

K. Nabih,^a A. Baouid,^a
A. Hasnaoui^a et A. Kenz^{b*}^aLaboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Hétérocycles, 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: kenzi@voila.fr

Key indicators

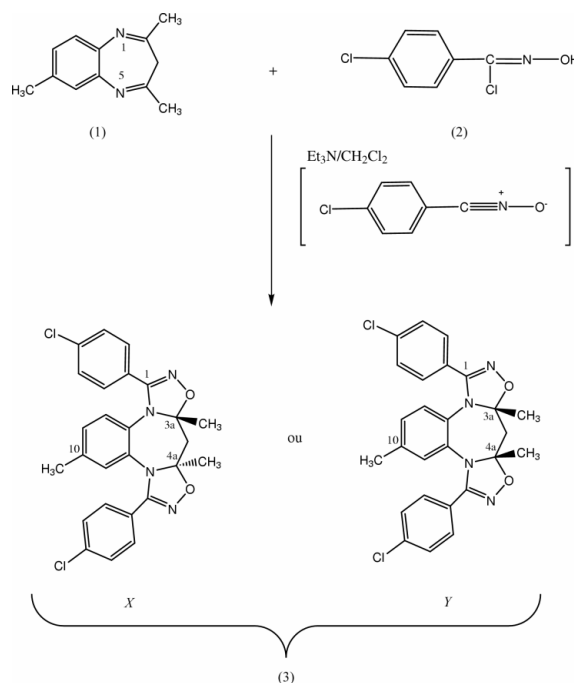
Single-crystal X-ray study
T = 293 K
Mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.004 \text{ \AA}$
R factor = 0.065
wR factor = 0.172
Data-to-parameter ratio = 15.2For details of how these key indicators were automatically derived from the article, see <http://journals.iucr.org/e>.

Stéréochimie du 1,7-bis(4-chlorophényl)-3a,4a,10-triméthyl-3a,4a,8,13-tétrahydro-4H-bis[1,2,4-oxadiazolo][4,5-a:5',4'-d]-[1,5]benzodiazépine

The stereochemistry of the title bis-adduct, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, shows that the two oxadiazole heterocycles possess a *trans* conformation.Reçu le 10 octobre 2003
Accepté le 13 octobre 2003
Internet 23 octobre 2003

Commentaire

Les 1,5-benzodiazépines et leurs dérivés sont, depuis des années, utilisées avec succès dans les domaines biologiques et pharmacologiques (Bellantuono *et al.*, 1980; Bartsh & Erker, 1988). De plus, il a été montré que l'introduction de nouveaux hétérocycles pentagonaux sur l'hétérocycle diazépinique accroît notablement l'activité biologique de la molécule (Hester *et al.*, 1970). Dans le but d'élargir les travaux de notre équipe de recherche en série des 1,2,4-triazépines (El Messaoudi *et al.*, 1994; Toledano *et al.*, 1996), 1,4-benzodiazépines (Baouid *et al.*, 1996; Essaber *et al.*, 1998; Aatif *et al.*, 2000; El Hazazi *et al.*, 2000, 2003), nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques ayant des structures homologues à des molécules biologiquement actives dérivés de la 2,4,7-triméthyl-3H-1,5-benzodiazépine.



Nous décrivons ici le comportement de l'oxyde de parachlorophénylonitrile généré *in situ* à partir du chlorure de parachlorophénylcarbohydroxamoye (2) (Liu *et al.*, 1980; Grundmann & Dean, 1965) en présence de la triéthylamine, à

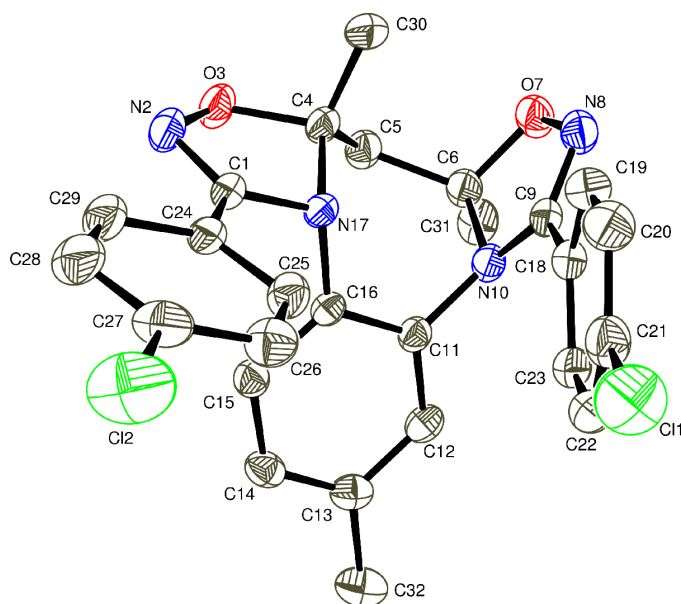


Figure 1
Dessin ORTEP (Burnett & Johnson, 1996; Farrugia, 1997). Les ellipsoïdes de vibration des atomes ont une probabilité de 30%.

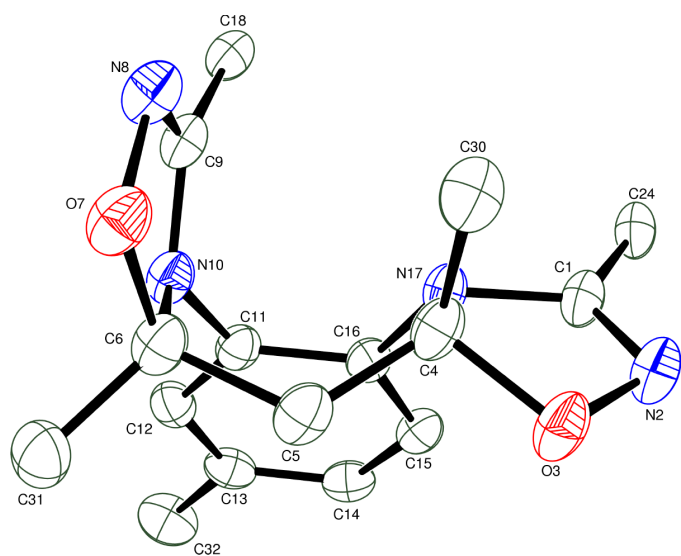


Figure 2
Dessin ORTEP (Burnett & Johnson, 1996; Farrugia, 1997) montrant la conformation enveloppe des deux cycles oxadiazoles. Les cycles chlorophényles ont été omis pour la clarté du dessin.

température ambiante, avec la benzodiazépine (1) (Barltrop *et al.*, 1959). Après traitement du mélange réactionnel et purification par une chromatographie sur gel de silice, un seul type de cycloadduit est obtenu avec un bon rendement. Il résulte d'une double condensation simultanée du dipôle avec les deux sites dipolarophiles carbone-azote de la benzodiazépine (1). Signalons aussi que, quelle que soit la quantité de dipôle utilisée, aucun monocycloadduit n'a été obtenu. Cela montre bien que les deux sites dipolarophiles carbone-azote possèdent des réactivités voisines vis-à-vis de l'oxyde de nitrile. La réaction est régiosélective mais non-périsélective. La structure du cycloadduit isolé (3) a été déterminée à partir des analyses

spectrales de RMN ^1H , ^{13}C et spectroscopie de masse. En effet, le spectre de masse de l'adduit (3) nous permet d'écarter une structure correspondant à une monocondensation sur l'un des deux sites dipolarophiles $\text{C}=\text{N}$ de la 1,5-benzodiazépine (1). Il présente principalement le pic de l'ion moléculaire correspondant à une double condensation.

Si les analyses spectrales sont en accord avec une double condensation du dipôle-1,3 sur les deux sites dipolarophiles de (1), elles ne nous permettent pas de déterminer la stéréochimie relative des deux hétérocycles oxadiazoles du bis-adduit (3) (*trans X* ou *cis Y*). Seule l'étude cristallographique a permis de déterminer la stéréochimie du bicycloadduit (3) (Fig. 1). Les résultats de cette étude confirment la double condensation régiosélective sur les deux sites dipolarophiles carbone-azote de la 1,5-benzodiazépine (1) et montrent que les deux groupements méthyle en position C3a et C4a ont une géométrie relative *trans* représentée par la structure (3X). La molécule se compose de quatre cycles condensés, le bicyclic benzodiazépine et les deux oxadiazoles, porteurs de trois groupements méthyle et de deux benzophényles (Fig. 2). La benzodiazépine comporte deux fragments plans: N10/C11–C16/N17 et N10/N17/C4/C6 faisant un angle de $57,08 (9)^\circ$, l'atome C5 étant situé à $0,551 (4) \text{ \AA}$ du plan N10/N17/C4/C6. Les deux cycles oxadiazoles présentent une conformation enveloppe avec la double liaison C1–N2 ou C9–N8 dans la partie plane. Dans un cas, c'est l'atome C4 qui est au dessus du plan C1/N2/O3/N17, à $0,505 (4) \text{ \AA}$, dans l'autre cas c'est l'atome O7, à $0,208 (4) \text{ \AA}$ du plan C6/N8/C9/N10.

Partie expérimentale

A une solution de 0,5 g (2,7 mmol) de la 1,5-benzodiazépine (1) et 0,77 g (4 mmol) du chlorure de parachlorophénylcarbohydroxamoyl (2) dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute lentement et sous agitation à température ambiante une solution de 1,1 ml (8,1 mmol) de triéthylamine contenue dans 5 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant deux jours. Après l'extraction du mélange réactionnel avec 25 ml d'eau distillée, séchage sur sulfate de magnésium anhydre et concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant hexane-acétate d'éthyle. Le produit purifié est recristallisé dans l'éthanol pour conduire au bicycloadduit *trans* (3X). (p.f.: 472–473 K).

Données cristallines

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$	$D_x = 1,381 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 493,38$	Mo $K\alpha$ radiation
Monoclinique, $P2_1/c$	Paramètres de la maille à l'aide de 13006 réflexions
$a = 13,1829 (5) \text{ \AA}$	$\theta = 2,4\text{--}26,4^\circ$
$b = 12,3225 (5) \text{ \AA}$	$\mu = 0,31 \text{ mm}^{-1}$
$c = 15,2605 (5) \text{ \AA}$	$T = 293 (2) \text{ K}$
$\beta = 106,861 (1)^\circ$	Plate, incolore
$V = 2372,44 (15) \text{ \AA}^3$	$0,25 \times 0,25 \times 0,10 \text{ mm}$
$Z = 4$	

Collection des données

Diffractomètre Nonius KappaCCD	$R_{\text{int}} = 0,035$
Balayage φ	$\theta_{\text{max}} = 26,4^\circ$
Pas de correction d'absorption	$h = -3 \rightarrow 16$
13006 réflexions mesurées	$k = -8 \rightarrow 15$
4710 réflexions indépendantes	$l = -19 \rightarrow 18$
3911 réflexions avec $I > 2\sigma(I)$	

Affinement

Affinement à partir des F^2
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,065$
 $wR(F^2) = 0,172$
 $S = 1,06$
 4710 réflexions
 310 paramètres

Affinement des atomes d'hydrogène
 avec contraintes
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,069P)^2 + 1,9609P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0,001$
 $\Delta\rho_{\max} = 0,67 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
 $\Delta\rho_{\min} = -0,65 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Tableau 1

Paramètres géométriques (Å, °).

O3—N2	1,427 (3)	N10—C6	1,479 (3)
O3—C4	1,472 (3)	N17—C1	1,422 (3)
O7—N8	1,444 (3)	N17—C16	1,439 (3)
O7—C6	1,445 (3)	N17—C4	1,480 (3)
N2—C1	1,288 (3)	C1—C24	1,458 (4)
N8—C9	1,289 (3)	C4—C5	1,518 (4)
N10—C9	1,381 (3)	C5—C6	1,538 (4)
N10—C11	1,430 (3)	C11—C16	1,390 (3)
N2—O3—C4	105,23 (18)	O3—C4—N17	101,26 (18)
N8—O7—C6	109,39 (19)	O3—C4—C5	107,6 (2)
C1—N2—O3	106,7 (2)	N17—C4—C5	114,5 (2)
C9—N8—O7	105,7 (2)	C4—C5—C6	118,0 (2)
C9—N10—C11	125,0 (2)	O7—C6—N10	100,9 (2)
C9—N10—C6	106,0 (2)	O7—C6—C5	111,5 (2)
C11—N10—C6	116,03 (19)	N10—C6—C5	112,9 (2)
C1—N17—C16	114,44 (19)	N8—C9—N10	114,3 (2)
C1—N17—C4	101,44 (18)	C16—C11—N10	119,2 (2)
C16—N17—C4	118,8 (2)	C11—C16—N17	118,4 (2)
N2—C1—N17	114,1 (2)		

Collection des données: *KappaCCD Reference Manual* (Nonius, 1998); affinement des paramètres de la maille: *DENZO* (Otwinowski & Minor, 1997); réduction des données: *DENZO* and *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) and *ORTEP-3* (Farrugia, 1997); logiciel utilisé pour préparer le matériel pour publication: *WinGX* (Farrugia, 1999).

Références

- Aatif, A., Baouid, A., Benharref, A. & Hasnaoui, A. (2000). *Synth. Commun.* **30**, 2647–2659.
- Baouid, A., Hasnaoui, A. & Lavergne, J.-P. (1996). *Bull. Soc. Chim. Belg.* **105**, 339–344.
- Bartrop, J. A., Richards, C. G., Russel, D. M. & Ryback, G. (1959). *J. Chem. Soc.* pp. 1132–1142.
- Bartsh, H. & Erker, T. (1988). *J. Heterocycl. Chem.* **25**, 1151–1154.
- Bellantuono, C., Reggi, G., Grattini, S. & Tognoni, G. (1980). *Drugs*, **19**, 195–219.
- 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.
- El Hazazi, S., Baouid, A., Hasnaoui, A. & Compain, P. (2003). *Synth. Commun.* **33**, 19–27.
- El Hazazi, S., Baouid, A., Hasnaoui, A. & Pierrot, M. (2000). *Acta Cryst.* **C56**, e457–e458.
- El Messaoudi, M., Hasnaoui, A. & Lavergne, J.-P. (1994). *Synth. Commun.* **24**, 513–520.
- 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.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
- Grundmann, C. & Dean, J. M. (1965). *J. Org. Chem.* **30**, 2809–2812.
- Hester, J. B., Rudzik, A. D., Keasling, H. H. & Veldkamp, W. (1970). *J. Med. Chem.* **13**, 23–26.
- Liu, K. C., Shelton, B. R. & Howe, R. K. (1980). *J. Org. Chem.* **45**, 3916–3918.
- 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, edité par C. W. Carter Jr et R. M. Sweet, pp. 307–326. New York: Academic Press.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXS97* et *SHELXL97*. Université de Göttingen, Allemagne.
- Toledano, P., Ait Itto, My. Y. & Hasnaoui, A. (1996). *Acta Cryst.* **C52**, 1230–1232.