

Structure Cristalline et Moléculaire de l'Alcaloïde Galanthamine

PAR R. ROQUES ET J. LAPASSET

Laboratoire de Cristallographie, Université d'Abidjan, Côte d'Ivoire

(Reçu le 26 mai 1975, accepté le 26 juin 1975)

The crystal structure of the amaryllidaceae alkaloid galanthamine, $C_{16}H_{19}NO_3$, has been determined by direct methods from three-dimensional diffractometer data. The unit cell is monoclinic, space group $P2_1/c$, with four molecules per unit cell and $a=11.17$, $b=9.84$, $c=13.20$ Å, $\beta=112.05^\circ$. The final R for 1979 independent reflexions is 5.9%. The X-ray analysis confirmed the internal hydrogen bond, and there are no intermolecular hydrogen bonds in the crystal.

Introduction

Les cristaux fournis par le Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences d'Abidjan correspondaient à un alcaloïde dont seule la masse moléculaire était connue. Ce produit est un composé naturel extrait du *Crinum Jagus*, *Amaryllidaceae* de Côte d'Ivoire, utilisé en pharmacopée locale. La détermination de la structure a permis d'identifier le produit comme étant de la galanthamine (Wildman, 1968).

Partie expérimentale

Les cristaux se présentent sous la forme de parallélépipèdes monocliniques tronqués. Le cristal utilisé avait toutes ses dimensions comprises entre 0,3 et 0,6 mm.

Tableau 1. *Données cristallographiques*

Formule brute: $C_{16}H_{19}NO_3$
 Masse moléculaire: 273
 Système cristallin: monoclinique
 Groupe spatial: $P2_1/c$ d'après les extinctions systématiques
 $a = 11,17 \pm 0,01$ Å
 $b = 9,84 \pm 0,01$
 $c = 13,20 \pm 0,01$
 $\beta = 112,05 \pm 0,05^\circ$
 $V = 1385$ Å³
 $Z = 4$
 $F(000) = 584$
 $D_m = 1,34 \pm 0,03$ g cm⁻³
 $D_c = 1,31$

Une étude sur chambre de Weissenberg et de précision nous a permis de déterminer le groupe spatial (Tableau 1) ainsi qu'une première valeur des paramètres. Les intensités ont été mesurées sur le diffractomètre automatique Enraf-Nonius du Laboratoire de Cristallographie de l'U.S.T.L. (Montpellier) à la température ambiante, en utilisant le rayonnement $Cu K\alpha$ filtré par un monochromateur au graphite. Le cristal était entièrement noyé dans le faisceau. 1979 réflexions ont été mesurées ($\theta < 60^\circ$). Nous avons ensuite effectué les corrections de Lorentz et de

polarisation. Etant donné la faible valeur du coefficient d'absorption linéaire, et les dimensions du cristal, nous n'avons pas jugé utile de faire une correction d'absorption.

Détermination de la structure

Tout d'abord en appliquant la méthode de Wilson (1942) nous avons obtenu le facteur de mise à l'échelle absolue $K=0,62$ et un facteur d'agitation thermique global $B=2,89$. Ces deux valeurs nous ont permis de calculer les modules des facteurs de structure normalisés E .

Les calculs suivants, correspondant au processus d'addition symbolique pour les groupes centrés (Karle & Karle, 1966), ont été effectués grâce au système de programmes *LSAM* dus à Main, Woolfson & Germain (1970). L'origine et l'ensemble de départ ont été fixés en appliquant la méthode de Hauptman & Karle (1959).

Cet ensemble de départ par la méthode d'addition symbolique (Karle & Karle, 1966), nous a permis de générer un ensemble de signes dont nous n'avons conservé que ceux dont la probabilité était supérieure à 0,8.

L'ensemble des phases de départ ayant permis de déterminer la structure est donné dans le Tableau 2.

Tableau 2. *Phases de départ (exprimés en degrés)*

h	k	l	E	φ	
2	7	$\bar{6}$	4,35	0	} Phases fixant l'origine
1	1	2	3,04	0	
4	2	$\bar{3}$	2,77	0	
2	0	2	3,67	180	
3	1	4	3,39	180	
8	1	$\bar{8}$	3,69	180	

Cet ensemble de phases de départ nous a permis de fixer le signe de 367 réflexions.

La synthèse de Fourier effectuée avec les valeurs ainsi obtenues a permis de trouver les positions de dix atomes que nous avons supposés être des carbones.

Un calcul de facteurs de structure portant sur les

498 réflexions conservées ($|E| > 1,09$) nous a donné $R = 0,55$ ($R = \sum |KF_o - F_c| / \sum |KF_o|$). En utilisant les signes des facteurs de structure $|F_c| > F_o$ nous avons obtenu un nouvel ensemble de départ qui par application de la formule de Sayre (1952) a permis d'obtenir un nouvel ensemble de signes pour les 367 réflexions. Une nouvelle synthèse de Fourier nous a donné la position de deux atomes supplémentaires, nous avons obtenu $R = 0,51$.

Un troisième cycle de calculs analogues nous a donné cinq atomes supplémentaires. Au quatrième cycle nous avons identifié les 20 atomes de la molécule sans tenir compte des hydrogènes. Le facteur R valait 21 %.

La configuration de la molécule étant déterminée, nous avons pu identifier l'alcaloïde étudié comme étant de la galanthamine et ainsi différencier les trois oxygènes des autres atomes. L'affinement des coordonnées a été effectué par la méthode des moindres carrés (matrice complète) quantité minimisée: $S = (|KF_o| - |F_c|)^2$. Les poids ont été pris égaux à 1. Le programme utilisé est celui de Busing, Martin & Levy (1962). Quatre cycles d'affinement en prenant une agitation thermique isotrope pour chaque atome ont permis d'obtenir $R = 0,14$. Les facteurs de diffusion atomique des atomes de carbone, azote et oxygène ont été pris dans le mémoire de Doyle & Turner (1968), ceux des atomes d'hydrogène dans celui de Stewart, Davidson & Simpson (1965). Deux cycles d'affinement avec une agitation thermique anisotrope pour chaque atome nous ont donné un $R = 10\%$.*

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 31229: 13 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.

Positions des hydrogènes

Les atomes d'hydrogène ont été placés *a priori*, avant chaque cycle d'affinement en fonction des atomes de carbone auxquels ils sont liés. Les hydrogènes du méthyl 16 ont été placés de telle façon que H(162) soit contenu dans le plan C(16) O(17) C(6) et du côté opposé à C(6) par rapport à la droite C(16) O(17). De cette façon, les hydrogènes H(161) et H(163) se trouvent à égale distance de H(71). L'hydrogène 181 impliqué dans une liaison hydrogène avec l'oxygène O(5) a été placé sur la droite joignant O(5) à O(18) et à une distance de 1,0 Å de ce dernier.

Nous avons ensuite effectué deux cycles d'affinement en prenant une agitation thermique anisotrope pour les atomes autres que les hydrogènes. Les agitations thermiques des hydrogènes ont été prises isotropes et égales à l'agitation thermique moyenne des carbones auxquels ils sont liés. Nous avons ainsi obtenu un $R = 0,061$ en tenant compte des extinctions fortuites et $R = 0,059$ en les excluant.

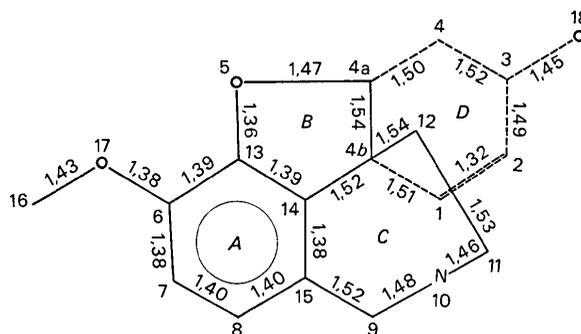


Fig. 1. Longueurs de liaison (en Å).

Tableau 3. Coordonnées et facteurs d'agitation thermique anisotrope des atomes lourds ($\times 10^4$)

Les écarts-type sont entre parenthèses; le facteur d'agitation thermique T est égal à:

$$\exp[-(h^2\beta_{11} + k^2\beta_{22} + l^2\beta_{33} + 2hk\beta_{12} + 2hl\beta_{13} + 2kl\beta_{23})].$$

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(1)	9227 (3)	3790 (3)	1216 (2)	55 (3)	92 (4)	42 (2)	-4 (3)	24 (2)	2 (2)
C(2)	9707 (3)	4767 (4)	1940 (3)	56 (3)	112 (4)	49 (2)	-15 (3)	23 (2)	-9 (3)
C(3)	9024 (3)	6057 (4)	1976 (3)	83 (3)	94 (4)	65 (3)	-33 (3)	46 (3)	-19 (3)
C(4)	7865 (3)	6285 (3)	922 (3)	96 (4)	73 (4)	69 (3)	-20 (3)	49 (3)	9 (3)
C(4a)	7087 (3)	5029 (3)	467 (2)	68 (3)	80 (4)	42 (2)	2 (3)	26 (2)	13 (2)
C(4b)	7873 (3)	3784 (3)	358 (2)	54 (3)	73 (4)	30 (2)	-3 (3)	19 (2)	2 (2)
O(5)	6438 (2)	4604 (2)	1201 (2)	65 (2)	74 (3)	56 (2)	-3 (2)	37 (2)	-1 (2)
C(6)	5611 (3)	2438 (3)	1536 (2)	58 (3)	94 (4)	39 (2)	-15 (3)	22 (2)	-9 (2)
C(7)	5653 (3)	1052 (4)	1435 (3)	79 (3)	95 (4)	47 (2)	-27 (3)	27 (2)	-22 (3)
C(8)	6429 (3)	459 (3)	934 (3)	88 (4)	76 (4)	43 (2)	-13 (3)	19 (2)	-3 (2)
C(9)	8006 (3)	577 (3)	-27 (3)	85 (4)	91 (4)	47 (2)	11 (3)	25 (2)	-6 (3)
N(10)	7826 (3)	1145 (3)	-1108 (2)	99 (3)	104 (3)	44 (2)	0 (3)	40 (2)	-19 (2)
C(11)	8480 (3)	2435 (4)	-1087 (3)	83 (4)	125 (5)	43 (2)	-12 (3)	34 (2)	-11 (3)
C(12)	7873 (3)	3700 (4)	-807 (2)	84 (3)	106 (4)	35 (2)	-10 (3)	29 (2)	2 (2)
C(13)	6356 (3)	3225 (3)	1122 (2)	55 (3)	71 (4)	37 (2)	-5 (3)	15 (2)	-2 (2)
C(14)	7126 (3)	2637 (3)	629 (2)	50 (3)	78 (4)	27 (2)	-6 (3)	11 (2)	-0 (2)
C(15)	7183 (3)	1250 (3)	521 (2)	62 (3)	79 (4)	32 (2)	-3 (3)	14 (2)	-4 (2)
C(16)	3977 (4)	2402 (5)	2296 (4)	127 (5)	153 (6)	123 (4)	-54 (5)	101 (4)	-31 (4)
O(17)	4922 (2)	3152 (3)	2034 (2)	83 (2)	110 (3)	71 (2)	-24 (2)	57 (2)	-17 (2)
O(18)	8720 (2)	6124 (3)	2949 (2)	95 (3)	114 (3)	59 (2)	-29 (2)	43 (2)	-28 (2)

Tableau 4. Coordonnées et facteurs d'agitation thermique isotrope théorique des atomes d'hydrogène

Tous les paramètres de position sont multipliés par 10^4 . L'agitation thermique est prise isotrope: $T = \exp(-BS^2)$.

	x	y	z	B
H(01)	9834	2940	1241	2,54
H(21)	1,0651	4622	2540	3,06
H(31)	9678	6887	2094	3,29
H(41)	7252	7019	1080	3,30
H(4a1)	6397	5269	-328	2,62
H(42)	8212	6676	326	3,30
H(71)	5081	421	1736	3,14
H(81)	6447	-625	867	3,06
H(91)	9002	701	494	3,20
H(92)	7776	-481	-120	3,20
H(101)	8146	467	-1509	3,32
H(111)	9438	2346	-493	3,41
H(112)	8511	2585	-1879	3,41
H(121)	8382	4566	-928	3,04
H(122)	6885	3748	-1368	3,04
H(161)	4454	1565	2824	5,45
H(162)	3504	3020	2665	5,45
H(163)	3290	1970	1544	5,45
H(181)	7983	5634	2384	3,64

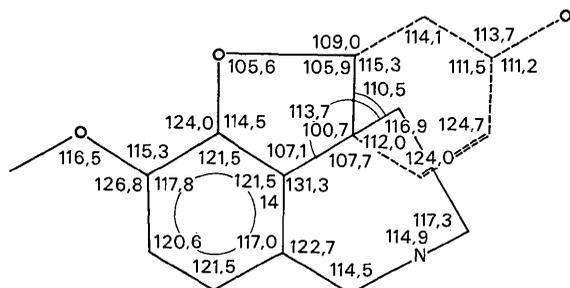


Fig. 2. Angles de valence (en degrés décimaux).

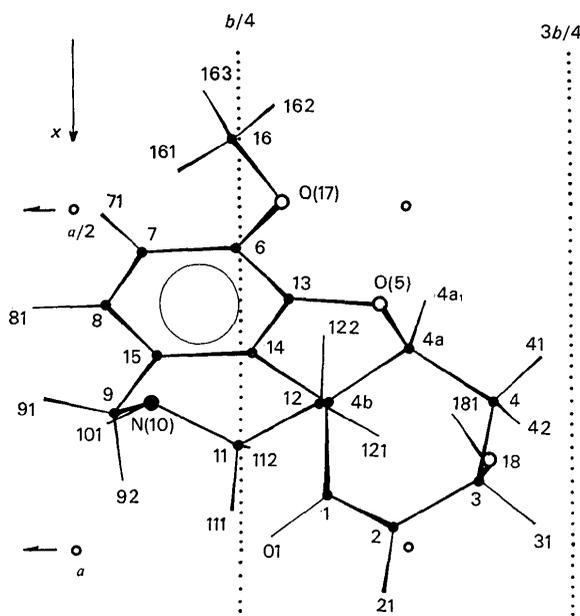


Fig. 3. Projection orthogonale de la molécule de galanthamine sur le plan ab .

Description de la molécule

La numérotation adoptée pour les atomes est celle de Wildman (1968).

Les Tableaux 3 et 4 donnent les valeurs des coordonnées numériques des atomes ainsi que celles des paramètres d'agitation thermique.

Les distances interatomiques et les angles de valence sont indiqués sur les Figs. 1 et 2. Les valeurs maximum des écarts types sur les distances interatomiques et les angles de valence sont respectivement: 0,013 Å et 0,6°. La Fig. 3 donne la projection de la structure suivant l'axe c .

Les équations des plans moyens importants et les distances à ces plans sont portées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Plans moyens importants et distances des atomes à ces plans

	Plan I	Plan II
C(1)	-1,54 Å	0,01* Å
C(2)	-2,38	-0,01*
C(3)	-1,97	0,01*
C(4)	-0,39	0,31
C(4a)	0,35	-0,11
C(4b)	-0,05*	-0,01*
O(5)	0,01*	
C(6)	0,01*	
C(7)	-0,01*	
C(8)	-0,02*	
C(9)	0,01*	
N(10)	1,11	0,32
N(11)	0,83	1,03
C(12)	0,99	0,88
C(13)	0,04*	
C(14)	0,03*	
C(15)	0,00*	
C(16)	0,20	
O(17)	-0,02*	
O(18)	-2,67	-0,90

Angle entre plans (I, II) 58°.

* Atomes dont les coordonnées ont servi au calcul du plan moyen.

Equation du plan I $0,0586X - 0,9092Y - 0,4121Z + 4,2190 = 0$
Equation du plan II $0,2751X - 0,8017Y + 0,5306Z - 4,9248 = 0$

Le cycle A et les atomes O(17), O(7), C(4b) et C(9) sont approximativement dans un même plan I (Tableau 5). Les atomes C(16) et C(4a) s'écartent peu de ce plan I (0,2 et 0,35 Å).

Le cycle C à sept chaînons a une conformation chaise. Les quatre atomes C(4b), C(14), C(15), C(9) sont dans un même plan II (Tableau 5). Le cycle D a une conformation demi-chaise. Le plan moyen du cycle D (Tableau 5) fait un angle de 58° avec le plan moyen des cycles A, B .

Les atomes d'oxygène O(5) et O(17) sont en position *cis* par rapport aux atomes C(4a) et C(4b) de jonction des deux cycles B et D . Cette orientation entraîne la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle en C(3) et l'atome d'oxygène O(5) [distance O(5)-O(17): 3,10 Å]. Ceci

confirme les hypothèses de Mills (1952) et Williams & Rogers (1964).

Rappelons que l'atome H(181) impliqué dans la liaison hydrogène O(18)–H(181)···O(5) a été placé *a priori* sur le segment de droite O(5), O(18) à 1,0 Å de ce dernier; dans ces conditions les angles C(13) O(5) H(181), C(4a) O(5) H(181) et H(181) O(18) C(3) valent respectivement: 123,4°, 83,2°, 73,6°.

Organisation de la structure

Les distances intermoléculaires correspondent toutes à des contacts de van der Waals. Ce composé cristallise dans un groupe spatial centré. La molécule n'ayant pas de centre de symétrie, nous sommes en présence d'un composé racémique. Ce phénomène semble fréquent dans les alcaloïdes amaryllidaceae, Wildman (1968).

Nous remercions le Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences d'Abidjan et tout particulièrement Mlle José Piquion qui a extrait ce composé.

Nous remercions également M le Professeur W. Walisch (Université de Sarre, Sarrebruck) pour l'analyse élémentaire, M P. Longuevalle (Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91 Gif-Sur-Yvette) pour la spectrométrie de masse et le

Laboratoire de Cristallographie de Montpellier qui nous a permis d'effectuer les mesures d'intensité.

Nous remercions la direction de l'O.C.M. qui nous a permis d'effectuer les calculs sur ses ordinateurs IBM 360-40 ainsi que M Vallee pour ses conseils techniques.

Références

- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, M. A. (1962). *ORFLS*. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-TM-305.
- DOYLE, P. A. & TURNER, P. S. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 390–397.
- HAUPTMAN, H. & KARLE, J. (1959). *Solution of the Phase Problem. I. The Centrosymmetric Crystal*. A.C.A. Monograph n° 3 et *Acta Cryst.* **12**, 93–97.
- KARLE, J. & KARLE, I. L. (1966). *Acta Cryst.* **21**, 849–859.
- MAIN, P., WOOLFSON, M. & GERMAIN, G. (1970). *LSAM. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Centrosymmetrical Structures*, Univs. York et Leuven.
- MILLS, J. A. (1952). *J. Chem. Soc.* pp. 4976–4985.
- SAYRE, D. (1952). *Acta Cryst.* **5**, 60–65.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.
- WILDMAN, W. C. (1968). *The Alkaloids*, édité par R. H. F. Manske. Vol. XI, p. 348. New York: Academic Press.
- WILLIAMS, D. J. & ROGERS, D. (1964). *Proc. Chem. Soc.* p. 357.
- WILSON, A. J. C. (1942). *Nature, Lond.* pp. 151–152.

Acta Cryst. (1976). **B32**, 582

Die Kristall- und Molekularstruktur von Di- μ -jodo-bis-tetracarboxymolybdän [(OC)₄MoJ]₂

VON ROLAND BOESE UND ULRICH MÜLLER

Fachbereich Chemie der Universität, D-355 Marburg/L., Lahnberge, Deutschland (BRD)

(Eingegangen am 31. Januar 1975; angenommen am 26. Juni 1975)

[(OC)₄MoJ]₂ crystallizes in the triclinic space group $P\bar{1}$ with two molecules per unit cell; the lattice parameters are $a=9.44$ (2), $b=10.59$ (2), $c=9.52$ (2) Å, $\alpha=91.8$ (2), $\beta=123.0$ (1) and $\gamma=94.5$ (1)°. With X-ray diffraction data collected on a four-circle diffractometer, the crystal structure was solved by means of three-dimensional Patterson and Fourier syntheses and refined by the method of least squares to an R of 6% for the 1867 observed reflexions. The structure consists of dimeric molecules formed by two octahedra joined at a common edge with bridging iodine atoms. The two crystallographically independent molecules are nearly identical, their point symmetry being $2/m$ instead of the ideal mmm . The intramolecular Mo–Mo distance of 3.16 Å indicates metal–metal interaction. The compound [(OC)₄WJ]₂ is isostructural with [(OC)₄MoJ]₂.

Kürzlich gelang es Schmid, Boese & Welz (1974) erstmals das dimere Molybdäntetracarboxyljodid [(OC)₄MoJ]₂ zu synthetisieren. Obwohl darin jedes Molybdänatom formal über eine ungerade Elektronenzahl verfügt, ist die Verbindung diamagnetisch, woraus auf das Vorhandensein von Metall–Metall-Wechselwirkungen geschlossen werden kann. Um zu prüfen, ob sich dies in einem verkürzten Metall–Metall-Abstand widerspiegelt, und weil bisher nur von wenigen

Metallcarbonylhalogeniden Röntgenstrukturuntersuchungen durchgeführt wurden, haben wir die vorliegende Kristallstrukturbestimmung unternommen.

Experimentelles, Kristalldaten und Gang der Strukturanalyse

Der für die röntgenographische Untersuchung verwendete Einkristall wurde nach Schmid, Boese & Welz