

(E)-N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidényl)-pyrrolidin-2-one

PAR N. RODIER

Laboratoire de chimie minérale, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 5 rue J.-B. Clément, 92296 Châtenay-Malabry CEDEX, France

ET J. M. ROBERT, S. ROBERT-PIESSARD ET G. LE BAUT

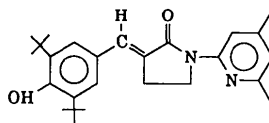
Laboratoire de chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes CEDEX, France

(Reçu le 9 avril 1991, accepté le 14 juin 1991)

Abstract. C₂₆H₃₄N₂O₂, *M_r* = 406.6, monoclinic, *P*2₁/*n*, *a* = 7.941 (1), *b* = 17.036 (2), *c* = 17.841 (4) Å, β = 101.61 (2)°, *V* = 2364 (1) Å³, *Z* = 4, *D_x* = 1.142 Mg m⁻³, λ(Cu Kα) = 1.5418 Å, μ = 0.53 mm⁻¹, *F*(000) = 880, *T* = 295 (1) K, *R* = 0.041 for 2721 independent observed reflections. The three rings are planar or almost planar. Apart from the terminal C atoms of the two *tert*-butyl substituents, the molecule is approximately planar. In the pyrrolidone group, there is a delocalized orbital over the N—C—O chain. The three bonds intercalated between the pyridyl ring, the N—C—O chain, the ethylenic bond and the benzenic ring have a partial π character. The molecules are linked together by the hydrogen bond O(26)—H(26)⋯O(21ⁱ) (*i*: ½ + *x*, ¾ - *y*, ½ + *z*) [2.947 (2) Å, 131 (2)°]. The title compound is an important member of a series of non-acidic anti-inflammatory compounds. Its crystal structure has been solved in order to choose unequivocally between the *E* or *Z* molecular configuration.

Partie expérimentale. Cristal prismatique: 0,20 × 0,24 × 0,30 mm. Dimensions de la maille déterminées avec 25 réflexions pour lesquelles 10,29 ≤ θ ≤ 26,88°. Diffractomètre Enraf-Nonius CAD-4, 0,023 ≤ (sin θ)/λ ≤ 0,562 Å⁻¹; 0 ≤ *h* ≤ 8, 0 ≤ *k* ≤ 19, -20 ≤ *l* ≤ 19. Réflexions de contrôle de l'intensité: 0,10, 0, 244 et 181. Diminution de *I* au cours des mesures: 2,6%. Correction de décroissance. 3493 réflexions indépendantes mesurées, 772 inobservées [*I* < 3σ(*I*)]. Programme MULTAN11/82 (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1982). Affinement basé sur les *F*. Facteurs de diffusion des *International Tables for X-ray Crystallography* (1974, Tome IV, pp. 99, 149). Paramètres affinés: *x*, *y*, *z* de tous les atomes et β_{*ij*} de C, N et O. *B* de chaque H pris égal à *B*_{eq} de l'atome lié à H augmenté de 1 Å². *R* = 0,042, *wR* = 0,057, *w* = 1/σ²(*F*), *S* = 2,19, (Δ/σ)_{max} = 0,14, Δρ_{max} = 0,20 (4), Δρ_{min} = -0,14 (4) e Å⁻³, *g* (coefficient d'extinction secon-

daire) = 1,2 (1) × 10⁻⁶. Programmes de calcul du système *SDP* (B. A. Frenz & Associates, Inc., 1982). Fig. 1 et 2: ORTEPII (Johnson, 1976).



Les coordonnées atomiques relatives et les facteurs de température isotropes équivalents sont rapportés dans le Tableau 1,* les longueurs et les angles des liaisons dans le Tableau 2. La Fig. 1 représente la molécule vue en perspective et la Fig. 2 la projection de la structure sur la face (100). Les numéros attribués aux atomes sont indiqués sur la Fig. 1.

Littérature associée. Synthèse et effets dopaminergiques centraux des *N*-(diméthyl-4,6 pyridyl-2) benzamides (Bouhayat, Piessard, Le Baut, Sparfel, Petit, Piriou & Welin, 1985). Structure cristalline du *N*-(diméthyl-4,6 pyridyl-2) benzamide (Rodier, Piessard, Le Baut & Michelet, 1986). Etude spectrale de quelques *N*-(pyridyl-2) benzamides et structure cristalline du *N*-éthyl *N*-(diméthyl-4,6 pyridyl-2) benzamide (Rodier, Piessard, Le Baut & Brion, 1987). Composés anti-inflammatoires non acides: activité des *N*-(diméthyl-4,6 pyridyl-2) benzamides et de composés dérivés (Robert-Piessard, Le Baut, Courant, Brion, Sparfel, Bouhayat, Petit, Sanchez, Juge, Grimaud & Welin, 1990). Structure du *N*-(diméthyl-4,6 pyridyl-2) phényl-3 propénamide *E*

* Les listes des facteurs de structure observés et calculés, des coefficients d'agitation thermique anisotrope, des paramètres des atomes d'hydrogène, des distances C—H et O—H, des angles de torsion, des distances des atomes aux plans moyens et des distances intermoléculaires ont été déposées aux archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 54351: 26 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Technical Editor, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Tableau 1. Coordonnées atomiques relatives, facteurs de température isotropes équivalents et écarts-type

$$B_{\text{eq}} = (4/3)[a^2\beta_{11} + b^2\beta_{22} + c^2\beta_{33} + (abc\cos\gamma)\beta_{12} + (accos\beta)\beta_{13} + (bccos\alpha)\beta_{23}]$$

	x	y	z	B_{eq} (Å ²)
N(1)	0,7572 (2)	1,17986 (9)	0,49346 (9)	4,07 (4)
C(2)	0,7019 (2)	1,1114 (1)	0,4618 (1)	3,58 (4)
C(3)	0,5930 (3)	1,1035 (1)	0,3913 (1)	3,93 (4)
C(4)	0,5357 (2)	1,1710 (1)	0,3509 (1)	4,07 (4)
C(5)	0,5945 (3)	1,2423 (1)	0,3829 (1)	4,57 (5)
C(6)	0,7038 (3)	1,2453 (1)	0,4529 (1)	4,36 (5)
N(7)	0,7647 (2)	1,04614 (8)	0,50836 (8)	3,60 (3)
C(8)	0,7484 (3)	0,9682 (1)	0,4890 (1)	3,67 (4)
C(9)	0,8343 (2)	0,9219 (1)	0,5554 (1)	3,33 (4)
C(10)	0,9128 (3)	0,9771 (1)	0,6179 (1)	4,09 (4)
C(11)	0,8574 (3)	1,0588 (1)	0,5873 (1)	4,65 (5)
C(12)	0,8294 (3)	0,8435 (1)	0,5519 (1)	3,68 (4)
C(13)	0,8921 (2)	0,7842 (1)	0,60997 (9)	3,20 (4)
C(14)	0,8408 (2)	0,7066 (1)	0,5943 (1)	3,55 (4)
C(15)	0,8813 (2)	0,6464 (1)	0,6468 (1)	3,46 (4)
C(16)	0,9757 (2)	0,6665 (1)	0,7196 (1)	3,39 (4)
C(17)	1,0331 (2)	0,7437 (1)	0,7383 (1)	3,21 (4)
C(18)	0,9910 (2)	0,8002 (1)	0,6816 (1)	3,29 (4)
C(19)	0,7724 (3)	1,3212 (1)	0,4899 (2)	5,97 (6)
C(20)	0,4116 (3)	1,1660 (1)	0,2757 (1)	5,27 (5)
O(21)	0,6749 (2)	0,94278 (8)	0,42691 (8)	5,64 (4)
C(22)	0,8226 (3)	0,5616 (1)	0,6257 (1)	4,43 (5)
C(23)	0,7280 (3)	0,5557 (1)	0,5422 (1)	6,77 (7)
C(24)	0,9806 (3)	0,5075 (1)	0,6346 (1)	5,86 (6)
C(25)	0,7006 (3)	0,5334 (1)	0,6769 (2)	6,38 (6)
O(26)	1,0067 (2)	0,60580 (8)	0,77125 (7)	5,01 (3)
C(27)	1,1320 (2)	0,7662 (1)	0,8184 (1)	3,75 (4)
C(28)	1,1807 (3)	0,8539 (1)	0,8226 (1)	5,35 (5)
C(29)	1,3007 (3)	0,7200 (1)	0,8396 (1)	4,79 (5)
C(30)	1,0159 (3)	0,7521 (1)	0,8767 (1)	5,10 (5)

Tableau 2. Longueurs (Å), et angles des liaisons (°) et écarts-type

N(1)—C(2)	1,332 (2)	C(12)—C(13)	1,460 (2)
N(1)—C(6)	1,350 (2)	C(13)—C(14)	1,396 (2)
C(2)—C(3)	1,382 (2)	C(13)—C(18)	1,386 (2)
C(2)—N(7)	1,417 (2)	C(14)—C(15)	1,382 (2)
C(3)—C(4)	1,385 (3)	C(15)—C(16)	1,406 (2)
C(4)—C(5)	1,383 (3)	C(15)—C(22)	1,541 (3)
C(4)—C(20)	1,499 (3)	C(16)—C(17)	1,410 (2)
C(5)—C(6)	1,372 (3)	C(16)—O(26)	1,374 (2)
C(6)—C(19)	1,503 (3)	C(17)—C(18)	1,387 (2)
N(7)—C(8)	1,371 (2)	C(17)—C(27)	1,533 (2)
N(7)—C(11)	1,467 (2)	C(22)—C(23)	1,532 (3)
C(8)—C(9)	1,471 (2)	C(22)—C(24)	1,539 (3)
C(8)—O(21)	1,223 (2)	C(22)—C(25)	1,536 (4)
C(9)—C(10)	1,495 (2)	C(27)—C(28)	1,541 (3)
C(9)—C(12)	1,338 (3)	C(27)—C(29)	1,533 (3)
C(10)—C(11)	1,527 (3)	C(27)—C(30)	1,542 (3)
C(2)—N(1)—C(6)	117,1 (2)	C(12)—C(13)—C(18)	124,6 (2)
N(1)—C(2)—C(3)	124,3 (2)	C(14)—C(13)—C(18)	117,3 (2)
N(1)—C(2)—C(7)	113,0 (1)	C(13)—C(14)—C(15)	123,2 (2)
C(3)—C(2)—N(7)	122,6 (2)	C(14)—C(15)—C(16)	117,0 (2)
C(2)—C(3)—C(4)	118,2 (2)	C(14)—C(15)—C(22)	120,8 (2)
C(3)—C(4)—C(5)	117,9 (2)	C(16)—C(15)—C(22)	122,1 (2)
C(3)—C(4)—C(20)	120,4 (2)	C(15)—C(16)—O(26)	122,2 (2)
C(5)—C(4)—C(20)	121,7 (2)	C(17)—C(16)—O(26)	122,5 (1)
C(4)—C(5)—C(6)	120,5 (2)	C(16)—C(17)—C(18)	117,1 (1)
N(1)—C(6)—C(5)	122,0 (2)	C(16)—C(17)—C(27)	122,3 (2)
N(1)—C(6)—C(19)	115,4 (2)	C(18)—C(17)—C(27)	120,6 (2)
C(5)—C(6)—C(19)	122,6 (2)	C(13)—C(18)—C(17)	123,0 (2)
C(2)—N(7)—C(8)	127,4 (1)	C(15)—C(22)—C(23)	111,3 (2)
C(2)—N(7)—C(11)	119,8 (1)	C(15)—C(22)—C(24)	109,6 (2)
C(8)—N(7)—C(11)	112,8 (1)	C(15)—C(22)—C(25)	110,1 (2)
N(7)—C(8)—C(9)	108,1 (1)	C(23)—C(22)—C(24)	106,9 (2)
N(7)—C(8)—O(21)	125,1 (2)	C(23)—C(22)—C(25)	108,3 (2)
C(9)—C(8)—O(21)	126,8 (2)	C(24)—C(22)—C(25)	110,5 (2)
C(8)—C(9)—C(10)	108,6 (1)	C(17)—C(27)—C(28)	111,4 (2)
C(8)—C(9)—C(12)	119,6 (2)	C(17)—C(27)—C(29)	111,1 (2)
C(10)—C(9)—C(12)	131,8 (2)	C(17)—C(27)—C(30)	109,0 (2)
C(9)—C(10)—C(11)	105,0 (1)	C(28)—C(27)—C(29)	106,7 (2)
N(7)—C(11)—C(10)	105,2 (1)	C(28)—C(27)—C(30)	107,2 (2)
C(9)—C(12)—C(13)	131,0 (2)	C(29)—C(27)—C(30)	111,4 (2)
C(12)—C(13)—C(14)	118,0 (1)		

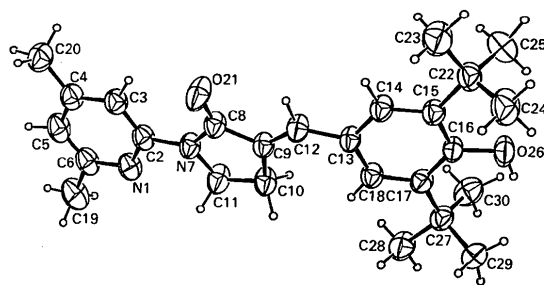


Fig. 1. Vue en perspective de la molécule et numéros attribués à ses atomes.

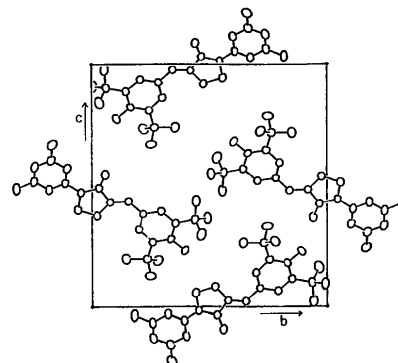


Fig. 2. Vue de la structure selon [100]. Pour ne pas surcharger le dessin, une seule des deux molécules présentes au voisinage des faces (010) et (001) a été représentée.

hydrate (2/1) (Rodier, Robert-Piessard, Le Baut, 1990). Synthèse et activité cardiotonique des indolin-2-ones (Andréani, Rambaldi, Locatelli, Bossa, Galatulas & Ninci, 1990). Réaction d'hétéro-Diels-Alder intramoléculaire des alkylidènes et benzylidènepyrazolones et benzylidèneisoxazolones; recherches sur la conformation de l'état de transition (Tietze, Brumby, Pretor & Remberg, 1988). Utilisation des constantes de couplage des spins des atomes C et H voisins dans la détermination de la stéréochimie des cétones α substituées et $\alpha\beta$ -non-saturées (Lechter & Kai-Wing Ng, 1989).

Références

- ANDRÉANI, A., RAMBALDI, M., LOCATELLI, A., BOSSA, R., GALATULAS, I. & NINCI, M. (1990). *Eur. J. Med. Chem.* **25**, 187–190.
- B. A. FRENZ & ASSOCIATES, INC. (1982). *SDP Structure Determination Package*. College Station, Texas, EU, et Enraf-Nonius, Delft, Pays-Bas.
- BOUHAYAT, S., PIESSARD, S., LE BAUT, G., SPARFEL, L., PETIT, J. Y., PIRIOU, F. & WELIN, L. (1985). *J. Med. Chem.* **28**, 555–559.
- JOHNSON, C. K. (1976). *ORTEPII*. Rapport ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, EU.
- LECHTER, R. M. & KAI-WING NG (1989). *J. Chem. Res. (S)*, pp. 198–199, (*M*), pp. 1480–1490.
- MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1982). *MULTAN11/82. 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.

- ROBERT-PIESSARD, S., LE BAUT, G., COURANT, J., BRION, J. D., SPARFEL, L., BOUHAYAT, S., PETIT, J. Y., SANCHEZ, R. Y., JUGE, M., GRIMAUD, N. & WELIN, L. (1990). *Eur. J. Med. Chem.* **25**, 9–19.
- RODIER, N., PIESSARD, S., LE BAUT, G. & BRION, J. D. (1987). *Bull. Soc. Chim. Fr.* pp. 250–254.
- RODIER, N., PIESSARD, S., LE BAUT, G. & MICHELET, A. (1986). *Bull. Soc. Chim. Fr.* pp. 418–422.
- RODIER, N., ROBERT-PIESSARD, S. & LE BAUT, G. (1990). *Acta Cryst.* **C46**, 1747–1749.
- TIETZE, L. T., BRUMBY, T., PRETOR, M. & REMBERG, G. (1988). *J. Org. Chem.* **53**, 810–820.

Acta Cryst. (1991). **C47**, 2686–2688

N-Ethyl-N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)-carboxamide (Troloxamide)

PAR N. RODIER

Laboratoire de chimie minérale, Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques, 5 Rue J.-B. Clément, 92296 Châtenay-Malabry CEDEX, France

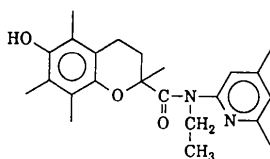
ET J. P. BABINGUI, J. COURANT ET G. LE BAUT

Laboratoire de chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 1 Rue Gaston-Veil, 44035 Nantes CEDEX, France

(Reçu le 11 avril 1991, accepté le 14 juin 1991)

Abstract. C₂₃H₃₀N₂O₃, $M_r = 382.5$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 8.374$ (2), $b = 14.057$ (2), $c = 17.902$ (2) Å, $\beta = 101.08$ (1)°, $V = 2068$ (1) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.228$ Mg m⁻³, $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.5418$ Å, $\mu = 0.61$ mm⁻¹, $F(000) = 824$, $T = 295$ (1) K, $R = 0.059$ for 1963 independent observed reflections. The aminoethyl group occupies, in statistical disorder, two positions with an occupancy factor of 50%. In the chroman group, the aromatic ring is approximately planar, whilst the pyran ring exhibits the half-chair form. The least-squares planes of the two aromatic rings make an angle of 15.6 (5)°. The molecules are linked together by the hydrogen bond O(21)—H(21)···O(24ⁱ) ($i: x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z$) [2.824 (4) Å, 149 (5)°]. This compound proved to have high lipoperoxidation inhibitory activity. It has been studied to determine its molecular geometry and exact the crucial values of steric parameters which allow antioxidant activity.

Partie expérimentale. Cristal approximativement parallélépipédique: 0,10 × 0,25 × 0,28 mm. Diffractomètre Enraf-Nonius CAD-4. Dimensions de la maille déterminées avec 25 réflexions pour lesquelles $11,26 \leq \theta \leq 38,61^\circ$. $0,023 \leq (\sin \theta) / \lambda \leq 0,562$ Å⁻¹.



Balayage $\theta/2\theta$ d'amplitude $s^\circ = 0,90 + 0,14 \text{ tg } \theta$. $0 \leq h \leq 8$, $0 \leq k \leq 14$, $-18 \leq l \leq 17$. Réflexions de contrôle de l'intensité: $1\bar{1}5$, $1\bar{5}\bar{7}$ et $3\bar{4}3$. Variations non significatives des intensités au cours des mesures. 2316 réflexions indépendantes mesurées, 353 inobservées [$I < 3\sigma(I)$]. Méthodes directes, programme MULTAN11/82 (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1982). Deux positions, a et b , ont été mises en évidence pour chacun des atomes C(25) et C(26) du groupement aminoéthyle. Leurs taux d'occupation sont de 50% aux incertitudes près. Les longueurs inhabituelles calculées pour les distances N(12)—C(25a) et N(12)—C(25b), la forme très allongée de l'ellipsoïde d'agitation thermique de N(12) et la position de cet atome entre les plans C(11)C(13)C(25a) et C(11)C(13)C(25b) ont conduit à admettre aussi sa présence sur deux positions. Atomes d'hydrogène liés à C(3), C(4), C(16), C(18), C(25a) et C(25b): positions calculées. Autres H: série de Fourier des ΔF . Les atomes d'hydrogène liés à C(26b) n'ont pas été localisés avec certitude. Affinement basé sur les F_o , programme à matrice complète. Facteurs de diffusion des *International Tables for X-ray Crystallography* (1974, Tome IV, pp. 99, 149). Paramètres affinés: coordonnées de tous les atomes à l'exception de celles des H liés à C(25a), C(25b) et C(26a) et β_{ij} de C, N et O. $B(\text{H}) = B_{\text{eq}}$ de l'atome lié à H + 1 Å². Les deux positions des atomes N(12), C(25) et C(26) ne se sont jamais stabilisées complètement au cours des affinements. $R = 0,059$, $wR = 0,055$, $w = 1$ pour toutes les réflexions, $S = 1,20$, $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0,55$, $\Delta\rho_{\text{max}} = 0,25$ (5),