

## Structure du Dichloro-10,12 Dihydro-2,16 Hydroxy-16 Méthoxy-2 Tabersonine

PAR J. LAMOTTE, L. DUPONT ET O. DIDEBERG

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

ET G. LEWIN

Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Laboratoire de Chimie des Substances Thérapeutiques Naturelles, ERA n° 317, rue J.-B. Clément, 92290 Chatenay-Malabry, France

(Reçu le 5 juin 1979, accepté le 27 septembre 1979)

**Abstract.**  $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_4$ , monoclinic,  $P2_1$ ,  $a = 10.382$  (1),  $b = 11.688$  (1),  $c = 9.325$  (1) Å,  $\beta = 109.03$  (2)°,  $Z = 4$ ,  $V = 1069.7$  Å<sup>3</sup>,  $\mu(\text{Cu } K\alpha) = 3.007$  mm<sup>-1</sup>,  $D_x = 1.407$  Mg m<sup>-3</sup>,  $M_r = 453.37$ . The structure has been refined to  $R = 0.057$  on 1941 observed reflections. The conformation of the molecule is similar to those observed in other aspidospermine compounds. There is only one short intermolecular distance, of 3.385 Å between O(1) and Cl(2).

**Introduction.** La (–)-tabersonine (Fig. 1), traitée en milieu méthanolique par un équivalent d'acide chlorhydrique et deux équivalents d'acide *méta*-chloroperbenzoïque (MCPB) conduit, par réarrangement oxydatif, au composé de la Fig. 2 (Lewin, Rolland & Poisson, 1979). Ce dernier est un dérivé de la (+)-vincamine, alcaloïde naturel actuellement utilisé en thérapeutique comme oxygénateur cérébral.

Par contre, si la (–)-tabersonine est mise en réaction dans le méthanol avec deux équivalents d'acide chlorhydrique et trois équivalents de MCPB, on isole un composé très différent de (2) et qui, par rapport à la (–)-tabersonine, a fixé deux atomes de chlore sur le noyau aromatique, un atome d'oxygène et les éléments d'une molécule de méthanol sur le reste de la molécule. Au vu des spectres usuels (UV, IR, RMN de <sup>1</sup>H et de <sup>13</sup>C, spectre de masse), la formule de la Fig. 3 peut être envisagée pour ce dérivé.

Cependant, afin de confirmer cette hypothèse, nous avons été amenés à déterminer la structure de ce dérivé.

Les cristaux obtenus dans l'acétone nous ont été fournis par l'Omniun Chimique (Bruxelles, Belgique).

Les 2003 intensités mesurées sur un diffractomètre à quatre cercles Hilger & Watts ont subi les corrections de Lorentz et de polarisation.

L'application du programme *MULTAN 77* (Main, Lessinger, Woolfson, Germain & Declercq, 1977) a révélé tous les atomes non hydrogène. Les coordonnées atomiques ont ensuite été affinées dans l'approximation de blocs diagonaux, avec des facteurs

de température anisotrope, jusqu'à un indice résiduel de 5,7% pour 1941 réflexions considérées comme observées [ $I > 2\sigma(I)$ ].

Les positions des atomes d'hydrogène ont été introduites dans les calculs, mais pas dans l'affinement. Le schéma de pondération utilisé est celui de Cruickshank (1961). Dans les derniers cycles d'affinement, on a tenu compte de l'effet de diffusion anormale pour les atomes de Cl et d'O. Les coordonnées atomiques finales sont

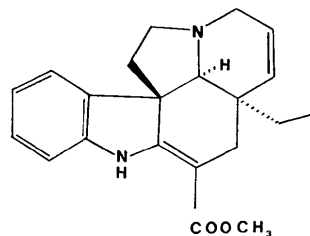


Fig. 1. Tabersonine.

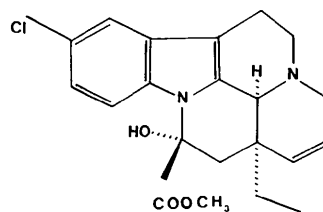


Fig. 2. Epi-16 chloro-10 Δ-14-vincamine (2).

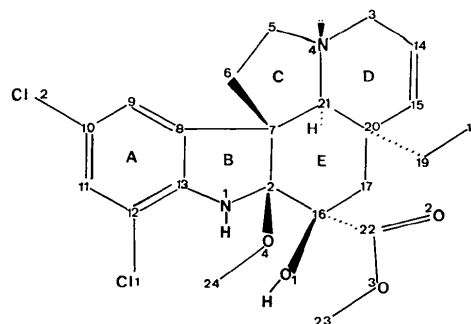


Fig. 3. Numérotation des atomes.

Tableau 1. Coordonnées fractionnaires ( $\times 10^4$ ) des atomes non-hydrogène avec les écarts types, et facteurs de température équivalents ( $\text{Å}^2$ )

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> <sub>eq</sub>
Cl(1)	4915 (1)	2133 (0)	2556 (1)	3,3
Cl(2)	8081 (1)	4283 (2)	7625 (2)	3,7
O(1)	-327 (3)	3295 (3)	5231 (3)	2,5
O(2)	122 (3)	2013 (4)	2001 (4)	3,9
O(3)	-1618 (3)	2830 (3)	2516 (3)	3,1
O(4)	1191 (3)	4380 (3)	3699 (4)	2,8
N(1)	2647 (3)	2773 (4)	3928 (4)	2,5
N(4)	1592 (3)	3350 (4)	8046 (4)	2,2
C(2)	1759 (4)	3402 (4)	4575 (4)	2,0
C(3)	1501 (5)	2799 (5)	9417 (5)	3,1
C(5)	2060 (5)	4532 (5)	8287 (5)	3,3
C(6)	2388 (5)	4831 (4)	6853 (5)	2,7
C(7)	2723 (4)	3674 (4)	6237 (5)	2,5
C(8)	4117 (4)	3587 (4)	6054 (5)	2,5
C(9)	5368 (4)	3971 (4)	6996 (5)	3,2
C(10)	6502 (4)	3756 (5)	6518 (5)	2,8
C(11)	6413 (4)	3196 (4)	5197 (5)	2,6
C(12)	5130 (4)	2823 (4)	4276 (5)	2,5
C(13)	3990 (4)	3038 (4)	4703 (5)	2,2
C(14)	1300 (5)	1548 (5)	9171 (5)	3,9
C(15)	1545 (5)	1016 (5)	8052 (5)	3,0
C(16)	500 (4)	2673 (4)	4560 (4)	2,0
C(17)	943 (5)	1516 (4)	5310 (5)	2,6
C(18)	4500 (7)	676 (6)	8247 (8)	5,5
C(19)	3287 (5)	805 (5)	6785 (6)	3,5
C(20)	2093 (4)	1563 (4)	6886 (4)	2,5
C(21)	2563 (4)	2778 (4)	7415 (4)	2,1
C(22)	-340 (4)	2480 (4)	2889 (4)	2,4
C(23)	-2418 (5)	2726 (6)	938 (5)	3,3
C(24)	2114 (6)	5120 (5)	3296 (7)	3,5

indiquées dans le Tableau 1.\* La numérotation des atomes est celle de la Fig. 3.

**Discussion.** Les distances interatomiques et les angles de liaison figurent, avec leurs écarts types, dans le Tableau 2. Ils sont en bon accord avec les valeurs correspondantes trouvées dans l'épi-19 *N*<sub>a</sub>-méthyl-vindolinol (Chiaroni, Langlois & Riche, 1977), le *N*<sub>b</sub>-méthiodure de *N*<sub>a</sub>-acétyl-éthyl-7 déséthyl-5 aspidospermine (Camerman, Camerman & Trotter, 1965), le *N*<sub>b</sub>-méthiodure de (-)-aspidospermine (Mills & Nyburg, 1960) et le méthiodure-9 de (+)-acétyl-1 méthyl-3 aspidospermine (Kennard, Kerr, Watson, Fawcett & Riva di Sanseverino, 1970).

Le cycle *A* est aromatique, donc pratiquement plan, et les atomes de Cl sont à 0,02 et 0,09 Å de ce plan. Les cycles *B* et *E* sont des enveloppes, les plans de symétrie passant par C(2) et N(4) respectivement, tandis que *C* et *D* ont des conformations chaise.

\* Les listes des facteurs de structure, des facteurs de température anisotrope et les positions calculées des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 34796: 17 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. Distances interatomiques (Å) et angles de valence (°)

Cl(1)—C(12)	1,743 (5)	C(7)—C(8)	1,515 (6)
Cl(2)—C(10)	1,740 (5)	C(7)—C(21)	1,565 (6)
O(1)—C(16)	1,417 (5)	C(8)—C(9)	1,384 (6)
O(2)—C(22)	1,213 (5)	C(8)—C(13)	1,382 (6)
O(3)—C(23)	1,440 (6)	C(9)—C(10)	1,411 (6)
O(4)—C(2)	1,416 (6)	C(10)—C(11)	1,371 (7)
O(4)—C(24)	1,429 (7)	C(11)—C(12)	1,398 (7)
N(1)—C(2)	1,455 (6)	C(12)—C(13)	1,390 (6)
N(1)—C(13)	1,380 (6)	C(14)—C(15)	1,309 (7)
N(4)—C(3)	1,462 (6)	C(15)—C(20)	1,522 (7)
N(4)—C(5)	1,457 (7)	C(16)—C(17)	1,522 (7)
N(4)—C(21)	1,482 (6)	C(16)—C(22)	1,534 (6)
C(2)—C(7)	1,579 (6)	C(17)—C(20)	1,563 (6)
C(2)—C(16)	1,557 (6)	C(18)—C(19)	1,533 (9)
C(3)—C(14)	1,484 (9)	C(19)—C(20)	1,551 (7)
C(5)—C(6)	1,524 (7)	C(20)—C(21)	1,531 (6)
C(6)—C(7)	1,552 (7)		
C(22)—O(3)—C(23)	116,0 (4)	Cl(1)—C(12)—C(11)	121,3 (4)
C(2)—O(4)—C(24)	116,8 (4)	Cl(1)—C(12)—C(13)	118,8 (4)
C(2)—N(1)—C(13)	109,7 (4)	C(11)—C(12)—C(13)	119,8 (5)
C(3)—N(4)—C(5)	113,3 (4)	N(1)—C(13)—C(8)	111,1 (4)
C(3)—N(4)—C(21)	113,5 (4)	N(1)—C(13)—C(12)	128,3 (5)
C(5)—N(4)—C(21)	104,7 (4)	C(8)—C(13)—C(12)	120,6 (5)
O(4)—C(2)—N(1)	111,7 (4)	C(3)—C(14)—C(15)	122,5 (6)
O(4)—C(2)—C(7)	114,5 (4)	C(14)—C(15)—C(20)	125,8 (6)
O(4)—C(2)—C(16)	104,3 (4)	O(1)—C(16)—C(2)	110,1 (3)
N(1)—C(2)—C(7)	103,0 (4)	O(1)—C(16)—C(17)	112,8 (4)
N(1)—C(2)—C(16)	111,3 (4)	O(1)—C(16)—C(22)	107,5 (4)
C(7)—C(2)—C(16)	112,3 (4)	C(2)—C(16)—C(17)	111,7 (4)
N(4)—C(3)—C(14)	110,1 (5)	C(2)—C(16)—C(22)	106,6 (4)
N(4)—C(5)—C(6)	103,9 (4)	C(17)—C(16)—C(22)	109,0 (4)
C(5)—C(6)—C(7)	105,4 (4)	C(16)—C(17)—C(20)	115,4 (4)
C(2)—C(7)—C(6)	113,0 (4)	C(18)—C(19)—C(20)	116,2 (5)
C(2)—C(7)—C(8)	101,4 (4)	C(15)—C(20)—C(17)	108,0 (4)
C(2)—C(7)—C(21)	112,2 (4)	C(15)—C(20)—C(19)	107,4 (4)
C(6)—C(7)—C(8)	116,0 (4)	C(15)—C(20)—C(21)	108,4 (4)
C(6)—C(7)—C(21)	103,7 (4)	C(17)—C(20)—C(19)	107,7 (4)
C(8)—C(7)—C(21)	111,0 (4)	C(17)—C(20)—C(21)	113,7 (4)
C(7)—C(8)—C(9)	129,5 (5)	C(19)—C(20)—C(21)	111,6 (4)
C(7)—C(8)—C(13)	109,0 (5)	N(4)—C(21)—C(7)	102,7 (4)
C(9)—C(8)—C(13)	121,5 (5)	N(4)—C(21)—C(20)	111,8 (4)
Cl(2)—C(10)—C(9)	118,3 (4)	C(7)—C(21)—C(20)	119,5 (4)
Cl(2)—C(10)—C(11)	118,6 (4)	O(2)—C(22)—O(3)	122,9 (5)
Cl(9)—C(10)—C(11)	123,1 (5)	O(2)—C(22)—C(16)	122,7 (5)
C(10)—C(11)—C(12)	118,3 (5)	O(3)—C(22)—C(16)	114,3 (4)

Excepté O(1)···Cl(2) qui vaut 3,385 Å, la plupart des distances intermoléculaires sont de l'ordre de grandeur des contacts de van der Waals.

Les auteurs remercient Messieurs les Professeurs J. Toussaint et J. Poisson, les Drs Rolland, Hokkart et Motte pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail ainsi que Monsieur M. Vermeire pour la sélection et la préparation de l'échantillon.

## Références

- CAMERMAN, A., CAMERMAN, N. & TROTTER, J. (1965). *Acta Cryst.* **19**, 314–320.  
 CHIARONI, A., LANGLOIS, N. & RICHE, C. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 3410–3414.

CRUICKSHANK, D. W. J. (1961). *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*, édité par R. PEPINSKY, J. M. ROBERTSON & J. C. SPEAKMAN. Oxford: Pergamon Press.

KENNARD, O., KERR, K. A., WATSON, D. G., FAWCETT, J. K. & RIVA DI SANSEVERINO, L. (1970). *J. Chem. Soc. A*, pp. 1779–1783.

LEWIN, G., ROLLAND, Y. & POISSON, J. (1979). A paraître.  
MAIN, P., LESSINGER, L., WOOLFSON, M. M., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J. P. (1977). *MULTAN 77. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et Louvain-la-Neuve, Belgique.  
MILLS, J. F. D. & NYBURG, S. C. (1960). *J. Chem. Soc.* pp. 1458–1461.

*Acta Cryst.* (1980). B36, 198–200

## 8 $\alpha$ -Hydroxyisopicrostegane

BY CLAUDINE PASCARD

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

AND JEAN-PIERRE ROBIN AND ERIC BROWN

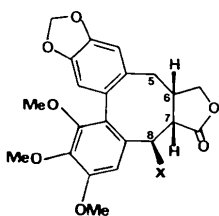
*Laboratoire Synthèse Organique, ERA n° 394, Faculté des Sciences, route de Laval, BP 535, 72017 Le Mans CEDEX, France*

(Received 3 July 1979; accepted 28 August 1979)

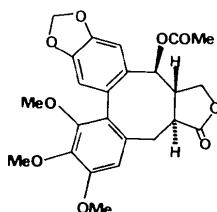
**Abstract.** C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>, monoclinic, C2/c,  $a = 10.331(6)$ ,  $b = 16.860(10)$ ,  $c = 22.460(10)$  Å,  $\beta = 97.60(10)^\circ$ ,  $Z = 8$ ,  $D_c = 1.419$  Mg m<sup>-3</sup>; final  $R = 4.1\%$ . An internal hydrogen bond binds the hydroxyl group to the lactonic carbonyl in (1).

**Introduction.** As part of a program pertaining to structure–activity relationships in the series of dibenzocyclooctadiene lignans, we have been prompted to elucidate the geometry of some antitubulin molecules by X-ray crystallography.

The present paper describes the analysis of 8 $\alpha$ -hydroxyisopicrostegane (1). This compound, which we previously synthesized (Brown & Robin, 1978), is inactive towards tubulin, whereas its hydrogenolysis product, *i.e.* racemic isopicrostegane (2), shows strong antitubulin properties ( $I_{50} \sim 10^{-6}$  M), comparable to those displayed by the natural lignan steganacin (3).



(1) X = OH  
(2) X = H



(3)

Examination of Dreiding models of (1) and (2) revealed that the presence of the 8-hydroxyl group does not impair the general shape of the molecule despite the possibility of hydrogen bonding with the lactonic carbonyl in (1).

We decided to analyse ( $\pm$ )-8 $\alpha$ -hydroxyisopicrostegane (1) rather than the pharmacologically active (2) because of the better crystalline properties of the former.

A single crystal (0.2 × 0.2 × 0.5 mm) was mounted on a Philips PW 1100 automatic four-circle diffractometer equipped with a graphite monochromator. Intensities were collected with Mo K $\alpha$  radiation. 3696 reflections were measured by the  $\omega$ -2 $\theta$  scan technique at a speed of 0.05° s<sup>-1</sup> and with a scan width of 1.20°. Background measurements were made for 10 s on each side of the reflection. 2020 intensities were considered as observed [ $I_o > 3\sigma(I_o)$ ].

The structure was solved with *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971). 20 out of 21 atoms appeared on the *E* map corresponding to the best figure of merit.

The H atoms which could be located theoretically were placed at C–H = 1.0 Å and C–C–H = 109 or 120°. The H atoms of the three methyl groups and that of the hydroxyl were found on a difference map and introduced in the refinement.

Full-matrix least-squares refinement with isotropic temperature factors for H atoms and anisotropic for C and O terminated when all shifts  $\delta$  were such that  $\delta/\sigma < 0.2$ . The final  $R = 4.1\%$ .