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<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>, 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).

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 El.
- 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.

Acta Cryst. (1972). B28, 2340

# Structure Cristalline de l'Hydrochlorothiazide, C7H8ClN3O4S2

## 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  $a=7\cdot419\pm0\cdot006$ ,  $b=8\cdot521\pm0\cdot003$ ,  $c=10\cdot003\pm0\cdot002$  Å and  $\beta=111\cdot72^\circ$ . 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  $1\cdot0^\circ$ . 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···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 dioxyde-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 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<sub>3</sub> dilué et sodé.

Les cristaux incolores se présentent sous forme de

2341

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

Tableau 1. Données physiques et cristallographiques

Hydrochlorothiazide C7H8ClN3O4S2 Monoclinique  $P2_1$ Z=2 $a = 7,419 \pm 0,006$  Å  $b = 8,521 \pm 0,003$  $c = 10,003 \pm 0,002$  $\beta = 111,720^{\circ}$  $V = 587,5 \text{ Å}^3$  $D_m = 1.68 \pm 0.01 \text{ g.cm}^{-3}$  $D_x = 1,672 \text{ g.cm}^{-3}$ Point de fusion  $= 274 \degree C$ F(000) = 306.0Masse moléculaire = 297,75 g.mole  $\mu = 6,71 \text{ cm}^{-1}$  (Mo K $\alpha$ : 0,7107) Dimensions de l'échantillon:  $0,2 \times 0,4 \times 0,1$  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 témperature global





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

calculé à partir de la statistique de Wilson était égal à  $3.65 \text{ Å}^2$ . 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 = $\left[\sum (|F_o| - |F_c|)\right] / \left[\sum |F_o|\right]$  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  $|F_o| \le P_1$  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.

# Tableau 2. Positions calculées des atomesd'hydrogène

	x	У	Ζ
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 (×10)

ж. Fi	L FG ALPMA	A FL	FC ВСРНА		FC FC ALPHA		FU FC ALPHA	A F	u fi Alima		FL ALPOA	*	• (	FL ALPHA	•	۰.,	PL 41.944
2 141 2 141 4 23 0 22	L= 0 5 1294 313-12 5 223 214-24 8 223 347-13 1 205 324-32	5 160 6 61 1 73	100 254.55 25 56.05 12 317.12 14 2	3 4 5 7 Na	A: 09 03.08 87 09 131.00 11/ 113 113.29 77 AC 10.50 1. L. 1C	ни 2 2 2 5 2	. L= -5 13 510 180.30 •3 232 115.79 08 197 36.91 •5 72 78.17	2 17 5 12 5 15 6 17 7 16	3 103 210.05 0 122 140.15 1 124 255.89 7 132 240.32 3 100 247.85 4 100 217.85	1 5	e+ 36,65 70 342,31 1 -13		73 420 60	61 275.90 4) 159.52 113.66.71 41.26.50	· · · · · ·	123 70	14 199.00 195 71.47 79 194.03 80 99.97
Fa C, 1 13 2 320 3 27' 4 25' 5 20'	L I 4 47 C.C 3 96 156.C5 6 254 114.38 5 258 152.6C 6 239 1C5.65 6 239 1C5.65 6 239 1C5.65	1 37C 2 415 3 1C7 4 284 9 205 6 123 7 7C 1C 43	334 50.23 423 214.40 45 284.11 245 154.57 207 144.58 107 114.48 40 172.01	0	65 67 0.0 75 62 208.90 67 62 333.83 97 107 296.00 91 55 10.91 7n 67 253.91 1, L= -10	e 1 7 13 13 14 20 10	03 4 60.00 03 4 60.00 05 94 69.08 58 75.80 69 41 32.30 , L* 6 05 102 0.0 100 100 104.41	FA 29	4 10 11.00 7 56 219.00 6 221 319.52 6 130 49.60 7 366 272.66 6 249 272.65 6 256 272.65 6 155 200.40	1 124 3 70 4 62 4 62 4 62 6 24 6 24	115 252.70 62 231.93 35 157.30 • -1- 26 180.00	C L 4 3 3	144 227 7+ 135 115 63 00	140 180.00 250 247.03 05 176.76 140 242.77 111 267.17 77 147.21 04 120.45	C	155 123 89 152 101 80 80	101 (40) 134 115445 20.91 165 6044 112 714410 75 77457 05 357451
	2 105 22-55 7 104 151.76 4 65 357.45 6 78 136.60 5 78 126.60	C 385 L 645 2 401 4 256	303 180.00 626 254.27 418 153.31 251 160.44	2 4 114	61 54 58.61 75 43 73.92 1, 14 11	2 I 3 7 7	20 121 22.00 89 85 115.03 00 88 345.78 34 30 129.53	• • •	L= -3 1 125 C.C 4 130 70.CC U 210 2C2.57	C LeC 1 80 2 3CS 3 77 4 15C	172 C.C H5 292.A5 313 245.20 83 105.37 147 100.07 157 166	•	184	107 160.00 7. 103.60 107 247.60	••• • •	אי וי נז אי וי	7 23 275+23 -7
U 45 1 25 2 47 3 27 4 12 5 9	7 617 140.00 3 234 145.15 9 457 164.33 4 270 115.74 6 126 155.61 1 27 22.34 1 144 156.37	e 103 7 1e0 8 59 9 79 11 e2	10 153.31 10 744.74 43 182.65 86 241.37 34 763.67	1 5 11	62 71 (5.2- 57 36 54.82 61 65 66.36 1. (* -11 62 70 (.0	ι 2 1 1 3 2 5 1 5 1 5 1	27 237 180.30 49 145 315.39 07 107 18.54 30 249 220.23 08 207 355.01 41 153 215.79 75 76 348.78		1 1/2 1/2/5 2 50 21/20 1 1/4 210-10 c 75 12:52 (* 4	· · · · ·	104 75.50 64 119.52 8 1 210 120.00 243 42.76 245 42.76	0 	7. 4. L4 150			119 12% 67 52 78 73	124 180.0C 121 74.41 04 204.14 79 27.75 50 113.75 60 92.09
· · ·	0 87 162.42 5 55 118.24 L= 3 1 394 165.66	C 561 1 421 2 438 3 285 4 154	554 18C.0C 355 34.13 447 203.41 243 343.14 155 171.51 74 263.21	3 5 H•	7e 71 294.65 111 124 343.10 55 64 207.80 1. L= 12	ن مع 1 1 1 1	, L= 7 61 104 180.00 3# 157 260.90 14 129 153.12 17 154 158 28		- 414 77.78 3 et 101.44 5 et 101.44 5 et 40.40	2 1 1 3 1 2 7 4 1 2 3 5 1 1 C 5 2 3 7 5 1	124 32.54 174 152.13 128 52.00 27 122.27 84 67.00	, ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	78 4. L4 103	73 94.75 -11 103 0.0		97 5, L• 157	162 200.24 -0 171 312-02
1 15 2 35 3 13 4 21 5 21 6 15 7 12	1 170 186.20 1 170 186.20 5 362 239.00 5 127 80.55 4 217 230.22 6 210 4.00 4 200 170.40 7 136 353.55	e 153 e 153 e 15 e 15 5 73 EC 86 no 1,	15 142.72 150 162.21 71 394.65 62 155.85	1 3 13	62 64 80.45 69 61 44.71 2.14 0 520 515 0.0 313 347 107.73	4 L 4 4 4 4	13 113 103.09 14 93 170.41 73 78 147.02 02 51 133.25 , 1+ -7		4 553 18C+CC 5 4CE 63-C3 4 346 140-72 - 144 28-34 2 62 140-40 1 146 40.21	<ul> <li>Fi 4, L</li> <li>C 254</li> <li>1 115</li> <li>2 254</li> <li>4 150</li> <li>4 150</li> <li>6 125</li> </ul>	<ul> <li>-1</li> <li>30% 0.6</li> <li>9% 82.%1</li> <li>272 351.19</li> <li>166 331.15</li> <li>128 365.61</li> </ul>	; 	40. 40. 40.	-12 101 240.36		260 71 159 80 5. C.	257 282.35 50 324.10 105 239.00 72 238.85
21 و ۲۰۰ C, ۲۰۰ C, ۱ 27	<ul> <li>120 1ex.25</li> <li>14 4</li> <li>41 C.C</li> <li>434 285-54</li> </ul>	C 103 1 540 2 01 3 315 4 101 5 100	150 180.00 494 247.43 54 102.31 5.4 111.87 105 252.41 90 120.75	~	547 544 270.40 122 205 53.04 155 157 147.45 264 275 35.47 214 247 25.96	C 2 1 2 2 3 1 7 1	09 215 0.0 67 67 333.66 7 245 321.51 37 225 276.42 UN 210 372.06 20 123 232.60		4 185 174.44 5 165 24.17 5 176 145.70 5 110.45 6 5 110.45	i jiš 10 eč 11 eč 1 e?	1(4 355.43 un 333.82 = 2 >1 33.65	; ;;	71 87 5. L=	67 276.91 82 271.65 0	**	73 5, L.	67 234.87 -10 55 122.03 103 99.10
2 18 2 43 4 21 5 12 6 10 7 7 8 0	7 184 334.13 1 393 ccc.52 5 200 340.00 9 123 257.00 4 52 330.70 1 74 325.07 3 47 255.14	e 125 7 165 8 71 5 80 10 55	12C 23P.14 102 219.64 57 212.6C 05 154.35 00 2C4.02 LT 4	10 H1	88 47 22.00 72 98 33.13 65 57 354.23 c. L= 1 134 125 0.0	6 4 7 ⊬a ∠ 0 1 1 1	02 103 279 03 07 02 298.92 , L= d 52 150 180.0C 02 117 62.97		2 53 C.C 4 137 75.C4 4 55 5.75 6 128 56.52 1 73 65.37 7 7C 63.49	3 113 1 66 6 67 8 61	122 14.88 54 352.11 65 152.68 38 215.19 2	· · · · · ·	70 111) 7. 131 40	65 [4(.00 115 64.70 44 311.61 120 140.64 80 140.64	;	5, L.	-11 65 120.00 114 81.05
ۂ ۱۱ ۱۰ ۱۰ ۱۰ ۲	6 78 266.18 3 47 255.30 L= 5 4 76 0.0 2 163 255.17	1 362 2 191 • 202 5 95	302 251.02 200 327.47 215 319.35 52 352.34	1431507	348         340         04.51           170         185         350.03           12         13         235.31           193         104         300.00           04         75         103.20           04         70         325.30           155         100         75.40	2 1 4 74 2 1 1	15 116 152.40 60 55 172.90 9 L* -# 35 233 160.00 04 103 164.90	P= 3, 1 14 2 19 2 0	1 5 1 11 2t3.51 1 10 205.40 5 5t 41.25 7 73 40.00	1 100 2 244 3 155 4 213 5 13 6 107 10 04	80 120.24 244 34.71 150 245.54 219 357.08 43 253.17 118 314.20 10 207.52	723470	273 242 83 103 73 105	241 140.90 244 135.35 66 65.56 172 128.21 77 117.50 110 108.20	د د م د د ت	83 5, L= 130 99 101	58 110.57 -12 105 0.0 102 271.58 97 239.82
4 32 4 23 5 16 6 10 7 9	3 321 44.00 1 224 276.42 4 227 357.71 4 165 227.52 1 87 335.29 7 87 207.55	1 271 2 201 3 355 4 174 5 240 7 121	275 d5.01 247 32.73 363 28.60 177 322.59 280 28.84 280 28.84 127 35.55	с 11 мя 1	10 81 90.00 67 43 101.47 2.1= -1 50 54 101.00 209 254.98	2 2 2 1 5 1 5 1 8	34         234         127.74           54         163         162.01           90         67         142.39           10         116         28.74           66         74         184.25           90         70         334.55           65         62         141.22		3 105 175.44 17 45 27.54 14 77 222.55 14 54 57.70 14 6	++ 4+ 1 ( 242 1 414 2 243 2 230	* 3 250 C+C 4+C 235-83 234 357-30 224 250-52	F. 0 - 4	200 200 210 210 210	-1 277 0.0 147 82.00 221 345.16 212 5.28	۰۰ ۱	5, L. CU 73 8, L.	-13 59 0.0 75 256-16
2 21 2 21 3 14 5 10	4 75 180.00 9 212 83.20 9 194 83.44 3 70 43.05 5 104 110.54	11 c <sup>7</sup> H= 1, C 2C1 1 140	1 224 0.0 2 224 0.0 2 155 200.49	3 5 7	151 152 262.35 68 7C 316.27 195 197 271.39 136 123 244.56 4. L* 2	ra 2 4 ME 2	, L= 9 A5 75 334.84 , L= -9		40 0.0 140 77.91 51 308-53 53 84-30 	4 142 5 04 6 74 7 67 8 67	150 307-15 C5 273-07 H1 205-57 97 258-44 3	0 7 8 11 1	5. Le 10-)	178 350.34 67 43.31 67 314.65 2 118 186.00	0 	100 72 87 01	108 0.J 68 115.40 83 3(4.04 74 125.47
10 e 10 e 10 e 1 20 1 20	5 63 155.07 C 52 45.45 L# 7 .5 189 53.63 E 117 196.61 IS 205 81.55	2 210 4 187 5 60 6 111 8 69 8 99	207 13.33 201 351.72 00 325.27 1 11, 342.29 85 352.34	1 2 3 5 6 7 9	101 220 190.10 c3 35 30.73 101 106 103.12 97 80 230.17 90 100 103.14 00 00 103.14 00 00 107.15	0 - 1 - 0 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 -	76 86 180.00 27 132 134.43 11 109 157.62 61 76 134.85 20 53 147.31		21. 132 C+C 21. 433 445+14 . 144 233 445+14 . 144 233+5 . 141 232+86 .1 113 240+20 .1 113 240+20 .1 112 215	( (	43 180.00 73 50.38 145 188.05 114 291.82 133 185.16 124 310.65 50 151.70 72 352.55	1234.07	134 105 110 00 01	134 5.44 134 175.40 114 325.15 114 185.58 64 176.45 36 351.05 -2		140 172 07 140 cu	148 180.00 174 154.20 07 245.41 134 124.41 29 198.73
5 20 7 8 7 6	C 105 165.07 1 207 73.04 7 38 57.59 0.4 8 13 95 33.44 7 38 55.54	C 76 1 275 3 140 6 101 5 170 6 120 7 61	55 0.0 240 56.55 195 44.66 105 54.65 175 7.72 141 63.67 6 62 36.85 49.19	H: 1 2 3	2. L2 1.1 124 140.00 302 407 204.01 207 304 114.00 107 127 294.33 78 05 137.03	нт 3	84 105 0.0 73 30 270.21 03 100 353.70 40 91 360.80 09 03 332.12 . 14 -10	، من ا رو ۲۰۰ رو ۲۰۰ رو ۲۰۰	12	e 55 H 4, L 2 120 3 61 4 72 5 51	72 108.47 124 20.47 12 20.47 12 20.47 12 20.47 14 20.47 14 20.47	0 - 4 - 4 - 5 - 5	155 33 179 67 59 100 76	15C 0.0 c= 15c.9C 181 3J0.51 72 30.77 64 5.28 105 3=5.21 73 5=84	623457	191 225 186 177 167 63	212 C.0 234 336.96 151 56.51 135 325.28 167 61.67 77 41.39
	15 212.70 2 82 232.14 3 104 250.63 4 4 142.50	Fe 1. C 150 1 111 i 131	L# 0 175 C+6 118 e9.72 133 +4.13	11	171 102 240.10 H= 75 240.25 194 204 241.30 F# 95 237.02 73 40 242.15 2, L= 3	3 H4 d H4 d	on et 252.98 n t+ 11 of of t2≠.07 n t+ −t1		10 46 C+C 15 173 23.37 75 122 310.12 70 70 25.23 70 70 257.59 10 70 315+C2	PE 4, 1 C 13C 1 213 2 254 3 ES	124 183.00 225 296.62 317 206.73 89 102.07	й н. 1	102 5+ (+ 255 141 213	100 520.71 3 206 0.0 1-3 30.47 21e 327.07	0123	91 73 105	2 95 140.00 72 283.20 99 167.21 73 277.42 115 189.00
C 4 1 12 2 13 3 12 1 6 1 6	2 51 196.66 3 133 233.55 5 146 282.53 2 147 283.63 3 64 283.53 4 4 283.53 5 64 283.53 5 64 283.53 5 64 283.53 5 64 283.53 6 64 283.53 6 64 283.53 6 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7	Fn 1, 4 345 4 140 5 161 6 95	33 235.40 125 200.74 222 222.31 100 57.40		227 241 181 400 331 335 200.60 240 257 182.05 55 03 212.57 255 240 174.05 #5 & & 203.20	C   2   6   F= 3	46 192 C.0 37 147 317.81 64 78 347.81 92 93 343.40	5 1 8- 3 6 4 8 4 8 4 8 4	*) 50 250223 +1* 0 15 160 186200 14 114 23123 10 126 186724	4 332 1 157 1	3+C 17C.30 2C5 1+0.57 72 23C.44 */ 114.54	3 4 7 0 0 4	192 55 120 74 63	199 331.08 164 321.48 118 230.65 11 318.14 65 226.31 43 332.34	, , , ,	+3 +3 102 67 107	7m 175.12 -2 11e 180.0C d1 358.e2 117 3e7.38
1 10 3 6 5 6	7 121 21*.17 1 63 224.31 2 85 256.44 L= 11	++ 1, ( 16) ( 16) ( 17) ( 17) ( 17) ( 17) ( 17) ( 17) ( 17) ( 16) (	10 100 140.00 177 70.47 201 141.32 1 14 141.32	07 K 5	110 17: 147.13 122 13: 251.00 9: 9: 107.22 13: 11: 253.18 c. 1: -3	2 2 2 3 1 1 5 1 1 5 1 1 5 1 1 5 1 1 5 1 1 5 1 1 5 1	00 191 150.71 25 130 53.35 12 117 28.15 01 110 54.57 50 54 54.24 74 54 64.95			1 107 1	156 10-11 154 PO-12 111 57.53 92 75.43 46 8.80 95 FL-10		327 327 1A2 110	520 100.JO 532 242.28 182 105.70 100 180.18 74 145.03		•• L•	114 60.32 101 47.12 3 57 226.12 39 19.30
1 5 2 7 3 8	1 10 02 1 10 17.55 13 07 340.25 5 10 83.11 L= 12		130 123.74 57 120.24 118 165.10 7 2 124.29 77 117.37	1 3	TI         TC 24' - 46'           IE         65 101.30           ICE         ICI 175.15           91         H5 151.20           75         72 256.94           57         56 188.62	11 11 11	62 63 76.01 63 52 54.41 6 C# 1 25 218 180.00		10 141 09401 14 150 172-77 14 170 481-57 71 173 114-63 75 94 247-63 40 141 137-11 79 76 143-61 79 76 143-61	<pre>     i 124     z 14     i 120     z 20     z 20     z 10     i</pre>	117 186.CC 22C 61.C6 124 96.57 216 330.44 115 130.40	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	47 10- 75	41 140.01 105 256.40 62 143.65		107 105 65 6, L	104 333.60 98 13.69 61 341.07 -3
ع د ۲۰۰۱، ۱۰۰، ۱۰۰، ۱۰۰،	1 59 85.15 L+ C 2 204 C+C 2 767 81.58 7 809 41.67	1 201 2 10 5 115 5 100 6 50 7 51	254 c31.02 al 310.49 122 302.20 155 234.73 c5 205.30 al 253.65 al 253.65	* **	ev 71 200.03 2. Lt 4 61 6C 6.0 21-3 207 0.59 61 75 267.74	1 2 1 2 3 2 7 1 8 9	22 122 124.42 83 92 255.73 10 240 84.50 15 224 55.25 02 44 121.73 24 129 47.55 59 53 196.67 50 1 51.24	н. э. 2 ц 2 н		· · · · ·	1/6 P4.52 1/6 P4.52 1/2 80.5C 63 /93.65		107 107 107 107 107 107 107 107 107	151 247.85 07 29.03 11F 203.29 93 27.62 48 242.55 54 25.62	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	158 193 109 147 74	170 291.17 181 212.55 204 274.62 126 149.25 154 244.48 78 235.35
5 11 5 20 5 20 7 20 7 20 7 20 7 20 7 20 7 20 7 20 7	1         10.34           3         3.3.34           4         2.4.4           5         2.4.5           1         2.5.22           3         74.313.47           1         76.23.46	+ 1, 1 21 2 101 5 50	L+ C E3 192.07 125 104.10 51 30.55 56 105.09		CC 40 331+30 71 71 103+60 03 07 310+03 43 39 3-59 54 71 333+49	10 11 11 11	cc 4c 219.27 54 37 54.55 , L4 -1 61 485 0.0 98 495 267.15	н э с с	. L. 10 L. V. C.C V. V. 344.5 L. L. 345.23	1 52 7 55 7 51 7 51	59 229-62 76 60-92 11 -0 86 0-0	1	>, L. 17m 2C1 177	-4 207 120.00 189 228.79 212 145.41 150 235.50 65 174.80		100 133 66 103	111 0.0 121 350.10 04 258.73 114 358.77
++ 1, ( % 1 14 2 12 3 30	L= 1 C 131 135.21 C 131 135.21 C 121 15.21 C 121 15.2	+= 1+ 1 392 2 60 2 12+		123	49r 452 C.U 348 343 55.07 24C 207 271.10 405 413 cc.17 c41 245 175.48 252 25C 39.04	3 L 6 L 7 L 9	91 67 251.91 51 125 249.57 45 156 354.55 06 111 251.78 66 82 323.65 74 70 227.99	1 	te 72 212.03 19 10 314.18 Ne 75 101.51	2 201 3 112 4 173 5 65 6 125 8 74	150 41.91 124 05.45 166 453.96 106 95.91 118 326.18 74 345.65	H1 1	14C 95 5. L. 76 88	154 21(.65 78 .28-23 5 69 122-68 93 10(.68	61 4 1 9 9	174 193 165 139 159	145 0.0 147 233.00 168 278.47 158 148.52 153 225.01 63 210.15
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	<pre></pre>	· · · · ·	62 205.34 55 334.02 L. C. 244.34 65 275.67	10	104 112 144.17 113 47 60.06 47 44 65.15 63 66 135.73 64 14 5	H= 3 1 4 3 1	a La 2 be 64 0.0 be 153 50.94 A2 06 209.23 18 112 327.52 70 74 197.22	++ + - + + - + +	70 160.60 . L 11 L. 71 C.C 10 120 02.55 10 120 120.55	1 7/ 6 85 1 7/ 6 85	72 257.C3 21 223.12	H. 1 3	3. L. 389 226 177 235	-> 410 0.0 228 20.15 200 295.07 245 25.83		+, L+ 170 318 177	-> 170 186.00 351 82.63 182 54.62 199 82.46
·· · ·	Le -1 Le -1 Le 11 201 201.01 C 151 201.00 L 217.59 176 194.00	- 10 - 10 - 10	47 276-11 24 263-47 14 -9 14 135-14		47 101 C.0 45 40 53.43 157 153 13.08 171 103 2.73 115 117 345.44 A1 A8 383.42	ة  	00 08 193.17 1. L	1 1 1 1 1 1 1 1	++ ++ ++++++++++++++++++++++++++++++++	( 176 ( 86 3 35 2+ 4+ 1 C 68	171 9.4 84 305.42 56 28.74 14 2 51 120.00	; 	120 5. L.	148 212+07 124 53+19 0 05 146+90 112 80+86	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	40 81 110 45	84 53.34 89 66.70 6 109 180.00 105 176.24
						-					•						

2342

#### Tableau 3 (suite)

	F.	+1	AL Pha		FL.	FL	\$1.F+=	×	F.	÷.	ALPHA	ĸ	FU	FC	ALPHA	۲	FL	F C	41574	۴	# L	FC ALPHA		FC	FC	AL PHA	ĸ	fu	۶C	ALPHA
+=	o	e			e. 11	- 4		<b>F</b> 2				1	222	230	254.84		7. (1	- 1		¥ 3	7. 1.	-12	**	P. L.	- 4		4	64	44	152.21
4	**	78 1	141.71	ç	55	\$1	140.00				112.23	;	69	55	336.24	÷	1(5	114	41.61	5	110	55 321.53	2	61	25	263.60	\$	70	٥٥	209.95
	e. 14	- 4					41.00	:			1+0.47		2. 1.				55	166					\$	7 6	73	15.32	**	9, L·	-1	
ç	84	P7 1	100.00			-10					,,	.,			6.16	F 4	7, 1,	- e			,,	15 264-03	**	P. L.	- 5		4	74	11	142.88
	135	135	18.35	ĩ	155	112	71.52	, . ,			. 10. 20	:	99	1.0	3	ł	14	75	354.53		78	51 213.30	2	91	101	159.10	••	5, L.	-2	
	-		20.50	1			36.53	5	1.4.4	151	31.1.1		7. 11	- 4		-	12		325.62	F S	8. L.	-1	<b>516</b>	P. L.	- c		5	10	28	73.42
į	-	- 14-1	De II		104	108	1-0.07			,		4	164	103	376.15		7. 1.4			÷	62	62 115.25	2	85	61	126.24		4. 1.	- 4	
'	13	<u> </u>				-11					167.58		72	60	242.00					;	• 4	9: 63.37	H-	8+ L#	- 7					117.22
		-1		:	AL		145.42	-	65	-1	215.87		7. 1.	- 5		-	11		30.32	H.B.	<b>ξ</b> φ μ∞	"	2	101	107	325.60		a. 1.		
, L	120	iii i	207.82	ć			\$3.37	,		- 1	204204	ŝ	126	120	204.68	3	44	57	346.54	;	64	74 256.74					,			220.94
;	60 60	7: 2	214.68		6, L3	-12							139	129	151.89					**	8. 6.	-2		103		161 /7	- 2	87	82	104.85
**	6, L.	- t		1	78	65	243.20	8	62	52	33.70		83	95	124.49			-10		i.	64	55 49.00	5		60	106.10	**	9. L-	-1	
c	61	60	c.c	:	110	103	341.42	**	7, L.	3					131.22	í	44		127.20			·c 10.29					2	11	57	29.03
1	4LE 55	ici	258.47 347.35		7	c		3	ы.	66	330.21	· .				**	7. 60	-11		,		- )	Π.,			1 16 10		105	112	333.21
1	144	1Ce .	211.52	÷	62	**	35.87	**	7. د.	- 3		3	26	19	82.34	2	P7		(17.52			-,	3	65	57	287.71	<b>H</b>	16. 1.	-4	
8	107	38	310.52	;	75	66 68 58	55.02 77.48	0	60	76	180.00	e		01		,		02	11111	·	.,		H4	8. L.	-10		,	64	31	284.18

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

	x/a	<i>y</i> / <i>b</i>	z/c	B <sub>11</sub>	B <sub>22</sub>	B <sub>33</sub>	B <sub>23</sub>	B <sub>13</sub>	$B_{12}$
Cl(1)	4948 (5)	+1318(7)	2774 (4)	230 (9)	385 (12)	118 (4)	-19(14)	212 (10)	155 (19)
<b>S(1)</b>	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)
<b>O</b> (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)
<b>O</b> (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)
<b>C</b> (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 corrigées puis corrigées 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  $U_{ij}$  observées et calculées est satisfaisant, les écarts excédant rarement la déviation standard (Tableau 9). Les corrections des longeurs 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 (×10<sup>4</sup>) de l'axe principal *i* dans le systeme d'axes cristallographiques *a*, *b*, *c*<sup>\*</sup>.

	i	$U_{i}(\times 10^{4})$	$\theta_{\mathbf{i}x}$	$ heta_{iy}$	$ heta_{iz}$		i	$U_i(\times 10^4)$	$\theta_{ix}$	$ heta_{iy}$	$ heta_{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
<i>、</i> ,	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
<b>O</b> (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. Longeur des liaisons et déviations standards

(a) Liaisons intramoléculaires (<2 Å) avec leurs valeurs corrigées de l'agitation thermique.

	d	$d_{\rm cor}$		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 Å). Les indices correspondent aux positions équivalentes suivantes.

	(i) x, y, $-1+z$ (ii) $1+x$ , y, z (iii) $1-x$ , $-\frac{1}{2}+y$ , $1-z$ (iv) $-x$ , $-\frac{1}{2}+y$ , $1-z$	(v) $-x, \frac{1}{2} + \frac{1}{2}$ (vi) $-x, \frac{1}{2} + \frac{1}{2}$ (vii) $x, \frac{1}{2} + \frac{1}{2}$ (viii) $1 - x, \frac{1}{2} + \frac{1}{2}$	$\begin{array}{llllllllllllllllllllllllllllllllllll$	$ \begin{array}{rcl} 1+x, & y, & 1+z \\ -x, & -\frac{1}{2}+y, & -z \\ -1+x, & y, & -1+z \\ 1-x, & \frac{1}{2}+y, & 2-z \\ -1+x, & y, & 7 \end{array} $	
	d		d	• • • •	d
$Cl(1) - N(1^{i})$	3.722 (10) Å	$N(1) - O(1^{iv})$	3.699 (15) Å	$O(1)-C(1^{viii})$	3.711 (18) Å
$Cl(1) - C(1^{i})$	3.602 (13)	$N(1) - O(2^{iv})$	2,883 (14)	$O(1)-C(2^{vili})$	3,839 (16)
$Cl(1) - O(2^{ii})$	3,442 (10)	$N(1) - N(3^{vii})$	3,348 (16)	$O(1) - C(3^{viii})$	3,914 (17)
$Cl(1) - O(3^{iii})$	3,383 (11)	$N(2) - O(1^{iii})$	2,943 (16)	$O(2) - O(3^{iv})$	3,512 (13)
$S(1) - O(3^{iv})$	3,682 (10)	$N(2) - O(4^{ii})$	3,486 (15)	$O(2) - O(4^{v})$	3,576 (14)
$S(1) - O(4^{v})$	3,783 (11)	$N(2) - N(3^{ix})$	3,617 (16)	$O(2) - C(1^{xi})$	3,382 (15)
$S(1) - N(1^{v})$	3,776 (11)	$N(3) - O(1^{x})$	2,881 (15)	$O(2) - C(1^{v})$	3,809 (18)
$S(1) - N(3^{vi})$	3,944 (12)	$N(3) - O(3^{iv})$	2,927 (16)	$O(3) - C(1^{xii})$	3,525 (17)
$S(2) - N(3^{v11})$	3,957 (12)	$N(3) - O(4^i)$	3,709 (14)	$O(3) - C(5^{v})$	3,977 (15)
$S(2) - N(3^{v})$	3,978 (13)	N(3) - C(1xi)	3,655 (18)	$O(4)-C(2^{xiii})$	3,718 (17)
$S(2) - O(2^{iii})$	3,780 (9)	$O(1) - O(3^{i})$	3,440 (13)	$O(4)-C(3^{xiii})$	3,189 (16)
$N(1) - O(1^{vii})$	3,856 (14)	$O(1) - O(4^{v})$	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  $0,1^{\circ}$ .

Cl(1)-C(4)-C(3)	117,1 (1,0)°
C(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'hy-
drochlorothiazide rapportés à un système d'axes carte-
sien, dont l'origine coincide avec l'origine de la maille et
les axes avec a, b et c*

Les déviations standards sont données entre parenthèses.

T(Ų)	( 499 (101)	$-125 (106) \\ 608 (119)$	52 (42) 10 (54)
		000 (11))	319 (23)
L (rad <sup>2</sup> )	/ 15 (5)	5 (4)	16 (7)
		10 (4)	-7(6)
			42 (22)/
S(Å rad)	(-25 (28))	63 (24)	1 (9) \
	-44(20)	27 (28)	-12(7)
	19 (33)	173 (44)	-2 (64)/

## 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 hybri-





Fig. 2. (a) Projection [010] de la structure. (b) Projection [100] de la structure. Les liaisons hydrogene  $NH \cdots O$  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 ± 0,016 Å) est beaucoup plus courte que la liaison N( $sp^2$ )–C( $sp^2$ ). Celle-ci est égale à 1,39 Å d'après Brown (1951), 1,38 Å 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 délocaliastion du doublet de l'azote vers le noyau benzénique, cette délocalisation dépend de la nature des substituants. On trouve ainsi dans le 1,3,5triamino-2,4,6-trinitrobenzène (Cady & Larson, 1965) une distance N( $sp^2$ )–C( $sp^2$ ) égale à 1,319±0,005 Å. 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),  $(1,742 \pm 0,013 \text{ Å})$  est très proche de celle obtenue par Baudour & Messager (1971), 1,744 Å, dans l' $\alpha$ -p-chlorophényl- $\alpha$ -méthyl- $\alpha$ '-cyanosuccinimide. De même C(5)–S(1),  $(1,754 \pm 0,011 \text{ Å})$  et C(7)–S(2),  $(1.744 \pm 0.013 \text{ Å})$  sont à comparer aux valeurs suivantes: 1,777 Å dans le tosyl-L-prolyl-L-hydroxyproline monohydraté (Sabesan & Venkatesan, 1971) et 1,756 Å 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 ± 0,012 Å et S(2)-N(1), 1,641 Å, sont comparables aux valeurs trouvées par Sabesan & Venkatesan (1971) dans un composé déjà cité 1.647 Å et par Okaya (1969) dans le saccharin, O-sulfobenzoïmide: 1,663 Å.

Les liaisons intermoléculaires

Quatre liaisons sont inférieures à 3 Å; il s'agit  $N(1)-O(2^{iv})$  (2,883 Å),  $N(2)-O(1^{111})$  (2,943 Å),  $N(3)-O(1^{x})$ , (2,881 Å) et  $N(3)-O(3^{iv})$  (2,927 Å). Ce sont toutes des liaisons hydrogène de type  $N-H\cdots O$ .



Fig. 3. Configuration de la molécule d'hydrochlorothiazide; les atomes sont représentés par leur ellipsoides 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 decrit au Tableau 7 ( $10^{-4}$  Å<sup>2</sup>)  $\sigma(U_{ii}) = 64 \times 10^{-4}$  Å<sup>2</sup>

					- ( - (/) -							
	U	'11	U <sub>22</sub>		U <sub>33</sub>			$U_{12}$		U <sub>13</sub>	$U_{23}$	
	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.

	Α	В
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 corrigées de l'agitation thermique. Les déviations standards sont comprises entre 0,5 et 1.3°.

En particulier les liaisons  $N(3)-H\cdots O$  sont sans doute coudées car l'angle  $[O(1^x)-N(3)-O(3^{iv})]$  est égal à 76,8  $\pm$  0,4°. 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'equation -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. & MESSAGER, 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.