

## Structure Cristalline du Pindolol, (Hydroxy-2 Isopropylamino-3 Propoxy)-4 Indole

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

Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de pharmacie, Université de Bordeaux II,  
91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

(Reçu le 21 avril 1975, accepté le 6 mai 1975)

Pindolol [4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)indole] crystallizes in the tetragonal system, space group  $P\bar{4}2_1c$ , with  $a=b=15.82$  (2),  $c=11.25$  (5) Å and  $Z=8$ . The structure has been solved by direct methods and refined by a least-squares procedure to a final  $R$  value of 0.046. The geometry and conformation of the molecule are discussed. Hydrogen bonds are responsible for the crystalline cohesion.

### Introduction

Le pindolol (hydroxy-2 isopropylamino-3 propoxy)-4 indole, fait partie d'une famille de médicaments dont l'activité thérapeutique est bien définie: les  $\beta$  bloquants (Fig. 1).

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 d'aiguilles à partir d'une solution de méthanol 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 quadratique, groupe spatial  $P\bar{4}2_1c$ ,  $a=b=15,82(2)$ ,  $c=11,25(5)$  Å;  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ ;  $Z=8$ ;  $D_m=1,173$ ,  $D_c=1,170$  g cm<sup>-3</sup>. Nombre de réflexions: 1457

dont 877 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  $K=0,9213$  et une agitation thermique moyenne  $B=5,013$ ; ces valeurs sont très voisines de celles trouvées en fin d'affinement.

La structure a été déterminée à l'aide du programme *MULTAN* de Germain, Main & Woolfson (1970). En utilisant les  $E > 1,35$  (soit 204  $E$ ), le processus de convergence a permis de choisir l'origine:  $0,12,3;\pi/2$ ;

Tableau 1. Paramètres atomiques

Les coordonnées atomiques et les coefficients d'agitation thermique anisotrope sont multipliés par  $10^4$ .

	$x$	$y$	$z$	$\beta_{11}$	$\beta_{22}$	$\beta_{33}$	$\beta_{12}$	$\beta_{13}$	$\beta_{23}$
C(1)	3336 (3)	5218 (3)	3370 (5)	48 (2)	51 (3)	111 (5)	4 (4)	6 (6)	-29 (6)
C(2)	3136 (4)	4761 (4)	4383 (5)	65 (3)	57 (3)	110 (5)	9 (5)	-9 (8)	-28 (7)
C(3)	2662 (4)	5156 (4)	5286 (5)	68 (3)	79 (4)	105 (6)	-19 (6)	13 (7)	-8 (8)
C(4)	2408 (4)	5979 (4)	5226 (6)	52 (3)	82 (4)	127 (6)	3 (5)	14 (7)	-59 (8)
C(5)	2632 (3)	6428 (4)	4207 (6)	43 (2)	58 (3)	147 (6)	15 (4)	-5 (7)	-43 (8)
N(6)	2474 (3)	7246 (3)	3888 (5)	53 (2)	61 (2)	177 (6)	27 (4)	6 (7)	-78 (7)
C(7)	2799 (4)	7397 (4)	2784 (6)	63 (3)	46 (3)	180 (8)	7 (5)	-1 (9)	-16 (8)
C(8)	3172 (3)	6691 (3)	2383 (5)	48 (3)	46 (2)	136 (6)	13 (4)	19 (8)	-19 (7)
C(9)	3079 (3)	6066 (3)	3266 (5)	37 (2)	46 (2)	114 (5)	0 (4)	4 (6)	-31 (6)
O(10)	3768 (2)	4913 (2)	2399 (3)	66 (2)	39 (1)	113 (3)	12 (3)	30 (5)	-20 (5)
C(11)	4075 (4)	4063 (3)	2479 (5)	60 (3)	38 (2)	111 (5)	20 (4)	0 (7)	-18 (6)
C(12)	4257 (3)	3775 (3)	1235 (5)	44 (2)	39 (2)	109 (5)	3 (4)	24 (6)	-4 (6)
O(13)	3509 (2)	3720 (2)	544 (3)	42 (1)	37 (1)	113 (3)	2 (2)	1 (4)	2 (4)
C(14)	4648 (3)	2887 (3)	1272 (5)	46 (2)	39 (2)	123 (5)	5 (3)	11 (6)	-4 (6)
N(15)	4856 (3)	2605 (2)	77 (4)	53 (2)	32 (2)	114 (4)	-1 (3)	30 (5)	3 (5)
C(16)	4994 (4)	1687 (3)	-20 (6)	62 (3)	40 (2)	161 (6)	2 (4)	6 (8)	-4 (7)
C(17)	5062 (6)	1457 (4)	-1345 (6)	112 (5)	55 (3)	144 (7)	27 (7)	50 (12)	-44 (8)
C(18)	5762 (5)	1405 (5)	658 (8)	88 (4)	66 (4)	230 (11)	46 (6)	-19 (12)	-27 (11)

Tableau 1 (suite)

	x	y	z	$B_{\text{iso}}$
H(20)	3327 (29)	4152 (30)	4458 (42)	5,5
H(30)	2507 (27)	4816 (28)	5994 (42)	5,2
H(40)	2070 (30)	6221 (29)	5859 (41)	5,3
H(60)	2187 (31)	7655 (31)	4341 (38)	6,3
H(70)	2725 (30)	7908 (31)	2353 (44)	6,0
H(80)	3445 (28)	6661 (27)	1591 (36)	4,1
H(150)	4851 (39)	2974 (38)	-634 (51)	8,9
H(110)	4591 (27)	4056 (28)	2985 (37)	4,3
H(111)	3618 (28)	3670 (28)	2810 (40)	4,9
H(120)	4634 (25)	4157 (27)	836 (37)	4,1
H(130)	3207 (32)	4236 (31)	294 (46)	6,7
H(140)	5147 (32)	2940 (33)	1792 (43)	6,1
H(141)	4289 (30)	2497 (29)	1664 (41)	5,1
H(160)	4503 (29)	1378 (29)	284 (38)	5,1
H(170)	5147 (36)	836 (37)	-1378 (43)	8,7
H(171)	4476 (37)	1646 (35)	-1604 (52)	8,9
H(172)	5551 (36)	1737 (34)	-1792 (52)	8,1
H(180)	5831 (38)	750 (38)	611 (49)	8,8
H(181)	5713 (33)	1563 (32)	1473 (46)	7,4
H(182)	6289 (35)	1679 (34)	298 (50)	8,7

4,11,4: $\pi/4$ . Pour générer les phases, nous avons dû introduire quatre symboles: 2,11,6; 8,9,5; 9,9,4; 2,4,0. Après affinement par la formule de la tangente, les figures de mérite pour la meilleure solution étaient:  $\psi_o = 70,4$ ; Resid = 35,03 (facteur résiduel de Karle); ABS FOM = 1,0259.

Des sections de Fourier en  $E$  effectuées à partir des phases retenues mettaient en évidence la molécule entière. Un calcul de  $F_c$  donnait alors un  $R = 0,24$ . Après cinq cycles d'affinement par moindres carrés en  $B$  isotrope,  $R = 0,11$ . A ce stade, des sections différence nous ont permis de localiser 13 atomes d'hydrogène que l'on introduit dans un nouvel affinement avec agitation thermique anisotrope sur les atomes de C, N, O et isotrope sur les atomes d'hydrogène au terme duquel après cinq cycles:  $R = 0,0629$ . De nouvelles sections différence ont indiqué les derniers atomes d'hydrogène. Enfin trois derniers cycles d'affinement avec les atomes d'hydrogène 'libérés' conduit à un facteur final  $R$  égal à 0,046.\*

### Résultats

Le Tableau 1 comporte les paramètres atomiques. A partir de ces coordonnées, nous avons calculé les distances et les angles interatomiques dans une même molécule (Tableaux 2 et 3). Ces résultats sont conformes à ceux que l'on trouve dans toutes les molécules de ce type (Gadret, Goursole, Leger & Colleter, 1975). Soulignons en particulier la différence entre les distances C(1)-O(10) = 1,376 Å et O(10)-C(11) = 1,433 Å qui est la même que celle qui existe entre un C-OH phénolique

et un C-OH alcoolique. 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(9) (Tableau 4); plan II défini par les atomes O(10), C(11), C(12), C(14), N(15), C(16) (Tableau 5).

Ces calculs montrent une bonne planéité des cycles et de la chaîne. Signalons seulement que l'atome O(13)

Tableau 2. Distances interatomiques (Å)

C(1)—C(2)	1,386 (8)
C(2)—C(3)	1,410 (9)
C(3)—C(4)	1,363 (10)
C(4)—C(5)	1,395 (9)
C(5)—N(6)	1,366 (8)
N(6)—C(7)	1,367 (8)
C(7)—C(8)	1,341 (8)
C(8)—C(9)	1,409 (8)
C(9)—C(1)	1,407 (7)
C(1)—O(10)	1,376 (6)
O(10)—C(11)	1,433 (6)
C(11)—C(12)	1,500 (7)
C(12)—O(13)	1,419 (6)
C(12)—C(14)	1,537 (7)
C(14)—N(15)	1,455 (7)
N(15)—C(16)	1,473 (6)
C(16)—C(17)	1,539 (9)
C(16)—C(18)	1,503 (10)
C(2)—H(20)	1,015 (47)
C(3)—H(30)	0,992 (47)
C(4)—H(40)	0,970 (47)
N(6)—H(60)	0,940 (47)
C(7)—H(70)	0,950 (50)
C(8)—H(80)	0,991 (42)
C(11)—H(110)	0,995 (43)
C(11)—H(111)	1,024 (44)
C(12)—H(120)	0,961 (42)
C(14)—H(140)	0,986 (51)
C(14)—H(141)	0,949 (47)
N(15)—H(150)	0,991 (58)
C(16)—H(160)	0,980 (46)
C(17)—H(170)	0,992 (58)
C(17)—H(171)	1,017 (59)
C(17)—H(172)	1,024 (57)
C(18)—H(180)	1,044 (60)
C(18)—H(181)	0,954 (52)
C(18)—H(182)	1,024 (56)
O(13)—H(130)	0,988 (50)
C(5)—C(9)	1,396 (8)

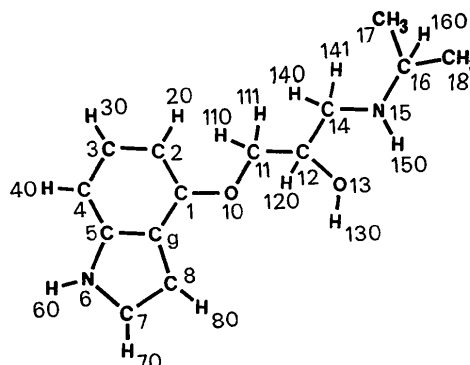


Fig. 1. Numérotation atomique.

\* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 31112: 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.

sort nettement des plans 1 et 2. D'autre part, ces deux plans font un angle dièdre de  $\varphi: 17,18^\circ$ .

Tableau 3. Angles interatomiques ( $^\circ$ )

C(1)—C(2)—C(3)	118,9 (0,5)
C(2)—C(3)—C(4)	122,9 (0,6)
C(3)—C(4)—C(5)	116,9 (0,6)
C(4)—C(5)—C(9)	122,9 (0,5)
C(5)—C(9)—C(1)	118,3 (0,5)
C(9)—C(1)—C(2)	120,0 (0,5)
C(9)—C(5)—N(6)	106,4 (0,5)
C(4)—C(5)—N(6)	130,7 (0,6)
C(5)—N(6)—C(7)	109,6 (0,5)
N(6)—C(7)—C(8)	109,0 (0,5)
C(7)—C(8)—C(9)	107,5 (0,5)
C(8)—C(9)—C(1)	134,2 (0,5)
C(5)—C(9)—C(8)	107,5 (0,5)
C(2)—C(1)—O(10)	125,7 (0,5)
C(9)—C(1)—O(10)	114,3 (0,4)
C(1)—O(10)—C(11)	116,6 (0,4)
O(10)—C(11)—C(12)	106,9 (0,4)
C(11)—C(12)—O(13)	111,8 (0,4)
O(13)—C(12)—C(14)	107,1 (0,4)
C(11)—C(12)—C(14)	109,2 (0,4)
C(12)—C(14)—N(15)	110,3 (0,4)
C(14)—N(15)—C(16)	113,9 (0,4)
N(15)—C(16)—C(17)	108,4 (0,5)
N(15)—C(16)—C(18)	112,0 (0,5)
C(17)—C(16)—C(18)	111,4 (0,6)
C(1)—C(2)—H(20)	120,4 (2,7)
H(20)—C(2)—C(3)	120,7 (2,7)
C(2)—C(3)—H(30)	118,0 (2,7)
H(30)—C(3)—C(4)	119,0 (2,7)
C(3)—C(4)—H(40)	120,2 (2,8)
H(40)—C(4)—C(5)	122,8 (2,8)
C(5)—N(6)—H(60)	126,7 (2,9)
C(7)—N(6)—H(60)	123,7 (2,9)
N(6)—C(7)—H(70)	124,5 (3,0)
C(8)—C(7)—H(70)	126,2 (3,0)
C(7)—C(8)—H(80)	122,2 (2,5)
H(80)—C(8)—C(9)	130,2 (2,5)
O(10)—C(11)—H(111)	110,7 (2,5)
C(12)—C(11)—H(111)	106,9 (2,5)
O(10)—C(11)—H(110)	108,9 (2,5)
C(12)—C(11)—H(110)	111,9 (2,5)
H(110)—C(11)—H(111)	111,5 (3,5)
C(11)—C(12)—H(120)	111,4 (2,5)
H(120)—C(12)—C(14)	109,7 (2,5)
H(120)—C(12)—O(13)	107,5 (2,5)
C(12)—C(14)—H(140)	105,1 (3,0)
C(12)—C(14)—H(141)	111,5 (2,8)
N(15)—C(14)—H(140)	113,2 (3,0)
N(15)—C(14)—H(141)	111,4 (2,8)
H(140)—C(14)—H(141)	105,1 (4,1)
C(14)—N(15)—H(150)	124,4 (3,5)
C(16)—N(15)—H(150)	121,5 (3,5)
N(15)—C(16)—H(160)	110,3 (2,7)
C(17)—C(16)—H(160)	106,1 (2,7)
C(18)—C(16)—H(160)	108,4 (2,7)
C(16)—C(17)—H(170)	106,3 (3,2)
C(16)—C(17)—H(171)	98,3 (3,3)
C(16)—C(17)—H(172)	115,3 (3,2)
H(170)—C(17)—H(171)	113,8 (4,6)
H(170)—C(17)—H(172)	108,0 (4,5)
H(171)—C(17)—H(172)	114,8 (4,6)
C(16)—C(18)—H(180)	110,7 (3,3)
C(16)—C(18)—H(181)	110,1 (3,1)
C(16)—C(18)—H(182)	109,3 (3,2)
H(180)—C(18)—H(181)	108,6 (4,5)
H(181)—C(18)—H(182)	109,6 (4,4)
H(180)—C(18)—H(182)	108,4 (4,5)
C(12)—O(13)—H(130)	120,6 (3,0)

Tableau 4. Equation du plan moyen I et distances en Å à ce plan

$$0,8575X + 0,2889Y + 0,4258Z = 8,5181$$

Atomes définissant le plan		Déviations ( $\times 10^4$ )
C(1)	77 (54)	
C(2)	129 (62)	
C(3)	-166 (64)	
C(4)	-131 (61)	
C(5)	76 (55)	
N(6)	140 (48)	
C(7)	-47 (61)	
C(8)	-136 (54)	
C(9)	-30 (50)	

Autres atomes		Déviations ( $\times 10^4$ )
O(10)	-109 (37)	
C(11)	557 (56)	
C(12)	-4251 (50)	
O(13)	-17962 (31)	
C(14)	-2824 (51)	
N(15)	-7025 (43)	
C(16)	-9814 (65)	
C(17)	-16287 (82)	
C(18)	2569 (81)	

Tableau 5. Equation du plan moyen II et distances en Å à ce plan

$$0,9386X + 0,3155Y + 0,1394Z = 8,4470$$

Atomes définissant le plan		Déviations ( $\times 10^4$ )
O(10)	-224 (37)	
C(11)	219 (56)	
C(12)	-466 (49)	
C(14)	969 (49)	
N(15)	768 (42)	
C(16)	-1915 (65)	

Autres atomes		Déviations ( $\times 10^4$ )
C(1)	-3595 (54)	
C(2)	-7255 (62)	
C(3)	-10905 (65)	
C(4)	-10655 (61)	
C(5)	-6686 (53)	
N(6)	-5455 (47)	
C(7)	-1600 (60)	
C(8)	-216 (52)	
C(9)	-3338 (49)	
O(13)	-12931 (31)	
C(17)	-4128 (85)	
C(18)	9147 (79)	

Tableau 6. Liaisons hydrogène (Å)

	I	x	y	z	
	II	$\bar{y}+1$	x	$\bar{z}$	
	III	y	$\bar{x}+1$	$\bar{z}+1$	
	IV	$\bar{x}+0,5$	$y+0,5$	$\bar{z}+0,5$	
N(15, I)...	O(13, II)	2,760			N(6, I)...
N(15, I)...	H(130, II)	1,774			O(13, IV)
					2,875
					2,017

Tableau 7. Principaux contacts de van der Waals inférieurs à 3,6 Å

O(13, I)...	C(8, II)	3,420	C(3, I)...	C(11, III)	3,566
C(14, I)...	O(13, II)	3,437	N(6, I)...	C(14, IV)	3,512
N(15, I)...	O(10, II)	3,360	C(7, I)...	O(13, IV)	3,494

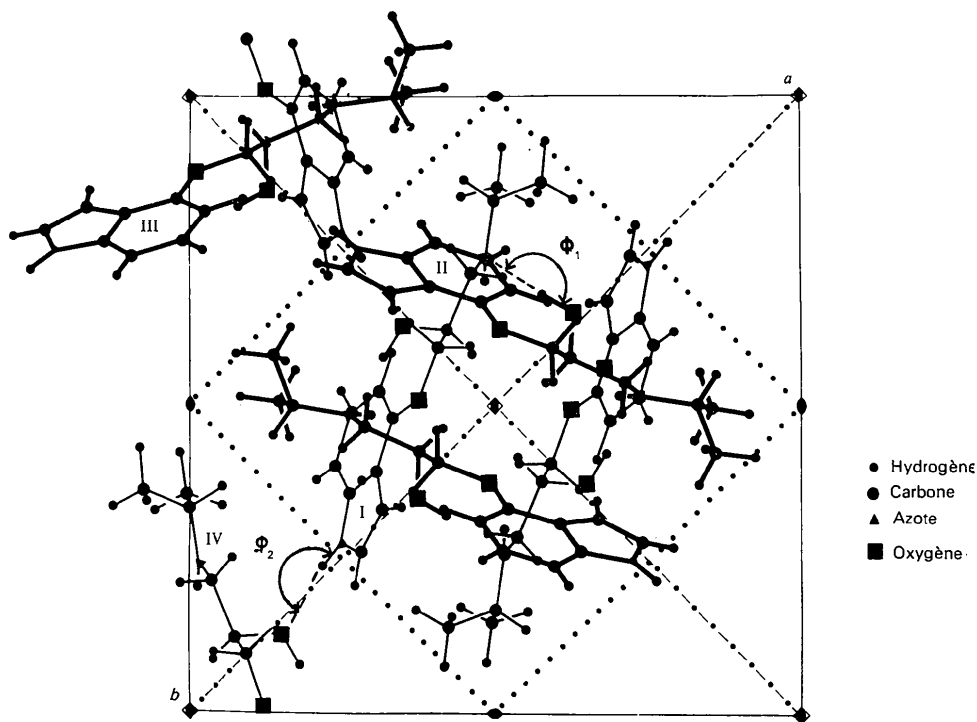


Fig. 2. Projection (001) de la structure.

### Cohésion cristalline

L'arrangement des molécules par couches successives autour des axes  $\bar{4}_1$  est possible par l'existence à la fois de liaisons hydrogène (Tableau 6) comme N(15,I)-O(13,II) dans laquelle l'atome H(130,II) est engagé ainsi que le montre l'angle  $\varphi_1 = 175,7^\circ$  (Fig. 2) et des contacts de van der Waals (Tableau 7) comme O(13,I)-C(8,II) ou N(15,I)-O(10,II). Ces molécules sont reliées deux à deux comme les molécules I et II.

Le lien avec l'autre paire de molécule autour de l'axe  $\bar{4}_1$  s'effectue par l'intermédiaire C(3,I)-C(11,III). Ces motifs de quatre molécules déduites de la symétrie quaternaire inverse sont reliés entre eux par une liaison hydrogène: N(6,I)-O(13,IV) dans laquelle est engagé l'atome H(60,I) ainsi que le montre l'angle  $\varphi_2 = 150,8^\circ$  (Fig. 2) et par des contacts de van der Waals comme C(7,I)-O(13,IV).

### Conclusion

C'est la première fois que nous rencontrons dans la série des dérivés ' $\beta$  bloquants' un groupe de symétrie aussi élevée. Néanmoins la conformation moléculaire reste en tout point comparable à celle habituellement rencontrée (Gadret *et al.*, 1975).

### 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.