

We are very grateful to Mr S. Lecocq for assistance in data collection on the CAD-4 automatic diffractometer.

References

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). NRC Crystallographic Programs for the IBM/360 System. Division of Pure Physics, National Research Council, Ottawa, Canada.
- BAVOUX, C., PERRIN, M., THOZET, A., BERTHOLON, G. & PERRIN, R. (1976). 3rd Eur. Crystallogr. Meet., Zurich, Switzerland, 6–10 September 1976.
- CHAUDHURI, B. & HARGREAVES, A. (1956). *Acta Cryst.* **9**, 793–800.
- FAITH, H. E. (1952). Allied Laboratories Inc. US Patent 2, 597-717, May 20, 1952.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- WHITTAKER, E. J. W. (1953). *Acta Cryst.* **6**, 714–720.
- WILSON, A. J. C. (1942). *Nature (London)*, **150**, 151–152.

Acta Cryst. (1978). **B34**, 1203–1208

Structure Cristalline du Sulfate de Salbutamol [tert-Butylamino-2 (Hydroxy-4 hydroxyméthyl-3 phényl)-1 Ethanol. $\frac{1}{2}$ H₂SO₄]

PAR J.-M. LEGER, M. GOURSOLLE 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 7 octobre 1977, accepté le 21 octobre 1977)

The crystal structure of salbutamol sulphate [2-tert-butylamino-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-ethanol. $\frac{1}{2}$ H₂SO₄] has been determined from X-ray diffraction data. The crystallographic data are $a = 28.069$ (5), $b = 6.183$ (1), $c = 16.914$ (2) Å, $\beta = 81.19$ (1)°. The space group is *Cc* with two independent molecules and eight molecules in the unit cell. The refinement, carried out by least-squares calculations including anisotropic temperature factors, gave a final *R* value of 0.067. Hydrogen bonds are mainly responsible for the crystalline cohesion.

Introduction

Le sulfate de salbutamol est le principe actif de Ventoline, médicament particulièrement utilisé en

pneumologie et en obstétrique. Il exerce une action sélective importante et prolongée sur les récepteurs β_2 adrénergiques qui se traduit par une action inhibitrice prédominante au niveau des muscles lisses bronchiques, utérins et des vaisseaux périphériques. Son action est très faible sur les récepteurs β_1 du muscle cardiaque.

Dans le but de comparer la conformation du salbutamol à celles des dérivés adrénolytiques β -bloquants de synthèse étudiées au laboratoire (Gadret, Goursolle, Leger & Colleter, 1975*a,b,c,d*, 1976; Gadret, Goursolle, Leger, Colleter & Carpy, 1976; Carpy, Colleter, Gadret, Goursolle & Leger, 1976; Leger, Gadret & Carpy, 1977; Gadret, Leger & Carpy, 1977; Gadret, Leger, Carpy & Berthod, 1978), la détermination de la structure cristalline a été entreprise (Fig. 1).

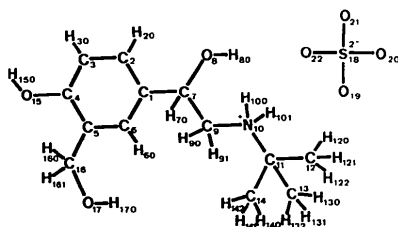


Fig. 1. Numération atomique.

Partie expérimentale

Le sulfate de salbutamol cristallise sous forme de prismes à partir d'une solution aqueuse, par évaporation lente. Les diagrammes de Bragg et de Weissenberg ont permis de déterminer la symétrie monoclinique et ont conduit aux groupes spatiaux Cc ou $C2/c$. Les valeurs approchées des paramètres cristallins ont été précisées lors des mesures sur diffractomètre automatique Nonius CAD-4.

Données cristallographiques

Système monoclinique, groupe spatial Cc ou $C2/c$, $a = 28,069$ (5), $b = 6,183$ (1), $c = 16,914$ (2) Å, $\beta = 81,19$ (1)°, $Z = 8$ (quatre ions SO_4^{2-}); Nombre de réflexions mesurées: 6951 dont 1808 observées.

Détermination de la structure

Les coordonnées de l'atome de soufre ont été déter-

Tableau 1. Paramètres atomiques suivis de leurs écarts types

Les coordonnées sont multipliés par 10^4 pour les atomes O, N, C, S et multipliés par 10^3 pour les hydrogènes.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	B_{iso} (Å ²)
Molécule A								
C(1)	1517 (3)	2632 (13)	3118 (6)	H(20)	117 (4)	-31 (9)	344 (7)	4,3
C(2)	1507 (4)	561 (18)	3465 (6)	H(30)	188 (4)	-180 (9)	396 (6)	4,6
C(3)	1877 (4)	-344 (15)	3746 (6)	H(60)	193 (4)	540 (9)	290 (6)	3,7
C(4)	2282 (3)	810 (15)	3791 (6)	H(90)	140 (4)	310 (8)	152 (7)	4,8
C(5)	2321 (3)	2955 (15)	3478 (5)	H(91)	112 (4)	87 (9)	198 (6)	4,4
C(6)	1941 (4)	3840 (19)	3132 (7)	H(100)	41 (4)	202 (9)	188 (6)	4,8
C(7)	1115 (4)	3584 (16)	2711 (7)	H(101)	57 (4)	456 (9)	166 (6)	4,0
O(8)*	1151 (5)	5797 (15)	2628 (10)	H(120)	121 (4)	6 (8)	54 (7)	5,2
O(81)*	718 (9)	3662 (54)	3244 (17)	H(121)	68 (4)	-66 (9)	83 (6)	4,2
C(9)	1131 (4)	2549 (19)	1921 (7)	H(122)	85 (4)	3 (8)	-4 (8)	7,0
N(10)	670 (3)	3018 (12)	1582 (5)	H(130)	81 (4)	576 (9)	38 (6)	4,3
C(11)	686 (4)	2514 (14)	722 (6)	H(131)	125 (4)	421 (9)	30 (7)	4,8
C(12)	869 (5)	259 (20)	498 (7)	H(132)	96 (4)	392 (9)	-37 (6)	4,4
C(13)	975 (5)	4299 (20)	211 (8)	H(140)	-3 (4)	160 (9)	77 (7)	6,2
C(14)	158 (5)	2805 (20)	571 (8)	H(141)	3 (4)	406 (9)	70 (7)	6,0
O(15)	2669 (3)	83 (12)	4148 (4)	H(142)	23 (4)	262 (9)	-7 (7)	5,1
C(16)	2779 (3)	4286 (18)	3544 (6)	H(160)	309 (4)	329 (9)	361 (6)	5,1
O(17)	2726 (3)	5681 (14)	4187 (5)	H(161)	284 (3)	529 (9)	307 (6)	3,0
				H(170)	253 (4)	497 (9)	477 (7)	4,2
Molécule B								
C(51)	-1535 (4)	-2570 (21)	-3124 (7)	H(520)	-123 (4)	36 (8)	-337 (6)	4,2
C(52)	-1498 (4)	-488 (17)	-3407 (6)	H(530)	-184 (4)	156 (9)	-401 (6)	4,8
C(53)	-1867 (4)	334 (17)	-3791 (6)	H(560)	-198 (4)	-522 (9)	-292 (7)	4,6
C(54)	-2302 (3)	-923 (17)	-3800 (5)	H(570)	-83 (3)	-314 (9)	-306 (6)	2,9
C(55)	-2341 (4)	-2984 (17)	-3487 (6)	H(590)	-118 (4)	-89 (8)	-198 (7)	5,9
C(56)	-1950 (3)	-3776 (13)	-3153 (5)	H(591)	-142 (4)	-310 (9)	-164 (7)	5,2
C(57)	-1132 (4)	-3453 (17)	-2759 (7)	H(600)	-61 (4)	-435 (9)	-170 (7)	4,4
O(58)	-1151 (4)	-5732 (15)	-2722 (8)	H(601)	-41 (3)	-204 (9)	-185 (6)	3,1
C(59)	-1130 (3)	-2467 (16)	-1923 (7)	H(620)	-124 (5)	-21 (8)	-58 (9)	8,0
N(60)	-691 (3)	-2903 (12)	-1600 (5)	H(621)	-71 (3)	70 (8)	-77 (6)	4,0
C(61)	-709 (4)	-2556 (15)	-694 (6)	H(622)	-88 (4)	-6 (8)	6 (8)	6,3
C(62)	-913 (4)	-318 (16)	-496 (7)	H(630)	-139 (5)	-437 (9)	-46 (9)	8,6
C(63)	-1025 (5)	-4273 (21)	-255 (7)	H(631)	-115 (4)	-417 (9)	33 (7)	5,8
C(64)	-184 (4)	-2554 (20)	-568 (7)	H(640)	-9 (4)	-218 (9)	-11 (7)	6,0
O(65)	-2668 (3)	-46 (12)	-4148 (5)	H(641)	-2 (4)	-429 (9)	-73 (7)	6,1
C(66)	-2776 (4)	-4279 (16)	-3469 (7)	H(642)	-1 (5)	-161 (9)	-101 (9)	8,5
O(67)	-2730 (3)	-5725 (11)	-4186 (4)	H(650)	-262 (4)	165 (9)	-407 (7)	4,5
				H(660)	-285 (4)	-499 (9)	-285 (7)	4,9
				H(661)	-311 (3)	-321 (9)	-345 (6)	3,0
Sulfate								
S(18)	18 (2)	8035 (3)	2593 (4)					
O(19)	-357 (5)	7094 (16)	3072 (8)					
O(20)	284 (7)	7068 (17)	1967 (6)					
O(21)	363 (4)	7709 (16)	3242 (7)					
O(22)	-5 (5)	10363 (8)	2526 (9)					

* Facteur d'occupation 0,5.

minées par déconvolution de la fonction de Patterson tridimensionnelle en E^2 . Le soufre semblait occuper une position $4(e)$ $(0, y, \frac{1}{4})$ du groupe $C2/c$. Des sections de Fourier effectuées avec les signes du soufre sur la base du groupe spatial $C2/c$ ne permettaient de localiser avec précision qu'un seul atome d'oxygène appartenant à l'ion sulfate. Des considérations géométriques simples relatives à la configuration de l'ion sulfate ont alors conduit à prendre le groupe spatial non centrosymétrique Cc .

De nouvelles sections de Fourier effectuées sur la base du groupe Cc ont mis en évidence l'ion sulfate puis les deux molécules indépendantes (atomes d'hydrogène exceptés).

Les atomes étant alors affectés de coefficients d'agitation thermique isotrope, l'affinement par moindres carrés conduisait à un facteur $R = 0,16$; avec une agitation thermique anisotrope sur les mêmes atomes le facteur R prenait la valeur $0,09$. A ce stade de l'affinement, les déviations standard sur les coordonnées de l'atome d'oxygène O(8), ainsi que les valeurs

Tableau 2. Distances interatomiques (Å)

Molécule A		Molécule B	
C(1)–C(2)	1,41 (1)	C(51)–C(52)	1,37 (2)
C(1)–C(6)	1,41 (2)	C(51)–C(56)	1,39 (1)
C(1)–C(7)	1,53 (1)	C(51)–C(57)	1,47 (2)
C(2)–C(3)	1,33 (2)	C(52)–C(53)	1,40 (2)
C(2)–H(20)	1,1 (1)	C(52)–H(520)	0,9 (1)
C(3)–C(4)	1,36 (1)	C(53)–C(54)	1,46 (1)
C(3)–H(30)	1,0 (1)	C(53)–H(530)	0,8 (1)
C(4)–C(5)	1,43 (1)	C(54)–C(55)	1,37 (1)
C(4)–O(15)	1,39 (1)	C(54)–O(65)	1,37 (1)
C(5)–C(6)	1,40 (2)	C(55)–C(56)	1,40 (1)
C(5)–C(16)	1,54 (1)	C(55)–C(66)	1,46 (2)
C(6)–H(60)	1,0 (1)	C(56)–H(560)	1,0 (1)
C(7)–O(8)	1,38 (2)	C(57)–O(58)	1,41 (2)
C(7)–O(81)	1,32 (3)	C(57)–C(59)	1,54 (2)
C(7)–C(9)	1,48 (2)	C(57)–H(570)	0,9 (1)
C(9)–N(10)	1,52 (1)	C(59)–N(60)	1,45 (1)
C(9)–H(90)	1,0 (1)	C(59)–H(590)	1,0 (1)
C(9)–H(91)	1,0 (1)	C(59)–H(591)	1,0 (1)
N(10)–C(11)	1,48 (1)	N(60)–C(61)	1,54 (1)
N(10)–H(100)	1,0 (1)	N(60)–H(600)	0,9 (1)
N(10)–H(101)	1,0 (1)	N(60)–H(601)	1,0 (1)
C(11)–C(12)	1,51 (2)	C(61)–C(62)	1,52 (2)
C(11)–C(13)	1,55 (2)	C(61)–C(63)	1,50 (2)
C(11)–C(14)	1,55 (2)	C(61)–C(64)	1,52 (2)
C(12)–H(120)	1,0 (1)	C(62)–H(620)	1,0 (1)
C(12)–H(121)	0,9 (1)	C(62)–H(621)	0,9 (1)
C(12)–H(122)	0,9 (1)	C(62)–H(622)	1,0 (1)
C(13)–H(130)	1,0 (1)	C(63)–H(630)	1,1 (2)
C(13)–H(131)	0,8 (1)	C(63)–H(631)	1,0 (1)
C(13)–H(132)	1,0 (1)	C(64)–H(640)	0,9 (1)
C(14)–H(140)	0,9 (1)	C(64)–H(641)	1,2 (1)
C(14)–H(141)	0,9 (1)	C(64)–H(642)	1,0 (2)
C(14)–H(142)	1,1 (1)	O(65)–H(650)	1,1 (1)
C(16)–O(17)	1,38 (1)	C(66)–O(67)	1,50 (1)
C(16)–H(160)	1,1 (1)	C(66)–H(660)	1,0 (1)
C(16)–H(161)	1,0 (1)	C(66)–H(661)	1,2 (1)
O(17)–H(170)	1,1 (1)		

Tableau 3. Angles interatomiques (°)

Molécule A		Molécule B	
C(2)–C(1)–C(6)	116,0 (9)	C(52)–C(51)–C(56)	121, (1)
C(2)–C(1)–C(7)	124,7 (9)	C(52)–C(51)–C(57)	118, (1)
C(6)–C(1)–C(7)	119,3 (9)	C(56)–C(51)–C(57)	121, (1)
C(1)–C(2)–C(3)	124, (1)	C(51)–C(52)–C(53)	119, (1)
C(1)–C(2)–H(20)	114, (6)	C(51)–C(52)–H(520)	122, (7)
C(3)–C(2)–H(20)	122, (6)	C(53)–C(52)–H(520)	119, (7)
C(2)–C(3)–C(4)	120, (1)	C(52)–C(53)–C(54)	119, (1)
C(2)–C(3)–H(30)	126, (7)	C(52)–C(53)–H(530)	122, (8)
C(4)–C(3)–H(30)	114, (7)	C(54)–C(53)–H(530)	119, (8)
C(3)–C(4)–C(5)	119,1 (9)	C(53)–C(54)–C(55)	120,8 (9)
C(3)–C(4)–O(15)	124,8 (9)	C(53)–C(54)–O(65)	118,2 (9)
C(5)–C(4)–O(15)	116,1 (9)	C(54)–C(55)–C(56)	117,4 (9)
C(4)–C(5)–C(6)	119,8 (9)	C(54)–C(55)–C(66)	122, (1)
C(4)–C(5)–C(16)	119,1 (9)	C(56)–C(55)–C(66)	120, (1)
C(6)–C(5)–C(16)	121,1 (9)	C(51)–C(56)–C(55)	122,7 (9)
C(1)–C(6)–C(5)	120,1 (1)	C(51)–C(56)–H(560)	120, (7)
C(1)–C(6)–H(60)	114, (6)	C(55)–C(56)–H(560)	117, (7)
C(5)–C(6)–H(60)	126, (6)	C(51)–C(57)–O(58)	111, (1)
C(1)–C(7)–O(8)	112, (1)	C(51)–C(57)–C(59)	110,4 (9)
C(1)–C(7)–O(81)	108, (2)	C(51)–C(57)–H(570)	113, (6)
C(1)–C(7)–C(9)	108,6 (9)	O(58)–C(57)–C(59)	111, (1)
O(8)–C(7)–C(9)	110, (1)	O(58)–C(57)–H(570)	105, (6)
O(81)–C(7)–C(9)	123, (2)	C(59)–C(57)–H(570)	107, (6)
C(7)–C(9)–N(10)	110,4 (9)	C(57)–C(59)–N(60)	113,3 (9)
C(7)–C(9)–H(90)	113, (7)	C(57)–C(59)–H(590)	106, (7)
C(7)–C(9)–H(91)	111, (6)	C(57)–C(59)–H(591)	100, (7)
N(10)–C(9)–H(90)	106, (7)	N(60)–C(59)–H(590)	111, (7)
N(10)–C(9)–H(91)	103, (6)	N(60)–C(59)–H(591)	116, (7)
H(90)–C(9)–H(91)	114, (9)	H(590)–C(59)–H(591)	109, (9)
C(9)–N(10)–C(11)	115,4 (8)	C(59)–N(60)–C(61)	116,7 (8)
C(9)–N(10)–H(100)	107, (6)	C(59)–N(60)–H(600)	108, (7)
C(9)–N(10)–H(101)	111, (6)	C(59)–N(60)–H(601)	114, (6)
C(11)–N(10)–H(100)	105, (6)	C(61)–N(60)–H(600)	106, (7)
C(11)–N(10)–H(101)	108, (6)	C(61)–N(60)–H(601)	104, (6)
H(100)–N(10)–H(101)	110, (9)	H(600)–N(60)–H(601)	107, (9)
N(10)–C(11)–C(12)	113,4 (9)	N(60)–C(61)–C(62)	107,5 (8)
N(10)–C(11)–C(13)	109,4 (9)	N(60)–C(61)–C(63)	108,7 (9)
N(10)–C(11)–C(14)	104,5 (9)	N(60)–C(61)–C(64)	104,7 (8)
C(12)–C(11)–C(13)	113, (1)	C(62)–C(61)–C(63)	111, (1)
C(12)–C(11)–C(14)	111, (1)	C(62)–C(61)–C(64)	108,1 (9)
C(13)–C(11)–C(14)	105, (1)	C(63)–C(61)–C(64)	116, (1)
C(11)–C(12)–H(120)	113, (7)	C(61)–C(62)–H(620)	112, (9)
C(11)–C(12)–H(121)	106, (7)	C(61)–C(62)–H(621)	109, (7)
C(11)–C(12)–H(122)	109, (8)	C(61)–C(62)–H(622)	106, (8)
H(120)–C(12)–H(121)	111, (9)	H(620)–C(62)–H(621)	114, (9)
H(120)–C(12)–H(122)	105, (9)	H(620)–C(62)–H(622)	111, (9)
H(121)–C(12)–H(122)	113, (9)	H(621)–C(62)–H(622)	104, (9)
C(11)–C(13)–H(130)	107, (6)	C(61)–C(63)–H(630)	112, (8)
C(11)–C(13)–H(131)	107, (8)	C(61)–C(63)–H(631)	122, (7)
C(11)–C(13)–H(132)	106 (6)	H(630)–C(63)–H(631)	97, (9)
H(130)–C(13)–H(131)	114, (9)	C(61)–C(64)–H(640)	123, (8)
H(130)–C(13)–H(132)	112, (9)	C(61)–C(64)–H(641)	108, (6)
H(131)–C(13)–H(132)	110, (9)	C(61)–C(64)–H(642)	106, (8)
C(11)–C(14)–H(140)	111, (8)	H(640)–C(64)–H(641)	107, (9)
C(11)–C(14)–H(141)	115, (8)	H(640)–C(64)–H(642)	109, (9)
C(11)–C(14)–H(142)	97, (6)	H(641)–C(64)–H(642)	103, (9)
H(140)–C(14)–H(141)	115, (9)	C(54)–O(65)–H(650)	103, (6)
H(140)–C(14)–H(142)	106, (9)	C(55)–C(66)–O(67)	110,1 (9)
H(141)–C(14)–H(142)	111, (9)	C(55)–C(66)–H(660)	110, (7)
C(5)–C(16)–O(17)	113,6 (9)	C(55)–C(66)–H(661)	112, (5)
C(5)–C(16)–H(160)	114, (6)	O(67)–C(66)–H(660)	116, (7)
C(5)–C(16)–H(161)	108, (6)	O(67)–C(66)–H(661)	110, (5)
O(17)–C(16)–H(160)	105, (6)	H(660)–C(66)–H(661)	99, (8)
O(17)–C(16)–H(161)	103, (6)		
H(160)–C(16)–H(161)	113, (8)		
C(16)–O(17)–H(170)	115, (6)		

des coefficients d'agitation thermique, étaient anormalement élevés. Ce phénomène avait été particulièrement mis en évidence lors de la détermination de la structure cristalline du chlorhydrate de sotalol (Gadret, Gour-solle, Leger, Colleter & Carpy, 1976) et avait conduit à placer l'atome d'oxygène O(8) en deux positions statistiques. Ce résultat a été appliqué dans le cas présent; un affinement sur les taux d'occupation de ces deux positions a montré que ceux-ci sont très voisins de 0,5. Les coefficients d'agitation thermique anisotrope avaient encore une valeur importante; compte-tenu de ce résultat, il s'est avéré impossible de localiser les atomes d'hydrogène H(70) et H(80).

Les atomes d'hydrogène [à l'exception de H(70), H(80), H(150) et de H(580), H(632) et H(670)] ont été localisés par fonction différence de Cochran.

Deux derniers cycles d'affinement avec agitation thermique anisotrope sur les atomes S, O, N, C et isotrope sur les atomes d'hydrogène donnait un facteur R final de 0,067.

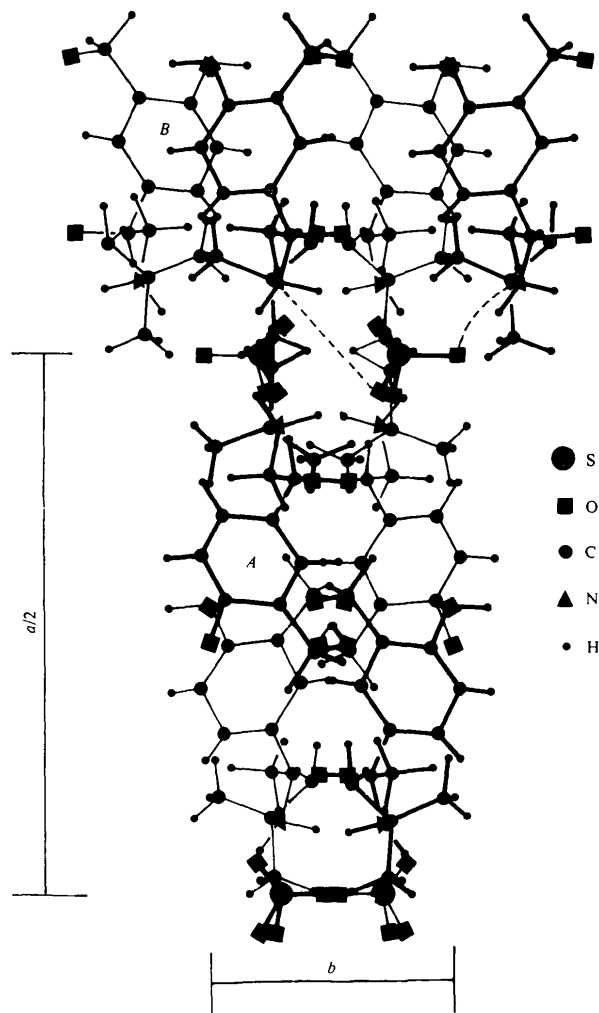


Fig. 2. Projection de la structure sur le plan (xy0).

Résultats

Le Tableau 1 regroupe les coordonnées réduites des atomes.* A partir de ces coordonnées, les distances et les angles interatomiques ont été calculés (Tableaux 2 et 3). La Fig. 2 représente la projection de la maille cristalline sur le plan (001).

Les positions atomiques sont très proches de positions centrosymétriques. Seul l'atome d'oxygène O(8) est délocalisé sur deux positions O(8) et O(81) alors que l'atome d'oxygène O(58) a une position parfaitement définie. Ce seul fait impose la présence des deux molécules indépendantes A et B et par conséquent le groupe non-centrosymétrique Cc .

Le programme de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959) a permis de calculer les plans moyens correspondant aux deux cycles benzéniques ainsi que les distances de l'oxyhydrile et de l'azote à ces mêmes plans (Tableau 4).

D'autre part les angles dièdres τ_1 et τ_2 ont été calculés et sont comparés avec ceux trouvés pour le salbutamol base dont la structure a été déterminée par Beale & Grainger (1972): molécule A : $\tau_1 = -75$, $\tau_2 = 166^\circ$; molécule B : $\tau_1 = 74$, $\tau_2 = 192^\circ$; salbutamol base: $\tau_1 = 74$, $\tau_2 = 178^\circ$; où $\tau_1 = C(2)-C(1)-C(7)-C(9)$, $\tau_2 = C(1)-C(7)-C(9)-N(10)$.

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 33140: 21 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 4. Plans moyens d'atomes

Plan I

$$-0,2524X - 0,3634Y + 0,8968Z = 3,9926$$

Distances des atomes définissant le plan (Å)

C(1)	-0,007	C(4)	0,01
C(2)	0,03	C(5)	0,012
C(3)	-0,03	C(6)	-0,01

Distances des autres atomes (Å)

C(7)	-0,09	N(10)	-1,521
O(8)	0,26	O(15)	0,082
O(81)	0,97	C(16)	0,08

Plan II

$$0,2794X - 0,3700Y - 0,8860Z = 3,7689$$

Distances des atomes définissant le plan (Å)

C(51)	0,01	C(54)	-0,008
C(52)	-0,03	C(55)	-0,01
C(53)	0,03	C(56)	0,007

Distances des autres atomes (Å)

C(57)	0,02	O(65)	-0,008
O(58)	0,47	C(66)	-0,08
N(60)	-1,393		

Comme l'ont montré Gadret, Leger, Carpy & Berthod (1978), ces angles τ_1 et τ_2 sont reliés à l'activité des molécules sur les récepteurs β .

Cohésion cristalline

Un réseau de liaisons hydrogène et de contacts de van der Waals est responsable de la cohésion cristalline (Tableau 5).

Tableau 5. *Liaisons hydrogène et principales liaisons de van der Waals (Å)*

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

Liaisons hydrogène

O(17 ⁱ)—O(15 ⁱⁱ)	2,73 (1)	H(650 ⁱ)—O(67 ⁱⁱ)	1,7 (1)
O(65 ⁱ)—O(67 ⁱⁱ)	2,68 (1)	O(22 ⁱ)—H(100 ⁱⁱ)	1,8 (1)
O(22 ⁱ)—N(10 ⁱⁱ)	2,81 (1)	H(170 ⁱ)—O(65 ⁱⁱⁱ)	1,8 (1)
O(15 ⁱ)—O(67 ⁱⁱⁱ)	2,91 (1)	O(22 ⁱ)—H(601 ^{iv})	1,8 (1)
O(17 ⁱ)—O(65 ⁱⁱⁱ)	2,90 (1)	O(19 ⁱ)—H(600 ^v)	1,9 (1)
O(22 ⁱ)—N(60 ^{iv})	2,74 (1)		
O(19 ⁱ)—N(60 ^v)	2,78 (2)		
O(19 ⁱ)—O(58 ^v)	2,90 (2)		

Principales liaisons de van der Waals

O(8 ⁱ)—C(2 ⁱⁱ)	3,48 (2)	O(22 ⁱ)—C(59 ^{iv})	3,41 (2)
C(52 ⁱ)—O(58 ⁱⁱ)	3,36 (2)	O(22 ⁱ)—C(64 ^{iv})	3,46 (2)
O(22 ⁱ)—O(81 ⁱⁱ)	3,24 (3)	O(19 ⁱ)—C(62 ^{iv})	3,33 (2)
O(22 ⁱ)—C(9 ⁱⁱ)	3,47 (2)	O(81 ⁱ)—C(64 ^v)	3,06 (3)
O(20 ⁱ)—C(12 ⁱⁱ)	3,39 (2)		

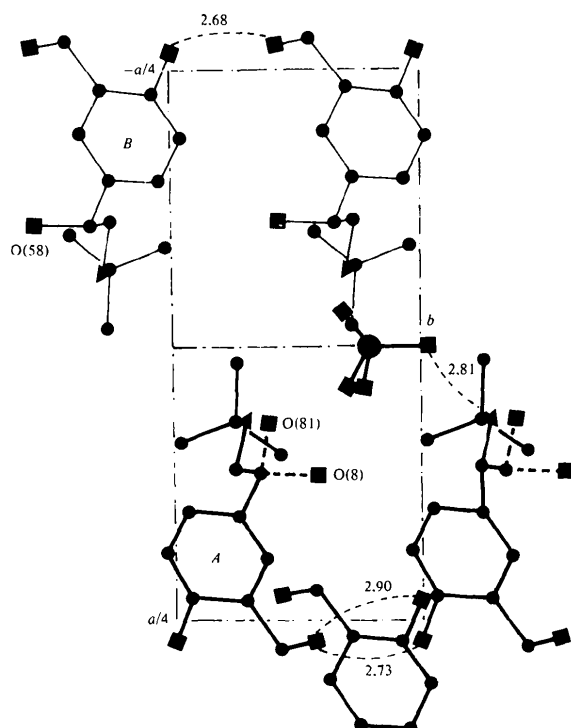


Fig. 3. Liaisons hydrogène entre molécules voisines.

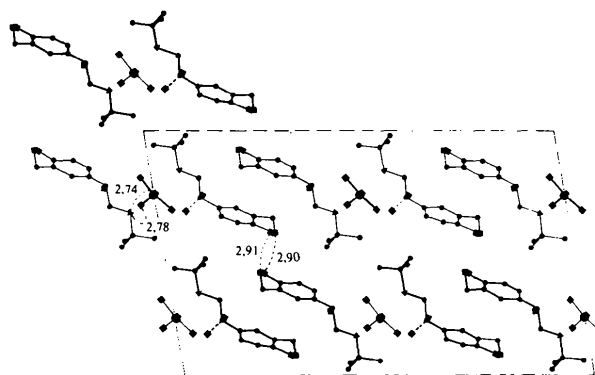


Fig. 4. Projection de la structure sur le plan ($x0z$).

Les molécules alternent de part et d'autre du plan de glissement parallèle à (001) (Fig. 2). Deux molécules *A* se déduisant par une translation de période *b* sont reliées par une liaison hydrogène O(17ⁱ)—O(15ⁱⁱ) = 2,73 Å; deux molécules *B* se déduisant par une translation de même période sont reliées par la liaison hydrogène O(65ⁱ)—O(67ⁱⁱ) = 2,68 Å à laquelle participe l'atome d'hydrogène H(650ⁱ) [l'angle correspondant a pour valeur O(65ⁱ)—H(650ⁱ)...O(67ⁱⁱ) = 156°] (Fig. 3).

La Fig. 4 représente la projection de la molécule sur le plan (010). Sur cette figure on note deux liaisons hydrogène entre molécule *A* et molécule *B*: O(15ⁱ)—O(67ⁱⁱⁱ) = 2,91 Å et O(17ⁱ)—O(65ⁱⁱⁱ) = 2,90 Å; dans cette dernière intervient l'atome d'hydrogène H(170ⁱ) [l'angle correspondant a pour valeur O(17ⁱ)—H(170ⁱ)...O(65ⁱⁱⁱ) = 154°].

Conclusion

Bien qu'étant un agent stimulant β_2 adrénergique, le sulfate de salbutamol a une configuration cristalline très comparable à celles des dérivés adrénolytiques β bloquants appartenant à la famille des PEA (phényl-éthanolamines); ce résultat semble confirmer l'hypothèse selon laquelle ces médicaments agissent par antagonisme compétitif.

L'existence de deux configurations du carbone asymétrique C(7) appartenant à la molécule *A*, pose le problème de l'activité de la molécule. En effet des travaux antérieurs ont montré que vraisemblablement les isomères actifs, agonistes et antagonistes, devaient tous posséder la même configuration absolue du carbone asymétrique C(7) (Dangoumau, Barrans & Cotrait, 1973). Or ce phénomène n'est pas nouveau puisque déjà mis en évidence pour le chlorhydrate de sotalol (Gadret, Goursolle, Leger, Colleter & Carpy, 1976) et pour le maléate de timolol (Carpy *et al.*, 1976).

Les auteurs remercient les laboratoires Glaxo qui leur ont fourni l'échantillon de sulfate de salbutamol.

Références

- BEALE, J. P. & GRAINGER, C. T. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 71–74.
- CARPY, A., COLLETER, J. C., GADRET, M., GOURSOLLE, M. & LEGER, J.-M. (1976). *C. R. Acad. Sci. Sér. C*, **283**, 401–404.
- DANGOUMAU, J., BARRANS, Y. & COTRAIT, M. (1973). *J. Pharmacol.* **4**, 5–18.
- 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.
- GADRET, M., LEGER, J.-M. & CARPY, A. (1977). 4th Eur. Crystallogr. Meet., Oxford, 30 August–3 September.
- GADRET, M., LEGER, J.-M., CARPY, A. & BERTHOD, M. (1978). A paraître.
- LEGER, J.-M., GADRET, M. & CARPY, A. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 2156–2159.
- SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 600–604.

Acta Cryst. (1978). **B34**, 1208–1212

The Crystal and Molecular Structure of DL-*p*-Nitrophenylalanine Hydrochloride*

BY K. K. CHACKO,† S. SWAMINATHAN AND S. PARTHASARATHY

Department of Physics (Crystallography and Biophysics), University of Madras, Guindy Campus, Madras 600025, India

AND S. NATARAJAN

Department of Physics, College of Engineering, Guindy, Madras 600025, India

(Received 17 September 1977; accepted 22 October 1977)

$C_9H_{10}N_2O_4 \cdot HCl$ crystallizes in the space group $P2_1ab$ with $a = 28.753$ (15), $b = 14.492$ (6), $c = 5.313$ (5) Å, $Z = 8$. Data for 1647 reflections were collected on a Picker diffractometer. The structure was solved by packing considerations and refined to a final R of 0.05. The crystal structure has two molecules per asymmetric unit and has an interesting, nearly perfect, non-crystallographic centre of symmetry which relates the L and D molecules in the asymmetric unit. The crystal structure is stabilized by a network of N–H...Cl, O–H...Cl and C–H...O hydrogen bonds.

Introduction

Crystal structure analyses of amino-acid antagonists have been recently started in this laboratory. Here we present the structure of the hydrochloride derivative of *p*-nitrophenylalanine (PNPA.HCl) which is an antagonist of phenylalanine and tyrosine. The effect of PNPA has been studied on *Escherichia coli* and its aromatic amino-acid-requiring mutants by Bergman, Sicher & Volcani (1953) and it has been found that PNPA interferes with the utilization of tyrosine in these systems.

* Contribution No. 467 from the Department of Physics (Crystallography and Biophysics), Univ. of Madras.

† To whom correspondence should be addressed.

Experimental

PNPA was obtained from the Sigma Chemical Co. (USA) and well formed needles were grown from dilute hydrochloric acid. A crystal $0.2 \times 0.2 \times 0.3$ mm was mounted on a Picker FACS-1 diffractometer such that c coincided with the φ axis of the diffractometer. Cell dimensions were determined by a least-squares fit to the settings of 25 reflections. Crystal data are: $C_9H_{10}N_2O_4 \cdot HCl$, FW 246.65, orthorhombic, $P2_1ab$, $Z = 8$, $a = 28.753$ (15), $b = 14.492$ (6), $c = 5.313$ (5) Å, $D_m = 1.475$, $D_c = 1.480$ g cm⁻³, $\mu = 30.8$ cm⁻¹, $\lambda(Cu K\alpha) = 1.5418$ Å.

Intensities of 1647 unique reflections with $2\theta \leq 130^\circ$ were measured. The θ - 2θ scan technique was em-