

aromatiques serait un paramètre important pour l'activité neuroleptique. Il faudrait une conformation asymétrique que l'on peut caractériser par les deux distances N(19)–X(1) et N(19)–X(2): 6,060 (3) et 7,784 (3) Å. On obtient de même, 6,130 et 7,773 (LOXSUC 10), 6,047 et 6,911 (NDOCLH 01), 6,188 et 7,731 (NDOCLH 10) et, 6,148 et 7,694 Å (AMOXAP). L'ensemble de ces résultats montre que la configuration la plus proche de celle étudiée est celle de la loxapine sous sa forme de sel de succinate monohydraté. Le maléate possède une liaison H interne caractérisée par les distances O(29)···O(28) = 2,454 (3), O(29)–H(29) = 1,17 (5), O(28)···H(29) = 1,27 (5) Å et les angles C(26)–O(29)–H(29) = 110 (2) et O(28)···H(29)–O(29) = 176 (2)°. L'empilement dans le cristal est le résultat des contacts de van der Waals et de la liaison entre O(27) du groupe –COO⁻ du maléate et H(19) de l'amine protonée N(19)⁺: N(19)···O(27) = 2,674 (3), N(19)–H(19) = 0,92 (5), O(27)···H(19) = 1,77 (5) Å et N(19)–H(19)···O(27) = 167 (2)°.

Les auteurs remercient M. M. Vermeirè pour son aide technique au niveau des mesures diffractométriques, et le FNRS pour le crédit alloué.

Références

- COSULICH, D. B. & LOVELL, F. M. (1977). *Acta Cryst.* B33, 1147–1154.
 FILLERS, J. P. & HAWKINSON, S. W. (1982). *Acta Cryst.* B38, 3041–3045.
 HORN, A. S. & SNYDER, S. H. (1971). *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 68, 2325–2328.
 LATIMER, C. N. (1969). *Pharmacol. Exp. Ther.* 166, 151–162.
 LIDE, D. R. (1962). *Tetrahedron*, 17, 125–134.
 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 de Louvain, Belgique.
 PETCHER, T. J. & WEBER, H.-P. (1976). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, pp. 1415–1420.
 SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Programme pour la détermination des structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.

Acta Cryst. (1987). C43, 718–720

Structure du Phenyl-1 Pyrazolidinone-3 (Phénidone)

PAR M. SBIT, L. DUPONT ET O. DIDEBERG

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B – 4000 Liège, Belgique

ET J. P. SNOECK ET J. DELARGE

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Institut de Pharmacie F1, Université de Liège, Rue Fusch, 3–5, B – 4000 Liège, Belgique

(Reçu le 4 juin 1986, accepté le 17 novembre 1986)

Abstract. C₉H₁₀N₂O, $M_r = 162.19$, m.p. = 395 K, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 5.734$ (2), $b = 18.891$ (6), $c = 7.644$ (3) Å, $\beta = 104.52$ (3)°, $V = 801.6$ (4) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.343$ g cm⁻³, $\lambda(\text{Mo K}\alpha) = 0.7107$ Å, $\mu = 0.64$ cm⁻¹, $F(000) = 344$, $T = 290$ K, final $R = 0.050$ for 1409 reflections. The structure was solved by direct methods. The conformation of the pyrazolidinone ring is near to half-chair. The bond lengths in the pyrazolidine ring show that the keto and not the hydroxy tautomer is present. The benzene ring is planar, with the attached N atom slightly out of this plane [0.069 (1) Å]. The cohesion of the crystal is the result of one hydrogen bond: NH···O with N···O = 2.811 (2) Å and van der Waals contacts.

Introduction. La phénidone est un dérivé pyrazolé utilisé depuis longtemps en photographie. La mise en

évidence de ses propriétés biochimiques et pharmacologiques est par contre beaucoup plus récente. Il se comporte comme un inhibiteur de la cascade arachidonique agissant à la fois sur la cyclooxygénase et sur les lipoxygénases (Baumann, Bruchhausen & Wurm, 1980; Yen & Kreutner, 1980). *In vitro* en tous cas, on peut estimer que la phénidone possède des propriétés antiinflammatoires. Sa parenté chimique avec des médicaments bien connus comme la phenylbutazone ou la méfèbutazone nous a poussé à nous intéresser à sa structure.

Partie expérimentale. Cristallisé dans l'éthanol. Cristal incolore, 0,4 × 0,6 × 0,6 mm. Paramètres de la maille déterminés à partir de 15 réflexions ($11 \leq \theta \leq 18^\circ$). Diffractomètre Siemens, 1612 réflexions mesurées, $\theta \leq 30^\circ$, Mo K α monochromatisée au graphite,

balayage ω , 1409 réflexions indépendantes, $-6 \leq h \leq 6$, $0 \leq k \leq 22$, $0 \leq l \leq 9$, $R_{\text{int}} = 1,6\%$. Réflexions de référence: $2929 \leq F_o(224) \leq 3006$, $3440 \leq F_o(134) \leq 3511$. Corrections d'absorption: coefficients compris entre 0,91 et 1,0. Structure déterminée avec *MULTAN80* (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). Affinement basé sur F (matrice entière des équations normales) avec *SHELX76* (Sheldrick, 1976). Facteurs de diffusion sont ceux de *SHELX*. Facteurs de température anisotropes affinés pour les atomes non-hydrogène; les positions des atomes H obtenues par Fourier-différence ont été affinées. Facteur B global affiné pour les H = 4,5 (2) Å². Facteur R final = 0,050 pour l'ensemble des 1409 réflexions; * $wR = 0,086$ avec $w = 1/[\sigma^2(F_o) + 0,00439F_o^2]$. $\Delta/\sigma < 0,6$. Limites des hauteurs de pic dans le Fourier-différence final: -0,3 et +0,2 e Å⁻³.

* Les listes des facteurs de structure, les facteurs d'agitation thermique anisotrope et les coordonnées des atomes H ont été déposées au dépôt d'Archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 43604: 9 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 1. Coordonnées fractionnaires ($\times 10^4$) et les B_{eq} des atomes non-hydrogène, avec les écarts-type

$B_{\text{eq}} = \frac{2}{3}\pi^2 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$ où a_i est la constante de la maille directe.

	x	y	z	$B_{\text{eq}}(\text{Å}^2)$
N(1)	5281 (2)	363 (1)	7098 (2)	2,84 (4)
N(2)	2827 (2)	126 (1)	6616 (2)	2,92 (4)
O(1)	818 (2)	-908 (1)	5738 (2)	3,91 (4)
C(1)	6652 (3)	-259 (1)	8020 (2)	3,13 (5)
C(2)	5147 (3)	-892 (1)	7198 (2)	3,19 (5)
C(3)	2676 (3)	-583 (1)	6428 (2)	3,00 (4)
C(4)	5660 (3)	1018 (1)	8016 (2)	2,81 (4)
C(5)	7982 (3)	1190 (1)	9018 (3)	3,77 (5)
C(6)	8431 (4)	1842 (1)	9853 (3)	4,33 (6)
C(7)	6630 (4)	2335 (1)	9726 (3)	4,20 (6)
C(8)	4333 (4)	2171 (1)	8722 (3)	3,88 (5)
C(9)	3834 (3)	1517 (1)	7866 (2)	3,29 (5)

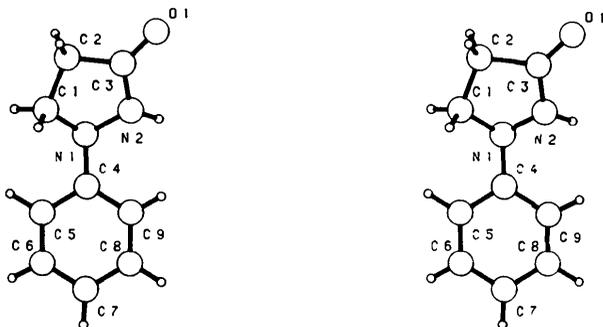


Fig. 1. Vue stéréographique de $C_9H_{10}N_2O$ avec la numérotation atomique.

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles des liaisons (°) avec les écarts-type entre parenthèses

N(2)-N(1)	1,434 (2)	C(5)-C(4)	1,398 (2)
C(1)-N(1)	1,488 (2)	C(9)-C(4)	1,392 (2)
C(4)-N(1)	1,413 (2)	C(6)-C(5)	1,381 (3)
C(3)-N(2)	1,348 (2)	C(7)-C(6)	1,376 (3)
C(3)-O(1)	1,228 (2)	C(8)-C(7)	1,383 (3)
C(2)-C(1)	1,516 (3)	C(9)-C(8)	1,394 (2)
C(3)-C(2)	1,509 (2)		
C(1)-N(1)-N(2)	104,1 (1)	C(2)-C(3)-O(1)	127,1 (2)
C(4)-N(1)-N(2)	114,8 (1)	C(5)-C(4)-N(1)	118,8 (2)
C(4)-N(1)-C(1)	117,3 (1)	C(9)-C(4)-N(1)	122,3 (2)
C(3)-N(2)-N(1)	111,7 (1)	C(9)-C(4)-C(5)	118,8 (2)
C(2)-C(1)-N(1)	104,3 (1)	C(6)-C(5)-C(4)	120,1 (2)
C(3)-C(2)-C(1)	103,8 (1)	C(7)-C(6)-C(5)	121,4 (2)
O(1)-C(3)-N(2)	124,6 (1)	C(8)-C(7)-C(6)	118,8 (2)
C(2)-C(3)-N(2)	108,3 (1)	C(9)-C(8)-C(7)	120,9 (2)
		C(8)-C(9)-C(4)	120,0 (2)

Discussion. Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique isotrope équivalents sont rassemblés dans le Tableau 1. La Fig. 1 donne une vue stéréographique de la molécule.

Les longueurs et les angles des liaisons (Tableau 2) sont conformes aux valeurs attendues. Les distances C(3)-O(1), C(3)-N(2) et N(1)-N(2) correspondent à la forme tautomère N(1)-N(2)H-C(3)≪O plutôt que N(1)-N(2)=C(3)<OH. La conformation du cycle pyrazolidinone est plus proche du type demi-chaîne que du type enveloppe: les paramètres de Cremer & Pople (1975) calculés avec le programme *PUCK2* (Luger & Bülow, 1983) valent respectivement $Q = 0,263$ (2) Å et $\varphi = 337,6$ (4)°. Comme référence, on a $\varphi = 342^\circ$ pour une conformation demi-chaîne et $Q = 0,35$ Å dans le tétrahydrofurane gazeux (Cremer & Pople, 1975). Les angles dièdres à l'intérieur du cycle ont les valeurs suivantes: N(1)-C(1)-C(2)-C(3) = -20,5 (2), C(1)-C(2)-C(3)-N(2) = 5,7 (2), C(2)-C(3)-N(2)-N(1) = 12,5 (1), C(3)-N(2)-N(1)-C(1) = -25,8 (2) et N(2)-N(1)-C(1)-C(2) = 27,6 (1)°. N(1) est hors du plan N(2), C(1), C(4) avec une déviation de 0,413 (1) Å. Le cycle benzène est plan dans la limite $2,3\sigma(d)$. N(1) s'écarte de façon significative de ce plan [0,069 (1) Å].

La cohésion du cristal est assurée par une liaison hydrogène N(2)-H(2)⋯O(1) caractérisée par les paramètres suivants: N(2)⋯O(1) = 2,811 (2), N(2)-H(2) = 0,96 (2), O(1)⋯H(2) = 1,86 (2) Å, N(2)-H(2)⋯O(1) = 170 (2)°. Il y a également quelques contacts de van der Waals dont les plus courts sont: N(1)⋯C(3ⁱ) = 3,224 (2), N(1)⋯C(2ⁱ) = 3,382 (2), N(1)⋯N(2ⁱ) = 3,411 (2), N(1)⋯N(1ⁱ) = 3,428 (2) Å [(i) = 1 - x, -y, 1 - z].

Les auteurs remercient M. M. Vermeire pour l'étude préliminaire du cristal et les mesures diffractométriques ainsi que le FNRS pour le crédit alloué.

Références

- BAUMANN, J., BRUCHHAUSEN, F. V. & WURM, G. (1980). *Prostaglandins*, **20**, 627–639.
- CREMER, D. & POPLÉ, J. A. (1975). *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1354–1358.
- LUGER, P. & BÜLOW, R. (1983). *J. Appl. Cryst.* **16**, 431–432.
- 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 de Louvain, Belgique.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Programme pour la détermination des structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- YEN, S. S. & KREUTNER, W. (1980). *Agents Actions*, **10**, 274–278.

Acta Cryst. (1987). **C43**, 720–722

Structure de la Clothiapine

PAR M. SBIT, L. DUPONT ET O. DIDEBERG

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B – 4000 Liège, Belgique

ET J.-F. LIÉGEOIS ET J. DELARGE

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Institut de Pharmacie F1, Rue Fusch, 3–5, B – 4000 Liège, Belgique

(Reçu le 1 juillet 1986, accepté le 17 novembre 1986)

Abstract. $C_{18}H_{18}ClN_3S$, $M_r = 343.88$, monoclinic, $P2_1$, $a = 9.113$ (2), $b = 9.396$ (2), $c = 10.612$ (2) Å, $\beta = 107.41$ (2)°, $V = 867.07$ Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.317$ g cm⁻³, $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.5418$ Å, $\mu = 29.53$ cm⁻¹, $F(000) = 360$, $T = 290$ K, final $R = 0.040$ for 1093 observed reflections. The structure was solved by direct methods. The thiazepine ring is in a boat conformation while the piperazine ring is in the normal chair conformation. The dihedral angle between the two benzene rings is 105°. The molecular conformation is very similar to loxapine in which oxygen replaces sulfur. The cohesion of the crystal is the result of van der Waals interactions. There are no unusual bond distances or angles.

Introduction. Le mode d'action des neuroleptiques au niveau moléculaire est encore loin d'être totalement élucidé (Shaus & Clemens, 1985). Parmi les dérivés dibenzazépines, la clozapine, la loxapine et la clothiapine {chloro-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-11 dibenzo-[b_1f][1,4]thiazépine} ont des formules chimiques fort voisines. Les propriétés pharmacologiques et cliniques diffèrent cependant significativement surtout dans le cas de la clozapine qui, contrairement aux deux autres, est classée parmi les neuroleptiques atypiques. Les structures cristallines de la clozapine et de la loxapine ont été publiées (Petcher & Weber, 1976; Cosulich & Lovell, 1977; Fillers & Hawkinson, 1982a,b). L'étude de la structure de la clothiapine a été réalisée dans le cadre de notre étude sur les récepteurs à dopamine (Dupont, Dideberg, Liégeois & Delarge, 1987). Des analogues

hétérocycliques originaux sont en voie d'expérimentation.

Partie expérimentale. Cristallisé dans un mélange éthanol(50% en volume)–acétone. Cristal incolore: $0,2 \times 0,4 \times 0,4$ mm. Paramètres de la maille déterminés à partir de 24 réflexions ($36 \leq \theta \leq 42^\circ$). Diffractionnètre Siemens, 1248 réflexions mesurées, $\theta \leq 55^\circ$, Cu $K\alpha$ monochromatisée au graphite, balayage ω , 1160 réflexions indépendantes ($-9 \leq h \leq 9$, $0 \leq k \leq 9$, $0 \leq l \leq 11$), $R_{\text{int}} = 2,9\%$. 2 réflexions de référence: $864 \leq F_o(320) \leq 921$ et $1154 \leq F_o(232) \leq 1234$. Correction d'absorption par la méthode semi-empirique de North, Phillips & Mathews (1968). Structure déterminée avec *MULTAN80* (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). Affinement sur F avec *SHELX76* (Sheldrick, 1976). Facteurs de température anisotropes pour tous les atomes non-hydrogène; H placés suivant une géométrie standard. Facteur de température B global affiné pour les hydrogènes = 6,7 (4) Å², excepté ceux des méthyles considérés comme des groupes rigides où B affiné = 10 (1) Å². Facteur R final = 0,040* pour 1093 réflexions considérées comme observées [$I > 2,5\sigma(I)$], $wR = 0,054$,

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des coordonnées des atomes H ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 43605: 8 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.