

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.

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

	x	y	z	B_{eq}
C(1)	2371 (3)	2696 (6)	3021 (7)	3,8 (6)
C(2)	3239 (3)	2947 (6)	4175 (8)	3,6 (7)
C(3)	4106 (3)	2424 (5)	3364 (6)	3,2 (5)
C(4)	4097 (3)	1611 (6)	1341 (7)	3,9 (6)
C(5)	3222 (4)	1343 (7)	174 (8)	4,5 (9)
C(6)	2366 (4)	1901 (7)	1005 (8)	4,7 (8)
C(7)	5019 (3)	2638 (6)	4766 (7)	4,0 (4)
C(8)	1438 (3)	3384 (7)	3907 (8)	4,5 (7)
C(9)	890 (5)	4655 (9)	2344 (14)	6,2 (12)
C(10)	794 (3)	1902 (6)	4415 (8)	4,1 (6)
O(11)	374 (3)	1099 (6)	2873 (6)	7,2 (16)
O(12)	720 (3)	1539 (5)	6389 (6)	5,8 (10)
O(13)	4993 (2)	2760 (6)	6738 (5)	6,8 (8)
C(1')	5971 (3)	2678 (6)	3814 (6)	3,3 (2)
C(2')	6781 (3)	2014 (7)	5031 (8)	4,1 (2)
C(3')	7680 (4)	2095 (8)	4235 (10)	5,2 (3)
C(4')	7787 (4)	2832 (8)	2241 (10)	5,4 (3)
C(5')	6995 (4)	3514 (8)	1020 (9)	4,9 (3)
C(6')	6089 (4)	3442 (6)	1793 (8)	4,1 (2)

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

C(2)—C(1)	1,367 (6)	C(9)—C(8)	1,518 (8)
C(6)—C(1)	1,385 (7)	C(10)—C(8)	1,515 (7)
C(8)—C(1)	1,532 (7)	O(11)—C(10)	1,248 (6)
C(3)—C(2)	1,393 (6)	O(12)—C(10)	1,254 (5)
C(4)—C(3)	1,395 (6)	C(2')—C(1')	1,388 (6)
C(7)—C(3)	1,488 (6)	C(6')—C(1')	1,393 (6)
C(5)—C(4)	1,381 (6)	C(3')—C(2')	1,378 (7)
C(6)—C(5)	1,392 (7)	C(4')—C(3')	1,367 (8)
O(13)—C(7)	1,218 (5)	C(5')—C(4')	1,374 (8)
C(1')—C(7)	1,487 (6)	C(6')—C(5')	1,382 (7)
C(6)—C(1)—C(2)	118,6 (5)	C(10)—C(8)—C(1)	110,3 (4)
C(8)—C(1)—C(2)	119,8 (4)	C(10)—C(8)—C(9)	110,0 (4)
C(8)—C(1)—C(6)	121,5 (4)	O(11)—C(10)—C(8)	119,1 (4)
C(3)—C(2)—C(1)	121,4 (4)	O(12)—C(10)—C(8)	117,6 (4)
C(4)—C(3)—C(2)	119,8 (4)	O(12)—C(10)—O(11)	123,3 (4)
C(7)—C(3)—C(2)	118,6 (4)	C(2')—C(1')—C(7)	118,9 (4)
C(7)—C(3)—C(4)	121,5 (4)	C(6')—C(1')—C(7)	122,5 (4)
C(5)—C(4)—C(3)	119,1 (5)	C(6')—C(1')—C(2')	118,5 (4)
C(6)—C(5)—C(4)	120,1 (5)	C(3')—C(2')—C(1')	120,4 (5)
C(5)—C(6)—C(1)	121,1 (5)	C(4')—C(3')—C(2')	120,6 (5)
O(13)—C(7)—C(3)	119,6 (4)	C(5')—C(4')—C(3')	119,9 (5)
C(1')—C(7)—C(3)	121,4 (4)	C(6')—C(5')—C(4')	120,2 (5)
C(1')—C(7)—O(13)	119,0 (4)	C(5')—C(6')—C(1')	120,3 (5)
C(9)—C(8)—C(1)	112,4 (4)		
C(2)—C(1)—C(8)—C(10)	-116,0 (4)	C(2)—C(3)—C(7)—C(1')	-159,3 (4)
C(6)—C(1)—C(8)—C(10)	67,6 (4)	C(4)—C(3)—C(7)—C(1')	25,2 (4)
C(1)—C(8)—C(10)—O(11)	-72,2 (4)	C(3)—C(7)—C(1')—C(2')	-147,5 (4)
C(1)—C(8)—C(10)—O(12)	107,3 (4)	C(3)—C(7)—C(1')—C(6')	36,0 (4)

à C(6)] et 2 [C(1') à C(6')] (53°), indique que la chaîne acétique est orientée hors du plan du cycle benzénique.

L'angle de torsion C(2)—C(3)—C(7)—C(1') (-159°) (Tableau 2) donne l'orientation du groupe benzoyle en position *meta*. L'angle entre les normales aux plans 1 et 3 [C(10), O(11), O(12)] (118°) montre que le noyau benzénique et le substituant benzoyle ne sont pas coplanaires.

Les valeurs des angles de torsions C(2)—C(1)—C(8)—C(10) et C(2)—C(3)—C(7)—C(1') permettent de conclure que la chaîne acétique et le substituant

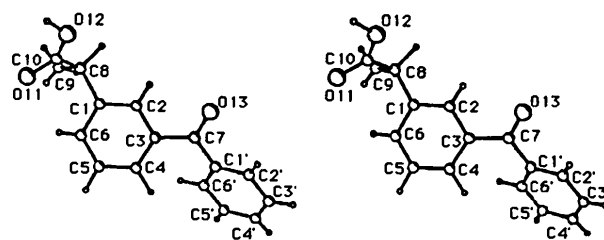


Fig. 1. Vue de la molécule obtenue selon le programme PLUTO (Motherwell & Clegg, 1978).

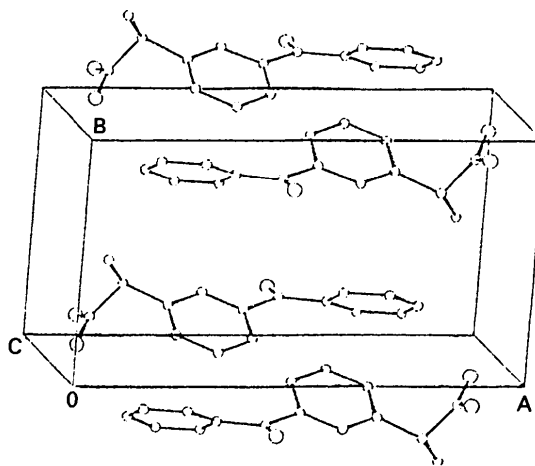


Fig. 2. Empilement dans la maille (PLUTO, Motherwell & Clegg, 1978).

benzoyle sont en position *anti* par rapport au cycle benzénique, ce dernier étant pratiquement plan.

Il faut noter la présence d'une liaison hydrogène intermoléculaire O(12)···O(11) = 2,631 (7) Å ($-x, -y, -z + 1$) et des liaisons de van der Waals.

L'étude cristallographique de la structure moléculaire du kétoprofène met en évidence un noyau plan, une chaîne acétique, un substituant benzoyle (lipophile), la chaîne acétique et le substituant lipophile étant en position *anti* par rapport au noyau plan. Cette structure est similaire à la structure de l'indométacine (Kistenmacher & Marsh, 1972), dans laquelle la chaîne acétique et le substituant lipophile (*p*-chlorobenzoyle) sont en position *anti* par rapport au noyau plan indole.

Cet AINS pourrait donc s'adapter au modèle de site récepteur de l'indométacine proposé par Gund & Shen (1977) et Shen (1980) ce qui expliquerait son activité anti-inflammatoire.

Références

- BEURSKENS, P. T., BOSMAN, W. P., DOESBURG, H. M., GOULD, R. O., VAN DEN HARK, TH. E. M., PRICK, P. A. J., NOORDIK, J. H., BEURSKENS, G. & PARTHASARATHI, V. (1981). *DIRDIF81*. Tech. Rap. 1981/2. Univ. de Nijmegen, Pays-Bas.
BRIARD, P. & ROSSI, J. C. (1989). En preparation.

- GUND, P. & SHEN, T. Y. (1977). *J. Med. Chem.* **20**(9), 1146–1152.
 KISTENMACHER, T. J. & MARSH, R. E. (1972). *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1340–1345.
 MAGOUS, R., BALL, J. P., GIRARD, R. P., RECHENCQ, E. & ROSSI, J. C. (1985). *Mol. Pharmacol.* **29**, 39–44.
 MOTHERWELL, W. D. S. & CLEGG, W. (1978). *PLUTO*. Programme pour le dessin des structures moléculaires et cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
 SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Program pour la détermination des structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
 SHEN, T. Y. (1980). *Burger's Medicinal Chemistry*, Livraison III, édité par M. E. WOLFF, pp. 1218, 1230.
 STEWART, J. M., MACHIN, P. A., AMMON, H. L., DICKINSON, C., HECK, H. & FLACK, H. (1976). Le système *XRAY76*. Tech. Rap. TR-446. Computer Science Center, Univ. de Maryland, College Park, Maryland, EU.

Acta Cryst. (1990). **C46**, 1038–1040

Harnstoffkomplexe mit Dicarbonsäuren. 1. Mitteilung: Die Struktur von Bernsteinsäure–Harnstoff

VON HELMUT WIEDENFELD

Pharmazeutisches Institut der Universität, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn–Endenich, Bundesrepublik Deutschland

UND FALK KNOCH

Anorganische Chemie II der Universität Erlangen–Nürnberg, Egerlandstr. 1, D-8520 Erlangen, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 7. Juni 1989; angenommen am 30. August 1989)

Abstract. Succinic acid–urea (1/2), $C_4H_6O_4 \cdot 2CH_4N_2O$, monoclinic, $P2_1/c$, $M_r = 238.2$, $a = 5.637$ (2), $b = 8.243$ (4), $c = 12.262$ (6) Å, $\beta = 96.75$ (4)°, $V = 565$ (1) Å³, $D_x = 1.41$, $D_m = 1.40$ Mg m⁻³, $Z = 2$ (4/2), $\lambda(Mo K\alpha) = 0.71073$ Å, $\mu = 0.08$ mm⁻¹, $F(000) = 252$, room temperature. 695 observed reflexions were used to solve the structure and refine it to an R of 0.0649. The structure is held together by hydrogen bonds, N–H...O 2.06 to 2.59 Å and O–H...O 1.57 Å.

Einleitung. Schwerlösliche Verbindungen geeigneter Struktur können durch Komplexbildung mit hydrophilen Komplexbildnern wie Harnstoff in eine für pharmazeutische Zwecke befriedigende Wasserlöslichkeit überführt werden, wie am Beispiel des Theophyllin–Harnstoff Komplexes gezeigt werden konnte (Wiedenfeld & Knoch, 1986). Im Zuge zu Untersuchungen dieser lösungsverbessernden Eigenschaften wurde die Reaktion von Harnstoff mit solchen Verbindungen betrachtet, die ein oder mehrere Carboxylfunktionen aufweisen. Modellverbindungen hierfür sind Harnstoff–Komplexe mit Dicarbonsäuren.

Die Existenz dieser Addukte wurde bereits mehrfach erwähnt (Radell, Brodman & Domanski, 1967; Molodkin, Ellert, Ivanova & Skotnikova, 1967; Simons, 1970). Die Kristallstrukturen von Oxalsäure–Harnstoff 1/2 und 1/1 wurden bereits beschrieben (Harkema, Bats, Weyenberg & Feil, 1972; Harkema & Ter Brake, 1979).

Im vorliegenden Fall wird der Komplex Bernsteinsäure–Harnstoff 1/2 (1) vorgestellt. Die spektroskopischen Untersuchungen machen zwar einen H–Brückenkomplex wahrscheinlich, der genaue Aufbau (insbesondere der Sekundärstruktur) läßt sich jedoch nur durch Röntgenstrukturanalyse klären. Dieser Molekülkomplex kommt durch verschieden lange N–H...O- und eine O–H...O-Brücke zustande. Hierdurch resultiert – wie beim bereits erwähnten Theophyllin–Harnstoff Komplex – eine schraubenartige Sekundärstruktur, wobei die Schrauben mehrfach quervernetzt sind.

Experimentelles. (1) läßt sich darstellen, indem bei 303 K 500 mg Bernsteinsäure zu einer ethanolischen Harnstofflösung (10 g/20 ml) unter Rühren gegeben werden. Beim allmählichem schrittweisem Abkühlen lassen sich nach vier Tagen geeignete Kristalle (farblose Plättchen) erhalten. Die Dichte wurde nach der Schwebemethode in CCl_4 /Petrolether bestimmt. Unter $Mo K\alpha$ Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å) wurden die Intensitäten an einem Einkristall ($0.5 \times 0.2 \times 0.05$ mm) auf einem automatischen Vierkreisdiffraktometer (Nicolet *R3m/V*; Meßprogramm *P3*) gemessen. Die Gitterkonstanten wurden mit 16 verfeinerten Reflexen im Bereich $6 < \theta < 12^\circ$ ermittelt. Im Bereich $3 < 2\theta < 52^\circ$ wurden im ω -Scan Verfahren 1934 Reflexe erhalten, aus denen ein asymmetrischer Datensatz von 1104 unabhängigen Reflexen resultierte, von denen 695 [$|F| \geq 6\sigma(F)$] ‘beobachtet’ waren (erforderlich machte diesen