

n° d'ordre : 708

50376
1978
55

50376
1978
55

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES
ET TECHNIQUES DE LILLE
(U.E.R. DE PHYSIQUE FONDAMENTALE)

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE 3ème CYCLE

par

Carole GORS

STRUCTURE CRISTALLINE
ET ACTIVITE PHARMACODYNAMIQUE
DE MEDICAMENTS DE SYNTHESE
DERIVES DE LA TRIAZOLINETHIONE



Soutenue le 6 juillet 1978 devant la Commission d'examen

M. R. FOURET,	<i>Président</i>
M. F. BAERT,	<i>Rapporteur</i>
M. J.P. HENNICHART	<i>Examineur</i>
M. P. LARUELLE	<i>Examineur</i>
M. C. RICHE	<i>Examineur</i>

J'adresse l'expression de ma sincère reconnaissance à Monsieur le Professeur FOURET qui m'a accepté dans son laboratoire et m'a confié cette étude.

Que Monsieur BAERT qui a dirigé ce travail, trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Messieurs HENNICHART, LARUELLE et RICHE pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie vivement tous les collègues dont l'amitié et la disponibilité m'ont aidé au cours de ces trois ans. Que parmi eux Messieurs DEVOS, FOULON, ODOU WARIN et HOUSSIN trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.

Je tiens à remercier Madame FOULON, Messieurs VILAIN, CARREY et RAFFAUD qui se sont chargés avec compétence et gentillesse de la réalisation de ce mémoire.

De nombreux produits, dérivés de la thiourée, tels que les thiobarbituriques, thiohydantoïnes, thiomidazoles, ont connu un notable intérêt dans le domaine hypnosédatif ; notons néanmoins qu'ils présentent tous une activité antithyroïdienne. Des propriétés analogues ont été décelées pour des dérivés triazoliques comportant un groupe oxo ($C=O$).

Ces caractères des groupes thio ($C=S$) et triazole ont conduit à une étude pharmacodynamique systématique des dérivés de la triazolinethione et des acylthiosemicarbazides, qui en constituent les précurseurs.

Afin d'éviter d'éventuelles relations antithyroïdiennes, dues à la présence d'un groupement thiol libre, des alkylations par substitution sur le soufre et des hétérocyclisations en thiatriazole ont été tentées.

Ces composés ont montré une activité relativement discrète sur le système nerveux central :

- potentialisation marquée de la toxicité de groupe à l'amphétamine,
- activité analgésique voisine de celle de l'aspirine.

Enfin, en raison de leur analogie structurale avec l'histamine, certains composés ont été soumis à une étude de leurs propriétés histaminomimétiques et antihistaminiques.

Les mécanismes pharmaceutiques sont encore peu connus, mais la conformation moléculaire semble être un caractère déterminant de l'activité biologique. Une étude radiocristallographique devrait

préciser l'étude structurale réalisée en solution et apporter une explication aux problèmes liés à l'hétérocyclisation, mais surtout doit permettre d'établir d'éventuelles relations entre structure et activité.

De tous les modes de résolution, les "méthodes directes" de détermination de structure semblent les mieux adaptées aux molécules organiques ; dans un premier chapitre, nous en décrivons la théorie et son application dans le programme MULTAN.

Après un rappel de la chimie des composés étudiés, les six chapitres suivants auront pour objet les résultats cristallographiques de chacun des produits pharmacologiques décrits ici. Ces données structurales permettront une comparaison des conformations et des modes de liaisons.

Une relation structure-activité pose évidemment la question de la configuration moléculaire au niveau des sites récepteurs. Nous essaierons, dans la dernière partie de ce travail, d'envisager, par des calculs d'énergie, les modifications que peut produire le milieu environnant in vivo, sur les produits étudiés.

De nombreuses études radiocristallographiques sur les analgésiques et les antihistaminiques ont permis de cerner quelques caractéristiques structurales de ces médicaments de synthèse. Dans l'espoir d'établir une relation entre structure et activité, nous comparerons, dans le dernier chapitre, les composés étudiés ici avec ses substances actives.

I. RAPPELS THEORIQUES

La fonction de répartition électronique $\rho(r)$ décrit la structure cristalline ; les maxima de cette fonction repèrent les positions atomiques. Du fait du caractère périodique du réseau cristallin, la fonction $\rho(r)$ peut être représentée par une série de Fourier tridimensionnelle :

$$\rho(r) = V^{-1} \sum_{H}^{+\infty} F_H \exp\{-2i\pi \vec{H} \cdot \vec{r}\} \quad (I,1)$$

où les coefficients

$$F_H = |F_H| \exp i \phi_H \quad (I,2)$$

sont les facteurs de structure associés à la diffraction des rayons X, \vec{H} un vecteur (h,k,l) du réseau réciproque, ϕ_H la phase du facteur de structure et r un point courant de la maille.

Il serait donc possible de résoudre une structure cristalline si les F_H étaient directement accessibles expérimentalement. Or, seuls les modules $|F_H|$ des facteurs de structures peuvent être obtenus des résultats expérimentaux, puisque proportionnels à la racine carrée des intensités diffractées (après correction du facteur de Lorentz-Polarisation).

$$|F_H| \propto \sqrt{I_H} \quad (I,3)$$

Quant aux phases, les méthodes statistiques dites "méthodes directes" permettront de les calculer et de déterminer ainsi complètement la fonction $\rho(r)$.

I. - DETERMINATION DES MODULES DES FACTEURS DE STRUCTURES.

Les intensités diffractées $I(\vec{X})$ ont été collectées sur diffractomètre automatique Philips à 4 cercles. Le cristal effectue une rotation lente de vitesse angulaire ω°/mn et l'étendue de la mesure est donnée par $\text{SWD} = a + b \text{tg } \theta$

composés	$\lambda \text{ \AA}$	ω°/mn	a	b
MST	0.7107	0.04	1.5	0.0
HMT	0.7107	0.0238	1.6	0.0
MET	0.7107	0.04	1.0	0.0
MBT	1.5418	0.034	1.0	0.25
FAT	0.7107	0.0174	1.5	0.0
TPAT	0.7107	0.0188	1.0	0.5

Le faisceau incident est polarisé par réflexion sur un cristal de graphite et les plans réticulaires du monochromateur et du cristal sont perpendiculaires.

Dans un calcul préalable, les intensités $I(\vec{X})$ sont corrigées des facteurs qui affectent la mesure (facteur de Lorentz $L(\vec{X})$ et facteur de polarisation $P(\vec{X})$).

$$I(\vec{X}) = I_0 a_e^2 \text{ L.P. } |F(\vec{X})|^2 \cdot |G(\vec{X})|^2 \quad (\text{I,4})$$

avec

\vec{X} : vecteur de diffusion,

$$L(hkl) = \frac{1}{2 \sin \theta}$$

$$P(hkl) = \frac{Q + \cos^2 2\theta}{1 + Q}$$

avec $Q = \cos^2 2\theta_0$

θ = angle de diffraction sur le cristal

θ_0 = angle du monochromateur

La constante de proportionnalité (I,3), qui lie les intensités aux facteurs de structure, sera déterminée par la méthode de WILSON⁽¹⁾.

La forme générale du facteur de structure s'écrit :

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^N f_j \exp\left[i2\pi (hx_j + ky_j + lz_j)\right] \quad (I,5)$$

avec f_j : facteur de diffusion atomique de l'atome j
 et $r_j(x_j, y_j, z_j)$: vecteur repérant l'atome j dans la maille.

Par multiplication par le complexe conjugué :

$$|F|^2 = \sum_i \sum_j f_i f_j \exp\left\{i2\pi(h(x_i - x_j) + h(y_i - y_j) + \ell(z_i - z_j))\right\} \quad (I,6)$$

nous pouvons obtenir la valeur moyenne de $|F_H|^2$ sur tous les h, k, ℓ de l'espace

$$\overline{|F|^2} = \overline{\sum_j f_j^2} \quad (I,7)$$

Le facteur de structure observé $|F_{obs}|^2$ issu de l'intensité corrigée du facteur de Lorentz-Polarisation est proportionnel au facteur de structure $|F_H|$

$$K |F_{obs}|^2 = |F|^2$$

$$\overline{K |F_{obs}|^2} = \overline{|F|^2} = \overline{\sum_j f_j^2} \quad (I,8)$$

La constante K peut donc être déterminée par la relation :

$$K = \frac{\overline{\left|\sum_j f_j\right|^2}}{\overline{|F_{obs}|^2}} \quad (I,9)$$

Mais dans l'équation (I,8) les f_j sont les facteurs de diffusion atomique dans les conditions de l'expérience, soit donc à la température T . A cette température, le cristal présente un

désordre permanent dû à l'agitation thermique. Les vibrations \vec{u}_j des atomes autour de leur position d'équilibre ont pour effet de réduire le facteur de diffusion de l'atome et

$$f_j^T = f_j^0 \cdot D_{Tj}(\vec{X}) \quad (I, 10)$$

avec :

$$D_{Tj}(\vec{X}) = \exp(-2\pi^2 \vec{u}_j^2 \cdot \vec{B}) \quad (I, 11)$$

avec \vec{X} , vecteur de diffusion.

Dans un potentiel harmonique, les vibrations des atomes peuvent s'exprimer ⁽²⁾ à l'aide d'un tenseur symétrique \vec{U}

$$D(\vec{X}) = \exp\left[-2\pi^2 \sum \sum U_{k\ell} X_k X_\ell\right] \quad (I, 12)$$

expression qui, développée, donne :

$$D(\vec{X}) = \exp\left[-\frac{1}{4} \left[B_{11} h^2 a^{*2} + B_{22} k^2 b^{*2} + B_{33} \ell^2 c^{*2} + 2B_{12} hk a^* b^* + 2B_{13} h\ell a^* c^* + 2B_{23} k\ell b^* c^* \right]\right] \quad (I, 13)$$

avec $\vec{B} = 8\pi^2 \vec{U}$

ou encore, en considérant l'équation de Bragg $\left(\vec{X} = \frac{2\sin\theta}{\lambda}\right)$

$$D(\vec{X}) = \exp\left[-\sum \sum B_{k\ell} m_k m_\ell\right] \frac{\sin^2\theta}{\lambda^2} \quad (I, 14)$$

où m est le vecteur unitaire de l'espace réciproque porté par \vec{X} .

Plus couramment, et en particulier dans les affinements par moindres carrés, on choisira une expression de l'agitation thermique à partir du facteur β_{ij} de Debye Waller

$$D = \exp\left[-\left[\beta_{11} h^2 + \beta_{22} k^2 + \beta_{33} \ell^2 + 2\beta_{12} hk + 2\beta_{13} h\ell + 2\beta_{23} k\ell\right]\right] \quad (I, 15)$$

avec $\beta_{ji} = a_j^* a_i^* B_{ji}$

La complexité de la détermination du tenseur $\overline{\overline{B}}$ nous amène à faire des approximations, notamment dans les calculs préalables.

On peut admettre, dans un premier temps, que les atomes oscillent de façon isotrope, alors :

$$B = 8\pi^2 \overline{u_j^2} \quad \text{et} \quad D_T(\vec{X}) = \exp(-B_j \sin^2 \theta / \lambda^2) \quad (\text{I}, 16)$$

dans un deuxième temps que tous les atomes sont identiques, il vient :

$$B = 8\pi^2 \overline{u^2} \quad \text{et} \quad D_T(\vec{X}) = \exp(-B \sin^2 \theta / \lambda^2) \quad (\text{I}, 17)$$

C'est cette dernière expression qui servira dans la méthode de Wilson de détermination de K.

La relation (I,10) devient alors

$$f^{T^2} = f^{O^2} e^{-2B \sin^2 \theta / \lambda^2} \quad (\text{I}, 18)$$

ce qui nous permet d'écrire, à partir de l'équation (I,9)

$$K = \frac{\sum_j \overline{f_{Oj}^2} e^{-2B \sin^2 \theta / \lambda^2}}{|F_{Obs}|^2} \quad (\text{I}, 19)$$

ou plutôt

$$\text{Log} \frac{|F_{Obs}|^2}{\sum_j \overline{f_{Oj}^2}} = -\text{Log} K - \frac{2B \sin^2 \theta}{\lambda^2}$$

Et la courbe de Wilson, graphe de la fonction

$$\text{Log} \left(|F_{Obs}|^2 / \sum_j \overline{f_{Oj}^2} \right) = f(\sin^2 \theta / \lambda^2)$$

nous donnera, par interpolation, une première valeur de B et K. Les modules des facteurs de structure sont donc totalement accessibles expérimentalement.

II. - METHODES DIRECTES DE DETERMINATION DES PHASES.

L'équation de SAYRE⁽³⁾ est devenue l'équation de base des méthodes directes. Elle lie chaque facteur de structure à l'ensemble des autres facteurs de structure de l'espace :

$$F_H = a_H \sum_K F_K \cdot F_{H-K} \quad (II,1)$$

où a_H est, avec une bonne approximation, une simple fonction de l'angle de diffraction.

"La densité électronique ne peut être que positive" en prenant pour axiome de départ cette affirmation, KARLE⁽⁴⁾ a montré que pour des modules de facteurs de structure grands, la relation de Sayre pouvait s'écrire :

$$F_H \propto \langle F_K \cdot F_{H-K} \rangle_K \quad (II,2)$$

En pratique, au lieu du facteur de structure F_H , on préfère utiliser le facteur de structure normalisé E_H qui ponctualise la structure

$$E_H = \frac{\sum_{j=1}^N f_j e^{i2\pi H r_j}}{\varepsilon \sum_j f_j^2(H)} \quad (II,3)$$

où ε est un poids qui rend compte du groupe spatial.

La relation correspondante :

$$E_H \sim \langle E_K \cdot E_{H-K} \rangle_K \quad (II,4)$$

est appelée "relation \sum_2 " de KARLE et HAUPTMAN.

Elle devient, pour les phases :

$$\phi_H \sim \langle \phi_K + \phi_{H-K} \rangle \quad (II,5)$$

Pour une structure centrosymétrique où toutes les phases sont égales à 0 ou π , la relation (II,5) s'énonce :

$$s(E_H) \sim s \sum_K (E_K \cdot E_{H-K}) \quad (II,6)$$

relation associée à la probabilité $P_+(E_H)$ pour que E_H soit positif.

$$P_+(E_H) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh \frac{\sigma_3 |E_H| \sum_K E_K E_{H-K}}{\sigma_2^{3/2}} \quad (II,7)$$

avec $\sigma_n = \sum_{j=1}^N Z_j^n$

Le signe de E_H sera donc d'autant mieux déterminé qu'il sera trouvé à partir de $|E|$ grands.

Pour des structures non centrosymétriques où les phases ϕ_H des facteurs de structures varient de $-\pi$ à $+\pi$, la relation de phase (II,5) sera utilisée sous la forme de la tangente comme c'est le cas dans le programme MULTAN ⁽⁵⁾

$$\tan \phi_H = \frac{\sum_K E_K E_{H-K} \sin(\phi_K + \phi_{H-K})}{\sum_K E_K E_{H-K} \cos(\phi_K + \phi_{H-K})} \quad (II,8)$$

relation associée à la probabilité ⁽⁴⁾ $P(\phi_H)$ de distribution de ϕ_H pour un ensemble de $(\phi_K + \phi_{H-K})$ et κ donnés avec

$$\kappa = \kappa(H,K) = 2\sigma_3 \sigma_2^{-3/2} |E_H E_K E_{H-K}| \quad (II,9)$$

$$P(\phi_H) = \left[2\pi I_0(\alpha) \right]^{-1} \exp \left[\alpha \cos(\phi_H - \beta) \right] \quad (II,10)$$

où I_0 est une fonction de Bessel.

$$\alpha_H = \left\{ \left[\sum_H \kappa(H,K) \cos(\phi_K + \phi_{H-K}) \right]^2 + \left[\sum_K \kappa(H,K) \sin(\phi_K + \phi_{H-K}) \right]^2 \right\}^{1/2} \quad (II,11)$$

$$\text{et } \beta = \tan^{-1} \frac{\sum_K |E_K E_{H-K}| \sin(\phi_K + \phi_{H-K})}{\sum_K |E_K E_{H-K}| \cos(\phi_K + \phi_{H-K})} \quad (\text{II}, 12)$$

Nous voyons que la probabilité P varie comme α_H , il faudra donc choisir des α_H grands donc des k grands. Comme pour les structures centrosymétriques, la génération des phases devra donc se faire à partir de réflexions de |E| important.

La déviation standard σ_H de la phase ϕ_H en fonction de α peut se calculer à partir de la variance V(H)

$$\begin{aligned} \sigma(H) &= |V(H)|^{1/2} \\ &= \left\{ \frac{\pi^2}{3} + \left[I_0(\alpha) \right]^{-1} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{I_{2n}(\alpha)}{n^2} + 4 \left[I_0(\alpha) \right]^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{I_{2n+1}(\alpha)}{(2n+1)^2} \right\}^{1/2} \end{aligned} \quad (\text{II}, 13)$$

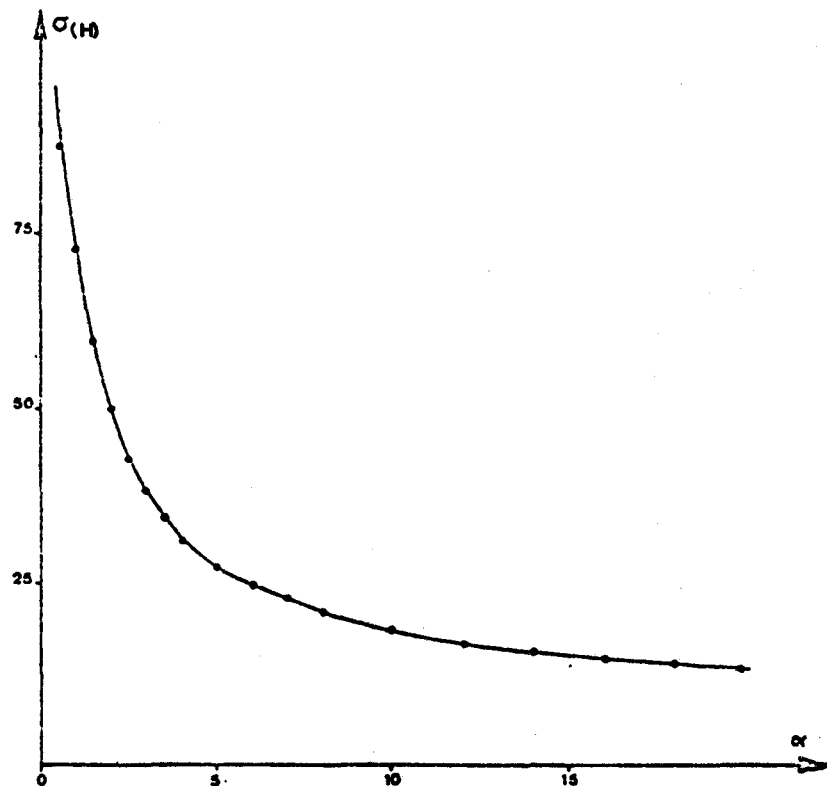


FIGURE 1 : Variation de $\sigma(H)$ en fonction de α

Notons que la déviation $\sigma(H)$ croît rapidement quand α décroît, que pour $\alpha = 7.0$, $2\sigma = 45^\circ$, ce qui signifie ⁽⁶⁾ qu'il y a, d'après (II,10) une probabilité de 0,95 pour qu'une nouvelle phase diffère au maximum de sa valeur réelle.

Au vu de cette remarque, WOOLFSON, MAIN et GERMAIN ^{(6) (7)} proposent de donner aux phases de type général, les valeurs suivantes : $+\frac{\pi}{4}$, $-\frac{\pi}{4}$, $+\frac{3\pi}{4}$, $-\frac{3\pi}{4}$; en effet, s'appuyant sur l'expérience, ces auteurs montrent qu'une phase dont la valeur est égale à la valeur vraie à 45° près, doit pouvoir contribuer de façon utile à de nouvelles informations.

III. - STRATEGIE DE DETERMINATION DES PHASES.

Si $|F_H|$ ne dépend que de la répartition des atomes dans la maille les uns par rapport aux autres, il n'en est pas de même pour la phase ϕ_H qui dépend du choix de l'origine de la maille. HAUPTMAN ⁽⁸⁾ a montré que, pour un cristal de groupe spatial P_1 , l'origine des mailles était fixée par un choix arbitraire de la phase de trois réflexions linéairement indépendantes (nous les désignerons par la suite sous le nom de "réflexions origine"). L'énantiomorphe est ensuite défini par le choix du signe d'une quatrième phase.

A partir de quelques phases (dont celles des réflexions origine), on peut par la relation \sum_2 , sous ses diverses formes, générer les phases des facteurs de structure. Il est évident que le choix de l'ensemble de départ est déterminant pour la résolution de la structure.

Comme nous l'avons vu précédemment, les phases qui donneront les meilleurs résultats seront les phases des réflexions de $|E_H|$ et α_H grands. Les $|E_H|$ seront donc calculés (MULTAN : sous programme NORMAL) à partir des F_H

$$|E_H| = |F_H| / \left(\epsilon \sum_{j=1}^N f_{jH}^2 \right)^{1/2} \quad (II, 14)$$

Ces E_H ont des propriétés statistiques indépendantes du

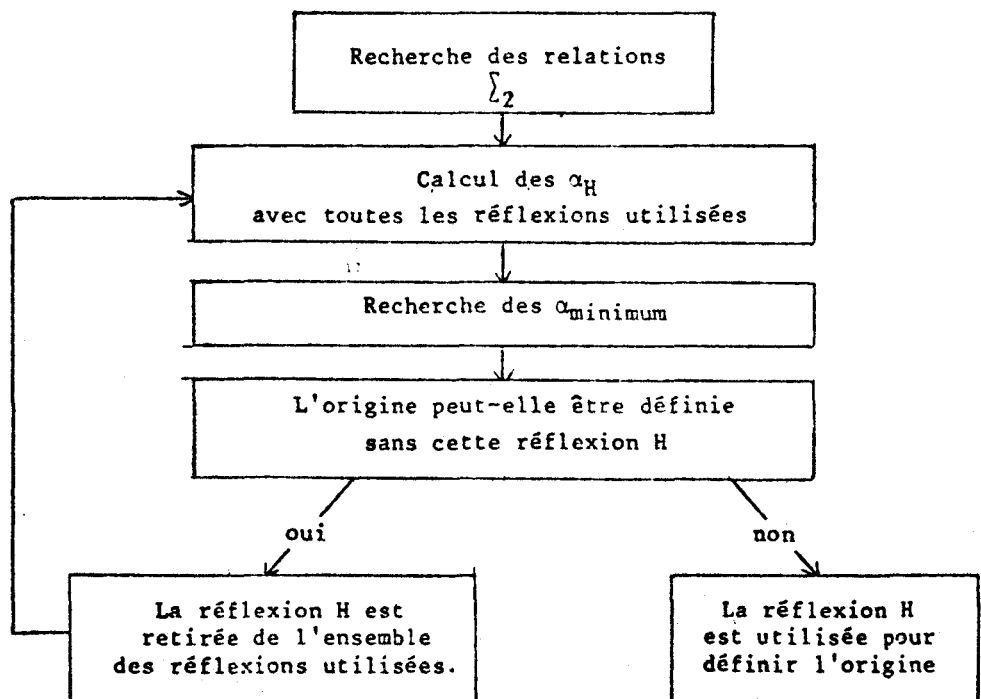
groupe spatial qui seront utilisées pour préciser le caractère centré ou non centré d'un groupe.

Pour les plus grands d'entre eux ($7 \times N$ d'après l'expérience), on effectue une recherche des relations \sum_2 qui les lient entre eux, et un calcul des α_H (Programme MULTAN : sous programme \sum_2). La valeur α_H déterminée par KARLE ne peut être calculée qu'une fois ϕ_H déterminée par la formule de la tangente. Il est cependant possible de donner a priori une estimation de α_H donnée par la formule :

$$\alpha_{est}^2 = \sum_{K'} \kappa^2(H,K) + 2 \sum_{K K'} \kappa(H,K) \kappa(H,K') \frac{I_1(\kappa(H,K))}{I_0(\kappa(H,K))} \cdot \frac{I_1(\kappa(H,K'))}{I_0(\kappa(H,K'))}$$

(II,15)

Ainsi, sans faire le calcul des phases, on peut à partir de l'origine, calculer les différentes valeurs α_{est} générées de proche en proche soient les plus grandes possibles. Pour faire ce choix, il est plus simple de prendre le problème à l'envers (Programme MULTAN : partie CONVERGE). En éliminant chaque fois la réflexion correspondant à la valeur α_H la plus faible, les dernières réflexions restantes seront celles de l'ensemble de départ. (On peut résumer le processus de convergence par l'organigramme ci-dessous).



Les phases de l'ensemble de départ ainsi déterminé se verront attribuer les valeurs successives de $\pm \frac{\pi}{4}$, $\pm \frac{3\pi}{4}$ (si elles sont de type général) ou $\pm \frac{\pi}{2}$, 0 ou π (si elles sont de type particulier).

Toutes les phases des E_h sont alors recalculées (programme MULTAN, sous programme FASTAN) ; quatre figures de mérites permettront de tester les différentes solutions :

ABSFOM, "absolute figure of merit" rend compte de la cohérence d'un ensemble de départ

$$r = \frac{\sum \alpha_h - \sum \alpha_r}{\sum \alpha_e - \sum \alpha_r}$$

où $\sum \alpha_e$ est la somme des α estimés par la formule (II,15)

et $\sum \alpha_r$ correspond à la valeur $\sum \alpha_h$ pour une distribution des phases au hasard

$$\sum \alpha_r = \sum_h \left(\sum_k \kappa_{hk}^2 \right)^{1/2}$$

Pour un ensemble de phases compatibles entre elles $\alpha_h \rightarrow \alpha_e$ et $AF \rightarrow 1$; en fait l'expérience montre que ABSFOM prend des valeurs entre 1 et 1.2.

PSI ZERO est défini par :

$$\psi_0 = \sum_h \left| \sum_{h'} E_{h'} E_{h-h'} \right|$$

la sommation interne se faisant sur tous les E dont les phases sont accessibles et la somme externe sur les E de modules petits ou nuls.

Pour un ensemble correct de phases, ψ_0 doit être minimum.

RESID est tout simplement un facteur résiduel pour les opérations

$$E_h = K \langle E_h, E_{h-h} \rangle_h$$

où K est une constante telle que

$$\sum_h |E_h|_{\text{obs}}^2 = K \sum_h |E_h|_{\text{calc}}^2$$

R est défini par

$$R = \frac{\sum_h |E_h|_{\text{obs}} - |E_h|_{\text{calc.}}}{\sum_h |E_h|_{\text{obs}}}$$

R doit être minimum, mais l'expérience montre qu'il est moins performant que ABSFOM ou PSI ZERO.

COMBINED FOM permet une combinaison de trois figures de mérite précédentes

$$CF(n) = \frac{AF(n) - AF_{\min}}{AF_{\max} - AF_{\min}} + \frac{\psi_{\text{Omax}} - \psi_{\text{O}(n)}}{\psi_{\text{Omax}} - \psi_{\text{Omin}}} + \frac{R_{\max} - R_n}{R_{\max} - R_{\min}}$$

La valeur maximale de COMBINED FOM correspond en général à la meilleure solution.

IV. - RESOLUTION ET AFFINEMENT D'UNE STRUCTURE.

L'ensemble de départ ainsi choisi, permet de trouver la structure par une méthode de Fourier (Fast Fourier Transform). On effectue une transformée de Fourier des facteurs de structure normalisés E_H et on recherche les maxima de la "densité électronique" correspondante.

Ces pics de densité électronique nous donnent les positions (x,y,z) des atomes, des calculs de distances et des angles interatomiques permettent l'interprétation chimique du motif trouvé.

Il arrive souvent que cette première transformée de Fourier ne donne qu'une structure partielle. Les phases sont alors recalculées à partir des paramètres atomiques déjà obtenus, et une deuxième transformée de Fourier (Série Directe) est effectuée. Le processus décrit est alors repris jusqu'à l'obtention de la structure totale.

La structure, certes correcte, qui apparaît à la fin de ces calculs doit être affinée par moindres carrés ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

La quantité à minimiser est :

$$\sum_H \omega_H \left(|F_O(H)| - k |F_C(H)| \right)^2$$

où ω_H est un paramètre de pondération égal à $1/\sigma^2$
et σ est l'écart type attaché à chaque intensité mesurée.

Cette minimisation est obtenue par la variation

- du facteur d'échelle,
- des coordonnées atomiques,
- des facteurs de température isotropes puis, anisotropes.

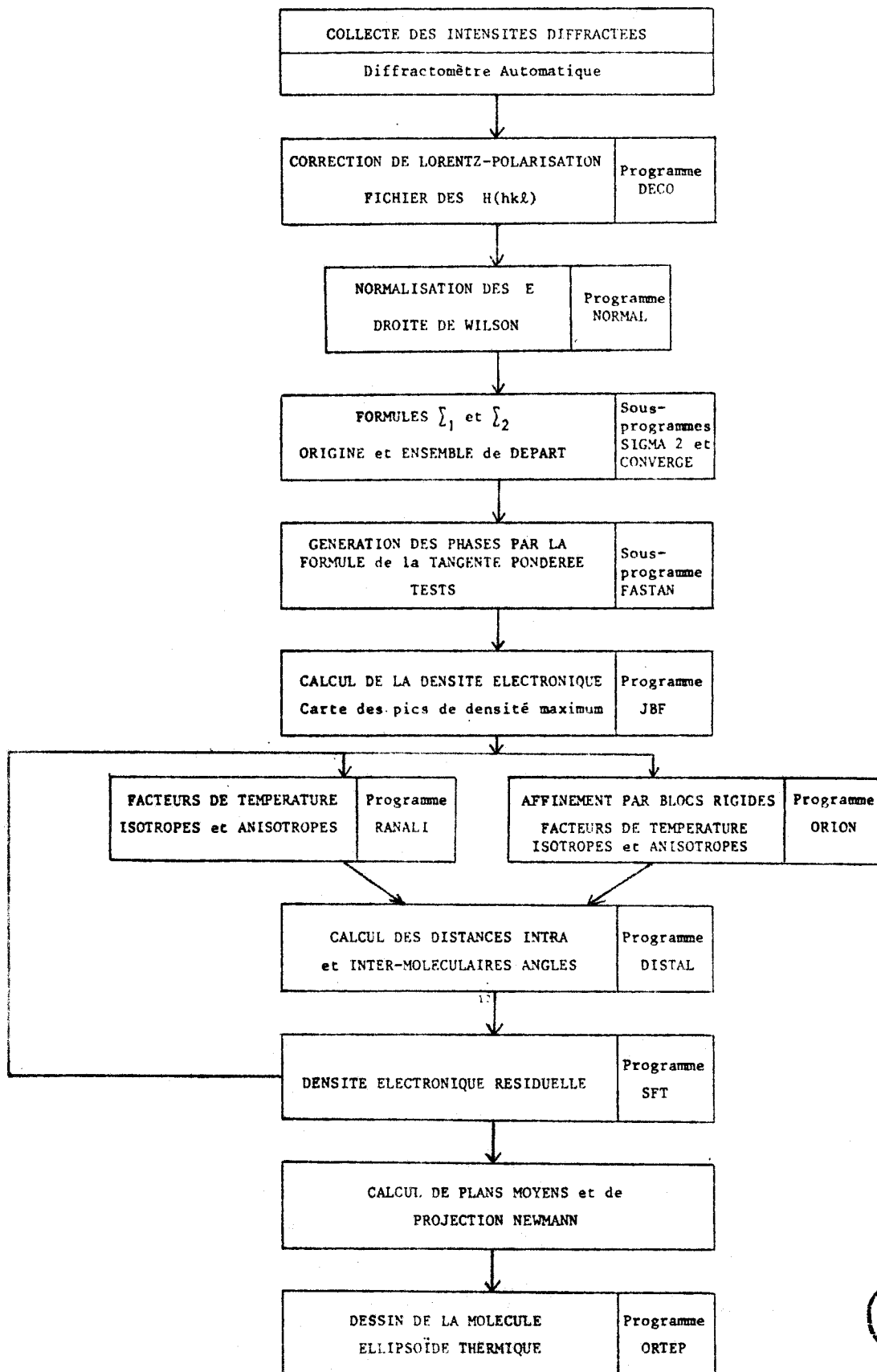
On définit un coefficient de reliabilité (ou de véracité)

$$R = \frac{\sum |F_O| - |F_C|}{\sum |F_O|}$$

qui permet de mesurer la progression de l'affinement et l'ajustement des facteurs de structure calculés aux facteurs de structure observés.

Les structures étudiées ici convergent vers un facteur R final au maximum égal à 6% pour au moins 1 millier de réflexions supérieures à $3\sigma(I)$.

ALGORITHME des DIFFERENTES ETAPES de la DETERMINATION d'une STRUCTURE



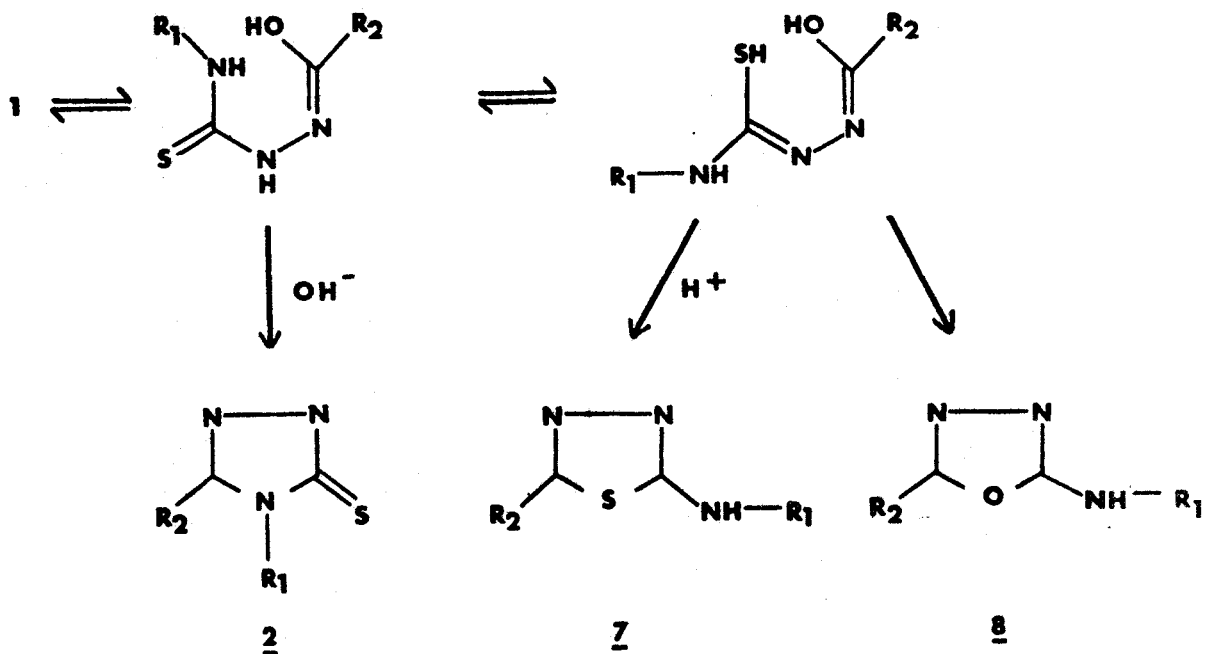
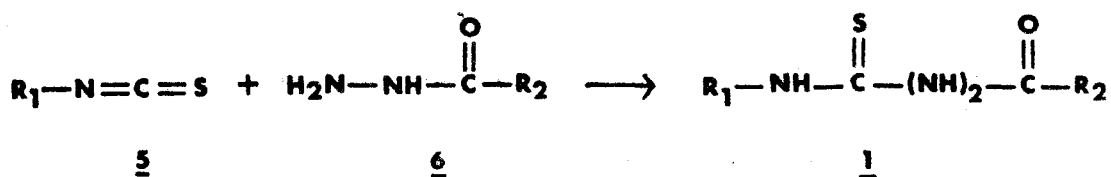
- (1) A.J.C. WILSON : Nature (1942), 150, 152
- (2) J.L. et M. AMOROS : Molecular Crystals, 135.
John Wiley - New York
- (3) D. SAYRE : Acta Cryst. (1952), 5, 60.
- (4) J. et I. KARLE : Acta Cryst. (1966), 21, 849.
- (5) G. GERMAIN, P. MAIN, MM. WOOLFSON : Acta Cryst. (1971), A27, 368.
- (6) G. GERMAIN, P. MAIN, MM. WOOLFSON : Acta Cryst. (1970), B26, 274.
- (7) G. GERMAIN, P. MAIN, MM. WOOLFSON : Acta Cryst. (1968), B24, 91.
- (8) H. HAUPTMAN et J. KARLE : Acta Cryst. (1956), 9, 45.
- (9) H. LIPSON, W. COHRAN : The determination of Crystal Structure.
The cristalline State. Vol. 3
London G. Bell and Sons.
- (10) F.R. AHMED, K. HUML et B. SEDLAČEK : Crystallography Computing
Techniques. Munksgaards.
- (11) W.R. BUSIN, K.O. MARTIN et H.A. LEVY : (1962) ORFLS. Publication
ORNL-TM 305 of the Oak Ridge National Laboratory.
- (12) M. FOULON : (1976) Thèse.
- (13) D. ANDRE, R. FOURME, M. RENAUD : (1971) Acta Cryst. B 27, 2371.

II. ETUDES STRUCTURALES

QUELQUES RAPPELS CHIMIQUES

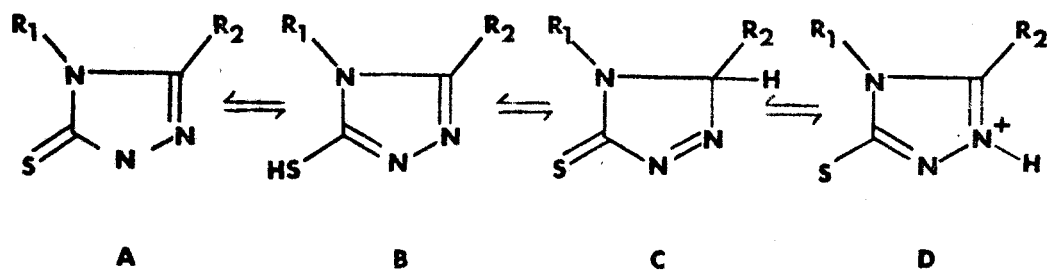
La réaction d'addition des isothiocyanates 5 avec les hydrazides 6 donne lieu classiquement à la formation d'acylthiosemicarbazides 1 (1), (2), (3)

En milieu basique, ces acylthiosemicarbazides se cyclisent en triazolinethione 2 ; par contre en milieu acide, leur deshydratation intramoléculaire conduit à une hétérocyclisation soit en aminothiadiazole 7 soit en aminooxadiazoles 8.



En fait, lorsqu'un des composés de départ (isothiocyanate 5 ou hydrazide 6) possède une chaîne dialkylaminoéthyl (R_1 ou R_2) l'hétérocyclisation en triazolinthione 2 s'effectue d'emblée. Le groupe amine tertiaire constitue donc l'élément basique nécessaire à cette cyclisation.

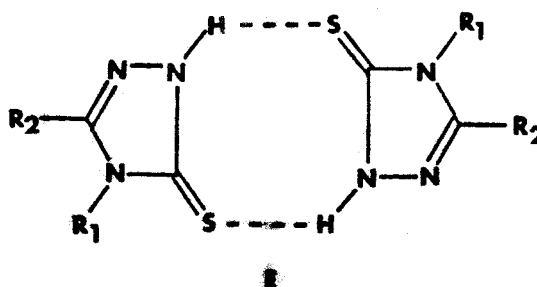
On a décrit souvent ⁽⁴⁾ le produit de cyclisation des acylthiosemicarbazides en milieu alcalin comme étant un mercapto-5-triazole 1,2,4. En fait, ce composé triazolique peut exister théoriquement sous quatre formes tautomères.



Différents auteurs ont montré que la forme tautomère thione (A) était prépondérante en solution ^{(4) (5)} et à l'état solide ^{(6) (7)}

J.P. HENICHART et R. HOUSSIN ont noté la présence, par spectrographie de R.M.N. ^{1H} d'un NH libre et le groupe thiol (S-H) n'a pu être mis en évidence.

Il est très net, de plus, qu'il s'établit des liaisons hydrogène intermoléculaires conduisant à la formation d'un dimère E, comme le montre le "déblindage marqué d'un proton NH". Les interactions soluté-soluté semblent prépondérantes puisque la dilution n'a aucun effet sur la valeur du glissement chimique du proton NH.

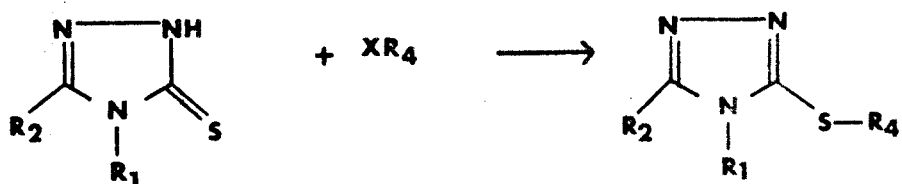


Les spectres infrarouge réalisés sur les échantillons en phase solide révèlent également la présence du groupe thione (C=S) dans les différents composés étudiés. Une bande caractéristique à 1210 cm^{-1} est attribuable à la vibration de la liaison C=S et une autre à $1460-1480\text{ cm}^{-1}$ correspond à la liaison C-N du groupe N-C=S. Ces raies ont été retrouvées pour la (morpholino-2 ethyl)-4 triazoline - 1,2,4 thione - 5 en spectrographie RAMAN.

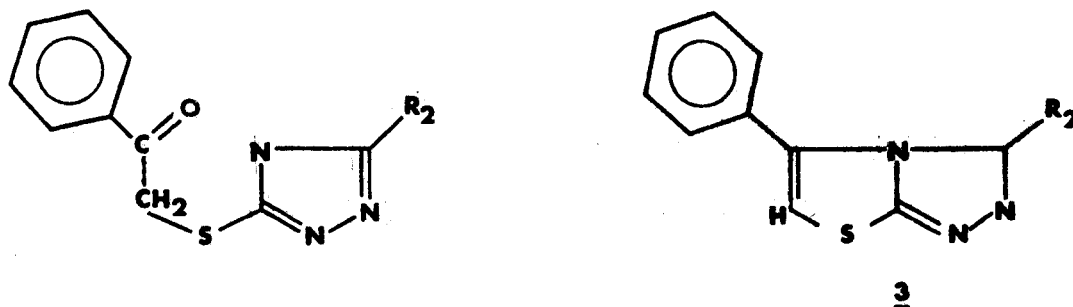
La présence du groupe thio (C=S) dans la structure des composés décrits ici pourrait augmenter leur liposolubilité ; en effet les liaisons hydrogène susceptibles de se former au niveau d'un atome de soufre (comme il a été vu dans la formation du dimère E) sont thermodynamiquement plus faibles que celles qui peuvent se former avec un atome d'oxygène. L'établissement de liaisons hydrophobes importantes est ainsi favorisé et devrait permettre un passage plus rapide des barrières lipidiques et une action au niveau du système nerveux.

Les divers substituants R_1 ou R_2 ont été choisis parmi les groupes "solubilisants" favorisant le transfert de la molécule dans le sang (les chaînes dialkylaminées sont de ce type) ou au contraire des résidus hydrophobes tels que les noyaux à caractère aromatique qui facilitent le passage hémato-méningé.

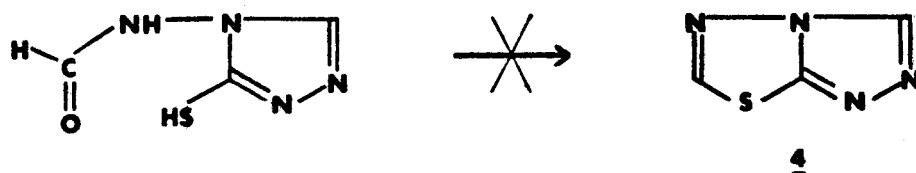
L'introduction d'un substituant sur l'atome de soufre afin d'éviter d'éventuelles actions antithyroïdiennes n'a posé aucun problème particulier.



La cyclisation en thiazolotriazole 3 par introduction d'un substituant de type $R_4 = -CH_2 - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - R_5$ permettant une hétérocyclisation sur l'azote (avec $R_1 = H$) n'est cependant pas générale. Elle se réalise facilement quant R_5 est un substituant aromatique.

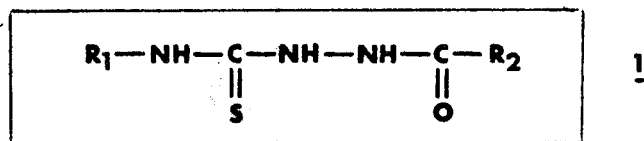


Elle se produit difficilement en triazolothiadiazole 4. Aussi la préparation de l'hétérocycle parent ne s'est pas révélée possible.



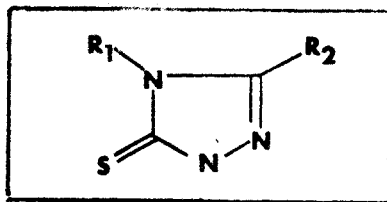
L'étude chimique et pharmacodynamique menée par J.P. HENICHART et R. HOUSSIN a porté sur les composés suivants :

-Acylthiosemicarbazides


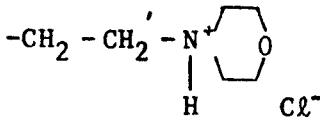

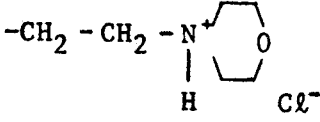
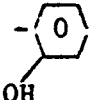
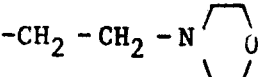
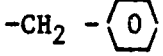
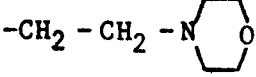
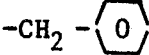
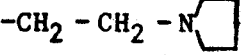
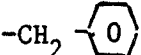
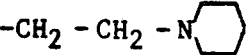
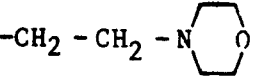
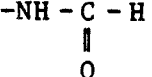


l	R ₁	R ₂
a	$-CH_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_6\text{H}_5$
b*	$-CH_3$	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
c	$-CH_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$

-Triazolinethiones



2

2	R ₁	R ₂
a*	-CH ₃	 OH
b	 Cl ⁻	
c	 Cl ⁻	
d*		H
e*		
f		
g		
h	-CH ₂ - CH ₂ = CH ₂	
i*		H

*L'étude cristallographique a porté sur les seuls corps marqués d'un astérisque.



L'échantillonnage de produits dont nous disposions était trop vaste pour qu'une étude cristallographique de chacun d'entre eux puisse être envisagée.

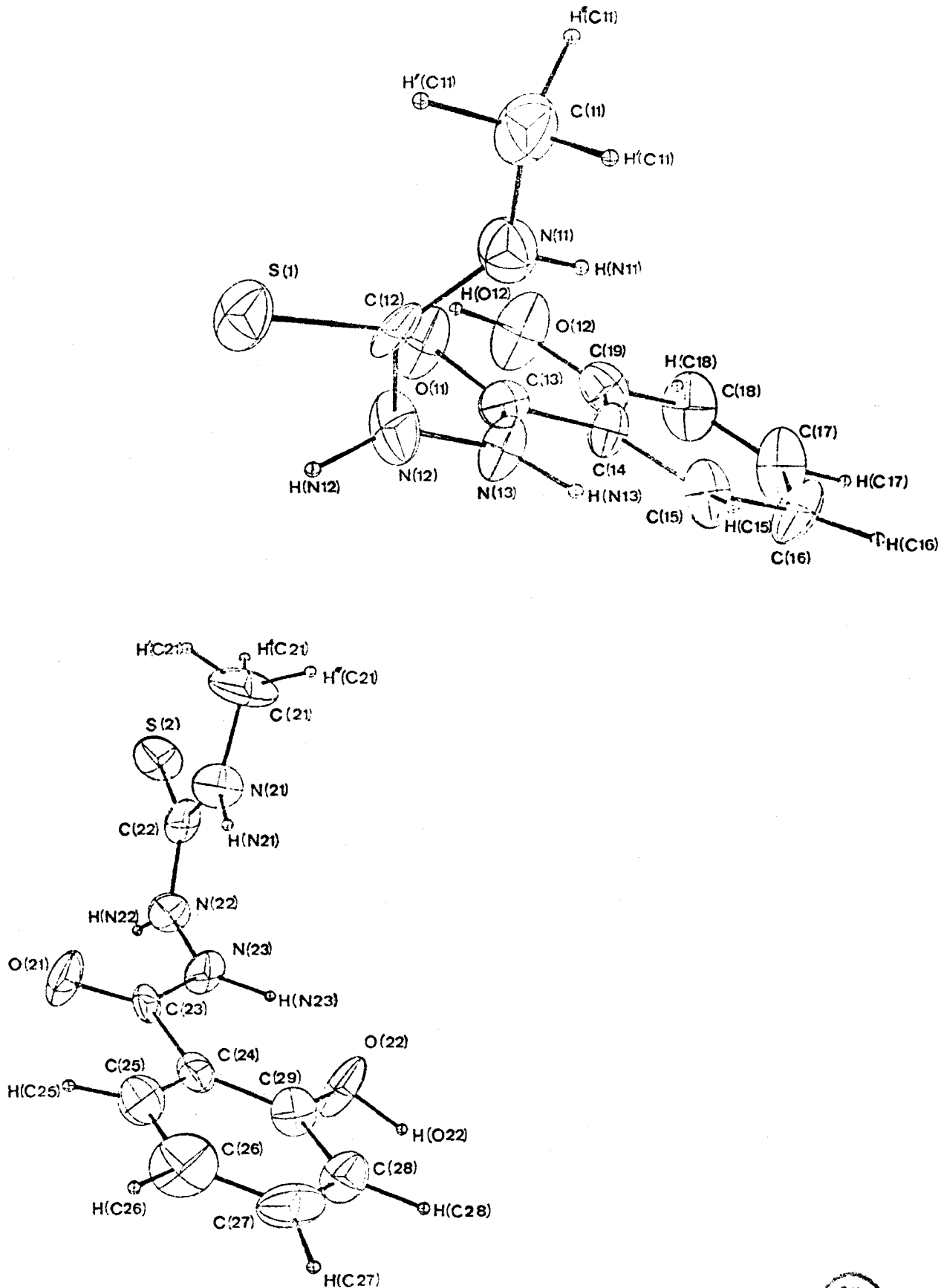
La triazolinethione [2a] et l'acylthiosemicarbazide précurseur [1b] représentent un bon exemple de cyclisation en deux étapes. La simplicité des substituants R_1 ($-\text{CH}_3$) et R_2 (groupe phénol) permettent une première approche du cycle triazole dans le composé [2a] et un aperçu de la conformation de la chaîne aliphatique constituée par [1b].

Des travaux antérieurs, effectués par LESPAGNOL⁽⁸⁾ sur les imidazolethiones avaient révélé des propriétés neurosédatives mais le fait de greffer sur la molécule une chaîne dialkylaminée, semblait diminuer l'activité analgésique⁽⁹⁾. Ce phénomène se produit ici quand le cycle imidazole est remplacé par le cycle triazole.

Il était donc intéressant d'étudier des triazolinethiones à chaîne dialkylaminée, d'une part parce qu'elles sont des produits de cyclisation sans étape intermédiaire, d'autre part parce que cette étude devrait déterminer l'influence du groupe éthylamine sur l'activité analgésique.

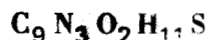
Notre choix s'est porté sur le composé [2d] du fait de la simplicité évidente du substituant R_2 ($R_2 = \text{H}$) et sur le composé [2e] que l'on peut considérer comme le représentant d'une classe constituée par [2e], [2f], [2g].

Le composé [2i] a été plus particulièrement étudié pour clarifier le problème lié à l'hétérocyclisation en triazolothiadiazole.



METHYL - 1 SALICYLOYL - 4 - THIOSEMICARBAZIDE (M.S.T.)

METHYL - 1 SALICYLOYL - 4 - THIOSEMICARBAZIDE (M.S.T.)



C'est le seul acylthiosemicarbazide, précurseur des triazolinetione (suivant le schéma ci-dessous) dont nous ferons l'étude cristallographique.



Des trois acylthiosemicarbazides présentés dans le chapitre précédent, c'est le plus simple du point de vue des substituants puisque R_1 et R_2 sont respectivement les groupes méthyl et phényl.

Cette étude devrait nous donner une idée de la chaîne aliphatique que constitue ce composé, avant cyclisation.

La cristallisation par évaporation d'une solution dans l'éthanol donne des cristaux parallélépipédiques.

Le composé cristallise en une maille monoclinique de paramètres, à la température ambiante :

$$a = 9.370(20) \text{ \AA} \quad b = 20.595(42) \text{ \AA} \quad c = 14.332(30) \text{ \AA}$$

$$\beta = 127^\circ 10'$$

Les extinctions systématiques parmi les 3420 réflexions enregistrées révèlent le groupe spatial $P2_1/c$.

La comparaison des densités calculée et mesurée ($d_{cal} = 1.53$, $d_{mes} = 1.50$) permet de conclure à l'existence de deux molécules par unité asymétrique.

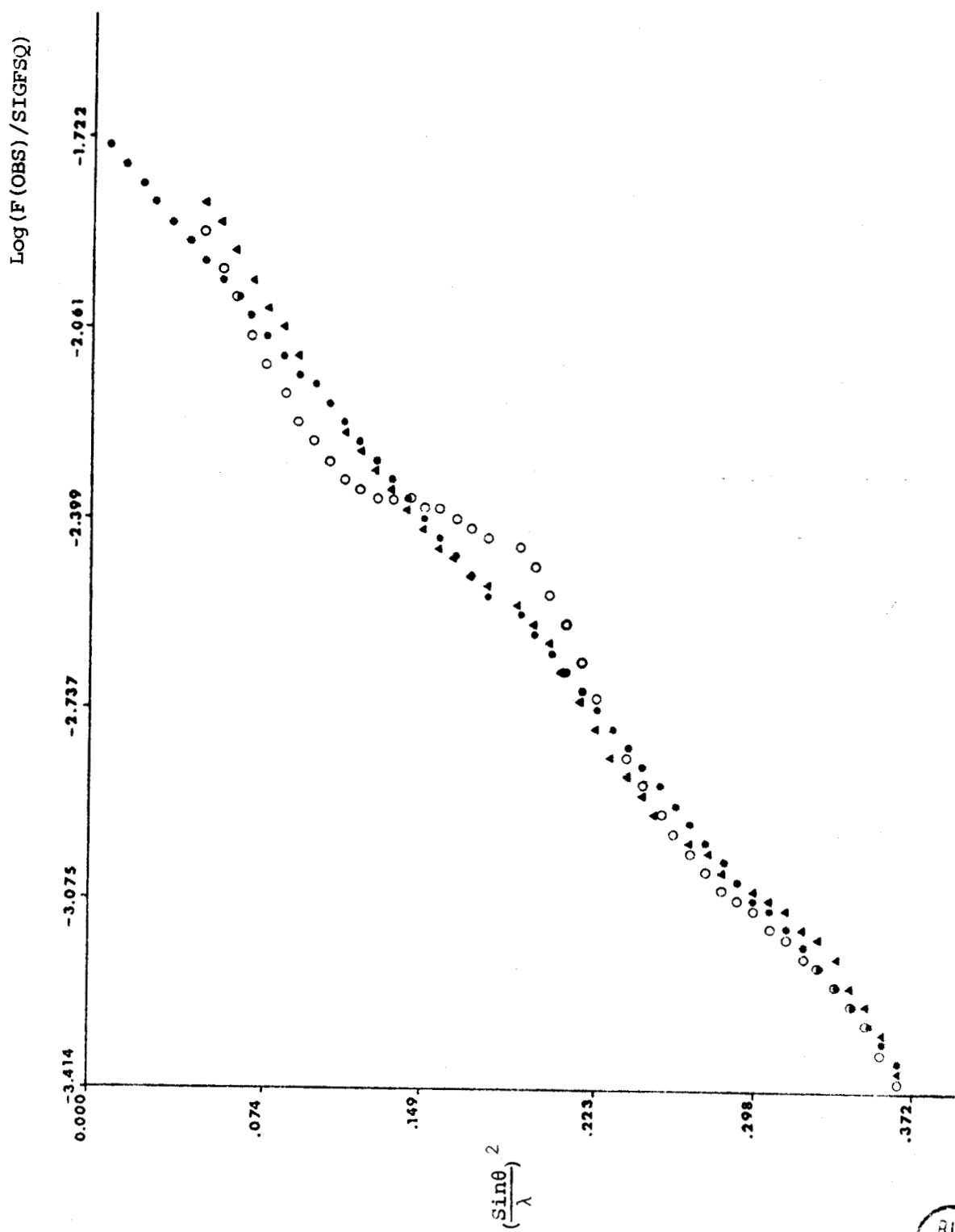


Figure 1 : Courbe de WILSON



La normalisation des E (tableau 1) donne une courbe de Wilson (fig.1) présentant un "S" au centre, que l'on peut expliquer par la présence du groupe phénol. L'interpolation de la droite des moindres carrés permet une première approximation de B et K.

$$B = 2.231 \text{ \AA}^2 \quad K = 5.598$$

	Moyenne expérimentale	Moyenne théorique	
		centrée	non centrée
$\langle E ^2 \rangle$	0.9997	1.000	1.000
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0.8962	0.968	0.736
$\langle E \rangle$	0.8280	0.798	0.886

TABLEAU 1 : Statistique des facteurs de structure normalisés.

La structure est résolue sans problème par le programme MULTAN. Le premier affinement fait baisser le facteur de reliabilité de 24 % à 9 %.

La recherche des atomes d'hydrogène a été lente et difficile en particulier pour les atomes d'hydrogène des groupes méthyl et alcool. Mais notons que les protons des atomes d'azote sont apparus parmi les premiers. Les positions de certains atomes d'hydrogène ont été recalculées géométriquement (notés *).

Les angles et distances intramoléculaires sont comparables dans les deux molécules de l'unité asymétrique (fig. 2a,b et fig. 3a,b).

Les cycles phénols sont plans (fig. 4a, 4b) et font entre eux un angle de 5° ; ils sont donc pratiquement parallèles.

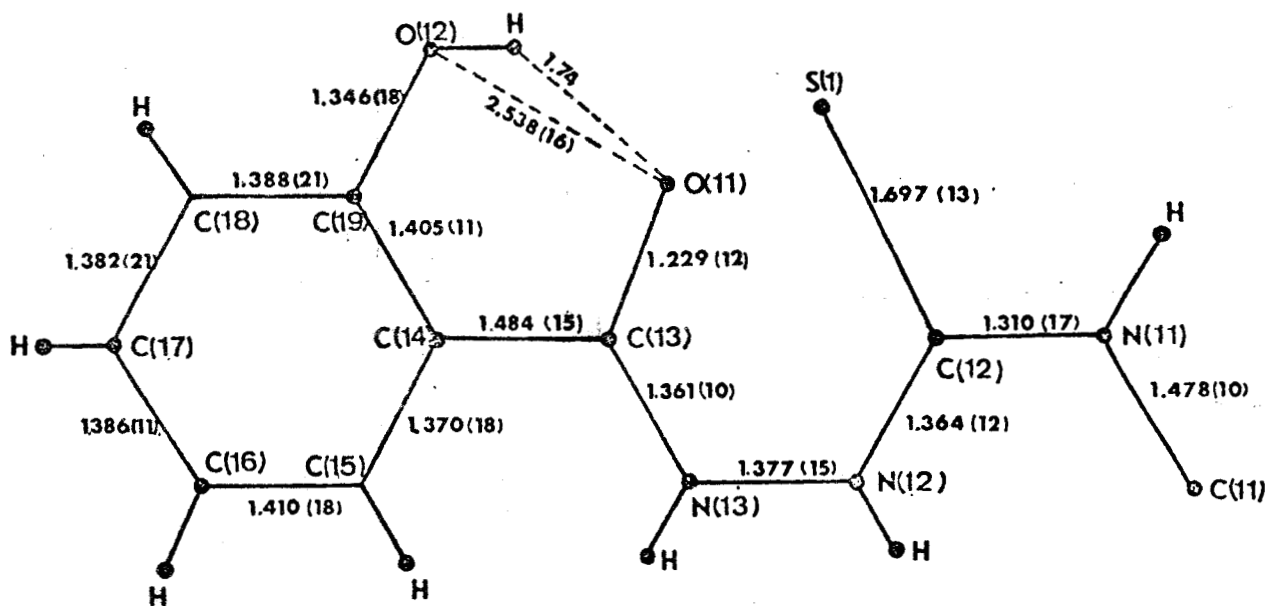


FIGURE 2a : Distances intramoléculaires dans la molécule 1.

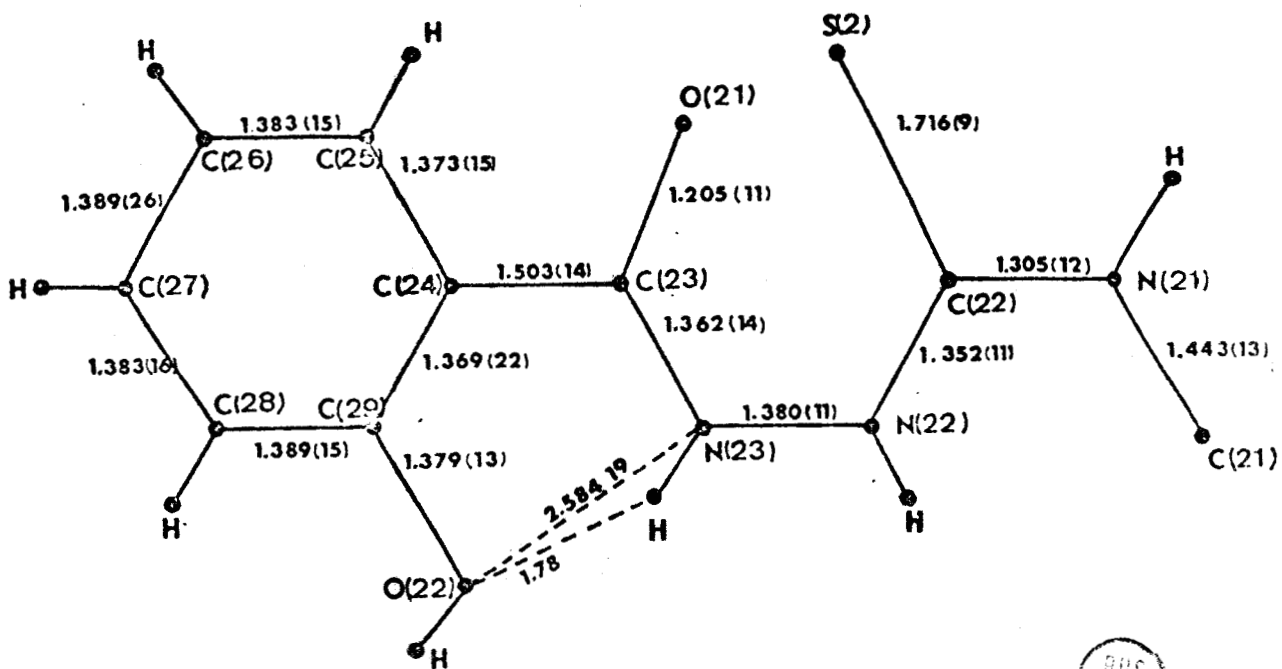


FIGURE 2b : Distances intramoléculaires dans la molécule 2.



FIGURE 4 : Plan π_1 , défini par les atomes C(14), C(15), C(16), C(17), C(18), C(19).

$$-0.871 X - .186 Y - 0.455 Z + 5.455 = 0$$

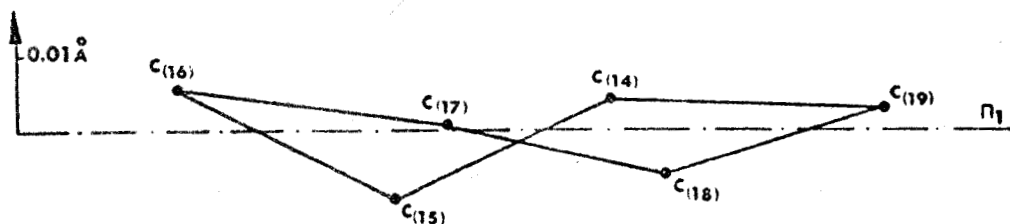
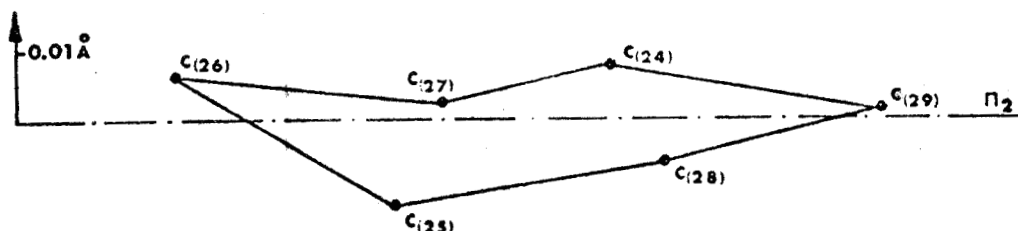


FIGURE 4b : Plan π_2 , défini par les atomes C(24), C(25), C(26), C(27), C(28), C(29).

$$-0.850 X - 0.117 Y - 0.513 Z + 7.629 = 0$$



Les projections de Newman (fig. 5a → e et fig. 6a → e) font apparaître une nette différence de conformation :

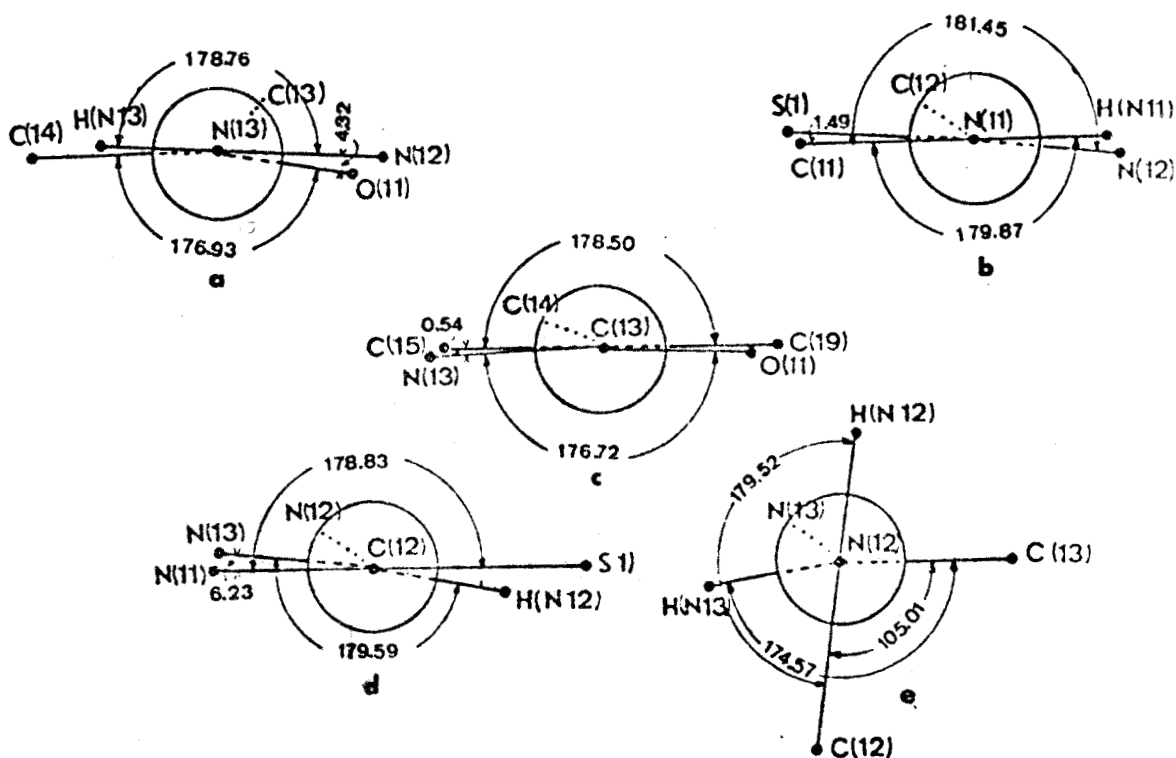


FIGURE 5 : Projections de Newman de la Molécule 1

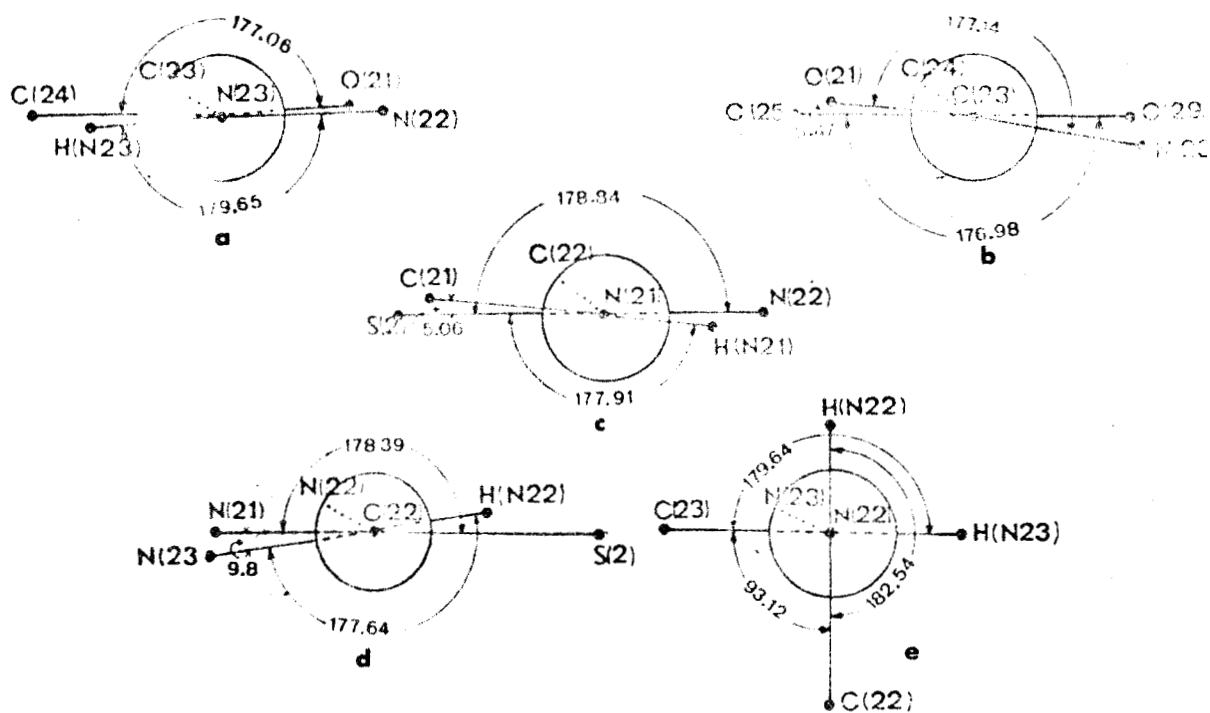


FIGURE 6 : Projections de Newman de la Molécule 2.

Nous avons affaire à une inversion autour des liaisons N-N (N(12)-N(13) et N(22)-N(23)) et C-C (C(13)-C(14) et C(23)-C(24)). Cette inversion se traduit par des liaisons hydrogène intramoléculaires différentes :

Molécule 1	O... H-O	2.538 Å (1.74 Å)
Molécule 2	N-H... O < H	2.584 Å (1.77 Å)

Les chaînes aliphatiques présentent, dans les distances interatomiques, de réelles irrégularités :

	Molécule 1	Molécule 2	Valeur théorique
C = S	1.69 Å	1.71 Å	1.61 Å
C - N ₁	1.31 Å	1.30 Å	1.47 Å
C - N ₂	1.36 Å	1.35 Å	1.47 Å

Notons, de plus, que les facteurs de Debye Waller β_{22} des atomes C(12) et C(22) sont anormalement faibles.

Nous avons envisagé un désordre tautomère (thiol \rightleftharpoons thione) et avons essayé de trouver, dans les cartes de densité électronique, des pics pouvant être interprétés comme des protons fixés sur les atomes de soufre S(1) et S(2). Nos recherches sont demeurées infructueuses.

Ces "anomalies" de distances se retrouvent dans des dérivés de la thiourée et de la thiosemicarbazone (Tableau 2). On peut les expliquer par une délocalisation électronique en soulignant néanmoins que les distances C(12)-N(13) et C(22)-N(23) sont très anormalement courtes.

Composés	N-C	C = S	Références
$S = C(NH_2)_2$	1.33 Å	1.72 Å	KUNCHUR et TRUTER ⁽¹⁰⁾
$S = C(NH_2)CH_3$	1.32 Å	1.71 Å	TRUTER ⁽¹¹⁾
$S = C \begin{matrix} / NH_2 - CH_2 \\ \\ \backslash NH_2 - CH_2 \end{matrix}$	1.32 Å	1.71 Å	WHEATLEY ⁽¹²⁾
$S = C \begin{matrix} / NH_2 - CH_2 \\ \backslash NH_2 - CH_2 \end{matrix} \begin{matrix} / \\ \backslash \end{matrix} CH_2$	1.33 Å	1.72 Å	DIAZ et TRUTER ⁽¹³⁾
$S = C \begin{matrix} / N'H_2 \\ \backslash N''H_2 - N - CH - C \begin{matrix} / CH - CH \\ \backslash N - CH \end{matrix} \end{matrix} \begin{matrix} / \\ \backslash \end{matrix} \begin{matrix} C - OH \\ C - OH \end{matrix}$	N' + 1.30 Å N'' + 1.33 Å	1.70 Å	PALENIK, RENDIE et CARTER ⁽¹⁴⁾
$S = C \begin{matrix} / N'H_2 \\ \backslash N''H - NC(CH_3)_2 \end{matrix}$	N' + 1.33 Å N'' + 1.34 Å	1.69 Å	PALENIK et al ⁽¹⁴⁾
$S = C \begin{matrix} / NH_2 \\ \backslash NH - N - CH - C \begin{matrix} / CH - CH \\ \backslash CH - S \end{matrix} \end{matrix}$	N' + 1.31 Å N'' + 1.34 Å	1.69 Å	MATHEWS et PALENIK ⁽¹⁵⁾
$S = C \begin{matrix} / N'H_2 \\ \backslash N''H - N - CH \begin{matrix} / CH - CH \\ \backslash CH - CH \end{matrix} \end{matrix} \begin{matrix} / \\ \backslash \end{matrix} N$	N' + 1.31 Å N'' + 1.35 Å	1.69 Å	RESTIVO et PALENIK ⁽¹⁶⁾

TABLEAU 2 : Analogies structurales.

L'existence de deux molécules par unité asymétrique apporte un foisonnement de liaisons intermoléculaires. Néanmoins, on peut voir, sur la projection parallèlement à \vec{c} (fig.7) que les molécules s'arrangent en couches parallèles à \vec{b} dans une largeur Δx égale à environ $\vec{a}/3$. On peut représenter la maille comme une succession de couches de molécules 1 alternées avec des couches de molécules 2. Mais les liaisons entre molécule 1 et molécule 2 sont nettement plus nombreuses qu'entre molécules analogues (molécule 1 avec molécule 1 ou molécule 2 avec molécule 2).

Nous avons donc d'abord des liaisons entre molécules de même type :

- Molécule 1 \rightarrow molécule 1

C(12) ... C(12)	(a)	3.588 Å
C(12) ... N(12)	(a)	3.337 Å
N(12) ... C(12)	(a)	3.337 Å
N(13) -H(N 13) ... S(1)	(a)	3.309 Å (2.379 Å)
S(1) ... H(N 13) -N(13)	(a)	3.309 Å (2.379 Å)

Cet ensemble de liaisons forme un dimère de deux molécules se déduisant par un centre d'inversion

C(12) ... C(18)	(b)	3.367 Å
-----------------	-----	---------

- Molécule 2 \rightarrow molécule 2

C(21) ... C(21)	(c)	3.203 Å
-----------------	-----	---------

Les interactions entre molécules de type 2 sont donc nettement moins nombreuses.

D'autre part, des liaisons entre molécules de type différent. Le calcul des plans moyens π_1 et π_2 met en évidence que les

cycles benzéniques se font face et sont distants de 3 Å environ ; nous avons une série de liaisons entre ces cycles phénol :

C(14) ... C(27)	(d)	3.643 Å
C(18) ... C(29)	(d)	3.514 Å
C(19) ... C(24)	(d)	3.639 Å
C(19) ... C(29)	(d)	3.463 Å

Nous avons ensuite une série de liaisons entre chaîne latérale et chaîne latérale, entre chaîne latérale et cycle.

C(11) ... C(22)	(e)	3.598 Å
C(11) ... C(27)	(f)	3.530 Å
C(13) ... O(21)	(g)	3.269 Å
C(13) ... C(26)	(d)	3.697 Å
C(14) ... C(23)	(e)	3.511 Å
C(15) ... C(23)	(e)	3.343 Å
S(1) ... C(22)	(e)	3.463 Å
S(1) ... N(21)	(c)	3.406 Å
N(11)-H(N 11) ... O(21)	(e)	2.809 Å (1.92 Å)
N(12)-H(N 12) ... S(2)	(h)	3.299 Å (2.42 Å)
O(11) ... H(O 22)-O(22)	(i)	2.685 Å (1.77 Å)
O(12) ... H(N 21)-N(21)	(a)	2.937 Å (2.04 Å)
S(1) ... H(N 22)-N(22)	(i)	3.393 Å (2.514 Å)

avec

$$(a) = 2 - x, -y, -z$$

$$(b) = x, \frac{3}{2} - y, z + \frac{1}{2}$$

$$(c) = 2 - x, 2 - y, 2 - z$$

$$(d) = x, y, z - 1$$

$$(e) = x + 1, \frac{3}{2} - y, z - \frac{1}{2}$$

$$(f) = x + 1, y, z$$

$$(g) = x + 1, \frac{3}{2} - y, z - \frac{1}{2}$$

$$(h) = 1 - x, y - \frac{1}{2}, \frac{1}{2} - z$$

$$(i) = x, \frac{3}{2} - y, z - \frac{1}{2}$$



		Y/b	Z/c	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(11)	1 2939(16)	5642(4)	2709(7)	157.4	31.1	57.2	2.3	68.9	4.9
C(12)	9934(15)	5618(4)	855(7)	163.5	6.4	57.4	4.9	84.2	-3.1
C(13)	9214(15)	6705(4)	-1114(7)	102.1	13.7	41.1	5.1	34.9	0.5
C(14)	9911(15)	6976(4)	-1727(7)	102.7	11.4	53.3	13.5	52.5	7.8
C(15)	1 0800(16)	6612(4)	-2027(7)	108.5	19.1	68.5	13.4	52.8	15.6
C(16)	1 1468(16)	6891(4)	-2592(7)	207.7	26.6	53.5	25.5	91.8	13.1
C(17)	1 1207(17)	7549(4)	-2846(8)	186.3	21.3	101.6	-21.2	105.6	31.8
C(18)	1 0341(18)	7925(4)	-2529(8)	208.2	16.2	105.2	6.3	104.4	16.3
C(19)	9675(17)	7643(4)	-1982(8)	112.8	14.8	64.6	-4.6	44.1	0.9
N(11)	1 1613(13)	5794(3)	1453(6)	133.7	16.3	70.8	-5.9	64.6	-1.6
N(12)	8815(13)	5779(3)	-300(6)	143.2	20.1	70.7	-8.3	73.8	11.5
N(13)	9463(13)	6061(3)	-849(6)	146.4	14.9	65.7	12.6	79.5	7.8
O(11)	8502(12)	7056(3)	-810(5)	251.3	16.0	111.5	9.7	140.8	6.3
O(12)	8827(13)	8046(3)	-1723(6)	322.4	16.2	144.1	22.7	177.2	16.9
S(1)	9017(4)	5214(1)	1409(2)	173.5	14.0	68.5	-5.2	84.2	2.3
C(21)	8556(20)	9585(5)	8859(8)	185.0	27.7	46.4	4.9	-4.9	-5.7
C(22)	5814(16)	9681(4)	6889(7)	151.7	8.2	84.7	4.4	88.1	-2.2
C(23)	4365(15)	8261(4)	5773(7)	50.4	15.7	58.2	0.0	35.3	-6.1
C(24)	4930(16)	7624(4)	5578(8)	69.8	16.4	57.9	-4.4	34.2	-7.4
C(25)	4529(17)	7071(4)	5911(8)	186.9	18.7	85.1	-22.2	90.6	-8.6
C(26)	5105(19)	6460(4)	5874(9)	298.0	11.4	113.0	-6.5	127.0	3.9
C(27)	6070(19)	6401(4)	5431(8)	216.4	13.4	72.4	3.4	61.6	-10.1
C(28)	6467(17)	6941(4)	5052(8)	166.7	18.4	73.8	7.2	74.8	-1.2
C(29)	5895(16)	7545(4)	5137(7)	132.2	11.8	66.4	5.2	58.0	5.2
N(21)	7130(13)	9330(3)	7726(6)	141.6	14.2	62.9	15.9	41.6	2.2
N(22)	4640(13)	9408(3)	5821(6)	127.1	12.1	69.6	4.1	54.6	-5.6
N(23)	5011(14)	8803(3)	5600(6)	163.5	7.9	88.7	5.8	89.5	-5.3
O(21)	3453(11)	8277(3)	6109(5)	208.7	22.0	112.0	6.9	133.5	-3.4
O(22)	6291(12)	8092(3)	6778(6)	313.0	16.1	123.0	20.9	173.7	4.6
S(2)	5519(5)	1 0482(1)	7057(2)	163.2	11.8	104.9	-0.2	66.5	-12.5

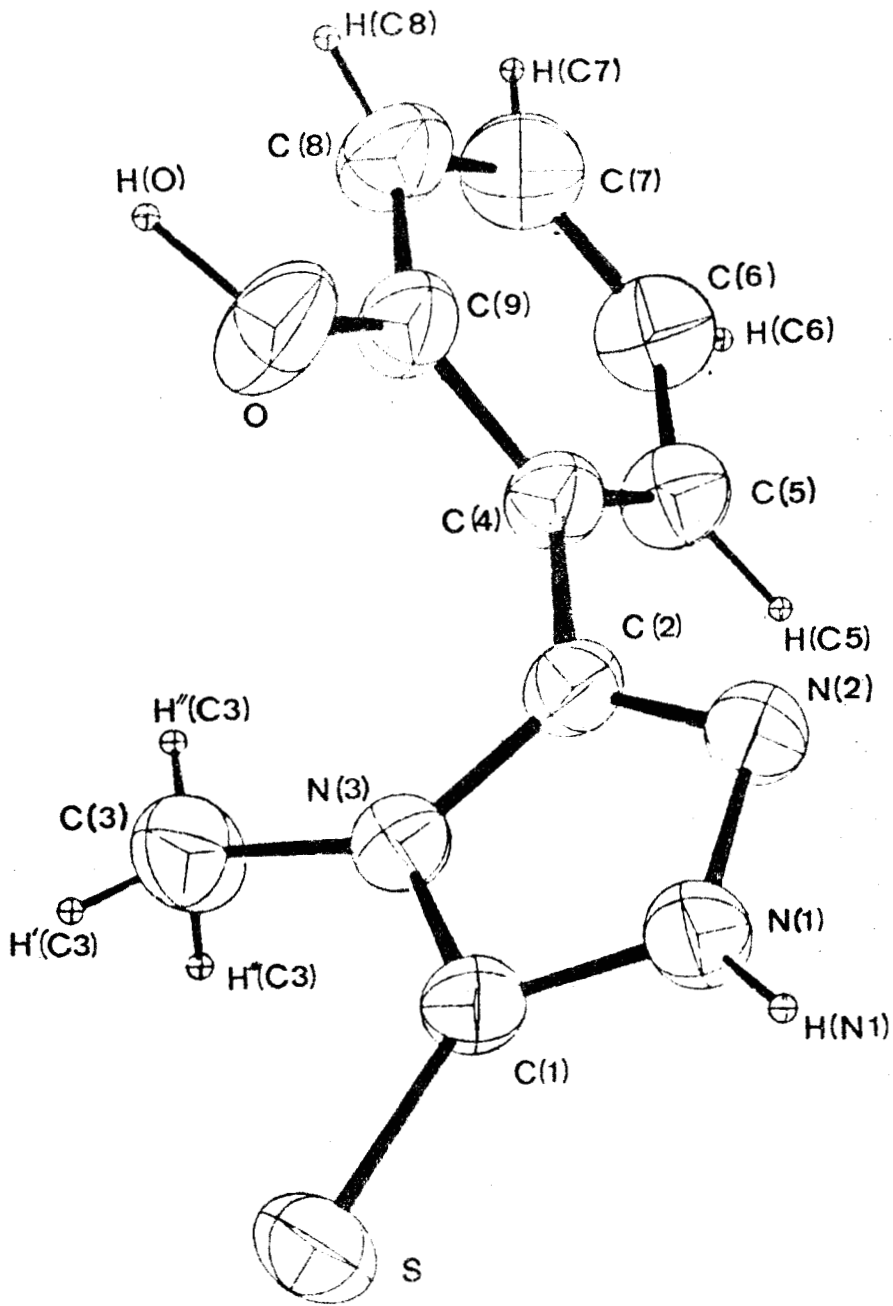
Coordonnées ($\times 10^4$) et facteurs de température anisotrope ($\times 10^4$)
des atomes lourds.



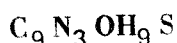
	X/a	Y/b	Z/c	B(Å ²)
H' (C 11)*	1382	524	281	4.0049
H'' (C 11)*	1222	554	304	4.0049
H''' (C 11)	1383	608	320	4.0049
H (C 15)	1142	613	-156	2.6956
H (C 16)	1234	668	-265	3.4363
H (C 17)	1173	775	-328	3.5992
H (C 18)	1000	840	-280	3.4607
H (N 11)	1201	604	105	2.6968
H (N 12)	765	568	- 62	2.5685
H (N 13)	1018	576	- 94	2.1671
H (O 12)	1201	604	105	3.8219
H' (C 21)*	832	944	951	4.3588
H'' (C 21)*	854	1010	884	4.3588
H''' (C 21)	987	941	922	4.3588
H (C 25)	370	708	609	3.0409
H (C 26)	447	606	615	4.9006
H (C 27)	623	594	531	3.2135
H (C 28)	722	690	468	3.1999
H (N 21)*	722	885	765	2.7607
H (N 22)	364	963	531	2.4163
H (N 23)	574	875	531	2.6599
H (O 22)	679	793	437	3.4841

Coordonnées ($\times 10^3$) et facteurs de température isotropes (Å²) des hydrogènes.





(HYDROXY-2 PHENYL)-3 METHYL-4 Δ-2 TRIAZOLINE 1,2,4 THIONE 5 (H.M.T.)

(HYD. 2-PHENYL)-3-METHYL-4- Δ -2-TRIAZOLINE-1,2,4-THIONE-5 (H.M.T.)

L'hydroxy-2 Phényl-3 Méthyl-4 Δ 2-Triazoline-1,2,4 Thione-5 est le résultat de la cyclisation de l'acylthiosemicarbazide précédemment décrit. L'étude cristallographique de cette première triazolinthione permettra d'obtenir la conformation du cycle triazole et de vérifier la prédominance de la forme tautomère thione à l'état solide.

Le composé cristallise facilement sous forme de cristaux transparents trapézoïdaux.

L'enregistrement de 3205 réflexions à température ambiante révèle une maille monoclinique de paramètres :

$$a = 5.942(10) \text{ \AA} \quad b = 17.771(35) \text{ \AA} \quad c = 10.319(20) \text{ \AA} \\ \beta = 102^\circ 77'$$

et le groupe spatial $P2_1/c$

La normalisation des E (Tableau 1) donne une courbe de Wilson (Fig.1) pratiquement droite, dont l'interpolation donne une première valeur de B et K.

$$B = 3.15 \text{ \AA}^2 \quad K = 0.059$$

	Moyenne expérimentale	Moyenne théorique	
		centrée	non centrée
$\langle E ^2 \rangle$	0.9997	1.000	1.000
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0.9397	0.968	0.736
$\langle E \rangle$	0.8125	0.798	0.886

TABLEAU 1. Statistique des facteurs de structure normalisés.

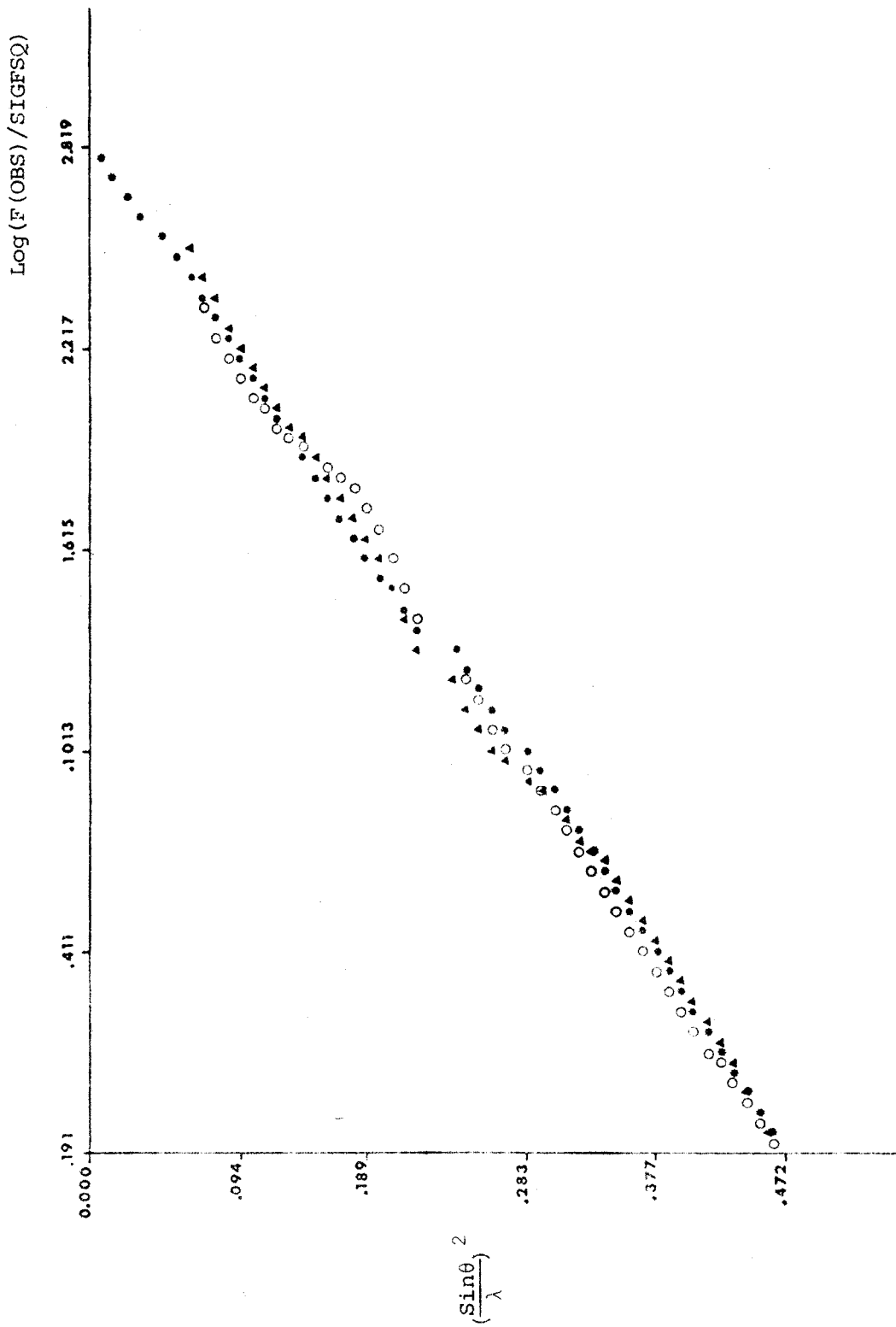


FIGURE 1 : Courbe de WILSON.



Le programme MULTAN ne résoud que partiellement la structure, les des atomes du groupe phénol n'apparaît qu'à la suite d'une série de Fourier directe. Le facteur R est alors de 21.4%. Des affinements de tous les paramètres atomiques et des séries de Fourier différence permettent de localiser tous les atomes d'hydrogène hormis un de ceux du groupe méthyl H(C 31). La position de ce dernier atome a été calculée géométriquement.

La projection stéréoscopique de la molécule montre la torsion au niveau de la liaison C(2) - C(4).

Un calcul de plan moyen (fig. 2a, 2b) et une projection de Newman (fig.3) rendent mieux compte de la planéité des cycles et de l'angle de torsion entre eux.

FIGURE 2a : Plan π_1 défini par les atomes C(1), C(2), N(1), N(2), N(3)
 $0.755 X - 0.550 Y + 0.357 Z + 3.968 = 0$

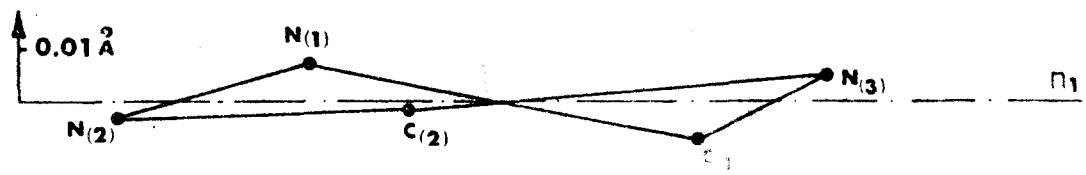
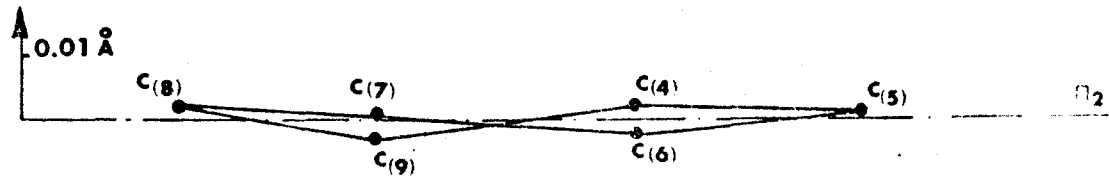


FIGURE 2b : Plan π_2 défini par les atomes C(4), C(5), C(6), C(7), C(8), C(9)
 $0.562 X - 0.424 Y - 0.710 Z + 12.063 = 0$



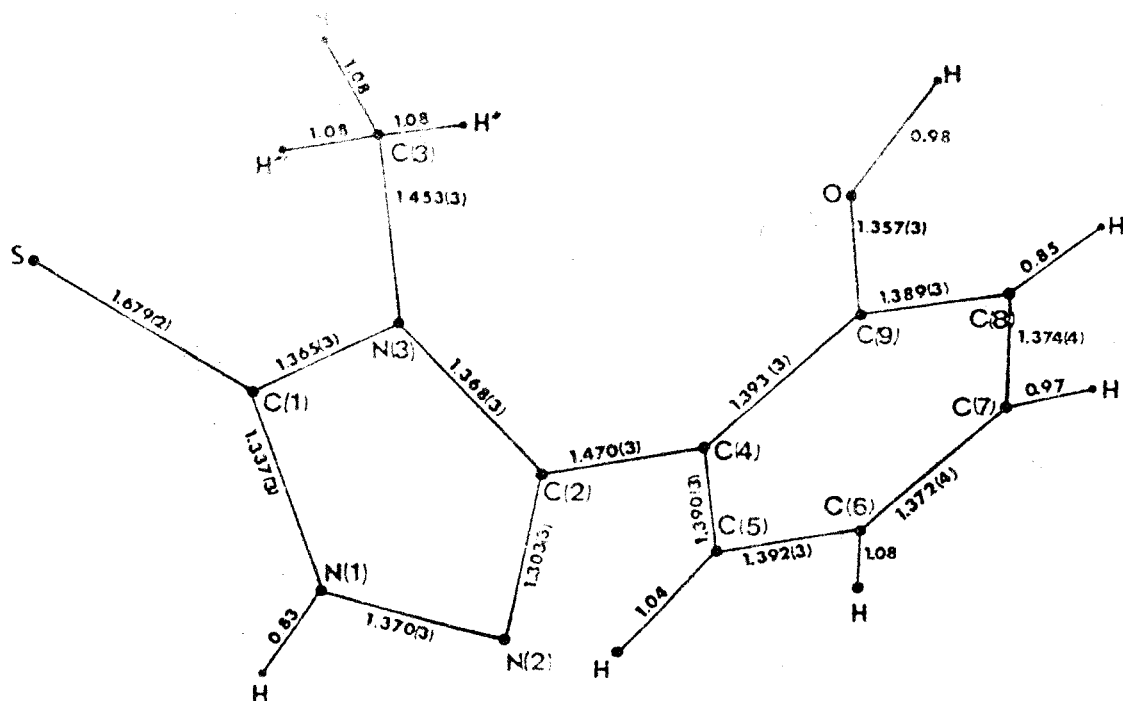


FIGURE 4a : Distances intramoléculaires du H.M.T.

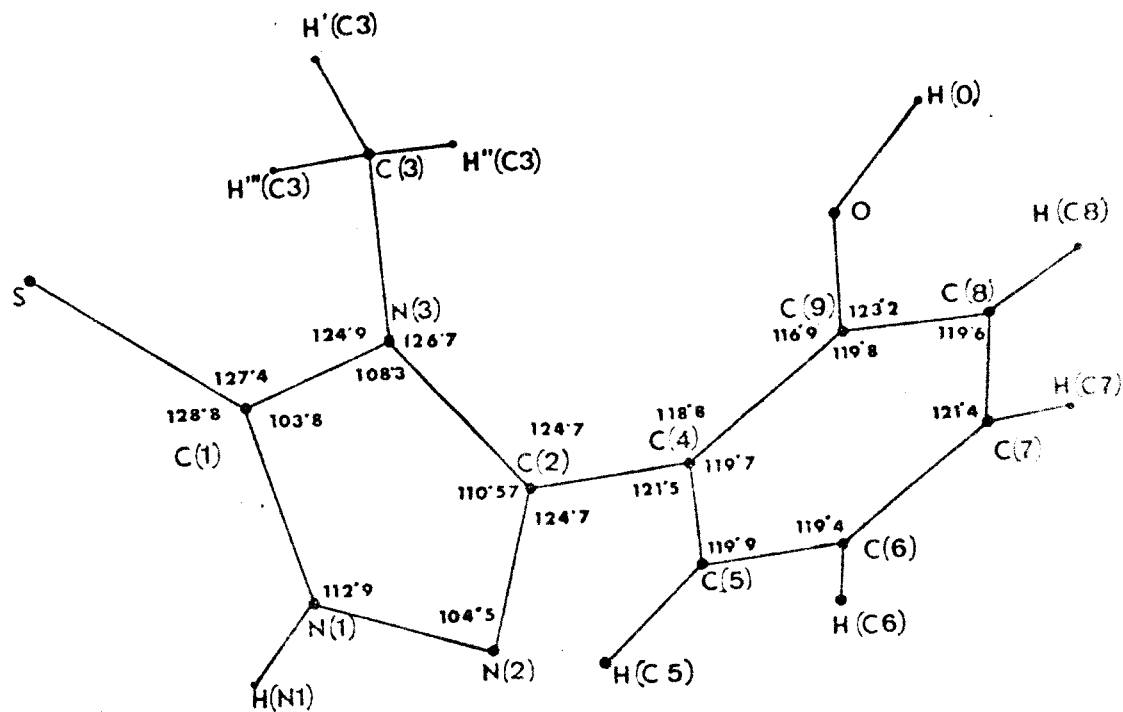


FIGURE 4b : Angles intramoléculaires du H.M.T.



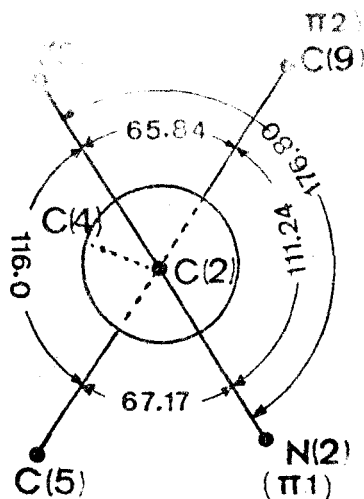


FIGURE 3 : Projection de Newman au niveau de C(2) - C(4)

Les angles et distances interatomiques (fig. 4a,4b) sont cohérents avec les résultats espérés.

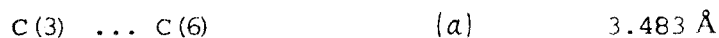
Le cycle phénol présente bien la délocalisation de type benzénique (distance C - C moyenne : 1.38 Å, angle moyen : 120°0 . Le cycle triazole se ferme dans une conformation identique à celle décrite par GOLDSTEIN⁽¹⁷⁾.

La liaison C = S (1.679 Å) n'est que partiellement double. Elle pourrait nous amener, comme pour le MST, à rechercher une tautomérie thiol-thione avec migration du proton H(N 1) de l'azote vers le soufre. Mais le proton H(N 1) a été bien localisé par série différentielle. D'autre part, la valeur de la liaison double C = S se situe souvent entre 1.65 Å et 1.72 Å non seulement dans les dérivés de la thiourée et de la thiosemicarbazone (voir chap. précédent) mais aussi dans des thiones^{(18) (19) (20)}.

L'arrangement moléculaire peut être décrit par des couches parallèles au plan (\vec{a}, \vec{c}) (fig. 5) dans lesquelles les molécules sont liées par des liaisons hydrogène fortes



et des contacts de Van der Waals



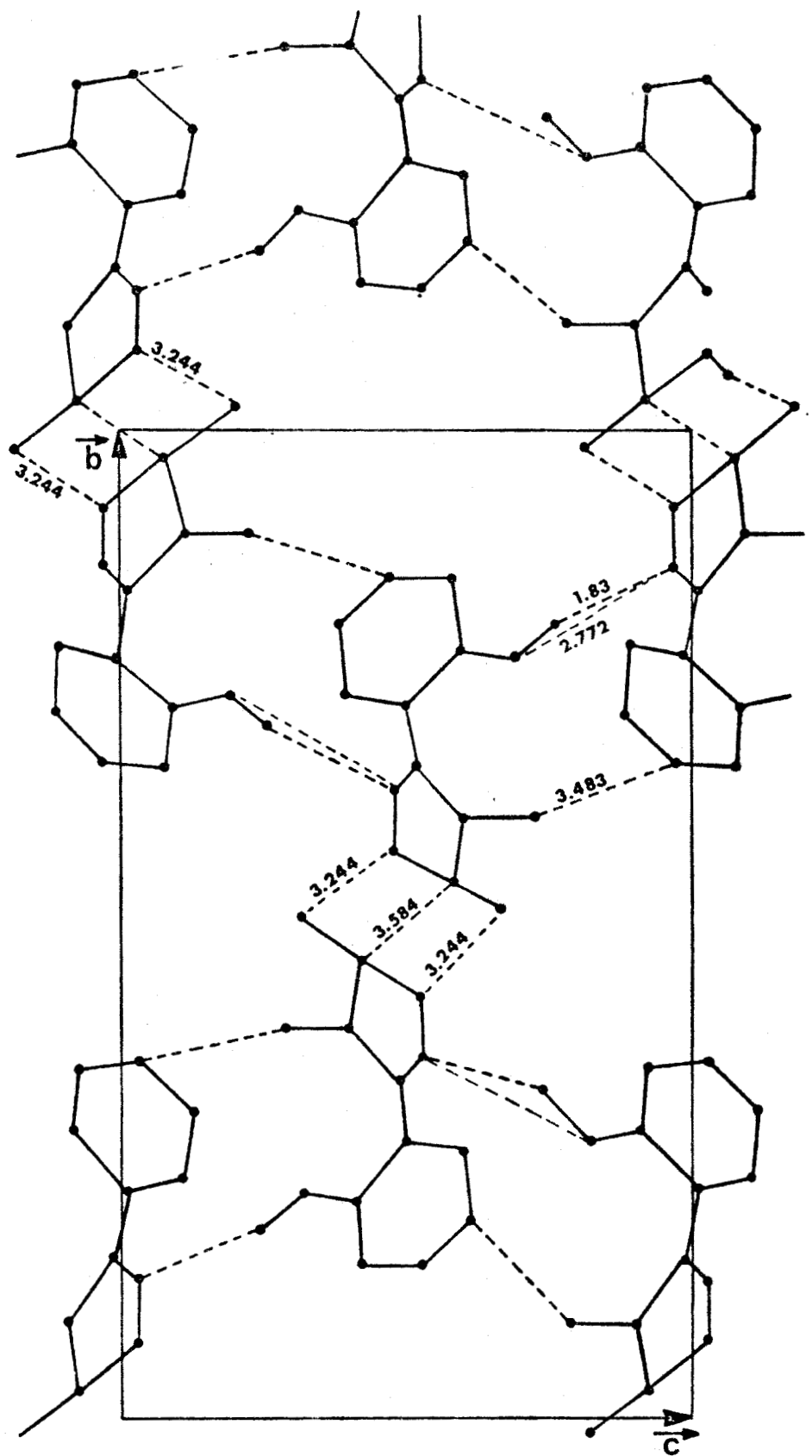


FIGURE 5 : Projection sur le plan (\vec{b}, \vec{c})



Les couches sont liées entre elles par des contacts de Van der Waals

$$C(1) \dots C(1) \quad (b) \quad 3.584 \text{ \AA}$$

et des liaisons hydrogène faibles

$$N(1) - H(1) \dots S \quad (c) \quad 3.244 \text{ \AA} (2.42 \text{ \AA})$$

$$S \dots H(1) - N(1) \quad (c) \quad 3.244 \text{ \AA} (2.42 \text{ \AA})$$

Cette liaison hydrogène forme un dimère de même type que le dimère mis en évidence en solution par R.M.N.

avec :

$$(a) = x, \frac{5}{2} - y, z + \frac{1}{2}$$

$$(b) = 2 - x, 2 - y, 2 - z.$$

$$(c) = 1 - x, 2 - y, 2 - z.$$

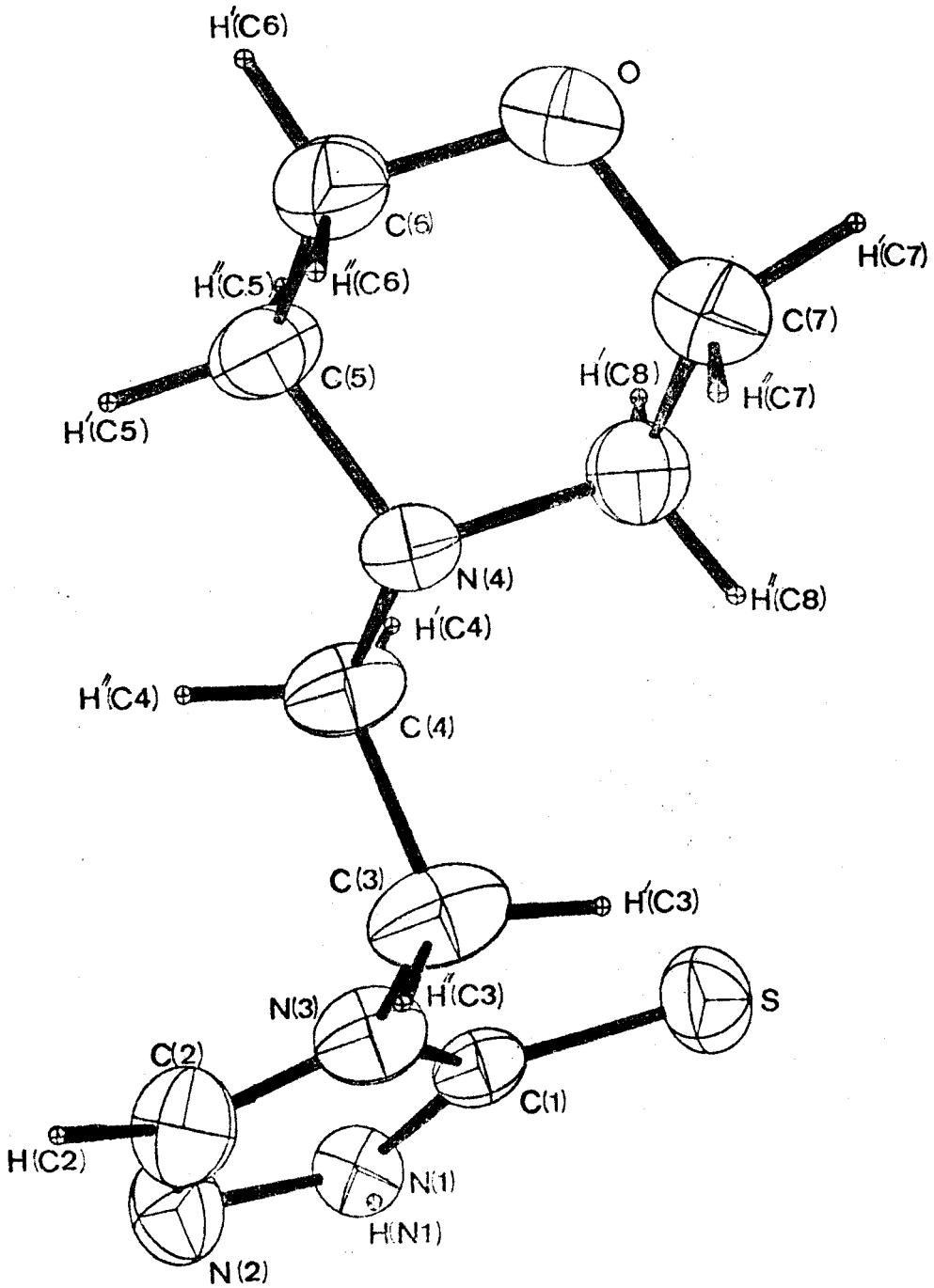
	X/a	Y/b	Z/c	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
C(1)	7698(4)	10602(1)	9187(2)	239.4	19.8	72.2	-1.9	30.2	-1.2
C(2)	9552(4)	11641(1)	9992(2)	226.3	20.9	66.6	-3.3	14.7	3.3
C(3)	10445(5)	11114(1)	7892(2)	369.7	31.9	104.4	-12.6	109.1	-7.3
C(4)	11001(4)	12318(1)	10084(2)	232.9	22.3	74.1	-9.4	24.4	0.5
C(5)	12947(4)	12410(1)	11103(2)	238.8	29.4	95.1	-0.9	5.8	3.3
C(6)	14249(5)	13066(1)	11177(2)	250.3	35.1	121.1	-17.3	0.7	-2.6
C(7)	13599(5)	13616(2)	10236(3)	315.0	30.5	131.5	-38.3	38.6	-5.5
C(8)	11681(5)	13535(1)	9221(3)	371.4	24.9	101.2	-19.5	30.2	7.7
C(9)	10361(5)	12885(1)	9143(2)	285.6	25.2	70.6	-14.1	15.0	2.1
N(1)	7185(4)	10816(1)	10330(2)	284.7	23.3	80.4	-22.4	53.3	-5.8
N(2)	8302(4)	11462(1)	10836(2)	279.3	21.8	71.0	-15.0	27.5	-4.3
N(3)	9246(4)	11130(1)	8976(2)	240.4	21.2	72.5	-4.2	38.5	-0.9
O	8423(4)	12767(1)	8186(2)	377.8	33.2	84.7	-32.1	-33.5	16.5
S	6693(1)	9862(0)	8220(1)	349.1	24.5	98.9	-22.5	73.9	-15.5

Coordonnées ($\times 10^4$) et facteurs de température anisotropes ($\times 10^4$)
des atomes lourds.

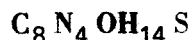
	X/a	Y/b	Z/c	B(Å^2)
H(N 1)	617	1059	1062	3.05
H'(C 3)	1000	1092	719	2.82
H''(C 3)	1142	1074	804	2.82
H'''(C 3)	1142	1151	789	2.82
H(C 5)	1358	1203	1187	3.61
H(C 6)	1589	1313	1187	4.42
H(C 7)	1459	1406	1031	4.37
H(C 8)	1102	1390	875	3.89
H(O)	859	1314	750	4.19

Coordonnées ($\times 10^3$) et facteurs de température
isotropes (Å^2) des atomes d'hydrogène.





(MORPHOLINO-2 ETHYL) 4 Δ-2 TRIAZOLINE 1,2,4 THIONE 5 (M.E.T.)

(MORPHOLINO-2 ETHYL) 4 Δ-2 TRIAZOLINE 1,2,4 THIONE 5 (M.E.T.)

Une chaîne aminoéthyl est substituée en N(3) afin de déterminer l'influence du groupe éthylamine sur l'activité analgésique.

Les cristaux se présentent sous forme de parallélépipèdes rectangulaires transparents. Le composé cristallise en une maille orthorhombique de paramètres:

$$a = 15.560(30) \text{ \AA} \quad b = 11.808(23) \text{ \AA} \quad c = 11.772(22) \text{ \AA}$$

Les extinctions systématiques parmi les 3258 réflexions enregistrées à la température ambiante sont celles du groupe centré Pbc_a.

La normalisation des $|E|$ et leurs statistiques (Tableau 1) confirment le caractère centré de la structure.

	Moyenne expérimentale	Moyenne théorique	
		centrée	non centrée
$\langle E ^2 \rangle$	0.998	1.000	1.000
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	1.062	0.968	0.736
$\langle E \rangle$	0.728	0.798	0.886

TABLEAU 1 : Statistique des facteurs de structure normalisés.

La courbe de Wilson (fig.1) s'écarte peu de la droite des moindres carrés

$$B = 3.57 \text{ \AA}^2$$

$$K = 0.479$$

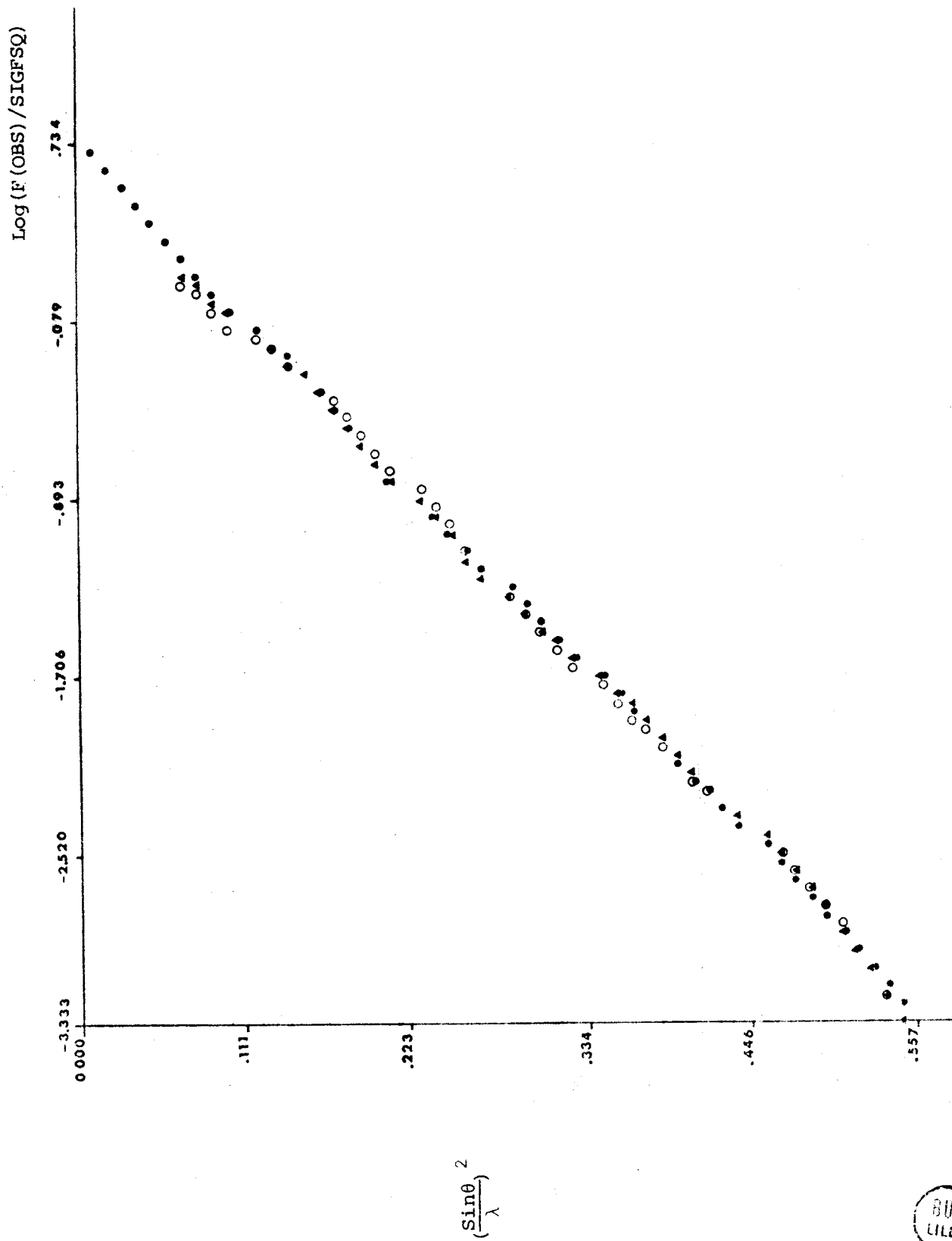


FIGURE 1 : Courbe de WILSON



L'un des 16 ensembles de départ donne, dès la première série de Fourier, tous les atomes lourds ($R = 0.22$). La plupart des atomes d'hydrogène sont apparus au cours de l'affinement, dans les séries de Fourier différence. Les positions des autres atomes d'hydrogène ont été calculées géométriquement et introduites dans un dernier affinement des coordonnées et des facteurs de température de tous les atomes lourds. Le facteur R final s'élève à 0.043 % pour 1867 réflexions.

Les angles et distances intramoléculaires (fig. 2a, 2b) sont en bon accord avec les valeurs espérées tant dans la chaîne substituée que dans le cycle triazole.

Les deux atomes d'azote N(3) et N(4) sont en position décalée trans (fig.3 : projection de Newman).

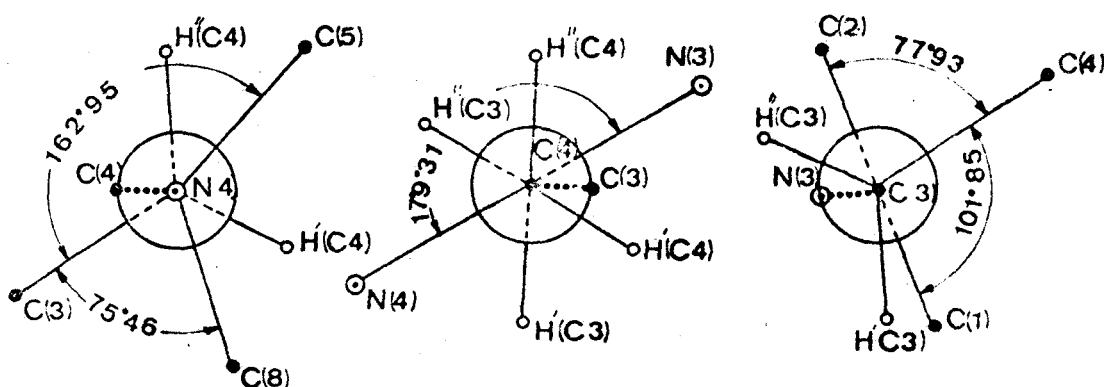


FIGURE 3 : Projections de Newman de la chaîne dialkylaminée.

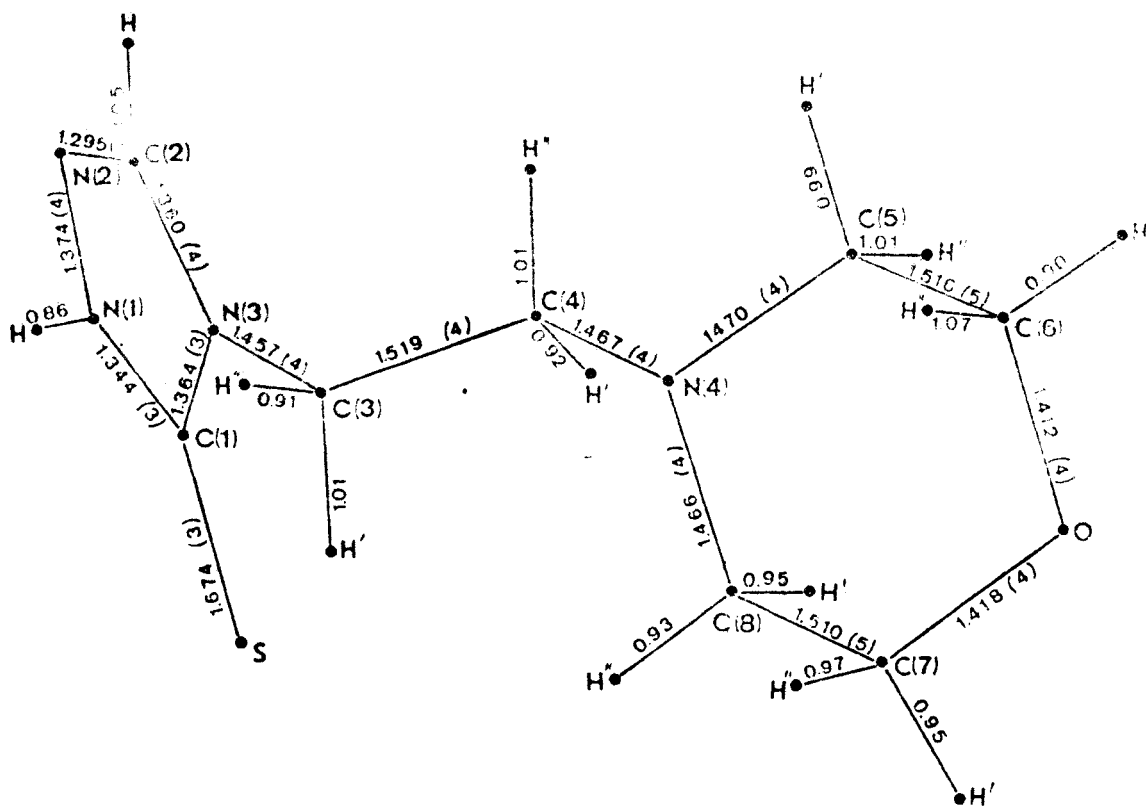


FIGURE 2a : Distances intramoléculaires du M.E.T.

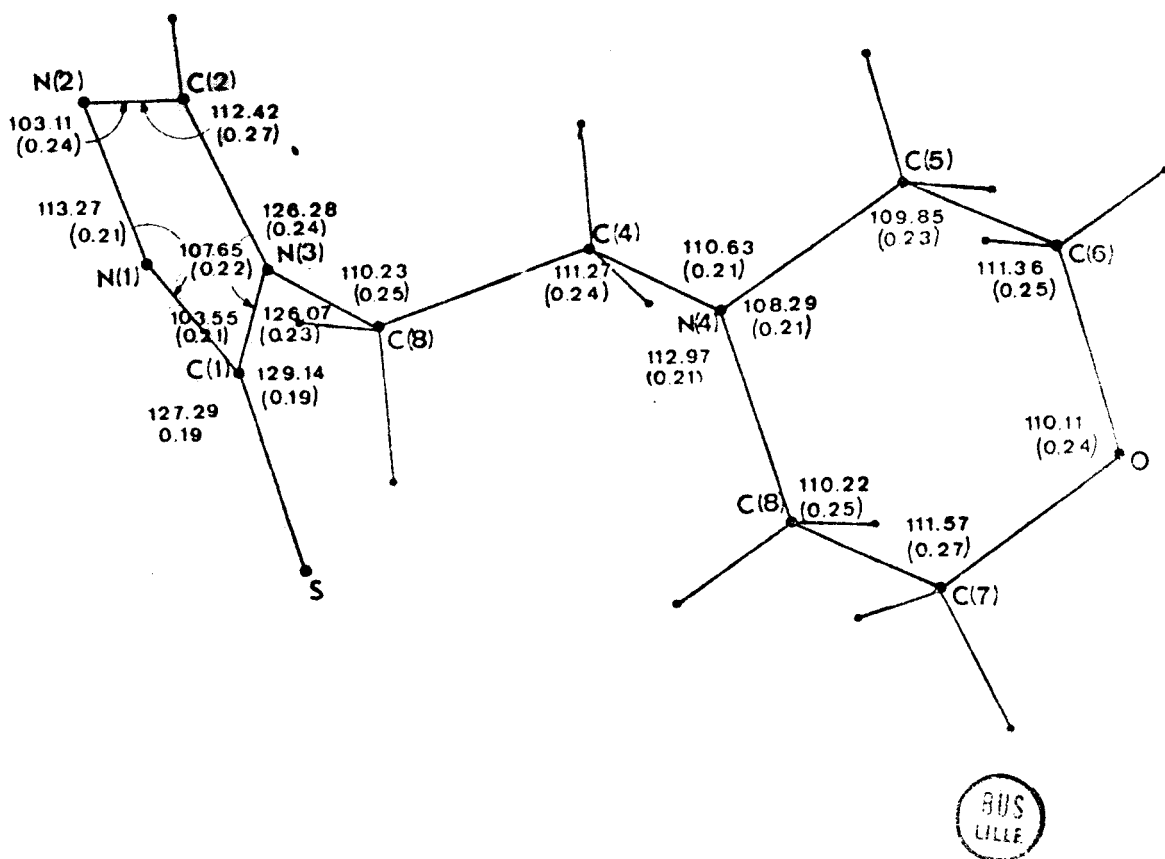
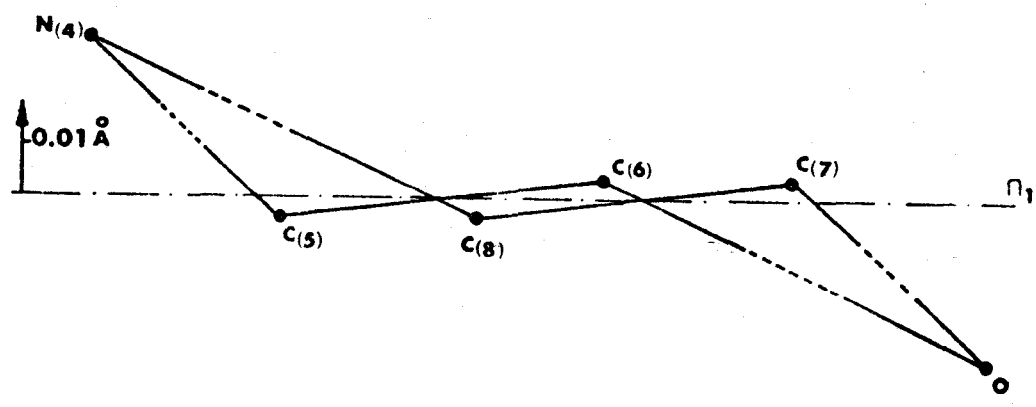


FIGURE 2b : Angles intramoléculaires du M.E.T.



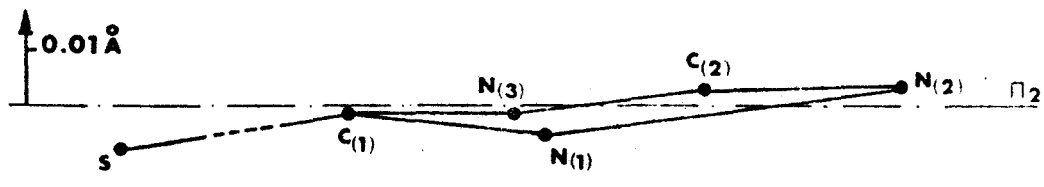
Le cycle morpholine présente une conformation chaise (fig.4)

FIGURE 4 : Plan moyen π_1 défini par les atomes C(5), C(6), C(7), C(8)
 $0.681 X - 0.705 Y - 0.199 Z + 3.058 = 0$



Le cycle triazole est plan (fig.5) et on retrouve le même type de délocalisation que dans la triazolinethione (HMT) décrite précédemment.

FIGURE 5 : Plan moyen π_2 défini par les atomes C(1), C(2), N(1), N(2), N(3)
 $0.750 X + 0.571 Y - 0.333 Z + 3.902 = 0$



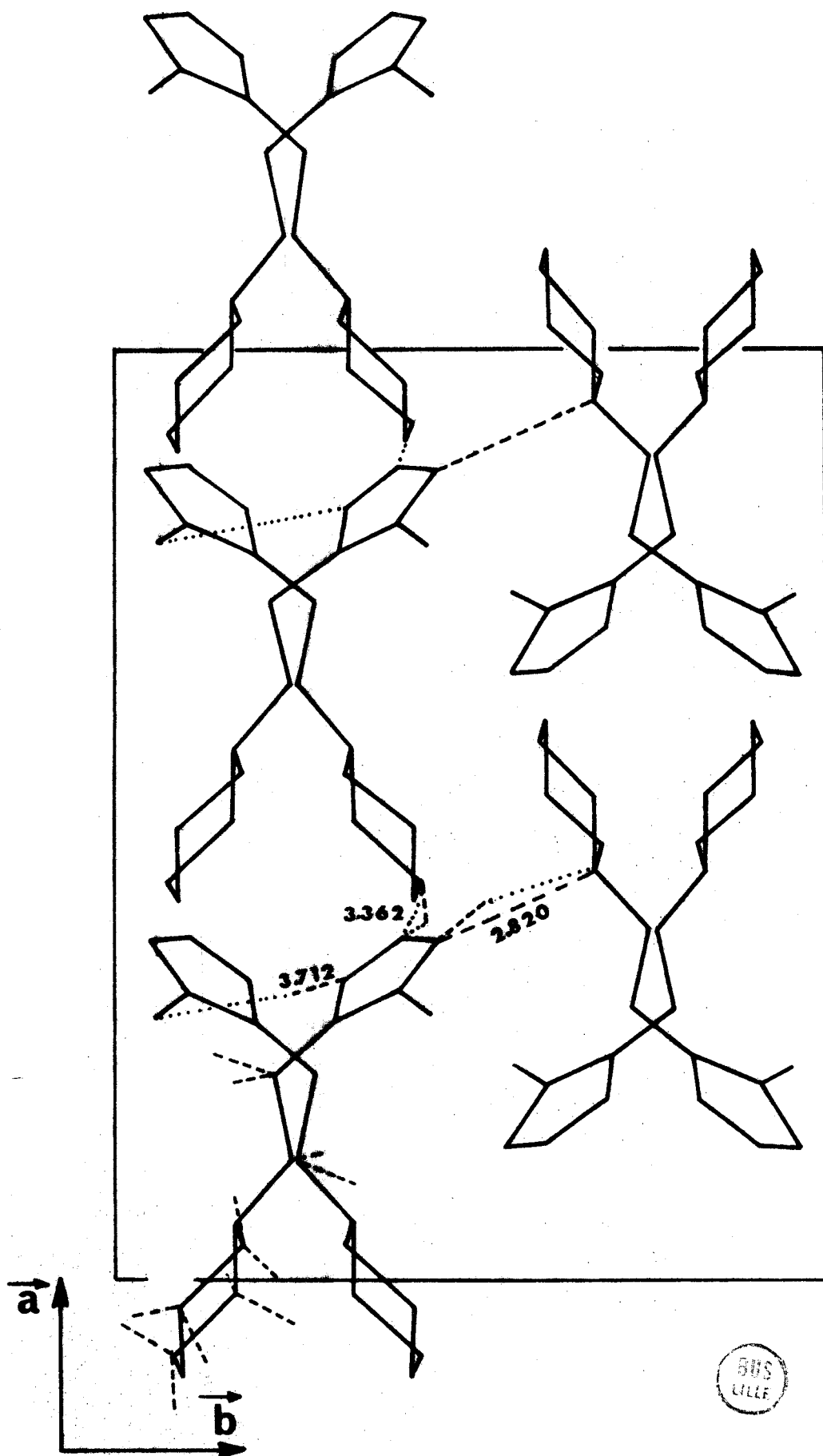


FIGURE 6 : Projection perpendiculaire à \vec{c}

La projection sur le plan perpendiculaire à \vec{c} (fig.6) rend mieux compte de l'arrangement des molécules dans la maille. L'orientation des molécules fait correspondre leur direction d'allongement avec la direction \vec{a} . Les molécules "s'enroulent" le long des 4 axes parallèles à \vec{a} qui coupent le plan (\vec{b}, \vec{c}) en 4 points $(0, 1/4, 1/4)$, $(0, 1/4, 3/4)$, $(0, 3/4, 1/4)$, $(0, 3/4, 3/4)$.

Les molécules sont liées le long des axes par des contacts de Van der Waals

C(2) ... S	(a)	3.712 Å
H(2) ... S	(a)	2.671 Å
C(6) ... N(2)	(b)	3.362 Å
H'(C 6)... N(2)	(b)	2.741 Å

Les molécules sont liées dans des plans parallèles à (\vec{b}, \vec{c}) par des contacts de Van der Waals faibles

C(5) ... H(N 1)	(c)	2.77 Å
C(7) ... H(N 1)	(c)	2.80 Å
C(4) ... H(N 1)	(c)	2.79 Å
C(3) ... H(N 1)	(c)	2.95 Å

et une liaison hydrogène

N(4) ... H(N1) - N(1)	(c)	2.820 Å (1.95 Å)
-----------------------	-----	------------------

avec

$$(a) = x, \frac{1}{2} - y, z - \frac{1}{2}$$

$$(b) = x - \frac{1}{2}, \frac{1}{2} - y, 1 - z$$

$$(c) = \frac{1}{2} - x, y - \frac{1}{2}, z$$

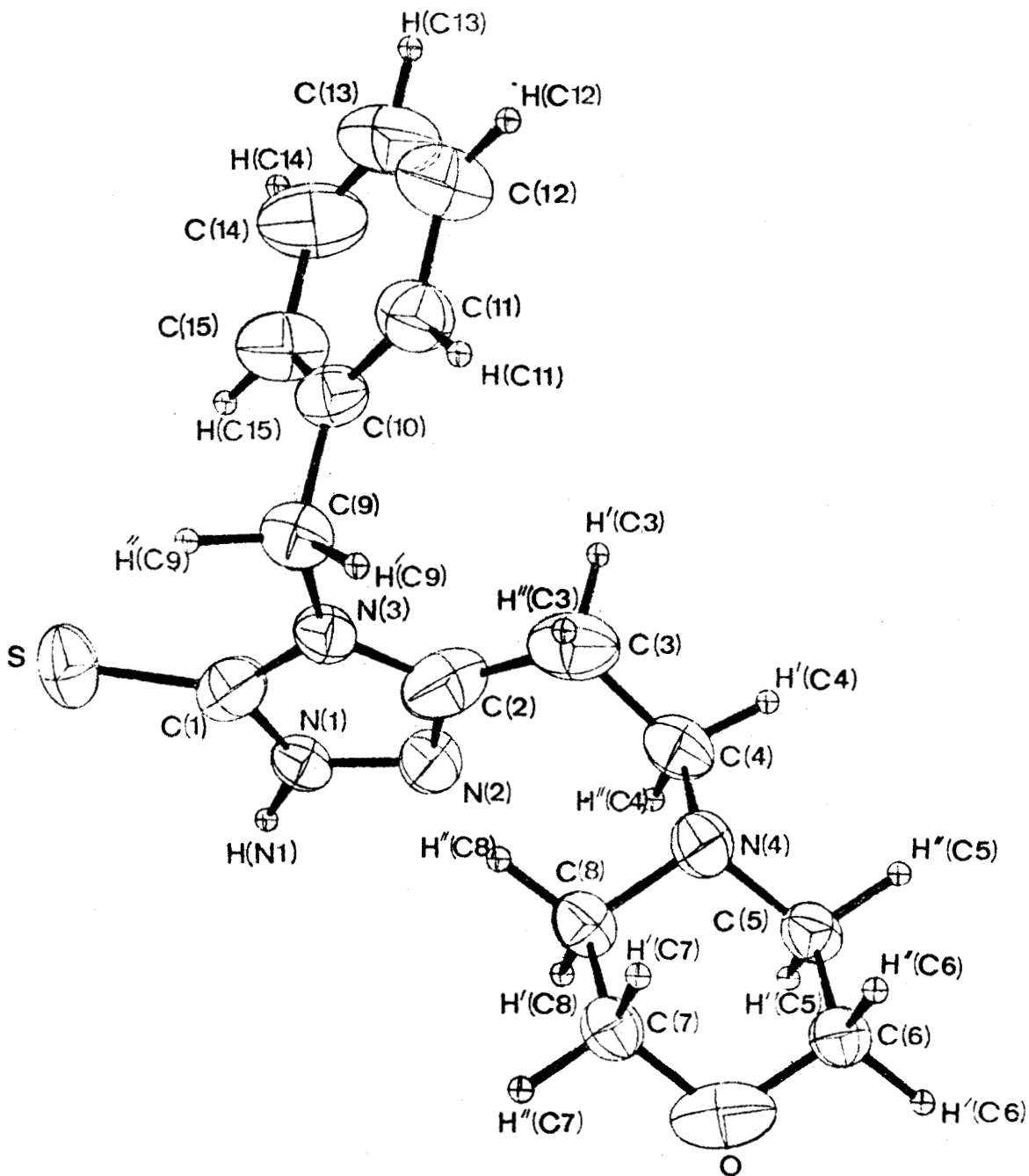
	X/a	Y/b	Z/c	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
C(1)	3051(2)	3945(2)	7643(2)	25.1	39.4	61.2	3.8	- 5.5	6.6
C(2)	3138(2)	3119(2)	5972(3)	47.3	62.3	74.7	- 6.1	- 4.4	-16.1
C(3)	2137(2)	2209(2)	7378(3)	31.6	48.0	125.8	-10.2	-13.7	18.2
C(4)	1255(2)	2467(2)	6889(3)	29.0	47.3	91.1	- 1.2	- 7.6	7.4
C(5)	- 142(2)	1664(2)	6505(3)	28.1	77.8	69.1	- 3.7	- 8.9	14.7
C(6)	- 775(2)	753(3)	6853(3)	30.7	104.7	70.5	-15.3	- 6.1	10.2
C(7)	- 301(2)	837(3)	8719(3)	35.0	123.0	65.9	0.0	5.7	12.1
C(8)	346(2)	1741(2)	8419(3)	34.8	91.2	62.4	4.5	- 1.9	-18.5
N(1)	3599(2)	4476(2)	6938(2)	31.0	43.6	63.0	- 5.4	0.0	- 2.6
N(2)	3656(1)	3974(2)	5888(2)	43.6	67.7	62.7	- 2.9	2.6	- 8.3
N(3)	2755(1)	3060(2)	7010(2)	29.7	46.8	84.4	- 9.0	- 6.2	0.9
N(4)	623(1)	1613(2)	7235(2)	24.2	45.5	56.8	0.0	- 2.8	1.2
O	-1030(1)	881(2)	7997(2)	28.0	123.4	79.8	- 1.1	4.2	12.6
S	2822(1)	4288(1)	8989(1)	47.0	71.7	58.1	7.6	4.7	8.2

Coordonnées ($\times 10^4$) et facteurs de température anisotropes ($\times 10^4$)
des atomes lourds.

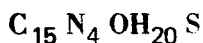
	X/a	Y/b	Z/c	$B(\text{Å}^2)$
H(C2)	305	251	534	3.60
H'(C3)	211	223	824	4.00
H''(C3)	237	154	716	4.00
H'(C4)	106	315	715	3.21
H''(C4)	126	242	603	3.21
H'(C5)	4	154	571	2.94
H''(C5)	- 37	245	658	2.94
H'(C6)	-125	85	643	3.87
H''(C6)	- 48	6	677	3.87
H'(C7)	- 3	11	867	4.16
H''(C7)	- 62	90	943	4.16
H'(C8)	8	247	849	3.50
H''(C8)	82	161	890	3.50
H(N1)	386	511	703	2.69

Coordonnées ($\times 10^3$) et facteurs de température
isotropes (Å^2) des hydrogènes.





(MORPHOLINO-2 ETHYL)-3 BENZYL-4 Δ-2 TRIAZOLINE 1,2,4 THIONE 5 (M.B.T.)

(MORPHOLINO-2 ETHYL)-3 BENZYL-4 Δ-2 TRIAZOLINE 1,2,4 THIONE 5 (M.B.1)

Le groupe morpholinoéthyl est maintenant fixé en C(2) et un groupe benzyl a été substitué en N(3).

La cristallisation plus difficile que pour les composés précédents, ne donne que des plaquettes de faible épaisseur. Le composé cristallise en une maille monoclinique de paramètres :

$$\begin{array}{lll} a = 11.757(23) \text{ \AA} & b = 11.661(22) \text{ \AA} & c = 6.915(23) \text{ \AA} \\ \alpha = 116^\circ 53 & \beta = 95^\circ 52 & \gamma = 104^\circ 31 \end{array}$$

L'indétermination du groupe (P_1 ou $P\bar{1}$) est levée par l'étude des statistiques de $|E|$ (Tableau 1).

	Moyenne expérimentale	Moyenne théorique	
		centrée	non centrée
$\langle E ^2 \rangle$	0.9968	1.000	1.000
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0.9584	0.968	0.736
$\langle E \rangle$	0.8024	0.798	0.886

TABLEAU 1 : Statistiques des facteurs de structure normalisés.

La structure est donc centrée. Notons que la courbe de Wilson (fig.1) s'écarte légèrement de la droite des moindres carrés : on retrouve ici le "S" déjà signalé pour le MST.

$$B = 3.86 \text{ \AA}^2$$

$$K = 0.0142$$

La section de Fourier ne permet de localiser que 20 atomes parmi les 21 atomes lourds ; en effet, une série de Fourier directe a été nécessaire pour trouver un dernier atome du cycle benzénique.

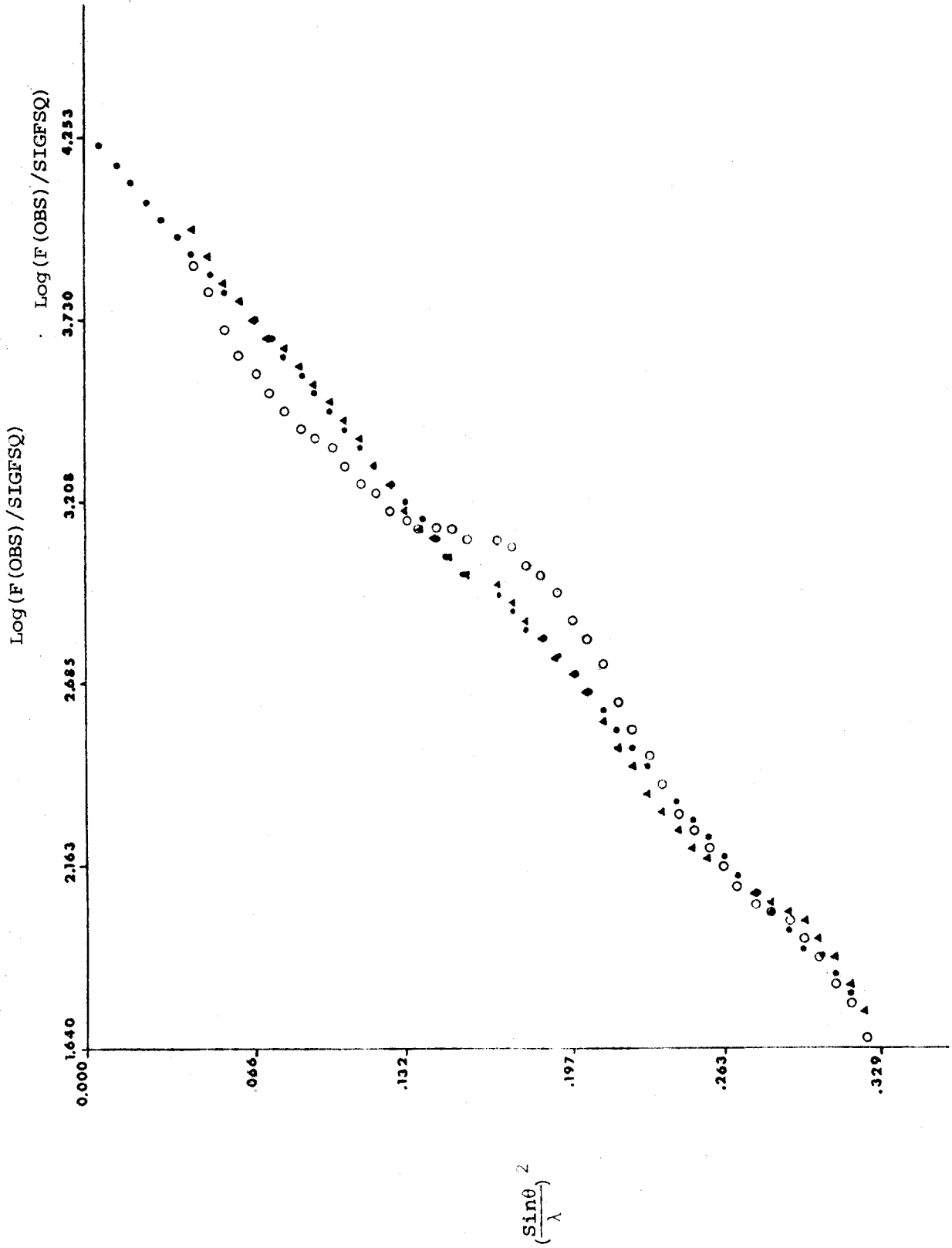


FIGURE 1 : Courbe de WILSON



Les 20 atomes d'hydrogène de la molécule ont été trouvés par 5 séries différence. Le facteur résiduel progresse de 7.7 % à 4.2 % pour 2841 plans. La densité résiduelle présente des maximums qui correspondent à $0.19 \text{ e}/\text{Å}^3$.

Les liaisons et angles intramoléculaires (fig. 2a, 2b) sont cohérents avec les résultats déjà trouvés pour chacun des groupes moléculaires.

La torsion au niveau du groupe méthyl [C(3), C(4)] est très différente de celle du MET. La projection de Newman (fig.3) montre que nous avons affaire à une forme éclipsée légèrement imparfaite. La présence du groupe benzyl modifie donc notablement la conformation de la chaîne dialkylaminée.

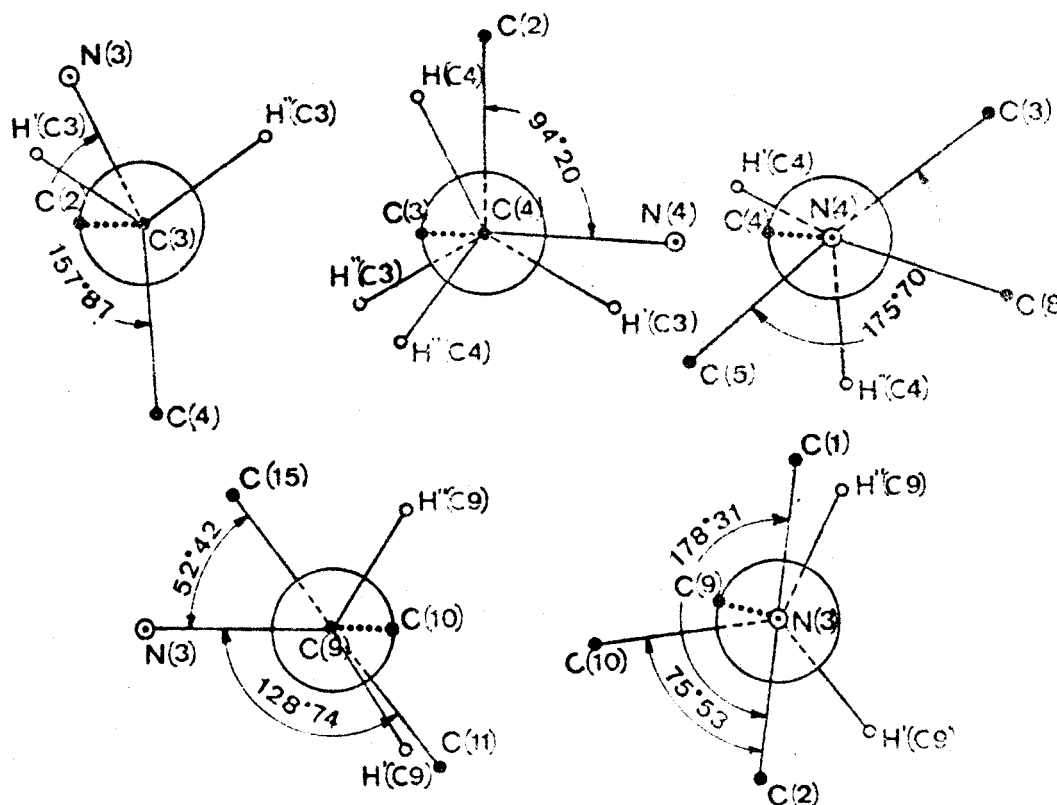


FIGURE 3 : Projections de Newman.

Le calcul des plans moyens et des écarts à ces plans permet une meilleure représentation de la molécule (fig. 4a,b,c)

FIGURE 4a : Plan π_1 défini par les atomes C(5), C(6), C(7), C(8)

$$-0.769 X - 0.131 Y - 0.628 Z + 6.906 = 0$$

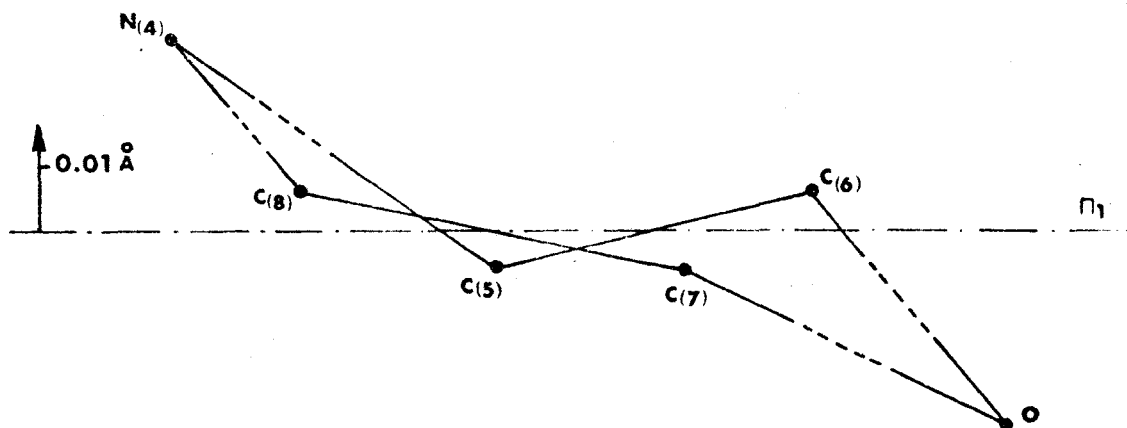


FIGURE 4b : Plan π_2 défini par les atomes C(1), C(2), N(1), N(2), N(3)

$$-0.615 X + 0.669 Y - 0.314 Z + 8.623 = 0$$

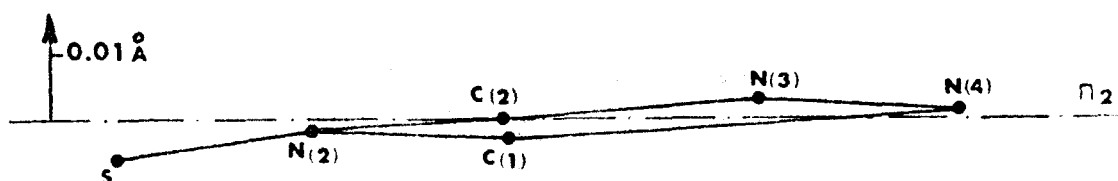
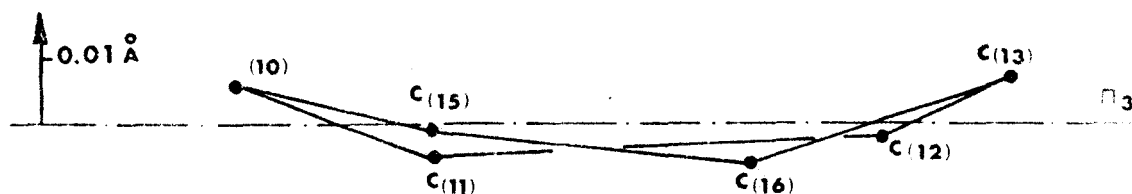


FIGURE 4c : Plan π_3 défini par les atomes C(10), C(11), C(12), C(13), C(14), C(15).

$$-0.556 X - 0.816 Y - 0.154 Z + 3.864 = 0$$



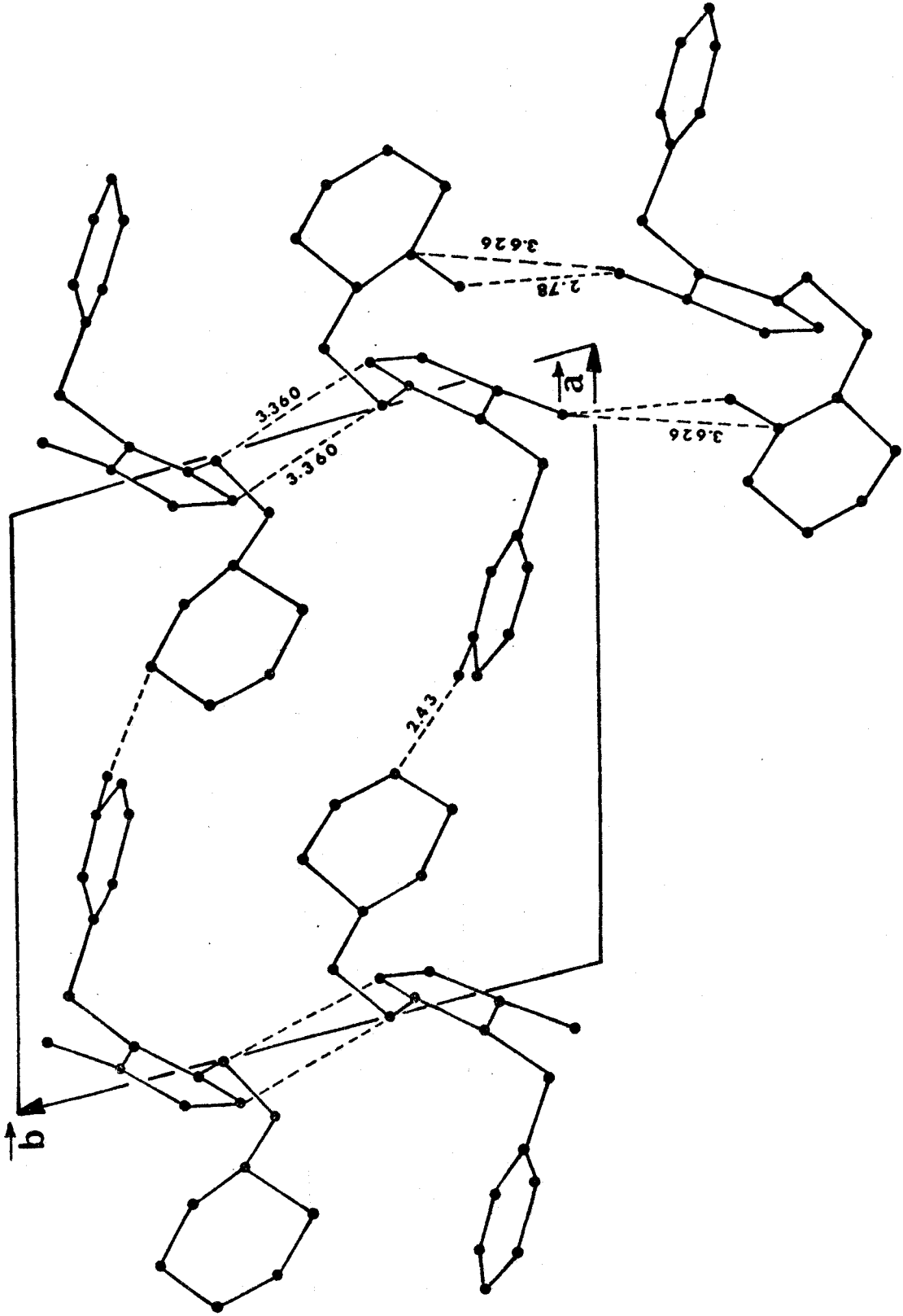


FIGURE 5 : Projection sur le plan (\vec{a}, \vec{b}) .



Les plans moyens font entre eux des angles de

$$\angle \pi_1 \pi_2 = 82^\circ 83$$

$$\angle \pi_1 \pi_3 = 64^\circ 11$$

$$\angle \pi_2 \pi_3 = 60^\circ 36$$

Les molécules sont arrangées en couches parallèles aux plans (\vec{a}, \vec{c}) (fig.5).

La cohésion dans les couches est assurée par des contacts de Van der Waals

C(5) ... H(N 1)	(a)	2.64 Å
C(6) ... H(N 1)	(a)	2.96 Å
C(7) ... H(N 1)	(a)	2.96 Å
C(4) ... H(N 1)	(a)	2.61 Å
O ... H(C 14)	(b)	2.43 Å

et des liaisons hydrogène

N(4) ... H(N 1) - N(1)	(a)	2.797 Å (1.76 Å)
------------------------	-----	------------------

et entre les couches par des contacts de Van der Waals

C(9) ... H(C 7)	(c)	2.88 Å
-----------------	-----	--------

et des liaisons hydrogène faibles

C(8) - H ^{''} (C 8) ... S	(d)	3.626 Å (2.78 Å)
C(3) - H ^{''} (C 3) ... N(2)	(e)	3.360 Å (2.57 Å)

avec :

(a) = x, y, z + 1	(d) = 2 - x, -y, 1 - z
(b) = 1 + x, y, z + 1	(e) = 2 - x, 1 - y, 2 - z
(c) = 2 - x, -y, 2 - z	

	X/a	Y/b	Z/c	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(1)	9601(4)	1727(4)	5521(7)	74.9	105.3	216.6	415.7	459.6	88.7
C(2)	10023(3)	3065(4)	8886(7)	61.9	91.1	213.1	25.4	32.6	78.7
C(3)	9934(3)	3569(4)	11250(7)	68.0	114.5	202.7	30.6	45.2	80.7
C(4)	11108(4)	4611(4)	12911(8)	80.9	94.1	243.8	39.6	49.1	80.1
C(5)	12943(4)	5044(5)	15412(8)	69.0	122.4	308.9	15.3	10.8	81.5
C(6)	13701(4)	4403(6)	16216(9)	81.5	182.6	436.7	23.8	2.9	155.8
C(7)	13011(4)	2424(5)	12754(0)	88.6	126.4	555.7	46.6	67.0	145.2
C(8)	12258(4)	3026(4)	11859(8)	86.8	101.1	327.9	45.2	65.4	93.5
C(9)	8294(3)	843(4)	7264(7)	77.3	87.9	298.1	24.1	50.6	102.6
C(10)	7186(3)	1266(4)	7625(7)	62.3	89.3	314.4	16.4	31.5	91.4
C(11)	6681(4)	1233(4)	9326(8)	85.2	135.2	319.6	36.4	52.8	107.2
C(12)	5622(4)	1579(6)	9639(10)	102.3	194.9	502.2	58.1	104.2	167.9
C(13)	5104(4)	1954(6)	8237(12)	91.4	192.5	667.4	65.8	101.7	189.1
C(14)	5616(5)	2009(6)	6582(12)	97.2	217.6	687.7	71.8	56.3	261.3
C(15)	6661(4)	1659(6)	6254(9)	88.1	177.3	435.7	48.0	57.7	197.7
N(1)	10520(3)	2869(3)	5911(6)	76.1	115.8	216.9	25.9	41.8	88.3
N(2)	10794(3)	3706(4)	8191(6)	75.5	114.9	229.9	17.5	41.3	84.2
N(3)	9270(3)	1849(3)	7139(5)	66.5	88.7	223.6	31.5	50.4	86.6
N(4)	11864(3)	3989(3)	13684(5)	63.8	88.1	227.7	23.3	41.1	77.4
O	14056(3)	3452(3)	14421(7)	77.6	175.2	641.9	50.3	47.9	207.5
S	9009(1)	448(1)	2612(2)	129.6	121.2	203.9	49.9	38.7	65.4

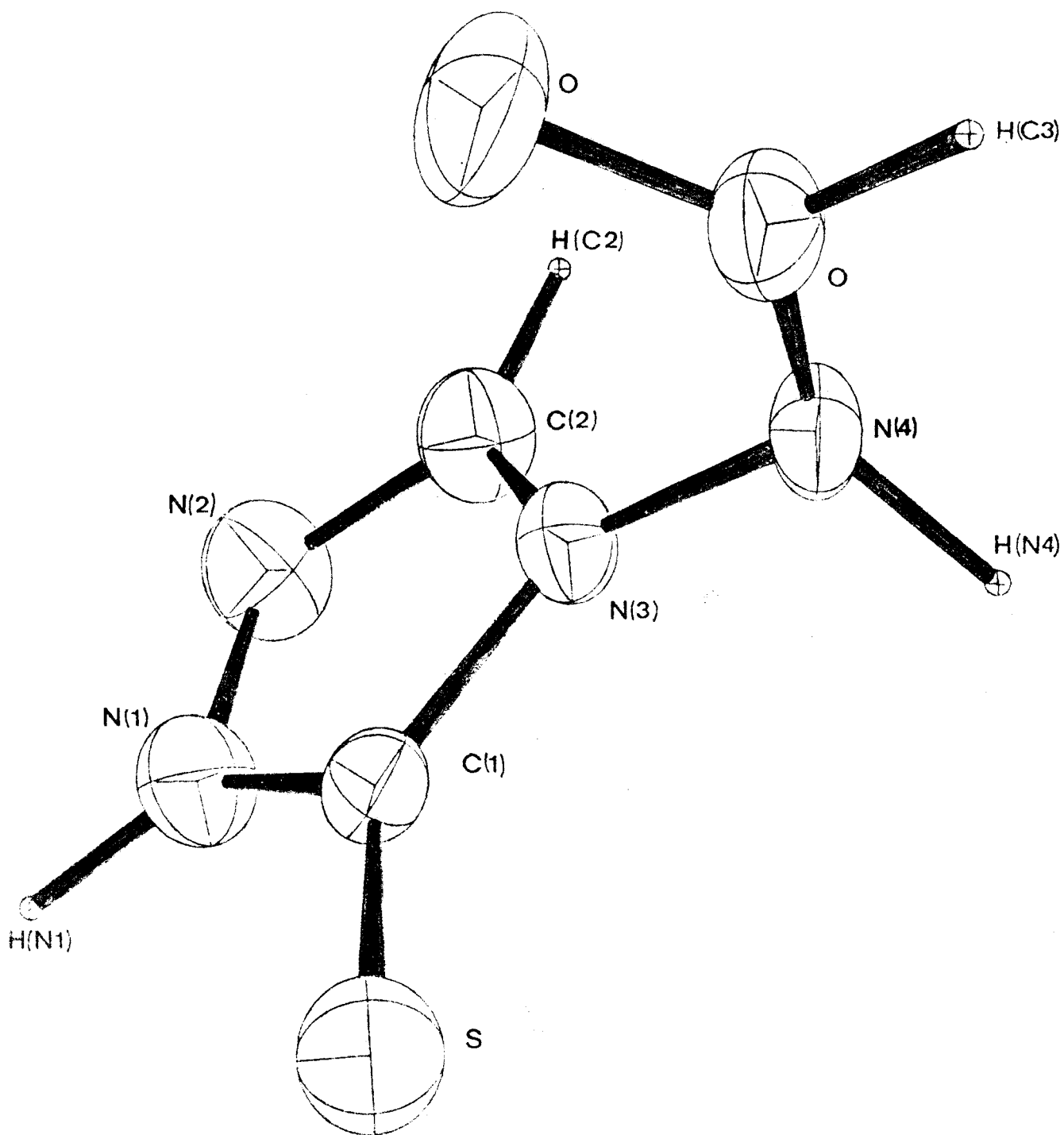
Coordonnées ($\times 10^4$) et facteurs de température anisotropes ($\times 10^4$)
des atomes lourds.



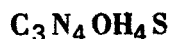
	x/a	y/b	z/c	(A ²)
H(N 1)	1104	313	492	3.66
H'(C 3)	968	270	1152	3.05
H''(C 3)	921	401	1147	3.05
H'(C 4)	1163	512	1215	3.54
H''(C 4)	1092	536	1435	3.54
H'(C 5)	1264	573	1680	4.20
H''(C 5)	1346	562	1147	4.20
H'(C 6)	1449	519	1749	5.19
H''(C 6)	1319	389	1701	5.19
H'(C 7)	1246	190	1350	5.12
H''(C 7)	1328	169	1143	5.12
H'(C 8)	1279	356	1114	3.31
H''(C 8)	1148	224	1058	3.31
H'(C 9)	863	70	861	2.81
H''(C 9)	809	-10	572	2.81
H(C 11)	708	99	1038	4.17
H(C 12)	526	154	1090	5.74
H(C 13)	435	221	846	6.22
H(C 14)	521	230	557	6.31
H(C 15)	704	169	500	4.72

Coordonnées ($\times 10^3$) et facteurs isotropes de température (A²)
des atomes d'hydrogène.





FORMYLAMINO - 4,5-DIHYDRO-1,2,4-THIAZOLE-3-THIONE 5 (F.A.T.)

FORMYLAMINO - 4 Δ -2 TRIAZOLINE 1,2,4 THIONE 5 (F.A.T.)

C'est du point de vue des substituants, la plus simple des triazolinethiones étudiées. La résolution de la structure devrait permettre d'étudier la possibilité de cyclisation d'une triazolinethione en triazolothiadiazole



Le composé recristallisé à partir d'une solution dans l'éthanol se présente en cristaux translucides ~~sans forme géométrique~~ caractéristique.

L'enregistrement de 1352 réflexions indépendantes sur diffractomètre automatique révèle un groupe orthorhombique de paramètres:

$$a = 9.508(20) \text{ \AA} \quad b = 10.382(20) \text{ \AA} \quad c = 6.599(13) \text{ \AA}$$

L'étude des extinctions systématiques :

$$\begin{array}{ll} Okl, k + l = 2n + 1 & h00, h = 2n + 1 \\ h0l, h = 2n + 1 & Ok0, k = 2n + 1 \\ & 00l, l = 2n + 1 \end{array}$$

laisse subsister une ambiguïté quant au groupe spatial ; il peut s'agir, ou du groupe centré $Pnam$ (8 positions équivalentes), ou du groupe non centré $Pna2_1$ (4 positions équivalentes). Le calcul de la densité ($d_{cal} = 1.47$; $d_{mes} = 1.49$) démontre l'existence de quatre molécules par maille. Nous avons donc opté pour le groupe $Pna2_1$; le groupe $Pnam$ ne serait en effet compatible qu'avec une molécule parfaitement plane en position spéciale sur le miroir.

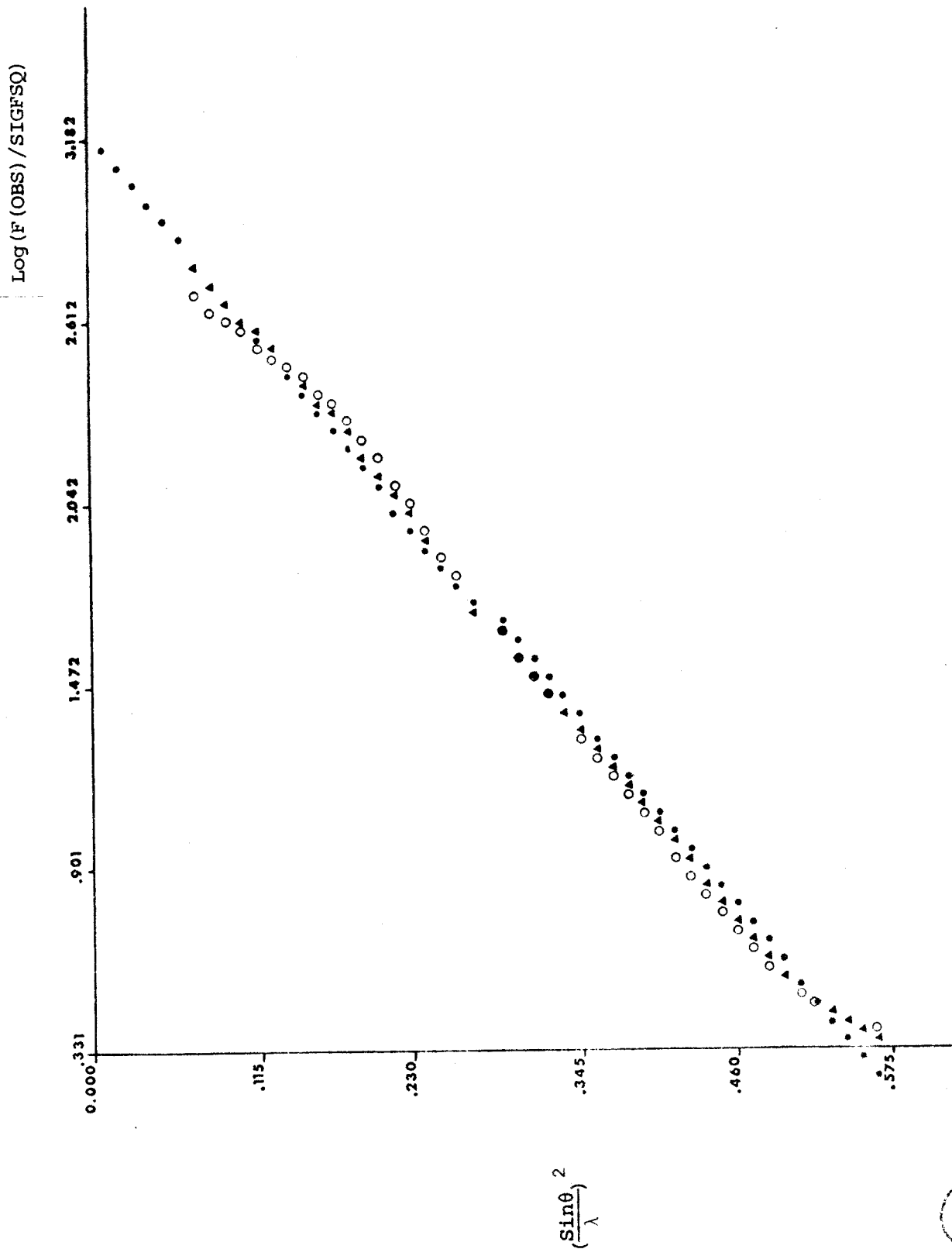


FIGURE 1 : Courbe de WILSON.



La normalisation de $|E|$ et l'étude de leurs statistiques (tableau 1) confirme le groupe $Pna2_1$

	Moyenne expérimentale	Moyenne théorique	
		centrée	non centrée
$\langle E ^2 \rangle$	0.999	1.000	1.000
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0.7944	0.968	0.736
$\langle E \rangle$	0.8590	0.798	0.886

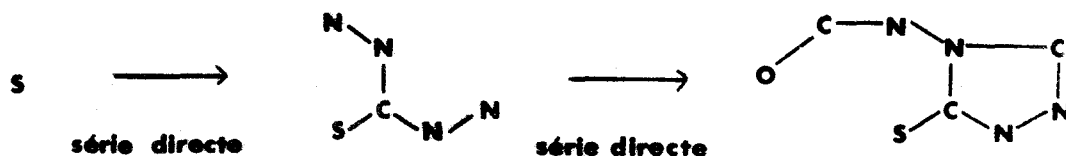
TABLEAU 1 : Statistiques des facteurs de structure normalisés.

La courbe de Wilson (fig.1) est presque parfaite et permet d'obtenir une première valeur de B et K.

$$B = 2.58 \text{ \AA}^2$$

$$K = 0.0415$$

Le programme MULTAN ne parvient pas à trouver la structure. Les essais de plusieurs "sets" parmi les 64 ensembles de départ possibles, n'améliorent pas ce résultat. Seul l'atome de soufre apparaît dans les sections de Fourier, les autres pics sont inexploitable. Deux séries directes ont été nécessaires pour obtenir la totalité de la molécule et un facteur de reliabilité de 0.023.



Dès le premier affinement, la géométrie de la molécule s'améliore et le facteur R converge notablement ($R = 0.09$). Les positions de tous les atomes d'hydrogène ont été déterminées par série différence. Un dernier affinement de tous les paramètres des atomes lourds (coordonnées et facteurs de températures anisotropes) donne un facteur R de 0.041 avec 1327 réflexions.

La projection stéréoscopique montre que la molécule n'est pas plane. Pour préciser la conformation, nous avons déterminé les équations des plans moyens définis par le cycle et la chaîne formylamine (fig. 2a, 2b).

FIGURE 2a : Plan π_1 défini par les atomes C(1), N(1), N(2), C(2), N(3)
 $-0.572 X - 0.441 Y - 0.691 Z + 12.474 = 0$

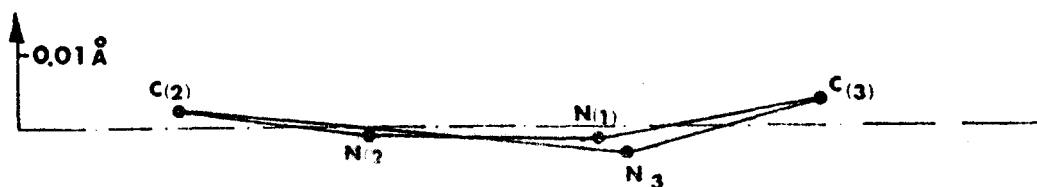
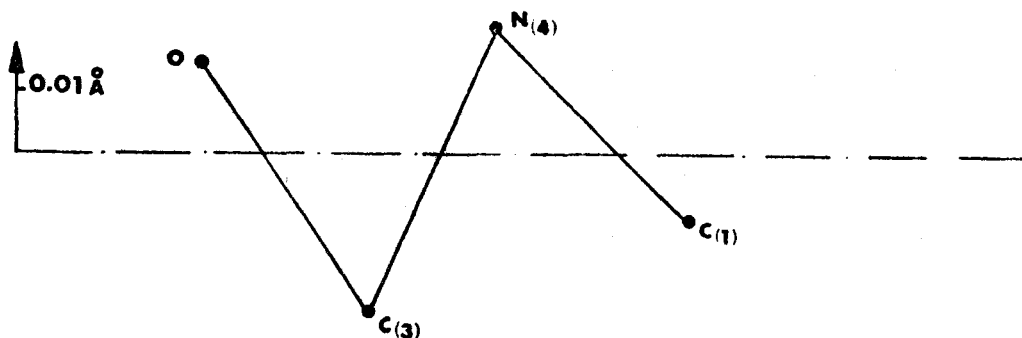


FIGURE 2b : Plan π_2 défini par les atomes O, C(3), N(4), N(3)
 $0.057 X - 0.678 X - 0.732 Y + 4.135 = 0$



Les plans font entre eux un angle de $79^{\circ}4$. La chaîne formylamine est donc pratiquement perpendiculaire au noyau triazole ; cette conformation explique l'impossibilité de l'hétérocyclisation en triazolothiadiazole.

Les atomes d'oxygène et d'azote N(3) sont en position "cis" dans le plan π_2 (fig.3 : projection de Newman).

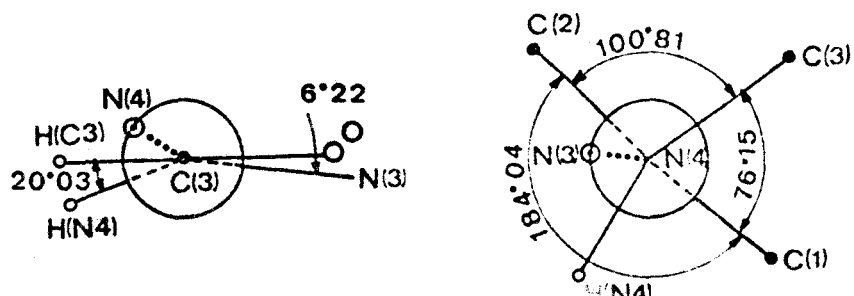


FIGURE 3 : Projection de Newman de la chaîne formylamine.

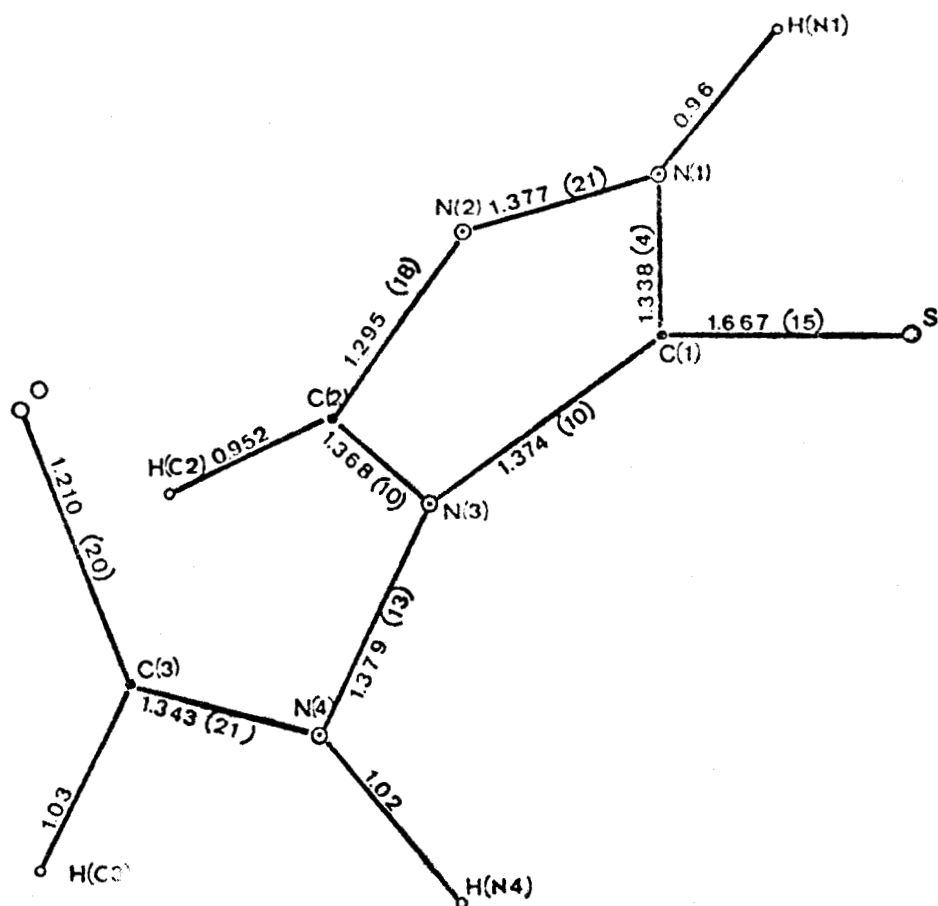


FIGURE 4a : Distances intramoléculaires.

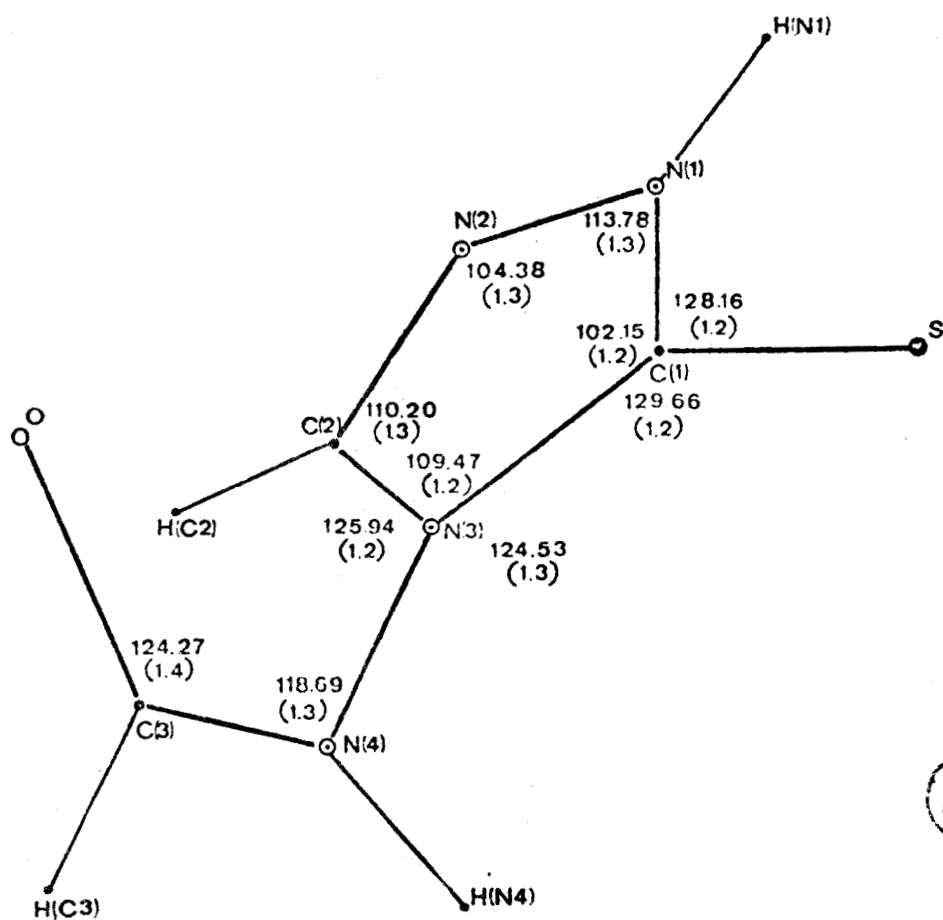


FIGURE 4b : angles intramoléculaires.



Les distances (fig. 4a, 4b) de la chaîne latérale sont anormalement courtes (valeurs théoriques : C=O: 1.22 Å ; C-N : 1.47 Å ; N-N : 1.40 Å). La densité résiduelle (fig.5) laisse apparaître des pics dont le maximum correspond à 0.29 e/Å³. Ces pics ne permettent pas d'expliquer les anomalies de distances.

Mais les amines N-N substituées présentent souvent ^{(21) (22) (23)} ce type de liaisons interatomiques qui s'expliquent par une délocalisation électronique.

Le cycle triazole montre toujours la même conformation. De même que précédemment, la forme thione (C=S) semble la seule existant à l'état solide ; d'autant plus que le proton de l'azote a été bien localisé au cours de l'affinement.

La projection parallèlement à \vec{b} montre (fig.6) une répartition en couches de grande densité atomique, couches parallèles au plan (\vec{a}, \vec{b})

La cohésion à l'intérieur des couches est assurée par des liaisons hydrogène et des contacts de Van der Waals

N(4) - H(N 4) ... N(2)	(a)	3.134 Å (2.55 Å)
N(4) - H(N 4) ... (S)	(b)	3.448 Å (2.49 Å)
N(2) ... C(2)	(c)	3.348 Å
C(3) ... O	(c)	3.777 Å

et entre les couches, par des liaisons hydrogène et des contacts de Van der Waals.

N(1) - H(N 1) ... O	(d)	2.838 Å (2.01 Å)
C(3) - H(C 3) ... S	(e)	3.524 Å (2.79 Å)
C(3) ... N(1)	(e)	3.376 Å

avec (a) : $x + \frac{1}{2}, \frac{3}{2} - y, z$	(d) : $2 - x, -y, -z - \frac{1}{2}$
(b) : $x + \frac{1}{2}, \frac{1}{2} - y, z$	(e) : $2 - x, 1 - y, z - \frac{1}{2}$
(c) : $x - \frac{1}{2}, \frac{3}{2} - y, z + \frac{1}{2}$	

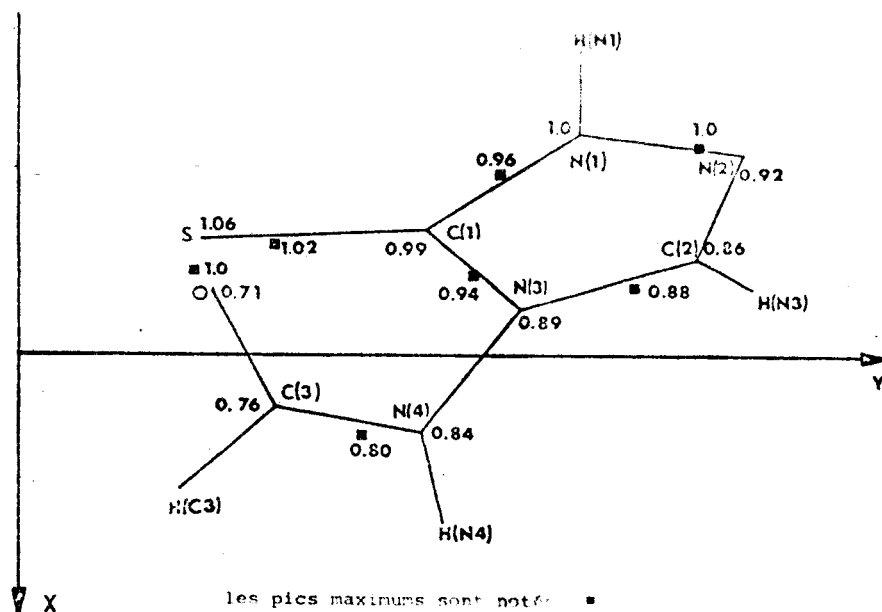


FIGURE 5 : Densité électronique résiduelle.

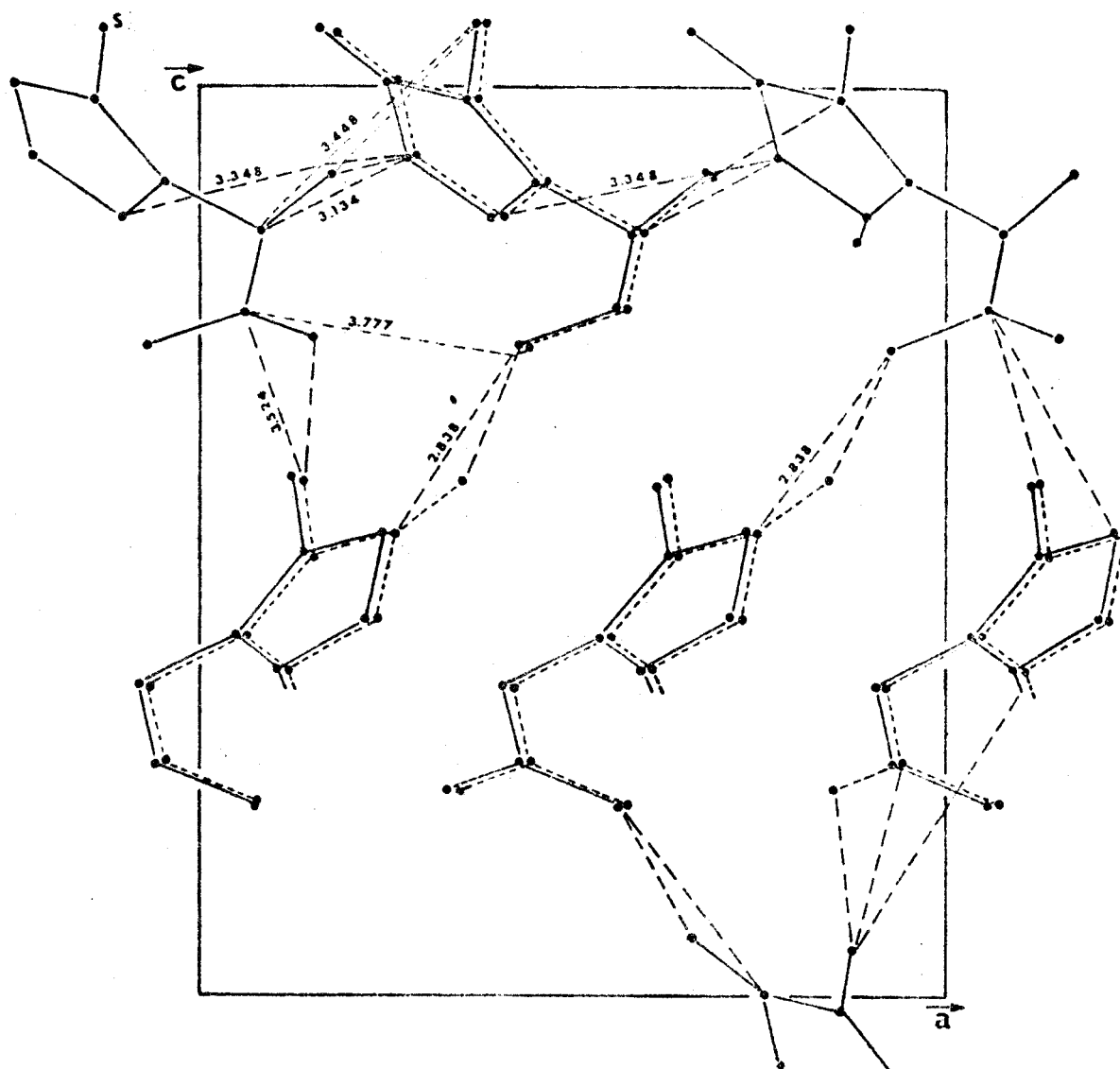


FIGURE 6 : Projection sur le plan (\vec{a}, \vec{c})



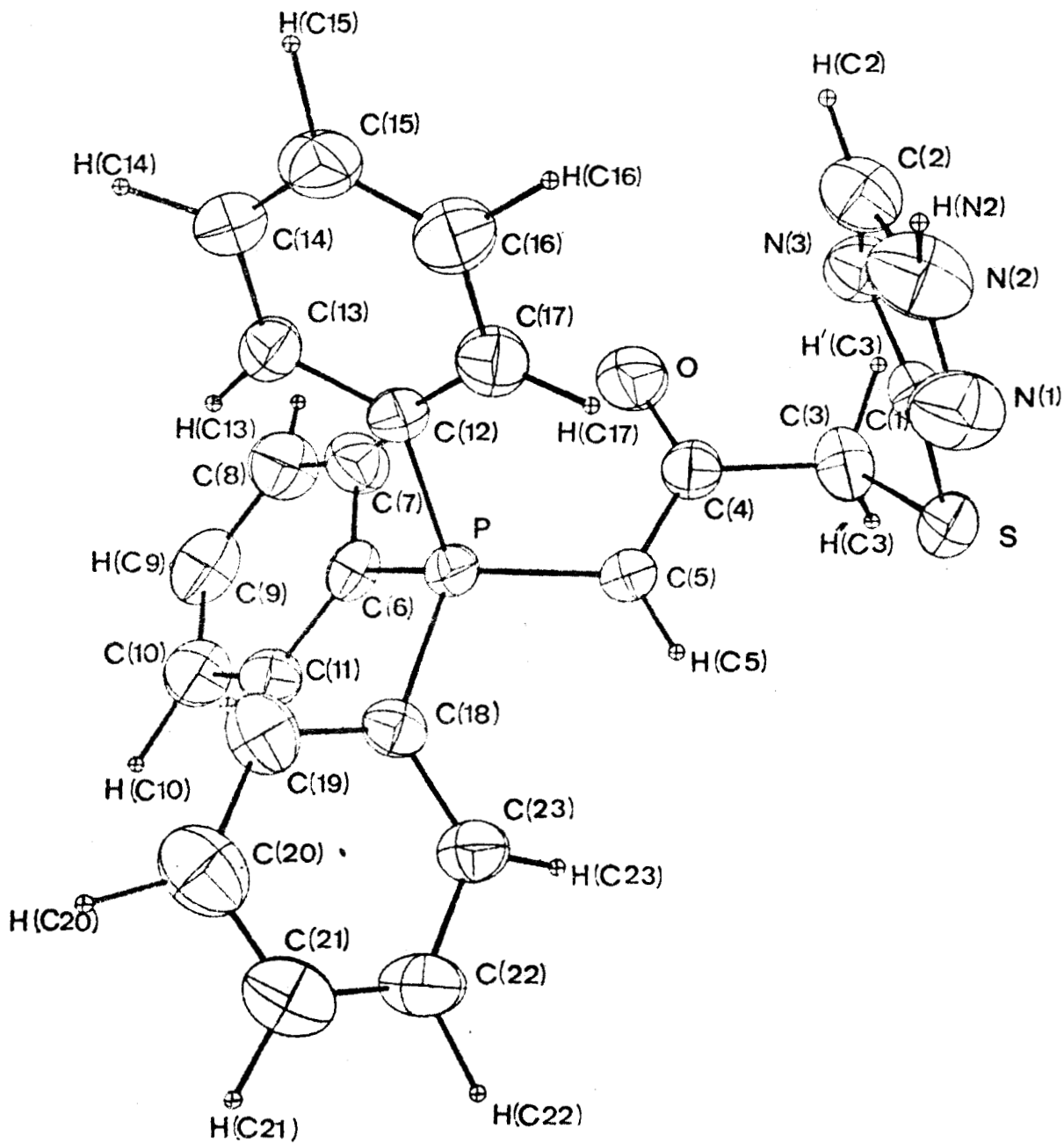
	X/a	Y/b	Z/c	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C (1)	8592 (3)	4099 (4)	9908 (23)	595	1356	449	-19	-55	-51
C (2)	8931 (3)	6734 (4)	8578 (22)	893	1309	819	150	13	68
C (3)	10583 (3)	2431 (5)	7589 (22)	600	1866	695	151	-15	-321
N (1)	7497 (2)	5537 (4)	10053 (23)	765	1755	669	276	117	-59
N (2)	7687 (3)	7169 (4)	9241 (23)	1066	1564	911	411	102	24
N (3)	9525 (2)	4901 (3)	8956 (23)	572	1146	552	28	37	-91
N (4)	10816 (2)	3942 (3)	8434 (23)	444	1459	642	-19	11	-151
O	9310 (3)	1947 (4)	7169 (23)	723	3360	1118	101	-195	-1118
S	8771 (1)	1868 (1)	10647 (22)	893	1748	770	-9	-30	-30

Coordonnées ($\times 10^4$) et facteurs de température anisotropes ($\times 10^4$)
des atomes lourds.

	X/a	Y/b	Z/c	B (\AA^2)
H(N 4)	1173	417	906	1.91
H(C 2)	938	727	781	2.35
H(C 3)	1148	151	726	2.41
H(N 1)	660	553	1062	2.50

Coordonnées ($\times 10^3$) et facteurs de températures isotropes (\AA^2)

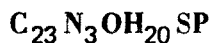




TRIPHENYLPHOSPHORANE ACETONYLIDENE THIO-5 TRIAZOLE- 1,2,4 (T.P.A.T.)



TRIPHENYLPHOSPHORANE ACETONYLIDENE THIO-5 TRIAZOLE- 1,2,4 (T.P.A.1)



L'introduction d'un substituant sur l'atome de soufre (afin d'éviter d'éventuelles actions antithyroïdiennes) ne pose aucun problème. Néanmoins, l'hétérocyclisation sur l'azote N(3) n'a pas lieu.

Le composé donne, par évaporation d'une solution dans l'éthanol, des cristaux jaunâtres sans habitus particulier. Le TPAT cristallise, à température ambiante, dans une maille monoclinique de paramètres.

$$a = 9.731(18) \text{ \AA} \quad b = 8.306(17) \text{ \AA} \quad c = 28.375(40) \text{ \AA}$$

$$\beta = 115^\circ 87$$

avec le groupe spatial $P2_1/c$.

La normalisation des $|E|$ (tableau 1) confirme le groupe spatial centré. La courbe de Wilson (fig.1) présente peu d'écarts avec la droite des moindres carrés.

$$B = 2.97 \text{ \AA} \quad K = 1.386$$

	Moyenne expérimentale	Moyenne théorique	
		centrée	non centrée
$\langle E ^2 \rangle$	0.9997	1.000	1.000
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0.9888	0.968	0.736
$\langle E \rangle$	0.7929	0.798	0.888

TABLEAU 1 : Statistiques des facteurs de structure normalisés.

La résolution de la structure a nécessité plusieurs séries directes ; en effet, les essais de plusieurs ensembles de départ ne donnaient que des résultats fragmentaires. Le premier

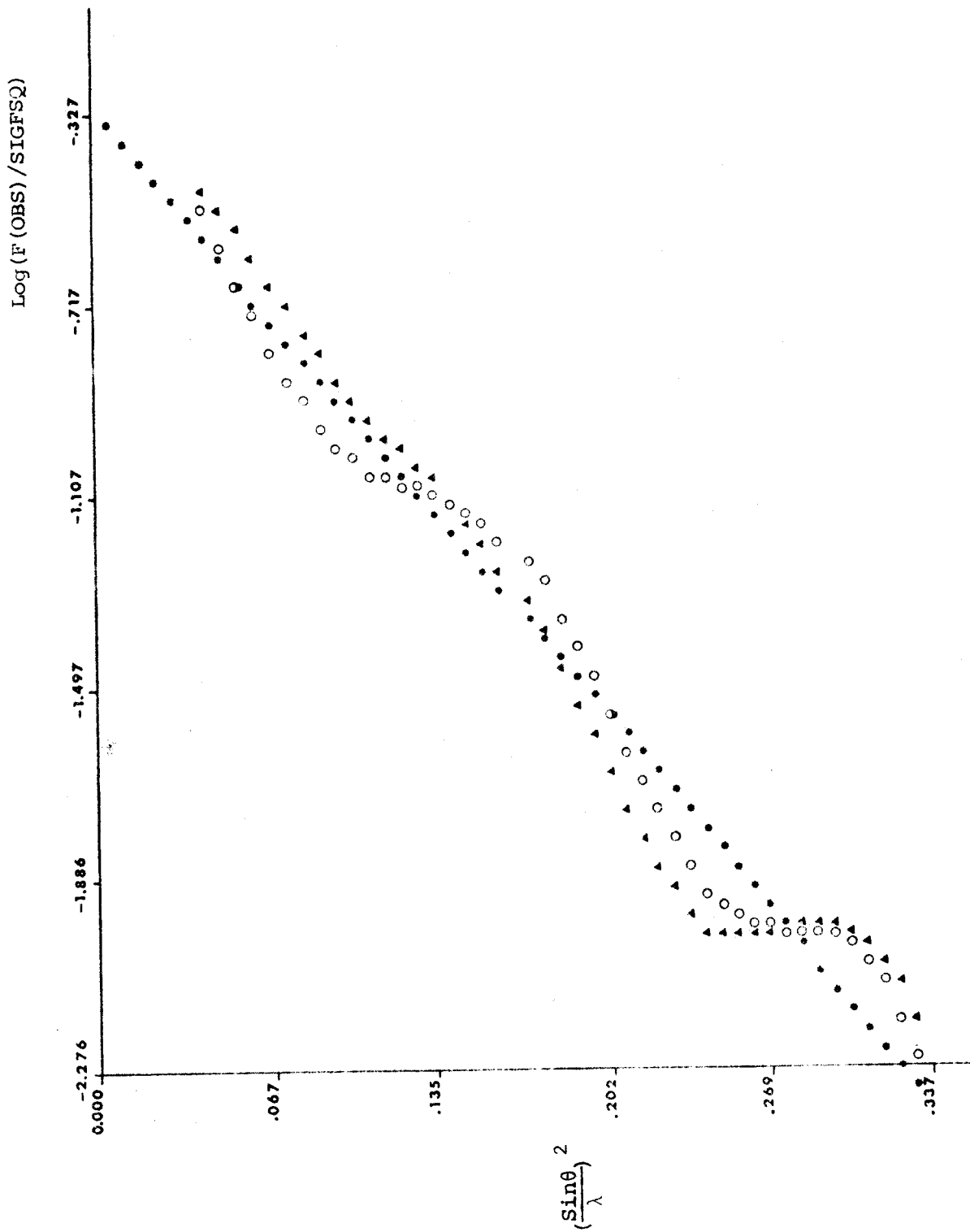


FIGURE 1 : Courbe de WILSON.



FIGURE 2a : Plan π_1 défini par les atomes C(1), N(1), N(2), C(2), N(3)

$$-0.977 X - 0.201 Y - 0.059 Z + 13.168 = 0$$

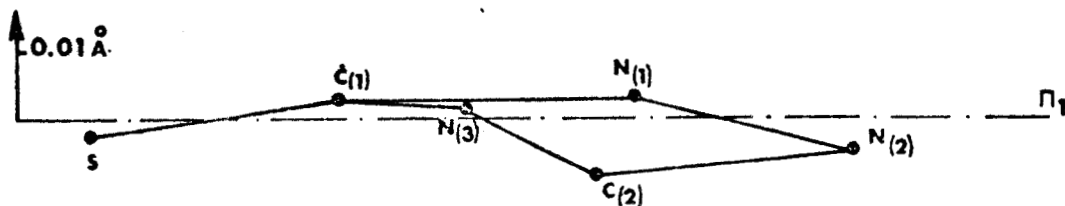


FIGURE 2b : Plan π_2 défini par les atomes C(5), C(4), C(3), O

$$-0.324 X - 0.825 Y - 0.463 Z + 6.107 = 0$$

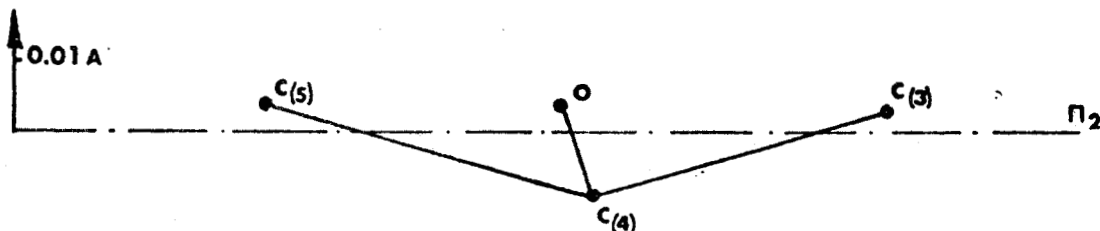


FIGURE 2c : Plan π_3 défini par les atomes C(6), C(7), C(8), C(9), C(10), C(11)

$$0.413 X - 0.601 Y - 0.685 Z + 2.957 = 0$$

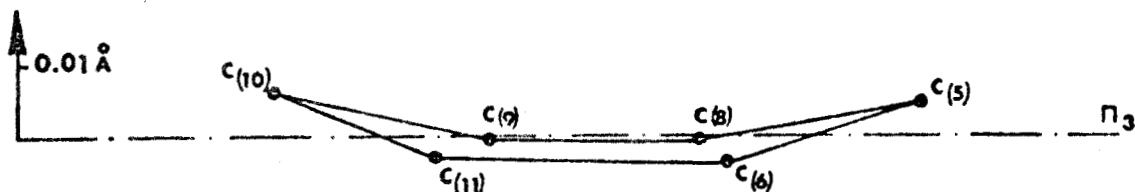


FIGURE 2d : Plan π_4 défini par les atomes C(12), C(13), C(14), C(15), C(16), C(17)

$$-0.563 X - 0.741 Y - 0.036 Z + 11.823 = 0$$

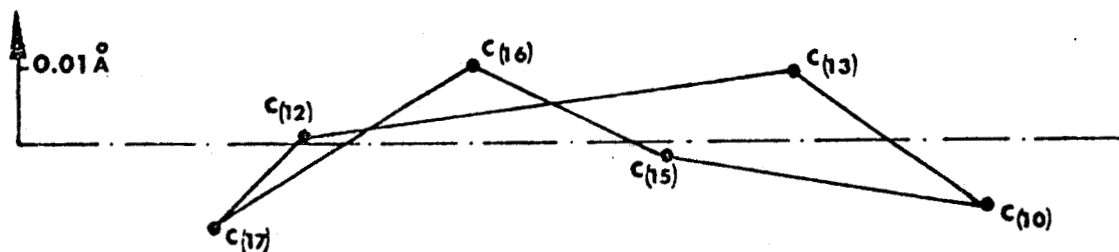
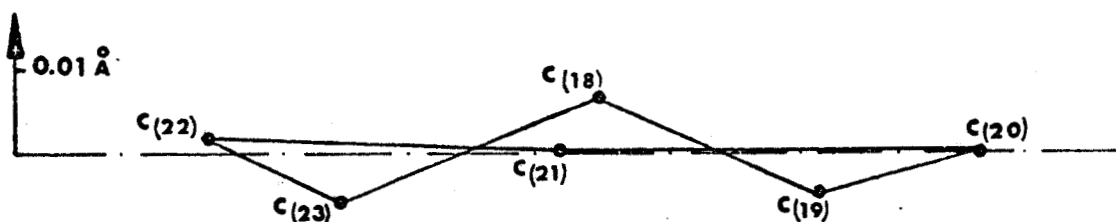


FIGURE 2e : Plan π_5 défini par les atomes C(18), C(19), C(20), C(21), C(22), C(23)

$$0.649 X + 0.759 Y + 0.015 Z + 3.656 = 0$$



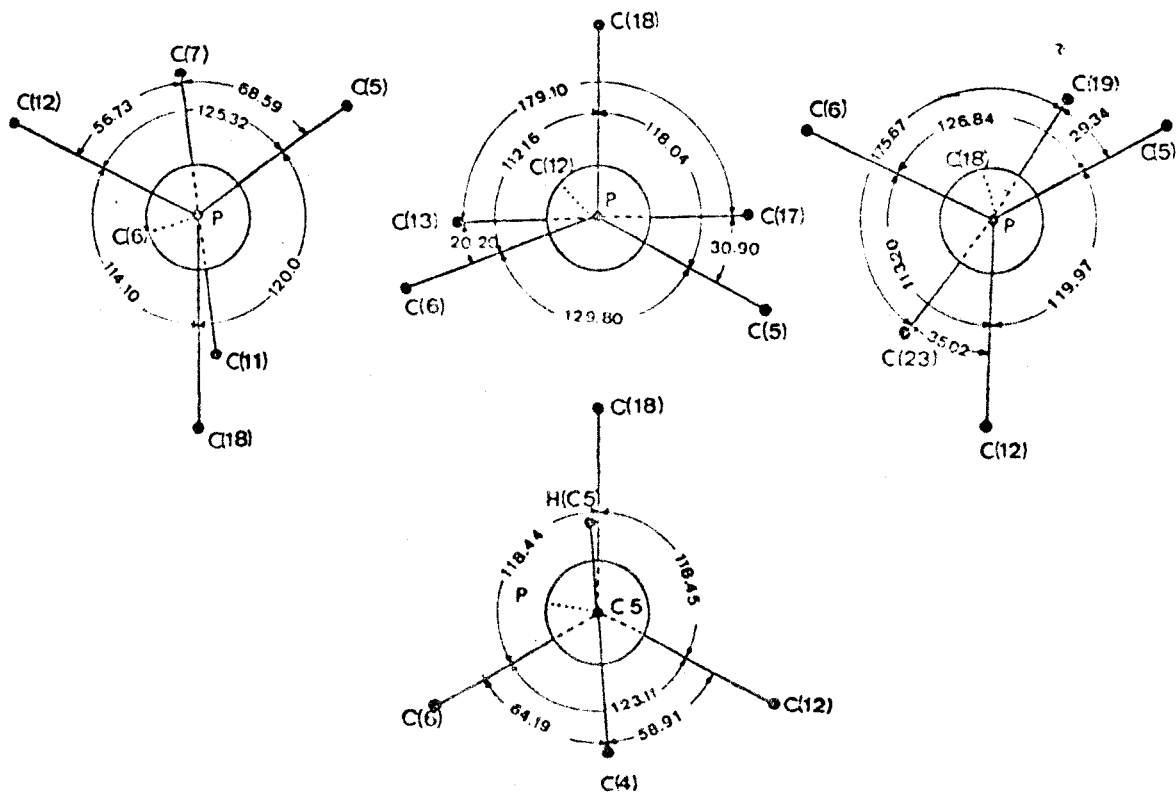
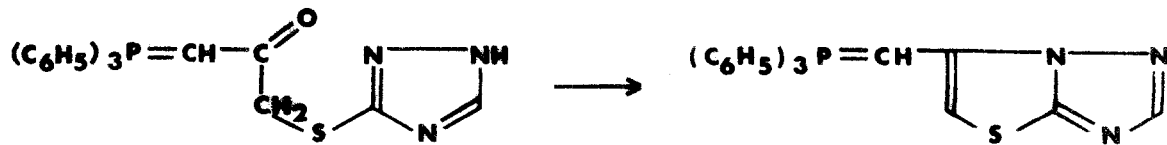


FIGURE 4 : Projections de NEWMAN.

Le groupe cétonique est plan (fig. 2b) et fait un angle de $82^{\circ}90$ avec le plan du triazole ; cette conformation semble gêner l'hétérocyclisation en triazolotriazole.



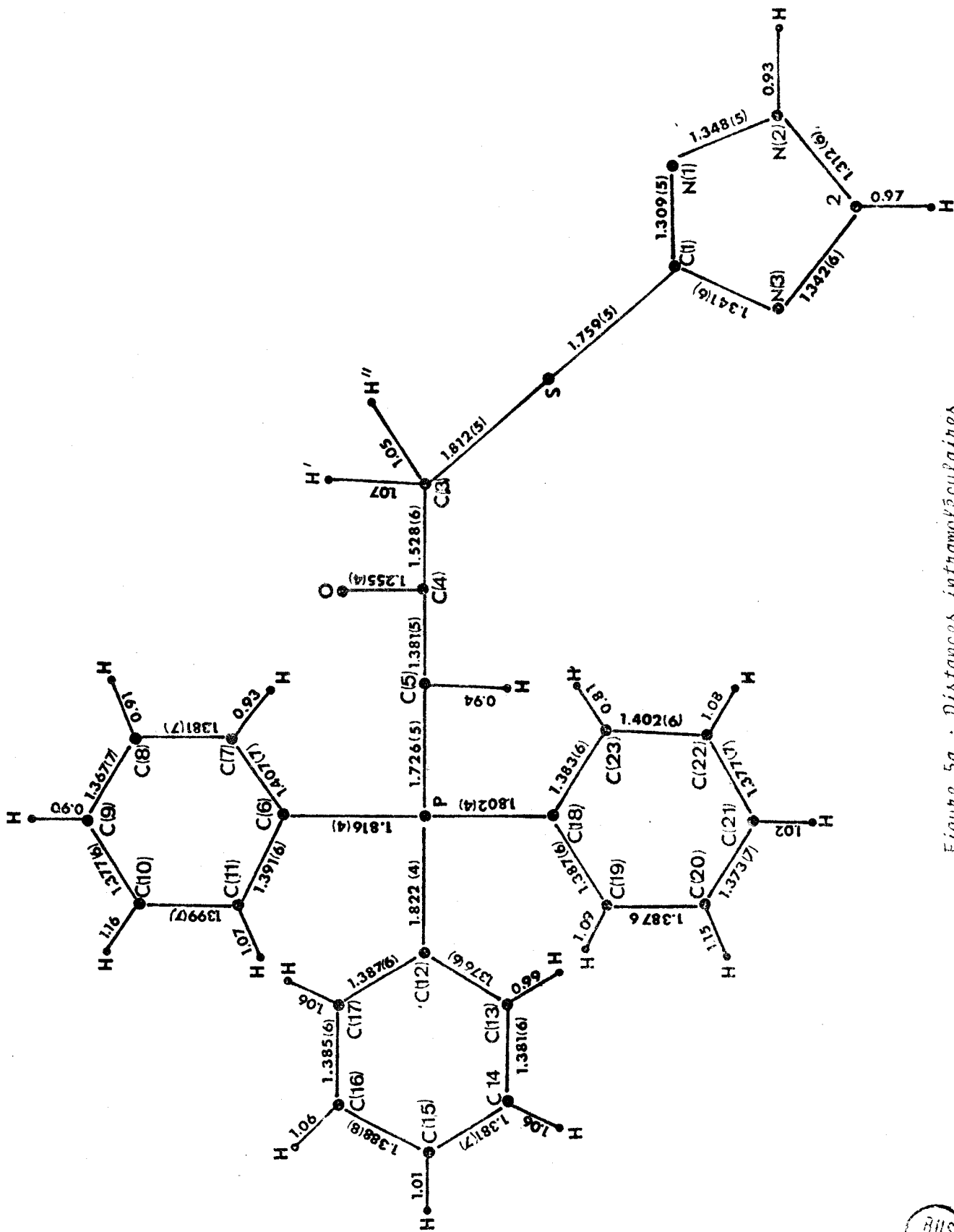


Figure 5a : Distances intramoléculaires.



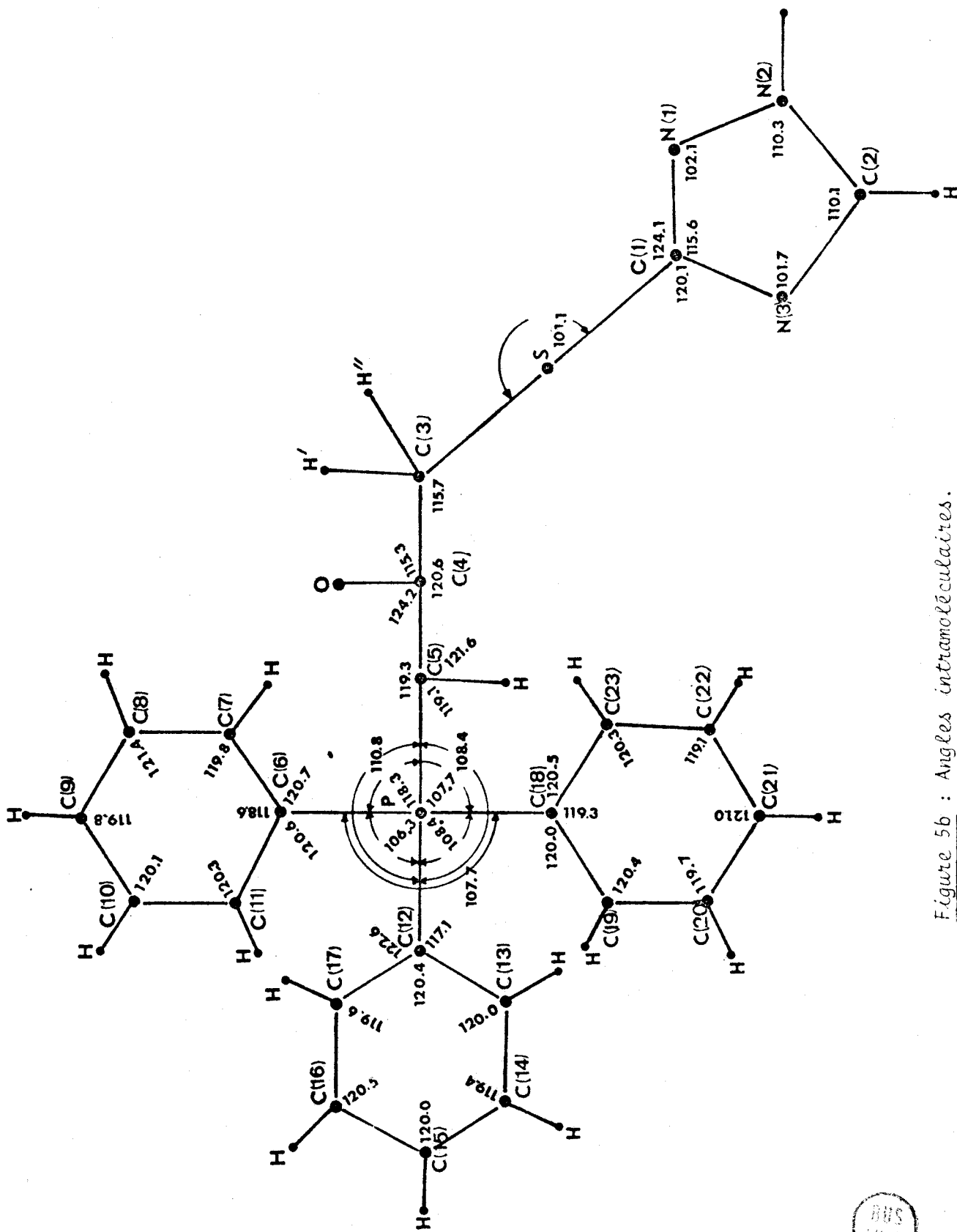


Figure 5b : Angles intramoléculaires.



La chaîne aliphatique présente de plus une délocalisation au niveau du groupe éthyl, ce qui rend la distance C(5) - C(4) anormalement courte



Les projections, parallèlement à \vec{a} et \vec{b} (fig. 6a, 6b) montrent un arrangement des molécules assez particulier ; les molécules sont empilées tête-bêche, leurs chaînes latérales [S, C(3), C(4), C(5), P, C(6)] s'allongent parallèlement à l'axe Ox, tandis que "l'hélice" des cycles benzéniques et le cycle triazole se placent pratiquement parallèles au plan yOz.

Notons que les distances intermoléculaires sont de type contact de Van der Waals et liaisons hydrogène faibles (N ... H-C) elles se font entre molécules inverses ou translatées. On ne trouve aucune liaison entre molécule (x, y, z) et molécule $(x, \frac{1}{2} - y, z + \frac{1}{2})$ ou $(-x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z)$.

C(9) ... C(22)	(a)	3.555 Å
C(9) ... C(23)	(a)	3.623 Å
C(9) ... N(3)	(b)	3.435 Å
C(10) ... C(22)	(b)	3.620 Å
C(4) ... C(20)	(c)	3.606 Å
C(20) ... C(4)	(c)	3.606 Å
C(21) - H(C 21) ... N(3)	(d)	3.448 Å

avec

(a) : x, y+1, z	(c) : 2-x, 1-y, 1-z
(b) : x-1, y+1, z	(d) : 2-x, -y, 1-z

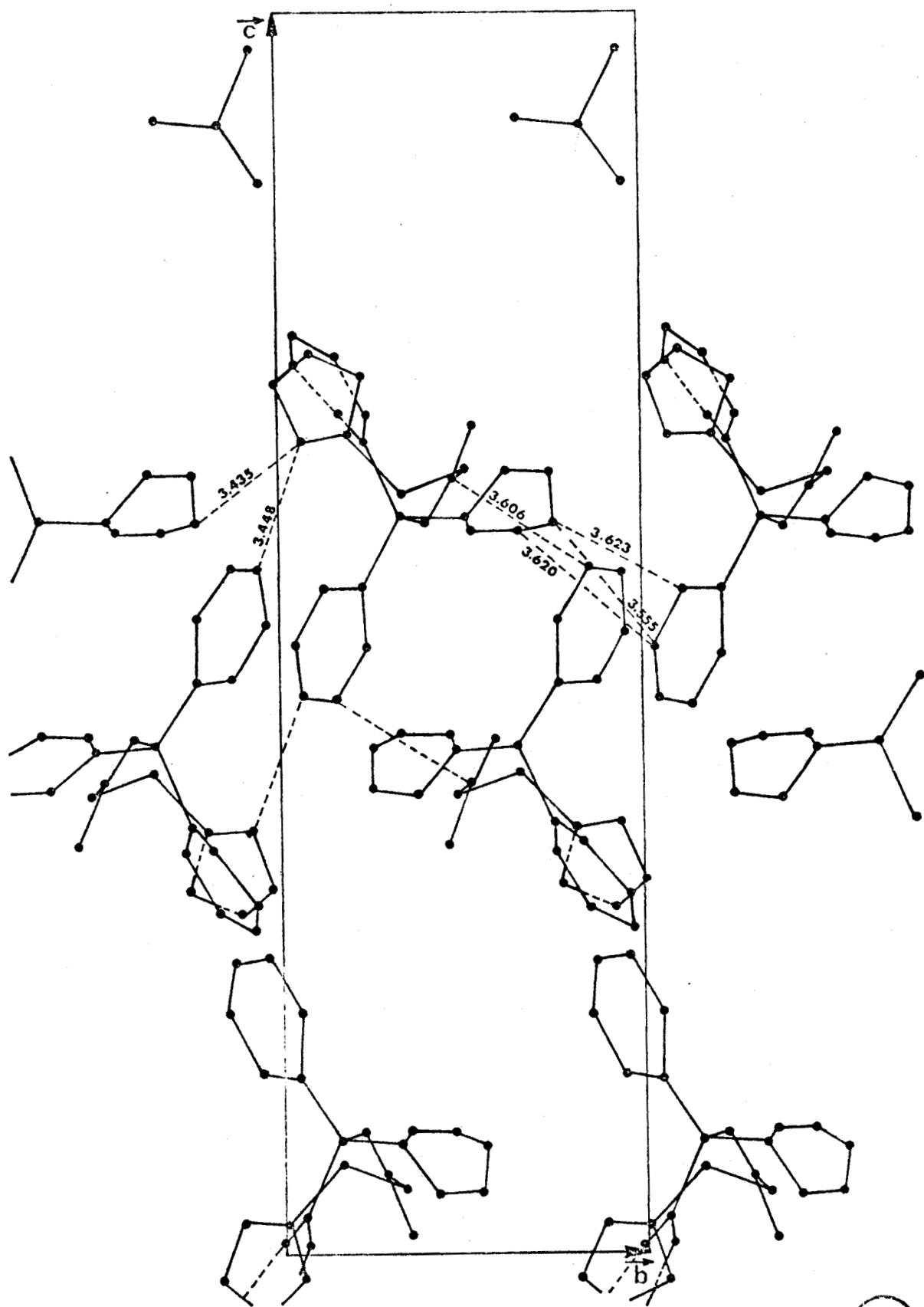


FIGURE 6a : Projection parallèle à \vec{a}

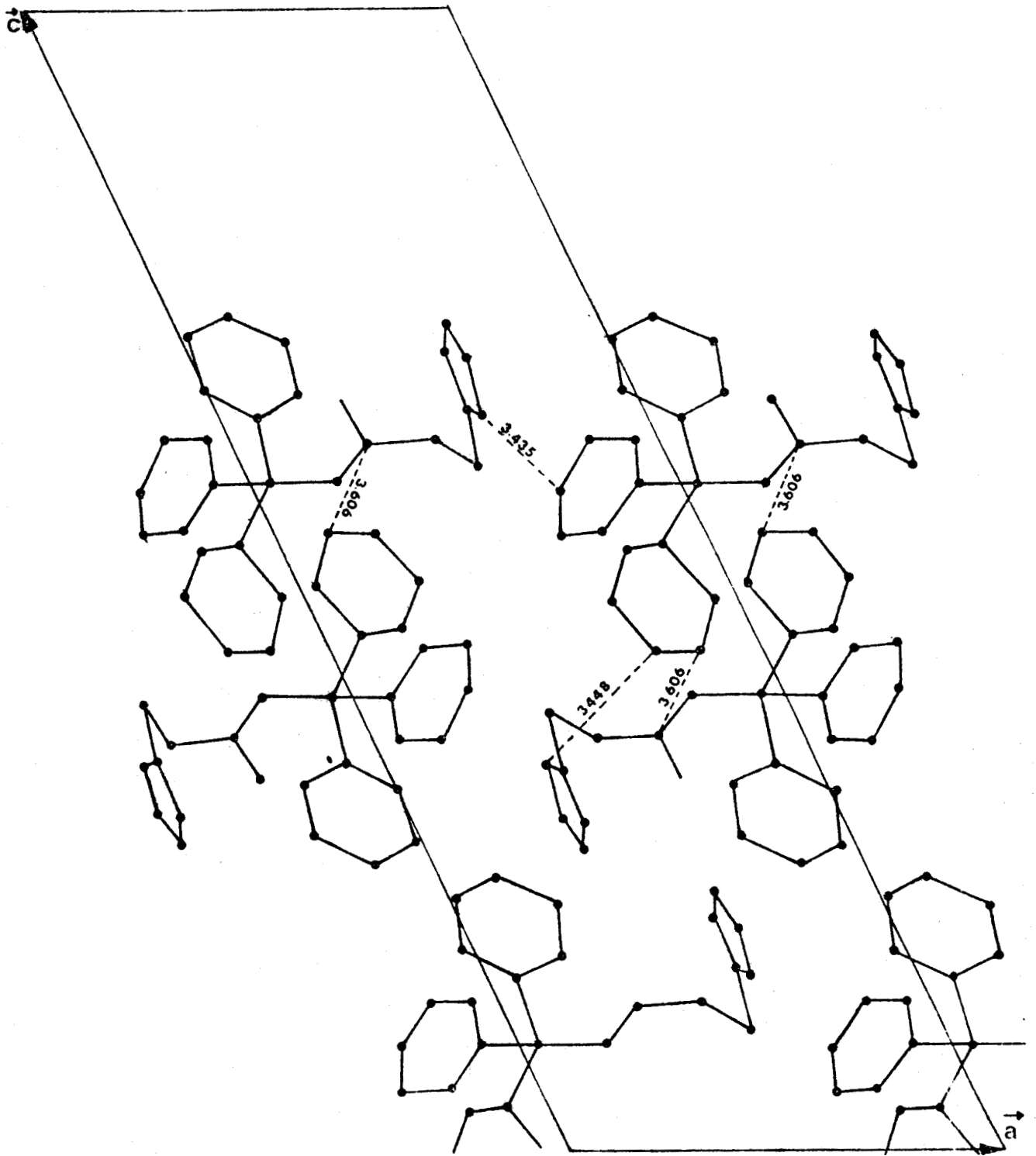


FIGURE 6b : Projection parallèle à \vec{b}

	X/a	Y/b	Z/c	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(1)	15801	1995	6609	66.5	197.0	11.1	-6.2	10.0	-5.8
C(2)	16338	182	7011	188.9	119.0	19.1	40.1	11.8	7.3
C(3)	14719	5085	6325	91.6	157.3	17.9	-1.9	18.0	2.0
C(4)	13140	4824	6305	97.9	119.6	11.0	9.1	14.1	6.4
C(5)	12045	3941	5905	87.8	120.2	8.4	1.8	12.6	-0.4
C(6)	9088	5154	5899	98.5	87.2	11.9	0.1	20.8	2.8
C(7)	9504	6253	6316	101.1	153.6	12.6	18.0	11.7	-1.8
C(8)	8506	7463	6294	135.1	149.3	16.5	15.3	19.6	-2.6
C(9)	7113	7628	5873	167.1	109.0	20.5	28.0	37.1	6.0
C(10)	8695	6584	5456	122.7	142.9	14.9	22.2	19.0	7.9
C(11)	7674	5332	5469	100.4	116.7	10.6	11.8	12.6	6.9
C(12)	10682	2367	6520	92.6	116.9	8.5	-2.0	11.7	4.9
C(13)	9731	2466	6762	94.7	172.1	12.1	11.5	16.4	10.7
C(14)	10053	1572	7209	124.6	209.3	10.9	-9.4	16.5	6.9
C(15)	11295	548	7404	150.6	169.3	12.6	-26.1	13.8	13.6
C(16)	12241	423	7155	155.9	173.1	15.7	9.4	21.5	22.8
C(17)	11947	1362	6717	111.8	155.4	13.6	12.5	14.8	10.7
C(18)	9228	2267	5308	86.0	86.3	9.4	12.1	8.2	0.9
C(19)	9398	2428	4910	119.1	138.8	11.0	-1.8	14.7	-3.7
C(20)	8443	1601	4462	162.1	169.6	10.5	-20.8	12.3	-3.2
C(21)	7340	594	4474	146.1	144.3	15.9	7.4	9.4	-1.4
C(22)	7157	399	4925	143.6	147.2	21.0	-15.0	13.6	-0.5
C(23)	8126	1234	5378	120.5	98.9	17.7	-26.2	17.3	-4.1
N(1)	15844	2359	7004	128.0	132.5	12.4	-20.3	16.5	-9.8
N(2)	16172	926	7315	128.1	115.1	15.3	7.9	13.2	5.5
N(3)	16097	453	6547	190.7	164.8	16.5	42.0	18.8	-9.8
O	12924	5804	6662	136.8	201.9	13.6	6.4	17.4	-9.5
S	15487	3404	6109	103.6	242.1	12.6	20.6	19.7	9.8
P	10344	3499	5929	76.3	97.7	8.2	4.3	11.4	1.6

Coordonnées ($\times 10^4$) et facteurs de température anisotropes ($\times 10^4$)
des atomes lourds.



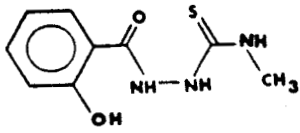
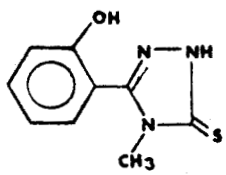
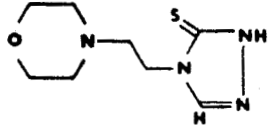
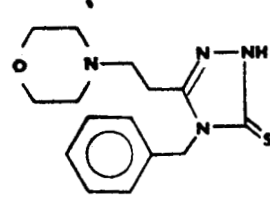
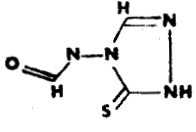
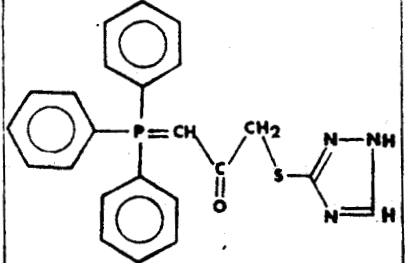
	X/a	Y/b	Z/c	B(Å ²)
H(C 2)	1654	-124	718	4.74
H'(C 3)	1555	531	672	3.71
H''(C 3)	1469	605	609	3.71
H(C 5)	1220	358	562	2.57
H(C 7)	1061	619	656	3.27
H(C 8)	889	819	656	4.78
H(C 9)	662	856	586	3.62
H(C 10)	555	672	508	3.56
H(C 11)	734	450	515	2.96
H(C 13)	882	314	656	3.24
H(C 14)	919	158	734	3.81
H(C 15)	1160	7	781	4.08
H(C 16)	1339	0	734	4.14
H(C 17)	1271	103	656	3.70
H(C 19)	1000	339	481	3.36
H(C 20)	845	177	406	3.85
H(C 21)	648	15	414	4.39
H(C 22)	611	-25	484	4.71
H(N 2)	1629	74	765	3.68

Coordonnées atomiques ($\times 10^3$) et facteurs isotropiques de températures des atomes d'hydrogène.



EN RESUME ...

Une comparaison des caractères cristallographiques des composés étudiés ici ne peut avoir qu'un intérêt récapitulatif, en effet les molécules sont totalement différentes. Nous résumons dans le tableau ci-dessous quelques paramètres des six produits décrits plus avant.

Composés	Formules chimiques	Groupe spatial	Paramètres	R et densité résiduelle
M.S.T.		P2 ₁ /c	A = 9.370 Å B = 20.595 Å C = 14.732 Å β = 127°10	5.6 % 0.3 e/Å ³
H.M.T.		P2 ₁ /c	A = 5.942 Å B = 17.771 Å C = 10.319 Å β = 102°77	4.1 % 0.27 e/Å ³
M.E.T.		Pbca	A = 15.560 Å B = 11.808 Å C = 11.772 Å	4.3 % 0.3 e/Å ³
M.B.T.		P 1̄	A = 11.757 Å B = 11.661 Å C = 6.915 Å α = 116°53 β = 95°52 γ = 104°31	4.2 % 0.19 e/Å ³
F.A.T.		Pna2 ₁	A = 9.508 Å B = 10.382 Å C = 6.599 Å	4.1 % 0.29 e/Å ³
T.P.A.T.		P2 ₁ /c	A = 9.731 Å B = 8.306 Å C = 28.375 Å β = 115°87	4.2 % 0.3 e/Å ³

BUS
LILLE

L'importance pharmacodynamique des groupes thio et triazole nous conduit à comparer la conformation de ces groupes dans les quatre triazolinethiones décrites dans ce travail.

La planéité du cycle est toujours bonne, quels que soient les substituants gréffés sur le noyau. Le cycle triazolique est donc particulièrement stable, sans doute à cause de son caractère nettement aromatique ; la délocalisation électronique produit, dans tous les cas, un raccourcissement des liaisons interatomiques (tableaux 2a et 2b).

TABLEAU 2a : Distances interatomiques (Å)

Composés	S-C(1)	C(1)-N(1)	N(1)-N(2)	N(2)-C(2)	C(2)-N(3)	N(3)-C(1)
H.M.T.	1.679	1.337	1.370	1.303	1.368	1.365
M.E.T.	1.674	1.344	1.374	1.295	1.360	1.364
M.B.T.	1.676	1.338	1.385	1.297	1.378	1.375
F.A.T.	1.677	1.338	1.377	1.295	1.368	1.374
T.P.A.T.*	1.759	1.304	1.348	1.312	1.342	1.341

TABLEAU 2b : Angles interatomiques (°)

Composés	∠ SC(1)N(1)	∠ SC(1)N(3)	∠ N(1)C(1)N(3)	∠ N(1)	∠ N(2)	∠ C(2)	∠ N(3)
H.M.T.	128.8	127.4	103.8	112.8	104.5	110.6	103.3
M.E.T.	127.9	129.1	103.6	113.9	103.1	112.4	107.6
M.B.T.	127.4	129.6	104.0	112.5	104.7	110.8	107.9
F.A.T.	128.2	129.6	102.2	113.8	104.4	110.2	109.5
T.P.A.T.*	124.1	120.1	115.6	102.1	110.4	110.1	101.7

*Ce cinquième composé T.P.A.T. a été mis pour rappeler les différences apparues du fait de la substitution sur le soufre.

La forme thione (fig.1), proposée par KUBOTA ^{(4) (5)} est donc bien conservée à l'état cristallin :

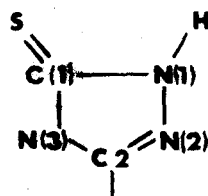


FIGURE 1 : Isomère thione.

Le mode de liaison intermoléculaire au niveau du cycle triazolínethione est aussi important, d'une part du point de vue chimique (dimérisation), d'autre part d'un point de vue pharmacodynamique (possibilités d'interactions).

La dimérisation (fig.2) mise en évidence en solution, n'apparaît que dans le H.M.T. Dans les autres dérivés, les substituants semblent gêner ce type d'association. Néanmoins, les atomes de soufre de chacun des composés décrits ici, sont capables de liaisons hydrogène (tableau 3). Le passage des barrières lipidiques, in vivo, devrait donc être favorisé

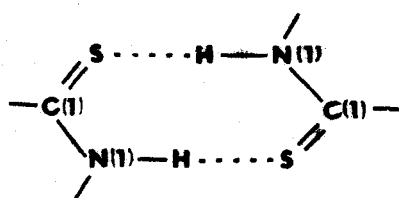


FIGURE 2 : Formation du dimère.

Les atomes S, N(1), N(2) souvent libres de tous substituants, présentent le même type de liaison (tableau 3).

Le cycle triazole pourrait donc, in vivo, conserver cette capacité d'interaction avec le milieu environnant.

Atomes	H.M.T.	M.E.T.	M.B.T.	F.A.T.
S	S...H -N ₁ 3.244 (2.423)	S...H -C ₂ 3.712 (2.671)	S...H -C ₈ 3.626 (2.780) S...C ₂ 3.712	S... H -C ₃ 3.254 (2.796)
C(1)	C ₁ ...C ₁ : 3.584	non lié	non lié	non lié
N(1)	N ₁ -H ...S 3.244 (2.423)	N ₁ -H ...N ₄ 2.820 (1.957)	N ₁ -H ...N ₄ 2.797 (1.760)	N ₁ -H ...O 2.828 (2.501)
N(2)	N ₂ ... H-O 2.772 (1.833)	N ₂ ...H -C ₆ 3.362 (2.741)	N ₂ ...H -C ₃ 3.362 (2.569)	N ₂ ...H -N ₄ 3.134 (2.557) N ₂ ...C ₂ 3.348
C(2)	non lié	C ₂ ...S 3.712	non lié	C ₂ ...N ₂ 3.348
N(3)	non lié	non lié	non lié	non lié

TABLEAU 3 : Liaisons intermoléculaires (Å) au niveau du cycle triazole.



- (1) E. HOGGARTH : J. Chem. Soc. (1949), 1163.
- (2) E.F. GODEFROI, E.L. WITTLE : J. Org. Chem. (1956), 21, 1162.
- (3) N.P. BUIHOÏ, N.D. XUONG, J.M. GAZAVE, L. SCHEMBRI, N.H. HAM, C.T. LONG :
Bull. Soc. Chim. France (1956), 363.
- (4) S. KUBOTA, M. UDA, M. OHTSUKA : Chem. Pharm. Bull. (1971), 19, 233.
- (5) S. KUBOTA, M. UDA : Chem. Pharm. Bull. (1973), 21, 1342.
- (6) A.J. BLACKMAN, J.B. POLYA : J. Chem. Soc. (C) (1971), 1016.
- (7) A.J. BLACKMAN, J.B. POLYA : J. Chem. Soc. (C) (1970), 2403.
- (8) A. LESPAGNOL, C. LESPAGNOL, P. MARCINCAL, M. BRUNAUD, J. SALLE :
Chim. Ther. (1966), 1, 292.
- (9) B. LABLANCHE, J.P. HENICHART, R. HOUSSIN, A. LESPAGNOL, J.C. CAZIN,
M. CAZIN : Ev. J. Med. Chem. (1978), 11, 133.
- (10) N.R. KUNCHUR, M.R. TRUTER : J. Chem. Soc. (1958), 2551.
- (11) M.R. TRUTER : J. Chem. Soc. (1960), 997.
- (12) P.J. WHEATLEY : Acta Cryst. (1953), 6, 369.
- (13) H.W. DIAS, M.R. TRUTER : Acta Cryst. (1964), 17, 937.
- (14) G.J. PALENIK, D.F. RENDLE, W.S. CARTER : Acta Cryst. (1974), B30, 2390.
- (15) M. MATHEWS, G.J. PALENIK : Acta Cryst. (1971), B27, 64.
- (16) R. RESTIVO, G.J. PALENIK : Acta Cryst. (1970), B26, 1397.
- (17) P. GOLDSTEIN, J. LADELL, G. ABOWITZ : Acta Cryst. (1969), B25, 135.
- (18) M. CADRET, M. GOURSOLLE, J.M. LEGE : Acta Cryst. (1974), B30, 1598.

- (19) S. PEREZ-GARRIDO, A. CONDE, R. MARQUEZ : Acta Cryst. (1974), B30, 2348.
- (20) J. BARRAGAN, A. LOPEZ-CASTRO, R. MARQUEZ : Acta Cryst. (1977), B33, 2218.
- (21) F. IWASAKI : Acta Cryst. (1974), B30, 2503.
- (22) C. LECONTE, A. AUBRY : Acta Cryst. (1974), B30, 1992.
- (23) C. LECONTE, A. AUBRY : Acta Cryst. (1974), B30, 2343.
- (24) M. FOULON, F. BAERT, J.P. HENICHART, R. HOUSSIN : Cryst. Struct. Com.
(1977), 6, 587.
- (25) M. FOULON : Structure du chlorure de (oxo 2 - Chloro 3) propyltriphenyl-
phosphonium (communication personnelle).
- (26) F. BAERT : Structure de (morpholino 2 oxo 2) ethyl - triphenylphosphonium.
(communication personnelle).

III. RELATION STRUCTURE-ACTIVITE

Une relation structure-activité pharmaceutique pose la question de la conformation moléculaire au niveau des sites récepteurs.

Seule la structure cristalline d'une molécule peut être connue avec certitude, ce qui justifie pleinement notre étude radio-cristallographique.

Mais la solvation et l'interaction, in vivo, entre médicament et milieu accepteur, risquent de modifier notablement cette conformation bien connue. Il est pourtant séduisant de penser, a priori que la conformation à l'état solide est une conformation d'énergie minimum, donc stable et peu susceptible d'évolution. Dans un premier chapitre, nous essaierons, par des calculs d'énergie d'envisager dans quelle mesure la structure "active" peut se différencier de la structure à l'état cristallin.

D'autre part, la relation structure-activité soulève le problème de la connaissance des sites récepteurs spécifiques d'une action biologique donnée et du mode d'interaction entre sites récepteurs et agents pharmacodynamiques. Dans un dernier chapitre, des comparaisons entre produits ayant une même action thérapeutique permettront, par analogie structurale, sinon d'établir une corrélation structure et activité, du moins de déterminer certains critères utiles à une action physiologique.



CALCULS D'ENERGIE

Pour évaluer le potentiel intramoléculaire, on admet dans le cas des molécules organiques :

- le principe d'additivité des interactions atome-atome, le potentiel est alors la somme de potentiel atomique :

$$V = \sum_{i > j} V_{ij}$$

- les atomes de même nature chimique interagissent de la même façon indépendamment de la molécule qu'ils composent.

Les interactions se réduisent aux potentiels V_{ij} dont KITAÏGORODSKI ⁽¹⁾ a proposé la forme suivante :

$$V_{ij} = -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij} \exp - (C_{ij} r_{ij})}{r_{ij}^{d_{ij}}}$$

avec, pour A_{ij} , B_{ij} , C_{ij} et d_{ij} les valeurs proposées par E. GIGLIO ⁽²⁾

On peut alors calculer les variations d'énergie induites par toute déformation de la molécule, par un calcul des énergies interatomiques pour chacune des positions des atomes lors de ces déformations.

Nous avons supposé :

- que les liaisons covalentes et angles interatomiques restaient égaux à eux mêmes lors de la solvation.
- que les cycles benzénique et triazolique étaient peu susceptibles de distorsion du fait de leur caractère aromatique.

Le cycle morpholine est certes plus capable de modification (chaise \rightleftharpoons bateau), mais la conformation chaise étant plus stable énergétiquement, nous avons admis que le cycle morpholine demeurerait lui aussi stable lors de la dissolution.

Les modifications à envisager sont donc des rotations de blocs rigides autour des liaisons simples.

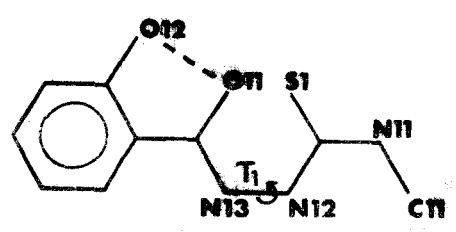
Nous avons donc effectué des rotations de ce type sur les 5 composés étudiés, la multiplicité de rotations à envisager pour le T.P.A.T. nous a dissuadé de faire ce calcul.

Il est évident que certaines positions impossibles, du point de vue encombrement stérique, conduisent à des énergies sans signification (plusieurs milliers de kilocalories par moles) mais qui vérifient pourtant bien l'impossibilité de ces conformations.

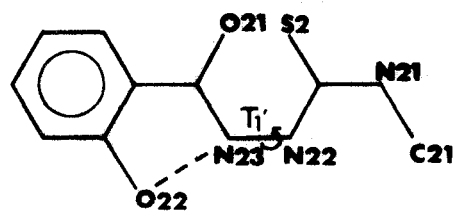
La position zéro correspond à la conformation cristalline, les angles de rotation (τ) sont mesurés à partir de ce point zéro. Le zéro d'énergie correspond à l'énergie de conformation intramoléculaire dans le cristal.

L Méthyl - 1 salicyloyl 4 thiosemicarbazide (M.E.T.)

Nous avons traité séparément chacune des molécules de l'unité asymétrique.



molécule 1



molécule 2

La forte délocalisation, mise en évidence dans l'étude structurale, nous amène à considérer une seule rotation τ_1 et τ'_1 autour de N(12) - N(13) (resp. N(22) - N(23)) dans la molécule 1 (resp. dans la molécule 2).

Dans un premier temps, il s'agit de vérifier si les deux molécules ont une énergie de conformation intramoléculaire voisine. Notons que l'influence des liaisons hydrogène O(11) - H... O(12) et N(23) - H... O(22) n'a pas été mesurée ; leurs énergies doivent être sensiblement différentes du fait de leur nature différente. Nous introduisons donc, dès le départ, une source d'erreur dans la comparaison des énergies de chacune des molécules.

Chacune de ces molécules est dans une conformation d'énergie minimum (notée* figure 1,2).

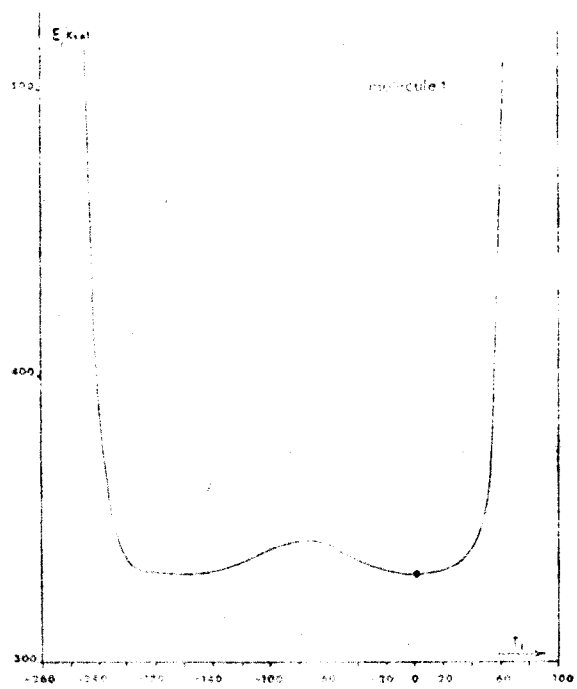


Figure 1

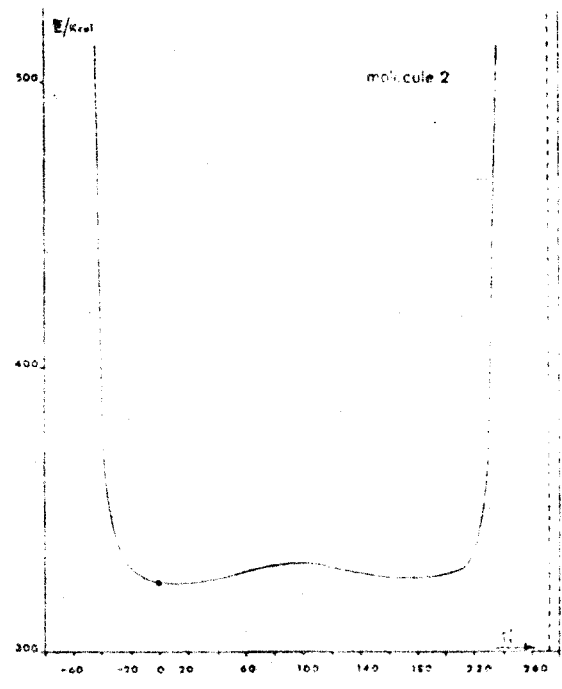
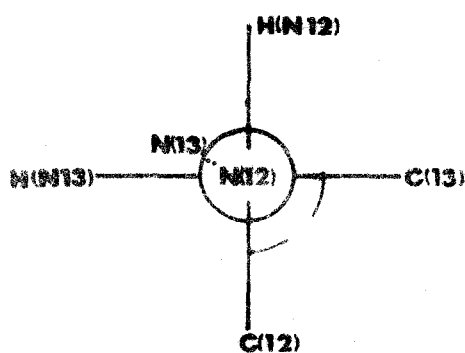


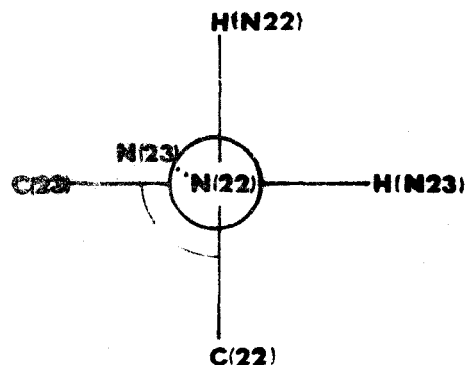
Figure 2



Les deux molécules présentent des courbes énergétiques ($\Delta E = f(\tau)$) très comparables. Les maximums correspondent à une conformation dans laquelle les atomes C(12) et C(13) (C(22) et C(23)) seraient en position cis.



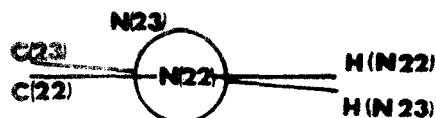
molecule 1 $\tau_1 = 0^\circ$



molecule 2 $\tau'_1 = 0^\circ$

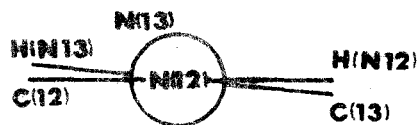


molecule 1 $\tau_1 \neq 100^\circ$

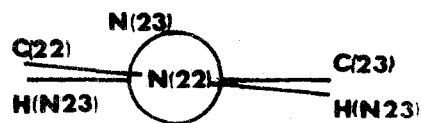


molecule 2 $\tau'_1 \neq 270^\circ$

Deux maximums plus faibles apparaissent à 290° et 90° (respectivement pour la molécule 1 et la molécule 2) qui correspondent à des positions trans par rapport à la liaison N(12) - N(13) (N(22) - N(23))



molecule 1 $\tau_1 = 290^\circ$



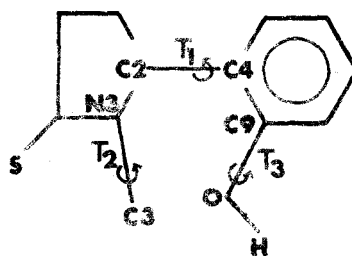
molecule 2 $\tau'_1 = 90^\circ$

Les puits d'énergie minimum correspondent à des rotations de 40° ; ce qui montre une assez grande mobilité de la molécule.

II. Hydroxy - 2 phényl - 3 méthyl - 4 Δ 2 triazoline 1,2,4 thione 5 (H.M.T.)

Dans le cadre des hypothèses, les rotations possibles pour le H.M.T. sont :

- τ_1 , la rotation du groupe phénol autour de C(2) - C(4)
- τ_2 , la rotation du groupe méthyl autour de N(3) - C(3)
- τ_3 , la rotation du groupe hydroxyl autour de O C(9)



Nous avons effectué ces rotations indépendamment l'une de l'autre.

Notons que les positions des atomes du groupe méthyl ont été recalculées géométriquement et sont très proches d'un groupe méthyl théorique. De ce fait, les variations d'énergie due à la rotation τ_2 sont de la forme :

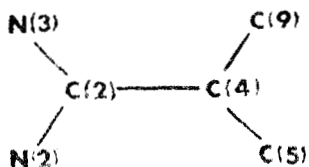
$$U = U_0 (1 + \cos n \phi)$$

et présentent donc trois maximums et trois minimums distants d'environ 1 kilocalorie par mole (fig.3).

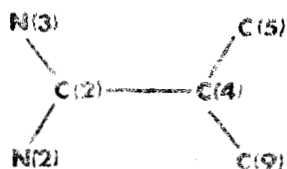
La rotation du groupe hydroxyl provoque par contre une très nette variation d'énergie ($\Delta E \approx 15$ kilocalories). Le maximum correspond à un atome d'hydrogène très proche du cycle triazole.

La rotation τ_1 (fig.4) produit la variation majeure ($\Delta E \approx 50$ kilocalories) et présentent deux maximums.

- un maximum "infini" qui correspond aux atomes N(3) et C(9) en position cis d'où un grand rapprochement des groupes methyl et hydroxyl



- maximum ($\Delta E = 50$ kilocalories) pour N(3) et C(9) en position trans.

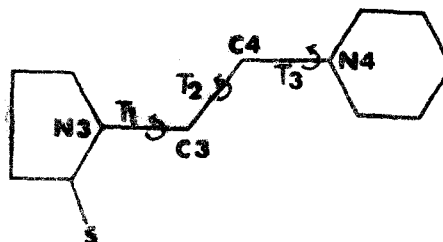


Ces deux positions correspondent à deux molécules parfaitement planes. Les puits d'énergie minimum sont très larges ($\Delta\tau_1 = 60^\circ$, $\Delta E = 0,5$ kilocalorie).

Notons que les deux conformations qui correspondent à une symétrie par rapport au plan du triazole présentent une énergie pratiquement égale, d'où pratiquement une courbe d'énergie symétrique par rapport au pic central ($\tau_1 = 240^\circ$)

Les puits larges laissent en fait tout liberté aux deux cycles de tourner l'un par rapport à l'autre. D'où de notables différences dans les distances interatomiques. Seule une délocalisation électronique entre les deux cycles, dont nous n'avons pas tenu compte, peut restreindre cette mobilité.

III - (Morpholino - 2 éthyl) - 4 Δ 2 triazoline - 1,2,4 thione 5 (M.F.T.)



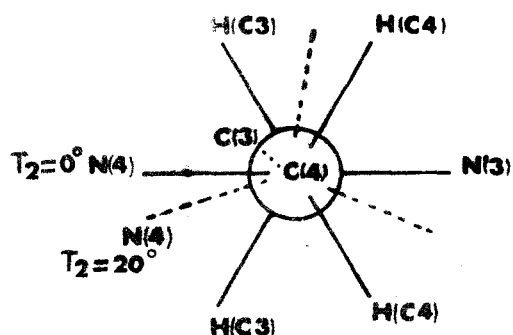
Nous avons envisagé ici trois rotations :

- τ_1 rotation autour de N(3) - C(3) qui détermine la position de la chaîne dialkylaminée par rapport au noyau triazole.
- τ_2 rotation autour de C(3) - C(4) qui détermine la position de l'atome N(4) par rapport au noyau triazole.
- τ_3 rotation du cycle morpholine car d'un point de vue pharmacodynamique, ce cycle est surtout intéressant par son atome d'azote.

Les calculs ont été effectués en faisant varier simultanément τ_1 , τ_2 , τ_3 ; mais les courbes, pour plus de facilité ont été tracées pour chacun des couples de paramètres (τ_2 , τ_3) puis (τ_1 , τ_2)

Les courbes équi-énergie à $\tau_1 = 0^{\text{ste}}$, τ_2 et τ_3 variables (fig.5) présentent trois minimums A,B,C

A : $\tau_1 = 0$, $\tau_2 = 0 \rightarrow 20^\circ$, $\tau_3 = 0^\circ$



Cette conformation correspond à la conformation cristalline, l'oscillation de 20° permet l'éloignement des deux cycles

B : $\tau_1 = 0, \tau_2 = 100 \rightarrow 120^\circ, \tau_3 = 0$

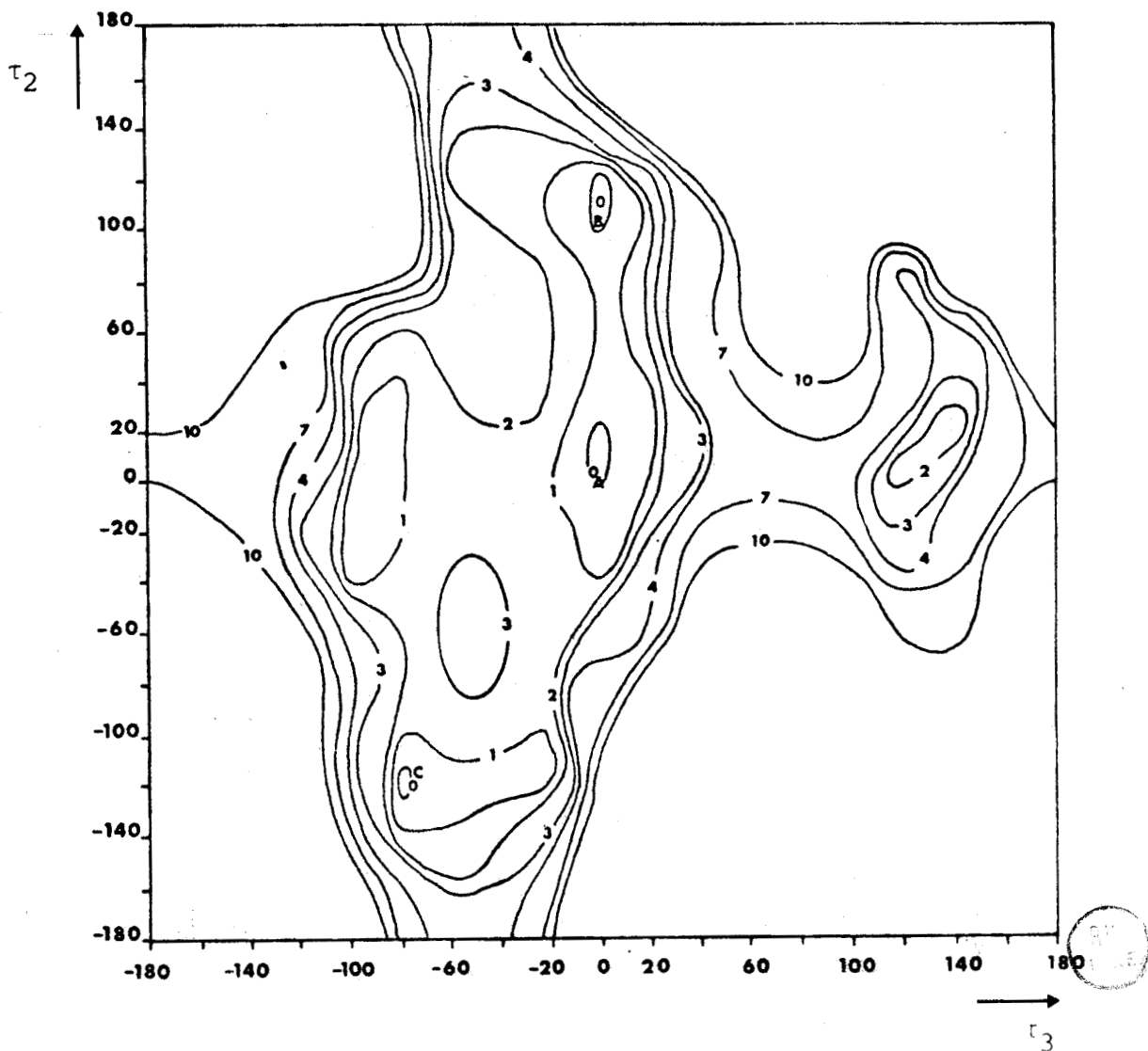
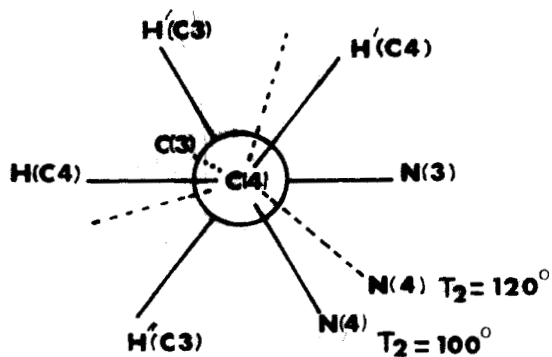


FIGURE 5 : Courbe équiénergie du M.E.T. à $\tau_1 = 0$

C : $\tau_1 = 0, \tau_2 = -120^\circ, \tau_3 = 80^\circ$

Cette position est beaucoup plus difficile à visualiser.

Les conformations B et C correspondent toutes deux à un éloignement des deux cycles.

Les courbes équi-énergie à $\tau_3 = 0, \tau_1$ et τ_2 variables présentent quatre minimums. Les surfaces hachurées (fig.6) correspondent à des énergies inférieures au zéro de conformation (-1 kilocalorie).

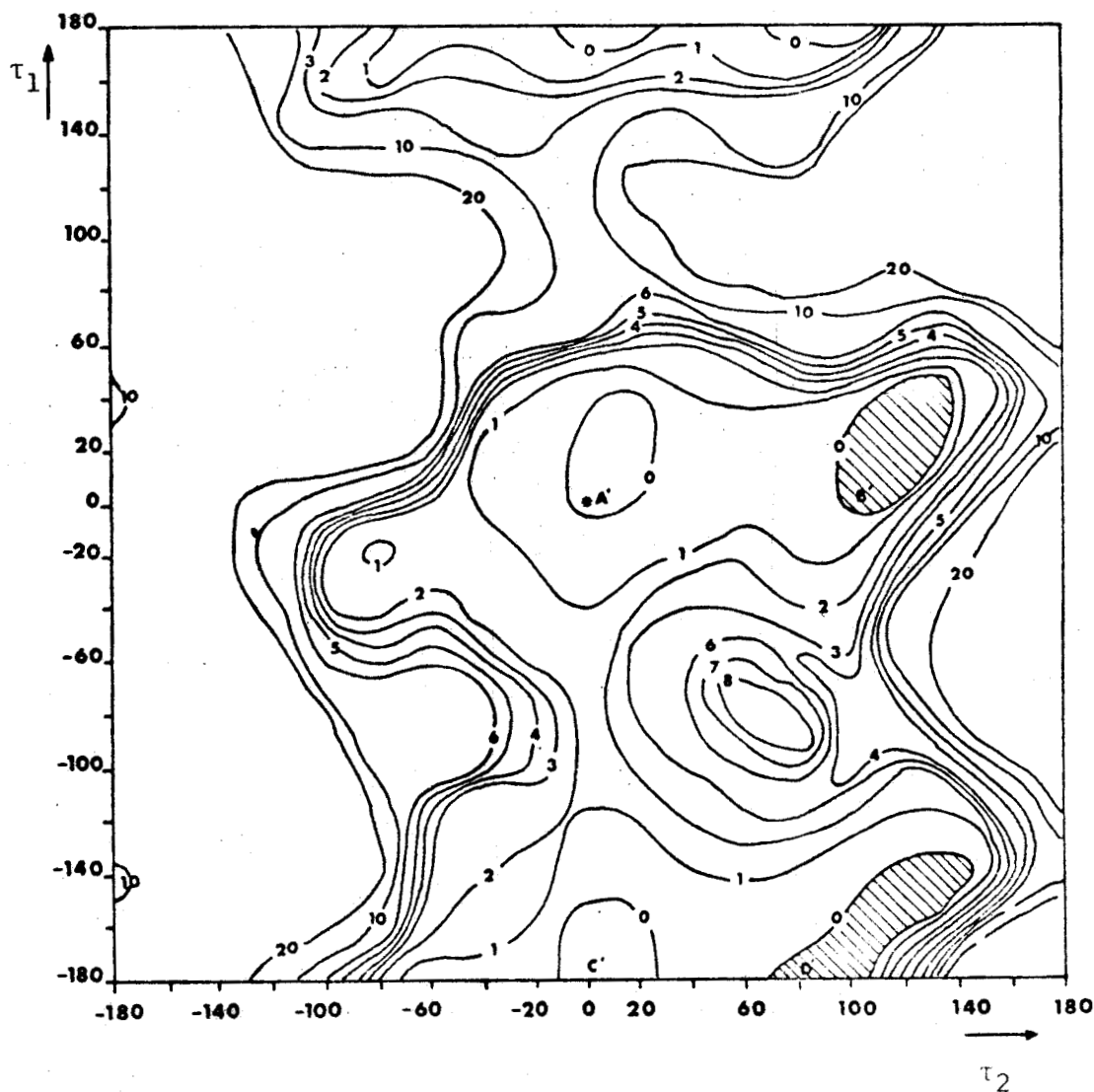


FIGURE 6 : Courbe équi-énergie du M.E.T. à $\tau_3 = 0$



$$A' : \tau_1 = 0^\circ \rightarrow 40^\circ, \tau_2 = 0^\circ \rightarrow 20^\circ, \tau_3 = 0$$

$$B' : \tau_1 = 0^\circ \rightarrow 40^\circ, \tau_2 = 0^\circ \rightarrow 20^\circ, \tau_3 = 0$$

$$C' : \tau_1 = 170^\circ \rightarrow 200^\circ, \tau_2 = -10^\circ \rightarrow 30^\circ, \tau_3 = 0$$

$$D' : \tau_1 = 170^\circ \rightarrow 200^\circ, \tau_2 = 70^\circ \rightarrow 120^\circ, \tau_3 = 0$$

Les positions A' et B' ne sont autres que les positions A, B ; la variation τ_1 correspond à un éloignement de C(4) par rapport au soufre.

Les positions C' et D' ($\tau_1 \rightarrow 170^\circ, 200^\circ$) correspondent à une "symétrie" dialkylaminée par rapport au plan du triazole, de la chaîne.

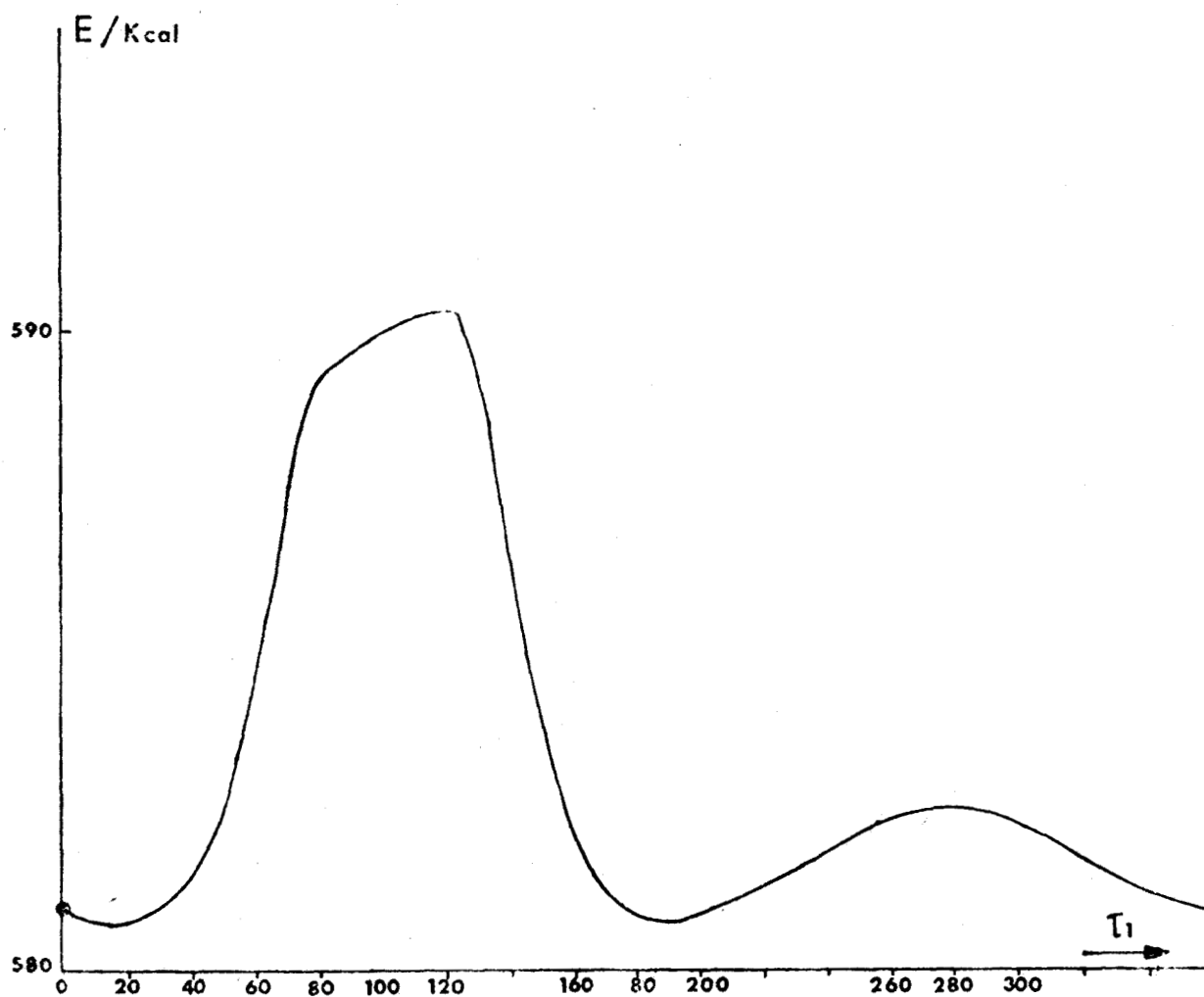


FIGURE 7 : Courbe $\Delta E = f(\tau_1)$ à τ_2 et $\tau_3 = 0$

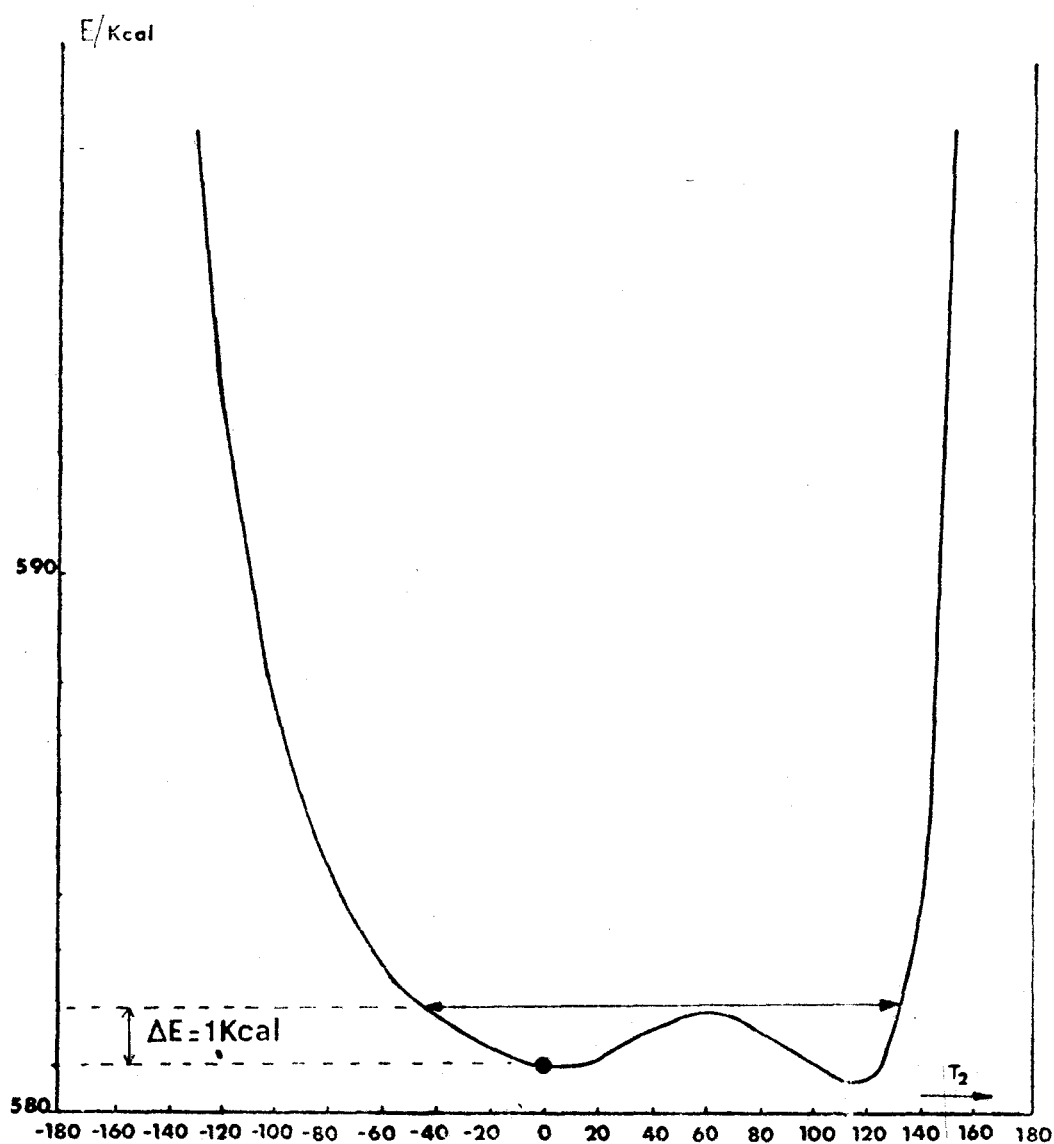


FIGURE 8 : Courbe $\Delta E = f(\tau_2)$ à τ_1 et $\tau_3 = 0$

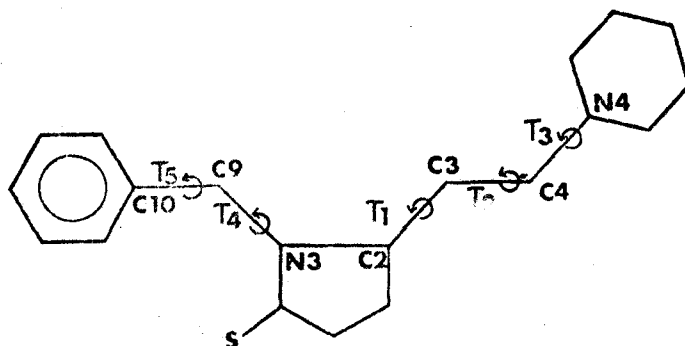
Les énergies de conformation sont minimum quand les deux cycles sont les plus éloignés possible l'un de l'autre.

Si l'on compare les variations d'énergie du M.E.T. avec le corps précédent, on note qu'une variation de 1 kilocalorie représente une variation angulaire nettement plus importante ($\Delta\tau_2 = 160^\circ$) (fig. 7,8) ; la liaison simple C(3) - C(4) apporte une libre rotation de la molécule.

Le passage en solution risque donc de modifier nettement la conformation moléculaire du fait de cette grande mobilité.



IV. (Morpholino - 2 éthyl) - 3 benzyl - 4 Δ-2 - triazoline - 1,2,4 thione 5 (M.B.T.)



Le composé présente cinq liaisons simples permettant une libre rotation. Dans un premier temps, nous avons effectué cinq rotations (pas de 60°), ce qui nous a permis de "vérifier" que la conformation cristalline était proche du minimum.

Les propriétés histaminiques semblent fonction de la chaîne dialkylaminée C(2), C(3), C(4), N(4) ; de ce fait, nous avons préféré faire une étude énergétique plus détaillée à $\tau_4 = \tau_5 = 0$.

La rotation du cycle morpholine provoque les mêmes variations que pour le M.E.T.

Les courbes isoénergies pour $\tau_3 = 0$, τ_1 et τ_2 variables montrent des zones (hachurées) (fig.9) d'énergie plus basse que l'énergie de conformation cristalline. La position d'énergie minimum (notée +) correspond à $\tau_1 = 120^\circ$, $\tau_2 = 120^\circ$.

Si l'on considère, comme auparavant, qu'une variation ΔE de 1 kilocalorie est faible, la zone dans laquelle la molécule peut évoluer est trop vaste. La mobilité de la chaîne dialkylaminée autour de C(3) - C(4) n'est pas gênée par la présence du groupe phényl. La conformation cristalline (notée *) est certainement très influencée par le champ cristallin. Le passage en solution sera sûrement capable de modifier notablement la conformation.

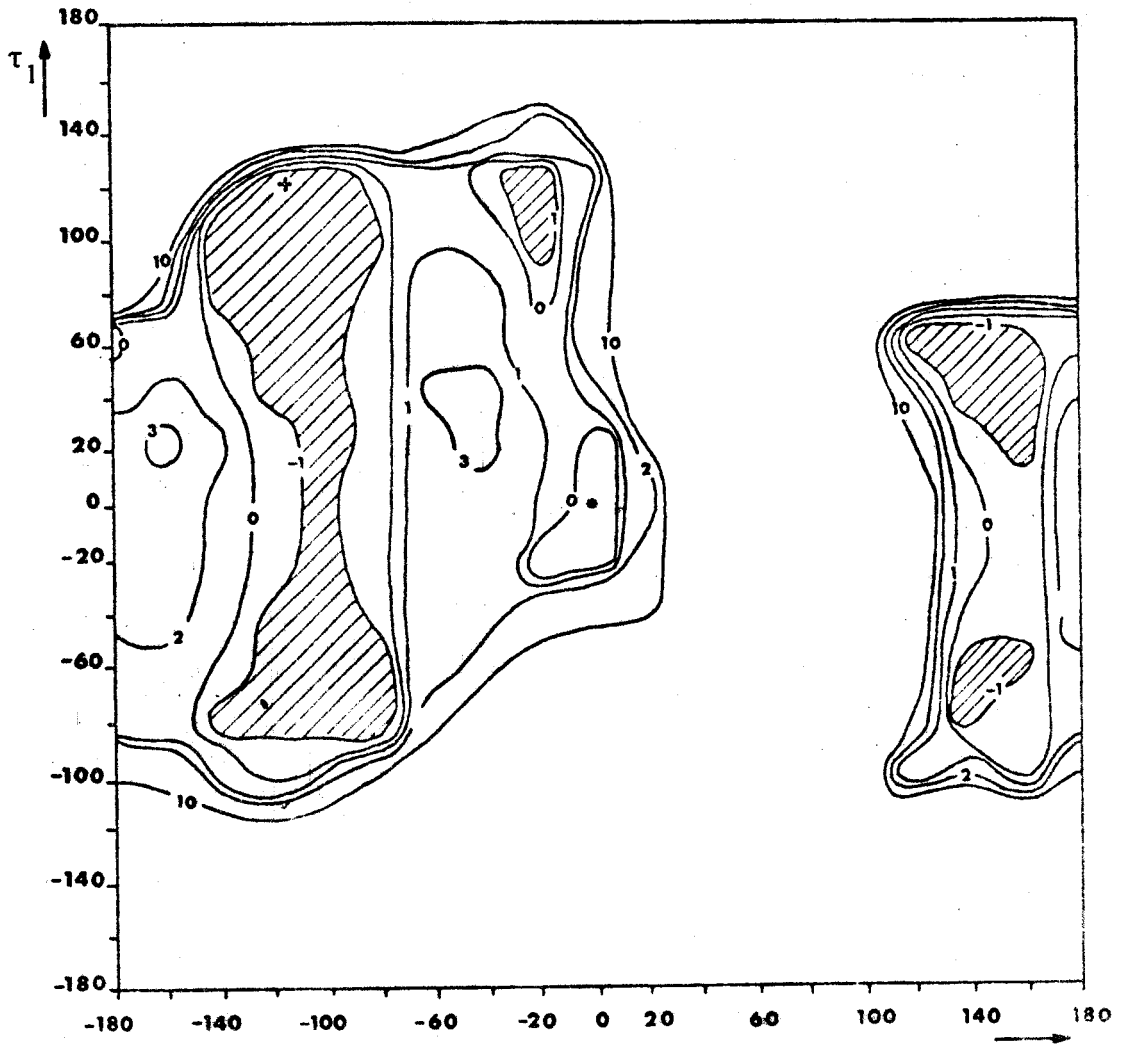
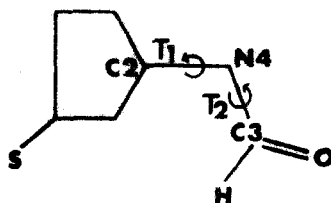


FIGURE 9 : Courbe équiénergie pour $\tau_3 = \tau_4 = \tau_5 = 0$



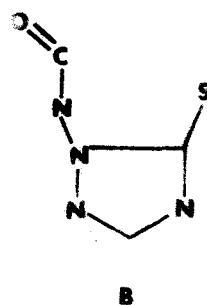
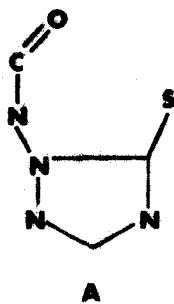
V. - Formylamino - 4 Δ -2 triazoline - 1,2,4 thione 5 (F.A.T.)



Les angles τ_1 et τ_2 déterminent la position de la chaîne par rapport au noyau triazole.

Pour $\tau_1 = 0$, la courbe $\Delta E = f(\tau_2)$ présente peu de variations ($\Delta E = 1$ kilocalorie) ; elle révèle deux minimums ($E = E_0 - 1$ kilocalorie). La rotation du groupe hydroxyl, si elle n'est pas empêchée par des liaisons intermoléculaires devrait donc être pratiquement libre.

La courbe $E = f(\tau_1)$ à $\tau_2 = 0$ présente deux maximums correspondant aux deux structures planes ; le pic le plus intense correspond au groupe hydroxyl très proche du soufre :



La rotation autour de C(2)-N(4) n'est possible ici que dans le cadre d'une dizaine de degrés, la chaîne latérale reste donc toujours "perpendiculaire" au cycle. La conformation trouvée dans le cristal reste donc assez stable ; on peut envisager que c'est cette configuration qui gêne totalement la cyclisation en thiadiazole.

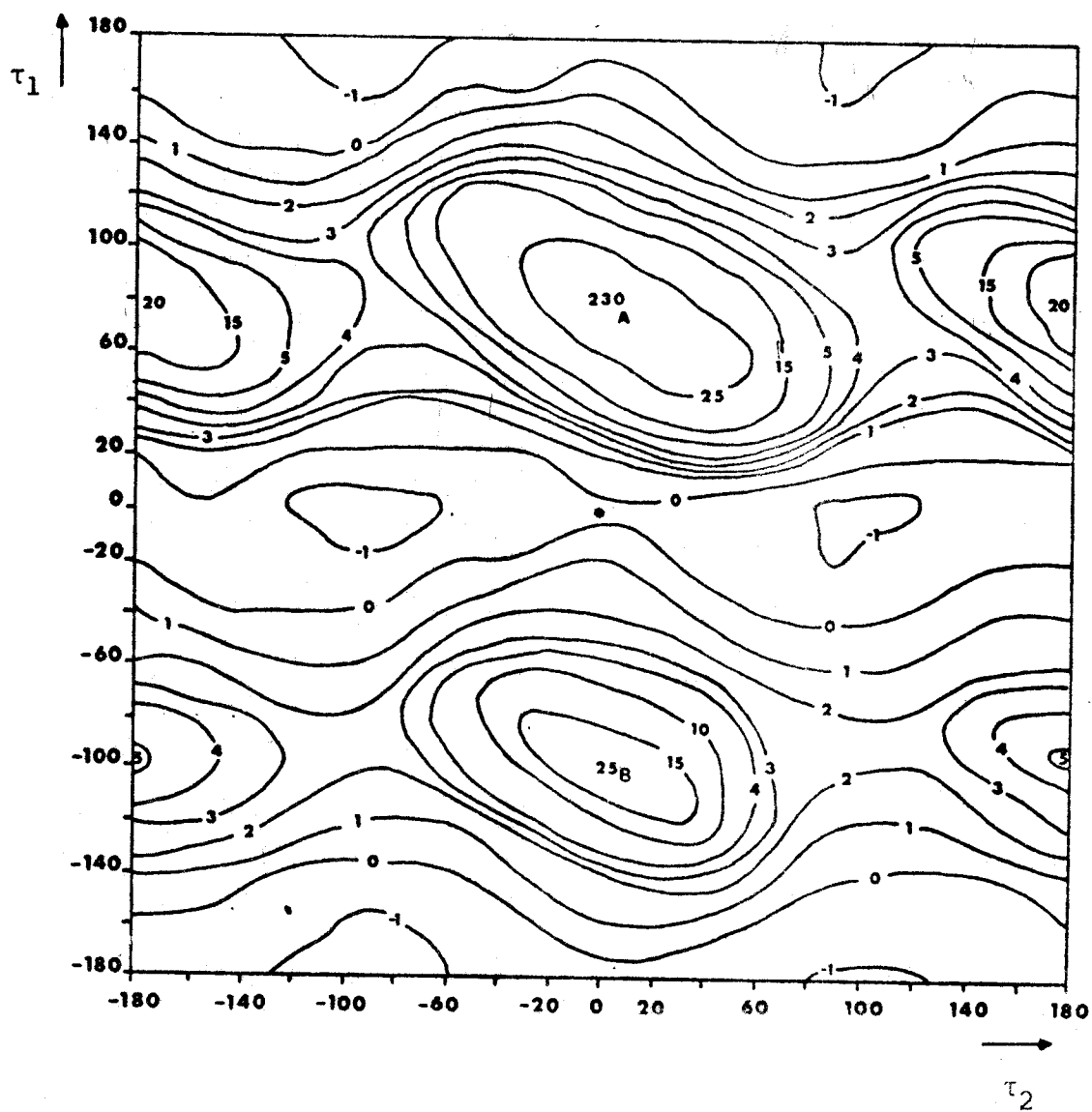


FIGURE 10 : Courbe équiénergie du F.A.T.



Toutes ces molécules montrent une mobilité autour des liaisons simples. Ce caractère laisse donc la possibilité de modification par rotation.

Lors du passage en solution, l'influence du micro-environnement pourra être non négligeable.

Ces calculs énergétiques prouvent néanmoins que les conformations sont des conformations d'énergie minimum ou proche du minimum ; donc on peut supposer qu'elles sont préférentielles.

Ce résultat, sans lier franchement structure à l'état solide et structure en solution, peut justifier des comparaisons entre les conformations cristallines de produits ayant des activités thérapeutiques analogues (comparaisons que nous ferons dans le domaine analgésique puis histaminique).

ACTIVITES PHARMACODYNAMIQUES

I. ACTIVITE ANALGESIQUE.

Les analgésiques sont des médicaments de synthèse qui suppriment ou diminuent les sensations douloureuses. Leur action se situe probablement au niveau des lobes frontaux et du diencéphale ; certaines expériences portent à croire qu'ils agissent sur les connexions existant entre ces deux structures.

Du point de vue de leur structure chimique, ils se rattachent aux alcaloïdes de l'opium (morphine et ses dérivées) (fig. 1a) ou bien de l'acide salicylique (fig. 1b) ou p-aminophénol (fig. 1c) ou à la pyrazolone (fig. 1d).

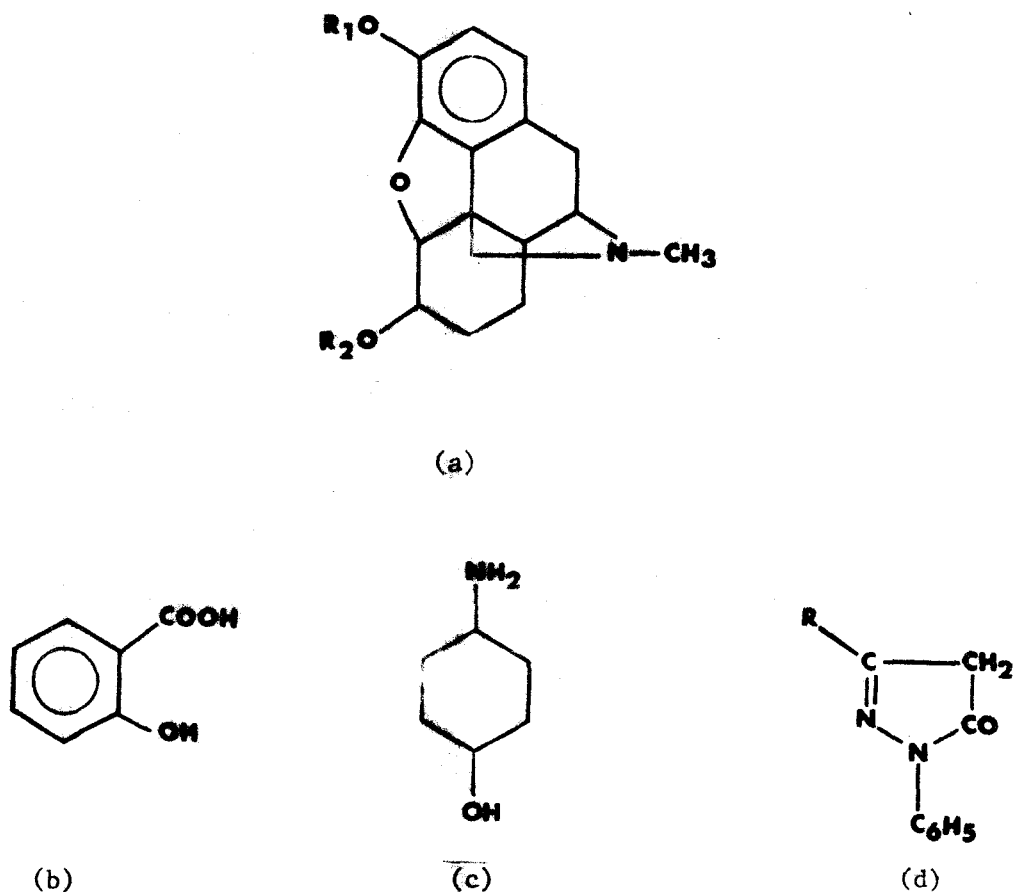


FIGURE 1

De nombreuses études sur les analgésiques de type morphinique ont permis de discerner quelques caractéristiques de ces médicaments de synthèse ⁽¹⁾

- a) un atome de carbone quaternaire
- b) un noyau benzénique fixé sur (a)
- c) un atome d'azote tertiaire à deux carbones saturés de (a)
- d) un groupe hydroxyl en méta de (a) si (c) fait partie d'un cycle de 6 atomes.

BECKETT ^{(5) (6) (7)} d'une part, JUNG ^{(8) (9)} d'autre part, ont décrit le site de la morphine et des opiacés en général (fig.2).

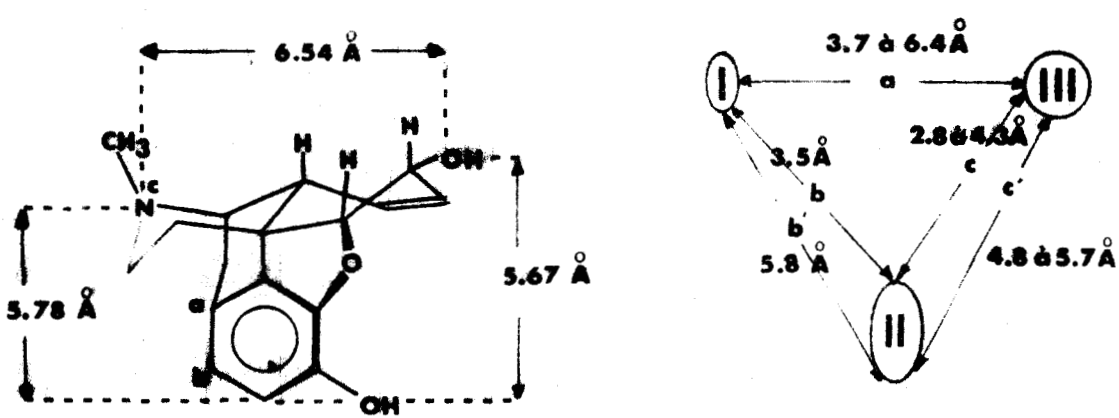


FIGURE 2 : a) structure de la morphine
 b) sites récepteurs des opiacés
 I. site anionique fixant le CH₂ - N - CH₃ grâce à des charges positives sur le C en α de l'N tétraédrique.
 II. site en contact avec les e⁻ | C | du noyau aromatique.
 III. site sensibilisé au groupe C = O ou CH = CH - CHO

Nous avons tout d'abord cherché à retrouver les critères proposés par JACOBSON (tableau 1). Mais aucune des molécules ne présente tous les caractères décrits.

	Composés	Caractéristiques possibles
M.S.T.		(b)
H.M.T.		(b)
M.E.T.		(a) (c)
M.B.T.		(a) (c)
F.A.T.		
T.P.A.T.		(a) (b)

TABLEAU 1 : Caractéristiques analgésiques

Aucune des molécules ne présente les critères décrits.



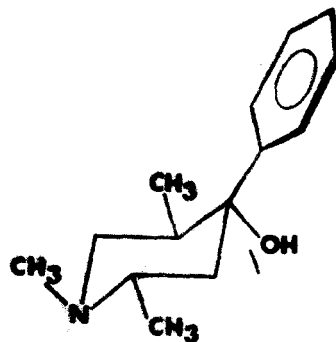
Nous avons alors cherché la possibilité de groupements atomiques compatibles avec les sites récepteurs proposés par BECKER et JUNG.

Tous ces composés présentent des cycles aromatiques (phénolique, benzénique, ou triazolique), le groupe oxo (C=O) est remplacé ici par le groupe thio (C=S) ; l'azote tertiaire peut être N(1), N(2), N(3) suivant les molécules.

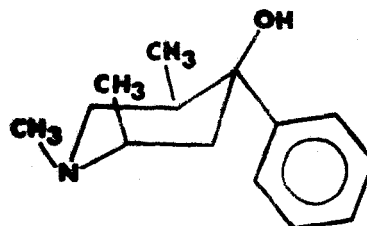
Mais pour les molécules MET, MBT et FAT, l'appartenance du groupe C=S au noyau aromatique pose le problème d'une distance (α') entre sites beaucoup trop faible.

Bon nombre d'auteurs ^{(10) (12) (14)} ont relevé cette non concordance entre la structure d'analgésique et les critères énoncés plus haut. Leurs études portaient sur des molécules moins importantes que la morphine et beaucoup plus proches du deuxième type d'analgésique :

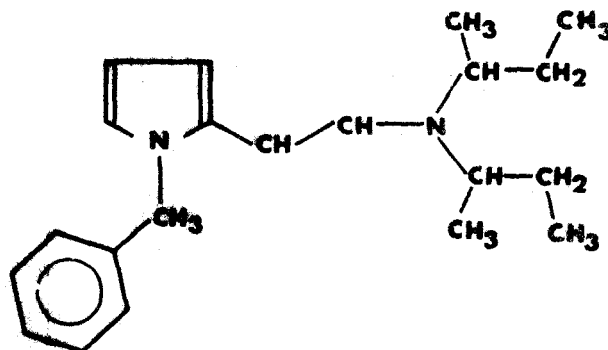
- le α Promedol Alcool ⁽¹⁰⁾



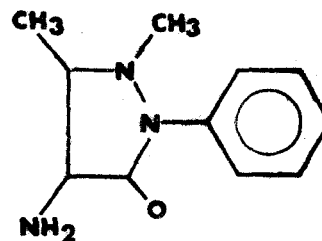
- Le β Promedol Alcool ⁽¹¹⁾



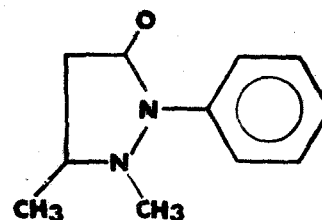
- Le S(RR) Viminol ⁽¹³⁾



- l'amidopyrine (12)



- l'antipyrine (14)



DE CAMP⁽¹⁰⁾ a mis en évidence, pour les Promedol Alcohol, l'importance du type de liaisons intermoléculaires ; la possibilité de former deux liaisons hydrogènes simultanées avec une même surface réceptrice serait importante dans le mécanisme analgésique.

Toutes les substances étudiées ici sont capables de telles liaisons hydrogènes , liaisons hydrogènes possibles grâce à la conformation des molécules.

On peut énoncer l'hypothèse que la conformation moléculaire dans la mesure où elle situe les atomes actifs (c.a.d. susceptibles de liaisons intermoléculaires), est responsable d'un type d'action. Il est évident que la vérification d'une telle hypothèse demande une étude structurale systématique d'un grand nombre de structure de même action, assortie d'une étude biophysique et pharmacodynamique.

II. ACTIVITÉ ANTIHISTAMINIQUE.

Le même problème se pose au niveau de l'action antihistaminique : la teneur élevée en histamine (schéma 1) dans les tissus du revêtement cutanomuqueux, qui sont les plus exposés aux traumatismes, aux infections et aux agressions en général, ainsi que des effets sur la microcirculation apportent des arguments en faveur de l'intervention de ce médiateur chimique dans l'organisation de la réaction inflammatoire

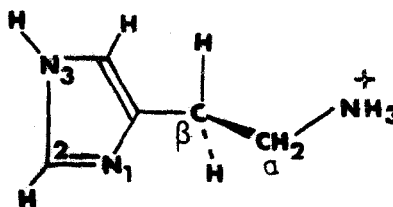
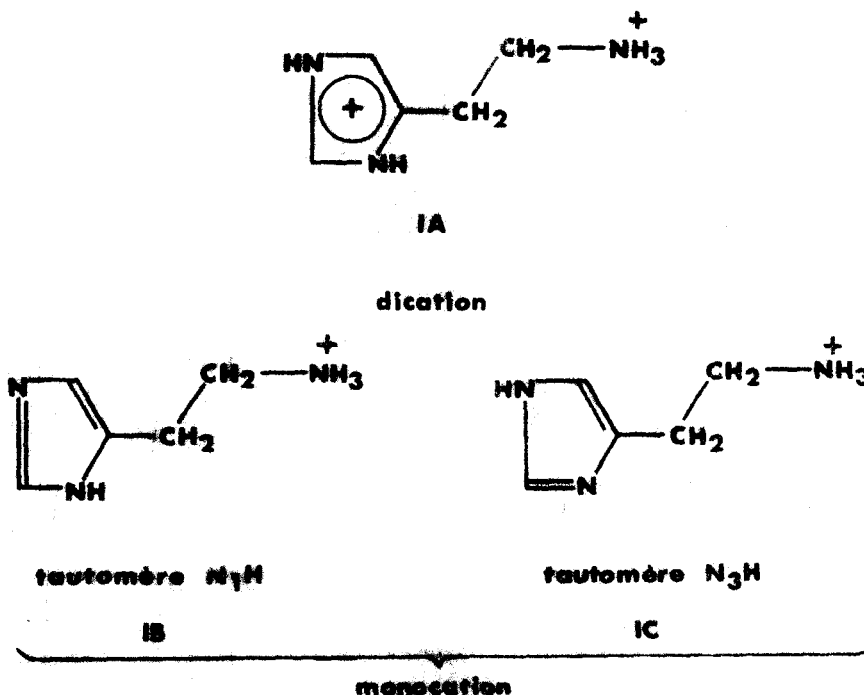


Schéma 1 : Structure de l'histamine.

Les effets les plus apparents de l'histamine sont une contraction des organes à muscles lisses ⁽¹⁾ (réponses H₁) et une stimulation des sécrétions gastriques ⁽²⁾ (réponses H₂)

L'histamine se présente sous trois formes, l'une dicationique, les deux autres monocationiques.



A la suite de ASH et SCHILD⁽¹⁶⁾ qui postulaient que chacune des actions de l'histamine (H_1 et H_2) pouvait être due à un type de récepteurs tissulaires. KIER⁽¹⁵⁾ supposa que les interactions avec deux types de récepteurs étaient dues à deux conformations distinctes des histamines monocationiques.

Pour vérifier cette hypothèse, il calcula les énergies de conformation (fig. 1a,b) de l'histamine en effectuant des rotations autour des liaisons $C_\alpha - C_\beta$ (θ_{cc}) et $C_5 - C_\alpha$ (θ_{c-ring})

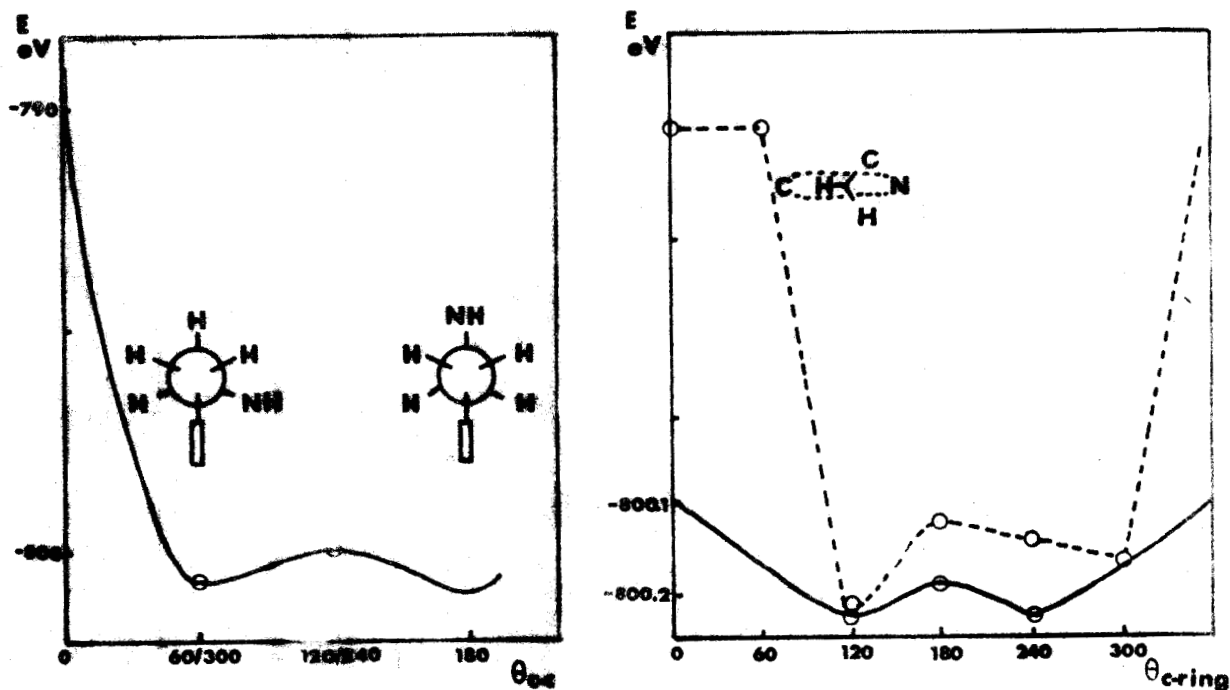


FIGURE 1 : Calcul d'énergie en fonction de θ_{cc} (a) et θ_{c-ring} (b)

Ces calculs, repris plus tard par GANELLIN^{(17) (18) (19)} montrent l'existence de deux conformations préférentielles H_A et H_B, l'une trans, l'autre gauche (schéma 2)

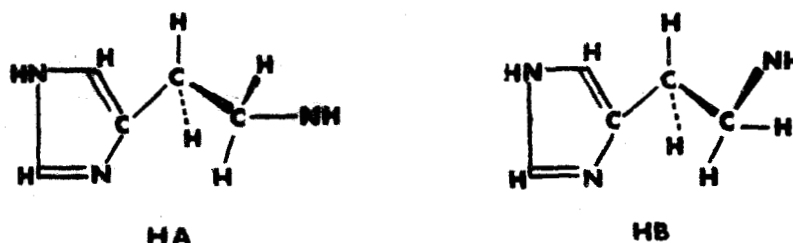


Schéma 2.

KIER associa chacune de ces deux conformations (trans, gauche) à chacun des types de récepteurs (récepteur H₁, récepteur H₂). KIER s'attacha de plus à la mesure des distances entre azote nucléaire (N₁) et azote cationique, dans les deux formes H_A et H_B (H_A : N → N⁺ = 4.55 Å ; H_B : N → N⁺ = 3.60 Å) ; l'histamine agirait, en effet par ses atomes d'azote au niveau des sites récepteurs.

Cette notion de distance spécifique d'un type de réponse biologique (H₁ ou H₂) a été étendue aux antihistaminiques ; ces antagonistes se fixeraient à la place de l'histamine au niveau des effecteurs. Il est donc intéressant de vérifier, chez ces médicaments de synthèses, la concordance entre distance N-N et type d'action

KIER⁽¹⁵⁾ a mis en évidence, dans la tripolidine (schéma 3), médicament inhibiteur de l'histamine H₁, une distance N-N de 4.80 Å, tout à fait compatible avec l'interprétation des deux actions de l'histamine.

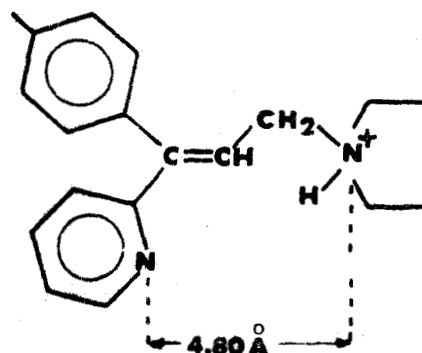
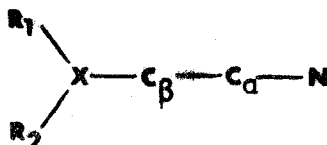


Schéma 3.

Des découvertes récentes de médicaments de synthèse à caractère antihistaminique ont montré une analogie structurale entre histamine et antihistaminiques.

PULLMAN ⁽²⁰⁾ a proposé un schéma type de ce groupe de médicaments :



où X est un atome d'azote ou de carbone saturé, ou le groupe CH-O
 R₁ est un cycle aryl ou hétéroaryl,
 R₂ est un groupe aryl ou arylméthyl.

La forte analogie des deux composés dialkylaminée (M.E.T. et M.B.T.) a conduit HENICHART et HOUSSIN à étudier les deux composés dans le domaine antihistaminique.

A ce jour, seule l'étude de l'activité H₁ a été menée à son terme. Seul M.B.T. présente une activité H₁ non négligeable. L'étude radiocristallographique, faite ici, a permis de mesurer les distances N-N pour ces deux corps : elles s'élèvent à 3.74 Å et 4.51 Å dans M.E.T. et M.B.T. respectivement, ce qui corrobore l'hypothèse de KIER sur la relation entre structure et activité histaminomimétique ou antihistaminique.

Il serait intéressant de voir si le M.E.T. a un comportement H₂ positif du fait de la nette concordance entre la distance N-N dans ce corps et la distance N-N dans la forme tautomère gauche H_A de l'histamine.

- (1) A.I. KITAIGORODSKI : Advances in Structure Research by diffraction methods. Vol.3, 173.
- (2) E. GIGLIO : Nature (1969), 22, 339.
- (3) Busetta : Thèse.
- (4) A.E. JACOBSON, E. MAY, E. SARGENT : Med. Chem. (1970), part II. 3rd ed., 1327 → 1347.
- (5) A.H. BECKETT, A.F. CASY : J. Pharm. Pharmacol., (1954), 6, 986.
- (6) A.H. BECKETT, A.F. CASY, N.J. HARPER, Chem. Ind. (1959), 19.
- (7) A.H. BECKETT, J. WALKER : J. Pharm. Pharmacol. (1955), 7, 1039.
- (8) L. JUNG, H. LAMI : Chem. Ther. (1970), 5, 391.
- (9) L. JUNG, J.C. KOFFEL, H. LAMI : Chem. Ther. (1971), 6, 341.
- (10) H. DE CAMP, F.R. AHMED : Acta Cryst. (1972), 6, 341.
- (11) H. DE CAMP, F.R. AHMED : Acta Cryst. (1972), B28, 3489.
- (12) T.P. SINGH, M. VIJAYAN : Acta Cryst. (1976), B32, 2432.
- (13) J.V. SILVERTON, H.A. LLOYD : Acta Cryst. (1975), B31, 1576.
- (14) T.P. SINGH, V. VIJAYAN : Acta Cryst. (1973), B29, 714.
- (15) L. KIER : J. Med. Chem. (1968), 11, 441.
- (16) A.S.F. ASH, H.O. SCHILD : Brit. J. Pharmacol. (1966), 27, 127.

- (17) C.R. GANELLIN, E.S. PEPPER, G.N.J. PORT et W.G. RICHARD.
J. Med. Chem. (1973), 16, 610.
- (18) C.R. GANELLIN, G.N.J. PORT, W.G. RICHARDS : J. Med. Chem. (1973),
16, 616.
- (19) C.R. GANELLIN : J. Med. Chem. (1973), 16, 620.
- (20) B. PULLMAN : Advances in Chemistry (1977), Vol. 10, p.251.

EN CONCLUSION

Notre souci majeur, au cours de ce travail, a été de mieux comprendre la relation structure activité de composés pharmacodynamiques.

L'étude radiocristallographique et la seule qui donne une connaissance totale de la conformation moléculaire. Elle nous a permis de compléter les données structurales acquises en spectroscopie R.M.N. et infrarouge : entre autre, l'existence de la forme thione (C = S) à l'état solide et l'aromaticité du noyau triazole.

Des calculs d'énergie effectués sur les molécules décrites ici ont montré la mobilité de ces substances ; ce caractère risque de modifier la conformation moléculaire lors du passage en solution.

La comparaison avec d'autres analgésiques a mis en évidence des propriétés communes de cette activité spécifique :

- existence d'un cycle aromatique,
- existence du trouge thio (C = S) comparable au groupe (C = O)
- possibilité de deux liaisons hydrogène simultanées.

L'étude des deux composés (M.E.T. et M.B.T.) susceptibles d'une activité dans le domaine histaminique a montré une nette concordance avec les études de KIER et GANELLIN.

Seul un plus vaste catalogue de substances analgésiques permettrait de corrélérer étroitement : structure à l'état solide - structure active - activité pharmacodynamique.