

sidic bond (Donohue & Trueblood, 1960). This parameter, denoted the torsion angle and usually symbolized as φ_{CN} in the literature, is a descriptive one to use when C(1') is in the plane of the base. A more convenient parameter to use when C(1') is not in the plane of the base is χ_{CN} , defined as the dihedral angle between the planes C(6)–N(1)–C(1') and N(1)–C(1')–O(1') (Sundaralingam, 1969). The value of χ_{CN} found for 5-chloro-2'-deoxyuridine was 41.1° , which compares with the value of χ_{CN} for 5-bromo-2'-deoxyuridine of 47° . This corresponds to the *anti* conformation, in the nomenclature of Sundaralingam (1969), and this conformation is illustrated in Fig. 6(b).

Molecular packing and hydrogen bonding

The arrangement of 5-chloro-2'-deoxyuridine molecules in the unit cell is illustrated in Fig. 7, which is a projection down the *b* axis onto the *a,c* plane of the unit-cell contents. The hydrogen bond contacts are shown by dashed lines and are directly comparable with those of Iball *et al.* (1966). In the structure of 5-bromo-2'-deoxyuridine there was an ambiguity in the location of the hydrogen atom attached to O(5'). In the present structure determination this hydrogen atom is clearly visible in the three-dimensional difference map illustrated in Fig. 3, as are all the hydrogen atoms.

The atom N(3) of the pyrimidine base donates a hydrogen atom to O(3') of the molecule at $1-x, \frac{1}{2}+y, 1-z$, forming an N–H...O hydrogen bond of length 2.97 Å. This acceptor atom, O(3'), now donates a

hydrogen atom to O(4) of the molecule at $2-x, -\frac{1}{2}+y, 1-z$, forming a hydrogen bond of length 2.77 Å. This donor–acceptor circuit forms an infinite spiral arrangement of hydrogen bonds with the axis of the spiral parallel to *b*.

Atom O(5') donates a hydrogen atom to O(5') of the molecule at $-x, \frac{1}{2}+y, -z$, forming a hydrogen bond of length 2.89 Å. This forms once again a spiral arrangement of hydrogen bonds with axis parallel to *b*.

We wish to acknowledge the assistance given in this investigation by the staff of the Computing Laboratory of the University of Dundee.

References

- CAMERMAN, N. & TROTTER, J. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 203–211.
 COULTER, C. L., HAWKINSON, S. W. & FRIEDMANN, H. C. (1969). *Biochim. Biophys. Acta*, **177**, 293–302.
 DONOHUE, J. & TRUEBLOOD, K. N. (1960). *J. Mol. Biol.* **2**, 363–371.
 HASCHEMEYER, A. E. V. & RICH, A. (1969). *J. Mol. Biol.* **27**, 369–384.
 IBALL, J., MORGAN, C. H. & WILSON, H. R. (1966). *Proc. Roy. Soc. A* **295**, 320–333.
 SHEFTER, E. & TRUEBLOOD, K. N. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 1067–1077.
 SUNDARALINGAM, M. (1969). *Biopolymers*, **7**, 821–860.
 TOLLIN, P. & COCHRAN, W. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 1322–1324.
 TOLLIN, P. (1966). *Acta Cryst.* **21**, 613–614.
 WUNDERLICH, J. A. (1965). *Acta Cryst.* **19**, 200–202.

Acta Cryst. (1973). **B29**, 1264

Conformations Cristallines d'Adrénolytiques β -Bloquants: Propranolol et Alprénolol

PAR YVETTE BARRANS ET MICHEL COTRAIT

Laboratoires de Cristallographie et Minéralogie et de Chimie Physique A (associés au C.N.R.S.),
 Université de Bordeaux I, 351 Cours de la Libération, 33405 Talence, France

ET JACQUES DANGOUMAU

Laboratoire de Pharmacologie, Université de Bordeaux II, 3 Place de la Victoire, 33000 Bordeaux, France

(Reçu le 20 octobre 1972, accepté le 18 décembre 1972)

The non-isomorphous crystal structures of propranolol and alprenolol hydrochlorides ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Cl}$ and $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Cl}$), adrenergic β -blocking agents, have been solved by indirect methods (space group $P2_1/c$). In both structures each Cl^- anion is related to a hydroxyl group and forms two hydrogen bonds with the $-\text{NH}_3^+$ groups. Crystal conformations of levorotatory isomers are compared with those of (–)-noradrenaline (Cl^-), (–)-isoproterenol (SO_4^{2-}) and (–)-ephedrine (Cl^-), which are respectively α -, β - and α,β adrenergic agents. Despite their flexibility, the different chains have a common feature: a torsion from 50 to 75° around the central bond of the $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+\text{R}$ group brings the oxygen atom close to the nitrogen atom ($d_{\text{O}\dots\text{N}}$ between 2.64 and 2.95 Å).

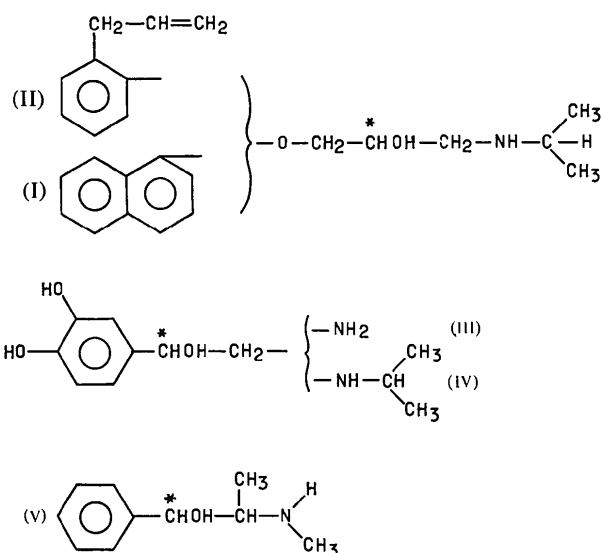
Introduction

Le propranolol (I) et l'alprénolol (II) [dénominations chimiques respectives: isopropylamino-1 (naphtyl-1 oxy)-3 propanol-2 et isopropylamino-1 (allyl-2 phé-

noxy-1)-3 propanol-2], substances adrénolytiques β -bloquantes de synthèse, sont utilisés en thérapeutique depuis quelques années pour combattre l'angine de poitrine et certains troubles du rythme cardiaque.

La transmission de l'influx nerveux aux jonctions

périphériques du système orthosympathique (partie du système nerveux autonome) est physiologiquement assurée par la noradrénaline (III): ce médiateur naturel excite des molécules réceptrices spécifiques situées dans les effecteurs. D'autres substances naturelles ou synthétiques peuvent interagir avec ces récepteurs: les agonistes et les agonistes partiels les excitent, mais ces derniers s'opposent à l'action de substances plus puissantes; les antagonistes inhibent l'excitation et bloquent la transmission de l'influx. Les effets physiologiques montrent l'existence de deux sortes de récepteurs adrénergiques dits α et β . L'isoprénaline (IV) (isoproterenol en anglais) est l'agoniste β type. Le propranolol et l'alprénolol (isomères *I*) ont une action β -bloquante, le premier en tant qu'antagoniste, le second en tant qu'agoniste partiel β .



On remarquera la parenté chimique de I, II et IV: présence d'un noyau aromatique et d'une chaîne iso-

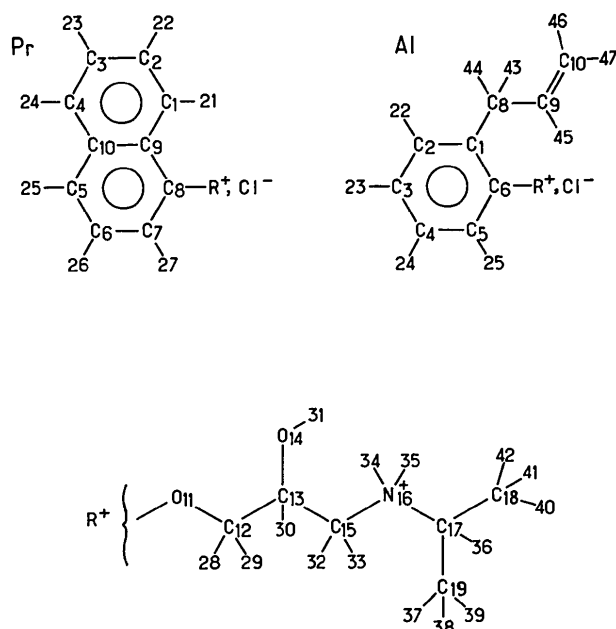


Fig. 1. Numérotation des atomes. Pr: propranolol. Al: alprénolol

propylaminoéthanol contenant un carbone asymétrique et un azote qui fixe facilement un proton. Ces composés sont optiquement actifs.

Après avoir déterminé les structures des composés I et II sous forme de chlorures, nous les avons comparées ici avec celles des composés III, IV et V (éphédrine, agoniste mixte α , β), cherchant s'il apparaît à l'état solide un caractère commun à ces cinq molécules, soit dans leurs conformations, soit dans leurs interactions avec l'environnement, mais sans vouloir tirer de ces résultats encore trop peu nombreux une indication quant à la conformation des sites β -adrénergiques.

Nous avons par ailleurs examiné sur un plan plus général les conformations moléculaires de molécules

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et coefficients d'agitation thermique ($\times 10^4$) du propranolol (Cl^-)

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{23}	β_{13}
C(1)	2231 (6)	1921 (9)	2416 (5)	104 (8)	141 (12)	61 (4)	-24 (16)	-16 (12)	112 (11)
C(2)	2128 (8)	2687 (10)	1717 (6)	139 (10)	220 (16)	83 (6)	-48 (21)	-5 (17)	152 (13)
C(3)	1017 (9)	2636 (12)	753 (6)	208 (13)	288 (21)	82 (6)	-48 (27)	48 (19)	196 (16)
C(4)	2 (8)	1848 (10)	501 (5)	141 (10)	231 (16)	55 (5)	-1 (22)	23 (15)	101 (12)
C(5)	-1002 (7)	171 (10)	957 (5)	96 (8)	170 (14)	52 (4)	-9 (17)	-18 (13)	63 (10)
C(6)	-920 (7)	-572 (10)	1665 (5)	103 (8)	177 (15)	69 (5)	-57 (18)	-20 (14)	102 (11)
C(7)	186 (6)	-529 (8)	2635 (5)	98 (8)	129 (12)	52 (4)	-34 (16)	0 (12)	90 (10)
C(8)	1223 (6)	278 (7)	2893 (4)	86 (7)	108 (10)	43 (4)	17 (14)	-6 (10)	74 (9)
C(9)	1181 (6)	1083 (7)	2180 (4)	82 (7)	105 (11)	47 (4)	02 (14)	-25 (11)	81 (9)
C(10)	62 (7)	1035 (8)	1213 (5)	112 (8)	150 (13)	52 (4)	18 (17)	-1 (12)	105 (10)
O(11)	2331 (4)	422 (5)	3810 (3)	84 (4)	150 (8)	43 (3)	-8 (10)	2 (7)	79 (6)
C(12)	2391 (6)	-176 (8)	4583 (4)	97 (7)	150 (13)	41 (4)	7 (16)	0 (11)	75 (10)
C(13)	3652 (6)	257 (8)	5514 (5)	117 (7)	134 (12)	43 (4)	66 (16)	61 (11)	106 (10)
O(14)	3788 (10)	-397 (11)	6228 (6)	380 (17)	348 (20)	142 (7)	-53 (31)	-56 (19)	326 (20)
C(15)	3903 (6)	2026 (8)	5627 (5)	102 (7)	85 (11)	48 (4)	-4 (14)	4 (11)	70 (10)
N(16)	5130 (5)	2476 (6)	6589 (4)	108 (6)	102 (8)	44 (3)	25 (12)	1 (8)	87 (8)
C(17)	6308 (7)	2320 (8)	6717 (5)	114 (8)	139 (12)	67 (5)	34 (17)	-13 (13)	120 (11)
C(18)	7427 (7)	2569 (11)	7774 (6)	102 (8)	230 (17)	80 (6)	-18 (20)	-62 (16)	84 (12)
C(19)	6252 (9)	3471 (12)	6055 (7)	170 (12)	277 (20)	107 (7)	14 (26)	-19 (20)	217 (16)
Cl	5599 (2)	1060 (2)	8472 (1)	147 (2)	111 (3)	72 (1)	-45 (4)	9 (3)	130 (3)

Tableau 1 (suite)

	x	y	z	B_{iso} (\AA^2)
H(21)	284 (6)	204 (9)	299 (5)	3,5
H(22)	273 (6)	296 (9)	185 (5)	3,5
H(23)	94 (6)	293 (9)	25 (5)	3,5
H(24)	-78 (6)	177 (9)	-11 (5)	3,5
H(25)	-175 (6)	5 (9)	29 (5)	3,5
H(26)	-166 (6)	-118 (9)	150 (5)	3,5
H(27)	22 (6)	-96 (9)	317 (5)	3,5
H(28)	215 (6)	-150 (9)	444 (5)	3,5
H(29)	167 (6)	42 (9)	461 (5)	3,5
H(30)	438 (6)	-42 (9)	547 (5)	3,5
H(32)	315 (6)	271 (9)	548 (5)	3,5
H(33)	384 (6)	252 (9)	513 (5)	3,5
H(34)	526 (6)	194 (9)	710 (5)	3,5
H(35)	511 (6)	341 (9)	674 (6)	3,5
H(36)	634 (6)	136 (9)	654 (5)	3,5
H(37)	564 (6)	327 (9)	542 (5)	3,5
H(38)	709 (6)	346 (9)	619 (5)	3,5
H(39)	633 (6)	450 (9)	628 (5)	3,5
H(40)	751 (6)	340 (9)	786 (5)	3,5
H(41)	838 (6)	247 (9)	789 (5)	3,5
H(42)	752 (6)	167 (9)	824 (5)	3,5

adrénergiques et adrénolytiques (aryloxypropanolamines et phényléthanolamines) déterminées par diverses méthodes (Dangoumau, Barrans & Cotrait, 1973).

Données expérimentales

Le propranolol (Pr) et l'alprénolol (Al), étudiés ici sous forme de chlorures,* ont une forte agitation thermique qui a limité le nombre N de réflexions indépendantes mesurées jusqu'à l'angle θ_M de Bragg sur diffractomètre automatique Siemens à quatre cercles (radiation Cu $K\alpha$). Les données cristallographiques sont les suivantes:

Propranolol (Cl^-)	Alprénolol (Cl^-)
$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Cl}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Cl}$
$M=295,5$	$M=285,5$

Système monoclinique
Groupe spatial $P2_1/c$, $Z=4$

a	13,931 \AA	7,018 \AA
b	8,327	26,256
c	18,240	8,750
β	130,81°	93,13°
$F(000)$	632	616
N	1690	1293
θ_M	56°	50°

Résolution des structures et résultats

(a) Résolution

Nous avons résolu les structures par les méthodes indirectes (sections de Patterson, synthèses de Fourier) en faisant les calculs essentiellement sur ordinateur IBM-360-44. Quelques atomes d'hydrogène n'ont pas

* Provenance: Laboratoires Lematte et Boinot (Al) et Avlon (Pr). Cristallisation lente dans l'éthanol.

Tableau 2. Longueurs (\AA) et angles ($^\circ$) de liaisons dans le cation de propranolol

C(1)—C(2)	1,346 (13)	C(9)—C(1)	1,409 (11)
C(2)—C(3)	1,389 (15)	C(8)—O(11)	1,348 (9)
C(3)—C(4)	1,338 (15)	O(11)—C(12)	1,446 (9)
C(4)—C(10)	1,418 (13)	C(12)—C(13)	1,483 (11)
C(10)—C(5)	1,426 (12)	C(13)—O(14)	1,305 (14)
C(5)—C(6)	1,365 (13)	C(13)—C(15)	1,497 (11)
C(6)—C(7)	1,394 (12)	C(15)—N(16)	1,490 (10)
C(7)—C(8)	1,369 (11)	N(16)—C(17)	1,505 (10)
C(8)—C(9)	1,430 (10)	C(17)—C(18)	1,503 (13)
C(9)—C(10)	1,395 (11)	C(17)—C(19)	1,502 (14)

C—H		C—H		C—H	
1-21	0,82	12-28	1,13	17-36	
2-22	0,74	12-29	1,14	18-40	0,71
3-23	0,88	13-30	1,22	18-41	1,21
4-24	0,93	15-32	1,06	18-42	1,07
5-25	0,96	15-33	0,95	19-37	0,89
6-26	1,02	16-34	0,94	19-38	1,02
7-27	1,02	16-35	0,83	19-39	0,93
				$\sigma(\text{C—H})$	0,08

C—C—C (cycle)

9—1—2	119,9 (1,2)	C(7)—C(8)—O(11)	124,4 (0,9)
1—2—3	121,7 (1,4)	C(9)—C(8)—O(11)	114,8 (0,9)
2—3—4	120,1 (1,4)	C(8)—O(11)—C(12)	117,9 (0,9)
3—4—10	120,2 (1,3)	O(11)—C(12)—C(13)	107,6 (0,9)
4—10—5	121,0 (1,2)	C(12)—C(13)—O(14)	109,3 (1,2)
4—10—9	119,5 (1,2)	C(12)—C(13)—C(15)	113,1 (1,1)
10—9—1	118,6 (1,1)	O(14)—C(13)—C(15)	113,9 (1,2)
10—5—6	119,5 (1,2)	C(13)—C(15)—N(16)	113,2 (1,0)
5—6—7	121,9 (1,2)	C(15)—N(16)—C(17)	117,1 (1,1)
6—7—8	119,4 (1,1)	N(16)—C(17)—C(18)	107,4 (1,1)
7—8—9	120,7 (1,0)	N(16)—C(17)—C(19)	109,9 (1,3)
8—9—1	122,4 (1,1)	C(18)—C(17)—C(19)	114,0 (1,4)

C—C—H ($\sigma \approx 5^\circ$)

9—1-21	116,8	13-12-28	116,4	11-12-28	107,5
2—1-21	122,5	13-12-29	104,9	11-12-29	113,2
1—2-22	115,4	12-13-30	103,3	14-13-30	106,7
3—2-22	121,3	15-13-30	109,8		
2—3-23	125,2	13-15-33	115,7		
4—3-23	113,7	13-15-32	113,3	N—C—H ($\sigma \approx 5^\circ$)	
3—4-24	126,3	17-18-40	107,8	16-15-33	109,5
10—4-24	113,4	17-18-41	108,9	16-15-32	109,7
10—5-25	120,5	17-18-42	114,1	16-17-36	109,3
6—5-25	119,9	17-19-37	115,2		
5—6-26	121,5	17-19-38	110,2		
7—6-26	116,6	17-19-39	107,3	C—N—H ($\sigma \approx 5^\circ$)	
6—7-27	122,3	18-17-36	109,3	15-16-34	112,8
8—7-27	117,8	19-17-36	106,8	15-16-35	111,6
				17-16-34	108,8
				17-16-35	106,9

H—C—H ($\sigma \approx 7^\circ$)

32-15-33	93,8	28-12-29	107,3	H—N—H ($\sigma \approx 6^\circ$)	
40-18-41	90,3	37-19-39	118,8	35-16-34	97,8
40-18-42	126,5	38-19-39	96,6		
41-18-42	105,2	37-19-38	106,9		

pu être localisés. Les paramètres atomiques ont été affinés par moindres carrés avec le programme d'Ahmed (résultats donnés dans les Tableaux 1 et 3, numérotation des atomes indiquée sur la Fig. 1). L'agitation thermique est élevée, surtout pour l'alprénolol. La Fig. 2 montre la projection (100) de chaque structure. Les valeurs de reliabilité finales R valent 0,085 (Pr) et 0,101 (Al). Enfin les longueurs et les angles de liaisons sont réunis dans les Tableaux 2 et 4.

Tableau 3. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et coefficients d'agitation thermique ($\times 10^4$) de l'alprénolol (Cl^-)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{23}	β_{13}
C(1)	7847 (182)	3066 (46)	1130 (133)	347 (40)	14 (2)	138 (21)	-20 (16)	-13 (11)	-103 (46)
C(2)	6194 (223)	2829 (47)	662 (157)	497 (50)	15 (2)	173 (24)	-1 (18)	4 (13)	-55 (55)
C(3)	4916 (211)	3039 (53)	-409 (164)	371 (44)	22 (3)	219 (27)	-52 (19)	-20 (15)	-56 (54)
C(4)	5271 (185)	3509 (53)	-974 (140)	302 (39)	25 (3)	147 (22)	35 (18)	-14 (13)	-52 (46)
C(5)	6924 (175)	3761 (46)	-495 (137)	296 (37)	17 (2)	156 (21)	-3 (16)	-4 (12)	95 (47)
C(6)	8213 (176)	3546 (44)	559 (127)	307 (35)	15 (2)	117 (19)	3 (15)	-18 (11)	-46 (41)
C(8)	9281 (278)	2808 (53)	2231 (165)	808 (77)	19 (3)	183 (22)	-74 (24)	26 (15)	-364 (72)
C(9)	1-0243 (338)	2386 (94)	1769 (230)	775 (88)	64 (7)	325 (42)	180 (42)	-83 (29)	-642 (103)
C(10)	1-0549 (255)	1943 (64)	1945 (191)	537 (60)	29 (3)	263 (33)	62 (25)	-9 (18)	-159 (70)
O(11)	9852 (118)	3764 (30)	1097 (95)	333 (25)	16 (1)	210 (16)	-38 (10)	20 (8)	-122 (32)
C(12)	1-0303 (181)	4262 (56)	586 (160)	198 (35)	32 (3)	214 (27)	-36 (17)	26 (15)	-136 (48)
C(13)	1-2372 (262)	4341 (55)	1296 (219)	600 (65)	16 (3)	434 (46)	-35 (22)	52 (7)	464 (89)
C(15)	1-2082 (212)	4457 (51)	2795 (131)	606 (49)	33 (3)	134 (22)	-139 (21)	-22 (13)	315 (54)
O(14)	1-3107 (158)	4794 (41)	590 (121)	496 (36)	34 (2)	251 (20)	-49 (16)	20 (12)	-4 (33)
N(16)	1-4280 (131)	4435 (29)	3666 (94)	367 (27)	12 (1)	151 (15)	-28 (10)	3 (7)	-69 (32)
C(17)	1-5526 (237)	3987 (55)	3699 (158)	592 (59)	21 (3)	188 (21)	13 (22)	36 (14)	366 (64)
C(18)	1-4429 (286)	3516 (60)	4119 (178)	762 (75)	22 (3)	211 (30)	-16 (26)	6 (16)	-99 (76)
C(19)	1-7211 (248)	4099 (67)	4779 (228)	462 (59)	31 (4)	436 (47)	82 (26)	82 (22)	365 (84)
Cl	1-2889 (52)	4634 (13)	6933 (37)	340 (9)	21 (1)	147 (5)	-30 (5)	4 (3)	106 (11)

Tableau 3 (suite)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	B_{iso} (\AA^2)
H(22)	638 (9)	247 (3)	100 (8)	3,4
H(23)	362 (9)	282 (3)	-75 (8)	3,4
H(24)	441 (9)	363 (3)	-166 (8)	3,4
H(25)	714 (9)	406 (3)	-86 (8)	3,4
H(28)	1.029 (9)	425 (3)	-55 (8)	3,7
H(29)	913 (9)	445 (3)	104 (8)	3,4
H(30)	1.327 (9)	402 (3)	143 (8)	3,7
H(32)	1.156 (9)	425 (3)	325 (8)	3,7
H(33)	1.170 (9)	481 (3)	263 (8)	3,7
H(34)	1.415 (9)	456 (3)	487 (8)	3,4
H(35)	1.506 (9)	472 (3)	343 (8)	3,4
H(36)	1.590 (9)	402 (3)	267 (8)	3,4
H(37)	1.687 (9)	414 (3)	579 (8)	3,4
H(38)	1.781 (9)	376 (3)	465 (8)	3,4
H(39)	1.783 (9)	436 (3)	455 (8)	3,4
H(40)	1.524 (9)	344 (3)	493 (8)	3,4
H(41)	1.183 (9)	390 (3)	503 (8)	3,4
H(42)	1.378 (9)	336 (3)	327 (8)	3,7
H(43)	865 (9)	271 (3)	309 (8)	3,7
H(44)	989 (9)	301 (3)	279 (8)	3,7

Tableau 4. Longueurs (\AA) et angles ($^\circ$) de liaisons dans le cation d'alprénolol

L'atome C(15) est manifestement mal placé.

C(1)-C(2)	1,360 (18)	C(6)-O(11)	1,347 (14)
C(2)-C(3)	1,377 (20)	O(11)-C(12)	1,423 (16)
C(3)-C(4)	1,358 (19)	C(12)-C(13)	1,562 (22)
C(4)-C(5)	1,380 (17)	C(13)-O(14)	1,448 (20)
C(5)-C(6)	1,378 (16)	C(13)-C(15)	1,373 (21)
C(6)-C(1)	1,384 (16)	C(15)-N(16)	1,684 (15)
C(1)-C(8)	1,515 (20)	N(16)-C(17)	1,466 (17)
C(8)-C(9)	1,369 (27)	C(17)-C(18)	1,513 (22)
C(9)-C(10)	1,191 (28)	C(17)-C(19)	1,502 (23)

C-H	C-H	C-H			
2-22	0,99	12-28	1,00	17-36	0,95
3-33	1,09	12-29	1,06	18-40	0,91
4-24	0,89	13-30	1,05	18-42	0,92
5-25	0,87	15-32	0,77	19-37	0,94
8-43	0,93	15-33	0,99	19-38	0,98
8-44	0,83	16-34	1,11	19-39	0,85
		16-35	0,97		

 $\sigma(\text{C-H})$ 0,08

Table 4 (suite.)

C-C-C	C(5)-C(6)-O(11)
6-1-2	118,7 (1,7)
1-2-3	122,3 (1,8)
2-3-4	119,1 (1,8)
3-4-5	119,5 (1,7)
4-5-6	121,1 (1,6)
5-6-1	119,1 (1,6)
6-1-8	120,5 (1,9)
2-1-8	120,8 (1,9)
1-8-9	119,7 (1,4)
8-9-10	147,1 (1,4)

C(1)-C(6)-O(11)	115,6 (1,4)
C(6)-O(11)-C(12)	118,7 (1,5)
O(11)-C(12)-C(13)	102,4 (1,9)
C(12)-C(13)-O(14)	106,5 (1,9)
C(12)-C(13)-C(15)	103,1 (1,9)
O(14)-C(13)-C(15)	107,5 (1,9)
C(13)-C(15)-N(16)	104,2 (1,8)
C(15)-N(16)-C(17)	124,6 (1,9)
N(16)-C(17)-C(18)	110,5 (1,9)
N(16)-C(17)-C(19)	107,7 (1,9)
C(18)-C(17)-C(19)	113,6 (2,4)

La très forte agitation thermique ne permet pas de considérer les écarts aux valeurs attendues comme très significatifs en particulier pour les atomes C(10) et C(15).

C-C-H ($\sigma \approx 5^\circ$)	C-C-H	O-C-H ($\sigma \approx 5^\circ$)			
1-2-22	104,2	13-12-28	110,8	11-12-28	107,8
3-2-22	130,8	13-12-29	120,5	11-12-29	97,1
2-3-23	118,5	12-13-30	118,9	14-13-30	118,2
4-3-23	122,3	15-13-30	100,8		
3-4-24	116,6	13-15-32	117,1	N-C-H ($\sigma \approx 5^\circ$)	
5-4-24	123,8	13-15-33	97,3		
4-5-25	119,2	17-18-40	93,5	16-15-32	100,7
6-5-25	119,6	17-18-41	98,7	16-15-33	109,2
1-8-43	107,8	17-18-42	112,3	16-17-36	95,2
1-8-44	113,3	17-19-37	112,7		
9-8-43	106,9	17-19-38	95,2		
9-8-44	116,6	17-19-39	114,5	C-N-H ($\sigma \approx 5^\circ$)	
8-9-45	101,4	18-17-36	119,2	15-16-34	107,6
		19-17-36	108,6	15-16-35	113,2
				17-16-34	107,5
				17-16-35	106,9

H-C-H ($\sigma \approx 5^\circ$)	H-C-H	H-N-H ($\sigma \approx 5^\circ$)			
32-15-33	126,6	28-12-29	115,4		
40-18-41	107,5	37-19-38	109,7		
40-18-42	142,0	37-19-39	106,2	35-16-34	92,0
41-18-42	95,9	38-19-39	118,4		
43-8-44	86,4				

(b) Organisation des structures

Les deux structures sont ioniques: le chlore est sous forme d'anion Cl^- et l'azote N(16), fixant un proton, est devenu quaternaire ($-\text{NH}_2^+$).

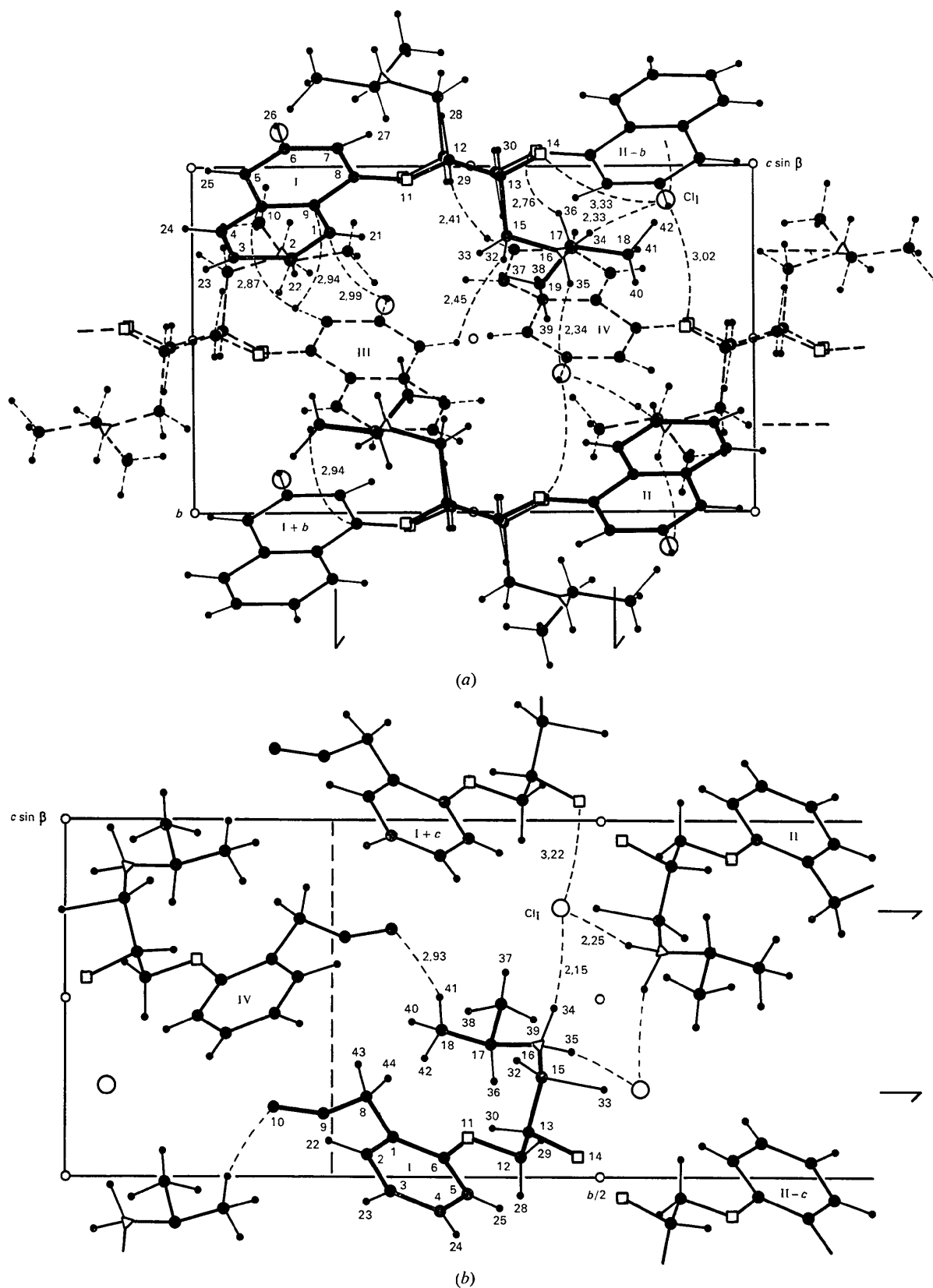


Fig. 2. Projection (100) de la structure. (a) Propranolol (Pr). (b) Alprénolol (Al).

Nous avons analysé la cohésion cristalline en examinant toutes les distances interatomiques inférieures à 4 Å. Nous avons retenu les proximités intéressantes (Tableau 5), complétées éventuellement dans le texte par les angles interatomiques correspondants. Les liaisons intermoléculaires sont indiquées sur la Fig. 2.

1. Propranolol (Cl⁻)

(i) Un réseau de liaisons hydrogène s'établit entre les anions Cl⁻ et les groupements hydrophiles >NH₂⁺ et -OH, au voisinage du plan (100), au niveau $\frac{1}{2}$. Par exemple, on observe entre les molécules de type I et III+c (ou II et IV+c par effet du centre de symétrie situé en $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$):

- d'une part, un enchaînement de liaisons Cl...H-N-H...Cl...H-N-H... le long des axes hélicoïdaux: les distances H...Cl sont voisines (2,33 et 2,34 Å), les angles Cl...N...Cl, N...Cl...N et H...Cl...H valant respectivement 103, 118 et 111°.

- d'autre part, une liaison Cl...H-O: la proximité Cl...O (3,02 Å) et l'angle Cl...O-C (115°) prouvent que l'hydrogène H(31) assure cette relation alors qu'il ne semble pas intervenir entre Cl(I) et O(14,I) (Cl...O = 3,33 Å et Cl...O-C = 125°).

(ii) Diverses proximités témoignent d'interactions faibles entre les parties hydrophobes: au niveau des cycles, C(9,I) et C(10,I) sont à 2,94 et 2,87 Å de H(27,III-a); entre chaîne et cycle, les distances H(29,I)...H(23,IV) et H(32,I)...H(25,III-a), qui valent 2,41 Å et 2,45 Å, sont à la limite des contacts hydrogène-hydrogène.

2. Alprénolol (Cl⁻)

(i) Des liaisons fortes de type hydrogène unissent autour des centres de symétrie situés en ($\frac{1}{2}, 0, 0$) et ($\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$) chaque anion chlore à deux groupements quaternaires -NH₂⁺-. Des interactions chlore-groupe-ment hydroxyle relie ces couples de molécules. Considérons par exemple Cl(I):

Tableau 5. Proximités intéressantes et liaisons* interioniques (Å) entre la molécule I(x, y, z) et ses homologues

Limites (Å) C...H: 3,0; C...C: 3,6; C...Cl: 3,5; H...H: 2,3; H...Cl: 3,5.
Les proximités B(p)...A(n, N'), homologues de A(n)...B(p, N), ne sont pas répétées.

Propranolol (Cl ⁻)			
Cl...N(16, I)	3,26	C(7)...C(9, III-a-b)	3,54
Cl...H(34, I)	2,33*	C(8)...H(41, II-b)	2,94
Cl...O(14, I)	3,33	C(9)...H(27, III-a)	2,94
Cl...N(16, III-b+c)	3,13	C(10)...H(27, III-a)	2,87
Cl...H(35, III-b+c)	2,34*	H(25)...H(32, III-a-b)	2,45
Cl...O(14, III+c)	3,02*	H(29)...H(23, IV)	2,41
C(1)...H(26, III-a)	2,99	H(36)...O(11, II-b)	2,76
Alprénolol (Cl ⁻)			
Cl...N(16, I)	3,08	C(4)...H(30, I-a)	2,87
Cl...H(34, I)	2,15*	C(5)...H(36, I-a)	2,99
Cl...O(14, I)	3,22*	C(6)...H(36, I-a)	2,83
Cl...C(15, I)	3,66	C(10)...H(41, I+a)	2,93
Cl...C(19, I)	3,85	C(13)...C(4, I+a)	3,65
Cl...N(16, II+2a)	3,20	H(23)...C(10, IV-a-c)	3,00
Cl...H(35, II+2a)	2,25*		

Tableau 6. Conformations cationiques: distances interatomiques intracationiques inférieures à 3,85 ou 2,60 Å lorsqu'il y a un ou deux hydrogènes

		Pr	Al			Pr	Al
C(6)	H(44)		2,60	C(13)	C(17)	3,29	3,16
C(9)	C(2)		3,17		C(18)	-	3,55
	C(6)		3,45		H(36)	2,55	-
	O(11)		3,60	O(14)	N(16)	2,84	2,95
O(11)	O(14)	3,51	3,58		H(34)	2,51	
	C(15)	2,84	2,77		C(17)	3,76	3,79
	H(32)	-	2,47	C(15)	C(18)	3,81	3,15
	H(33)	2,58	-		C(19)	3,07	-
C(12)	C(1)		3,63	H(33)	H(37)	2,28	
	C(5)		2,82	H(38)	H(41)	2,50	-
					H(40)	-	
	C(7)	2,80		H(39)	H(40)	2,36	
	C(9)	3,67					
	N(16)	3,82	3,82				
	H(32)	-	2,44				

– suivant la direction Oz , cet anion est en relation d'une part avec l'hydrogène H(34,I) fixé sur l'azote ($Cl \cdots H = 2,15 \text{ \AA}$, $Cl \cdots H-N = 151^\circ$), d'autre part avec l'hydrogène H(31,I+c) de l'hydroxyle car la distance $Cl \cdots O = 3,22 \text{ \AA}$ et l'angle $Cl \cdots O-C = 108^\circ$ indiquent que l'atome H(31), non localisé, devrait assurer cette liaison.

– suivant la direction Oy , l'anion est lié uniquement à l'hydrogène H(35,II+2a) du groupement $-NH_2^+$ ($Cl \cdots H = 2,25 \text{ \AA}$, $Cl \cdots H-N = 152^\circ$).

(ii) Au niveau des parties hydrophobes groupées le long du plan de glissement c , il existe un simple contact entre un méthyle et le groupement terminal du radical allyle [$H(41, I) \cdots C(10, IV) = 2,93 \text{ \AA}$, $C-H \cdots C = 147^\circ$].

Les autres proximités correspondent à des interactions plus faibles.

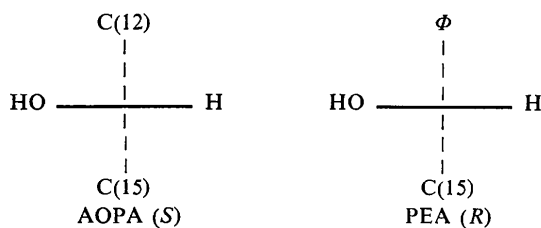
Comparaison avec les structures de la (-)-noradrénaline (Cl^-), de la (-)-éphédrine (Cl^-) et de la (-)-isoprénaline (SO_4^{2-})

Les structures cristallines de trois composés adrénériques essentiels ont été publiées: la (-)-noradrénaline (III) et la (-)-éphédrine (V) sous forme de 'chlorhydrates' (Carlström & Bergin, 1967; Bergin, 1971) et la (\pm)-isoprénaline (IV) sous forme de sulfate dihydraté (Mathew & Palenik, 1971); cette dernière présente dans le cristal deux molécules indépendantes *A* et *B*.

Conformations cationiques

Nous avons comparé les conformations de ces quatre cations avec celles de nos deux composés en calculant les proximités atomiques et les angles conformationnels dans le cas de l'isomère lévogyre biologiquement actif [carbone C(13) asymétrique]. Ces résultats sont complétés par des projections.

On sait que les catécholamines sympathomimétiques naturelles lévogyres (noradrénaline) ont la configuration absolue *R*; Dukes & Smith (1971) ont établi chimiquement celle du (-)-propranolol et de substances apparentées dont le (-)-alprénolol: trouvant que le groupement isopropylaminométhyle est plus encombrant que le groupement aryloxyméthyle dans les (-)-aryloxypropanolamines (AOPA) lors de l'acylation de la fonction alcool, ils attribuent au carbone C(13) de ces dernières, et donc au (-)-propranolol, la configuration *S*. En fait, les isomères lévogyres des deux séries doivent avoir la même configuration absolue étant donné leur activité biologique, et la notation *S* des AOPA est stéréochimiquement équivalente à la configuration *R* des phényléthanolamines (PEA).



D'après la Fig. 3, l'alprénolol et le propranolol qui se ressemblent à première vue, n'ont pas en réalité la même conformation de chaîne et les proximités intracationiques homologues (Tableau 6) sont différentes. Il en est de même pour l'éphédrine et la noradrénaline. Ces déformations proviennent de diverses rotations internes autour des liaisons covalentes: elles sont évaluées par les angles de configuration (Tableau 7). Les valeurs des angles observés ici sont quelque peu variables; on notera cependant la similitude intéressante de la rotation autour de la liaison C(13)–C(15) dans l'enchaînement $-CHOH-CH_2-NH_2^+$: l'angle φ_4 est en effet compris entre -50° (IsoB) et -75° (Al), d'où un rapprochement entre O(14) et N(16) qui va respectivement de 2,64 à 2,95 Å. La Fig. 4, projection de chaque cation parallèlement à la liaison C(13)–C(15) sur laquelle on peut mesurer directement cet angle φ_4 , montre bien cette configuration. Il ne semble pas qu'un hydrogène, appartenant soit à l'hydroxyle soit au groupement $-NH_2^+$, intervienne pour stabiliser cette forme: elle semblerait résulter plutôt d'un équilibre entre les contraintes extérieures au cation et les répulsions interatomiques intracationiques.

Nous avons fait une constatation analogue pour un enchaînement atomique légèrement différent $C-O-CH_2-CH_2-N(CH_2)_3^+$, présent dans certains dérivés de la choline, notamment acétyl- et carbamoylcholine (cholinergiques). Leur comparaison (Barrans, 1971) a

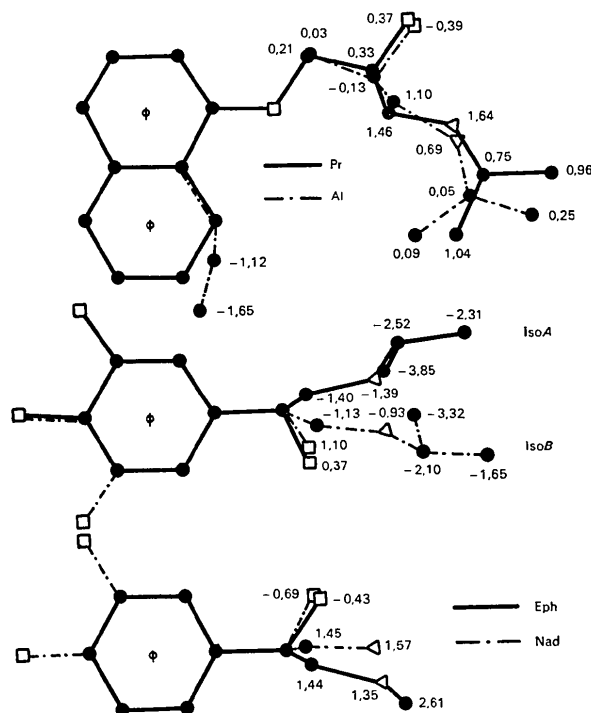


Fig. 3. Projection cotée de chaque cation sur le plan moyen du noyau aromatique montrant les écarts entre atomes homologues (Pr: propranolol; Al: alprénolol; Iso A, Iso B: isoprénaline A et B; Eph: éphédrine; Nad: noradrénaline).

montré une rotation autour de la liaison $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, limitée par suite de l'encombrement des méthylènes fixés sur l'azote et comprise entre -70 et -90° : elle rapproche l'oxygène de l'azote ($\text{O}\cdots\text{N}=3,13$ à $3,26$ Å) et d'un carbone fixé sur N ($\text{O}\cdots\text{C}\alpha=2,98$ à $3,07$ Å).

Mais cette conformation repliée du groupement $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$ n'est pas de règle dans les cristaux, car l'adrénaline, adrénérique α (Bergin, 1971), et un certain nombre de cholinergiques, dont le cation car-

bamoylcholine dans le chlorure et le bromure (Barrans, 1973), sont de forme allongée.

Les autres angles de configuration sont beaucoup moins comparables. Ces différences appellent peu de commentaires, étant donné la souplesse de ces chaînes dont les déformations sont liées en grande part à l'environnement cristallin. De même, l'environnement biologique (récepteur adrénérique par exemple) peut induire des changements de conformation de ces

Tableau 7. Angles de configuration ($^\circ$)
et distance intracationique $\text{O}(14)\cdots\text{N}(16)$ dans les chlorures de (-)-propranolol (Pr), de (-)-alprénolol (Al), de (-)-noradrénaline (Nad), de (-)-éphédrine (Eph) et dans le sulfate de (-)-isoprénaline (Iso A et Iso B)

	Pr	Al	Nad	Eph	Iso A	Iso B
χ_1 φ —C(1)—C(8)—C(9)		66				
χ_2 C(1)—C(8)—C(9)—C(10)		-117				
ϱ_1 φ —C(6)—O(11)—C(12)	8	-3				
ϱ_2 C(6)—O(11)—C(12)—C(13)	175	-174				
ϱ_3 O(11)—C(12)—C(13)—O(14)	174	169				
ϱ_4 O(11)—C(12)—C(13)—C(15)	-58	-76				
φ_1 φ —C(6)—C(13)—O(14)			-34	-21	-18	-50
φ_2 φ —C(6)—C(13)—C(15)			-97	99	103	-106
φ_3 C(12)—C(13)—C(15)—N(16)	-176	170				
φ'_3 C(6)—C(13)—C(15)—N(16)			176	164	174	-177
φ_4 O(14)—C(13)—C(15)—N(16)	-50*	-75	-64	-70	-62	-50
φ_5 C(13)—C(15)—N(16)—C(17)	-83	-60		-170	-156	172
φ_6 C(15)—N(16)—C(17)—C(18)	171	-168			176	-173
φ_7 C(15)—N(16)—C(17)—C(19)	-65	-46			-60	62
ψ_1 O(14)—C(13)—C(15)—C(20)				51		
ψ_2 C(6)—C(13)—C(15)—C(20)				-74		
ψ_3 C(17)—N(16)—C(15)—C(20)				66		
$\text{O}(14)\cdots\text{N}(16)$ (Å)	2,84	2,95	2,85	2,87	2,82	2,64
$\sigma \leq 0,01$						

* Valeur entachée d'erreur liée à la position incertaine de C(15).

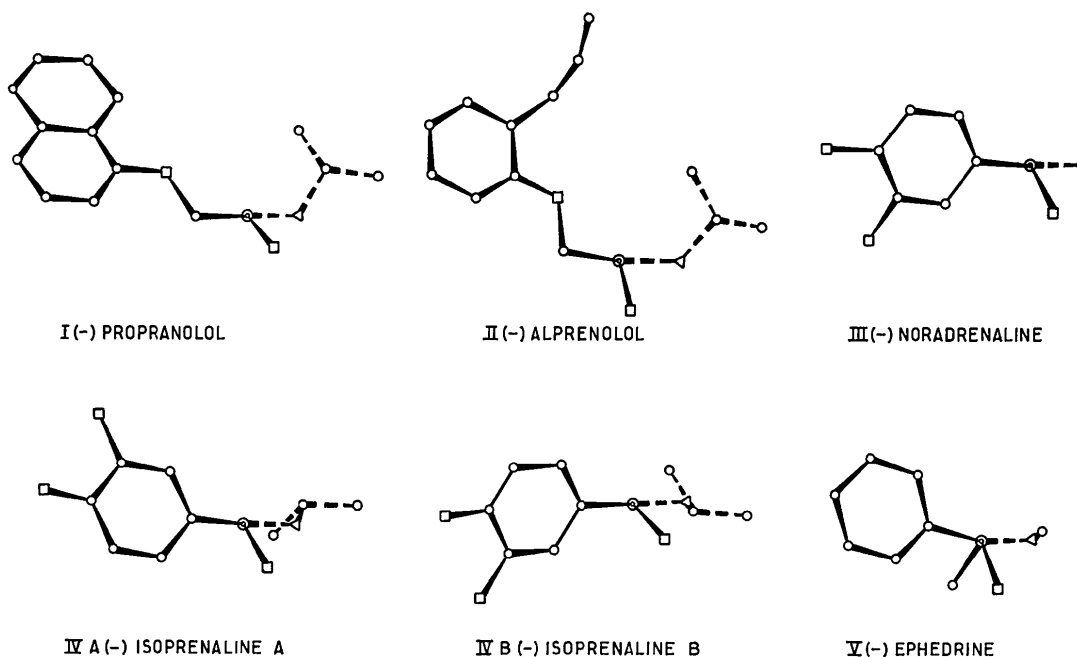


Fig. 4. Projection de chaque cation parallèlement à la liaison C(13)—C(15) (angle de configuration φ_4).

substrats et stabiliser des formes 'actives' légèrement différentes de celles trouvées par les méthodes de calcul conformationnel pour le cation isolé.

Nous retiendrons donc de notre comparaison l'existence à l'état solide d'une torsion préférentielle φ_4 de -50 à -75° , les autres angles étant beaucoup plus variables.

Relations intermoléculaires

La chaîne contient deux atomes d'hydrogène particulièrement liants, H(35) et H(36) fixés sur l'azote quaternaire. D'autre part celui de l'hydroxyle, H(31), est souvent actif.

Dans le propranolol, l'alprénolol et l'éphédrine, tous trois forment des liaisons avec l'anion Cl^- . Dans l'isoprénaline, le groupement quaternaire se lie soit à l'anion SO_4^{2-} , soit aux groupements $-\text{OH}$ phénoliques tandis que les groupements hydroxyle fixés sur C(13) sont en relation avec l'anion, l'eau d'hydratation ou un autre hydroxyle. Enfin dans la noradrénaline, le groupement quaternaire est lié à l'anion Cl^- .

Entre les noyaux aromatiques hydrophobes les interactions sont généralement faibles mais dans les catécholamines, les hydroxyles des radicaux $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$ sont souvent en relation avec l'anion (interactions de type $\text{O} \cdots \text{H}-\text{N}$ et $\text{O}-\text{H} \cdots \text{Cl}^-$).

Conclusion

Nous constatons que dans les cristaux, ces molécules forment toujours des liaisons avec des centres négatifs grâce au groupement quaternaire $>\text{NH}_2^+$ et quelques fois grâce au groupement hydroxyle $-\text{OH}$. Il est possible, en milieu biologique, que les mêmes interactions interviennent entre ces molécules et leurs récepteurs adrénergiques.

De même, il est possible que la torsion préférentielle φ_4 (50 à 75°), relativement stable dans les cristaux, soit caractéristique de la (ou d'une) conformation active vis à vis des récepteurs mis en jeu.

Références

- BARRANS, Y. (1971). Thèse, Bordeaux.
 BARRANS, Y. (1973). *Acta Cryst.* B29, A paraître.
 BERGIN, R. (1971a). *Acta Cryst.* B27, 381-386.
 BERGIN, R. (1971b). *Acta Cryst.* B27, 2139-2146.
 CARLSTRÖM, D. & BERGIN, R. (1967). *Acta Cryst.* 23, 313-319.
 DANGOU MAU, J., BARRANS, Y. & COTRAIT, M. (1973). *J. Pharmacol. Paris*. Sous presse.
 DUKES, M. & SMITH, L. H. (1971). *J. Med. Chem.* 14, 326-328.
 MATHEW, M. & PALENIK, G. J. (1971). *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 497-502.

Acta Cryst. (1973). B29, 1272

Crystal Structure of a Sodium and Chlorine-Rich Scapolite

BY S. B. LIN AND BRIAN J. BURLEY

Department of Geology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

(Received 30 October 1972; accepted 11 February 1973)

The crystal structure of scapolite with composition 19.4% Me, and $a = 12.059$ (1) and $c = 7.587$ (2) Å, has been refined in a newly determined space group, $P4_2/n$. The three-dimensional intensities were collected with an integrated precession camera using Zr-filtered Mo radiation. The structure has been completed by Fourier methods and refined by full-matrix least-squares calculations. The refined structure turned out to be similar to that previously reported but has a different symmetry with significant differences in the Al distribution and the coordinates of some sites, especially the (Na, Ca) site. The refined structure also has a lower R (7.4%) index. Average (Si, Al)-O distances are 1.608 Å in the T(1) tetrahedron, 1.693 Å in the T(2) tetrahedron and 1.651 Å in the T(3) tetrahedron, thus indicating that more Al atoms go into the T(2) than T(3) sites, but no Al atom enters the T(1) sites. The average position of the (Na, Ca) site is off the mirror plane present in the space group $I4/m$. The (Na, Ca) site is shown to be 8-coordinated rather than 6-coordinated as previously reported. The CO_3 groups have the same horizontal disordered disposition as in meionite-rich scapolites, but in this Na, Cl-rich crystal they have a wider range of vertical disposition, suggesting that some of the planar CO_3 groups tilt from the (001) plane. The present study shows that this sodium, chlorine-rich scapolite really has a distorted, pseudo body-centred structure.

Introduction

The natural scapolites form a solid-solution series between the two theoretical end-members, $\text{Na}_4\text{Al}_3\text{Si}_9\text{O}_{24}\text{Cl}$ (marialite) and $\text{Ca}_4\text{Al}_6\text{Si}_6\text{O}_{24}\text{CO}_3$ (meionite). The index of chemical composition, at. % Me, has been de-

finied as $100(\text{Ca} + \text{Sr} + \text{Fe} + \text{Mn} + \text{Mg})/(\text{Na} + \text{K} + \text{Ca} + \text{Sr} + \text{Fe} + \text{Mn} + \text{Mg})$ and the nomenclature is accepted as marialite, $\text{Me}_0\text{-Me}_{20}$; dipyre, $\text{Me}_{20}\text{-Me}_{50}$; mizzonite, $\text{Me}_{50}\text{-Me}_{80}$; meionite, $\text{Me}_{80}\text{-Me}_{100}$ (Shaw, 1960; Deer, Howie & Zussman, 1963). This paper is an attempt to refine the crystal structure of a natural scapo-