

Table 2. Bond distances (Å) and angles (°) with e.s.d.'s in parentheses

C(1)–C(2)	1.530 (5)	C(7)–C(8)	1.522 (5)
C(1)–C(8)	1.533 (5)	C(7)–C(10)	1.400 (5)
C(1)–C(9)	1.527 (5)	C(10)–C(11)	1.371 (5)
C(2)–C(3)	1.510 (5)	C(11)–C(12)	1.388 (5)
C(2)–N(1)	1.458 (5)	C(12)–C(13)	1.375 (5)
C(3)–C(4)	1.535 (6)	C(12)–O(1)	1.377 (4)
C(4)–C(5)	1.528 (5)	C(14)–O(1)	1.414 (5)
C(5)–C(6)	1.516 (5)	C(15)–C(16)	1.508 (6)
C(5)–C(9)	1.523 (5)	C(15)–N(1)	1.342 (5)
C(6)–C(7)	1.392 (4)	C(15)–O(2)	1.230 (4)
C(6)–C(13)	1.390 (5)		

C(8)–C(1)–C(2)	114.3 (3)	C(10)–C(7)–C(6)	117.3 (3)
C(9)–C(1)–C(2)	109.1 (4)	C(10)–C(7)–C(8)	120.4 (3)
C(9)–C(1)–C(8)	109.7 (3)	C(7)–C(8)–C(1)	115.0 (3)
C(3)–C(2)–C(1)	112.1 (3)	C(5)–C(9)–C(1)	108.5 (4)
N(1)–C(2)–C(1)	112.3 (3)	C(11)–C(10)–C(7)	122.6 (4)
N(1)–C(2)–C(3)	112.3 (4)	C(12)–C(11)–C(10)	119.3 (4)
C(4)–C(3)–C(2)	110.4 (4)	C(13)–C(12)–C(11)	119.4 (4)
C(5)–C(4)–C(3)	112.2 (4)	O(1)–C(12)–C(11)	115.7 (3)
C(6)–C(5)–C(4)	110.3 (3)	O(1)–C(12)–C(13)	125.0 (3)
C(9)–C(5)–C(4)	110.2 (4)	C(12)–C(13)–C(6)	121.3 (4)
C(9)–C(5)–C(6)	110.2 (3)	N(1)–C(15)–C(16)	115.6 (4)
C(7)–C(6)–C(5)	119.6 (3)	O(2)–C(15)–C(16)	121.6 (4)
C(13)–C(6)–C(5)	120.2 (3)	O(2)–C(15)–N(1)	122.8 (4)
C(13)–C(6)–C(7)	120.2 (3)	C(15)–N(1)–C(2)	122.4 (4)
C(8)–C(7)–C(6)	122.3 (3)	C(14)–O(1)–C(12)	118.0 (3)

Atomic parameters are given in Table 1 and bond distances and angles in Table 2.*

* Lists of structure factors and anisotropic thermal parameters have been deposited with the British Library Lending Division as Supplementary Publication No. SUP 36228 (9 pp.). Copies may be obtained through The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, England.

Acta Cryst. (1982). **B38**, 312–315

[*p*-(Bromo-2 éthoxy)phényl]-1 Chloro-2 Diphényl-1,2 Ethylène

PAR G. PRÉCIGOUX, M. HOSPITAL ET F. LEROY

Laboratoire de Cristallographie associé au CNRS LA 144, Université de Bordeaux I, 33405 Talence, France

ET A. DELBARRE ET B. P. ROQUES

Département de Chimie Organique, ERA 613 du CNRS et SCN 21 de l'INSERM, Université René Descartes, 75006 Paris, France

(Reçu le 15 mai 1981, accepté le 18 juin 1981)

Abstract. C₂₂H₁₈BrClO, *Cc*, *a* = 12.317 (2), *b* = 15.238 (3), *c* = 9.982 (2) Å, β = 94.32 (5)°, *Z* = 4, *d*_x = 1.47 Mg m⁻³; *R* = 0.056 for 2046 observed reflexions. X-ray intensity data were measured on a Nonius CAD-4 diffractometer and the structure was

0567-7408/82/010312-04\$01.00

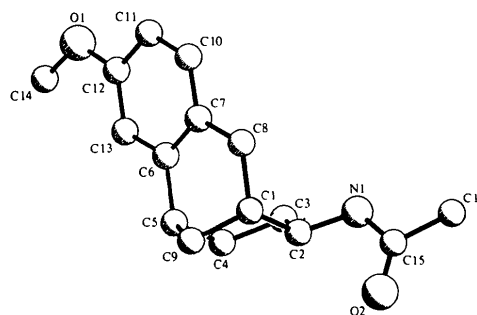


Fig. 1. General view of the molecule (excluding H atoms).

Discussion. The primary amine (II) is one of a series of compounds showing analgesic activity (Garry, Middlemiss, Reynolds & Sims, unpublished results). The structure determination of the amide (I) was undertaken to confirm the configuration at C(2).

The molecules are held together in the crystal by hydrogen bonds [O(2)⋯N(1)(½ - *x*, 2 - *y*, *z* - ½) = 2.98 Å]. The methoxy group is coplanar with the benzene ring (Fig. 1) and otherwise the geometry seems much as expected, with the central bicyclo[3.3.1]nonane system having a sofa [C(7)]-chair [C(3)] conformation.

One of us (JM-R) thanks Glaxo Group Research (Ware) Ltd, for financial support.

References

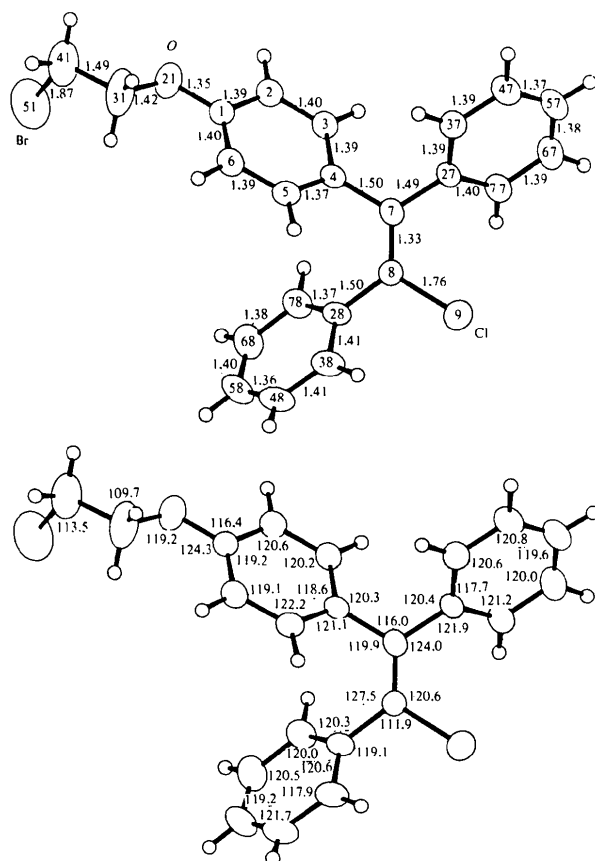
- International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Vol. IV, p. 99. Birmingham: Kynoch Press.
SHELDRICK, G. M. (1976). *SHELX 76*. Program for crystal structure determination. Univ. of Cambridge, England.

solved by direct methods. The relative angles between aromatic rings differ from those of other triphenyl derivatives. The bromoethoxy chain is not in a *trans* conformation and the Br–C–C–O dihedral angle is 71.8 (8)°.

© 1982 International Union of Crystallography

Tableau 1. Coordonnées atomiques fractionnaires ($\times 10^4$) et facteurs de température équivalents

	x	y	z	B_{eq} (\AA^2)
C(1)	2781 (4)	885 (3)	4724 (5)	3,0 (2)
C(2)	3399 (4)	304 (3)	5537 (6)	3,5 (2)
C(3)	3931 (4)	588 (3)	6744 (6)	3,3 (2)
C(4)	3859 (4)	1462 (3)	7137 (5)	2,7 (2)
C(5)	3283 (4)	2036 (3)	6298 (5)	3,1 (2)
C(6)	2737 (4)	1768 (3)	5096 (5)	3,1 (2)
C(7)	4402 (4)	1763 (3)	8453 (5)	2,9 (2)
C(8)	3879 (4)	2303 (3)	9233 (5)	3,2 (2)
Cl(9)	4582 (1)	2841 (1)	10600 (2)	5,4 (3)
O(21)	2230 (4)	539 (3)	3624 (5)	4,7 (2)
C(31)	1703 (7)	1112 (5)	2653 (8)	5,8 (3)
C(41)	971 (6)	596 (7)	1692 (8)	6,4 (3)
Br(51)	-278 (1)	178 (1)	2440 (2)	7,6 (4)
C(37)	6271 (4)	1457 (4)	7774 (5)	3,5 (2)
C(47)	7341 (4)	1185 (4)	8063 (7)	4,1 (2)
C(57)	7689 (4)	894 (4)	9323 (7)	4,1 (3)
C(67)	6972 (5)	875 (4)	10318 (7)	3,9 (2)
C(58)	522 (5)	3046 (5)	8833 (7)	4,8 (2)
C(78)	1911 (5)	1927 (4)	8892 (6)	3,6 (2)
C(68)	824 (5)	2165 (5)	8782 (7)	4,2 (2)
C(28)	2700 (4)	2557 (3)	9084 (5)	3,0 (2)
C(48)	1306 (5)	3667 (4)	9035 (7)	4,4 (2)
C(38)	2415 (5)	3446 (4)	9194 (6)	3,8 (2)
C(27)	5540 (4)	1460 (3)	8764 (5)	2,8 (2)
C(77)	5908 (4)	1157 (3)	10045 (6)	3,3 (2)

Fig. 1. Numérotation atomique, distances (\AA) et angles de valence ($^\circ$). Les écarts-type moyens sont de 0,01 \AA sur les distances et de 0,5 $^\circ$ pour les angles.

Introduction. Les dérivés du triphényléthylène, en particulier le tamoxifène, [*p*-(diméthylamino-2 éthoxy)phényl]-1 *trans*-diphényl-1,2 butène-1, et le clomifène, chloro-2 [*p*-(diéthylamino-2 éthoxy)phényl]-1 diphényl-1,2 éthylène, sont des antiœstrogènes couramment utilisés en clinique en particulier dans le traitement des cancers hormono dépendants (Kocze & Szekely, 1980). Dans le cadre d'un projet de développement de substances antitumorales à action sélective sur les cancers mammaires (Delbarre, Borgna, Oberlin, Rochefort, Le Pecq & Roques, 1980, résultats non publiés), il était nécessaire de préparer comme intermédiaire chimique le [*p*-(bromo-2 éthoxy)phényl]-1 chloro-2 diphényl-1,2 éthylène. La synthèse conduit à l'obtention des isomères *Z* et *E* qui sont séparés par cristallisation fractionnée. Dans les dérivés des triaryl-éthylènes, seuls les composés de configuration *Z* possèdent des propriétés antiœstrogènes (Harper & Walpole, 1966). Par conséquent, la structure des deux isomères a été établie par RMN ^1H en se basant sur les paramètres publiés pour des composés voisins (Bedford & Richardson, 1966; Collins, Hobbs & Emmens, 1971). Cependant la faiblesse des écarts de déplacements chimiques, même à 270 MHz, pouvant laisser planer un doute sur l'établissement des structures des isomères, il était indispensable pour la poursuite des synthèses, de confirmer par cristallographie, la structure *trans* proposée et de décrire l'orientation relative des cycles aromatiques.

Le fragment parallélépipédique utilisé pour les mesures avait des dimensions voisines de 0,3 \times 0,4 \times 0,6 mm. Les paramètres de la maille cristalline ont été affinés par moindres carrés à partir des mesures des intensités de 25 réflexions effectuées sur un diffractomètre automatique CAD-4 Nonius en utilisant la radiation $K\alpha$ du cuivre.

Parmi les 2105 réflexions enregistrées dans le domaine de Bragg compris entre 2 et 78 $^\circ$, 2046 ont été considérées comme observées [$I > 3\sigma(I)$]. Les mesures ont été seulement corrigées des phénomènes de Lorentz

Tableau 2. Angles ($^\circ$) entre les plans moyens des cycles de quelques dérivés du triphényléthylène; (angles entre les plans moyens des deux cycles en position 'trans' par rapport à la double liaison centrale et angles entre les plans moyens des deux cycles portés par le même carbone)

	Cycles <i>trans</i>	Cycles adjacents
Broparestrol ^a	61	78
Tamoxifène ^b	59	87
Bis(<i>p</i> -méthoxyphényl)-3,3 phényl-2 acrylonitrile ^c	54	70
Composé étudié	82 (1)	74 (1)

(a) Forniès-Marquina, Courseille, Busetta & Hospital (1972);
(b) Précigoux *et al.* (1979); (c) Barrans *et al.* (1979).

et de polarisation. Les intensités de deux taches de diffraction ont été vérifiées toutes les 50 mesures et n'indiquent aucune détérioration du cristal durant l'exposition au rayonnement X.

La structure a été déterminée par méthode directe en utilisant les triplets et les quartets négatifs (Giacovazzo, 1977; Busetta, 1978). L'affinement par moindres carrés (bloc-diagonal), a porté sur tous les atomes et a conduit à un indice résiduel $R = 0,056$.* Les atomes C, O, Cl, Br ont été affectés d'un tenseur d'agitation thermique anisotrope et les atomes d'hydrogène d'un coefficient d'agitation thermique isotrope de départ de 4 \AA^2 . Le Tableau 1 donne les coordonnées fractionnaires des atomes et les paramètres d'agitation thermique équivalents calculés à l'aide de la relation: $B_{\text{eq}} = \sum_i \sum_j \beta_{ij} \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$. Les facteurs de diffusion utilisés sont tirés de *International Tables for X-ray Crystallography* (1974) pour les atomes lourds ou de Stewart, Davidson & Simpson (1965) pour les atomes d'hydrogène.

Discussion. La numérotation des atomes, les longueurs de liaison et les angles de valence sont reportés sur la Fig. 1. Les écarts-type moyens sont respectivement de $0,01 \text{ \AA}$ et de $0,5^\circ$ pour les distances et les angles concernant les atomes C, O, Cl et Br. Ces valeurs sont en bon accord avec celles observées pour d'autres dérivés du triphényléthylène (Barrans, Précigoux & Hospital, 1979; Précigoux, Courseille, Geoffre & Hospital, 1979). En particulier, on retrouve un raccourcissement des liaisons C(4)–C(7), C(7)–C(27) et C(8)–C(28) indiquant l'existence d'une certaine conjugaison entre les cycles aromatiques et la double liaison centrale. La distance C–Cl = $1,76 (1) \text{ \AA}$ est semblable à celle rencontrée dans l'exemple de la molécule de clomiphène (Ernst & Hite, 1976). Les angles entre les plans moyens des trois cycles aromatiques sont reportés sur le Tableau 2. La comparaison avec quelques autres molécules indique une relative uniformité des résultats concernant les angles des plans moyens des cycles portés par le même carbone. Les cycles en position *trans* par rapport à la double liaison peuvent au contraire avoir des orientations plus variées. Dans l'exemple étudié, ces deux cycles sont presque orthogonaux [$82 (1)^\circ$].

La chaîne bromoéthoxy ne présente pas un allongement maximum. L'angle dièdre O(21)–C(31)–C(41)–Br(51) = $71,8 (9)^\circ$ (Fig. 2) montre un rapprochement de l'atome de brome vers l'atome d'oxygène. Cette conformation peut être expliquée par les nombreux contacts intermoléculaires (distances interatomiques inférieures à la somme des rayons de

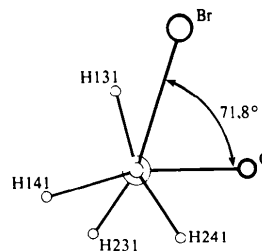


Fig. 2. Projection de Newman de la chaîne bromoéthoxye suivant les atomes C(31)–C(41). L'écart-type sur l'angle dièdre est égal à $0,9^\circ$.

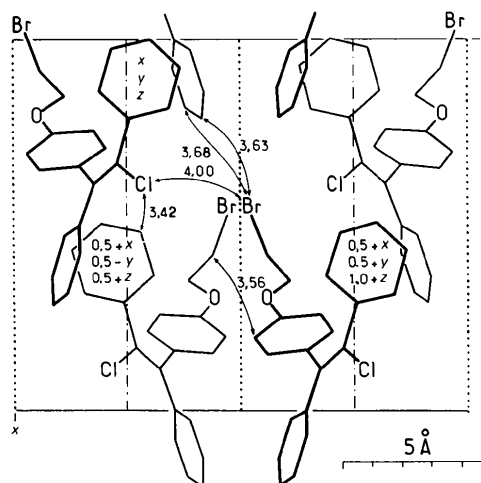


Fig. 3. Projection de la structure suivant la direction z .

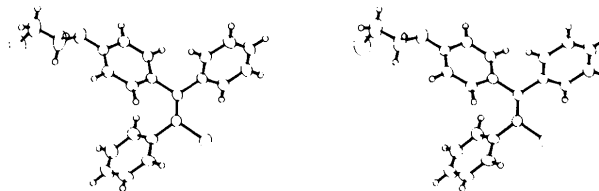


Fig. 4. Projection stéréoscopique de la conformation moléculaire. Les atomes sont représentés par leurs ellipsoïdes d'agitation thermique avec une probabilité de 50%.

van der Waals) au niveau des atomes de carbone C(41) et de brome de la chaîne (Fig. 3). En ce qui concerne l'empilement moléculaire, il n'existe ni recouvrement de cycles, ni liaisons hydrogène et l'arrangement cristallin n'est assuré que par des forces de van der Waals. La Fig. 4 montre une vue stéréoscopique de la conformation moléculaire.

Références

- BARRANS, Y., PRÉCIGOUX, G. & HOSPITAL, M. (1979). *Acta Cryst.* **B35**, 2271–2273.
 BEDFORD, G. R. & RICHARDSON, D. N. (1966). *Nature (London)*, **212**, 733–734.

* Les listes des facteurs de structure, des paramètres thermiques anisotropes et des coordonnées calculées des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 36242: 15 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.

- BUSETTA, B. (1978). *Acta Cryst.* A34, S44–S45.
 COLLINS, D. J., HOBBS, J. J. & EMMENS, C. W. (1971). *J. Med. Chem.* 14, 952–957.
 ERNST, S. & HITE, G. (1976). *Acta Cryst.* B32, 291–293.
 FORNIÈS-MARQUINA, J. M., COURSEILLE, C., BUSETTA, B. & HOSPITAL, M. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* 1, 261–264.
 GIACOVAZZO, C. (1977). *Acta Cryst.* A33, 933–944.
 HARPER, M. J. K. & WALPOLE, A. L. (1966). *Nature (London)*, 212, 87–89.
 International Tables for X-ray Crystallography (1974). Tome IV, pp. 202–207. Birmingham: Kynoch Press.
 KOCZE, A. & SZEKELY, J. (1980). *Lancet*, p. 539.
 PRÉCIGOUX, G., COURSEILLE, C., GEOFFRE, S. & HOSPITAL, M. (1979). *Acta Cryst.* B35, 3070–3072.
 STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* 42, 3175–3187.

Acta Cryst. (1982). B38, 315–317

Structure of a New Crystal Form of 2-[[3-(Trifluoromethyl)phenyl]amino]benzoic Acid (Flufenamic Acid)*

BY H. M. KRISHNA MURTHY, T. N. BHAT AND M. VIJAYAN

Molecular Biophysics Unit, Indian Institute of Science, Bangalore – 560 012, India

(Received 26 March 1981; accepted 18 June 1981)

Abstract. C₁₄H₁₀F₃NO₂, *P*2₁/*c*, *a* = 12.523 (4), *b* = 7.868 (6), *c* = 12.874 (3) Å, β = 95.2 (2)°, *D*_m = 1.47 (4), *D*_c = 1.47 Mg m⁻³, *Z* = 4. Final *R* = 0.074 for 2255 observed reflections. The carboxyl group and the phenyl ring bearing the carboxyl group are nearly coplanar whereas the two phenyl rings are inclined with respect to each other at 52.8°. The difference between the two polymorphs of flufenamic acid lies in the geometrical disposition of the [3-(trifluoromethyl)-phenyl]amino moiety with respect to the benzoic acid moiety. As in other fenamate structures, the carboxyl group and the imino N atom are connected through an intramolecular hydrogen bond; also, pairs of centrosymmetrically related molecules are connected through hydrogen bonds involving carboxyl groups.

Introduction. Fenamates are a series of recently developed anti-inflammatory analgesics. They are believed to act, like other drugs possessing similar pharmacological properties, through the inhibition of prostaglandin biosynthesis (Flower, 1974). The crystal structures of all the four important members of this family of drugs, namely flufenamic acid, mefenamic acid, niflumic acid and meclofenamic acid, have already been reported (McConnell, 1973, 1976; Krishna Murthy & Vijayan, 1979, 1981). Flufenamic acid is, however, known to exhibit polymorphism in the crystalline state (Kuhnert-Brandstatter, Borka &

Friedrich-Sander, 1974) and we have been successful in growing a new crystal form of this compound.

Crystals of the new form of flufenamic acid were grown by slow evaporation of a solution in 95% ethanol using a sample of the compound supplied by Parke-Davis & Co., Pontypool, UK. The intensity data were collected on a CAD-4 four-circle diffractometer

Table 1. *Coordinates* (×10⁴) *and equivalent isotropic thermal parameters* (Hamilton, 1959) *of the non-H atoms with e.s.d.'s in parentheses*

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> (Å ²)
C(1)	3202 (5)	7246 (7)	2338 (5)	3.3 (2)
C(2)	3901 (5)	7806 (7)	3201 (5)	3.4 (2)
C(3)	4185 (5)	9527 (8)	3276 (5)	3.8 (2)
C(4)	3799 (6)	10694 (8)	2538 (6)	4.4 (3)
C(5)	3119 (6)	10146 (8)	1704 (6)	4.4 (3)
C(6)	2821 (5)	8466 (8)	1597 (5)	4.1 (3)
N(1)	2905 (5)	5564 (7)	2253 (5)	4.3 (2)
C(7)	4326 (5)	6619 (8)	4009 (5)	3.7 (2)
O(1)	4084 (4)	5101 (6)	4042 (4)	4.7 (2)
O(2)	5019 (5)	7293 (6)	4726 (4)	5.1 (2)
C(8)	2235 (5)	4814 (7)	1447 (5)	3.5 (2)
C(9)	1398 (5)	3805 (7)	1716 (4)	3.3 (2)
C(10)	750 (5)	2980 (7)	954 (5)	3.6 (2)
C(11)	918 (6)	3164 (10)	-86 (5)	4.6 (3)
C(12)	1761 (7)	4152 (10)	-348 (5)	5.2 (3)
C(13)	2421 (6)	4964 (9)	404 (5)	4.5 (3)
C(14)	-119 (6)	1846 (9)	1279 (6)	4.7 (3)
F(1)	-862 (5)	1487 (10)	523 (5)	9.2 (4)
F(2)	-619 (6)	2475 (9)	2035 (6)	10.8 (4)
F(3)	249 (5)	335 (7)	1574 (6)	8.8 (3)

* Structural Studies of Analgesics and Their Interactions. IX.