

Structure Cristalline de Dérivés de la Phénothiazine. II. Isothazine

PAR PIERRE MARSAU ET MARIE-REINE CALAS

Laboratoire de Cristallographie et de Physique Cristalline, 351, Cours de la Libération, Talence 33, France

(Reçu le 15 octobre 1970)

The isothazine structure differs from the diethazine structure, described previously, by the addition of a methyl group. The intensity of the 3031 reflexions has been measured using an X-ray diffractometer. The structure was determined by the method of Karle & Karle. All the hydrogen atoms could be placed by analysing the sections of the three-dimensional density function ($R=0,059$). The structure has the same folded configuration as diethazine and chlorpromazine.

Introduction

L'isothazine ou (diéthyl-amino-2-propyl)-10 phénothiazine est utilisée en pharmacologie essentiellement pour le traitement de la maladie de Parkinson. La structure chimique diffère fort peu de celle de la diéthazine ou (diéthyl-amino-2-éthyl)-10 phénothiazine (Marsau, 1970). A ce jour, dans cette série, outre la diéthazine, la structure de la chlorpromazine a été décrite (McDowell, 1970). On pourra également trouver des descriptions succinctes de structures d'autres composés similaires aux références suivantes: Busetta & Marsau (1968), Calas & Marsau (1969); Cam & Marsau (1970), Escobar & Marsau (1968).

Données expérimentales

L'isothazine sous forme de chlorhydrate cristallise aisément à partir d'une solution dans un mélange chloroforme-xylène. De la même manière que pour la diéthazine, on obtient des prismes transparents allongés suivant la direction *a* (point de fusion 211°C). Les données cristallographiques sont:

$$a = 8,844 \pm 0,003 \text{ \AA}$$

$$b = 14,488 \pm 0,005$$

$$c = 14,836 \pm 0,005$$

$$\beta = 98,40 \pm 0,20^\circ$$

$$V = 1880,6 \text{ \AA}^3$$

$$\text{Densité calculée } 1,237 \text{ g.cm}^{-3} \text{ pour } Z=4$$

$$\text{Densité mesurée } 1,235.$$

Les extinctions systématiques sont celles du groupe d'espace $P2_1/c$.

Détermination de la structure

La structure a été résolue à partir de 1921 taches de diffraction mesurées à partir de rétigammes de De Jong. Puis une nouvelle série de mesures a été effectuée au diffractomètre automatique: nous avons obtenu 3031 taches de diffraction à partir d'un cristal de section à peu près carrée dont la surface était de l'ordre de 0,02 mm².

Nous avons tenté de résoudre la structure par analogie avec celle, isotype, de la diéthazine. A cet effet, nous avons tenté d'appliquer aux facteurs $F(0kl)$ de l'isothazine des signes déterminés pour les facteurs correspondants de la diéthazine chaque fois que les modules étaient très proches. Ceci a permis d'obtenir un contour bien défini de la molécule en projection suivant l'axe Ox . Néanmoins les atomes C(16), C(22) et Cl(23) se projetant pratiquement en un même point (Fig. 1) il n'a pas été possible de préciser leur position. La Fig. 2 représente le projection suivant l'axe Oy . Nous avons alors appliqué à l'ensemble des taches de la sphère de résolution la méthode d'addition symbolique de Karle & Karle. Un calcul de densité électronique avec 421 signes déterminés a fait apparaître la molécule.

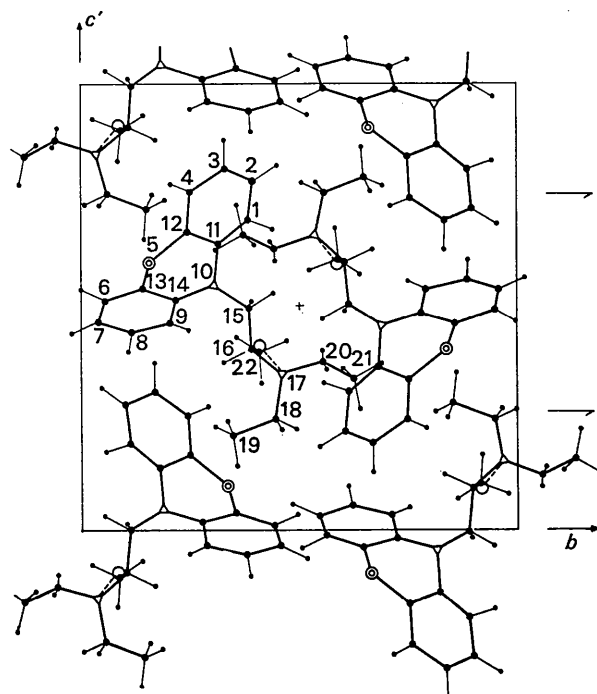


Fig. 1. Projection de la structure suivant [100]. \odot S, \triangle N, \bullet C, \circ Cl.

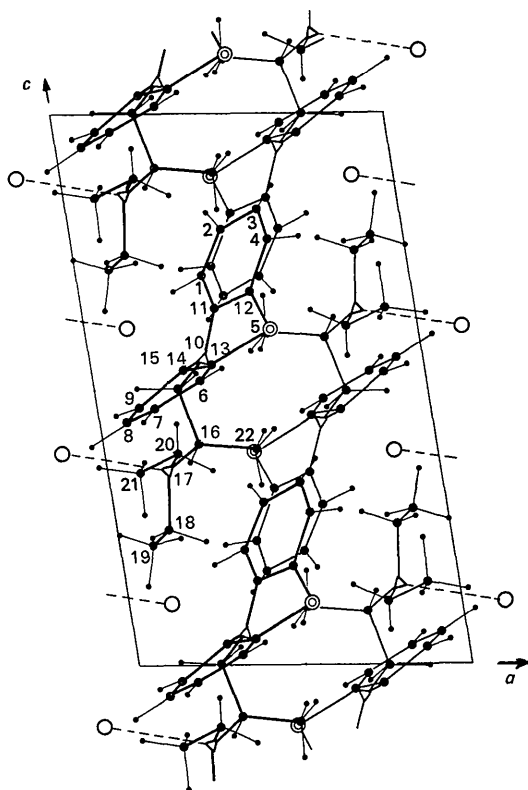


Fig. 2. Projection de la structure suivant [010]. \odot S, \triangle N, \bullet C, \circ Cl.

Affinement de la structure

Les données photographiques avaient conduit à une valeur de reliabilité $R=0,113$ avec agitation thermique anisotrope pour tous les atomes mais sans contribution des atomes d'hydrogène.

Avec les mesures au diffractomètre automatique,

nous avons repris l'affinement par moindres carrés à partir des positions approximatives données par les cartes de densité. Après utilisation d'une agitation thermique isotrope ($R=0,126$) nous avons pu déterminer la position de tous les atomes d'hydrogène (sauf HCl) au moyen de projections de Fourier différence. Il est à noter que les hydrogènes liés au méthyl C(22) étaient très peu apparents: toutefois nous avons pu localiser trois maxima dont les distances et les angles convenaient très sensiblement aux valeurs attendues: en fin d'affinement nous avons tenté d'affiner sur les positions de ces trois atomes; ces positions sont restées stationnaires: cela nous a paru être une bonne confirmation de la localisation adoptée.

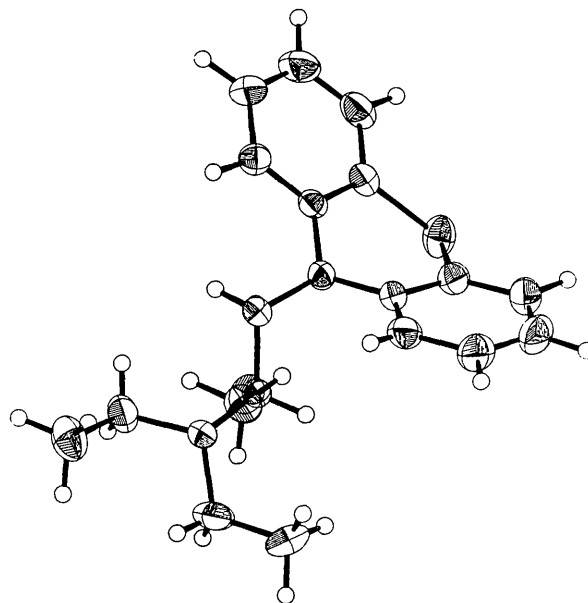


Fig. 3. Agitation thermique des atomes.

Tableau 1. Coordonnées atomiques et coefficients d'agitation thermique

	x	y	z	σ position	B	$\beta_{11} \times 10^5$	$\beta_{22} \times 10^5$	$\beta_{33} \times 10^5$	$\beta_{23} \times 10^5$	$\beta_{13} \times 10^5$	$\beta_{12} \times 10^5$
C(1)	0,3712	0,3894	0,6925	0,0037	2,97 Å ²	970	347	323	9	252	0
C(2)	0,4521	0,3961	0,7804	0,0040	3,65	1621	478	290	-40	44	-116
C(3)	0,5610	0,3315	0,8128	0,0046	4,38	1781	590	320	111	-278	-199
C(4)	0,5900	0,2585	0,7581	0,0048	3,72	1296	418	422	274	-160	-68
S(5)	0,5507	0,1607	0,5982	0,0044	3,74	1131	351	575	-44	182	366
C(6)	0,3130	0,0552	0,5149	0,0039	4,11	1754	329	462	-5	506	-71
C(7)	0,1700	0,0431	0,4632	0,0012	4,48	2093	399	509	-242	595	-764
C(8)	0,0765	0,1185	0,4995	0,0029	3,85	1151	458	451	-97	279	-658
C(9)	0,1261	0,2063	0,4667	0,0035	3,13	1193	389	316	37	61	-251
N(10)	0,3254	0,3085	0,5453	0,0038	2,32	1001	237	268	15	-113	-2
C(11)	0,4014	0,3178	0,6361	0,0043	2,33	831	276	264	72	99	-99
C(12)	0,5111	0,2524	0,6695	0,0047	2,70	945	330	355	136	107	10
C(13)	0,3638	0,1441	0,5399	0,0043	2,99	1128	328	342	-10	277	-151
C(14)	0,2697	0,2199	0,5168	0,0038	2,44	1134	248	282	22	197	-109
C(15)	0,2492	0,3892	0,4997	0,0036	2,44	1059	277	267	57	114	82
C(16)	0,2816	0,3914	0,4007	0,0035	2,17	821	275	268	14	228	73
N(17)	0,1725	0,4604	0,3483	0,0029	2,47	967	280	249	60	62	-9
C(18)	0,1632	0,4486	0,2468	0,0044	3,85	1654	561	254	134	167	-72
C(19)	0,1038	0,3572	0,2130	0,0051	4,89	2477	635	322	-321	251	6
C(20)	0,2120	0,5590	0,3767	0,0042	3,44	1265	299	455	95	90	14
C(21)	0,0842	0,6263	0,3434	0,0049	4,47	1480	420	676	206	453	452
C(22)	0,4453	0,4088	0,3930	0,0043	3,51	1020	453	483	90	606	235
Cl(-23)	-0,1413	0,4040	0,3865	0,0010	3,22	696	406	489	-169	220	-54

Table 1 (suite)

	x	y	z
H(1)	0,287	0,442	0,675
H(2)	0,424	0,453	0,820
H(3)	0,618	0,332	0,875
H(4)	0,679	0,211	0,778
H(6)	0,394	0,002	0,537
H(7)	0,137	-0,019	0,441
H(8)	-0,035	0,113	0,401
H(9)	0,056	0,249	0,453
H'(15)	0,304	0,441	0,530
H'(15)	0,125	0,391	0,505
H(16)	0,248	0,331	0,372
H(18)	0,257	0,463	0,223
H'(18)	0,101	0,494	0,225
H(19)	0,007	0,338	0,242
H'(19)	0,182	0,310	0,232
H''(19)	0,068	0,361	0,145
H(20)	0,226	0,558	0,439
H'(20)	0,318	0,575	0,359
H(21)	0,090	0,636	0,275
H'(21)	0,112	0,689	0,371
H''(21)	-0,017	0,603	0,360
H(22)	0,456	0,417	0,329
H'(22)	0,487	0,474	0,424
H''(22)	0,506	0,360	0,428

H atomes: $\sigma_{\text{position}} = 0,04$
 $B_{\text{moyen}} = 1,46 \text{ \AA}^2$

Avec les 24 hydrogènes localisés et une agitation thermique anisotrope (sauf pour H), la valeur finale du facteur de reliabilité est devenu $R=0,059$ pour 3031 réflexions. Le Tableau 1 donne les coordonnées et les coefficients thermiques des atomes (voir aussi Fig. 3).

Configuration moléculaire

Le Tableau 2 donne les distances interatomiques, les angles de liaison et leurs écarts-type (voir aussi Fig. 4).

On remarque que les écarts-type sur les longueurs de

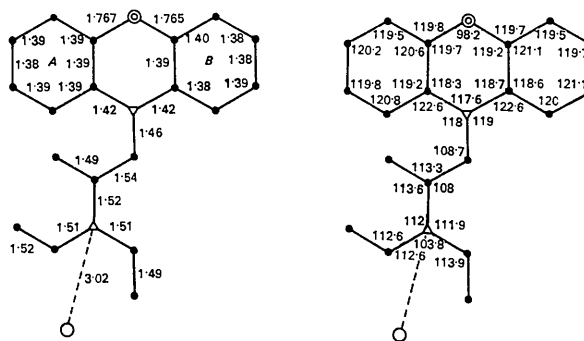


Fig. 4. Longueurs et angles de liaison.

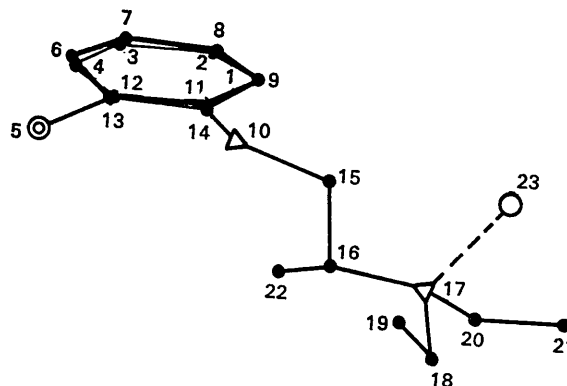


Fig. 5. Projection de la molécule sur le plan bissecteur du dièdre phénothiazine.

liaison se situent autour de $0,0045 \text{ \AA}$ et sur les angles au voisinage de $0,35^\circ$ en moyenne. Nous avons appliqué le test de Student afin d'apprécier si les écarts des longueurs de liaison aux valeurs communément ad-

Tableau 2. Longueurs, angles de liaison et écarts-type

C(1)—C(2)	1,394 (5) Å	C(1)—H	1,06 (4) Å	C(11)—C(1)—C(2)	120,0 (4)	C(6)—C(7)—C(8)	120,2 (4)
C(2)—C(3)	1,378 (6)	C(2)—H	1,06 (4)	C(1)—C(2)—C(3)	121,1 (4)	C(7)—C(8)—C(9)	119,8 (4)
C(3)—C(4)	1,380 (6)	C(3)—H	1,00 (4)	C(2)—C(3)—C(4)	119,7 (4)	C(8)—C(9)—C(14)	120,8 (4)
C(4)—C(12)	1,398 (5)	C(4)—H	1,06 (4)	C(3)—C(4)—C(12)	119,5 (4)	C(9)—C(14)—C(13)	119,2 (3)
C(11)—C(12)	1,395 (5)	C(6)—H	1,07 (4)	C(4)—C(12)—C(11)	121,1 (4)	C(14)—N(10)—C(15)	118,0 (3)
C(1)—C(11)	1,385 (5)	C(7)—H	1,00 (4)	C(12)—C(11)—C(1)	118,6 (3)	C(11)—N(10)—C(15)	119,0 (3)
S(5)—C(12)	1,765 (3)	C(8)—H	1,07 (4)	C(4)—C(12)—C(5)	119,7 (3)	C(16)—C(15)—N(10)	108,7 (3)
S(5)—C(13)	1,767 (4)	C(9)—H	0,90 (4)	S(5)—C(12)—C(11)	119,2 (3)	C(15)—C(16)—C(22)	113,3 (3)
N(10)—C(14)	1,418 (4)	C(15)—H	0,97 (4)	C(12)—C(11)—N(10)	118,7 (3)	C(22)—C(16)—N(17)	113,6 (3)
N(10)—C(11)	1,421 (4)	C(15)—H'	1,10 (4)	N(10)—C(11)—C(1)	122,6 (3)	C(15)—C(16)—N(17)	108,0 (3)
N(10)—C(15)	1,465 (4)	C(16)—H	1,00 (4)	C(11)—N(10)—C(14)	117,6 (3)	C(18)—N(17)—Cl(23)	103,8 (2)
C(6)—C(7)	1,391 (6)	C(18)—H	0,97 (4)	N(10)—C(14)—C(13)	118,3 (3)	C(16)—N(17)—C(18)	111,9 (3)
C(7)—C(8)	1,384 (6)	C(18)—H'	0,90 (4)	N(10)—C(14)—C(9)	122,6 (3)	C(16)—N(17)—Cl(23)	104,9 (2)
C(8)—C(9)	1,387 (6)	C(20)—H	0,92 (4)	C(14)—C(13)—S(5)	119,7 (3)	C(16)—N(17)—C(20)	112,0 (3)
C(9)—C(14)	1,389 (5)	C(20)—H'	1,04 (4)	C(14)—C(13)—C(6)	120,6 (4)	C(20)—N(17)—C(18)	111,2 (3)
C(6)—C(13)	1,395 (5)	C(19)—H	1,05 (4)	S(5)—C(13)—C(6)	119,8 (3)	C(20)—N(17)—Cl(23)	112,6 (3)
C(13)—C(14)	1,390 (5)	C(19)—H'	0,99 (4)	C(13)—S(5)—C(12)	98,2 (2)	N(17)—C(18)—C(19)	113,9 (4)
C(15)—C(16)	1,537 (5)	C(19)—H''	1,01 (4)	C(7)—C(6)—C(13)	119,5 (4)	N(17)—C(20)—C(21)	112,6 (3)
C(16)—C(22)	1,491 (5)	C(21)—H	0,97 (4)				
N(17)—C(16)	1,522 (4)	C(21)—H'	1,09 (4)				
N(17)—C(18)	1,506 (5)	C(21)—H''	1,00 (4)				
N(17)—C(20)	1,515 (5)	C(22)—H	1,03 (4)				
N(17)—Cl(23)	3,025 (3)	C(22)—H'	1,01 (4)				
C(18)—C(19)	1,485 (6)	C(22)—H''	1,02 (4)				
C(20)—C(21)	1,520 (6)						

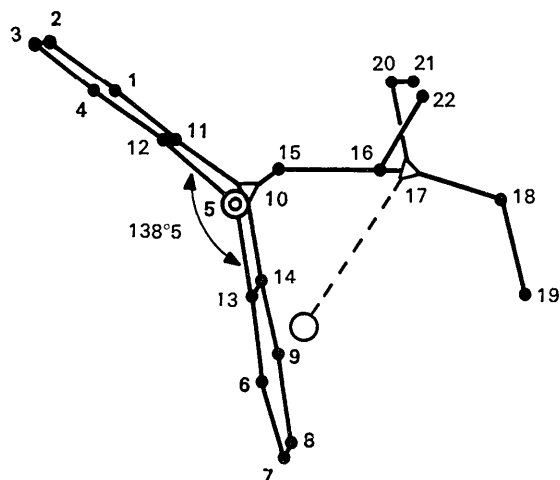


Fig. 6. Projection de la molécule sur le plan perpendiculaire au plan C(15)-C(16)-N(17).

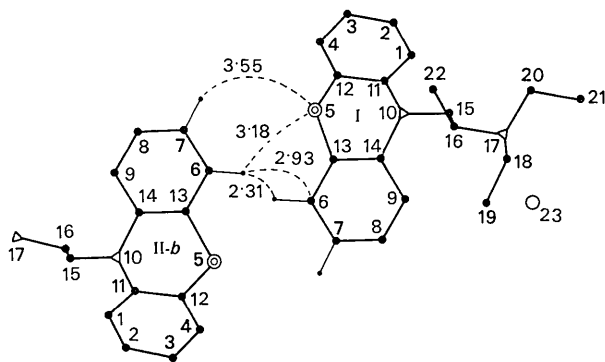


Fig. 7. Distances les plus courtes entre noyaux phénothiaziniques.

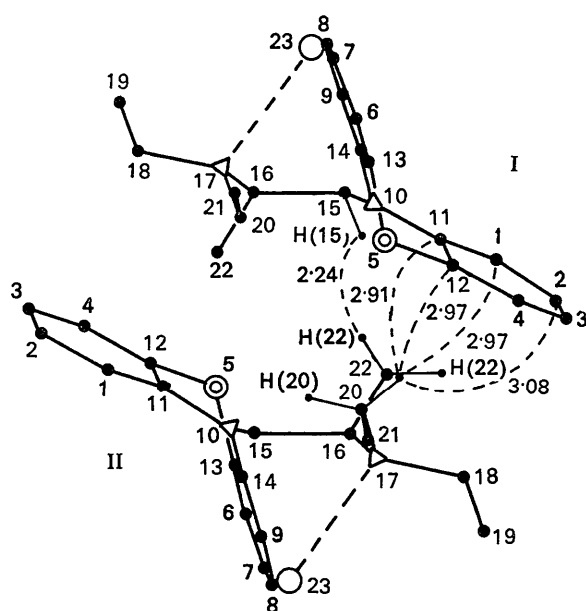


Fig. 8. Distances les plus remarquables entre chaînes et cycles.

prises sont significatifs. Nous avons adopté un seuil de probabilité de 1%.

Noyau phénothiazine

Aucun écart n'apparaît significatif par comparaison à 1,39 pour C-C et 1,42 Å pour C-N.

Notons que seuls les angles de liaison autour de l'azote N(10) s'écartent d'une manière significative de 120°. La somme des 3 angles de valence de cet atome est de 354,6° valeur identique à celle trouvée pour la diéthazine. Cet atome d'hybridation sp^2 voit ses liaisons légèrement déformées par la forme en toit du noyau.

Les plans moyens calculés, à partir des positions des six atomes de chaque cycle, ont pour équation, par rapport au référentiel orthonormé $x y z'$:

$$\text{Cycle A: } 0,513 x + 0,098 y - 0,853 z + 5,319 = 0.$$

$$\text{Cycle B: } 0,763 x + 0,548 y - 0,357 z - 0,961 = 0.$$

Les écarts des atomes des deux cycles à leur plan moyen sont respectivement:

C(14)	-0,001 Å	C(11)	0,005 Å
C(9)	-0,006	C(1)	-0,008
C(8)	0,004	C(2)	0,002
C(7)	0,005	C(3)	0,007
C(6)	-0,013	C(4)	-0,009
C(13)	0,011	C(12)	0,003

Les deux cycles peuvent être considérés comme parfaitement plans ce que confirme un test de Pearson, la variable χ^2 prenant respectivement les valeurs 2, 3 et 3, 4.

L'angle des 2 cycles A et B est de 138,5°, valeur à rapprocher des 138° trouvés pour la diéthazine (Figs. 5 et 6).

Comme pour les composés du même type, l'atome de soufre s'écarte légèrement de l'arête d'intersection des plans des deux cycles: il est distant de 0,10 et 0,020 Å des cycles A et B respectivement.

On retrouve la valeur classique de l'angle C(13)S(5)C(12) (ici $98,13 \pm 0,18^\circ$). L'atome d'azote N(10) se trouve contenu dans le plan du cycle A alors qu'il s'écarte notablement du plan du cycle B. Cette dissymétrie, déjà apparue dans la structure de la diéthazine, s'explique certainement par le fait que la chaîne aminoaliphatique adjacente ne se trouve pas dans l'axe du noyau phénothiazine, mais fortement inclinée sur le cycle A.

Chaîne 'aminoaliphatique'

On peut noter dans cette chaîne un fort raccourcissement des longueurs C-méthyl telles que C(16)-C(22) (1,491), C(18)-C(19) (1,485) et C(20)-C(21) (1,52 Å); par comparaison à 1,54 Å, et compte tenu de la déviation standard sur les positions atomiques, ces écarts paraissent particulièrement significatifs (si toutefois on accorde suffisamment de crédit à la méthode de test).

Les distances N(17)⁺-C(16), N(17)⁺-C(18), N(17)⁺-C(20) sont nettement supérieures à 1,47 Å, valeur

adoptée pour une liaison C–N amine, mais il s'agit généralement de groupements C–NH₂ et non de C–N⁺ <; dans le cas comparable de la diéthazine nous avons déjà mis en évidence un tel allongement, ceci allant de pair avec un léger accroissement des angles de liaison, 112 au lieu de 109,5°, angle tétraédrique.

Par ailleurs les plans N⁺–C–C des substituants éthyliques sont sensiblement dans les plans de symétrie de ce tétraèdre déformé.

Conformément à la représentation déjà adoptée pour la diéthazine, si nous prenons pour référence le plan C(15)C(16)N(17) d'équation:

$$0,645 x + 0,732 y + 0,242 z - 6,598 = 0$$

et d'autre part le plan formé par les atomes S(5), N(10) et C(15) (qui matérialise sensiblement le bissecteur du dièdre phénothiazine) on trouve que l'angle de ces deux plans est de 32°, donc légèrement inférieur à celui mesuré pour la diéthazine (38°) (Fig. 6). Nous expliquons, ici encore, cette torsion par l'encombrement stérique des 4 hydrogènes liés aux atomes C(9) et C(10) d'une part, et C(15) d'autre part. Ces atomes sont en effet très proches puisqu'ils sont distants de 2,2 et 2,1 Å et qu'ils le seraient encore plus en l'absence de torsion de la chaîne. La présence du méthyle C(22) déplace le centre de gravité de la chaîne par rapport à la configuration de la diéthazine et il n'est pas surprenant de trouver deux angles qui diffèrent de 6°.

La distance N(17)⁺–H···Cl[–] de 3,025 ± 0,003 Å démontre l'existence d'une liaison hydrogène importante.

Interactions moléculaires

Au cours de l'étude de la diéthazine, nous avons mis en évidence le fait que seul l'atome de chlore paraissait jouer un rôle bien défini dans la cohésion de l'édifice cristallin.

A propos de l'isothiazine, nous pourrions reprendre les mêmes termes. Cet édifice très solide (point de fusion: 211°C) ne semble pas comporter de liaisons particulièrement définies, mais une multitude de contacts entre molécules. Parmi ceux-ci notons les distances de 2,67 Å entre atomes de chlore et atomes d'hydrogène de 2 molécules voisines ainsi que deux distances de 2,85 et 3 Å (voir Figs. 7, 8 et 9). Toutefois les

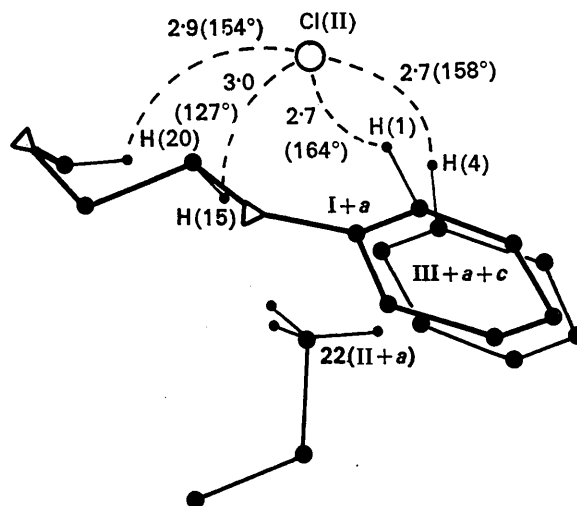


Fig. 9. Environnement de l'atome de chlore.

angles Cl···H–C sont assez éloignés de 180°. La compacité, en dépit de l'adjonction d'un groupement méthyle, est très légèrement supérieure à celle de la diéthazine (0,69 au lieu de 0,685): cette valeur est en elle-même relativement importante pour une molécule aussi encombrante. Cette augmentation de la compacité va de pair avec l'augmentation du point de fusion, ce qui paraît logique (211 au lieu de 175°C).

En résumé il semble que le chlore prenne une part importante à la cohésion cristalline. Par contre le soufre paraît être complètement 'isolé' dans le cristal et n'échange aucun 'contact' avec quelque atome que ce soit.

Références

- BUSETTA, B. & MARS AU, P. (1968). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **266**, 692.
 CALAS, M. R. & MARS AU, P. (1969). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **268**, 2014.
 CAM, Y. & MARS AU, P. (1970). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **270**, 309.
 ESCOBAR, C. & MARS AU, P. (1968). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **267**, 1399.
 McDOWELL, J. J. H. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 2175.
 MARS AU, P. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 42.