

Structure d'un Antidépresseur Tricyclique, la Quinupramine, Dérivé de l'Iminodibenzyle

PAR J. P. REBOUL, J. C. SOYFER ET B. CRISTAU

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, Université d'Aix-Marseille II, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille CEDEX 5, France

C. CARANONI

Equipe de Recherche Associée au CNRS n° 545, Faculté des Sciences et Techniques de Saint Jérôme, Rue Henri Poincaré, 13397 Marseille CEDEX 13, France

ET G. PÈPE

Centre de Recherche sur les Mécanismes de la Croissance Cristalline, Campus Luminy, Case 913, 13288 Marseille CEDEX 2, France

(Reçu le 5 janvier 1982, accepté le 5 mai 1982)

Abstract

The tricyclic antidepressant drug quinupramine ($C_{21}H_{24}N_2$), 10,11-dihydro-5-(3-quinuclidinyl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine, is monoclinic, $P2_1/c$, $M_r = 304.43$, with $a = 12.990$ (4), $b = 15.808$ (7), $c = 8.003$ (2) Å, $\beta = 91.45$ (2)°, $V = 1643$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.23$, $D_m = 1.23$ (1) Mg m⁻³, $F(000) = 656$, $\mu = 0.47$ mm⁻¹. The structure was determined by multi-resolution direct methods and refined by full-matrix least squares to an R of 0.031 for 1868 independently measured reflections. The dihedral angle between the benzene rings is 114.5 (1)°. Conformational parameters are calculated and compared to those of similar tricyclic antidepressant drugs.

Introduction

Dans le cadre d'un programme de recherches cristallographiques consacrées à divers médicaments psychotropes tricycliques et à leurs supports structuraux de base, nous avons récemment résolu la structure de l'imino-dibenzyle ou dihydro-10,11 5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine (Reboul, Cristau, Estienne & Astier, 1980).

Nous présentons ici une étude structurale d'un médicament antidépresseur, la quinupramine ou dihydro-10,11 (quinuclidinyl-3)-5 5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine, dérivé *N*-substitué de l'imino-dibenzyle par un radical quinuclidinyle (Fig. 1).

Une étude préliminaire nous avait déjà permis d'en définir la maille, le groupe de symétrie et d'indexer le diagramme de poudre (Reboul, Cristau, Caranoni & Capella, 1982).

Données expérimentales

La quinupramine fournie par les Laboratoires Fournier Frères a été dissoute dans le *N,N*-diméthyl-formamide (1 g/60 ml). L'évaporation lente à température ambiante, à l'abri de la lumière, donne de petits cristaux incolores sous forme de plaquettes hexagonales irrégulières.

Des clichés de précession ont permis de déterminer la maille et le groupe de symétrie, $P2_1/c$, du fait de l'absence systématique de réflexions du type $l = 2n + 1$ sur $h0l$ et $k = 2n + 1$ sur $0k0$.

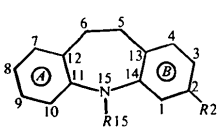
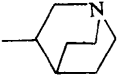
		
Composé	R15	R2
Iminodibenzyle	H	H
Imipramine	$-(CH_2)_3-N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$	H
Clomipramine	$-(CH_2)_3-N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$	Cl
Quinupramine (*)		H

Fig. 1. Molécule étudiée (*) et molécules apparentées.

Les paramètres cristallins ont été affinés sur diffractomètre automatique CAD-4 à l'aide de 25 réflexions indépendantes.

L'enregistrement des réflexions a été effectué à température ambiante (293 K) à l'aide de la radiation Cu K α jusqu'à $\theta = 70^\circ$ avec une vitesse de balayage en ω de 5° min^{-1} , en balayage $\theta/2\theta$ et une amplitude $\Delta\theta = 3,2^\circ + 1,4^\circ \text{ tg } \theta$. Trois réflexions ont eu leur intensité contrôlée toutes les deux heures et n'ont pas montré de variations significatives.

Les mesures ont été corrigées des facteurs de Lorentz et polarisation. Un ensemble de 1868 réflexions indépendantes d'intensité $I > 3\sigma(I)$ [$\sigma(I)$ étant l'erreur de comptage statistique] a été utilisé pour résoudre la structure. Aucune correction d'absorption n'a été faite.

Détermination de la structure

La structure a été résolue par les méthodes directes à l'aide du programme *MULTAN* (Main, 1980) dans le cadre d'une hypothèse centrée. Les facteurs de structure normalisés $E \geq 1,2$ ont été retenus pour la détermination de phase. La carte de densité électronique correspondant à la meilleure figure de mérite fait apparaître la molécule entière à l'exception des atomes d'hydrogène.

Les facteurs de diffusion de Cromer & Mann (1968) ont été utilisés pour les atomes d'azote et de carbone; les valeurs données par Stewart, Davidson & Simpson (1965) ont été appliquées aux atomes d'hydrogène.

Tableau 1. Les coordonnées atomiques multipliées par $10^4 [B_{\text{eq}} = 8\pi^2(U_{11} U_{22} U_{33})^{1/3}]$

	x	y	z	B_{eq} (Å ²)
C(1)	6159 (1)	1392 (1)	1772 (2)	4,19 (9)
C(2)	5215 (2)	1650 (2)	1118 (3)	5,43 (11)
C(3)	4381 (2)	1120 (2)	1183 (3)	5,76 (13)
C(4)	4503 (1)	335 (2)	1903 (3)	5,10 (11)
C(5)	5434 (2)	-826 (1)	3391 (3)	5,14 (10)
C(6)	6443 (2)	-1179 (1)	4098 (3)	4,92 (10)
C(7)	7661 (2)	-1866 (1)	2056 (3)	4,81 (11)
C(8)	8408 (2)	-1805 (1)	889 (3)	5,50 (11)
C(9)	8795 (2)	-1033 (1)	482 (3)	4,97 (10)
C(10)	8435 (1)	-309 (1)	1245 (2)	3,89 (8)
C(11)	7677 (1)	-364 (1)	2432 (2)	3,10 (7)
C(12)	7283 (1)	-1149 (1)	2863 (2)	3,82 (8)
C(13)	5433 (1)	57 (1)	2609 (2)	4,03 (8)
C(14)	6274 (1)	603 (1)	2551 (2)	3,36 (7)
N(15)	7261 (1)	363 (1)	3246 (2)	3,08 (6)
C(16)	7988 (1)	1041 (1)	3730 (2)	3,15 (7)
C(17)	7475 (1)	1713 (1)	4854 (2)	3,98 (8)
N(18)	8091 (1)	1900 (1)	6374 (2)	3,98 (7)
C(19)	9136 (1)	2126 (1)	5902 (3)	4,19 (9)
C(20)	9678 (1)	1401 (1)	5019 (3)	3,98 (8)
C(21)	8904 (1)	684 (1)	4750 (2)	3,44 (8)
C(22)	8551 (2)	374 (1)	6450 (2)	4,25 (9)
C(23)	8148 (2)	1134 (1)	7423 (3)	4,99 (10)

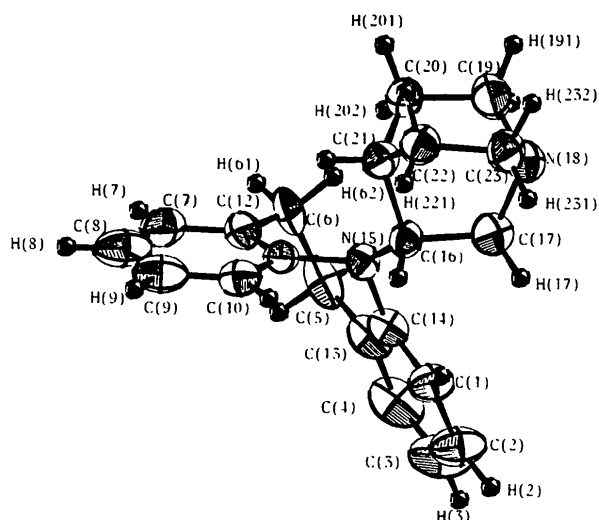


Fig. 2. Géométrie moléculaire de la quinupramine obtenue à l'aide du programme *ORTEP* (Johnson, 1965). Les ellipsoïdes de vibration des atomes non hydrogène ont une probabilité de 50%. Les atomes d'hydrogène sont représentés par des sphères de rayon arbitraire et leur numérotation est celle des atomes auxquels ils sont reliés. La numérotation des cycles, non conforme aux règles de l'IUPAC, est celle des auteurs ayant étudié l'iminodibenzyle (Reboul, Cristau, Estienne & Astier, 1980) et ses dérivés de substitution (Post, Kennard & Horn, 1975; Post & Horn, 1977).

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) avec écarts types dans la quinupramine comparées à celles des deux molécules indépendantes d'imino-dibenzyle

	Quinupramine	Imino-dibenzyle I	Imino-dibenzyle II
C(1)–C(2)	1,383 (3)	1,367 (6)	1,371 (6)
C(1)–C(14)	1,401 (2)	1,393 (7)	1,399 (5)
C(2)–C(3)	1,372 (2)	1,384 (10)	1,384 (7)
C(3)–C(4)	1,375 (3)	1,390 (7)	1,375 (6)
C(4)–C(13)	1,393 (3)	1,396 (6)	1,394 (5)
C(5)–C(6)	1,521 (3)	1,509 (5)	1,519 (7)
C(5)–C(13)	1,530 (3)	1,511 (7)	1,507 (5)
C(6)–C(12)	1,491 (3)	1,504 (8)	1,499 (4)
C(7)–C(8)	1,367 (3)	1,386 (9)	1,367 (5)
C(7)–C(12)	1,401 (3)	1,398 (6)	1,390 (5)
C(8)–C(9)	1,362 (3)	1,380 (10)	1,380 (6)
C(9)–C(10)	1,384 (3)	1,375 (8)	1,371 (6)
C(10)–C(11)	1,388 (2)	1,388 (8)	1,386 (4)
C(11)–C(12)	1,389 (2)	1,405 (7)	1,391 (3)
C(11)–N(15)	1,434 (2)	1,393 (5)	1,399 (4)
C(13)–C(14)	1,394 (2)	1,402 (7)	1,406 (5)
C(14)–N(15)	1,435 (2)	1,406 (5)	1,393 (4)
N(15)–C(16)	1,474 (2)		
C(16)–C(17)	1,553 (2)		
C(16)–C(21)	1,533 (2)		
C(17)–N(18)	1,469 (2)		
N(18)–C(19)	1,462 (2)		
N(18)–C(23)	1,473 (2)		
C(19)–C(20)	1,528 (2)		
C(20)–C(21)	1,526 (2)		
C(21)–C(22)	1,527 (2)		
C(22)–C(23)	1,531 (3)		

Tableau 3. Angles interatomiques (°) avec écarts types dans la quinupramine comparés à ceux des deux molécules indépendantes I et II d'iminodibenzyle

	Quinu- pramine	Imino- dibenzyle I	Imino- dibenzyle II
C(1)–C(2)–C(3)	119,9 (2)	120,2 (5)	119,9 (3)
C(1)–C(14)–C(13)	119,4 (2)	119,2 (4)	119,2 (3)
C(1)–C(14)–N(15)	119,5 (1)	115,8 (3)	115,1 (2)
C(2)–C(1)–C(14)	121,0 (2)	121,8 (3)	121,6 (4)
C(2)–C(3)–C(4)	119,0 (2)	118,4 (4)	118,5 (3)
C(3)–C(4)–C(13)	123,0 (2)	122,5 (3)	123,4 (4)
C(4)–C(13)–C(5)	116,5 (2)	117,1 (3)	117,8 (3)
C(4)–C(13)–C(14)	117,6 (2)	117,9 (3)	117,2 (3)
C(5)–C(6)–C(12)	112,3 (2)	111,6 (5)	112,8 (2)
C(5)–C(13)–C(14)	125,9 (2)	125,0 (4)	125,0 (3)
C(6)–C(5)–C(13)	118,6 (2)	114,6 (3)	114,8 (4)
C(6)–C(12)–C(7)	123,4 (2)	120,4 (4)	120,5 (4)
C(6)–C(12)–C(11)	118,3 (2)	120,5 (3)	121,1 (3)
C(7)–C(8)–C(9)	120,0 (2)	119,4 (3)	119,5 (5)
C(7)–C(12)–C(11)	118,2 (2)	119,1 (3)	118,4 (3)
C(8)–C(7)–C(12)	121,4 (2)	120,7 (3)	121,6 (4)
C(8)–C(9)–C(10)	120,3 (2)	120,7 (4)	119,9 (5)
C(9)–C(10)–C(11)	120,3 (2)	120,8 (3)	120,9 (4)
C(10)–C(11)–C(12)	119,9 (2)	119,2 (3)	119,5 (3)
C(10)–C(11)–N(15)	122,9 (1)	118,7 (3)	117,4 (2)
C(11)–N(15)–C(14)	112,3 (1)	131,9 (4)	132,7 (3)
C(11)–N(15)–C(16)	117,1 (1)		
C(12)–C(11)–N(15)	117,2 (2)	122,0 (3)	123,1 (3)
C(13)–C(14)–N(15)	121,1 (2)	124,9 (4)	125,7 (3)
C(14)–N(15)–C(16)	118,0 (1)		
N(15)–C(16)–C(17)	111,6 (1)		
N(15)–C(16)–C(21)	110,8 (1)		
C(16)–C(17)–N(18)	112,6 (1)		
C(16)–C(21)–C(20)	107,6 (1)		
C(16)–C(21)–C(22)	110,3 (1)		
C(17)–C(16)–C(21)	106,4 (1)		
C(17)–N(18)–C(19)	108,9 (1)		
C(17)–N(18)–C(23)	109,0 (1)		
N(18)–C(19)–C(20)	112,0 (1)		
N(18)–C(23)–C(22)	111,6 (2)		
C(19)–N(18)–C(23)	108,3 (2)		
C(19)–C(20)–C(21)	108,2 (1)		
C(20)–C(21)–C(22)	108,9 (1)		
C(21)–C(22)–C(23)	108,4 (2)		

Tableau 4. Ecart des atomes (C*) à leur plan moyen ainsi que l'écart de quelques autres atomes à ces plans (Å)

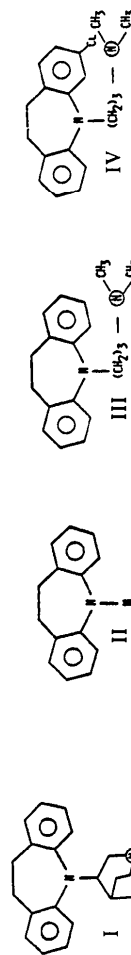
Plan A C*(7) → C*(12)	–0,6882x + 0,0948y – 0,7193z = –8,2358
Plan B C*(1) → C*(4) et C*(13) → C*(14)	0,2633x – 0,3925y – 0,8813z = –0,0297
Plan C C*(11) → C*(14)	0,0705x + 0,1284y + 0,9892z = 2,6324

Plan A		Plan B		Plan C	
C*(7)	0,003 (2)	C*(1)	0,014 (2)	C*(11)	0,082 (2)
C*(8)	0,000 (2)	C*(2)	–0,005 (2)	C*(12)	–0,063 (2)
C*(9)	–0,002 (2)	C*(3)	–0,007 (2)	C*(13)	0,063 (2)
C*(10)	0,001 (1)	C*(4)	0,010 (2)	C*(14)	–0,080 (2)
C*(11)	0,003 (1)	C*(13)	–0,001 (2)		
C*(12)	–0,005 (1)	C*(14)	–0,011 (2)		
C(5)	1,400 (2)	C(5)	–0,008 (2)	C(5)	–0,377 (2)
C(6)	0,048 (2)	C(6)	0,054 (2)	C(6)	–0,956 (2)
N(15)	0,027 (1)	N(15)	–0,018 (2)	N(15)	–0,671 (2)
C(16)	–0,793 (1)	C(16)	–0,534 (2)	C(16)	–1,258 (2)
N(18)	–2,241 (1)	N(18)	–2,910 (2)	N(18)	–2,235 (2)

Tableau 5. Comparaison de quelques paramètres stériques pour les dérivés de structure voisine de la quinupramine

α : angle de piage du squelette tricyclique. β : angle formé par la droite passant par les atomes C(12), C(11) et la droite passant par les atomes C(13), C(14). γ : angle de torsion indiquant le gauchissement du squelette tricyclique. δ : distance entre les centres géométriques des cycles latéraux A et B. $\sum N$: somme des trois angles formés par les liaisons de N(15). DN : distance de N(15) au plan formé par C(11), C(14), R(15). τ_A : angle de torsion défini par les atomes C(12)–C(11)–N(15)–R(15). τ_B : angle de torsion défini par les atomes C(13)–C(14)–N(15)–R(15). d_1 : distance de l'azote protonisable au centre du cycle A. d_2 : distance de l'azote protonisable au centre du cycle B. d_3 : distance de l'azote protonisable à N(15). φ : angle sous lequel l'azote protonisable voit le centre des cycles A et B.

Composé	Formule	Paramètres du squelette tricyclique			Paramètres de N(15)			Paramètres de départ du substituant			Paramètres situant l'azote protonisable			Références
		α (°)	β (°)	γ (°)	δ (Å)	$\sum N$ (°)	DN (Å)	τ_A (°)	τ_B (°)	d_1 (Å)	d_2 (Å)	d_3 (Å)	φ (°)	
Quinupramine	I	114,5 (1)	31,2 (1)	–19,2 (2)	4,687 (3)	347,4 (3)	0,300 (3)	140,8 (1)	–157,1 (2)	6,043 (2)	5,292 (2)	3,633 (2)	48,3 (1)	(a)
Iminodibenzyle	I	151,3 (5)	31,7 (2)	–18,7 (3)	5,186 (5)	356 (5)	0,139 (4)	169 (2)	177 (2)					(b)
Imipramine (HCl)	II	154,1 (5)	31,7 (1)	–16,5 (3)	5,193 (5)	355 (5)	0,195 (3)	169 (2)	169 (2)					(c)
Imipramine (HCl)	II	130,2 (2)	32,5 (2)	–24,0 (3)	4,964 (5)	354,7 (6)	0,193 (3)	138,5 (2)	–162,1 (2)	7,218 (4)	6,249 (4)	4,977 (3)	42,5 (1)	(c)
Imipramine (HBr)	II	123,0 (2)	26,6 (2)	–10,8 (3)	4,790 (5)	348,2 (6)	0,289 (4)	150,4 (2)	–160,1 (3)	7,223 (13)	6,537 (4)	4,526 (3)	44,4 (1)	(d)
Imipramine (HCl)	II	131,7 (6)	31,7 (5)	–22,1 (10)	4,978 (10)	355 (2)	0,187 (11)	138,4 (7)	–160,9 (9)	6,022 (13)	6,261 (15)	4,978 (10)	42,8 (2)	(d)
Clomipramine (HCl)	IV	123,4 (2)	26,2 (4)	–13,5 (10)	4,816 (16)	349 (2)	0,287 (13)	150,0 (8)	–162,1 (8)	6,553 (4)	6,546 (13)	4,482 (10)	44,8 (2)	(e)
Clomipramine (HCl)	IV	123,4 (2)	32,4 (2)	–24,8 (2)	4,871 (4)	350,8 (6)	0,254 (3)	140,5 (2)	–164,7 (2)	6,553 (4)	6,116 (3)	4,502 (3)	45,1 (1)	(e)



Références: (a) présent travail; (b) Rebul, Cristau, Estienne & Astier (1980); (c) Post, Kennard & Horn (1975); (d) Paulus (1978); (e) Post & Horn (1977).

L'affinement de la structure a été conduit par moindres carrés à l'aide du programme *SHELX* (Sheldrick, 1976), les facteurs de structure étant tous affectés d'un même poids unitaire.

Tableau 6. Principaux angles de torsion ($^{\circ}$) de la quinupramine comparés à ceux des deux molécules indépendantes d'imino-dibenzyle

Les valeurs des angles de torsion pour les molécules d'imino-dibenzyle I et II ne correspondent pas à celles publiées (Reboul, Cristau, Estienne & Astier, 1980) à cause d'une inversion de la numérotation des cycles benzéniques afin de rendre homogène ces valeurs paramétriques avec celles des structures voisines telles l'imipramine et la clomipramine.

	Quinu- pramine	Imino- dibenzyle I	Imino- dibenzyle II
C(1)–C(14)–C(13)–C(5)	179,2 (1)	179,8 (3)	179,1 (3)
C(1)–C(14)–N(15)–C(11)	–116,7 (1)	–159,1 (3)	–162,5 (3)
C(4)–C(13)–C(14)–N(15)	–179,8 (2)	–179,8 (3)	176,9 (3)
C(7)–C(12)–C(11)–N(15)	178,6 (2)	179,6 (3)	178,3 (3)
C(10)–C(11)–C(12)–C(6)	–177,8 (2)	176,7 (3)	176,1 (3)
C(10)–C(11)–N(15)–C(14)	101,5 (1)	140,4 (3)	144,8 (3)
C(11)–C(12)–C(6)–C(5)	69,9 (1)	63,3 (2)	61,7 (2)
C(11)–N(15)–C(16)–C(17)	–170,4 (1)		
C(11)–N(15)–C(16)–C(21)	–52,0 (1)		
C(12)–C(6)–C(5)–C(13)	–53,0 (1)	–78,9 (3)	–77,1 (2)
C(12)–C(11)–N(15)–C(14)	–77,9 (1)	–43,9 (2)	–38,2 (2)
C(12)–C(11)–N(15)–C(16)	140,8 (1)		
C(13)–C(14)–N(15)–C(11)	62,0 (1)	22,8 (2)	18,2 (2)
C(13)–C(14)–N(15)–C(16)	–157,1 (1)		
C(14)–C(13)–C(5)–C(6)	–3,5 (1)	35,6 (2)	35,4 (2)
C(14)–N(15)–C(16)–C(17)	50,6 (1)		
C(14)–N(15)–C(16)–C(21)	168,9 (1)		
N(15)–C(11)–C(12)–C(6)	1,6 (1)	1,1 (2)	–0,6 (2)
N(15)–C(14)–C(13)–C(5)	0,5 (1)	–2,2 (2)	–1,6 (2)
N(15)–C(16)–C(17)–N(18)	130,2 (1)		
N(15)–C(16)–C(21)–C(20)	173,3 (1)		
N(15)–C(16)–C(21)–C(22)	–68,1 (1)		
C(16)–C(17)–N(18)–C(19)	53,3 (1)		
C(16)–C(17)–N(18)–C(23)	–64,7 (1)		
C(16)–C(21)–C(20)–C(19)	57,7 (1)		
C(16)–C(21)–C(22)–C(23)	–63,5 (1)		
C(17)–N(18)–C(19)–C(20)	–62,1 (1)		
C(17)–N(18)–C(23)–C(22)	54,4 (1)		
N(18)–C(19)–C(20)–C(21)	5,6 (1)		
N(18)–C(23)–C(22)–C(21)	7,5 (1)		
C(20)–C(21)–C(22)–C(23)	54,3 (1)		
C(21)–C(16)–C(17)–N(18)	9,2 (1)		

L'affinement des paramètres relatifs aux 23 atomes non hydrogène identifiés précédemment, affectés de facteurs de température isotropes conduit à un facteur résiduel de 0,16. Quelques cycles d'affinement sur l'ensemble de ces 23 atomes affectés de facteurs d'agitation thermique anisotrope fait chuter le facteur *R* à 0,10.

Une analyse de Fourier différence effectuée à ce niveau de la résolution fait apparaître l'ensemble des atomes d'hydrogène.

Quelques cycles d'affinement supplémentaires, sur l'ensemble des atomes (chaque atome hydrogène étant affecté du facteur d'agitation thermique isotrope de l'atome auquel il est relié et les atomes non hydrogène de facteurs de température anisotropes) permettent d'atteindre un indice résiduel *R* = 0,031.

Les paramètres atomiques et les écarts types correspondants issus du dernier cycle d'affinement ainsi que le facteur d'agitation thermique isotrope équivalent calculé à l'aide de l'approximation $B_{eq} = 8\pi^2(U_{11} U_{22} U_{33})^{1/3}$ sont reportés dans le Tableau 1.*

Géométrie moléculaire

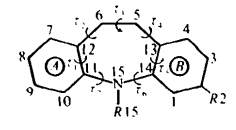
La molécule de quinupramine est représentée sur la Fig. 2. Les distances et angles comparés à ceux de l'imino-dibenzyle sont regroupés dans les Tableaux 2 et 3.

Position relative des cycles benzéniques

Les atomes C(7)–C(12) sont contenus dans un plan moyen *A*; les atomes C(1)–C(4) et C(13)–C(14) le sont dans un plan moyen *B* (Tableau 4).

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope, les paramètres des atomes d'hydrogène et les distances et angles interatomiques faisant intervenir les atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 36946: 18 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 7. Comparaison des paramètres stériques décrivant le cycle



$$\tau_1 \{N(15) - C(11) - C(12) - C(6)\},$$

$$\tau_2 \{C(11) - C(12) - C(6) - C(5)\},$$

$$\tau_3 \{C(12) - C(6) - C(5) - C(13)\},$$

		τ_1	τ_2	τ_3	τ_4	τ_5	τ_6	τ_7
Quinupramine	I	1,6 (1)	69,9 (1)	–53,0 (1)	–3,5 (1)	0,5 (1)	62,0 (1)	–77,9 (1)
	II	1,1 (2)	63,2 (2)	–78,9 (3)	35,5 (2)	–2,2 (2)	22,8 (2)	–43,9 (2)
Imino-dibenzyle	I	–0,6 (2)	61,7 (2)	–77,1 (2)	35,4 (2)	–1,6 (2)	18,2 (2)	–38,2 (2)
	II	5,6 (2)	68,0 (2)	–70,2 (2)	17,6 (2)	0,0 (2)	44,8 (2)	–67,7 (2)
Imipramine (HCl)	I	3,7 (2)	69,2 (3)	–49,1 (2)	–5,7 (2)	1,9 (2)	57,9 (2)	–68,1 (2)
	II	4,2 (5)	70 (7)	–71,5 (8)	19,3 (6)	–1,1 (5)	45,2 (6)	–67,0 (6)
Imipramine (HBr)	I	–4,5 (5)	72,8 (8)	–55,3 (7)	1,2 (6)	0,5 (6)	55,1 (6)	–68,0 (6)
	II	4,9 (1)	68,8 (2)	–63,2 (1)	7,1 (2)	3,4 (1)	50,1 (2)	–73,0 (2)

La valeur du déplacement maximum des atomes à leur plan moyen (0,014 Å) traduit la planéité des cycles.

Les plans moyens *A* et *B* des deux cycles aromatiques font un angle α de 114,5 (1)°, valeur qui est très inférieure à celles observées pour les deux molécules indépendantes d'iminodibenzyle: 151,3 (5) et 154,1 (5)°. La fermeture de l'angle α va, comme on peut s'y attendre, dans le même sens qu'une diminution de la distance δ [4,687 (3) Å] (Tableau 5).

L'angle d'annélation β de 31,2 (1)° d'une part et le gauchissement de la molécule traduit par l'angle de torsion γ de -19,2 (2)° d'autre part se situent dans la limite des angles β et γ calculés pour les molécules de structure voisine (Tableau 5).

Géométrie du cycle azépine

Les atomes C(5), C(6) et N(15) sont sensiblement dans le plan des cycles sur lesquels ils sont directement greffés (Tableau 4).

Le cycle azépine a une conformation bateau *gauche* comme en atteste la position des atomes C(5), C(6) et N(15) qui se situent du même côté du plan moyen *C* défini par les atomes C(11)–C(14) (Tableau 4).

Le substituant quinuclidinyle, compte tenu de son encombrement stérique, se place au dessus du noyau tricyclique.

Les angles de torsion τ_A et τ_B (Tableau 5) décrivant la position de départ du substituant conservent des valeurs analogues à celles observées pour l'imipramine et la clomipramine.

Nous avons porté dans le Tableau 6 quelques angles de torsion décrits dans la convention de Klyne & Prelog (1960).

Influence du substituant sur la géométrie du noyau tricyclique

Il ressort du Tableau 5 que sous l'influence du substituant quinuclidinyle les cycles aromatiques se

rapprochent comme en témoignent les diminutions notables de l'angle de pliage α et de la distance δ .* Ce phénomène, lié à la contrainte stérique apportée par le substituant, affecte la configuration du cycle azépine. Une comparaison de la quinupramine à l'imino-dibenzyle montre que les paramètres les plus affectés sont les angles de torsion τ_3 , τ_4 , τ_6 et τ_7 ainsi que l'angle valentiel C(11)–N(15)–C(14) (Tableau 7), pour lequel les variations sont solidaires de celles de l'angle de pliage α . Une étude statistique de corrélation entre l'angle α et l'angle C(11)–N(15)–C(14) conduit à un coefficient de corrélation linéaire de 0,99, ce qui traduit une parfaite solidarité des deux paramètres.

On note également que le substituant quinuclidinyle (quinupramine) affecte les mêmes paramètres stériques que le substituant diméthylaminopropyle (imipramine et clomipramine), mais d'une manière nettement plus marquée (Tableau 7).

Afin de mieux décrire l'état d'hybridation de l'atome d'azote N(15) nous avons défini deux paramètres $\sum N$ et DN (Tableau 5) qui sont étroitement reliés: $\sum N$ est la somme des trois angles formés par les trois liaisons valentielles de l'atome d'azote N(15), et DN la distance de l'atome d'azote N(15) au plan formé par les atomes C(11), C(14) et C(16). Ainsi un état d'hybridation sp^2 se traduit par $DN = 0$ et $\sum N = 360^\circ$.

Une étude statistique entre les paramètres $\sum N$ et DN conduit comme on peut s'y attendre à une très bonne corrélation ($r = 0,98$). On observe d'autre part une corrélation très satisfaisante entre α et $\sum N$ ($r = 0,83$) et entre α et DN ($r = -0,84$). De ces corrélations, on peut déduire que plus l'angle de pliage α décroît (le noyau tricyclique se pliant davantage) plus on s'écarte d'un état d'hybridation sp^2 de l'atome d'azote N(15).

* La fermeture de l'angle de pliage du massif tricyclique sous l'effet de substituants est un phénomène très général que nous avons précédemment observé dans plusieurs séries: phénothiazine (Reboul & Cristau, 1978), iminostilbène (Reboul, Cristau, Soyfer & Estienne, 1980), dihydro-10,11 *5H*-dibenzo[*a,d*]cycloheptène (Reboul, Cristau & Pépe, 1981).

azépine pour les dérivés de structure voisine de la quinupramine (°)

$$\begin{array}{ll} \tau_4 \{C(14)-C(13)-C(5)-C(6)\}, & \tau_6 \{C(13)-C(14)-N(15)-C(11)\}, \\ \tau_5 \{N(15)-C(14)-C(13)-C(5)\}, & \tau_7 \{C(12)-C(11)-N(15)-C(14)\}. \end{array}$$

Paramètres angulaires du cycle central

C(11)–N(15)–C(14)	N(15)–C(14)–C(13)	C(14)–C(13)–C(5)	C(13)–C(5)–C(6)	C(5)–C(6)–C(12)	C(6)–C(12)–C(11)	C(12)–C(11)–N(15)
112,3 (1)	121,1 (2)	125,9 (2)	118,6 (2)	112,3 (2)	118,3 (2)	117,2 (1)
131,9 (3)	124,9 (4)	125,0 (4)	120,5 (3)	111,6 (5)	120,5 (3)	122,0 (3)
132,7 (2)	125,7 (3)	125,0 (3)	121,1 (3)	112,8 (2)	121,1 (8)	123,1 (3)
120,8 (3)	122,8 (3)	126,7 (4)	117,1 (4)	110,2 (4)	118,4 (4)	120,3 (4)
115,7 (2)	121,4 (4)	126,4 (5)	121,6 (5)	115,0 (6)	118,4 (3)	118,6 (3)
120,3 (9)	123,3 (12)	126,3 (12)	116,6 (11)	109,2 (11)	119,0 (11)	119,7 (9)
115,2 (8)	120,8 (12)	128,2 (13)	119,6 (14)	110,8 (13)	119,5 (12)	119,9 (10)
117,7 (2)	122,1 (2)	126,5 (2)	117,9 (2)	110,8 (2)	118,9 (2)	118,6 (2)

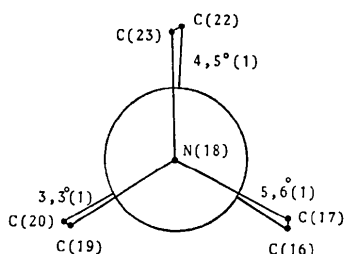


Fig. 3. Projection de Newman du substituant quinuclidinyle vue suivant l'axe N(18)...C(21) mettant en évidence une distorsion angulaire moyenne de $4,5 \pm 1,2^\circ$.

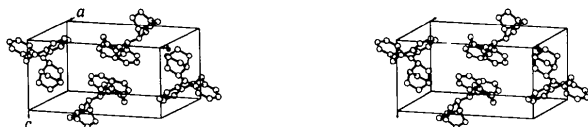


Fig. 4. Vue stéréoscopique de la quinupramine montrant l'empilement moléculaire.

Les valeurs observés pour la quinupramine, $\sum N = 347,4 (3)^\circ$ et $DN = 0,300 (3) \text{ \AA}$, situent l'atome d'azote dans un état d'hybridation intermédiaire entre un atome hybridé sp^2 ($\sum N = 360^\circ$) et un atome hybridé sp^3 ($\sum N = 328^\circ$).

Structure et position du substituant quinuclidinyle

Le substituant, par sa structure en cage, ne se prête pas à une grande modulation. On retrouve en effet dans la molécule de dithiényl-2,2 glycolate de quinuclidinyle ou QDT (Meyerhoffer, 1970) les mêmes angles et distances interatomiques pour le substituant quinuclidinyle. Observé dans l'axe N(18)...C(21) ce substituant présente une faible distorsion dont la valeur angulaire moyenne est de $4,5 \pm 1,2^\circ$ (Fig. 3). Analogue à celle observée pour le QDT, elle indique que le substituant quinuclidinyle présente une symétrie D_3 (Meyerhoffer & Carlström, 1969).

Par ailleurs, la quinupramine a été confrontée à l'imipramine et à la clomipramine, au plan des paramètres qui décrivent l'atome d'azote protonisable du substituant, élément indispensable au plan de l'activité pharmacologique. Les différents paramètres d_1 , d_2 , d_3 , et φ montrent que l'azote protonisable de la quinupramine est plus rapproché du massif tricyclique que celui de l'imipramine ou de la clomipramine. Au plan de la pharmacologie moléculaire il a été d'ailleurs montré que la quinupramine semble agir selon un mécanisme qui se démarque nettement de celui des imipraminiques (Le Fur, 1980).

Intéactions moléculaires

Une vue stéréoscopique (Fig. 4) permet de mettre en évidence au niveau moléculaire, l'orientation du substituant quinuclidinyle par rapport au noyau tricyclique et, au niveau de la maille, l'empilement moléculaire.

La cohésion cristalline est essentiellement assurée par des contacts de van der Waals.

Nous tenons à remercier Monsieur J. P. Astier pour l'enregistrement des intensités diffractées et Madame D. Laporte pour son aide sur le plan informatique (Centre de Recherche sur les Mécanismes de la Croissance Cristalline, Marseille).

Références

- CROMER, D. T. & MANN, J. B. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 321–324.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3974. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- KLYNE, W. & PRELOG, V. (1960). *Experientia*, **16**, 521–523.
- LE FUR, G. (1980). *Encephale*, **6**, 303–313.
- MAIN, P. (1980). *MULTAN 80. A Computer Program for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction, Data*. Univ. de York, Angleterre.
- MEYERHOFFER, A. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 341–351.
- MEYERHOFFER, A. & CARLSTRÖM, D. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 1119–1126.
- PAULUS, E. F. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 1942–1947.
- POST, M. L. & HORN, A. S. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 2590–2595.
- POST, M. L., KENNARD, O. & HORN, A. S. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 1008–1013.
- REBOUL, J. P. & CRISTAU, B. (1978). *J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Biol.* **75**, n° 11–12, 1110–1118.
- REBOUL, J. P., CRISTAU, B., CARANONI, C. & CAPELLA, L. (1982). *J. Appl. Cryst.* **15**, 354–355.
- REBOUL, J. P., CRISTAU, B., ESTIENNE, J. & ASTIER, J. P. (1980). *Acta Cryst.* **B36**, 2108–2112.
- REBOUL, J. P., CRISTAU, B. & PÈPE, G. (1981). *Acta Cryst.* **B37**, 394–398.
- REBOUL, J. P., CRISTAU, B., SOYFER, J. C. & ESTIENNE, J. (1980). *Acta Cryst.* **B36**, 2683–2688.
- SHELDRICK, G. M. (1976). *SHELX*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.