

Dans les deux cas il s'agit peut être de l'interaction d'un cycle donneur avec un méthyle accepteur.

Conclusion

De nouveau, à propos de cette structure, se dessine le rôle particulier que jouent les méthyles activés, et sans doute, aussi la propriété de donneurs d'électrons des cycles du noyau phénothiazine.

Acta Cryst. (1973). B29, 986

Structure Cristalline de Dérivés de la Phénothiazine. IV. Prométhazine

PAR PIERRE MARSAU ET BERNARD BUSETTA

*Laboratoire de Cristallographie et de Physique Cristalline associé au C.N.R.S.,
Université de Bordeaux I, 351 cours de la Libération, 33405 Talence, France*

(Reçu le 19 décembre 1972, accepté le 24 janvier 1973)

Promethazine, $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HBr$, is a strong antihistaminic. We have already described the hydrochloride structure, but the poor quality of the crystals led us to study the hydrobromide in order to determine the molecular parameters with accuracy. The 1728 reflexions intensities were measured with an automatic diffractometer. The unit cell, with $a=b=20.739$ (6), $c=7.982$ (3) Å, contains eight molecules. The space group is $I\bar{4}$. All hydrogen atoms could be placed by analysing the sections of the three-dimensional density function. $R=0.036$. The molecule has the same folded configuration as that of the previously described structure of this series.

Introduction

La prométhazine ou (diméthylamino-2 propyl)-10 phénothiazine est un puissant antihistaminique, légèrement hypnotique et antalgique. Nous avons précédemment décrit la structure cristalline du chlorhydrate de prométhazine (Escobar, Marsau & Clastre, 1968) qui est la forme commerciale la plus couramment utilisée en thérapeutique.

Toutefois, la mauvaise qualité des cristaux de chlorhydrate de prométhazine inhérente à la structure même de ce composé, ne nous a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants en ce qui concerne les paramètres de cette intéressante molécule. Nous avons repris cette étude à partir du bromhydrate.

Données expérimentales

Les données cristallographiques sont:

$$\begin{aligned} a &= b = 20,739 \pm 0,006 \text{ \AA} \\ c &= 7,982 \pm 0,003 \text{ \AA} \\ \alpha &= \beta = \gamma = 90^\circ \\ V &= 3432,2 \text{ \AA}^3 \\ D_m &= 1,420 \text{ g cm}^{-3} \\ D_c &= 1,419 \text{ g cm}^{-3} \\ Z &= 8. \end{aligned}$$

Les extinctions systématiques sont celles du groupe d'espace $I\bar{4}$.

Références

- CAM, Y. & MARSAU, P. (1970). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **270**, 309–312.
 MARSAU, P. (1971). *Acta Cryst.* B27, 42–51.
 MARSAU, P. & CALAS, M. R. (1971). *Acta Cryst.* B27, 2058–2062.
 McDOWELL, J. J. H. (1969). *Acta Cryst.* B25, 2175–2181.
 McDOWELL, J. J. H. (1970). *Acta Cryst.* B26, 954–964.
 TRUTER, M. R. (1958). *Acta Cryst.* 11, 680–685.

Détermination de la structure

La détermination de la structure a été réalisée en combinant la méthode de l'atome lourd et les méthodes directes. En effet, les atomes de brome et de soufre n'ont pas une contribution suffisante pour imposer leur phase à un nombre suffisant de facteurs de structure.

La Fig. 1 représente la projection suivant [001]. Le Tableau 1 contient les coordonnées atomiques, définitives après affinement par moindres carrés. Tous les atomes d'hydrogène ont pu être localisés.

Configuration moléculaire

La valeur finale de l'indice d'accord est très satisfaisante: $R=0,036$.* Néanmoins, la présence de l'atome de brome et le nombre relativement faible de réflexions indépendantes (1728) – dû à la symétrie 4 – ne permettent pas une précision sur les paramètres atomiques supérieure à celle obtenue pour la diéthazine (Marsau, 1971), l'isothazine (Marsau & Calas, 1971) et le thiazinamium (Marsau & Cam, 1973).

* La liste des facteurs de structure a été déposée à The National Lending Library, Angleterre (Supplementary Publication No. SUP 30067). On peut obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Tableau 1. Positions atomiques

	x	y	z
C(1)	0,1725	0,2402	-0,4313
C(2)	0,2190	0,2572	-0,5459
C(3)	0,2283	0,3198	-0,5928
C(4)	0,1912	0,3668	-0,5202
S(5)	0,0943	0,4124	-0,3199
C(6)	0,0787	0,4188	0,0193
C(7)	0,0648	0,3944	0,1751
C(8)	0,0560	0,3287	0,1935
C(9)	0,0627	0,2878	0,0547
N(10)	0,0894	0,2730	-0,2463
C(11)	0,1325	0,2869	-0,3598
C(12)	0,1435	0,3512	-0,4055
C(13)	0,0831	0,3796	-0,1179
C(14)	0,0762	0,3120	-0,1011
C(15)	0,0539	0,2090	-0,2482
C(16)	-0,0199	0,2147	-0,2518
N(17)	-0,0483	0,1478	-0,2197
C(18)	-0,0234	0,0956	-0,3282
C(19)	-0,1201	0,1492	-0,2206
C(20)	-0,0444	0,2459	-0,4136
Br ⁻ (21)	-0,0408	0,1412	0,1822
H(1)	0,170	0,195	-0,395
H(2)	0,250	0,220	-0,600
H(3)	0,260	0,330	-0,680
H(4)	0,200	0,410	-0,555
H(6)	0,085	0,465	0,010
H(7)	0,060	0,425	0,275
H(8)	0,045	0,310	0,305
H(9)	0,060	0,240	0,070
H(15)	0,070	0,185	-0,185
H'(15)	0,065	0,190	-0,380
H(16)	-0,035	0,240	-0,155
H(20)	-0,083	0,265	-0,410
H'(20)	-0,025	0,220	-0,505
H''(20)	-0,015	0,285	-0,450
H(19)	-0,135	0,100	-0,260
H'(19)	-0,145	0,180	-0,140
H''(19)	-0,135	0,150	-0,325
H(18)	0,020	0,080	-0,275
H'(18)	-0,030	0,100	-0,475
H''(18)	-0,040	0,050	-0,300

Sur les Tableaux 2 et 3 on constate que les écarts-type sur les longueurs et angles de liaison entre atomes légers sont compris entre 7 et 12/1000 d'Å d'une part et 0,4 et 0,8° d'autre part.

Configuration du noyau phénothiazine

Le test de Student montre que des longueurs de liaison telles que C(2)—C(3), 1,362 Å ou C(9)—C(14), 1,369 Å ne présentent pas un écart significatif à la valeur 1,39 Å.

L'angle C—S—C a une valeur comprise entre 98 et 99° comme dans toutes les molécules semblables (McDowell, 1969, 1970; Marsau, 1971; Marsau & Calas, 1971; Marsau & Cam, 1973).

La somme des angles de liaison de l'azote N(10) est, ici encore, inférieure à 360° (356,7 ± 1,3°). Cet atome est situé à 0,15 Å au dessus du plan des trois carbones voisins.

Les valeurs de χ^2 montrent que les noyaux résonnants ne sont pas parfaitement plans. Leurs équations sont respectivement (par rapport au référentiel orthonormé x, y, z):

Tableau 2. Longueurs de liaisons (Å)

	l	σ	$\sigma^2 \cdot 10^5$
C(1)—C(2)	1,375	0,010	11,1
C(2)—C(3)	1,365	0,012	14,4
C(3)—C(4)	1,370	0,011	12,4
C(4)—C(12)	1,387	0,008	7,9
C(12)—C(11)	1,400	0,007	5,5
C(11)—C(1)	1,397	0,008	6,6
C(6)—C(7)	1,373	0,008	8,0
C(7)—C(8)	1,382	0,009	9,8
C(8)—C(9)	1,402	0,009	9,3
C(9)—C(14)	1,369	0,008	6,5
C(14)—C(13)	1,417	0,007	5,1
C(13)—C(6)	1,366	0,007	6,2
S(5)—C(12)	1,766	0,005	3,1
S(5)—C(13)	1,766	0,005	2,7
N(10)—C(11)	1,408	0,006	4,6
N(10)—C(14)	1,419	0,006	4,6
N(10)—C(15)	1,453	0,007	5,1
C(15)—C(16)	1,537	0,007	5,9
C(16)—C(20)	1,532	0,008	7,0
C(16)—N(17)	1,527	0,006	4,4
N(17)—C(18)	1,479	0,007	5,4
N(17)—C(19)	1,490	0,007	6,4
N(17)—Br ⁻ (21)	3,215	0,004	1,7

Tableau 3. Angles interatomiques (°)

	α	σ	$\sigma^2 \cdot 10^4$
C(1)—C(2)—C(3)	121,7	0,75	5,8
C(2)—C(3)—C(4)	118,8	0,77	5,9
C(3)—C(4)—C(12)	120,9	0,66	4,4
C(4)—C(12)—C(11)	120,7	0,52	2,8
C(12)—C(11)—C(1)	117,2	0,49	2,4
C(11)—C(1)—C(2)	120,7	0,61	3,7
C(12)—S(5)—C(13)	98,8	0,24	0,6
C(11)—N(10)—C(14)	118,5	0,42	1,8
S(5)—C(12)—C(11)	119,3	0,40	1,6
S(5)—C(13)—C(14)	118,7	0,37	1,4
N(10)—C(11)—C(12)	118,9	0,45	2,1
N(10)—C(14)—C(13)	118,5	0,44	2,0
C(11)—N(10)—C(15)	118,8	0,42	1,8
C(14)—N(10)—C(15)	119,4	0,42	1,8
N(10)—C(15)—C(16)	109,6	0,43	1,9
C(15)—C(16)—C(20)	112,2	0,45	2,1
N(17)—C(16)—C(20)	113,5	0,43	1,9
C(16)—N(17)—C(18)	115,6	0,40	1,6
C(16)—N(17)—C(19)	111,6	0,41	1,7
C(18)—N(17)—C(19)	111,0	0,43	1,9
C(16)—N(17)—Br ⁻ (21)	100,8	0,26	0,7
C(18)—N(17)—Br ⁻ (21)	122,4	0,31	0,9
C(19)—N(17)—Br ⁻ (21)	93,1	0,31	1,0

Cycle A (Fig 2):

$$0,660x + 0,103y + 0,744z + 0,306 = 0, \quad \chi^2 = 14,1.$$

Cycle B:

$$0,979x - 0,099y + 0,180z + 0,752 = 0, \quad \chi^2 = 23,6.$$

Les écarts des atomes de soufre et d'azote à ces plans sont respectivement:

$$\begin{array}{ll} \text{S(5)} & -0,031 (\sigma=0,0016) & -0,015 (\sigma=0,0014) \\ \text{N(10)} & -0,055 (\sigma=0,0046) & 0,003 (\sigma=0,0045). \end{array}$$

Le soufre s'écarte nettement des plans moyens; de même l'azote est en dehors du plan A tandis que son

Tableau 4. Paramètres d'agitation thermique

	$B (\text{Å}^2)$	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
C(1)	4,78	0,0026	0,0032	0,0223	0,0048	0,0002	-0,0009
C(2)	6,86	0,0031	0,0050	0,0309	-0,0105	0,0066	-0,0017
C(3)	7,03	0,0044	0,0057	0,0265	-0,0108	0,0092	-0,0055
C(4)	5,99	0,0041	0,0037	0,0178	-0,0022	0,0017	-0,0038
S(5)	4,58	0,0033	0,0022	0,0178	0,0025	-0,0015	-0,0007
C(6)	4,57	0,0027	0,0028	0,0199	-0,0021	0,0011	-0,0012
C(7)	5,70	0,0035	0,0037	0,0184	-0,0043	0,0019	-0,0016
C(8)	5,65	0,0033	0,0044	0,0182	0,0024	0,0013	-0,0019
C(9)	4,67	0,0033	0,0028	0,0177	0,0012	-0,0009	-0,0015
N(10)	4,01	0,0030	0,0020	0,0164	-0,0018	0,0009	-0,0012
C(11)	3,82	0,0023	0,0025	0,0152	-0,0025	0,0002	-0,0010
C(12)	3,92	0,0025	0,0030	0,0130	-0,0014	-0,0007	-0,0019
C(13)	3,68	0,0023	0,0020	0,0176	0,0004	-0,0003	-0,0005
C(14)	3,79	0,0021	0,0023	0,0017	0,0007	-0,0004	-0,0008
C(15)	4,10	0,0027	0,0020	0,0192	0,0009	-0,0008	-0,0007
C(16)	3,75	0,0027	0,0020	0,0140	0,0002	-0,0003	-0,0006
N(17)	4,19	0,0023	0,0022	0,0161	0,0009	-0,0014	-0,0006
C(18)	4,83	0,0034	0,0020	0,0222	-0,0005	0,0009	-0,0006
C(19)	5,19	0,0022	0,0037	0,0271	-0,0014	-0,0012	-0,0008
C(20)	5,09	0,0040	0,0027	0,0190	0,0028	-0,0033	0,0002
Br ⁻ (21)	4,86	0,0031	0,0031	0,0161	0,0018	-0,0007	-0,0001

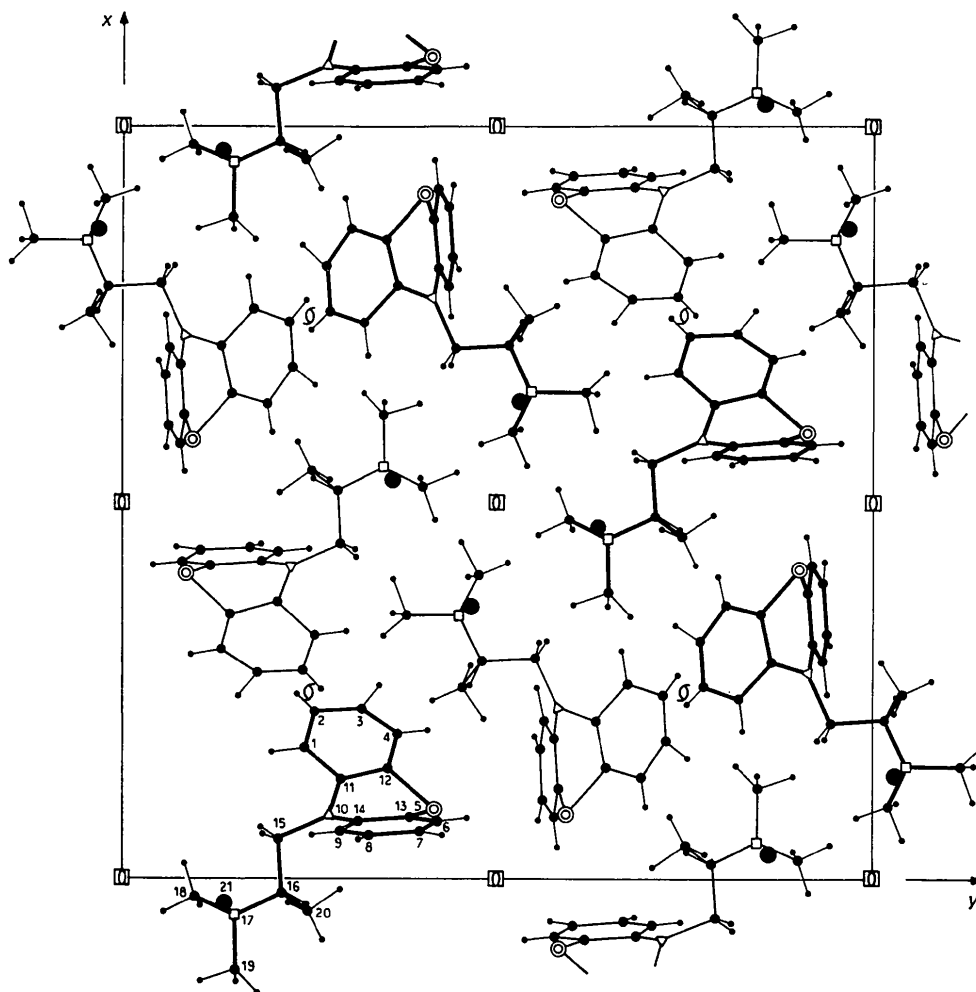


Fig. 1. Projection suivant [001].

écart au plan *B* n'est pas significatif. Il semble que dans le cristal, le noyau phénothiazine soit quelque peu déformé par les contraintes cristallines: ceci semble confirmé par le fait que l'angle des plans des deux cycles *A* et *B* est de $140,6^\circ$, valeur supérieure de 2° et plus, à toutes celles des autres structures de même conformation.

Configuration de la chaîne amino-alkyle

Les longueurs de liaisons telles que $N^+(17)-C(19)$ et surtout $N^+(17)-C(18)$ paraissent courtes; corréla-

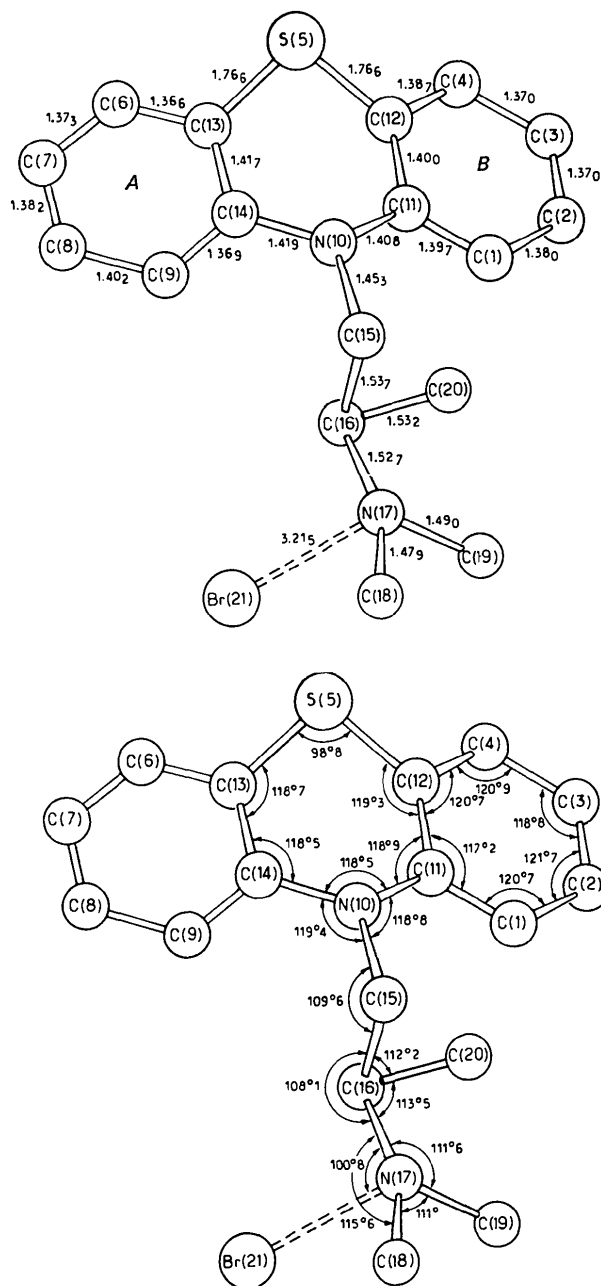


Fig. 2. Distances (Å) et angles de liaison ($^\circ$).

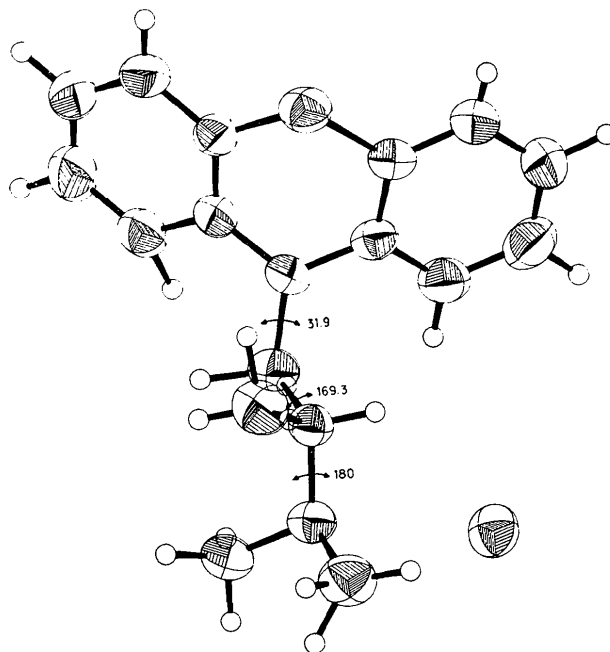


Fig. 3. Ellipsoïdes d'agitation thermique et angles de conformation ($^\circ$).

tivement l'angle $C(16)-N(17)-C(18)$ qui est égal à $115,6^\circ$, s'écarte nettement de l'angle tétraédrique. Or, nous verrons au paragraphe suivant que ce méthyle $C(18)$ est fortement lié par l'intermédiaire de ses hydrogènes à trois atomes de brome environnants: ceci a pour résultat de raccourcir quelque peu la liaison $N(17)-C(18)$ et de la dévier. On constate, en effet, que la tendance à l'alignement des atomes $C(18)-H \cdots Br$ va dans le sens de l'accroissement de l'angle $C(16)-N(17)-C(18)$.

De même les méthyles $C(19)$ et $C(20)$ sont aussi liés chacun à un atome de brome, mais le fait qu'ils n'échangent qu'une liaison $C-H \cdots Br$ affecte moins leur liaison.

Le plan des atomes $N(10)-C(15)-C(16)$ fait un angle de $31,9^\circ$ avec le plan de référence $S(5)-N(10)-C(15)$ bissecteur du dièdre phénothiazine.

Agitation thermique anisotrope

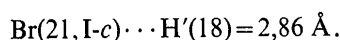
Les paramètres d'agitation thermique sont reportés dans le Tableau 4. La Fig. 3 donne l'aspect des ellipsoïdes correspondants. Nous y avons également indiqué les valeurs des angles de conformation autour des liaisons $C(15)-N(10)$, $C(15)-C(16)$ et $C(16)-N(17)$.

L'agitation thermique est, dans l'ensemble assez importante, notamment dans le noyau phénothiazine où certains atomes tels $C(3)$, $C(4)$, $C(7)$ et $C(8)$ sont agités d'une manière très anisotrope. Les écarts à la normale de certaines longueurs de liaison du noyau sont certainement liés à cette agitation importante.

Interactions moléculaires – cohésion cristalline

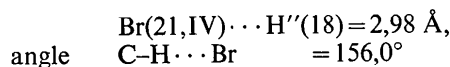
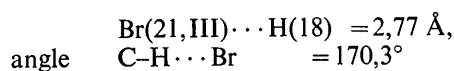
Le volume moléculaire, calculé selon la méthode de Kitaigorodskii, conduit à une compacité $C=0,706$. Parmi les phénothiazines étudiées, c'est la plus importante: bien qu'elle corresponde aux valeurs généralement obtenues dans de nombreuses structures organiques, elle nous paraît tout de même indiquer une cohésion intermoléculaire importante compte tenu de l'encombrement de la molécule.

La distance $N^+(17)-H \cdots Br^- = 3,21 \text{ \AA}$ correspond à une liaison hydrogène forte (l'hydrogène n'a pas pu être localisé avec certitude). Dans la même direction (approximativement $[001]$) on trouve une distance relativement courte, qui contribue à la cohésion du cristal dans le sens de son allongement.



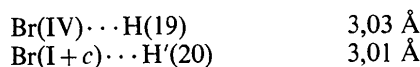
Le contact de van der Waals correspondant à environ $3,15 \text{ \AA}$, ceci rappelle une liaison de type hydrogène d'autant plus que l'angle $C(18)-H \cdots Br = 169,2^\circ$ marque un alignement approximatif de ces atomes.

De même:



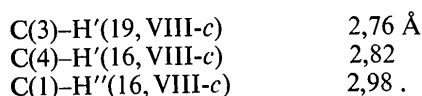
forment une couronne de liaisons de type hydrogène autour de l'axe $\bar{4}$ (Fig. 4) et marquent le rôle particulier de ce méthyle C(18) (Fig. 5).

Tout se passe comme si une partie de la charge (+) de l'azote quaternaire s'était déplacée vers ce méthyle, et cela malgré la forte liaison hydrogène $N-H \cdots Br$. Il semble que les autres méthyles C(19) et C(20) jouent le même rôle: en effet si les distances:



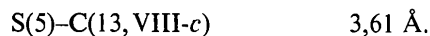
sont encore relativement courtes, les trois atomes sont loin d'être alignés. Ces 'liaisons' contribuent à former des unités structurales de 4 molécules (autour des axes $\bar{4}$) empilées suivant $[001]$.

D'autres contacts où n'intervient pas l'anion Br^- , sont aussi relativement marqués: ils mettent en jeu les atomes d'hydrogène du carbone C(16) et du méthyle C(19) c'est-à-dire des carbones en α de $N^+(17)$ (Fig. 6).



Les directions moyennes des noyaux phénothiazine étant deux à deux orthogonales, du fait de la symétrie $\bar{4}$, chaque atome de soufre qui est en proéminence sur le noyau, vient en étroit contact avec le cycle qui lui

fait face; le contact étant réalisé au niveau du carbone C(13).



Enfin, par rotation et translation autour de l'axe hélicoïdal, les extrémités des cycles de deux molécules restent en contact:

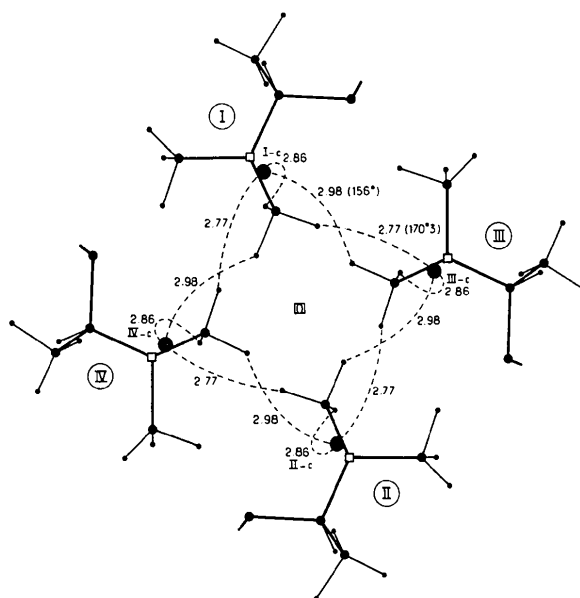


Fig. 4. Liaisons de type hydrogène autour de $\bar{4}$.

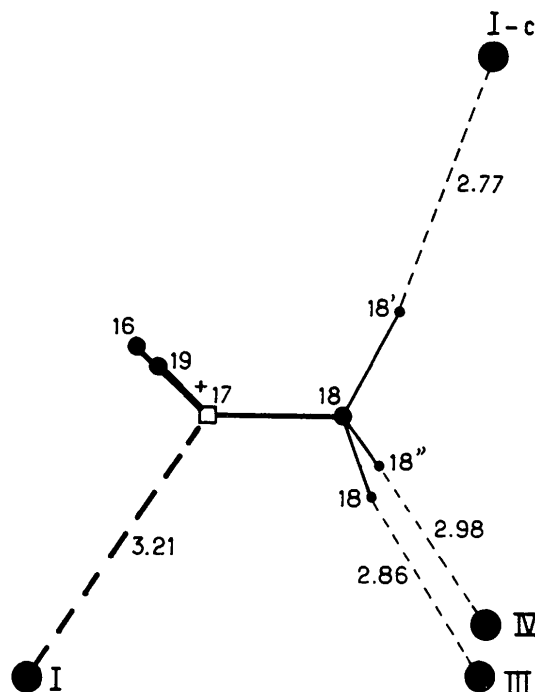


Fig. 5. Environnement particulier du méthyle C(18).

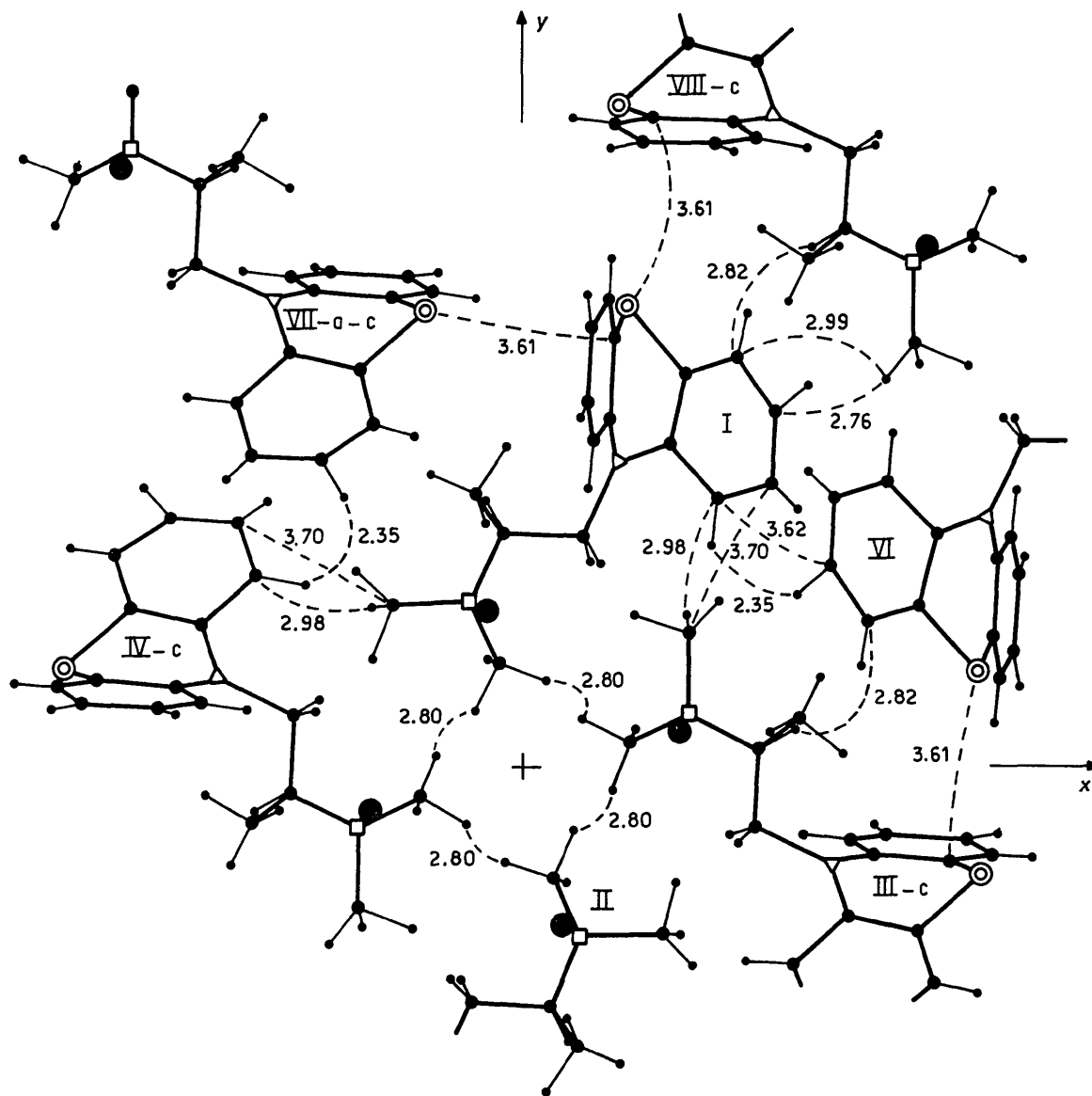


Fig. 6. Proximités intermoléculaires les plus remarquables.

Conclusion

De nouveau, nous constatons que l'essentiel de la cohésion cristalline est assurée par l'atome d'halogène X par liaison directe avec l'atome d'azote quaternaire mais aussi, et c'est sans doute le fait le plus remarquable, par les groupements méthyles. Par rapport aux chlorhydrates, les liaisons C-H...X semblent encore mieux définies.

Références

- ESCOBAR, C., MARSAU, P. & CLASTRE, J. (1968). *C. R. Acad. Sci. Paris. Sér. C*, **267**, 1399-1401.
 McDOWELL, J. J. H. (1969). *Acta Cryst.* B25, 2175-2181.
 McDOWELL, J. J. H. (1970). *Acta Cryst.* B26, 954-964.
 MARSAU, P. (1971). *Acta Cryst.* B27, 42-51.
 MARSAU, P. & CALAS, M. R. (1971). *Acta Cryst.* B27, 2058-2062.
 MARSAU, P. & CAM, Y. (1973). *Acta Cryst.* B29, 980-986.