

Structure Cristalline et Moléculaire de la Polycarpine

PAR MOHAMED DAMAK ET CLAUDE RICHE

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Reçu le 2 mai 1977, accepté le 10 mai 1977)

$C_{21}H_{23}NO_6$ is a novel alkaloid extracted from *Enantia polycarpa* Engl. et Diels (Annonaceae). It crystallizes in space group $P1$, with $a = 8.480$ (6), $b = 8.867$ (9), $c = 14.077$ (10) Å, $\alpha = 100.36$ (12), $\beta = 87.46$ (18), $\gamma = 109.55$ (8)° and $Z = 2$. The structure was solved by direct methods from diffractometer data and refined anisotropically to an R value of 0.078. The molecule, which is 1-(3',4'-dimethoxy-2'-hydroxybenzylidene)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-*N*-formylisoquinoline, is considerably distorted from planarity through the effects of intramolecular forces.

Introduction

La polycarpine (Fig. 1) est un nouvel alcaloïde isolé des écorces de tronc d'*Enantia polycarpa* Engl. et Diels (Annonaceae). L'ensemble des données spectrales (masse, IR, UV et RMN) a permis de postuler pour cet alcaloïde la structure d'un benzylidène-1 dihydroisoquinoléine *N*-formylé substitué sur le cycle *A* par deux méthoxyles, le cycle *C* comportant deux méthoxyles et un phénol, sans qu'il soit possible de fixer la position de chacun des substituants. Cette hypothèse a pu être confirmée, et la structure totalement élucidée par la détermination de sa structure cristalline (Jössang, Lebœuf, Cavé, Damak & Riche, 1977).

C'est l'analyse détaillée de cette structure cristalline qui sera exposée dans le présent mémoire.

Partie expérimentale

En tout et pour tout, nous disposions de 0,3 mg d'alcaloïde formant un seul cristal de dimensions approximatives $0,8 \times 0,5 \times 0,5$ mm. Ce cristal a été coupé pour enregistrement des données diffractométriques.

Les paramètres de la maille élémentaire ainsi que leurs écarts-type ont été déterminés à partir de données diffractométriques en minimisant, par la méthode des

moindres carrés, les écarts entre les valeurs observées et calculées des angles θ de 36 réflexions. Les principales données cristallographiques sont rassemblées dans le Tableau 1.

Les valeurs des moyennes statistiques des facteurs de structure normalisés indiquent un groupe spatial centrosymétrique. Le pouvoir rotatoire étant nul pour cet alcaloïde, le groupe spatial $P1$ a été choisi. Ce choix a été confirmé par la résolution et l'affinement correct de la structure.

L'enregistrement des intensités des faisceaux diffractés a été effectué sur un diffractomètre Philips PW 1100 équipé d'un monochromateur au graphite avec la radiation $K\alpha$ du cuivre (méthode de balayage $\theta-2\theta$, angle de balayage $1,8^\circ$, vitesse de balayage $0,05^\circ \text{ s}^{-1}$, fond continu mesuré de part et d'autre de la réflexion avec un temps de mesure égal au temps de comptage de celle-ci). Parmi les 3564 réflexions mesurées, 2791 répondant au critère $I > 3\sigma(I)$ ont été utilisées pour la résolution et l'affinement de la structure. L'écart-type $\sigma(I)$ a été calculé d'après Stout & Jensen (1968).

La structure a été résolue par les méthodes directes moyennant quelques difficultés. La fonction des phases (Riche, 1973) appliquée dans le cadre de la méthode d'addition symbolique (Karle & Karle, 1966) permettait de faire un premier choix parmi les hypothèses (7 sur 64) mais les figures de mérite habituelles

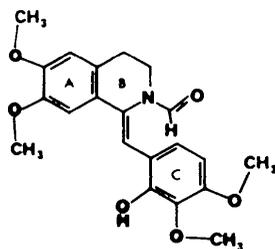


Fig. 1. Formule de la polycarpine.

Tableau 1. Données cristallographiques

Polycarpine, $C_{21}H_{23}NO_6$, $M_r = 385$	
Système cristallin: triclinique	
Groupe spatial: $P1$	
$a = 8,480$ (6) Å	$\alpha = 100,36$ (12)°
$b = 8,867$ (9)	$\beta = 87,46$ (18)
$c = 14,077$ (10)	$\gamma = 109,55$ (8)
$D_{\text{cal}} = 1,29 \text{ g cm}^{-3}$	
$Z = 2$	
Dimensions du cristal: $0,4 \times 0,5 \times 0,5$ mm	
$\lambda = 1,5418$ Å	

[programme *MULTAN*, Germain, Main & Woolfson (1971)] s'avéraient incapables de sélectionner la solution, aussi bien parmi les sept hypothèses issues de l'addition symbolique que parmi les 16 engendrées lors d'une utilisation automatique du programme *MULTAN*. Dans ce cas, comme dans d'autres applications dans le groupe spatial $P\bar{1}$, le test des 'quartets négatifs' (De Titta, Edmonds, Langs & Hauptman, 1975) s'est révélé particulièrement utile et efficace: la solution du problème correspondant au test le plus négatif. La structure est apparue sur une des synthèses de Fourier (F_{obs}) dont les phases avaient été calculées à partir d'une ébauche de deux cycles benzéniques accolés.

Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique ont été affinés par la méthode des moindres carrés en minimisant l'expression $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$, le schéma de pondération étant basé sur l'erreur statistique de comptage [$w = 1/\sigma^2(F_o)$]. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur des séries de Fourier-différence et ont été introduits dans l'affinement avec un facteur de température isotrope équivalent à celui de l'atome porteur. Le facteur R final est de 0,078. Les facteurs de diffusion atomique utilisés sont ceux de Doyle & Turner (1968) pour les atomes de C, N et O et ceux de Stewart, Davidson & Simpson (1965) pour les atomes d'hydrogène.

Tableau 2. *Coordonnées atomiques* ($\times 10^4$) *des atomes non-hydrogène*

Les écarts-type sont entre parenthèses.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
C(1)	9884 (4)	2585 (4)	5236 (2)
N(2)	11445 (3)	3062 (3)	5739 (2)
C(3)	12561 (4)	2150 (4)	5389 (2)
C(4)	13063 (4)	2451 (5)	4383 (3)
C(5)	11658 (4)	1859 (5)	2756 (3)
C(6)	10277 (4)	1435 (4)	2171 (2)
C(7)	8712 (4)	1296 (4)	2570 (2)
C(8)	8590 (4)	1657 (4)	3564 (2)
C(9)	10007 (4)	2139 (4)	4171 (2)
C(10)	11533 (4)	2156 (4)	3772 (2)
C(11)	8479 (4)	2579 (4)	5707 (2)
C(12)	8249 (4)	2843 (4)	6769 (2)
C(13)	7073 (4)	3588 (4)	7131 (2)
C(14)	6779 (4)	3834 (4)	8122 (3)
C(15)	7656 (5)	3384 (5)	8747 (3)
C(16)	8813 (5)	2607 (5)	8410 (3)
C(17)	9075 (4)	2358 (5)	7415 (3)
C(18)	12029 (4)	4551 (4)	6330 (3)
O(19)	13394 (3)	5072 (3)	6746 (2)
O(20)	10300 (3)	1103 (3)	1177 (2)
C(21)	11873 (5)	1450 (6)	737 (3)
O(22)	7393 (3)	791 (3)	1932 (2)
C(23)	5799 (4)	730 (5)	2306 (3)
O(24)	6208 (3)	4034 (3)	6507 (2)
O(25)	5617 (3)	4598 (3)	8419 (2)
C(26)	4071 (6)	3587 (6)	8722 (4)
O(27)	7317 (4)	3724 (4)	9716 (2)
C(28)	8103 (9)	3198 (8)	10389 (3)

Les coordonnées atomiques sont rassemblées dans le Tableau 2. Les distances interatomiques et les angles de valence sont donnés dans les Tableaux 3 et 4. Les équations des principaux plans moyens ainsi que les distances à ces plans sont dans le Tableau 5.*

Discussion

La molécule de polycarpine est représentée en perspective sur la Fig. 2. Les distances des atomes du cycle *B*

* 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 32748: 21 pp.). 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 3. *Distances interatomiques* (Å)

Les écarts-type sont entre parenthèses.

C(1)–N(2)	1,426 (4)	C(11)–C(12)	1,485 (5)
C(1)–C(9)	1,489 (4)	C(12)–C(13)	1,403 (5)
C(1)–C(11)	1,336 (5)	C(12)–C(17)	1,379 (5)
N(2)–C(3)	1,456 (4)	C(13)–C(14)	1,396 (5)
N(2)–C(18)	1,372 (5)	C(13)–O(24)	1,357 (4)
C(3)–C(4)	1,505 (5)	C(14)–C(15)	1,367 (5)
C(4)–C(10)	1,511 (5)	C(14)–O(25)	1,383 (5)
C(5)–C(6)	1,368 (5)	C(15)–C(16)	1,399 (6)
C(5)–C(10)	1,412 (5)	C(15)–O(27)	1,382 (5)
C(6)–C(7)	1,393 (5)	C(16)–C(17)	1,397 (5)
C(6)–O(20)	1,378 (4)	C(18)–O(19)	1,225 (4)
C(7)–C(8)	1,385 (5)	O(20)–C(21)	1,406 (5)
C(7)–O(22)	1,367 (4)	O(22)–C(23)	1,416 (5)
C(8)–C(9)	1,404 (5)	O(25)–C(26)	1,417 (6)
C(9)–C(10)	1,384 (5)	O(27)–C(28)	1,408 (7)

Tableau 4. *Angles de valence* (°)

Les écarts-type sont entre parenthèses.

N(2)–C(1)–C(9)	113,6 (3)	C(5)–C(10)–C(9)	118,8 (3)
N(2)–C(1)–C(11)	121,2 (3)	C(1)–C(11)–C(12)	127,4 (3)
C(9)–C(1)–C(11)	125,2 (3)	C(11)–C(12)–C(13)	117,6 (3)
C(1)–N(2)–C(3)	116,5 (3)	C(11)–C(12)–C(17)	124,3 (3)
C(1)–N(2)–C(18)	120,1 (3)	C(13)–C(12)–C(17)	118,0 (3)
C(3)–N(2)–C(18)	121,0 (3)	C(12)–C(13)–C(14)	120,0 (3)
N(2)–C(3)–C(4)	107,6 (3)	C(12)–C(13)–O(24)	119,2 (3)
C(3)–C(4)–C(10)	110,3 (3)	C(14)–C(13)–O(24)	120,8 (3)
C(6)–C(5)–C(10)	121,1 (3)	C(13)–C(14)–C(15)	120,5 (3)
C(5)–C(6)–C(7)	120,3 (3)	C(13)–C(14)–O(25)	116,2 (3)
C(5)–C(6)–O(20)	124,3 (3)	C(15)–C(14)–O(25)	123,3 (3)
C(7)–C(6)–O(20)	115,4 (3)	C(14)–C(15)–C(16)	121,1 (4)
C(6)–C(7)–C(8)	119,0 (3)	C(14)–C(15)–O(27)	116,3 (4)
C(6)–C(7)–O(22)	116,2 (3)	C(16)–C(15)–O(27)	122,6 (4)
C(8)–C(7)–O(22)	124,8 (3)	C(15)–C(16)–C(17)	117,4 (4)
C(7)–C(8)–C(9)	121,2 (3)	C(12)–C(17)–C(16)	122,9 (4)
C(1)–C(9)–C(8)	121,1 (3)	N(2)–C(18)–O(19)	123,6 (3)
C(1)–C(9)–C(10)	119,6 (3)	C(6)–O(20)–C(21)	117,4 (3)
C(8)–C(9)–C(10)	119,3 (3)	C(7)–O(22)–C(23)	117,8 (3)
C(4)–C(10)–C(5)	118,7 (3)	C(14)–O(25)–C(26)	115,3 (3)
C(4)–C(10)–C(9)	122,4 (3)	C(15)–O(27)–C(28)	118,8 (4)

Tableau 5. Principaux plans moyens

Equations des plans dans un système orthonormé

$$\begin{aligned}
 A & -0,1597x + 0,9860y - 0,0479z + 0,8519 = 0 \\
 B & -0,1846x + 0,9804y - 0,0692z + 1,1246 = 0 \\
 C & 0,2570x + 0,5634y - 0,7852z + 3,2424 = 0 \\
 D & -0,4460x - 0,8892y - 0,1026z + 4,5143 = 0
 \end{aligned}$$

Distances (Å) aux plans

	B	C	D
C(1)	0,009	C(18) 0	C(12) -0,008
C(11)	0,059	O(19) 0	C(13) 0,002
N(2)	0,006	N(2) 0	C(14) 0,010
C(9)	-0,028	C(1) 0,080*	C(15) -0,016
C(12)	-0,044	C(3) 0,307*	C(16) 0,004
C(13)	0,665*		C(17) 0,008
C(17)	-0,822*		O(24) 0,024*
			O(25) -0,002*
			C(26) 1,214*
			O(27) 0,048*
			C(28) 0,010*
			C(11) 0,015*

Angles dièdres entre plans

A/B	2°	B/C	56°
A/C	56	B/D	38
A/D	37	C/D	58

* Non inclus dans le calcul du plan.

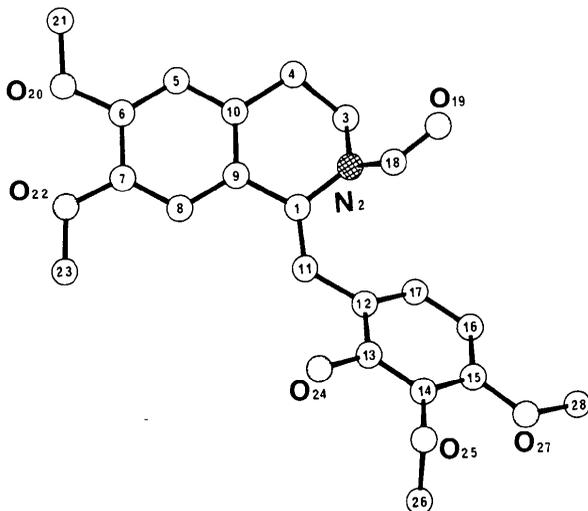


Fig. 2. Vue en perspective et numérotation des atomes.

au plan moyen du cycle benzénique *A* ainsi que les principaux angles de torsion sont indiqués sur la Fig. 3. La double liaison C(1)–C(11), conjuguée avec le cycle *A* et partiellement avec le cycle phénolique *C*, ne l'est pas avec le groupement formyle. Ce dernier et le cycle *C* ne sont pas coplanaires (angle entre les deux plans moyens: 58°), l'encombrement stérique entre eux est très important. Ces deux groupements se repoussent de telle façon que les distances interatomiques soient

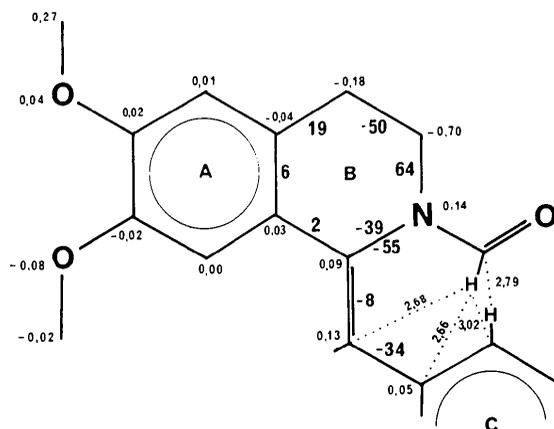
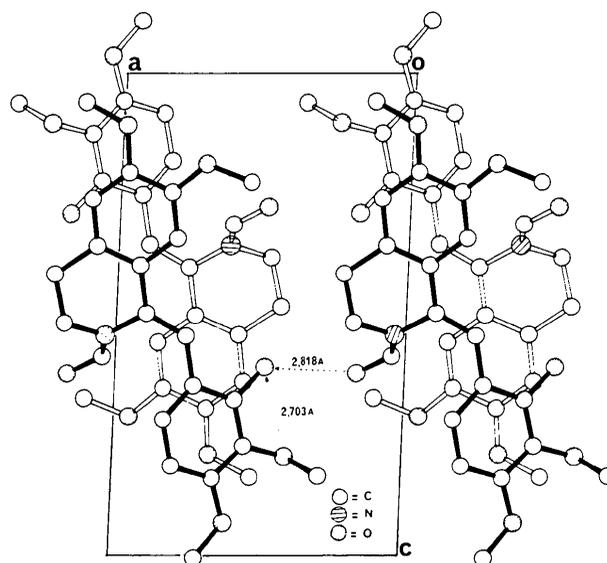
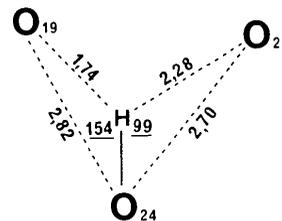

 Fig. 3. Distances au plan moyen du cycle *A* et distances intramoléculaires courtes.

 Fig. 4. Projection de la structure suivant *b*.


Fig. 5. Schéma de la liaison hydrogène (distances en Å, angles en degrés).

égales à la somme des rayons de van der Waals entre les atomes: H(18)···C(11): 2,68, H(18)···C(12): 2,66, H(18)···C(17): 3,02, H(17)···C(18): 2,79 Å. Ceci empêche clairement la conjugaison de l'amide

avec la double liaison C(1)—C(11) et devrait limiter en solution la libre rotation du noyau phénolique autour de la liaison C(11)—C(12).

L'ensemble C(1), N(2), C(3), C(18) et O(15) n'est qu'approximativement plan. Les atomes C(3) et C(1) s'écartent respectivement de 0,31 et 0,08 Å du plan passant par les trois atomes N(2), C(18) et O(19). Ce dernier plan fait un angle de 56° avec le plan de référence *A* et de 56° avec le plan moyen passant par la double liaison C(1)—C(11). Le cycle *B* est dans une conformation proche d'une forme 1,2 diplanaire (Bucourt & Hainaut, 1965). De plus, comme dans toutes les structures d'alcaloïdes du type méthoxybenzène (Mathieson, 1975), les groupements méthoxyles sont coplanaires avec leurs cycles respectifs (Tableau 5). Seul le méthyle C(26) est hors du plan du cycle *C*, ceci pour des raisons stériques évidentes.

L'empilement des molécules dans la maille est représenté sur la Fig. 4. L'hydroxyle O(24)—H est très proche de deux autres atomes d'oxygène; l'atome O(25) du méthoxyle voisin (appartenant à la même molécule) et l'atome O(19) d'une molécule translatée. Cette disposition semble caractéristique d'une liaison hydrogène bifide et nous l'avons schématisée sur la Fig. 5 avec les distances et les angles significatifs. En fait, la liaison intermoléculaire entre O(24) et O(19), la plus longue, 2,82 Å, correspond très probablement à la liaison hydrogène la plus forte. L'angle O(24)—H(24)—O(19), 154°, est beaucoup plus favorable à l'établissement d'une liaison hydrogène que

l'angle O(24)—H(24)—O(25) (de 99°). Un exemple assez voisin est fourni par la structure très précise de α -glycine (Jönsson & Kvick, 1972) également discutée dans Speakman (1975).

Références

- BUCOURT, R. & HAINAUT, D. (1965). *Bull. Soc. Chim. Fr.* pp. 1366–1378.
- DE TITTA, G. T., EDMONDS, J. W., LANGS, D. A. & HAUPTMAN, H. (1975). *Acta Cryst.* A31, 472–479.
- DOYLE, P. A. & TURNER, P. S. (1968). *Acta Cryst.* A24, 390–397.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* A27, 368–376.
- JÖNSSON, P. G. & KVICK, Å. (1972). *Acta Cryst.* B28, 1827–1833.
- JÖSSANG, A., LEBÆUF, M., CAVÉ, A., DAMAK, M. & RICHE, C. (1977). *C. R. Acad. Sci. Paris. Sér. C*, 284, 467–469.
- KARLE, J. & KARLE, I. L. (1966). *Acta Cryst.* 21, 849–859.
- MATHIESON, A. McL. (1975). *Physical Chemistry*, Ser. 2, Vol. 11, *Chemical Crystallography*, pp. 177–216. London: Butterworths.
- RICHE, C. (1973). *Acta Cryst.* A29, 133–137.
- SPEAKMAN, J. C. (1975). *Physical Chemistry*, Ser. 2, Vol. 11, *Chemical Crystallography*, pp. 1–20. London: Butterworths.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* 42, 3175–3187.
- STOUT, G. H. & JENSEN, L. H. (1968). *X-ray Structure Determination*. London: Macmillan.