

Structure Cristalline du (*tert*-Butylamino-3 hydroxy-2 propoxyimino)-9 fluorène (IPS 339)

PAR A. CARPY, M. GADRET ET J. M. LEGER

Laboratoire de chimie analytique, Faculté de Pharmacie, ERA n° 626, CNRS, Université de Bordeaux II, 91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

ET C. G. WERMUTH ET G. LECLERC

Laboratoire de Chimie organique, Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur, 3 rue de l'Argonne, 67083 Strasbourg CEDEX, France

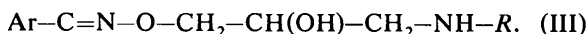
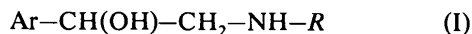
(Reçu le 26 juin 1978, accepté le 23 janvier 1979)

Abstract

The crystal and molecular structure of 9-(3-*tert*-butylamino-2-hydroxypropoxyimino)fluorene (IPS 339), $C_{20}H_{24}N_2O_2$, has been solved by single-crystal X-ray diffraction studies. Crystals are monoclinic, space group $P2_1/c$ with unit-cell parameters $a = 15.882$ (3), $b = 5.873$ (1), $c = 19.969$ (2) Å, $\beta = 103.54^\circ$ and $Z = 4$ for $D_x = 1.19$ Mg m⁻³. The intensities of 2630 reflections were measured on a Nonius CAD-4 automatic diffractometer. The structure was solved by direct methods and refined by least-squares calculations to $R = 0.068$. The structure determination establishes the molecular geometry. Molecules are held together by weak hydrogen bonds (2.82 Å) and van der Waals forces.

Introduction

Au cours de ces trois dernières années, les structures cristallines d'un certain nombre de β -bloquants plus ou moins sélectifs appartenant aux groupes des phényl-éthanolamines (I) et des aryloxypropanolamines (II) ont été déterminées au laboratoire. Un travail de synthèse, relatif à ces deux séries de médicaments, a paru récemment (Gadret, Leger, Carpy & Berthod, 1978). Il nous a paru intéressant de leur comparer des β -bloquants nouvellement décrits et caractérisés par la structure (III) (Imbs, Miesch, Schwartz, Velly, Leclerc, Mann & Wermuth, 1977; Leclerc, Mann, Wermuth, Bieth & Schwartz, 1977).



Il s'agit là d'azavinylogues résultant de l'insertion d'un maillon (C=N) entre le noyau aromatique et l'oxygène phénolique des aryloxypropanolamines (II).

Leur étude cristallographique paraît d'autant plus intéressante que certains d'entre eux et notamment l'IPS 339 présentent une nette sélectivité pour les récepteurs β_2 (Fig. 1).

Détermination de la structure et affinement

La structure a été résolue par les méthodes directes à l'aide du programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970) en utilisant 255 réflexions ayant un facteur de structure normalisé $E > 1,60$. Après génération des phases, des sections de Fourier effectuées avec la meilleure solution ont mis en évidence la totalité des atomes de la molécule (sauf les hydrogènes).

Un premier calcul des facteurs de structure F_c conduisait à $R = 0,35$.

Les conditions d'enregistrement et affinement sont donnés dans le Tableau I. L'affinement par la méthode des moindres carrés a ensuite été conduit de la façon suivante: cinq cycles d'affinement: $R = 0,13$ (les atomes étant affectés d'une agitation thermique isotrope). Trois nouveaux cycles: $R = 0,08$ (en introduisant les facteurs d'agitation anisotrope).

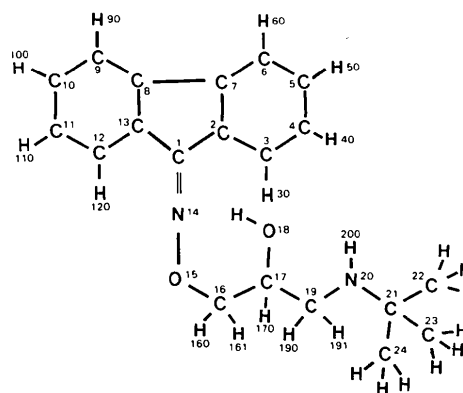


Fig. 1. Numérotation de la molécule.

Tableau 1. Conditions d'enregistrement des mesures d'intensité

Conditions d'enregistrement		
Température: 291 K		
Radiation: Cu K α , $\lambda = 1,54051 \text{ \AA}$		
Monochromateur: cristal de graphite orienté		
Distance détecteur-cristal: 173 mm		
Fenêtre du détecteur, hauteur: 4 mm, largeur: $(2 + 0,50 \text{ tg } \theta)^\circ$		
Angle de take off: 3° *		
Mode de balayage: θ, ω avec un rapport de vitesse $\theta/\omega = \frac{1}{2}$		
Angle de Bragg maximum: 60°		
Amplitude de balayage, $\Delta\theta = \Delta\theta_0 + B \text{ tg } \theta$; $\Delta\theta_0 = 1,10^\circ$; * $B = 0,14^\circ$		
Valeurs déterminant la vitesse de balayage:		
$\sigma_{\text{pré}} = 0,350^*$		
$\sigma = 0,005$, * $V_{\text{pré}} = 20^\circ \text{ min}^{-1}$, * $T_{\text{max}} = 100 \text{ s}^*$		
	Contrôle d'intensité	Contrôle d'orientation
Réflexions choisies	$\bar{2}04, \bar{4}00$	$430, \bar{3}1\bar{7}$
Périodicité	3600 s	100 réflexions
Conditions d'affinement		
Nombre de réflexions pour affinement des paramètres de la maille: 17		
Nombre de réflexions mesurées: 2630		
Nombre de réflexions utilisées [$I > 3\sigma(I)$]: 817		

* Valeurs déterminées expérimentalement.

Certains atomes d'hydrogène ont été placés en position théorique; les autres, comme l'hydrogène porté par O(18) et ceux appartenant au groupement *tert*-butyl n'ont pu être mis en évidence sur les fonctions différence de Cochran.

Ceci est dû au petit nombre de réflexions observées. Néanmoins, après deux nouveaux cycles d'affinement (avec agitation thermique isotrope pour les atomes d'hydrogène) le facteur R final avait pour valeur 0,068.*

Résultats

Le Tableau 2 comporte les coordonnées réduites des atomes. Ces valeurs ont permis le calcul des angles et des distances interatomiques dans la molécule (Tableaux 3 et 4). Il faut remarquer que l'agitation thermique des atomes de carbone du groupement *tert*-butyl est relativement élevée (Fig. 2) ce qui explique la non-localisation des atomes d'hydrogène dont ils sont porteurs.

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 34218: 30 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.

Tableau 2. Coordonnées réduites des atomes ($\times 10^4$) et coefficients B_{iso} des hydrogènes

	x	y	z	$B_{\text{iso}} (\text{Å}^2)$
C(1)	1924 (6)	7377 (21)	2614 (6)	
C(2)	1723 (6)	8635 (21)	3200 (6)	
C(3)	1945 (8)	8203 (26)	3898 (7)	
C(4)	1654 (9)	9742 (30)	4321 (7)	
C(5)	1149 (9)	11651 (28)	4041 (8)	
C(6)	941 (8)	12115 (26)	3340 (8)	
C(7)	1225 (6)	10522 (21)	2921 (6)	
C(8)	1089 (7)	10540 (21)	2163 (6)	
C(9)	640 (7)	12022 (24)	1669 (7)	
C(10)	628 (8)	11523 (26)	978 (7)	
C(11)	1007 (9)	9558 (27)	790 (8)	
C(12)	1447 (7)	8080 (24)	1294 (6)	
C(13)	1491 (6)	8569 (21)	1989 (6)	
N(14)	2403 (5)	5569 (17)	2565 (5)	
O(15)	2766 (4)	4726 (15)	3206 (4)	
C(16)	3345 (7)	2873 (21)	3115 (7)	
C(17)	4195 (6)	3834 (23)	3009 (6)	
O(18)	4691 (5)	1905 (16)	2877 (4)	
C(19)	4678 (7)	5083 (23)	3652 (6)	
N(20)	5512 (6)	5872 (22)	3532 (5)	
C(21)	6127 (7)	6826 (24)	4123 (6)	
C(22)	5680 (10)	8706 (26)	4479 (9)	
C(23)	6475 (10)	5031 (29)	4681 (8)	
C(24)	6859 (8)	7959 (33)	3840 (7)	
H(30)	2336 (64)	6848 (98)	4100 (53)	9,6
H(40)	1790 (63)	9540 (98)	4837 (55)	8,8
H(50)	944 (68)	12834 (97)	4348 (54)	10,5
H(60)	671 (67)	13517 (99)	3141 (57)	9,6
H(90)	360 (57)	13376 (96)	1805 (49)	8,4
H(100)	318 (62)	12663 (97)	609 (54)	8,9
H(110)	971 (65)	9239 (98)	283 (53)	9,4
H(120)	1764 (61)	6564 (96)	1200 (50)	8,2
H(160)	3477 (55)	1893 (95)	3550 (46)	6,7
H(161)	3051 (56)	1917 (96)	2684 (49)	7,0
H(170)	4072 (55)	4905 (95)	2571 (46)	6,7
H(190)	4297 (56)	6474 (95)	3725 (45)	6,4
H(191)	4780 (53)	4043 (95)	4080 (46)	6,5
H(200)	5664 (63)	5653 (97)	3052 (53)	9,5

Tableau 3. Distances interatomiques (Å)

C(1)–C(2)	1,482 (16)	C(17)–C(19)	1,521 (17)
C(2)–C(3)	1,378 (18)	C(19)–N(20)	1,474 (15)
C(3)–C(4)	1,388 (21)	N(20)–C(21)	1,457 (15)
C(4)–C(5)	1,416 (23)	C(21)–C(22)	1,570 (21)
C(5)–C(6)	1,388 (22)	C(21)–C(23)	1,540 (21)
C(6)–C(7)	1,398 (19)	C(21)–C(24)	1,556 (19)
C(7)–C(8)	1,478 (18)	C(3)–H(30)	1,03 (11)
C(8)–C(9)	1,382 (18)	C(4)–H(40)	1,01 (11)
C(9)–C(10)	1,406 (20)	C(5)–H(50)	1,03 (11)
C(10)–C(11)	1,394 (22)	C(6)–H(60)	0,97 (11)
C(11)–C(12)	1,388 (20)	C(9)–H(90)	0,98 (10)
C(12)–C(13)	1,402 (17)	C(10)–H(100)	1,03 (11)
C(13)–C(1)	1,456 (16)	C(11)–H(110)	1,02 (10)
C(7)–C(2)	1,399 (17)	C(12)–H(120)	1,06 (11)
C(8)–C(13)	1,405 (17)	C(16)–H(160)	1,02 (09)
C(1)–N(14)	1,324 (15)	C(16)–H(161)	1,04 (10)
N(14)–O(15)	1,369 (12)	C(17)–H(170)	1,06 (09)
O(15)–C(16)	1,463 (15)	C(19)–H(190)	1,05 (09)
C(16)–C(17)	1,523 (16)	C(19)–H(191)	1,03 (09)
C(17)–O(18)	1,440 (15)	N(20)–H(200)	1,05 (10)

L'examen des différentes distances interatomiques amène les remarques suivantes: le caractère aromatique des deux noyaux φ est constant. On note d'autre part un raccourcissement des liaisons C(13)–C(1), N(14)–O(15) par rapport aux valeurs habituellement admises, qui semble indiquer une délocalisation électronique sur cette partie de la molécule. Quant aux autres distances, elles sont conformes à la normale. Le programme de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959) a permis de calculer les deux plans moyens suivants (Tableau 5):

– Plan I défini par les atomes de carbone C(1) à C(13).

– Plan II défini par les atomes C(1), N(14), O(15) et C(16).

Les résultats montrent que (i) contrairement à la plupart des β -bloquants appartenant à la famille des AOPA (aryloxypropanolamines) étudiés à ce jour (Gadret *et al.*, 1978), la chaîne iminoxypropanolamine n'est pas plane; seul le départ de cette chaîne [N(14), O(15) et C(16)] est dans un même plan contenant l'atome C(1); (ii) l'atome d'oxygène O(18) s'écarte du plan moyen II (comme dans presque tous les AOPA) alors que ce même atome dans les chlorhydrates de propanolol et d'alprénolol (Barrans, Cotrait & Dangoumau, 1973) et d'oxprénolol (Leger, Gadret &

Carpy, 1977) est contenu dans le plan de la chaîne. L'angle dièdre formé par les plans I et II est égal à $6,5^\circ$. Ces résultats se voient également à la lecture des angles dièdres τ_1 [C(2)C(1)N(14)O(15)] = $1(10)^\circ$, τ_2 [C(1)N(14)O(15)C(16)] = $185(10)^\circ$ et τ_3 [N(14)O(15)C(16)C(17)] = $79(10)^\circ$.

Cohésion cristalline

Deux molécules voisines se déduisant par une symétrie d'ordre 2_1 sont reliées entre elles par une liaison hydrogène: N(20^b)–H(200^b)...O(18ⁱⁱ) avec N(20^b)...O(18ⁱⁱ) = 2,822 Å, H(200^b)...O(18ⁱⁱ) = 1,95

Tableau 4. Angles interatomiques ($^\circ$)

C(1)–C(2)–C(3)	131,0 (1,1)	C(7)–C(8)–C(13)	106,4 (1,0)
C(2)–C(3)–C(4)	116,9 (1,3)	C(8)–C(13)–C(1)	109,6 (1,0)
C(3)–C(4)–C(5)	120,9 (1,4)	C(2)–C(1)–N(14)	133,8 (1,0)
C(4)–C(5)–C(6)	122,2 (1,4)	C(13)–C(1)–N(14)	119,2 (1,0)
C(5)–C(6)–C(7)	115,9 (1,3)	C(1)–N(14)–O(15)	110,1 (0,9)
C(6)–C(7)–C(2)	121,6 (1,1)	N(14)–O(15)–C(16)	107,0 (0,8)
C(7)–C(2)–C(3)	122,4 (1,1)	O(15)–C(16)–C(17)	110,2 (0,9)
C(6)–C(7)–C(8)	128,1 (1,1)	C(16)–C(17)–C(19)	110,5 (1,0)
C(7)–C(8)–C(9)	131,5 (1,1)	C(16)–C(17)–O(18)	105,9 (0,9)
C(8)–C(9)–C(10)	117,1 (1,2)	O(18)–C(17)–C(19)	110,2 (0,9)
C(9)–C(10)–C(11)	121,9 (1,3)	C(17)–C(19)–N(20)	108,0 (1,0)
C(10)–C(11)–C(12)	119,9 (1,3)	C(19)–N(20)–C(21)	116,5 (1,0)
C(11)–C(12)–C(13)	119,3 (1,2)	N(20)–C(21)–C(22)	110,4 (1,1)
C(12)–C(13)–C(8)	119,6 (1,1)	N(20)–C(21)–C(23)	112,5 (1,1)
C(13)–C(8)–C(9)	122,0 (1,1)	N(20)–C(21)–C(24)	106,7 (1,0)
C(12)–C(13)–C(1)	130,8 (1,1)	C(22)–C(21)–C(23)	106,1 (1,1)
C(13)–C(1)–C(2)	107,0 (0,9)	C(22)–C(21)–C(24)	108,6 (1,1)
C(1)–C(2)–C(7)	106,6 (1,0)	C(23)–C(21)–C(24)	112,5 (1,1)
C(2)–C(7)–C(8)	110,3 (1,0)		

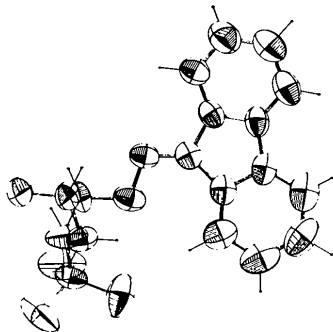


Fig. 2. Projection ORTEP (Johnson, 1965) de la structure.

Tableau 5. Plans moyens

Plan I: $0,8444X + 0,5311Y + 0,0698Z = 4,1636$

Distances des atomes au plan (Å)

Atomes définissant le plan		Autres atomes	
C(1)	0,04 (1)	N(14)	0,13 (1)
C(2)	0,01 (1)	O(15)	0,19 (1)
C(3)	–0,01 (2)	C(16)	0,40 (1)
C(4)	–0,02 (2)	C(17)	1,88 (1)
C(5)	–0,04 (2)	O(18)	1,97 (1)
C(6)	0,01 (2)	C(19)	2,75 (1)
C(7)	0,00 (1)	N(20)	4,15 (1)
C(8)	0,02 (1)	C(21)	5,11 (1)
C(9)	0,01 (1)	C(22)	5,01 (2)
C(10)	0,02 (2)	C(23)	4,88 (2)
C(11)	–0,04 (2)	C(24)	6,52 (2)
C(12)	–0,04 (1)		
C(13)	–0,01 (1)		

Plan II: $0,7782X + 0,6222Y + 0,0854Z = 4,5230$

Distances des atomes au plan (Å)

Atomes définissant le plan		Autres atomes	
C(1)	0,03 (1)	C(17)	1,47 (1)
N(14)	–0,02 (1)	O(18)	1,40 (1)
O(15)	–0,01 (1)	C(19)	2,39 (1)
C(16)	0,03 (1)	N(20)	3,74 (1)
		C(21)	4,73 (1)
		C(22)	4,80 (2)
		C(23)	4,39 (2)
		C(24)	6,10 (2)

Tableau 6. Liaisons hydrogène et principaux contacts de van der Waals

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

Liaisons hydrogène (Å)		Contacts de van der Waals (Å)	
N(20 ^b)...O(18 ⁱⁱ)	2,82 (1)	C(17 ^b)...O(18 ⁱⁱ)	3,31 (1)
H(200 ^b)...O(18 ⁱⁱ)	1,95 (1)	O(18 ^b)...O(18 ⁱⁱ)	3,54 (1)
		C(19 ^b)...O(18 ⁱⁱ)	3,59 (2)
		C(6 ^b)...O(15 ⁱⁱⁱ)	3,34 (2)
		C(7 ^b)...O(15 ⁱⁱⁱ)	3,43 (1)

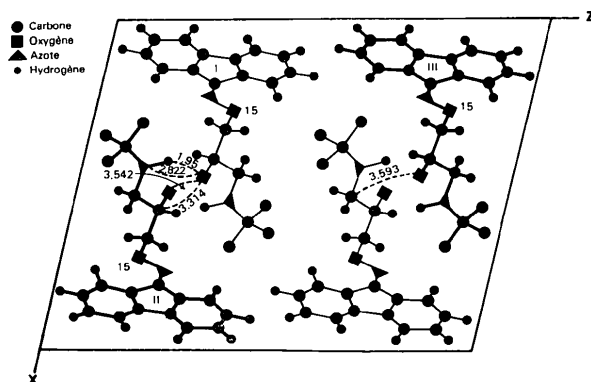


Fig. 3. Projection de la structure sur le plan xOz , avec quelques distances interatomiques (Å).

Å et l'angle $N(20^I)-H(200^I)\cdots O(18^{II}) = 138,0(1,2)^\circ$ (Tableau 6). Quant à la cohésion dans la direction b , elle est assurée par des contacts de van der Waals du type $C(6^I)\cdots C(15^{III})$ ou $C(7^I)\cdots C(15^{III})$ (Tableau 6).

La Fig. 3 représente la projection de la structure sur le plan xOz sur laquelle on retrouve la principale liaison hydrogène et un contact de van der Waals à 3,314 Å entre les molécules (i) et (ii).

Conclusion

D'une façon générale on admet que la fixation sur le récepteur β de ce type de molécule se fait en partie par l'intermédiaire de liaisons $\pi-\pi$ échangées au niveau du groupement aryle et du pôle cationique N(20) (Triggle, 1971). Ceci impose donc une certaine conformation compatible avec la cible, ce qui entraîne une valeur bien particulière de la distance entre pôle cationique et centre de gravité du groupement aryle. En fait les

AOPA montrent deux types de conformation, les distances correspondantes étant 7,34 et 6,75 Å (Gadret *et al.*, 1978).

L'IPS 339 se distingue chimiquement des autres molécules classiques de β 'bloquants' par la présence du chaînon oximino qui semble éloigner le pôle cationique N(20) du groupement aryle. Or, si la molécule paraît à peu près coplanaire jusqu'à l'oxygène O(15), la valeur de $\tau_3 = 79(10)^\circ$ montre un repliement de la chaîne sur elle-même 'comme pour rapprocher' N(20) du groupement aromatique. On retrouve dès lors une distance $N(20)-\varphi = 6,60(5)$ Å (φ = centre de gravité du groupement aryle) voisine de celle que l'on a dans une des conformations de dérivés AOPA actifs. Cette conformation particulière semble être indispensable à l'activité de ces drogues.

Il faut néanmoins noter l'impossibilité d'expliquer la β_2 sélectivité par des seuls arguments structuraux.

Références

- BARRANS, Y., COTRAIT, M. & DANGOUMAU, J. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 1264-1272.
- GADRET, M., LEGER, J.-M., CARPY, A. & BERTHOD, M. (1978). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **13**, 367-372.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274-285.
- IMBS, J., MIESCH, F., SCHWARTZ, J., VELLY, J., LECLERC, G., MANN, A. & WERMUTH, C. G. (1977). *Br. J. Pharmacol.* **60**, 357-362.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- LECLERC, G., MANN, A., WERMUTH, C. G., BIETH, N. & SCHWARTZ, J. (1977). *J. Med. Chem.* **20**, 1657-1662.
- LEGER, J.-M., GADRET, M. & CARPY, A. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 2156-2159.
- SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 600-604.
- TRIGGLE, D. H. (1971). *Neurotransmitter Receptor Interactions*. New York: Academic Press.