

## Structure du 5*H*-Dibenzo[*a,d*]cycloheptène-5, C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O. Support Tricyclique de Médicaments Psychotropes

PAR Y. ODDON ET N. DARBON

Laboratoire de Chimie Bioorganique, Faculté des Sciences, Centre Universitaire d'Avignon, 33 rue Louis Pasteur, 84000 Avignon, France

J. P. REBOUL, B. CRISTAU ET J. C. SOYFER

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, Université d'Aix-Marseille II, 27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille CEDEX 5, France

ET G. PÈPE

Centre de Recherche sur les Mécanismes de la Croissance Cristalline, Université d'Aix-Marseille III, Campus Luminy, Case 913. 13288 Marseille CEDEX 2, France

(Reçu le 10 mai 1983, accepté le 18 novembre 1983)

**Abstract.**  $M_r = 206.2$ , monoclinic,  $Cc$ ,  $a = 24.924$  (2),  $b = 3.930$  (2),  $c = 14.429$  (3) Å,  $\beta = 133.49$  (2)°,  $V = 1025.4$  (3) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_m = 1.33$  (5),  $D_x = 1.335$  Mg m<sup>-3</sup>, Mo  $K\alpha$ ,  $\lambda = 0.71069$  Å,  $\mu = 0.45$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 432$ ,  $T = 293$  K, final  $R = 0.045$  for 742 reflections. The structure has a folded configuration: the dihedral angle between the benzene rings is 142.8 (6)°. Conformational parameters are calculated and compared with those of similar tricyclic molecules.

**Introduction.** Dans le cadre d'un programme d'études radiocristallographiques sur des composés tricycliques biaromatiques et leurs dérivés d'intérêt thérapeutique nous avons résolu la structure du dihydro-10,11 5*H*-dibenzo[*a,d*]cycloheptène-5 ou DDCHO (Reboul, Soyfer, Cristau, Darbon, Odon & Pépe, 1983).

Le présent mémoire est consacré à un composé qui en est très proche le 5*H*-dibenzo[*a,d*]cycloheptène-5 ou DCHO, lui-même support de dérivés d'intérêt pharmaco-thérapeutique comme en témoignent les études RX consacrées à un antihistaminique, la cyproheptadine (Birknes, 1977) et un psychotrope, le 5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepténylidène-5 allyldiméthylammonium (Jones, Kennard & Horn, 1978).

Quant au DCHO lui-même, s'il est vrai qu'il avait précédemment fait l'objet d'une détermination de structure (Shimanouchi, Hata & Sasada, 1968) ses coordonnées fractionnaires n'avaient pas été publiées. Celles-ci étant indispensables à la paramétrisation des données en vue d'une confrontation de dérivés voisins, nous avons été conduits à déterminer et publier la structure complète de ce tricyclique.

**Données expérimentales.** Produit commercial fourni par Ega-Chemie. Cristaux très légèrement teintés obtenus

par évaporation lente à 273 K d'une solution éthanol/acétone saturée en DCHO; masse volumique par flottaison du cristal dans un mélange benzène/CCl<sub>4</sub>; cristal de forme approximativement cubique de 0,16 mm de côté; paramètres affinés sur CAD-4 à l'aide de 25 réflexions indépendantes; monochromateur de graphite, enregistrement des réflexions à 293 K avec  $2\theta \leq 35^\circ$  en balayage  $\theta/2\theta$  avec vitesse de  $10^\circ \text{ min}^{-1}$  et amplitude  $\Delta\theta = 2^\circ + 0,5^\circ \text{ tg}\theta$ , 2 réflexions de référence; 2300 réflexions mesurées, seules 742 réflexions indépendantes avec  $I > \sigma(I)$ ; Lp correction, absorption ignorée;  $h$  0–29,  $k$  0–6,  $l$  –23–23; méthodes directes (MULTAN; Main *et al.*, 1980), matrice complète anisotrope (SHELX; Sheldrick, 1976), H (par Fourier différence) isotrope, fonction  $\sum w|F_o - |F_c||^2$  minimisée,  $R = 0,045$ ;  $R_w = 0,0372$ ,  $w = 1/\sigma^2(F)$ ; facteurs de diffusion de Cromer & Mann (1968) et de Stewart, Davidson & Simpson (1965).\*

**Discussion.** Les coordonnées des atomes non hydrogène sont données dans le Tableau 1, les distances et les angles dans le Tableau 2. La configuration de la molécule apparaît sur la Fig. 1.

La faible valeur du déplacement maximal des atomes à leur plan moyen traduit la planéité attendue des cycles benzéniques *A* et *B*, de la partie carbonyle [plane *D* défini à partir des atomes C(11), C(14), C(15) et O(16)] et de la partie éthylénique [plan *E* défini à partir des atomes C(5 → 6) et C(12 → 13)]. Le cycle central est sous forme bateau très faiblement gauchi [ $\gamma = 3$  (1)°], les

\* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des paramètres des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 39037: 7 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.

atomes C(5), C(6) et C(15) se situant du même côté du plan moyen *C* défini à partir des atomes C(11 → 14).

Le système tricyclique n'est pas plan comme en attestent les différents angles entre les différentes parties planes de la molécule [*A*-*B*: 142,8 (6); *A*-*E*: 154,9 (6); *A*-*D*: 142,5 (6); *B*-*E*: 155,8 (8); *B*-*D*: 139,7 (8); *E*-*D*: 128,7 (10); *C*-*E*: 159,0 (10); *C*-*D*: 149,7 (10)<sup>4</sup>].

La somme des angles autour de l'atome C(15) de 360 (1)<sup>o</sup> et la distance de ce même atome au plan défini à partir des atomes C(11), C(14), C(15) et O(16) de 0,034 (9) Å traduit l'état d'hybridation *sp*<sup>2</sup> de l'atome C(15).

La molécule de DCHO ne semble donc pas conjuguée sur sa totalité; une telle délocalisation électronique entraînerait, contrairement à ce qui est observé, un aplatissement du système tricyclique.

*Comparaison du DCHO à des analogues tricycliques.* Comme pour tous les tricycliques apparentés [et notamment l'imino-stilbène (Reboul, Cristau, Soyfer & Estienne (1980), le DDCH (Reboul, Cristau & Pépe, 1981) et le DDCHO (Reboul, Soyfer, Cristau, Darbon, Oddon & Pépe, 1983)] les deux cycles du DCHO ne sont pas coplanaires. Leur angle de pliage  $\alpha$  [142,8 (6)<sup>o</sup>] (en accord avec celui publié par Shimanouchi *et al.*, 1968) est très proche de celui de l'imino-stilbène [144,4 (1)<sup>o</sup>] et du DDCHO [145,2 (2)<sup>o</sup>]. En revanche l'état d'hybridation *sp*<sup>3</sup> de l'atome C(15) imprime pour le DDCH une fermeture de ce paramètre angulaire [123,1 (2)<sup>o</sup>].

L'importance du pliage moléculaire semble donc être directement influencée par l'état d'hybridation de l'atome en position 15 et à un degré moindre par celui de la nature du pont C(5)-C(6).

La présence du pont éthylène dans le DCHO a pour conséquence de diminuer notablement l'angle d'annulation  $\beta$  ainsi que le gauchissement  $\gamma$  moléculaire (Tableau 3). Le gauchissement relativement faible qui subsiste dans le DCHO s'explique par la diminution de  $\beta$  quand on passe du DDCHO au DCHO. En effet quand  $\beta$  décroît les distances entre l'atome O(16) et les atomes d'hydrogène H(1) et H(10) augmentent. Les distances O(16)···H(1) et O(16)···H(10) passent respectivement de 2,43 (3) et 2,32 (3) Å dans le DDCHO à 2,46 (6) et 2,54 (8) Å dans le DCHO.

Les contacts, aussi bien dans le DDCHO que dans le DCHO, placent l'atome O(16) en position *exo* comme en attestent les distances O(16) au plan *A* [-0,157 (5) Å\* dans le DDCHO et -0,648 (13) Å dans le DCHO] et au plan *B* [-0,803 (5) Å\* dans le DDCHO et -0,748 (17) Å dans le DCHO] ainsi que les angles de torsion  $\tau_A$  [C(12)-C(11)-C(15)-O(16)] [169,8 (4)<sup>o</sup> dans le DDCHO pour 143,9 (4)<sup>o</sup> dans le DCHO] et  $\tau_B$  [C(13)-C(14)-C(15)-O(16)]

\* Une erreur matérielle s'est glissée dans l'article sur le DDCHO (Reboul *et al.*, 1983) concernant les distances O(16) au plan *A* et *B*. Les dernières valeurs annulent les précédentes.

[-140,9 (4)<sup>o</sup> dans le DDCHO pour -140,1 (9)<sup>o</sup> dans le DCHO].

Tableau 1. Coordonnées atomiques ( $\times 10^4$ )

$$B_{eq} = \frac{4}{3} \sum_i \sum_j \beta_{ij} \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
C(1)	5707	5142 (25)	6537	3,9 (5)
C(2)	6185 (8)	5937 (29)	7795 (14)	4,8 (6)
C(3)	6018 (9)	5051 (29)	8510 (15)	5,2 (7)
C(4)	5374 (7)	3364 (27)	7939 (12)	4,3 (5)
C(5)	4179 (7)	980 (26)	6125 (13)	3,8 (5)
C(6)	3525 (7)	994 (25)	4925 (14)	3,9 (5)
C(7)	2536 (7)	3242 (26)	2759 (14)	4,9 (6)
C(8)	2263 (8)	4653 (30)	1643 (15)	5,5 (7)
C(9)	2734 (8)	5434 (29)	1464 (13)	5,0 (6)
C(10)	3477 (8)	4692 (26)	2452 (13)	4,5 (5)
C(11)	3764 (7)	3338 (22)	3597 (14)	3,4 (4)
C(12)	3297 (7)	2564 (23)	3795 (12)	3,8 (4)
C(13)	4865 (7)	2647 (22)	6651 (14)	3,5 (4)
C(14)	5034 (7)	3512 (22)	5911 (13)	3,4 (4)
C(15)	4587 (8)	2713 (23)	4572 (14)	3,7 (4)
O(16)	4875 (6)	1818 (19)	4193 (12)	5,1 (4)

Tableau 2. Distances (Å) et angles (°) interatomiques avec écarts-type dans le DCHO

C(1)-C(2)	1,354 (14)	C(7)-C(12)	1,414 (13)
C(1)-C(14)	1,398 (13)	C(8)-C(9)	1,399 (15)
C(2)-C(3)	1,396 (16)	C(9)-C(10)	1,383 (15)
C(3)-C(4)	1,368 (15)	C(10)-C(11)	1,378 (14)
C(4)-C(13)	1,377 (13)	C(11)-C(12)	1,410 (13)
C(5)-C(6)	1,331 (13)	C(11)-C(15)	1,508 (13)
C(5)-C(13)	1,464 (13)	C(13)-C(14)	1,432 (13)
C(6)-C(12)	1,445 (13)	C(14)-C(15)	1,453 (13)
C(7)-C(8)	1,362 (14)	C(15)-O(16)	1,216 (13)
C(1)-C(2)-C(3)	119,9 (10)	C(7)-C(12)-C(11)	116,0 (8)
C(1)-C(14)-C(13)	117,7 (8)	C(7)-C(8)-C(9)	120,5 (10)
C(1)-C(14)-C(15)	116,1 (8)	C(8)-C(7)-C(12)	122,8 (9)
C(2)-C(3)-C(4)	119,9 (10)	C(8)-C(9)-C(10)	117,5 (10)
C(2)-C(1)-C(14)	121,9 (9)	C(9)-C(10)-C(11)	122,6 (9)
C(3)-C(4)-C(13)	121,4 (9)	C(10)-C(11)-C(12)	120,4 (9)
C(4)-C(13)-C(5)	119,1 (8)	C(10)-C(11)-C(15)	115,6 (8)
C(4)-C(13)-C(12)	117,0 (8)	C(11)-C(15)-C(14)	120,7 (8)
C(5)-C(6)-C(12)	130,4 (9)	C(11)-C(15)-O(16)	118,2 (9)
C(5)-C(13)-C(14)	123,9 (8)	C(12)-C(11)-C(15)	124,0 (8)
C(6)-C(5)-C(13)	128,4 (9)	C(13)-C(14)-C(15)	126,2 (8)
C(6)-C(12)-C(11)	125,6 (8)	C(14)-C(15)-O(16)	120,7 (9)
C(6)-C(12)-C(7)	118,2 (8)		

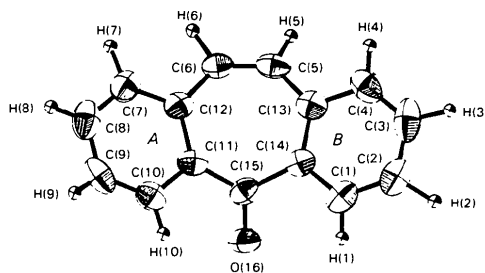
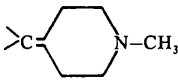


Fig. 1. Géométrie moléculaire du DCHO obtenue à l'aide du programme ORTEP (Johnson, 1965). Les ellipsoïdes de vibration des atomes non hydrogène ont une probabilité de 50%. Les atomes d'hydrogène sont représentés par des sphères de rayon arbitraire. La numérotation des cycles est non conforme aux règles de l'IUPAC, pour des raisons d'homogénéité avec une numérotation déjà utilisée dans des structures précédemment publiées.

Tableau 3. Comparaison de structures tricycliques

$\alpha$ : angle de pliage du squelette tricyclique.  $\beta$ : angle formé par la droite passant par les atomes C(12), C(11) et la droite passant par les atomes C(13), C(14).  $\gamma$ : angle de torsion indiquant le gauchissement du squelette tricyclique.  $\delta$ : distance entre les centres géométriques des cycles latéraux.

Composé	Position 5-6	Z en position 15	Paramètres du squelette tricyclique			
			$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$	$\delta(\text{Å})$
DCHO*	CH=CH	$\text{>C=O}$	142,8 (6)	24,5 (4)	3,5 (10)	5,115 (18)
Tricycliques apparentés						
Iminostilbène	CH=CH	$\text{>NH}$	144,4 (1)	28,5 (1)	0,0 (1)	5,049 (1)
DDCH†	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	$\text{>CH}_2$	123,1 (2)	28,1 (1)	15,8 (2)	4,936 (4)
DDCHO‡	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	$\text{>C=O}$	145,2 (2)	32,6 (2)	26,5 (5)	5,258 (8)
Dérivés de substitution du DCHO						
Cyproheptadine (HCl, H <sub>2</sub> O)	CH=CH		124,1 (3)	24,6 (3)	3,4 (4)	4,888 (3)
DMPD(maléate)§	CH=CH	$\text{>C=C-CH-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	138,2 (2)	24,6 (1)	4,4 (2)	5,076 (3)

\* 5H-Dibenzo[a,d]cycloheptène-5.

† Dihydro-10,11 5H-dibenzo[a,d]cycloheptène.

‡ Dihydro-10,11 5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5.

§ 5H-Dibenzo[a,d]cyclohepténylidène-5 allyldiméthylammonium.



Fig. 2. Vue stéréoscopique du DCHO [projection sur le plan (010)].

Comparaison du DCHO à des molécules d'intérêt pharmacologique Z(15) substituées. Il ressort du Tableau 3 que sous l'influence d'un substituant en Z(15) les cycles aromatiques se rapprochent comme en témoignent la diminution de l'angle de pliage  $\alpha$  et de la distance  $\delta$ . Cette perturbation d'ordre stérique entre les protons H(1) et H(10) benzéniques et le substituant en Z(15) est plus marquée pour la cyproheptadine en raison de la présence en Z(15) d'un volumineux reste pipéridinylidène.

Ce phénomène a été maintes fois décrit pour d'autres structures tricycliques analogues: phénothiazine (Reboul & Cristau, 1978), iminodibenzyle (Reboul, Cristau, Estienne & Astier, 1980; Reboul, Soyfer, Cristau, Caranoni & Pépe, 1982), iminostilbène (Reboul, Cristau, Soyfer & Estienne, 1980; Reboul, Cristau, Soyfer & Astier, 1981), DDCH (Reboul, Cristau & Pépe, 1982), DDCHO (Reboul, Soyfer, Cristau, Darbon, Odon & Pépe, 1983).

**Cohésion cristalline.** Un calcul des distances interatomiques entre les molécules du cristal fait apparaître de nombreux contacts dont les plus importants sont du type C...C [3,480 (13) Å], O...H [2,39 (7) Å] et H...H [2,30 (10) Å] qui assurent ainsi la cohésion cristalline.

Une représentation stéréoscopique (Fig. 2) permet de visualiser l'empilement moléculaire.

Nous tenons à remercier Monsieur S. Lecoq du Centre de Diffractométrie Automatique (Université de Lyon I, France) pour l'assistance technique qu'il nous a apportée lors de l'enregistrement des intensités diffractées.

#### Références

- BIRKES, B. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 687-691.  
 CROMER, D. T. & MANN, J. B. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 321-324.  
 JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.  
 JONES, P. G., KENNARD, O. & HORN, A. S. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 2027-2030.  
 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*. Univ. de York, Angleterre et Louvain-la-Neuve, Belgique.  
 REBOUL, J. P. & CRISTAU, B. (1978). *J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Bio.* **75** (11-12), 1110-1118.  
 REBOUL, J. P., CRISTAU, B., ESTIENNE, J. & ASTIER, J. P. (1980). *Acta Cryst.* **B36**, 2108-2112.  
 REBOUL, J. P., CRISTAU, B. & PÉPE, G. (1981). *Acta Cryst.* **B37**, 394-398.  
 REBOUL, J. P., CRISTAU, B. & PÉPE, G. (1982). *Acta Cryst.* **B38**, 1489-1495.  
 REBOUL, J. P., CRISTAU, B., SOYFER, J. C. & ASTIER, J. P. (1981). *Acta Cryst.* **B37**, 1844-1848.  
 REBOUL, J. P., CRISTAU, B., SOYFER, J. C. & ESTIENNE, J. (1980). *Acta Cryst.* **B36**, 2683-2688.  
 REBOUL, J. P., SOYFER, J. C., CRISTAU, B., CARANONI, C. & PÉPE, G. (1982). *Acta Cryst.* **B38**, 2633-2638.  
 REBOUL, J. P., SOYFER, J. C., CRISTAU, B., DARBON, N., ODDON, Y. & PÉPE, G. (1983). *Acta Cryst.* **C39**, 600-603.  
 SHELDRICK, G. M. (1976). *SHELX*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.  
 SHIMANOCHI, H., HATA, T. & SASADA, Y. (1968). *Tetrahedron Lett.* pp. 3573-3574.  
 STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175-3187.