

Chlorhydrate de (*tert*-Butyl-amino-3 hydroxy-2 propoxy)-9 Hydroxy-4 Méthyl-7 Furo[3,2-g][4]chromone: Butocrolol

PAR JEAN-MICHEL LÉGER, ALAIN CARPY, DANIEL HICKEL ET MICHEL LAGUERRE

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

(Reçu le 20 mai 1980, accepté le 7 novembre 1980)

Abstract. C₁₉H₂₄NO₆⁺.Cl⁻, *M_r* = 397.86, monoclinic, *P*2₁/*c*, *a* = 7.207 (1), *b* = 9.707 (2), *c* = 29.532 (6) Å, β = 106.85 (2)°, *Z* = 4, *D_x* = 1.34 Mg m⁻³. The structure was refined to *R* = 0.065 for 1297 observed reflections. The Cl⁻ ion is partly responsible for crystalline cohesion. This molecule is compared to propranolol and alprenolol.

Introduction. Dans le cadre d'une étude générale sur le mode d'action de molécules à activité β-adrénergique, nous avons étudié la structure cristalline du chlorhydrate de butocrolol (Fig. 1) dont un échantillon nous a été aimablement fourni par les Laboratoires Philips-Duphar. D'après Martin, Cautain, Sado, Zuckerkandl, Fourneau, Linee, Lacroix, Quiniou & Van den Driessche (1974), le butocrolol tout en étant peu toxique, possède des propriétés adrénolytiques β et antiarythmiques voisines du propranolol. Cependant l'activité anesthésique locale du butocrolol est beaucoup plus faible.

Des cristaux du chlorhydrate ont été obtenus par évaporation lente à partir d'une solution saturée éthanol-eau. 2936 réflexions ont été mesurées sur un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4 utilisant le rayonnement Cu Kα; seules 1297 réflexions

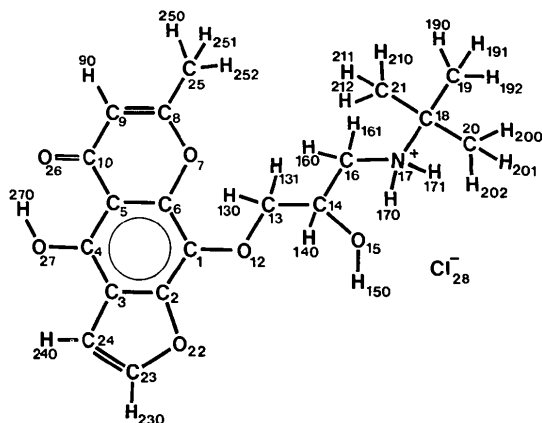


Fig. 1. Numérotation atomique (le choix de ces numéros permet une comparaison directe avec des β-bloquants déjà publiés).

Tableau 1. Coordonnées des atomes

Les coordonnées des atomes non-hydrogène ont été multipliées par 10⁴; celles des atomes d'hydrogène par 10³.

$$B_{eq} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j \beta_{ij} \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B_{eq}</i> / <i>B₁</i> (Å ²)
C(1)	2675 (12)	2331 (8)	4765 (3)	4,6 (2)
C(2)	2939 (12)	3071 (7)	5175 (3)	4,0 (2)
C(3)	3085 (12)	2539 (8)	5615 (3)	4,6 (2)
C(4)	2970 (12)	1104 (8)	5656 (3)	4,7 (2)
C(5)	2681 (11)	296 (7)	5255 (3)	4,1 (2)
C(6)	2542 (12)	939 (8)	4816 (3)	4,9 (2)
O(7)	2222 (9)	168 (5)	4408 (2)	5,8 (3)
C(8)	2057 (12)	-1239 (9)	4429 (3)	6,3 (3)
C(9)	2241 (14)	-1900 (9)	4834 (4)	6,3 (3)
C(10)	2558 (12)	-1185 (8)	5269 (3)	5,5 (3)
O(12)	2700 (9)	2905 (6)	4340 (2)	5,6 (3)
C(13)	987 (15)	3593 (10)	4089 (3)	7,1 (3)
C(14)	1327 (16)	3976 (12)	3612 (3)	8,6 (4)
O(15)	-105 (15)	4807 (9)	3404 (3)	11,4 (5)
C(16)	1587 (16)	2643 (9)	3374 (3)	6,5 (3)
N(17)	1681 (10)	2889 (6)	2874 (2)	4,6 (2)
C(18)	3467 (13)	2346 (9)	2758 (3)	5,2 (2)
C(19)	3138 (14)	2689 (10)	2233 (3)	6,0 (3)
C(20)	5282 (14)	3062 (11)	3065 (4)	7,5 (4)
C(21)	3583 (16)	758 (9)	2836 (3)	7,0 (3)
O(22)	3131 (9)	4488 (5)	5205 (2)	5,6 (3)
C(23)	3389 (14)	4825 (9)	5679 (3)	5,8 (3)
C(24)	3370 (14)	3691 (9)	5939 (3)	5,9 (3)
C(25)	1688 (17)	-1838 (10)	3946 (4)	8,1 (4)
O(26)	2713 (11)	-1788 (6)	5654 (2)	7,5 (4)
O(27)	3119 (10)	530 (6)	6084 (2)	6,9 (3)
Cl(28)	1847 (4)	6201 (2)	2715 (1)	7,1 (3)
H(150)	57 (11)	530 (7)	315 (3)	9 (1)
H(170)	56 (10)	247 (8)	267 (2)	6 (1)
H(171)	156 (9)	385 (7)	282 (2)	6 (1)

telles que $I > 2\sigma(I)$ ont été considérées comme observées.

La résolution de la structure a été menée à bien par les méthodes directes (Germain, Main & Woolfson, 1970), après estimation des triplets invariants, à partir des valeurs des quartets (Busetta, 1976). La carte des *E_h* relative à la bonne solution a révélé l'ensemble des atomes non-hydrogène qui ont alors été affinés avec

Tableau 2. Distances interatomiques (Å)

C(1)—C(2)	1,37 (1)	C(8)—C(25)	1,49 (2)
C(1)—C(6)	1,37 (1)	C(9)—C(10)	1,42 (1)
C(1)—O(12)	1,38 (1)	C(10)—O(26)	1,25 (1)
C(2)—C(3)	1,38 (1)	O(12)—C(13)	1,41 (1)
C(2)—O(22)	1,38 (1)	C(13)—C(14)	1,54 (2)
C(3)—C(4)	1,40 (1)	C(14)—O(15)	1,31 (1)
C(3)—C(24)	1,45 (1)	C(14)—C(16)	1,51 (2)
C(4)—C(5)	1,38 (1)	C(16)—N(17)	1,52 (1)
C(4)—O(27)	1,36 (1)	N(17)—C(18)	1,52 (1)
C(5)—C(6)	1,42 (1)	C(18)—C(19)	1,53 (1)
C(5)—C(10)	1,44 (1)	C(18)—C(20)	1,53 (1)
C(6)—O(7)	1,38 (1)	C(18)—C(21)	1,56 (1)
O(7)—C(8)	1,37 (1)	O(22)—C(23)	1,40 (1)
C(8)—C(9)	1,33 (1)	C(23)—C(24)	1,34 (1)

Tableau 3. Angles de valence (°)

C(2)—C(1)—C(6)	114,7 (8)	O(7)—C(8)—C(25)	109,8 (9)
C(2)—C(1)—O(12)	123,8 (8)	C(9)—C(8)—C(25)	128 (1)
C(6)—C(1)—O(12)	121,3 (8)	C(8)—C(9)—C(10)	122 (1)
C(1)—C(2)—C(3)	126,2 (8)	C(5)—C(10)—C(9)	117,2 (8)
C(1)—C(2)—O(22)	124,3 (7)	C(5)—C(10)—O(26)	120,1 (9)
C(3)—C(2)—O(22)	109,5 (7)	C(9)—C(10)—O(26)	122,7 (9)
C(2)—C(3)—C(4)	117,7 (8)	C(1)—O(12)—C(13)	115,4 (7)
C(2)—C(3)—C(24)	107,0 (8)	O(12)—C(13)—C(14)	104,3 (8)
C(4)—C(3)—C(24)	135,3 (8)	C(13)—C(14)—O(15)	105,3 (9)
C(3)—C(4)—C(5)	119,2 (8)	C(13)—C(14)—C(16)	107,0 (9)
C(3)—C(4)—O(27)	119,8 (8)	O(15)—C(14)—C(16)	120 (1)
C(5)—C(4)—O(27)	121,0 (8)	C(14)—C(16)—N(17)	111,4 (8)
C(4)—C(5)—C(6)	119,1 (8)	C(16)—N(17)—C(18)	116,4 (7)
C(4)—C(5)—C(10)	122,4 (8)	N(17)—C(18)—C(19)	105,0 (7)
C(6)—C(5)—C(10)	118,5 (8)	N(17)—C(18)—C(20)	110,1 (8)
C(1)—C(6)—C(5)	123,2 (8)	N(17)—C(18)—C(21)	108,8 (7)
C(1)—C(6)—O(7)	116,1 (8)	C(19)—C(18)—C(20)	110,9 (8)
C(5)—C(6)—O(7)	120,7 (8)	C(19)—C(18)—C(21)	110,5 (8)
C(6)—O(7)—C(8)	119,7 (7)	C(20)—C(18)—C(21)	111,3 (8)
O(7)—C(8)—C(9)	122,1 (9)	C(2)—O(22)—C(23)	106,2 (7)
		O(22)—C(23)—C(24)	111,2 (8)

une agitation thermique isotrope puis anisotrope. Des sections de Fourier-différence ont permis de localiser tous les atomes d'hydrogène qui ont été affinés avec une agitation thermique isotrope. Le facteur R final était égal à 0,065.* Les coordonnées des atomes sont données dans le Tableau 1, les distances interatomiques et les angles de valence respectivement dans les Tableaux 2 et 3.

Discussion. La conformation de la chaîne éthanolaamine est la même que dans de nombreux composés β -bloquants; cependant l'orientation de cette chaîne par rapport à la partie cyclique de la molécule est originale.

* 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 35797: 20 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.

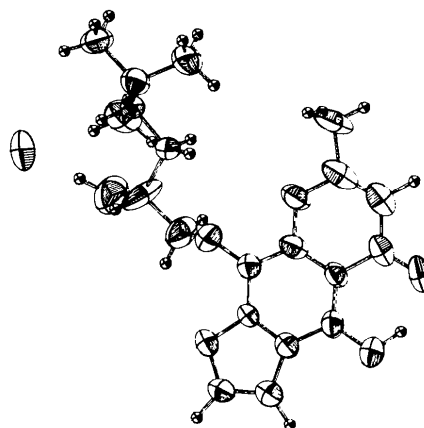


Fig. 2. Vue ORTEP de la molécule (Johnson, 1965). Les ellipsoïdes sont dessinés avec une probabilité de 50%.

Tableau 4. Angles dièdres (°): comparaison avec le propranolol base, le chlorhydrate de propranolol et le chlorhydrate d'alprénolol

τ_1 : C(2)—C(1)—O(12)—C(13), τ_2 : C(1)—O(12)—C(13)—C(14),
 τ_3 : O(12)—C(13)—C(14)—C(16), τ_4 : C(13)—C(14)—C(16)—N(17).

Molécules dans la configuration S	Angles dièdres (°)			
	τ_1	τ_2	τ_3	τ_4
Butocrolol	79 (2)	174 (2)	298 (2)	187 (2)
Propranolol.HCl*	6 (2)	175 (2)	302 (2)	184 (2)
Propranolol base†	-2 (2)	180 (2)	291 (2)	176 (2)
Alprénolol.HCl‡	2 (2)	187 (2)	282 (2)	170 (2)

* Propranolol: isopropylamino-1 (naphtyl-1 oxy)-3 propanol-2 (Barrans, Cotrait & Dangoumau, 1973).

† Ammon *et al.* (1977).

‡ Alprénolol: isopropylamino-1 (allyl-2 phénoxy-1)-3 propanol-2 (Barrans *et al.*, 1973).

Dans toutes les structures cristallines de β -bloquants connues, l'angle de torsion τ_1 [C(2)—C(1)—O(12)—C(13)] est voisin de 0° (Léger, 1979); il vaut ici 79° (Figs. 1, 2 et Tableau 4).

Cette valeur de τ_1 dans le cas du butocrolol s'explique par la présence des deux atomes d'oxygène O(7) et O(22). Malgré cette conformation nouvelle, il est intéressant de calculer différentes distances: O(15)···N(17), O(15)··· π et N⁺(17)··· π qui ont pour valeurs respectives: 2,90 (1), 4,55 (1) et 6,02 (1) Å [π est le milieu de liaison C(1)—C(2)]. Les valeurs de ces distances sont en bon accord avec les valeurs trouvées dans un grand nombre de drogues β -adrénergiques (Léger, Gadret & Carpy, 1980). D'autre part, il existe un chélate étroit entre les atomes d'oxygène O(26) et O(27) comme l'indiquent les deux distances suivantes: O(26)···O(27) = 2,56 (1), O(26)···H(270) = 1,69 (8) Å, avec \angle O(26)···H(270)—O(27) = 142 (4)°.

Tableau 5. Principaux contacts intermoléculaires

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

Liaisons hydrogène

Cl(28 ^l)...N(17 ^l)	3,26 (1) Å	Cl(28 ^l)...H(171 ^l)	2,32 (7) Å
	Cl(28 ^l)...H(171 ^l)-N(17 ^l)	170 (6)°	
Cl(28 ^l)...O(15 ^l)	3,10 (1) Å	Cl(28 ^l)...H(150 ^l)	1,99 (8) Å
	Cl(28 ^l)...H(150 ^l)-O(15 ^l)	170 (7)°	
Cl(28 ^l)...N(17 ^h)	3,10 (1) Å	Cl(28 ^l)...H(170 ^h)	2,17 (8) Å
	Cl(28 ^l)...H(170 ^h)-N(17 ^h)	171 (7)°	

Contacts de van der Waals (Å) <3,55 Å

C(23 ^l)-O(26 ^h)	3,32 (1)	C(13 ^l)-O(26 ^v)	3,45 (1)
C(1 ^l)-C(9 ^{lv})	3,53 (1)		

Ce chélate pourrait être en partie une explication à l'activité β -bloquante de cette substance.

La cohésion cristalline est assurée par des liaisons hydrogène dans lesquelles l'ion chlorure est engagé et par des contacts de van der Waals (Tableau 5).

Les auteurs remercient les Laboratoires SOBIO qui leur ont aimablement fourni un échantillon de la substance étudiée.

Références

- AMMON, H. L., HOWE, D. H., ERHARDT, W. D., BALSAMO, A., MACCHIA, B., MACCHIA, F. & KEEFE, W. (1977). *Acta Cryst.* B33, 21-29.
- BARRANS, Y., COTRAIT, M. & DANGOUMAU, J. (1973). *Acta Cryst.* B29, 1264-1272.
- BUSETTA, B. (1976). *Acta Cryst.* A32, 359-362.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* B26, 274-285.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- LÉGER, J. M. (1979). Thèse Doctorat ès Sciences Physiques, Univ. de Bordeaux I.
- LÉGER, J. M., GADRET, M. & CARPY, A. (1980). *Mol. Pharmacol.* 17, 339-343.
- MARTIN, M., CAUTAIN, M., SADO, M., ZUCKERKANDL, F., FOURNEAU, J-P., LINEE, P., LACROIX, P., QUINIOU, P. & VAN DEN DRIESSCHE, J. (1974). *Eur. J. Med. Chem.* 9, N° 5, 563-570.