

Structures de la Benzoctamine ($C_{18}H_{19}N$) et de son Dérivé *N*-Méthylé ($C_{19}H_{21}N$)*

PAR P. BROUANT

Groupe d'Etudes et de Recherches en Chimie Thérapeutique, Organique et Physique, Faculté de Pharmacie, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille CEDEX 5, France

M. PIERROT ET A. BALDY

Laboratoire de Cristallographie, Faculté des Sciences et Techniques de Saint Jérôme, Rue Henri Poincaré, 13397 Marseille CEDEX 13, France

ET J. C. SOYFER ET J. BARBE

Groupe d'Etudes et de Recherches en Chimie Thérapeutique, Organique et Physique, Faculté de Pharmacie, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille CEDEX 5, France

(Reçu le 5 janvier 1984, accepté le 10 mai 1984)

Abstract. Benzoctamine (I): $M_r = 249.4$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 13.431$ (3), $b = 7.358$ (2), $c = 14.137$ (3) Å, $\beta = 90.81$ (5)°, $V = 1397$ (1) Å³, $Z = 4$, $D_m = 1.20$ (2), $D_x = 1.186$ Mg m⁻³, $F(000) = 536$, $R = 0.053$ for 1433 independent reflections. *N*-Méthylbenzooctamine (II): $M_r = 263.4$, $P2_1/c$, $a = 9.336$ (2), $b = 28.489$ (6), $c = 5.880$ (2) Å, $\beta = 107.77$ (5)°, $V = 1489$ (1) Å³, $Z = 4$, $D_m = 1.20$ (2), $D_x = 1.175$ Mg m⁻³, $F(000) = 568$, $R = 0.044$ for 1574 independent reflections. (I) et (II): Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.7107$ Å, $\mu = 0.6$ mm⁻¹, $T = 293$ K. Results are used to explain a singular feature of the corresponding NMR spectra. Benzooctamine and its derivative are pseudo-tricyclic compounds acting as tranquillizing drugs; some steric parameters have been used to compare them to more classical tricyclic compounds and to more typical tranquillizers. For both compounds both the aromatic rings and the bridge atoms are planar, and the N atom is close to one of the aromatic ring planes. The molecules pack differently in their unit cells.

Introduction. Parmi les molécules médicamenteuses présentant un squelette de base tricyclique, les dérivés du dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadiène occupent une place à part, spécialement intéressante du point de vue structural (Wilhelm & Schmidt, 1969).

En effet, au sein des multiples éléments influant sur l'activité biologique d'un composé chimique donné, figure en bonne place, sa structure spatiale: c'est à dire sa 'forme', dont on peut supposer l'importance au moment de l'approche du récepteur biologique, autre molécule dont la conformation fait la spécificité.

Dans le cas des tricycliques les principales possibilités de variation de la conformation de la molécule peuvent se résumer par les caractéristiques suivantes:

—Angle de pliage interne du motif tricyclique.

—Orientation de la chaîne aminée en son point d'attache.

—Conformation et longueur de cette chaîne.

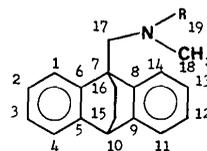
Un certain nombre d'auteurs a proposé de quantifier plus précisément la valeur de ces éléments (Horn, Post & Kennard, 1974; Reboul, 1983; Tollenaere, Moereels & Koch, 1977; Wilhelm & Kuhn, 1970).

L'originalité principale des dérivés du dibenzobicyclooctadiène est de ne plus posséder, du fait du pontage du cycle central, les deux premiers degrés de liberté, ce qui ne leur enlève quand même pas une grande capacité de pharmacomodulation, d'où l'intérêt d'une confrontation de ces dérivés avec les tricycliques classiques par le biais d'une de leurs clefs structurales: l'angle de pliage α du motif tricyclique.

Nous présentons ici les structures de deux composés à propriétés tranquillisantes: la benzooctamine et son dérivé perméthylé à l'azote.

Les formules développées des deux composés sont présentées sur le schéma. La numérotation présentée ici est celle utilisée dans tout le texte.

(I) : R = H

(II) : R = CH₃

Partie expérimentale. La benzooctamine et son dérivé perméthylé, sous forme de chlorures, ont été basifiés puis dissous dans le toluène. Cristaux obtenus par évaporation lente à température ambiante. Dimensions des cristaux: 0,35 × 0,40 × 0,50 (I) et 0,54 × 0,40 × 0,40 mm (II). Densités mesurées par flottaison. Paramètres des mailles cristallines et intensités diffractées mesurées sur diffractomètre CAD-4 Enraf-Nonius

* Benzooctamine est le *N*-méthyl éthano-9,10 anthracène-9(10*H*)-méthanamine.

Tableau 1. Coordonnées relatives multipliées par 10^4

	Benzocétamine (I)				Dérivé perméthylé (II)			
	x	y	z	$B_{eq}(\text{Å}^2)$	x	y	z	$B_{eq}(\text{Å}^2)$
C(1)	1039 (2)	-1676 (5)	4250 (2)	3,40 (8)	9653 (3)	1070 (1)	11441 (5)	3,45 (7)
C(2)	225 (2)	-2737 (5)	4292 (2)	4,7 (1)	10850 (4)	1337 (1)	11224 (6)	4,29 (8)
C(3)	60 (2)	-4090 (5)	3608 (3)	5,2 (1)	10915 (4)	1814 (1)	11711 (6)	4,55 (9)
C(4)	700 (2)	-4425 (5)	2867 (3)	4,4 (1)	9781 (4)	2033 (1)	12407 (6)	3,91 (8)
C(5)	1529 (2)	-3406 (4)	2825 (2)	3,29 (9)	8587 (3)	1765 (1)	12586 (5)	3,12 (7)
C(6)	1685 (2)	-2021 (4)	3514 (2)	2,65 (8)	8517 (3)	1281 (1)	12111 (5)	2,88 (6)
C(7)	2631 (2)	-1026 (4)	3368 (2)	2,75 (8)	7103 (3)	1045 (1)	12364 (5)	2,85 (6)
C(8)	3396 (2)	-2492 (4)	3376 (2)	2,90 (8)	5793 (3)	1328 (1)	10762 (5)	2,96 (6)
C(9)	3228 (2)	-3885 (5)	2683 (2)	3,29 (8)	5868 (3)	1813 (1)	11259 (5)	3,13 (6)
C(10)	2319 (2)	-3656 (4)	2096 (2)	3,36 (8)	7252 (4)	1954 (1)	13256 (5)	3,41 (7)
C(11)	3863 (2)	-5300 (5)	2579 (2)	4,3 (1)	4755 (4)	2113 (1)	9955 (6)	3,83 (7)
C(12)	4673 (2)	-5320 (5)	3173 (3)	5,1 (1)	3555 (4)	1933 (1)	8132 (6)	4,46 (8)
C(13)	4853 (2)	-3982 (5)	3859 (2)	4,5 (1)	3474 (4)	1459 (1)	7620 (6)	4,46 (8)
C(14)	4203 (2)	-2535 (5)	3971 (2)	3,61 (9)	4594 (3)	1154 (1)	8933 (5)	3,61 (7)
C(15)	2430 (2)	-1830 (5)	1512 (2)	3,51 (8)	7200 (4)	1680 (1)	15516 (5)	3,94 (8)
C(16)	2590 (2)	-265 (4)	2269 (2)	2,85 (8)	7116 (4)	1145 (1)	14990 (5)	3,59 (7)
C(17)	2841 (2)	511 (5)	4111 (2)	3,31 (8)	6945 (3)	525 (1)	11709 (5)	3,35 (7)
N(1)	2144 (2)	1955 (4)	4073 (2)	4,12 (7)	8041 (3)	209 (1)	13311 (4)	3,75 (6)
C(18)	2343 (3)	3373 (5)	4806 (2)	4,4 (1)	8467 (4)	-173 (1)	11970 (6)	4,69 (9)
C(19)					7473 (5)	2 (1)	15125 (6)	5,4 (1)

$$B_{eq} = \frac{8}{3} \pi^2 \text{trace } \tilde{U}.$$

à monochromateur de graphite. Paramètres obtenus par calcul de moindres carrés à partir des positions angulaires de 25 réflexions. Pour les deux composés, intensités mesurées dans des conditions expérimentales très voisines: balayage $\theta-2\theta$; angle de balayage ($^\circ$) $0,6 + 0,35 \text{ tg } \theta$; vitesse de balayage adaptée à la valeur du pic, avec temps max. de mesure limité à 120 s; trois réflexions de contrôle mesurées périodiquement toutes les 5000 s pour contrôler la stabilité des intensités et toutes les 400 mesures pour contrôler l'orientation du cristal. Intensités corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation. Variations d'intensités (inférieures à 1,5% pour les deux enregistrements) et effets dus à la variation d'absorption considérés comme négligeables. (I): $\theta_{\max} = 28^\circ$. 1948 réflexions mesurées dont 1433 d'intensité $I > 3\sigma(I)$ retenues pour affinement de la structure. (II): $\theta_{\max} = 25^\circ$. 2460 réflexions mesurées dont 1574 d'intensité $I > 3\sigma(I)$ retenues pour affinement de la structure. Structures déterminées par méthodes directes: *MULTAN80* (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). Atomes d'hydrogène localisés sur cartes de densité-différence et inclus dans les derniers cycles d'affinement. Tous atomes affectés d'un facteur d'agitation thermique anisotrope, sauf atomes d'hydrogène avec coefficients d'agitation isotrope fixés à 5 Å^2 . Affinements en matrice complète: $\sum \omega (|F_o| - |F_c|)^2$ la fonction à minimiser. (I): $\omega = 1/\sigma^2(F_o)$ avec $\sigma^2(F_o) = [\sigma^2(I) + (pF_o^2)^2]^{1/2}$ et $p = 0,04$. (II): $\omega = 1$. En fin d'affinement, (I): $R = 0,053$ et $R_w = 0,061$; (II): $R = 0,044$ et $R_w = 0,041$. (I): $S = 1,516$; $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0,12$; $|\Delta\rho|_{\max} = 0,31 \text{ e } \text{Å}^{-3}$; $h_{\max} = 18$, $k_{\max} = 9$, $l_{\max} = -17$ et $+16$; (II): $S = 0,830$; $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0,10$; $|\Delta\rho|_{\max} = 0,25 \text{ e } \text{Å}^{-3}$; $h_{\max} = 11$, $k_{\max} = 32$, $l_{\max} = \pm 6$. Facteurs de diffusion atomique de *International Tables for X-ray*

Crystallography (1974). Calculs effectués sur DEC PDP11/44 sous *SDP* (Frenz, 1978).*

Discussion. Les coordonnées sont données dans le Tableau 1 et les distances et angles interatomiques dans le Tableau 2. Le Tableau 3 présentent les principaux angles de torsion.

Ces molécules possèdent trois plans moyens importants: les plans des deux noyaux aromatiques φ_1 et φ_2 ainsi que le plan du pontage du cycle central. Plan φ_1 : atomes C(1), C(2), C(3), C(4), C(5), C(6). Plan φ_2 : atomes C(8), C(9), C(11), C(12), C(13), C(14). Plan du pontage: atomes C(10), C(15), C(16), C(7). L'étude des distances des atomes à ces plans permet de faire les remarques suivantes:

—Squelettes polycycliques des deux composés possédant un plan de symétrie, pris au sens large du terme, défini par les atomes C(10), C(15), C(16), C(7) et C(17).

—Analogie conformationnelle très grande entre les deux composés: la seule différence décelable ne tient donc qu'à la présence d'un seul ou de deux groupements méthyle sur l'atome d'azote.

—Pour les deux composés l'atome N(1) est très proche du plan φ_1 : distance inférieure à $0,2 \text{ Å}$.

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope, les paramètres des atomes d'hydrogène et les distances faisant intervenir ces atomes d'hydrogène, les équations des principaux plans des moindres carrés, les principales distances à ces plans et les angles dièdres entre ces plans ont été déposés au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 39474: 20 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 2. Distances interatomiques (Å) et angles interatomiques (°)

	(I)	(II)		(I)	(II)
C(1)–C(2)	1,345 (4)	1,389 (5)	C(8)–C(14)	1,363 (4)	1,386 (5)
C(1)–C(6)	1,387 (4)	1,376 (5)	C(9)–C(10)	1,477 (4)	1,511 (5)
C(2)–C(3)	1,403 (5)	1,388 (6)	C(9)–C(11)	1,355 (5)	1,383 (5)
C(3)–C(4)	1,387 (5)	1,392 (6)	C(10)–C(15)	1,585 (5)	1,554 (5)
C(4)–C(5)	1,345 (4)	1,381 (5)	C(11)–C(12)	1,364 (5)	1,389 (6)
C(5)–C(6)	1,424 (4)	1,405 (5)	C(12)–C(13)	1,400 (5)	1,382 (6)
C(5)–C(10)	1,500 (4)	1,515 (5)	C(13)–C(14)	1,387 (5)	1,396 (5)
C(6)–C(7)	1,483 (4)	1,528 (5)	C(15)–C(16)	1,584 (5)	1,551 (5)
C(7)–C(8)	1,489 (4)	1,526 (5)	C(17)–N(1)	1,416 (4)	1,468 (5)
C(7)–C(16)	1,562 (4)	1,566 (4)	N(1)–C(18)	1,492 (5)	1,470 (5)
C(7)–C(17)	1,567 (4)	1,528 (5)	N(1)–C(19)		1,451 (5)
C(8)–C(9)	1,434 (4)	1,410 (5)			

	(I)	(II)
C(2)–C(1)–C(6)	116,4 (4)	119,9 (4)
C(1)–C(2)–C(3)	120,2 (4)	120,2 (4)
C(2)–C(3)–C(4)	123,6 (4)	120,6 (4)
C(3)–C(4)–C(5)	117,2 (4)	118,6 (4)
C(4)–C(5)–C(6)	118,8 (4)	121,1 (3)
C(4)–C(5)–C(10)	123,8 (4)	124,8 (3)
C(6)–C(5)–C(10)	117,4 (3)	114,1 (3)
C(1)–C(6)–C(5)	123,8 (3)	119,5 (3)
C(1)–C(6)–C(7)	124,1 (3)	126,9 (3)
C(5)–C(6)–C(7)	112,1 (3)	113,6 (3)
C(6)–C(7)–C(8)	103,5 (3)	105,2 (3)
C(6)–C(7)–C(16)	106,3 (3)	105,6 (3)
C(6)–C(7)–C(17)	114,1 (3)	114,9 (3)
C(8)–C(7)–C(16)	105,5 (3)	106,0 (3)
C(8)–C(7)–C(17)	113,6 (3)	111,1 (3)
C(16)–C(7)–C(17)	112,9 (3)	113,3 (3)
C(7)–C(8)–C(9)	114,3 (3)	114,2 (3)
C(7)–C(8)–C(14)	124,3 (4)	126,6 (3)
C(9)–C(8)–C(14)	121,4 (3)	119,2 (3)
C(8)–C(9)–C(10)	115,0 (3)	113,4 (3)
C(8)–C(9)–C(11)	122,0 (4)	120,6 (4)
C(10)–C(9)–C(11)	122,9 (4)	126,0 (3)
C(5)–C(10)–C(9)	102,4 (3)	106,3 (3)
C(5)–C(10)–C(15)	109,1 (3)	106,6 (3)
C(9)–C(10)–C(15)	107,8 (3)	106,8 (3)
C(9)–C(11)–C(12)	116,0 (4)	119,6 (4)
C(11)–C(12)–C(13)	123,2 (4)	120,4 (4)
C(12)–C(13)–C(14)	121,0 (4)	120,4 (4)
C(8)–C(14)–C(13)	116,3 (4)	119,9 (4)
C(10)–C(15)–C(16)	106,1 (3)	109,6 (3)
C(7)–C(16)–C(15)	113,0 (3)	111,1 (3)
C(7)–C(16)–N(1)	113,8 (3)	116,0 (3)
C(17)–N(1)–C(18)	112,7 (3)	111,1 (3)
C(17)–N(1)–C(19)		112,4 (3)
C(18)–N(1)–C(19)		108,2 (3)

Tableau 3. Principaux angles de torsion (°)

	(I)	(II)
C(5)–C(6)–C(7)–C(17)	–179,8 (9)	–176,4 (9)
C(17)–C(7)–C(8)–C(9)	–178,5 (9)	179,7 (9)
C(17)–C(7)–C(16)–C(15)	177,2 (9)	177,3 (9)
C(6)–C(7)–C(17)–N(1)	–64,7 (9)	–67,9 (9)
C(8)–C(7)–C(17)–N(1)	176,9 (9)	172,9 (9)
C(16)–C(7)–C(17)–N(1)	56,9 (9)	53,7 (9)
C(7)–C(17)–N(1)–C(18)	178,3 (9)	–143,7 (9)
C(7)–C(17)–N(1)–C(19)		–94,8 (9)

L'empilement des molécules dans le cristal est différent d'un composé à l'autre. Pour le dérivé perméthylé, l'allongement de la molécule parallèlement à l'axe hélicoïdal rend compte de la dimension du paramètre *b* (supérieur à 28 Å). Dans les deux cas

aucune interaction intermoléculaire remarquable n'est à signaler.

L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire du dibenzobicyclooctadiène et de plusieurs de ses dérivés alkylaminés, dont les deux étudiés dans ce travail, amène à des conclusions structurales conformes à celles de la radiocristallographie et ne révèle aucune particularité notable dans toute cette série, sauf en ce qui concerne, pour la RMN ¹H, les déplacements chimiques des protons portés par le carbone C(16) qui présentent un déblindage relatif dans le cas du dérivé perméthylé de la benzoctamine. Or l'absence d'anomalie en RMN ¹³C élimine toute contribution le long du squelette moléculaire.

L'origine du déblindage protonique ne peut donc être que dans l'influence à travers l'espace du doublet libre porté par l'azote de la chaîne latérale. D'une manière générale les chaînes latérales des composés de ce type tendant vers une conformation dépliée au maximum qui correspond à un encombrement stérique minimum, l'influence du doublet libre sur le polycycle central ne peut donc pas être observée. Au contraire, la courte chaîne alkylaminée des deux dérivés de cette étude permet d'envisager une telle contribution.

La simulation radiocristallographique du lobe correspondant à ce doublet, par une construction *a priori* sur l'atome d'azote et les trois atomes qui lui sont liés (Fig. 1), permet de faire la remarque suivante: le vecteur lobe est nettement plus orienté vers le méthylène C(16) dans le cas du composé perméthylé que dans celui de la

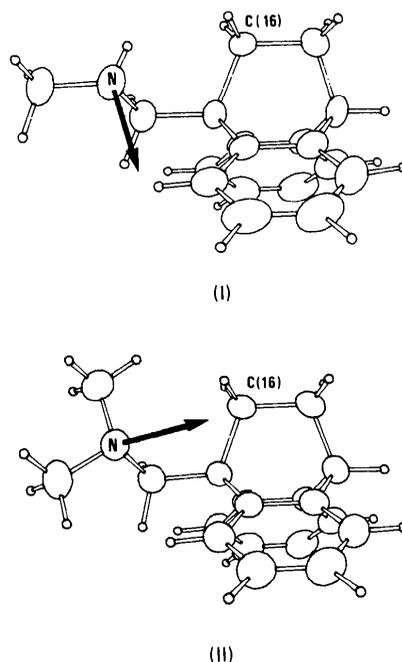


Fig. 1. Orientation du lobe du doublet libre de l'atome d'azote.

benzocétamine. Cette observation, en concordance avec les résultats de la RMN, permet d'envisager une similitude des conformations d'énergie minimum dans l'état solide cristallin et dans l'état liquide dissous.

En raison des analogies structurales existant entre d'une part le dibenzobicyclooctadiène et ses dérivés et d'autre part les composés tricycliques, nous pouvons comparer les valeurs de l'angle de pliage α mesurées pour les deux composés étudiés dans ce travail ($\alpha = 118^\circ$ et $\alpha = 121^\circ$ respectivement) avec les valeurs moyennes calculées pour une série de dérivés tricycliques non pontés des types 6-6-6 ($\alpha = 143^\circ$) et 6-7-6 ($\alpha = 120^\circ$) (Reboul, 1983).

Ces valeurs permettent de constater que la famille du dibenzobicyclooctadiène, bien qu'assimilable par son cycle central aux dérivés du type 6-6-6, se rapprocherait plutôt par la valeur de l'angle de pliage α des dérivés du type 6-7-6.

Rappelons par ailleurs que la benzocétamine appartient à la classe pharmacologique des tranquillisants (Baltzer & Bein, 1973) qui comprend plusieurs séries chimiques très différentes, dont la plus représentative est certainement celle des benzodiazépines.

Des études ont été menées sur ces derniers composés (Camerman & Camerman, 1971, 1972; Sternbach, Sancilio & Blount, 1974) en vue d'établir des corrélations entre leur stéréochimie et leur activité biologique. Aux conclusions de ces auteurs nous pouvons rattacher nos observations, en effet toutes ces substances non seulement se caractérisent par la présence d'atomes d'azote ou d'oxygène situés à un ou deux chaînons d'un des cycles aromatiques, mais

encore, il apparaît que l'angle de pliage des benzodiazépines, voisin de 120° , est très proche de celui relevé chez la benzocétamine et son dérivé perméthylé.

La benzocétamine et son dérivé de perméthylation nous ont été aimablement fournis par les laboratoires CIBA-GEIGY.

Références

- BALTZER, V. & BEIN, H. J. (1973). *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **201**, 25-41.
 CAMERMAN, A. & CAMERMAN, N. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 2205-2211.
 CAMERMAN, A. & CAMERMAN, N. (1972). *J. Am. Chem. Soc.* **94**(1), 268-272.
 FRENZ, B. A. (1978). Dans *Computing in Crystallography*, édité par H. SCHENK, R. OLTHOF-HAZEKAMP, H. VAN KONINGSVELD & G. C. BASSI, pp. 64-71. Delft Univ. Press.
 HORN, A. S., POST, M. L. & KENNARD, O. (1974). *J. Pharm. Pharmacol.* **27**, 553-563.
International Tables for X-ray Crystallography (1974). Tome IV. Birmingham: Kynoch Press.
 MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN80*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de York, Angleterre, et Louvain, Belgique.
 REBOUL, J. P. (1983). Thèse. Univ. d'Aix-Marseille III, Marseille, France.
 STERNBACH, L. H., SANCILIO, F. D. & BLOUNT, J. F. (1974). *J. Med. Chem.* **17**(3), 374-377.
 TOLLENAERE, J. P., MOEREELS, H. & KOCH, M. H. J. (1977). *Eur. J. Med. Chem.* **12**(3), 199-211.
 WILHELM, M. & KUHN, R. (1970). *Pharmakopsychiatr./Neuro-Psychopharmakol.* **3**(6), 317-332.
 WILHELM, M. & SCHMIDT, P. (1969). *Helv. Chim. Acta*, **52**(6), 1385-1395.

Acta Cryst. (1984). **C40**, 1593-1596

Structure of 3,7-Bis(*N,N*-diethylamino)-10-benzoylphoxazine (BLASB), $C_{27}H_{31}N_3O_2$

BY CHARIS R. THEOCHARIS

Department of Physical Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EP, England

(Received 9 February 1984; accepted 18 May 1984)

Abstract. $M_r = 429.56$, $P\bar{1}$, $a = 8.667$ (1), $b = 8.742$ (1), $c = 16.382$ (3) Å, $\alpha = 87.34$ (1), $\beta = 84.31$ (1), $\gamma = 69.32$ (1)°, $V = 1155.4$ (5) Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.239$ g cm⁻³, Cu $K\alpha$, $\lambda = 1.54178$ Å, $\mu = 5.42$ cm⁻¹, $F(000) = 460.0$, room temperature, final $R = 0.0481$ for 3183 unique reflections. BLASB is a commercially available leucodye. The two *N,N*-diethyls are chemically identical but crystallographically distinct, with one ethyl group disordered at two clearly distinguishable positions. Delocalization of electrons

occurs over the benzene ring, carbonyl group and the nitrogen lone pair. The molecule has, as expected, a propeller-like shape.

Introduction. Leucodyes are technologically very interesting materials because, whilst normally colourless, upon reaction with a substrate, e.g. a solid surface, they yield intensely coloured species. A similar property is exhibited by a variety of aromatic compounds, such as benzidine (Tennakoon, Thomas, Tricker & Williams,