

Fig. 4. Vue stéréoscopique de la maille.

C(15) C(16) représentant respectivement le cycle à six et le cycle benzénique.

Le problème posé par ce composé était de savoir si le composé étudié, diastéréoisomère prépondérant de la synthèse, était bien l'isomère (a) de la Fig. 1. Le résultat est évident si l'on observe d'une part la vue stéréoscopique de la maille (Fig. 4) et la vue selon Newman réalisée suivant l'axe C(1)–C(10) (Fig. 3). Cette figure montre que la succession des substituants autour de C(1) et de C(10) respectivement permet de conclure sans ambiguïté qu'il s'agit du diastéréoisomère (a) prévu par Ficini, Genêt & Revia (1979).

*Acta Cryst.* (1980). B36, 1706–1708

## Acide [Dichloro-2,3 (Thényl-2)-4 Phénoxy] Acétique (Acide Tiénilique)

PAR ALAIN CARPY, MICHEL GOURSOLLE ET JEAN-MICHEL LEGER

Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, ERA n° 890, CNRS, Université de Bordeaux II, 91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

(Reçu le 13 décembre 1979, accepté le 10 mars 1980)

**Abstract.** C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, monoclinic, P2<sub>1</sub>/n, Z = 4, a = 16.087 (2), b = 9.512 (1), c = 10.207 (1) Å, β = 118.82 (1)°, D<sub>x</sub> = 1.60 Mg m<sup>-3</sup>. The X-ray structure determination of tienilic acid has been performed in order to compare it with that, already known, of ethacrynic acid. Both are diuretics used in therapeutics. The structure was solved by direct methods from three-dimensional X-ray data and refined by a least-squares procedure to R = 0.052 for 2427 structure amplitudes. A hydrogen bond and van der Waals contacts are responsible for crystalline cohesion.

**Introduction.** L'acide tiénilique (Diflurex) et l'acide éthacrynique, *i.e.* acide [dichloro-2,3 (méthylène-2 butyryl)-4 phénoxy] acétique (Edécine) sont deux des plus importants dérivés d'acides aryloxyacétiques utilisés en thérapeutique pour leur activité salidiurétique. L'acide tiénilique est parfois préféré à l'acide éthacrynique car il possède en plus une activité

uricosurique (Thuillier, Laforest, Cariou, Bessin, Bonnet & Thuillier, 1974) et à l'inverse de l'acide éthacrynique qui mobilise les stocks d'acide urique, il pourra être utilisé chez le gouteux.

La détermination de la structure cristalline de l'acide tiénilique a été effectuée dans le but de la comparer à

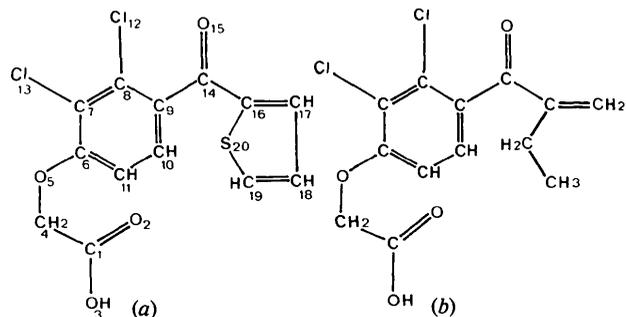


Fig. 1. Vues schématiques des molécules d'acide tiénilique (a) et d'acide éthacrynique (b).

celle déjà connue de l'acide éthacrynique (Lamotte, Campsteyn, Dupont & Vermeire, 1978). L'acide tienilique a été recristallisé dans le méthanol.

2729 intensités ont été mesurées sur un diffractomètre automatique Nonius CAD-4 utilisant la radiation monochromatique Cu  $K\alpha$ ; 2427 d'entre elles ont été considérées comme observées. Aucune correction d'absorption n'a été effectuée.

La structure a été déterminée par les méthodes directes en utilisant le programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970). Les coordonnées réduites et les coefficients d'agitation thermique anisotrope des atomes non-hydrogène ont été affinés jusqu'à un facteur  $R = 0,062$  pour les 2427 réflexions observées.\* Les atomes d'hydrogène ont été placés en positions théoriques et après examen des sections de Fourier-différence puis introduits dans les calculs avec des paramètres d'agitation thermique isotrope. Le facteur  $R$  final était égal à 0,052. La molécule est représentée sur la Fig. 1.

**Discussion.** Les coordonnées des atomes accompagnées de leurs écarts types sont données dans le Tableau 1. Les distances et les angles interatomiques

\* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des coordonnées des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35196: 20 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. Paramètres atomiques et écarts types

Les coordonnées des atomes C, O, S et Cl ont été multipliées par  $10^4$ , celles de l'atome H(30) (impliqué dans une liaison hydrogène) par  $10^3$ .

	$x$	$y$	$z$	$B_{eq}/B_l$ ( $\text{Å}^2$ )
C(1)	3589 (2)	4898 (3)	-4728 (3)	2,8
O(2)	2919 (1)	4177 (2)	-4986 (2)	4,0
O(3)	3716 (1)	5596 (2)	-5738 (2)	3,8
C(4)	4427 (2)	5150 (3)	-3193 (3)	3,3
O(5)	4367 (1)	4346 (2)	-2062 (2)	3,5
C(6)	3754 (2)	4754 (3)	-1584 (3)	2,8
C(7)	3721 (2)	3879 (3)	-503 (3)	2,6
C(8)	3124 (2)	4191 (3)	84 (2)	2,6
C(9)	2541 (2)	5378 (3)	-393 (3)	2,6
C(10)	2581 (2)	6230 (3)	-1469 (3)	3,1
C(11)	3170 (2)	5933 (3)	-2063 (3)	3,2
Cl(12)	3077 (1)	3050 (1)	1368 (1)	3,6
Cl(13)	4439 (0)	2416 (1)	78 (1)	3,5
C(14)	1902 (2)	5781 (3)	226 (3)	2,7
O(15)	2202 (1)	5959 (2)	1567 (2)	3,7
C(16)	908 (2)	5972 (3)	-839 (3)	2,7
C(17)	412 (2)	5457 (3)	-2318 (3)	3,3
C(18)	-571 (2)	5808 (4)	-2976 (3)	4,0
C(19)	-789 (2)	6529 (3)	-2036 (4)	3,9
S(20)	163 (0)	6813 (1)	-326 (1)	3,4
H(30)	326 (2)	550 (4)	-664 (4)	5,7

accompagnés de leurs déviations standard sont donnés dans les Tableaux 2 et 3 respectivement.

L'examen de ceux-ci amène les remarques suivantes: (i) la liaison C(1)—O(2) = 1,194 (4) Å est sensiblement plus courte que les valeurs généralement trouvées dans les acides carboxyliques: 1,23 (1) Å; il en est de même pour C(1)—O(3) = 1,321 (4) au lieu de 1,36 (1) Å (valeur attendue). La double liaison est bien localisée à la différence de ce qui se passe pour l'acide éthacrynique où les liaisons  $Csp^2$ —O valent respectivement 1,263 (7) et 1,261 (7) Å (molécule *A*) et 1,258 (7) et 1,247 (7) Å (molécule *B*) (Lamotte *et al.*, 1978); (ii) la liaison O(5)—C(6) = 1,351 (4) Å présente un caractère de double liaison dû à l'influence du cycle aromatique; (iii) les liaisons C(9)—C(14) = 1,494 (4) Å et C(14)—C(16) = 1,447 (4) Å ne sont pas affectées de la même manière par la présence du cycle aromatique et du cycle thényle respectivement; (iv) les liaisons C(16)—C(17) = 1,412 (4) Å et C(18)—C(19) = 1,354 (5) Å diffèrent de façon sensible; de ce fait la symétrie 2 de l'hétérocycle n'est pas conservée dans le cristal (cette remarque découle également de l'observation des angles de valence de l'hétérocycle).

Le groupement dichlorophénoxy ainsi que le carbone C(14) appartiennent à un même plan dans la limite des déviations standard (plan I); de même le groupement thényle et le carbone C(14) sont contenus dans un deuxième plan (plan II) qui fait un angle de 67° avec le

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et écarts types

C(1)—O(2)	1,194 (4)	C(9)—C(10)	1,391 (4)
C(1)—O(3)	1,321 (4)	C(9)—C(14)	1,494 (4)
C(1)—C(4)	1,514 (5)	C(10)—C(11)	1,378 (5)
C(4)—O(5)	1,427 (4)	C(14)—O(15)	1,224 (4)
O(5)—C(6)	1,351 (4)	C(14)—C(16)	1,447 (4)
C(6)—C(7)	1,404 (4)	C(16)—C(17)	1,412 (4)
C(6)—C(11)	1,392 (5)	C(16)—S(20)	1,720 (3)
C(7)—C(8)	1,387 (4)	C(17)—C(18)	1,429 (5)
C(7)—Cl(13)	1,721 (3)	C(18)—C(19)	1,354 (5)
C(8)—C(9)	1,396 (4)	C(19)—S(20)	1,700 (4)
C(8)—Cl(12)	1,730 (3)		

Tableau 3. Angles interatomiques (°) et écarts types

O(2)—C(1)—O(3)	125,3 (3)	C(8)—C(9)—C(14)	122,9 (3)
O(2)—C(1)—C(4)	125,3 (3)	C(10)—C(9)—C(14)	119,2 (3)
O(3)—C(1)—C(4)	109,4 (3)	C(9)—C(10)—C(11)	122,0 (3)
C(1)—C(4)—O(5)	112,2 (3)	C(6)—C(11)—C(10)	120,1 (3)
C(4)—O(5)—C(6)	119,0 (3)	C(9)—C(14)—O(15)	121,9 (3)
O(5)—C(6)—C(7)	115,1 (3)	C(9)—C(14)—C(16)	116,8 (3)
O(5)—C(6)—C(11)	126,3 (3)	O(15)—C(14)—C(16)	121,3 (3)
C(7)—C(6)—C(11)	118,6 (3)	C(14)—C(16)—C(17)	127,6 (3)
C(6)—C(7)—C(8)	120,6 (3)	C(14)—C(16)—S(20)	120,6 (2)
C(6)—C(7)—Cl(13)	118,5 (2)	C(17)—C(16)—S(20)	111,7 (2)
C(7)—C(8)—C(9)	120,7 (3)	C(16)—C(17)—C(18)	110,4 (3)
C(7)—C(8)—Cl(12)	119,0 (2)	C(17)—C(18)—C(19)	113,0 (3)
C(9)—C(8)—Cl(12)	120,3 (2)	C(18)—C(19)—S(20)	113,3 (3)
C(8)—C(9)—C(10)	117,9 (3)	C(16)—S(20)—C(19)	91,6 (2)

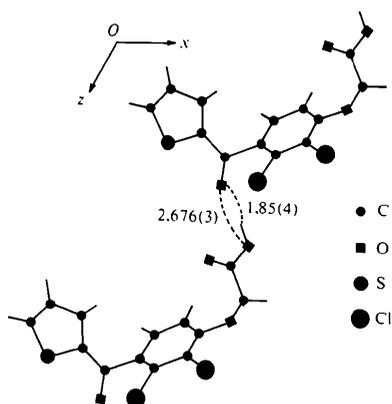


Fig. 2. Projection sur le plan (010) de deux molécules d'acide tienilique distantes de  $c$ , connectées par une liaison hydrogène.

Tableau 4. Principaux contacts intermoléculaires

Code de symétrie: (i)  $x, y, z$ ; (ii)  $x, y, 1 + z$ ; (iii)  $1 - x, 1 - y, z$ ; (iv)  $\bar{x}, 1 - y, -1 - z$ ; (v)  $-\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z$ ; (vi)  $\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$ ; (vii)  $\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, -\frac{1}{2} - z$ .

Liaison hydrogène

O(15) $\cdots$ O(3 <sup>b</sup> )	2,676 (3) Å	O(15) $\cdots$ H(30 <sup>b</sup> )	1,85 (4) Å
		O(15) $\cdots$ H(30 <sup>b</sup> )-O(3 <sup>b</sup> )	159 (4)°

Contacts de van der Waals (<3,4 Å)

O(5 <sup>b</sup> ) $\cdots$ C(7 <sup>ll</sup> )	3,377 (4) Å	S(20 <sup>b</sup> ) $\cdots$ O(3 <sup>v</sup> )	3,276 (3) Å
O(2 <sup>l</sup> ) $\cdots$ C(18 <sup>lv</sup> )	3,319 (5)	O(15 <sup>b</sup> ) $\cdots$ Cl(12 <sup>vl</sup> )	3,084 (3)
O(2 <sup>l</sup> ) $\cdots$ C(19 <sup>lv</sup> )	3,375 (5)	C(14 <sup>b</sup> ) $\cdots$ O(2 <sup>ll</sup> )	3,263 (4)
C(19 <sup>b</sup> ) $\cdots$ O(3 <sup>v</sup> )	3,301 (4)		

Tableau 5. Angles de torsion (°) ( $\sigma_{\text{est}} = \pm 1^\circ$ )

	Acide tienilique	Acide éthacrynique	
O(2)-C(1)-C(4)-O(5)	4	168	-13
C(1)-C(4)-O(5)-C(6)	-75	183	191
C(9)-C(14)-C(16)-C(17)	20	17	12

plan (I). Les angles correspondants ont été calculés pour les deux molécules d'acide éthacrynique: ils valent respectivement 106° pour la molécule *A* et 63° pour la

molécule *B*;\* cette dernière se rapproche donc par cette caractéristique géométrique, de la molécule d'acide tienilique.

Le plan contenant le groupement acide (-COOH) (plan III) fait un angle de 105° avec le plan (I); par contre, les angles correspondants dans les molécules *A* et *B* d'acide éthacrynique valent respectivement 14 et 23°;\* cette différence d'orientation entre les deux acides diurétiques (plans I et III sensiblement perpendiculaires dans l'acide tienilique et sensiblement parallèles dans l'acide éthacrynique) n'a pas trouvé d'explication. Par conséquent, la distance séparant O(3) du plan (I) est égale à 1,456 (2) Å dans le premier cas, alors qu'elle vaut 0,240 (2) et 1,016 (2) Å dans le second cas.

Dans la maille d'acide éthacrynique, il existe des dimères associés par liaison hydrogène par l'intermédiaire des groupements acides (Lamotte *et al.*, 1978). Au contraire, la cohésion cristalline de l'acide tienilique est bien assurée par une liaison hydrogène mais celle-ci affecte l'oxygène O(15) et l'oxygène O(3) d'une seconde molécule située à une période suivant  $z$  (Fig. 2); l'empilement intermoléculaire est conforté par des contacts de van der Waals (Tableau 4).

Les angles de torsion intéressants sont consignés dans le Tableau 5 avec, en regard, les valeurs des angles correspondants dans l'acide éthacrynique.\*

En conclusion, bien que les représentations planes des deux molécules d'acides diurétiques présentent d'indéniables similitudes (Fig. 1), leurs conformations tridimensionnelles sont très différentes.

\* Present travail à partir des données figurant dans Lamotte *et al.* (1978).

### Références

- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274-285.  
 LAMOTTE, J., CAMPSTEYN, H., DUPONT, L. & VERMEIRE, M. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 2636-2638.  
 THUILLIER, G., LAFOREST, J., CARIOU, B., BESSIN, P., BONNET, J. & THUILLIER, J. (1974). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **9**, 625-632.