

Acide Cyclohexyl-4 Naphtalène-1-propionique

PAR L. DUPONT ET O. DIDEBERG

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

G. DIVE

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Institut de Pharmacie F1, Université de Liège, rue Fusch 3, B-4000 Liège, Belgique

ET J. J. GODFROID ET E. STEINER

Laboratoire de Pharmacochimie Moléculaire, Université de Paris VII, place Jussieu 2, F-75221 Paris CEDEX 05, France

(Reçu le 4 décembre 1981, accepté le 15 mars 1982)

Abstract

$C_{19}H_{22}O_2$, $F(000) = 304$, $M_r = 282.38$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 10.918$ (4), $b = 13.279$ (6), $c = 6.241$ (3) Å, $\alpha = 97.13$ (5), $\beta = 89.05$ (5), $\gamma = 60.71$ (5)°, $Z = 2$, $D_c = 1.202$ g cm⁻³, $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 6.08$ cm⁻¹. Full-matrix least-squares refinement of 2612 reflections collected with a Hilger & Watts diffractometer led to $R = 0.079$. The rotation of the carboxyl group with respect to the benzene ring, which seems to be connected with anti-inflammatory potential, is larger than in the other 2-substituted propionic acids already reported. In the crystal, the molecules are linked into pairs across a centre of symmetry by hydrogen bonding.

Introduction

L'acide cyclohexyl-4 naphthalène-1-propionique (Fig. 1) (ACNP) est un composé ayant un pouvoir anti-inflammatoire. Pour la plupart des acides arylacétiques, cette activité dépend de la longueur et de la position de la chaîne acétique. Ainsi, par exemple, l'addition d'un méthyle en α augmente, en général, l'effet anti-inflammatoire (Gillet, Dehoux, Kestens, Roba & Lambellin, 1976; Juby, Goodwin, Hudyma & Partyka, 1972).

Le calcul conformationnel *ab initio* en base STO-3G de l'acide phénylacétique et de l'acide phényl-2 propionique (Dive, 1979) a montré que la conformation la plus stable de la chaîne acétique est caractérisée dans ces deux cas, respectivement, par les valeurs des angles de torsion τ_3 [C(3)–C(4)–C(17)–C(19)] = $\pm 90^\circ$, τ_4 [C(4)–C(17)–C(19)–O(2)H] = ± 90 et $\tau_3 = \pm 60$, ± 120 , $\tau_4 = \pm 90^\circ$. L'activité anti-inflammatoire serait donc optimum lorsque la chaîne acétique est judicieuse-

ment orientée hors du plan du noyau aromatique (Gillet *et al.*, 1976).

Les conclusions de l'analyse conformationnelle sont en accord avec un certain nombre de données cristallographiques publiées antérieurement concernant quelques acides propioniques 2-substitués: l'acide (isobutyl-4 phényl)-2 propionique ou ibuprofène (IBPRAC, dans la nomenclature de la banque de données cristallographiques de Cambridge) (McConnel, 1974), l'acide chloro-6 cyclohexyl-5 indane-1-carboxylique (CHINCA) (Kamiya, Wada & Nishikawa, 1975), l'acide (fluoro-2 biphenyl-4)-2 propionique ou flurbiprofène (FLUBIP) (Flippen & Gilardi, 1975) et l'acide isopropyl-2 α -méthyl indane-5-acétique (IPMIAC) (Foulon, Baert, Fouret, Brienne & Jacques, 1979). La détermination de la structure de ACNP vient compléter cette série de données dans le

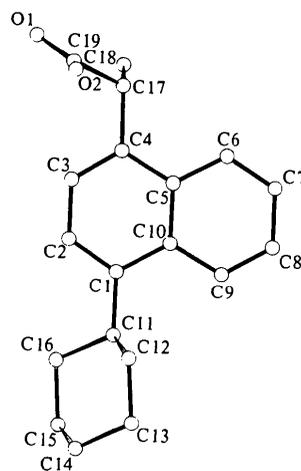


Fig. 1. L'acide cyclohexyl-4 naphthalène-1-propionique avec la numérotation des atomes.

but d'étudier l'influence de l'encombrement stérique dû au naphthalène sur la rotation de la chaîne acétique.

Les cristaux obtenus dans l'acide acétique ont été préparés dans le laboratoire du Dr N. Busch, Directeur du Centre Européen de Recherches Mauvernay à Riom. L'échantillon utilisé pour les mesures avaient les dimensions $0,4 \times 0,34 \times 0,30$ mm. Les intensités diffractées de 2777 réflexions uniques ont été mesurées dans l'intervalle $3^\circ < \theta < 70^\circ$ au moyen d'un diffractomètre à quatre cercles Hilger & Watts, en utilisant la radiation Cu K α filtrée avec Ni et le mode de balayage $\omega/2\theta$. Les intensités ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation, pas de l'absorption. La structure a été déterminée avec le programme *MULTAN* 80 (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). La solution a été obtenue en passant au groupe de symétrie *P1*; après plusieurs cycles par synthèse pondérée de Fourier de la solution ayant le critère COMBINED FOM le plus élevé, deux fragments correspondant aux deux molécules équivalentes ont pu être identifiés. Le reste des atomes a été trouvé par Fourier-différence; ensuite l'affinement a été réalisé dans *P1* avec le programme *SHELX* 76 (Sheldrick, 1976). La structure a été affinée avec des facteurs de température isotropes jusqu'à $R = 0,186$; ensuite avec des facteurs anisotropes jusque $R = 0,148$. L'affinement s'est poursuivi en introduisant les atomes H à des positions calculées à chaque cycle. Le R final est égal à 0,079 pour 2612 réflexions considérées comme observées [$I >$

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

$B_{\text{eq}} = \frac{1}{3} \pi^2 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_j$ où a_j est la constante de la maille directe.

	x	y	z	B_{eq} (Å ²)
C(1)	3378 (1)	2473 (1)	3199 (2)	3,30 (5)
C(2)	4552 (2)	1432 (1)	3408 (3)	3,74 (5)
C(3)	5643 (2)	1377 (1)	4652 (3)	3,81 (5)
C(4)	5587 (2)	2362 (1)	5732 (2)	3,31 (5)
C(5)	4373 (2)	3470 (1)	5630 (2)	3,34 (5)
C(6)	4205 (2)	4529 (2)	6809 (3)	4,65 (6)
C(7)	3026 (2)	5577 (2)	6688 (4)	5,30 (7)
C(8)	1951 (2)	5634 (2)	5437 (3)	4,75 (6)
C(9)	2066 (2)	4639 (1)	4290 (3)	4,07 (5)
C(10)	3272 (2)	3526 (1)	4353 (2)	3,28 (5)
C(11)	2235 (2)	2536 (1)	1787 (2)	3,47 (5)
C(12)	2289 (2)	2996 (2)	-327 (3)	4,35 (6)
C(13)	1034 (2)	3177 (2)	-1606 (3)	5,08 (6)
C(14)	986 (3)	2041 (2)	-2102 (3)	5,93 (8)
C(15)	982 (3)	1540 (2)	-29 (3)	5,95 (8)
C(16)	2234 (2)	1377 (2)	1256 (3)	4,95 (6)
C(17)	6763 (2)	2266 (1)	7139 (3)	3,82 (5)
C(18)	6449 (2)	2131 (2)	9456 (3)	5,11 (7)
C(19)	8174 (2)	1260 (1)	6145 (3)	3,71 (5)
O(1)	8845 (1)	406 (1)	7025 (2)	4,99 (5)
O(2)	8618 (1)	1409 (1)	4314 (2)	4,71 (5)

$2,5\sigma(I)$].* Le schéma de pondération utilisé est de la forme $W = 1/[\sigma^2(F) + 0,134829|F|^2]$.

Discussion

Les coordonnées des atomes non-hydrogène sont données dans le Tableau 1, les distances et les angles des liaisons dans les Tableaux 2 et 3. Les valeurs de τ_3 et τ_4 pour ACNP sont reprises dans le Tableau 4 ainsi que celles observées pour les autres acides propioniques cités plus haut. On y trouve également les valeurs correspondant au minimum énergétique calculées par les méthodes de l'analyse conformationnelle. Celle-ci met en évidence le fait que la rotation autour de τ_3 est assez libre, les barrières énergétiques étant inférieures à 13 kJ mol^{-1} , aussi bien dans le cas des acides acétiques que pour les acides propioniques 2-substitués (Dive, 1979). Le Tableau 4 montre que dans ACNP l'interaction stérique du méthyle et du naphthalène conditionne

* Les listes des facteurs de structure, des paramètres thermiques et les coordonnées des atomes H ont été déposées à la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 36840: 14 pp.). Des copies peuvent être obtenues en s'adressant à The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) avec les déviations standard entre parenthèses

C(2)—C(1)	1,374 (2)	C(10)—C(9)	1,426 (2)
C(10)—C(1)	1,441 (2)	C(1)—C(11)	1,514 (2)
C(11)—C(1)	1,514 (2)	C(12)—C(11)	1,533 (2)
C(3)—C(2)	1,409 (2)	C(16)—C(11)	1,534 (2)
C(4)—C(3)	1,368 (2)	C(13)—C(12)	1,527 (2)
C(5)—C(4)	1,430 (2)	C(14)—C(13)	1,530 (3)
C(17)—C(4)	1,530 (2)	C(15)—C(14)	1,527 (3)
C(6)—C(5)	1,428 (2)	C(16)—C(15)	1,532 (2)
C(10)—C(5)	1,429 (2)	C(18)—C(17)	1,533 (2)
C(7)—C(6)	1,370 (3)	C(19)—C(17)	1,514 (2)
C(8)—C(7)	1,397 (3)	O(1)—C(19)	1,217 (2)
C(9)—C(8)	1,369 (2)	O(2)—C(19)	1,308 (2)

Tableau 3. Angles des liaisons ($^\circ$) avec les déviations standard entre parenthèses

C(10)—C(1)—C(2)	117,6 (1)	C(9)—C(10)—C(1)	121,2 (1)
C(11)—C(1)—C(2)	122,2 (1)	C(9)—C(10)—C(5)	118,5 (1)
C(11)—C(1)—C(10)	120,3 (1)	C(12)—C(11)—C(1)	112,2 (1)
C(3)—C(2)—C(1)	122,2 (1)	C(16)—C(11)—C(1)	114,0 (1)
C(4)—C(3)—C(2)	121,7 (1)	C(16)—C(11)—C(12)	109,2 (1)
C(5)—C(4)—C(3)	118,8 (1)	C(13)—C(12)—C(11)	111,2 (1)
C(17)—C(4)—C(3)	120,3 (1)	C(14)—C(13)—C(12)	110,8 (1)
C(17)—C(4)—C(5)	120,8 (1)	C(15)—C(14)—C(13)	111,1 (1)
C(6)—C(5)—C(4)	122,0 (1)	C(16)—C(15)—C(14)	111,6 (2)
C(10)—C(5)—C(4)	119,5 (1)	C(15)—C(16)—C(11)	110,6 (1)
C(10)—C(5)—C(6)	118,6 (1)	C(18)—C(17)—C(14)	110,7 (1)
C(7)—C(6)—C(5)	120,7 (2)	C(19)—C(17)—C(14)	110,5 (1)
C(8)—C(7)—C(6)	120,9 (2)	C(19)—C(17)—C(18)	111,0 (1)
C(9)—C(8)—C(7)	120,4 (2)	O(1)—C(19)—C(17)	122,1 (2)
C(10)—C(9)—C(8)	121,1 (2)	O(2)—C(19)—C(17)	114,3 (1)
C(5)—C(10)—C(1)	120,3 (1)	O(2)—C(19)—O(1)	123,5 (1)

Tableau 4. Comparaison des angles de torsion τ_3 et τ_4 définissant l'orientation de la chaîne acétique par rapport au noyau benzénique pour quelques acides propioniques dont la structure cristalline est connue

	τ_3 (°)	τ_4 (°)
ACNP	148,8 (2)	114,7 (2)
CHINCA (molécule A)	61,8 (8)	-74,4 (8)
CHINCA (molécule B)	38,2 (8)	-86,5 (8)
FLUBIP	107,7 (6)	77,3 (6)
IBPRAC	96,4 (2)	89,3 (2)
IPMIAC (molécule A)	-79,7 (6)	-102,2 (6)
IPMIAC (molécule B)	63,2 (6)	109,7 (6)

Valeurs calculées (CNDO/2 et STD 3G) correspondant au minimum énergétique

Acide phénylacétique	± 90	± 90
Acide phényl-2 propionique	$\pm 60, \pm 120$	± 90

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

Code de symétrie: (i) $1-x, -y, 1-z$; (ii) $2-x, -y, 1-z$.

C(15)—O(1) ⁱ	3,311 (2) Å	O(1)—O(2) ^{ii*}	2,659 (2) Å
C(16)—O(1) ⁱ	3,385 (2)	O(1)—O(1) ⁱⁱ	3,220 (2)
C(19)—O(1) ⁱⁱ	3,325 (2)		

* Liaison hydrogène.

la valeur de τ_3 , plus élevée (148,8°) que dans les autres composés. Dans CHINCA, la chaîne acétique est bloquée par la présence de l'indane, ce qui explique la valeur faible $\tau_3 = 38,2^\circ$. Dans les trois autres composés, la rotation du CH₃ est plus libre et les valeurs de τ_3 confirment les résultats de l'analyse conformationnelle. En ce qui concerne τ_4 , les variations observées autour de la valeur attendue $\pm 90^\circ$ sont la conséquence des liaisons hydrogène auxquelles partici-

pent les atomes d'oxygène dans chacune des structures. C'est le cas pour ACNP (Tableau 5) où la cohésion du cristal est assurée par la liaison hydrogène O(2)H...O(1) formant une dimerisation autour du centre de symétrie. Il y a en outre quelques liaisons de van der Waals.

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

Références

- DIVE, G. (1979). Thèse. Faculté de Médecine, Univ. de Liège.
- FLIPPEN, J. L. & GILARDI, R. D. (1975). *Acta Cryst.* B31, 926–928.
- FOULON, M., BAERT, F., FOURET, R., BRIENNE, M. J. & JACQUES, J. (1979). *Acta Cryst.* B35, 2058–2062.
- GILLET, C., DEHOUX, E., KESTENS, J., ROBA, J. & LAMBELLIN, C. (1976). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 11, 173–181.
- JUBY, P. F., GOODWIN, W. R., HUDYMA, T. W. & PARTYKA, R. A. (1972). *J. Med. Chem.* 15, 1297–1310.
- KAMIYA, K., WADA, Y. & NISHIKAWA, M. (1975). *Chem. Pharm. Bull.* 23, 1589–1595.
- MCCONNELL, J. F. (1974). *Cryst. Struct. Commun.* 3, 73–75.
- 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*. Univs. de York, Angleterre. et Louvain-La-Neuve, Belgique.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX 76*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.

Acta Cryst. (1982). B38, 2411–2419

Structures of Triclinic and Monoclinic Cholesterol Hemioleate

BY HUEY-SHENG SHIEH,* LAURENCE G. HOARD† AND C. E. NORDMAN

Department of Chemistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109, USA

(Received 1 February 1982; accepted 30 March 1982)

Abstract

Cholesterol hemioleate (C₂₇H₄₆O · ½C₂H₅OH, *M_r* = 409·70) crystallizes in a triclinic (I) and a monoclinic

* Present address: Physical Sciences Center, Monsanto Company, St Louis, Missouri 63166, USA.

† Present address: International Paper Co., Corporate Research & Development Division, PO Box 797, Tuxedo Park, New York 10987, USA

(II) form. (I) belongs to space group *P*1 with $a = 12.787$ (2), $b = 35.310$ (11), $c = 12.225$ (1) Å, $\alpha = 97.80$ (2), $\beta = 100.40$ (2), $\gamma = 99.06$ (2)°; $V = 5284$ (2) Å³, $Z = 8$, $D_x = 1.030$ Mg m⁻³, $\mu(\text{Cu } K\alpha, \lambda = 1.5418 \text{ \AA}) = 0.46$ mm⁻¹; (II) to space group *P*2₁ with $a = 12.775$ (2), $b = 68.668$ (15), $c = 12.213$ (2) Å, $\beta = 100.43$ (1)°; $V = 10537$ (3) Å³, $Z = 16$, $D_x = 1.033$ Mg m⁻³, $\mu(\text{Cu } K\alpha, \lambda = 1.5418 \text{ \AA}) = 0.46$ mm⁻¹. Patterson-search methods were used in the solution of