

## Molekül- und Kristallstruktur von *N*-[4-( $\beta$ -2-Methoxy-5-brom-benzamido-äthyl)-benzolsulfonyl]-*N'*-4-methyl-cyclohexyl-harnstoff (Derivat des Antidiabetikums Daonil®\*)

VON D. KOBELT UND E. F. PAULUS

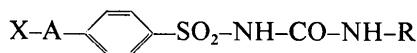
Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning, 6230 Frankfurt (Main) 80, Deutschland (BRD)

(Eingegangen am 31. Januar 1972 und wiedereingereicht am 2. Juli 1972)

The crystal structure of *N*-[4-( $\beta$ -2-methoxy-5-bromobenzamidoethyl)benzenesulphonyl]-*N'*-4-methyl-cyclohexylurea ( $C_{24}H_{30}BrN_3O_5S$ ) has been determined by X-ray methods. The structure has been refined to an *R* value of 10.5% with 3305 unique reflexions. The crystals belong to the space group  $P2_1/c$  with  $a = 9.03 \pm 0.01$ ,  $b = 23.87 \pm 0.02$ ,  $c = 15.48 \pm 0.02$  Å and  $\beta = 124.9 \pm 0.3^\circ$  and with 4 molecules in the unit cell. There is a chiralic conformation of the molecules, so that the crystals are racemic. The 'thickness' of a molecule is, neglecting the hydrogen atoms, about 2.7 Å, whereas the 'length' is 19.2 Å. These relatively thin formations are on (10 $\bar{1}$ ) layers which are connected by N-H...O-bonds of the carbonamide groups.

### Einführung

Umfangreiche Untersuchungen an der Verbindungsgruppe der Carbonamido-alkyl-benzol-sulfonylharnstoffe der allgemeinen Formel



ergaben eine stark unterschiedliche blutzuckersenkende Wirkung, je nachdem welche Atomgruppen für X, A und R eingesetzt wurden (Momose, Shoji & Iwasaki, 1961; Aumüller, Bänder, Heerdt, Muth, Pfaff, Schmidt, Weber & Weyer, 1966; Weber, Aumüller, Muth, Weyer, Heerdt, Fauland, Bänder, Pfaff, Schmidt & Stork, 1969). Die hypoglykämische Wirkung der einzelnen Verbindungen ist neben anderen Faktoren auch von der Grösse der Atomgruppen abhängig. Es wird z.B. die weitaus beste Wirkung erzielt, wenn A gleich  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ist, während die Wirkung um eine Grössenordnung abnimmt, wenn man eine Methylengruppe hinzufügt oder wegnimmt. Am geringsten scheint der Substituenteneinfluss an den beiden Enden des Moleküls zu sein. Im Daonil®, eine der wirksamsten Verbindungen, ist R gleich Cyclohexyl, A gleich  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  und X gleich 2-Methoxy-5-chlor-benzamido. Die blutzuckersenkende Wirkung wird nicht gemindert, wenn man den Cyclohexylrest durch 4-Methylcyclohexyl und Cl durch Br ersetzt, wie es bei der in der Überschrift genannten Verbindung geschehen ist.

Aufgabe der Strukturanalyse sollte es sein, die Konformation des Moleküls im Kristallverband zu bestimmen, um dann eventuell Rückschlüsse auf die gegenseitige Anordnung der Atomgruppen auch in Lösung ziehen zu können. Kalotten- und Dreidingmodelle zeigen nämlich, dass Bindungen, um die freie Drehbarkeit besteht, vor allem in der Mitte des Moleküls liegen, so dass eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür besteht,

dass die Konformation im Kristallverband auch diejenige in Lösung darstellt.

### Experimentelle Daten und Lösung des Strukturproblems

Die Verbindung kristallisiert in gleichmässig ausgebildeten farblosen Parallelepipeden mit einer deutlich ausgeprägten Längsachse. Ein Einkristall ( $0,15 \times 0,2 \times 0,3$  mm)\* wurde in ein Markröhrchen eingeschmolzen und es wurden damit auf einer Precessionkamera (Fa. Stoe, Cu  $K\alpha$ -Strahlung) die kristallographischen Daten ermittelt, die später durch Zählrohrmessungen verfeinert wurden. Es liegt die monokline Raumgruppe  $P2_1/c$  vor mit den Zellkonstanten  $a = 9,03_3 \pm 0,01$ ,  $b = 23,87 \pm 0,02$ ,  $c = 15,48 \pm 0,02$  Å und  $\beta = 124,9 \pm 0,3^\circ$ .

In einem Elementarzellenvolumen von  $2737 \text{ \AA}^3$  befinden sich 4 Moleküle mit einem Molekulargewicht von je 552,5. Die röntgenographische Dichte beträgt  $1,341 \text{ g.cm}^{-3}$ . Die kristallographische *a*-Achse ist die Kristalllängsachse.

Die Röntgenintensitäten wurden auf einem automatischen Siemens-Einkristalldiffraktometer nach Professor W. Hoppe vermessen (on line Betrieb, Fünfwertmessung, Cu  $K\alpha$ -Strahlung,  $\theta_{\text{max}} = 70^\circ$ , 4778 Reflexe: 1461 Reflexe mit einem relativen prozentualen statistischen Fehler  $r < 3$ , 2099 Reflexe mit  $r < 5$ , 2853 Reflexe mit  $r < 10$  und 3305 Reflexe mit  $r < 15$ ). Nach Ausführung der üblichen Intensitätskorrekturen wurden der Overall-Temperaturfaktor und der absolute Skalierungsfaktor mit Hilfe einer Wilsonstatistik ermittelt.

Da die Verbindung ein Bromatom enthält, konnte das Strukturproblem mit der üblichen Schweratommethode gelöst werden. Die Pattersonsynthese erbrachte die Lage des Bromatoms, was einen *R*-Wert ( $R = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \cdot 100\%$ )† von 55% ergab. Vier

\* Herrn Dr Muth (Farbwerke Hoechst AG) danken wir für die Kristalle.

† Die Atomformfaktoren wurden der Literatur (*International Tables for X-ray Crystallography*, 1962) entnommen. Die Korrekturen für anomale Streuung wurden auch durchgeführt.

\* ® Eingetragenes Warenzeichen der Farbwerke Hoechst AG.

sukzessive Fouriersynthesen der Elektronendichte zeigten schliesslich sämtliche Atomlagen mit Ausnahme der Wasserstoffatome. Der  $R$ -Wert lag bei 31%.

Die Strukturparameterverfeinerung wurde nach der Methode der Kleinsten-Quadrate mit Blockmatrizen und zuletzt mit vollständiger Matrix durchgeführt. Das Gewicht der Abweichungsquadrate wurde als  $F_{\text{beob.}}^2 / [s(F_{\text{beob.}}^2)]^2$  proportional angenommen, wobei  $|F_{\text{beob.}}|$  die gemessene Strukturamplitude und  $s(F_{\text{beob.}}^2)$  den absoluten statistischen Messfehler von  $F_{\text{beob.}}^2$  bedeuten. In den ersten 12 Verfeinerungszyklen wurden die Parameter je eines Atoms zu Blöcken zusammengefasst und die Atome jeweils unabhängig voneinander verfeinert ( $R=8,9\%$ , 1958 Reflexe mit  $r < 4,5$ ; nach 5

Zyklen anisotrope Temperaturfaktoren für Br und S). Um zuverlässige Fehlerrechnungen durchführen zu können, wurden noch 2 Zyklen mit vollständiger Matrix angefügt ( $R=10,5\%$ ; 3305 Reflexe mit  $r < 15,0$ ). In Tabelle 1 sind die beobachteten ( $F_o$ ) den berechneten ( $F_c$ ) Strukturamplituden gegenübergestellt.

Die Berechnungen erfolgten auf einer IBM 360/40 G mit dem von uns entwickelten Programmsystem *SER*.

### Ergebnisse der Strukturanalyse und Diskussion

Fig. 1 zeigt eine Projektion des Moleküls auf die Molekülebene und Fig. 2 eine Projektion des Elementarzellinhaltes auf die  $bc$ -Ebene. In Tabelle 3 sind die Atomkoordinaten in Einheiten der Zellkonstanten wiedergegeben und die isotropen Temperaturfaktoren und in Tabelle 2 die anisotropen Temperaturfaktoren, in Tabelle 4 die Bindungslängen und in Tabelle 5 die Bindungswinkel. Die Standardabweichungen sind jeweils in Klammern in Einheiten der letzten aufgeführten Dezimalstelle angegeben. Für die anisotrope Temperaturfaktorkorrektur der Strukturfaktoranteile der einzelnen Atome gilt folgender Ausdruck

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

Die Grössen  $B_{ij}$  aus Tabelle 2 erhält man, wenn man die Grössen  $b_{ij}$  aus diesem Ausdruck mit  $4/(a_i^* \cdot a_i^*)$  multipliziert. Diese Umrechnung wurde durchgeführt, um diese Werte mit den isotropen Temperaturfaktoren in etwa vergleichen zu können.

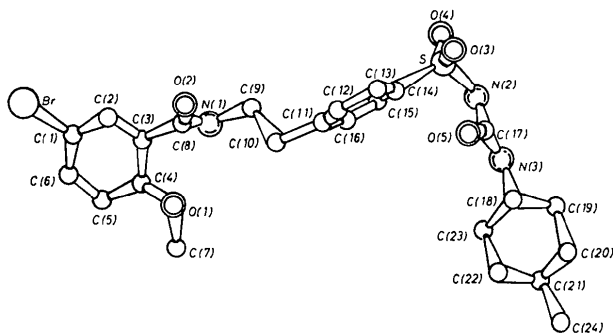


Fig. 1. Projektion des Moleküls auf die Molekülebene.

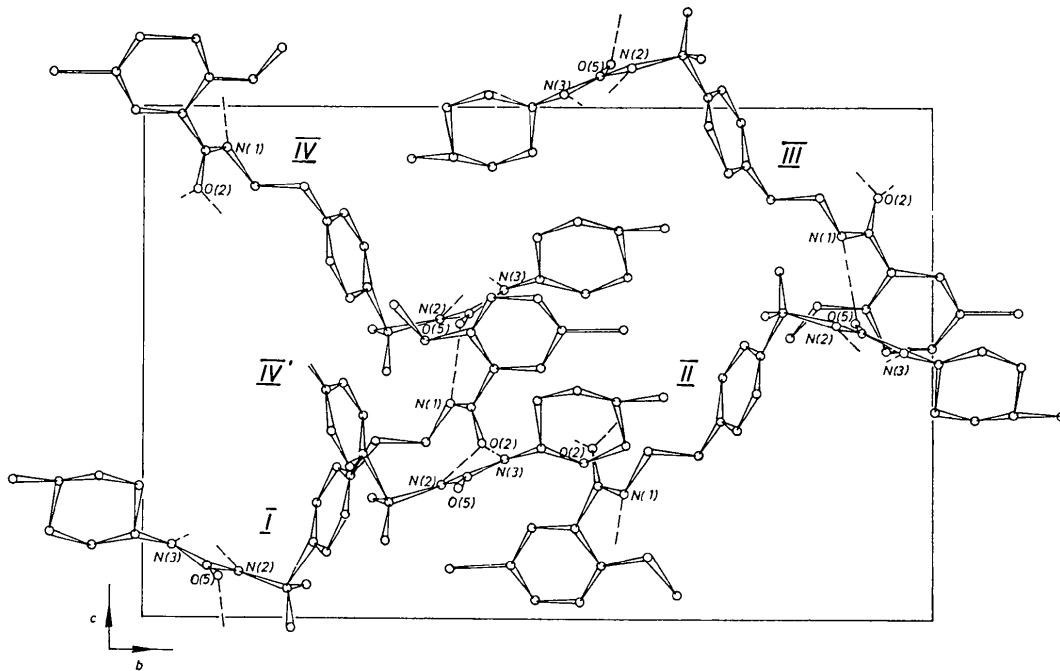


Fig. 2. Projektion der 4 Moleküle der Elementarzelle auf die  $bc$ -Ebene. IV' stellt einen Teil von Molekül IV aus der darüberliegenden Elementarzelle dar.

Tabelle 1. Beobachtete (FO) und berechnete (FC) Strukturamplituden

Table with 16 columns: h, k, l, FO, FC, h, k, l, FO, FC, h, k, l, FO, FC, h, k, l, FO, FC. It lists observed (FO) and calculated (FC) structure amplitudes for various h, k, l indices.

Table with 16 columns: h, k, l, FO, FC, h, k, l, FO, FC, h, k, l, FO, FC, h, k, l, FO, FC. It lists observed (FO) and calculated (FC) structure amplitudes for various h, k, l indices.

Table with 16 columns: h, k, l, FO, FC, h, k, l, FO, FC, h, k, l, FO, FC, h, k, l, FO, FC. It lists observed (FO) and calculated (FC) structure amplitudes for various h, k, l indices.

Tabelle 1 (Fort.)

10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

Tabelle 3. Atomkoordinaten

	x	y	z	B [Å <sup>2</sup> ]
Br	0,7572 (3)	0,61041 (5)	0,8213 (1)	6,3 (1)*
S	-0,0251 (4)	0,1861 (1)	0,0548 (2)	2,9 (1)*
O(1)	0,6926 (10)	0,3598 (3)	0,7808 (5)	5,9 (2)
O(2)	0,6506 (10)	0,4302 (3)	0,5552 (5)	5,0 (1)
O(3)	0,0742 (10)	0,1895 (3)	0,0090 (5)	4,9 (1)
O(4)	-0,2030 (10)	0,2088 (3)	-0,0007 (5)	5,0 (1)
O(5)	0,2445 (10)	0,0961 (3)	0,1647 (5)	5,2 (2)
N(1)	0,4308 (11)	0,3896 (3)	0,5621 (5)	4,4 (2)
N(2)	-0,0561 (11)	0,1207 (3)	0,0713 (5)	4,1 (1)
N(3)	0,0397 (12)	0,0373 (3)	0,1570 (6)	5,2 (2)
C(1)	0,7292 (15)	0,5324 (4)	0,8091 (7)	4,9 (2)
C(2)	0,6584 (15)	0,5069 (4)	0,7121 (7)	4,5 (2)
C(3)	0,6485 (13)	0,4496 (4)	0,7055 (6)	4,0 (2)
C(4)	0,7050 (15)	0,4169 (4)	0,7963 (8)	5,2 (2)
C(5)	0,7696 (16)	0,4433 (5)	0,8922 (8)	5,9 (2)
C(6)	0,7797 (16)	0,5014 (4)	0,8969 (8)	5,8 (3)
C(7)	0,7583 (19)	0,3226 (5)	0,8714 (10)	7,7 (3)
C(8)	0,5753 (14)	0,4211 (4)	0,6004 (7)	4,0 (2)
C(9)	0,3490 (14)	0,3589 (4)	0,4598 (7)	4,2 (2)
C(10)	0,4055 (13)	0,2972 (4)	0,4839 (7)	4,0 (2)
C(11)	0,2982 (14)	0,2660 (4)	0,3763 (7)	4,3 (2)
C(12)	0,3746 (15)	0,2610 (4)	0,3223 (7)	4,5 (2)
C(13)	0,2759 (16)	0,2355 (4)	0,2191 (8)	5,1 (2)
C(14)	0,1068 (14)	0,2167 (4)	0,1829 (7)	3,8 (2)
C(15)	0,0274 (16)	0,2202 (4)	0,2370 (8)	5,8 (3)
C(16)	0,1301 (17)	0,2445 (5)	0,3383 (9)	5,9 (3)
C(17)	0,0893 (15)	0,0838 (4)	0,1332 (7)	4,4 (2)
C(18)	0,1760 (16)	-0,0063 (4)	0,2228 (8)	5,0 (2)
C(19)	0,088 (2)	-0,0608 (7)	0,1690 (12)	10,9 (5)
C(10)	0,223 (2)	-0,1143 (6)	0,2440 (13)	10,6 (4)
C(21)	0,254 (2)	-0,1055 (7)	0,3475 (13)	10,6 (5)
C(22)	0,349 (3)	-0,0548 (7)	0,3974 (13)	10,9 (5)
C(23)	0,219 (2)	-0,0036 (6)	0,3310 (11)	9,5 (4)
C(24)	0,388 (3)	-0,1622 (9)	0,3976 (16)	15,3 (7)

\* Vor Beginn der anisotropen Verfeinerung.

Tabelle 4. Bindungslängen

Br—C(1)	1,87 (1) Å	C(3)—C(8)	1,52 (1) Å
S—O(3)	1,428 (7)	C(4)—C(5)	1,40 (1)
S—O(4)	1,427 (7)	C(5)—C(6)	1,39 (1)
S—N(2)	1,631 (7)	C(9)—C(10)	1,53 (1)
S—C(14)	1,784 (9)	C(10)—C(11)	1,56 (1)
O(1)—C(4)	1,38 (1)	C(11)—C(12)	1,36 (1)
O(1)—C(7)	1,47 (1)	C(11)—C(16)	1,38 (1)
O(2)—C(8)	1,24 (1)	C(12)—C(13)	1,45 (1)
O(5)—C(17)	1,23 (1)	C(13)—C(14)	1,37 (1)
N(1)—C(8)	1,32 (1)	C(14)—C(15)	1,38 (1)
N(1)—C(9)	1,50 (1)	C(15)—C(16)	1,41 (1)
N(2)—C(17)	1,41 (1)	C(18)—C(19)	1,50 (2)
N(3)—C(17)	1,33 (1)	C(18)—C(23)	1,49 (2)
N(3)—C(18)	1,48 (1)	C(19)—C(20)	1,68 (2)
C(1)—C(2)	1,39 (1)	C(20)—C(21)	1,47 (2)
C(1)—C(6)	1,37 (1)	C(21)—C(22)	1,43 (2)
C(2)—C(3)	1,37 (1)	C(21)—C(24)	1,68 (2)
C(3)—C(4)	1,42 (1)	C(22)—C(23)	1,60 (2)

Tabelle 6 enthält die wichtigsten Daten über die Kleinste-Quadrate-Ebenen durch bestimmte Atomgruppen des Moleküls. P, Q, R und S sind die Koeffizienten in der Ebenengleichung

$$P \cdot x + Q \cdot y + R \cdot z + S = 0,$$

wenn man x, y und z im Koordinatensystem der Elementarzelle misst (Hamilton, 1961). Es sind ausserdem die von uns bestimmten  $\chi^2$ -Werte angegeben. Zum Vergleich sind die kritischen Werte für 95 und 99%

Tabelle 2. Anisotrope Temperaturfaktoren (Å<sup>2</sup>)

	B <sub>11</sub>	B <sub>22</sub>	B <sub>33</sub>	B <sub>12</sub>	B <sub>13</sub>	B <sub>23</sub>
Br	13,2 (2)	5,3 (1)	7,6 (1)	-0,6 (1)	5,6 (2)	-1,9 (1)
S	3,5 (1)	5,0 (1)	3,4 (1)	0,2 (2)	1,7 (2)	0,2 (1)

Tabelle 5. Bindungswinkel

O(3)—S—O(4)	119,4 (4)°	C(9)—C(10)—C(11)	106,4 (7)°
O(3)—S—N(2)	110,2 (4)	C(10)—C(11)—C(12)	118,4 (9)
O(3)—S—C(14)	108,5 (5)	C(10)—C(11)—C(16)	119,7 (9)
O(4)—S—N(2)	102,9 (4)	C(12)—C(11)—C(16)	122,0 (9)
O(4)—S—C(14)	108,6 (4)	C(11)—C(12)—C(13)	120,5 (10)
N(2)—S—C(14)	106,5 (4)	C(12)—C(13)—C(14)	115,4 (10)
C(4)—O(1)—C(7)	119,0 (8)	S—C(14)—C(13)	118,0 (8)
C(8)—N(1)—C(9)	121,1 (8)	S—C(14)—C(15)	116,7 (8)
S—N(2)—C(17)	121,9 (7)	C(13)—C(14)—C(15)	125,3 (9)
C(17)—N(3)—C(18)	119,9 (10)	C(14)—C(15)—C(16)	117,3 (11)
Br—C(1)—C(2)	119,7 (7)	C(11)—C(16)—C(15)	119,4 (11)
Br—C(1)—C(6)	119,0 (8)	O(5)—C(17)—N(2)	121,9 (9)
C(2)—C(1)—C(6)	121,3 (10)	O(5)—C(17)—N(3)	125,6 (10)
C(1)—C(2)—C(3)	119,2 (9)	N(2)—C(17)—N(3)	112,4 (10)
C(2)—C(3)—C(4)	120,2 (9)	N(3)—C(18)—C(19)	105,0 (10)
C(2)—C(3)—C(8)	119,7 (8)	N(3)—C(18)—C(23)	108,7 (10)
C(4)—C(3)—C(8)	120,1 (8)	C(19)—C(18)—C(23)	112,1 (11)
O(1)—C(4)—C(3)	115,1 (9)	C(18)—C(19)—C(20)	109,2 (12)
O(1)—C(4)—C(5)	125,1 (10)	C(19)—C(20)—C(21)	104,8 (13)
C(3)—C(4)—C(5)	119,8 (10)	C(20)—C(21)—C(22)	112,8 (15)
C(4)—C(5)—C(6)	118,7 (10)	C(20)—C(21)—C(24)	91,6 (14)
C(1)—C(6)—C(5)	120,7 (10)	C(22)—C(21)—C(24)	112,3 (16)
O(2)—C(8)—N(1)	124,5 (9)	C(21)—C(22)—C(23)	107,7 (14)
O(2)—C(8)—C(3)	118,8 (9)	C(18)—C(23)—C(22)	108,1 (12)
N(1)—C(8)—C(3)	116,7 (9)		
N(1)—C(9)—C(10)	108,6 (7)		

Tabelle 6. Kleinste-Quadrate-Ebenen

Ebene	$P$	$Q$	$R$	$S$	$\chi^2$	$\chi^2(0,95)$	$\chi^2(0,99)$	$T [^\circ]$	$U [\text{Å}]$
C(1), C(2), C(3), C(4), C(5), C(6)	8,794	-1,121	-5,780	-1,120	6,16	7,82	11,35	13,8	0,49 [C(5)]
O(2), N(1), C(3), C(8)	-3,555	18,85	-2,487	-4,412	2,12	3,84	6,64	66,7	1,47 [O(2)]
C(11), C(12), C(13), C(14), C(15), C(16)	-1,618	21,24	-3,742	-3,740	10,11	7,82	11,35	79,5	1,26 [C(15)]
O(5), N(2), N(3), C(17)	-3,454	10,20	13,79	-2,403	6,01	3,84	6,64	66,7	1,38 [O(5)]
C(19), C(20), C(22), C(23)	-8,426	-8,062	9,860	-1,434	4,11	3,84	6,64	21,4	0,51 [C(20)]
*Molekülebene*	-9,032	0,1993	8,999	-0,6719	172660	44,99	52,19	0	1,47 [O(2)]

\* Beste Ebene durch alle Atome des Moleküls.

statistische Sicherheit aufgeführt. Spalte  $T$  gibt den Winkel einer Ebene mit der Molekülebene an und Spalte  $U$  den Abstand des von der Molekülebene am weitesten entfernten Atoms der jeweiligen Atomgruppierung (das entsprechende Atom ist in Klammern aufgeführt). Ist der berechnete  $\chi^2$ -Wert für eine Atomgruppierung kleiner als der kritische  $\chi^2$ -Wert für eine statistische Sicherheit von 95%, so besteht keine Veranlassung dafür, die Hypothese der Planarität abzulehnen. Man sieht, dass für die von der Theorie her als eben angesehenen Atomgruppierungen das Planaritätskriterium in etwa erfüllt ist.

Die Koordinaten der Wasserstoffatome liessen sich durch eine Differenzfouriersynthese nicht ermitteln. Die 10 grössten Peaks hatten Elektronendichten von  $0,5 \dots 1,2 \text{ e.Å}^{-3}$ . Sieben davon lagen beim Cyclohexylring an Stellen, wo keine Wasserstoffatome zu erwarten sind. Auch die restlichen 3 Maxima konnten keinen Wasserstoffatomen zugeordnet werden. Ein weiteres Suchen nach Wasserstoffatomen schien daher sinnlos.

Ohne Berücksichtigung der Wasserstoffatome beträgt die 'Dicke' des Moleküls etwa  $2,7 \text{ Å}$  [Entfernung zwischen O(2) und C(15)]. Die grösste Längenausdeh-

nung beträgt dagegen etwa  $19,2 \text{ Å}$  [Entfernung zwischen Br und C(24)]. Diese plättchenförmigen Gebilde sind im Kristall in Schichten angeordnet, wobei (10 $\bar{1}$ ) Schichtebene ist. Wasserstoffbrückenbindungen (in Fig. 2 gestrichelt angedeutet) zwischen den Carbonamidgruppen verbinden diese Schichten miteinander. In Fig. 2 ist ausser dem Elementarzelleninhalt auch noch ein Teil eines weiteren Moleküls IV gezeigt, um die Wasserstoffbrückenbindungen auch nach der anderen Seite einer Schichtebene zu verdeutlichen. Die Bindung zwischen N(2)<sub>I</sub> und O(2)<sub>IV</sub> ist verhältnismässig stark, der Bindungsabstand ( $2,79 \text{ Å}$ ) entspricht genau dem Wert, der für Proteine angegeben wird (Pauling, 1962). Etwas grösser ist der Abstand N(1)<sub>I</sub>...O(5)<sub>IV</sub> ( $2,92 \text{ Å}$ ) und N(3)<sub>I</sub>...O(2)<sub>IV</sub> ( $3,02 \text{ Å}$ ). Für diese Unterschiede ist in erster Linie die elektronenziehende Wirkung der Sulfonylgruppe verantwortlich.

Die Kleinste-Quadrate-Ebene durch O(2), N(1), C(3), C(8) bildet mit der Kleinste-Quadrate-Ebene durch den sich anschliessenden Benzolring einen Winkel von  $58,3^\circ$ . Es entsteht so ein chirales Konformer. Die Verbindung kristallisiert folglich als Racemat. Bereits das Kalottenmodell zeigt, dass die Methoxyl-

gruppe am Benzolring die freie Drehbarkeit der Carbonamidgruppe weitgehend aufhebt. Käme es zur Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen N(1) und O(1), dann wäre die freie Drehbarkeit ebenfalls aufgehoben, und es wäre auch kein Chiralitätszentrum mehr vorhanden, da die Carbonsäureamidgruppe in die Benzolringebene zu liegen käme. NMR-Untersuchungen in unterschiedlich polaren Lösungsmitteln dürften zeigen, ob diese Konformation ohne intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung nur für die kristalline Phase charakteristisch ist.

Die Bindungsabstände entsprechen im allgemeinen den in der Literatur (*International Tables for X-ray Crystallography*, 1962) angegebenen Werten. C(17)–N(2) ist gegenüber C(17)–N(3) um 0,08 Å aufgeweitet. Der Grund dafür scheint zu sein, dass die Sulfonylgruppe elektronenziehend wirkt und den Doppelbindungscharakter der N–C-Bindung weitgehend aufhebt.

Von den Kohlenstoffatomen des Cyclohexanringes hat nur C(18) einen Temperaturfaktor in der gewohnten Größenordnung, alle anderen haben doppelt so grosse Temperaturfaktoren, was in Verbindung mit der Differenzfouriersynthese auf eine grosse Beweglichkeit dieser Atome hinweist. Für C(24) ist dann ein noch grösserer Temperaturfaktor zu erwarten, was auch beobachtet wird. Ähnlich grosse Temperaturfaktoren wurden auch in Cyclododecan gemessen (Dunitz & Shearer, 1960), wo keinerlei Baeyer- und Pitzerspannung und auch keine bemerkenswerte transannuläre Wechselwirkung festzustellen ist. Unter diesen Voraus-

setzungen neigen cycloaliphatische Gruppen anscheinend dazu, nur wenig starre Gebilde darzustellen. Der Fehler von Bindungslängen zwischen Atomen mit aussergewöhnlich grossen Temperaturfaktoren ist sicherlich grösser, als man nach der Standardabweichung erwarten sollte.

Sehr viele Vertreter der Benzamido-alkyl-benzol-sulfonyl-harnstoffe wurden auf ihre pharmakologische Wirkung als Antidiabetika untersucht (Weber *et al.*, 1969). Dabei zeigte es sich, welche Gruppen die pharmakologische Wirkung erhöhen können. Es dürfte interessant sein, die damals gemachten Erfahrungen unter der Annahme neu zu durchdenken, dass die im Kristallverband der untersuchten Verbindung gefundene Konformation mit der in Lösung identisch oder ihr zumindest sehr ähnlich ist.

#### Literatur

- AUMÜLLER, W., BÄNDER, A., HEERDT, R., MUTH, K., PFAFF, W., SCHMIDT, F. H., WEBER, H. & WEYER, R. (1966). *Arzneimittel-Forsch.* **16**, 1640.  
 DUNITZ, J. D. & SHEARER, H. M. M. (1960). *Helv. Chim. Acta*, **43**, 18.  
 HAMILTON, W. C. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 185.  
*International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.  
 MOMOSE, T., SHOJI, T. & IWASAKI, M. (1961). *Yakugaku Zasshi*, **81**, 1045.  
 WEBER, H., AUMÜLLER, W., MUTH, K., WEYER, R., HEERDT, R., FAULAND, E., BÄNDER, A., PFAFF, W., SCHMIDT, F. H. & STORK, H. (1969). *Arzneimittel-Forsch.* **19**, 1326.

*Acta Cryst.* (1972). **B28**, 3457

## PSST: a Combination of Patterson Superposition and $\Sigma_2$ Techniques for Phase Determination

BY ROBERT K. WISMER AND ROBERT A. JACOBSON

*Ames Laboratory-USAEC and Department of Chemistry, Iowa State University, Ames, Iowa 50010, U.S.A.*

(Received 5 May 1972)

A method of phase determination which utilizes both the  $\Sigma_2$  relation and Patterson superposition technique has been developed. Reflections input into the initial  $\Sigma_2$  relation are used to compute a map upon which the shifted Patterson is superimposed. The Fourier transform of the resultant map, with negative regions set equal to zero, yields reliable phases for the larger  $|E|$  values. These are then extended and refined by usual direct-method techniques. Application of this method to both a centric and an acentric structure is presented. Further refinements and extensions of the method are also discussed.

### Introduction

At present there are two methods commonly used for solving structures of moderate complexity. Direct methods, such as those using the  $\Sigma_2$  relation (Karle & Karle, 1966), are primarily reciprocal-space methods,

while methods based on the deconvolution of the Patterson function (for a detailed bibliography see Buerger, 1959) are primarily real-space methods.

There is a certain parallelism between these two methods and both have their advantages and disadvantages. Both involve some initial choices which