

and their generalizations, have practical utility primarily in the case that the magnitudes of calculated cosines are so large as to imply that  $\cos(\varphi_1 + \varphi_2) = \pm 1$ .

### 5. Applications

The formulas derived in this paper have been incorporated into recently secured techniques of crystal structure determination by direct methods and have played an important role in the solution of a number of crystal structures. Among these are:

- (1)  $2\beta, 17\beta$ -diacetoxy-4-androsten-3-one,  $C_{23}H_{32}O_5$ , in the space group  $P2_12_12_1$  (Duax, 1971);
- (2) valinomycin,  $C_{54}O_{18}N_6H_{90}$ , in the space group  $P2_1$  (Duax & Hauptman, 1971).

*Acta Cryst.* (1972). B28, 2340

## Structure Cristalline de l'Hydrochlorothiazide, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

PAR L. DUPONT ET O. DIDEBERG

*Laboratoire de Cristallographie approfondie et Physique de l'Etat solide,  
Université de Liège au Sart Tilman, B-4000, Liège, Belgique*

(Reçu le 26 janvier 1972, revu le 14 février 1972)

The crystal and molecular structure of hydrochlorothiazide  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  has been determined by X-ray diffraction techniques. The space group is  $P2_1$ , with two molecules per unit cell of dimensions  $a = 7.419 \pm 0.006$ ,  $b = 8.521 \pm 0.003$ ,  $c = 10.003 \pm 0.002$  Å and  $\beta = 111.72^\circ$ . Three-dimensional intensity data were collected with a Hilger four-circle diffractometer. The structure was refined by least-squares methods to a final  $R$  value of 0.066 for 956 observed reflexions; the average standard deviations in bond lengths and angles not involving hydrogen atoms are about 0.015 Å and  $1.0^\circ$ . The molecule, apart from two nitrogen and the four oxygen atoms, is planar. A short  $N(sp^2)-C(sp^2)$  bond is observed (1.344 Å), which is explained by a delocalization of the nitrogen doublet towards the benzene ring. There are four intermolecular  $NH \cdots O$  hydrogen bonds in the unit cell, in the range 2.88–2.94 Å. All other bonds are greater than the sum of the van der Waals radii.

### Introduction

L'hydrochlorothiazide (dihydrochloro-6-sulfamoyl-7-benzothiadiazine-1,2,4 dioxido-1,1) est un sulfamide diurétique de la série de la benzothiadiazine, dont le type est le chlorothiazide (Fig. 1). Ces composés agissent en inhibant un ou plusieurs des mécanismes de transport qui assurent la réabsorption du sodium par le tube rénal. Le chlorothiazide résulte de l'action de l'acide formique sur l'amino-3 chloro-1 benzène disulfonamide-4,6 ou salamid. La saturation de la double liaison située en 3-4 accroît environ dix fois l'activité salurétique du chlorothiazide et donne l'hydrochlorothiazide qui se forme également par cyclisation du salamid avec l'aldéhyde formique. En greffant des radicaux variés sur le carbone 3 de l'hydrochlorothiazide, on obtient toute une série de benzothiadiazines substituées à action diurétique renforcée, et parfois intense. On a remarqué que la substitution du

I wish to thank Drs William Duax and Charles Weeks for helpful discussions. Dr Weeks did the computer programming, thus making possible the initial applications which were mostly carried out by himself and Dr Duax.

### References

- DUAX, W. (1971). Private communication.  
 DUAX, W. & HAUPTMAN, H. (1971). In preparation.  
 HAUPTMAN, H. (1971). Ames Meeting of the American Crystallographic Association, Aug. 15–20, Abstract E1.  
 HAUPTMAN, H. & KARLE, J. (1953). *Solution of the Phase Problem. I. The Centrosymmetric Crystal*. A.C.A. Monograph No. 3. Pittsburgh: Polycrystal Book Service.  
 HAUPTMAN, H. & KARLE, J. (1957). *Acta Cryst.* **10**, 267.  
 VAUGHAN, P. A. (1958). *Acta Cryst.* **11**, 111.

groupement trifluorométhyle à l'atome de chlore en position 6 ne modifie pas sensiblement l'activité de la molécule (Bierbaum, Traverso & Whitehead, 1963; Gantt & Synek, 1961; Heinemann, Demartini & Laragh, 1959; Pignard, 1960). L'objet de ce travail est d'obtenir des informations sur la configuration de la molécule, principalement au voisinage de la liaison 3-4. Une étude radiocristallographique préliminaire de quelques thiazides a été publiée (Dupont & Dideberg, 1970).

### Expérimentation

Les cristaux d'hydrochlorothiazide ont été obtenus à partir d'une solution de la substance dans l'éthanol. Celle-ci provient des laboratoires Merck, Sharp et Dohme (Haarlem, Nederland). L'hydrochlorothiazide est aussi soluble dans l'acétone, le méthanol et dans  $NH_3$  dilué et sodé.

Les cristaux incolores se présentent sous forme de

plaquettes triangulaires (001). Les données cristallines et physiques sont reprises dans le Tableau 1.

Tableau 1. *Données physiques et cristallographiques*

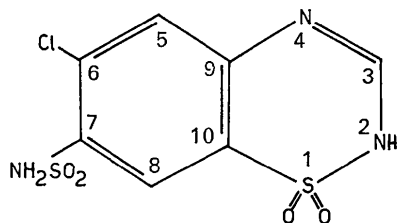
Hydrochlorothiazide  
 $C_7H_8ClN_3O_4S_2$   
 Monoclinique  
 $P2_1$   
 $Z=2$   
 $a=7,419 \pm 0,006 \text{ \AA}$   
 $b=8,521 \pm 0,003$   
 $c=10,003 \pm 0,002$   
 $\beta=111,720^\circ$   
 $V=587,5 \text{ \AA}^3$   
 $D_m=1,68 \pm 0,01 \text{ g.cm}^{-3}$   
 $D_x=1,672 \text{ g.cm}^{-3}$   
 Point de fusion =  $274^\circ\text{C}$   
 $F(000)=306,0$   
 Masse moléculaire =  $297,75 \text{ g.mole}$   
 $\mu=6,71 \text{ cm}^{-1} (\text{Mo } K\alpha: 0,7107)$   
 Dimensions de l'échantillon:  $0,2 \times 0,4 \times 0,1 \text{ mm}$

La densité  $D_m$  a été mesurée par flottaison. L'étude optique a montré que le cristal est optiquement positif, le plan des axes optiques est perpendiculaire à l'axe  $a$  du réseau. Les intensités des réflexions ont été mesurées au moyen du diffractomètre Hilger et Watts à quatre cercles, l'échantillon étant monté avec son axe  $a$  parallèle à l'axe  $\varphi$  du diffractomètre. La technique de balayage en  $\omega$  a été utilisée jusque  $\theta=20^\circ$  puis celle en  $\omega/2\theta$  jusqu'à  $\theta=35^\circ$ . Les deux blocs de mesures ont été corrélés et mis à une échelle commune. 1717 réflexions ont été mesurées avec la radiation  $K\alpha$  du molybdène, dont 956 observées. Le facteur de température global

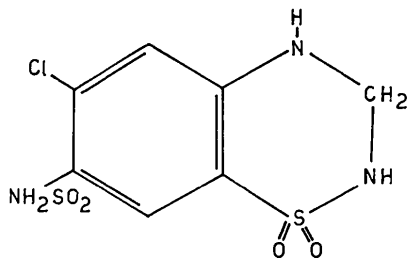
calculé à partir de la statistique de Wilson était égal à  $3,65 \text{ \AA}^2$ . Les corrections de Lorentz et de polarisation ont été effectuées.

### Détermination de la structure

L'analyse tridimensionnelle de la fonction de Patterson a montré que les pics des vecteurs intermoléculaires et ceux des vecteurs intramoléculaires se trouvaient dans des plans (010) distants de  $b/2$  environ. La méthode de superposition de Patterson a fourni l'orientation de la molécule dans la maille; l'analyse des vecteurs intermoléculaires a donné, ensuite, les positions approximatives des atomes Cl, S(1) et S(2). L'affinement de ces coordonnées a conduit à un indice d'accord  $R = [\sum (|F_o| - |F_c|)] / [\sum |F_o|]$  égal à 0,35. Une synthèse de Fourier a ensuite été calculée avec les 956  $F_o > 3,0$ . Celle-ci a montré sans ambiguïté l'emplacement de la plupart des atomes, excepté les oxygènes et les azotes liés aux atomes de soufre. Une série d'affinements des positions connues suivie d'une nouvelle synthèse de Fourier a permis de fixer les valeurs de toutes les coordonnées atomiques; l'indice  $R$ , à la fin de l'affinement utilisant les facteurs de température isotrope, était égal à 0,11. La structure a ensuite été affinée avec des facteurs de température anisotrope suivant l'approximation de blocs diagonaux ( $3 \times 3$ ,  $6 \times 6$ ), toujours avec les 956  $F_o$ . La fonction à minimiser  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$  a été pondérée suivant le schéma  $w=1$  si  $|F_o| \leq P_1$  et  $w=P_1/F_o$  si  $|F_o| > P_1$ , avec  $P_1=25,0$ . L'indice  $R$  final est égal à 0,066. Une nouvelle synthèse de Fourier ainsi que l'analyse de la structure a permis de fixer l'emplacement approximatif des atomes d'hydrogène (Tableau 2). L'introduction des atomes d'hydrogène dans le calcul des facteurs de structure n'améliore pas l'indice  $R$  de façon significative. Leurs positions n'ont pu être affinées valablement à cause de l'excès de paramètres ainsi introduits vis-à-vis du nombre de réflexions.



I



II

Fig. 1. I: Le chlorothiazide. II: L'hydrochlorothiazide.

Tableau 2. *Positions calculées des atomes d'hydrogène*

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
H(1)	0,233	-0,260	0,855
H(2)	0,552	-0,212	0,979
H(3)	0,550	-0,031	0,980
H(4)	0,647	-0,236	0,810
H(5)	0,653	-0,139	0,574
H(6)	-0,027	-0,029	0,452
H(7)	-0,033	-0,235	0,005
H(8)	-0,053	-0,229	0,120

L'ensemble des calculs a été effectué sur les ordinateurs IBM 360-65 et 360-44 du Centre de Calcul de l'Université de Liège, au moyen des programmes de Ahmed, Hall, Pippy & Huber (1966). Les facteurs de diffusion utilisés sont ceux calculés par Hanson, Herman, Lea & Skillman (1964).

Les valeurs des facteurs de structure observés et calculés sont reprises dans le Tableau 3.

STRUCTURE CRYSTALLINE DE L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Tableau 3. Facteurs de structure calculés et observés (x 10)

Table with multiple columns containing numerical data for various crystallographic parameters, including h, k, l, Fc, Fc ALPHA, and Fc BETA. The table is organized into several vertical sections, each representing different crystallographic planes or reflections.

Tableau 3 (suite)

A	FL	FL ALPHA	K	FL	FL ALPHA	K	FL	FL ALPHA	K	FL	FL ALPHA	K	FL	FL ALPHA	K	FL	FL ALPHA	K	FL	FL ALPHA																			
H	04	L	E	H	04	L	-5	H	7	L	1	1	227	130	256	89	H	7	L	-7	H	7	L	-12	H	9	L	-4	4	04	44	152	21						
4	78	181	01	C	58	57	100	00	3	75	02	213	02	3	60	09	268	75	2	105	118	41	167	2	116	55	321	53	2	01	66	263	00	3	75	50	72		
H	04	L	-5	H	04	L	-10	H	7	L	-11	H	7	L	-4	H	7	L	-7	H	7	L	-7	H	9	L	-4	4	04	44	152	21	5	70	60	200	95		
C	84	87	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180
H	04	L	-7	H	04	L	-11	H	7	L	-11	H	7	L	-4	H	7	L	-7	H	7	L	-7	H	9	L	-4	4	04	44	152	21	5	70	60	200	95		
C	84	87	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180
H	04	L	-7	H	04	L	-11	H	7	L	-11	H	7	L	-4	H	7	L	-7	H	7	L	-7	H	9	L	-4	4	04	44	152	21	5	70	60	200	95		
C	84	87	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180	C	74	73	180

Tableau 4. Coordonnées atomiques ( $\times 10^4$ ) et paramètres d'agitation thermique ( $\times 10^4$ ) avec les déviations standards. Le facteur d'agitation thermique est égal à

$$\exp [-(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{12}hk + B_{13}hl + B_{23}kl)].$$

	x/a	y/b	z/c	B <sub>11</sub>	B <sub>22</sub>	B <sub>33</sub>	B <sub>23</sub>	B <sub>13</sub>	B <sub>12</sub>
Cl(1)	4948 (5)	+1318 (7)	2774 (4)	230 (9)	385 (12)	118 (4)	-19 (14)	212 (10)	155 (19)
S(1)	487 (3)	0 (0)	1892 (2)	134 (5)	78 (3)	61 (2)	-6 (6)	43 (5)	-42 (9)
S(2)	1541 (3)	+251 (4)	7539 (2)	131 (5)	106 (4)	66 (2)	-1 (7)	94 (5)	37 (9)
O(1)	1400 (13)	-1144 (11)	1350 (9)	240 (22)	124 (14)	114 (12)	14 (23)	122 (26)	-49 (32)
O(2)	-1372 (11)	-362 (10)	1951 (7)	207 (19)	127 (15)	67 (9)	45 (18)	68 (20)	19 (25)
O(3)	2042 (12)	-1279 (11)	8118 (8)	222 (21)	137 (15)	102 (11)	-35 (22)	134 (25)	37 (32)
O(4)	-409 (11)	1737 (12)	7072 (9)	172 (19)	248 (23)	94 (10)	74 (25)	90 (22)	39 (32)
N(1)	2839 (12)	1490 (13)	8772 (9)	136 (20)	132 (17)	77 (10)	76 (25)	24 (22)	33 (33)
N(2)	5529 (13)	1460 (16)	7941 (10)	140 (21)	209 (24)	83 (11)	26 (32)	-4 (24)	80 (41)
N(3)	208 (16)	1530 (14)	863 (11)	274 (28)	137 (19)	103 (13)	-137 (29)	162 (30)	-174 (41)
C(1)	4930 (17)	1221 (19)	9170 (12)	136 (24)	194 (27)	73 (13)	2 (34)	12 (27)	6 (45)
C(2)	4390 (17)	1105 (15)	6582 (12)	199 (28)	123 (20)	76 (12)	25 (28)	102 (30)	98 (40)
C(3)	5062 (16)	1376 (20)	5462 (12)	97 (22)	195 (27)	102 (15)	-21 (37)	20 (30)	68 (42)
C(4)	3929 (15)	033 (17)	4069 (12)	84 (22)	204 (26)	94 (13)	-1 (32)	101 (28)	89 (38)
C(5)	1984 (14)	473 (14)	3663 (10)	118 (22)	117 (19)	69 (11)	16 (25)	46 (24)	66 (33)
C(6)	1278 (14)	284 (15)	4759 (10)	170 (24)	77 (17)	58 (9)	0 (26)	60 (24)	-11 (37)
C(7)	2443 (16)	546 (13)	6177 (12)	155 (25)	96 (17)	96 (13)	14 (25)	117 (29)	68 (33)

## Description de la structure

Les coordonnées atomiques (sauf les atomes d'hydrogène) et leurs paramètres d'agitation thermique sont donnés avec les déviations standards dans le Tableau 4. Les projections [010] et [100] de la structure sont dessinées sur la Fig. 2.

L'amplitude et l'orientation des ellipsoïdes de vibration ont été calculées pour chaque atome à partir des facteurs de température anisotrope (Tableau 5). L'anisotropie est particulièrement marquée pour Cl(1) dont l'amplitude maxima de vibration est quasi normale au plan moléculaire. La Fig. 3 montre la configuration de la molécule excepté les H, chaque atome étant représenté par son ellipsoïde de vibration thermique à 50% de probabilité (programme ORTEP; Johnson, 1965). Les valeurs des distances interatomiques et des angles de liaison, non corrigés puis corrigés de l'agitation thermique, sont reprises dans les Tableaux 6 et 7, avec leurs déviations standards. La méthode décrivant les mouvements thermiques des molécules considérées comme corps rigide dans le

cristal en terme des tenseurs T, L et S a été appliquée à l'hydrochlorothiazide, suivant la méthode décrite par Schomaker & Trueblood (1968). Le Tableau 8 donne les valeurs des composantes de ces trois tenseurs, avec leurs déviations standards, rapportées à un système de coordonnées cartésien dont l'origine coïncide avec celle de la maille et dont les axes sont parallèles à a, b et c\*. Les atomes d'oxygène ainsi que N(3) ont été exclus du calcul. Les composantes des tenseurs ont été affinées par moindres carrés en donnant le même poids à tous les facteurs de température. L'accord entre les valeurs U<sub>ij</sub> observées et calculées est satisfaisant, les écarts excédant rarement la déviation standard (Tableau 9). Les corrections des longueurs et des angles de liaison, dues à l'agitation thermique, ont été déduites du tenseur L, suivant les relations décrites par Johnson (1969). Elles ont été calculées au moyen d'une version modifiée et complétée du programme ORFFE de Busing, Martin & Levy (1964). Ces corrections sont largement inférieures aux déviations standards, principalement pour les valeurs angulaires et ne sont donc pas, dans ce cas-ci significatives. On trouvera sur les

Tableau 5. Amplitude et orientation des axes principaux des ellipsoïdes de vibration

$\theta_{ix}$ ,  $\theta_{iy}$ ,  $\theta_{iz}$  sont les cosinus directeurs ( $\times 10^4$ ) de l'axe principal  $i$  dans le système d'axes cristallographiques  $a$ ,  $b$ ,  $c^*$ .

	$i$	$U_i(\times 10^4)$	$\theta_{ix}$	$\theta_{iy}$	$\theta_{iz}$		$i$	$U_i(\times 10^4)$	$\theta_{ix}$	$\theta_{iy}$	$\theta_{iz}$
Cl(1)	1	1486	2450	9695	-1	O(4)	1	956	-33	-9368	-2667
	2	627	5222	-1319	8426		2	422	-9917	-310	1244
	3	256	8169	-2064	-5386		3	370	-1281	2649	9557
S(1)	1	396	8650	-4778	-1533	C(1)	1	715	-229	-9997	-91
	2	286	1758	5749	-7991		2	485	-8355	141	5493
	3	232	4699	6643	5812		3	253	-5490	202	-8356
S(2)	1	422	4503	8789	1570	C(2)	1	615	-6982	-6741	-2413
	2	321	4528	-3764	8083		2	327	-6992	5696	4321
	3	215	7696	-2929	-5674		3	314	-1539	4703	-8690
N(1)	1	601	2861	-7785	-5586	C(3)	1	778	-3291	-9075	2609
	2	414	8773	4473	-1740		2	498	-3911	3825	8371
	3	214	3853	-4403	8110		3	208	-8595	1734	-4808
N(2)	1	803	-2884	-9574	-175	C(4)	1	787	2263	9741	-30
	2	559	-7360	2099	6436		2	415	446	-78	9990
	3	229	-6125	1985	-7652		3	127	9730	-2262	-451
N(3)	1	885	5932	-6217	5115	C(5)	1	483	-4740	-8790	-519
	2	469	7942	3476	-4985		2	336	-5173	2303	8242
	3	217	1321	7019	6999		3	228	-7125	4176	-5639
O(1)	1	627	-8823	4705	120	C(6)	1	434	-9923	-1223	-183
	2	511	-1506	-2581	-9543		2	282	-1216	-9920	-331
	3	399	-4459	-8438	2986		3	258	-225	-306	9993
O(2)	1	531	-9868	1544	487	C(7)	1	481	-5481	-5635	-6181
	2	506	-1610	-9067	-3899		2	386	-3905	-4811	7849
	3	256	-161	-3926	9196		3	248	-7396	6716	436
O(3)	1	596	6553	7468	-1135						
	2	523	5468	-3652	7534						
	3	339	5212	-5558	-6477						

Tableau 6. Longueur des liaisons et déviations standards

(a) Liaisons intramoléculaires ( $< 2 \text{ \AA}$ ) avec leurs valeurs corrigées de l'agitation thermique.

	$d$	$d_{cor}$		$d$	$d_{cor}$
Cl(1)—C(4)	1,742 (13) Å	1,746 Å	N(1)—C(1)	1,470 (17) Å	1,473 Å
S(1)—O(1)	1,405 (10)	1,409	N(2)—C(1)	1,467 (16)	1,469
S(1)—O(2)	1,436 (10)	1,439	N(2)—C(2)	1,344 (16)	1,344
S(1)—N(3)	1,626 (12)	1,629	C(2)—C(3)	1,404 (18)	1,406
S(1)—C(5)	1,754 (11)	1,754	C(3)—C(4)	1,366 (17)	1,366
S(2)—O(3)	1,420 (10)	1,422	C(4)—C(5)	1,428 (17)	1,431
S(2)—O(4)	1,409 (10)	1,412	C(5)—C(6)	1,388 (15)	1,391
S(2)—N(1)	1,639 (11)	1,641	C(6)—C(7)	1,379 (16)	1,380
S(2)—C(7)	1,744 (13)	1,747	C(7)—C(1)	1,430 (19)	1,433

(b) Liaisons intermoléculaires ( $< 4 \text{ \AA}$ ). Les indices correspondent aux positions équivalentes suivantes.

(i) $x, y, -1+z$	(v) $-x, \frac{1}{2}+y, 1-z$	(ix) $1+x, y, 1+z$
(ii) $1+x, y, z$	(vi) $-x, \frac{1}{2}+y, -z$	(x) $-x, -\frac{1}{2}+y, -z$
(iii) $1-x, -\frac{1}{2}+y, 1-z$	(vii) $x, y, 1+z$	(xi) $-1+x, y, -1+z$
(iv) $-x, -\frac{1}{2}+y, 1-z$	(viii) $1-x, \frac{1}{2}+y, 1-z$	(xii) $1-x, \frac{1}{2}+y, 2-z$
		(xiii) $-1+x, y, z$

	$d$		$d$		$d$
Cl(1)—N(1 <sup>i</sup> )	3,722 (10) Å	N(1)—O(1 <sup>iv</sup> )	3,699 (15) Å	O(1)—C(1 <sup>viii</sup> )	3,711 (18) Å
Cl(1)—C(1 <sup>i</sup> )	3,602 (13)	N(1)—O(2 <sup>iv</sup> )	2,883 (14)	O(1)—C(2 <sup>viii</sup> )	3,839 (16)
Cl(1)—O(2 <sup>ii</sup> )	3,442 (10)	N(1)—N(3 <sup>vii</sup> )	3,348 (16)	O(1)—C(3 <sup>viii</sup> )	3,914 (17)
Cl(1)—O(3 <sup>iii</sup> )	3,383 (11)	N(2)—O(1 <sup>iii</sup> )	2,943 (16)	O(2)—O(3 <sup>iv</sup> )	3,512 (13)
S(1)—O(3 <sup>iv</sup> )	3,682 (10)	N(2)—O(4 <sup>ii</sup> )	3,486 (15)	O(2)—O(4 <sup>v</sup> )	3,576 (14)
S(1)—O(4 <sup>v</sup> )	3,783 (11)	N(2)—N(3 <sup>ix</sup> )	3,617 (16)	O(2)—C(1 <sup>xi</sup> )	3,382 (15)
S(1)—N(1 <sup>v</sup> )	3,776 (11)	N(3)—O(1 <sup>x</sup> )	2,881 (15)	O(2)—C(1 <sup>v</sup> )	3,809 (18)
S(1)—N(3 <sup>vi</sup> )	3,944 (12)	N(3)—O(3 <sup>iv</sup> )	2,927 (16)	O(3)—C(1 <sup>xii</sup> )	3,525 (17)
S(2)—N(3 <sup>vii</sup> )	3,957 (12)	N(3)—O(4 <sup>i</sup> )	3,709 (14)	O(3)—C(5 <sup>v</sup> )	3,977 (15)
S(2)—N(3 <sup>v</sup> )	3,978 (13)	N(3)—C(1 <sup>xi</sup> )	3,655 (18)	O(4)—C(2 <sup>xiii</sup> )	3,718 (17)
S(2)—O(2 <sup>iii</sup> )	3,780 (9)	O(1)—O(3 <sup>i</sup> )	3,440 (13)	O(4)—C(3 <sup>xiii</sup> )	3,189 (16)
N(1)—O(1 <sup>vii</sup> )	3,856 (14)	O(1)—O(4 <sup>v</sup> )	3,308 (14)		

Fig. 4 et 5 l'ensemble des valeurs corrigées des longueurs et des angles de liaison. L'examen de la configuration de la molécule d'hydrochlorothiazide montre que la majorité de ses atomes s'écarte peu du plan moyen d'équation

$$-0,3201x + 0,9404y - 0,1151z + 0,0650 = 0$$

les atomes N(1), N(3), O(1), O(2), O(3) et O(4) étant exclus du calcul du plan [Tableau 10(b)]. La Fig. 6 représente la projection de la molécule sur le plan perpendiculaire à ce plan moyen. Le cycle benzénique lui, est plan dans les limites des déviations standards [Tableau 10(a)]; son équation étant

$$-0,3173x + 0,9425y - 0,1050z + 0,0020 = 0$$

Tableau 7. Angles des liaisons et déviations standards

Les corrections dues à l'agitation thermique sont inférieures à 0,1°.

Cl(1)-C(4)-C(3)	117,1 (1,0)°
Cl(1)-C(4)-C(5)	120,4 (1,0)
C(4)-C(5)-S(1)	124,0 (0,9)
C(5)-S(1)-N(3)	109,8 (0,6)
C(7)-S(2)-N(1)	101,9 (0,6)
N(3)-S(1)-O(1)	106,2 (0,6)
N(1)-S(2)-O(4)	107,8 (0,6)
N(3)-S(1)-O(2)	107,4 (0,6)
N(1)-S(2)-O(3)	107,0 (0,6)
O(1)-S(1)-O(2)	118,3 (0,5)
O(3)-S(2)-O(4)	119,1 (0,6)
C(5)-S(1)-O(1)	109,5 (0,6)
C(7)-S(2)-O(4)	110,1 (0,6)
C(5)-S(1)-O(2)	105,5 (0,5)
C(7)-S(2)-O(3)	109,5 (0,6)
C(6)-C(5)-S(1)	119,2 (0,9)
C(2)-C(7)-S(2)	117,8 (0,9)
C(1)-N(1)-S(2)	111,7 (0,8)
N(1)-C(1)-N(2)	111,6 (1,1)
C(1)-N(2)-C(2)	123,0 (1,2)
C(7)-C(2)-N(2)	123,6 (1,2)
C(6)-C(7)-S(2)	121,2 (1,1)
C(3)-C(2)-N(2)	119,6 (1,2)
C(2)-C(3)-C(4)	120,8 (1,3)
C(3)-C(4)-C(5)	122,5 (1,2)
C(4)-C(5)-C(6)	116,8 (1,1)
C(5)-C(6)-C(7)	121,2 (1,1)
C(6)-C(7)-C(2)	121,9 (1,1)
C(7)-C(2)-C(3)	116,7 (1,2)

Tableau 8. Tenseurs du corps rigide ( $\times 10^4$ ) pour l'hydrochlorothiazide rapportés à un système d'axes cartésien, dont l'origine coïncide avec l'origine de la maille et les axes avec  $a$ ,  $b$  et  $c$

Les déviations standards sont données entre parenthèses.

T(Å <sup>2</sup> )	$\begin{pmatrix} 499 (101) & -125 (106) & 52 (42) \\ & 608 (119) & 10 (54) \\ & & 319 (23) \end{pmatrix}$
L (rad <sup>2</sup> )	$\begin{pmatrix} 15 (5) & 5 (4) & 16 (7) \\ & 10 (4) & -7 (6) \\ & & 42 (22) \end{pmatrix}$
S(Å rad)	$\begin{pmatrix} -25 (28) & 63 (24) & 1 (9) \\ -44 (20) & 27 (28) & -12 (7) \\ 19 (33) & 173 (44) & -2 (64) \end{pmatrix}$

## Discussion

### Les liaisons intramoléculaires

Les liaisons C-C du noyau benzénique ont comme valeur moyenne 1,401 Å et ne s'écartent pas de façon significative de la liaison C(arom.)-C(arom.) qui est de  $1,394 \pm 0,005$  Å. De même, l'angle moyen C-C-C vaut 119,9° en accord avec l'angle théorique de 120°. Les distances C(1)-N(1) et C(1)-N(2), valant respectivement 1,473 et 1,469 Å correspondent à une liaison simple C-N. Nous remarquons que N(1) a une hybr-

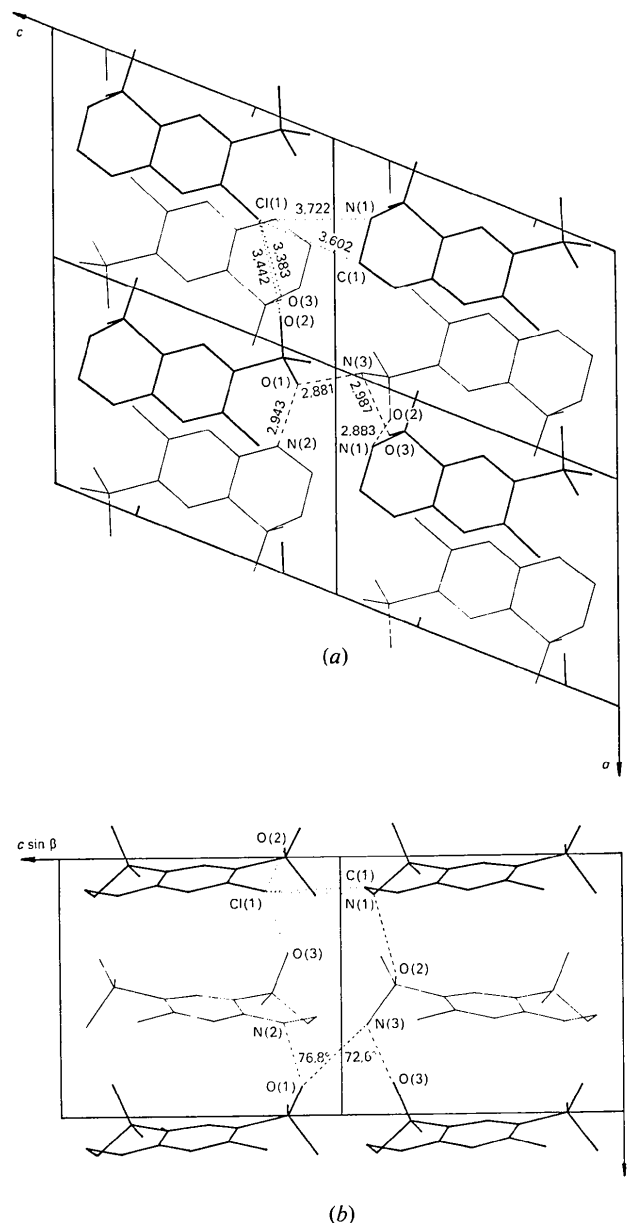
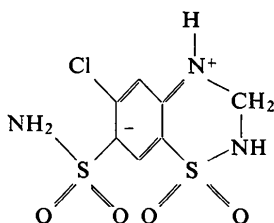


Fig. 2. (a) Projection [010] de la structure. (b) Projection [100] de la structure. Les liaisons hydrogène NH...O sont représentées par des traits interrompus. Les liaisons de van der Waal sont schématisées par des traits pointillés.

dation  $sp^3$  tandis que N(2) est hybridé en  $sp^2$ . La liaison N(2)-C(2) ( $1,344 \pm 0,016 \text{ \AA}$ ) est beaucoup plus courte que la liaison N( $sp^2$ )-C( $sp^2$ ). Celle-ci est égale à  $1,39 \text{ \AA}$  d'après Brown (1951),  $1,38 \text{ \AA}$  d'après Brown & Marsh (1963) et O'Connell & Maslen (1967). On peut expliquer la diminution de la liaison N( $sp^2$ )-C( $sp^2$ ) par une délocalisation du doublet de l'azote vers le noyau benzénique, cette délocalisation dépend de la nature des substituants. On trouve ainsi dans le 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzène (Cady & Larson, 1965) une distance N( $sp^2$ )-C( $sp^2$ ) égale à  $1,319 \pm 0,005 \text{ \AA}$ . Les formules de résonance du type :



expliquent la diminution de la longueur de liaison C-N. Les autres distances intramoléculaires sont toutes en accord avec les distances publiées. Ainsi, la distance Cl(1)-C(4), ( $1,742 \pm 0,013 \text{ \AA}$ ) est très proche de celle obtenue par Baudour & Messenger (1971),  $1,744 \text{ \AA}$ , dans l' $\alpha$ -*p*-chlorophényl- $\alpha$ -méthyl- $\alpha$ -cyanosuccinimide. De même C(5)-S(1), ( $1,754 \pm 0,011 \text{ \AA}$ ) et C(7)-S(2), ( $1,744 \pm 0,013 \text{ \AA}$ ) sont à comparer aux valeurs suivantes :  $1,777 \text{ \AA}$  dans le tosyl-L-prolyl-L-hydroxyproline monohydraté (Sabesan & Venkatesan, 1971) et  $1,756 \text{ \AA}$  dans le *S,S*-diphényl-*N-p*-tolylsulphonyl sulphilimine (Kálmán, Duffin & Kucsman, 1971). Les liaisons S-O sont normales ainsi que les angles O-S-O. Nous observons une diminution de l'angle C(7)-S(2)-N(1) provoquée par les tensions dans le cycle. Les distances S(1)-N(3),  $1,629 \pm 0,012 \text{ \AA}$  et S(2)-N(1),  $1,641 \text{ \AA}$ , sont comparables aux valeurs trouvées par Sabesan & Venkatesan (1971) dans un composé déjà cité  $1,647 \text{ \AA}$  et par Okaya (1969) dans le saccharin, *O*-sulfo-benzoïmide :  $1,663 \text{ \AA}$ .

### Les liaisons intermoléculaires

Quatre liaisons sont inférieures à  $3 \text{ \AA}$ ; il s'agit N(1)-O(2<sup>iv</sup>) ( $2,883 \text{ \AA}$ ), N(2)-O(1<sup>iii</sup>) ( $2,943 \text{ \AA}$ ), N(3)-O(1<sup>x</sup>) ( $2,881 \text{ \AA}$ ) et N(3)-O(3<sup>iv</sup>) ( $2,927 \text{ \AA}$ ). Ce sont toutes des liaisons hydrogène de type N-H...O.

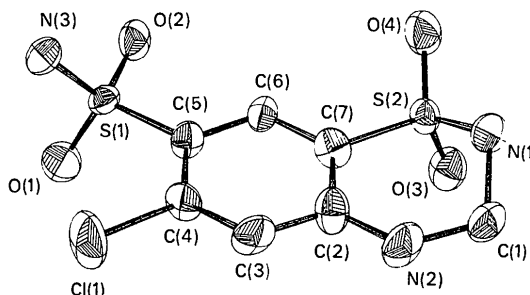


Fig. 3. Configuration de la molécule d'hydrochlorothiazide; les atomes sont représentés par leur ellipsoïdes de vibration thermique (probabilité: 50 %).

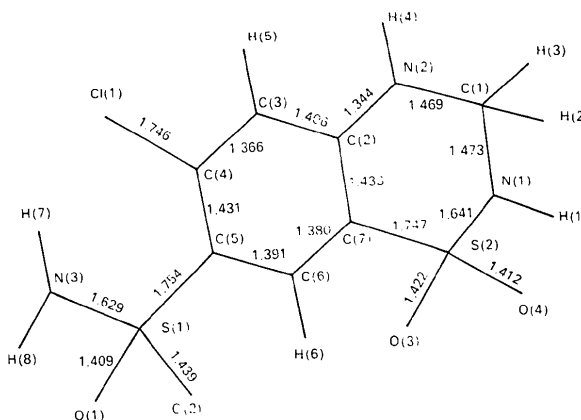


Fig. 4. Longueurs des liaisons corrigées de l'agitation thermique. Les déviations standards sont comprises entre 0,010 et 0,019 Å.

Tableau 9. Composantes calculées et observées du tenseur  $U$  des atomes faisant partie du corps rigide, rapportées au système d'axes décrit au Tableau 7 ( $10^{-4} \text{ \AA}^2$ )

$$\sigma(U_{ii}) = 64 \times 10^{-4} \text{ \AA}^2$$

	$U_{11}$		$U_{22}$		$U_{33}$		$U_{12}$		$U_{13}$		$U_{23}$	
	calc	obs	calc	obs	calc	obs	calc	obs	calc	obs	calc	obs
Cl(1)	395	431	1378	1419	502	520	258	267	79	163	-65	-41
S(1)	375	357	341	288	312	271	-49	-62	21	-29	14	-13
S(2)	369	279	393	390	303	290	50	64	4	53	23	-4
N(1)	435	399	558	489	310	341	14	-8	-60	-92	96	153
N(2)	393	456	694	770	399	366	94	107	-106	-153	55	54
C(1)	453	415	667	715	342	323	12	8	-99	-106	67	6
C(2)	336	467	560	455	365	334	102	137	-54	47	12	52
C(3)	336	314	807	720	430	450	186	127	-34	-144	-1	-42
C(4)	331	161	751	753	395	414	148	145	13	12	-22	-4
C(5)	319	314	385	431	323	302	48	93	11	-40	-2	32
C(6)	304	432	213	285	304	258	39	-18	-5	3	17	0
C(7)	308	339	322	354	309	422	56	98	-20	36	18	29

Tableau 10. *Ecart des atomes aux plans moyens avec la déviation standard*

$$A - 0,3173x + 0,9425y - 0,1050z + 0,0020 = 0$$

$$B - 0,3201x + 0,9404y - 0,1151z + 0,0650 = 0$$

Les atomes marqués d'un astérisque ont servi au calcul du plan moyen.

	A	B
Cl(1)	-0,049 (6) Å	-0,022 (6) Å*
S(1)	-0,075 (1)	-0,029 (1) *
S(2)	-0,009 (3)	-0,013 (3) *
N(1)	0,705 (11)	0,686 (11)
N(2)	0,032 (13)	0,014 (14) *
N(3)	1,199 (12)	1,252 (13)
O(1)	-1,220 (10)	-1,169 (10)
O(2)	0,072 (9)	0,123 (9)
O(3)	-1,345 (10)	-1,352 (10)
O(4)	0,831 (11)	0,835 (11)
C(1)	0,005 (16)	-0,022 (16) *
C(2)	-0,013 (14)*	-0,016 (14) *
C(3)	0,025 (17)*	0,029 (17) *
C(4)	-0,012 (15)*	0,006 (15) *
C(5)	-0,012 (12)*	0,015 (12) *
C(6)	0,024 (13)*	0,044 (13) *
C(7)	-0,011 (12)*	-0,006 (12) *

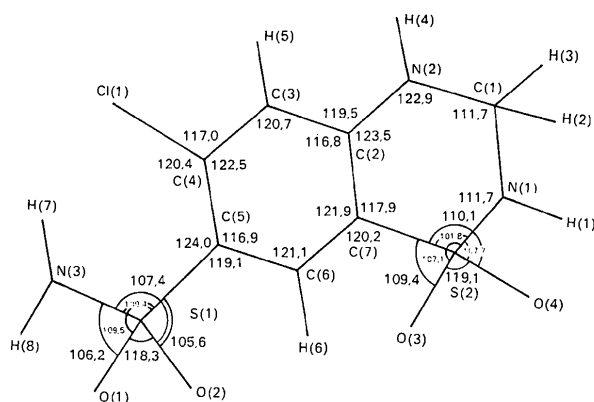


Fig. 5. Angles des liaisons corrigés de l'agitation thermique. Les déviations standards sont comprises entre 0,5 et 1,3°.

En particulier les liaisons N(3)-H...O sont sans doute coudées car l'angle [O(1<sup>x</sup>)-N(3)-O(3<sup>iv</sup>)] est égal à  $76,8 \pm 0,4^\circ$ . Aucune autre distance intermoléculaire n'est significativement inférieure à la somme des rayons de van der Waals; les valeurs minimales sont: Cl-O, 3,38; Cl-C, 3,60; Cl-N, 3,72; S-O, 3,68; S-N, 3,78; N-N, 3,35; N-C, 3,66; O-O, 3,31 et O-C, 3,19 Å.

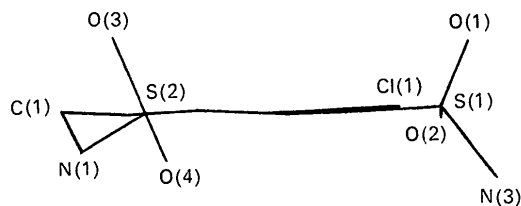


Fig. 6. Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen d'équation  $-0,320x + 0,940y - 0,115z + 0,065 = 0$ .

Les auteurs remercient Messieurs les Professeurs H. Brasseur et J. Toussaint pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

### Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). *World List of Crystallographic Computer Programs*, 2nd ed.
- BAUDOUR, J. L. & MESSENGER, J. C. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 799.
- BIERBAUM, B. A., TRAVERSO, J. J. & WHITEHEAD, C. N. (1963). *J. Med. Chem.* **6**, 272.
- BROWN, C. J. (1951). *Acta Cryst.* **4**, 100.
- BROWN, C. J. & MARSH, R. E. (1963). *Acta Cryst.* **16**, 191.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1964). *ORFFE*. Report ORNL-TM-306, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.
- CADY, H. & LARSON, A. C. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 485.
- DUPONT, L. & DIDEBERG, O. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 1884.
- GANTT, C. L. & SYNEK, J. H. (1961). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **106**, 27.
- HANSON, H. P., HERMAN, F., LEA, J. D. & SKILLMAN, S. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 1040.
- HEINEMANN, H. O., DEMARTINI, F. E. & LARAGH, J. H. (1959). *Amer. J. Med.* **26**, 853.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL 3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.
- JOHNSON, C. K. (1969). *Crystallographic Computing*. Edited by F. R. AHMED. Copenhagen: Munksgaard.
- KÁLMÁN, A., DUFFIN, B. & KUCSMAN, Á. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 586.
- O'CONNELL, A. M. & MASLEN, E. N. (1967). *Acta Cryst.* **22**, 885.
- OKAYA, Y. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 2257.
- PIGNARD, P. (1960). *Pathol. Biol. Semaine Hop.* **8**, 1381.
- SABESAN, M. N. & VENKATESAN, K. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 1879.
- SCHOMAKER, V. & TRUEBLOOD, K. N. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 63.