon accord avec celle généralement admise dans ce type de structure (Guy & Hamor, 1973).

– Les deux cycles aromatiques sont sensiblement situés dans deux plans perpendiculaires (Tableau 6); l'angle des deux plans est égal à 105,4°. Les distances C–C à l'intérieur des cycles benzéniques sont comprises entre 1,343 et 1,416 Å (moyenne 1,382 Å).

– La longueur de la liaison C(7)–O(14) = 1,420 (3) Å est proche de la valeur généralement admise pour une simple liaison C(sp³)–O (1,43 Å) (Sutton, 1965).

Tableau 4. Distances interatomiques (Å)

C(1)–C(2)	1,375 (5)	O(14)–H(140)	0,95 (3)
C(1)–C(6)	1,378 (4)	C(15)–O(16)	1,201 (3)
C(1)–C(7)	1,544 (4)	C(15)–O(17)	1,337 (3)
C(2)–C(3)	1,416 (6)	O(17)–C(18)	1,481 (3)
C(2)–H(26)	0,97 (3)	C(18)–C(19)	1,525 (4)
C(3)–C(4)	1,343 (6)	C(18)–C(20)	1,527 (4)
C(3)–H(30)	1,01 (4)	C(18)–C(21)	1,510 (4)
C(4)–C(5)	1,355 (6)	C(19)–H(190)	0,86 (3)
C(4)–H(40)	0,99 (4)	C(19)–H(191)	0,97 (3)
C(5)–C(6)	1,403 (6)	C(19)–H(192)	1,12 (3)
C(5)–H(50)	0,99 (3)	C(20)–H(200)	1,02 (3)
C(6)–H(60)	1,01 (3)	C(20)–H(201)	0,97 (3)
C(7)–C(8)	1,529 (4)	C(20)–H(202)	0,96 (3)
C(7)–O(14)	1,420 (3)	C(21)–N(22)	1,506 (4)
C(7)–C(15)	1,544 (4)	C(21)–H(210)	0,97 (2)
C(8)–C(9)	1,390 (4)	C(21)–H(211)	1,06 (3)
C(8)–C(13)	1,389 (4)	N(22)–C(23)	1,498 (5)
C(9)–C(10)	1,402 (5)	N(22)–C(24)	1,503 (5)
C(9)–H(90)	1,04 (3)	N(22)–H(220)	1,00 (3)
C(10)–C(11)	1,377 (5)	C(23)–H(230)	0,98 (3)
C(10)–H(100)	0,99 (3)	C(23)–H(231)	0,85 (3)
C(11)–C(12)	1,371 (5)	C(23)–H(232)	1,03 (3)
C(11)–H(110)	1,05 (3)	C(24)–H(240)	1,03 (3)
C(12)–C(13)	1,385 (5)	C(24)–H(241)	0,94 (3)
C(12)–H(120)	1,03 (3)	C(24)–H(242)	0,96 (3)
C(13)–H(130)	0,99 (3)		

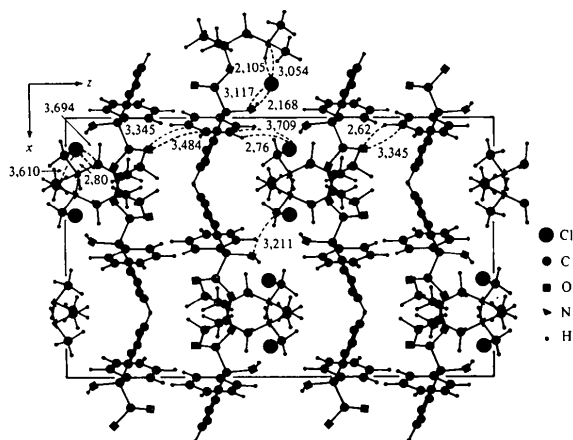


Fig. 2. Projection de la structure sur le plan (010).

Tableau 5. Angles interatomiques (°)

C(2)–C(1)–C(6)	118,3 (3)	C(8)–C(13)–H(130)	119 (2)
C(2)–C(1)–C(7)	122,3 (3)	C(12)–C(13)–H(130)	121 (2)
C(6)–C(1)–C(7)	119,3 (3)	C(7)–O(14)–H(140)	112 (2)
C(1)–C(2)–C(3)	120,0 (3)	C(7)–C(15)–O(16)	123,4 (2)
C(1)–C(2)–H(26)	119 (2)	C(7)–C(15)–O(17)	111,9 (2)
C(3)–C(2)–H(26)	121 (2)	O(16)–C(15)–O(17)	124,7 (2)
C(2)–C(3)–C(4)	120,4 (4)	C(15)–O(17)–C(18)	120,7 (2)
C(2)–C(3)–H(30)	118 (2)	O(17)–C(18)–C(19)	111,1 (2)
C(4)–C(3)–H(30)	121 (2)	O(17)–C(18)–C(20)	110,7 (2)
C(3)–C(4)–C(5)	120,6 (4)	O(17)–C(18)–C(21)	101,8 (2)
C(3)–C(4)–H(40)	119 (2)	C(19)–C(18)–C(20)	112,3 (2)
C(5)–C(4)–H(40)	120 (2)	C(19)–C(18)–C(21)	108,9 (2)
C(4)–C(5)–C(6)	119,9 (4)	C(20)–C(18)–C(21)	111,6 (2)
C(4)–C(5)–H(50)	121 (2)	C(18)–C(19)–H(190)	109 (2)
C(6)–C(5)–H(50)	119 (2)	C(18)–C(19)–H(191)	113 (2)
C(1)–C(6)–C(5)	120,8 (3)	C(18)–C(19)–H(192)	113 (2)
C(1)–C(6)–H(60)	116 (2)	H(190)–C(19)–H(191)	110 (3)
C(5)–C(6)–H(60)	123 (2)	H(190)–C(19)–H(192)	107 (3)
C(1)–C(7)–C(8)	113,4 (2)	H(191)–C(19)–H(192)	105 (2)
C(1)–C(7)–O(14)	109,0 (2)	C(18)–C(20)–H(200)	109 (2)
C(1)–C(7)–C(15)	108,3 (2)	C(18)–C(20)–H(201)	106 (2)
C(8)–C(7)–O(14)	107,9 (2)	C(18)–C(20)–H(202)	109 (2)
C(8)–C(7)–C(15)	106,9 (2)	H(200)–C(20)–H(201)	112 (2)
O(14)–C(7)–C(15)	111,3 (2)	H(200)–C(20)–H(202)	113 (2)
C(7)–C(8)–C(9)	120,1 (2)	H(201)–C(20)–H(202)	108 (3)
C(7)–C(8)–C(13)	120,6 (2)	C(18)–C(21)–N(22)	113,5 (2)
C(9)–C(8)–C(13)	119,2 (3)	C(18)–C(21)–H(210)	107 (1)
C(8)–C(9)–C(10)	119,7 (3)	C(18)–C(21)–H(211)	109 (1)
C(8)–C(9)–H(90)	119 (1)	N(22)–C(21)–H(210)	108 (1)
C(10)–C(9)–H(90)	121 (1)	N(22)–C(21)–H(211)	110 (1)
C(9)–C(10)–C(11)	120,2 (3)	H(210)–C(21)–H(211)	110 (2)
C(9)–C(10)–H(100)	115 (2)	C(21)–N(22)–C(23)	112,1 (3)
C(11)–C(10)–H(100)	125 (2)	C(21)–N(22)–C(24)	112,7 (3)
C(10)–C(11)–C(12)	120,1 (3)	C(21)–N(22)–H(220)	112 (2)
C(10)–C(11)–H(110)	120 (2)	C(23)–N(22)–C(24)	110,8 (3)
C(12)–C(11)–H(110)	120 (2)	C(23)–N(22)–H(220)	103 (2)
C(11)–C(12)–C(13)	120,5 (3)	C(24)–N(22)–H(220)	105 (2)
C(11)–C(12)–H(120)	119 (2)	N(22)–C(23)–H(230)	105 (2)
C(13)–C(12)–H(120)	120 (2)	N(22)–C(23)–H(231)	103 (2)
C(8)–C(13)–C(12)	120,4 (3)	N(22)–C(23)–H(232)	110 (2)
H(230)–C(23)–H(231)	112 (3)	N(22)–C(24)–H(242)	98 (2)
H(230)–C(23)–H(232)	113 (2)	H(240)–C(24)–H(241)	119 (3)
H(231)–C(23)–H(232)	113 (3)	H(240)–C(24)–H(242)	115 (3)
N(22)–C(24)–H(240)	104 (2)	H(241)–C(24)–H(242)	112 (3)
N(22)–C(24)–H(241)	107 (2)		

– A l'intérieur du groupement ester, les valeurs des distances et des angles interatomiques sont également en bon accord avec les valeurs avancées par Mathieson & Welsh (1965); la liaison C(15)–O(17) = 1,337 (3) Å est raccourcie par rapport à la liaison O(17)–C(18) = 1,481 (3) Å ce qui s'explique par le caractère sp² de C(15). Le groupement ester est plan et possède une conformation antiplane [l'angle de torsion C(7)–C(15)–O(17)–C(18) = 173° typique des esters].

– Autour de la liaison C(7)–C(15), l'atome d'oxygène du groupement hydroxylique O(14) est en position *trans* par rapport à l'atome d'oxygène carboxylique O(16) [O(14)–C(7)–C(15)–O(16) = 161° alors que O(14)–C(7)–C(15)–O(17) = –21°]; ce résultat n'est pas général et dépend des structures envisagées.

Description de la structure et cohésion cristalline

La projection de la structure sur le plan (010) est donnée à la Fig. 2.

Tableau 6. Plans moyens d'atomes; 1 et 2: noyaux benzéniques; 3: groupement ester

Plan 1: $0,4061x + 0,0276y + 0,9134z = 2,9489$

Ecarts au plan (Å)

C(1)*	0,001 (3)	C(5)*	-0,009 (4)
C(2)*	-0,004 (4)	C(6)*	0,005 (3)
C(3)*	0,001 (4)	C(7)	-0,071 (2)
C(4)*	0,006 (4)	O(14)	-1,341 (2)

Plan 2: $-0,9433x + 0,3098y + 0,1190z = 0,3859$

Ecarts au plan (Å)

C(8)*	0,001 (3)	C(12)*	0,002 (3)
C(9)*	0,001 (3)	C(13)*	-0,003 (3)
C(10)*	-0,002 (3)	C(7)	1,384 (3)
C(11)*	0,001 (3)	O(14)	-0,165 (2)

Plan 3: $-0,1087x + 0,9527y - 0,2838z = 0,2791$

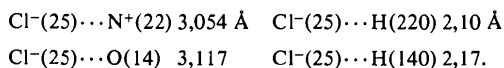
Ecarts au plan (Å)

C(7)*	0,0336	C(10)	-3,2519
C(15)*	-0,0027	C(11)	-3,9781
O(16)*	-0,0121	C(12)	-3,4319
O(17)*	-0,0663	C(13)	-2,1509
C(18)*	0,0474	O(14)	0,4721
C(1)	1,0104	C(19)	-1,1585
C(2)	0,6636	C(20)	1,3641
C(3)	1,6175	C(21)	0,0096
C(4)	2,8652	N(22)	1,0520
C(5)	3,2340	C(23)	0,4434
C(6)	2,2977	C(24)	2,0239
C(8)	-1,3989	Cl(25)	3,0660
C(9)	-1,9509		

* Atoms définissant le plan.

La configuration stérique de la molécule est du type 'annulaire' comparable en cela à celle de la choline (Senko & Templeton, 1960) et à celle de l'acétylcholine (Canepa, Pauling & Sorum, 1966). (Il est à noter que certains composés possèdent une configuration stérique extrême du type 'allongée'; c'est le cas en particulier pour les esters gras de la choline.) L'angle de torsion O(17)—C(18)—C(21)—N(22) = 55°.

La molécule forme ainsi une sorte de cage dans laquelle vient s'insérer l'ion Cl⁻; celui-ci est lié par liaison hydrogène à la fois à N⁺(22) et à O(14) (Fig. 2):



Il est à remarquer que dans certains cas l'ion halogène n'est pas directement lié à l'ammonium quaternaire de la tête cationique; c'est en particulier le cas du bromure de *N*-butyl-hyoscine dont la structure a été déterminée récemment (Leger, Gadret & Carpy, 1978).

Les molécules forment des feuillets parallèles au plan (001). Au sein de ces feuillets la cohésion est assurée par des contacts de type van der Waals (Tableau 7);

Tableau 7. Liaisons hydrogène et principaux contacts de van der Waals

Code de symétrie: (i) x, y, z ; (ii) $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$; (iii) $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, \bar{z}$; (iv) $\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, z$; (v) $\bar{x}, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$.

Liaisons hydrogène (Å) et angles (°)

Cl(25 ⁱ)—N(22 ⁱ)	3,054 (4)		
Cl(25 ⁱ)—H(220 ⁱ)	2,10 (3)	Cl(25 ⁱ)—H(220 ⁱ)—N(22 ⁱ)	159 (2)
Cl(25 ⁱ)—O(14 ⁱ)	3,117 (4)		
Cl(25 ⁱ)—H(140 ⁱ)	2,17 (3)	Cl(25 ⁱ)—H(140 ⁱ)—O(14 ⁱ)	177 (3)

Contacts de van der Waals

Cl(25 ⁱ)—C(10 ⁱⁱ)	3,709 (4)		
Cl(25 ⁱ)—H(100 ⁱⁱ)	2,76 (4)	Cl(25 ⁱ)—H(100 ⁱⁱ)—C(10 ⁱⁱ)	161 (2)
C(24 ⁱ)—O(14 ⁱⁱⁱ)	3,211 (5)		
Cl(25 ⁱ)—C(21 ^{iv})	3,694 (3)		
Cl(25 ⁱ)—H(210 ^v)	2,80 (2)	Cl(25 ⁱ)—H(210 ^v)—C(21 ^{iv})	153 (2)
Cl(25 ⁱ)—C(23 ^{iv})	3,610 (4)		
O(16 ⁱ)—C(11 ^v)	3,484 (4)		
O(16 ⁱ)—C(12 ^v)	3,345 (4)		

ainsi deux molécules se déduisant par l'axe hélicoïdal parallèle à **c** sont liées entre elles par l'intermédiaire de Cl(25ⁱ) d'une part et de C(21^{iv}) et C(23^{iv}) d'autre part. Les feuillets voisins sont eux-mêmes reliés entre eux par contacts de van der Waals:

— Deux molécules se déduisant l'une de l'autre par un centre de symétrie sont connectées grâce au contact Cl(25ⁱ)—C(10ⁱⁱ) à laquelle participe l'hydrogène H(100ⁱⁱ).

— Deux molécules se déduisant l'une de l'autre par l'axe hélicoïdal en $\frac{1}{2}$ parallèle à **a** sont liées entre elles par le contact C(24ⁱ)—O(14ⁱⁱⁱ).

— Deux molécules se déduisant l'une de l'autre par l'axe hélicoïdal parallèle à **b** sont liées grâce aux contacts O(16ⁱ)—C(11^v) et O(16ⁱ)—C(12^v).

Conclusion

La détermination de la structure cristalline du chlorhydrate de difémérine a permis de préciser la formule développée de ce médicament qui s'avère être le chlorhydrate de l'ester benzilique du diméthylamino-2 diméthyl-1,1 éthanol.

La conformation de la molécule est du type 'annulaire' se rapprochant ainsi de celle de l'acétylcholine.

Les auteurs remercient les laboratoires UPSA qui leur ont fourni l'échantillon étudié.

Références

- CANEPA, F. G., PAULING, P. & SORUM, M. (1966). *Nature (London)*, **210**, 907–911.
 GERMAIN, G., MAIN, P. & WOLFFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.
 GUY, J. J. & HAMOR, T. A. (1973). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 942–948.

International Tables for X-ray Crystallography (1974). Tome IV. Birmingham: Kynoch Press.

LEGER, J. M., GADRET, M. & CARPY, A. (1978). *Acta Cryst.* B34, 3705–3709.

MATHIESON, A. MCL. & WELSH, H. K. (1965). *Acta Cryst.* 18, 953–957.

SENKO, M. E. & TEMPLETON, D. H. (1960). *Acta Cryst.* 13, 281–285.

STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* 42, 3175–3187.

SUTTON, L. E. (1965). *Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions*. Spec. Publ. No. 18. London: The Chemical Society.

Acta Cryst. (1979). B35, 886–890

Structure Cristalline du Bromure de Mépenzolate

PAR J. M. LEGER, M. GADRET ET A. CARPY

Laboratoire de Chimie Analytique, ERA n° 626 CNRS, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II, 91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

(Reçu le 19 juin 1978, accepté le 24 novembre 1978)

Abstract

Crystals of the anticholinergic title compound {3-[hydroxy(diphenyl)acetyloxy]-1,1-dimethylpiperidinium bromide monohydrate} $C_{21}H_{26}NO_3 \cdot Br^- \cdot H_2O$, $M_r = 438.07$, are monoclinic, space group $P2_1/c$, with $Z = 4$ in a cell of dimensions $a = 9.157$ (1), $b = 8.601$ (1), $c = 26.409$ (4) Å, $\beta = 96.22$ (1)°, $d_x = 1.350$ Mg m⁻³, $V = 2067.75$ Å³. The structure was determined by Fourier and least-squares methods from three-dimensional X-ray data and refined to $R = 0.062$ for 2695 structure amplitudes. The piperidine ring is in the chair conformation with the ester group oriented axially. The acetylcholine-like portion adopts a conformation similar to that of acetylcholine in crystals of the bromide salt.

Introduction

Le bromure de mépenzolate (bromométhylate de l'ester benzilique du *N*-méthyl-pipéridol) est un anticholinergique atropinique de synthèse appartenant au groupe des esters benziliques et apparentés (Fig. 1). C'est un antispasmodique à action élective sur le côlon; il est donc particulièrement indiqué lors de colopathies spasmodiques et douloureuses.

La détermination de la structure cristalline a été envisagée dans le but de la comparer avec celles de l'acétylcholine et d'autres esters benziliques déjà parues dans la littérature.

0567-7408/79/040886-05\$01.00

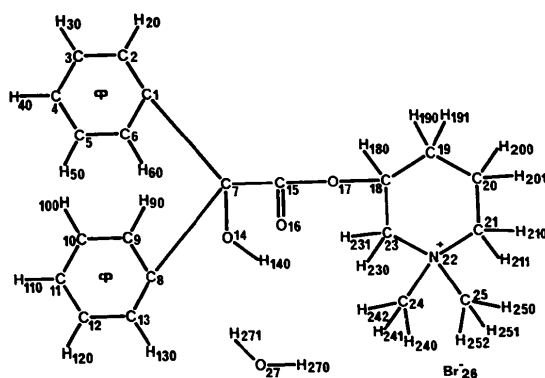


Fig. 1. Numérotation atomique.

Analyse radiocristallographique et détermination de la structure

Le bromure de mépenzolate cristallise sous forme de petits prismes légèrement colorés (couleur crème) par évaporation lente à partir d'une solution méthanolique saturée.

Les diagrammes de Bragg et de Weissenberg ont permis de déterminer le groupe spatial et les valeurs approchées des paramètres cristallins; celles-ci ont été précisées lors de l'étude sur diffractomètre automatique Nonius CAD-4.

Les conditions de mesure et les résultats expérimentaux sont rassemblées dans le Tableau 1. Les méthodes présidant aux choix des conditions d'enregistrement figurent dans une précédente publication (Leger, Gadret & Carpy, 1978).

© 1979 International Union of Crystallography