

Structure Cristalline du Chlorhydrate de Bupranolol (Chlorhydrate de DL-t-Butylamino-1 (Chloro-2' Méthyl-5' Phénoxy)-3 Propranolol-2)

PAR M. GADRET, M. GOURSOLLE, J. M. LEGER ET J. C. COLLETER

*Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II, rue Leyteire,
33000 Bordeaux, France*

(Reçu le 7 avril 1975, accepté le 24 avril 1975)

Bupranolol hydrochloride (DL-1-t-butylamino-3-(2'-chloro-5'-methylphenoxy)-2-propranolol.HCl) crystallizes in the orthorhombic system, space group $Pca2_1$, with $a = 14.27$ (1), $b = 13.34$ (5), $c = 8.60$ (4) Å and four molecules per unit cell. The structure has been solved by direct methods and refined by a least-squares procedure to a final R value of 0.048. The geometry and the conformation of the molecule are discussed. Hydrogen bonds are responsible for the crystalline cohesion.

Introduction

Le chlorhydrate de bupranolol, DL-t-butylamino-1 (chloro-2' méthyl-5' phénoxy)-3 propranolol-2.HCl (Fig. 1), fait partie d'une famille de médicaments dont l'activité thérapeutique est bien définie: les β bloquants. Nous avons déjà déterminé la structure cristalline de plusieurs autres composés de ce groupe (Gadret, Goursolle, Leger & Colleter, 1975).

Partie expérimentale

Ce composé cristallise sous forme de petits prismes blancs à partir d'une solution aqueuse par évaporation lente. Les diagrammes de Bragg et de Weissenberg nous ont permis de déterminer le groupe de symétrie et les valeurs approchées des paramètres cristallins que nous avons précisées lors des mesures au diffractomètre.

Données cristallographiques

Système orthorhombique: groupe spatial $Pca2_1$, $a = 14,27$ (1), $b = 13,34$ (5), $c = 8,60$ (4) Å; $Z = 4$, $D_m = 1,274$, $D_c = 1,250$. Nombre de réflexions 1552 dont 1121 observées.

Les intensités ont été mesurées par la méthode des cinq points sur un diffractomètre automatique Siemens équipé d'un compteur à scintillations, en balayage $\theta-2\theta$ et en utilisant le rayonnement $Cu K\alpha$.

Détermination de la structure

Nous avons utilisé les facteurs de diffusion atomique classiques des *International Tables for X-ray Crystallography* (1962) sauf pour l'hydrogène où les valeurs de Stewart, Davidson & Simpson (1965) ont été retenues. Tous les calculs nécessaires à la résolution de cette structure ont été effectués sur ordinateur IRIS 80 de la C.I.I. La résolution de la structure a été menée à bien de la façon suivante.

Nous avons effectué le calcul des facteurs normalisés E . La statistique de Wilson indiquait un facteur $K = 0,9014$ et une agitation thermique moyenne $B = 4,416$.

Remarquons que ces valeurs sont très voisines de celles trouvées en fin d'affinement. Le programme *MULTAN* de Germain, Main & Woolfson (1970) nous a conduit à la structure. En utilisant les $E > 1,50$ (soit 166 E), le processus de convergence a permis de choisir l'origine:

7	12	$2:\pi/4$
10	9	$1:\pi/4$
15	4	$1:\pi/4$

une phase a été déterminée par la relation $\sum_1: 14\ 8\ 0:0$; aucun symbole n'était nécessaire. Nous n'avions donc qu'une seule solution. Après affinement par la formule de la tangente, les figures de mérite étaient: $\psi^\circ = 130,7$, $RESID = 20,19$ (facteur résiduel de Karle), $ABS\ FOM = 1,2804$.

Des sections de Fourier en E effectuées à partir des phases calculées par le *MULTAN* mettaient en évidence la molécule entière. Un calcul de F_c donnait alors un $R = 0,32$. Après six cycles d'affinement par moindres carrés en B isotrope $R = 0,13$. A ce stade, des sections différence nous ont permis de localiser dix

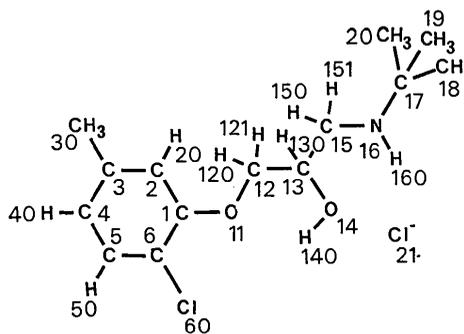


Fig. 1. Numérotation du bupranolol.

hydrogènes que l'on a introduit dans un nouvel affinement avec agitation anisotrope sur les atomes de Cl, C, O et isotrope sur les atomes d'hydrogène au terme duquel, après six cycles: $R=0,0646$. De nouvelles sections différence ont révélé les derniers atomes d'hydrogène.

Trois nouveaux cycles d'affinement selon le même schéma que précédemment, avec la totalité des atomes d'hydrogène dont les paramètres atomiques étaient bloqués, donnent un $R=0,0540$. Enfin trois derniers cycles d'affinement avec les atomes d'hydrogène 'libérés' conduit à un R final égal à $0,0480$.*

Résultats

Le Tableau 1 comporte les coordonnées atomiques suivies de leur écart type σ et les coefficients d'agitation thermique anisotrope (β_{ij}) avec leur écart type, multipliés par 10^4 et les coefficients d'agitation thermique isotrope pour les atomes d'hydrogène. A partir de ces coordonnées, nous avons calculé les distances et les angles interatomiques dans une même molécule (Tableaux 2 et 3).

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 31091: 17 pp., 1 microfiche). 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 2. Distances interatomiques (Å)

C(1)—C(2)	1,387 (9)	C(5)—H(50)	0,992 (71)
C(2)—C(3)	1,368 (10)	C(12)—H(120)	0,927 (70)
C(3)—C(30)	1,522 (10)	C(12)—H(121)	1,031 (70)
C(3)—C(4)	1,382 (11)	C(13)—H(130)	1,004 (59)
C(4)—C(5)	1,373 (10)	C(15)—H(150)	1,007 (69)
C(5)—C(6)	1,380 (10)	C(15)—H(151)	0,999 (73)
C(6)—Cl(60)	1,744 (6)	C(30)—H(300)	0,971 (82)
C(6)—C(1)	1,398 (9)	C(30)—H(301)	1,031 (98)
C(1)—O(11)	1,363 (8)	C(30)—H(302)	0,950 (75)
O(11)—C(12)	1,428 (9)	C(18)—H(180)	0,991 (60)
C(12)—C(13)	1,502 (8)	C(18)—H(181)	1,029 (78)
C(13)—O(14)	1,407 (9)	C(18)—H(182)	0,966 (75)
C(13)—C(15)	1,523 (9)	C(19)—H(190)	1,059 (69)
C(15)—N(16)	1,503 (7)	C(19)—H(191)	1,023 (77)
N(16)—C(17)	1,536 (7)	C(19)—H(192)	0,977 (80)
C(17)—C(18)	1,540 (10)	C(20)—H(200)	0,981 (75)
C(17)—C(19)	1,503 (10)	C(20)—H(201)	1,029 (89)
C(17)—C(20)	1,506 (9)	C(20)—H(202)	1,050 (76)
N(16)—Cl(21)	3,144 (5)	O(14)—H(140)	0,916 (71)
O(14)—Cl(21)	3,085 (5)	Cl(21)—H(140)	2,204 (73)
C(2)—H(22)	1,007 (72)	N(16)—H(160)	0,774 (85)
C(4)—H(40)	0,988 (70)	H(160)—Cl(21)	2,620 (91)

Ces résultats conduisent aux remarques suivantes:
— Au niveau du cycle, la présence des deux substituants ne change en rien son caractère aromatique puisque la moyenne des liaisons est de $1,381$ Å et celle des angles de 120° . D'autre part, la distance C(6)—Cl(60) de $1,744$ Å montre bien qu'il n'y a aucune délocalisation électronique entre le chlore et le cycle.

— Au niveau de la chaîne, la différence entre les

Tableau 1. Paramètres atomiques

	$x \times 10^4$	$y \times 10^4$	$z \times 10^4$	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
C(1)	6417 (4)	5275 (4)	2465 (9)	38 (3)	51 (4)	152 (10)	24 (5)	-1 (9)	-4 (11)
C(2)	7044 (4)	6069 (5)	2410 (10)	42 (3)	56 (4)	189 (12)	5 (6)	13 (11)	-15 (13)
C(3)	6858 (5)	6972 (5)	3097 (11)	55 (3)	54 (4)	232 (16)	12 (6)	-19 (13)	13 (14)
C(4)	6024 (5)	7087 (5)	3894 (10)	61 (4)	61 (4)	203 (15)	33 (7)	-6 (12)	-32 (13)
C(5)	5379 (5)	6324 (5)	3963 (10)	53 (4)	70 (5)	211 (15)	44 (7)	13 (12)	-48 (14)
C(6)	5568 (4)	5422 (4)	3244 (11)	35 (2)	59 (3)	192 (12)	14 (5)	7 (12)	49 (14)
O(11)	6559 (3)	4352 (3)	1827 (7)	37 (2)	52 (3)	219 (9)	14 (4)	48 (8)	-44 (8)
C(12)	7463 (5)	4155 (4)	1189 (9)	35 (2)	58 (3)	154 (11)	13 (7)	39 (10)	7 (11)
C(13)	7470 (5)	3076 (4)	689 (8)	30 (2)	54 (3)	114 (9)	13 (6)	8 (8)	10 (10)
O(14)	6870 (3)	2974 (3)	-599 (6)	52 (2)	72 (3)	164 (8)	31 (5)	-32 (8)	-25 (9)
C(15)	8465 (4)	2752 (4)	287 (8)	37 (3)	48 (3)	124 (9)	14 (5)	14 (9)	13 (11)
N(16)	8503 (3)	1634 (3)	92 (7)	28 (2)	45 (3)	139 (8)	9 (4)	9 (7)	-11 (9)
C(17)	9406 (4)	1188 (4)	-591 (8)	32 (3)	58 (4)	122 (9)	24 (5)	15 (9)	-8 (11)
C(18)	10224 (4)	1480 (6)	485 (11)	33 (3)	88 (5)	202 (14)	10 (7)	-15 (11)	-52 (15)
C(19)	9544 (5)	1544 (6)	-2231 (9)	63 (4)	88 (5)	134 (11)	39 (8)	46 (11)	-27 (13)
C(20)	9250 (5)	73 (5)	-529 (10)	46 (3)	66 (4)	230 (14)	30 (6)	18 (12)	-52 (15)
C(30)	7579 (7)	7811 (5)	3030 (17)	75 (5)	62 (4)	433 (29)	-10 (8)	2 (21)	-56 (23)
Cl(60)	4742 (1)	4460 (1)	3307 (4)	42 (1)	77 (1)	319 (4)	5 (1)	68 (4)	-21 (5)
Cl(21)	6715 (1)	751 (1)	-1546 (3)	45 (1)	75 (1)	164 (2)	-33 (1)	-38 (3)	38 (4)

	$x \times 10^4$	$y \times 10^4$	$z \times 10^4$	B		$x \times 10^4$	$y \times 10^4$	$z \times 10^4$	B
H(22)	7676 (49)	5973 (45)	1914 (94)	5,6	H(181)	10033 (53)	1309 (54)	1608 (90)	6,1
H(40)	5864 (46)	7691 (49)	4503 (90)	5,2	H(182)	10783 (53)	1102 (50)	247 (99)	6,8
H(50)	4775 (49)	6432 (47)	4508 (86)	5,2	H(190)	9668 (48)	2324 (51)	-2322 (91)	6,4
H(120)	7564 (57)	4514 (40)	281 (86)	5,1	H(191)	9013 (49)	1722 (52)	-2980 (99)	6,2
H(121)	7961 (46)	4324 (42)	2016 (86)	4,6	H(192)	10106 (53)	1404 (53)	-2845 (103)	7,1
H(130)	7190 (36)	2621 (42)	1493 (74)	3,0	H(200)	9814 (55)	-348 (50)	-528 (99)	6,8
H(140)	6726 (46)	2308 (53)	-694 (100)	5,9	H(201)	8879 (46)	-110 (50)	-1515 (114)	6,8
H(150)	8909 (46)	2907 (43)	1164 (82)	4,2	H(202)	8877 (49)	-173 (53)	452 (92)	6,4
H(151)	8655 (44)	3070 (43)	-715 (89)	4,6	H(300)	7381 (62)	8436 (56)	2552 (117)	9,4
H(160)	8040 (58)	1374 (62)	327 (120)	9,2	H(301)	7470 (66)	8144 (49)	1963 (120)	8,8
H(180)	10339 (43)	2210 (44)	411 (84)	4,6	H(302)	8163 (51)	7608 (54)	2603 (96)	6,8

Tableau 3. Angles interatomiques (°)

C(1)—C(2)—C(3)	122,24 (6)
C(2)—C(3)—C(4)	118,58 (7)
C(2)—C(3)—C(30)	120,09 (7)
C(30)—C(3)—C(4)	121,28 (7)
C(3)—C(4)—C(5)	121,12 (7)
C(4)—C(5)—C(6)	119,70 (7)
C(5)—C(6)—Cl(60)	119,74 (6)
C(5)—C(6)—C(1)	120,46 (6)
Cl(60)—C(6)—C(1)	119,79 (5)
C(6)—C(1)—C(2)	117,86 (6)
C(6)—C(1)—O(11)	116,63 (6)
C(2)—C(1)—O(11)	125,51 (6)
C(1)—O(11)—C(12)	117,10 (5)
O(11)—C(12)—C(13)	107,05 (5)
C(12)—C(13)—O(14)	108,34 (5)
C(12)—C(13)—C(15)	110,10 (5)
O(14)—C(13)—C(15)	111,15 (5)
C(13)—C(15)—N(16)	109,96 (5)
C(15)—N(16)—C(17)	117,28 (4)
N(16)—C(17)—C(18)	107,93 (5)
N(16)—C(17)—C(19)	110,31 (5)
N(16)—C(17)—C(20)	104,22 (5)
C(18)—C(17)—C(19)	112,64 (5)
C(18)—C(17)—C(20)	109,96 (5)
C(19)—C(17)—C(20)	111,40 (5)
C(1)—C(2)—H(22)	119,7 (4)
C(3)—C(2)—H(22)	117,9 (4)
C(3)—C(4)—H(40)	123,6 (4)
C(5)—C(4)—H(40)	115,2 (4)
C(4)—C(5)—H(50)	119,8 (4)
C(6)—C(5)—H(50)	120,5 (4)
O(11)—C(12)—H(120)	111,7 (4)
O(11)—C(12)—H(121)	108,5 (3)
H(120)—C(12)—H(121)	111,1 (5)
C(13)—C(12)—H(120)	104,7 (4)
C(13)—C(12)—H(121)	113,8 (3)
C(12)—C(13)—H(130)	112,3 (3)
O(14)—C(13)—H(130)	103,9 (3)
C(13)—C(15)—H(150)	111,1 (3)
C(13)—C(15)—H(151)	109,2 (4)
H(150)—C(15)—H(151)	112,9 (5)
N(16)—C(15)—H(150)	105,3 (3)
N(16)—C(15)—H(151)	108,4 (4)
C(3)—C(30)—H(300)	116,8 (5)
C(3)—C(30)—H(301)	104,3 (5)
C(3)—C(30)—H(302)	113,4 (4)
H(300)—C(30)—H(301)	37,8 (7)
H(300)—C(30)—H(302)	109,6 (7)
H(301)—C(30)—H(302)	84,9 (6)
C(17)—C(18)—H(180)	109,7 (4)
C(17)—C(18)—H(181)	107,9 (4)
C(17)—C(18)—H(182)	111,5 (4)
H(180)—C(18)—H(181)	108,7 (5)
H(180)—C(18)—H(182)	111,3 (6)
H(181)—C(18)—H(182)	107,6 (6)
C(17)—C(19)—H(190)	113,7 (4)
C(17)—C(19)—H(191)	124,6 (4)
C(17)—C(19)—H(192)	123,7 (4)
H(190)—C(19)—H(191)	81,3 (5)
H(190)—C(19)—H(192)	90,7 (6)
H(191)—C(19)—H(192)	108,2 (6)
C(17)—C(20)—H(200)	116,3 (4)
C(17)—C(20)—H(201)	106,3 (4)
C(17)—C(20)—H(202)	114,3 (4)
H(200)—C(20)—H(201)	106,8 (6)
H(200)—C(20)—H(202)	103,7 (6)
H(201)—C(20)—H(202)	109,1 (6)
C(13)—O(14)—H(140)	107,6 (4)
O(14)—H(140)—Cl(21)	161,1 (6)
C(15)—N(16)—H(160)	112,6 (6)
C(17)—N(16)—H(160)	130,0 (6)
N(16)—H(160)—Cl(21)	126,7 (8)

distances C(1)—O(11)=1,363 Å et O(11)—C(12)=1,428 Å est la même que celle qui existe entre un C—OH phénolique et un C—OH alcoolique. Quant aux autres liaisons C—C de cette chaîne, leur caractère saturé est bien défini puisque la moyenne de ces distances est de 1,517 Å et celle des angles de 109,36°. Remarquons également le caractère sp^2 de l'azote N(16) puisque l'angle C(15)—N(16)—C(17)=117,28°.

D'autre part, en utilisant le programme de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959), nous avons déterminé les plans moyens suivants: plan I défini par les atomes C(1) à C(6), Cl(60), C(30) (Tableau 4); plan 2 par les atomes O(11), C(12), C(13), C(15), N(16), C(17), C(20) (Tableau 5). Ces calculs montrent une quasi planéité du cycle, d'autre part que l'atome O(14) sort très nettement du plan moyen de la chaîne. Enfin le calcul des équations de ces plans moyens nous a conduit à celui de l'angle dièdre que font ces deux plans: $\varphi = 15,48^\circ$.

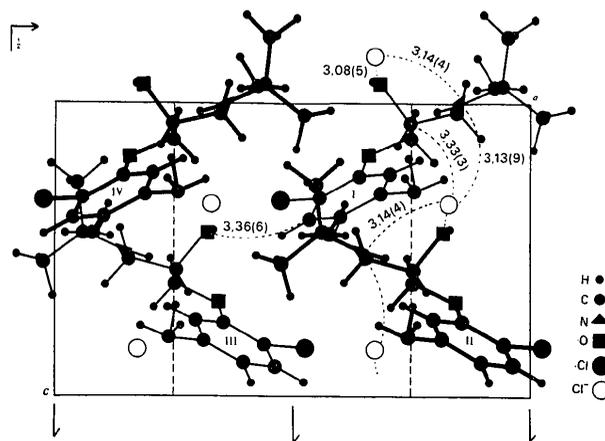


Fig. 2. Projection (010).

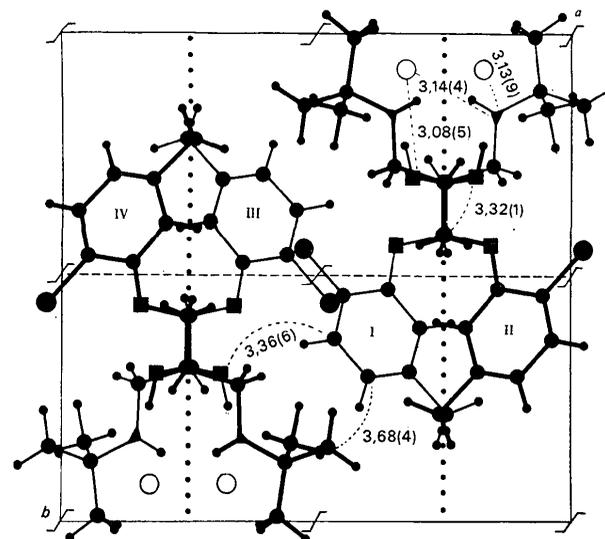


Fig. 3. Projection (001).

Tableau 4. Distances au plan moyen I (Å)

$$0,4181X - 0,3369Y + 0,8436Z = 3,2283$$

Atomes définissant le plan		Autres atomes	
C(1)	0,0195 (72)	O(11)	0,0558 (53)
C(2)	-0,0038 (79)	C(12)	0,2195 (73)
C(3)	-0,0215 (90)	C(13)	0,3458 (70)
C(4)	0,0067 (80)	O(14)	-0,9011 (53)
C(5)	0,0159 (81)	C(15)	0,7928 (66)
C(6)	0,0131 (85)	N(16)	1,1785 (53)
Cl(60)	-0,0030 (30)	C(17)	1,4222 (65)
C(30)	-0,016 (14)	C(18)	2,5600 (87)
		C(19)	0,1544 (75)
		C(20)	1,8750 (84)
		Cl(21)	-0,6814 (23)

Tableau 5. Distances au plan moyen II (Å)

$$0,3699X - 0,0847Y + 0,9252Z = 4,3704$$

Atomes définissant le plan		Autres atomes	
O(11)	0,0547 (56)	C(1)	0,3839 (75)
C(12)	0,0449 (75)	C(2)	0,5802 (82)
C(13)	-0,2264 (72)	C(3)	0,9272 (94)
C(15)	0,0145 (68)	C(4)	1,1080 (82)
N(16)	0,0068 (55)	C(5)	0,9102 (82)
C(17)	-0,0094 (66)	C(6)	0,5402 (89)
C(20)	0,0831 (86)	O(14)	-1,5570 (54)
		C(18)	1,2456 (89)
		C(19)	-1,2827 (75)
		C(30)	1,161 (14)
		Cl(60)	0,2613 (32)
		Cl(21)	-2,1417 (24)

Cohésion cristalline

C'est un réseau de liaisons hydrogène (Tableau 6) et de contacts de van der Waals (Tableau 7) qui est responsable de la cohésion cristalline.

Tableau 6. Liaisons hydrogène en Å

Code de symétrie			
(I)	x	y	z
(II)	$1,5-x$	y	$0,5+z$
(III)	$1-x$	$1-y$	$0,5+z$
(IV)	$x-0,5$	$1-y$	z
Cl(21, I)-O(14, I)			3,08 (5)
Cl(21, I)-N(16, I)			3,14 (4)
N(16, I)-Cl(21, II)			3,13 (9)

Tableau 7. Contacts de van der Waals inférieurs à 3,70 Å

C(12, I)-O(14, II)	3,32 (1)
C(13, I)-O(14, II)	3,33 (3)
C(5, I)-O(14, III)	3,36 (6)
C(15, I)-O(14, II)	3,58 (4)
O(11, I)-O(14, II)	3,64 (9)
O(11, I)-C(15, II)	3,66 (4)
C(4, I)-C(18, IV)	3,68 (4)

Les molécules alternent de part et d'autre du plan de glissement formant ainsi à la même cote y une couche moléculaire. Se déduisant l'une de l'autre par la symétrie du plan de glissement les molécules se disposent alors de façon antiparallèle (Figs. 2 et 3).

La cohésion au sein d'une même couche est assurée essentiellement par un réseau de liaisons hydrogène qui ont pour origine les anions chlorures qui sont tri-coordonnés: Cl(21, I)-O(14, I); Cl(21, I)-N(16, I); N(16, I)-Cl(21, II); l'atome d'hydrogène H(160, I) se 'partage' sensiblement entre ces deux dernières liaisons, comme le montrent les deux angles N(16, I)-H(160, I)-Cl(21, I) = 126,75° et N(16, I)-H(160, I)-Cl(21, II) = 105,91°.

Le lien entre deux couches moléculaires qui se déduisent par l'axe 2_1 repose sur des contacts de van der Waals comme C(5, I)-O(14, III).

Conclusion

En comparant aux structures de dérivés voisins (Gadret *et al.*, 1975), on retrouve pour le bupranolol une conformation moléculaire assez voisine.

Références

- GADRET, M., GOURSOLLE, M., LEGER, J. M. & COLLETER, J. C. (1975). *Acta Cryst.* B31, 1522-1526, 1938-1942, 1942-1946.
- GERMAIN, P., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* B26, 274-285.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
- SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* 12, 600-604.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* 42, 3175-3178.