

groups as the mean C—N—C angle in the acyclic 'linear chain' OHMX is 122.4°, which is the same as for HMX.

Both rings of TNSU have chair conformations. Torsion angles around the two six-membered rings range from |49.2| to |57.9|° with a mean (absolute) value of 53.8 (3.3)°. The value for an ideal chair conformation would be 60°. However, these values for TNSU are similar to the 55.9° observed in cyclohexane (Clark & McKervery, 1979). The molecule has a non-crystallographic pseudo twofold axis as shown in Fig. 2. TNSU has no unusually short intermolecular contact distances; a stereo packing plot is shown in Fig. 3. Its observed density at 1.74 g cm⁻³ is not anomalously large and is just slightly higher than the empirically predicted value of 1.67 g cm⁻³ (Cichra, Holden & Dickinson, 1980). Although TNSU is a fairly insensitive material (Table 1), its low density excludes it from consideration as a useful energetic material.

The author is grateful to Dr R. L. Willer for synthesizing and growing crystals of TNSU and to Dr W. S. Wilson for helpful discussions. This work was supported by Independent Research Funds of the Naval Weapons Center.

References

- ALLEN, F. H., KENNARD, O., WATSON, D. G., BRAMMER, L., ORPEN, A. G. & TAYLOR, R. (1987). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **12**, S1–S19.

- BRYDEN, J. H. (1957). *The Density of Crystalline Cyclo-tetramethylenetetranitramine (HMX)*. NAVORD Report 5398 (NOTS 1652). Research Department, Naval Weapons Center, China Lake, CA, USA.
- CADY, H. H., LARSON, A. C. & CROMER, D. T. (1963). *Acta Cryst.* **16**, 617–623.
- CHOI, C. S. & BOUTIN, H. P. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 1235–1240.
- CHOI, C. S. & PRINCE, E. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 2857–2862.
- CICHRA, D. A., HOLDEN, J. R. & DICKINSON, C. (1980). *Estimation of 'Normal' Densities of Explosive Compounds from Empirical Atomic Volumes*. NSWC TR 79–273. Naval Surface Weapons Center, Silver Spring, MD, USA.
- CLARK, T. & MCKERVEY, M. A. (1979). In *Comprehensive Organic Chemistry*, edited by J. F. STODDART, Vol. 1, Ch. 2.1, p. 58. New York: Pergamon Press.
- COBBLEDICK, R. E. & SMALL, R. W. H. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 1918–1922.
- GILARDI, R., GEORGE, C. & FLIPPEN-ANDERSON, J. L. (1987). *Structural Chemistry of Energetic Materials*. Report Number N00014286AF00001–1986A. Naval Research Laboratory, Washington DC, USA.
- LOWE-MA, C. K. (1987). *X-ray Crystal Structures of Four Energetic Isomeric Cyclic Nitramines*. NWC TP 6681. Research Department, Naval Weapons Center, China Lake, CA, USA.
- MAIN, P., COBBLEDICK, R. E. & SMALL, R. W. H. (1985). *Acta Cryst.* **C41**, 1351–1354.
- MELIUS, C. F. (1987). *J. Phys. Paris Colloq.* **48**(9), C4-341–C4-352.
- OYUMI, Y., BRILL, T. B. & RHEINGOLD, A. L. (1987). *Thermochim. Acta*, **114**, 209–225.
- SHELDRIK, G. M. (1984). *SHELXTL*. Revision 4.1. Nicolet XRD Corporation, Madison, Wisconsin, USA.
- WILLER, R. L. (1982). *Synthesis and Characterization of a New Insensitive High Energy Polynitramine Compound, 2,4,8,10-Tetranitro-2,4,8,10-tetraazaspiro[5.5]undecane (TNSU)*. NWC TP 6353. Research Department, Naval Weapons Center, China Lake, USA.
- WILLER, R. L. & ATKINS, R. L. (1984). *J. Org. Chem.* **49**(26), 5147–5150.

Acta Cryst. (1990). **C46**, 1033–1036

Ester Méthylique de la Clométacine

PAR P. BRIARD

Département de Physique, Université d'Abidjan, 22 BP 582, Abidjan 22, Côte d'Ivoire

ET J. C. ROSSI

Laboratoire de Chimie Organique Pharmaceutique, Université de Montpellier I, 15 avenue Charles Flahaut, F-34060 Montpellier CEDEX, France

(Reçu le 5 février 1988, accepté le 18 avril 1989)

Abstract. Methyl 3-(4-chlorobenzoyl)-6-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-1-acetate, C₂₀H₁₈ClNO₄, *M_r* = 371.814, orthorhombic, *Pcab*, *a* = 12.045 (5), *b* = 15.211 (8), *c* = 19.813 (6) Å, *V* = 3630.1 (30) Å³, *Z* = 8, *D_x* = 1.36 Mg m⁻³, λ(Mo *Kα*) = 0.71069 Å, μ = 0.3 mm⁻¹, *F*(000) = 1480, room temperature, *R* = 0.050 for 1570 observed reflections. The *p*-chlorobenzoyl group and the acetate chain are on the same side

of the indole group. This conformation explains the differences in therapeutic activity between the title compound and indomethacin, in which the lipophilic substituent is on one side and the acetate chain on the other side of the indole group.

Introduction. Alors que la clométacine (1) (Allais, Meir, Mathieu, Nomine, Peterfalvi, Deraedt, Chif-

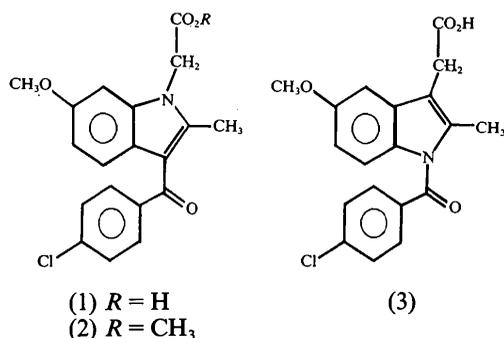
Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et facteurs thermique isotrope équivalent (Å^2)
$$B_{eq} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i \cdot a_j$$

	x	y	z	B_{eq}
N(1)	5610 (4)	9067 (3)	601 (2)	3,4 (2)
C(2)	6568 (5)	8635 (4)	429 (3)	3,2 (3)
C(3)	7466 (5)	9167 (4)	561 (3)	3,2 (3)
C(3a)	7032 (5)	9993 (4)	822 (3)	3,0 (3)
C(4)	7466 (6)	10814 (5)	994 (4)	3,8 (3)
C(5)	6772 (6)	11478 (5)	1203 (3)	3,9 (4)
C(6)	5629 (6)	11348 (5)	1239 (3)	4,0 (3)
C(7)	5161 (5)	10554 (5)	1057 (4)	3,7 (3)
C(7a)	5872 (5)	9894 (4)	845 (3)	3,0 (3)
C(8)	8617 (5)	8894 (4)	462 (3)	3,3 (3)
O(9)	8890 (4)	8345 (3)	31 (2)	4,6 (3)
C(10)	9513 (5)	9279 (4)	900 (3)	3,2 (3)
C(11)	10558 (5)	9415 (4)	621 (3)	3,7 (3)
C(12)	11404 (6)	9760 (5)	803 (4)	4,5 (4)
C(13)	11225 (6)	9944 (5)	1666 (4)	4,8 (4)
C(14)	10208 (7)	9795 (6)	1969 (4)	5,2 (5)
C(15)	9350 (6)	9471 (5)	1572 (3)	4,5 (4)
Cl(16)	12297 (2)	10377 (2)	2147 (2)	9,5 (2)
O(17)	4886 (4)	11975 (3)	1449 (3)	5,3 (3)
C(18)	5290 (9)	12822 (6)	1605 (5)	5,5 (5)
C(19)	4505 (6)	8689 (5)	625 (3)	3,7 (3)
C(20)	4218 (6)	8354 (5)	1310 (4)	4,3 (4)
O(21)	4850 (6)	8286 (6)	1772 (3)	9,0 (5)
O(22)	3164 (4)	8126 (4)	1342 (3)	5,4 (3)
C(23)	2740 (11)	7794 (8)	1969 (6)	7,5 (7)
C(24)	6517 (7)	7718 (5)	158 (5)	4,7 (4)

Tableau 2. Distances interatomiques (Å), angles de valence ($^\circ$) et angles de torsion ($^\circ$)

C(2)—N(1)	1,371 (5)	O(9)—C(8)	1,239 (5)
C(7a)—N(1)	1,384 (5)	C(10)—C(8)	1,505 (5)
C(19)—N(1)	1,450 (6)	C(11)—C(10)	1,389 (6)
C(3)—C(2)	1,376 (5)	C(15)—C(10)	1,377 (6)
C(24)—C(2)	1,495 (6)	C(12)—C(11)	1,374 (6)
C(3a)—C(3)	1,456 (5)	C(13)—C(12)	1,359 (7)
C(8)—C(3)	1,460 (6)	C(14)—C(13)	1,384 (7)
C(4)—C(3a)	1,395 (6)	Cl(16)—C(13)	1,735 (5)
C(7a)—C(3a)	1,407 (5)	C(15)—C(14)	1,389 (7)
C(5)—C(4)	1,374 (6)	C(18)—O(17)	1,412 (7)
C(6)—C(5)	1,393 (6)	C(20)—C(19)	1,491 (6)
C(7)—C(6)	1,380 (6)	O(21)—C(20)	1,194 (6)
O(17)—C(6)	1,373 (5)	O(22)—C(20)	1,318 (6)
C(7a)—C(7)	1,396 (6)	C(23)—O(22)	1,435 (7)
C(7a)—N(1)—C(2)	109,3 (3)	C(7)—C(7a)—C(3a)	123,1 (4)
C(19)—N(1)—C(2)	126,2 (4)	O(9)—C(8)—C(3)	122,4 (4)
C(19)—N(1)—C(7a)	123,9 (3)	C(10)—C(8)—C(3)	119,5 (3)
C(3)—C(2)—N(1)	109,4 (3)	C(10)—C(8)—O(9)	118,0 (4)
C(24)—C(2)—N(1)	120,1 (4)	C(11)—C(10)—C(8)	118,6 (4)
C(24)—C(2)—C(3)	130,5 (4)	C(15)—C(10)—C(8)	122,5 (4)
C(3a)—C(3)—C(2)	107,1 (3)	C(15)—C(10)—C(11)	118,9 (4)
C(8)—C(3)—C(2)	123,6 (4)	C(12)—C(11)—C(10)	120,6 (4)
C(8)—C(3)—C(3a)	129,3 (3)	C(13)—C(12)—C(11)	119,6 (4)
C(4)—C(3a)—C(3)	136,5 (4)	C(14)—C(13)—C(12)	121,7 (4)
C(7a)—C(3a)—C(3)	105,9 (3)	Cl(16)—C(13)—C(12)	119,4 (4)
C(7a)—C(3a)—C(4)	117,4 (4)	Cl(16)—C(13)—C(14)	118,9 (4)
C(5)—C(4)—C(3a)	120,2 (4)	C(15)—C(14)—C(13)	118,1 (5)
C(6)—C(5)—C(4)	120,8 (4)	C(14)—C(15)—C(10)	121,1 (5)
C(7)—C(6)—C(5)	121,0 (4)	C(18)—O(17)—C(6)	118,4 (4)
O(17)—C(6)—C(5)	124,1 (4)	C(20)—C(19)—N(1)	112,2 (4)
O(17)—C(6)—C(7)	114,9 (4)	O(21)—C(20)—C(19)	125,4 (4)
C(7a)—C(7)—C(6)	117,4 (4)	O(22)—C(20)—C(19)	110,9 (4)
C(3a)—C(7a)—N(1)	108,3 (3)	O(22)—C(20)—O(21)	123,7 (5)
C(7)—C(7a)—N(1)	128,6 (4)	C(23)—O(22)—C(20)	118,5 (5)
C(2)—C(3)—C(8)—C(10)	-150,5 (4)	C(5)—C(6)—O(17)—C(18)	3,5 (4)
C(3)—C(8)—C(10)—C(11)	-146,2 (4)	C(2)—N(1)—C(19)—C(20)	92,6 (4)
C(2)—C(3)—C(8)—O(9)	28,9 (4)	N(1)—C(19)—C(20)—O(21)	-9,6 (4)
O(9)—C(8)—C(10)—C(11)	34,4 (4)		

flot, Benzoni & Foune, 1975) est un antalgique périphérique, sans action antithermique et très faiblement antiinflammatoire. L'indométacine (2) est un antiinflammatoire non stéroïdien (Hart & Boardman, 1963) présentant des propriétés antalgiques et antipyrétiques importantes.



La différence d'activité thérapeutique de ces deux bioisostères (1) et (3) n'est pas expliquée par un métabolisme particulier. Dans les deux cas, chez l'homme, la métabolisation est faible et les deux médicaments se retrouvent en presque totalité dans les selles et les urines (van Cantfort, Mary & Gielen, 1982). L'indométacine et la clométacine sont donc actifs par eux-mêmes. La modification de l'activité thérapeutique peut alors être reliée soit à une conformation particulière, soit à une répartition électronique

que différente dans la partie indolique N(1)—C(3). Nous avons réalisé l'étude radiocristallographique de l'ester méthylique de la clométacine (2), qui seul a donné des cristaux mesurables.

Partie expérimentale. Monocristal de dimensions inférieures à 0,25 mm. Aiguilles longues. Pas de correction d'absorption. Mesures effectuées sur un diffractomètre à quatre cercles Syntex P2₁ à température ambiante. Paramètres de la maille déterminés à partir du centrage de 15 réflexions. $2\theta_{\max} = 47^\circ$. $0 \leq h \leq 13$, $0 \leq k \leq 16$, $0 \leq l \leq 22$. 2677 réflexions mesurées, 1570 observées [$I > 2,5\sigma(I)$]. Réflexion de référence 115, pas de déviation significative. Structure déterminée par les méthodes directes (MULTAN80; Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980), atomes lourds révélés par synthèse de Fourier correspondant à l'ensemble des phases le plus probable. Paramètres atomiques affinés par la méthode des moindres carrés utilisant F (SHELX76; Sheldrick, 1976). Poids attribués à chaque facteur de structure observé, $w = 1,48404/[\sigma^2(F) + 0,00254F^2]$. Atomes d'hydrogènes

révélés par Fourier différence. $R = 0,050$,* $wR = 0,056$, $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0,28$. Densité résiduelle après synthèse de Fourier différence finale comprise entre 0,2 et $-0,2 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$. Tous les calculs ont été effectués sur les ordinateurs IBM 4341 de l'Office Central de Mécanographie d'Abidjan (Côte d'Ivoire). Valeurs des facteurs de diffusion issues de *SHELX76*.

Discussion. Le Tableau 1 donne les coordonnées atomiques des atomes lourds, le Tableau 2 les angles de valence, les distances interatomiques et les angles de torsion les plus intéressants. La Fig. 1 est une vue de la molécule et la Fig. 2 représente l'empilement dans la maille.

Les angles dièdres autour des liaisons C(3)—C(8) et C(8)—C(10), à savoir C(2)—C(3)—C(8)—C(10) (-151°) et C(3)—C(8)—C(10)—C(11) (-146°) (Tableau 2), caractérisent la position du groupe *p*-chlorobenzoyle par rapport au noyau indole. Le substituant méthyle en C(2) du cycle

* Les listes des coordonnées des atomes d'hydrogène, des plans moyens, des distances intermoléculaires, des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 52173: 14 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Technical Editor, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

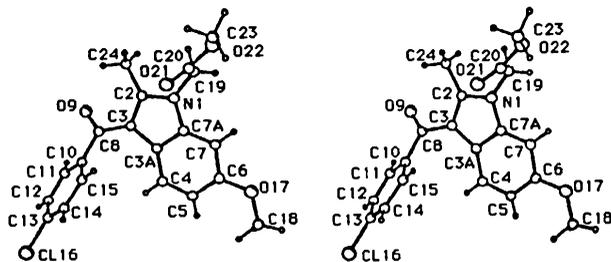


Fig. 1. Vue de la molécule obtenue selon le programme *PLUTO* (Motherwell & Clegg, 1978).

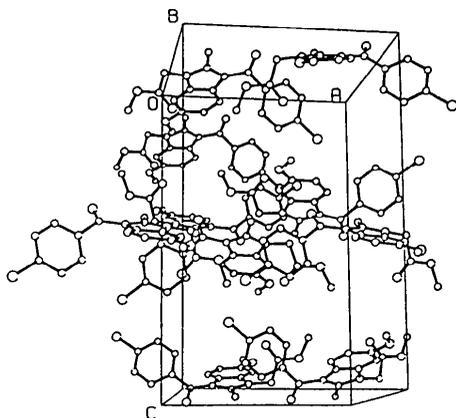


Fig. 2. Empilement dans la maille obtenu selon le programme *PLUTO* (Motherwell & Clegg, 1978).

indole empêche le groupe carbonyle C(8)—O(9) d'être coplanaire avec le cycle indole comme l'atteste la valeur de l'angle dièdre C(2)—C(3)—C(8)—O(9) (29°).

Considérant la valeur de l'angle de torsion O(9)—C(8)—C(10)—C(11) (36°), nous en concluons que le substituant *p*-chlorophényle et le groupe carbonyle ne sont pas coplanaires. Le groupe méthoxy O(17)—C(18) est pratiquement parallèle au plan moyen du noyau indole, la valeur de l'angle C(5)—C(6)—O(17)—C(18) est en effet voisine de 0° .

L'oxygène O(17) est hybridé en sp^2 , les orbitales *p* pures restantes se recouvrant avec le système d'électrons π du groupe indole. Les distances O(17)—C(6), 1,37, et O(17)—C(18), 1,41 Å, sont compatibles avec les valeurs moyennes, 1,36 et 1,43 Å, calculées à partir d'exemples où le groupe méthoxy est parallèle au système π (Karle & Karle, 1970; Hope & Christensen, 1968).

La valeur de l'angle des normales aux plans moyens 1 [N(1), C(2) à C(7), C(7a)] et 2 [C(11) à C(15), Cl(16)] (124°) montre que le noyau indole et le substituant *p*-chlorophényle ne sont pas dans le même plan.

L'orientation du groupe ester C(20)O(21)—O(22)C(23) est déterminée par les angles de torsion C(2)—N(1)—C(19)—C(20) (93°) et N(1)—C(19)—C(20)—O(21) (-10°) (Tableau 2).

L'angle des normales aux plans 1 et 3 [C(19), C(20), O(21), O(22), C(23)] (92°) indique que le groupe ester et le noyau indole ne sont donc pas coplanaires.

La cohésion est assurée par des liaisons de van der Waals.

Cette étude cristallographique montre que le groupe *p*-chlorobenzoyle et la chaîne acétique sont situés d'un même côté du noyau indole comme en atteste les valeurs des angles de torsion C(2)—C(3)—C(8)—C(10) et C(2)—N(1)—C(19)—C(20) (Tableau 2). L'ester méthylique de la clométacine a une conformation 'syn', alors que l'indométacine (Kistenmacher & Marsh, 1972) a une conformation 'anti'. Cette différence de conformation pourrait être une des raisons pour lesquelles ces drogues n'ont pas la même activité thérapeutique.

Références

- ALLAIS, A., MEIR, J., MATHIEU, J., NOMINE, G., PETERFALVI, M., DERAEDT, R., CHIFFLOT, L., BENZONI, J. & FOUNE, R. (1975). *Eur. J. Med. Chem.* **10**, 187-199.
- CANTFORT, J. VAN, MARY, J. & GIELEN, J. E. (1982). *J. Pharm. Belg.* **37**(6), 410-417.
- DUGGAN, D. E., HOGANS, A. F., KWAN, K. C. & McMAHON, F. G. (1972). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **181**(3), 563-575.
- HART, F. D. & BOARDMAN, P. L. (1963). *Br. Med. J.* pp. 965-970.
- HOPE, H. & CHRISTENSEN, A. T. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 375-380.
- KARLE, I. L. & KARLE, J. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 1276-1282.
- KISTENMACHER, T. J. & MARSH, R. E. (1972). *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1340-1345.

MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERQ, J.-P. & WOOLFSON M. M. (1980). *MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. de York, Angleterre, et de Louvain, Belgique.

MOTHERWELL, W. D. S. & CLEGG, W. (1978) *PLUTO*. Programme pour le dessin des structures moléculaires et cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.

SHELDRICK, G. M. (1976). *SHELX76*. Program pour la détermination des structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.

Acta Cryst. (1990). **C46**, 1036–1038

Kétoprofène

PAR P. BRIARD

Département de Physique, Université d'Abidjan, 22 BP 582, Abidjan 22, Côte d'Ivoire

ET J. C. ROSSI

Laboratoire de Chimie Organique Pharmaceutique, Université de Montpellier I, 15 avenue Charles Flahaut, F-34060 Montpellier CEDEX, France

(Reçu le 5 février 1989, accepté le 18 avril 1989)

Abstract. $C_{16}H_{14}O_3$, $M_r = 254.29$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 3.893$ (8), $b = 7.741$ (3), $c = 6.136$ (2) Å, $\alpha = 89.61$ (3), $\beta = 94.56$ (4), $\gamma = 88.78$ (4)°, $V = 657.6$ (5) Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.28$ Mg m⁻³, $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.5418$ Å, $\mu = 0.726$ mm⁻¹, $F(000) = 268$, room temperature, $R = 0.0661$ for 1417 observed reflections. The benzoyl and carboxylic acid groups are *anti* with respect to the benzene group.

Introduction. Le kétoprofène antiinflammatoire-non-stéroïdien (AINS) est environ 1,5 fois plus actif, comme antiinflammatoire, que l'indométacine. Ayant montré sur les plaquettes sanguines de sujets sains, l'existence d'une liaison de haute affinité déplaçable par les AINS de type acide (Magous, Bali, Escale, Girard, Rechencq & Rossi, 1985), nous avons réalisé une étude radiocristallographique du kétoprofène dans le but d'établir une relation entre la topographie moléculaire de ce composé et son activité antiinflammatoire.

Partie expérimentale. Dimensions du cristal utilisé < 0,22 mm. Forme de parallélépipède. Paramètres cristallins obtenus à partir de 15 réflexions. Mesures effectuées sur diffractomètre à quatre cercles Syntex $P2_1$ à température ambiante. $2\theta_{\text{max}} = 114^\circ$, $-15 \leq h \leq 15$, $-7 \leq k \leq 8$, $0 \leq l \leq 6$. 1772 réflexions mesurées. 1417 observées [$I > 2,5\sigma(I)$]. Réflexion de référence 310, pas de déviation significative à l'enregistrement. Pas de correction d'absorption. Fragment de 14 atomes de carbone dont la géométrie était connue à partir de l'acide méfénamique, $C_{15}H_{15}NO_2$ (Briard & Rossi, 1989) (AINS de type acide comme le kétoprofène), orienté par un programme Patterson search adapté au système *XRAY76* (Stewart, Machin, Dickinson, Ammon,

Heck & Flack, 1976). Position dans la maille obtenue par la procédure *TRADIR* du programme *DIRDIF81* (Beurskens, Bosman, Doesburg, Gould, van den Hark, Prick, Noordik, Beurskens & Parthasarathi, 1981). Reste de la molécule révélé par *SEARCH* de *DIRDIF81*. Paramètres affinés par la méthode des moindres carrés de *SHELX76* (Sheldrick, 1976), $\sum w(\Delta F)^2$ minimisée. Dans le dernier affinement anisotrope, les poids attribués à chaque facteur de structure observé ont été calculés d'après le schéma de pondération $w = 31,0515/[\sigma^2(F) + 0,000092F^2]$. Atomes d'hydrogènes localisés par Fourier différence. $R = 0,066$, $wR = 0,067$. * Densité résiduelle maximum comprise entre 0,28 et $-0,29 \text{ e \AA}^{-3}$. $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0,5$. Valeurs des facteurs de diffusion issues de *SHELX76*.

Discussion. Le Tableau 1 donne les coordonnées atomiques, le Tableau 2 les distances interatomiques, les angles de valence et les angles de torsion. La Fig. 1 est une vue de la molécule et la Fig. 2 représente l'empilement dans la maille, obtenus avec le programme *PLUTO* (Motherwell & Clegg, 1978).

L'angle de torsion C(2)—C(1)—C(8)—C(10) (-116°) (Tableau 2) correspond à la position de la chaîne acétique par rapport au cycle benzénique constitué par les atomes C(1) à C(6). La valeur de l'angle des normales aux plans moyens 1 [C(1)

* Les listes des coordonnées des atomes d'hydrogène, des plans moyens, des distances intermoléculaires, des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 52176: 13 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Technical Editor, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.