

- REBOUL, J. P., CRISTAU, B. & PÈPE, G. (1981). *Acta Cryst.* B37, 394–398.
- REBOUL, J. P., CRISTAU, B., SOYFER, J. C. & ASTIER, J. P. (1981). *Acta Cryst.* B37, 1844–1848.
- REBOUL, J. P., CRISTAU, B., SOYFER, J. C. & ESTIENNE, J. (1980). *Acta Cryst.* B36, 2683–2688.
- RODGERS, J. R., KENNARD, O., HORN, A. S. & RIVA DI SANSEVERINO, L. (1974). *Acta Cryst.* B30, 1970–1974.
- RODGERS, J. R., KENNARD, O., SHELDRIK, G. M. & HORN, A. S. (1976). *Acta Cryst.* B32, 1293–1295.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- VAN RIJ, C. & FEIL, D. (1973). *Tetrahedron*, 29, 1891–1893.

Acta Cryst. (1982). B38, 1495–1500

Structure de l'Hydrogénonitrate de l'Isopropyl-1 {[(Pipéridyl-1 amino)-4 pyridyl-3]sulfonyl}-3 Urée

PAR L. DUPONT ET O. DIDEBERG

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

ET J. DELARGE, G. DIVE ET L. THUNUS

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Institut de Pharmacie F1, Université de Liège, rue Fusch 5, B – 4000 Liège, Belgique

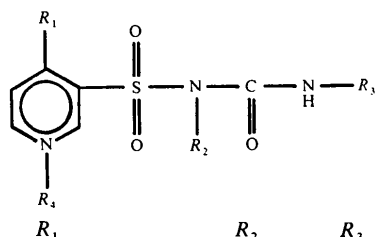
(Reçu le 2 juin 1981, accepté le 19 novembre 1981)

Abstract

As part of an investigation of pyridinesulfonamide compounds, some of which have a large diuretic potentiality, the structure of 1-isopropyl-3-{[4-(1-piperidylamino)-3-pyridyl]sulfonyl}urea hydrogen-nitrate, $C_{14}H_{24}N_5O_3S^+ \cdot NO_3^-$, is reported. This study was undertaken to analyse the modifications induced when a phenyl ring is replaced by a piperidyl ring. Crystals are monoclinic, $P2_1/a$, with $a = 23.098$ (6), $b = 5.345$ (2), $c = 16.265$ (5) Å, $\beta = 98.51$ (3)°, $V = 1985.9$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.35$ Mg m⁻³, $F(000) = 856$, $\mu(Cu K\alpha) = 17.19$ mm⁻¹. The structure was determined by multiresolution direct methods and refined by full-matrix least squares to an R of 0.083 for 2485 independent reflections. The conformation of the pyridinesulfonylurea chain is in good agreement with those previously reported and is not dependent on crystal arrangement. It allows a bifurcated hydrogen bond with N–H–O angles 131 (1) and 110 (1)° and O–H–O 83 (1)°. The piperidine ring has a chair conformation; the dihedral angle between its mean plane and that of the pyridine ring is 79.1 (5)°. Molecules are linked together by two N–H...O hydrogen bonds in which nitrate anions are involved and by van der Waals interactions.

Introduction

L'étude pharmacologique du torasémide et de ses dérivés (Delarge & Lapière, 1978; Delarge, Lapière, de Ridder & Ghys, 1980) a montré que de manière générale l'activité diurétique était perdue pour peu que l'on modifie la fonction amine en position 4 sur le noyau pyridine (Fig. 1). Le remplacement en R_1 de N par O, S ou SO₂ aboutit toujours à des composés inactifs (Delarge, 1977; Christiaens, 1978). Par ailleurs, l'introduction d'un second N dans le substituant R_1 , comme par exemple lors de la préparation de dérivés des pipérazinopyridines ou de certains amino-alkylaminopyridines détruit toujours le pouvoir biologique du produit. Par contre, la coexistence de deux atomes N voisins, notamment au niveau d'un groupement hydrazinique permet, dans certains cas, de conserver l'activité diurétique (Thunus, Lapière & Ghys, 1979). Le composé étudié ici par voie cristallographique en est un exemple typique. Le Tableau 1 présente les noms et les références des produits dérivés du torasémide dont les structures cristallines ont été déterminées précédemment. Il cite aussi la nomenclature utilisée dans la suite pour repérer les molécules; ainsi TP sera le nom attribué au composé du titre.



	R_1	R_2	R_3	R_4
<i>a</i> *	méthyl-3 phénylamino	H	isopropyl	—
<i>b</i>	chloro-3 phénylthio	H	isopropyl	—
<i>c</i>	méthyl-3 phénylamino	—	isopropyl	CH_3
<i>d</i>	chloro-3 phénylamino	CH_3	éthyl	—
<i>e</i>	dichloro-3,4 phénylamino	H	isopropyl	—
<i>f</i>	diméthylamino	H	isopropyl	—
<i>g</i>	cyclooctylamino	H	éthyl	—
<i>h</i>	pipéridylamino	H	isopropyl	—

* Les références sont citées dans le Tableau 1.

Fig. 1. Formules chimiques des composés de la famille du torasémide déjà étudiés.

Tableau 1. Nomenclature et références des composés de la famille du torasémide

	Noms donnés aux molécules de l'unité asymétrique		
(a) Isopropyl-1 [(méthyl-3 phénylamino)-4 pyridyl-3]-sulfonyle-3 urée (torasémide)	TIA	et	TIB
Variété I (Dupont, Lamotte, Campsteyn & Vermeire, 1978)			
Variété II (Dupont, Campsteyn, Lamotte & Vermeire, 1978)	TIIA	et	TIIB
(b) [(Chloro-3 phénylthio)-4 pyridyl-3] sulfonyle-1 isopropyl-3 urée			TS
(Dupont, Dideberg & Vermeire, 1979)			
(c) Isopropyl-1 [(méthyl-1 (méthyl-3 phénylamino)-4 pyridyl-3)sulfonyle]-3 urée	TMA	et	TMB
(Dupont, Dideberg & Lamotte, 1979)			
(d) Hydrogénosulfate de la [(chloro-3 phénylamino)-4 pyridyl-3]sulfonyle-1 éthyl-3 méthyl-1 urée			TMII
(Dupont, Dideberg, Toussaint & Delarge, 1980)			
(e) [(Dichloro-3,4 phénylamino)-4 pyridyl-3]-sulfonyle-1 isopropyl-3 urée			TCL
(Dupont, Dideberg & Delarge, 1980)			
(f) Hydrogénonitrate de la [(diméthylamino)-4 pyridyl-3]sulfonyle-3 isopropyl-1 urée	PSUA	et	PSUB
(Dupont, Dideberg & Delarge, 1981)			
(g) Hydrogénonitrate de la [(cyclooctylamino)-4 pyridyl-3]sulfonyle-1 éthyl-3 urée			TCO
(Dupont, Lewinski, Stadnicka & Delarge, 1981)			
(h) Hydrogénonitrate de l'isopropyl-1 [(pipéridyl-1 amino)-4 pyridyl-3]sulfonyle-3 urée	TP		
(ce travail)			

Données expérimentales

TP a été dissous dans le méthanol absolu. L'évaporation lente à 293 K a fourni des cristaux incolores sous forme de plaquettes très minces. Il a été très difficile d'obtenir des cristaux ayant des dimensions suffisantes pour les mesures diffractométriques. La maille cristalline et le groupe d'espace ont été déterminés sur chambre de précession avec la radiation $Cu K\alpha$. Les paramètres cristallins ont été affinés sur un diffracto-

mètre automatique Hilger & Watts à l'aide de 12 réflexions indépendantes. Le cristal utilisé pour les mesures d'intensité avait approximativement les dimensions $0,5 \times 0,2 \times 0,2$ mm. L'enregistrement des réflexions a été effectué à 290 K en balayage $\omega/2\theta$ ($\theta_{max} = 70^\circ$) avec la radiation $Cu K\alpha$. 3316 réflexions indépendantes ont été mesurées parmi lesquelles 2485 réflexions d'intensité $I > 2,5\sigma(I)$ ont été retenues pour l'affinement de la structure. Les mesures ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation, pas de l'absorption.

Résolution et affinement de la structure

La structure a été résolue avec le programme *MULTAN* 80 (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980) à partir de 499 réflexions de $E > 1,41$. Quatre réflexions ont été utilisées comme base de départ en plus des trois réflexions fixant l'origine. La carte des E calculée avec les signes correspondant à la solution ayant la figure de mérite la plus élevée a donné les positions de tous les atomes non-hydrogène, excepté C(9) (Fig. 2). Une synthèse de Fourier portant sur l'ensemble des F_o pondérés suivant le schéma de Sim (1961) a fourni les coordonnées de l'atome manquant. Les positions et les paramètres thermiques isotropes ont été affinés par moindres carrés avec la matrice entière des équations normales au moyen du programme *SHELX* 76 (Sheldrick, 1976) jusqu'à la valeur $R = 0,185$. L'affinement s'est poursuivi en introduisant les atomes H suivant une géométrie standard qui a été gardée fixe excepté pour les groupes NH où était imposée uniquement une contrainte à la distance N—H ($d = 0,99$ Å avec un écart type égal à 0,01 Å) et pour les groupes CH_3 qui ont été considérés comme rigides avec trois degrés de liberté de rotation. Les derniers cycles d'affinement ont été

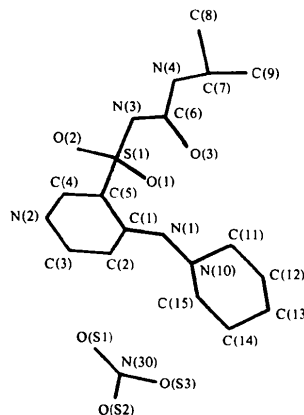


Fig. 2. Vue de la molécule montrant la numérotation des atomes.

Tableau 2. Coordonnées atomiques des atomes non-hydrogène ($\times 10^4$) et les facteurs de température (\AA^2)
$$B_{\text{eq}} = \frac{1}{3}\pi^2 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> _{eq}
C(1)	-1057 (2)	3777 (9)	3463 (2)	4,60 (11)
C(2)	-614 (2)	5468 (10)	3799 (3)	5,17 (12)
C(3)	-675 (2)	6891 (11)	4466 (3)	6,15 (15)
C(4)	-1589 (2)	5122 (10)	4564 (3)	5,27 (13)
C(5)	-1556 (2)	3616 (9)	3893 (3)	4,72 (11)
C(6)	-2577 (2)	4503 (11)	2316 (3)	5,78 (14)
C(7)	-2997 (2)	7587 (12)	1280 (4)	7,05 (17)
C(8)	-3473 (3)	9525 (13)	1239 (5)	9,30 (24)
C(9)	-3063 (4)	6034 (16)	506 (4)	10,29 (28)
C(11)	-793 (2)	3346 (14)	1490 (3)	7,70 (19)
C(12)	-301 (3)	3812 (14)	974 (4)	8,62 (21)
C(13)	124 (3)	1763 (13)	1039 (4)	8,07 (19)
C(14)	350 (3)	1214 (15)	1934 (4)	9,13 (19)
C(15)	-158 (2)	725 (13)	2414 (4)	7,86 (19)
N(1)	-1005 (2)	2404 (8)	2808 (2)	5,69 (11)
N(2)	-1164 (2)	6735 (9)	4840 (2)	5,93 (12)
N(3)	-2658 (2)	3350 (8)	3062 (2)	5,65 (11)
N(4)	-3019 (2)	6049 (8)	2017 (3)	5,82 (12)
N(10)	-545 (2)	2850 (7)	2340 (2)	5,19 (10)
O(1)	-1974 (1)	-319 (7)	3096 (2)	6,06 (9)
O(2)	-2394 (1)	1033 (7)	4334 (2)	6,56 (10)
O(3)	-2153 (1)	4069 (8)	1978 (2)	7,39 (12)
S(1)	-2159 (1)	1640 (2)	3599 (1)	5,21 (3)
N(50)	1067 (2)	8517 (10)	3763 (3)	6,08 (13)
O(51)	685 (2)	8307 (8)	4219 (3)	8,07 (13)
O(52)	1149 (2)	6930 (9)	3255 (3)	10,35 (18)
O(53)	1373 (2)	10455 (9)	3834 (2)	8,07 (13)

réalisés avec des facteurs de température anisotropes. Le facteur *R* final est égal à 0,083 tandis que $R_w = [\sum w(\Delta|F|)^2 / \sum w|F_o|^2]^{1/2} = 0,090$ pour les 2485 réflexions pondérées suivant le schéma $w = 3,7710 / [\sigma^2(F_o) + 0,001647F_o^2]$. Les valeurs des paramètres atomiques avec leurs écarts types sont portées sur le Tableau 2.*

Conformation moléculaire

Les distances et les angles interatomiques sont regroupés dans les Tableaux 3 et 4. Leurs valeurs dans la chaîne sulfonylurée sont très proches de celles observées pour TIA et TCO, et montrent la prédominance très nette de la formule de résonance *A* (Fig. 3). L'angle C(3)–N(2)–C(4) proche de 120° est caractéristique d'un cycle pyridinium; l'hypothèse de la protonation de N(2) avec la présence d'un anion nitrate est confirmée par le schéma des liaisons hydrogène comme on le verra plus loin. Les distances N(2)–C(3) et N(2)–C(4)

Tableau 3. Distances interatomiques (\AA) avec les écarts types

C(1)–C(2)	1,413 (6)	C(11)–C(12)	1,530 (7)
C(1)–C(5)	1,436 (5)	C(11)–N(10)	1,440 (6)
C(1)–N(1)	1,314 (5)	C(12)–C(13)	1,464 (8)
C(2)–C(3)	1,350 (6)	C(13)–C(14)	1,501 (9)
C(3)–N(2)	1,360 (6)	C(14)–C(15)	1,526 (7)
C(4)–C(5)	1,368 (6)	C(15)–N(10)	1,440 (6)
C(4)–N(2)	1,334 (6)	N(1)–N(10)	1,415 (4)
C(5)–S(1)	1,758 (4)	N(3)–S(1)	1,620 (4)
C(6)–N(3)	1,398 (6)	S(1)–O(1)	1,432 (3)
C(6)–N(4)	1,347 (6)	S(1)–O(2)	1,422 (3)
C(6)–O(3)	1,215 (5)	N(50)–O(51)	1,240 (5)
C(7)–C(8)	1,506 (8)	N(50)–O(52)	1,219 (6)
C(7)–C(9)	1,496 (9)	N(50)–O(53)	1,250 (5)
C(7)–N(4)	1,461 (7)		

Tableau 4. Angles des liaisons (°) avec les écarts types

C(2)–C(1)–C(5)	116,0 (4)	C(13)–C(14)–C(15)	110,3 (5)
C(2)–C(1)–N(1)	121,5 (4)	C(14)–C(15)–N(10)	109,7 (5)
C(5)–C(1)–N(1)	122,5 (4)	C(1)–N(1)–N(10)	120,5 (4)
C(1)–C(2)–C(3)	121,0 (4)	C(3)–N(2)–C(4)	120,5 (4)
C(2)–C(3)–N(2)	121,2 (5)	S(1)–N(3)–C(6)	122,7 (3)
N(2)–C(4)–C(5)	121,5 (4)	C(6)–N(4)–C(7)	121,7 (4)
C(1)–C(5)–C(4)	119,9 (4)	C(11)–N(10)–C(15)	112,3 (4)
C(1)–C(5)–S(1)	124,4 (3)	N(1)–N(10)–C(11)	108,9 (3)
C(4)–C(5)–S(1)	115,7 (7)	N(1)–N(10)–C(15)	109,2 (4)
N(3)–C(6)–N(4)	113,2 (4)	N(3)–S(1)–C(5)	106,2 (2)
N(3)–C(6)–O(3)	121,9 (4)	O(1)–S(1)–C(5)	107,6 (2)
N(4)–C(6)–O(3)	124,9 (5)	O(1)–S(1)–N(3)	110,7 (2)
C(8)–C(7)–C(9)	111,2 (5)	O(2)–S(1)–C(5)	107,1 (2)
N(4)–C(7)–C(8)	108,0 (5)	O(2)–S(1)–N(3)	104,6 (2)
N(4)–C(7)–C(9)	111,5 (5)	O(1)–S(1)–O(2)	119,8 (2)
N(10)–C(11)–C(12)	109,6 (4)	O(51)–N(50)–O(52)	122,6 (5)
C(11)–C(12)–C(13)	112,6 (5)	O(51)–N(50)–O(53)	117,6 (5)
C(12)–C(13)–C(14)	110,4 (5)	O(52)–N(50)–O(53)	119,8 (5)

sont significativement disymétriques [$\Delta d = 0,026$ (6) \AA]. On remarque que les plus grandes valeurs de Δd se rencontrent chaque fois que le dérivé cristallise sous forme de nitrate ou de sulfate: dans TMII, PSUA, PSUB et ici TP. Par contre, dans la forme neutre (TIA et TS) ou lorsque la formation de l'ion pyridinium coïncide avec la déprotonation de N(3) (TIB, TMA, TMB et TCL), Δd ne dépasse pas 0,014 \AA , sauf pour TIIA et TIIB ($\Delta d = 0,017$ et 0,023 \AA respectivement). On constate ainsi que l'apport en N(2) d'un proton extérieur à la molécule (venant de HNO₃ ou de H₂SO₄) favorise la formule 3*A* (Fig. 3) par rapport à 4*A*, tandis que l'aromaticité de la pyridine est mieux conservée lorsque les échanges électroniques se réalisent principalement dans la seule molécule. La raison pour laquelle TIIA et TIIB s'écartent quelque peu de cette hypothèse peut provenir du fait que les atomes N(2) de ces molécules sont impliqués dans des liaisons hydrogènes bifurquées plus énergétiques que les liaisons linéaires (Newton, Jeffrey & Takagi, 1979) auxquelles participent habituellement N(2).

La Fig. 4 montre une vue stéréoscopique mettant en évidence la conformation moléculaire de TP. Les angles

* Les listes des facteurs de structure, des coordonnées des atomes H et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 36570: 14 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 1HU, Angleterre.

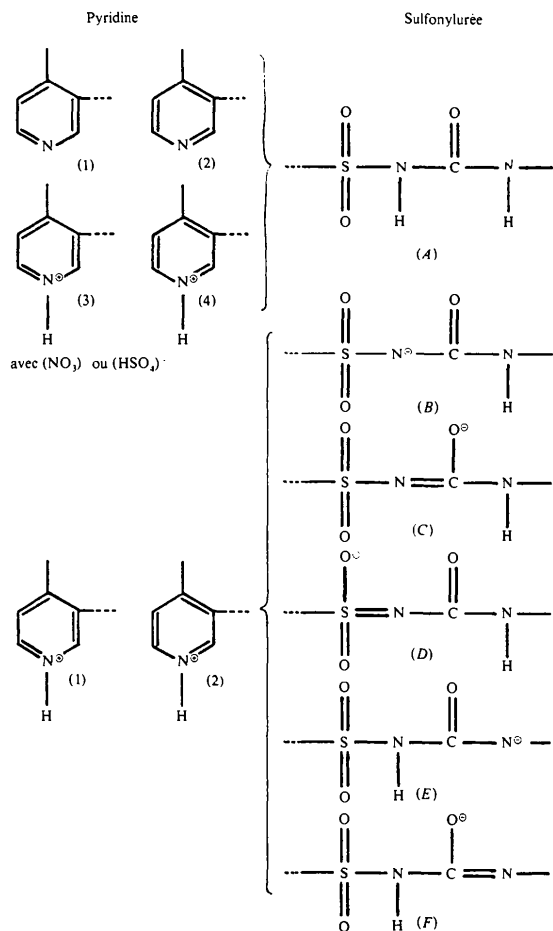


Fig. 3. Quelques formules de résonance possibles.

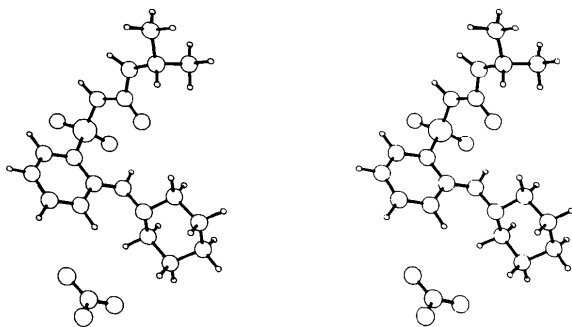


Fig. 4. Vue stéréoscopique de la molécule.

de torsion sont donnés dans le Tableau 5. La conformation du groupement pyridinesulfonylurée décrite par les angles dièdres φ_1 , φ_2 , φ_3 et φ_4 est du type α défini par les valeurs $\varphi_1^{th} = -90^\circ$, $\varphi_2^{th} = 90^\circ$, $\varphi_3^{th} = \varphi_4^{th} = 180^\circ$ (Dupont, Dideberg & Delarge, 1981), la convention de signe étant purement arbitraire. Elle correspond en ce qui concerne φ_1 et φ_2 au cas II de conjugaison dans les sulfones (Koch & Moffit, 1951) pour lequel $\varphi_1^{th} = \pm 90^\circ$ et $\varphi_2^{th} = \pm 90^\circ$. La même conformation α est observée

pour TIA, TMB, TMII et TCO (Fig. 5). Elle n'est pas associée à une formule de résonance particulière de la Fig. 3. Les écarts des valeurs expérimentales de φ_1 et φ_2 par rapport aux valeurs attendues sont le résultat d'un équilibre entre la position assurant la meilleure conjugaison possible et les interactions intramoléculaires $N(1)H \cdots O(1)$ et $N(1)H \cdots O(3)$ que l'on retrouve chaque fois que la conformation est du type α . Dans TP, les distances $N(1) \cdots O(1)$ 2,767 (5), $N(1) \cdots O(3)$ 2,930 (5), $O(1) \cdots O(3)$ 2,959 (5), $H[N(1)] \cdots O(1)$ 2,01 (1) et $H[N(1)] \cdots O(3)$ 2,44 (1) Å et les angles $N(1)-H[N(1)]-O(1)$ 131 (1), $N(1)-H[N(1)]-O(3)$ 110 (1) et $O(1)-H[N(1)]-O(3)$ 83 (1) $^\circ$ décrivent une configuration que l'on peut appeler liaison hydrogène bifurquée. A ce propos Newton *et al.* (1979) ont montré par des méthodes *ab initio* que si une liaison hydrogène bifurquée n'apparaît pas comme deux fois aussi stable qu'une liaison linéaire normale, elle constitue cependant une interaction énergétiquement favorable et fournit un mécanisme qui fait plus que compenser les coûts en énergie associés avec les liaisons hydrogène fortement courbées. Les géométries utilisées dans leur travail ne sont pas très éloignées de celles trouvées ici. Nordensen & Hvoslef (1981) présentent des conclusions analogues. A côté de la conformation α , on rencontre dans d'autres molécules de la famille du torasémide les conformations β (TIB) ou γ (TIIA, TIIB, TS, TMA, TCL, PSUA et PSUB) (Dupont, Dideberg & Delarge 1981). Le cycle pyridine est plan avec un écart quadratique moyen égal à 0,01 Å pour les six atomes par rapport au plan moyen. S(1) se trouve à 0,002 Å de celui-ci et N(1) à 0,03 Å. La pipéridine a une forme proche de celle du type chaise ainsi que le montrent les valeurs des paramètres d'asymétrie (Duax & Norton, 1975): $\Delta C_1^{10} = 3,6$ (6), $\Delta C_1^{11} = 9,1$ (6), $\Delta C_5^{12} = 5,8$ (6), $\Delta C_2^{10-15} = 1,3$ (6), $\Delta C_2^{10-11} = 7,3$ (6) et $\Delta C_2^{11-12} = 8,5$ (6) $^\circ$. Le meilleur

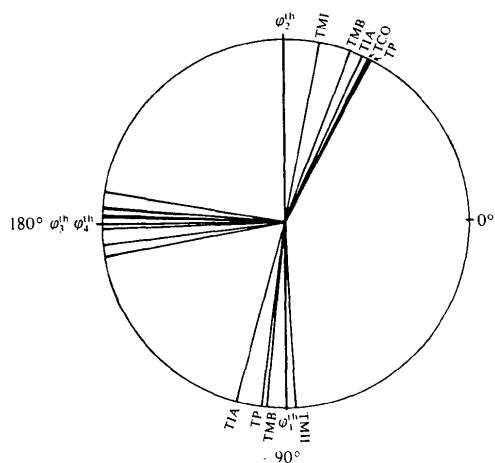
Fig. 5. Valeurs théoriques des angles dièdres φ_1^h , φ_2^h , φ_3^h et φ_4^h définissant la conformation α , et les valeurs expérimentales observées.

Tableau 5. Angles de torsion ($^{\circ}$) avec les écarts types

O(1)–S(1)–N(3)–C(6)	–54,7 (3)	C(4)–N(2)–C(3)–C(2)	1,5 (5)	C(2)–C(1)–C(5)–C(4)	2,4 (6)
O(2)–S(1)–N(3)–C(6)	174,9 (3)	C(3)–N(2)–C(4)–C(5)	–1,3 (5)	C(1)–C(2)–C(3)–N(2)	0,3 (5)
φ_2 : C(5)–S(1)–N(3)–C(6)	61,8 (3)	S(1)–N(3)–C(6)–O(3)	8,2 (3)	N(2)–C(4)–C(5)–S(1)	–178,8 (3)
O(1)–S(1)–C(5)–C(1)	21,1 (3)	φ_3 : S(1)–N(3)–C(6)–N(4)	–173,3 (3)	N(2)–C(4)–C(5)–C(1)	–0,8 (5)
O(1)–S(1)–C(5)–C(4)	–160,9 (3)	C(7)–N(4)–C(6)–O(3)	–6,7 (4)	N(1)–N(10)–C(11)–C(12)	–179,5 (5)
O(2)–S(1)–C(5)–C(1)	151,1 (3)	φ_4 : C(7)–N(4)–C(6)–N(3)	174,9 (4)	C(15)–N(10)–C(11)–C(12)	–58,5 (5)
O(2)–S(1)–C(5)–C(4)	–30,9 (3)	C(6)–N(4)–C(7)–C(8)	–166,0 (5)	N(1)–N(10)–C(15)–C(14)	–178,3 (4)
φ_1 : N(3)–S(1)–C(5)–C(1)	–97,5 (3)	C(6)–N(4)–C(7)–C(9)	71,5 (5)	C(11)–N(10)–C(15)–C(14)	60,8 (5)
N(3)–S(1)–C(5)–C(4)	80,4 (3)	N(1)–C(1)–C(2)–C(3)	179,1 (5)	N(10)–C(11)–C(12)–C(13)	54,8 (5)
N(10)–N(1)–C(1)–C(2)	–9,7 (4)	C(5)–C(1)–C(2)–C(3)	–2,2 (6)	C(11)–C(12)–C(13)–C(14)	–53,2 (6)
N(10)–N(1)–C(1)–C(5)	171,7 (4)	N(1)–C(1)–C(5)–S(1)	–1,0 (3)	C(12)–C(13)–C(14)–C(15)	54,1 (6)
C(1)–N(1)–N(10)–C(11)	–122,8 (4)	N(1)–C(1)–C(5)–C(4)	–178,9 (5)	C(13)–C(14)–C(15)–N(10)	–57,4 (5)
C(1)–N(1)–N(10)–C(15)	114,4 (4)	C(2)–C(1)–C(5)–S(1)	–179,7 (3)		

Tableau 6. Contacts intermoléculaires $< 3,5 \text{ \AA}$

C(3)–O(51 ^l)	3,343 (5)	C(14)–N(50 ^v)	3,495 (6)
C(3)–O(51)	3,313 (5)	N(2)–O(53 ^l)	2,731 (5)
C(4)–O(51 ^{ll})	3,228 (5)	N(2)–O(51 ^l)	3,176 (5)
C(4)–N(50 ^{ll})	3,416 (6)	N(2)–N(50 ^l)	3,392 (4)
C(4)–O(2 ^{lll})	3,195 (5)	N(3)–O(53 ^{vl})	2,797 (5)
C(4)–O(1 ^{lv})	3,435 (5)	N(4)–O(52 ^{vl})	3,171 (6)
C(4)–O(53 ^l)	3,500 (5)	N(4)–O(1 ^{lv})	3,381 (5)
C(6)–O(1 ^{lv})	3,270 (5)	O(2)–O(53 ^{vl})	3,407 (4)
C(14)–O(52 ^v)	3,478 (5)	C(2)–O(51)	3,340 (5)

Code de symétrie: (i) $-x, 2 - y, 1 - z$; (ii) $-x, 1 - y, 1 - z$; (iii) $-\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} - y, 1 - z$; (iv) $x, 1 + y, z$; (v) $x, -1 + y, z$; (vi) $-\frac{1}{2} + x, \frac{3}{2} - y, z$.

plan miroir contient N(10) et C(13). L'angle dièdre θ entre les plans moyens de la pipéridine et de la pyridine est égal à $79,1 (5)^{\circ}$. La distance entre les centres X_1 et X_2 des deux cycles vaut $5,037 (7) \text{ \AA}$ et est remarquablement constante pour les composés du Tableau 1 qu'ils soient phénylamino-4, phénylthio-4 ou (pipéridyl-1 amino)-4: la valeur moyenne (calculée à partir de dix valeurs) est égale à $4,98 \text{ \AA}$ avec un écart maximum de $0,1 \text{ \AA}$, et cela quelle que soit la valeur de θ comprise entre $50,5$ et $86,3^{\circ}$. Dans TCO qui possède un groupe cyclooctyl, $d(X_1-X_2) = 5,629 \text{ \AA}$ sort de cette limite.

Contacts intermoléculaires

Le Tableau 6 donne la liste des distances intermoléculaires inférieures à $3,5 \text{ \AA}$ entre atomes non-hydrogène. Les deux contacts les plus courts sont typiquement des liaisons hydrogène linéaires dont les distances et les angles sont les suivants: N(2)⁺H...O(53^l) $2,731 (5)$, N(3)H...O(53^{vl}) $2,797 (5) \text{ \AA}$, N–H–O $172 (1)$ et $167 (1)^{\circ}$ respectivement. Ces valeurs angulaires sont voisines de 165° qui est considéré par Newton *et al.* (1979) comme l'angle le plus probable dans une liaison hydrogène 'linéaire'. Les hydrogènes n'ayant pu être localisés dans la synthèse de Fourier, le fait que le groupe NO₃ s'écarte quelque peu de la symétrie ternaire laisse penser qu'à côté de la formule C₁₄H₂₄N₅O₃S⁺.NO₃⁻, il y a une légère

contribution de C₁₄H₂₃N₅O₃S.HNO₃. Outre les liaisons hydrogène, de nombreuses interactions de van der Waals assurent la cohésion du cristal. La conformation moléculaire est peu influencée par l'environnement cristallin puisqu'on retrouve la forme α dans des schémas de liaisons intermoléculaires très différents (TIA, TMB, TMII et TCO).

Les auteurs remercient MM les Professeurs J. Toussaint et C. L. Lapière pour leur intérêt dans ce travail ainsi que M. M. Vermeire pour son aide technique très efficace.

Références

- CHRISTIAENS, A. (1978). Brevet Français n° 75 11791 (10 Nov.).
- DELARGE, J. (1977). *Ann. Pharm. Fr.* **35**, 119–123.
- DELARGE, J. & LAPIÈRE, C. L. (1978). *Ann. Pharm. Fr.* **36**, 369–380.
- DELARGE, J., LAPIÈRE, C. L., DE RIDDER, E. & GHYS, A. (1980). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **15**, 299–304.
- DUAX, W. L. & NORTON, D. A. (1975). *Atlas of Steroid Structure*, pp. 16–22. New York: Plenum.
- DUPONT, L., CAMPSTEYN, H., LAMOTTE, J. & VERMEIRE, M. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 2659–2662.
- DUPONT, L., DIDEBERG, O. & DELARGE, J. (1980). *Cryst. Struct. Commun.* **9**, 1105–1110.
- DUPONT, L., DIDEBERG, O. & DELARGE, J. (1981). *Cryst. Struct. Commun.* **10**, 89–96.
- DUPONT, L., DIDEBERG, O. & LAMOTTE, J. (1979). *Acta Cryst.* **B35**, 2817–2820.
- DUPONT, L., DIDEBERG, O., TOUSSAINT, J. & DELARGE, J. (1980). *Acta Cryst.* **B36**, 2170–2173.
- DUPONT, L., DIDEBERG, O. & VERMEIRE, M. (1979). *Acta Cryst.* **B35**, 1501–1504.
- DUPONT, L., LAMOTTE, J., CAMPSTEYN, H. & VERMEIRE, M. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 1304–1310.
- DUPONT, L., LEWINSKI, K., STADNICKA, K. & DELARGE, J. (1981). *Cryst. Struct. Commun.* **10**, 925–930.
- KOCH, H. P. & MOFFIT, W. E. (1951). *Trans. Faraday Soc.* **47**, 97–100.

MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J. P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN 80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre.

NEWTON, M. D., JEFFREY, G. A. & TAKAGI, S. (1979). *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1997–2002.

NORDENSEN, S. & HVOSLEF, J. (1981). *Acta Cryst.* **B37**, 373–378.

SHELDRICK, G. M. (1976). *SHELX 76*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.

SIM, G. A. (1961). *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*, édité par R. PEPINSKY, J. M. ROBERTSON & J. C. SPEAKMAN, pp. 227–235. Oxford: Pergamon Press.

THUNUS, L., LAPIÈRE, C. L. & GHYS, A. (1979). *Ann. Pharm. Fr.* **37**, 451–460.

Acta Cryst. (1982). **B38**, 1500–1503

A Keto Lactam Acid from Lycoctonine*

BY M. CYGLER AND M. PRZYBYLSKA

Division of Biological Sciences, National Research Council of Canada, Ottawa, Canada K1A 0R6

AND O. E. EDWARDS

Division of Chemistry, National Research Council of Canada, Ottawa, Canada K1A 0R6

(Received 22 September 1981; accepted 27 November 1981)

Abstract

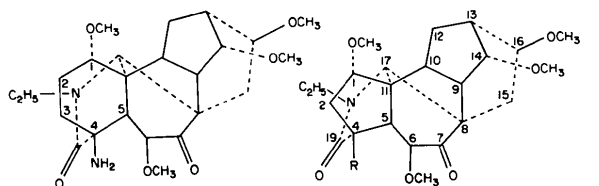
$C_{24}H_{33}NO_8$ is orthorhombic, space group $P2_12_12_1$, with $a = 13.810$ (1), $b = 15.527$ (2), $c = 10.644$ (1) Å, $Z = 4$, $D_c = 1.349$, $D_m = 1.341$ Mg m $^{-3}$ (at 296 K, by flotation in toluene and carbon tetrachloride); $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 0.80$ mm $^{-1}$. The structure was solved by direct methods and refined to $R = 0.037$ for 2475 observed reflexions. There is a strong intramolecular hydrogen bond between the adjacent COOH and CO groups. This work shows that the configuration at C(1) in lycoctonine and related alkaloids is the inverse of that previously accepted.

Introduction

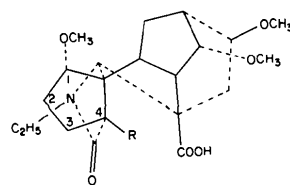
During early attempts to solve the structure of lycoctonine by chemical means, nitrous acid deamination of an amino keto lactam (I), derived unambiguously from the alkaloid, was studied.

Unexpected molecular rearrangements had taken place giving two main products: a hydroxy keto lactam (II) and an aldehydo lactam acid (III), in 50 and 20% yield, respectively. Since difficulty was encountered in assigning structures to these products (Edwards, 1981), despite knowledge of the lycoctonine structure from X-ray analysis (Przybylska & Marion, 1956), X-ray investigations were undertaken of their corresponding

derivatives: the keto lactam acid (IV) and the acetoxy lactam acid (V). These compounds were chosen because of the high quality of their crystals. The structure of (V) was described in an earlier paper (Cyglér, Przybylska & Edwards, 1982). This work proved that the structure of the keto lactam acid is as shown in (IV), and thus that of the hydroxy keto lactam is (II).



(I) (II) R = CH₂OH (IV) R = COOH



(III) R = CHO (V) R = CH₂OCOCH₃

Compound (IV) crystallized from ether as colourless prisms with m.p. 425 K. The space group was established from precession films. Final cell dimensions and intensities were measured at room temperature on a Nonius CAD-4 diffractometer with an irregular crystal fragment of dimensions 0.32–0.45 mm. Ni-

* Issued as NRCC No. 20005.