

Structure Cristalline et Moléculaire de la Sulfanilamide–Antipyrine

PAR SERGE ALBEROLA ET FERNAND SABON

Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, UER des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Montpellier 1, France

ET JOËL JAUD ET JEAN GALY

Service de Cristallographie, Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, BP 4142, 31030 Toulouse CEDEX, France

(Reçu le 17 mars 1977, accepté le 19 avril 1977)

The 1:1 sulphanilamide–antipyrine molecular compound crystallizes in the orthorhombic system, space group $P2_12_12_1$, with $a = 12.500$, $b = 14.677$, $c = 9.799$ Å. The crystal structure (refined to an R of 0.046) contains four units per cell. The conformation of the molecules and their association by hydrogen bonds have been determined.

Introduction

Dans le cadre des recherches poursuivies sur les associations de substances chimiques à caractère médicamenteux Alberola, Rambaud & Sabon (1976) ont caractérisé un composé moléculaire 1:1 entre la sulfanilamide et l'antipyrine. L'étude par spectroscopie

infra-rouge de cette phase nouvelle met en évidence un abaissement caractéristique $\Delta\nu(\text{NH})$ pour les fréquences $\nu(\text{NH})$ des fonctions amine et sulfonamide. Ce déplacement semble attribuable si l'on se réfère aux précédents travaux sur les sulfanilamides (Novak, Lascombe & Josien, 1966) à des liaisons hydrogène.

Cette hypothèse n'a pu être confirmée par une étude en solution diluée du fait de l'insolubilité de ce composé dans les solvants non-polaires (Alberola, 1976). La détermination de la structure cristalline de ce complexe $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (Fig. 1) a donc été entreprise afin de préciser d'une part la nature des liaisons, d'autre part le rôle joué par chacune d'elle dans la formation de ce complexe.

Les cristaux ont été préparés par recristallisation dans l'acétone d'un mélange physique de composition correspondant à 48,08% en sulfanilamide. Ils sont translucides, stables à l'air et de forme prismatique.

Analyse radiocristallographique – détermination de la structure

Une étude antérieure sur chambre de précession avait permis de déterminer les paramètres et le groupe spatial du complexe sulfanilamide–antipyrine (Alberola *et al.*, 1976). Un nouveau monocristal de qualité contrôlée au goniomètre optique et au microscope polarisant se présentant sous la forme d'un prisme de $0,8 \times 0,7 \times 1,2$ mm a été sélectionné.

La mesure des réflexions hkl a été effectuée à l'aide d'un diffractomètre automatique Nonius de type CAD-4 pour la radiation $K\alpha$ du cuivre.

L'ensemble des conditions de mesure et les résultats expérimentaux sont résumés dans le Tableau 1. Les méthodes prévalant au choix des conditions de mesure

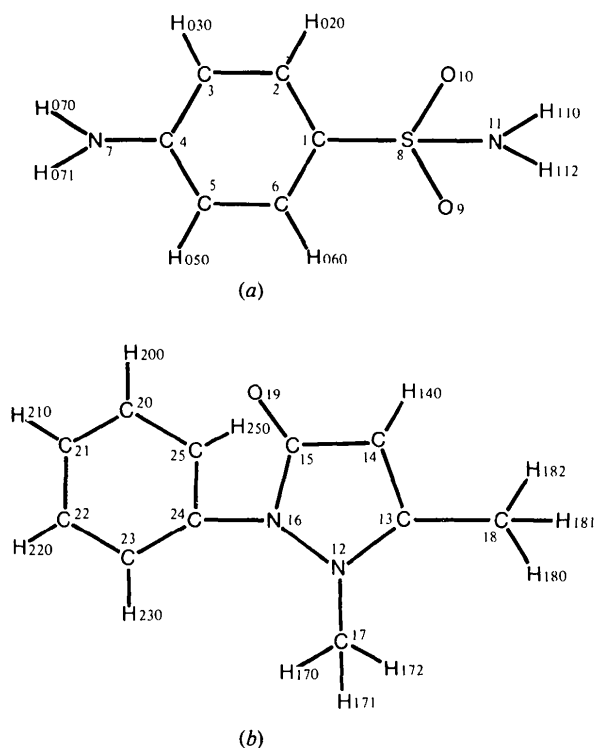


Fig. 1. Numérotation atomique. (a) Sulfanilamide. (b) Antipyrine.

Tableau 1. Conditions de mesure et résultats expérimentaux

Données physiques et cristallographiques

Formule: C₁₇O₃N₄SH₂₀, masse moléculaire: 360,25

Système cristallin: orthorhombique

Groupe spatial P2₁2₁2₁

a = 12,500 (3) Å

b = 14,677 (3)

c = 9,799 (2)

 $\rho_{\text{exp}} = 1,357 (4)$, $\rho_x = 1,333 \text{ g cm}^{-3}$ Coefficient d'absorption: $\mu = 17,65 \text{ cm}^{-1}$

Morphologie: prisme, 0,8 × 0,7 × 1,2 mm

V = 1798 Å³

Z = 4

F(000) = 190

Conditions d'enregistrement

Température: 25 °C

Radiation: Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$)

Monochromatisation: monochromateur graphite

Distance cristal-détecteur: 208 mm

Fenêtre du détecteur: hauteur = 4 mm, largeur = (3 + 0,75 tg θ) mm

Angle de 'take-off': 3,25°

Mode de balayage: θ - 2θ

Angle de Bragg maximum: 78°

Amplitude de balayage: (0,60 + 0,147 tg θ)°

Valeurs déterminant la vitesse de balayage:

 $\sigma_{\text{pre}}^* = 0,4$, $\sigma^* = 0,018$, $V_{\text{pre}}^* = 1^\circ \text{ min}^{-1} \text{ en } \theta$, $T_{\text{max}}^* = 70\text{s}$

	Contrôles d'intensité	Contrôles d'orientation
Réflexions choisies	306, 036, 326	14, 0, 0, 800, 0, 0, 10
Périodicité	Par heure d'irradiation	Toutes les 100 taches

Conditions d'affinement

Nombre de réflexions pour affinement des paramètres réticulaires: 25

Nombre de réflexions enregistrées: 2202

Nombre de réflexions indépendantes: 2202

Nombre de réflexions utilisées: 1658 [$I > 2\sigma(I)$]

Nombre de variables affinées: 227

Facteurs de reliabilité

 $R = \sum (k|F_o| - |F_c|) / \sum k|F_o| = 4,6\%$ $R = [\sum w^2(k|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w^2 k^2 F_o^2]^{1/2} = 6,1\%$

* Ces valeurs ont été définies par Mosset, Bonnet & Galy (1977).

figurent dans une précédente publication (Mosset, Bonnet & Galy, 1977).

La structure a été déterminée par déconvolution de la fonction de Patterson et séries de Fourier. L'affinement a été conduit de la manière suivante:

- affinement par moindres carrés avec agitation thermique isotrope sur tous les atomes (hydrogènes exceptés): $R = 0,125$.- affinement avec agitation thermique anisotrope sur ces atomes: $R = 0,066$.

- localisation des atomes hydrogène par fonction différence.

- un cycle d'affinement portant sur les coordonnées et un facteur d'agitation thermique isotrope moyen pour les atomes d'hydrogène.

- affinement enfin, avec agitation thermique anisotrope sur tous les atomes sauf les hydrogènes, ceux-ci étant simplement introduit dans le calcul: $R = 0,046$.*

Description de la structure et discussion

Le Tableau 2 rassemble les coordonnées atomiques des atomes de soufre, d'oxygène, d'azote et de carbone, tandis qu'au Tableau 3 figurent les coordonnées atomiques et les coefficients d'agitation thermique isotrope des hydrogènes; dans ce tableau les écarts-standard ne sont pas indiqués puisqu'il n'y a pas eu d'affinement final sur ces atomes.

Les distances et angles interatomiques des deux molécules du complexe, avec leurs écarts-type, sont résumés dans les Tableaux 4 et 5.

Les plans moyens des différents cycles présents dans le complexe ont été déterminés et figurent dans le Tableau 6.

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 32668: 7 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Tableau 2. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) des atomes lourds

La numérotation adoptée est celle décrite dans Fig. 1.

	x	y	z
C(1)	3667 (3)	-744 (3)	1018 (5)
C(2)	3572 (4)	-1351 (3)	50 (5)
C(3)	4204 (4)	-2131 (3)	-88 (4)
C(4)	4927 (4)	-2313 (3)	-959 (4)
C(5)	5017 (4)	-1682 (3)	-2033 (4)
C(6)	4387 (4)	-905 (3)	2057 (4)
N(7)	5544 (3)	3083 (3)	910 (4)
S(8)	2850 (1)	226 (1)	1071 (1)
O(9)	2538 (3)	456 (2)	-306 (3)
O(10)	3406 (3)	896 (2)	1855 (4)
N(11)	1771 (3)	-8 (3)	1856 (4)
N(12)	1583 (4)	6040 (3)	2067 (5)
C(13)	1158 (5)	6626 (3)	2979 (6)
C(14)	624 (4)	6163 (3)	3979 (6)
C(15)	738 (4)	5226 (3)	3722 (5)
N(16)	1396 (3)	5159 (3)	2574 (4)
C(17)	2471 (6)	6176 (5)	1195 (7)
C(18)	1319 (6)	7634 (4)	2973 (7)
O(19)	327 (3)	4536 (2)	4251 (4)
C(20)	913 (6)	3681 (6)	-386 (7)
C(21)	1433 (6)	2896 (5)	16 (8)
C(22)	1964 (5)	2871 (4)	1223 (7)
C(23)	1972 (5)	3642 (4)	2063 (6)
C(24)	1422 (4)	4400 (3)	1680 (6)
C(25)	891 (5)	4421 (4)	436 (7)

Le schéma général de la disposition des deux molécules dans le réseau cristallin est donné en projection sur le plan (001) à la Fig. 2.

Du point de vue de la conformation des deux molécules, les longueurs et angles de liaisons sont analogues à ceux rencontrés dans la littérature, aussi bien en ce qui concerne la sulfanilamide (Alléaume & Decap, 1965) que l'antipyrine (Singh & Vijayan, 1974).

Comme l'avaient déjà observé ces auteurs, le cycle

Tableau 3. *Coordonnées atomiques* ($\times 10^3$) *et facteurs d'agitation thermique isotrope des atomes d'hydrogène*

	x	y	z	B (Å ²)
H(020)	305	-123	-83	4,7
H(030)	411	-257	-93	4,7
H(050)	555	-182	284	3,7
H(060)	447	-42	291	4,3
H(070)	586	-322	175	5,2
H(071)	523	-358	30	5,0
H(110)	192	-12	276	5,0
H(111)	110	-30	150	4,9
H(140)	9	647	463	4,9
H(170)	299	655	143	4,2
H(171)	248	563	36	5,4
H(172)	261	667	35	5,4
H(180)	90	784	361	4,9
H(181)	98	779	195	4,9
H(182)	219	783	289	4,9
H(200)	40	366	-129	5,9
H(210)	156	236	-54	4,4
H(220)	228	225	151	5,0
H(230)	237	362	301	5,3
H(250)	46	498	24	5,1

Tableau 4. *Distances interatomiques* (Å)

C(1)-C(2)	1,379 (6)	N(16)-N(12)	1,405 (5)
C(2)-C(3)	1,390 (6)	N(12)-C(17)	1,415 (7)
C(3)-C(4)	1,394 (6)	C(13)-C(18)	1,504 (7)
C(4)-C(5)	1,406 (6)	C(15)-O(19)	1,248 (5)
C(5)-C(6)	1,386 (6)	N(16)-C(24)	1,417 (6)
C(6)-C(1)	1,379 (6)	C(20)-C(21)	1,380 (9)
C(4)-N(7)	1,369 (5)	C(21)-C(22)	1,356 (9)
C(1)-S(8)	1,754 (4)	C(22)-C(23)	1,400 (8)
S(8)-O(9)	1,445 (3)	C(23)-C(24)	1,360 (7)
S(8)-O(10)	1,429 (3)	C(24)-C(25)	1,387 (8)
S(8)-N(11)	1,591 (4)	C(25)-C(20)	1,353 (9)
C(2)-H(020)	1,02	C(14)-H(140)	1,02
C(3)-H(030)	1,06	C(17)-H(170)	0,87
C(5)-H(050)	1,05	C(17)-H(171)	1,13
C(6)-H(060)	1,10	C(17)-H(172)	1,11
N(7)-H(070)	0,94	C(18)-H(180)	1,00
N(7)-H(071)	1,02	C(18)-H(181)	0,95
N(21)-H(110)	0,93	C(18)-H(182)	1,13
N(11)-H(111)	1,00	C(20)-H(200)	1,09
N(12)-C(13)	1,349 (6)	C(21)-H(210)	0,97
C(13)-C(14)	1,366 (7)	C(22)-H(220)	1,03
C(14)-C(15)	1,406 (8)	C(23)-H(230)	1,05
C(15)-N(16)	1,396 (6)	C(25)-H(250)	0,99

de la sulfanilamide est plan, ainsi que chacun des cycles de l'antipyrine. L'angle dièdre formé entre les plans 2 et 3 est de 63,6°, alors qu'il n'est que de 12° entre les plans 1 et 2 indiquant que les deux cycles benzéniques sont sensiblement parallèles.

La seule différence notable avec les résultats antérieurs concerne l'angle entre les cycles benzénique et pyrrolique et l'antipyrine, celui ci semble varier d'un composé à l'autre traduisant une rotation possible

Tableau 5. *Angles interatomiques* (°)

C(6)-C(1)-C(2)	120,4 (8)	O(9)-S(8)-N(11)	105,8 (5)	H(171)-C(17)-N(12)	109
C(6)-C(1)-S(8)	119,3 (8)	O(9)-S(8)-C(1)	108,6 (4)	H(181)-C(18)-C(13)	106
C(2)-C(1)-S(8)	119,7 (7)	N(11)-S(8)-C(1)	109,4 (4)	H(180)-C(18)-C(13)	97
H(020)-C(2)-C(1)	121	H(110)-N(11)-S(8)	109	H(182)-C(18)-C(13)	111
H(020)-C(2)-C(3)	118	H(111)-N(11)-S(8)	126	H(200)-C(20)-C(25)	119
C(1)-C(2)-C(3)	120,1 (8)	C(13)-N(12)-N(16)	106,6 (7)	H(200)-C(20)-C(21)	118
H(030)-C(3)-C(2)	118	C(13)-N(12)-C(17)	128,2 (8)	C(25)-C(20)-C(21)	120,5 (8)
H(030)-C(3)-C(4)	121	N(16)-N(12)-C(17)	118,3 (9)	H(210)-C(21)-C(22)	112
C(2)-C(3)-C(4)	120,4 (8)	N(12)-C(13)-C(14)	110,5 (6)	H(210)-C(21)-C(20)	126
N(7)-C(4)-C(3)	119,8 (8)	N(12)-C(13)-C(18)	119,5 (8)	C(22)-C(21)-C(20)	120,1 (9)
N(7)-C(4)-C(5)	121,7 (7)	C(14)-C(13)-C(18)	129,9 (9)	H(220)-C(22)-C(21)	117
C(3)-C(4)-C(5)	118,4 (8)	H(140)-C(14)-C(13)	123	H(220)-C(22)-C(23)	123
H(050)-C(5)-C(6)	120	H(140)-C(14)-C(15)	127	C(21)-C(22)-C(23)	119,6 (9)
H(050)-C(5)-C(4)	119	C(13)-C(14)-C(15)	108,0 (9)	H(230)-C(23)-C(24)	120
C(6)-C(5)-C(4)	120,6 (8)	O(19)-C(15)-N(16)	121,3 (8)	H(230)-C(23)-C(22)	119
H(060)-C(6)-C(11)	121	O(19)-C(15)-C(14)	132,6 (7)	C(24)-C(23)-C(22)	119,6 (8)
H(060)-C(6)-C(5)	119	N(16)-C(15)-C(14)	105,7 (9)	C(23)-C(24)-C(25)	120,1 (9)
C(1)-C(6)-C(5)	119,9 (8)	C(15)-N(16)-N(12)	108,5 (9)	C(23)-C(24)-N(16)	118,9 (7)
H(070)-N(7)-C(4)	112	C(15)-N(16)-C(24)	124,5 (8)	C(25)-C(24)-N(16)	120,9 (8)
H(071)-N(7)-C(4)	113	C(15)-N(16)-C(24)	120,0 (5)	H(250)-C(25)-C(20)	123
O(10)-S(8)-O(9)	118,2 (4)	H(170)-C(17)-N(12)	120	H(250)-C(25)-C(24)	116
O(10)-S(8)-N(11)	107,5 (4)	H(172)-C(17)-N(12)	131	C(20)-C(25)-C(24)	119,7 (9)
O(10)-S(8)-C(1)	106,9 (4)				

autour de la liaison N(16)—C(24) reliant ces deux cycles.

Du point de vue de l'arrangement moléculaire, nous pouvons observer que la cohésion du réseau cristallin

est assurée par trois types de liaisons hydrogène, deux d'entre elles liant les molécules de sulfanilamide tandis que la troisième assure le partage d'une molécule d'antipyrine à celle de sulfanilamide (Tableau 7 et Fig. 3).

Tableau 6. *Plans moyens d'atomes*

$$\text{Plan 1: } -(0,70636)x - (0,49633)y + (0,50410)z + 2,19525 = 0$$

Atomes définissant le plan

C(1)	0,002 Å	C(4)	0,006 Å
C(2)	0,001	C(5)	-0,003
C(3)	-0,005	C(6)	-0,007

Autres atomes

N(7)	-0,001 Å	O(9)	-0,529 Å
S(8)	0,043	O(10)	-0,550

$$\text{Plan 2: } -(0,82855)x - (0,33637)y + (0,44762)z + 2,92083 = 0$$

Atomes définissant le plan

C(20)	-0,011 Å	C(23)	-0,017 Å
C(21)	0,005	C(24)	0,012
C(22)	0,009	C(25)	0,002

$$\text{Plan 3: } -(0,83248)x - (0,00822)y - (0,55400)z + 2,87883 = 0$$

Atomes définissant le plan

N(12)	0,036 Å	C(13)	-0,023 Å
C(14)	-0,006	C(15)	0,028
N(16)	-0,033		

Autres atomes

C(17)	-0,409 Å	O(19)	0,176 Å
C(18)	-0,102		

L'examen de la Fig. 2 montre que les molécules de sulfanilamide s'organisent suivant une hélice dont l'axe est confondu avec l'axe cristallographique z délimitant une sorte de tunnel dans lequel s'insèrent les molécules d'antipyrine.

Ces travaux confirment d'une part l'existence de liaisons hydrogène vérifiant ainsi l'hypothèse émise par Alberola (1976) fondée sur une étude par spectroscopie infra-rouge, d'autre part le rôle prépondérant de l'azote N(11) de la fonction sulfonamide, dans la formation du composé moléculaire 1:1 sulfanilamide-antipyrine. Ce résultat est comparable à ceux obtenus par Shefter &

Tableau 7. *Liaisons hydrogène*

O(9) ⁱ ...H(110) ⁱⁱ	2,074 Å
O(9) ⁱ ...N(11) ⁱⁱ	2,985
N(11) ⁱⁱ -H(110) ⁱⁱ ...O(9) ⁱ	171,9°
O(10) ^{iv} ...H(070) ^j	2,090 Å
O(10) ^{iv} ...N(7) ^j	2,964
N(7) ^j -H(070) ^j ...O(10) ^{iv}	152,8°
O(19) ^{iv} ...H(111) ^j	1,944 Å
O(19) ^{iv} ...N(11) ^j	2,915
N(11) ^j -H(111) ^j ...O(19) ^{iv}	161,8°

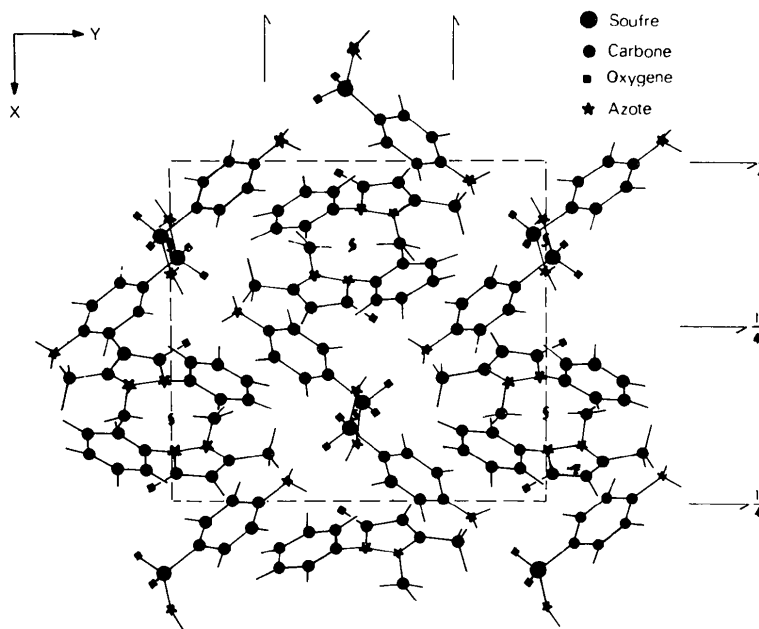


Fig. 2. Projection de la structure sur le plan (001).

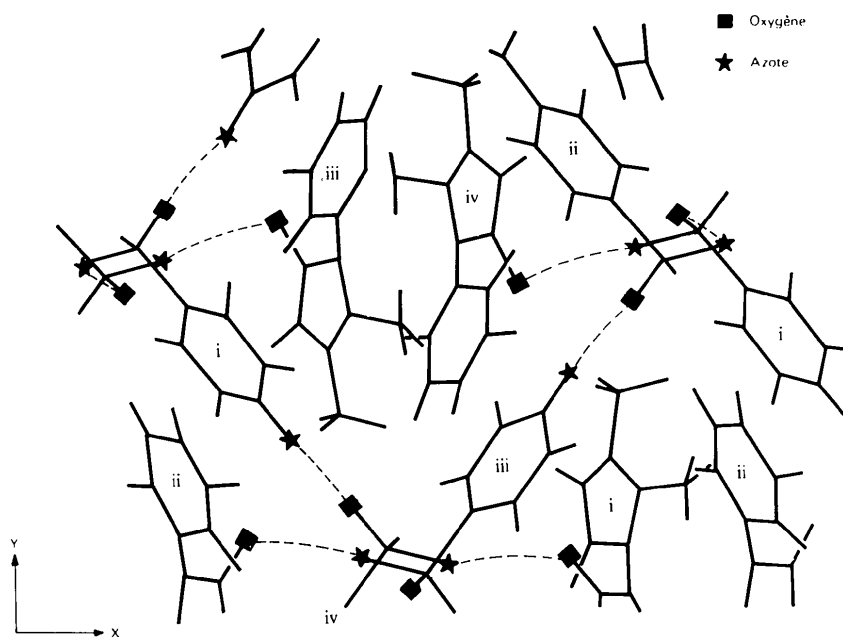


Fig. 3. Projection de la structure sur le plan (001): liaisons hydrogène.

Sackman (1971) pour le complexe sulfanilamide-sulfathiazole et par Leger, Alberola & Carpy (1977) pour l'association sulfacétamide-caféine.

Le CNRS, la DGRST, et la DESR ont apporté leur aide matérielle à la réalisation de ce travail.

Références

- ALBEROLA, S. (1976). Communication privée.
- ALBEROLA, S., RAMBAUD, J. & SABON, F. (1976). *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, **36**(1), 59-64.
- ALLÉAUME, M. & DECAP, J. (1965). *Acta Cryst.* **19**, 934-938.
- LEGER, J. M., ALBEROLA, S. & CARPY, A. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 1455-1459.
- MOSSET, A., BONNET, J.-J. & GALY, J. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 2639-2644.
- NOVAK, A., LASCOMBE, J. & JOSIEN, M. L. (1966). *J. Phys. Radium*, **27**, C2.
- SHEFTER, E. & SACKMAN, P. (1971). *J. Pharm. Sci.* **60**, 282-286.
- SINGH, T. P. & VIJAYAN, M. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 557-562.