

Structure Cristalline de Dérivés de la Phénothiazine. V. Méthoxypromazine

PAR PIERRE MARSAU ET JACK GAUTHIER

Laboratoire de Cristallographie et de Physique Cristalline associé au C.N.R.S.,
Université de Bordeaux I, 351 Cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 19 décembre 1972, accepté le 24 janvier 1973)

Méthoxypromazine, $C_{18}H_{22}ON_2S.C_4H_4O_4$, is a drug which has pharmaceutical properties very similar to those of chlorpromazine. The chemical structure differs only by substitution of an OCH_3 group for the Cl atom. The 3563 reflexion intensities were measured with an automatic diffractometer. The unit cell, with $a=19.24$ (1), $b=20.24$ (1), $c=11.202$ (7) Å, contains eight molecules. The space group is $Pbca$. All the hydrogen atoms could be placed by analysing the section of the three-dimensional density function ($R=0.064$). This structure has a folded configuration along the S-N axis, but is less accentuated than in the other known studies ($\varphi=157.7^\circ$).

Introduction

Nous avons étudié la méthoxypromazine ou méthoxy-3 (diméthylamine-3' propyl)-10 phénothiazine sous sa forme commerciale de maléate. Ce composé est l'homologue de la chlorpromazine dont il ne diffère que par la substitution d'un groupement méthoxyle à l'atome de chlore en 2; les propriétés pharmacodynamiques sont extrêmement voisines.

Données cristallographiques:

$$\begin{aligned} a &= 19,24 \pm 0,01 \text{ \AA} \\ b &= 20,24 \pm 0,01 \text{ \AA} \\ c &= 11,202 \pm 0,007 \text{ \AA} \\ Z &= 8 \\ V &= 4362,3 \text{ \AA}^3 \\ D_m &= 1,343 \text{ g cm}^{-3} \\ D_c &= 1,340 \text{ g cm}^{-3} \end{aligned}$$

Groupe spatial $Pbca$

Nombre de réflexions mesurées: 3563 dont seulement 1831 non nulles. La structure a été résolue par la méthode d'addition symbolique. Le Tableau 1 contient les positions atomiques. Les Figs. 1 et 2 représentent la projection parallèlement à $[001]$ et $[100]$ respectivement. Tous les atomes d'hydrogène ont pu être localisés. La valeur finale de l'indice d'accord est $R=0,064$.*

* La liste des facteurs de structure a été déposée à The National Lending Library, Angleterre (Supplementary Publication No. SUP 30068). On peut obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Tableau 1. Coordonnées atomiques

	x	y	z
C(1)	0,2646	0,0966	0,1047
C(2)	0,3155	0,0721	0,0257
C(3)	0,3052	0,0129	-0,0320
C(4)	0,2460	-0,0225	-0,0095
S(5)	0,1290	-0,0541	0,1109
C(6)	-0,0033	-0,0162	0,1487
C(7)	-0,0548	0,0230	0,1921

Tableau 1 (suite)

	x	y	z
C(8)	-0,0385	0,0827	0,2403
C(9)	0,0304	0,1038	0,2454
N(10)	0,1539	0,0846	0,2073
C(11)	0,2049	0,0615	0,1273
C(12)	0,1969	0,0003	0,0706
C(13)	0,0658	0,0033	0,1538
C(14)	0,0836	0,0645	0,2000
C(15)	0,1695	0,1457	0,2742
C(16)	0,1579	0,2091	0,2040
C(17)	0,1804	0,2671	0,2761
N(18)	0,1820	0,3301	0,2067
C(19)	0,1110	0,3492	0,1630
C(20)	0,2127	0,3839	0,2809
O(21)	0,3710	0,1128	0,0114
C(22)	0,4270	0,0907	-0,0635
O(23)	0,2616	0,3059	0,0147
C(24)	0,3204	0,2880	0,0469
C(25)	0,3731	0,2797	-0,0478
C(26)	0,4412	0,2709	-0,0391
C(27)	0,4861	0,2637	0,0634
O(28)	0,5479	0,2545	0,0494
O(29)	0,4603	0,2667	0,1710
O(30)	0,3346	0,2756	0,1539
H(1)	0,272	0,138	0,136
H(3)	0,337	-0,003	-0,086
H(4)	0,234	-0,069	-0,049
H(6)	-0,009	-0,060	0,120
H(7)	-0,102	0,002	0,206
H(8)	-0,071	0,109	0,292
H(9)	0,039	0,149	0,280
H'(15)	0,214	0,144	0,296
H''(15)	0,136	0,144	0,349
H'(16)	0,108	0,216	0,189
H''(16)	0,184	0,209	0,136
H'(17)	0,225	0,260	0,295
H''(17)	0,156	0,277	0,333
H'(19)	0,102	0,324	0,093
H''(19)	0,115	0,392	0,130
H'''(19)	0,081	0,353	0,246
H'(20)	0,210	0,420	0,236
H''(20)	0,256	0,372	0,302
H'''(20)	0,183	0,385	0,362
H'(22)	0,412	0,073	-0,151
H''(22)	0,459	0,118	-0,069
H'''(22)	0,435	0,048	-0,030
H(25)	0,355	0,286	-0,132
H(26)	0,467	0,273	-0,113
H(29)	0,371	0,271	0,160

Configuration moléculaire

La faible proportion des réflexions mesurables (donc mesurées avec précision) par rapport à celles dont l'intensité n'est pas identiquement nulle, mais non mesurable, fait que les écarts-type sur les longueurs de liaison peuvent atteindre 0,01 Å pour les atomes légers (Tableau 2). Pour ces mêmes atomes, les écarts-type sur les angles de liaison sont tous supérieurs à 0,5° (Tableau 3).

Tableau 2. Distances interatomiques (Å)

	<i>l</i>	σ	$\sigma^2 \cdot 10^5$
C(1)—C(2)	1,410	0,009	8,1
C(2)—C(3)	1,377	0,009	8,1
C(3)—C(4)	1,370	0,010	10,0
C(4)—C(12)	1,384	0,009	8,1
C(12)—C(11)	1,399	0,009	8,1
C(11)—C(1)	1,374	0,008	6,4
C(6)—C(7)	1,360	0,011	12,1
C(7)—C(8)	1,360	0,011	12,1
C(8)—C(9)	1,395	0,011	12,1
C(9)—C(14)	1,391	0,009	8,1
C(14)—C(13)	1,385	0,009	8,1
C(13)—C(6)	1,389	0,011	12,1
S(5)—C(12)	1,766	0,007	4,9
S(5)—C(13)	1,750	0,007	4,9
N(10)—C(11)	1,409	0,007	4,9
N(10)—C(14)	1,416	0,008	6,4
N(10)—C(15)	1,476	0,008	6,4
C(15)—C(16)	1,521	0,008	6,4
C(16)—C(17)	1,488	0,008	6,4
C(17)—N(18)	1,494	0,007	4,9
N(18)—C(19)	1,492	0,008	6,4
N(18)—C(20)	1,501	0,008	6,4
C(2)—O(21)	1,357	0,008	6,4
O(21)—C(22)	1,440	0,010	10,0
C(24)—O(23)	1,238	0,007	4,9
C(24)—O(30)	1,260	0,007	4,9
C(24)—C(25)	1,474	0,008	6,4
C(25)—C(26)	1,326	0,009	8,1
C(26)—C(27)	1,450	0,010	10,0
S(27)—C(13)	1,213	0,010	10,0
C(27)—O(28)	1,300	0,009	8,1
N(18)—O(23)	2,686	0,006	3,6

Agitation thermique

Pour les atomes d'hydrogène, nous avons affiné par moindres carrés une agitation thermique isotrope moyenne $B_m = 1,7 \text{ \AA}^2$: ce terme n'a pas de signification physique, mais permet de tenir compte globalement de l'interaction entre l'agitation thermique et le facteur d'échelle. Le Tableau 4 reproduit les paramètres d'agitation anisotrope affinés pour les atomes C, S, O, N.

Dans les noyaux phénothiazine que nous avons décrits précédemment, et qui ne comportaient aucun substituant en dehors de la position 10, on pouvait constater que les atomes C(2), C(3), C(4) et C(6), C(7), C(8), les plus libres, étaient les plus agités (Marsau, 1971; Marsau & Calas, 1971; Marsau & Cam, 1973; Marsau & Busetta, 1973). La substitution du groupe méthoxyle en 2 rend plus difficile le mouvement de C(2), C(3), C(4): ceci apparaît clairement sur le

Tableau 3. Angles interatomiques (°)

	α	σ	$\sigma^2 \cdot 10^1$
C(1)—C(2)—C(3)	120,0	0,62	3,8
C(2)—C(3)—C(4)	119,3	0,66	4,4
C(3)—C(4)—C(12)	120,9	0,67	4,5
C(4)—C(12)—C(11)	120,9	0,62	3,8
C(12)—C(11)—C(1)	117,8	0,57	3,3
C(11)—C(1)—C(2)	121,0	0,58	3,4
C(9)—C(8)—C(7)	120,5	0,75	5,6
C(8)—C(7)—C(6)	119,5	0,79	6,2
C(7)—C(6)—C(13)	121,1	0,76	5,8
C(6)—C(13)—C(14)	120,5	0,67	4,5
C(13)—C(14)—C(9)	117,8	0,62	3,8
C(14)—C(9)—C(8)	120,6	0,68	4,6
C(12)—S(5)—C(13)	99,8	0,33	1,1
C(11)—N(10)—C(14)	122,3	0,51	2,6
S(5)—C(12)—C(11)	121,2	0,50	2,5
S(5)—C(13)—C(14)	121,7	0,53	2,8
N(10)—C(11)—C(12)	120,3	0,55	3,0
N(10)—C(14)—C(13)	120,9	0,58	3,4
C(14)—N(10)—C(15)	117,6	0,49	2,4
C(11)—N(10)—C(15)	117,4	0,49	2,4
N(10)—C(15)—C(16)	114,5	0,51	2,6
C(15)—C(16)—C(17)	110,0	0,50	2,5
C(16)—C(17)—N(18)	113,4	0,48	2,3
C(17)—N(18)—C(19)	111,8	0,47	2,2
C(17)—N(18)—C(20)	109,9	0,48	2,3
O(23)—C(24)—O(30)	122,1	0,56	3,1
O(23)—C(24)—C(25)	117,1	0,54	2,9
C(25)—C(24)—O(30)	120,8	0,55	3,0
C(24)—C(25)—C(26)	130,0	0,61	3,7
C(25)—C(26)—C(27)	131,4	0,65	4,2
C(26)—C(27)—O(28)	119,5	0,71	5,0
O(28)—C(27)—O(29)	120,4	0,72	5,2
O(29)—C(27)—C(26)	120,1	0,65	4,2

Tableau 4. S'il est assez délicat de comparer entre eux des coefficients d'agitation thermique anisotrope, le coefficient isotrope témoigne assez bien de ces différences; à tel point que l'atome de soufre S(5) est ici plus agité que les atomes de carbone du cycle A.

Configuration du noyau phénothiazine

Dans les deux cycles résonnants, les distances entre atomes de carbone diffèrent assez sensiblement de la valeur moyenne du cycle théorique 1,39 Å (Fig. 3). Toutefois, et compte tenu des écarts-type, aucune de ces anomalies ne semble significative, avec un seuil d'évènement fortuit de 1%.

Le plan moyen de chacun des cycles A et B ont pour équation:

$$\text{Cycle A: } 0,459x - 0,467y + 0,756z - 2,31 = 0, \quad \chi^2 = 10,3;$$

$$\text{Cycle B: } 0,102x - 0,422y + 0,901z - 1,642 = 0, \quad \chi^2 = 7,9.$$

Les écarts des atomes de soufre et d'azote à ces plans sont respectivement:

S	0,277 Å	0,191 Å
N	0,002	0,026.

L'atome de soufre se trouve donc très au-dessus du plan de chacun des cycles. L'angle de ces deux plans est égal à 157,7°. Cette conformation particulière,

proche de celle de la phénothiazine non substituée ($153,3^\circ$ Bell, Blount, Briscoe & Freeman, 1968) est nouvelle. Les liaisons C-S à $1,76 \text{ \AA}$ ont d'autant plus tendance à rejeter l'atome de soufre S(5) au delà des plans des cycles que l'angle de ceux-ci tend vers 180° . Corrélativement, nous avons mis en évidence un angle C-S-C de $99,5^\circ$ significativement supérieur à celui habituellement rencontré.

La somme des angles de liaison de l'atome N(10) est de $356,7 \pm 2^\circ$: cet atome est donc dans un état d'hybridation très proche de sp^2 , quoique présentant une légère configuration pyramidale.

Chaîne alkyle-amino alkyle

La mopazine se distingue des autres molécules de la série, non seulement par la valeur élevée du dièdre du noyau phénothiazine, mais aussi par la position de la chaîne, position *trans* selon la convention adoptée pour les angles de conformation* alors que pour les autres

* Rappelons que l'angle de conformation α autour de la liaison B-C est l'angle de ABC et BCD. En regardant à partir de A α est positif pour une rotation dans le sens des aiguilles d'une montre. $\alpha=0^\circ$ correspond à la disposition *cis*.

dérivés étudiés à ce jour elle est *cis*. Cette disposition est remarquablement symétrique. Le plan S(5)-N(10)-C(15) est pratiquement confondu avec le bissecteur du noyau ($\varphi=1,2^\circ$): Ceci apparaît sur la Fig. 4 où nous avons reporté les angles de conformation.

Groupement O-CH₃

Le groupement O-CH₃ est situé pratiquement dans le plan moyen du cycle A puisque les atomes O(21) et C(22) ne s'en écartent que de $-0,005$ et $+0,06 \text{ \AA}$ respectivement.

Les liaisons C-O-C dans le groupe méthoxyle sont différentes: ces liaisons sont comparables à celles du *p*-méthoxyindophénol $1,36$ et $1,48 \text{ \AA}$ (Romers & Hesper, 1966) et de l' α -5-(2'-chloro-éthoxy-*o*-quinone-2-oxime): $1,34$ et $1,45 \text{ \AA}$ (Van Oijen & Romers, 1966).

Notons également la dissymétrie des angles C(3)-C(2)-O(21) et C(1)-C(2)-O(21) (Fig. 3).

Compte tenu des écarts-types, la déformation du cycle résonnant, de part et d'autre de C(2), n'est pas significative. Cependant, remarquons qu'une dissymétrie semblable et significative a été mise en

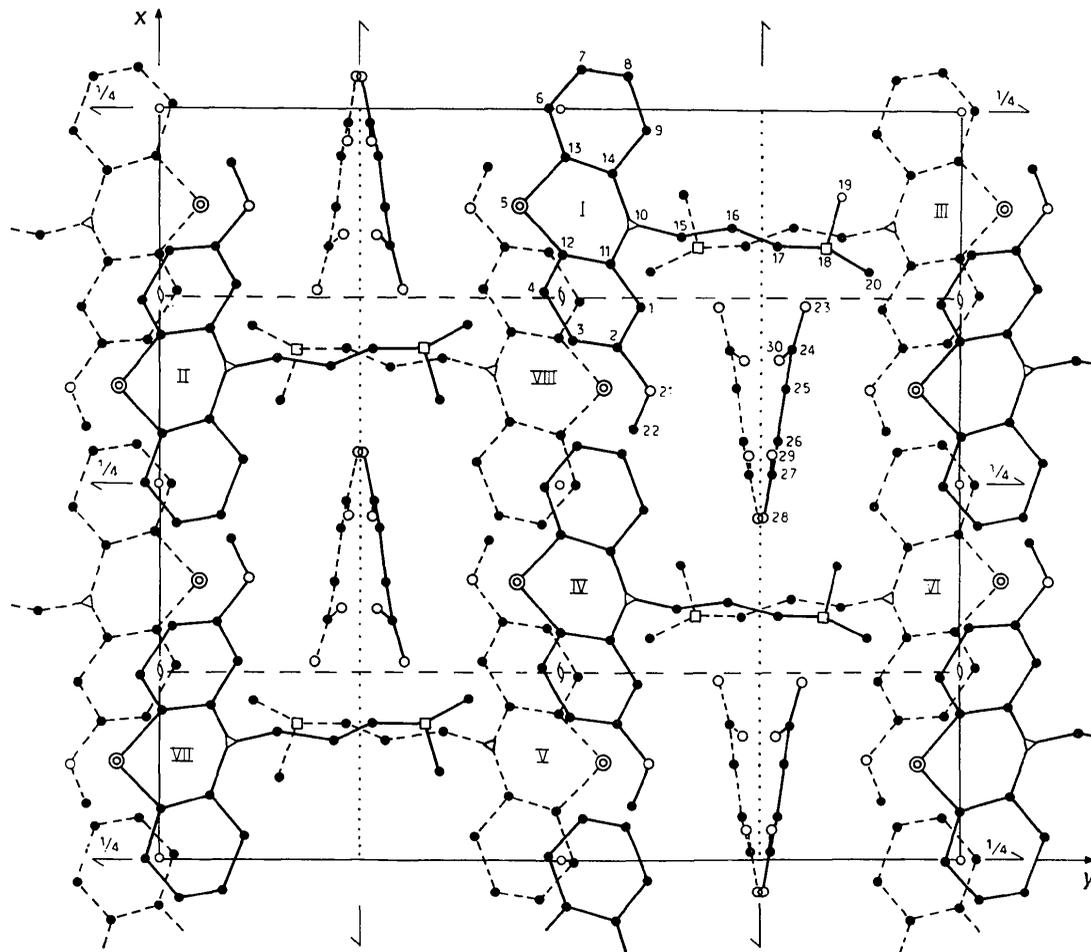


Fig. 1. Projection suivant [001].

Tableau 4. Paramètres d'agitation thermique

	$B (\text{Å}^2)$	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
C(1)	4,03	0,0033	0,0022	0,0083	0,0008	-0,0008	-0,0010
C(2)	4,27	0,0033	0,0028	0,0076	0,0015	-0,0007	0,0002
C(3)	4,69	0,0043	0,0026	0,0094	0,0019	0,0015	-0,0012
C(4)	4,72	0,0053	0,0023	0,0086	0,0013	-0,0003	-0,0010
S(5)	5,22	0,0048	0,0020	0,0135	-0,0007	0,0001	-0,0007
C(6)	6,62	0,0047	0,0032	0,0146	-0,0021	-0,0011	0,0003
C(7)	5,92	0,0032	0,0043	0,0165	-0,0018	0,0006	0,0028
C(8)	5,85	0,0033	0,0044	0,0140	0,0002	0,0034	0,0035
C(9)	4,96	0,0035	0,0029	0,0129	-0,0001	0,0033	0,0012
N(10)	3,75	0,0032	0,0023	0,0071	0,0002	-0,0001	-0,0006
C(11)	3,39	0,0033	0,0019	0,0056	0,0006	-0,0007	0,0007
C(12)	4,38	0,0038	0,0022	0,0087	0,0005	-0,0009	0,0006
C(13)	4,63	0,0036	0,0025	0,0096	-0,0003	-0,0004	0,0011
C(14)	4,13	0,0033	0,0025	0,0071	-0,0001	0,0002	0,0004
C(15)	3,56	0,0025	0,0022	0,0086	0,0007	-0,0005	-0,0012
C(16)	3,31	0,0028	0,0020	0,0075	0,0002	0,0005	-0,0005
C(17)	3,34	0,0022	0,0024	0,0075	0,0008	-0,0001	-0,0009
N(18)	3,25	0,0022	0,0020	0,0088	0,0004	-0,0015	-0,0011
C(19)	4,66	0,0031	0,0030	0,0115	0,0015	-0,0013	-0,0010
C(20)	5,38	0,0036	0,0031	0,0113	-0,0009	-0,0011	-0,0005
C(21)	5,54	0,0034	0,0041	0,0118	-0,0003	0,0024	-0,0029
C(22)	6,97	0,0045	0,0050	0,0176	-0,0013	0,0068	-0,0051
O ⁻ (23)	4,12	0,0022	0,0037	0,0078	0,0004	-0,0001	0,0000
C(24)	3,17	0,0026	0,0025	0,0050	-0,0002	-0,0002	0,0008
C(25)	3,75	0,0028	0,0036	0,0048	0,0001	0,0006	-0,0002
C(26)	3,62	0,0024	0,0042	0,0058	0,0004	0,0007	-0,0001
C(27)	5,44	0,0023	0,0066	0,0073	0,0014	-0,0005	-0,0020
O(28)	8,46	0,0024	0,0130	0,0110	0,0028	-0,0013	-0,0034
O(29)	6,24	0,0030	0,0075	0,0073	0,0019	-0,0016	0,0004
O(30)	4,48	0,0024	0,0044	0,0075	0,0013	0,0014	0,0016

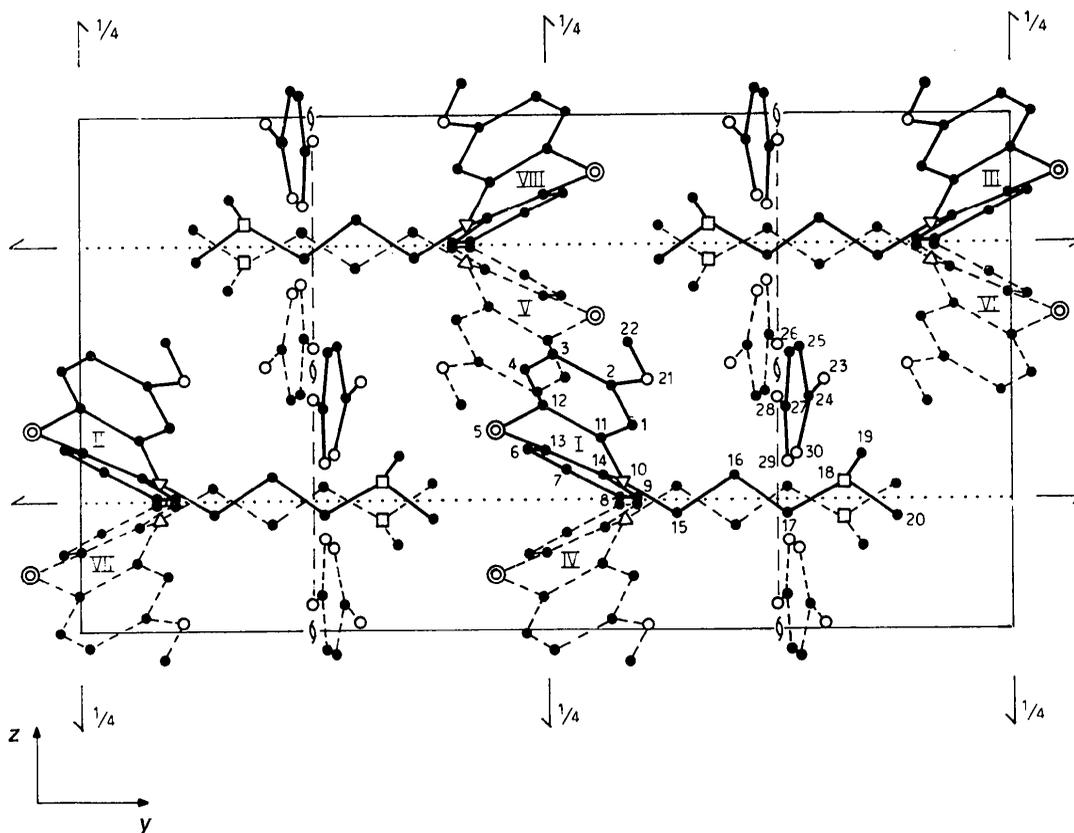


Fig. 2. Projection suivant [100].

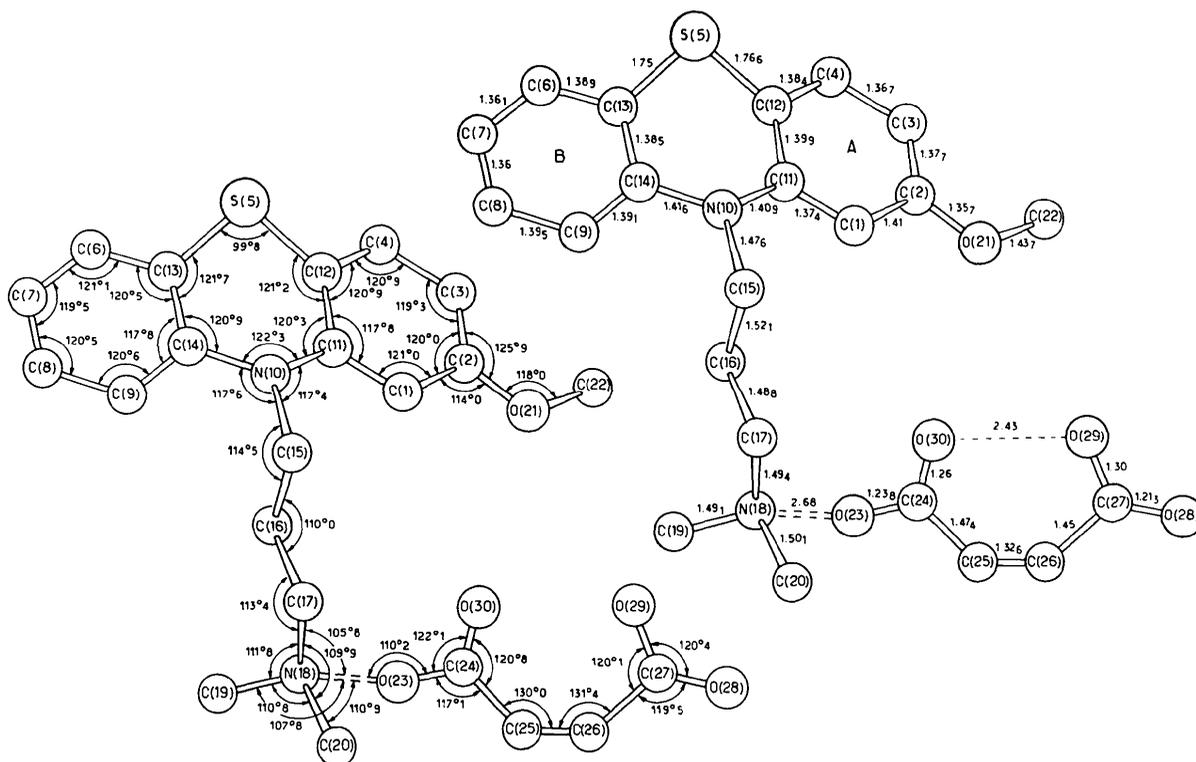


Fig. 3. Longueurs (Å) et angles de liaison (°).

évidence dans le *p*-méthoxyindophénol (Romers & Hesper, 1966), le 1,4-diméthoxybenzène (Goodwin, Przybylska & Robertson, 1950) et l' α -5-(2'-chloroéthoxy-*o*-quinone-2-oxime) (Van Oijen & Romers, 1966).

Conformation du maléate (Fig. 5)

L'acide maléique est fixé à l'azote N⁺(18) au moyen d'une liaison hydrogène intramoléculaire forte à

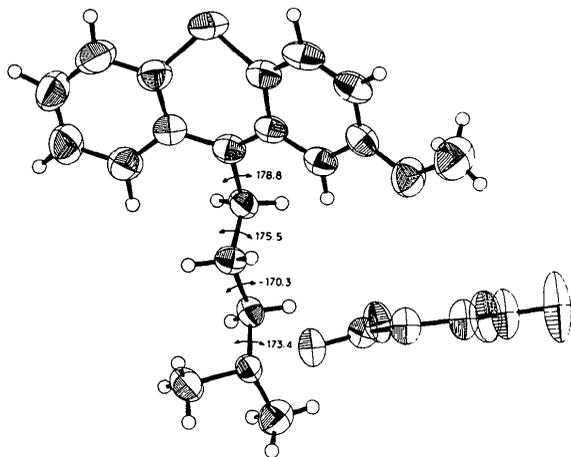


Fig. 4. Ellipsoïdes d'agitation thermique et angles de conformation (°).

l'atome O(23). Les atomes O(29) et O(30) sont en contact ($d=2,43$ Å, $\sigma=0,006$), résultat comparable à ceux trouvés pour l'ion maléate (Darlow & Cochran, 1961) et l'ion chloromaléate (Ellison & Levy, 1965), ce dernier étudié par diffraction des neutrons.

L'analyse des cartes différences de densité électronique fait apparaître un maximum inférieur à $0,3$ e Å⁻³ situé entre O(29) et O(30) mais il n'est pas suffisamment significatif pour prétendre à une localisation exacte de l'atome d'hydrogène. La comparaison des deux liaisons C(24)-O(30) et C(27)-O(29) semble indiquer que cet hydrogène est lié à l'oxygène O(29), ce qui conduit à imaginer pour l'ion maléate la configuration de la Fig. 5.

Remarquons également la déformation des angles C(24)-C(25)-C(26) et C(25)-C(26)-C(27) due à l'incompressibilité de la liaison O(29)-H-O(30). La

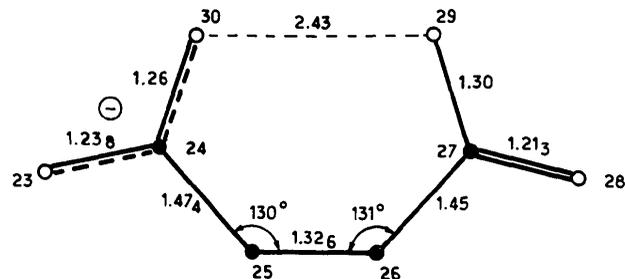


Fig. 5. Configuration de l'ion maléate.

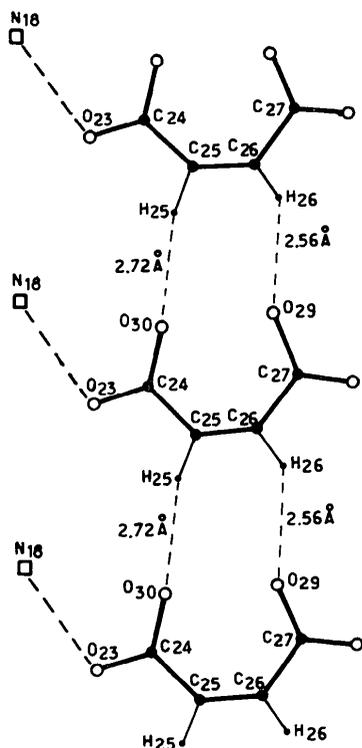


Fig. 6. Enchaînement des ions maléates et liaisons à N⁺(18).

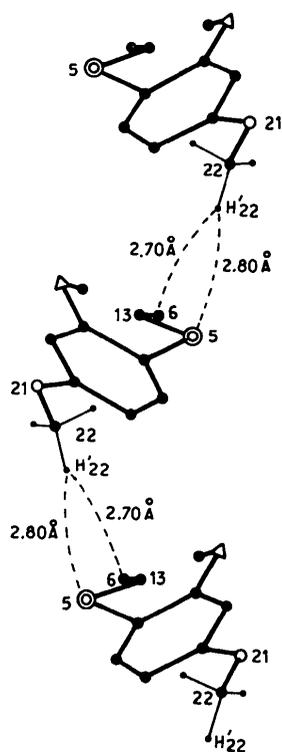


Fig. 7. Contacts entre méthyles C(22) et noyaux.

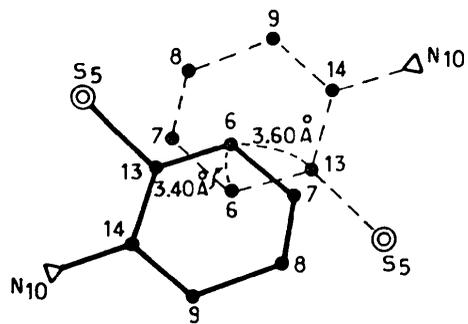


Fig. 8. Recouvrement partiel des cycles.

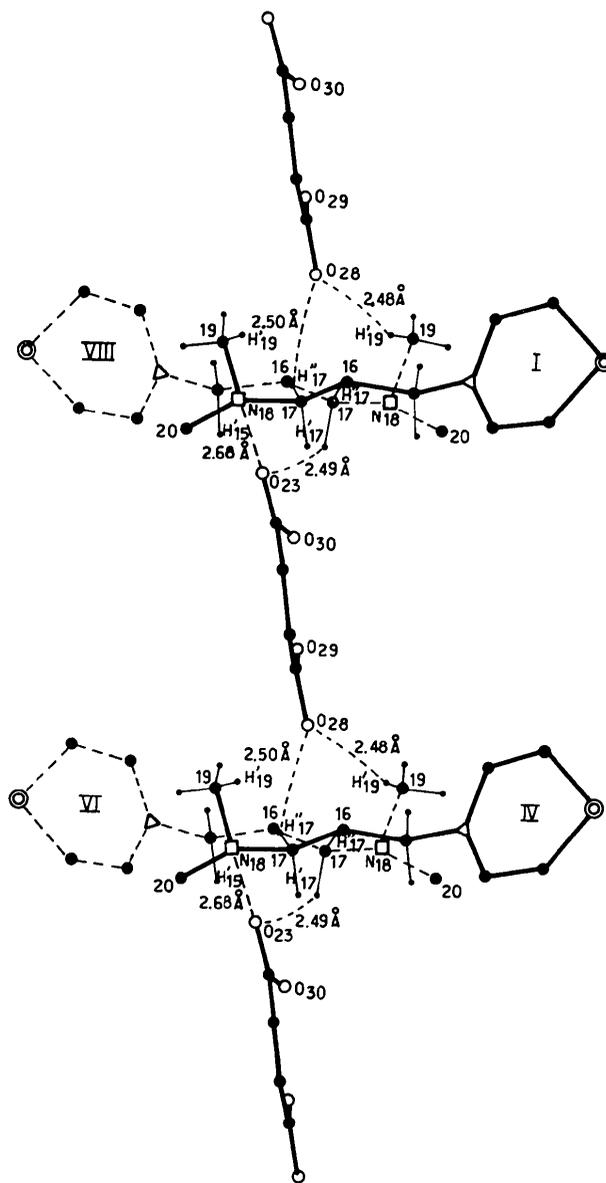


Fig. 9. Enchaînement des molécules au moyen des ions maléates.

présence de la double liaison C(25)=C(26) fait que le groupe éthylénique est pratiquement plan, mais les atomes O(23) et O(30) s'écartent notablement de ce plan puisqu'ils en sont distants respectivement de 0,26 Å et -0,20 Å ce qui correspond à une rotation de 12,5° autour de C(25)-C(24).

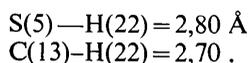
Interactions moléculaires-cohésion cristalline

La compacité de cette structure complexe est aussi élevée que celle du naphthalène ($C=0,70$). Une étude systématique des proximités atomiques permet de mettre en évidence deux directions d'enchaînement: parallèlement à [001] et à [100].

Enchaînement parallèle à [001]

Le motif cristallin est constitué d'un cation mopazine associé à un anion maléate par une liaison C-O⁻...H-N⁺. Mais d'autre part, nous observons des contacts entre les ions maléates superposés par l'intermédiaire des atomes O(29) et O(30) et des deux hydrogènes éthyléniques (Fig. 6).

Dans la même direction, les groupements méthoxyles assurent deux 'contacts' avec l'atome de soufre et le carbone C(3) (Fig. 7):

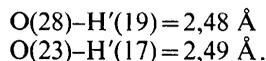


Enfin, notons la distance C(6)-C(6)=3,40 Å, proche de la distance graphitique entre deux cycles symétriques par rapport à un centre, mais la superposition est très imparfaite (Fig. 8).

Enchaînement parallèle à [100]

L'enchaînement principal est de nouveau réalisé au moyen des anions maléates. On constate sur la Fig. 9

que cet anion est en contact par les atomes O(23) et O(28) avec un méthyle et le méthylène en α de l'azote N⁺



Par ailleurs, on note O(28)-H''(17), 2,50 Å qui fait le pendant de la liaison hydrogène O⁻(23)-H...⁺N(18).

L'oxygène O(28) semble donc jouer un rôle donneur d'électrons comparable à celui de O(23).

Nous remarquons à nouveau, à propos de cette phénothiazine, que tout se passe comme si une partie de la charge positive de N⁺(18) était passée sur les méthyles terminaux. De même, une partie de cette charge semble se retrouver sur le carbone C(17) également en α de l'azote N⁺(18).

Références

- BELL, J. D., BLOUNT, J. F., BRISCOE, O. V. & FREEMAN, H. C. (1968). *Chem. Commun.* pp. 1656-1658.
 DARLOW, S. F. & COCHRAN, W. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 1250-1257.
 ELLISON, R. D. & LEVY, H. A. (1965). *Acta Cryst.* **19**, 260-268.
 GOODWIN, T. H., PRZYBYLSKA, M. & ROBERTSON, J. M. (1959). *Acta Cryst.* **3**, 279-284.
 MARS AU, P. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 42-51.
 MARS AU, P. & Busetta, B. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 986-991.
 MARS AU, P. & CALAS, M. R. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 2058-2062.
 MARS AU, P. & CAM, Y. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 980-986.
 ROMERS, C. & HESPER, B. (1966). *Acta Cryst.* **20**, 162-169.
 VAN OIJEN, J. W. L. & ROMERS, C. (1966). *Acta Cryst.* **20**, 169-176.

Acta Cryst. (1973). **B29**, 998

The Crystal Structure of 3-Ethyl-5-[2'-(1',3'-dithiolanylidene)]rhodanine

BY HENRY R. LUSS AND DOUGLAS L. SMITH

Research Laboratories, Eastman Kodak Company, Rochester, New York 14650, U.S.A.

(Received 6 November 1972; accepted 19 January 1973)

The crystal structure of the merocyanine-like dye, 3-ethyl-5-[2'-(1',3'-dithiolanylidene)]rhodanine, C₈H₉NOS₄, has been determined from single-crystal X-ray intensity data collected with an automated diffractometer. The crystals are monoclinic, $P2_1/a$, with $a=21.230$ (5), $b=5.059$ (2), $c=10.305$ (3) Å, $\beta=95.78$ (1)°, and $Z=4$. The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares calculations to $R_1=0.032$. Hydrogen atoms were located and refined. The puckered dithiolanylidene ring is disordered at the methylene groups with 90% of the molecules present in one conformation. The rhodanine ring is approximately planar, and there is some conjugation between the rings.

Introduction

Merocyanine dyes, neutral undissociated compounds which contain the characteristic amidic chromophore,

are well known as spectral sensitizers of photographic emulsions (Brooker, 1966). The crystal structures of the merocyanine dyes(I),(II) and(III) and the iodine complex of (I) have been determined by Van Meerssche and