

**Structure du Complexe Moléculaire 1/1 Acide (Benzothiadiazole-1,2,3 yl-5)-2 Chloro-7 Oxo-4 Tétrahydro-1,2,3,4 Phtalazinyl-1 Acétique (BTS 39542)—Méthanol,  $C_{16}H_{11}ClN_4O_3S.CH_4O$**

PAR L. DUPONT ET O. DIDEBERG

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

(Reçu le 16 octobre 1984, accepté le 1 mai 1985)

**Abstract.**  $M_r = 374.8 + 32.0$ , monoclinic,  $P2_1/n$ ,  $a = 11.560$  (3),  $b = 13.249$  (3),  $c = 12.317$  (3) Å,  $\beta = 101.16$  (6)°,  $V = 1850.7$  (3) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.460$  g cm<sup>-3</sup>,  $\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.7107$  Å,  $\mu = 2.99$  cm<sup>-1</sup>,  $T = 290$  K,  $F(000) = 768 + 72$ , final  $R = 0.041$  for 2502 observed reflections. The hydrogen-bonding scheme and geometric parameters indicate charge delocalization in the phthalazinyl group. The 1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo form is predominant over the 1,2-dihydro-4-hydroxy form, hence the title name of BTS 39542 replaces that which was previously assigned. The dihedral angle between the benzothiadiazole mean plane and the plane of the phthalazinyl C atoms is 95.8 (5)°.

**Introduction.** La détermination de la structure du BTS 39542 (Cooling & Sim, 1981) est réalisée dans le cadre de nos travaux sur les composés diurétiques à haute efficacité exerçant principalement leurs effets au niveau de la boucle de Henlé, comme le furosémide (Lamotte, Campsteyn, Dupont & Vermeire, 1978a), l'acide éthacrynique (Lamotte, Campsteyn, Dupont & Vermeire, 1978b), le torasémide (Dupont, Lamotte, Campsteyn & Vermeire, 1978; Dupont, Campsteyn, Lamotte & Vermeire, 1978) et certains dérivés apparentés (Dupont, Dideberg, Delarge, Dive & Thunus, 1982).

Avec les travaux de Greger et ses collaborateurs (Greger & Schlatter, 1983; Schlatter, Greger & Weidtko, 1983), l'importance de nos déterminations de structures a pris une nouvelle dimension. En effet, l'étude des mécanismes d'action des diurétiques de l'anse de Henlé au niveau cellulaire permet dès à présent de subdiviser ces produits caractérisés par une diurèse abondante et macroscopiquement similaire, en plusieurs classes bien distinctes, avec fort vraisemblablement des mécanismes et des sites d'activité différents. L'intérêt de la détermination de la structure du BTS 39542 réside dans le fait qu'à première vue, cette substance n'est apparentée chimiquement à aucun autre diurétique connu. Il serait très utile de connaître le comportement du BTS 39542 dans un test selon Greger.

**Partie expérimentale.** Composé synthétisé à 'The Boots Company Ltd', Nottingham (Angleterre), numéro de référence BTS 39542. Cristallisation dans l'acétone (25% en volume) et méthanol (75%). Dimensions du cristal 0,3 × 0,4 × 0,3 mm. Maille déterminée à partir de 23 réflexions ( $7,9 < 2\theta < 20,6^\circ$ ). Diffractomètre à quatre cercles Siemens, radiation Mo  $K\alpha$  monochromatisée ( $2\theta = 12,0^\circ$ ), balayage  $\omega$ . 3346 réflexions mesurées ( $2\theta < 70^\circ$ ). Limites en  $h, k, l$ : 0–13, 0–15, 14–14. 3028 réflexions indépendantes ( $R_{\text{int}} = 0,02$ ) parmi lesquelles 2502 considérées comme observées [ $I > 2,5\sigma(I)$ ]. 2 réflexions de référence 080 ( $463,2 < F_o < 472,6$ ) et 600 ( $533,7 < F_o < 540,9$ ). Correction d'absorption par la méthode semi-empirique de North, Phillips & Mathews (1968) comprise dans les limites: 0,81–0,99. Structure déterminée avec le programme MULTAN80 (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). Affinements basés sur  $F$  (matrice entière des équations normales) avec SHELX76 (Sheldrick, 1976); facteurs de température anisotropes pour tous les atomes non-hydrogène; H placés suivant une géométrie standard, exceptés ceux participant aux liaisons hydrogène obtenus par Fourier-différence.  $R = 0,041$ ,\*  $wR = 0,044$ ,  $w = 1/[\sigma^2(F) + 0,000051 F^2]$ .  $\Delta/\sigma$  des paramètres atomiques:  $< 0,3$ . Fourier-différence: valeurs finales comprises entre  $-0,19$  et  $0,25$  e Å<sup>-3</sup>. Facteurs de diffusion sont ceux de SHELX.

**Discussion.** Les paramètres atomiques sont donnés dans le Tableau 1.

Dans le noyau benzothiadiazole de la molécule (Fig. 1), les écarts atomiques au plan moyen  $P1$  sont inférieurs à 0,022 (2) Å; N(2) est distant de  $P1$  de

\* Les listes des facteurs de structure, des paramètres thermiques et des coordonnées des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 42217: 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.

Tableau 1. Coordonnées fractionnaires ( $\times 10^4$ ) et les  $B_{eq}$  des atomes non-hydrogène, avec les écarts-type

$B_{eq} = \frac{8}{3}\pi^2 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$ , où  $a_i$  est la constante de la maille directe.

	x	y	z	$B_{eq}(\text{Å}^2)$
C(1)	1336 (2)	-2619 (2)	6542 (2)	3,49 (7)
C(2)	1453 (2)	-1644 (2)	5992 (2)	3,16 (6)
C(3)	1697 (2)	-761 (2)	6602 (2)	3,52 (7)
C(4)	1824 (2)	145 (2)	6080 (2)	3,63 (7)
C(5)	1673 (2)	157 (2)	4941 (2)	3,44 (7)
C(6)	1406 (2)	-706 (2)	4307 (2)	3,29 (7)
C(7)	1304 (2)	-1612 (2)	4826 (2)	2,99 (6)
C(8)	1065 (2)	-2597 (2)	4204 (2)	3,26 (6)
C(9)	-245 (2)	-2840 (2)	3897 (2)	3,77 (7)
C(10)	-457 (2)	-3854 (2)	3339 (2)	3,64 (7)
C(11)	2925 (2)	-3496 (2)	4876 (2)	3,11 (6)
C(12)	3256 (2)	-3675 (2)	3836 (2)	3,64 (7)
C(13)	4416 (2)	-3759 (2)	3750 (2)	3,86 (7)
C(14)	5282 (2)	-3687 (2)	4712 (2)	3,60 (7)
C(15)	4955 (2)	-3542 (2)	5731 (2)	3,51 (7)
C(16)	3766 (2)	-3445 (2)	5824 (2)	3,64 (7)
C(17)	654 (4)	-5981 (3)	1014 (4)	8,06 (16)
Cl(1)	1875 (1)	1285 (1)	4280 (1)	4,96 (2)
N(1)	1410 (2)	-3448 (2)	5938 (2)	3,63 (6)
N(2)	1689 (2)	-3428 (2)	4866 (2)	3,28 (6)
N(3)	5897 (2)	-3489 (2)	6608 (2)	4,68 (7)
N(4)	6905 (2)	-3584 (2)	6322 (2)	5,20 (8)
O(1)	1160 (2)	-2674 (2)	7501 (1)	4,68 (6)
O(2)	-1023 (2)	-4513 (1)	3660 (2)	4,68 (6)
O(3)	16 (2)	-3932 (2)	2460 (2)	6,13 (8)
O(4)	-274 (2)	-5684 (2)	1509 (2)	5,07 (7)
S(1)	6782 (1)	-3748 (1)	4940 (1)	4,71 (2)

0,010 (2) Å. Les atomes C(1) à C(8) du groupe phtalazine sont coplanaires dans la limite 0,020 (2) Å. Les distances de N(1), N(2) et O(1) à ce plan (P2) valent respectivement 0,349 (2), 0,815 (2) et -0,328 (2) Å. L'angle dièdre entre P1 et P2 est égal à 95,8 (5)°. L'anneau C(1)C(2)C(7)C(8)N(2)N(1) a une conformation proche de la conformation demi-chaise: les paramètres de Cremer & Pople (1975), calculés avec le programme PUCK2 (Luger & Bülow, 1983), valent respectivement  $Q = 0,428 (2)$ ,  $\theta = 66,6 (3)^\circ$  et  $\varphi = 214,1 (3)^\circ$ . Les distances et les angles des liaisons covalentes (Tableau 2) sont conformes aux valeurs attendues. La cohésion du cristal est assurée, en plus des contacts de van der Waals, par des liaisons hydrogène (Fig. 2) ayant les caractéristiques suivantes: N(1)-H...O(2)(-x, -1-y, 1-z) [ $d(\text{N}-\text{O}) = 2,797 (3)$ ,  $d(\text{N}-\text{H}) = 0,85 (3) \text{ Å}$ , angle N-H-O = 172 (1)°]; O(3)-H...O(4) [ $d(\text{O}-\text{O}) = 2,592 (3)$ ,  $d(\text{O}-\text{H}) = 0,81 (3) \text{ Å}$ , angle O-H-O = 171 (1)°]; et O(4)-H...O(1)(-x, -1-y, -z) [ $d(\text{O}-\text{O}) = 2,784 (2)$ ,  $d(\text{O}-\text{H}) = 0,84 (3) \text{ Å}$ , angle O-H-O = 174 (1)°]. Ce schéma des liaisons H, confirmé par la synthèse de Fourier-différence auquel participent notamment O(1) et N(1), ainsi que la valeur de la distance C(1)-O(1) intermédiaire entre celle d'une liaison double et celle

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles des liaisons (°) avec les écarts-type entre parenthèses

C(2)-C(1)	1,477 (3)	O(3)-C(10)	1,308 (3)
N(1)-C(1)	1,339 (3)	C(12)-C(11)	1,426 (3)
O(1)-C(1)	1,240 (3)	C(16)-C(11)	1,369 (4)
C(3)-C(2)	1,390 (3)	N(2)-C(11)	1,430 (3)
C(7)-C(2)	1,413 (3)	C(13)-C(12)	1,370 (4)
C(4)-C(3)	1,383 (3)	C(14)-C(13)	1,399 (4)
C(5)-C(4)	1,380 (3)	C(15)-C(14)	1,392 (3)
C(6)-C(5)	1,385 (3)	S(1)-C(14)	1,703 (3)
Cl(1)-C(5)	1,740 (2)	C(16)-C(15)	1,407 (4)
C(7)-C(6)	1,376 (3)	N(3)-C(15)	1,379 (3)
C(8)-C(7)	1,511 (3)	O(4)-C(17)	1,389 (4)
C(9)-C(8)	1,523 (3)	N(2)-N(1)	1,418 (4)
N(2)-C(8)	1,473 (3)	N(4)-N(3)	1,288 (3)
C(10)-C(9)	1,508 (3)	S(1)-N(4)	1,694 (3)
O(2)-C(10)	1,203 (3)		

N(1)-C(1)-C(2)	116,2 (2)	O(3)-C(10)-O(2)	123,8 (2)
O(1)-C(1)-C(2)	122,4 (2)	C(16)-C(11)-C(12)	120,3 (2)
O(1)-C(1)-N(1)	121,4 (2)	N(2)-C(11)-C(12)	116,4 (2)
C(3)-C(2)-C(1)	121,0 (2)	N(2)-C(11)-C(16)	123,2 (2)
C(7)-C(2)-C(1)	119,2 (2)	C(13)-C(12)-C(11)	121,3 (2)
C(7)-C(2)-C(3)	119,8 (2)	C(14)-C(13)-C(12)	118,7 (2)
C(4)-C(3)-C(2)	120,5 (2)	C(15)-C(14)-C(13)	119,9 (2)
C(5)-C(4)-C(3)	118,6 (2)	S(1)-C(14)-C(13)	132,5 (2)
C(6)-C(5)-C(4)	122,3 (2)	S(1)-C(14)-C(15)	107,6 (2)
Cl(1)-C(5)-C(4)	118,9 (2)	C(16)-C(15)-C(14)	121,8 (2)
Cl(1)-C(5)-C(6)	118,7 (2)	N(3)-C(15)-C(14)	113,7 (2)
C(7)-C(6)-C(5)	119,2 (2)	N(3)-C(15)-C(16)	124,5 (2)
C(6)-C(7)-C(2)	119,6 (2)	C(15)-C(16)-C(11)	118,0 (2)
C(8)-C(7)-C(2)	117,7 (2)	N(2)-N(1)-C(1)	123,5 (2)
C(8)-C(7)-C(6)	122,7 (2)	C(11)-N(2)-C(8)	115,7 (2)
C(9)-C(8)-C(7)	112,6 (2)	N(1)-N(2)-C(8)	110,8 (2)
N(2)-C(8)-C(7)	110,0 (2)	N(1)-N(2)-C(11)	113,4 (2)
N(2)-C(8)-C(9)	109,6 (2)	N(4)-N(3)-C(15)	113,5 (2)
C(10)-C(9)-C(8)	111,6 (2)	S(1)-N(4)-N(3)	112,5 (2)
O(2)-C(10)-C(9)	123,2 (2)	N(4)-S(1)-C(14)	92,6 (1)
O(3)-C(10)-C(9)	113,0 (2)		

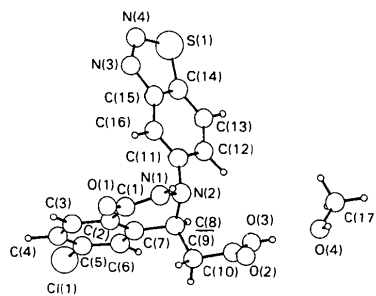


Fig. 1. Complexe moléculaire BTS 39542-méthanol avec la numérotation des atomes.

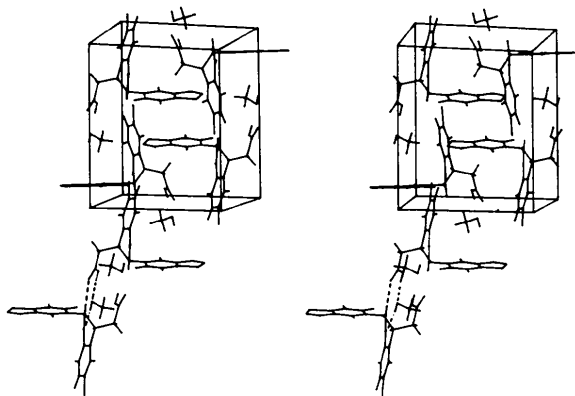
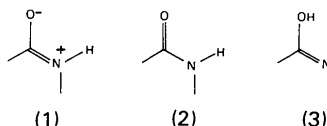


Fig. 2. Vue de la maille suivant l'axe z, après rotation de 5° autour de x et -10° autour de z.

d'une liaison simple, indiquent que le modèle moléculaire dans la région N(1), C(1), O(1) correspond à un équilibre entre les deux formes isomères (1) et (2). C'est d'ailleurs ainsi que l'on interprète les longueurs C=O (1,24 Å) et C—N (1,33 Å) de la liaison peptidique classique.



La forme (3) qui est celle attribuée au BTS 39542 dans Bristow, Macey, Nichol & Sim (1977) et reprise dans les études ultérieures, notamment dans Cooling & Sim (1981), n'a qu'un poids négligeable dans la phase cristalline du produit que nous avons étudiée, d'où oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 écrit dans le titre de l'article en lieu et place de hydroxy-4 dihydro-1,2.

Les auteurs remercient le Dr M. J. Cooling (The Boots Company Ltd) qui leur a aimablement fourni un échantillon du produit, le Dr J. Delarge (Université de Liège, Laboratoire de Chimie Pharmaceutique) pour l'échange de vue fructueux concernant ce travail, ainsi que M. M. Vermeire pour les mesures diffractométriques.

## Références

- BRISTOW, N. W., MACEY, P. E., NICHOL, K. J. & SIM, M. F. (1977). Brevet Britannique n° 1 480 591.
- COOLING, M. J. & SIM, M. F. (1981). *Br. J. Pharmacol.* **74**, 359–364.
- CREMER, D. & POPLE, J. A. (1975). *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1354–1358.
- DUPONT, L., CAMPSTEYN, H., LAMOTTE, J. & VERMEIRE, M. (1978). *Acta Cryst.* **34**, 2659–2662.
- DUPONT, L., DIDEBERG, O., DELARGE, J., DIVE, G. & THUNUS, L. (1982). *Acta Cryst.* **B38**, 1495–1500.
- DUPONT, L., LAMOTTE, J., CAMPSTEYN, H. & VERMEIRE, M. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 1304–1310.
- GREGER, R. & SCHLATTER, E. (1983). *Klin. Wochenschr.* **61**, 1019–1027.
- LAMOTTE, J., CAMPSTEYN, H., DUPONT, L. & VERMEIRE, M. (1978a). *Acta Cryst.* **B34**, 1657–1661.
- LAMOTTE, J., CAMPSTEYN, H., DUPONT, L. & VERMEIRE, M. (1978b). *Acta Cryst.* **B34**, 2636–2638.
- LUGER, P. & BÜLOW, R. (1983). *J. Appl. Cryst.* **16**, 431–432.
- MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et de Louvain-la-Neuve, Belgique.
- NORTH, A. C. T., PHILLIPS, D. C. & MATHEWS, F. S. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 351–359.
- SCHLATTER, E., GREGER, R. & WEIDTKE, C. (1983). *Pfluegers Arch.* **396**, 210–217.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.

*Acta Cryst.* (1985). **C41**, 1265–1267

## Structure de la Méthyl-2 Diphényl-3,4 Thiazétidine-1,2 Dioxyde-1,1-*cis*, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S

PAR A. CHIARONI ET C. RICHE

*Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France*

ET P. LOISEAU, M. BONNAFOUS ET Y. ADAM

*Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Département de Chimie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Université Paul Sabatier, 31 Allée Jules Guesde, 31400 Toulouse, France*

(Reçu le 10 octobre 1984, accepté le 1 mai 1985)

**Abstract.**  $M_r = 273.4$ , monoclinic,  $P2_1/c$ ,  $a = 10.136$  (2),  $b = 13.016$  (3),  $c = 10.192$  (2) Å,  $\beta = 108.93$  (5)°,  $V = 1361.8$  (8) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.33$  Mg m<sup>-3</sup>,  $\lambda(\text{Cu K}\alpha) = 1.5418$  Å,  $\mu = 1.95$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 576$ , room temperature, final  $R = 0.054$  for 2181 reflections. The thiazetidine ring is slightly puckered by 14.7°. The methyl group at N(2) is *trans* with respect to the phenyl at C(3). There are no unusual bond distances or angles.

**Introduction.** La principale limite à l'efficacité des  $\beta$  lactamines est la fragilité du cycle azétidinone. Ce cycle, en effet, est facilement ouvert avec perte de l'activité antibiotique en milieu acide ou alcalin ou sous l'influence des  $\beta$ -lactamases bactériennes.

En considérant d'une façon très classique, que le groupement sulfonamide, plus stable chimiquement, est un bioisostère du groupement carboxamide, des structures cycliques du type diazétidine-1,2 dioxyde-1,1 ont