

Structure Cristalline du Chlorhydrate d'Oxprenolol [Chlorhydrate d'Isopropylamino-1 (*o*-Allyloxy)phénoxy-3 Propanol-2]

PAR J.-M. LEGER ET M. GADRET

Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, ERA n° 626 CNRS, Université de Bordeaux II, 91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

ET A. CARPY

Laboratoire de Cristallographie associé au CNRS, Université de Bordeaux I, 351 cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 20 décembre 1976, accepté le 5 janvier 1977)

The crystal structure of oxprenolol hydrochloride [1-isopropylamino-3-(*o*-allyloxy)phenoxy-2-propanol HCl] has been determined from X-ray diffraction data. The space group is $P2_1/c$ with four molecules in the unit cell, the dimensions of which are $a = 10.477$, $b = 22.114$, $c = 7.433$ Å, $\beta = 103.86^\circ$. The refinement, carried out by least-squares calculations including anisotropic temperature factors, gave a final R value of 0.0716. Cl^- anions are responsible for crystalline cohesion.

Introduction

Dans le cadre des études structurales entreprises depuis quelques années au laboratoire sur les dérivés adrénolytiques β -bloquants de synthèse (Gadret, Goursole, Leger & Colleter, 1975*a,b,c,d*, 1976; Gadret, Goursole, Leger, Colleter & Carpy, 1976; Carpy, Colleter, Gadret, Goursole & Leger, 1976) auxquelles il faut rajouter l'étude antérieure de Barrans, Cotrait & Dangoumau (1973), la structure cristalline du chlorhydrate d'oxprenolol [chlorhydrate d'isopropylamino-1 (*o*-allyloxy)phénoxy-3 propanol-2] appartenant à la famille des AOPA (aryloxypropanolamines) est rapportée dans ce travail (Fig. 1).

Partie expérimentale

Ce composé cristallise sous forme de prismes pyramidaux à partir d'une solution saturée d'éthanol par évaporation lente. Les diagrammes de Bragg et de Weissenberg ont permis de déterminer le groupe de symétrie et les valeurs approchées des paramètres cristallins qui ont été précisées lors des mesures au diffractomètre.

Données cristallographiques

Système monoclinique, groupe spatial $P2_1/c$, $a = 10,477$, $b = 22,114$, $c = 7,433$ Å; $\beta = 103,86^\circ$; $Z = 4$, $D_m = 1,20$; $D_c = 1,199$ g cm⁻³. Nombre de réflexions mesurées: 3333 dont 2301 observées.

Détermination de la structure

Les coordonnées de l'atome de chlore ont été déterminées par déconvolution de la fonction de Patterson tridimensionnelle en E^2 . Des sections de Fourier effectuées avec les signes du chlore ont permis de localiser les atomes restants, exceptés les atomes C(17), C(18) et C(19).

Un premier calcul de F_c donnait alors un facteur $R = 0,35$. A la suite de ce calcul, des sections de Fourier ont permis de préciser le reste de la molécule; l'atome de carbone C(19) situé en bout de chaîne étant toutefois très agité.

L'affinement par la méthode des moindres carrés a été conduit de la façon décrite dans le Tableau 1.

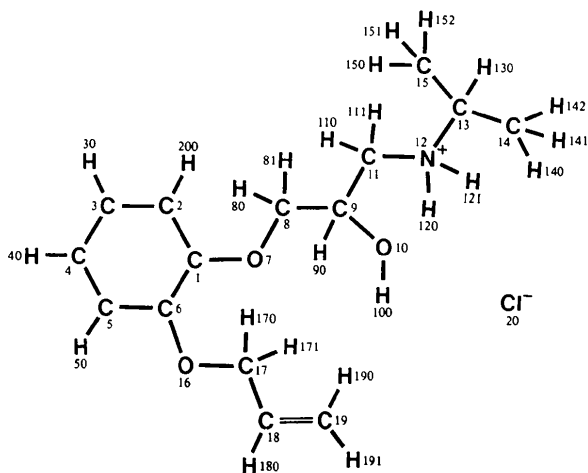


Fig. 1. Numérotation atomique.

Tableau 1. *Affinement de la structure*

	<i>R</i>
Affinement avec agitation thermique isotrope sur les atomes Cl ⁻ , O, N, C; après trois cycles	0,160
Affinement avec agitation thermique anisotrope sur les atomes Cl ⁻ , O, N, C; après cinq cycles	0,097
Localisation des atomes H par fonction différence de Cochran	
Affinement avec agitation thermique anisotrope sur les atomes Cl ⁻ , O, N, C et isotrope sur les atomes H; après trois cycles	0,0716

Résultats

Le Tableau 2 comporte les coordonnées atomiques.* Ces valeurs ont permis le calcul des distances et des angles interatomiques dans une même molécule (Tableaux 3 et 4). Les résultats obtenus sont comparables à ceux trouvés dans toutes les molécules du type AOPA. Il est à noter au niveau du groupement allyloxy porté par C(6) une agitation thermique importante et qui croît de C(6) à C(19). Il en résulte une certaine imprécision dans la localisation de ces atomes en particulier pour C(19) autour duquel il n'a pas été possible de localiser les atomes H(190) et H(191). Ce phénomène explique également la longueur erronée C(18)–C(19).

Le programme de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959) a permis de calculer les plans moyens suivants (Tableau 5): plan I, défini par les atomes C(1) à C(6); plan II, défini par les atomes C(1), O(7), C(8), C(9), O(10); plan III, défini par les atomes C(6), O(16), C(17). Les calculs montrent, d'une part une planéité presque parfaite du cycle, d'autre part que l'atome d'oxygène O(10) est contenu dans le plan moyen II. Ce dernier résultat est peu fréquent pour ce type de molécule et n'avait été trouvé à ce jour que pour les chlorhydrates de propranolol et d'alprénolol (Barrans *et al.*, 1973).

L'angle dièdre formé par les plans I et II est $\varphi_2 = 18^\circ$ alors que celui formé par les plans I et III est $\varphi_3 = 43^\circ$.

Cohésion cristalline

Un réseau de liaisons hydrogène et de contacts de van der Waals est responsable de la cohésion cristalline (Tableau 6). Les molécules alternent de part et d'autre du plan de glissement parallèle à (010) et forment des couches moléculaires à la même cote *y* (Figs. 2 et 3).

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 32427: 19 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Tableau 2. *Coordonnées atomiques* ($\times 10^4$)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
C(1)	9313 (5)	2509 (2)	1728 (6)
C(2)	8024 (7)	2416 (3)	1069 (9)
C(3)	7541 (9)	1806 (3)	687 (11)
C(4)	8445 (10)	1347 (3)	962 (9)
C(5)	9708 (9)	1449 (2)	1610 (8)
C(6)	10157 (7)	2027 (2)	2048 (7)
O(7)	9866 (3)	3066 (1)	2154 (4)
C(8)	9114 (4)	3576 (2)	1492 (6)
C(9)	9949 (4)	4127 (2)	2090 (5)
O(10)	9258 (2)	4652 (1)	1307 (3)
C(11)	11220 (4)	4097 (2)	1446 (5)
N(12)	11978 (3)	4663 (1)	1928 (4)
C(13)	13326 (4)	4679 (2)	1518 (6)
C(14)	13850 (5)	5315 (2)	1833 (8)
C(15)	14232 (5)	4223 (3)	2686 (8)
O(16)	11469 (5)	2158 (2)	2688 (8)
C(17)	12371 (14)	1871 (5)	1901 (16)
C(18)	13826 (18)	2006 (6)	2740 (18)
C(19)	14162 (23)	2545 (16)	1482 (100)
Cl(20)	2360 (1)	181 (0)	1212 (1)
H(200)	7343 (45)	2771 (22)	730 (66)
H(30)	6478 (57)	1754 (25)	145 (84)
H(40)	8160 (55)	943 (23)	742 (73)
H(50)	10301 (61)	1114 (26)	1770 (86)
H(80)	8872 (37)	3552 (16)	89 (53)
H(81)	8373 (41)	3588 (17)	2019 (58)
H(90)	10151 (34)	4142 (14)	3437 (45)
H(110)	11761 (41)	3759 (17)	2092 (58)
H(111)	11007 (39)	4040 (17)	109 (56)
H(120)	11450 (46)	4990 (20)	1284 (60)
H(121)	12079 (43)	4736 (18)	3238 (60)
H(130)	13191 (44)	4561 (20)	176 (61)
H(170)	12285 (86)	1440 (39)	2004 (110)
H(171)	12243 (82)	1892 (38)	475 (110)
H(180)	14550 (92)	1876 (42)	3698 (120)
H(140)	13389 (51)	5666 (23)	1057 (67)
H(141)	13929 (50)	5449 (23)	3198 (68)
H(142)	14810 (53)	5364 (22)	1795 (69)
H(150)	13830 (51)	3820 (21)	2057 (74)
H(151)	14322 (47)	4281 (22)	3981 (66)
H(152)	15094 (53)	4244 (22)	2192 (72)
H(100)	8876 (47)	4846 (19)	2106 (65)

Tableau 3. *Distances interatomiques* (Å)

C(1)–C(2)	1,338 (9)	C(4)–H(40)	0,94 (5)
C(2)–C(3)	1,445 (9)	C(5)–H(50)	0,96 (6)
C(3)–C(4)	1,369 (11)	C(8)–H(80)	1,01 (4)
C(4)–C(5)	1,314 (13)	C(8)–H(81)	0,95 (4)
C(5)–C(6)	1,373 (8)	C(9)–H(90)	0,97 (3)
C(6)–C(1)	1,370 (8)	C(11)–H(110)	0,99 (4)
C(1)–O(7)	1,365 (5)	C(11)–H(111)	0,97 (4)
O(7)–C(8)	1,397 (5)	N(12)–H(120)	0,96 (4)
C(8)–C(9)	1,504 (6)	N(12)–H(121)	0,97 (4)
C(9)–O(10)	1,417 (5)	C(13)–H(130)	1,01 (4)
C(9)–C(11)	1,521 (6)	C(17)–H(170)	0,96 (9)
C(11)–N(12)	1,480 (5)	C(17)–H(171)	1,04 (9)
N(12)–C(13)	1,515 (5)	C(18)–H(180)	0,95 (9)
C(13)–C(14)	1,506 (7)	C(14)–H(140)	1,02 (5)
C(13)–C(15)	1,510 (7)	C(14)–H(141)	1,04 (5)
C(6)–O(16)	1,373 (9)	C(14)–H(142)	1,02 (6)
O(16)–C(17)	1,380 (15)	C(15)–H(150)	1,05 (5)
C(17)–C(18)	1,53 (2)	C(15)–H(151)	0,95 (5)
C(18)–C(19)	1,60 (7)	C(15)–H(152)	1,05 (6)
C(2)–H(200)	1,05 (5)	O(10)–H(100)	0,90 (5)
C(3)–H(30)	1,10 (6)		

Tableau 4. Angles de liaisons (°)

C(6)—C(1)—C(2)	119,8	C(11)—C(9)—H(90)	109
C(1)—C(2)—C(3)	119,4	O(10)—C(9)—H(90)	111
C(2)—C(3)—C(4)	117,8	C(9)—C(11)—H(110)	109
C(3)—C(4)—C(5)	121,8	C(9)—C(11)—H(111)	109
C(4)—C(5)—C(6)	120,3	N(12)—C(11)—H(110)	108
C(5)—C(6)—C(1)	120,9	N(12)—C(11)—H(111)	109
C(1)—O(7)—C(8)	118,3	H(110)—C(11)—H(111)	111
O(7)—C(8)—C(9)	108,1	C(11)—N(12)—H(120)	108
C(8)—C(9)—O(10)	109,8	C(11)—N(12)—H(121)	108
C(8)—C(9)—C(11)	111,3	C(13)—N(12)—H(120)	109
O(10)—C(9)—C(11)	107,8	C(13)—N(12)—H(121)	108
C(9)—C(11)—N(12)	110,3	H(120)—N(12)—H(121)	107
C(11)—N(12)—C(13)	116,3	N(12)—C(13)—H(130)	106
N(12)—C(13)—C(14)	108,2	C(14)—C(13)—H(130)	111
N(12)—C(13)—C(15)	110,9	C(15)—C(13)—H(130)	108
C(14)—C(13)—C(15)	112,3	O(16)—C(17)—H(170)	110
C(1)—C(6)—O(16)	116,5	O(16)—C(17)—H(171)	118
C(5)—C(6)—O(16)	122,4	C(18)—C(17)—H(170)	105
C(6)—O(16)—C(17)	119,1	C(18)—C(17)—H(171)	106
O(16)—C(17)—C(18)	116,9	H(170)—C(17)—H(171)	98
C(17)—C(18)—C(19)	104,1	C(17)—C(18)—H(180)	141
C(1)—C(2)—H(200)	123	C(19)—C(18)—H(180)	114
C(3)—C(2)—H(200)	118	C(13)—C(14)—H(140)	121
C(2)—C(3)—H(30)	116	C(13)—C(14)—H(141)	111
H(30)—C(3)—C(4)	126	C(13)—C(14)—H(142)	115
C(3)—C(4)—H(40)	120	H(140)—C(14)—H(141)	105
H(40)—C(4)—C(5)	118	H(140)—C(14)—H(142)	104
C(4)—C(5)—H(50)	119	H(141)—C(14)—H(142)	98
C(6)—C(5)—H(50)	121	C(13)—C(15)—H(150)	101
O(7)—C(8)—H(80)	107	C(13)—C(15)—H(151)	103
O(7)—C(8)—H(81)	109	C(13)—C(15)—H(152)	104
C(9)—C(8)—H(80)	109	H(150)—C(15)—H(151)	120
C(9)—C(8)—H(81)	109	H(150)—C(15)—H(152)	100
H(80)—C(9)—H(81)	113	H(151)—C(15)—H(152)	117
C(8)—C(9)—H(90)	107	C(9)—O(10)—H(100)	113

Tableau 5. Plans moyens d'atomes

Plan I	
$0,3480x + 0,0965y - 0,9325z = 2,6503$	
Atomes définissant le plan	Distances en Å
C(1)	0,009
C(2)	0,003
C(3)	-0,022
C(4)	0,009
C(5)	0,015
C(6)	-0,020
Plan II	
$0,5907x - 0,0569y - 0,8049z = 4,2294$	
Atomes définissant le plan	Distances en Å
C(1)	0,032
O(7)	0,013
C(8)	-0,063
C(9)	-0,025
O(10)	0,018
Plan III	
$0,0758x + 0,7351y - 0,6737z = 3,0778$	
Atomes définissant le plan	
C(6)	
O(16)	
C(7)	

Tableau 6. Liaisons hydrogène et liaisons de van der Waals (Å)

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

Liaisons hydrogène

N(12 ⁱ)—Cl(20 ⁱⁱⁱ)	3,132	H(100 ⁱ)—Cl(20 ^{iv})	2,177
H(121 ⁱ)—Cl(20 ⁱⁱⁱ)	2,194	O(10 ⁱ)—N(12 ^v)	2,875
O(10 ⁱ)—Cl(20 ^v)	3,025	O(10 ⁱ)—H(120 ^v)	2,054

Liaisons de van der Waals

O(7 ⁱ)—C(5 ⁱⁱ)	3,523	O(10 ⁱ)—C(13 ^v)	3,350
O(10 ⁱ)—O(10 ^v)	3,163	O(10 ⁱ)—C(14 ^v)	3,524

Cl(20^v)—O(10ⁱ), O(10ⁱ)—N(12^v), auxquelles participent les atomes d'hydrogène H(121ⁱ), H(100ⁱ) et H(120^v) respectivement, les angles correspondants ont pour valeur N(12ⁱ)—H(121ⁱ)...Cl(20ⁱⁱⁱ) = 178,0; O(10ⁱ)—H(100ⁱ)...Cl(20^{iv}) = 168,1; N(12^v)—H(120^v)...O(10ⁱ) = 143,6°.

Conclusion

Comme dans tous les chlorhydrates de β -bloquants étudiés, la cohésion cristalline est assurée principalement par trois liaisons hydrogène du type N—H...O, N—H...Cl⁻, O—H...Cl⁻ (Gadret *et al.*, 1975a,b,c,d, 1976).

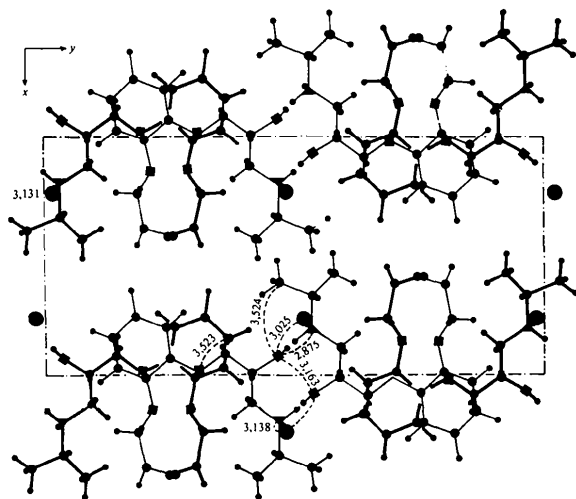


Fig. 2. Projection de la structure sur le plan (001).

La cohésion au sein d'une même couche est assurée par des contacts de van der Waals: O(7ⁱ)—C(5ⁱⁱ). Deux couches moléculaires voisines sont liées entre elles par un réseau de liaisons hydrogène: Cl(20ⁱⁱⁱ)—N(12ⁱ),

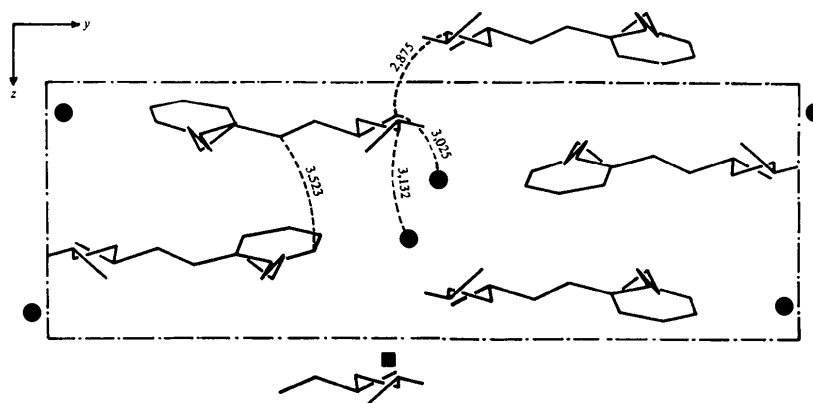


Fig. 3. Projection de la structure sur le plan (100).

Par contre la chaîne alkylamino est repliée. Ce résultat peu fréquent n'avait été observé que pour le propranolol et l'alprénolol (Barrans *et al.*, 1973).

Références

- BARRANS, Y., COTRAIT, M. & DANGOUMAU, J. (1973). *Acta Cryst.* B29, 1264–1272.
- CARPY, A., COLLETER, J. C., GADRET, M., GOURSOLLE, M. & LEGER, J. M. (1976). *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 283, 401–404.
- GADRET, M., GOURSOLLE, M., LEGER, J. M. & COLLETER, J. C. (1975a). *Acta Cryst.* B31, 1522–1526.
- GADRET, M., GOURSOLLE, M., LEGER, J. M. & COLLETER, J. C. (1975b). *Acta Cryst.* B31, 1938–1942.
- GADRET, M., GOURSOLLE, M., LEGER, J. M. & COLLETER, J. C. (1975c). *Acta Cryst.* B31, 1942–1946.
- GADRET, M., GOURSOLLE, M., LEGER, J. M. & COLLETER, J. C. (1975d). *Acta Cryst.* B31, 2780–2783.
- GADRET, M., GOURSOLLE, M., LEGER, J. M. & COLLETER, J. C. (1976). *Acta Cryst.* B32, 17–20.
- GADRET, M., GOURSOLLE, M., LEGER, J. M., COLLETER, J. C. & CARPY, A. (1976). *Acta Cryst.* B32, 2757–2761.
- SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* 12, 600–604.