

chromic 2-chloro-*N*-salicylideneaniline (Bregman, Leiserowitz & Osaki, 1964) with no close intermolecular contacts. The molecular packing is shown in Fig. 2.

#### References

- BREGMAN, J., LEISEROWITZ, L. & OSAKI, K. (1964). *J. Chem. Soc.* pp. 2086–2100.  
 COHEN, M. D. & SCHMIDT, G. M. J. (1962). *J. Phys. Chem.* **66**, 2442–2446.  
 HADJODIS, E., VITTORAKIS, M. & MOUSTAKALI-MAVRIDIS, I. (1986). *Chemtronics*, **1**, 58–63.  
 HAMILTON, W. C. (1964). *Acta Cryst.* **18**, 502–510.  
 HARSHBARGER, W. R. & BAUER, S. H. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 1010–1020.  
*International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Vol IV, pp. 71–147, Birmingham: Kynoch Press. (Present distributor D. Reidel, Dordrecht.)  
 JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.  
 MOUSTAKALI-MAVRIDIS, I., HADJODIS, E. & MAVRIDIS, A. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 3709–3715.  
 MOUSTAKALI-MAVRIDIS, I., HADJODIS, E. & MAVRIDIS, A. (1980). *Acta Cryst.* **B36**, 1126–1130.  
 SHELDRICK, G. M. (1976). *SHELX76*. Program for crystal structure determination. Univ. of Cambridge, England.  
 SUNDARALINGAM, M. & JENSEN, L. H. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 1053–1058.

*Acta Cryst.* (1987). **C43**, 1391–1394

## Structure du [Diéthylamino-3 propyl-1)-1 diméthyl-2,6 dihydro-1,4 pyridinylidène-4]-2 Indanedione-1,3

PAR G. PRÉCIGOUX ET M. COTRAIT

*Laboratoire de Cristallographie, UA 144, Université de Bordeaux I, 33405 Talence, France*

ET G. LE BAUT, D. LEBLOIS ET J. COURANT

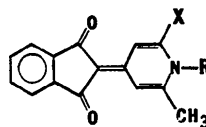
*Laboratoire de Chimie Thérapeutique, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Nantes, 1, rue Gaston Veil, 44035 Nantes CEDEX, France*

(Reçu le 22 septembre 1986, accepté le 25 février 1987)

**Abstract.**  $C_{23}H_{28}N_2O_2$ ,  $M_r = 364.5$ , monoclinic,  $P2_1/c$ ,  $a = 7.948$  (1),  $b = 17.917$  (2),  $c = 14.321$  (2) Å,  $\beta = 99.90$  (1)°,  $V = 2009.0$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.205$  g cm<sup>-3</sup>,  $\lambda(\text{Cu K}\alpha) = 1.54178$  Å,  $\mu = 11.1$  cm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 784$ , room temperature, final  $R = 0.059$  for 1657 observed reflections. The bond lengths and angles are normal. The pyridinylidene and indanedione rings are coplanar. In the crystal, the molecules are associated in dimers with overlap of the pyridinylidene rings and a very short interplanar distance (3.33 Å). The partial atomic charges, calculated using the INDO method, show several strong dipoles, particularly for the carbonyl groups.

**Introduction.** Dans de précédents travaux, nous avons décrit les modes d'accès et les activités anti-inflammatoire, antihistaminique et anticoagulante de (*N*- $\omega$  aminoalkyl dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 (Clairc, Le Baut, Ploquin, Petit & Welin, 1981; Ploquin, Le Baut, Floc'h, Leblois, Welin & Petit, 1982). L'étude du mécanisme de l'action anti-inflammatoire de la (pipéridinyléthyl-1 méthyl-2 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 (1) a permis de constater que ces pyrophthalones réduisent la production de prostaglandines, mais à l'inverse de nom-

breux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, elles n'ont aucun effet sur la prostaglandine synthétase. Elles pourraient entraîner une diminution du taux de substrat disponible pour l'enzyme par le biais de l'inhibition de la libération des acides gras polyinsaturés, à partir des lipides de la membrane cellulaire, sous l'action de la phospholipase lysosomale (Henry, Petit & Welin, 1977).



(1): X = H, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-cyclohexyl

(2): X = CH<sub>3</sub>, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Diverses méthodes d'analyse structurale nous ont conduit à interpréter les propriétés physico-chimiques très particulières de ces pyrophthalones comme résultant de leur caractère bétaïnique et de leur état d'association marqué (Ploquin, Sparfel, Le Baut & Floc'h, 1974), cependant, l'étude radiocristallographique s'imposait pour étayer cette hypothèse. Le choix s'est porté sur la (diéthylaminopropyl-1 diméthyl-2,6 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 (2); car bien qu'elle manifeste une activité anti-inflammatoire légèrement

plus faible que celle du composé (1), cette activité reste comparable à celle de la phénylbutazone et elle apparaît surtout dissociée de toute activité anticoagulante [contrairement à (1)].

**Partie expérimentale.** Cristallisation à température ambiante à partir d'une solution dans l'acétonitrile. Dimensions du cristal 0,2 × 0,2 × 0,4 mm. Diffractomètre Enraf-Nonius CAD-4, radiation Cu K $\alpha$ , monochromateur graphite. Paramètres de la maille cristalline affinés en utilisant 25 réflexions ( $15 < \theta < 45^\circ$ ). Variation des intensités des trois réflexions standard <3%. Correction des effets de Lorentz et polarisation; pas de correction d'absorption. Balayage  $\omega$ -2 $\theta$  de largeur  $(1,5 + 0,14 \tan \theta)^\circ$ .  $\theta_{\max} = 70^\circ$ . Variations des  $hkl$ :  $h$  -8→8;  $k$  0→18;  $l$  0→15. 2523 réflexions mesurées dont 1657 observées [ $I > 3\sigma(I)$ ]. Solution par méthodes directes (MULTAN80; Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). Affinement par moindres carrés sur  $F$  (bloc diagonal), facteurs thermiques anisotropes pour C, N, O et isotropes pour H.  $R = 0,059$ ,  $wR = 0,063$ ;  $w = 1/\sigma^2(F_o)$  à partir des statistiques de comptage;  $S = 1,23$ ;  $\Delta/\sigma_{\max} = 0,03$ .  $\Delta\rho_{\max} = 0,27$ ,  $\Delta\rho_{\min} = -0,24$  e Å<sup>-3</sup>. Facteurs de diffusion atomique de *International Tables for X-ray Crystallography* (1974) pour C, N, O et de Stewart, Davidson & Simpson (1965) pour H. Programmes locaux CRISAFFI et CRISUTIL; Mini-6/92 Bull.

**Discussion.** Les coordonnées finales des atomes C, N, O, ainsi que les paramètres d'agitation thermique isotrope équivalente sont reportés sur le Tableau 1,\* les longueurs de liaison, et les angles interatomiques, sur le Tableau 2. La numérotation atomique, les charges atomiques partielles pour la conformation cristalline et pour une molécule symétrisée ainsi que les courbes de potentiel électrostatique sont indiqués sur la Fig. 1.

Les valeurs des angles et des distances interatomiques sont en bon accord avec celles observées pour cette famille de molécules (Bravic, 1975). Les longueurs des liaisons C(7)-C(8) et C(7)-C(15), égales à 1,45 (1) Å, et C(4)-C(7) égale à 1,43 (1) Å témoignent d'une importante délocalisation des charges à ce niveau, provoquée par la conjugaison des deux cycles. En effet, dans le cas de la molécule d'éthyl-2 phényl-2 indanedione-1,3 où il n'y a pas de conjugaison, ces distances valent respectivement 1,54 (1), 1,54 (1) et 1,53 (1) Å (Bravic, Gaultier & Hauw 1974). Le noyau indané et le cycle pyridinique sont plans (les

Tableau 1. Coordonnées atomiques finales ( $\times 10^4$ ) et paramètres d'agitation thermique isotrope équivalent

	$B_{eq} = \frac{4}{3} \sum_i \sum_j \beta_{ij} a_i \cdot a_j$			$B_{eq}(\text{\AA}^2)$
	$x$	$y$	$z$	
N(1)	10262 (5)	747 (2)	-1315 (3)	3,8
C(2)	8658 (6)	541 (3)	-1159 (3)	3,8
C(3)	8194 (6)	692 (3)	-302 (3)	3,6
C(4)	9274 (6)	1058 (2)	436 (3)	3,4
C(5)	10905 (6)	1248 (3)	243 (3)	3,6
C(6)	11375 (6)	1098 (3)	-610 (3)	3,9
C(7)	8731 (5)	1233 (3)	1313 (3)	3,4
C(8)	7045 (6)	1089 (3)	1533 (3)	3,9
C(9)	6977 (6)	1458 (3)	2460 (3)	4,1
C(10)	5620 (7)	1540 (3)	2938 (4)	5,2
C(11)	5905 (7)	1947 (3)	3776 (4)	5,7
C(12)	7490 (8)	2241 (3)	4134 (4)	5,7
C(13)	8843 (7)	2152 (3)	3655 (4)	5,0
C(14)	8557 (6)	1762 (3)	2809 (3)	3,9
C(15)	9733 (6)	1618 (3)	2107 (3)	3,8
O(18)	5849 (4)	737 (2)	1077 (2)	5,7
C(20)	10755 (6)	633 (3)	-2258 (3)	4,0
C(22)	7476 (6)	138 (3)	-1924 (3)	4,7
O(25)	11244 (4)	1806 (2)	2238 (2)	5,1
C(26)	13146 (6)	1298 (3)	-786 (4)	5,4
C(30)	10261 (6)	1298 (3)	-2903 (3)	4,8
C(40)	10713 (7)	1156 (4)	-3879 (4)	6,0
N(50)	12559 (5)	1079 (3)	-3837 (3)	5,0
C(51)	12959 (9)	464 (6)	-4483 (5)	5,6
C(52)	12501 (13)	569 (6)	-5414 (8)	6,0
C(61)	13354 (7)	1802 (3)	-3920 (4)	5,8
C(62)	15260 (8)	1796 (4)	-3626 (5)	7,6

Tableau 2. Longueurs de liaison (Å) et angles interatomiques ( $^\circ$ )

N(1)-C(2)	1,381 (6)	C(9)-C(14)	1,381 (7)
N(1)-C(6)	1,374 (6)	C(10)-C(11)	1,389 (8)
N(1)-C(20)	1,484 (6)	C(11)-C(12)	1,380 (9)
C(2)-C(3)	1,368 (7)	C(12)-C(13)	1,381 (8)
C(2)-C(22)	1,501 (7)	C(13)-C(14)	1,383 (7)
C(3)-C(4)	1,405 (7)	C(14)-C(15)	1,508 (7)
C(4)-C(5)	1,413 (7)	C(15)-O(25)	1,231 (6)
C(4)-C(7)	1,431 (7)	C(20)-C(30)	1,518 (7)
C(5)-C(6)	1,364 (7)	C(30)-C(40)	1,523 (8)
C(6)-C(26)	1,515 (8)	C(40)-C(50)	1,465 (8)
C(7)-C(8)	1,452 (7)	N(50)-C(51)	1,51 (1)
C(7)-C(15)	1,446 (7)	N(50)-C(61)	1,456 (8)
C(8)-C(9)	1,491 (7)	C(51)-C(52)	1,33 (1)
C(8)-O(18)	1,231 (6)	C(61)-C(62)	1,50 (1)
C(9)-C(10)	1,382 (8)		
C(2)-N(1)-C(6)	119,9 (4)	C(8)-C(9)-C(10)	129,7 (5)
C(2)-N(1)-C(20)	120,4 (4)	C(8)-C(9)-C(14)	109,1 (4)
C(6)-N(1)-C(20)	119,6 (4)	C(10)-C(9)-C(14)	121,1 (5)
N(1)-C(2)-C(3)	119,4 (4)	C(9)-C(10)-C(11)	117,3 (5)
N(1)-C(2)-C(22)	119,3 (4)	C(10)-C(11)-C(12)	121,6 (6)
C(3)-C(2)-C(22)	121,2 (4)	C(11)-C(12)-C(13)	120,7 (6)
C(2)-C(3)-C(4)	122,9 (4)	C(12)-C(13)-C(14)	117,9 (5)
C(3)-C(4)-C(5)	115,3 (4)	C(9)-C(14)-C(13)	121,3 (5)
C(3)-C(4)-C(7)	121,7 (4)	C(9)-C(14)-C(15)	108,6 (4)
C(5)-C(4)-C(7)	123,0 (4)	C(13)-C(14)-C(15)	130,0 (5)
C(4)-C(5)-C(6)	122,0 (4)	C(7)-C(15)-C(14)	106,6 (4)
N(1)-C(6)-C(5)	120,5 (4)	C(7)-C(15)-O(25)	129,9 (5)
N(1)-C(6)-C(26)	119,0 (4)	C(14)-C(15)-O(25)	123,5 (4)
C(5)-C(6)-C(26)	120,4 (5)	N(1)-C(20)-C(30)	111,4 (4)
C(4)-C(7)-C(8)	125,5 (4)	C(20)-C(30)-C(40)	110,5 (4)
C(4)-C(7)-C(15)	125,9 (4)	C(30)-C(40)-N(50)	111,8 (5)
C(8)-C(7)-C(15)	108,5 (4)	C(40)-N(50)-C(51)	111,1 (5)
C(7)-C(8)-C(9)	106,9 (4)	C(40)-N(50)-C(61)	111,0 (4)
C(7)-C(8)-O(18)	129,3 (5)	C(51)-N(50)-C(61)	117,4 (5)
C(9)-C(8)-O(18)	123,8 (5)	N(50)-C(51)-C(52)	117,4 (8)

\* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des paramètres des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 43823: 19 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.

écarts des atomes au plan moyen sont toujours inférieurs à 0,007 Å) et peuvent être considérés comme coplanaires. Les valeurs des angles dièdres relevées autour de la liaison C(4)–C(7) ne sont pas significativement différentes de 0°. Les charges atomiques partielles ont été calculées par la méthode INDO (Pople

& Beveridge, 1970) en adoptant tout d'abord la géométrie cristalline. En ce qui concerne la partie plane de la molécule, deux atomes symétriques par rapport au plan médian passant par les atomes N(1), C(4) et C(7) et perpendiculaire à l'ensemble aromatique ont des charges quasi-identiques. La chaîne terminale, au contraire, n'admet pas d'élément de symétrie et les méthyles terminaux présentent des charges sensiblement différentes. Nous avons généré une conformation moléculaire, en conservant un plan de symétrie pour la molécule entière, où les angles de torsion de la chaîne N–(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>–N sont égaux à 180°. Les charges deviennent alors identiques de part et d'autre du plan de symétrie. Ceci montre l'influence de la conformation de la chaîne propyldiéthylamine sur la distribution des charges atomiques. Dans les deux cas examinés, les

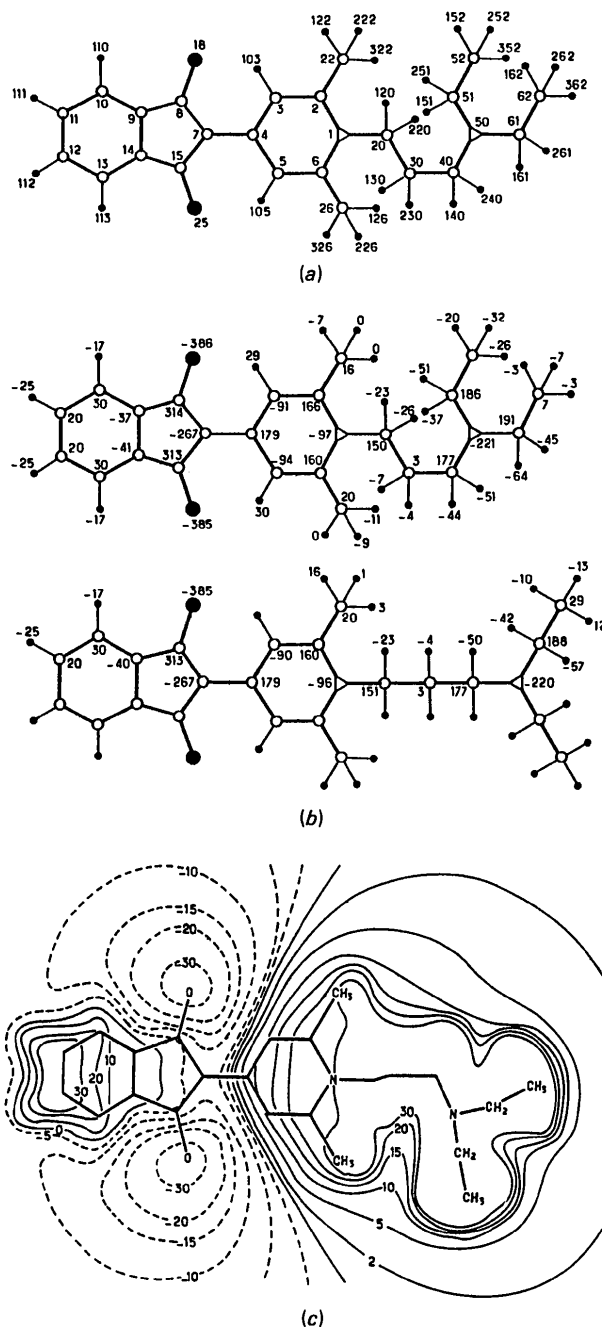


Fig. 1. (a) Numérotation atomique, (b) charges atomiques partielles pour la conformation cristalline et pour une molécule symétrisée ( $e \times 10^3$ ), et (c) potentiel électrostatique moléculaire (kcal; 1 kcal = 4,1868 kJ).

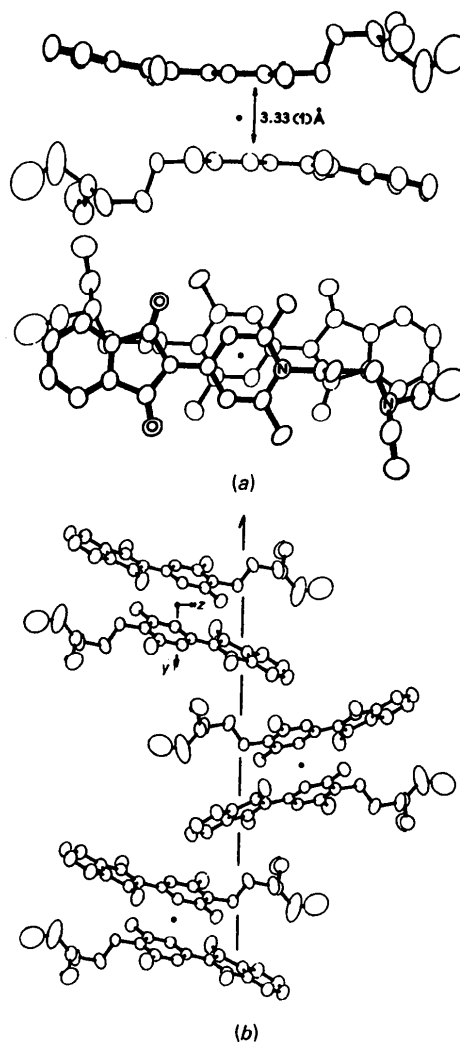


Fig. 2. Arrangement moléculaire: (a) représentation d'un dimère normal au plan et dans le plan des molécules, (b) organisation des dimères autour de l'axe  $2_1$ .

groupes carbonyles sont très fortement polarisés. Les courbes de potentiel électrostatique moléculaire calculées suivant des méthodes semi-quantiques, par le programme *VSEM* (Escale, Girard, Rossi, Teulade & Grassy, 1983) sont représentées sur la Fig. 1. Le potentiel crée par les groupes carbonyles est très intense et s'étend largement au delà de l'enveloppe de van der Waals. Les atomes d'oxygène O(18) et O(25) sont donc susceptibles d'interagir fortement (liaisons hydrogène) avec un éventuel récepteur. Les charges atomiques du cycle pyridinique et de la chaîne aminoalkyle sont également importantes par suite de la présence des atomes d'azote N(1) et N(50), dont la distance est égale à 4,36 (1) Å. Les charges atomiques du fragment plan de la molécule créent un moment dipolaire élevé:  $\mu = 8,15$  debye ( $27,19 \times 10^{-3}$  C m). Le groupement volumineux N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, grâce à sa charge globale négative non négligeable, peut induire des interactions électrostatiques et jouer un rôle important au niveau d'un site récepteur.

Dans le cristal, les molécules s'arrangent en dimères et s'enroulent autour de l'axe hélicoïdal (Fig. 2). Un dimère est formé de deux molécules dont les cycles pyridiniques, distants de 3,33 (1) Å se recouvrent partiellement. Cette distance interplanaire très courte est à comparer aux valeurs de 3,35 et 3,37 Å trouvées respectivement pour le graphite (Kitaigorodskii, 1973) et le benzopérylène (Trotter, 1959). Il est probable que l'énergie d'interaction électrostatique entre ces molécules fortement polarisées induise ou renforce la

formation de tels dimères. Il n'existe aucune liaison hydrogène et la cohésion moléculaire n'est assurée que par de faibles forces de van der Waals.

### Références

- BRAVIC, G. (1975). Thèse, Univ. de Bordeaux I.  
 BRAVIC, G., GAULTIER, J. & HAUW, C. (1974). *Cryst. Struct. Commun.* **3**, 219–222.  
 CLAIRC, C., LE BAUT, G., PLOQUIN, J., PETIT, J. Y. & WELIN, L. (1981). *Eur. J. Med. Chem.* **16**, 529–532.  
 ESCALE, R., GIRARD, J. P., ROSSI, J. C., TEULADE, J. C. & GRASSY, G. (1983). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **18**(2), 121–130.  
 HENRY, N., PETIT, J. Y. & WELIN, L. (1977). *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **230**, 289–294.  
*International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Tome IV, pp. 72–149. Birmingham: Kynoch Press. (Distributeur actuel D. Reidel, Dordrecht.)  
 KITAIGORODSKII, A. I. (1973). *Molecular Crystals and Molecules*, p. 12. London, New York: Academic Press.  
 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. de York, Angleterre, et Louvain, Belgique.  
 PLOQUIN, J., LE BAUT, G., FLOC'H, R., LEBLOIS, D., WELIN, L. & PETIT, J. Y. (1982). *Eur. J. Med. Chem.* **17**, 149–153.  
 PLOQUIN, J., SPARFEL, L., LE BAUT, G. & FLOC'H, R. (1974). *Bull. Soc. Chim. Fr.* **154**, 2160–2167.  
 POPLE, J. A. & BEVERIDGE, D. L. (1970). *Approximate Molecular Orbital Theory*. New York: McGraw-Hill.  
 STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.  
 TROTTER, J. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 889–892.

*Acta Cryst.* (1987). **C43**, 1394–1397

## Structure of Tifluadom Hydrate\*

BY PENELOPE W. CODDING

*Departments of Chemistry and Pharmacology and Therapeutics, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada T2N 1N4*

AND H. ZEUGNER AND E. FINNER

*Kali-Chemie Pharma Ltd, Hannover, Federal Republic of Germany*

(Received 25 July 1986; accepted 2 March 1987)

**Abstract.** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>OS.H<sub>2</sub>O,  $M_r = 411.50$ , monoclinic,  $P2_1$ ,  $a = 12.008$  (2),  $b = 6.6467$  (6),  $c = 13.763$  (3) Å,  $\beta = 113.368$  (9)°,  $V = 1008.4$  (3) Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $F(000) = 432$ ,  $D_x = 1.355$ ,  $D_m$  (by flotation) =

1.324 g cm<sup>-3</sup>, Cu K $\alpha$  ( $\lambda = 1.54178$  Å, Ni filter),  $\mu = 16.3$  cm<sup>-1</sup>,  $T = 173$  (5) K,  $R = 0.063$ ,  $wR = 0.078$ , 1754 reflections. The 3-thenoylaminomethyl side chain is in an extended conformation placing the thiophene ring approximately parallel to the benzo portion of the benzodiazepine moiety. The orientation of the side chain, relative to the diazepine ring, is stabilized by intermolecular hydrogen bonds to the water molecule of

\* Tifluadom is *N*-[5-(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2-yl]methyl-3-thiophenecarboximide (*Chemical Abstracts* name).