

Structure d'une Seconde Variété de la Torasémide

PAR L. DUPONT, H. CAMPSTEYN, J. LAMOTTE ET M. VERMEIRE

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000, Liège, Belgique

(Reçu le 21 février 1978, accepté le 17 avril 1978)

Abstract. $C_{16}H_{20}N_4SO_3$ {the formula given in a previous paper on the first form of torasemide [Dupont, Lamotte, Campsteyn & Vermeire (1978). *Acta Cryst.* B34, 1304–1310] is incorrect}, $M_r = 336.4$, monoclinic, space group $P2_1/n$; $a = 20.446$ (4), $b = 11.615$ (3), $c = 16.877$ (4) Å, $\beta = 108.90^\circ$, $Z = 8$, $V = 3791.9$ Å³, $d_c = 1.18$ g cm⁻³, $F(000) = 1424$, $\mu(\text{Cu } K\alpha) = 16.34$ cm⁻¹, melting point = 162°C. The structure was solved by direct methods and refined by least squares with the block-diagonal approximation to $R = 0.089$ for 4635 observed reflexions. The two independent molecules in the asymmetric unit have almost the same configuration, which differs from those found in $P2_1/c$ crystals. The proton from the SO_2NH group is transferred, in both independent molecules, to the pyridyl group. These H^+ ions are involved in $\text{C}=\text{O}\cdots\text{N}$ -(pyridyl) and $\text{S}=\text{O}\cdots\text{N}$ (pyridyl) bonds which link the two molecules.

Introduction. Au cours de l'étude radiocristallographique de la torasémide, nous avons observé l'existence de deux formes cristallines de ce composé dans la même solution: l'une appartient au groupe spatial $P2_1/c$, l'autre au groupe $P2_1/n$. La détermination de la structure de la première forme (Dupont, Lamotte, Campsteyn & Vermeire, 1978) a montré que la torasémide y présentait deux conformations différentes. Dans le cadre de nos travaux sur les diurétiques, nous avons entrepris l'étude structurale de la seconde variété (appelée III) pour vérifier l'existence éventuelle d'autres conformations du composé.

Les intensités de 6810 réflexions indépendantes ont été mesurées au moyen d'un diffractomètre à quatre cercles Hilger & Watts, avec la radiation $\text{Cu } K\alpha$ ($\lambda = 1.5418$ Å); parmi celles-ci, 4798 ont été considérées comme observées [$I > 2\sigma(I)$]. Elles ont été corrigées des facteurs de polarisation et de Lorentz. La structure a été déterminée par méthode directe avec le programme *MULTAN* (Main, Woolfson, Lessinger, Germain & Declercq, 1974) et affinée par moindres carrés avec paramètres thermiques anisotropes, dans l'approximation des blocs diagonaux (Ahmed, Hall, Pippy & Huber, 1966). Les atomes d'hydrogène ont été

Tableau 1. Coordonnées atomiques des atomes non-hydrogène ($\times 10^4$)

	x	y	z
S(1)	461 (1)	6639 (1)	9225 (1)
O(1)	-244 (2)	6928 (3)	9146 (3)
O(2)	912 (2)	7609 (3)	9294 (3)
O(3)	1809 (2)	5546 (3)	9812 (3)
N(1)	-212 (2)	4294 (4)	8526 (3)
N(2)	672 (3)	6036 (4)	6999 (3)
N(3)	697 (2)	5696 (4)	9924 (3)
N(4)	1392 (2)	4200 (4)	10487 (3)
C(1)	92 (3)	4848 (4)	8041 (3)
C(2)	96 (3)	4392 (5)	7251 (4)
C(3)	369 (3)	4985 (6)	6759 (4)
C(4)	708 (3)	6477 (5)	7752 (4)
C(5)	426 (3)	5935 (4)	8280 (4)
C(6)	1329 (3)	5190 (4)	10055 (3)
C(7)	1976 (3)	3401 (7)	10592 (5)
C(8)	2004 (4)	2534 (8)	11223 (8)
C(9)	1871 (7)	2714 (9)	9769 (9)
C(10)	-652 (3)	3298 (5)	8253 (4)
C(11)	-499 (3)	2314 (5)	8723 (4)
C(12)	-946 (4)	1354 (5)	8485 (5)
C(13)	-1512 (4)	1442 (7)	7787 (5)
C(14)	-1667 (4)	2436 (8)	7330 (5)
C(15)	-1245 (4)	3381 (6)	7563 (4)
C(16)	-773 (5)	272 (7)	9023 (7)
S(51)	542 (1)	7817 (1)	5004 (1)
O(51)	61 (2)	7945 (3)	4167 (3)
O(52)	600 (2)	6662 (3)	5346 (3)
O(53)	1243 (2)	8186 (3)	6754 (3)
N(51)	1032 (2)	10102 (4)	4519 (3)
N(52)	2503 (2)	7541 (4)	5066 (3)
N(53)	390 (2)	8809 (4)	5544 (3)
N(54)	776 (3)	9958 (5)	6695 (4)
C(51)	1505 (2)	9268 (4)	4674 (4)
C(52)	2177 (3)	9440 (5)	4602 (4)
C(53)	2652 (3)	8589 (5)	4802 (4)
C(54)	1880 (3)	7339 (4)	5138 (4)
C(55)	1374 (3)	8146 (4)	4936 (3)
C(56)	826 (2)	8928 (4)	6358 (4)
C(57)	1171 (4)	10275 (8)	7556 (5)
C(58)	733 (7)	10455 (14)	8056 (7)
C(59)	1579 (9)	11310 (24)	7568 (10)
C(60)	1095 (3)	11188 (4)	4147 (4)
C(61)	1188 (3)	12143 (5)	4625 (4)
C(62)	1206 (3)	13247 (5)	4213 (5)
C(63)	1119 (3)	13208 (6)	3383 (5)
C(64)	1023 (4)	12242 (7)	2915 (5)
C(65)	1009 (3)	11213 (6)	3292 (4)
C(66)	1294 (5)	14290 (7)	4720 (9)

introduits dans le calcul des facteurs de structure, mais pas dans l'affinement; leurs positions ont été fixées d'après la géométrie habituelle des liaisons C—H et N—H. La valeur finale du facteur R conventionnel est de 0,089 pour 4635 réflexions observées.* Les coordonnées atomiques sont reprises dans le Tableau 1. Pour la numérotation des atomes, la convention suivante a été adoptée: si (i) est l'indice d'un atome de la première molécule, (i) + 50 est l'indice de l'atome correspondant de la seconde molécule (Fig. 1).

Discussion. Les distances interatomiques et les angles de valences sont donnés respectivement dans la Fig. 1 et le Tableau 2. Les angles de torsion et les angles entre quelques plans moyens sont repris dans les Tableaux 3 et 4.

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des coordonnées calculées des atomes d'hydrogène, et Fig. 3 ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 33517: 20 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.

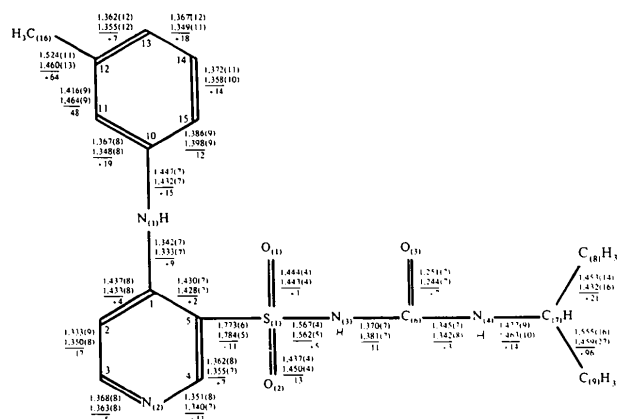


Fig. 1. Distances intramoléculaires (Å). Trois valeurs sont données pour chaque liaison: (a) distance dans molécule A (d_1); (b) distance dans molécule B (d_2); (c) $d_1 - d_2$.

Nous appellerons, dans la suite, TIIA et TIIB, respectivement, les deux molécules indépendantes de la torasémide II, les notations TIA et TIB étant réservées à la variété I (Dupont *et al.*, 1978). La Fig. 2 montre TIIA et TIIB en vue stéréographique, tandis que leur empilement dans le cristal est représenté sur la Fig. 3.*

* La Fig. 3 a été déposée.

Tableau 2. Angles de valence ($^\circ$)

	Molécule A	Molécule B
O(1)—S(1)—O(2)	114,9 (2)	115,3 (2)
O(1)—S(1)—N(3)	106,6 (2)	107,1 (2)
O(1)—S(1)—C(5)	106,0 (2)	106,1 (2)
O(2)—S(1)—N(3)	117,0 (2)	117,2 (2)
O(2)—S(1)—C(5)	105,8 (2)	105,5 (2)
N(3)—S(1)—C(5)	105,6 (2)	104,7 (2)
C(1)—N(1)—C(10)	123,6 (5)	124,3 (5)
C(3)—N(2)—C(4)	119,9 (5)	120,4 (5)
S(1)—N(3)—C(6)	117,7 (4)	117,9 (4)
C(6)—N(4)—C(7)	122,2 (5)	123,5 (6)
N(1)—C(1)—C(5)	121,7 (5)	121,9 (5)
N(1)—C(1)—C(2)	122,1 (5)	122,4 (5)
C(2)—C(1)—C(5)	116,2 (5)	115,7 (5)
C(1)—C(2)—C(3)	121,1 (6)	120,5 (5)
C(2)—C(3)—N(2)	121,1 (6)	121,2 (5)
N(2)—C(4)—C(5)	122,3 (6)	121,7 (5)
C(1)—C(5)—C(4)	119,2 (5)	120,4 (5)
S(1)—C(5)—C(4)	118,2 (4)	120,0 (4)
S(1)—C(5)—C(1)	122,5 (4)	119,5 (4)
N(3)—C(6)—N(4)	111,9 (4)	113,4 (5)
N(3)—C(6)—O(3)	127,2 (5)	125,1 (5)
O(3)—C(6)—N(4)	120,8 (5)	121,5 (4)
N(4)—C(7)—C(8)	111,2 (7)	111,9 (8)
N(4)—C(7)—C(9)	110,1 (7)	110,5 (10)
C(8)—C(7)—C(9)	105,1 (8)	109,6 (12)
N(1)—C(10)—C(11)	118,7 (5)	118,6 (5)
N(1)—C(10)—C(15)	119,8 (5)	118,1 (5)
C(11)—C(10)—C(15)	121,3 (6)	123,1 (5)
C(10)—C(11)—C(12)	119,2 (6)	117,2 (6)
C(11)—C(12)—C(13)	118,4 (7)	116,5 (7)
C(11)—C(12)—C(16)	118,5 (7)	117,8 (7)
C(13)—C(12)—C(16)	123,1 (7)	125,7 (8)
C(12)—C(13)—C(14)	121,9 (8)	125,3 (7)
C(13)—C(14)—C(15)	120,3 (8)	118,7 (7)
C(10)—C(15)—C(14)	118,8 (7)	119,1 (6)

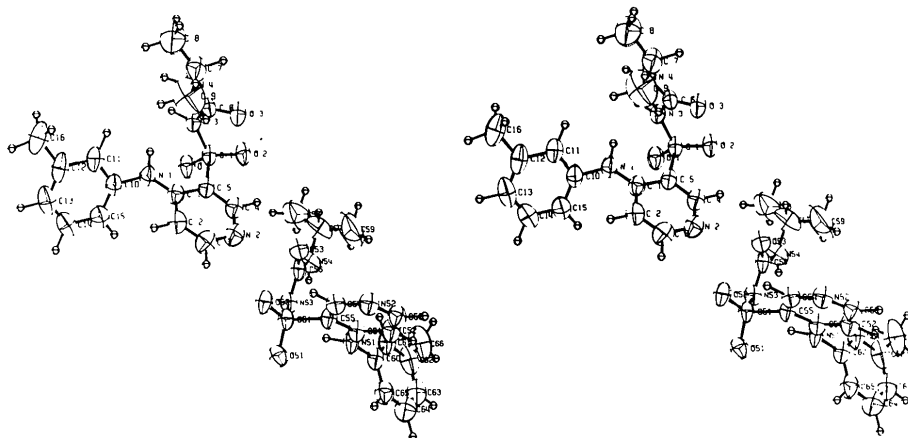


Fig. 2. Vue stéréographique des deux molécules indépendantes (Johnson, 1976).

Tableau 3. Angles de torsion (°)

	Molécule A	Molécule B
C(1)–C(2)–C(3)–N(2)	1,7	1,0
C(2)–C(3)–N(2)–C(4)	1,3	–0,5
C(3)–N(2)–C(4)–C(5)	–3,0	1,5
N(2)–C(4)–C(5)–C(1)	1,5	–3,0
N(2)–C(4)–C(5)–S(1)	–176,3	177,6
C(4)–C(5)–C(1)–C(2)	1,4	3,2
C(4)–C(5)–C(1)–N(1)	–178,0	–176,0
C(4)–C(5)–S(1)–O(1)	112,5	–118,9
C(4)–C(5)–S(1)–O(2)	–9,9	3,9
C(5)–C(1)–C(2)–C(3)	–3,0	–2,3
C(5)–C(1)–N(1)–C(10)	169,2	–171,1
C(5)–S(1)–N(3)–C(6)	60,8	–62,3
C(1)–N(1)–C(10)–C(15)	–59,3	73,5
C(1)–N(1)–C(10)–C(11)	125,4	–110,8
N(1)–C(10)–C(11)–C(12)	176,8	–176,1
N(1)–C(10)–C(15)–C(14)	–178,1	175,8
C(10)–C(11)–C(12)–C(13)	0,8	0,6
C(10)–C(11)–C(12)–C(16)	–179,0	178,9
C(11)–C(12)–C(13)–C(14)	–1,8	–3,0
C(12)–C(13)–C(14)–C(15)	0,5	0,0
C(16)–C(12)–C(13)–C(14)	177,9	–178,5
C(13)–C(14)–C(15)–C(10)	1,8	0,1
C(14)–C(15)–C(10)–C(11)	–2,9	0,3
C(15)–C(10)–C(11)–C(12)	1,5	–0,6
S(1)–N(3)–C(6)–O(3)	16,5	–15,3
S(1)–N(3)–C(6)–N(4)	–162,7	163,1
O(1)–S(1)–N(3)–C(6)	173,2	–174,6
O(2)–S(1)–N(3)–C(6)	–56,6	54,1
N(3)–C(6)–N(4)–C(7)	170,1	178,2
C(6)–N(4)–C(7)–C(8)	167,8	–114,6
C(6)–N(4)–C(7)–C(9)	–76,1	122,9
O(3)–C(6)–N(4)–C(7)	–9,2	–3,3
C(1)–C(5)–S(1)–N(3)	47,7	–51,3
C(4)–C(5)–S(1)–N(3)	–134,6	128,1
C(1)–C(5)–S(1)–O(1)	–65,2	61,7
C(1)–C(5)–S(1)–O(2)	172,4	–175,6
C(2)–C(1)–C(5)–S(1)	179,1	–177,3
S(1)–C(5)–C(1)–N(1)	–0,4	3,5
C(2)–C(1)–N(1)–C(10)	–10,2	9,8
C(3)–C(2)–C(1)–N(1)	176,4	176,9

Tableau 4. Plans moyens

(a) Distances atomiques à quelques plans moyens ($\times 10^3$ Å)

Plan I:	C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	C(15)
TIIA	13 (6)	–0 (7)	–11 (8)	10 (8)	–15 (7)	3 (9)
TIIB	–2 (5)	3 (7)	–2 (7)	0 (7)	1 (8)	–0 (7)
Plan II:	C(1)	C(2)	C(3)	N(2)	C(4)	C(5)
TIIA	16 (5)	–16 (6)	1 (7)	15 (5)	–15 (6)	–1 (5)
TIIB	–13 (5)	5 (6)	1 (5)	–0 (5)	–9 (5)	15 (5)
Plan III:	O(3)	C(6)	N(4)	C(7)	N(3)	
TIIA	–10 (4)	–17 (5)	–79 (5)	58 (9)	48 (4)	
TIIB	5 (4)	–5 (5)	19 (6)	–12 (9)	–7 (4)	
Plan IV:	S(1)	N(3)	C(6)	N(4)	O(3)	
TIIA	108 (1)	–147 (4)	–32 (5)	97 (5)	–26 (4)	
TIIB	106 (1)	–141 (4)	–35 (5)	95 (6)	–25 (4)	

(b) Angles entre plans (°)

	TIIA	TIIB
(I)–(II)	118,8	79,1
(I)–C(1)N(1)C(10)	123,4	71,5
(II)–C(1)N(1)C(10)	10,4	9,4
(III)–(IV)	9,5	5,3
O(1)S(1)O(2)–C(5)S(1)N(3)	86,9	86,8
C(6)N(4)C(7)–C(7)C(8)C(9)	65,8	93,3

Les conformations de TIIA et TIIB, fort voisines, diffèrent à la fois de celle de TIA et de celle de TIB. La Fig. 4 montre les quatre molécules superposées suivant leurs cycles pyridyles; la comparaison avec la Fig. 5 dans Dupont *et al.* (1978) permet d'identifier facilement chacune des configurations.

Les molécules TIIA et TIIB sont liées entre elles, principalement par les contacts C(6)=O(3)···N(52): 2,684, S(1)=O(2)···N(52): 3,066, C(56)=O(53)···N(2): 2,843 et S(51)=O(52)···N(2): 2,841 Å. Les groupes d'atomes N(2)O(52)O(53) et N(52)O(2)O(3) forment deux triangles presque équilatéraux. La géométrie de ces contacts est décrite par la Fig. 5.

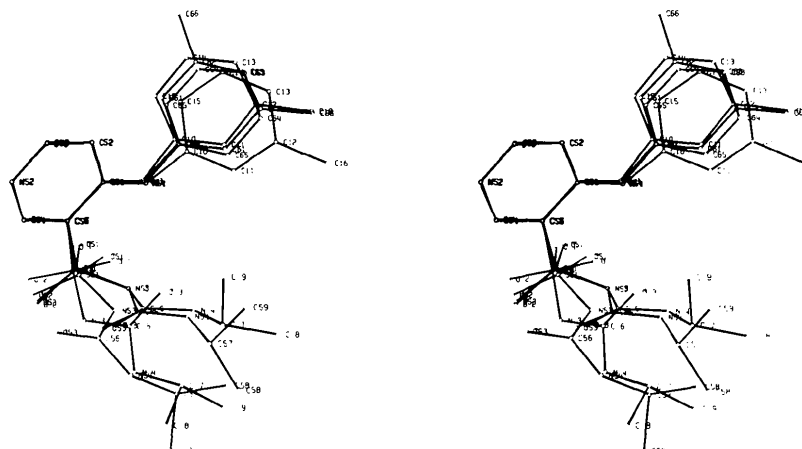


Fig. 4. Vue stéréographique des quatre conformations observées pour la torasémide, avec leurs cycles pyridyles superposés.

Tableau 5. Distances intermoléculaires <3,5 Å entre atomes non-hydrogène

Notations utilisées: voir par exemple Dupont *et al.* (1978). Les positions équivalentes sont: (1) x, y, z ; (2) $-x, -y, -z$; (3) $\frac{1}{2} - x, y, \frac{1}{2} - z$.

O(1)—N(4)	2/012	2,924 (6) Å
O(1)—C(64)	2/012	3,461 (9)
O(2)—N(52)	3/001	3,066 (6)
O(2)—C(53)	3/001	3,056 (7)
O(3)—N(52)	3/001	2,684 (6)
O(3)—C(54)	3/001	3,373 (7)
N(1)—N(3)	2/012	3,082 (6)
N(2)—O(52)	1/000	2,841 (7)
N(2)—O(53)	1/000	2,843 (6)
N(3)—N(3)	2/012	3,358 (6)
N(3)—C(10)	2/012	3,319 (7)
N(3)—C(11)	2/012	3,365 (8)
O(51)—N(54)	2/012	3,061 (7)
O(52)—C(3)	1/000	3,231 (7)
O(52)—C(16)	1/010	3,419 (7)
N(51)—N(53)	2/021	3,141 (6)
N(53)—N(53)	2/021	3,416 (6)
N(53)—C(60)	2/021	3,423 (7)
N(53)—C(61)	2/021	3,336 (8)
O(53)—C(4)	1/000	3,028 (7)

Les distances S(1)—N(3) très courtes (1,567 et 1,562 Å) et les liaisons intermoléculaires décrites plus haut suggèrent que les atomes N(3) et N(53) sont déprotonés, les H⁺ étant liés plutôt à N(2) et N(52). L'ensemble des paramètres conformationnels des deux molécules indépendantes est en accord avec cette hypothèse déjà émise pour TIB.

Le Tableau 5 donne la liste des contacts intermoléculaires inférieurs à 3,5 Å qui assurent la cohésion du cristal.

En conclusion, la torasémide cristallise dans deux groupes d'espace différents mais aussi avec des conformations différentes; il ne s'agit donc pas à proprement parler de polymorphisme. Nous espérons pouvoir préciser ce point de vue au cours de la suite de nos travaux.

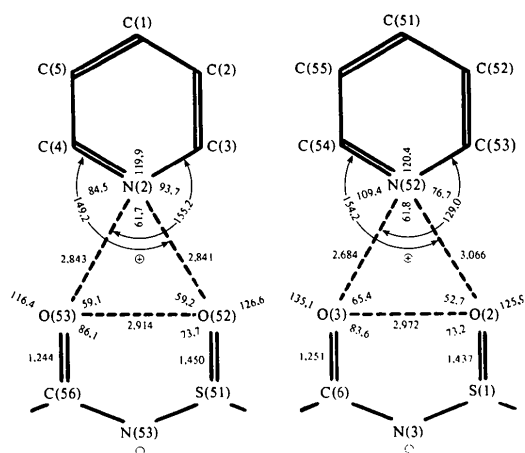


Fig. 5. Description des contacts intermoléculaires N...O (Å et deg).

Les auteurs remercient MM les Professeurs J. Toussaint et C. L. Lapière, ainsi que le Dr J. Delarge pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et pour les entretiens fructueux qu'ils leur ont accordés.

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). NRC Crystallographic Programs for the IBM/360 System. National Research Council, Ottawa, Canada.
- DUPONT, L., LAMOTTE, J., CAMPSTEYN, H. & VERMEIRE, M. (1978). *Acta Cryst.* B34, 1304–1310.
- JOHNSON, C. K. (1976). *ORTEP II*. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- MAIN, P., WOOLFSON, M. M., LESSINGER, L., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J. P. (1974). *MULTAN 74. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et Louvain-la-Neuve, Belgique.