

Ethyl 5-[2-(2-aminophénylimino)-2-phényléthylidène]-4-(4-chlorophényl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate et éthyl 5-[2-(2-(méthyl-amino)phénylimino)-2-phényléthylidène]-4-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate

S. El Hazazi,^a A. Baouid,^a A. Hasnaoui^a et M. Pierrot^{b*}

^aLaboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Hétérocycliques, Faculté des Sciences – Semlalia, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc, and ^bLBS-UMR 6517, Centre Scientifique Saint-Jérôme, 13397 Marseille Cedex 20, France
Correspondence e-mail: marcel.pierrot@lbs.u-3mrs.fr

Reçu le 17 juin 2002

Accepté le 16 juillet 2002

Internet 31 août 2002

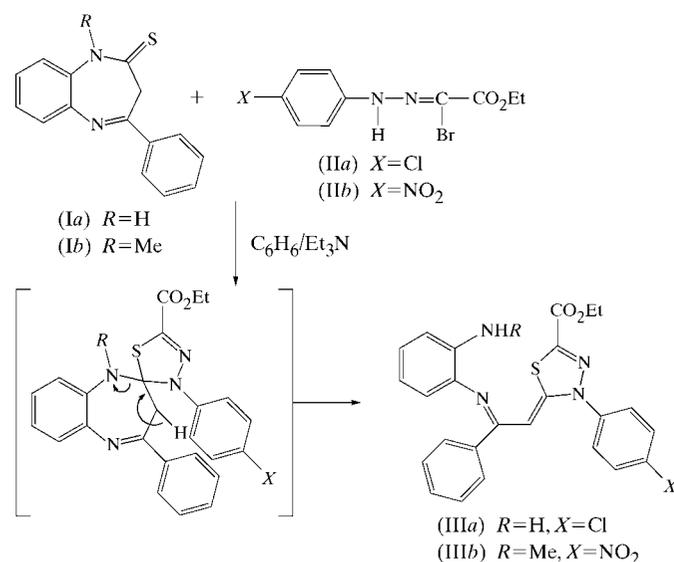
Condensation of *N*-aryl-*C*-(ethoxycarbonyl)nitrilimines with 4-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,5-benzodiazepine-2-thione lead to the title compounds, C₂₅H₂₁ClN₄O₂S, (III*a*), and C₂₆H₂₃N₅O₄S, (III*b*), respectively. Crystals of both compounds were obtained by evaporation of ethanol solutions at room temperature. In the structures of both compounds, a non-bonding interaction is observed between the S atom and the imino N atom. It is established that 1,3-dipolar cycloaddition occurs on the C=S double bond of the 1,5-benzodiazepine-2-thione.

Commentaire

Depuis des années, chimistes et pharmacologues (Gagnault & Bidet, 1985*a,b*; Sternbach, 1978) accordent une grande importance à la série des benzodiazépines dont de nombreux dérivés présentent des activités tranquillisantes, hypnotiques et antiépileptiques. A la suite du diazépam, principe actif du Valium qui est utilisé en thérapeutique depuis 1963, un grand nombre de molécules actives ont été synthétisées. Récemment, on a vu apparaître sur le marché des tranquillisants de nouveaux dérivés présentant un cycle triazole accolé au cycle diazépinique qui sont aussi des hypnotiques. De même, il a été montré que l'introduction d'un nouvel hétérocycle pentagonal sur les différentes positions du cycle diazépinique accroît notablement l'activité biologique (Hester *et al.*, 1970).

Dans ce cadre, notre équipe de recherche (Baouid *et al.*, 1994; Chiaroni *et al.*, 1995; Benelbaghdadi *et al.*, 1997; Essaber *et al.*, 1998; Aatif *et al.*, 2000; El Hazazi *et al.*, 2000) s'est intéressée à la synthèse des systèmes hétérocycliques ayant des structures similaires à celles des molécules biologiquement

actives construites à partir des diazépines et des benzodiazépines. Poursuivant cet axe de recherche, nous avons effectué des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sur des 1,5-benzodiazépine-2-thiones, (I) (Cortès *et al.*, 1991; Nardi *et al.*, 1973), avec les *N*-aryl-*C*-(éthoxycarbonyl)nitrilimines générées *in situ* à partir de leurs précurseurs correspondants, (II) (Sharp & Hamilton, 1946), en présence de la triéthylamine et à température ambiante pendant 48 h. Notons que les deux 1,5-benzodiazépines, (I*a*) et (I*b*), possèdent deux sites dipolarophiles différents C=N et C=S pouvant intervenir dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Par conséquent, il sera possible d'examiner la péri et la régiosélectivité de ces réactions.



Après traitement et purification sur gel de silice du mélange réactionnel, les structures des produits obtenus, (III*a*) et (III*b*), ont été étudiées par spectroscopie de masse et RMN ¹H et ¹³C. La spectroscopie de masse nous indique que ceux-ci résultent d'une monocondensation du dipôle sur l'une des deux doubles liaisons C=N ou C=S. Cependant, les analyses spectrales de RMN ¹H et ¹³C ne permettent pas d'élucider leurs structures.

L'étude cristallographique des monocristaux nous a permis de déterminer sans ambiguïté les structures des composés (III*a*) et (III*b*) (Figs. 1 et 3) compatibles avec les données spectrales de RMN ¹H et ¹³C. Ces structures résultent d'une monocondensation du dipôle sur le site dipolarophile C=S conduisant à des monocycloadduits spiraniques instables qui se réarrangent pour aboutir aux produits ouverts, (III*a*) et (III*b*) (Schéma) avec de bons rendements. Cela montre que ces réactions sont totalement péri et régiosélectives puisque seul le site dipolarophile C=S est affecté par ce type de dipôle-1,3 quelque soit la quantité du dipôle utilisée et que le sens de l'addition est unique.

Les structures des composés (III*a*) et (III*b*) sont semblables. Dans les deux cas, le cycle thiadiazole porte trois substituants: (i) un bras éthylcarboxylate, (ii) un chlorophényle [pour (III*a*)] ou nitrophényle [pour (III*b*)], et (iii) un fragment

aminophénylimino-phényléthylidène [pour (IIIa)] ou (méthylamino)phénylimino-nitrophényl [pour (IIIb)].

Le bras éthylcarboxylate et le fragment C2/C6/C7/N8 qui porte les deux doubles liaisons C2=C6 et C7=N8 (Tableaux 1 et 3) sont coplanaires avec le plan du cycle thiadiazole. Ce dernier fait un angle dièdre de 47,1 (3)° avec le chlorophényle en (IIIa) et de 42,9 (4)° avec le nitrophényl en (IIIb). Dans la structure (IIIa), l'angle dièdre entre cycle phényle C16-C21 et l'aminophényle C9-C14/N15 est 68,8 (3)°; cet angle, entre

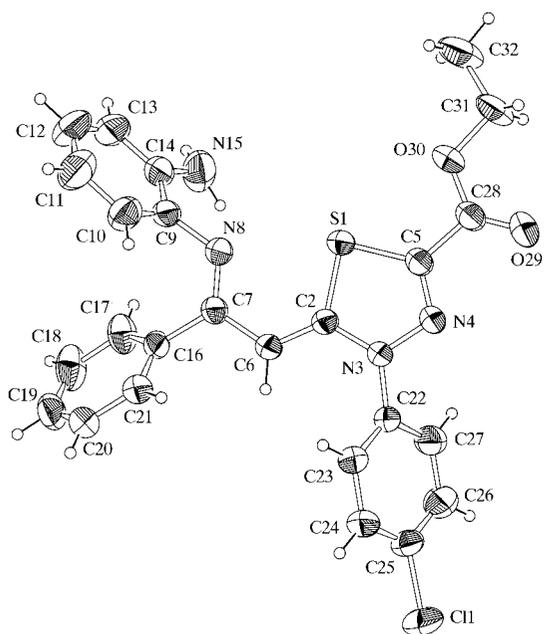


Figure 1
ORTEP (Burnett & Johnson, 1996) de la molécule (IIIa). Les ellipsoïdes de vibration des atomes ont une probabilité de 50%.

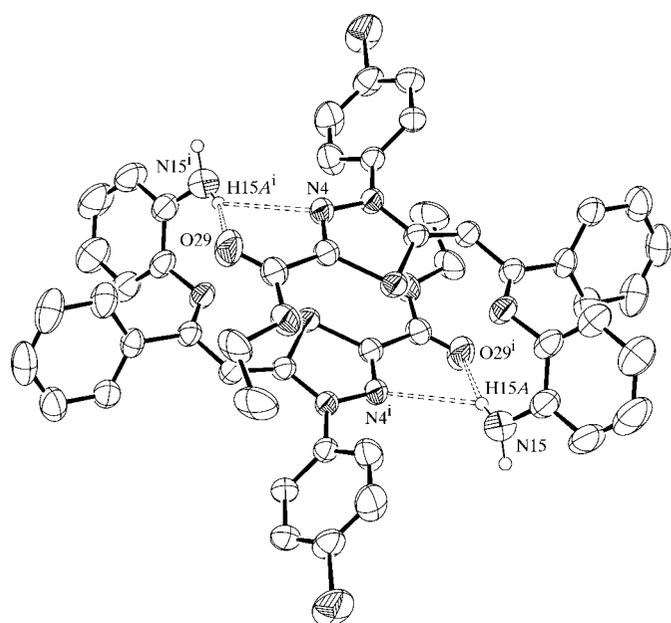


Figure 2
Vue montrant deux molécules (IIIa) liées par liaisons hydrogène et formant un dimère.

C17-C22 et le (méthylamino)phényl C9-C14/N15/C16, est 78,8 (3)° dans la structure (IIIb).

Dans les deux structures, la conformation du fragment S1/C2/C6/C7/N8 entraîne une interaction de non-liaison entre le soufre S1 et l'azote N8; la distance S1...N8 est égale à 2,696 (3) Å et 2,579 (2) Å dans (IIIa) et (IIIb), respectivement, contre 2,558 (3) et 2,601 (2) Å pour les distances intracycliques S1...N3 et S1...N4.

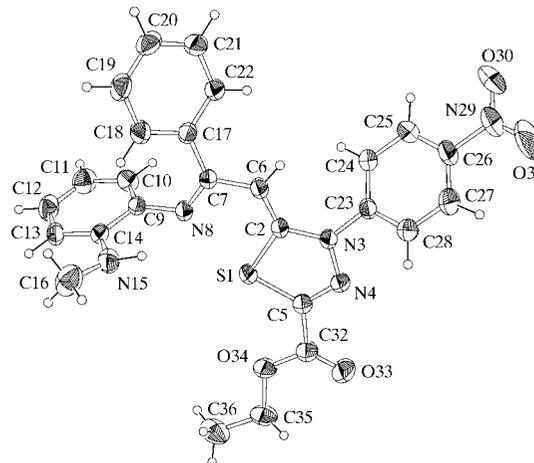


Figure 3
ORTEP (Burnett & Johnson, 1996) de la molécule (IIIb). Les ellipsoïdes de vibration des atomes ont une probabilité de 50%.

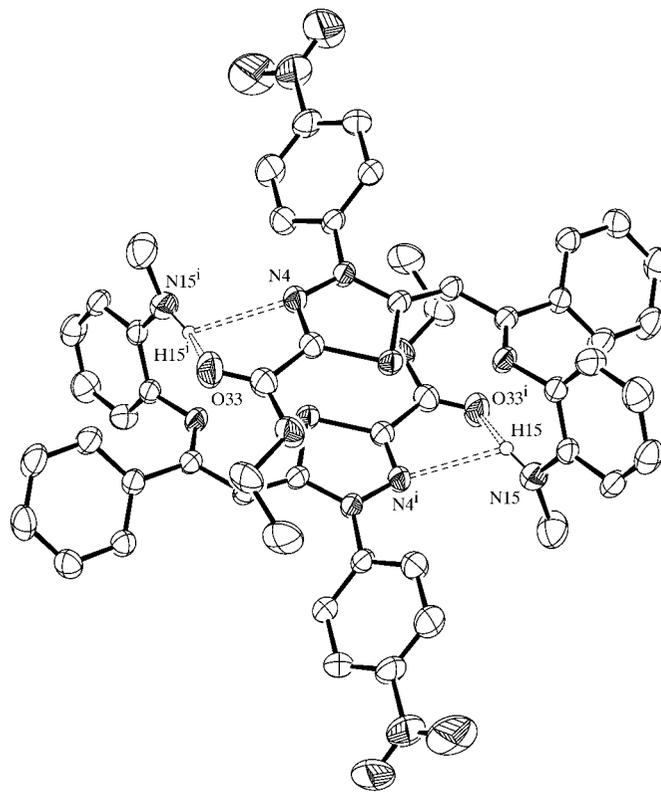


Figure 4
Vue montrant deux molécules (IIIb) liées par liaisons hydrogène et formant un dimère.

On notera que, dans les deux structures, l'atome d'azote N15 établit deux liaisons hydrogène longues (Tableaux 2 et 4) avec l'atome d'azote N4 et l'atome d'oxygène O29 (O33) de la molécule voisine obtenue par inversion du centre de symétrie. Il s'établit ainsi dans ces structures des dimères centrosymétriques liés par liaisons hydrogène (Figs. 2 et 4). Cette interaction est nettement plus faible dans (IIIa) que dans (IIIb).

Partie expérimentale

A une solution de 1,5-benzodiazépine-2-thione, (I) (1,98 mmol), et de *N*-arylhyazone- α -bromoglyoxylate d'éthyle, (II) (1,98 mmol), dans du benzène anhydre (20 ml), on ajoute lentement et sous agitation une solution de triéthylamine (0,5 ml) contenue dans du benzène (2 ml). Après agitation à température ambiante pendant 48 h, le mélange réactionnel est lavé plusieurs fois à l'eau distillée. Ensuite, la phase organique séchée sur sulfate de sodium est évaporée sous pression réduite pour éliminer le solvant et l'excès de triéthylamine. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient d'éluant hexane-acétate d'éthyle. Le produit isolé, (III), est recristallisé dans l'éthanol pour conduire aux composés étudiés [p.f. 439–441 K pour (IIIa) et 435–437 K pour (IIIb)].

Composé (IIIa)

Données cristallines

$C_{25}H_{21}ClN_4O_2S$
 $M_r = 476,97$
 Monoclinique, $P2_1/n$
 $a = 9,98260$ (10) Å
 $b = 9,5040$ (2) Å
 $c = 25,0790$ (10) Å
 $\beta = 90,667$ (5)°
 $V = 2379,20$ (11) Å³
 $Z = 4$

$D_x = 1,332$ Mg m⁻³
 Mo $K\alpha$ radiation
 Paramètres de la maille à l'aide
 de 26 069 réflexions
 $\theta = 3,0$ – $25,1$ °
 $\mu = 0,28$ mm⁻¹
 $T = 293$ K
 Prisme, rouge
 $0,35 \times 0,25 \times 0,20$ mm

Collection des données

Diffractionmètre Nonius KappaCCD
 Balayage φ
 26 069 réflexions mesurées
 4247 réflexions indépendantes
 3903 réflexions avec $I > 2\sigma(I)$

$R_{int} = 0,039$
 $\theta_{max} = 25,1$ °
 $h = -3 \rightarrow 11$
 $k = -9 \rightarrow 11$
 $l = -29 \rightarrow 30$

Affinement

Affinement à partir des F^2
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,042$
 $wR(F^2) = 0,145$
 $S = 1,23$
 4247 réflexions
 298 paramètres
 Affinement des atomes d'hydrogène
 avec contraintes

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0670P)^2 + 0,7595P]$
 où $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta/\sigma)_{max} < 0,001$
 $\Delta\rho_{max} = 0,27$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{min} = -0,30$ e Å⁻³

Tableau 1

Paramètres géométriques (Å, °) pour (IIIa).

S1–C2	1,7526 (19)	N8–C7	1,290 (3)
S1–C5	1,753 (2)	N8–C9	1,417 (3)
N3–N4	1,365 (2)	C2–C6	1,358 (3)
N3–C2	1,389 (2)	C6–C7	1,439 (3)
N4–C5	1,287 (3)		
C2–S1–C5	87,89 (9)	N3–C2–S1	108,49 (13)
N4–N3–C2	116,86 (16)	N4–C5–S1	116,76 (14)
C5–N4–N3	109,96 (16)	C2–C6–C7	122,35 (18)
C7–N8–C9	121,31 (17)	N8–C7–C6	119,12 (17)

Tableau 2

Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) pour (IIIa).

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
N15–H15A \cdots N4 ⁱ	0,91	2,86	3,532 (3)	132
N15–H15A \cdots O29 ⁱ	0,91	2,92	3,801 (3)	162

Code de symétrie: (i) $2 - x, -y, 1 - z$.

Composé (IIIb)

Données cristallines

$C_{26}H_{23}N_5O_4S$
 $M_r = 501,55$
 Triclinique, $P\bar{1}$
 $a = 9,7619$ (2) Å
 $b = 10,7465$ (3) Å
 $c = 12,1924$ (2) Å
 $\alpha = 87,137$ (2)°
 $\beta = 83,151$ (2)°
 $\gamma = 75,4690$ (10)°
 $V = 1229,04$ (5) Å³

$Z = 2$
 $D_x = 1,355$ Mg m⁻³
 Mo $K\alpha$ radiation
 Paramètres de la maille à l'aide
 de 17 984 réflexions
 $\theta = 2,0$ – $25,9$ °
 $\mu = 0,18$ mm⁻¹
 $T = 293$ K
 Prisme, rouge
 $0,35 \times 0,15 \times 0,10$ mm

Collection des données

Diffractionmètre Nonius KappaCCD
 Balayage φ
 17 984 réflexions mesurées
 4642 réflexions indépendantes
 4003 réflexions avec $I > 2\sigma(I)$

$R_{int} = 0,039$
 $\theta_{max} = 25,9$ °
 $h = -11 \rightarrow 12$
 $k = -12 \rightarrow 13$
 $l = -13 \rightarrow 14$

Affinement

Affinement à partir des F^2
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,043$
 $wR(F^2) = 0,163$
 $S = 1,17$
 4642 réflexions
 325 paramètres
 Affinement des atomes d'hydrogène
 avec contraintes

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,1021P)^2 + 0,2297P]$
 où $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta/\sigma)_{max} < 0,001$
 $\Delta\rho_{max} = 0,36$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{min} = -0,55$ e Å⁻³

Tableau 3

Paramètres géométriques (Å, °) pour (IIIb).

S1–C2	1,7537 (18)	N8–C7	1,296 (2)
S1–C5	1,7582 (19)	N8–C9	1,410 (2)
N3–N4	1,367 (2)	C2–C6	1,359 (3)
N3–C2	1,388 (2)	C6–C7	1,440 (2)
N4–C5	1,285 (2)		
C2–S1–C5	87,68 (8)	N3–C2–S1	108,43 (13)
N4–N3–C2	117,05 (14)	N4–C5–S1	116,95 (14)
C5–N4–N3	109,68 (15)	C2–C6–C7	121,09 (17)
C7–N8–C9	125,54 (16)	N8–C7–C6	115,97 (16)

Tableau 4

Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) pour (IIIb).

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
N15–H15 \cdots O33 ⁱ	0,96	2,62	3,413 (5)	140
N15–H15 \cdots N4 ⁱ	0,96	2,68	3,305 (6)	123

Code de symétrie: (i) $-x, -y, -z$.

Atomes d'hydrogène positionnés à des distances fixes des atomes de carbone ou d'azote et paramètres d'agitation thermique U_{iso} égaux à 1,2 fois ceux de l'atome auquel ils sont attachés.

Tous les deux composés, collection des données: *KappaCCD Reference Manual* (Nonius, 1998); affinement des paramètres de la maille: *KappaCCD Reference Manual*; réduction des données: *DENZO* et *SCALEPACK* (Otwinowski & Minor, 1997); programme(s) pour la solution de la structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997); programme(s) pour l'affinement de la structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); graphisme moléculaire: *ORTEPIII* (Burnett & Johnson, 1996); logiciel utilisé pour préparer le matériel pour publication: *SHELXL97*.

Des documents complémentaires concernant cette structure peuvent être obtenus à partir des archives électroniques de l'UICr (Référence: DN1014). Les processus d'accès à ces archives sont donnés au dos de la couverture.

Références

- Aatif, A., Baouid, A., Benharref, A. & Hasnaoui, A. (2000). *Synth. Commun.* **30**, 2647–2659.
- Baouid, A., Benharref, A., Hasnaoui, A. & Lavergne, J.-P. (1994). *Bull. Soc. Chim. Belg.* **103**, 743–751.
- Benelbaghdadi, R., Hasnaoui, A. & Lavergne, J.-P. (1997). *Bull. Soc. Chim. Belg.* **106**, 813–815.
- Burnett, M. N. & Johnson, C. K. (1996). *ORTEPIII*. Report ORNL-6895. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Chiaroni, A., Riche, C., Baouid, A., Benharref, A., Hasnaoui, A. & Lavergne, J.-P. (1995). *Acta Cryst. C* **51**, 961–963.
- Cortès, E., Martínez, R., Ugalde, M. & Maldonado, N. (1991). *J. Heterocycl. Chem.* **28**, 365–368.
- El Hazazi, S., Baouid, A., Hasnaoui, A. & Pierrot, M. (2000). *Acta Cryst. C* **56**, e457–e458.
- Essaber, M., Baouid, A., Hasnaoui, A., Benharref, A. & Lavergne, J.-P. (1998). *Synth. Commun.* **28**, 4097–4104.
- Gaignault, J. C. & Bidet, D. (1985a). *Ann. Pharm. Fr.* **43**, 321–328.
- Gaignault, J. C. & Bidet, D. (1985b). *Ann. Pharm. Fr.* **43**, 427–438.
- Hester, J. B., Rudzik, A. D., Keasling, H. H. & Veldkamp, W. (1970). *J. Med. Chem.* **13**, 23–26.
- Nardi, D., Tajana, A. & Rossi, S. (1973). *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 815–819.
- Nonius (1998). *KappaCCD Reference Manual*. Nonius BV, Delft, Les Pays-Bas.
- Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods in Enzymology*, Vol. 276, *Macromolecular Crystallography*, Part A, édité par C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, pp. 307–326. New York: Academic Press.
- Sharp, R. & Hamilton, C. S. (1946). *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 588–591.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXS97* et *SHELXL97*. Université de Göttingen, Allemagne.
- Sternbach, L. H. (1978). *Prog. Drug Res.* **22**, 229–266.