

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

Tableau 6. *Liaisons hydrogène*

Code de symétrie

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

Cl(18 ⁱ)...N(15 ⁱⁱ)	3,128 (4);	Cl(18 ⁱ)...H(151 ⁱⁱⁱ)	2,12 (4) Å;
Cl(18 ⁱ)...H(151 ⁱⁱⁱ)—N(15 ⁱⁱⁱ)	170 (4)°		
Cl(18 ⁱ)...O(19 ^{iv})	3,18 (1) Å		
Cl(18 ⁱ)...N(15 ⁱⁱⁱ)	3,157 (4);	Cl(18 ⁱ)...H(150 ⁱⁱⁱ)	2,26 (4) Å;
Cl(18 ⁱ)...H(150 ⁱⁱⁱ)—N(15 ⁱⁱⁱ)	153 (4)°		
O(19 ⁱ)...O(19 ^{iv})	2,57 (2) Å		

définie par les valeurs des angles dièdres C(2)—C(9)—C(10)—C(11) [$\varphi = 77 (1)^\circ$] et C(9)—C(10)—C(11)—C(12) [$\psi = 176 (1)^\circ$]. Ce résultat est en accord avec l'une des trois formes prédites par calculs théoriques, pour la sérotonine ($\varphi = 80^\circ$, $\psi = 180^\circ$) (Kumbar & Sankar, 1975). Des calculs conformationnels effectués sur le LM-5008, à l'aide du programme *PCILO* (Perturbative Configuration using

Localized Orbitals) (Pullman, 1974) ont montré que la conformation *gauche* ($\varphi = 78^\circ$, $\psi = 56^\circ$) n'était séparée de la conformation la plus stable (*trans*) que par une barrière de 3 kJ. Il est à remarquer à titre de comparaison que le picrate de sérotonine monohydraté possède la conformation *gauche* (Bugg & Thewalt, 1970) alors que le sulfate de sérotonine créatinine monohydraté possède la conformation *trans* (Karle, Dragonette & Brenner, 1965). Il a d'ailleurs été rapporté 11 exemples *gauche* et 9 *trans* parmi 20 indolylamines étudiées (Falkenberg, 1972).

Les auteurs remercient Pharmuka pour l'intérêt porté à cette étude.

Références

- BUGG, C. E. & THEWALT, U. (1970). *Science*, **170**, 852–854.
 FALKENBERG, G. (1972). Thesis, Karolinska Institutet, Univ. de Stockholm.
 GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.
 HORN, A. S. (1976). *Postgrad. Med. J.* **52**, 25–30.
 KARLE, T. L., DRAGONETTE, K. S. & BRENNER, S. A. (1965). *Acta Cryst.* **19**, 713–716.
 KUMBAR, M. & SANKAR, D. V. S. (1975). *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **10**, 433–442.
 LE FUR, G., KABOUCHE, M. & UZAN, A. (1978). *Life Sci.* **23**, 1959–1966.
 LEGER, J. M., GADRET, M. & CARPY, A. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 3705–3709.
 PULLMANN, B. (1974). *The World of Quantum Chemistry*, édité par R. DAUDEL & B. PULLMAN. Dordrecht: Reidel.
 SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 600–604.

Acta Cryst. (1980). **B36**, 2837–2840

Chlorhydrate d'(Amino-4 dichloro-3,5 phényl)-1 tert-Butylamino-2 Ethanol (Clenbutérol, NAB-365)

PAR ALAIN CARPY, JEAN-MICHEL LEGER ET JEAN-CLAUDE COLLETER

Laboratoire de Chimie Analytique, ERA n° 890, CNRS, UER des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux II, 91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

(Reçu le 11 mars 1980, accepté le 15 juillet 1980)

Abstract. $C_{12}H_{19}Cl_2N_2O^+ \cdot Cl^-$, $M_r = 313.65$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 6.920 (1)$, $b = 9.261 (1)$, $c = 12.171 (1)$ Å, $\alpha = 75.37 (1)$, $\beta = 89.02 (1)$, $\gamma = 86.63 (1)^\circ$, $V = 753.4 (1)$ Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.383$ Mg m⁻³. The structure was refined to $R = 0.06$ for 2548 observed reflections. Cl^- is hydrogen bonded to the positively charged N atom.

0567-7408/80/112837-04\$01.00

Introduction. Dans le cadre d'une étude générale de drogues actives sur les récepteurs β -adrénergiques (Leger, Gadret & Carpy, 1980), un modèle de β -bloquant a été récemment proposé. Nous nous proposons de lui comparer les conformations de drogues β -stimulantes auxquelles appartient le clenbutérol: (amino-4 dichloro-3,5 phényl)-1 tert-butylamino-2

© 1980 International Union of Crystallography

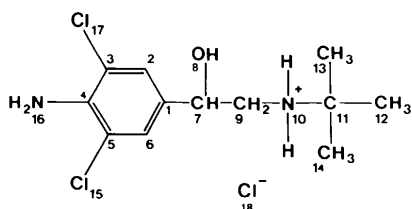


Fig. 1. Numérotation atomique. La numérotation des hydrogènes est telle que H(*mn*) est le *m*ème H porté par *X*(*m*) (*X* = C, O ou N).

Tableau 1. Conditions d'enregistrement et d'affinement

(1) Conditions d'enregistrement

Dimensions du cristal: 0,45 × 0,27 × 0,03 mm
 Température: 293 K
 Radiation: cuivre ($\lambda K\alpha = 1,54178 \text{ \AA}$)
 Monochromateur: cristal de graphite orienté
 Distance cristal-détecteur: 173 mm.
 Fenêtre du détecteur: hauteur = 4 mm, largeur = $(2^* + 1^* \text{tg } \theta)$ mm
 Angle de 'take-off': 4,5°*
 Mode de balayage: ω, θ avec un rapport de vitesses $\omega/\theta = 1^*$
 Angle de Bragg maximum: 78°
 Amplitude de balayage: $\Delta\theta = \Delta\theta_0 + B \text{ tg } \theta, \Delta\theta_0 = 1^\circ, B = 0,5^\circ$
 Valeurs déterminant la vitesse de balayage: $\sigma_{\text{pre}} = 0,45^* \sigma = 0,01^*$
 $V_{\text{pre}} = 20^\circ \text{ min}^{-1}, T_{\text{max}} = 90 \text{ s}$
 Coefficient d'atténuation: 16,0*

	Contrôle d'intensité	Contrôle d'orientation
Réflexions choisies	200; $2\bar{1}\bar{1}$	700; 090; 008
Périodicité	5400 s	100 réflexions

Correction d'intensité: Lorentz-polarisation.

(2) Conditions d'affinement

Méthode: moindres carrés (matrice diagonale)
 Nombre de réflexions pour affinement des paramètres réticulaires: 25
 Nombre de réflexions enregistrées: 3297
 Nombre de réflexions indépendantes: 3213
 Nombre de réflexions utilisées: 2548
 Nombre de réflexions affinées: 2548
 Affinement avec schéma de pondération

$$W = 1 \text{ si } |F_o| < P \quad P = [F_o^2(\text{max.})/10]^{1/2}$$

$$W = P^2/F_o \text{ si } |F_o| > P$$

Affinement avec agitation thermique isotrope sur les atomes C, O, N et Cl; après cinq cycles: $R \approx 0,160$
 Affinement avec agitation thermique anisotrope sur ces mêmes atomes; après trois cycles: $R = 0,074$
 Localisation des atomes d'hydrogène par fonction différence de Cochran
 Affinement en pondération absolue avec agitation thermique anisotrope sur les atomes C, O, N et Cl et isotrope sur les atomes H. après trois cycles: $R = 0,060 \mid R = \sum (k|F_o - F_c| / \sum k|F_o|)$

* Valeurs définies par Leger, Gadret & Carpy (1978).

éthanol dont le nom trivial est NAB-365. Une étude pharmacologique a montré que, sur la base des poids moléculaires, NAB-365 est environ cent fois plus actif que le salbutamol (Kamburoff, Prime & Schmidt, 1977). NAB-365 diffère du salbutamol (Leger,

Goursolle, Gadret & Carpy, 1978) au niveau des substituants portés par le noyau benzénique: il présente deux atomes de chlore en position 3 et 5 et un groupement amino en 4 alors que le salbutamol possède un groupement hydroxyméthyl en 3 et un groupement hydroxy en 4, la position 5 étant libre (Fig. 1). La structure du chlorhydrate de clenbutérol est rapportée dans ce travail. Des cristaux ont été obtenus par évaporation lente d'une solution éthanolique. 3213 réflexions indépendantes ayant un angle $\theta < 78^\circ$ ont été mesurées sur un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4 utilisant la radiation monochromatique $\text{Cu } K\alpha$; seules 2548 réflexions telles que $I > 2\sigma(I)$ ont été considérées comme observées. Les conditions d'enregistrement sont rassemblées dans le Tableau 1.

La structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant le programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970). Parmi les 242 réflexions ayant un $E > 1,80$, sept d'entre elles ont été choisies pour démarrer le processus de convergence. Les cartes de Fourier en E ont révélé tous les atomes non-hydrogènes. L'affinement isotrope et anisotrope ($R = 0,16$ et $0,074$ respectivement) suivi de Fourier-différences a permis de mettre en évidence tous les atomes d'hydrogène; ces derniers ayant été affectés de coefficients d'agitation thermique isotrope, le facteur R final était égal à $0,060$. Les conditions d'affinement sont rassemblées dans le Tableau 1.

Tableau 2. Coordonnées réduites des atomes

Les coordonnées des atomes non-hydrogènes ont été multipliées par 10^4 , celles des atomes d'hydrogène par 10^3 .

	x	y	z	$B_{\text{eq}}/B_{\text{iso}}$ (\AA^2)
C(1)	6045 (5)	7015 (3)	3393 (3)	2,4
C(2)	7297 (5)	5816 (4)	3908 (3)	2,7
C(3)	6780 (5)	4362 (4)	3971 (3)	2,5
C(4)	5046 (5)	4051 (3)	3537 (3)	2,4
C(5)	3843 (5)	5297 (4)	3022 (3)	2,4
C(6)	4301 (5)	6749 (3)	2948 (3)	2,5
C(7)	6565 (5)	8609 (3)	3341 (3)	2,6
O(8)	5323 (4)	9304 (3)	3994 (2)	3,5
C(9)	6631 (5)	9520 (3)	2110 (3)	2,7
N(10)	7168 (4)	11074 (3)	2058 (2)	2,3
C(11)	7091 (5)	12189 (4)	891 (3)	2,7
C(12)	5004 (7)	12511 (5)	492 (4)	4,4
C(13)	7966 (7)	13586 (4)	1050 (4)	4,0
C(14)	8324 (7)	11542 (5)	62 (3)	4,1
Cl(15)	1651 (1)	4989 (1)	2464 (1)	3,6
N(16)	4613 (5)	2588 (3)	3566 (2)	2,8
Cl(17)	8369 (1)	2865 (1)	4591 (1)	3,6
Cl(18)	8504 (1)	-362 (1)	7371 (1)	4,2
H(80)	405 (8)	924 (6)	366 (4)	6,4
H(100)	626 (7)	1148 (5)	258 (4)	4,5
H(101)	845 (7)	1102 (5)	230 (4)	4,0
H(161)	495 (7)	196 (5)	427 (4)	4,5

Tableau 3. Distances interatomiques (Å)

C(1)–C(2)	1,389 (5)	C(5)–Cl(15)	1,740 (4)
C(1)–C(6)	1,391 (5)	C(7)–O(8)	1,398 (5)
C(1)–C(7)	1,525 (5)	C(7)–C(9)	1,523 (5)
C(2)–C(3)	1,396 (5)	C(9)–N(10)	1,493 (5)
C(3)–C(4)	1,393 (5)	N(10)–C(11)	1,531 (5)
C(3)–Cl(17)	1,738 (4)	C(11)–C(12)	1,520 (6)
C(4)–C(5)	1,399 (5)	C(11)–C(13)	1,517 (6)
C(4)–N(16)	1,396 (5)	C(11)–C(14)	1,523 (6)
C(5)–C(6)	1,380 (5)		

Tableau 4. Angles interatomiques (°)

C(2)C(1)C(6)	119,5 (3)	C(1)C(6)C(5)	119,5 (3)
C(2)C(1)C(7)	120,1 (3)	C(1)C(7)O(8)	112,6 (3)
C(6)C(1)C(7)	120,4 (3)	C(1)C(7)C(9)	110,1 (3)
C(1)C(2)C(3)	119,4 (3)	O(8)C(7)C(9)	111,5 (3)
C(2)C(3)C(4)	122,8 (3)	C(7)C(9)N(10)	110,1 (3)
C(2)C(3)Cl(17)	119,3 (3)	C(9)N(10)C(11)	116,9 (3)
C(4)C(3)Cl(17)	118,0 (3)	N(10)C(11)C(12)	109,8 (3)
C(3)C(4)C(5)	115,6 (3)	N(10)C(11)C(13)	105,8 (3)
C(3)C(4)N(16)	121,4 (3)	N(10)C(11)C(14)	108,8 (3)
C(5)C(4)N(16)	123,0 (3)	C(12)C(11)C(13)	111,3 (4)
C(4)C(5)C(6)	123,3 (3)	C(12)C(11)C(14)	111,3 (4)
C(4)C(5)Cl(15)	118,0 (3)	C(13)C(11)C(14)	109,7 (3)
C(6)C(5)Cl(15)	118,7 (3)		

Les coordonnées réduites des atomes sont données dans le Tableau 2,* les distances et les angles interatomiques dans les Tableaux 3 et 4 respectivement.

Discussion. Les distances interatomiques et les angles de valence ont des valeurs conformes aux valeurs classiquement admises. C'est ainsi que la distance moyenne $C(sp^2)–C(sp^2)$ du cycle aromatique est égale à 1,391 (5) Å tandis que l'angle de valence moyen de ce même cycle vaut 120,0 (3)°. Les distances C(3)–Cl(17) et C(5)–Cl(15) sont homogènes: 1,738 (4) et 1,740 (4) Å respectivement. On peut toutefois noter une différence de 0,038 Å entre les liaisons N(10)–C(9) et N(10)–C(11), la seconde étant sensiblement plus longue que la valeur généralement trouvée: 1,531 (5) Å au lieu de 1,479 (5) Å.

Le schéma de calcul de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959) a permis de constater que le cycle aromatique et ses substituants [C(7), Cl(15), N(16) et Cl(17)] sont situés dans un même plan. Dans un référentiel orthogonal X, Y, Z tel que la direction $OX = C(1)–C(4)$, OY perpendiculaire à OX et OZ perpendiculaire au plan XOY , l'équation du plan est

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des coordonnées réduites des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35481: 22 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.

$-0,4328X + 0,1798Y + 0,8834Z = 2,8899$; les écarts au plan sont situés dans un domaine 0,000 (3), $-0,028$ (3) Å dans le cas de C(2) et N(16) respectivement.

La position de la chaîne aliphatique par rapport au cycle est caractérisée par les angles dièdres C(6)–C(1)–C(7)–C(9) = -60 , C(1)–C(7)–C(9)–N(10) = 181 et C(7)–C(9)–N(10)–C(11) = 186° ($\sigma_{est.} = 1^\circ$).

Si nul ne peut affirmer que la conformation à l'état solide est la même que dans le milieu biologique, à l'approche du récepteur, des calculs d'énergies conformationnelles sur un certain nombre de β -bloquants et sur le salbutamol ont montré qu'elle correspondait toujours à un minimum d'énergie (Gadret, Leger, Carpy & Berthod, 1978). Les angles dièdres $\tau_1 = C(2)–C(1)–C(7)–C(9)$ et $\tau_2 = C(1)–C(7)–C(9)–N(10)$ sont reliés à l'activité des molécules sur les récepteurs β (Gadret *et al.*, 1978). Dans le Tableau 5, ils sont comparés aux valeurs trouvées pour le sulfate de salbutamol (Leger, Goursolle, Gadret & Carpy, 1978) et pour le salbutamol base (Beale & Grainger, 1972). Les pôles actifs de ces types de drogues sont φ , le centre du cycle benzénique, l'oxyhydrile OH et l'azote protoné N^+ . Le schéma de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959) a permis de calculer le plan moyen auquel appartient le cycle benzénique ainsi que les distances de l'oxyhydrile et de l'azote protoné à ce même plan: 1,183 (3) et $-1,221$ (3) Å respectivement. Quant aux distances O(8)– φ , $N^+(10)$ – φ , elles ont pour valeurs 3,691 (3) et 5,176 (3) Å; elles sont en bon

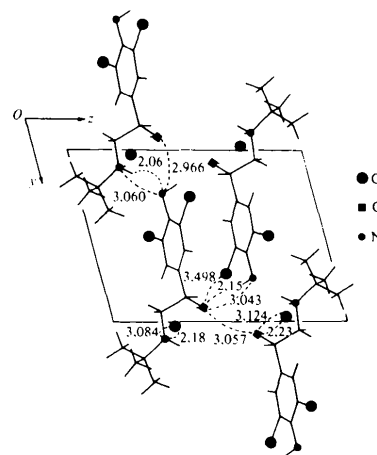


Fig. 2. Projection de la structure sur le plan (100) (distances en Å).

Tableau 5. Angles dièdres (°) reliés à l'activité des molécules ($\pm 1^\circ$)

	Clenbutérol.HCl	Salbutamol. H ₂ SO ₄	Salbutamol base	
		Molécule A	Molécule B	
τ_1	-60	-75	74	74
τ_2	181	166	192	178

Tableau 6. *Principaux contacts intermoléculaires*

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

Liaisons hydrogène (distances en Å, angles en deg)

N(10 ^a)...N(16 ^b)	3,060 (4)	H(100 ^a)...N(16 ^b)	2,06 (5)
N(10 ^a)...Cl(18 ^b)	3,081 (3)	N(10 ^a)...H(100 ^a)...N(16 ^b)	172 (4)
O(8 ^a)...N(16 ^a)	3,043 (4)	H(101 ^a)...Cl(18 ^b)	2,18 (5)
O(8 ^a)...Cl(18 ^a)	3,124 (3)	N(10 ^a)...H(101 ^a)...Cl(18 ^b)	163 (4)
		O(8 ^a)...H(161 ^a)	2,15 (5)
		O(8 ^a)...H(161 ^a)...N(16 ^a)	160 (5)
		H(80 ^a)...Cl(18 ^a)	2,23 (6)
		O(8 ^a)...H(80 ^a)...Cl(18 ^a)	150 (5)

Contacts de van der Waals (<3,5 Å)

O(8 ^a)...N(16 ^b)	2,966 (4) Å	O(8 ^a)...Cl(17 ^a)	3,498 (3) Å
O(8 ^a)...O(8 ^b)	3,057 (4)	N(16 ^a)...Cl(18 ^a)	3,463 (3)

accord avec les valeurs trouvées par Leger (1979) dans un certain nombre de drogues β -adrénergiques.

Un réseau de liaisons hydrogène et de contacts de van der Waals est responsable de la cohésion cristalline (Tableau 6). La Fig. 2 représente la projection de la structure sur le plan (100).

Acta Cryst. (1980). B36, 2840–2843

4a,5,8,8a-Tetrahydro-5,8-ethano-1,4-naphthoquinone

BY TREVOR J. GREENHOUGH AND JAMES TROTTER

Department of Chemistry, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada V6T 1W5

(Received 25 April 1980; accepted 17 July 1980)

Abstract. C₁₂H₁₂O₂, $M_r = 188.2$, orthorhombic, $P2_12_12_1$, $a = 6.725$ (1), $b = 11.636$ (2), $c = 12.616$ (1) Å, $Z = 4$, $D_x = 1.27$ Mg m⁻³, $F(000) = 400$; $R = 0.032$ for 1480 observed reflections. The conformation of the molecule is such that the bridge-head substituents are eclipsed and the six-membered rings not twisted with respect to each other, giving the molecule approximate m symmetry. The 2-ene-1,4-dione ring is close to planar, while the remaining six-membered rings are in boat conformations. The C=C bonds are essentially parallel with a mid-point separation of 3.53 Å.

Introduction. Recrystallization of (I) from hexane afforded large poorly formed chunks from which a fragment of dimensions ca 0.25 × 0.40 × 0.30 mm was cut. A series of precession photographs provided an initial unit cell, the Laue symmetry mmm , and the space group $P2_12_12_1$. Accurate unit-cell parameters were determined by a least-squares analysis of the setting angles of 25 reflections automatically located and centred on an Enraf–Nonius CAD-4 diffractometer ($9^\circ < \theta < 14^\circ$, graphite-monochromated Mo

Les auteurs remercient les Laboratoires Karl Thomae qui leur ont aimablement fourni l'échantillon étudié.

Références

- BEALE, J. P. & GRAINGER, C. T. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 71–74.
- GADRET, M., LEGER, J. M., CARPY, A. & BERTHOD, H. (1978). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **13**, 367–372.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.
- KAMBUROFF, P. L., PRIME, F. J. & SCHMIDT, O. P. (1977). *Br. J. Clin. Pharmacol.* **4**, 67–71.
- LEGER, J. M. (1979). Thèse Doctorat ès Sciences Physiques, Univ. de Bordeaux.
- LEGER, J. M., GADRET, M. & CARPY, A. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 3705–3709.
- LEGER, J. M., GADRET, M. & CARPY, A. (1980). *Mol. Pharmacol.* **17**, 339–343.
- LEGER, J. M., GOURSOLLE, M., GADRET, M. & CARPY, A. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 1203–1208.
- SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 600–604.

$K\alpha$ radiation). The intensities were collected with an ω - 2θ scan, $\Delta\omega = (0.8 + 0.35 \tan \theta)^\circ$, an aperture 4 mm high and $(1.5 + 1.0 \tan \theta)$ mm wide, a final acceptance limit of 30σ at $10.06^\circ \text{ min}^{-1}$ (in ω), and a maximum recording time of 70 s. 1939 intensities were recorded out to $\theta = 26^\circ$; measurements were made for hkl and $\bar{h}kl$ octants, to improve later anomalous-dispersion refinements. Of these, 1480 (76%) had $I/\sigma(I) > 3$ with $\sigma^2(I) = S + B + (0.04S)^2$ (S being the scan and B the time-corrected background count). During the data collection three standard reflections were checked periodically and their intensities all fell steadily to 87% of their initial value. This was corrected for during data processing where Lorentz and polarization corrections were applied.

