

CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN

Vol. 34, No. 3

March 1986

Regular Articles

[Chem. Pharm. Bull.
34(3) 951-956 (1986)]

Un Agent Trichomonacide: le (Thénoyl-2')-amino-2 nitro-5 thiazole. $C_8H_5O_3N_3S_2$. I—Structure Cristalline et Moléculaire de la Variété Monoclinique

NGUYEN HUY DUNG,^a BERNARD VIOSSAT^b JEAN-CHARLES LANCELOT^c
et MAX ROBBA^{*,c}

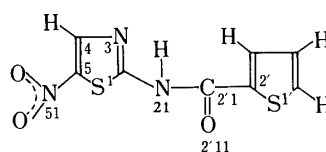
Laboratoire de Chimie Minérale et Structurale,^a U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, 1, rue Vaubénard,
14032 Caen Cedex, France, Laboratoire de Chimie Générale,^b U.E.R. de Médecine
et Pharmacie, 34, rue du Jardin des Plantes, 86034 Poitiers Cedex,
France et Laboratoire de Chimie Thérapeutique,^c U.E.R.
des Sciences Pharmaceutiques, 1, rue Vaubénard,
14032 Caen Cedex, France

(Reçu le 25 mai 1985)

$C_8H_5O_3N_3S_2$ crystallizes in space group $P2_1/c$ with $D_m = 1.56$ (2) in a mixture of dimethylformamide and methyl ethyl ketone. On the other hand, in acetone, the title compound crystallizes in space group $C2/c$ with lattice parameters $a = 25.66$ (4), $b = 7.360$ (5), $c = 11.05$ (8) Å, $\beta = 105.0$ (3)°; $Z = 8$; $D_m = 1.70$ (2), $D_x = 1.68$ Mg·m⁻³. The molecular structure was investigated by X-ray diffraction analysis of a single crystal; the final R value was 0.04 for 1823 reflections. The molecules related by a center of symmetry lie one above the other along the b axis and these stacks are linked by intermolecular hydrogen bonding between N-H...N of the amidic group and the thiazole ring, respectively.

Keywords—X-ray analysis; crystal structure; solvate; 5-nitro-2-(2-thenoylamino)thiazole

Actuellement, les dérivés du nitro-5 imidazole ont supplanté les autres médicaments dans le traitement des syndromes urogénitaux à trichomonas vaginalis, mais les dérivés nitrés du thiazole ont été les premiers médicaments actifs dans ce domaine. Parmi eux, le Ténonitrozole (Atrican*), qui est le (thénoyl-2')-amino-2 nitro-5 thiazole reste commercialisé et présente le double avantage d'avoir une action prolongée et d'être également doué de propriétés antimycosiques d'où son utilisation dans les vaginites à trichomonas associées à candida albicans.



Lors des essais de cristallisation, différents solvants ont été utilisés, dont l'acétone et un mélange de diméthylformamide (DMF) et de méthyl éthyl cétone (MEC) dans un rapport

volumique 1/2. Deux types de cristaux de couleur et de densité différentes ont été obtenus. Dans le mélange DMF-MEC, les cristaux formés sont jaune paille, de densité $1,56 (2) \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$ et présentent une instabilité à l'air. La détermination des paramètres réticulaires et du groupe spatial nécessite l'emploi de tubes de Lindemann contenant le monocristal et sa solution mère pour éviter une rapide dégradation lors des mesures. La maille est monoclinique, de groupe spatial $P2_1/c$; les paramètres réticulaires valent $a = 10,370 (3)$; $b = 8,180 (8)$; $c = 17,90 (1) \text{ \AA}$; $\beta = 104,30 (4)^\circ$. En revanche, les cristaux obtenus dans l'acétone sont de couleur jaune rouge, la densité mesurée par flottaison vaut $1,70 (2) \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. Ils sont très stables à l'air et peuvent être manipulés sans précaution particulière.

Ce mémoire décrit la structure cristalline de cette dernière variété.

Détermination de la Structure Cristalline

Le cristal choisi a pour dimensions: $250 \times 200 \times 100 \mu\text{m}$. Les paramètres de la maille déterminés à partir de 24 réflexions avec le rayonnement MoK_α ($7,9 < \theta < 13,7^\circ$) ont pour valeur: $a = 25,66 (4)$; $b = 7,360 (5)$; $c = 11,05 (8) \text{ \AA}$; $\beta = 105,0 (3)^\circ$; $V = 2016 \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; $D_x = 1,68 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$; $\mu = 0,492 \text{ mm}^{-1}$ (MoK_α); $M_r = 225,3$; groupe spatial $C2/c$; $F(000) = 1040$.

Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre automatique CAD-4 ENRAF-NONIUS, avec un balayage $\omega-2\theta$, d'amplitude $s^\circ = 0,80 + 0,35 \tan \theta$ ($0 \leq \theta \leq 30^\circ$; $-36 < h < 36$; $0 \leq k \leq 10$; $0 \leq l \leq 15$). Les réflexions 600, 020 et 004 ont été choisies pour contrôler les intensités. L'écart-type relatif moyen sur les intensités est de 0,02; 2030 réflexions indépendantes ont été mesurées; 1883 d'entre elles répondant au critère $I > 3\sigma(I)$ ont été retenues pour l'affinement. Aucune correction d'absorption n'a été effectuée.

La structure a été résolue par les méthodes directes à l'aide de MULTAN.¹⁾ L'affinement basé sur F a été effectué par la méthode des moindres carrés à l'aide de programmes à matrice complète²⁾; les facteurs de diffusion corrigés des f' et f'' sont issus de International Tables of Crystallography³⁾; au cours de l'affinement, il a été tenu compte des

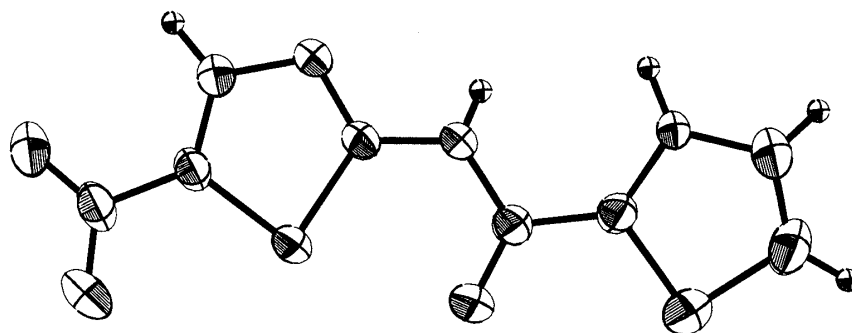


Fig. 1. Dessin de la Molécule

Les ellipsoïdes d'agitation thermique correspondent à 50% de probabilité.

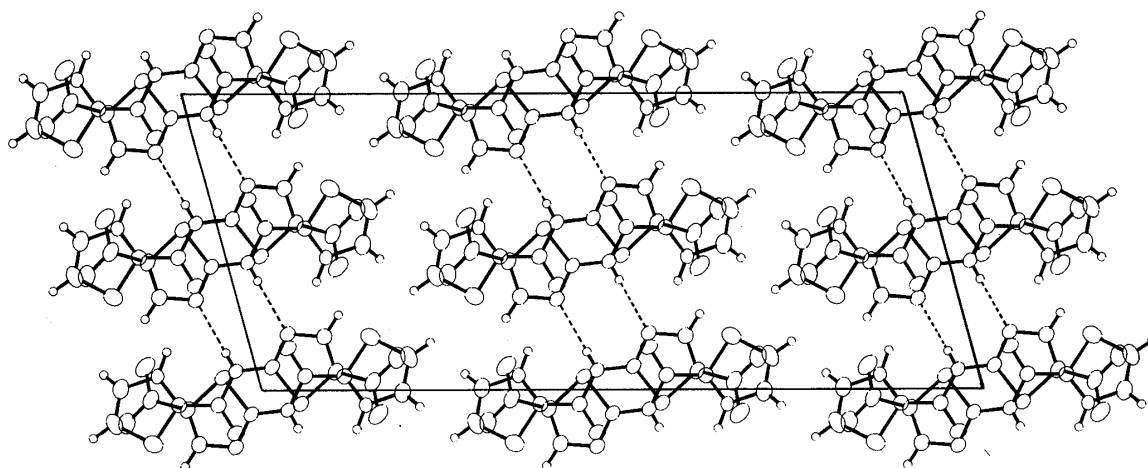


Fig. 2. Projection du Contenu de la Maille Parallèlement à b

corrections réelles de diffusion anormale pour S, C, N et O. Les positions des atomes non-hydrogène ainsi que les facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été affinés. Les positions des atomes d'hydrogène ont été localisées avec la série de Fourier des différences $F_o - F_c$ puis affinées (sauf HC(3')). Le facteur d'agitation thermique de l'atome d'hydrogène a été laissé fixe et correspond à celui de l'atome porteur. Les valeurs obtenues à l'issue du dernier affinement sont: $R=0,04$; $R_w=0,05$ (le schéma de pondération correspond à $w=1/\sigma^2(F)$), la valeur maximale du rapport de la variation Δ (sur les paramètres variables) sur l'écart-type correspond à 0,63; la valeur maximale de la densité électronique dans la série de Fourier finale des ΔF vaut $0,11 \text{ e} \cdot \text{Å}^{-3}$.

Les distances, les angles valentiels et de torsion ont été calculés à l'aide du programme ORFFE 3,⁴⁾ les distances aux plans moyens par le programme NRC.⁵⁾ Le dessin de la molécule (Fig. 1) et la projection de la maille parallèlement à b (Fig. 2) ont été obtenus par le programme ORTEP.⁶⁾

Résultats et Discussions

Les coordonnées des atomes et leurs facteurs d'agitation thermique isotropes équivalents sont rassemblés dans le Tableau I. Les distances et angles de liaison sont indiqués sur le Tableau II qui précise la numérotation adoptée pour désigner les atomes situés dans la même unité asymétrique.

La molécule contient deux cycles: aminothiazole (cycle A) et thénoylole (cycle B), reliés par un pont amidique, avec un groupement nitro fixé en 5 sur le noyau thiazole. Les équations des plans moyens ont été calculées (Tableau III). Le noyau thiazole est plan ($\chi^2=1,8$) et les atomes N(21), N(51) et O(511) sont dans le plan ou très proches de celui-ci. Seul O(512) s'écarte d'une façon très significative. De même, le cycle B est quasi-plan ($\chi^2=13,2$) avec l'atome C(2'1) très proche de ce plan. Par contre, les atomes N(21) et O(2'11) sont significativement hors de ce dernier. L'angle dièdre formé par les plans moyens des cycles A et B est égal à $12,4^\circ$.

Les dimensions de divers cycles thiazole ont été comparées.⁷⁾ Toutes les distances et angles de liaison du composé cité en titre (Tableau II) sont compris dans les limites citées. D'autres structures voisines ont été décrites dans la littérature, en particulier plusieurs

TABLEAU I. Coordonnées Atomiques Relatives avec Ecart-Type et Facteurs de Température Equivalents

Atomes	x	y	z	$B_{\text{eq}} (\text{Å}^2)$ ou B_{iso}
S(1)	0,45075 (3)	0,6888 (1)	0,54497 (6)	2,8
C(2)	0,4767 (1)	0,7440 (4)	0,4202 (2)	2,6
N(3)	0,44281 (9)	0,7371 (4)	0,3079 (2)	3,2
C(4)	0,3932 (1)	0,6843 (5)	0,3174 (3)	3,2
C(5)	0,3904 (1)	0,6539 (4)	0,4353 (3)	2,9
N(51)	0,3430 (1)	0,6044 (4)	0,4710 (2)	3,4
O(511)	0,3475 (1)	0,5716 (4)	0,5813 (2)	4,9
O(512)	0,3007 (1)	0,5977 (4)	0,3897 (2)	5,1
N(21)	0,52873 (9)	0,7924 (4)	0,4341 (2)	2,8
C(2'1)	0,5656 (1)	0,8045 (4)	0,5493 (2)	2,9
O(2'11)	0,55187 (9)	0,7716 (4)	0,6446 (2)	4,2
S(1')	0,67043 (3)	0,8332 (1)	0,68140 (8)	4,5
C(2')	0,6201 (1)	0,8572 (4)	0,5481 (2)	2,8
C(3')	0,6388 (1)	0,9353 (4)	0,4504 (2)	2,6
C(4')	0,6945 (1)	0,9676 (6)	0,4931 (3)	4,2
C(5')	0,7165 (1)	0,9197 (6)	0,6130 (4)	4,8
HC(4)	0,365 (2)	0,667 (6)	0,243 (4)	3,2
H(N21)	0,536 (2)	0,805 (6)	0,372 (4)	2,6
H(C3')	0,617	0,962	0,368	2,4
H(C4')	0,713 (2)	1,027 (6)	0,445 (4)	4,2
H(C5')	0,751 (2)	0,931 (7)	0,662 (4)	4,6

TABLEAU II. Distances Interatomiques (en Å) et Angles (en Degrés)

Distances		Angles	
S(1)-C(2)	1,727 (3)	C(5)-S(1)-C(2)	86,3 (1)
S(1)-C(5)	1,722 (3)	S(1)-C(2)-N(3)	116,6 (2)
C(2)-N(3)	1,319 (3)	C(2)-N(3)-C(4)	109,8 (2)
N(3)-C(4)	1,362 (3)	N(3)-C(4)-C(5)	114,1 (3)
C(4)-C(5)	1,341 (4)	C(4)-C(5)-S(1)	113,2 (2)
C(5)-N(51)	1,418 (3)	N(51)-C(5)-C(4)	125,3 (3)
N(51)-O(511)	1,218 (3)	N(51)-C(5)-S(1)	121,5 (2)
N(51)-O(512)	1,218 (3)	C(5)-N(51)-O(511)	117,6 (3)
C(2)-N(21)	1,352 (3)	O(511)-N(51)-O(512)	124,5 (3)
N(21)-C(2'1)	1,379 (3)	O(512)-N(51)-C(5)	117,9 (3)
C(2'1)-O(2'11)	1,218 (3)	S(1)-C(2)-N(21)	123,0 (2)
C(2'1)-C(2')	1,454 (4)	N(3)-C(2)-N(21)	120,6 (2)
C(2)-C(3')	1,412 (4)	C(2)-N(21)-H(N21)	113 (3)
C(3)-C(4')	1,404 (4)	C(2)-N(21)-C(2'1)	122,9 (2)
C(4)-C(5')	1,346 (5)	H(N21)-N(21)-C(2'1)	124 (3)
C(5)-S(1')	1,684 (4)	N(21)-C(2'1)-C(2')	116,2 (2)
S(1)-C(2')	1,698 (3)	N(21)-C(2'1)-O(2'11)	120,2 (3)
N(21)-H(N21)	0,76 (4)	O(2'11)-C(2'1)-C(2')	123,7 (3)
		C(2'1)-C(2')-S(1')	118,8 (2)
		C(2'1)-C(2')-C(3')	129,3 (2)
		S(1)-C(2')-C(3')	111,9 (2)
		C(2')-C(3')-C(4')	109,3 (2)
		C(3')-C(4')-C(5')	114,7 (3)
		C(4')-C(5')-S(1')	112,1 (3)
		C(5')-S(1')-C(2')	92,1 (2)

Les écarts-type sont mis entre parenthèses.

TABLEAU III. Equations des Différents Plans Moyens (Pondérés à Partir des Ecarts-Type sur des Positions Atomiques), Distances de ces Atomes à ces Plans et Angles Dièdres entre les Plans

$$\text{Plans moyens } lX + mY + nZ = p$$

Paramètres rapportés à un système de coordonnées cartésiennes en Å

	<i>l</i>	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>X</i> ²
Cycle A	0,2764	-0,9576	-0,0818	-2,5638	1,8
Cycle B	0,2737	-0,9158	-0,2939	-3,5783	13,2

Distances en (Å) des atomes aux plans moyens (les écarts-type sont mis entre parenthèses)

S(1)	-0,0001 (7)	S(1')	-0,0005 (8)
C(2)	0,002 (3)	C(2')	0,007 (3)
N(3)	-0,002 (3)	C(3')	-0,005 (3)
C(4)	0,002 (4)	C(4')	-0,001 (4)
C(5)	0,000 (3)	C(5')	0,008 (4)
N(21) ^{a)}	0,007 (3)	C(2'1) ^{a)}	-0,025 (3)
N(51) ^{a)}	-0,046 (3)	O(2'11) ^{a)}	-0,274 (3)
O(511) ^{a)}	0,033 (3)	N(21) ^{a)}	0,249 (3)
O(512) ^{a)}	-0,164 (3)		

a) Atomes exclus du calcul du plan moyen.

polymorphes du sulfathiazole.^{8,9)} Il s'agit de formes tautomères de l' amino-2 thiazole avec migration de l'hydrogène de l'azote aminé sur l'azote du cycle, mais dans ces conditions, l'atome de soufre se situe toujours en dehors du plan moyen décrit par les trois atomes de carbone et l'atome d'azote du thiazole.

Le groupement nitro a une géométrie tout à fait comparable à celle rencontrée dans le nitrobenzène.¹⁰⁾ La longueur de la liaison C(5)–N(51) est courte et correspond à une délocalisation partielle du doublet libre de l'azote sur l'ensemble du cycle thiazole.

L'existence des doublets libres sur S(1) et N(3) d'une part, la présence du groupement nitro en 5 d'autre part, conduisent à un raccourcissement de la liaison N(21)–C(2) dont la valeur est très voisine de celle rencontrée dans le 2-amino-4,5-dihydro-7,8-diméthoxynaphto[1,2-*d*]thiazole.¹¹⁾

La structure cristalline de l'acide thénoïque (acide α -thiophénique) a été étudiée par différents auteurs^{12,13)} à température ambiante et à basse température.¹⁴⁾ La géométrie du cycle thénoyle n'est pas fondamentalement différente de celle observée dans le composé décrit ici. Cependant, l'atome de soufre, situé dans le plan du cycle dans ce dernier composé, s'écarte légèrement dans l'acide thénoïque (écart au plan moyen du cycle de $2,8 \cdot 10^{-3}$ Å pour le composé étudié à température ambiante et de $2 \cdot 10^{-2}$ Å pour le composé étudié à basse température). Dans notre composé, si l'azote N(21) du groupement amidique est situé dans le plan moyen du cycle A, il s'écarte très nettement de celui du cycle B.

Il faut remarquer d'autre part que la longueur de la liaison C(2')–C(3') égale à 1,412 (4) Å est significativement plus grande que celle rencontrée dans l'acide thénoïque (1,362 Å pour l'acide étudié à température ambiante).

La liaison amidique présente une conformation comparable à celles décrites dans la littérature.

Les molécules sont reliées par la liaison N(21)–H(N21) \cdots N(3ⁱ) longue de 2,967 (3) Å formant un pont entre deux molécules; l'angle N(21)–H(N21) \cdots N(3ⁱ) mesure 160 (4)°. (Code de symétrie i: $1-x, y, 1/2+z$).

La Fig. 2 représente une projection de la maille sur la face (010), elle montre que la structure peut être considérée comme formée de piles de molécules édifiées le long de l'axe \vec{b} ,

TABLEAU IV. Principaux Contacts de van der Waals (Å)

N(3)–C(3 ⁱ)	3,401 (3)
N(3)–N(3 ⁱ)	3,492 (4)
O(511)–C(4 ⁱⁱ)	3,184 (4)
O(511)–S(1 ⁱⁱⁱ)	3,379 (3)
C(4)–C(3 ⁱ)	3,404 (4)
C(5)–C(3 ^{iv})	3,434 (4)
N(51)–C(4 ^{iv})	3,347 (5)
N(51)–C(3 ^{iv})	3,499 (4)
O(512)–C(5 ^v)	3,258 (4)
O(512)–C(4 ^{vi})	3,357 (4)
O(512)–S(1 ^{vii})	3,395 (3)
O(512)–C(4 ^{iv})	3,442 (5)
N(21)–N(3 ⁱ)	2,967 (3)

Code de symétrie: i, $1-x, y, \frac{1}{2}-z$; ii, $x, 1-y, \frac{1}{2}+z$; iii, $1-x, y, \frac{3}{2}-z$;

iv, $1-x, 2-y, 1-z$; v, $-\frac{1}{2}+x, \frac{3}{2}-y, -\frac{1}{2}+z$;

vii, $-\frac{1}{2}+x, -\frac{1}{2}+y, z$; viii, $1-x, 1-y, 1-z$.

TABLEAU V. Paramètres d'Agitation Thermique Anisotrope ($\times 10^3$)

	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
S(1)	1,12 (1)	16,9 (1)	5,28 (5)	0,02 (3)	1,10 (2)	0,62 (7)
C(2)	1,03 (4)	13,9 (5)	5,5 (2)	-0,1 (1)	1,05 (8)	-0,3 (3)
N(3)	1,07 (4)	21,7 (6)	5,2 (2)	-0,9 (1)	0,91 (7)	-0,3 (3)
C(4)	1,08 (4)	19,9 (6)	6,3 (2)	-1,1 (1)	0,85 (8)	-1,1 (3)
C(5)	1,05 (4)	15,0 (6)	6,8 (2)	-0,6 (1)	1,24 (8)	-0,8 (3)
N(51)	1,27 (4)	17,3 (5)	8,7 (2)	-1,0 (1)	1,77 (8)	-1,0 (3)
O(511)	1,97 (5)	29,8 (7)	9,2 (2)	-1,1 (1)	2,52 (9)	2,1 (3)
O(512)	1,30 (4)	34,9 (8)	10,6 (3)	-2,5 (1)	1,44 (8)	-2,5 (4)
N(21)	0,95 (3)	18,3 (5)	4,9 (2)	-0,4 (1)	0,84 (7)	0,1 (3)
C(2'1)	1,06 (4)	16,5 (6)	5,7 (2)	0,3 (1)	0,82 (8)	-0,3 (3)
O(2'11)	1,33 (4)	33,3 (7)	5,3 (2)	-0,4 (1)	1,00 (6)	0,8 (3)
S(1')	1,47 (1)	29,4 (2)	6,96 (7)	0,12 (5)	0,28 (2)	1,0 (1)
C(2')	1,00 (4)	15,9 (6)	5,5 (2)	0,2 (1)	0,58 (7)	-1,3 (3)
C(3')	0,76 (3)	15,8 (5)	5,3 (2)	-0,4 (1)	0,63 (7)	-0,7 (3)
C(4')	1,21 (5)	25,9 (8)	9,4 (3)	-1,0 (2)	1,3 (1)	-0,7 (4)
C(5')	1,04 (5)	31 (1)	10,3 (4)	-0,3 (2)	0,2 (1)	-1,2 (5)

$$T = \exp[-(h^2\beta_{11} + k^2\beta_{22} + l^2\beta_{33} + 2hk\beta_{12} + 2hl\beta_{13} + 2kl\beta_{23})]$$

ces piles étant reliées entre elles par des liaisons hydrogène (Fig. 2). A l'intérieur d'une même pile, le recouvrement s'effectue entre deux molécules (déduites par un centre de symétrie) au niveau des groupements nitro de l'une et thénoylole de l'autre (angle dièdre: $1,2^\circ$, distance entre plans moyens calculée à partir d'un centre de symétrie: $2,31 \text{ \AA}$).

La cohésion de la structure fait aussi intervenir des liaisons de van der Waals (Tableau IV).

Il sera intéressant de comparer la structure de ce composé avec celle de la variété II (qui comporte une molécule de solvatation), afin d'établir une éventuelle corrélation entre les structures et l'activité pharmacologique.

Remerciements Les auteurs expriment leurs remerciements à Monsieur le professeur R. Chevalier de l'Université de Clermont-Ferrand, qui a bien voulu effectuer les mesures des intensités des réflexions.

Références

- 1) P. Main, S. J. Fiske, S. E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J. P. Declercq et M. M. Woolfson, MULTAN a system of computer programs for the automatic solution of crystal structures from X ray diffraction data, Université de York, Angleterre et Louvain, Belgique, 1980.
- 2) W. R. Busing, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **27**, 683 (1971).
- 3) "International Tables for X Ray Crystallography," Tome IV, Kynoch Press, Birmingham, 1974, pp. 72—75.
- 4) W. R. Busing, K. O. Martin et H. A. Levy, "ORFFE 3," Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, 1971.
- 5) F. R. Ahmed, S. R. Hall, M. E. Pippy et C. P. Huber, NRC crystallography programs for the IBM/360 system, World list of crystallography computer programs, Utrecht, Oosthoek, 1966, p. 52.
- 6) C. K. Johnson, "ORTEP. Report ORNL-3794," Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, 1965.
- 7) G. R. Form, E. S. Raper et T. C. Downie, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **30**, 342 (1974).
- 8) G. J. Kruger et G. Gafner, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **27**, 326 (1971).
- 9) C. J. Kruger et G. Gafner, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **28**, 272 (1972).
- 10) J. Trotter, *Acta Crystallogr.*, **12**, 884 (1959).
- 11) J. D. Ekstrand et D. Van Derhem, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **33**, 1012 (1977).
- 12) A. D. Care, Thesis, Université de Leeds, 1952.
- 13) M. Mardelli, G. Fava et G. Giraldi, *Acta Crystallogr.*, **15**, 737 (1962).
- 14) P. Hudson et J. H. Robertson, *Acta Crystallogr.*, **15**, 913 (1962).