

being close to 90 or 180° and the other distances ranging from 2.345 (2) to 2.457 (2) Å. The octahedral neighbourhood of the Na atom is depicted in Fig. 1, where the numbering of the atoms of the structure and the Na—O distances are also given. The Na atoms distribute themselves around the $y = 0.0$ and $y = 0.5$ planes, their distances above and below those planes being 0.708 (1) Å. The shortest Na-atom contacts are 3.876 (1) Å between two atoms related by the twofold screw axis along the c direction who share the O(2) and O(4) atoms. The bond lengths and angles in the anilino-methanesulphonate residue are given in Table 2.

The hydrogen-bonding scheme is intermolecular and involves only the sulphonate residue O atoms as electro donors; the corresponding distances and angles are given in Table 3.

There is a close intramolecular approach of 2.925 (3) Å between N and O(1) but no hydrogen bond since the N—H bond points away from O(1). Water molecule O atoms show no close approach.*

All calculations were performed in this Institute on a PDP 11/45, with the Nonius SDP crystallographic programs.

* See deposition footnote.

Acta Cryst. (1979). **B35**, 185–188

Chlorhydrate d'Acébutolol [(Hydroxy-2 Isopropylamino-3 Propoxy)-2 Butyrylamino-5 Acétophénone Chlorhydraté]

PAR A. CARPY, M. GADRET, D. HICKEL ET J. M. LEGER

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

(Reçu le 27 février 1978, accepté le 5 juillet 1978)

Abstract. $C_{18}H_{29}N_2O_4^+ \cdot Cl^-$, monoclinic, $C2/c$, $a = 27.552$ (3), $b = 4.995$ (1), $c = 29.122$ (4) Å, $\beta = 99.55$ (1)°, $Z = 8$. The structure was determined by the heavy-atom method and with the *MULTAN* program. The final R value is 0.029. The Cl^- anion is responsible for crystalline cohesion.

Introduction. Parmi l'arsenal des β -bloquants existant sur le marché pharmaceutique, l'acébutolol (commercialisé en France sous le nom de Sectral) occupe une place de choix: c'est en effet le seul médicament qui a une action spécifique *in vitro* et *in vivo* sur les récepteurs β_1 (cardiaques et intestinaux).

Table 3. *Hydrogen-bonding distances (Å) and angles (°) with their standard deviations in parentheses*

i	j	k	D_{ij}	D_{jk}	D_{ik}	\angle_{ijk}
O(4)—H(9)...	O(1 ⁱ)		0.72 (5)	2.67 (6)	2.978 (3)	108 (5)
O(4)—H(10)...	O(2 ⁱⁱ)		0.82 (6)	2.17 (6)	2.968 (3)	163 (6)
N—H(1)...	O(3 ⁱⁱⁱ)		0.79 (5)	2.30 (6)	3.079 (3)	172 (6)

Symmetry code

- | | | | |
|------|-----------------------------------------|-------|----------------|
| (i) | $\frac{1}{2} - x, -y, \frac{1}{2} + z$ | (iii) | $x, y, -1 + z$ |
| (ii) | $-\frac{1}{2} - x, -y, \frac{1}{2} + z$ | (iv) | $1 + x, y, z$ |

This work has received the support of FAPESP and FINEP which is hereby gratefully acknowledged.

References

- CROMER, D. T. & IBERS, J. A. (1974). *International Tables for X-ray Crystallography*, Vol IV, p. 149, Table 2.3.1. Birmingham: Kynoch Press.
- CROMER, D. T. & WABER, J. T. (1974). *International Tables for X-ray Crystallography*, Vol IV, pp. 71–98. Birmingham: Kynoch Press.
- DE GROOTE, R. A. M. C. (1978). Private communication.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
- LECHAT, J. R. & ROSENSTEIN, R. D. (1977). *Braz. Crystallogr. Soc. 7th Ann. Meet.*, Abstract A10.

Tableau 1. Paramètres atomiques

Les coordonnées des atomes C, N, O, Cl ont été multipliées par 10^4 , celles des atomes H par 10^3 .

	x	y	z		x	y	z	B_i (Å ²)
C(1)	-1927 (1)	6061 (8)	1511 (1)	H(30)	-303 (1)	841 (8)	107 (1)	4.6
C(2)	-2358 (1)	7627 (7)	1480 (1)	H(50)	-222 (1)	240 (8)	58 (1)	5.7
C(3)	-2724 (1)	7261 (8)	1092 (1)	H(60)	-157 (1)	306 (8)	119 (1)	5.1
C(4)	-2677 (1)	5414 (7)	750 (1)	H(80)	-110 (1)	327 (8)	187 (1)	5.1
C(5)	-2258 (1)	3827 (9)	799 (1)	H(81)	-96 (1)	602 (8)	159 (1)	3.9
C(6)	-1882 (1)	4163 (8)	1176 (1)	H(90)	-42 (1)	543 (7)	234 (1)	3.8
O(7)	-1573 (1)	6429 (6)	1893 (1)	H(100)	-53 (1)	961 (8)	215 (1)	5.9
C(8)	-1092 (1)	5344 (8)	1885 (1)	H(110)	-30 (1)	630 (8)	270 (1)	4.9
C(9)	-768 (1)	6232 (8)	2332 (1)	H(111)	-101 (1)	336 (8)	277 (1)	5.1
O(10)	-724 (1)	9093 (6)	2363 (1)	H(120)	-38 (1)	473 (8)	326 (1)	4.6
C(11)	-975 (1)	5386 (8)	2756 (1)	H(121)	-50 (1)	778 (8)	315 (1)	5.0
N(12)	-636 (1)	6149 (6)	3194 (1)	H(130)	-113 (1)	472 (8)	361 (1)	4.4
C(13)	-891 (1)	6386 (8)	3614 (1)	H(140)	-30 (1)	444 (9)	407 (1)	6.7
C(14)	-508 (2)	6175 (11)	4050 (1)	H(141)	-25 (1)	762 (9)	406 (1)	7.2
C(15)	-1163 (1)	9041 (9)	3595 (2)	H(142)	-67 (1)	630 (9)	431 (1)	7.4
C(16)	-2462 (1)	9621 (8)	1838 (1)	H(150)	-91 (1)	1064 (9)	367 (1)	6.5
O(17)	-2880 (1)	10479 (7)	1809 (1)	H(151)	-137 (1)	900 (9)	385 (1)	6.9
C(18)	-2078 (1)	10537 (9)	2232 (1)	H(152)	-142 (1)	922 (8)	332 (1)	5.1
N(19)	-3046 (1)	4990 (6)	353 (1)	H(180)	-218 (1)	1237 (9)	231 (1)	6.5
C(20)	-3273 (1)	6953 (8)	82 (1)	H(181)	-178 (1)	1069 (8)	214 (1)	4.7
O(21)	-3215 (1)	9342 (5)	177 (1)	H(182)	-204 (1)	904 (9)	250 (1)	7.2
C(22)	-3597 (1)	6049 (9)	-366 (1)	H(190)	-314 (1)	314 (9)	24 (1)	6.9
C(23)	-4093 (2)	7401 (12)	-449 (2)	H(220)	-339 (1)	646 (10)	-64 (1)	7.6
C(24)	-4400 (2)	6521 (18)	-101 (2)	H(221)	-366 (1)	404 (8)	-36 (1)	4.7
Cl(25)	99 (0)	1275 (2)	3353 (0)	H(231)	-428 (1)	697 (9)	-79 (1)	7.5
				H(230)	-406 (2)	967 (10)	-42 (1)	9.4
				H(240)	-472 (2)	762 (10)	-15 (1)	9.7
				H(241)	-446 (2)	446 (10)	-20 (1)	9.3
				H(242)	-424 (1)	670 (8)	24 (1)	5.9

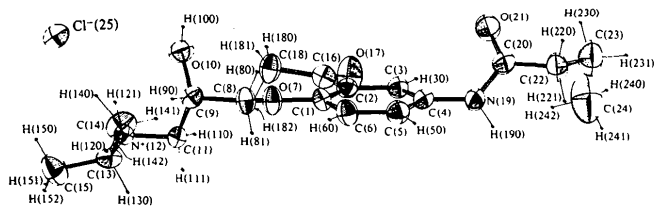


Fig. 1. Vue perspective de la molécule comportant la numérotation atomique; les ellipsoïdes sont dessinés avec une probabilité de 50%.

clinique 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. Sur 4275 réflexions mesurées, 1305 ont été observées.

Les intensités des différentes réflexions ont été corrigées par le facteur de Lorentz-polarisation; aucune correction d'absorption n'a été effectuée. L'étude de la fonction de Patterson a permis de localiser l'atome de chlore. Des sections de Fourier effectuées avec les signes du chlore ne permettaient pas de placer avec certitude les atomes restants. Les méthodes directes utilisant le programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970) ont alors été

appliquées et seules ont été conservées les solutions donnant à l'atome de chlore les mêmes coordonnées que celles obtenues par l'examen préalable de la fonction de Patterson. Ainsi une des solutions retenues faisait apparaître la molécule entière. Un premier calcul de F_c avec tous les atomes conduisait à un facteur $R = 0,31$.

L'affinement de la structure par la méthode des moindres carrés a été conduit de la façon suivante:

(1) Affinement sur la base du groupe spatial $C2/c$ avec agitation thermique isotrope sur les atomes Cl, O, N, C: $R = 0,10$ (un même affinement mené dans le groupe Cc laissait apparaître un centre de symétrie).

(2) Affinement avec agitation thermique anisotrope sur ces mêmes atomes: $R = 0,067$.

(3) Localisation des atomes d'hydrogène par fonction différence de Cochran.

(4) Affinement avec agitation thermique anisotrope sur Cl, O, N, C et isotrope sur H: $R = 0,029$.

La molécule est représentée sur la Fig. 1.

Discussion. Les coordonnées réduites des atomes accompagnées de leurs déviations standard sont données dans le Tableau 1; les distances et les angles interatomiques sont regroupés dans les Tableaux 2 et 3

Tableau 2. Distances interatomiques (Å)

C(1)–C(2)	1,413 (5)	C(13)–C(15)	1,520 (6)
C(1)–C(6)	1,380 (5)	C(13)–H(130)	1,05 (4)
C(1)–O(7)	1,365 (5)	C(14)–H(140)	1,03 (4)
C(2)–C(3)	1,396 (5)	C(14)–H(141)	1,00 (4)
C(2)–C(16)	1,502 (5)	C(14)–H(142)	0,93 (4)
C(3)–C(4)	1,380 (5)	C(15)–H(150)	1,06 (4)
C(3)–H(30)	1,02 (4)	C(15)–H(151)	1,00 (4)
C(4)–C(5)	1,388 (6)	C(15)–H(152)	0,98 (4)
C(4)–N(19)	1,425 (5)	C(16)–O(17)	1,217 (5)
C(5)–C(6)	1,389 (6)	C(16)–C(18)	1,499 (6)
C(5)–H(50)	0,97 (4)	C(18)–H(180)	1,00 (4)
C(6)–H(60)	1,02 (4)	C(18)–H(181)	0,91 (4)
O(7)–C(8)	1,435 (5)	C(18)–H(182)	1,07 (4)
C(8)–C(9)	1,518 (5)	N(19)–C(20)	1,346 (5)
C(8)–H(80)	1,04 (4)	N(19)–H(190)	0,99 (4)
C(8)–H(81)	1,04 (4)	C(20)–O(21)	1,230 (5)
C(9)–O(10)	1,436 (5)	C(20)–C(22)	1,521 (6)
C(9)–C(11)	1,507 (5)	C(22)–C(23)	1,507 (7)
C(9)–H(90)	1,03 (3)	C(22)–H(220)	1,08 (5)
O(10)–H(100)	0,92 (4)	C(22)–H(221)	1,02 (4)
C(11)–N(12)	1,500 (5)	C(23)–C(24)	1,491 (9)
C(11)–H(110)	1,00 (4)	C(23)–H(231)	1,07 (4)
C(11)–H(111)	1,02 (4)	C(23)–H(230)	1,14 (5)
N(12)–C(13)	1,512 (5)	C(24)–H(240)	1,04 (5)
N(12)–H(120)	1,00 (4)	C(24)–H(241)	1,07 (5)
N(12)–H(121)	0,92 (4)	C(24)–H(242)	1,03 (4)
C(13)–C(14)	1,517 (6)		

Tableau 3. Angles interatomiques (°)

C(2)–C(1)–C(6)	120,6 (3)	C(11)–N(12)–H(121)	108 (2)
C(2)–C(1)–O(7)	117,1 (3)	C(13)–N(12)–H(120)	109 (2)
C(6)–C(1)–O(7)	122,2 (3)	C(13)–N(12)–H(121)	108 (2)
C(1)–C(2)–C(3)	117,7 (3)	H(120)–N(12)–H(121)	111 (3)
C(1)–C(2)–C(16)	125,4 (3)	N(12)–C(13)–C(14)	108,6 (3)
C(3)–C(2)–C(16)	116,8 (3)	N(12)–C(13)–C(15)	109,4 (3)
C(2)–C(3)–C(4)	122,0 (4)	N(12)–C(13)–H(130)	107 (2)
C(2)–C(3)–H(30)	118 (2)	C(14)–C(13)–C(15)	111,2 (4)
C(4)–C(3)–H(30)	120 (2)	C(14)–C(13)–H(130)	108 (2)
C(3)–C(4)–C(5)	119,0 (4)	C(15)–C(13)–H(130)	113 (2)
C(3)–C(4)–N(19)	123,0 (3)	C(13)–C(14)–H(140)	114 (2)
C(5)–C(4)–N(19)	117,9 (3)	C(13)–C(14)–H(141)	111 (3)
C(4)–C(5)–C(6)	120,7 (4)	C(13)–C(14)–H(142)	108 (3)
C(4)–C(5)–H(50)	122 (2)	H(140)–C(14)–H(141)	103 (3)
C(6)–C(5)–H(50)	118 (2)	H(140)–C(14)–H(142)	110 (4)
C(1)–C(6)–C(5)	119,9 (4)	H(141)–C(14)–H(142)	111 (4)
C(1)–C(6)–H(60)	122 (2)	C(13)–C(15)–H(150)	110 (2)
C(5)–C(6)–H(60)	118 (2)	C(13)–C(15)–H(151)	107 (3)
C(1)–O(7)–C(8)	118,2 (3)	C(13)–C(15)–H(152)	114 (2)
O(7)–C(8)–C(9)	106,8 (3)	H(150)–C(15)–H(151)	106 (3)
O(7)–C(8)–H(80)	112 (2)	H(150)–C(15)–H(152)	118 (3)
O(7)–C(8)–H(81)	110 (2)	H(151)–C(15)–H(152)	99 (3)
C(9)–C(8)–H(80)	109 (2)	C(2)–C(16)–O(17)	118,2 (4)
C(9)–C(8)–H(81)	112 (2)	C(2)–C(16)–C(18)	122,8 (3)
H(80)–C(8)–H(81)	108 (3)	O(17)–C(16)–C(18)	119,0 (4)
C(8)–C(9)–O(10)	112,2 (3)	C(16)–C(18)–H(180)	106 (2)
C(8)–C(9)–C(11)	111,8 (3)	C(16)–C(18)–H(181)	112 (2)
C(8)–C(9)–H(90)	109 (2)	C(16)–C(18)–H(182)	108 (2)
O(10)–C(9)–C(11)	105,4 (3)	H(180)–C(18)–H(181)	108 (3)
O(10)–C(9)–H(90)	109 (2)	H(180)–C(18)–H(182)	118 (3)
C(11)–C(9)–H(90)	110 (2)	H(181)–C(18)–H(182)	106 (3)
C(9)–O(10)–H(100)	107 (3)	C(4)–N(19)–C(20)	124,6 (3)
C(9)–C(11)–N(12)	111,0 (3)	C(4)–N(19)–H(190)	120 (2)
C(9)–C(11)–H(110)	110 (2)	C(20)–N(19)–H(190)	115 (2)
C(9)–C(11)–H(111)	111 (2)	N(19)–C(20)–O(21)	122,9 (4)
N(12)–C(11)–H(110)	108 (2)	N(19)–C(20)–C(22)	115,8 (4)
N(12)–C(11)–H(111)	106 (2)	O(21)–C(20)–C(22)	121,2 (4)
H(110)–C(11)–H(111)	111 (3)	C(20)–C(22)–C(23)	113,0 (4)
C(11)–N(12)–C(13)	113,5 (3)	C(20)–C(22)–H(220)	106 (2)
C(11)–N(12)–H(120)	108 (2)	C(20)–C(22)–H(221)	111 (2)

respectivement.* Les résultats obtenus sont comparables à ceux trouvés dans toutes les molécules du type AOPA (aryloxy-propanolamines).

Comme l'ont montré Gadret, Leger, Carpy & Berthod (1978), les distances O(10)–φ et N(12)–φ (φ étant le centre de gravité du cycle benzénique) ainsi que les angles dièdres τ₁ et τ₃ [τ₁ = C(6)–C(1)–O(7)–C(8); τ₃ = O(7)–C(8)–C(9)–C(11)] semblent être reliés à l'activité des molécules adrénolytiques β sur les récepteurs. Dans le cas du chlorhydrate d'acébutolol: O(10)–φ = 5,44 Å, N(12)–φ = 6,93 Å [O(10)–N(12) = 2,807 Å], τ₁ = 16,8° et τ₃ = 56,3°.

* 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 33750: 24 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.

Tableau 4. Liaisons hydrogène et principaux contacts de van der Waals (Å)

Code de symétrie: (i) x,y,z; (ii) x, 1 + y, z; (iii) –x, 1 + y, ½ – z; (iv) –½ – x, ½ + y, ½ – z.

Liaisons hydrogène

N(12) ⁱ ...Cl(25 ⁱⁱ)	3,250 (3)	H(121 ⁱⁱⁱ)...Cl(25 ^{iv})	2,40 (4)
O(21) ⁱ ...N(19 ⁱⁱ)	2,891 (4)	O(21 ⁱⁱⁱ)...H(190 ^{iv})	1,92 (4)
O(10 ⁱ)...Cl(25 ⁱⁱ)	3,113 (3)	H(100 ⁱⁱⁱ)...Cl(25 ^{iv})	2,20 (4)

Principales liaisons de van der Waals

O(10 ⁱ)...C(8 ⁱⁱ)	3,501 (5)	O(17 ⁱ)...C(13 ⁱⁱ)	3,435 (5)
O(10 ⁱ)...C(11 ⁱⁱ)	3,455 (5)	O(17 ⁱ)...C(15 ⁱⁱ)	3,236 (6)
C(18 ⁱ)...O(7 ⁱⁱ)	3,469 (5)		

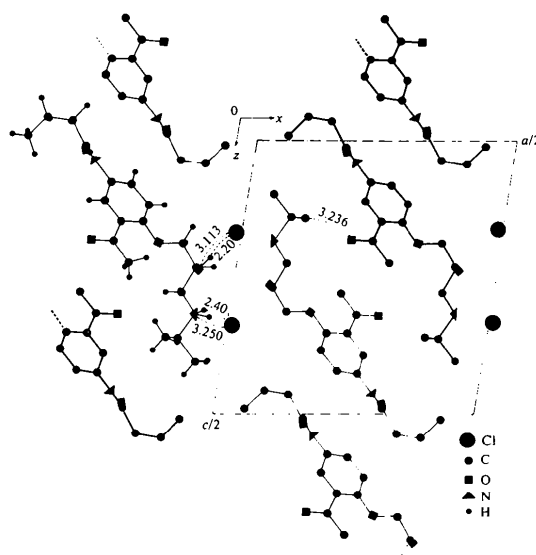


Fig. 2. Projection de la structure sur le plan (010) (seul ¼ de maille a été reproduit).

La Fig. 2 représente la projection de la structure sur le plan (010). Un réseau de liaisons hydrogène et de contacts de van der Waals est responsable de la cohésion cristalline (Tableau 4).

Les molécules s'étendent parallèlement à la rangée [101]. Dans cette direction, deux molécules voisines sont reliées entre elles soit par deux ponts hydrogène faisant intervenir chacun un ion chlore: $N(12^i)-Cl(25^{ii})$ à laquelle participe $H(121^i)$ [$N(12^i)-H(121^i)\cdots Cl(25^{ii}) = 153,0(3)^\circ$] et $O(10^j)-Cl(25^{iii})$ à laquelle participe $H(100^j)$ [$O(10^j)-H(100^j)\cdots Cl(25^{iii}) = 174,0(4)^\circ$], soit par un contact de van der Waals: $O(17^i)-C(15^{iv})$.

Quant à la troisième liaison hydrogène, elle affecte deux molécules se déduisant par une période suivant b : $O(21^i)-N(19^{ii})$ à laquelle participe $H(190^{ii})$ [$O(21^i)\cdots H(190^{ii})-N(19^{ii}) = 166,0(4)^\circ$].

Il vient d'être montré récemment que les conformations cristallines des dérivés adrénolytiques β de synthèse correspondent toujours à des conformations privilégiées (c'est-à-dire à des énergies conformationnelles minimales) (Gadret *et al.*, 1978). La conformation du chlorhydrate d'acébutolol est comparable à celle des autres AOPA adrénolytiques β déjà étudiés et elle ne saurait à elle seule expliquer l'action spécifique de ce médicament sur les récepteurs β_1 . Il semble donc possible d'admettre que la nature et l'encombrement stérique des substituants portés par C(2) et C(4) aient

une importance primordiale dans l'explication de cette spécificité.

Les auteurs remercient les laboratoires Rhône-Poulenc qui leur ont fourni l'échantillon étudié.

Références

- CARPY, A., COLLETER, J. C., GADRET, M., GOURSOLLE, M. & LEGER, J. M. (1976). *C. R. Acad. Sci. 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.
- 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). *Eur. J. Med. Chem.* Sous presse.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 264-285.
- LEGER, J. M., GADRET, M. & CARPY, A. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 2156-2159.

Acta Cryst. (1979). **B35**, 188-191

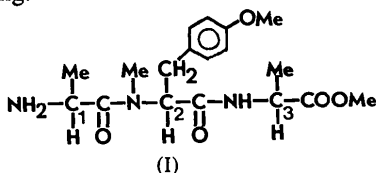
Methyl L-Alanyl-O,N-dimethyl-L-tyrosyl-L-alanate

BY ROBERT B. BATES, VICTOR J. HRUBY AND GEORGE R. KRIEK

Department of Chemistry, University of Arizona, Tucson, Arizona 85721, USA

(Received 19 June 1978; accepted 18 September 1978)

Abstract. $C_{18}H_{27}N_3O_5$, $M_r = 365.4$, monoclinic, $P2_1$ (systematic absences $0k0$, k odd), $a = 12.581(9)$, $b = 6.265(3)$, $c = 13.095(7)$ Å, $\beta = 106.36(5)^\circ$, $Z = 2$, $D_c = 1.18$ Mg m $^{-3}$. The structure was refined to a final R of 0.048 for 1639 reflections. This tripeptide crystallizes with a *cis* 1,2-peptide bond and has a new type of intramolecular hydrogen bond for a peptide: from the 3-NH to the 1-amino group, forming an eight-membered ring.



0567-7408/79/010188-04\$01.00

Introduction. In a preparation of the title compound (I) as an intermediate in the synthesis of the antitumor agents bouvardin and deoxybouvardin (Jolad *et al.*, 1977), we obtained a nicely crystalline substance which in chloroform-*d* solution showed two sets of 1H NMR peaks indicating the presence of two species in approximately equal amounts. To determine whether these two species were diastereomers from an undesired epimerization during the synthesis or (more likely) *cis* and *trans* isomers about the 1,2-peptide bond (Hruby, 1974) and to learn why, unlike most tripeptides, this substance crystallizes well, we subjected it to an X-ray study.

A crystal $0.2 \times 0.3 \times 0.5$ mm grown from benzene was used. A Syntex $P2_1$ diffractometer with a graphite

© 1979 International Union of Crystallography