

Structure de la Raubasine Hydratée, $C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot H_2O^*$

PAR JEAN-PIERRE DUBOST,† JEAN-MICHEL LÉGER, MICHEL GOURSOLLE, JEAN-CLAUDE COLLETER ET ALAIN CARPY

Laboratoire de Chimie Analytique, ERA 890, CNRS, UER des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux II, 91 rue Leyteire, 33076 Bordeaux CEDEX, France

(Reçu le 18 janvier 1983, accepté le 19 septembre 1983)

Abstract. α_1 -Adrenoceptor antagonist. Vasodilator. $M_r = 370.45$, monoclinic, $P2_1$, $a = 6.931$ (2), $b = 8.438$ (2), $c = 16.570$ (5) Å, $\beta = 101.11$ (1)°, $V = 950.9$ (3) Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.29$ g cm⁻³, $Cu K\alpha$, $\lambda = 1.54178$ Å, $\mu = 7.39$ cm⁻¹, $F(000) = 338$, room temperature, $R = 0.044$ for 2252 reflections. This quite rigid molecule is compared with a flexible α_1 -adrenoceptor specific antagonist.

Introduction. Dans le cadre d'une étude générale sur les relations conformation-activité de molécules α -adrénergiques, nous nous sommes intéressés à un alcaloïde pentacyclique, la raubasine. *In vitro* (Roquebert, Gomond & Demichel, 1981; Demichel, Gomond & Roquebert, 1981) et *in vivo* (Demichel, Gomond & Roquebert, 1982), les résultats pharmacologiques ont montré que la raubasine, comme la corynanthine est un antagoniste agissant préférentiellement sur les récepteurs α_1 -adrénergiques.

Nous avons comparé sa conformation à celle d'un antagoniste α_1 -spécifique flexible, le WB-4101 (Carpy, Colleter & Léger, 1981).

Partie expérimentale. Blocs parallélépipédiques incolores (dans l'éthanol), $0,30 \times 0,30 \times 0,12$ mm, diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4, monochromateur au graphite orienté, paramètres cristallins affinés à partir de 25 réflexions indépendantes ($10 < \theta < 47^\circ$), extinctions systématiques sur $00l$, $l = 2n + 1$, correction par L_p , pas de correction d'absorption, $\theta_{max} = 78^\circ$, h de -8 à $+8$, k de 0 à $+10$, l de 0 à $+21$, deux réflexions de contrôle d'intensité ($\bar{2}1\bar{1}$ et 008) mesurées toutes les 5400 s, aucune dérive d'intensité, deux réflexions de contrôle d'orientation (114 et 008) mesurées toutes les 100 réflexions; 3349 réflexions indépendantes dont 2252 observées avec $I \geq 3\sigma(I)$; résolution par méthodes directes, programme MULTAN78 (Main, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1978), affinement sur F par moindres carrés, matrice diagonale, schéma de pon-

dération: $w = 1$ si $|F_o| < P$, $P = (F_o^2_{max}/10)^2$, $w = (P/F_o)^2$ si $|F_o| > P$; anisotropie pour les atomes non-hydrogènes, molécule d'eau trouvée par Fourier-différence, H placés en positions théoriques, B isotrope, $R = 0,044$, $R_w = 0,034$, $S = 0,934$, $(\Delta/\sigma)_{max} = 0,5$, Fourier-différence final: $\Delta\rho < 0,3$ e Å⁻³; f_i des atomes non-hydrogènes (*International Tables for X-ray Crystallography*, 1974), f_i des H (Stewart, Davidson & Simpson, 1965); IRIS 80,CII, Centre Interuniversitaire de Calcul (Talence).

Discussion. Le Tableau 1 donne les paramètres atomiques, le Tableau 2 les distances et les angles interatomiques.‡

Les critères utilisés pour distinguer les différentes conformations des hétérocycles à six sommets (Foces-Foces, Cano & Garcia-Blanco, 1976) permettent de proposer, à partir des valeurs des angles de torsion, une conformation quasi-sofa pour les cycles C et D et chaise pour le cycle E. Les jonctions des cycles C, D, et D, E sont *trans* (Fig. 1).

L'azote basique [ici N(12)] et les groupements aromatiques sont impliqués dans le mode de fixation des ligands adrénergiques sur leurs récepteurs spécifiques (Easson & Steadman, 1933; Pullman, Coubeils, Courrière & Gervois, 1972). Dans le cas des antagonistes α -adrénergiques du type alcaloïde pentacyclique, un troisième site de fixation lié à la présence du substituant carboxyméthyle du cycle E semble également intervenir (McGrath, 1982). Nous avons calculé les distances N(12)- $\pi_1 = 5,48$ (1) Å (π_1 = centre du noyau aromatique A), N(12)- $\pi_2 = 5,61$ (1) Å [π_2 milieu de C(20)...O(24)] et π_1 - $\pi_2 = 9,14$ (1) Å en accord avec les sites hypothétiques proposés par McGrath (1982) dans le cas de l'apoyohimbine. Il est intéressant de constater qu'il existe également un bon accord avec les

* Raubasine est ajmalicine; didéhydro-16,17 méthyle-19a oxayohimbane-18 carboxylate-16 de méthyle.

† Auteur auquel toute correspondance doit être adressée.

‡ Les listes des facteurs de structure, les facteurs d'agitation thermique anisotrope des atomes non-hydrogènes, les coordonnées et les B, des hydrogènes ainsi que les angles de torsion relatifs aux cycles C, D et E ont été déposés au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 38874: 17 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.

distances correspondantes dans le WB-4101 [l'hydrochlorure de [(diméthoxy-2,6 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-2 dihydro-2,3 benzodioxine-1,4] quoique cette dernière molécule soit très flexible: $N-\pi_1 = 5,46$, $N-\pi_2 = 5,63$ et $\pi_1-\pi_2 = 9,39$ Å.

La cohésion cristalline est assurée par de nombreux contacts de van der Waals et par trois liaisons hydrogènes (Fig. 2). $N(9)\cdots O(27)$ ($1+x,y,z$) = 2,91 Å, $H(90)\cdots O(27) = 2,10$ (4) Å, $N-H\cdots O = 168$ (4)°; $O(23)\cdots O(27)$ ($1+x,y,z$) = 3,03 (4) Å, $O(23)\cdots H(271) = 2,03$ (4) Å, $O\cdots H-O = 169$ (4)°; $N(12)\cdots O(27) = 2,83$ Å, $H(270)\cdots N(12) = 1,97$ Å, $O-H\cdots N = 165$ (4)°.

Les auteurs remercient les Laboratoires Fabre qui leur ont fourni l'échantillon étudié.

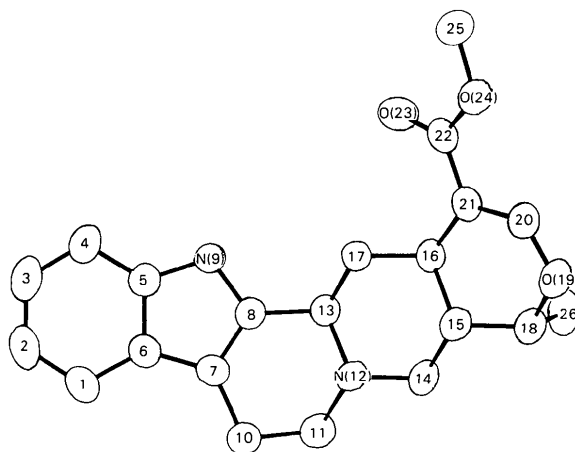


Fig. 1. Vue en perspective de la molécule montrant la numérotation atomique.

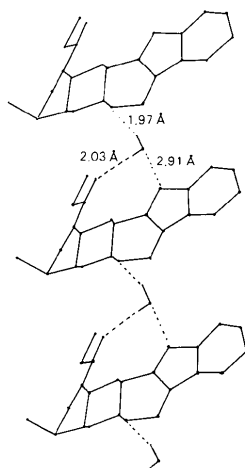


Fig. 2. Empilement des molécules projetées sur le plan (001).

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et facteurs d'agitation thermique isotrope équivalents

$$B_{eq} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j B_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

	x	y	z	$B_{eq}(\text{Å}^2)$
C(1)	12817 (5)	-4392 (5)	9435 (2)	4.6 (1)
C(2)	14169 (6)	-5627 (5)	9515 (2)	5.2 (2)
C(3)	15730 (6)	-5597 (5)	9098 (2)	5.2 (2)
C(4)	15986 (6)	-4344 (5)	8593 (2)	4.8 (1)
C(5)	14648 (5)	-3095 (4)	8517 (2)	3.8 (1)
C(6)	13050 (5)	-3095 (4)	8938 (2)	3.7 (1)
C(7)	12037 (4)	-1632 (4)	8739 (2)	3.7 (1)
C(8)	13012 (4)	-832 (4)	8232 (2)	3.5 (1)
N(9)	14596 (4)	-1697 (4)	8089 (2)	3.8 (1)
C(10)	10271 (5)	-954 (5)	9012 (2)	4.5 (1)
C(11)	10128 (6)	813 (5)	8802 (2)	4.7 (1)
N(12)	10424 (4)	1098 (4)	7952 (2)	3.7 (1)
C(13)	12485 (4)	784 (4)	7887 (2)	3.5 (1)
C(14)	9872 (5)	2732 (5)	7684 (2)	4.3 (1)
C(15)	10078 (5)	2939 (4)	6792 (2)	3.9 (1)
C(16)	12183 (4)	2627 (4)	6694 (2)	3.6 (1)
C(17)	12725 (5)	942 (4)	6992 (2)	3.7 (1)
C(18)	9313 (5)	4519 (5)	6420 (2)	4.5 (1)
O(19)	9367 (4)	4511 (4)	5543 (1)	4.9 (1)
C(20)	10909 (5)	3812 (5)	5323 (2)	4.2 (1)
C(21)	12323 (5)	2949 (4)	5808 (2)	3.9 (1)
C(22)	14007 (5)	2384 (5)	5479 (2)	4.1 (1)
O(23)	15442 (4)	1787 (5)	5889 (2)	6.2 (1)
O(24)	13849 (4)	2622 (4)	4676 (1)	5.0 (1)
C(25)	15506 (6)	2135 (6)	4323 (3)	5.8 (2)
C(26)	10449 (7)	5974 (5)	6810 (3)	5.6 (2)
O(27)	7370 (3)	-756 (4)	7062 (2)	5.0 (1)

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles interatomiques (°)

C(1)-C(2)	1.391 (6)	C(15)-C(16)	1.521 (5)
C(1)-C(6)	1.398 (5)	C(15)-C(18)	1.521 (5)
C(2)-C(3)	1.391 (6)	C(16)-C(17)	1.528 (5)
C(3)-C(4)	1.381 (6)	C(16)-C(21)	1.514 (5)
C(4)-C(5)	1.393 (5)	C(18)-O(19)	1.462 (5)
C(5)-C(6)	1.418 (5)	C(18)-C(26)	1.523 (6)
C(5)-N(9)	1.373 (5)	O(19)-C(20)	1.332 (5)
C(6)-C(7)	1.427 (5)	C(20)-C(21)	1.354 (5)
C(7)-C(8)	1.355 (5)	C(21)-C(22)	1.461 (5)
C(7)-C(10)	1.498 (5)	C(22)-O(23)	1.202 (5)
C(8)-N(9)	1.377 (4)	C(22)-O(24)	1.328 (5)
C(8)-C(13)	1.496 (5)	O(24)-C(25)	1.447 (6)
C(10)-C(11)	1.530 (6)		
C(11)-N(12)	1.481 (5)		
N(12)-C(13)	1.477 (4)		
N(12)-C(14)	1.476 (5)		
C(13)-C(17)	1.530 (5)		
C(14)-C(15)	1.521 (5)		
C(2)-C(1)-C(6)	119.4 (4)	C(8)-C(13)-C(17)	112.7 (3)
C(1)-C(2)-C(3)	120.9 (4)	N(12)-C(13)-C(17)	110.0 (3)
C(2)-C(3)-C(4)	121.2 (4)	N(12)-C(14)-C(15)	108.4 (3)
C(3)-C(4)-C(5)	118.3 (4)	C(14)-C(15)-C(16)	110.8 (3)
C(4)-C(5)-C(6)	121.6 (3)	C(14)-C(15)-C(18)	113.8 (3)
C(4)-C(5)-N(9)	130.3 (3)	C(15)-C(16)-C(17)	107.9 (3)
C(6)-C(5)-N(9)	108.0 (3)	C(15)-C(16)-C(21)	108.4 (3)
C(1)-C(6)-C(5)	118.7 (3)	C(17)-C(16)-C(21)	115.0 (3)
C(1)-C(6)-C(7)	134.9 (3)	C(13)-C(17)-C(16)	109.2 (3)
C(5)-C(6)-C(7)	106.4 (3)	C(15)-C(18)-O(19)	109.0 (3)
C(6)-C(7)-C(8)	107.0 (3)	C(15)-C(18)-C(26)	114.9 (3)
C(6)-C(7)-C(10)	130.9 (3)	O(19)-C(18)-C(26)	108.2 (3)
C(8)-C(7)-C(10)	122.1 (3)	C(18)-O(19)-C(20)	116.7 (3)
C(7)-C(8)-N(9)	110.6 (3)	O(19)-C(20)-C(21)	127.1 (3)
C(7)-C(8)-C(13)	125.2 (3)	C(16)-C(21)-C(20)	119.8 (3)
N(9)-C(8)-C(13)	124.2 (3)	C(16)-C(21)-C(22)	120.6 (3)
C(5)-N(9)-C(8)	108.0 (3)	C(20)-C(21)-C(22)	119.5 (3)
C(7)-C(10)-C(11)	108.9 (3)	C(21)-C(22)-O(23)	123.9 (3)
C(10)-C(11)-C(12)	111.1 (3)	C(21)-C(22)-O(24)	114.0 (3)
C(11)-N(12)-C(13)	110.7 (3)	O(23)-C(22)-O(24)	122.0 (4)
C(11)-N(12)-C(14)	111.3 (3)	C(22)-O(24)-C(25)	116.3 (3)
C(13)-N(12)-C(14)	110.1 (3)		
C(8)-C(13)-N(12)	107.7 (3)		

Références

- CARPY, A., COLLETER, J.-C. & LÉGER, J.-M. (1981). *Cryst. Struct. Commun.* **10**, 1391–1395.
- DEMICHÉL, P., GOMOND, P. & ROQUEBERT, J. (1981). *Br. J. Pharmacol.* **74**, 739–745.
- DEMICHÉL, P., GOMOND, P. & ROQUEBERT, J. (1982). *Br. J. Pharmacol.* **77**, 449–454.
- EASSON, L. H. & STEADMAN, E. (1933). *Biochem. J.* **27**, 1257–1268.
- FOCES-FOCES, C., CANO, F. H. & GARCÍA-BLANCO, S. (1976). *Acta Cryst.* **B32**, 3029–3033.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Tome IV. Birmingham: Kynoch Press.
- MCGRATH, J. C. (1982). *Biochem. Pharmacol.* **4**, 467–484.
- MAIN, P., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1978). *MULTAN78. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. de York, Angleterre et Louvain, Belgique.
- PULLMAN, B., COUBEILS, J.-L., COURRIÈRE, PH. & GERVOIS, J.-P. (1972). *J. Med. Chem.* **15**, 17–23.
- ROQUEBERT, J., GOMOND, P. & DEMICHÉL, P. (1981). *J. Pharmacol. (Paris)*, **12**, 393–403.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.

Acta Cryst. (1984). **C40**, 154–156

Structure of 3,4-Dihydro-2-[(*p*-hydroxyphenethyl)aminomethyl]-1(2*H*)-naphthalenone Hydrochloride, BE-2254, C₁₉H₂₁NO₂.HCl

BY ALAIN CARPY, JEAN-MICHEL LÉGER AND JEAN-CLAUDE COLLETER

Laboratoire de Chimie Analytique, ERA 890, CNRS, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II, Place de la Victoire, 33076 Bordeaux CEDEX, France

(Received 18 January 1983; accepted 19 September 1983)

Abstract. α_2 -Adrenergic receptor blocking agent. Antihypertensive action. $M_r = 331.8$, monoclinic, *Cc*, $a = 17.759$ (3), $b = 13.282$ (2), $c = 7.521$ (1) Å, $\beta = 107.09$ (1)°, $V = 1695.7$ (3) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.30$ g cm⁻³, $\text{Cu } K\alpha$, $\lambda = 1.54178$ Å, $\mu = 2.06$ cm⁻¹, $F(000) = 704$, room temperature, $R = 0.039$ for 1178 reflections. The bridge chain is in the fully extended conformation; the two aromatic ring systems are perpendicular. The quaternary nitrogen and the alcoholic function are involved in hydrogen bonds with the Cl⁻ ions.

Introduction. BE-2254, synthesized in the sixties (Hansen, 1969), attracted attention because of its marked antihypertensive activity in animal experiments. Following clarification of its mechanism of action, it was characterized as a potent relatively specific α -adrenergic receptor blocker. *In vitro*, BE-2254 proved to be a potent post-synaptic α -receptor blocker on the isolated anococcygeal muscle of the rat (Gillespie, 1971; Doxey, Smith & Walker, 1977) but exhibited also less presynaptic α -blocking properties (Doxey *et al.*, 1977). *In vivo*, BE-2254 was found to be nearly 200 times more potent at the cardiac presynaptic α_2 -adrenoceptors than at the vascular smooth-muscle post-synaptic α_2 -adrenoceptors (Hicks, 1981).

The solid-state structure of this drug was determined in order to see if there are conformational discriminating factors between α -agonists and antagonists.

Experimental. Small white blocks (from methanol), 0.20 × 0.13 × 0.10 mm, Enraf-Nonius CAD-4 dif-

fractometer with graphite monochromator, 25 reflections ($7 < \theta < 40^\circ$) used to refine orientation matrix, systematic absences: hkl for $h + k$ odd, $h0l$ for l odd, 1268 ($\pm h, k, l$) independent with $\theta < 60^\circ$, $h - 19$ to $+19$, k 0 to $+14$, l 0 to $+8$, 1178 with $I \geq 3\sigma(I)$, Lp correction, absorption ignored; two check reflections (202, 240) every 5400 s showed no unusual variation (all within $\pm 3\sigma$); direct methods, MULTAN (Main, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1978), anisotropic diagonal matrix, refinement on F using observed reflections, $w = 1$ if $|F_o| < P$, $P = (F_o^2 \text{max}/10)^{1/2}$, $w = (P/F_o)^2$ if $|F_o| > P$, H from ΔF synthesis, isotropic, $R = 0.039$, $R_w = 0.046$, $S = 0.695$ (1178 reflections, 296 parameters), maximum $\Delta\rho$ excursion ± 0.5 e Å⁻³ in final ΔF map; in final cycle mean and max. $\Delta/\sigma = 0.1$ and 0.3 ; H-atom form factors from Stewart, Davidson & Simpson (1965), all other form factors from *International Tables for X-ray Crystallography* (1974), IRIS80, CII, computer of the Centre Interuniversitaire de Calcul (Talence).

Discussion. Table 1 gives the atomic coordinates and Table 2 the bond distances and angles.* A diagram of the molecule with the atom numbering is shown in Fig. 1.

* Lists of structure factors, anisotropic thermal parameters and H-atom parameters have been deposited with the British Library Lending Division as Supplementary Publication No. SUP 38879 (11 pp.). Copies may be obtained through The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, England.