

Structure Cristalline du Chlorhydrate de Propranolol Dextrogyre

PAR M. GADRET, M. GOURSOLLE, J. M. LEGER ET J. C. COLLETER

Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II, rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France, et Laboratoire de Cristallographie associé au CNRS, Université de Bordeaux I, 351 cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 6 janvier 1975, accepté le 24 février 1975)

The crystal structure of dextrorotatory propranolol hydrochloride ($C_{16}H_{22}NO_2Cl$) has been solved by direct methods with the *MULTAN* program. Crystal data are: space group $P2_1$, $Z=2$, $a=12.43$ (6), $b=9.74$ (6), $c=6.88$ (9) Å, $\beta=94.00^\circ$. The final R value is 0.058. The Cl^- anion is responsible for crystalline cohesion.

Introduction

Le propranolol (Fig. 1) est utilisé en thérapeutique depuis quelques années pour combattre l'angine de poitrine et certains troubles du rythme cardiaque. Plus précisément, il agit sur des récepteurs spécifiques et appartient pour cette raison à la famille des dérivés adrénolytiques β bloquants.

Sa structure cristalline (groupe $P2_1/c$) a été déterminée et comparée à celle de la nor-adrenaline et d'autres molécules voisines (Barrans, Cotrait & Dangoumau, 1973). Pour préciser les relations entre l'activité et la structure moléculaire nous avons étudié la configuration de l'isomère d dans le milieu cristallin qui cristallise dans un groupe différent.

Partie expérimentale

Le chlorhydrate de d -propranolol (chlorhydrate de d -isopropylamino-1 (α -naphtyloxy)-3 propanol-2) cristallise à partir d'une solution saturée d'éthanol sous forme de prismes monocliniques. Les diagrammes de Bragg et Weissenberg nous ont permis de déterminer le groupe de symétrie et les valeurs approchées des paramètres cristallins que nous avons précisées lors des mesures au diffractomètre.

Données cristallographiques

Système monoclinique: groupe spatial $P2_1$. $a=12.43$ (6), $b=9.74$ (6), $c=6.88$ (9) Å, $\beta=94.00^\circ$, $V=832.92$ Å³, $D_m=1.185$, $D_c=1.178$ g cm⁻³, $Z=2$. Nombre de réflexions: 1644 dont 1528 observées. Les intensités diffractées ont été mesurées sur diffractomètre automatique Siemens équipé d'un compteur à scintillations, en balayage $\theta-2\theta$ et en utilisant le rayonnement Cu $K\alpha$.

Détermination de la structure

Les facteurs de diffusion utilisés sont ceux des *International Tables for X-ray Crystallography* (1962), sauf pour l'hydrogène où les valeurs de Stewart, Davidson

& Simpson (1965) ont été adoptées. Tous les calculs se rapportant à cette structure ont été effectués sur ordinateur IRIS 80 de la C.I.I.

La résolution de la structure a été menée à bien par les méthodes directes grâce au programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970), en utilisant les réflexions ayant un $E > 1.60$. Un premier calcul des F_c avec tous les atomes a donné un R de 0,33.

L'affinement de la structure, par la méthode des moindres carrés, a été conduit de la façon suivante avec le schéma de pondération

$$w = 1, \text{ si } |F_o| < P, \quad P = \sqrt{F_o^2 \max/10}$$

$$w = (P^2/F_o), \text{ si } |F_o| > P.$$

Affinement de la structure

Après quatre cycles d'affinement avec agitation thermique isotrope sur les atomes Cl, C, O et N, $R=0,15$; après localisation des atomes d'hydrogène par fonction différence de Cochran, puis affinement avec agitation anisotrope sur les atomes Cl, C, O, N et isotrope

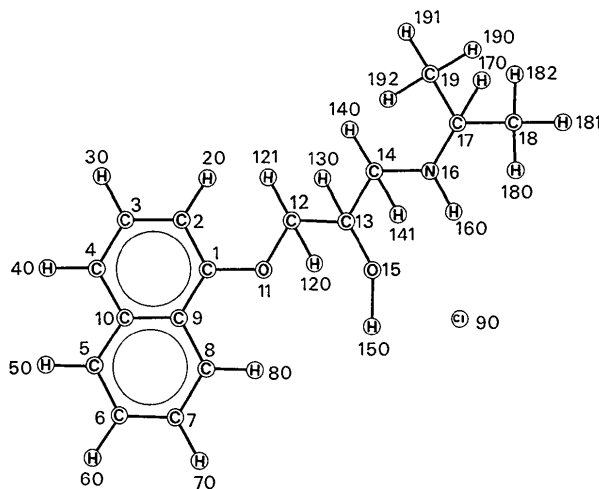


Fig. 1. Chlorhydrate de d -propranolol.

sur les hydrogènes lors du dernier cycle (cinq cycles)
 $R=0,058$.*

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30966: 19 pp., 1 microfiche). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Résultats

Le Tableau 1 comporte les paramètres atomiques.

A partir de ces coordonnées, nous avons calculé les distances et les angles interatomiques dans une molécule (Tableaux 2 et 3).

Ces résultats entraînent les remarques suivantes. Les liaisons $C_{\alpha}-C_{\beta}$ du noyau naphthyle ont des distances plus courtes que les autres. A noter en plus que la liaison

Tableau 1. Paramètres atomiques

Sauf les B_{iso} , les paramètres sont multipliés par 10^4 .

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(1)	2198 (3)	87 (4)	6721 (5)	83 (2)	121 (4)	181 (7)	-18 (5)	14 (6)	-1 (9)
C(2)	2460 (3)	-587 (5)	8444 (6)	90 (3)	137 (5)	243 (8)	-18 (6)	-5 (7)	40 (11)
C(3)	1725 (4)	-553 (5)	9907 (6)	106 (3)	176 (6)	226 (9)	-44 (7)	18 (8)	82 (12)
C(4)	772 (3)	95 (6)	9652 (5)	102 (3)	182 (7)	211 (8)	-56 (7)	65 (8)	-24 (12)
C(5)	-493 (3)	1554 (5)	7574 (6)	92 (3)	160 (7)	300 (10)	4 (7)	78 (8)	-75 (13)
C(6)	-734 (4)	2252 (6)	5892 (7)	98 (3)	176 (7)	349 (11)	58 (7)	37 (10)	-47 (14)
C(7)	-17 (4)	2257 (5)	4422 (6)	104 (3)	158 (6)	271 (10)	31 (7)	-14 (9)	22 (12)
C(8)	929 (3)	1537 (4)	4650 (5)	92 (3)	128 (6)	204 (7)	10 (5)	20 (7)	-1 (9)
C(9)	1208 (3)	810 (4)	6392 (5)	80 (2)	107 (4)	190 (7)	-15 (5)	20 (6)	-34 (8)
C(10)	480 (3)	815 (4)	7900 (5)	87 (3)	128 (5)	215 (8)	-23 (6)	44 (7)	-51 (10)
O(11)	2844 (2)	143 (4)	5193 (3)	84 (2)	185 (4)	192 (5)	44 (5)	34 (5)	23 (8)
C(12)	3903 (3)	-396 (4)	5504 (5)	83 (3)	138 (5)	233 (8)	14 (6)	4 (7)	19 (10)
C(13)	4483 (3)	-93 (4)	3687 (5)	81 (2)	98 (4)	208 (7)	16 (5)	-3 (6)	-28 (8)
C(14)	5585 (3)	-768 (4)	3864 (6)	76 (2)	119 (4)	243 (8)	6 (5)	-9 (6)	52 (10)
O(15)	4561 (3)	1349 (3)	3474 (4)	150 (3)	88 (3)	281 (7)	22 (5)	98 (7)	-7 (7)
N(16)	6035 (2)	-877 (3)	1930 (4)	62 (2)	90 (3)	265 (7)	11 (4)	12 (5)	26 (7)
C(17)	7197 (3)	-1319 (5)	1918 (7)	65 (2)	129 (5)	415 (12)	24 (5)	13 (8)	58 (13)
C(18)	7438 (4)	-1608 (7)	-155 (9)	91 (3)	223 (9)	469 (17)	42 (9)	113 (12)	-103 (19)
C(19)	7925 (4)	-237 (8)	2858 (9)	71 (3)	267 (10)	481 (16)	-52 (9)	5 (10)	-6 (22)
Cl(90)	5556 (1)	1819 (2)	-534 (1)	102 (1)	108 (1)	283 (2)	21 (2)	2 (2)	98 (2)

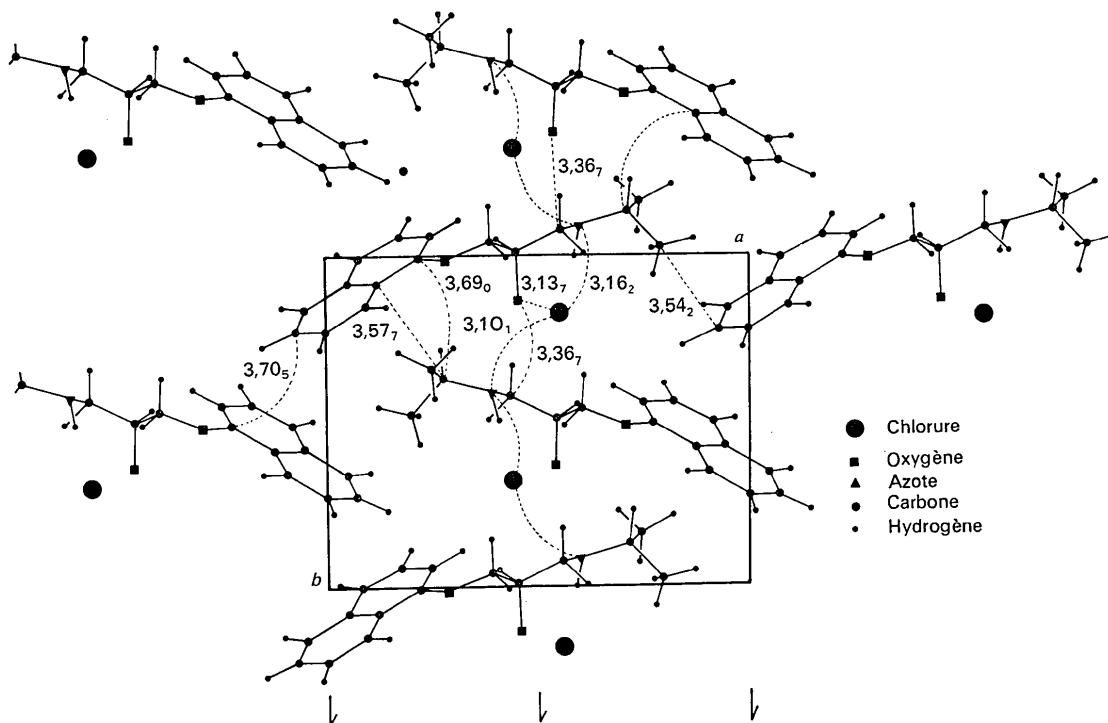


Fig. 2. Projection (001).

Tableau 1 (suite)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> _{iso}
H(20)	3175 (32)	-1055 (49)	8627 (57)	5,3
H(30)	1962 (35)	-1074 (55)	11156 (62)	6,1
H(40)	287 (34)	-44 (56)	10739 (61)	6,5
H(50)	-1043 (36)	1489 (55)	8544 (65)	6,7
H(60)	-1490 (41)	2708 (66)	5671 (68)	8,3
H(70)	-168 (36)	2786 (62)	3174 (66)	7,0
H(80)	1438 (32)	1537 (50)	3671 (62)	4,4
H(120)	3857 (36)	-1438 (56)	5701 (61)	6,1
H(121)	4314 (30)	80 (48)	6490 (59)	4,6
H(130)	4046 (28)	-492 (42)	2628 (51)	3,9
H(140)	5542 (32)	-1754 (62)	4348 (59)	5,4
H(141)	6106 (37)	-76 (60)	4669 (61)	6,4
H(160)	5905 (33)	-36 (53)	1161 (61)	4,9
H(170)	7245 (32)	-2240 (54)	2684 (59)	5,8
H(180)	8224 (35)	-2085 (58)	-145 (64)	6,2
H(181)	6924 (39)	-2246 (66)	-893 (77)	9,0
H(182)	7392 (43)	-722 (65)	-1042 (77)	8,3
H(190)	8714 (36)	-473 (52)	2814 (64)	6,4
H(192)	7743 (35)	-163 (62)	4215 (65)	7,0
H(191)	7774 (34)	589 (58)	2093 (60)	6,1

Tableau 2. Distances interatomiques (Å)

C(1)—C(2)	1,376 (5)	C(9)—C(1)	1,423 (5)
C(2)—C(3)	1,407 (6)	C(2)—H(20)	1,000 (42)
C(3)—C(4)	1,344 (7)	C(3)—H(30)	1,025 (46)
C(4)—C(10)	1,421 (6)	C(4)—H(40)	1,002 (43)
C(10)—C(5)	1,412 (6)	C(5)—H(50)	0,991 (45)
C(5)—C(6)	1,359 (7)	C(6)—H(60)	1,041 (54)
C(6)—C(7)	1,396 (6)	C(7)—H(70)	1,008 (50)
C(7)—C(8)	1,369 (6)	C(8)—H(80)	0,957 (42)
C(8)—C(9)	1,416 (5)	C(12)—H(120)	1,026 (55)
C(9)—C(10)	1,425 (5)	C(12)—H(121)	0,943 (42)
C(1)—O(11)	1,368 (4)	C(13)—H(130)	0,961 (36)
O(11)—C(12)	1,421 (5)	C(14)—H(140)	1,019 (59)
C(12)—C(13)	1,517 (5)	C(14)—H(141)	1,064 (51)
C(13)—O(15)	1,417 (5)	N(16)—H(160)	0,983 (49)
C(13)—C(14)	1,517 (5)	C(17)—H(170)	1,040 (50)
C(14)—N(16)	1,485 (5)	C(18)—H(180)	1,083 (46)
N(16)—C(17)	1,508 (5)	C(18)—H(181)	1,005 (57)
C(17)—C(18)	1,506 (8)	C(18)—H(182)	1,057 (60)
C(17)—C(19)	1,507 (8)	C(19)—H(190)	1,010 (45)
O(15)—Cl(90)	3,137 (3)	C(19)—H(191)	0,974 (53)
N(16)—Cl(90)	3,162 (3)	C(19)—H(192)	0,980 (45)
		Cl(90)—H(160)	2,180 (49)

C(3)—C(4) est moins longue que les trois autres liaisons $C_\alpha-C_\beta$, c'est-à-dire C(5)—C(6), C(7)—C(8) et C(1)—C(2).

Toutes les autres liaisons du noyau ont une longueur comprise entre 1,41 et 1,42 Å. Les angles varient de 117,8 à 121,9°. Rappelons que dans la naphthalène lui-même, les longueurs de liaisons varient de 1,36 Å pour les liaisons $C_\alpha-C_\beta$ à 1,42 Å pour les liaisons C_o-C_α . Quant aux liaisons C—C de la chaîne et du groupe propyle terminal, elles sont toutes très voisines de 1,51 Å. D'autre part, en utilisant le programme de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959), nous avons déterminé les plans moyens suivants:

plan I constitué par les atomes du noyau naphthyle:

C(1) à C(10) [Tableau 4(a)];

plan II constitué par les atomes de la chaîne O(11), C(12) à C(14) N(16) et C(17) [Tableau 4(b)].

Tableau 3. Angles interatomiques (°)

C(1)—C(2)—C(3)	118,730 (42)
C(2)—C(3)—C(4)	121,875 (47)
C(3)—C(4)—C(10)	120,944 (46)
C(4)—C(10)—C(5)	123,513 (42)
C(10)—C(5)—C(6)	121,757 (47)
C(5)—C(6)—C(7)	120,402 (50)
C(6)—C(7)—C(8)	120,165 (46)
C(7)—C(8)—C(9)	120,787 (40)
C(8)—C(9)—C(1)	122,742 (36)
C(8)—C(9)—C(10)	119,025 (36)
C(10)—C(9)—C(1)	118,226 (35)
C(9)—C(1)—O(11)	113,912 (34)
C(2)—C(1)—O(11)	124,527 (37)
C(1)—O(11)—C(12)	117,161 (33)
O(11)—C(12)—C(13)	107,009 (34)
C(12)—C(13)—O(15)	108,559 (33)
C(12)—C(13)—C(14)	109,140 (34)
O(15)—C(13)—C(14)	111,760 (33)
C(13)—C(14)—N(16)	110,723 (34)
O(15)—Cl(90)—N(16)	58,497 (09)
C(14)—N(16)—C(17)	116,516 (34)
N(16)—C(17)—C(18)	108,224 (44)
N(16)—C(17)—C(19)	110,174 (45)
C(18)—C(17)—C(19)	112,610 (51)
C(9)—C(1)—C(2)	121,559 (37)
C(5)—C(10)—C(9)	117,844 (39)
C(9)—C(10)—C(4)	118,639 (39)
C(1)—C(2)—H(20)	118,772 (275)
H(20)—C(2)—C(3)	122,464 (275)
C(2)—C(3)—H(30)	115,242 (295)
H(30)—C(3)—C(4)	122,867 (295)
C(3)—C(4)—H(40)	114,158 (300)
H(40)—C(4)—C(10)	124,734 (300)
C(10)—C(5)—H(50)	118,955 (312)
H(50)—C(5)—C(6)	119,026 (312)
C(5)—C(6)—H(60)	118,763 (333)
H(60)—C(6)—C(7)	120,612 (333)
C(6)—C(7)—H(70)	121,948 (324)
H(70)—C(7)—C(8)	117,885 (323)
C(7)—C(8)—H(80)	121,657 (300)
H(80)—C(8)—C(9)	117,501 (300)
O(11)—C(12)—H(120)	109,043 (294)
H(120)—C(12)—H(121)	115,121 (411)
H(121)—C(12)—C(13)	103,521 (288)
C(12)—C(13)—H(130)	105,742 (251)
H(130)—C(13)—C(14)	110,219 (251)
H(130)—C(13)—O(15)	111,209 (251)
O(11)—C(12)—H(121)	112,107 (289)
H(120)—C(12)—C(13)	109,610 (294)
C(13)—C(14)—H(140)	111,518 (299)
C(13)—C(14)—H(141)	106,325 (293)
H(140)—C(14)—H(141)	118,047 (417)
H(141)—C(14)—N(16)	105,026 (293)
H(140)—C(14)—N(16)	104,973 (298)
C(14)—N(16)—H(160)	111,450 (295)
C(17)—N(16)—H(160)	110,947 (295)
N(16)—H(160)—Cl(90)	177,990 (425)
N(16)—C(17)—H(170)	105,418 (276)
H(170)—C(17)—C(19)	111,922 (278)
H(170)—C(17)—C(18)	108,174 (277)
C(17)—C(18)—H(180)	108,312 (288)
C(17)—C(18)—H(182)	112,908 (346)
C(17)—C(18)—H(181)	115,703 (364)
H(180)—C(18)—H(181)	106,222 (461)
H(181)—C(18)—H(182)	101,890 (499)
H(180)—C(18)—H(182)	111,575 (448)
C(17)—C(19)—H(191)	105,005 (313)
C(17)—C(19)—H(192)	106,853 (331)
C(17)—C(19)—H(190)	112,584 (299)
H(190)—C(19)—H(191)	108,851 (430)
H(191)—C(19)—H(192)	114,009 (453)
H(192)—C(19)—H(190)	109,539 (443)

Tableau 4. *Plans moyens*(a) Plan I: $0,4147x + 0,8230y + 0,3882z = 2,8700$

Déviations (Å)

Atomes définissant le plan		Autres atomes	
C(1)	-0,0078	O(11)	-0,0088
C(2)	0,0132	C(12)	0,1857
C(3)	0,0253	C(13)	0,2770
C(4)	-0,0138	C(14)	0,3461
C(5)	-0,0072	O(15)	1,4203
C(6)	0,0125	N(16)	0,0133
C(7)	0,0245	C(17)	0,2549
C(8)	-0,0118	C(18)	-0,3609
C(9)	-0,0186	C(19)	1,7361
C(10)	-0,0161	Cl(90)	1,3223

(b) Plan II: $0,3380x + 0,9115y + 0,2344z = 2,1474$

Déviations (Å)

Atomes définissant le plan		Autres atomes	
O(11)	-0,0749	C(1)	-0,1730
C(12)	-0,0592	C(2)	-0,4109
C(13)	0,1881	C(3)	-0,4751
C(14)	0,0761	C(4)	-0,3419
N(16)	-0,1117	C(5)	0,1236
C(17)	-0,0184	C(6)	0,3982
		C(7)	0,4921
		C(8)	0,2802
		C(9)	0,0066
		C(10)	-0,0752
		O(15)	1,4701
		C(18)	-0,4700
		C(19)	1,3918
		Cl(90)	1,7269

Tous les atomes définissant le plan I sont pratiquement dans ce plan. Parmi les autres atomes, seuls deux d'entre eux sortent de ce plan O(15) et C(19).

Quant au plan II, les atomes qui le définissent en sont très proches. Il en est de même pour les autres atomes exceptés là encore les deux atomes O(15) et C(19).

Tableau 5. *Liaisons hydrogène (Å)*

Code de symétrie

	x	y	z
I	x	y	z
II	1+x	y	z
III	x	y	1+z
IV	1-x	$\frac{1}{2}+y$	\bar{z}
V	\bar{x}	$\frac{1}{2}+y$	1-z
VI	\bar{x}	$\frac{1}{2}+y$	2-z
VII	1-x	$\frac{1}{2}+y$	1-z
VIII	1-x	$y-\frac{1}{2}$	1-z

O(15,I)···N(16,I)	3,07 (8)	Cl(90,I)···H(160,I)	2,18 (0)
Cl(90,I)···O(15,I)	3,13 (7)	Cl(90,I)···N(16,IV)	3,10 (1)
Cl(90,I)···N(16,I)	3,16 (2)		

Tableau 6. *Principales distances interatomiques (Å) entre molécules inférieures à 4 Å*

C(9)·····C(17, VII)	3,57 (7)	C(5, I)·····C(3, VI)	3,69 (8)
C(19, I)·····C(6, II)	3,54 (2)	Cl(90, I)·····C(14, IV)	3,51 (4)
C(19, I)·····C(7, II)	3,63 (8)	C(1, I)·····C(17, VII)	3,69 (0)
C(4, I)·····C(8, III)	3,71 (2)	O(15, I)·····C(14, VII)	3,36 (7)
C(3, I)·····O(11, III)	3,86 (6)	O(15, I)·····C(12, VII)	3,74 (4)
C(6, I)·····C(1, V)	3,70 (5)	C(14, I)·····O(15, VIII)	3,36 (7)
C(7, I)·····C(9, V)	3,79 (3)	C(17, I)·····C(1, VIII)	3,69 (0)

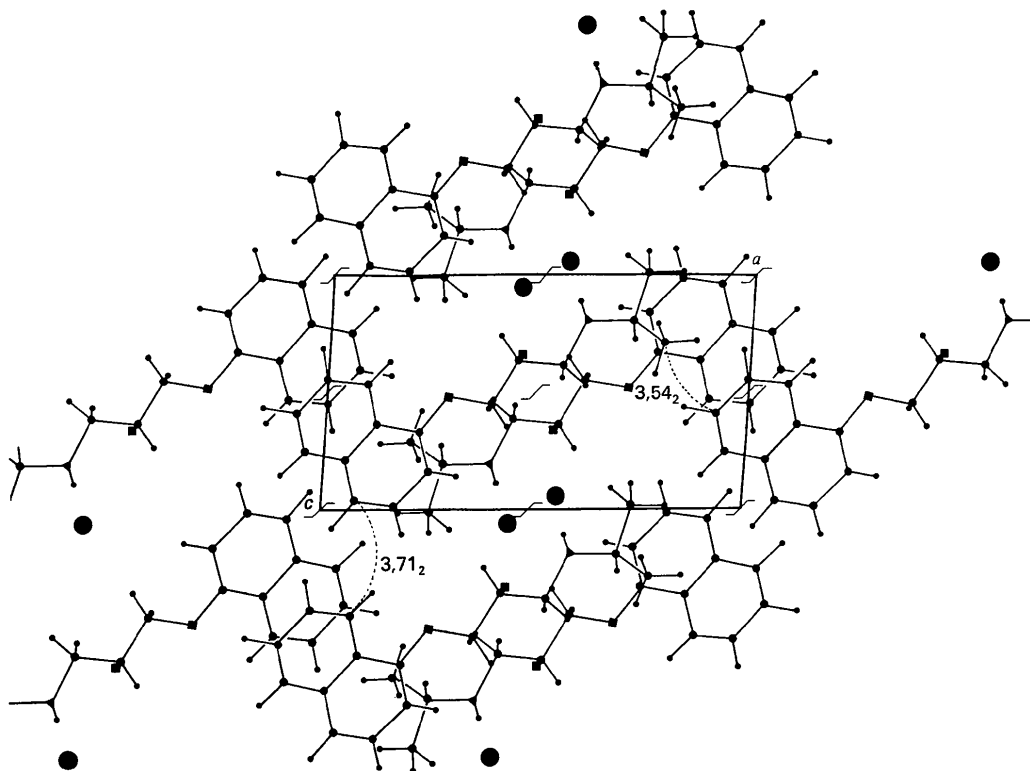


Fig. 3. Projection (010).

A la lecture de ces résultats, il est facile de voir que les atomes de cette molécule sont approximativement coplanaires à l'exception de O(15) et C(19). La preuve en est que l'angle de ces deux plans est petit: $\varphi = 11,09^\circ$.

Cohésion cristalline

Les molécules de propranolol sont réparties dans des couches orientées sensiblement suivant la direction (101). On note que les molécules appartenant à deux couches voisines sont antiparallèles.

La cohésion cristalline est assurée d'une part par une série de liaisons hydrogène dans laquelle l'ion Cl^- joue un rôle prépondérant, constituant une hélice autour d'un axe 2_1 et d'autre part par des contacts type van der Waals (Tableaux 5 et 6) [projection (001) et projection (010)] (Figs. 2 et 3).

Ces liaisons interviennent à deux niveaux:

- Au sein d'une même couche moléculaire, ce sont des contacts de van der Waals qui assurent la cohésion:

dans la direction **a**: C(19,I)-C(6,II) et C(19,I)-C(7,II)

dans la direction **c**: C(4,I)-C(8,III) et C(3,I)-O(11,III).

- Entre les couches moléculaires, on rencontre deux types de liaisons.

Les ions Cl^- qui se répartissent dans la maille entre les couches moléculaires [projection (001)] assureront le lien entre celles-ci Cl(90,I)-O(15,I); Cl(90,I)-N(16,I); Cl(90,I)-N(16,IV).

A ces liaisons hydrogène, il faut ajouter les autres liaisons du type van der Waals.

Le noyau naphthyle de la molécule I s'intercale entre celui de la molécule V et celui de la molécule VI: C(6,I)-C(1,V); C(7,I)-C(9,V); C(5,I)-C(3,VI).

Il y a, d'autre part, un couplage assez étroit entre la molécule I et VII: C(1,I)-C(17,VII); C(9,I)-C(17,VII); O(15,I)-C(14,VII); O(15,I)-C(12,VII). Enfin, soulignons la position intéressante du groupe propyle terminal: il se situe entre deux noyaux naphthyle: C(19,I)-C(6,II); C(17,I)-C(1,VIII).

Conclusions

La structure que nous venons de rapporter est différente de la forme précédemment décrite. Cette remarque est peut-être à retenir pour comprendre les relations activité-structure dans cette série des dérivés adrénolytiques et adrénergiques β bloquants dont nous poursuivons l'étude.

Références

- BARRANS, Y., COTRAIT, M. & DANGOUMAU, J. (1973). *Acta Cryst.* B29, 1264-1272.
 GERMAIN, P., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* B26, 274-285.
International Tables for X-ray Crystallography (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
 SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* 12, 600-604.
 STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* 42, 3175-3178.

Acta Cryst. (1975). B31, 1942

Structure Cristalline du Chlorhydrate de Dichloroisoprotérénol, (Dichloro-3',4' Phényl)-1 Isopropylamino-2 Ethanol.HCl

PAR M. GADRET, M. GOURSOLLE, J. M. LEGER ET J. C. COLLETER

Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II, rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France, et Laboratoire de Cristallographie associé au CNRS, Université de Bordeaux I, 351 cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 6 janvier 1975, accepté le 24 février 1975)

The crystal structure of dichloroisoproterenol hydrochloride, 1-(3',4'-dichlorophenyl)-2-isopropylaminoethanol.HCl, has been solved by direct methods with the *MULTAN* program. Crystal data are: space group *Pbca*, $Z=8$, $a=25.02$ (2), $b=12.90$ (8), $c=8.56$ (5) Å. The final *R* value is 0.051. The Cl^- anion is responsible for crystalline cohesion.

Introduction

Dans le cadre de notre étude sur la structure des dérivés adrénolytiques β bloquants (Colleter, Gadret,

Goursolle & Leger, 1974), nous rapportons ici la structure cristalline du chlorhydrate de dichloroisoprotérénol, (dichloro-3',4' phényl)-1 isopropylamino-2 éthanol.HCl (Fig. 1).