

1,1-Dichloro-3-méthylthio-1a-phényl-1,1a,2,9-tétrahydroaziridino[2,1-d][1,5]-benzodiazépine

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

^aLaboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Hétérocycles, Faculté des Sciences, 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

Key indicators

Single-crystal X-ray study
T = 293 K
Mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.004 \text{ \AA}$
R factor = 0.023
wR factor = 0.058
Data-to-parameter ratio = 8.3

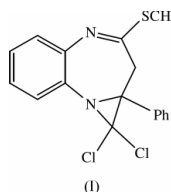
For details of how these key indicators were automatically derived from the article, see <http://journals.iucr.org/e>.

The crystal structure of the title compound, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$, allows us to establish that a [2 + 1]-cycloaddition has occurred to a $\text{C}=\text{N}$ double bond of the 1,5-benzodiazepine.

Reçu le 31 mars 2003
Accepté le 22 avril 2003
Internet 30 avril 2003

Commentaire

Récemment, il a été montré que les composés cyclopropaniques forment des structures de base dans plusieurs produits naturels (Sala, 1989) et que leurs dérivés présentaient des propriétés biologiques remarquables (Sala, 2000; De Sarro *et al.*, 1996). Les travaux entrepris dans notre laboratoire portent sur la synthèse des hétérocycliques azotés par des réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 et/ou des carbènes avec des diazépines, benzodiazépines et triazépines (Baouid *et al.*, 1996, 2001; Benelbaghdadi *et al.*, 1998; Aatif *et al.*, 2000; Essaber *et al.*, 1998; El Hazazi *et al.*, 2000, 2002; El Messaoudi *et al.*, 1985).



Dans le but de développer ces recherches vers de nouveaux systèmes tri ou tétrahétérocycliques, ayant des structures analogues à celles des benzodiazépines actives (De Sarro *et al.*, 1996) et pouvant présenter des activités pharmacologiques intéressantes, nous avons soumis la 2-méthylthio-4-phényl-1,5-benzodiazépine (Cortes *et al.*, 1991; Nardi *et al.*, 1973) à l'action du dichlorocarbène. La méthode de préparation conduisant à un seul produit de cycloaddition est décrite dans la partie expérimentale.

Le spectre de masse du composé synthétisé nous a permis d'écarter la structure correspondant à une double condensation du dichlorocarbène sur les deux doubles liaisons carbone-azote de la 1,5-benzodiazépine. En effet, on note la présence d'un pic à $m/z = 349$ (pic de base) qui présente bien l'amas isotopique caractérisant la présence de deux chlores, attribué à l'ion moléculaire du composé compatible avec la formule brute d'un monocycloadduit. En outre, l'analyse des spectres de RMN ^1H et ^{13}C de ce dernier nous indique qu'on a réalisé une monocondensation résultant de la cycloaddition du dichlorocarbène sur le site dipolarophile carbone-azote en position 1,2 ou 4,5 de la 1,5-benzodiazépine. Mais ces analyses spectrales ne nous permettent pas de trancher entre les deux structures isomères du monocycloadduit. Une étude cristallographique est indispensable pour enlever toute ambiguïté sur le site dipolarophile inactif. Cette étude a montré que la

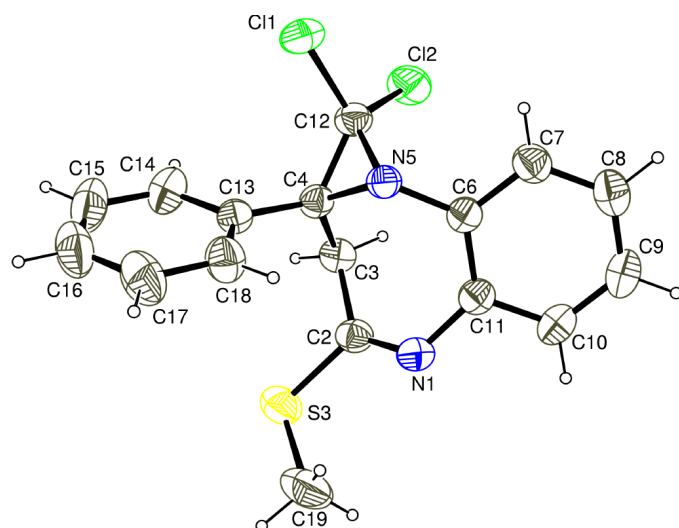


Figure 1
Dessin ORTEP (Burnett & Johnson, 1996) de la molécule. Les ellipsoïdes de vibration des atomes ont une probabilité de 50%.

monocondensation s'est effectuée sur la double liaison C4–N5 (Fig. 1) substituée par le groupement phényle de la 1,5-benzodiazépine pour aboutir à la 1,1-dichloro-3-méthylthio-1a-phényl-1,1a,2,9-tétrahydroaziridino[2,1-*d*][1,5]benzodiazépine, (I).

La double liaison N1–C2 de la 1,5-benzodiazépine est inactive vis-à-vis du dichlorocarbène. Par conséquent cette réaction de cycloaddition [2 + 1] est périsélective. La molécule se compose du bicyclic benzodiazépine lié aux groupements phényle et méthylthio et au cycle aziridine sur lequel sont fixés les deux atomes de chlore. La benzodiazépine comporte trois fragments plans: N1/N5/C6/C11, le plan N1/N5/C2/C4 contenant la double liaison N1=C2 et le plan C2/C3/C4. Le plan N1/N5/C2/C4 fait un angle dièdre de 33,74 (4)° et 55,67 (5)° respectivement avec les plans N1/N5/C6/C11 et C2/C3/C4. Le groupement méthylthio est contenu dans le plan de la double liaison N1=C2. Le cycle phényle C13–C18 fait un angle dièdre de 107,57 (3)° avec le plan C2/C3/C4 et de 122,74 (3)° avec le cycle aziridine C4/N5/C12. L'empilement dans le cristal ne montre que deux interactions remarquables: (i) entre l'atome de chlore Cl1 et l'atome d'hydrogène H19A, 2,819 (7) Å; (ii) entre le deuxième atome d'hydrogène porté par le carbone C19 et l'hydrogène du carbone C18, H18⋯H19C = 2,30 Å.

Partie expérimentale

A une solution de 1 g (3,76 mmoles) de la 1,5-benzodiazépine dans 6,4 ml de chloroforme, un mélange de 15,3 ml du même solvant et 7,3 ml de solution aqueuse de soude à 50% a été additionné très lentement. Le mélange réactionnel obtenu est alors traité par 36 mg (0,16 moles) du chlorure de benzyltriéthylammonium puis laissé en agitation à température ambiante pendant 4 h. A la fin de la réaction, suivie par CCM, la solution est extraite au dichlorométhane et à l'eau. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrées, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle, 95/5). Le produit

solide ainsi isolé est recristallisé dans l'hexane pour conduire au monocycloadduit (p.f.: 402–404 K).

Données cristallines

C₁₇H₁₄Cl₂N₂S
M_r = 349,26
Orthorhombique, *Pna*2₁
a = 9,2941 (1) Å
b = 9,7513 (2) Å
c = 17,8510 (3) Å
V = 1617,76 (5) Å³
Z = 4
D_x = 1,434 Mg m⁻³

Mo Kα radiation
Paramètres de la maille à l'aide
de 23068 réflexions
θ = 3,8–26,4°
μ = 0,53 mm⁻¹
T = 293 (2) K
Prisme, incolore
0,20 × 0,15 × 0,10 mm

Collection des données

Diffractomètre Nonius KappaCCD
Balayage φ
23068 réflexions mesurées
1666 réflexions indépendantes
1640 réflexions avec I > 2σ(I)

R_{int} = 0,034
θ_{max} = 26,4°
h = 0 → 11
k = 0 → 12
l = 0 → 21

Affinement

Affinement à partir des F²
R[F² > 2σ(F²)] = 0,023
wR(F²) = 0,058
S = 1,05
1666 réflexions
201 paramètres

Affinement des atomes d'hydrogène
avec contraintes
w = 1/[σ²(F_o²) + (0,0314P)²
+ 0,3209P] ou P = (F_o² + 2F_c²)/3
(Δ/σ)_{max} = 0,001
Δρ_{max} = 0,13 e Å⁻³
Δρ_{min} = -0,17 e Å⁻³

Tableau 1

Paramètres géométriques (Å, °).

C11–C12	1,767 (2)	N5–C12	1,423 (3)
C12–C12	1,757 (3)	N5–C6	1,425 (3)
S3–C2	1,753 (3)	N5–C4	1,478 (3)
S3–C19	1,783 (4)	C2–C3	1,514 (3)
N1–C2	1,276 (3)	C3–C4	1,520 (3)
N1–C11	1,414 (3)	C4–C12	1,495 (3)
C2–S3–C19	101,86 (14)	N5–C4–C12	57,18 (13)
C2–N1–C11	121,59 (19)	N5–C4–C3	115,77 (17)
C12–N5–C6	122,67 (17)	C12–C4–C3	120,73 (17)
C12–N5–C4	62,03 (13)	N5–C12–C4	60,79 (13)
C6–N5–C4	123,43 (17)	N5–C12–C12	121,25 (16)
N1–C2–C3	124,8 (2)	C4–C12–C12	120,58 (16)
N1–C2–S3	120,78 (18)	N5–C12–C11	115,69 (16)
C3–C2–S3	114,29 (16)	C4–C12–C11	120,81 (16)
C2–C3–C4	105,60 (17)	C12–C12–C11	110,06 (13)

Les données ayant été mergées dans le groupe ponctuel *mmm* et les données brutes n'ayant pas été conservées, la détermination de la structure absolue n'a pu être réalisée.

Collection des données: *KappaCCD Reference Manual* (Nonius, 1998); réduction des données: *DENZO* et *SCALEPACK* (Otwinowski & Minor, 1997); programme(s) pour la solution de la structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); programme(s) pour l'affinement de la structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); graphisme moléculaire: *ORTEP* (Burnett & Johnson, 1996) et *ORTEP-3* (Farrugia, 1997).

Références

- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435.
Aatif, A., Baouid, A., Benharref, A. & Hasnaoui, A. (2000). *Synth. Commun.* **30**, 2647–2659.
Baouid, A., El Hazazi, S., Hasnaoui, A., Compain, P., Lavergne J.-P. & Huet, F. (2001). *New J. Chem.* **25**, 1479–1481.
Baouid, A., Hasnaoui, A. & Lavergne, J.-P. (1996). *Bull. Soc. Chim. Belg.* **105**, 339–344.

- Benelbaghdadi, R., Hasnaoui, A., Lavergne, J.-P., Giorgi, M. & Pierrot, M. (1998). *Synth. Commun.* **28**, 4221–4232.
- Burnett, M. N. & Johnson, C. K. (1996). *ORTEPIII*. Report ORNL-6895. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Cortes, E., Martinez, R., Ugalde, M. & Maldonado, N. (1991). *J. Heterocycl. Chem.* **28**, 365–368.
- De Sarro, G., Chimirri, A., Zappala, M., Guisti, P., Lipartiti, M. & De Sarro, A. (1996). *Gen. Pharmacol.* **27**, 1155–1162.
- El Hazazi, S., Baouid, A., Hasnaoui, A. & Pierrot, M. (2000). *Acta Cryst.* **C56**, e457–e458.
- El Hazazi, S., Baouid, A., Hasnaoui, A. & Pierrot, M. (2002). *Acta Cryst.* **E58**, o548–o550.
- El Messaoudi, M., Hasnaoui, A. & Lavergne, J.-P. (1985). *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **104**, 129–131.
- Essaber, M., Baouid, A., Hasnaoui, A., Benharref, A. & Lavergne, J.-P. (1998). *Synth. Commun.* **28**, 4097–4104.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- 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, edited by C. W. Carter Jr et R. M. Sweet, pp. 307–326. New York: Academic Press.
- Sala, J. (1989). *Chem. Rev.* **89**, 1247–1270.
- Sala, J. (2000). *Top. Curr. Chem.* **207**, 1–67.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXL97*. Universite de Göttingen, L'Allemagne.