

Structure du Maléate de Méthyl-1 (Pyrido[2,3-*f*][1,5]benzoxazépinyl-5) 1H⁺ Pipérazinium

PAR 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, Université de Liège, 3–5, Rue Fusel, B – 4000 Liège, Belgique

(Reçu le 4 juin 1986, accepté le 17 novembre 1986)

Abstract. $C_{17}H_{19}N_4O^+ \cdot C_4H_3O^-$, $M_r = 410.43$, triclinic, $P\bar{I}$, $a = 8.530(3)$, $b = 9.181(3)$, $c = 13.190(4)\text{ \AA}$, $\alpha = 87.37(3)$, $\beta = 74.32(3)$, $\gamma = 82.74(3)^\circ$, $V = 986.5\text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D_x = 1.381\text{ g cm}^{-3}$, $\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.7107\text{ \AA}$, $\mu = 0.61\text{ cm}^{-1}$, $F(000) = 432$, $T = 290\text{ K}$, final $R = 0.077$ for 2998 observed reflections. The structure was solved by direct methods. The seven-membered heterocyclic ring is in a boat conformation while the piperazine ring is in the normal chair conformation. The dihedral angle between the planes of the pyridine and the benzene rings is $121.9(2)^\circ$. The distal N atom of the piperazine ring hydrogen bonds to one of the maleate O atoms.

Introduction. La loxapine fait partie des neuroleptiques de la famille des dibenzazépines (Latimer, 1969). La synthèse d'analogues hétérocycliques a été entreprise dans le but d'explorer l'impact biochimique et pharmacologique de variations de potentiel électrostatique sans altération importante de la structure et de la conformation. Le composé étudié (JDL VI: Fig. 1) a été obtenu par condensation du chlorure de l'acide chloro-2 nicotinique avec l'*ortho*-aminophénol, cyclisation par l'acétate sodique, transformation de la lactame en imino-chlorure par OPCl_3 , traitement par la *N*-méthyl-pipérazine et cristallisation sous forme de maléate (p.f. 480–481 K). Les détails de synthèse et les résultats des expérimentations biochimiques et pharmacologiques seront publiés ultérieurement.

Partie expérimentale. Cristallisé dans un mélange méthanol(50% en volume)–acétone. Cristal incolore: $0.4 \times 0.4 \times 0.5\text{ mm}$. Paramètres de la maille déterminés à partir de 24 réflexions ($10.2 \leq \theta \leq 15.2^\circ$). Diffraction Siemens, 5182 réflexions mesurées, $\theta \leq 30^\circ$, $\text{Mo } K\alpha$ monochromatisée au graphite, balayage ω , 4782 réflexions indépendantes ($0 \leq h \leq 11$, $\bar{l} \leq k \leq 11$, $\bar{l} \leq l \leq 18$), $R_{\text{int}} = 4.4$. 2 réflexions de référence: $3\bar{1}\bar{2}$ ($1262 \leq F_o \leq 1293$) et 006 ($643 \leq F_o \leq 675$). 2998 réflexions observées [$I > 2.5\sigma(I)$]. Pas de correction

d'absorption. Structure déterminée avec le programme *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, exceptés H(19) et H(29) participant à des liaisons hydrogène, obtenus par Fourier-différence. $R = 0.077$, $wR = 0.117$, $w = 0.53/[\sigma^2(F) + 0.01883F^2]$. Ces valeurs relativement élevées de R résultent probablement d'une mauvaise qualité du cristal. Δ/σ des paramètres finaux: < 0.05 . Fourier-différence: valeurs comprises entre: -0.5 et 0.5 e \AA^{-3} . Facteurs de diffusion sont ceux de *SHELX*.

* 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 43603: 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.

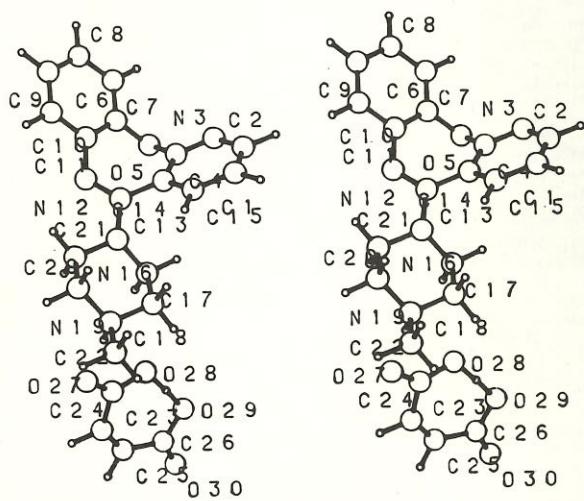


Fig. 1. Vue stéréographique de la molécule avec la numérotation des atomes.

Discussion. Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique isotrope équivalents sont rassemblés dans le Tableau 1.

Les longueurs et les angles des liaisons covalentes (Tableau 2) sont semblables à ceux obtenus dans des composés analogues tels que la loxapine: trois structures déterminées dont les REFCODES sont LOXSUC 10 (le succinate: Fillers & Hawkinson, 1982), NDOCLH 01 (la forme monoclinique: Cosulich & Lovell, 1977) et NDOCLH 10 (orthorhombique: Petcher & Weber, 1976), ainsi que l'amoxapine: AMOXAP (Fillers & Hawkinson, 1982). La principale différence résulte de ce que le cycle A est ici une pyridine au lieu d'un benzène. Les distances autour de N(19) sont, comme dans LOXSUC 10, caractéristiques d'un site de protonation: la valeur moyenne des trois distances vaut 1,494 (4) Å [LOXSUC 10: 1,487 (4) Å]. Il y a aplatissement de la configuration tétraédrique de N(16) par rapport à celle de N(19): N(16) est distant de 0,243 (3) Å du plan [C(13) C(17) C(21)] tandis que la valeur équivalente pour N(19) est 0,461 (3) Å. Les atomes C(17), C(18), C(20) et C(21) sont coplanaires dans les limites des erreurs expérimentales. Le méthyle est attaché équatorialement. L'angle de torsion N(12)–C(13)–N(16)–C(21) est égal à –3,3 (3)° (LOXSUC 10: 2,2, NDOCLH 01: –1,1, NDOCLH 10: 4,2 et AMOXAP: –3,9°). L'anneau oxazépine a une conformation bateau comparable à celle des autres dérivés

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles des liaisons (°) avec les écarts-type

C(2)–C(1)	1,382 (6)	C(13)–N(16)	1,388 (3)
C(15)–C(1)	1,396 (5)	C(17)–N(16)	1,470 (4)
N(3)–C(2)	1,334 (6)	C(21)–N(16)	1,462 (3)
C(4)–N(3)	1,323 (4)	C(18)–C(17)	1,502 (4)
O(5)–C(4)	1,376 (4)	N(19)–C(18)	1,501 (3)
C(14)–C(4)	1,399 (4)	N(19)–C(22)	1,491 (4)
C(6)–O(5)	1,400 (4)	N(19)–C(20)	1,491 (4)
C(7)–C(6)	1,385 (4)	C(21)–C(20)	1,511 (4)
C(11)–C(6)	1,391 (4)	C(24)–C(23)	1,502 (4)
C(8)–C(7)	1,396 (5)	O(27)–C(23)	1,245 (4)
C(9)–C(8)	1,387 (5)	O(28)–C(23)	1,266 (4)
C(10)–C(9)	1,392 (4)	C(25)–C(24)	1,313 (5)
C(11)–C(10)	1,407 (4)	C(26)–C(25)	1,492 (5)
N(12)–C(11)	1,409 (3)	O(29)–C(26)	1,316 (4)
C(13)–N(12)	1,293 (4)	O(30)–C(26)	1,208 (5)
C(14)–C(13)	1,485 (4)		
C(15)–C(14)	1,388 (4)		
N(3)–C(2)–C(1)	123,4 (3)	N(16)–C(13)–N(12)	118,1 (2)
C(4)–N(3)–C(2)	117,6 (3)	N(16)–C(13)–C(14)	114,6 (2)
O(5)–C(4)–N(3)	115,9 (3)	C(13)–C(14)–C(4)	121,2 (3)
C(14)–C(4)–N(3)	124,7 (3)	C(15)–C(14)–C(4)	116,3 (3)
C(14)–C(4)–O(5)	119,4 (3)	C(15)–C(14)–C(13)	122,5 (3)
C(6)–O(5)–C(4)	112,2 (2)	C(14)–C(15)–C(1)	120,1 (3)
C(7)–C(6)–O(5)	117,8 (3)	C(17)–N(16)–C(13)	121,8 (2)
C(11)–C(6)–O(5)	119,7 (2)	C(21)–N(16)–C(13)	119,2 (2)
C(11)–C(6)–C(7)	122,5 (3)	C(21)–N(16)–C(17)	110,5 (2)
C(8)–C(7)–C(6)	119,3 (3)	C(18)–C(17)–N(16)	110,1 (2)
C(9)–C(8)–C(7)	119,7 (3)	N(19)–C(18)–C(17)	109,7 (2)
C(10)–C(9)–C(8)	120,3 (3)	C(20)–N(19)–C(18)	111,1 (2)
C(11)–C(10)–C(9)	120,9 (3)	C(22)–N(19)–C(18)	110,4 (2)
C(10)–C(11)–C(6)	117,3 (3)	C(22)–N(19)–C(20)	111,3 (2)
N(12)–C(11)–C(6)	125,3 (3)	C(21)–C(20)–N(19)	112,0 (2)
N(12)–C(11)–C(10)	117,2 (3)	C(20)–C(21)–N(16)	108,5 (2)
C(13)–N(12)–C(11)	122,0 (2)	O(27)–C(23)–C(24)	116,3 (3)
C(14)–C(13)–N(12)	126,7 (2)	O(28)–C(23)–C(24)	120,2 (3)
		O(28)–C(23)–C(27)	123,5 (3)
		C(25)–C(24)–C(23)	131,4 (3)
		C(26)–C(25)–C(24)	131,5 (3)
		O(29)–C(26)–C(25)	118,8 (3)
		O(30)–C(26)–C(25)	119,5 (3)
		O(30)–C(26)–O(29)	121,7 (4)

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

$$B_{\text{eq}} = \frac{8\pi^2}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j \text{ où } \mathbf{a}_i \text{ est la constante de la maille directe et la correction de température } q = \exp[-2\pi^2(U_{11}h^2a^{*2} + \dots + 2U_{23}klb^*c^* + \dots)].$$

x	y	z	B_{eq} (Å ²)
C(1)	8606 (4)	2418 (5)	–114 (3) 4,60 (10)
C(2)	8930 (5)	1317 (5)	–847 (3) 5,36 (12)
N(3)	7767 (4)	778 (4)	–1169 (2) 4,71 (9)
C(4)	6228 (4)	1327 (3)	–750 (2) 3,30 (8)
O(5)	5061 (3)	722 (2)	–1085 (2) 3,72 (6)
C(6)	4240 (4)	1732 (3)	–1650 (2) 3,18 (8)
C(7)	4459 (4)	1471 (4)	–2708 (2) 3,70 (9)
C(8)	3595 (4)	2415 (4)	–3282 (3) 4,07 (9)
C(9)	2538 (4)	3602 (4)	–2788 (3) 3,97 (9)
C(10)	2331 (4)	3849 (4)	–1724 (2) 3,47 (8)
C(11)	3201 (4)	2918 (4)	–1133 (2) 3,07 (7)
N(12)	2860 (3)	3205 (3)	–50 (2) 3,13 (6)
C(13)	3972 (3)	2958 (3)	456 (2) 2,73 (7)
C(14)	5733 (4)	2432 (3)	5 (2) 2,84 (7)
C(15)	6973 (4)	2991 (4)	308 (2) 3,66 (8)
N(16)	3567 (3)	3396 (3)	1496 (2) 3,01 (6)
C(17)	4158 (4)	2505 (3)	2304 (2) 3,01 (7)
C(18)	4363 (4)	3479 (4)	3132 (2) 3,12 (7)
N(19)	2761 (3)	4383 (3)	3617 (2) 2,87 (6)
C(20)	2084 (4)	5195 (3)	2795 (2) 3,21 (7)
C(21)	1947 (4)	4183 (4)	1959 (2) 3,36 (8)
C(22)	2962 (4)	5404 (4)	4408 (3) 4,10 (10)
C(23)	1269 (4)	1502 (4)	5204 (2) 3,19 (8)
C(24)	231 (4)	780 (4)	6150 (3) 3,64 (8)
C(25)	490 (4)	–480 (4)	6625 (2) 3,49 (8)
C(26)	1894 (4)	–1672 (4)	6388 (3) 4,33 (10)
O(27)	736 (3)	2769 (3)	4986 (2) 4,36 (7)
O(28)	2621 (3)	837 (3)	4689 (2) 4,05 (6)
O(29)	3131 (3)	–1530 (3)	5556 (2) 5,26 (8)
O(30)	1853 (4)	–2753 (4)	6949 (3) 7,52 (12)

avec les valeurs suivantes des angles dièdres internes: C(4)–O(5)–C(6)–C(11): –68,1 (3), O(5)–C(6)–C(11)–N(12): –1,1 (3), C(6)–C(11)–N(12)–C(13): 37,6 (3), C(11)–N(12)–C(13)–C(14): 3,3 (4), N(12)–C(13)–C(14)–C(4): –41,5 (4), C(13)–C(14)–C(4)–O(5): 0,3 (3), C(14)–C(4)–O(5)–C(6): 66,8 (3)°. Les atomes C(4), C(6), C(11) et C(14) sont plans dans les limites d'erreur [déviations inférieures à 0,006 (4) Å]; N(12), C(13) et O(5) dévient de ce plan, respectivement de –0,641 (4), –0,660 (4) et –0,638 (4) Å. La distance N(12)–C(13): 1,293 (4) Å est conforme à la valeur attendue pour une liaison $-\text{N}=\text{C}^-$ (Fillers & Hawkinson, 1982), de même que C(13)–C(14): 1,485 (4) Å pour une liaison $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{C}(\text{sp}^2)$ (Lide, 1962). Les deux cycles pyridine et benzène sont plans dans les limites expérimentales et forment un angle de 121,9 (2)° à comparer avec les valeurs (entre les deux benzènes) 121,3 (LOXSUC 10), 113,7 (NDOCLH 01), 114,0 (NDOCLH 10) et 119,5° (AMOXAP). Les distances respectives entre les centres X(1) et X(2) de ces cycles sont égales à 4,598 (3), 4,624, 4,516, 4,520 et 4,603 Å, pour des écarts-type comparables. Suivant Horn & Snyder (1971) cités par Fillers & Hawkinson (1982), la relation entre l'amine tertiaire et le système de cycles

aromatiques serait un paramètre important pour l'activité neuroleptique. Il faudrait une conformation asymétrique que l'on peut caractériser par les deux distances N(19)–X(1) et N(19)–X(2): 6,060 (3) et 7,784 (3) Å. On obtient de même, 6,130 et 7,773 (LOXSUC 10), 6,047 et 6,911 (NDOCLH 01), 6,188 et 7,731 (NDOCLH 10) et, 6,148 et 7,694 Å (AMOXAP). L'ensemble de ces résultats montre que la configuration la plus proche de celle étudiée est celle de la loxapine sous sa forme de sel de succinate monohydraté. Le maléate possède une liaison H interne caractérisée par les distances O(29)…O(28) = 2,454 (3), O(29)–H(29) = 1,17 (5), O(28)…H(29) = 1,27 (5) Å et les angles C(26)–O(29)–H(29) = 110 (2) et O(28)…H(29)–O(29) = 176 (2)°. L'empilement dans le cristal est le résultat des contacts de van der Waals et de la liaison entre O(27) du groupe $-COO^-$ du maléate et H(19) de l'amine protonée N(19) $^+$: N(19)…O(27) = 2,674 (3), N(19)–H(19) = 0,92 (5), O(27)…H(19) = 1,77 (5) Å et N(19)–H(19)…O(27) = 167 (2)°.

Les auteurs remercient M. M. Vermeire pour son aide technique au niveau des mesures diffractométriques, et le FNRS pour le crédit alloué.

Références

- COSULICH, D. B. & LOVELL, F. M. (1977). *Acta Cryst. B33*, 1147–1154.
- FILLERS, J. P. & HAWKINSON, S. W. (1982). *Acta Cryst. B38*, 3041–3045.
- HORN, A. S. & SNYDER, S. H. (1971). *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **68**, 2325–2328.
- LATIMER, C. N. (1969). *Pharmacol. Exp. Ther.* **166**, 151–162.
- LIDE, D. R. (1962). *Tetrahedron*, **17**, 125–134.
- MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERQ, 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 de Louvain, Belgique.
- PETCHER, T. J. & WEBER, H.-P. (1976). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, pp. 1415–1420.
- SHELDICK, G. M. (1976). *SHELX76*. Programme pour la détermination des structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.