

**Structure de l'([(*o*-Méthoxyphényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl)-2 anilino)-3
Isobenzofurannone-1(3H): COR-3441, C₂₇H₂₉N₃O₃**

PAR ALAIN CARPY

Laboratoire de Chimie Analytique, ERA 890 CNRS, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II, Place de la Victoire, 33076 Bordeaux CEDEX, France

CLAUDE FENIOU

Laboratoires SARGET, Avenue J. F. Kennedy, 33701 Mérignac, France

ET ABDESLAM H'NAÏFI ET JEAN-CLAUDE COLLETER

Laboratoire de Chimie Analytique, ERA 890 CNRS, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II, Place de la Victoire, 33076 Bordeaux CEDEX, France

(Reçu le 27 avril 1984, accepté le 13 juillet 1984)

Abstract. α_1 -Adrenoceptor antagonist. Antihypertensive drug. $M_r = 443.55$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 13.193$ (2), $b = 9.902$ (3), $c = 17.969$ (2) Å, $\beta = 94.00$ (1)°, $V = 2341.7$ (3) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.26$ g cm⁻³, $Cu K\alpha$, $\lambda = 1.54178$ Å, $\mu = 6.7$ cm⁻¹, $F(000) = 944$, room temperature, final $R = 0.058$ for 2267 reflections. The overall conformation of the molecule is folded, the four-membered carbon plane of the piperazine ring being nearly parallel to the benzofuranone ring [17 (1)°]. The methoxyphenyl ring and the aniline ring are almost perpendicular [80 (1)°]. The methoxyphenyl moiety and the basic nitrogen of the piperazine ring seem to be involved in the binding to the α_1 -adrenoceptors.

Introduction. Parmi de nouvelles [(phényl-4 pipérazinyl)éthyl]-2 anilino)-3 isobenzofurannones récemment synthétisées, le COR-3441 présente une activité antihypertensive intéressante (Creuzet, Feniou, Guichard, Pontagnier & Prat, 1982). D'une façon générale, ces composés sont obtenus par une réaction entre une (phénylpipérazinyléthyl)-2 aniline et un aldéhyde aromatique comportant en *ortho* de la fonction carboxaldéhyde, une fonction acide.

Le COR-3441 présente une bonne spécificité vis à vis des récepteurs α_1 -adrénergiques. *In vitro* sur le canal déférent de rat, après blocage des processus de recaptage par la cocaïne, l'activité antagoniste vis à vis de la noradrénaline est appréciée par une valeur de $pA_2 = 8,37$ (8).

Cette étude structurale entre dans le cadre d'une importante analyse conformationnelle des ligands α entreprise au laboratoire (Carpy, Léger, Leclerc, Decker, Rouot & Wermuth, 1982).

Partie expérimentale. Cristaux prismatiques incolores (dans l'éthanol), 0,25 × 0,25 × 0,15 mm, diffracto-

mètre automatique Enraf-Nonius CAD-4, monochromateur graphite orienté, paramètres cristallins affinés à partir de 24 réflexions indépendantes ($8 < \theta < 28^\circ$), extinctions systématiques: $h0l$; $l = 2n + 1$; $0k0$, $k = 2n + 1$, correction par L_p , pas de correction d'absorption, $\theta_{\max} = 60^\circ$, h de 0 à +14, k de 0 à +11, l de -20 à +20, deux réflexions de contrôle ($\bar{2}14$ et $21\bar{4}$) mesurées toutes les 5400 s, pas de dérive d'intensité; 3253 réflexions indépendantes, 2267 avec $I \geq 3\sigma(I)$; méthodes directes, programme MULTAN80 (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980), affinement sur F par moindres carrés, matrice diagonale, schéma de pondération: $w = 1$ si $|F_o| < P$, $P = (F_{o\max}^2/10)^{1/2}$, $w = (P/F_o)^2$ si $|F_o| > P$; anisotropie pour les atomes non-hydrogène C, N et O, H placés en positions théoriques ou trouvés par Fourier-différence synthèse, agitation thermique isotrope, R final = 0,058, $R_w = 0,079$, $S = 1,24$ (414 paramètres affinés, 2267 réflexions); $\Delta\rho = \pm 0,5$ e Å⁻³, $\Delta/\sigma_{\text{moyen}} = 0,2$, $\Delta/\sigma_{\max} = 0,6$, f des atomes non-hydrogène (*International Tables for X-ray Crystallography*, 1974), f des H (Stewart, Davidson & Simpson, 1965); Mini 6, CII.

Discussion. Le Tableau 1 donne les paramètres atomiques, le Tableau 2 les distances et les angles interatomiques.* Une vue en perspective de la molécule est donnée dans la Fig. 1.

L'examen des longueurs et des angles de liaisons n'appelle pas de remarques particulières. La liaison

* Les listes des facteurs de structure, les facteurs d'agitation thermique anisotrope, les coordonnées des atomes d'hydrogène et les plans moyens d'atomes ont été déposés au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 39641: 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.

O(23)—C(24) = 1,345 (5) Å possède un caractère partiel de double liaison dû à la présence du groupement cétone porté par C(24).

Le groupement méthoxyphényl est contenu dans un plan (plan I). Le cycle pipérazine adopte une confor-

mation chaise: les atomes d'azote N(7) et N(10) sont situés de part et d'autre du plan contenant les atomes de carbone C(8), C(9), C(11) et C(12) (plan II) à des distances respectives de 0,695 (3) et 0,687 (3) Å. Le plan III est constitué par le cycle aniline. Enfin, le groupement benzofurannone est également contenu dans un plan (plan IV) (Fig. 2). Les angles formés par les plans ainsi définis sont rassemblés dans le Tableau 3.

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et facteurs d'agitation thermique équivalents

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

	x	y	z	$B_{eq}(\text{Å}^2)$
C(1)	1757 (3)	-1801 (4)	-52 (2)	4,6 (2)
C(2)	1366 (3)	-753 (4)	-497 (2)	5,0 (2)
C(3)	413 (3)	-802 (5)	-871 (2)	6,2 (2)
C(4)	-152 (4)	-1978 (6)	-828 (3)	7,3 (3)
C(5)	224 (3)	-3047 (6)	-418 (3)	7,4 (3)
C(6)	1169 (3)	-2977 (5)	-20 (2)	6,1 (2)
N(7)	2733 (2)	-1677 (3)	322 (2)	4,4 (1)
C(8)	2829 (3)	-617 (4)	899 (2)	5,2 (2)
C(9)	3936 (3)	-371 (4)	1121 (2)	5,4 (2)
N(10)	4420 (2)	-1606 (3)	1425 (2)	4,2 (1)
C(11)	4310 (3)	-2662 (4)	853 (2)	5,2 (2)
C(12)	3197 (3)	-2918 (4)	624 (2)	5,0 (2)
C(13)	5510 (3)	-1354 (4)	1635 (2)	5,2 (2)
C(14)	5984 (3)	-2473 (4)	2149 (2)	5,0 (2)
C(15)	6073 (2)	-2078 (3)	2964 (2)	4,1 (2)
C(16)	7026 (3)	-1939 (4)	3341 (2)	5,0 (2)
C(17)	7139 (3)	-1610 (4)	4102 (2)	5,4 (2)
C(18)	6291 (3)	-1388 (4)	4484 (2)	5,0 (2)
C(19)	5318 (3)	-1506 (4)	4117 (2)	4,7 (2)
C(20)	5205 (2)	-1881 (3)	3370 (2)	3,9 (1)
N(21)	4249 (2)	-2114 (3)	3007 (2)	4,5 (1)
C(22)	3354 (2)	-2140 (4)	3405 (2)	4,3 (2)
O(23)	3048 (2)	-747 (3)	3629 (1)	5,2 (1)
C(24)	2101 (3)	-469 (4)	3345 (3)	5,8 (2)
C(25)	1712 (3)	-1625 (4)	2905 (2)	4,6 (2)
C(26)	2449 (2)	-2611 (4)	2935 (2)	4,1 (2)
C(27)	2291 (3)	-3820 (4)	2558 (2)	4,6 (2)
C(28)	1364 (3)	-4011 (4)	2152 (2)	5,3 (2)
C(29)	608 (3)	-3007 (4)	2126 (2)	5,5 (2)
C(30)	780 (3)	-1795 (4)	2501 (2)	5,7 (2)
O(31)	1703 (2)	606 (3)	3446 (2)	8,5 (2)
O(32)	2008 (2)	333 (3)	-549 (2)	6,5 (1)
C(33)	1632 (4)	1518 (5)	-947 (3)	7,1 (3)

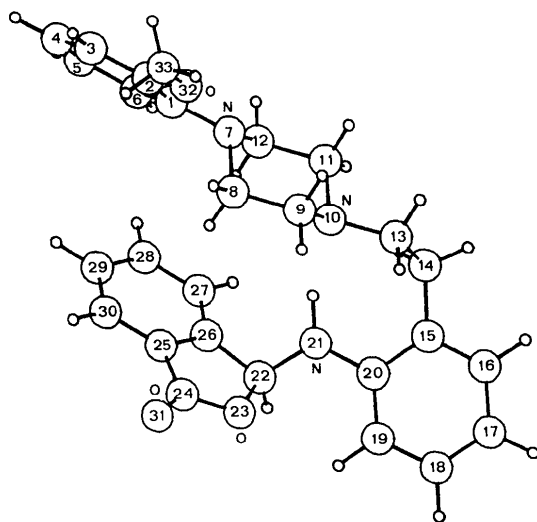


Fig. 1. Vue en perspective de la molécule montrant la numérotation atomique.

Tableau 2. Distances (Å) et angles ($^\circ$) interatomiques

C(1)—C(2)	1,387 (5)	C(16)—C(17)	1,404 (5)
C(1)—C(6)	1,403 (6)	C(17)—C(18)	1,371 (5)
C(1)—N(7)	1,415 (4)	C(18)—C(19)	1,407 (5)
C(2)—C(3)	1,385 (6)	C(19)—C(20)	1,391 (5)
C(2)—O(32)	1,376 (5)	C(20)—N(21)	1,398 (4)
C(3)—C(4)	1,388 (7)	N(21)—C(22)	1,423 (4)
C(4)—C(5)	1,364 (7)	C(22)—O(23)	1,500 (4)
C(5)—C(6)	1,394 (7)	C(22)—C(26)	1,489 (5)
N(7)—C(8)	1,474 (5)	O(23)—C(24)	1,345 (5)
N(7)—C(12)	1,461 (5)	C(24)—C(25)	1,465 (5)
C(8)—C(9)	1,506 (5)	C(24)—O(31)	1,207 (5)
C(9)—N(10)	1,467 (5)	C(25)—C(26)	1,376 (5)
N(10)—C(11)	1,467 (5)	C(25)—C(30)	1,393 (5)
N(10)—C(13)	1,481 (5)	C(26)—C(27)	1,385 (5)
C(11)—C(12)	1,518 (5)	C(27)—C(28)	1,392 (5)
C(13)—C(14)	1,546 (5)	C(28)—C(29)	1,406 (6)
C(14)—C(15)	1,511 (5)	C(29)—C(30)	1,387 (6)
C(15)—C(16)	1,392 (5)	O(32)—C(33)	1,443 (6)
C(15)—C(20)	1,414 (5)		
C(2)—C(1)—C(6)	117,4 (3)	C(16)—C(17)—C(18)	119,4 (4)
C(2)—C(1)—N(7)	119,9 (3)	C(17)—C(18)—C(19)	120,1 (3)
C(6)—C(1)—N(7)	122,7 (3)	C(18)—C(19)—C(20)	120,5 (3)
C(1)—C(2)—C(3)	122,9 (3)	C(15)—C(20)—C(19)	119,9 (3)
C(1)—C(2)—O(32)	114,7 (3)	C(15)—C(20)—N(21)	118,3 (3)
C(3)—C(2)—O(32)	122,4 (3)	C(19)—C(20)—N(21)	121,8 (3)
C(2)—C(3)—C(4)	118,4 (4)	C(20)—N(21)—C(22)	121,4 (3)
C(3)—C(4)—C(5)	120,3 (5)	N(21)—C(22)—O(23)	111,6 (3)
C(4)—C(5)—C(6)	121,2 (5)	N(21)—C(22)—C(26)	112,4 (3)
C(1)—C(6)—C(5)	119,8 (4)	O(23)—C(22)—C(26)	102,7 (3)
C(1)—N(7)—C(8)	115,3 (3)	C(22)—O(23)—C(24)	110,3 (3)
C(1)—N(7)—C(12)	116,5 (3)	O(23)—C(24)—C(25)	109,1 (3)
C(8)—N(7)—C(12)	109,0 (3)	O(23)—C(24)—O(31)	121,8 (4)
N(7)—C(8)—C(9)	109,6 (3)	C(25)—C(24)—O(31)	129,1 (4)
C(8)—C(9)—N(10)	110,7 (3)	C(24)—C(25)—C(26)	108,2 (3)
C(9)—N(10)—C(11)	108,3 (3)	C(24)—C(25)—C(30)	129,7 (3)
C(9)—N(10)—C(13)	110,2 (3)	C(26)—C(25)—C(30)	122,0 (3)
C(11)—N(10)—C(13)	110,3 (3)	C(22)—C(26)—C(25)	109,7 (3)
N(10)—C(11)—C(12)	110,9 (3)	C(22)—C(26)—C(27)	129,5 (3)
N(7)—C(12)—C(11)	109,4 (3)	C(25)—C(26)—C(27)	120,8 (3)
N(10)—C(13)—C(14)	112,2 (3)	C(26)—C(27)—C(28)	118,1 (3)
C(13)—C(14)—C(15)	113,2 (3)	C(27)—C(28)—C(29)	121,1 (4)
C(14)—C(15)—C(16)	120,2 (3)	C(28)—C(29)—C(30)	120,2 (4)
C(14)—C(15)—C(20)	121,6 (3)	C(25)—C(29)—C(30)	117,8 (4)
C(16)—C(15)—C(20)	118,1 (3)	O(32)—C(33)—C(30)	118,5 (3)
C(15)—C(16)—C(17)	121,9 (3)		

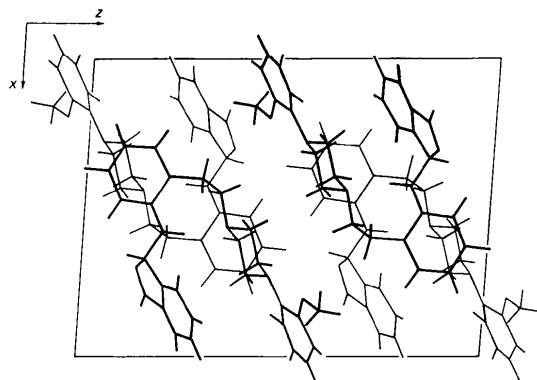


Fig. 2. Projection sur (010) selon Oy .

Tableau 3. Angles inter-plans

Plan-Plan	Angle ($\pm 1^\circ$)
I II	139
I III	80
I IV	135
II III	61
II IV	17
III IV	55

L'azote le plus basique de la molécule est l'azote N(10) du cycle pipérazine; ce sera donc lui qui sera protoné dans les sels. Sa position spatiale est définie par les deux angles de torsion C(20)–C(14)–C(13)–N(10) $\simeq 67^\circ$ et C(15)–C(14)–C(13)–N(10) $\simeq -80^\circ$. L'hypothèse qui a généralement cours pour le mode de fixation des antagonistes α sur leurs récepteurs met en jeu au moins deux sites: un atome d'azote protoné distant d'environ 5,5 Å d'une zone riche en électrons délocalisés (généralement un système aromatique) (McGrath, 1982). Un troisième site, représenté par un autre nuage électronique distant lui aussi de 5,5 Å de l'azote protoné, semble également intervenir dans le processus de fixation de certains antagonistes comme les alcaloïdes pentacycliques (Dubost, Léger, Goursolle, Colleter & Carpy, 1984) ou de certaines molécules de synthèse flexibles (Carpy, Léger & Colleter, 1984). Dans le cas présent, seule la distance N(10)– π_1 (π_1 milieu du groupement méthoxyphényl) = 5,66 (1) Å possède la valeur attendue; les distances N(10)– π_2 = 4,60 (1) Å (π_2 milieu du cycle aniline) et N(10)–

π_3 = 4,57 (1) Å (π_3 milieu du cycle ϕ du groupement benzofurannone) s'écartant d'environ 1 Å de la valeur proposée. La position de l'azote protonable N(10) par rapport au groupement méthoxyphényl est comparable à celle trouvée dans d'autres antagonistes α_1 -sélectifs tels le WB-4101 (Carpy, Colleter & Léger, 1981) et l'AR-C239 (Carpy, Goursolle & Léger, 1983).

Références

- CARPY, A., COLLETER, J.-C. & LÉGER, J.-M. (1981). *Cryst. Struct. Commun.* **10**, 1391–1395.
 CARPY, A., GOURSOLLE, M. & LÉGER, J.-M. (1983). *Acta Cryst.* **C39**, 1087–1089.
 CARPY, A., LÉGER, J.-M. & COLLETER, J.-C. (1984). *Acta Cryst.* **C40**, 154–156.
 CARPY, A., LÉGER, J.-M., LECLERC, G., DECKER, N., ROUOT, B. & WERMUTH, C. G. (1982). *Mol. Pharmacol.* **21**, 400–408.
 CREUZET, M.-H., FENIOU, C., GUICHARD, F., PONTAGNIER, H. & PRAT, G. (1982). Brevet Français N°. 2.531.082, déposé le 29 juillet 1982.
 DUBOST, J.-P., LÉGER, J.-M., GOURSOLLE, M., COLLETER, J.-C. & CARPY, A. (1984). *Acta Cryst.* **C40**, 152–154.
International Tables for X-ray Crystallography (1974). Tome IV. Birmingham: Kynoch Press.
 MCGRATH, J. C. (1982). *Biochem. Pharmacol.* **4**, 467–484.
 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. de York, Angleterre, et Louvain, Belgique.
 STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.

Acta Cryst. (1984). **C40**, 1972–1974

Structure of 4'-Amino-2,2,3'-trichloroacetophenone, C₈H₆Cl₃NO

BY AMITABHA DE

Department of Physics (X-ray Laboratory), University College of Science, 92 Acharya Prafulla Chandra Road, Calcutta – 700 009, India

(Received 16 May 1984; accepted 17 July 1984)

Abstract. $M_r = 238.51$, monoclinic, $P2_1/a$, $a = 7.425$ (4), $b = 9.089$ (5), $c = 14.202$ (4) Å, $\beta = 92.27$ (3)°, $V = 950.78$ Å³, $Z = 4$, $D_m = 1.69$, $D_x = 1.67$ Mg m⁻³, $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.5418$ Å, $\mu = 8.35$ mm⁻¹, $F(000) = 480$, $T = 297$ K. Final $R = 0.065$ for 1279 observed reflections. The expected distortion in the benzene nucleus consequent to the substitution of electron-releasing (amino) and electron-withdrawing (chloro) groups has been observed. The acetyl group and the phenyl ring are strongly conjugated, the corresponding dihedral angle being 1.09°. The structure is stabilized by intermolecular N(1)–H(N)1...O(1) hydrogen bonds of 2.959 (7) Å.

Introduction. Since the first isolation of the widely used broad-spectrum antibiotic chloramphenicol, D-(–)-threo-2,2-dichloro-*N*-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(*p*-nitrophenyl)ethyl]acetamide, a large number of related compounds have been synthesized and studied in order to gain some insight into the structure–activity relationship of the drug. Although these studies have so far failed to provide any definite idea about the exact structural component responsible for the activity, the dichloroacetamide (–NHCOCHCl₂) group appears to play an important role in the biological activity of the antibiotic. The replacement of the dichloroacetyl group (–COCHCl₂) with various acyl or aryl groups leads to