

- ERICSSON, E., SANDSTRÖM, J. & WENNERBECK, I. (1970). *Acta Chem. Scand.* **24**, 3102–3108.
- GNANAGURU, K., RAMASUBBU, N., VENKATESAN, K. & RAMAMURTHY, V. (1985). *J. Org. Chem.* **50**, 2337–2346.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1974), Vol. IV. Birmingham: Kynoch Press. (Present distributor D. Reidel, Dordrecht, The Netherlands.)
- JOHNSON, C. K. (1976). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- JONES, P. G. (1984). *Chem. Soc. Rev.* **13**, 157–172.
- KAMATH, N. U. & VENKATESAN, K. (1984). *Acta Cryst.* **C40**, 559–562.
- KARLE, J. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 182–186.
- LIPSCOMB, G. F., GARITO, A. F. & NARANG, R. S. (1981). *J. Chem. Phys.* **75**, 1509–1516.
- 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. of York, England, and Louvain, Belgium.
- MAK, T. C. W. & TROTTER, J. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 68–74.
- MARSH, R. E. & HERBSTEIN, F. H. (1983). *Acta Cryst.* **B39**, 280–287.
- MARSH, R. E. & SCHOMAKER, V. (1981). *Inorg. Chem.* **20**, 299–303.
- ODAR, J. L. & ZYSS, J. (1982). *Phys. Rev. A*, **26**, 2016–2027.
- RAMANI, R., VENKATESAN, K. & MARSH, R. E. (1978). *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 949–953.
- SCHMIDT, G. M. J. (1971). *Pure Appl. Chem.* **27**, 647–678.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Program for crystal structure determination. Univ. of Cambridge, England.
- SHMUELI, U., SHANAN-ATIDI, H., HORWITZ, H. & SHVO, Y. (1973). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, pp. 657–662.
- TOMARU, S., ZEMBUTSU, S., KAWACHI, M. & KOBAYASHI, M. (1984). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* pp. 1207–1208.
- TWEIG, R. J. & JAIN, K. (1983). *Nonlinear Optical Properties of Organic and Polymeric Materials*, edited by D. J. WILLIAMS, pp. 57–80. *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.* No. 233. Washington, DC: American Chemical Society.
- WANG, Y. & EATON, D. F. (1985). *Chem. Phys. Lett.* **120**, 441–444.
- WILLIAMS, D. J. (1984). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23**, 690–703.
- ZYSS, J. (1982). *J. Non-Cryst. Solids*, **47**, 211–226.
- ZYSS, J. & BERTHIER, G. (1982). *J. Chem. Phys.* **77**, 3635–3653.
- ZYSS, J., NICOU, J. F. & COQUILLARY, M. (1984). *J. Chem. Phys.* **81**, 4160–4167.

Acta Cryst. (1987). **C43**, 1721–1723

Structure du Chlorhydrate de la Méthyl-3 (Amino-2 Ethyl)-6 Dihydro-2,3 Benzoxazole-1,3 One-2

PAR M. J. BOIVIN ET J. C. BOIVIN

Laboratoire de Cristallographie et Physicochimie du Solide (UA 452), Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, BP 108, 59652 Villeneuve d'Ascq CEDEX, France

ET J. P. BONTE ET D. LESIEUR

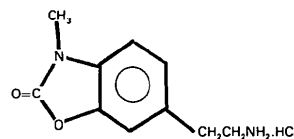
Institut de Chimie Pharmaceutique, 3 rue Professeur Laguesse, 59045 Lille CEDEX, France

(Reçu le 7 novembre 1986, accepté le 6 avril 1987)

Abstract. $C_{10}H_{13}N_2O_2^+Cl^-$, $M_r = 228.5$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 21.226$ (3), $b = 5.785$ (1), $c = 4.491$ (1) Å, $\alpha = 94.53$ (5), $\beta = 90.05$ (5), $\gamma = 94.92$ (5)°, $V = 556.2$ Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.38$ g cm⁻³, Mo $K\alpha$, $\lambda = 0.7107$ Å, $\mu = 3.4$ cm⁻¹, $F(000) = 274$, $T = 298$ K, $wR = 0.055$ for 1732 independent reflexions [$I > 3\sigma(I)$]. The molecule is in an extended configuration. The crystal cohesion is enhanced by three hydrogen bonds between the Cl atom and three N atoms belonging to different molecules. The molecular conformation is compared with that of other dopaminergic or adrenergic drugs.

Introduction. La synthèse de cette nouvelle molécule a été effectuée dans le cadre d'un travail de préparation de composés susceptibles de se fixer sur les récepteurs dopaminergiques (Lesieur, Lespagnol, Caignard & Busch, 1983). Des études pharmacologiques ont montré que ce produit ne possède qu'une très faible affinité

pour ce type de récepteurs (Caignard, 1985), et qu'il se comporte, par ses propriétés cardiostimulantes, comme un agoniste des récepteurs β_1 adrénergiques (Caignard, Lespagnol, Lesieur & Busch, 1985).



La détermination de sa structure cristalline permet de comparer ses caractéristiques stériques à celles de la dopamine et de la noradrénaline.

Partie expérimentale. Echantillon monocristallin en forme de parallélépipède sensiblement rectangle (0,6 × 0,5 × 0,3 mm) préparé par évaporation lente d'une solution dans l'éthanol, paramètres de maille déterminés

par méthode photographique et affinés par moindres carrés à partir de 25 réflexions sélectionnées lors de la mesure des intensités, enregistrement effectué sur diffractomètre Philips quatre cercles PW 1100, radiation Mo K α , 2186 réflexions mesurées dans l'intervalle $4 \leq 2\theta \leq 50^\circ$ avec $-25 \leq h \leq 25$, $-7 \leq k \leq 7$, $0 \leq l \leq 5$, 3 réflexions de contrôle (800, 311, 411) réexplorées toutes les deux heures, $\Delta I/I < 0,01$, pas de correction d'absorption ($\mu = 3,4 \text{ cm}^{-1}$). Résolution par méthodes directes (MULTAN; Germain, Main & Woolfson, 1970); pas de moyennes d'intensité, affinement par moindres carrés sur 1732 réflexions indépendantes non nulles [$I > 3\sigma(I)$]; matrice complète anisotrope (Prewitt, 1966); H déterminés sur Fourier différence, B_H fixé à B_{eq} atome lié, $w|F_o - |F_c||^2$ minimisée, $R = 0,055$; $wR = 0,055$ avec $w = 1$, aucune réflexion rejetée; valeur maximale de Δ/σ au dernier cycle 0,3; valeurs maximale et minimale de la densité électronique dans la synthèse de Fourier différence finale +0,5 et -0,3 e Å⁻³; facteurs de diffusion de Cromer & Waber (1965); prise en compte de la dispersion anormale de l'atome de chlore (Cromer & Liberman, 1970).

Le Tableau 1 donne les paramètres atomiques et le Tableau 2 les distances et angles.*

Discussion. Une configuration de la molécule vue dans la direction perpendiculaire au plan du cycle benzénique est représentée sur la Fig. 1. Les atomes non hydrogène y sont représentés par leur ellipsoïde de vibration limité à 50% de probabilité.

La cohésion cristalline est assurée en dehors des contacts de van der Waals par l'intermédiaire de l'atome de chlore qui échange trois liaisons hydrogène avec l'azote quaternaire de molécules différentes obtenues par les opérations de symétrie: x, y, z ; $x, 1 + y, z$; $-x, 1 - y, 2 - z$. L'arrangement obtenu, vu dans la direction de l'axe z , est présenté sur la Fig. 2. Les plans des cycles benzéniques s'organisent parallèlement les uns aux autres conduisant à la formation d'une structure cristalline en feuillets, résultant d'une interaction π - π . Ce type d'arrangement dans lequel le chlore interagit par liaisons H dans des directions sensiblement orthogonales avec trois molécules différentes est analogue à celui rencontré lors de l'étude du chlorhydrate d'[hydroxy-1-(R,S) isopropylamino-2 ethyl]-6 dihydro-2,3 benzoxazole-1,3 one-2 (Mairesse, Boivin, Thomas, Bonte, Lesieur & Lespagnol, 1984).

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope, des paramètres des atomes d'hydrogène, des distances de atomes au plan moyen du cycle benzénique et des liaisons hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 43941: 16 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.

Nous avons rassemblé dans le Tableau 3 les distances entre les sites considérés comme impliqués dans les interactions avec les récepteurs dopaminergiques et adrénergiques.

Tableau 1. Coordonnées atomiques des atomes non hydrogène ($\times 10^4$) et facteur d'agitation thermique équivalent

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

	x	y	z	$B_{eq}(\text{Å}^2)$
Cl	612 (0,4)	7641 (1)	6044 (2)	3,4 (1)
O(2)	4238 (1)	6843 (4)	19254 (6)	2,6 (1)
C(3)	3893 (2)	5804 (6)	17373 (8)	4,1 (2)
N(4)	3954 (1)	3721 (5)	15785 (7)	5,0 (3)
C(5)	3438 (1)	3174 (5)	13894 (7)	3,1 (2)
C(6)	3061 (2)	5022 (5)	14285 (7)	3,2 (2)
O(7)	3346 (1)	6663 (4)	16408 (6)	2,6 (1)
C(8)	3263 (2)	1287 (6)	11925 (8)	3,7 (2)
C(9)	2699 (2)	1348 (6)	10349 (8)	3,7 (2)
C(10)	2323 (1)	3211 (6)	10739 (7)	3,5 (2)
C(11)	2509 (2)	5127 (5)	12764 (8)	3,5 (2)
C(12)	1711 (2)	3181 (6)	8989 (8)	3,9 (2)
C(13)	1140 (2)	2771 (6)	10976 (8)	3,6 (2)
N(14)	545 (1)	2719 (5)	9194 (6)	2,5 (1)
C(15)	4485 (2)	2326 (7)	16140 (10)	4,7 (3)

Tableau 2. Distances (Å) et angles (°) intramoléculeaires

O(2)-C(3)	1,206 (4)	C(5)-C(8)	1,374 (4)
C(3)-N(4)	1,367 (4)	C(8)-C(9)	1,395 (5)
N(4)-C(15)	1,458 (5)	C(9)-C(10)	1,395 (5)
N(4)-C(5)	1,384 (4)	C(10)-C(11)	1,406 (4)
C(5)-C(6)	1,390 (5)	C(11)-C(6)	1,364 (5)
C(6)-O(7)	1,391 (4)	C(10)-C(12)	1,515 (5)
O(7)-C(3)	1,384 (4)	C(12)-C(13)	1,520 (5)
		C(13)-N(14)	1,492 (4)
O(2)-C(3)-N(4)	129,5 (7)	C(5)-C(8)-C(9)	116,7 (6)
O(2)-C(3)-O(7)	122,6 (6)	C(8)-C(9)-C(10)	122,4 (6)
C(3)-N(4)-C(15)	123,5 (7)	C(9)-C(10)-C(11)	120,2 (6)
C(3)-N(4)-C(5)	109,7 (5)	C(9)-C(10)-C(12)	120,3 (6)
N(4)-C(5)-C(6)	106,4 (4)	C(10)-C(11)-C(6)	116,3 (5)
C(6)-C(5)-C(8)	120,7 (6)	C(10)-C(12)-C(13)	111,3 (5)
C(5)-C(6)-O(7)	108,5 (4)		
C(5)-C(6)-C(11)	123,7 (6)		
C(6)-O(7)-C(3)	107,5 (5)		

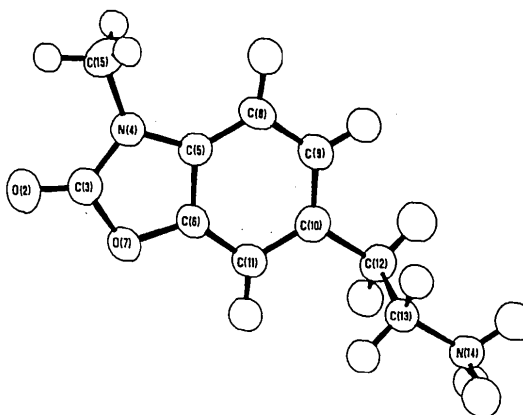


Fig. 1. Configuration spatiale de la molécule. Les ellipsoïdes de vibration des atomes non H sont représentés à 50% de probabilité.

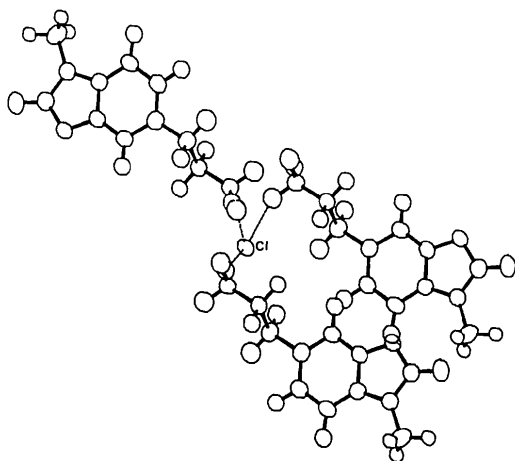


Fig. 2. Enchaînement moléculaire matérialisant les liaisons H autour de l'atome de chlore.

L'analogie avec la dopamine (Bergin & Carlström, 1968) est assez marquée. Cependant, on admet actuellement que l'interaction des agonistes dopaminergiques avec les récepteurs fait intervenir deux sites de liaison primaire correspondant au groupement aminé et à un hydroxyle en position *mé*ta de la chaîne latérale; la molécule ne posséderait donc pas toutes les caractéristiques structurales requises ce qui expliquerait sa faible affinité pour ces récepteurs. Par contre, la parenté avec la noradrénaline (Rouot, 1977) est évidente et le produit possède les caractéristiques structurales et conformationnelles des agonistes adrénergiques. En effet, la présence d'un hydroxyle sur le noyau benzénique ne constitue pas, dans cette série, un élément déterminant

Tableau 3. Distances caractéristiques (Å) entre sites actifs

	Présent travail	Dopamine	Noradrénaline
Azote N(14)—centre du noyau benzénique	5,129 (3)	5,14	5,1–5,2
Azote N(14)—plan du noyau benzénique	1,353 (2)	1,61	1,2–1,4

pour l'interaction avec les récepteurs. Ces conclusions sont en parfait accord avec l'activité cardiostimulante manifestée par cette nouvelle molécule.

Nous tenons à remercier particulièrement L. Burylo pour sa collaboration efficace à la réalisation de ce travail.

Références

- BERGIN, R. & CARLSTRÖM, D. (1968). *Acta Cryst.* B24, 1506–1510.
- CAIGNARD, D. H. (1985). Thèse de Doctorat ès Sciences Pharmaceutiques, Univ. de Clermont-Ferrand, France.
- CAIGNARD, D. H., LESPAGNOL, C., LESIEUR, D. & BUSCH, N. (1985). US Patent n° 4 855 060.
- CROMER, D. T. & LIBERMAN, D. (1970). *J. Chem. Phys.* 53, 1891–1898.
- CROMER, D. T. & WABER, J. T. (1965). *Acta Cryst.* 18, 104–109.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* B26, 274–275.
- LESIEUR, D., LESPAGNOL, C., CAIGNARD, D. H. & BUSCH, N. (1983). Brevet Européen n° 83-402267.5.
- MAIRESSE, G., BOIVIN, J. C., THOMAS, D. J., BONTE, P., LESIEUR, D. & LESPAGNOL, C. (1984). *Acta Cryst.* C40, 1432–1433.
- PREWITT, C. T. (1966). *SFLS-5. Fortran IV Full-Matrix Crystallographic Least-Squares Program*. Rapport ORNL-TM-305. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- ROUOT, P. (1977). *J. Pharmacol.* 8, 95–106.

Acta Cryst. (1987). C43, 1723–1726

The Structure of Methyl 2-Chloro-8-oxo-6*H*,8*H*-[1]benzopyrano[4',3':4,5]imidazo-[2,1-*b*][1,3]thiazine-10-carboxylate

BY DICK VAN DER HELM* AND DOUGLAS R. POWELL

Department of Chemistry, University of Oklahoma, Norman, OK 73019, USA

AND K. DARRELL BERLIN, LYLE W. SPRUCE, N. SHYAMASUNDAR AND A. S. RADHAKRISHNA

Department of Chemistry, Oklahoma State University, Stillwater, OK 74074, USA

(Received 11 December 1986; accepted 14 April 1987)

Abstract. C₁₅H₉ClN₂O₄S, *M_r* = 348.76, orthorhombic, *Pbca*, *a* = 7.1732 (6), *b* = 13.872 (1), *c* =

28.627 (2) Å, *V* = 2848.6 (4) Å³, *Z* = 8, *D_x* = 1.627 g cm⁻³, Cu *K*α, λ = 1.5418 Å, μ = 38.0 cm⁻¹, *F*(000) = 1424, *T* = 298 K, *R* = 0.049 for 2913 reflections. The molecule consists of a chlorophenyl, a pyran,

* To whom all correspondence should be addressed.