

## 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)°,  $V = 867.07$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.317$  g cm<sup>-3</sup>,  $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.5418$  Å,  $\mu = 29.53$  cm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 360$ ,  $T = 290$  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 ( $36 \leq \theta \leq 42^\circ$ ). Diffractionnaire Siemens, 1248 réflexions mesurées,  $\theta \leq 55^\circ$ , Cu  $K\alpha$  monochromatisée au graphite, balayage  $\omega$ , 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) Å<sup>2</sup>, excepté ceux des méthyles considérés comme des groupes rigides où  $B$  affiné = 10 (1) Å<sup>2</sup>. 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.

$w = 1/[\sigma^2(F_o) + 0,000142F_o^2]$ .  $\Delta/\sigma$  des paramètres finaux  $<0,01$ . Fourier-différence: valeurs comprises entre  $-0,3$  et  $0,2$  e  $\text{\AA}^{-3}$ . Facteurs de diffusion sont ceux de *SHELX*.

Tableau 1. *Coordonnées fractionnaires ( $\times 10^4$ ) et  $B_{eq}$  des atomes non-hydrogène, avec les écarts-type*

$B_{eq} = \frac{2}{3}\pi^2 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$ , où  $a_i$  est la constante de la maille directe et la correction de température  $q = \exp[-\pi^2(U_{11}h^2a_1^{*2} + \dots + 2U_{23}kla_2^*a_3^* + \dots)]$ .

	x	y	z	$B_{eq}(\text{\AA}^2)$
C(1)	4886 (6)	5887	6623 (5)	4,86 (17)
C(2)	5941 (6)	6693 (10)	7578 (5)	5,56 (18)
C(3)	5397 (6)	7569 (10)	8362 (5)	5,92 (20)
C(4)	3829 (6)	7678 (8)	8225 (5)	4,64 (16)
S(5)	3160 (2)	8725 (7)	9316 (1)	5,80 (5)
C(6)	2376 (6)	7326 (8)	10037 (5)	4,75 (16)
C(7)	2986 (7)	7037 (10)	11363 (5)	5,78 (19)
C(8)	2411 (8)	5959 (11)	11961 (5)	6,52 (22)
C(9)	1174 (7)	5149 (10)	11180 (5)	5,80 (19)
C(10)	541 (7)	5445 (9)	9852 (5)	5,15 (17)
C(11)	1152 (5)	6521 (8)	9238 (4)	4,04 (14)
N(12)	392 (4)	6793 (8)	7901 (4)	4,20 (12)
C(13)	1103 (5)	6992 (8)	7046 (5)	3,84 (14)
C(14)	2785 (5)	6889 (8)	7250 (4)	3,96 (14)
C(15)	3326 (6)	5974 (9)	6447 (5)	4,41 (15)
N(16)	223 (4)	7208 (8)	5738 (3)	3,93 (11)
C(17)	749 (6)	8200 (9)	4901 (5)	4,96 (16)
C(18)	-65 (6)	7912 (9)	3468 (5)	4,91 (17)
N(19)	-1705 (5)	8065 (7)	3206 (4)	4,31 (12)
C(20)	-2237 (6)	7029 (9)	3999 (5)	4,67 (15)
C(21)	-1450 (5)	7230 (9)	5473 (4)	4,72 (16)
C(22)	-2520 (7)	7914 (10)	1798 (5)	5,88 (19)
Cl(1)	5511 (2)	4673 (7)	5632 (2)	6,80 (6)

Tableau 2. *Distances interatomiques ( $\text{\AA}$ ) et angles des liaisons ( $^\circ$ ) avec les écarts-type*

C(2)–C(1)	1,394 (8)	C(11)–C(10)	1,405 (8)
C(15)–C(1)	1,380 (7)	N(12)–C(11)	1,403 (6)
Cl(1)–C(1)	1,757 (6)	C(13)–N(12)	1,277 (6)
C(3)–C(2)	1,365 (9)	C(14)–C(13)	1,486 (7)
C(4)–C(3)	1,396 (7)	N(16)–C(13)	1,395 (6)
S(5)–C(4)	1,761 (6)	C(15)–C(14)	1,400 (7)
C(14)–C(4)	1,391 (7)	C(17)–N(16)	1,464 (7)
C(6)–S(5)	1,775 (6)	C(21)–N(16)	1,465 (6)
C(7)–C(6)	1,376 (7)	C(18)–C(17)	1,504 (7)
C(11)–C(6)	1,403 (7)	N(19)–C(18)	1,444 (6)
C(8)–C(7)	1,380 (9)	C(20)–N(19)	1,461 (7)
C(9)–C(8)	1,407 (9)	C(22)–N(19)	1,463 (6)
C(10)–C(9)	1,381 (8)	C(21)–C(20)	1,525 (6)

C(15)–C(1)–C(2)	121,6 (5)	C(13)–N(12)–C(11)	122,9 (4)
Cl(1)–C(1)–C(2)	120,8 (4)	C(14)–C(13)–N(12)	127,4 (4)
Cl(1)–C(1)–C(15)	117,6 (5)	N(16)–C(13)–N(12)	117,7 (4)
C(3)–C(2)–C(1)	118,3 (5)	N(16)–C(13)–C(14)	114,6 (4)
C(4)–C(3)–C(2)	121,9 (5)	C(13)–C(14)–C(4)	121,3 (5)
S(5)–C(4)–C(3)	121,1 (4)	C(15)–C(14)–C(4)	119,5 (5)
C(14)–C(4)–C(3)	119,3 (5)	C(15)–C(14)–C(13)	119,1 (4)
C(14)–C(4)–S(5)	119,5 (4)	C(14)–C(15)–C(1)	119,4 (5)
C(6)–S(5)–C(4)	97,6 (2)	C(17)–N(16)–C(13)	120,1 (4)
C(7)–C(6)–S(5)	119,7 (4)	C(21)–N(16)–C(13)	116,7 (4)
C(11)–C(6)–S(5)	119,2 (4)	C(21)–N(16)–C(17)	112,7 (4)
C(11)–C(6)–C(7)	121,1 (5)	C(18)–C(17)–N(16)	110,3 (4)
C(8)–C(7)–C(6)	121,5 (6)	N(19)–C(18)–C(17)	110,2 (4)
C(9)–C(8)–C(7)	118,3 (5)	C(20)–N(19)–C(18)	109,0 (4)
C(10)–C(9)–C(8)	120,6 (6)	C(22)–N(19)–C(18)	111,5 (5)
C(11)–C(10)–C(9)	121,1 (6)	C(21)–N(19)–C(20)	111,7 (4)
C(10)–C(11)–C(6)	117,5 (4)	C(21)–C(20)–N(19)	111,9 (4)
N(12)–C(11)–C(6)	125,1 (5)	C(20)–C(21)–N(16)	109,8 (4)
N(12)–C(11)–C(10)	117,1 (5)		

**Discussion.** Les coordonnées des atomes avec la numérotation de la Fig. 1 sont données dans le Tableau 1. Les longueurs et les angles des liaisons covalentes (Tableau 2) sont conformes aux valeurs attendues. En particulier N(12)–C(13) correspond bien à une liaison double et C(14)–C(13) est dans le domaine des liaisons  $C(sp^2)$ – $C(sp^2)$  (Fillers & Hawkinson, 1982b). La conformation moléculaire est fort proche de celle de la loxapine [(I): REFCODE = NDOCLH 10; (II): NDOCLH 01] où O(5) remplace S(5), de HUF-2046 [(III): NDNCLH 01] où le substituant est N(5)H et de la clozapine [(IV): NDNHCL 10] qui diffère du précédent par la position du Cl (en 9 au lieu de 1) [(I), (III), (IV): Petcher & Weber (1976); (II): Cosulich & Lovell (1977)]. Il y a comme dans ces molécules, un aplatissement de la configuration tétraédrique de N(16) par rapport à celle de N(19) et un accroissement significatif des angles externes autour de N(16) par rapport à l'angle interne C(17)–N(16)–C(12); N(16) est distant de 0,273 (3)  $\text{\AA}$  du plan  $P1$ : C(13)C(17)–C(21), tandis que la valeur équivalente pour N(19) est  $-0,454$  (7)  $\text{\AA}$ . Ceci traduit une augmentation du caractère  $sp^2$  de N(16), mais dans une moindre mesure que dans (I), (II) et surtout (III) et (IV) où les distances N(16)–plan  $P1$  valent respectivement 0,207, 0,262, 0,179 et 0,134  $\text{\AA}$ . Les atomes C(17), C(18), C(20) et C(21) sont coplanaires dans la limite  $2\sigma$ . La conformation de la pipérazine est du type chaise avec des angles de torsion internes compris, en valeur absolue, entre 52,0 (6) et 61,2 (6)°. Le méthyle est attaché équatorialement. L'angle de torsion N(12)–C(13)–N(16)–C(21) est égal à 1,8 (8)° [dans (I): 4,2; (II): 1,2; (III):  $-8,9$  et (IV):  $-5,4^\circ$ ]. L'anneau thiazépine a une conformation bateau comme l'oxazépine et le diazépine des composés apparentés avec les valeurs suivantes des angles dièdres internes: C(4)–S(5)–C(6)–C(11) =  $-62,9$  (5), S(5)–C(6)–C(11)–N(12) =  $-5,7$  (7), C(6)–C(11)–N(12)–C(13) = 49,9 (7),

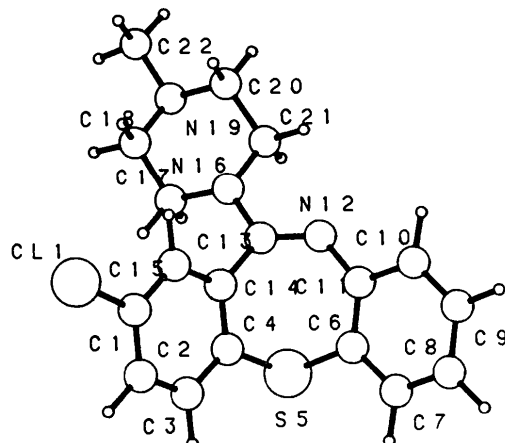


Fig. 1. Vue de la molécule avec la numérotation des atomes.

C(11)–N(12)–C(13)–C(14) = 4,2 (9), N(12)–C(13)–C(14)–C(4) = –55,2 (7), C(13)–C(14)–C(4)–S(5) = 4,5 (7) et C(14)–C(4)–S(5)–C(6) = 61,3 (4)°. Les atomes C(4), C(6), C(11) et C(14) sont plans avec des déviations inférieures à 0,008 (7) Å. N(12) et C(13) dévient de ce plan de façon à peu près symétrique [respectivement 0,775 (7) et 0,797 (7) Å], alors que S(5) en est distant de 0,901 (5) Å. Les cycles benzènes sont plans dans les limites expérimentales et forment entre eux un angle de 104,6 (5)° à comparer avec les valeurs 114,0 (I), 113,7 (II), 117,5 (III) et 115,0° (IV). Les distances entre les centres  $X_1$  et  $X_2$  de ces cycles sont égales respectivement à 4,697 (6) (clothiapine), 4,520 (I), 4,516 (II), 4,669 (III) et 4,611 Å (IV). Il y a donc diminution significative de l'angle entre les benzènes lorsque le substituant est S; par contre,  $d(X_1-X_2)$  ne dépasse celle de la clozapine (III) que de 0,03 Å. Le Cl atome est légèrement hors du plan du benzène sur lequel il est substitué [ $d = -0,077$  (5) Å] tandis que S(5) en est distant de –0,126 (5) Å. S(5) est beaucoup plus proche du plan du second benzène [ $d = -0,012$  (4) Å] et N(12) s'en écarte de –0,078 (6) Å. Un paramètre important pour l'activité neuroleptique pourrait être la conformation asymétrique de la molécule caractérisée par les deux distances N(19)– $X_1$  et N(19)– $X_2$  (Fillers & Hawkinson, 1982b). Leurs valeurs sont respectivement 6,098 (6) et 7,729 (6) Å. On obtient de même dans (I): 6,188 et 7,731 Å; (II): 6,196 et 7,737 Å; (III): 5,948 et

7,775 Å et (IV): 5,972 et 7,716 Å. La stabilité du cristal est uniquement assurée par des contacts de van der Waals.

Les auteurs remercient la Société Wander qui leur a fourni gracieusement la clothiapine et M. M. Vermeire pour l'étude préliminaire et les mesures diffractométriques, ainsi que le FNRS pour le crédit alloué.

#### Références

- COSULICH, D. B. & LOVELL, F. M. (1977). *Acta Cryst.* B33, 1147–1154.  
 DUPONT, L., DIDEBERG, O., LIÉGEOIS, J.-F. & DELARGE, J. (1987). *Acta Cryst.* C43, 716–718.  
 FILLERS, J. P. & HAWKINSON, S. W. (1982a). *Acta Cryst.* B38, 1750–1753.  
 FILLERS, J. P. & HAWKINSON, S. W. (1982b). *Acta Cryst.* B38, 3041–3045.  
 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.  
 NORTH, A. C. T., PHILLIPS, D. C. & MATHEWS, F. S. (1968). *Acta Cryst.* A24, 351–359.  
 PETCHER, T. J. & WEBER, H.-P. (1976). *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2, pp. 1415–1420.  
 SHAUS, J. M. & CLEMENS, J. A. (1985). *Annu. Rep. Med. Chem.* 20, 41–50.  
 SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Programme pour la détermination des structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.

*Acta Cryst.* (1987). C43, 722–725

## Structure du Dicéoptène- $\alpha$

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 C. VILAIN

Département de Chimie, Institut de Chimie B6, Université de Liège au Sart Tilman, B–4000 Liège, Belgique

(Reçu le 2 juillet 1986, accepté le 22 novembre 1986)

**Abstract.** 2,2'-(2,4-Diphenylcyclobuta-1,3-dicarbonyl)-bis(3-hydroxy-5-methoxy-6,6-dimethyl-2,4-cyclohexadien-1-one),  $C_{36}H_{36}O_8$ ,  $M_r = 596.68$ , m.p. = 478–479 K, monoclinic,  $P2_1/c$ ,  $a = 8.4066$  (4),  $b = 16.9153$  (8),  $c = 11.7557$  (6) Å,  $\beta = 108.32$  (4)°,  $V = 1587.0$  (6) Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.248$  g cm<sup>-3</sup>,  $\lambda(\text{Cu K}\alpha) = 1.5418$  Å,  $\mu = 6.35$  cm<sup>-1</sup>,  $T = 290$  K,  $F(000) = 632$ , final  $R = 0.056$  for 1763 observed reflections. Structure solved by direct methods. The symmetry of the molecule is  $\bar{1}$ . Successive pairs of

substituents on the cyclobutane ring are *trans*, *cis*, *trans*, *cis*, defining an  $\alpha$ -configuration. Three oxygen and one hydrogen are involved in a system of bifurcated inter- and intramolecular hydrogen bonds.

**Introduction.** Les flavonoïdes qui constituent l'exsudat de fronde de la fougère californienne 'goldback', *Pityrogramma triangularis* (Kaulf.) Maxon, ont été étudiés de façon intensive au cours de ces dernières années (Dietz, Wollenweber, Favre-Bonvin & Smith,