

## ***N*-[(Ethyl-1 Pyrrolidiny-2) Méthyl] Hydroxy-2 Sulfamoyl-5 Benzamide (un Métabolite du Sulpiride), C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S**

PAR C. HOUTTEMANE, J. C. BOIVIN ET D. J. THOMAS

*Laboratoire de Cristallogénie et Physico-Chimie du Solide, ERA–CNRS 1004, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, BP 108, 59652 Villeneuve d'Ascq CEDEX, France*

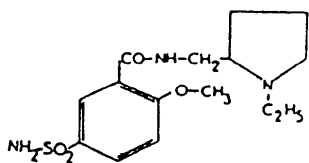
ET P. BERTHELOT ET M. DEBAERT

*Laboratoire de Pharmacie Chimique, Faculté de Pharmacie, 3, rue du Professeur Laguesse, 59045 Lille CEDEX, France*

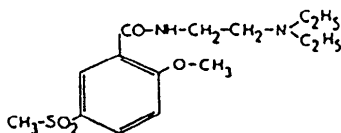
(Reçu le 1 octobre 1982, accepté le 6 juin 1983)

**Abstract.**  $M_r = 327$ , monoclinic,  $P2_1/c$ ,  $a = 10.370$  (2),  $b = 8.690$  (2),  $c = 21.747$  (2) Å,  $\beta = 124.04$  (1)°,  $V = 1623.9$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.33$  Mg m<sup>-3</sup>,  $Mo K\alpha$ ,  $\lambda = 0.7093$  Å,  $\mu = 0.21$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 696$ ,  $T = 293$  K,  $R = 0.059$  for 1644 observed reflexions. The molecule of metabolite is in an extended configuration. The hydrogen-bond scheme is given.

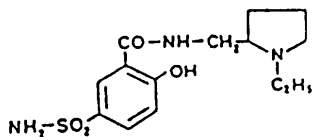
**Introduction.** Le présent travail s'intègre dans une étude entreprise sur le mécanisme d'action de composés utilisés en thérapeutique humaine et doués de propriétés neuroleptiques. C'est ainsi qu'ont déjà été décrites la structure cristalline du sulpiride (1) (Houttemane, 1980; Houttemane, Boivin, Nowogrocki, Thomas & Bonte, 1981) et celle du tiapride (2) (Houttemane, Boivin, Nowogrocki, Thomas, Bonte & Debaert, 1983).



(1)



(2)



(3)

Le sulpiride donne un métabolite *O*-déméthylé inactif (3) (Laville, 1982). En vue d'établir des relations structure-activité dans cette série de composés, il était intéressant de déterminer la structure cristalline de ce métabolite et de la comparer à celle du sulpiride.

**Partie expérimentale.** Cristallisation par évaporation d'une solution éthanolique saturée à température ambiante (0,4 × 0,2 × 0,1 mm); diffractomètre automatique à quatre cercles PW 1100 Philips, radiation utilisée  $Mo K\alpha$  monochromatisée par graphite; 25 réflexions du 'peak hunting' utilisées pour la mesure des paramètres de maille; réflexions standards et leur variations d'intensité: 123: 225927–223167,  $\bar{2}14$ : 192348–189827,  $\bar{2}04$ : 57214–56236; pas de correction d'absorption appliquée; valeur maximale de  $\theta$  égale à 22°; 2231 réflexions mesurées; valeurs de  $h, k, l$  14–14, 7–7, 0–7; 1644 réflexions utilisées, non retenues les réflexions telles  $I < 3\sigma(I)$ ; méthodes utilisées pour résoudre la structure: programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970) suivi de séries de Fourier différences successives; affinement sur les facteurs de structure par moindres carrés version *SFLS* de Prewitt (1966); atomes d'hydrogène localisés par synthèses de Fourier; anisotropie pour les atomes non hydrogène;  $R_{\text{final}} = 0,059$ ; utilisation des facteurs de diffusion de Cromer & Waber (1965); correction de dispersion anormale pour l'atome de soufre (Cromer & Liberman, 1970). Affinement des paramètres atomiques de tous les atomes et des coefficients de température anisotropes pour les atomes non hydrogène,  $wR = 0,061$  ( $w = 1$ ), pas d'affinement du facteur d'extinction secondaire.\*

\* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des paramètres d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 38638: 14 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

**Discussion.** Le Tableau 1 donne les coordonnées atomiques, le Tableau 2 les distances et angles interatomiques. Comme le montre le schéma dans la Fig. 1 la molécule se présente en configuration étendue.

Tableau 1. Paramètres atomiques et coefficients d'agitation thermique  $B_{eq}$

$$B_{eq} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j B_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

	x	y	z	$B_{eq}(\text{Å}^2)$
S	0,2378 (1)	0,7747 (2)	0,0333 (1)	3,80
O(1)	0,1678 (4)	0,8964 (4)	0,0486 (2)	5,90
O(2)	0,1530 (4)	0,6338 (4)	0,0031 (2)	6,1
O(3)	0,4020 (3)	1,0124 (3)	-0,1680 (2)	5,80
O(4)	0,4485 (5)	0,5444 (4)	-0,1162 (2)	6,30
N(1)	0,1678 (4)	0,8964 (4)	0,0486 (2)	3,20
N(2)	0,5159 (5)	0,7373 (5)	-0,1619 (2)	4,40
N(3)	0,8189 (4)	0,5753 (4)	-0,1884 (2)	3,60
C(1)	0,2837 (4)	0,8457 (5)	-0,0282 (2)	2,80
C(2)	0,2632 (6)	0,9998 (6)	-0,0478 (3)	3,00
C(3)	0,3012 (4)	1,0543 (4)	-0,0953 (2)	3,10
C(4)	0,3645 (4)	0,9561 (4)	-0,1236 (2)	2,50
C(5)	0,3854 (4)	0,7986 (4)	0,1025 (2)	2,50
C(6)	0,3441 (4)	0,7472 (5)	-0,0554 (2)	2,80
C(7)	0,4531 (5)	0,6825 (5)	-0,1273 (2)	3,60
C(8)	0,5815 (6)	0,6394 (7)	-0,1931 (3)	4,40
C(9)	0,7499 (5)	0,6809 (5)	-0,1589 (2)	3,70
C(10)	0,7780 (10)	0,8409 (7)	-0,1772 (5)	8,20
C(11)	0,8735 (7)	0,8269 (7)	-0,2076 (3)	5,80
C(12)	0,9373 (6)	0,6674 (6)	-0,1910 (3)	4,40
C(13)	0,8762 (6)	0,4268 (6)	-0,1482 (3)	4,20
C(14)	0,9383 (8)	0,3196 (8)	-0,1796 (4)	7,1

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles (°) et liaisons hydrogène intermoléculaires

S—O(1)	1,424 (5)	C(7)—C(5)	1,492 (7)
S—O(2)	1,434 (4)	C(7)—O(4)	1,230 (6)
S—N(1)	1,601 (3)	C(7)—N(2)	1,329 (8)
S—C(1)	1,763 (6)	C(8)—N(2)	1,471 (9)
		C(8)—C(9)	1,509 (7)
C(1)—C(2)	1,385 (7)	C(9)—C(10)	1,518 (9)
C(1)—C(6)	1,375 (7)	C(9)—N(3)	1,510 (7)
C(3)—C(2)	1,379 (9)	C(11)—C(10)	1,473 (15)
C(3)—C(4)	1,411 (7)	C(11)—C(12)	1,491 (8)
C(5)—C(4)	1,421 (5)	N(3)—C(12)	1,493 (8)
C(5)—C(6)	1,387 (7)	N(3)—C(13)	1,484 (6)
C(4)—O(3)	1,320 (7)	C(13)—C(14)	1,497 (12)
		N(1)...O(4) <sup>(i)</sup> = 2,832 (6)	N(1)—H(N1)...O(4) <sup>(i)</sup> = 170 (10)
		N(3) <sup>(ii)</sup> ...O(3) <sup>(ii)</sup> = 2,700 (4)	N(3) <sup>(ii)</sup> ...H(O3) <sup>(ii)</sup> —O(3) <sup>(ii)</sup> = 174 (9)
O(1)—S—O(2)	106,5 (4)	O(3)—C(4)—C(5)	122,6 (8)
O(1)—S—N(1)	107,7 (4)	C(4)—C(5)—C(7)	123,5 (8)
O(2)—S—N(1)	106,5 (4)	C(6)—C(5)—C(7)	116,8 (9)
S—C(1)—C(2)	120,8 (8)	C(5)—C(7)—N(2)	116,2 (9)
S—C(1)—C(6)	119,3 (7)	C(5)—C(7)—O(4)	120,7 (8)
N(1)—S—C(1)	107,9 (5)	O(4)—C(7)—N(2)	123,1 (13)
O(1)—S—C(1)	107,9 (6)	C(7)—N(2)—C(8)	123,6 (13)
O(1)—S—O(2)	118,6 (6)	C(8)—C(9)—C(10)	115,3 (11)
C(2)—C(1)—C(6)	119,9 (9)	C(8)—C(9)—N(3)	103,8 (7)
C(1)—C(2)—C(3)	119,7 (7)	C(10)—C(9)—N(3)	103,9 (7)
C(2)—C(3)—C(4)	121,1 (11)	C(9)—C(10)—C(11)	108,5 (12)
C(1)—C(6)—C(5)	119,8 (6)	C(9)—N(3)—C(12)	106,6 (8)
C(6)—C(5)—C(4)	119,6 (8)	C(9)—N(3)—C(13)	114,0 (8)
C(3)—C(4)—C(5)	117,8 (7)	C(12)—N(3)—C(13)	115,0 (9)
C(3)—C(4)—O(3)	119,6 (9)	N(3)—C(13)—C(14)	113,9 (10)

Code de symétrie

- (i)  $1-x, 1-y, z$   
(ii)  $x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$   
(iii)  $1-x, 2-y, z$

- (iv)  $x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$   
(v)  $x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$   
(vi)  $1-x, y, z$

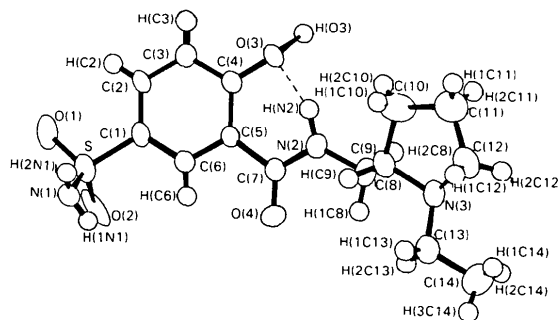


Fig. 1. Numérotage de la molécule, montrant la configuration étendue.

L'hydrogène H(N2) qui n'avait pu être révélé dans le cas du sulpiride, à cause du désordre affectant cette partie de la molécule, est ici bien mis en évidence. L'organisation spatiale confirme l'existence d'un double cycle constitué par le noyau aromatique et les atomes C(7), N(2), H(N2) et O(3). Les distances des atomes au plan moyen ne dépassent pas 0,20 (6) Å.

L'existence d'une liaison intramoléculaire entre les atomes d'oxygène O(3) et d'hydrogène H(N2) est bien établie [ $O(3)\cdots N(2) = 2,637 (5)$ ,  $H(N2)\cdots O(3) = 1,779 (7)$  Å,  $O(3)\cdots H(N2)-N(2) = 144 (13)^\circ$ ]. La position spatiale de l'hydrogène H(O3), en dessous du plan du double cycle, est en bon accord avec l'existence d'une liaison hydrogène forte entre O(3) et H(N2). Cette disposition amène en effet un doublet non liant de l'oxygène vis-à-vis de l'atome H(N2).

Une configuration semblable a été mise en évidence dans le tiapride (Houttemane, Boivin, Nowogrocki, Thomas, Bonte & Debaert, 1983) ainsi que dans le métoclopramide (Cesario, Pascard, El Moukhtari & Jung, 1981), antiémétique de formule voisine du tiapride: les longueurs de liaison ont des valeurs très proches dans les différents composés. Les molécules de métabolite sont reliées par une liaison hydrogène entre la fonction hydroxyle et l'azote pyrrolidinique formant ainsi des feuillets, contrairement au tiapride où les liaisons sont du type van der Waals.

La cohésion entre les feuillets est assurée par une liaison entre un atome d'hydrogène de l'azote N(1) et l'oxygène O(4) (Fig. 2).

Si les molécules se présentent toutes deux en configuration étendue, il existe une différence qui se manifeste au niveau des fonctions OH et OCH<sub>3</sub>. En effet, comme nous l'avons évoqué précédemment, l'hydrogène du groupement hydroxyle de la molécule de métabolite se situe fortement en dessous du plan du double cycle amenant ainsi un doublet électronique de l'oxygène O(3) dans ce plan, disposition très favorable à l'établissement d'une liaison hydrogène forte avec l'azote N(2). A l'inverse, dans le sulpiride, la localisation dans le plan du double cycle du carbone de

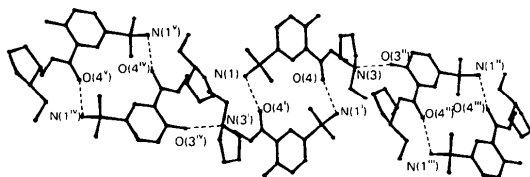


Fig. 2. Représentation de l'enchaînement des feuillet.

la fonction méthoxy amène les doublets de l'oxygène de part et d'autre de ce plan. Il en résulte deux possibilités pour l'établissement de la liaison hydrogène intramoléculaire, ce qui n'est pas sans répercussion sur la chaîne latérale de la molécule. Ceci explique sans doute le désordre rencontré dans cette zone de la molécule de sulpiride.

Des études complémentaires sur des composés de la même famille sont nécessaires pour confirmer ces résultats: c'est dans cette direction que s'orientent actuellement nos travaux.

Nous tenons à exprimer notre gratitude aux Laboratoires Delagrangé qui ont mis à notre disposition les échantillons de métabolite nécessaires à cette étude. Nos remerciements vont également à l'Institut de Chimie Pharmaceutique de Lille qui nous a aidés à réaliser ce travail.

#### Références

- CESARIO, M., PASCARD, L., EL MOUKHTARI, M. & JUNG, L. (1981). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **16**(1), 13–17.  
 CROMER, D. T. & LIBERMAN, D. (1970). *J. Chem. Phys.* **53**, 1891–1898.  
 CROMER, D. T. & WABER, J. T. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 104–109.  
 GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–275.  
 HOUTTEMANE, C. (1980). Thèse, Lille, N° 248.  
 HOUTTEMANE, C., BOIVIN, J. C., NOWOGROCKI, G., THOMAS, D. J. & BONTE, J. P. (1981). *Acta Cryst.* **B37**, 981–984.  
 HOUTTEMANE, C., BOIVIN, J. C., NOWOGROCKI, G., THOMAS, D. J., BONTE, J. P. & DEBAERT, M. (1983). *Acta Cryst.* **C39**, 585–586.  
 LAVILLE, C. (1982). Communication privée.  
 PREWITT, C. T. (1966). *SFLS-5. A Fortran IV Full-Matrix Crystallographic Least-Squares Program*. Report ORNL-TM-305. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.

*Acta Cryst.* (1983). **C39**, 1287–1291

## Structure of Bilirubin IX $\alpha$ (Isopropylammonium Salt) Chloroform Solvate, $C_{33}H_{34}N_4O_6^{2-} \cdot 2C_3H_{10}N^+ \cdot 2CHCl_3$

BY A. MUGNOLI

*Istituto di Chimica Fisica, Università di Genova, Corso Europa, Palazzo delle Scienze, 16132 Genova, Italy*

AND P. MANITTO AND D. MONTI

*Istituto di Chimica Organica della Facoltà di Scienze and Centro CNR, Via G. Venezian 21, 20133 Milano, Italy*

(Received 19 October 1982; accepted 10 May 1983)

**Abstract.**  $M_r = 941.7$ , monoclinic,  $I2/c$ ,  $a = 19.952$  (2),  $b = 12.867$  (1),  $c = 18.941$  (2) Å,  $\beta = 96.09$  (1)°,  $V = 4835.1$  (8) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_m = 1.289$ ,  $D_x = 1.293$  Mg m<sup>-3</sup>,  $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.54178$  Å,  $\mu = 3.71$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 1976$ , room temperature. Final  $R = 0.067$  for 1951 observed reflections. The bile pigment (ridge-tile shaped, with *syn-Z* configured lactamic oxodipyrromethenes) is in the salt form and its conformation is stabilized by intra- and intermolecular hydrogen bonds with the isopropylammonium cations and the molecules of chloroform. The torsion angles along the propionic chains are very different from those found in bilirubin itself and in related compounds. The chloroform molecules and the methyl and vinyl groups in rings *A* and *D* of the bilirubinate dianion are affected by disorder.

**Introduction.** A valuable point of interest concerned with the structure of bile pigments, particularly bilirubin (1) is the type of their bonding with albumin and other proteins which act as carriers of the pigment in the human organism (Brodersen, 1979); thermochemical and kinetic results obtained by Jacobsen (1977) were in favour of hydrogen bonds and salt linkages. On the other hand the crystal structures of bilirubin itself (Bonnett, Davies & Hursthouse, 1976; Bonnett, Davies, Hursthouse & Sheldrick, 1978) and of its chloroform-methanol solvate (Le Bas, Allegret & de Rango, 1977; Le Bas, Allegret, Mauguén, de Rango & Bailly, 1980) do not seem to suggest an answer, all the hydrogen bonds being intramolecular. Therefore it seemed to us worthwhile to study the structure of a complex of the bile pigment with a low-weight amine, as