

26. Die molekulare und kristalline Struktur von 9,10-Dihydro-4-(3-dimethylamino-propyliden)-4H-benzo[4,5] cyclohepta[1,2-b]thiophen-hydrochlorid

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 19. Mitteilung [1]

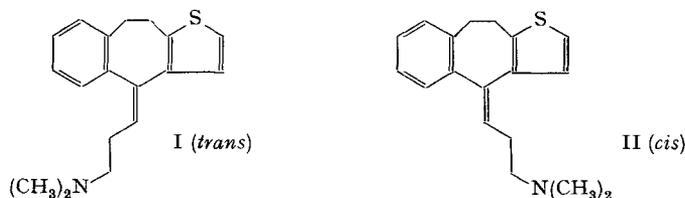
von **J. M. Bastian** und **H. P. Weber**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(19. XII. 70)

Summary. The α -isomer of 9,10-dihydro-4-(3-dimethylamino-propylidene)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen is shown to have the *trans* configuration by means of an *X*-ray analysis of its hydrochloride.

I. Einleitung. In einer früheren Arbeit [2] wurden Synthese und Trennung der *cis*- und *trans*-Isomeren von 9,10-Dihydro-4-(3-dimethylamino-propyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (I und II) beschrieben. Die beiden Isomeren, damals



mit α und β bezeichnet, konnten nicht mit Sicherheit als die *trans*- bzw. als die *cis*-Isomeren identifiziert werden. Die hier beschriebene Röntgen-Strukturanalyse des Hydrochlorids des α -Isomeren beweist die *trans*-Konfiguration des α -Isomeren.

II. Kristallographische Daten. 9,10-Dihydro-4-(3-dimethylamino-propyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-hydrochlorid, $C_{18}H_{22}ClNS$ (319.900), kristallisiert aus Äthanol in langen, prismatischen Nadeln. Auf Grund von Präzessionsaufnahmen ergaben sich folgende Zellparameter:

Raumgruppe $P2_1$	a	$13,30 \pm ,02 \text{ \AA}$	β	$73^\circ 00' \pm 05'$
	b	$6,79 \pm ,01$		Volumen $859,9 \text{ \AA}^3$
	c	$9,96 \pm ,01$		

Die experimentell gemessene Dichte von $1,23 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ stimmte innerhalb der Fehlergrenzen mit dem auf Grund von Zellvolumen und $Z = 2$ Molekeln pro Zelle berechneten Wert von $1,24 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ überein. Der lineare Absorptionskoeffizient beträgt $3,3 \text{ cm}^{-1}$.

Zur Intensitätsmessung wurde eine prismatische Kristallnadel mit einem Querschnitt von $0,2 \times 0,3 \text{ mm}$ auf einem Linearen Diffraktometer (Nadelachse gleich Rotationsachse) verwendet. Mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung (Zr/Y «balanced» Filtermethode) wurden insgesamt 1392 Reflexionen mit $\sin\theta/\lambda \leq 0,54 \text{ \AA}^{-1}$ ausgemessen, von denen 1111 eine signifikante Intensität aufwiesen¹⁾. Die

¹⁾ Wenn $(P+B)^{1/2} \geq 3B$, dann ist $I = P - B$ signifikant. Hier bedeuten P die integrierte Peakintensität, B der integrierte Untergrund, und I die Intensität.

Reduktion der Messdaten auf absolute Werte ohne Absorptionskorrekturen ergab einen allgemeinen Temperaturfaktor von $4,4 \text{ \AA}^2$.

Die Struktur konnte nach der Schweratommethode gelöst werden. Durch Kleinst-Quadrate («Least Squares»)-Verfeinerung (LS.) und Differenz-*Fourier*-Synthese wurden die Wasserstoffatome lokalisiert. Weitere LS.-Verfeinerung mit C, N, S und Cl als anisotrop und H als isotrop schwingende Atome beschloss die Strukturverfeinerung mit einem *R*-Wert von 0,036 unter Einschluss aller signifikanten Struktur Faktoren. Das verwendete LS.-Programm berechnet eine blockdiagonale Matrix mit Blöcken von 3×3 für die Koordinaten, 1×1 und 6×6 für isotrope und anisotrope Temperaturfaktoren und einem 2×2 Block für Maßstabfaktor und allgemeinen Temperaturfaktor. Als Gewichtsfunktion für die Struktur Faktoren wurde $w = 1/\sigma(F)$ genommen, wobei $\sigma(F) = |F| - (F^2 - \sigma(F^2))^{1/2}$ und $\sigma(F^2) = K \cdot [(P + B)^{1/2} + 0,02 \cdot I]^2$.

Zur Berechnung der Struktur Faktoren wurden die Atomformfaktoren aus [3] verwendet. Eine Liste der berechneten und beobachteten Struktur Faktoren kann auf Anfrage hin zugestellt werden (HPW).

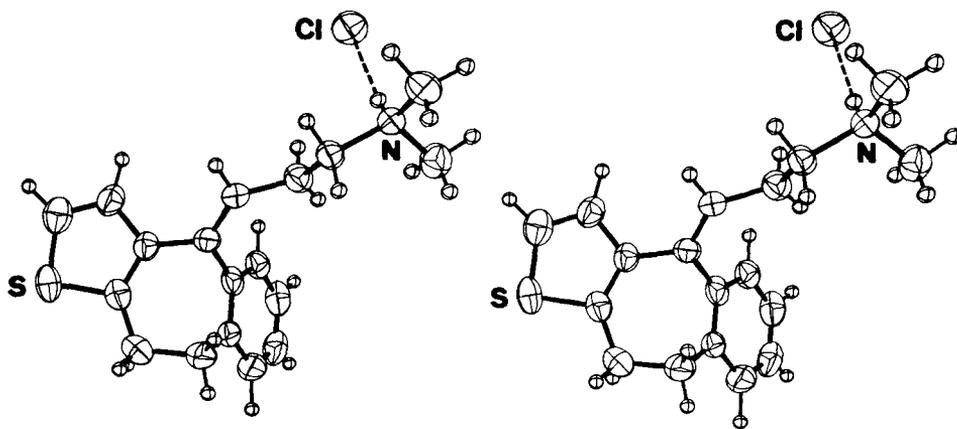


Fig. 1. 9,10-Dihydro-4-(3-dimethylamino-propyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-hydrochlorid

Stereoskopische Ansicht der Molekel. Die Länge der Hauptachsen der Schwingungsellipsoide entspricht den 50%-Wahrscheinlichkeitsellipsoiden. Die H-Atome wurden einheitlich mit einer isotropen Schwingungsamplitude von $0,11 \text{ \AA}$ gezeichnet

III. Beschreibung der molekularen Struktur. Aus der stereoskopischen Abbildung der Molekel in Figur 1 ist die relative Orientierung der Schwingungsellipsoide der schwereren Atome ersichtlich. Diese Zeichnung wurde mit dem Rechenprogramm ORTEP [4] hergestellt. In der Tabelle sind die Koordinaten aller Atome, die Hauptachsen der 50%-Wahrscheinlichkeitsellipsoide und für die H-Atome die mittlere isotrope Schwingungsamplitude. (Auf Anfrage werden die anisotropen Temperaturfaktoren β_{ij} zugestellt.) In den Figuren 2 und 3 sind die verwendete Numerierung der Atome, die Bindungslängen und -winkel und die relevanten Torsionswinkel angegeben.

²⁾ F = Strukturfaktor, K ist eine Konstante, die den *Lorentz*- und *Polarisations*faktor sowie den absoluten Maßstabfaktor enthält.

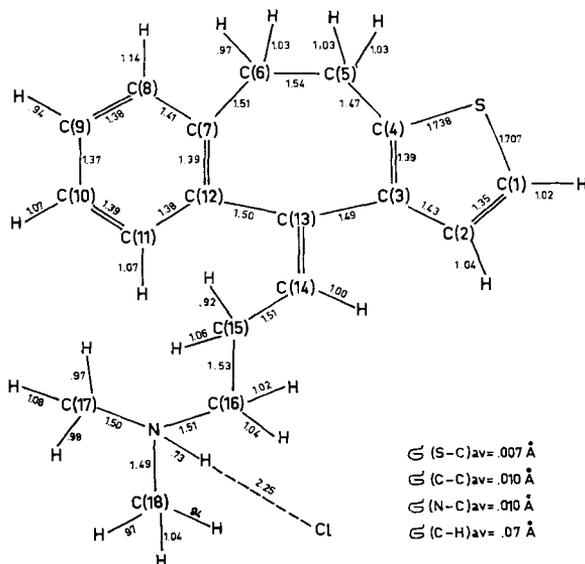


Fig. 2. Bindungslängen

Die mittleren Standardabweichungen ($\sigma_{\text{B,V}}$) wurden auf Grund der im LS.-Verfahren ermittelten Standardabweichungen der Atomkoordinaten berechnet

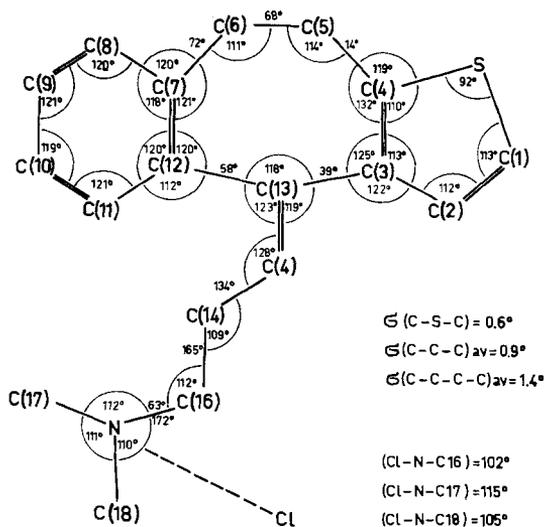


Fig. 3. Bindungswinkel und Torsionswinkel

Die mittleren Standardabweichungen wurden auf Grund der im LS.-Verfahren ermittelten Standardabweichungen der Atomkoordinaten berechnet

Die Atome des Thiophenringes inkl. C5 und C13 liegen in einer Ebene (mittlere Abweichung von der LS.-Ebene, 0,01 Å). Interessant ist der auf Grund der berechneten Standardabweichungen signifikante Unterschied zwischen den beiden S-C-Bindungslängen (1,738 und 1,707 Å ($\pm 0,007$)), deren Mittelwert gut übereinstimmt mit der

Atomparameter

Die Standardabweichungen der Zellkoordinaten (in Klammern angegeben) beziehen sich auf die letzte Stelle. Die Hauptachsen der thermischen Schwingungsellipsoide a_1 , a_2 und a_3 sind in Å-Einheiten gegeben. Für die isotrop verfeinerten H-Atome ist a_1 die mittlere Schwingungsamplitude (in Å)

Atom	x	y	z	a_1	a_2	a_3
Cl	,9404 (1)	,6451 (3)	1,2321 (2)	,19	,24	,32
S	,3272 (1)	,0000 (0)	,7455 (2)	,20	,21	,30
N	,9716 (4)	,2118 (6)	1,2248 (4)	,18	,20	,23
C1	,3619 (5)	,2050 (10)	,8477 (6)	,22	,25	,30
C2	,4654 (5)	,2475 (10)	,8780 (6)	,21	,22	,29
C3	,5206 (4)	,1048 (9)	,8205 (5)	,19	,20	,24
C4	,4561 (4)	-,0425 (10)	,7454 (6)	,20	,22	,25
C5	,4788 (5)	-,2195 (10)	,6744 (7)	,21	,27	,28
C6	,5965 (5)	-,2748 (10)	,7156 (6)	,21	,23	,29
C7	,6581 (4)	-,1223 (9)	,6625 (6)	,18	,21	,28
C8	,6970 (5)	-,1662 (10)	,5483 (7)	,20	,23	,33
C9	,7547 (4)	-,0285 (13)	,5010 (6)	,20	,22	,34
C10	,7742 (4)	,1545 (13)	,5618 (6)	,21	,23	,32
C11	,7359 (4)	,1990 (10)	,6738 (6)	,19	,24	,25
C12	,6778 (4)	,0639 (10)	,7234 (5)	,16	,22	,26
C13	,6361 (4)	,1177 (9)	,8432 (5)	,19	,21	,22
C14	,6968 (4)	,1868 (9)	,9647 (6)	,19	,21	,25
C15	,8144 (4)	,2209 (10)	1,0091 (6)	,20	,22	,25
C16	,8615 (4)	,1389 (10)	1,1573 (5)	,19	,20	,23
C17	1,0471 (4)	,1457 (11)	1,1481 (6)	,21	,25	,28
C18	1,0072 (4)	,1495 (10)	1,3746 (5)	,19	,24	,26
H*C1	,314 (5)	,300 (10)	,879 (6)	,26		
H*C2	,497 (4)	,368 (9)	,941 (5)	,19		
H1*C5	,443 (4)	-,338 (10)	,706 (5)	,18		
H2*C5	,452 (4)	-,192 (9)	,568 (5)	,17		
H1*C6	,623 (4)	-,306 (9)	,822 (5)	,18		
H2*C6	,600 (5)	-,386 (11)	,656 (6)	,26		
H*C8	,685 (4)	-,325 (10)	,509 (6)	,24		
H*C9	,783 (4)	-,033 (9)	,425 (6)	,21		
C*C10	,816 (5)	,273 (10)	,532 (6)	,25		
H*C11	,748 (4)	,347 (8)	,711 (5)	,17		
H*C14	,665 (4)	,229 (8)	1,039 (5)	,16		
H1*C15	,851 (4)	,207 (9)	,944 (6)	,23		
H2*C15	,827 (4)	,375 (8)	1,004 (6)	,19		
H1*C16	,824 (3)	,194 (7)	1,225 (4)	,11		
H2*C16	,862 (4)	-,014 (8)	1,154 (5)	,15		
H*N	,959 (5)	,317 (10)	1,220 (7)	,27		
H1*C17	1,115 (4)	,205 (11)	1,192 (6)	,24		
H2*C17	1,020 (4)	,223 (9)	1,050 (5)	,14		
H3*C17	1,054 (4)	,002 (11)	1,154 (6)	,23		
H1*C18	1,078 (4)	,197 (10)	1,412 (6)	,23		
H2*C18	,959 (4)	,231 (9)	1,420 (5)	,14		
H3*C18	1,001 (4)	,011 (10)	1,379 (6)	,23		

S-C-Bindungslänge im unsubstituierten Thiophen, 1,718 Å ($\pm 0,005$) [5]. Die Atome C6 und C13 liegen exakt in der Benzolringebene (mittlere Abweichung der Atome von der LS.-Ebene 0,004 Å). Keine der Bindungslängen im Ring weicht signifikant vom

«normalen» Wert 1,394 Å ab. Auffällig im siebengliedrigen Ring sind der stark gespreizte Winkel C3–C4–C5 von 132° ($\pm 0,9$), und die ungleichen Torsionswinkel C3–C4–C5–C6 von 14° und C5–C6–C7–C12 von 72° ($\pm 1,4$). Die Doppelbindung C13–C14 und die anschliessenden Atome C3, C12 und C15 liegen ebenfalls in einer Ebene (mittlere Abweichung von der LS.-Ebene 0,01 Å). Die Länge der Doppelbindung, 1,33 Å ($\pm 0,01$), entspricht einer isolierten Doppelbindung ohne Konjugation mit den benachbarten aromatischen Systemen. Die Winkel zwischen der Doppelbindungsebene und der Benzolringebene einerseits und der Thiophenringebene andererseits betragen 55° bzw. 36°, der Winkel zwischen Thiophen- und Benzolringebene 48°.

Die in *trans*-Stellung zum Thiophenring stehende Seitenkette C15–C16–N–C18 bildet eine gestreckte Kette, deren mittlere Ebene einen Winkel von etwa 45° mit der Ebene der Doppelbindung einschliesst (siehe Torsionswinkel in Figur 3). Aus der Figur 1 ist ferner ersichtlich, dass auch die H-Atome der Methylgruppen die energetisch günstige «staggered» Konformation einnehmen.

Die N–H...Cl Wasserstoffbrücke ist nahezu vollkommen linear, N–H 0,73 Å, H...Cl 2,25 Å und N...Cl 2,98 Å. Die sehr kurze N–H-Bindung ist wohl als zufällig zu betrachten, es ist hingegen interessant, dass auch der N...Cl-Abstand recht kurz erscheint im Vergleich mit andern Wasserstoffbrücken dieser Art, wo der Abstand zwischen 3,06 und 3,20 Å [6] liegt.

Die Überprüfung der intermolekularen Abstände ergab eine relativ lockere Packung des Kristalls. Keine intermolekularen Abstände zwischen C-, N-, S- und Cl-Atomen sind kürzer als 3,5 Å. Der kürzeste H...H-Abstand beträgt 2,6 Å.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 18. Mitteilung: *J.-M. Bastian, A. Ebnöther & E. Jucker*, *Helv.* 54, 283 (1971).
 [2] *J.-M. Bastian, A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi & A. P. Stoll*, *Helv.* 49, 214 (1966).
 [3] «International Tables for X-ray Crystallography», vol. III, 202 (1967).
 [4] *C. K. Johnson*, ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory 1965.
 [5] *B. Bak, D. Christensen, J. Rastrup-Andersen & E. Tannenbaum*, *J. chem. Physics* 25, 892 (1956).
 [6] *W. C. Hamilton & J. A. Ibers*, «Hydrogen Bonding in Solids», S. 183, 1968; *J. D. Dunitz & H. P. Weber*, *Helv.* 47, 951, 1138 (1964).

27. Stereoselective Effects in Reactions of Metal Complexes, II Selectivity in the Complex Formation of Nickel(II)-, Copper(II)-and Zinc(II)-(D)-propylenediaminetetraacetate with Racemic 1-phenylethyl-amine [1]

by **K. Bernauer, M.-F. Jeanneret** and **D. Vonderschmitt**

Laboratoire de chimie inorganique et analytique, Université de Neuchâtel

(19. XI. 70)

Summary. The selectivity in the formation of mixed complexes of optically active meta-propylenediaminetetraacetates with 1-phenylethyl-amine has been investigated by chromatography and by liquid-phase distribution measurements for the three metal ions Ni²⁺, Cu²⁺ and Zn²⁺. The selectivity is found to be sufficiently high to allow the chromatographic resolution of the racemic amine.