

are generally very small, while antagonists have voluminous groups in this area. The most reasonable explanation for the lack of biological activity of ethoxycarbonylcholine iodide seems to be that the ethoxy group is too big to allow agonist activity and too small to give the compound antagonist character.

### References

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

JAGNER, S. & JENSEN, B. (1977). *Acta Cryst.* B33, 2757–2762.

JENSEN, B. (1977). Abstr. Eur. Crystallogr. Meet., pp. 268–270.

JENSEN, B. (1979). *Acta Chem. Scand. Ser. B*, 33, 227–229.

JOHANSEN, H., RETTRUP, S. & JENSEN, B. (1980). *Theor. Chim. Acta*, 55, 267–281.

JOHNSON, C. (1971). ORTEP II. Report ORNL-3794, revised. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.

LAMBRECHT, G. (1979). Private communication.

PULLMAN, A. & PORT, G. N. J. (1973). *Theor. Chim. Acta*, 32, 77–79.

STEWART, J. M. (1976). The XRAY system – version of 1976. Tech. Rep. TR-446. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.

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

SVINNING, T. & SØRUM, H. (1975). *Acta Cryst.* B31, 1581–1586.

VIELER, P. & GALSOMIAS, J. (1968). *Bull. Soc. Chim. Fr.* pp. 461–464.

*Acta Cryst.* (1981). B37, 885–889

## Structure de la (Dichloro-2,6 phényl)-2 Méthyl-1 Guanidine Base et Chlorohydrate; un Analogue Ouvert de la Clonidine

PAR ALAIN CARPY ET JEAN-MICHEL LEGER

*Laboratoire de Chimie Analytique, ERA n° 890, CNRS, UER des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux II, 91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France*

ET CAMILLE-GEORGES WERMUTH ET GÉRARD LECLERC

*Laboratoire de Chimie Organique et Thérapeutique, ERA n° 393, CNRS, Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur, 74 route du Rhin, 67 Illkirch-Graffenstaden, France*

(Reçu le 14 mai 1980, accepté le 7 novembre 1980)

### Abstract

$C_8H_9Cl_2N_3$  is a ring-opened analogue of clonidine which exhibits hypotensive activity. Crystals of the free base ( $M_r = 218.1$ ) and hydrochloride  $\cdot \frac{1}{2}H_2O$  ( $M_r = 263.5$ ) have been isolated and studied by X-ray single-crystal diffraction methods. Crystals of the free base are monoclinic, space group  $P2_1/c$ , with  $a = 7.911$  (2),  $b = 15.569$  (1),  $c = 9.130$  (3) Å,  $\beta = 67.76$  (2)°,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.39$  Mg m<sup>-3</sup>,  $F(000) = 448$ , whereas crystals of the hydrated hydrochloride,  $C_8H_{10}Cl_2N_3^+ \cdot Cl^- \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , are monoclinic, space group  $C2/c$ , with  $a = 17.887$  (2),  $b = 12.775$  (1),  $c = 13.293$  (1) Å,  $\beta = 52.60$  (1)°,  $Z = 8$ ,  $D_x = 1.45$  Mg m<sup>-3</sup>,  $F(000) = 1120$ . Both structures were solved by direct methods and the atomic parameters were refined by a least-squares procedure, giving final  $R$  factors of 0.046 and 0.056 for 1365 and 1902 structure amplitudes respectively. The free base occurs as a dimer. The  $Cl^-$  and  $H_2O$  are involved in hydrogen

bonds with the three partly positively charged N atoms in the salt.

### Introduction

Les structures cristallines du phosphate de clonidine (Carpy, Hickel & Leger, 1979a) et de quelques composés apparentés à ce médicament tels le phosphate de xylazine (Carpy, Gadret & Leger, 1979), le nitrate de tonlidine (Carpy, Hickel & Leger, 1979b), la tiaménidine sous forme base (Leger, Hickel & Carpy, 1979), etc. ont été récemment déterminées dans le but d'essayer de dégager des relations conformation-activité dans ce groupe particulièrement intéressant d'antihypertenseurs.

Parmi une série d'aryl et d'arylkylguanidines synthétisées et testées pour leurs propriétés hypotensives (Rouot, Leclerc, Wermuth, Miesch & Schwartz, 1978), la (dichloro-2,6 phényl)-2 méthyl-1

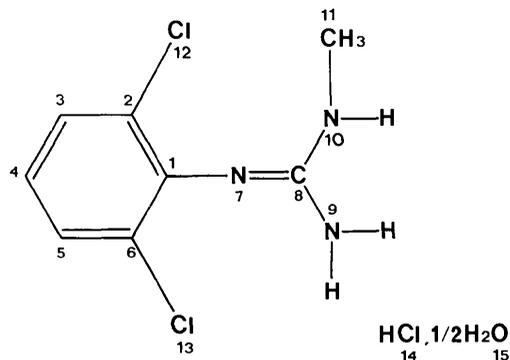


Fig. 1. Numérotation atomique. La numérotation des hydrogènes est telle que H(*nm*) est le *ni*ème H porté par *X* (*m*) (*X* = C ou N).

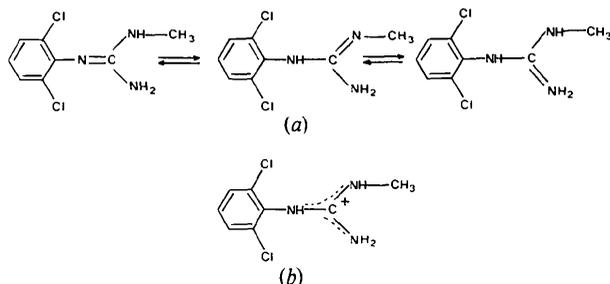


Fig. 2. (a) Formes tautomères possibles de la molécule sous forme base. (b) Structure envisagée pour la molécule sous forme protonée.

guanidine (Fig. 1) a été étudiée plus en détail. Il a été montré, comme pour la clonidine, l'existence d'une hypotension d'origine centrale mais les doses requises sont de 100 à 1000 fois supérieures (Rouot *et al.*, 1978). Il nous a donc semblé intéressant de rattacher ce composé à la série des analogues de la clonidine que nous étudions actuellement. C'est ainsi que nous avons entrepris l'étude de la molécule sous sa forme base, afin de vérifier qu'elle présentait bien, comme la clonidine, la structure phénylimino caractérisée par l'enchaînement  $Ar-N=C$  et sous sa forme protonée qui est sa forme active dans l'organisme. Sous sa forme base en effet, trois formes tautomères pouvaient être *a priori* envisagées (Fig. 2a). Sous sa forme protonée, au contraire une seule structure était envisageable avec la majeure partie de la charge positive localisée sur le carbone du groupement guanidine (Fig. 2b).

## Partie expérimentale

### 1. Synthèse

$C_8H_9Cl_2N_3$  a été préparé selon une méthode précédemment décrite à partir de la dichloro-2,6 aniline et de l'isothiocyanate de benzoyle conduisant dans une première étape à la thiourée correspondante; celle-ci est

ensuite méthylée puis elle subit l'action de la méthylamine (Rouot *et al.*, 1978).

### 2. Obtention de monocristaux

Le solvant de recristallisation utilisé pour les deux formes base et chlorhydrate était le propanol-2. Dans les deux cas des monocristaux se présentant sous forme de prismes incolores ont été obtenus par évaporation lente à partir de solutions saturées.

### 3. Analyse aux RX

Dans les deux cas, une étude sur chambres de Weissenberg et de précession utilisant la longueur d'onde  $K\alpha$  du cuivre et un filtre au nickel, a permis de déterminer la symétrie, le groupe spatial et les valeurs approchées des paramètres cristallins. Les valeurs affinées sont consignées dans l'*Abstract*.

### 4. Collection des données

Les intensités de diffraction ont été collectées sur un diffractomètre CAD-4 Enraf-Nonius piloté par un ordinateur PDP8/M après optimisation des para-

Tableau 1. Conditions pour la collection des données et l'affinement des structures

|  | (I) Forme base.   | (II) Forme chlorhydrate hemi-hydraté. |
|--|---|---------------------------------------|
| (1) Conditions d'enregistrement                                  |   |                                       |
| Température:   | 291 K   |                                       |
| Radiation:   | cuivre ( $\lambda K\alpha = 1,54178 \text{ \AA}$ )  |                                       |
| Monochromateur:  | orienté graphite cristal  |                                       |
| Distance cristal-détecteur:                                      | 173 mm  |                                       |
| Fenêtre du détecteur:  | hauteur = 4 mm, largeur = $1,5^* + 0,5^* \text{ tg } \theta$ (mm)   |                                       |
| Angle de 'take-off':   | $4,5^\circ$ *   |                                       |
| Mode de balayage:  | $\omega, \theta$ avec un rapport de vitesse $\omega/\theta = 1^*$   |                                       |
| Angle de Bragg maximum:  | $60^\circ$ (I), $65^\circ$ (II)   |                                       |
| Amplitude de balayage:   | $\Delta\theta = \Delta\theta_0 + B \text{ tg } \theta$ , $\Delta\theta_0 = 0,6^*$ (II), $1^*$ (I), $B = 0,2^*$ (II), $0,15^*$ (I)                               |                                       |
| Valeurs déterminant la vitesse de balayage:                      | $\sigma_{\text{pre}} = 0,7^*$ , $\sigma = 0,010^*$ , $V_{\text{pre}} = 20^\circ \text{ min}^{-1}$ , $T_{\text{max}} = 120 \text{ s}$ (I)*, $90 \text{ s}$ (II)* |                                       |
| Coefficient d'atténuation:                                       | 16,1*   |                                       |
|  | Contrôle d'intensité  | Contrôle d'orientation                |
| Réflexions choisies  | 112, 060  | 400, 0, 12, 0, 008                    |
| Périodicité (I)  | 5400 s  | 100 réflexions                        |
| Réflexions choisies  | 441, 800  | 12, 0, 12, 0, 14, 0, 12, 0, 0         |
| Périodicité (II)   | 5400 s  | 100 réflexions                        |
| (2) Conditions d'affinement                                      |   |                                       |
|  | (I)   | (II)                                  |
| Nombre de réflexions pour affinement des paramètres réticulaires | 23  | 25                                    |
| Nombre de réflexions enregistrées                                | 1780  | 2300                                  |
| Nombre de réflexions indépendantes                               | 1647  | 2140                                  |
| Nombre de réflexions utilisées                                   | 1365  | 1902                                  |
| Nombre de variables affinées                                     | 154   | 176                                   |
| Facteur de reliabilité   |   |                                       |
| $R = \frac{\sum (k F_o  -  F_c )}{\sum k F_o }$                  | 0,046   | 0,056                                 |

\* Valeurs définies par Leger, Gadret & Carpy (1978).

mètres des mailles cristallines. Les conditions d'enregistrement sont rassemblées dans le Tableau 1.

Les intensités des réflexions telles que  $I > 3\sigma(I)$  ont été corrigées par le facteur de Lorentz-polarisation. Aucune correction d'absorption n'a été effectuée.

Les facteurs de diffusion des atomes C, N et Cl ont été extraits de *International Tables for X-ray Crystallography* (1974); ceux des chlores ont été corrigés pour la dispersion anormale. Pour l'hydrogène ce sont les valeurs des facteurs de diffusion de Stewart, Davidson & Simpson (1965) qui ont été retenues.

### 5. Résolution des structures et affinement

Forme base: la résolution de la structure a été menée à bien par les méthodes directes grâce au programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970) après estimation des triplets invariants à partir des valeurs des quartets (Busetta, 1976). L'affinement de la structure par une méthode de moindres carrés a été conduit de la façon suivante:

Tableau 2. Coordonnées ( $\times 10^4$ ) et paramètres d'agitation thermique équivalents ( $\text{\AA}^2$ ) des atomes non-hydrogènes de la molécule base

|        | <i>x</i>  | <i>y</i> | <i>z</i> | $B_{\text{eq}}$ ( $\text{\AA}^2$ )† |
|--------|-----------|----------|----------|-------------------------------------|
| C(1)   | 10301 (4) | 3489 (2) | 3017 (3) | 3,9 (2)                             |
| C(2)   | 8482 (4)  | 3213 (2) | 3579 (4) | 4,3 (2)                             |
| C(3)   | 7062 (5)  | 3692 (2) | 3476 (5) | 5,5 (3)                             |
| C(4)   | 7461 (6)  | 4488 (2) | 2756 (5) | 6,3 (3)                             |
| C(5)   | 9224 (6)  | 4800 (2) | 2174 (5) | 5,9 (3)                             |
| C(6)   | 10597 (5) | 4312 (2) | 2327 (4) | 4,7 (3)                             |
| N(7)   | 11723 (3) | 2957 (2) | 2991 (3) | 3,8 (2)                             |
| C(8)   | 11995 (4) | 2844 (2) | 4305 (3) | 3,8 (2)                             |
| N(9)   | 11120 (4) | 3300 (2) | 5659 (3) | 5,3 (3)                             |
| N(10)  | 13241 (3) | 2279 (2) | 4371 (3) | 4,5 (2)                             |
| C(11)  | 14224 (5) | 1732 (2) | 3048 (5) | 5,5 (3)                             |
| Cl(12) | 7983 (1)  | 2199 (1) | 4451 (1) | 5,5 (3)                             |
| Cl(13) | 12806 (1) | 4713 (1) | 1616 (1) | 7,3 (4)                             |

$$\dagger B_{\text{eq}} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j B_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$$

Tableau 3. Distances interatomiques comparées ( $\text{\AA}$ )

|             | Forme base | Forme protonée |
|-------------|------------|----------------|
| C(1)–C(2)   | 1,400 (5)  | 1,401 (6)      |
| C(1)–C(6)   | 1,408 (5)  | 1,390 (6)      |
| C(1)–N(7)   | 1,389 (4)  | 1,412 (5)      |
| C(2)–C(3)   | 1,382 (6)  | 1,389 (7)      |
| C(2)–Cl(12) | 1,744 (4)  | 1,723 (5)      |
| C(3)–C(4)   | 1,381 (7)  | 1,364 (7)      |
| C(4)–C(5)   | 1,380 (7)  | 1,367 (7)      |
| C(5)–C(6)   | 1,376 (6)  | 1,373 (6)      |
| C(6)–Cl(13) | 1,734 (4)  | 1,735 (4)      |
| N(7)–C(8)   | 1,308 (4)  | 1,349 (6)      |
| C(8)–N(9)   | 1,364 (5)  | 1,338 (6)      |
| C(8)–N(10)  | 1,339 (4)  | 1,312 (6)      |
| N(10)–C(11) | 1,441 (5)  | 1,457 (7)      |

Tableau 4. Angles interatomiques comparés ( $^\circ$ )

|                  | Forme base | Forme protonée |
|------------------|------------|----------------|
| C(2)–C(1)–C(6)   | 114,6 (3)  | 116,6 (4)      |
| C(2)–C(1)–N(7)   | 122,5 (3)  | 120,8 (4)      |
| C(6)–C(1)–N(7)   | 122,6 (3)  | 122,5 (4)      |
| C(1)–C(2)–C(3)   | 124,0 (3)  | 121,1 (4)      |
| C(1)–C(2)–Cl(12) | 117,9 (3)  | 118,4 (4)      |
| C(3)–C(2)–Cl(12) | 118,1 (3)  | 120,5 (4)      |
| C(2)–C(3)–C(4)   | 118,1 (4)  | 119,7 (5)      |
| C(3)–C(4)–C(5)   | 121,0 (4)  | 120,7 (5)      |
| C(4)–C(5)–C(6)   | 119,2 (4)  | 119,7 (4)      |
| C(1)–C(6)–C(5)   | 123,0 (4)  | 122,2 (4)      |
| C(1)–C(6)–Cl(13) | 117,9 (3)  | 119,4 (3)      |
| C(5)–C(6)–Cl(13) | 119,1 (3)  | 118,4 (3)      |
| C(1)–N(7)–C(8)   | 118,5 (3)  | 123,8 (4)      |
| N(7)–C(8)–N(9)   | 123,9 (3)  | 116,9 (4)      |
| N(7)–C(8)–N(10)  | 120,6 (3)  | 121,2 (4)      |
| N(9)–C(8)–N(10)  | 115,5 (3)  | 122,0 (4)      |
| C(8)–N(10)–C(11) | 121,6 (3)  | 123,5 (4)      |

– affinement avec agitation thermique isotrope sur les atomes non-hydrogènes;  $R = 0,139$ ;

– affinement avec agitation thermique anisotrope sur ces mêmes atomes;  $R = 0,063$ ;

– localisation des atomes d'hydrogène par fonction différence de Cochran;

– affinement avec agitation thermique anisotrope sur les atomes non-hydrogènes et isotrope sur les atomes H;  $R = 0,046$ .

Les coordonnées réduites des atomes non-hydrogènes accompagnées des paramètres d'agitation thermique  $B$  équivalents sont données dans le Tableau 2; \* les distances et les angles interatomiques ainsi que leurs déviations standards sont consignés dans les Tableaux 3 et 4 respectivement.

Forme protonée: de même que pour la forme base, la structure a été résolue par les méthodes directes. Des séries de Fourier en  $E$  avec la meilleure solution mettaient en évidence la totalité des atomes non-hydrogènes ainsi qu'un pic supplémentaire. Après examen de l'arrangement moléculaire il s'est avéré que cet atome prenait part à la cohésion cristalline par liaison hydrogène; il a donc été attribué à une molécule d'eau de cristallisation. Cet atome étant situé en position particulière 4(*e*):  $0, y, \frac{1}{4}$ , la formule chimique du cristal de la forme protonée était donc  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{Cl}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ . Après un nouveau chargement des données avec introduction du facteur de diffusion de l'oxygène, l'affinement de la structure a été conduit selon le même schéma que pour la forme base; les trois valeurs successives du facteur  $R$  étaient 0,143, 0,069 et 0,056.

\* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des coordonnées réduites des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35895: 26 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 5. Coordonnées (×10<sup>4</sup>) et paramètres d'agitation thermique équivalents (Å<sup>2</sup>) des atomes non-hydrogènes de la molécule sous forme chlorhydrate hemi-hydraté

|        | x        | y        | z        | B <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )† |
|--------|----------|----------|----------|------------------------------------|
| C(1)   | 2618 (2) | 7419 (2) | 1534 (3) | 3,8 (2)                            |
| C(2)   | 3560 (3) | 7730 (3) | 673 (4)  | 4,9 (3)                            |
| C(3)   | 4191 (2) | 7163 (3) | -426 (4) | 5,5 (3)                            |
| C(4)   | 3894 (3) | 6286 (3) | -675 (3) | 5,4 (3)                            |
| C(5)   | 2980 (2) | 5962 (3) | 143 (3)  | 4,7 (3)                            |
| C(6)   | 2354 (2) | 6524 (3) | 1227 (3) | 3,9 (2)                            |
| N(7)   | 1970 (2) | 8028 (2) | 2615 (2) | 4,5 (3)                            |
| C(8)   | 1633 (2) | 7756 (2) | 3803 (3) | 4,0 (2)                            |
| N(9)   | 1018 (2) | 8413 (2) | 4733 (3) | 5,1 (3)                            |
| N(10)  | 1895 (2) | 6884 (2) | 4028 (3) | 4,8 (3)                            |
| C(11)  | 1485 (4) | 6500 (4) | 5297 (4) | 6,8 (4)                            |
| Cl(12) | 3921 (1) | 8840 (1) | 1003 (2) | 8,7 (4)                            |
| Cl(13) | 1197 (1) | 6096 (1) | 2235 (1) | 5,7 (3)                            |
| Cl(14) | 1326 (1) | 336 (1)  | 2756 (1) | 4,6 (3)                            |
| O(15)‡ | 0        | 1637 (3) | 2500     | 5,0 (3)                            |

$$\dagger B_{eq} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j B_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

‡ Position 4(e).

Les coordonnées réduites des atomes non-hydrogènes accompagnées des paramètres d'agitation thermique *B* équivalents sont données dans le Tableau 5;\* les longueurs de liaison ainsi que les angles de valence sont consignés dans les Tableaux 3 et 4 en regard des valeurs obtenues pour la forme base.

Tous les calculs ont été effectués sur ordinateur Iris 80 de la CII.

### Discussion

Deux vues en perspective de la molécule sous ses formes base et protonée sont données dans la Fig. 3.

L'examen des longueurs de liaisons des deux formes exposées dans le Tableau 3 montre, qu'à l'exception des liaisons C-N, celles-ci ne diffèrent au plus que de 0,02 Å. L'écart le plus important (0,041 Å) se situe au niveau de la liaison N(7)-C(8); dans la forme base, elle a pour valeur 1,308 (4) Å alors que dans la forme

\* Voir la note précédente.

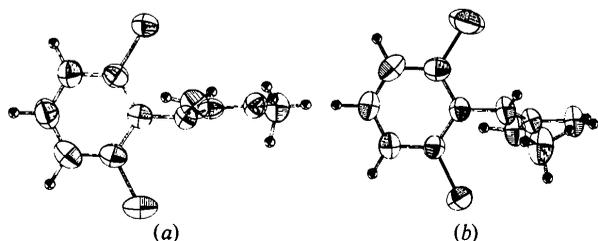


Fig. 3. Vues ORTEP (Johnson, 1965) de la molécule sous ses formes base (a) et protonée (b). Les ellipsoïdes d'agitation thermique sont dessinés avec une probabilité de 50%.

Tableau 6. Angles dièdres comparés (±1°)

|                       | Forme base | Forme protonée |
|-----------------------|------------|----------------|
| C(2)-C(1)-N(7)-C(8)   | -80°       | 253°           |
| C(1)-N(7)-C(8)-N(9)   | -9         | 180            |
| C(1)-N(7)-C(8)-N(10)  | 174        | 0              |
| N(7)-C(8)-N(10)-C(11) | -5         | 186            |

protonée, elle vaut 1,349 (6) Å. Par voie de conséquence, les liaisons C(8)-N(9) et C(8)-N(10) de la base sont plus longues que les distances correspondantes du chlorhydrate: 1,364 (5) et 1,339 (4) Å au lieu de 1,338 (6) et 1,312 (6) Å respectivement. Ce résultat montre que la structure de la base est du type phénylimino (Ar-N=C<) et que la première forme tautomère décrite dans l'*Introduction* est prépondérante. On constate également que la liaison C(1)-N(7) de la base, 1,389 (4) Å, est plus courte que son homologue dans le chlorhydrate, 1,412 (5) Å: il existe donc une conjugaison entre la double liaison N(7)=C(8) et le cycle benzénique. L'examen des angles de valence autour de C(8) dans la base (Tableau 4) montre cependant que le caractère *sp*<sup>2</sup> de ce carbone n'est pas parfait. D'autre part la liaison N(7)-C(8) = 1,308 (4) Å est sensiblement plus longue qu'une double liaison N=C pure; l'étude de diverses arylamino-(imino)thiazoli(di)nes (Argay, Kálmán, Kapor & Ribár, 1980, et références citées) conclut à une valeur moyenne N=C = 1,283 (3) Å. En ce qui concerne le chlorhydrate on constate un nivellement des liaisons C(8)-N: l'enchaînement phénylimino a disparu [N(7)-C(8) = 1,349 (6) Å]. La liaison C(8)-N(10) = 1,312 (6) Å est cependant nettement plus courte que les deux autres liaisons C(8)-N, ce qui laisse à penser qu'elle présente un caractère de double liaison plus marqué. Ce résultat distingue le chlorhydrate, des sels de clonidine (Byre, Mostad & Rømming, 1976) (Carpay *et al.*, 1979a), de xylazine (Carpay *et al.*, 1979) et de tolonidine (Carpay *et al.*, 1979b) dans lesquels les liaisons C(8)-N ne diffèrent que dans la limite de 0,02 Å.

Tableau 7. Principales distances intermoléculaires (Å) (base)

Code de symétrie: (i) *x, y, z*; (ii) *1 + x, y, z*; (iii) *2 - x, 1 - y, 1 - z*; (iv) *x, ½ - y, ½ + z*.

## Liaisons hydrogène

|   |           |  |          |
|---|-----------|--|----------|
| N(9) <sup>i</sup> ...N(7 <sup>iv</sup> )  | 3,059 (4) | H(90 <sup>i</sup> )...N(7 <sup>iv</sup> )                      | 2,27 (4) |
|   |           | N(9 <sup>i</sup> )-H(90 <sup>i</sup> )...N(7 <sup>iv</sup> )   | 152 (3)° |
| N(10 <sup>i</sup> )...N(7 <sup>iv</sup> ) | 3,082 (4) | H(100 <sup>i</sup> )...N(7 <sup>iv</sup> )                     | 2,31 (4) |
|   |           | N(10 <sup>i</sup> )-H(100 <sup>i</sup> )...N(7 <sup>iv</sup> ) | 140 (3)° |

## Contacts de van der Waals (&lt;3,6 Å)

|   |           |  |           |
|---|-----------|--|-----------|
| N(10 <sup>i</sup> )...C(3 <sup>ii</sup> ) | 3,574 (5) | N(9 <sup>i</sup> )...C(2 <sup>iv</sup> )   | 3,577 (5) |
| N(9 <sup>i</sup> )...C(5 <sup>iii</sup> ) | 3,512 (6) | N(9 <sup>i</sup> )...Cl(12 <sup>iv</sup> ) | 3,499 (4) |
| C(8 <sup>i</sup> )...N(7 <sup>iv</sup> )  | 3,519 (4) | N(10 <sup>i</sup> )...C(1 <sup>iv</sup> )  | 3,472 (5) |
| N(9 <sup>i</sup> )...C(1 <sup>iv</sup> )  | 3,428 (5) |  |           |

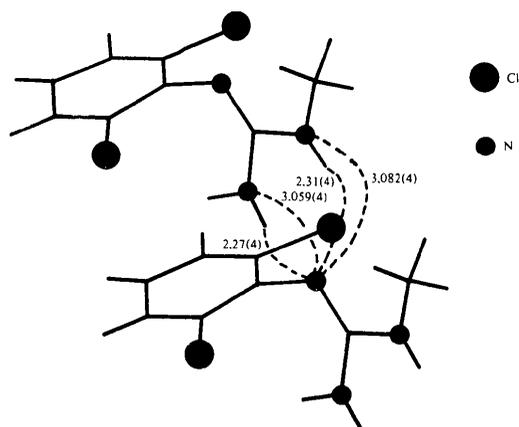


Fig. 4. Projection sur (010) de deux molécules de la forme base, associées par ponts hydrogène. (Distances en Å.)

Tableau 8. Principales distances intermoléculaires (Å) (chlorhydrate hemi-hydraté)

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

Liaisons hydrogène

|   |           |  |                      |
|---|-----------|--|----------------------|
| Cl(14 <sup>i</sup> )...O(15 <sup>ii</sup> ) | 3,080 (4) | H(70 <sup>i</sup> )...Cl(14 <sup>ii</sup> )                      | 2,27 (5)             |
| N(7 <sup>i</sup> )...Cl(14 <sup>ii</sup> )  | 3,129 (4) | N(7 <sup>i</sup> )—H(70 <sup>i</sup> )...Cl(14 <sup>ii</sup> )   | 157 (4) <sup>o</sup> |
| N(9 <sup>i</sup> )...O(15 <sup>ii</sup> )   | 2,952 (5) | H(90 <sup>i</sup> )...O(15 <sup>ii</sup> )                       | 2,01 (5)             |
| N(10 <sup>i</sup> )...Cl(14 <sup>ii</sup> ) | 3,239 (4) | N(9 <sup>i</sup> )—H(90 <sup>i</sup> )...O(15 <sup>ii</sup> )    | 152 (4) <sup>o</sup> |
|   |           | H(100 <sup>i</sup> )...Cl(14 <sup>ii</sup> )                     | 2,33 (5)             |
|   |           | N(10 <sup>i</sup> )—H(100 <sup>i</sup> )...Cl(14 <sup>ii</sup> ) | 156 (4) <sup>o</sup> |

Contacts de van der Waals (<3,6 Å)

|  |           |   |           |
|--|-----------|---|-----------|
| C(11 <sup>i</sup> )...O(15 <sup>ii</sup> ) | 3,442 (7) | N(9 <sup>i</sup> )...C(3 <sup>v</sup> ) | 3,479 (7) |
|--|-----------|---|-----------|

Dans les deux cas, l'angle que fait le plan du cycle avec la méthylguanidine a été calculé: il est égal à 83° pour la base et à 106° pour le chlorhydrate. La différence de conformation entre les deux formes est également illustrée par les valeurs des angles dièdres consignées dans le Tableau 6.

Deux molécules de la base ( $x, y, z$  et  $x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z$ ) sont associées sous forme de dimère par deux liaisons hydrogène qui mettent en jeu les azotes N(9) et N(10) pour l'une et l'azote N(7) pour l'autre (Fig. 4 et Tableau 7). L'ensemble de la cohésion cristalline est conforté par des contacts de van der Waals.

Dans la forme chlorhydrate, chaque atome d'azote d'une même molécule est engagé dans une liaison hydrogène: N(7) et N(10) avec les ions Cl(14)<sup>-</sup> situés en ( $x, 1 + y, z$ ) et ( $\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$ ) respectivement; quant à N(9) il est fortement lié à l'oxygène O(15) de la molécule d'eau en ( $\bar{x}, 1 - y, 1 - z$ ) (Fig. 5 et Tableau 8). La molécule d'eau est également engagée dans une

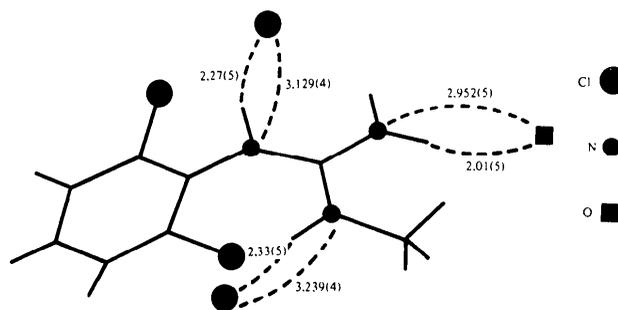


Fig. 5. Environnement d'une molécule de la forme chlorhydrate projetée sur (100). (Distances en Å.)

liaison hydrogène avec Cl(14)<sup>-</sup>. Il n'existe que peu de contacts de van der Waals <3,6 Å.

Des relations entre les conformations de drogues apparentées à la clonidine et leurs propriétés pharmacologiques feront l'objet d'une publication prochaine.

Les auteurs remercient D. Hickel pour sa collaboration technique à ce travail ainsi que l'INSERM pour son aide financière (CRL 79-1-376-3).

Références

- ARGAY, GY., KÁLMÁN, A., KAPOR, Á. & RIBÁR, B. (1980). *Acta Cryst.* B36, 363–368.
- BUSETTA, B. (1976). *Acta Cryst.* A32, 359–362.
- BYRE, G., MOSTAD, A. & RØMMING, C. (1976). *Acta Chem. Scand. Ser. B*, 30, 843–846.
- CARPY, A., GADRET, M. & LEGER, J. M. (1979). *Acta Cryst.* B35, 994–996.
- CARPY, A., HICKEL, D. & LEGER, J. M. (1979a). *Cryst. Struct. Commun.* 8, 433–437.
- CARPY, A., HICKEL, D. & LEGER, J. M. (1979b). *Cryst. Struct. Commun.* 8, 945–948.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* B26, 274–285.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Tome IV, 3ème éd. Birmingham: Kynoch Press.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- LEGER, J. M., GADRET, M. & CARPY, A. (1978). *Acta Cryst.* B34, 3705–3709.
- LEGER, J. M., HICKEL, D. & CARPY, A. (1979). *C.R. Acad. Sci. Sér. C*, 289, 93–96.
- ROUOT, B., LECLERC, G., WERMUTH, C.-G., MIESCH, F. & SCHWARTZ, J. (1978). *Eur. J. Med. Chem.* 13, 337–342.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* 42, 3175–3187.