Etude comparée des spectres de vibration du tiapride. Base et chlorhydrate

J. L. DELARBRE, L. MAURY* et A. DUBOURG

Département Pharmaceutique de Physique Industrielle, Statistique et Informatique, 11 Avenue Charles Flahaut, 34060 Montpellier, France

et

J. RAMBAUD

Laboratoire de Chimie Minérale et Générale, Faculté de Pharmacie, 11 Avenue Charles Flahaut, 34060 Montpellier, France

(Received 22 May 1990; in final form 14 October 1990; accepted 17 October 1990)

Resumé—Les spectres Raman et infrarouge du tiapride ont été enregistrés entre 4000 et 200 cm⁻¹. Les attributions des principaux modes de vibration sont discutées en fonction des liaisons hydrogène intra ou intermoléculaires de type N-H...O, N⁺-H...O et N⁺-H...Cl⁻. L'analyse de certains modes permet de conclure que les conformations sont peu sensibles aux effets de solvants. Le passage de la forme base à la forme chlorhydrate lors de la cristallisation conduit à des réarrangements de la chaîne aliphatique modifiant la planéité du pseudo-cycle.

Abstract—Raman and infrared spectra of tiapride were recorded from 4000 to 200 cm^{-1} . Assignments of the fundamental vibrations involved in intra or intermolecular H-bonds as N-H...O, N⁺-H...O and N⁺-H...Cl⁻ are discussed. Analysis of some characteristic vibrations leads to the conclusion that the conformations are quite independent of the solvent effects. The change from tiapride base to chlorhydrate that occurs during the crystallization involves a new order of the aliphatic chain which changes the planarity of the chelated form.

INTRODUCTION

A la suite de nos travaux sur le sulpiride [1], nous avons entrepris une étude des relations structure-activité concernant un deuxième composé de la série des *ortho*méthoxybenzamides: le *N*-(diéthylamino-2 éthyl)-méthoxy-2(méthylsulfonyl)-5 benzamide ou tiapride, sous ses formes base et chlorhydrate:



Dans ces composés, les caractéristiques conformationnelles sont, pour une large part, déterminées par l'éventuelle formation de liaisons hydrogène intramoléculaires [2-4]. La structure cristalline du tiapride base résolue par HOUTTEMANE *et al.* [2] a été redéterminée par nos soins, en particulier en ce qui concerne les paramètres des liaisons hydrogènes. Dans le cas de chlorhydrate, de nombreux travaux [5-8] ont montré qu'à l'état solide il pouvait s'établir, outre les liaisons N-H..O, des liaisons de type N⁺-H...X⁻.

Les études en solution sont peu nombreuses et ont révélé que les paires ioniques $N^+-H \ldots X^-$ seraient conservées en présence d'un solvant inerte ou électrophile tel le chloroforme; en revanche, dans les solvants aprotiques, cette interaction serait en partie rompue dans une proportion qui dépendrait de la nature du milieu et de la nature de l'anion [9-12].

^{*} Author to whom correspondence should be addressed.

Les différentes liaisons intramoléculaires susceptibles de se former nous permettent d'envisager les représentations suivantes pour ces composés.



Il nous a donc paru intéressant d'apporter des précisions sur la structure et la conformation du tiapride par une analyse des spectres Raman et infrarouge, tant à l'état cristallin (base et chlorhydrate) qu'en solution (chlorhydrate).

Nous discuterons des attributions des fréquences observées aux modes fondamentaux des molécules en insistant plus particulièrement sur celles en relation avec les éventuelles liaisons hydrogène intramoléculaires de type $N-H \dots O$, $N^+-H \dots O$ ou $N^+-H \dots Cl^-$.

PARTIE EXPERIMENTALE

Produits

Le tiapride chlorhydrate est un produit Delagrange qui a été étudié à l'état solide et en solution dans le chloroforme et le DMSO.

Le tiapride base a été obtenu à partir du chlorhydrate par alcalinisation [soude (0, 1 N)] puis extraction par le dichlorométhane avant d'être recristallisé dans ce solvant. Ce composé traité par D₂O nous a permis d'obtenir le tiapride base deutérié; bien que non totale, la deutériation était largement suffisante pour permettre de relever des déplacements significatifs de modes impliqués dans les liaisons hydrogène.

Spectromètrie d'absorption infrarouge

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 983.G, avec une résolution de 2 cm⁻¹. Les échantillons cristallins étaient placés sous forme de pastille KBr et les solutions (10%) sous forme de film entre des faces de KRS-5.

1

Spectromètrie de diffusion Raman

Les spectres Raman des échantillons polycristallins ont été enregistrés sur un spectromètre Jobin et Yvon Ramanor HG 2 S en utilisant des fentes de 50 à $100 \,\mu$ m. La radiation excitatrice était la raie 514,5 nm d'un laser Spectra Physics, modèle 164, à argon ionisé, dont la puissance sur l'échantillon était maintenue à 100 mW afin d'éviter tout risque de dégradation.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les spectres Raman et infrarouge sont représentés sur les Figs 1 et 2. La Fig. 3 donne le spectre infrarouge du tiapride base deutérié sous forme cristalline ainsi que les spectres des solutions (DMSO-d₆ et CHCl₃) du chlorhydrate. L'ensemble de nos propositions d'attributions figure dans le Tableau 1. Les vibrations du groupement méthoxy—notées de I à VI—apparaissant aux mêmes fréquences quels que soient les composés [15–17] ne seront pas discutées. Nous discuterons essentiellement les attributions des modes concernés par les liaisons hydrogène et, plus succintement, celles des modes du cycle aromatique et des chaînes latérales.

Vibrations concernant la liaison N-H...OCH₃

Dans le domaine 4000-2000 cm⁻¹, les spectres révèlent une bande intense en infrarouge, moyenne en Raman, située vers 3325 cm⁻¹ dans le chlorhydrate et à 3397 cm⁻¹ dans la base; cette bande traduit le mode ν N-H. Par deutériation du tiapride base, sa fréquence est abaissée à 2528 cm⁻¹, le rapport ν NH/ ν ND = 1,34 étant de l'ordre de celui trouvé dans des composés analogues [13]. La vibration ν NH libre étant attendue vers 3440 cm⁻¹, l'abaissement de fréquence observé, particulièrement dans le chlorhydrate, est en faveur de l'existence d'une liaison H-intramoléculaire de type N-H...OCH₃ (dN... O = 2,68 Å), comme cela a déja été observé sur diverses benzamides substituées [2, 14] pour lesquelles ce type de liaison a été confirmé par la détermination des structures cristallines. La bande amide II apparaît, respectivement, à 1543 cm⁻¹ (base) et à 1523 cm⁻¹ (chlorhydrate) sous forme d'une raie très intense; par deutériations successives du tiapride base, on observe une diminution progressive de son intensité alors qu'apparaît, à 1459 cm⁻¹, la bande δ ND, dont l'intensité augmente avec la deutériation. Le rapport δ NH/ δ ND est égal à 1,058, valeur généralement trouvée pour ce mode [14].

Vibrations mettant en jeu la liaison N^+ -H

L'examen des spectres d'absorption infrarouge de sels d'ammonium tertiaire à l'état solide révèle que la position et la forme de la bande d'absorption νN^+ -H qui caractérise le vibrateur N⁺-H...X⁻ dépend de l'anion X⁻ [10]. Dans le cas des halogénures, on observe un profil composite (plusieurs sous-maxima) centré vers 2800 cm⁻¹. Les spectres du tiapride (chlorhydrate) permettent de relever les fréquences 2754, 2659, 2593 et 2493 cm⁻¹ qui sont caractéristiques des absorptions N⁺-H...Cl⁻, ce qui est en faveur d'une liaison intermoléculaire de ce type.

Les études en solution révèlent que les paires ioniques N⁺-H...X⁻ sont conservées en présence d'un solvant électrophile tel le chloroforme alors que, dans des solvants aprotiques, cette interaction peut être rompue [9, 10]. On peut donc penser que les caractéristiques conformationnelles de ces molécules puissent être, pour partie, déterminées par l'éventuelle formation d'un pont H-intramoléculaire entre le groupement carbonyle et l'azote tertiaire. L'étude de sels de trialcoylammonium en solution chloroformique [10, 18] a montré que les sites ammonium tertiaire et le groupe carbonyle étaient unis par la liaison H-intramoléculaire, les fréquences caractéristiques apparaissant dans le domaine 3200–2900 cm⁻¹. Toutefois, cette interaction N⁺-H... O=C est défavorisée par la présence d'un anion compensateur de forte basicité (de type Cl⁻ par exemple) ou par la présence d'un solvant très basique (tel le DMSO) qui entraînent le glissement du mode ν NH⁺ vers 2700 cm⁻¹. Sur les spectres du tiapride chlorhydrate en solution (cf Fig. 3) dans le chloroforme, le mode ν NH⁺ est attribué à la raie de faible intensité 2555 cm⁻¹. Ce même mode est trouvé sous forme d'une raie très intense à 2557 cm⁻¹ (associé à deux épaulements à 2583 et 2520 cm⁻¹) dans les solutions de



Fig. 1. Spectres Raman des poudres cristallines du tiapride: (a) chlorhydrate; (b) base.



Fig. 2. Spectres infrarouge des poudres cristallines du tiapride. (a) chlorhydrate; (b) base.

DMSO-d₆. Ces résultats montrent donc que le vibrateur $N^+ - H$ s'associe préférentiellement à l'anion Cl⁻, tant en solution qu'à l'état cristallin: la molécule possèderait donc la conformation I.

Vibrations concernant le vibrateur C=O amide

Il est bien connu que l'engagement d'un site carbonyle, dans une liaison hydrogène intramoléculaire N⁺-H...O=C s'accompagne d'un abaissement de fréquence du mode ν C=O (amide I), lorsque l'on passe de la forme sel à la forme base dans laquelle aucune interaction de ce type n'est envisageable.

Pour le chlorhydrate, poudre cristalline ou solution (CHCl₃ out DMSO), la bande amide I est trouvée à une fréquence voisine de 1645 cm^{-1} , tant en Raman qu'en infrarouge. Il en est de même en ce qui concerne la base pour laquelle la deutériation laisse également inchangée cette fréquence. Il s'ensuit donc que ce type de liaison n'existe pas dans le chlorhydrate. Des conclusions analogues avaient été dégagées de l'étude du sulpiride [1] (base ou chlorhydrate) pour lequel aucune interaction de type N⁺-H...O=C n'était possible.

Un dernier point particulier impliquant le vibrateur C=O concerne la position "syn" ou "anti" par rapport au vibrateur C-N⁺. Dans les sels d'amides tertiaires [18] on



Fig. 3. Spectres infrarouge du tiapride: (a) base deutériée; (b) chlorhydrate en solution dans DMSO-d₆; (c) chlorhydrate en solution dans CHCl₃.

observe un dédoublement de l'absorption $\nu C=O$: les composantes haute et basse fréquences (situées vers 1630 et 1610 cm⁻¹) étant respectivement attribuées aux rotamères dans lesquels les liaisons polarisées C-N⁺ et C=O occupent des positions "syn" et "anti".

Sur les spectres Raman et infrarouge du tiapride chlorhydrate, seule la composante haute fréquence apparaît; il est donc probable que dans ce composé, la liaison $C-N^+$ est fortement polarisée et occupe préférentiellement la position "syn" par rapport à la liaison C=O, elle-même fortement polarisée, mais en sens inverse.

Compte tenu de la disposition "syn" des liaisons C-N⁺ et C=O qui découle de la valeur élevée de la fréquence ν C=O, ce composé adopte, comme cela a déja été observé [23], la conformation non plane I.

Dans le domaine 1360-1250 cm⁻¹ se situe la bande amide III mettant en jeu les modes ν C-N et γ N-H. L'attribution de cette bande est ici difficile par suite de la présence dans ce domaine des modes $\nu_{as}SO_2$ et wCH_2 ; cependant il nous semble possible d'attribuer les bandes infrarouge 1358 et 1336 cm⁻¹ au mode amide III.

Vibrations du noyau aromatique et des chaînes latérales

Les vibrations de valence aromatiques notées ν_{ϕ} CH sont attendues entre 3000 et 3100 cm⁻¹. L'étude de composés voisins [15–17] permet de séparer avec certitude les massifs d'absorption provenant des deux familles de vibrateurs CH, aromatiques et aliphatiques. Dans cette région apparaissent également des vibrations de combinaison; cependant, les fréquences 3048, 3076 et 3098 cm⁻¹ peuvent être attribuées aux modes ν CH aromatiques. Dans le domaine inférieur sont attendues les vibrations ν CH des

Chlorhydrate			Base		
Raman	Infrarouge	Attributions*	Raman	Infrarouge	Attributions*
3315 M	3325 FF	νNΗ	3398 M	3397 FF	νN-H
3098 M	3101 M		3081 F	3105 f)	
3076 M	}	$\nu CH(\phi)$	3067 ép	3070 f	νCHφ
3048 M	}		3027 M	3035 f	·
3005 M	3011 M]		3004 M	3007 M)	
2990 ép			2994 f		
2978 FF	2983 F		2970 ép	2971 F	
2942 F	2940 M	VCH. VCH.	2950 F	2945 én	VCH. VCH.
2992 FE	2902 M	ven ₂ , ven ₃	2919 FF	2920 ép	, cm ₂ , , cm ₃
2830 F	2702 141		2877 M	2920 CP	
2873 M	J		2877 M	2823 F	
	2754 M		2020 112		
	2700 én				
	2650 M				
	2605 án	" N⁺_H			
	2503 M	VIN -11			
	2595 M			2528+ E	N D
	2515 ep			2328† F	VIN-D
140 5	2493 M)	A	1646 5	1442 EE	A
1640 F	1643 FF	Amide I	1040 F	1642 FF	Amide I
1595 FF	1596 F	ν_{8a}	1597 FF	1595 F	ν_{8a}
1574 M		ν_{8b}	1578 M	1543 FF	Amide II + v_{8b}
1523 F	1523 FF	Amide II	1549 F J)	80
1477 ép	1482 F	ν_{19a}	1485 M	1486 F (ν_{19a}
1467 F	1460 ép }	$\delta CH_2, \delta_{as} CH_3$	1470 ép	1459† FL	$\delta \mathrm{CH}_2, \delta_{\mathrm{as}} \mathrm{CH}_3$
1457 ép	1450 M	v_{19b}	1454 F		
				1450 ML	Amide† II
1434 M				1440 ep	ν _{19b}
1423 M	142/1	05CH3		14161	$O_{s}CH_{3}$
1400 M	1396 f		1200 5	1400 ep)	
1375 f	1381 f	$twCH_2$, wCH_2	1380 f	1373 F	$twCH_2, wCH_2$
1359 f	1358 f	Amide III	1330 ép	13501	Amide III
	1336 f)			1325 ep?)	
1315 M	1315 ép	$\nu_{\rm es} SO_2$	1321 M	1320 M	$\nu_{\rm sc} SO_2$
1300 M	1300 FF J	- as 2	1300 M	1296 FF J	45 2
1275 M	1288 FF	$\nu_{I}\phi$ -O-CH ₃	1261 FF \	1260 ép	$\nu_{I}\phi$ -O-CH ₃
1252 F	1253 F	$\nu_{II}\phi - O - CH_3$	1252 F)		$\nu_{II}\phi-O-CH_3$
10.45 DD				1247 F	
1245 FF		wCH ₂	1101 5	1204 1	WCH ₂
			1191 F	1190 F J	
1182 F	1181 M	$\nu_{s}SO_{2}$	11/8 M		$\nu_{\rm s} {\rm SO}_2$
1155 F	1160 FF	3 2	1158 F	1158F)	
1127 M		v _{ya}	1119 F	1120 F	ν_{9a}
1115 M	1116 FF	$twCH_2, wCH_2$	100/ 10	1105 f	twCH ₂ , wCH ₂
1086 M	1086 M	rCH ₂	1086 M	1084 F	rCH ₂
1055 M	1056 M	vC-N	1067 M	1067 ép	νC–N
1033 f	1036 M	vC–N	1040 M	1039 f	νC-N
1015 f	1015 M	rCH ₃	1017 f	1018 F	rCH ₃
000 1 (004 E		1000 f	076 4-	
980 M	984 F	ν_5	9//1	975 ep	ν_5
	960 tt	rCH ₃	900 M	90/F	TCH3
927 tf	924 M	rCH_2	938 tt	930 M	rCH ₂
915 f	915 tf	vC-C	9131	}	vC-C
902 M	905 tř J		000 5 6	9091)	
890 M	888 f	$\boldsymbol{\nu}_{17a}$	892 M	890 M	ν _{17a}
857 M	858 M	v_{17b}	041-1	800 I	ν _{17b}
827 tf	824 M	ν_{11}	841 tt	843 F	ν ₁₁
812 f	810 tf	v_{10a}	820 M	81/1	ν _{t0a}

 Tableau 1. Fréquences fondamentales et propositions d'attribution du tiapride base et chlorhydrate (poudres cristallines)

Chlorhydrate			Base		
Raman	Infrarouge	Attributions*	Raman	Infrarouge	Attributions*
790 M 767 FF	785 M 769 FF	ν ₁₁₁ φ-Ο-CH ₃	784 M 762 FF	790 f 765 FF	ν ₁₁₁ φ-Ο-CH ₃
748 f		ν S-CH ₃	727 tf		vSCH₃
<u> </u>	717 M	$\nu S-\phi$	712 f	711 M	ν S φ
667 M	672 M	ν_4	680 M	679 M	ν_4
649 F	650 ép	ν_{6b}	648 F	638 F	ν_{6b}
600 f	600 M)			603 M	
	}	δSO_2			δSO2
562 M	565 F)	-	572 M	568 F	
546 f		$\nu_V \phi - O - CH_3$	546 f	547 f	$\nu_V \phi$ -O-CH ₃
525 M	528 F	v_{16b}	527 M	527 F	ν_{16b}
494 M 475 f	492 M }	wSO ₂	494 F	491 F	wSO ₂
457 M	455 f	$v_{1V}\phi$ -O-CH ₃		455 f	$\nu_{\rm IV}\phi$ -O-CH ₃
	419 f	ν_{160}	438 M	435 M	ν_{16a}
400 M	394 f	$\nu_{\rm VI}\phi$ -O-CH ₃	395 M	395 f	$v_{\rm VI}\phi$ -O-CH ₃
365 M		rSO ₂	368 M	367 M	rSO ₂
344 M	349 f)	-	348 M)	-
	321 f 313 f	δ CCC, δ CCN	306 M	320 f 310 f	δССС, δССΝ
305 F	300 f J			300 f J	
278 f ↓ 245 F ∫		twSO ₂	271 F 240 f }		twSO ₂
195 M 182 M		tCH ₃	202 M		tCH ₃
100 101)			122 141)		

Tableau 1 (suite)

† Fréquences relevées sur la poudre cristalline du tiapride base deutérié.

* Pour les bandes attribuées au noyau aromatique (ϕ), on a adopté la notation de Wilson: tw = twisting, w = wagging, r = rocking, t = torsion, δ = bending.

 \ddagger Intensité: FF = très fort, F = fort, M = moyen, f = faible, ép = épaulement L = large.

groupements méthyle et méthylène qu'il est toutefois difficile d'individualiser; aussi attribuerons nous les fréquences 2823, 2840, 2898, 2942, 2990 et 3005 cm^{-1} à ces groupements sans qu'on puisse les distinguer [19].

Les modes ν_{19a} et ν_{19b} du noyau aromatique [15] sont trouvés vers 1480 et 1450 cm⁻¹. Dans ce domaine apparaissent également les vibrations de déformation δCH_2 et $\delta_{as}CH_3$, les modes $\delta_s CH_3$ étant situés à des fréquences inférieures (1400–1430 cm⁻¹).

Les dernières vibrations que nous envisagerons concernent le groupement méthanesulfonyl $-SO_2-CH_3$. Les modes de valence νSO_2 apparaissent généralement dédoublés ([1], [20]-[22]) et sont facilement identifiés: le mode antisymétrique correspond aux bandes 1315-1300 cm⁻¹, le mode symétrique aux fréquences 1182-1155 cm⁻¹. Il en est de même pour ce qui concerne les vibrations de cisaillement et de balancement du groupement SO₂ qui donnent lieu respectivement aux doublets à 600-562 cm⁻¹ et 494-475 cm⁻¹. Enfin les raies Raman 365 et 245 cm⁻¹ traduisent respectivement les vibrations de déformation "rocking" (rSO₂) et "twisting" (twSO₂) du groupement SO₂ [22].

CONCLUSION

Cette étude permet de constater qu'un grand nombre de vibrations apparaissent sensiblement aux mêmes fréquences, quelle que soit la forme étudiée, base ou chlorhydrate. Les seules modifications notables concernent les modes pouvant participer aux "pseudo-cycles": $\nu C=O$, νN^+-H et $\nu N-H...OCH_3$. Les résultats spectroscopiques révèlent que le chlorhydrate se présente sous la même conformation en solution ou à l'état cristallin. En outre, la liaison hydrogène intramoléculaire est plus forte dans le chlorhydrate que dans la base (abaissement de 72 cm^{-1} du mode $\nu \text{NH} \dots \text{OCH}_3$). Il semble donc que le passage de la forme base à la forme chlorhydrate, lors de la cristallisation, conduise à des réarrangements de la chaîne aliphatique modifiant ainsi la planéité du pseudo-cycle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Maury, J. L. Delarbre, J. Rambaud et B. Pauvert, Can. J. Chem. 65, 1613 (1987).
- [2] C. Houttemane, J. C. Boivin, G. Nowogrocki, D. J. Thomas, J. P. Bonte et M. Debaert, Acta Cryst. C39, 585 (1983).
- [3] M. Cesario, C. Pascard, M. El Moukhtari et L. Jung, Eur. J. Med. Chem. 16, 13 (1981).
- [4] L. Y. Y. Ma, N. Camerman et A. Camerman, Acta Cryst. B28, 2861 (1982).
- [5] C. Brissette et C. Sandorfy, Can. J. Chem. 38, 34 (1960).
- [6] G. A. Neville et Z. R. Regnier, Can. J. Chem. 47, 4229 (1969).
- [7] P. V. Huong et M. Schlaack, Chem. Phys. Lett. 27, 111 (1974).
- [8] A. Bertoluzza, C. Fagnano, P. Finelli, M. A. Morelli, R. Simoni et R. Tosi, J. Raman Spectrosc. 14, 356 (1983).
- [9] J. B. Rulinda et Th. Zeegers-Huyskens, Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 329 (1978).
- [10] E. Moreno-Gonzalez, M. Marraud et J. Neel, J. Chim. Phys. 74, 563 (1977).
- [11] R. L. Dean et J. L. Wood, J. Molec. Struct. 26, 237 (1975).
- [12] D. H. Bonsor, B. Boram, R. L. Dean et J. L. Wood, Can. J. Chem. 54, 2458 (1976).
- [13] M. De Hamna, F. Fillaux et C. De Loze, J. Chim. Phys. 72, 42 (1975).
- [14] J. Topart, M. Hanocq, M. Van Damme et L. Molle, Pharm. Acta Helv. 51, 34 (1976).
- [15] M. T. Forel, C. Garrigou-Lagrange, J. Gemin et M. L. Josien, J. Chim. Phys. 1, 1047 (1963).
- [16] M. Brigodiot et J. M. Lebas, J. Chim. Phys. 1, 347 (1965).
- [17] M. Ystenes, Spectrochim. Acta 45A, 881 (1989).
- [18] E. Moreno-Gonzalez et M. Marraud, J. Chim. Phys. 77, 149 (1980).
- [19] J. L. Delarbre, L. Maury et L. Bardet, J. Raman Spectrosc. 16, 11 (1985).
- [20] A. Novak, J. Lascombe et M. L. Josien, J. Phys. Colloq. 5, 38 (1966).
- [21] A. B. Remizov, F. S. Bilalov et I. S. Pominov, Spectrochim. Acta 43A, 475 (1987).
- [22] A. H. Fawcett, S. Fee, M. Suckey et P. Walkden, Spectrochim. Acta 43A, 797 (1987).