

Structure du Chlorhydrate de Norgalanthamine

PAR R. ROQUES

Laboratoire de Cristallographie de l'Université Nationale de Côte d'Ivoire, BP 4322 Abidjan, Côte d'Ivoire

J. C. ROSSI

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université Paul Sabatier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 31 Allée J. Guesde, 31077 Toulouse, France

ET J. P. DECLERCQ ET G. GERMAIN

Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie, Université de Louvain, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique

(Reçu le 19 février 1979, accepté le 11 février 1980)

Abstract

The crystal structure of norgalanthamine hydrochloride (Amaryllidaceae alkaloid), $C_{16}H_{20}NO_3^+ \cdot Cl^- \cdot 2H_2O$ ($M_r = 345.8$; m.p. = 439–443 K) has been determined from three-dimensional diffractometer data with Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$). The unit cell is triclinic, space group $P1$, with two molecules per unit cell and $a = 9.939 (1)$, $b = 10.820 (2)$, $c = 9.597 (4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.55 (3)$, $\beta = 72.19 (3)$, $\gamma = 61.43 (1)^\circ$; $d_m = 1.36$, $d_x = 1.16 \text{ Mg m}^{-3}$, $V = 847.8 \text{ \AA}^3$. The structure was solved by direct methods with the random approach ($R = 5.2\%$ for 3172 independent observed reflexions). The stereochemistry and conformation in norgalanthamine hydrochloride are the same as for the base norgalanthamine.

Introduction

Dans une précédente publication, nous avons déterminé la structure de la (\pm)-norgalanthamine (Roques & Lapasset, 1976), encore appelée (\pm)-*N*-désméthyl-galanthamine (I) (Fig. 1), de formule brute $C_{16}H_{19}NO_3$ (Roques, Lapasset, Rogers & Williams, 1976). Cet alcaloïde extrait de *Crinum jagus*, Amaryllidacées de

Côte d'Ivoire, est utilisé en pharmacopée locale principalement pour ses propriétés analgésiques. La norgalanthamine (I) que nous avons étudiée était racémique, comme le prouvait son groupe cristallographique centrosymétrique $P2_1/c$.

Or, à côté des cristaux correspondants à la (\pm)-norgalanthamine (I), que cristallisent dans un système monoclinique holoèdre $P2_1/c$ (Roques & Lapasset, 1976), nous avons isolé quelques cristaux appartenant au système triclinique, de groupe spatial $P1$. Ces derniers correspondent au chlorhydrate de norgalanthamine (III) (Fig. 1) de formule brute $C_{16}H_{20}NO_3^+ \cdot Cl^- \cdot 2H_2O$.*

Détermination de la structure

Le spectre de diffraction a été enregistré sur un diffractomètre automatique à quatre cercles Syntex $P2_1$ (rayonnement Mo $K\alpha$). Pour une valeur maximum de $2\theta = 54^\circ$, nous avons mesuré 3345 réflexions, dont 3172 ont une intensité suffisante pour être considérées comme observées [$I > 1.5\sigma(I)$]. Nous les avons corrigées des facteurs de Lorentz–polarisation.

La structure a été résolue par affinement de phases aléatoires au moyen d'équations linéaires (Baggio, Woolfson, Declercq & Germain, 1978). L'affinement

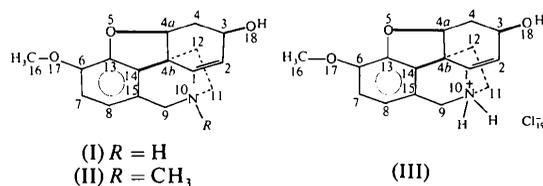


Fig. 1. Numérotation adoptée pour la norgalanthamine (I) et son chlorhydrate (III), ainsi que la galanthamine (II).

* La très faible quantité de cristaux ainsi séparée n'a pas permis d'effectuer les déterminations structurales usuelles. Par contre, le spectre de masse de ce composé (MS9, T de la source = 433 K, 70 eV) présente un pic moléculaire $M^{+} = 273$ et correspond en tous points à celui de la (\pm)-norgalanthamine: $C_{16}H_{19}NO_3$. Cependant on note la présence de deux pics à $m/e = 36$ et 38, dans un rapport isotopique 3/1, correspondant à $H^{35}Cl$ et $H^{37}Cl$. Il est courant, en effet, que les sels d'alcaloïdes donnent le spectre de masse de la base après décomposition. Les auteurs remercient P. Longevialle (ICSN, Gif-sur-Yvette) pour les discussions de ce problème.

montrent les angles de torsion (Fig. 5). On constate que le cycle aromatique *A* est plan, que l'hétérocycle oxygéné *B* est en conformation demi-chaîse avec des angles de torsion $O(5)-C(4a)-C(4b)-C(14)$ de 24° pour le composé (I), 27 et 23° pour le composé (III). L'hétérocycle azoté *C* présente dans les trois cas une conformation chaise très voisine puisque les quatre atomes $C(4b)$, $C(14)$, $C(15)$, $C(9)$ sont sensiblement dans le même plan, et qu'ils présentent un angle de torsion de 6° pour la (\pm)-norgalanthamine et respectivement 1 et 4° pour chaque molécule du sel (III).

Le cycle *D*, adopte dans la base libre (I) et son chlorhydrate (III) des conformations demi-chaîse analogues et ceci malgré le remplacement dans le composé (III) (Tableau 3) de la liaison hydrogène intramoléculaire $O(18)-H \cdots O(5)$ [présente en solution et à l'état solide, dans la galanthamine (Barton & Kirby, 1962) et son (-)-iodométhylate (Williams & Rogers, 1964), ainsi que dans le composé (I) (Roques & Lapasset, 1976)] par une liaison hydrogène intermoléculaire. Les projections de Newman (Fig. 6) suivant les liaisons $C(2)-C(3)$ en rendent compte. Les distances entre les atomes d'oxygène $O(5)$ et $O(18)$ valent respectivement pour les deux molécules de chlorhydrate de norgalanthamine: $O(5) \cdots O(18) = 3,15$ Å pour un angle $O(5)-C(4a)-O(18) = 72^\circ$ et $O(205) \cdots O(218) = 3,0$ Å pour un angle $O(205)-C(204a)-O(218) = 71^\circ$. Ces observations doivent être rapprochées de celles faites pour la (\pm)-norgalanthamine (I) où la distance $O(5) \cdots O(18) = 3,10$ Å (Roques & Lapasset, 1976), ainsi que pour le (-)-iodométhylate de galanthamine où Williams & Rogers (1964) trouvaient une distance $O(5) \cdots O(18) = 2,95$ Å. Enfin, la cohésion du cristal de chlorhydrate (III) est assurée par les liaisons hydrogène et les forces de van der Waals (Tableau 3).

Tableau 3. Liaisons hydrogène (Å) du chlorhydrate de norgalanthamine

$$\sigma = 0,05 \text{ à } 0,10 \text{ \AA.}$$

<i>A</i> -H... <i>B</i>	H... <i>B</i>	<i>A</i> ... <i>B</i>
N(110) \begin{cases} H(110) \cdots O(218) \\ H'(110) \cdots Cl(119) \end{cases}	1,97 (7) 2,28 (5)	2,77 3,11
O(118) \begin{cases} H(118) \cdots O(420) \\ H(210) \cdots O(118) \end{cases}	2,08 (8) 1,98 (6)	2,76 2,81
N(210) \begin{cases} H'(210) \cdots Cl(219) \\ H'(210) \cdots O(320) \end{cases}	2,31 (8) 1,71 (7)	3,04 2,79
O(218) \begin{cases} H(218) \cdots Cl(219) \\ H'(120) \cdots O(105) \end{cases}	2,09 (7) 2,07 (5)	3,05 2,94
O(120) \begin{cases} H(220) \cdots O(120) \\ H'(220) \cdots O(205) \end{cases}	1,75 (5) 1,99 (5)	2,75 2,91
O(220) \begin{cases} O(320) \cdots Cl(219) \\ H'(320) \cdots Cl(119) \end{cases}	3,18 2,22 (7)	3,18 3,22
H(320) \begin{cases} H(420) \cdots Cl(119) \\ H'(420) \cdots O(220) \end{cases}	3,22 1,90 (7)	3,22 2,85

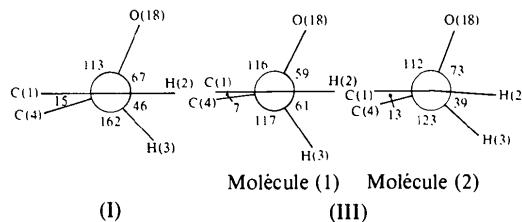


Fig. 6. Projections de Newman suivant les liaisons $C(2)-C(3)$ de la (\pm)-norgalanthamine (I) et de son chlorhydrate (III).

Conclusion

L'obtention de cristaux racémiques d'alcaloïde ne signifie pas nécessairement que *Crinum jagus* produise de la (\pm)-norgalanthamine. Une telle éventualité ne peut cependant être repoussée en fonction de nos connaissances sur la biosynthèse et la grande facilité de racémisation présentée par ce groupe d'alcaloïdes appartenant à la galanthamine (II).

C'est ainsi que la galanthamine naturelle ($C_{17}H_{21}NO_3$), isolée des Amaryllidacées est lévogyre, $[\alpha]_D = -122^\circ$ (Williams & Rogers, 1964). Laiho & Fales (1964) signalent la présence dans certaines Amaryllidacées de (-)-*N*-désméthyl-galanthamine, $[\alpha]_D = -62^\circ$, qui formerait avec le (+)-*N*-désméthyl-dihydro-galanthamine, $[\alpha]_D = +38^\circ$, un quasi-racémique par association équimoléculaire, auquel ces deux auteurs donnent le nom de narcissamine (Boit & Ehmke, 1956; Fales, Giuffrida & Wildman, 1956; Boit, Döpke & Beitner, 1957). Il est à noter, que dès 1960, Boit et Döpke avaient mis en évidence une forme naturelle racémique de la galanthamine qui reçut le nom de bodamine, et que Barton & Kirby (1962) avaient synthétisé la (\pm)-galanthamine.

Dans notre cas, on peut faire logiquement intervenir une racémisation au cours de l'extraction, avec rupture de la liaison $C(4a)-O(5)$ et passage par un intermédiaire désméthylé identique à celui proposé par Barton & Kirby (1960, 1962) pour la galanthamine (II), ou bien invoquer une cristallisation privilégiée des cristaux de racémique par rapport à celle de leurs énantiomères dédoublés. Dans ce dernier cas, il y aurait eu une variation du pouvoir rotatoire de la solution s'enrichissant en l'un des énantiomères, ce que nous n'avons pu contrôler.

L'isolement de quelques cristaux de chlorhydrate de norgalanthamine (III) appartenant à un système non-centrosymétrique $P1$ accompagnant ceux de norgalanthamine (I) racémisée en accord avec le groupe centrosymétrique $P2_1/c$ (Roques & Lapasset, 1976) n'est pas une preuve suffisante pour trancher entre, d'une part une racémisation au cours de l'extraction et (ou) des traitements ultérieurs, et d'autre part, une biosynthèse de cristaux racémiques.

Les auteurs remercient Mlle José Piquion du Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences d'Abidjan qui a extrait ce composé; la Direction de l'Office Central de Mécanographie d'Abidjan (Côte d'Ivoire) qui nous a permis d'effectuer les calculs sur ses ordinateurs IBM 370-145. L'un de nous (JPD) remercie le Fonds National de la Recherche Scientifique pour le mandat dont il a bénéficié.

Références

- BAGGIO, R., WOOLFSON, M. M., DECLERCQ, J. P. & GERMAIN, G. (1978). *Acta Cryst.* A **34**, 883–892.
- BARTON, D. H. R. & KIRBY, G. W. (1960). *Proc. Chem. Soc.* pp. 392–393.
- BARTON, D. H. R. & KIRBY, G. W. (1962). *J. Chem. Soc.* pp. 806–817.
- BOIT, H. G. & DÖPKE, W. (1960). *Naturwissenschaften*, **47**, 109.
- BOIT, H. G., DÖPKE, W. & BEITNER, A. (1957). *Chem. Ber.* **90**, 2197–2202.
- BOIT, H. G. & EHMKE, H. (1956). *Chem. Ber.* **89**, 163–167.
- CRUICKSHANK, D. W. J. (1965). *Computing Methods in Crystallography*, édité par J. S. ROLLETT, pp. 113–114. Oxford: Pergamon Press.
- FALES, H. M., GIUFFRIDA, L. D. & WILDMAN, W. C. (1956). *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4145–4150.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- KLYNE, W. & PRELOG, V. (1960). *Experientia*, **16**, 521–523.
- LAIHO, S. M. & FALES, H. M. (1964). *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4434–4438.
- ROQUES, R. & LAPASSET, J. (1976). *Acta Cryst.* B **32**, 579–582.
- ROQUES, R., LAPASSET, J., ROGERS, D. & WILLIAMS, D. J. (1976). *Acta Cryst.* B **32**, 3358.
- STEWART, J. M., KRUGER, G. J., AMMON, H. L., DICKINSON, C. & HALL, S. R. (1972). The XRAY system – version of June 1972. Tech. Rep. TR-192. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.
- WILLIAMS, D. J. & ROGERS, D. (1964). *Proc. Chem. Soc.* p. 357.

Acta Cryst. (1980). B **36**, 1593–1598

The Structure of Acetylated Napoleogenin

BY M. R. SPIRLET

Laboratoires de Cristallographie et de Physique Expérimentale, Université de Liège au Sart Tilman, B 4000 Liège, Belgium

L. DUPONT AND O. DIDEBERG

Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B 4000 Liège, Belgium

AND M. KAPUNDU

Laboratoire de Chimie Organique, Institut de Chimie B6, Université de Liège au Sart Tilman, B 4000 Liège, Belgium

(Received 18 October 1979; accepted 11 February 1980)

Abstract

Acetylated napoleogenin, C₅₈H₈₄O₁₈, crystallizes in space group *P*2₁ with two molecules in a unit cell of dimensions *a* = 19.127 (1), *b* = 10.812 (1), *c* = 14.879 (1) Å, β = 102.540 (2)°. The crystal structure was solved by direct methods. Full-matrix least-squares refinement with all atoms treated isotropically and using 3139 reflections gave an *R* value of 0.108. The compound possesses a triterpene skeleton with *cis*-fused *D* and *E* rings in the chair form. A 3,4-di-*O*-angelyl-6-deoxy-β-glucopyranosyl group sits at C(21) on the *E* ring. The molecular structure of

acetylated napoleogenin is formulated by the present analysis as 21β-(2-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-angelyl-6-deoxy-β-glucopyranosyloxy)-3β,16α,22α,24,28-pentaacetoxy-olean-12-ene. The large distortion of the whole molecular skeleton may result from 1,3 diaxial interaction. The packing is mainly dictated by close van der Waals contacts between the molecules.

Introduction

Within the framework of chemical taxonomy studies, the acetylated form of napoleogenin, a new pentacyclic