

Structure de l'itanoxone

PAR R. ROQUES

Laboratoire de Cristallographie de la Faculté des Sciences d'Abidjan, BP 4322, Côte d'Ivoire

H. COUSSE ET G. MOUZIN

Centre de Recherches Pierre Fabre, 17 avenue Jean Moulin, 81106 Castres, France

ET J. P. DECLERCQ ET G. GERMAIN

Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie, Université de Louvain, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique

(Reçu le 25 janvier 1980, accepté le 18 juin 1980)

Abstract. $C_{17}H_{13}ClO_3$, $P2_1/n$, $a = 17.754$ (6), $b = 5.519$ (2), $c = 15.768$ (5) Å, $\beta = 110.15$ (3)°, $Z = 4$, $D_x = 1.38$ Mg m⁻³. The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares calculations to $R = 4.6\%$ for 1170 observed reflexions. The position of the methylene group has been confirmed. This compound corresponds to 4-[4-(*o*-chlorophenyl)phenyl]-2-methylene-4-oxobutanoic acid, a new hypouricemic and hypocholesterolemic agent.

Introduction. L'itanoxone est la Dénomination Commune Internationale (DCI) (1979) de l'acide (*o*-chlorophényl-4 phényl)-4 méthylène-2 oxo-4 butanoïque. Ce dérivé est connu pour ses propriétés pharmacologiques hypocholestérolémiantes (Delhon, Tarayre, Laressergues & Casadio, 1975; Bizzi, Tacconi, Veneroni & Cini, 1978) chez l'homme en pharmacologie clinique.

Outre l'action normolipémiante (Lubetzki & Mose, 1975) l'itanoxone présente un intéressant pouvoir hypouricémiant (Mazoyer, 1979). Cette molécule a par ailleurs fait l'objet de plusieurs brevets (Cousse, Mouzin & Rieu, 1974; Cousse, Mouzin, Rieu & Delhon, 1975; Cousse, Hascoet, Mouzin & Rieu, 1979).

La synthèse de l'itanoxone consiste en une réaction de type Friedel-Crafts entre l'anhydride itaconique et le chloro-2 biphenyl (Rieu, Mouzin, Cousse & Boucherle, 1980). Par ouverture de cet anhydride dissymétrique deux isomères peuvent se former (voir Fig. 1).

L'objet de ce travail était de confirmer la structure de l'itanoxone et plus particulièrement la position 2 du groupe méthylène.

Les cristaux d'itanoxone utilisés pour cette étude, de dimension 0,2 × 0,3 × 0,1 mm, ont été obtenus par cristallisation dans l'éthanol absolu. Le spectre de diffraction a été enregistré sur un diffractomètre automatique à quatre cercles Syntex $P2_1$. Les

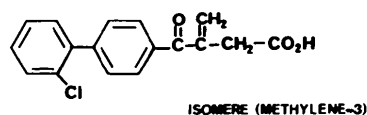
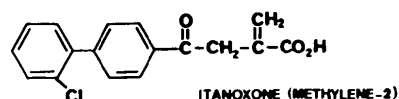


Fig. 1. Isomères d'itanoxone.

paramètres de la maille ont été obtenus et affinés par moindres carrés à l'aide du diffractomètre.

Les intensités de 2151 réflexions ont été mesurées en utilisant la radiation $K\alpha$ du molybdène (angle 2θ maximum = 47°). 1170 réflexions ont été considérées comme observées, leur intensité étant supérieure à $2,5\sigma(I)$, et corrigées par les facteurs de Lorentz et de polarisation.

La structure a été résolue en utilisant le système de programmes *MULTAN* 78 (Main, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1978). Tous les atomes lourds ont été localisés dans la synthèse de Fourier correspondant à l'ensemble des phases caractérisé par la meilleure figure de mérite.

L'affinement par moindres carrés avec matrice complète a été effectué au moyen du programme *SHELX* 76 (Sheldrick, 1976). En fin d'affinement anisotrope nous avons obtenu un facteur d'accord $R = 4,6\%$.*

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des coordonnées des atomes hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35359: 10 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 atomiques des atomes de carbone, oxygène, et chlore ($\times 10^4$) et B_{eq} (\AA^2)

	x	y	z	B_{eq}
C(1)	554 (3)	7544 (8)	9625 (3)	4,3
C(2)	963 (3)	9574 (8)	9348 (3)	3,9
C(3)	856 (3)	9765 (8)	8361 (3)	4,1
C(4)	1297 (3)	7810 (8)	8049 (3)	3,7
C(5)	1339 (2)	8005 (7)	7121 (3)	3,1
C(6)	1730 (3)	6226 (8)	6811 (3)	3,8
C(7)	1773 (3)	6361 (9)	5953 (3)	3,9
C(8)	1434 (2)	8302 (8)	5391 (3)	3,4
C(9)	1050 (3)	10090 (8)	5703 (3)	4,1
C(10)	998 (3)	9951 (8)	6557 (3)	4,2
C(11)	1501 (3)	8527 (8)	4473 (3)	3,7
C(12)	1092 (3)	7053 (8)	3755 (3)	4,2
C(13)	1162 (3)	7325 (10)	2910 (3)	5,6
C(14)	1650 (4)	9120 (11)	2783 (3)	6,4
C(15)	2060 (3)	10625 (11)	3481 (3)	6,3
C(16)	1992 (3)	10334 (9)	4319 (3)	4,9
Cl(17)	431 (1)	4873 (3)	3871 (1)	6,0
O(18)	1610 (2)	6118 (6)	8540 (2)	5,4
C(19)	1370 (3)	11178 (10)	9943 (3)	5,5
O(20)	22 (2)	6364 (6)	9047 (2)	5,5
O(21)	767 (2)	7125 (6)	10478 (2)	5,3

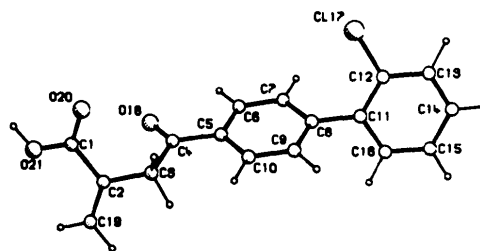


Fig. 2. Vue de la molécule d'itanoxone.

L'angle des plans moyens contenant les deux cycles aromatiques est de 70° .

Discussion. Nous avons autour des centres de symétrie une liaison hydrogène intermoléculaire: $O(21)\cdots O(20) = 2,64 \text{ \AA}$ que nous voyons sur la Fig. 3 donnant l'empilement moléculaire dans la maille.

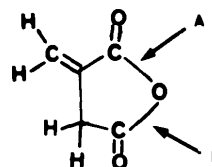
Le groupe méthylène C(19) est bien fixé sur l'atome C(2), ce qui correspond à l'ouverture de l'anhydride itaconique dans la formule ci-dessous selon la liaison A.

Tableau 2. Distances interatomiques (\AA) et angles ($^\circ$)

C(2)–C(1)	1,481 (6)	C(8)–C(7)	1,388 (6)
O(20)–C(1)	1,247 (5)	C(9)–C(8)	1,383 (6)
O(21)–C(1)	1,287 (5)	C(11)–C(8)	1,497 (5)
C(3)–C(2)	1,506 (6)	C(10)–C(9)	1,383 (6)
C(19)–C(2)	1,310 (6)	C(12)–C(11)	1,380 (6)
C(4)–C(3)	1,511 (6)	C(16)–C(11)	1,400 (6)
C(5)–C(4)	1,495 (5)	C(13)–C(12)	1,389 (6)
O(18)–C(4)	1,218 (5)	Cl(17)–C(12)	1,733 (5)
C(6)–C(5)	1,385 (5)	C(14)–C(13)	1,375 (5)
C(10)–C(5)	1,392 (5)	C(15)–C(14)	1,371 (7)
C(7)–C(6)	1,384 (5)	C(16)–C(15)	1,376 (6)
O(20)–C(1)–C(2)	120,3 (4)	C(9)–C(8)–C(7)	118,8 (4)
O(21)–C(1)–C(2)	116,6 (4)	C(11)–C(8)–C(7)	121,3 (4)
O(21)–C(1)–O(20)	123,1 (4)	C(11)–C(8)–C(9)	119,9 (4)
C(3)–C(2)–C(1)	117,2 (4)	C(10)–C(9)–C(8)	120,9 (4)
C(19)–C(2)–C(1)	120,4 (4)	C(9)–C(10)–C(5)	120,3 (4)
C(19)–C(2)–C(3)	122,3 (4)	C(12)–C(11)–C(8)	123,3 (4)
C(4)–C(3)–C(2)	113,0 (3)	C(16)–C(11)–C(8)	119,3 (4)
C(5)–C(4)–C(3)	118,2 (4)	C(16)–C(11)–C(12)	117,4 (4)
O(18)–C(4)–C(3)	121,0 (4)	C(13)–C(12)–C(11)	121,8 (4)
O(18)–C(4)–C(5)	120,8 (4)	Cl(17)–C(12)–C(11)	120,5 (3)
C(6)–C(5)–C(4)	119,6 (4)	Cl(17)–C(12)–C(13)	117,6 (4)
C(10)–C(5)–C(4)	121,6 (4)	C(14)–C(13)–C(12)	119,1 (5)
C(10)–C(5)–C(6)	118,8 (4)	C(15)–C(14)–C(13)	120,5 (5)
C(7)–C(6)–C(5)	120,7 (4)	C(16)–C(15)–C(14)	120,1 (5)
C(8)–C(7)–C(6)	120,6 (4)	C(15)–C(16)–C(11)	121,0 (5)

Les atomes d'hydrogène ont été positionnés théoriquement à l'exception de H(C19) et H(O21) localisés sur des sections de Fourier différence.

Les coordonnées des atomes sont consignées dans le Tableau 1. Les distances interatomiques et les angles de valence sont portés dans le Tableau 2. La Fig. 2 donne une vue de la molécule obtenue avec le programme *PLUTO* (Motherwell & Clegg, 1978).



L'ouverture selon la liaison B aurait conduit à l'isomère possédant le groupe méthylène sur le carbone C(3). La présence du chlore Cl(17) en position *ortho* de la liaison C(8)–C(11) entraîne la non planéité du groupe biphenyle; les deux noyaux aromatiques ne sont pas dans le même plan ce qui entraîne une déconjugaison et une perte d'aromaticité du système biphenyle.

Cette torsion due à l'introduction du chlore peut expliquer une diminution de la lipophilie lors de cette substitution. En effet, la molécule non substituée sur le carbone en 12 sous forme de sel de sodium est moins soluble dans l'eau que l'équivalent chloré (itanoxone sel de sodium).

A cause de la perte d'aromaticité, l'introduction du chlore augmente l'hydrophilie au lieu de la diminuer.

La configuration de la chaîne aliphatique et les distances interatomiques des groupements fonctionnels

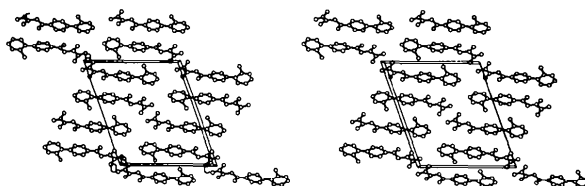


Fig. 3. Empilement moléculaire dans la maille.

pourront être utilisées pour l'étude ultérieure de relations entre la structure spatiale et l'activité pharmacologique et pour simuler les interactions avec d'éventuels récepteurs biologiques.

Références

- BIZZI, A., TACCONI, M. T., VENERONI, E. & CINI, M. (1978). Juillet 7ème Congrès International de Pharmacologie, Paris, France.
- COUSSE, H., HASCOET, P., MOUZIN, G. & RIEU, J. P. (1979). Brevet français n° 79.24582.
- COUSSE, H., MOUZIN, G. & RIEU, J. P. (1974). Brevet français n° 2.265.409.
- COUSSE, H., MOUZIN, G., RIEU, J. P. & DELHON, A. (1975). Brevet français n° 2.300.551.
- DELHON, A., TARAYRE, J. P., LAURESSERGUES, H. & CASADIO, S. (1975). Int. Conf. Atherosclerosis, Novembre, Milan, Italie.
- DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (1979). *Chron. Org. Mond. Santé*, **33**(3), liste n° 41, 8.
- LUBETZKI, J. & MOSE, A. (1975). Int. Conf. Atherosclerosis, Novembre, Milan, Italie.
- MAIN, P., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J. P. & WOOLFSON, M. M. (1978). *MULTAN 78. 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.
- MAZOYER, F. (1979). Brevet US 105 420.
- MOTHERWELL, S. & CLEGG, B. (1978). *PLUTO*. Program pour le dessin des structures cristallines et moléculaires. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- RIEU, J. P., MOUZIN, G., COUSSE, H. & BOUCHERLE, A. (1980). *J. Pharm. Sci.* **69**(1), 49.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX 76*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.

Acta Cryst. (1981). **B37**, 459–461

2-Hydroxy-1-phenylphospholane 1-Oxide

BY Z. GALDECKI AND M. L. GŁÓWKA

Institute of General Chemistry, Technical University of Łódź, 36 Żwirki, 90-924 Łódź, Poland

(Received 12 February 1980; accepted 16 September 1980)

Abstract. $C_{10}H_{13}O_2P$, $M_r = 196.2$, monoclinic, $P2_1/c$, $Z = 4$, $a = 6.331$ (2), $b = 8.600$ (2), $c = 18.970$ (3) Å, $\beta = 103.26$ (2)°, $V = 1005.4$ Å³, $D_x = 1.30$, $D_m = 1.29$ Mg m⁻³, $F(000) = 416$, $\mu = 2.13$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods and refined to a final R of 0.043 for 1333 reflections. The molecules form dimers with an O...O distance of 2.616 (4) Å. The phospholane ring has a C(3) sofa conformation with $\Delta C_3^1 = 1.8$ (3), $\Delta C_2^1 = 22.7$ (2) and $\phi = 28.6$ (2)°.

Introduction. This study was undertaken as a continuation of our investigations on the structures and ring conformations of phospholane derivatives [Galdecki & Głowska (hereinafter GG), 1980*a,b*]. Prismatic crystals were crystallized by cooling a saturated solution in acetone. Intensities from an irregular crystal were collected on a Syntex $P2_1$ diffractometer with graphite-monochromated Cu $K\alpha$ radiation. From 1333 ($\theta_{max} = 72.4^\circ$) recorded reflections, 183 with $F \leq 2\sigma$ were considered as 'less-thans'. The structure was solved by means of *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971). The E map based on 200 $E \geq 1.45$ gave the positions of five atoms. The remaining atoms were easily found from a Fourier map. Full-matrix least-squares refinement resulted in an

R of 0.075 after five cycles of calculations with isotropic and three with anisotropic temperature factors. Five successive cycles of refinement including H atoms located from a difference Fourier map (with isotropic temperature factors) reduced R to 0.043. The weights were $w = \sigma^{-2}$. Neutral-atom scattering factors for P, O and C were taken from Doyle & Turner (1968) and for H from *International Tables for X-ray*

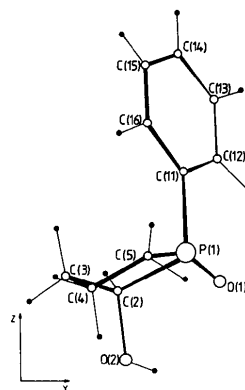


Fig. 1. Projection of the molecule along [100] showing the numbering of atoms.