

Structure Cristalline de la (Méthyl-2 Benzoyl)amino-2 Thiazoline et Comparaison avec la (Chloro-2 benzoyl)imino-2 Thiazolidine. Etude par Résonance Magnétique Nucléaire en ^{13}C

PAR C. COHEN-ADDAD

Laboratoire de Spectrométrie Physique, associé au CNRS, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, BP 53, 38041 Grenoble CEDEX, France

ET M. P. VIALLET ET A. BOUCHERLE

Laboratoire de Chimie et Toxicologie, Groupe d'Etude et de Recherches des Médicaments, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, avenue de Verdun, 38240 Meylan, France

(Reçu le 20 novembre 1978, accepté le 10 mai 1979)

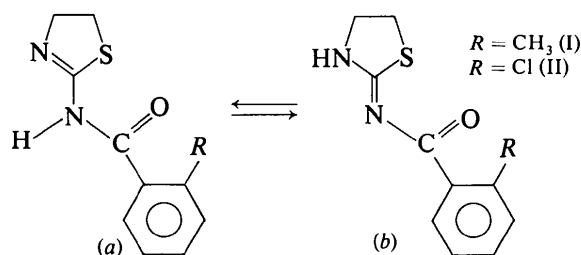
Abstract

The crystal structure of the anti-inflammatory drug, 2-(2-methylbenzoyl)aminothiazoline, (I), was determined by X-ray diffraction at 293 K and compared with the structure of 2-(2-chlorobenzoyl)iminothiazolidine, (II), which was refined at 113 K. They crystallize with the following space groups and lattice parameters: (I), $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$, $M_r = 220.3$, $C2/c$, $a = 13.905$ (6), $b = 6.083$ (4), $c = 25.590$ (10) Å, $\beta = 97.40$ (5)°, $Z = 8$, $d_x = 1.36$ Mg m $^{-3}$; (II), $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$, $M_r = 240.7$, $P2_1/c$, $a = 12.991$ (8), $b = 7.454$ (8), $c = 11.539$ (8) Å, $\beta = 109.10$ (5)° at 113 K, $Z = 4$, $d_x = 1.51$ Mg m $^{-3}$. The structures were refined to R values of 6% for (I) and 5% for (II). The conformations of the molecules show that (I) is an amino isomer, while (II) is an intermediate between the amino and imino forms, both at 113 and at 293 K. ^{13}C NMR spectra of (I) and (II) in solution in CDCl_3 are in agreement with these results.

Introduction

Des études pharmacologiques ont montré que la (méthyl-2 benzoyl)amino-2 thiazoline, (I), et la (chloro-2 benzoyl)imino-2 thiazolidine (II), présentent une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique, le composé (I) étant beaucoup plus actif que (II) (Viallet & Boucherle, 1977). Ces composés sont caractérisés par les formules et l'équilibre tautomère suivants [(a) forme amino, (b) forme imino].

Il a paru intéressant de déterminer la conformation cristalline de ces composés en relation d'une part avec la nature et la position du substituant sur le noyau benzénique, d'autre part avec leur activité pharmacologique. La conformation cristalline du composé (II), précédemment déterminée à 293 K, a une



géométrie intermédiaire entre celles des formes amino et imino: distances C–N caractéristiques d'une forme (a) mais atome d'hydrogène localisé près de l'atome d'azote endocyclique et non exocyclique à partir de sections de Fourier différence (Cohen-Addad & Viallet, 1978).

Le présent travail concerne la détermination de la structure cristalline de (I) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ à 293 K; d'autre part, une étude de la conformation de (II) $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$ à 113 K a également été entreprise afin de tenter de localiser l'atome d'hydrogène avec une meilleure précision, l'agitation thermique des atomes étant moindre. Les résultats sont reliés à des études par résonance magnétique nucléaire en solution dans le chloroforme.

Détermination de la structure cristalline de la (méthyl-2 benzoyl)amino-2 thiazoline (composé I)

La synthèse du composé a été décrite précédemment (Viallet & Boucherle, 1977).

Partie expérimentale

Le composé cristallise par refroidissement très lent d'une solution dans l'éthanol portée à 313 K. Il appartient au système monoclinique, groupe spatial $C2/c$. Les paramètres de maille ont été affinés à partir

des mesures effectuées à l'aide d'un diffractomètre automatique à quatre cercles* avec la longueur d'onde $K\alpha$ du molybdène. Les intensités diffractées ont été mesurées avec un balayage de type $(\theta-2\theta)$ par la méthode des cinq points (Troughton, 1969).

Détermination de la structure

La structure a été résolue par une méthode directe de multirésolution (*MULTAN*; Germain, Main & Woolfson, 1971).† Les paramètres cristallographiques ont été affinés par une méthode de moindres carrés (*ORXFLS 3*; Busing & Levy, 1962), où la quantité $\sum w(F_o - F_c)^2$ est minimisée. Les positions des atomes d'hydrogène ont été déterminées à partir de sections de

* Les mesures ont été effectuées à l'Institut Laue-Langevin, Grenoble.

† Tous les calculs ont été effectués sur un ordinateur IRIS 80.

Tableau 1. (Méthyl-2 benzoyl)amino-2 thiazoline (I): coordonnées cristallographiques ($\times 10^4$) avec écarts standard entre parenthèses

	x	y	z	B_{eq} (Å ²)
C(1)	1606 (3)	5014 (7)	238 (2)	2,9 (1)
C(2)	840 (3)	8259 (8)	-287 (2)	4,2 (1)
C(3)	1288 (3)	6481 (8)	-602 (2)	3,8 (1)
C(4)	1762 (3)	3576 (7)	1120 (2)	3,3 (1)
C(5)	2349 (3)	1992 (7)	1479 (2)	3,0 (1)
C(6)	1900 (3)	378 (8)	1746 (2)	3,5 (1)
C(7)	2492 (4)	-1055 (8)	2071 (2)	4,5 (2)
C(8)	3495 (4)	-831 (9)	2133 (2)	4,8 (2)
C(9)	3924 (3)	768 (9)	1876 (2)	4,4 (2)
C(10)	3351 (3)	2195 (8)	1542 (2)	3,8 (1)
C(11)	821 (3)	85 (9)	1694 (2)	4,9 (1)
O	1127 (2)	4717 (6)	1260 (1)	5,0 (1)
N(1)	1995 (2)	3589 (6)	614 (1)	3,3 (1)
N(2)	1797 (2)	4871 (6)	-242 (1)	3,5 (1)
S	840 (1)	7190 (2)	376 (1)	3,74 (4)

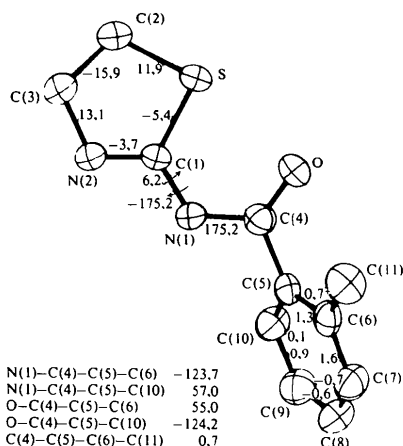


Fig. 1. Conformation de la (méthyl-2 benzoyl)amino-2 thiazoline: projection de la molécule selon le plan C(1)-N(2)-S et principaux angles de torsion ($^\circ$) ($\sigma = 0,4-0,8^\circ$).

Fourier-différence. Un affinement portant sur 1034 intensités significatives [$I > 3\sigma(I)$] a été réalisé dans les conditions suivantes: coordonnées et facteurs de température anisotropes de la forme $\exp[-(h^2\beta_{11} + k^2 \times \beta_{22} + l^2\beta_{33} + 2hk\beta_{12} + 2hl\beta_{13} + 2kl\beta_{23})]$ variables pour tous les atomes lourds (C, O, N, S), coordonnées et facteurs de température isotropes de 3 à 5 Å² selon l'atome lourd correspondant, maintenus fixes pour les atomes d'hydrogène. Une loi de pondération approximativement linéaire est obtenue empiriquement par le tracé de la courbe $w(F_o - F_c)^2$ en fonction de F_o (Rollett, 1965). L'indice résiduel pondéré, R , vaut: $R = [\sum w(F_o - F_c)^2 / \sum w F_o^2]^{1/2} = 0,062$.

Les coordonnées cristallographiques des atomes ainsi que les coefficients d'agitation thermique isotrope équivalents sont donnés dans le Tableau 1. La Fig. 1 représente une projection de la molécule selon le plan C(1)-N(2)-S (*ORTEP*; Johnson, 1965) avec les principaux angles de torsion. La Fig. 2 comporte les distances interatomiques et les angles de valence.

Structure cristalline de la (chloro-2 benzoyl)imino-2 thiazolidine à 113 K (composé II)

Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées à l'aide d'un système cryogénique constitué d'une canne fixe à jet d'azote laminaire dirigé sur le cristal. Les

Tableau 2. Distances (Å) et angles ($^\circ$) caractéristiques des deux formes tautomères du cycle thiazoline et comparaison avec les composés (I) et (II)

	Forme amino*	Forme imino*	Composé (I)	Composé (II) à 113 K
C(1)-N(1)	1,32 (1)	1,27 (1)	1,354 (5)	1,330 (4)
C(1)-N(2)	1,33 (1)	1,37	1,293 (5)	1,326 (4)
C(1)-S	1,76 (1)	1,76	1,763 (4)	1,759 (3)
C(2)-S	1,80 (1)	1,80	1,818 (5)	1,830 (3)
S-C(1)-N(1)	118 (0,5)	127 (0,5)	122,4 (3)	127,2 (2)
S-C(1)-N(2)	119 (0,5)	110 (0,5)	116,3 (3)	112,4 (2)
C(1)-N(2)-C(3)	111 (0,5)	117 (0,5)	114,3 (3)	116,7 (3)

* Argay *et al.* (1977); Kálmán *et al.* (1977).

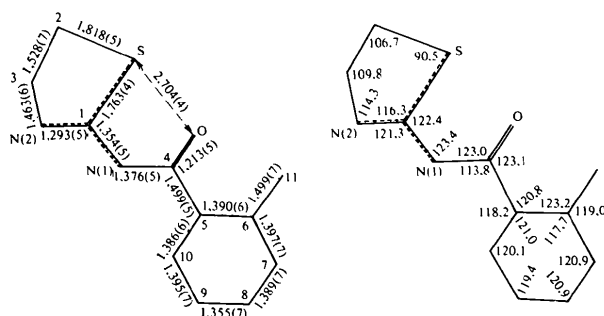


Fig. 2. (Méthyl-2 benzoyl)amino-2 thiazoline: distances interatomiques (Å) et angles de valence ($^\circ$) (σ sur les angles: $0,2-0,3^\circ$).

conditions expérimentales sont celles décrites précédemment. La maille cristalline du composé évolue peu en fonction de la température. La structure a été affinée dans des conditions identiques à celles définies précédemment à partir du modèle obtenu à 293 K (Cohen-Addad & Viallet, 1978). L'indice résiduel pondéré portant sur 1542 intensités est de 0,047.* Aucune évolution significative de la géométrie du cycle pentagonal n'est observée en fonction de la température. Les valeurs des angles et des distances interatomiques sont indiquées sur la Fig. 3. Quelques distances caractéristiques du cycle thiazoline sont indiquées dans le Tableau 2.

Description et comparaison des structures – discussion

Conformation du composé (I) et comparaison avec le composé (II)

Les deux composés ont des conformations voisines. Comme cela avait été mentionné pour (II), le cycle thiazoline dans (I) n'est pas plan; l'atome C(2) est situé à 0,24 Å du plan moyen P1 défini par les atomes C(1), N(2), S et C(3). Les équations des plans moyens de la molécule ainsi que les valeurs des angles dièdres correspondants sont indiquées dans le Tableau 3. Comme dans (II), le groupe amide et le cycle thiazoline sont presque coplanaires. Mais le plan du noyau benzénique n'est pas, comme dans (II), perpendiculaire au plan du groupement amide, l'angle entre ces deux plans étant proche de 60°.

L'enchaînement intermoléculaire est le même dans les deux cas: les molécules de (I) sont reliées par des liaisons hydrogène NH...N de longueur 2,927 (5) Å, formant ainsi des dimères autour d'un centre de

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope, des coordonnées cristallographiques du composé (II) et des coordonnées des atomes d'hydrogène non affinés ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 34462: 22 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

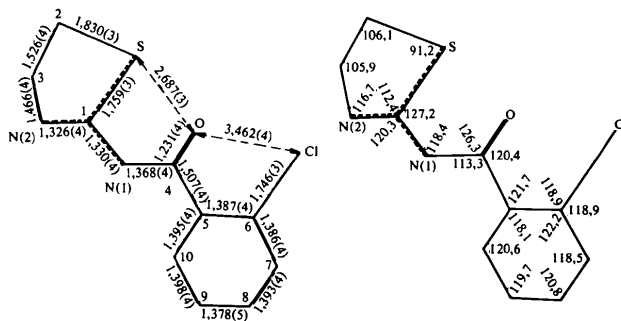


Fig. 3. (Chloro-2 benzoyl)imino-2 thiazolidine: distances interatomiques (Å) et angles de valence (°) (σ sur les angles: 0,2–0,3°).

symétrie. Dans (II), la liaison NH...N a une longueur de 2,896 (4) Å et la valeur de 3,462 (4) Å observée pour la distance intramoléculaire O...Cl permet d'éliminer l'hypothèse d'une céto-énolisation. Dans les deux composés, on observe une distance S—O intramoléculaire assez courte, de 2,70 et 2,63 Å respectivement. Ce phénomène lié à l'existence de molécules planes, conjuguées a été précédemment observé (Solyom, Sohár, Toldy, Kálmán & Párkányi, 1977; Atkinson, Brewster, Ley, Osborn, Rogers, Williams & Woode, 1977).

Forme tautomère

La géométrie du cycle thiazoline dans une série de dérivés de l'amino(imino) thiazoli(di)ne et de l'amino(imino) thiazoli(di)none a été précédemment étudiée (Argay, Kálmán, Lazar, Ribár & Tóth, 1977; Kálmán, Argay, Ribár & Toldy, 1977; Mornon & Bally, 1972; Bally, 1973; Bally & Mornon, 1973). Le Tableau 2 permet une comparaison avec nos résultats. Dans les deux composés les distances C—N sont en bon accord avec une forme amino. Par contre les angles de valence ont des valeurs intermédiaires entre celles des deux formes, les angles de valence observés pour (II) étant même très proches de celles de la forme imino. De plus, dans le cas de (I), des sections de Fourier-différence montrent la présence d'un pic significatif correspondant à un atome d'hydrogène lié à N(1); aucune densité électronique n'est observée autour de N(2). Ce résultat implique l'existence de la forme amino. Dans le cas de (II) à 113 K comme à 293 K, les sections de Fourier-différence montrent la présence d'un pic relatif à l'atome d'hydrogène au voisinage de N(2) uniquement, ce qui correspond à une forme imino et non amino, ainsi que l'a suggéré Kálmán (1978). Ces déformations par rapport aux conformations idéales pourraient être dues au passage d'une forme à l'autre par transfert de l'atome d'hydrogène le long des liaisons hydrogène. Toutefois la précision des mesures ne permet pas une étude précise de la densité électronique

Tableau 3. (Methyl-2 benzoyl)amino-2 thiazoline: plans moyens de la molécule dans le référentiel (a^* , $a^* \wedge c^*$, c^*)

P1: C(1), N(2), S, C(3)
Equation: $-0,767x - 0,613y - 0,192z + 3,662 = 0$
Ecart maximum au plan C(1) = 0,025 Å

P2: C(1), N(1), C(4), C(5)
Equation: $-0,648x - 0,709y - 0,279z + 3,679 = 0$
Ecart maximum au plan C(1) = 0,05 Å

P3: C(5), C(6), C(7), C(8), C(9), C(10), C(11)
Equation: $0,143x - 0,624y - 0,768z + 3,245 = 0$
Ecart maximum au plan C(7) = 0,010 Å

Angles dièdres aigus (°)

P1, P2 = 10,1; P2, P3 = 56,7

le long des liaisons hydrogène. Elles pourraient correspondre également non pas à la tautomérie, mais à un phénomène de résonance entre les formes mésomères de la molécule comme cela a été observé en série β naphtoquinonique (Bechtel, Chasseau, Gaultier & Hauw, 1976).

Spectres de résonance magnétique nucléaire et conformations en solution

Les spectres de résonance magnétique nucléaire relatifs aux carbones 13 de ces composés ont été observés dans des solutions de chloroforme deutérié à 303 K avec un spectromètre Bruker à 15 MHz par transformée de Fourier; le tétraméthylsilane était utilisé comme référence des déplacements chimiques.

Une série de dérivés de l'amino(imino) thiazoli(di)ne en solution dans le chloroforme a été récemment étudiée par cette méthode (Sohár, Feher & Toldy, 1978). Il a été observé que le déplacement chimique de l'atome C(2) dépend de la position de la double liaison avec une valeur de 34 à 36,5 p.p.m. dans une forme amino et une valeur de 26,0 à 27,1 p.p.m. pour une forme imino. De même on observe que le déplacement chimique de l'atome C(3) est plus élevé pour une forme amino que pour une forme imino. Les déplacements chimiques correspondant aux composés (I) et (II) sont reportés dans le Tableau 4 et peuvent être comparés aux valeurs obtenues dans le cas de la méthyl-2 thiazoline. Ce composé qui comporte une liaison C=N localisée sans ambiguïté dans le cycle, peut servir de référence. On remarque que les déplacements chimiques des atomes C(2) et C(3) sont effectivement plus proches d'une conformation avec la liaison C=N endocyclique, donc d'une forme amino dans le cas de (I) que dans le cas de (II). Toutefois une étude en fonction du solvant n'a pas pu être effectuée à cause de la faible solubilité des composés. Ces résultats sont en accord avec les conformations cristallines des composés.

Conclusion

Les études par diffraction des rayons X et par résonance magnétique nucléaire ont montré que la conformation cristalline de la (méthyl-2 benzoyl)amino-2 thiazoline est celle d'une forme amino. Celle du composé (II) à basse température comme à 293 K est plus proche d'une forme imino. Les déformations par rapport aux conformations idéales amino ou imino pourraient correspondre soit à une délocalisation de l'atome d'hydrogène le long des liaisons N-H...N, soit à un phénomène de mésomérie. Des expériences de diffraction des neutrons, envisagées pour le composé (II), devraient apporter des infor-

Tableau 4. Spectres de résonance magnétique nucléaire des composés (I) et (II): déplacements chimiques relatifs aux atomes C(2) et C(3) et comparaison avec la méthyl-2 thiazoline (III)

Déplacements chimiques (p.p.m.)	(I)	(II)	(III)
C(2)	31,7	30,5	34,7
C(3)	51,4	48,5	64,9

mations complémentaires sur ces hypothèses. D'autres études analogues sont en cours sur des dérivés comportant des substituants en position *para* du cycle phényle.

Tous nos remerciements vont à Mme Lajzéróvicz, Professeur, pour ses fructueux conseils et à M G. d'Assenza pour son assistance technique. Nous remercions vivement le referee pour les judicieux commentaires qu'il a portés sur ce travail.

Références

- ARGAY, G., KÁLMÁN, A., LAZAR, D., RIBÁR, G. & TÓTH, G. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 99–105.
- ATKINSON, A., BREWSTER, G. A., LEY, S. V., OSBORN, R. S., ROGERS, D., WILLIAMS, D. J. & WOODE, K. A. (1977). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* pp. 325–326.
- BALLY, R. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 2635–2637.
- BALLY, R. & MORNON, J. P. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 1157–1159.
- BECHTEL, F., CHASSEAU, D., GAULTIER, J. & HAUW, C. (1976). *Acta Cryst.* **B32**, 1738–1748.
- BUSING, W. R. & LEVY, H. A. (1962). *ORXFLS* 3. Report ORNL-TM-271. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- COHEN-ADDAD, C. & VIALLET, M. P. (1978). *Cryst. Struct. Commun.* **7**, 341–345.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- KÁLMÁN, A. (1978). Communication personnelle.
- KÁLMÁN, A., ARGAY, G., RIBÁR, B. & TOLDY, L. (1977). *Tetrahedron Lett.* **48**, 4241–4244.
- MORNON, J. P. & BALLY, R. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 2074–2079.
- ROLLETT, J. S. (1965). *Computing Methods in Crystallography*, p. 114. Oxford: Pergamon Press.
- SOHÁR, P., FEHER, G. & TOLDY, L. (1978). *Org. Magn. Reson.* **11**, 9–11.
- SOLYOM, S., SOHÁR, P., TOLDY, L., KÁLMÁN, A. & PÁRKÁNYI, L. (1977). *Tetrahedron Lett.* **48**, 4245–4248.
- TROUGHTON, P. G. H. (1969). PhD Thesis, Chemical Crystallography Laboratory, Imperial College, London.
- VIALLET, M. P. & BOUCHERLE, A. (1977). Institut Mérieux, Brevet français n° 77.31933.