

Structure Cristalline par Diffraction de Rayons X de l'Alcaloïde Laurelliptine et Configuration Absolue

PAR R. ROQUES

Laboratoire de Cristallographie, Faculté des Sciences d'Abidjan, Côte d'Ivoire

L. A. DJAKOURE

Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Faculté des Sciences d'Abidjan, Côte d'Ivoire

ET J. C. ROSSI

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier, 37 allées Jules Guesdes, Toulouse 31400, France

(Reçu le 1 mars 1977, accepté le 13 septembre 1977)

Laurelliptine is the preponderant alkaloid extracted from bulbs of *Monodora tenuifolia* (Annonaceae). Chemical and mass spectrum analysis confirmed the molecular formula $C_{18}H_{19}NO_4$. The crystals are orthorhombic, space group $P2_12_12_1$, with lattice constants: $a = 10.33$, $b = 16.511$, $c = 8.875$ Å. The structure was solved by direct methods with *MULTAN*, and the refinement was carried out by the full-matrix least-squares technique (for 1059 observed reflexions, to a final R value = 0.068). The absolute configuration was determined by the positive specific rotation: $[\alpha]_D = +84^\circ$.

Introduction

Un alcaloïde extrait de *Monodora tenuifolia* de la famille des Annonaceae de la flore ivoirienne, nous a été donné par le laboratoire de Chimie Organique pour identifier et préciser sa structure qui par voie chimique présentait de grandes difficultés dans la détermination précise des positions des substituants sur les cycles A et D (Fig. 1).

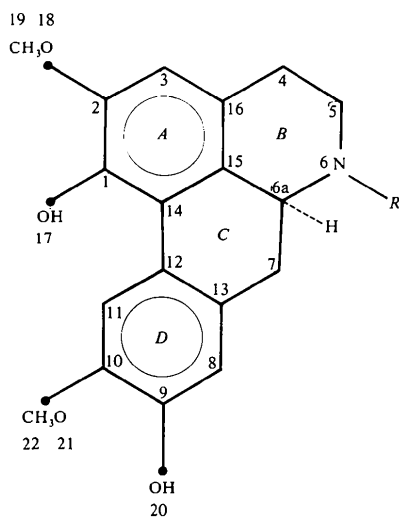


Fig. 1. Schéma des molécules de laurelliptine ($R = H$) et d'isoboldine ($R = CH_3$).

Après la détermination de sa structure, nous avons adopté la désignation de Clezy, Gellert, Lau & Nichol (1966) pour l'identifier à la laurelliptine (ou norisoboldine) (Fig. 1).

Partie expérimentale

Cet alcaloïde, purifié par chromatographie sur colonne d'alumine neutre par élution au chlorure de méthylène à 0,5% de méthanol, cristallise dans le chlorure de méthylène. Les cristaux se présentent sous la forme de fines paillettes. Le cristal utilisé avait les dimensions suivantes: $0,25 \times 0,05 \times 0,30$ mm.

Une étude sur chambre de Weissenberg et de précession nous a permis de déterminer le groupe

Tableau 1. Données cristallographiques

Formule brute: $C_{18}H_{19}NO_4$	
Masse moléculaire: 313	
Système cristallin: Orthorhombique	
Groupe spatial: $P2_12_12_1$ (d'après les extinctions systématiques)	
$a = 10,33 \pm 0,02$ Å	$V = 1513$ Å ³
$b = 16,511 \pm 0,004$	$Z = 4$
$c = 8,875 \pm 0,004$	$F(000) = 664$
1142 réflexions indépendantes ont été mesurées, dont 83 non observées	
$\lambda(\text{Cu K}\alpha) = 1,54178$ Å	
$T = 293$ K	
$F = 195\text{--}197^\circ\text{C}$	
$[\alpha]_D = +84^\circ$ (P_s ; $c = 1,09$)	

spatial (Tableau 1) ainsi qu'une première valeur des paramètres. Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre automatique quatre cercles: Syntex P2. Ces mesures ont été effectuées à 293 K en utilisant le rayonnement Cu K α filtré par un monochromateur au graphite. Pour un angle $2\theta < 114,5^\circ$, nous avons pu mesurer 1142 réflexions, en limitant la vitesse d'exploration des intensités diffractées à sa plus faible valeur $0,5^\circ \text{ min}^{-1}$, à cause des petites dimensions du cristal. Les corrections de Lorentz et de polarisation ont été effectuées, mais non celles d'absorption ($\mu_t = 0,3 \text{ cm}^{-1}$).

Détermination de la structure

En appliquant la méthode de Wilson (1942) nous avons obtenu le facteur de mise à l'échelle absolue $K = 0,66$ et un facteur d'agitation thermique global $B = 2,27 \text{ \AA}^2$ qui

Tableau 2. Ensemble de phases de départ (exprimés en degrés)

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$ E $	φ	
5	11	0	3,61	90	Origine
7	0	4	3,89	0	
7	0	5	2,95	90	
0	8	0	3,27	180	Fixe l'énantiomorphe
9	1	1	2,30	45	
4	12	2	3,11	135	
8	0	3	2,02	270	

Tableau 3. Coordonnées ($\times 10^4$) des atomes de carbone, azote et oxygène de la laurelliptine

Les écarts types sont entre parenthèses.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
C(1)	9552 (7)	1584 (4)	6446 (8)
C(2)	10703 (7)	1985 (4)	6193 (8)
C(3)	10764 (7)	2824 (4)	6360 (9)
C(4)	9718 (6)	4167 (4)	6931 (10)
C(5)	8392 (7)	4515 (4)	7093 (9)
N(6)	7705 (5)	4101 (3)	8320 (7)
C(6a)	7397 (6)	3260 (4)	7880 (8)
C(7)	6888 (7)	2770 (4)	9229 (8)
C(8)	5453 (7)	1535 (4)	9249 (9)
C(9)	5098 (7)	768 (4)	8764 (9)
C(10)	5852 (7)	402 (5)	7622 (8)
C(11)	6906 (7)	805 (4)	7019 (8)
C(12)	7285 (6)	1562 (4)	7547 (8)
C(13)	6528 (7)	1934 (4)	8678 (8)
C(14)	8456 (7)	1978 (4)	7032 (8)
C(15)	8573 (7)	2837 (4)	7231 (8)
C(16)	9668 (7)	3243 (4)	6847 (8)
O(17)	9521 (5)	761 (3)	6148 (7)
O(18)	11731 (5)	1520 (3)	5764 (7)
C(19)	12948 (8)	1713 (5)	6440 (10)
O(20)	4076 (5)	359 (3)	9335 (7)
O(21)	5399 (5)	-351 (3)	7126 (7)
C(22)	6301 (9)	-843 (5)	6287 (15)

nous ont permis de calculer les modules des facteurs normalisés E .

Les calculs correspondants ont été effectués grâce au système de programmes *MULTAN* dû à Germain, Main & Woolfson (1971). Nous n'avons conservé que les facteurs de structure normalisés $|E| > 1,04$ qui nous ont donné un ensemble de 395 réflexions. L'ensemble des phases de départ est donné dans le Tableau 2.

La synthèse de Fourier effectuée avec les valeurs ainsi obtenues a permis de trouver les positions de 20 atomes que nous avons supposé être des carbones. Un calcul de facteurs de structure sur les 395 réflexions conservées nous a donné: $R = 0,55$ ($R = \sum |KF_o - F_c| / \sum |KF_o|$). En gardant les phases des facteurs de structure $|F_c| > 0,6|F_o|$ nous avons effectué un affinement de phase de l'ensemble de réflexions de départ par la formule des tangentes (Karle & Hauptman, 1956). Une nouvelle synthèse de Fourier a révélé un atome supplémentaire. Un deuxième cycle d'affinement de phases, nous a permis d'identifier sur une synthèse de Fourier tous les atomes de la molécule.

La configuration de la molécule étant déterminée, nous avons identifié l'alcaloïde étudié à la laurelliptine.

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). Cinq cycles d'affinement en prenant une agitation thermique isotrope pour chaque atome ont donné $R = 0,11$.

Les facteurs de diffusion atomique des atomes de carbone, azote et oxygène ont été pris dans le mémoire

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

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

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$B (\text{\AA}^2)$
H(30)	11500	3150	6040	3,10
H(40)	10500	4380	6200	2,91
H(41)	10200	4370	7900	2,91
H(50)	8506	5150	7340	3,00
H(51)	7926	4440	6200	3,00
H(60)	6800	4400	8580	3,03
H(60a)	6700	3250	7040	2,37
H(70)	7600	2770	10000	2,67
H(71)	6000	3150	9670	2,67
H(80)	4874	1824	10098	2,75
H(110)	7300	540	6150	2,64
H(170)	9000	350	6450	3,61
H(190)	13304	2275	5998	3,74
H(191)	12833	1860	7541	3,74
H(192)	13540	1190	6200	3,74
H(200)	3000	280	8900	3,35
H(220)	6268	-1434	6750	5,89
H(221)	7300	-660	6250	5,89
H(222)	5963	-854	5156	5,89

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 portant sur toutes les réflexions ont donné un $R = 0,10$. Tous les hydrogènes ont été obtenus par série différence. Deux cycles d'affinement avec une agitation thermique anisotrope pour tous les atomes autres que les hydrogènes nous a donné un $R = 0,068$.* Les agitations thermiques des hydrogènes ont été prises isotropes et égales à l'agitation thermique moyenne des atomes auxquels ils sont liés.

* 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 33018: 12 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.

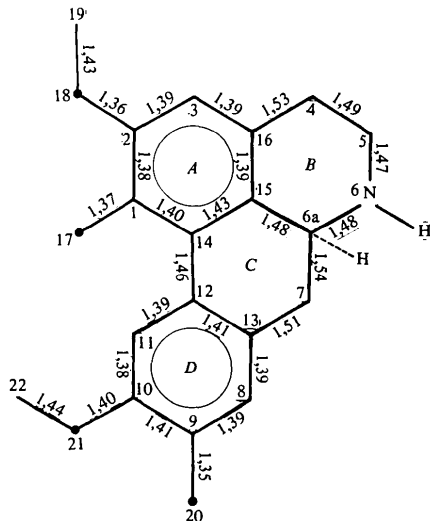


Fig. 2. Distances de liaison interatomiques (Å).

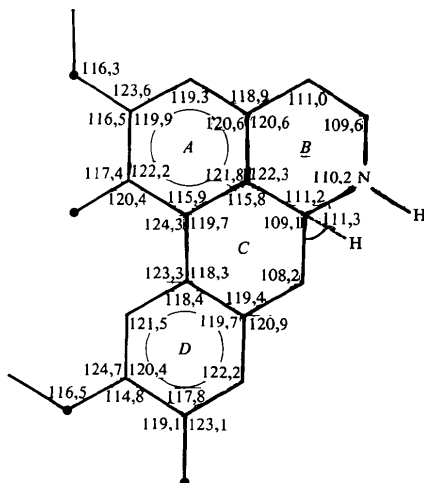


Fig. 3. Angles de valence (°).

Les Tableaux 3 et 4 rassemblent les différents paramètres atomiques ainsi que les écarts types correspondants.

Description de la molécule

Pour préciser la configuration absolue du carbone asymétrique C(6a), nous avons tenu compte du pouvoir rotatoire (Bentley & Dyke, 1956; Sangster & Stuart, 1965).

Si le pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ est positif, l'hydrogène est situé au-dessous du plan moyen du cycle B, c'est-à-dire en position α (S séries). Au contraire, si le pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ est négatif, l'hydrogène est au-dessus du cycle B, en position β (R séries). Dans notre cas, $[\alpha]_D$ étant positif, C(6a) est S.

Pour tenir compte de cette configuration absolue des aporphines, basée sur le pouvoir rotatoire, nous avons été amenés à inverser l'ordonnée z de tous les atomes.

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

L'espace est rapporté à trois axes orthonormés (OXYZ) dirigés respectivement suivant a, b, c.

	Plan I	Plan II	Plan III
C(1)	0,67	-0,04*	-0,13
C(2)	0,93	0,03*	0,04
C(3)	0,48	0,00*	0,09
C(4)	-0,72	-0,15	-0,01*
C(5)	-1,66	-0,52	-0,42
N(6)	-1,02	0,38	0,38
C(6a)	-0,89	0,10	0,01*
C(7)	-0,02	1,17	0,99
C(8)	-0,01*	1,00	
C(9)	0,01*	0,65	
C(10)	0,01*	0,01	
C(11)	-0,02*	-0,24	
C(12)	0,01*	0,16	
C(13)	0,00*	0,78	
C(14)	0,11	0,01*	-0,12
C(15)	-0,30	0,03*	-0,02*
C(16)	-0,16	-0,03*	0,02*
O(17)	1,04	-0,12	
O(18)	1,60	0,11	
C(19)	2,61	1,02	
O(20)	0,03	0,88	
O(21)	-0,05	-0,38	
C(22)	0,31	-0,68	

Equations des plans

$$\begin{aligned} \text{I} & 0,5798X - 0,4203Y + 0,6980Z - 1,7461 = 0 \\ \text{II} & 0,3111X - 0,1335Y + 0,9410Z + 0,2084 = 0 \\ \text{III} & 0,3666X - 0,0793Y + 0,9270Z - 0,6192 = 0 \end{aligned}$$

Angle des plans

$$\begin{aligned} \text{Plan I avec plan II} & = 23^\circ \\ \text{Plan II avec plan III} & = 4,5 \\ \text{Plan III avec plan I} & = 26,8 \end{aligned}$$

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

Notons que par méthylation nous avons établi une corrélation entre la laurelliptine ($R = H$, Fig. 1) et l'isoboldine ($R = CH_3$) (Tschesche, Welzel, Moll & Legler, 1964; Sangster & Stuart, 1965; Lebœuf, Parello & Cavé, 1972).

Clezy *et al.* (1966) font une mise au point sur la laurelliptine et l'isoboldine et fixent définitivement les formules développées de ces deux alcaloïdes (Fig. 1).

Avant 1966, les auteurs avaient commis des confusions notoires au niveau des substituents: hydroxyles fixés en 1 et 9 et méthoxyles en 2 et 10.

L'appellation de Clezy *et al.* (1966) demeure la seule utilisée.

Les distances interatomiques et les angles de valence sont indiqués sur les Figs. 2 et 3; les valeurs maxima des écarts types sont respectivement 0,01 Å et 0,7°. La Fig. 4 donne la projection de la structure suivant l'axe c .

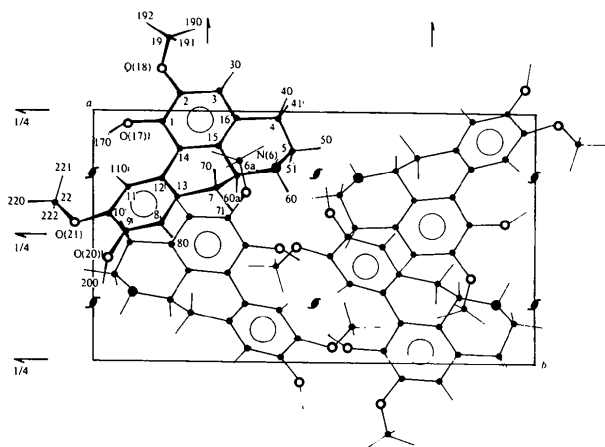


Fig. 4. Projection sur le plan ab suivant l'axe c .

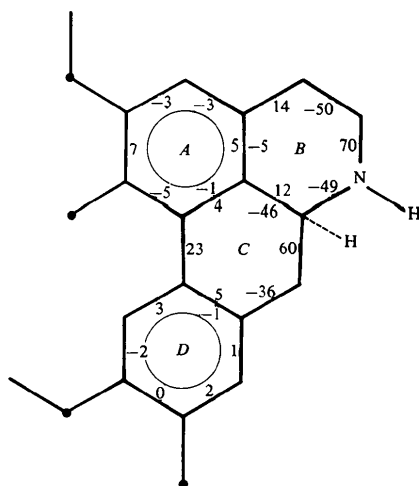


Fig. 5. Angles de torsion ($^{\circ}$) de la laurelliptine.

Les équations des plans moyens importants et les distances à ces plans sont portées dans le Tableau 5. Les atomes C(7), O(20), O(21) s'écartent peu du plan moyen du cycle aromatique D , C(14) n'est plus dans ce plan. Par contre, les atomes liés au cycle aromatique A s'écartent assez sensiblement de son plan moyen. Les déformations du cycle A semblent provenir des contraintes apportées par les cycles enveloppes B et C .

Le carbone chiral C(6a) est S .

La Fig. 5 donne les angles de torsion suivant la convention de Klyne & Prelog (1960).

La Fig. 6 donne les projections de Newman suivant les liaisons des atomes C(5)–C(4), C(7)–C(6a) et N(6)–C(5).

Le Tableau 6 donne les liaisons hydrogène intermoléculaires suivantes: N(6)···H(200)–O(20), O(18)···H(60a)–C(6a) et O(20)···H(170)–C(17).

Nous remercions le laboratoire du Professeur Renaud (Université Paris, Val-de-Marne, 94000 Créteil) et tout particulièrement M Kahn qui nous ont permis d'effectuer les mesures d'intensité et la direction de l'OCM à Abidjan pour les facilités qu'elle nous donne pour effectuer nos calculs sur ses ordinateurs IBM 370-145.

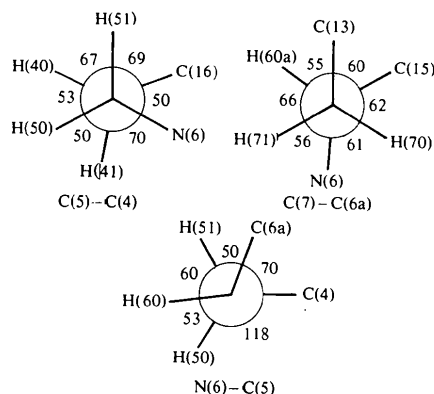


Fig. 6. Projections de Newman (angles en degrés).

Tableau 6. Liaisons hydrogène intermoléculaires (Å)

Code de symétrie	
(i)	$-x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$
(ii)	$\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, -z$
(iii)	$\frac{1}{2} - x, -y, \frac{1}{2} + z$
$A \cdots H - B$	Distance
N(6)···H(200)–O(20) ⁱ	2,687 Å
O(18)···H(60a)–C(6a) ⁱⁱ	2,518
O(20)···H(170)–O(17) ⁱⁱⁱ	2,974

Références

- BENTLEY, K. W. & DYKE, S. F. (1956). *Experientia*, **12**, 205.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1962). *ORFLS*. Report ORNL-TM-305. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- CLEZY, P. S., GELLERT, E., LAU, D. Y. K. & NICHOL, A. W. (1966). *Aust. J. Chem.* **19**, 135–142.
- 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.
- KARLE, J. & HAUPTMAN, H. (1956). *Acta Cryst.* **9**, 635–651.
- KLYNE, W. & PRELOG, V. (1960). *Experientia*, **16**, 521–523.
- LEBÈUF, M., PARELLO, J. & CAVÉ, A. (1972). *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, Tome VI, pp. 112–114. Centre d'Etude des Plantes Médicinales, Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie, 4900 Angers, France.
- SANGSTER, A. W. & STUART, K. L. (1965). *Chem. Rev.* **65**, 69–130.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.
- TSCHESCHE, R., WELZEL, P., MOLL, R. & LEGLER, G. (1964). *Tetrahedron*, **20**, 1435–1447.
- WILSON, A. J. C. (1942). *Nature (London)*, **150**, 151–152.

Acta Cryst. (1978). **B34**, 841–845

The *meso* and (\pm) Isomers of 1,4-Dimesityl-1,4-dithiabutane 1,4-Dioxide

BY SHIRLEY S. C. CHU AND JOHN MADDEN*

School of Engineering and Applied Science, Southern Methodist University, Dallas, Texas 75275, USA

(Received 6 June 1977; accepted 16 September 1977)

1,4-Dimesityl-1,4-dithiabutane 1,4-dioxide, $C_{20}H_{26}O_2S_2$, exists as two isomers. The *meso* isomer [monoclinic, $P2_1/n$, $a = 15.851$ (6), $b = 11.565$ (5), $c = 5.157$ (1) Å, $\beta = 91.32$ (2)°] possesses a center of symmetry. Both halves of the (\pm) isomer [triclinic, $P1$, $a = 13.056$ (5), $b = 7.860$ (2), $c = 4.812$ (1) Å, $\alpha = 75.57$ (2), $\beta = 94.00$ (2), $\gamma = 85.19$ (2)°] have the same conformation with both oxygen atoms having disordered positions. The conformations of the two isomers are different.

Experimental

Samples of the *meso* and (\pm) isomers of 1,4-dimesityl-1,4-dithiabutane 1,4-dioxides were obtained through the courtesy of Dr A. L. Ternay Jr of the Department of Chemistry of the University of Texas at Arlington. Single crystals in the form of clear prisms were grown from ethanol solution. The unit-cell parameters and the intensity data were measured on a Syntex $P2_1$ diffractometer. A $\theta/2\theta$ scanning mode was used in the intensity measurements. A reflection was considered as observed by the criterion $I > 3.0\sigma(I)$, where $\sigma(I)$ was determined from counting statistics. The intensity data were reduced to structure amplitudes by the application of Lorentz and polarization factors; no absorption corrections were applied. The crystal and experimental data are given in Table 1.

Structure determination and refinement

Both structures were determined by the heavy-atom method. The refinement was carried out by the full-matrix least-squares method (Busing, Martin & Levy, 1962) with isotropic temperature factors and the block-diagonal least-squares method (Shiono, 1971) with anisotropic temperature factors. Only some H positions were located on difference Fourier syntheses, and the others were calculated on the basis that they make reasonable bond lengths and bond angles with the bonded atoms. In the refinements, isotropic temperature factors were used for the *meso* isomer. For the (\pm) isomer, the positional and thermal parameters of the H atoms were not refined, and their isotropic thermal parameters were made the same as those of the atoms to which they are bonded. Cruickshank's (1965) weighting scheme was used in order to make $[\sum w(F_o - F)^2 / (\text{number of reflections} - \text{number of parameters})]^{1/2}$ approximately equal to unity, and the average $w(F_o - F)^2$ is approximately constant for different magnitudes

* Present address: Georgia Mental Health Institute, Atlanta, Georgia 30306, USA.