

REARRANGEMENT DU SQUELETTE DE LA CATHARANTHINE¹

Y. LANGLOIS*, F. GUÉRITTE, R. Z. ANDRIAMALISOA, N. LANGLOIS, P. POTIER,
A. CHIARONI et C. RICHE

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 22 October 1975; Received in the UK for publication 4 November 1975)

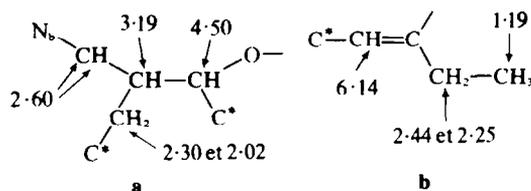
Abstract—Catharanthine *N*-oxide **1** leads through a [2,3]-sigmatropic rearrangement to **2** whose structure is established by chemical studies and confirmed by X-ray analysis.

Le Nb-oxyde de catharanthine **1** se transforme dès 40° pour donner quantitativement un composé **2** moins polaire, de même masse moléculaire. Sa formule brute C₂₁H₂₄N₂O₃ est confirmée par analyse en haute résolution du pic moléculaire de son spectre de masse (M⁺ à *m/e* 352). Le spectre UV de ce composé montre que le chromophore indolique de **1** n'a pas été modifié. L'analyse comparée des spectres de RMN du ¹H de **1** et **2** et les expériences de découplage réalisées à 240 MHz² mettent en évidence la présence dans **2** de certains éléments structuraux.

Dans la région des protons éthyléniques, on n'observe plus à 6.09 ppm le signal (J_{14,15} ~ 6 Hz), élargi par couplages allyliques, attribué au proton C₁₅-H de **1** mais un singulet élargi à 6.14 ppm correspondant à un proton soumis seulement à des couplages faibles (≤ 2 Hz).

Le signal attribué au C₂₁-H de **1** à 4.71 ppm est absent dans le spectre de **2**; on observe dans cette région, à 4.50 ppm, un doublet (J = 9.5 Hz) compatible avec la présence d'un proton lié au même carbone qu'un hétéroatome (oxygène). L'irradiation de ce signal entraîne la simplification d'un multiplet à 3.19 ppm (1H). Réciproquement, l'irradiation de ce multiplet transforme le doublet à 4.50 ppm en singulet; en outre, elle supprime le couplage de 5.4 Hz d'un doublet de doublet à 2.02 ppm

le proton éthylénique à 6.14 ppm (J < 2 Hz) est compatible avec l'enchaînement **b**:



Ces données s'accordent avec l'hypothèse de structure **2** comprenant un cycle isoxazolidine.

La RMN du ¹³C vient à l'appui de cette hypothèse. On note à champ faible, en plus du carbonyle et des carbones du noyau indolique,³ les deux carbones éthyléniques (trisubstitué et tétrasubstitué) relatifs à l'enchaînement **b**. Le carbone 15 résonne à 76.6 ppm et les deux méthylènes se situant à 55.8 et 55.5 ppm sont attribués aux carbones 3 et 5.

A champ fort, on n'observe qu'un seul signal de carbone quaternaire, carbone tétrasubstitué de **b**, attribué au C₁₆. Le déplacement chimique de ce carbone (46.9 ppm) est plus faible que celui du même carbone de la catharanthine (55.3 ppm⁴).

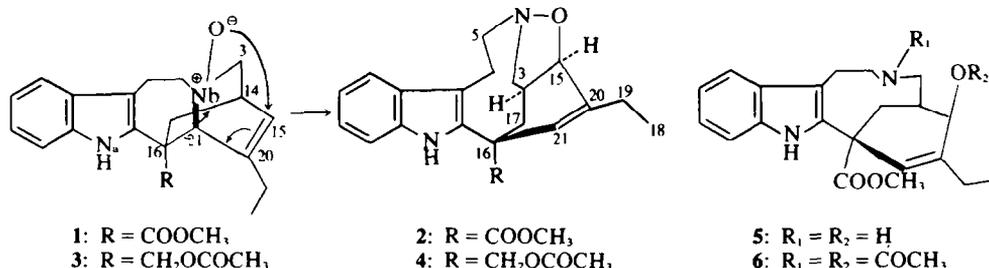


Schéma 1.

(J résiduel_{(17,17)}} = 13.6 Hz) et un petit couplage ≈ 2 Hz d'un doublet élargi à 2.30 ppm (J résiduel_{(17,17)}} = 13.6 Hz). Cette irradiation entraîne également la modification d'au moins un signal de proton de type CH-N- (à 2.60 ppm) et ces résultats suggèrent la présence, dans **2**, de l'élément structural **a** où C* représente un carbone tétrasubstitué. La superposition de trois signaux à 3.33 ppm rend difficile l'identification des protons de la chaîne tryptamine.

Par ailleurs, le méthyle 18 de la chaîne éthyle engendre un triplet très bien résolu à 1.19 ppm (J = 7.2 Hz), ce qui laisse supposer que la carbone 20 est tétrasubstitué; l'irradiation de ce triplet permet de repérer les signaux des deux protons en C₁₉ non équivalents à 2.44 et 2.25 ppm; l'existence d'un couplage allylique entre ce méthylène et

L'examen du spectre de RMN du ¹H du dérivé **4** corrobore cette attribution. Dans le spectre de ce composé (obtenu par réarrangement du Nb-oxyde de l'acétate de catharanthine⁵), les protons du méthylène du groupe acétoxy-méthyle forment un système AB simple, argument en faveur de la nature quaternaire du C₁₆.

La présence d'un cycle isoxazolidine dans le composé **2** est confirmée par son hydrogénéolyse facile⁶ en présence de charbon palladié qui conduit, dans des conditions où la double liaison Δ²⁰ reste intacte, à l'amino-alcool **5** transformé par acétylation classique en dérivé *N,O*-diacétylé **6**.

Le réarrangement **1** → **2** peut s'expliquer par un

mécanisme ionique ou radicalaire, par analogie avec les transpositions de Meisenheimer.⁷

L'hypothèse d'une rupture homolytique de la liaison C₂₁-Nb peut être raisonnablement écartée. Le N-oxyde de catharanthine **1** évolue en effet de la même façon sous argon en présence de diterbutyl-2,6 phénol, inhibiteur de radicaux libres. De plus, un mécanisme radicalaire devrait conduire normalement à deux produits de cyclisation Nb-O-C₁₅ et Nb-O-C₂₁. Il s'agit donc vraisemblablement d'un réarrangement sigmatropique [2,3]⁸ suivant le Schéma 1 ce qui permet de préciser la configuration de **2**.

La stéréochimie du composé **2** a été confirmée en déterminant sa structure cristalline. Les cristaux appartiennent au système orthorhombique, groupe spatial P 2₁2₁. Les coordonnées et les divers facteurs d'agitation thermique ont été affinés par la méthode des moindres carrés jusqu'à un facteur d'accord: R de 5-7%, avec 1582 intensités observées. La configuration de la molécule est représentée sur la Fig. 1. Dans le cristal, la chaîne éthyle C(18)-C(19) est désordonnée. L'atome terminal C(18) occupe deux positions qui sont indiquées par des liaisons hachurées sur la figure. L'orientation relative des atomes C(18) et C(18'), correspondant à ces deux positions, est illustrée par la projection de Newman le long de la liaison C(19)-C(20) (Fig. 2). La Fig. 3 qui fournit les principaux angles de torsion précise la conformation générale de la molécule. Le cycle D adopte une conformation sofa dans laquelle les cinq atomes C(14), C(15), C(20), C(21) et C(16) sont approximativement dans un même plan moyen, l'atome C(17) étant situé à 0.63 Å de ce plan. Le cycle isoxazolidine E est dans une conformation enveloppe où les quatre atomes N(4), C(3), C(14) et C(15) sont parfaitement coplanaires. Le cycle C à neuf chaînons est dans une conformation approximativement symétrique—plan de symétrie perpendiculaire à la liaison C(2)-C(7) et passant par le centre de cette liaison et par l'atome C(3)—qui peut être décrite comme "chaise-chaise".⁹

Dans le cristal, une liaison hydrogène relie l'atome azote N_a du noyau indolique à l'atome N_b d'une molécule voisine (N_a-H...N_b 2.93 Å).

L'oxydation chromique du composé **2** dans les condi-

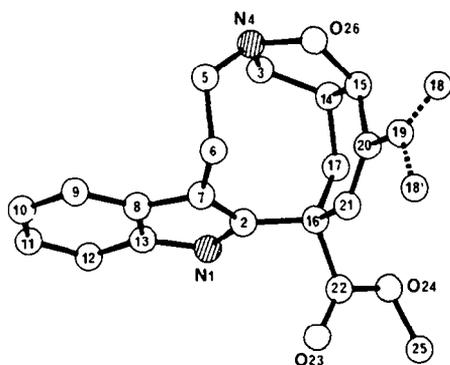
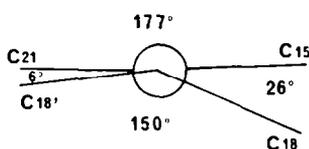


Fig. 1.



C19 → C20

Fig. 2.

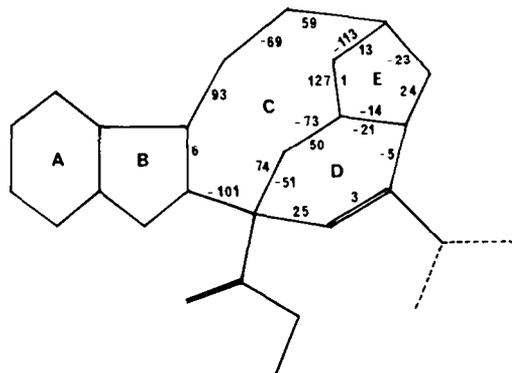
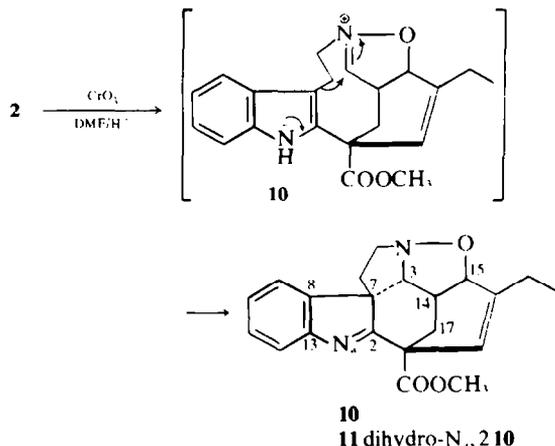


Fig. 3.

tions de Snatzke¹⁰ conduit à une indolénine pour laquelle la structure hexacyclique **10** est proposée d'après l'analyse spectrale. En particulier, les expériences successives de découplages permettent d'identifier les signaux de RMN des protons C₃-H (4.03, J_{3,14} = 7.5 Hz), C₁₅-H (4.53, J_{14,15} = 8 Hz), C₁₄-H (3.30) et C₁₇-H (2.38 et 2.19 ppm). En RMN du ¹³C, les déplacements chimiques élevés des carbones 13 et 8 et les signaux observés pour les carbones 2, 3 et 7 sont également en parfait accord avec la formule **10**. L'examen des modèles moléculaires ne permet pas de déterminer avec certitude la configuration au niveau du carbone 2 du dihydroindole **11**, obtenu par réduction de **10** par le borohydure de sodium. La formation de l'indolénine **10** peut s'interpréter par l'oxydation du carbone 3, suivie de l'attaque nucléophile de l'immonium ainsi formé par le noyau indolique selon le Schéma 2:



Le facile réarrangement de **1** en **2** constitue une réaction parasite lors de la préparation du Nb-oxyde de catharanthine **1**, intermédiaire important dans l'hémisynthèse d'alcaloïdes bis-indoliques du type de la vincalécoblastine.¹¹ C'est pourquoi il était nécessaire d'étudier les conditions de ce réarrangement qui peut être par exemple évité en effectuant la N-oxydation de la catharanthine à une température inférieure à 0°C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur bloc Kofler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en solution dans le chloroforme au moyen du polarimètre électronique Perkin-Elmer type 141 MC pour la raie D du sodium. Les spectres IR (ν cm⁻¹, CHCl₃) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer type 257 et les spectres UV [EtOH, λ_{max} , nm (ϵ)] sur

appareil Bausch et Lomb Spectronic 505. Les spectres de RMN (dans CDCl_3 avec le TMS comme indicateur interne $\delta = 0$ ppm) ont été effectués, pour le ^1H , sur appareils Varian T60 ou IEF 240 MHz² (les constantes de couplage sont exprimées en Hz, les lettres s, d, t, dd et m désignant respectivement les singulets, doublets, triplets, doublets de doublets et multiplets) et, pour le ^{13}C sur appareil Brüker HX 90E. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographe AEI type MS9. Les chromatographies sur couches épaisses (CCE) ont été effectuées avec le kieselgel HF 254 + 366 Merck.

Isoxazolidine 2

Une solution de 500 mg de Nb-oxyde de catharanthine 2 dans 20 cm³ de chloroforme est portée à reflux. La réaction est suivie par CCM. Après 3 h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le composé 2 est cristallisé dans le cyclohexane (Rdt 100%). $F = 181-2^\circ$; $[\alpha]_D - 185^\circ$ ($c = 0.88$); IR 1730 cm^{-1} ; UV 229(27250), 287 (8000) et 295 (7400).

SM de 2

<i>m/e</i>	Composition	Intensité (%)
352	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	100.0
335	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$	20.5
293	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$	7.2
254	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$	14.2
248	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}$	13.5
222	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}$	7.1
218	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}$	8.9
204	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}$	6.0
186	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	5.2
169	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2$	9.1

RMN ^1H (240 MHz) 8.60 (s large, 1H, NaH); 7.4-6.9 (4H aromatiques); 6.14 (s élargi, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$); 4.50 (d, 1H, $J = 9.5$, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.33 (m, 3H, C_3H , C_5H et $\text{C}_6\text{-H}$ ou $\text{C}_6\text{-H}$); 3.19 (m, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$); 2.98 (dd, 1H) et 2.80 (d élargi 1H) ($\text{C}_6\text{-H}$ ou $\text{C}_7\text{-H}$ et $\text{C}_8\text{-H}$); 2.60 (dd, 1H, $J = 9.7$ et 4.5, attribué à C_3H); 2.41 (m, 1H) et 2.25 (m, 1H), C_{19}H_2 ; 2.30 (d, 1H, $J \sim 13.6$, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 2.02 (dd, 1H, $J = 13.6$ et 5.4, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 1.19 (t, 3H, $J = 7.2$, $\text{C}_{18}\text{-H}$). RMN ^{13}C : 174.8 (COOCH_3); 141.5 et 135.4 (C_{13} et C_2); 128.1 et 127.9 (C_8 et C_{20}); 122.6, 122.0, 119.4 et 118.3 (C_{10} , C_{11} , C_9 et C_{21}); 113.5 (C_7); 110.9 (C_{12}); 76.6 (C_{15}); 55.8 et 55.5 (C_1 et C_4); 53.0 (OCH_3); 46.9 (C_{16}); 39.8 (C_{14}); 32.3 (C_{17}); 27.6 et 23.7 (C_{19} et C_6); 11.2 (C_{18}).

Acétate de catharanthol

La catharanthine (300 mg) est réduite en catharanthol selon le mode opératoire décrit.⁵ Rdt = 100%. Une solution de 226 mg de catharanthol dans 4.5 cm³ de pyridine et 4.5 cm³ d'anhydride acétique est laissée à température ambiante pendant 16 h. L'acétate de catharanthol est obtenu (Rdt 80%) par extraction classique du milieu réactionnel par de l'éther. IR 1740 cm^{-1} ; SM pics à *m/e* 350 (M^+), 307, 291, 242, 184, 180, 167, 135, 122, 121, 107. RMN ^1H 8.28 (1H, NaH); 7.6-7.0 (4H aromatiques); 5.90 (d'élargi, 1H, $J_{14,15} \sim 7$, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 4.66 (d, 1H, $J_{AB} = 12$, HOCOCOCH_3); 3.80 (s élargi, $\text{C}_{21}\text{-H}$); 2.00 (s, 3H, OCOCH_3); 1.21 (t, 3H, $J = 7.2$, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

N-oxyde de l'acétate de catharanthol 3

Une solution de 225 mg d'acétate de catharanthol dans 6.5 cm³ chlorure de méthylène sec est refroidie à 0°C. On ajoute une solution de 140 mg d'acide *p*-nitroperbenzoïque (à 98%) dans 18 cm³ de CH_2Cl_2 . Après 5 min à 0°C, 5 cm³ de solution aqueuse de bicarbonate de sodium sont ajoutés au milieu réactionnel et le Nb-oxyde 3 (176 mg, Rdt 75%) est extrait par du chloroforme. UV: 225, 285 et 293 (indole); SM pics à *m/e* 366 (M^+), 350, 291, 248, 180, 168, 167, 135, 122, 121, 107.

Isoxazolidine 4

Une solution de 170 mg de Nb-oxyde 3 dans 3 cm³ de chloroforme est chauffée à reflux pendant 2h30. L'évaporation du

solvant sous pression réduite fournit quantitativement le dérivé 4. UV: 225, 285 et 293 (indole); SM pics à *m/e* 366 (M^+), 349, 307, 293, 248, 218, 208, 180, 143, 130, 119, 115. RMN ^1H 8.54 (1H, NaH); 7.4-6.9 (4H aromatiques); 5.70 (s élargi, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$); 4.58 (d, $J = 11$) et 4.00 (d, 1H, $J = 11$) $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; 4.54 (d, $J = 9$, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 2.11 (s, 3H, OCOCH_3) et 1.18 (t, 3H, $J = 7.2$, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

Hydrogénolyse de 2

Le composé 2 (100 mg) en solution dans l'éthanol absolu (16 cm³) est mis sous atmosphère d'hydrogène en présence de 40 mg de Pd/C à 10%. Après 20 h d'agitation, le catalyseur est éliminé par filtration. On obtient (après évaporation du solvant) 90 mg de composé 5: $[\alpha]_D - 97^\circ$ ($c = 0.6$); UV 227, 287 et 295 (indole); SM pics à *m/e* 354 (M^+), 339, 337, 335, 295, 248, 234, 171, 144, 130. RMN ^1H : 9.03 (2H s'échangeant avec D_2O , N_6H et $\text{C}_{15}\text{-OH}$); 8.50 (1H, NaH); 7.6-7.0 (4H aromatiques); 6.12 (1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 4.61 (1H, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3); 1.10 (t, 3H, $J = 7$, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

Acétylation de 5

Le composé 5 soumis aux conditions d'acétylation déjà utilisées ($^\circ$ ordinaire, 23 h) fournit le dérivé *N,O*-diacétylé 6 (Rdt quantitatif) qui est cristallisé dans l'éther: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$, $F 199^\circ$. $[\alpha]_D - 96^\circ$ ($c = 0.7$); IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1740, 1630 cm^{-1} ; UV 226, 287 et 295; SM pics à *m/e* 438 (M^+), 395, 379, 319, 279, 248, 234, 218, 213, 204, 180, 171, 144, 143, 130. RMN ^1H 8.48 (Na-H); 7.6-7.0 4H aromatiques); 6.04 (s élargi, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$); 5.75 (d élargi, 1H, $J \sim 4.5$, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 3.73 (s, 3H, CO_2CH_3); 2.13 (s, 3H, N_6COCH_3); 1.76 (s, 3H, OCOCH_3); 1.08 (t, 3H, $J = 7.2$, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

Oxydation chromique de 2

A une solution de 2 (80 mg) dans 4.8 cm³ de DMF, on ajoute, à température ordinaire et sous agitation, une solution de 80 mg de CrO_3 dans 1.6 cm³ du même solvant et 0.05 cm³ d' H_2SO_4 concentré. Après 25 min, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau distillée glacée, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par du chloroforme. Le produit brut est purifié par CCE de silice (éluant C_6H_6 : $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et} = 1:1$) Rdt 80%. $[\alpha]_D - 216^\circ$ ($c = 1.08$); IR 1740, 1560, 1450; UV 224 (20250) et 268 (6100); indolénine (λ_{max} déplacés en milieu acide à 224, 243 ép et 290 nm); SM pics à *m/e* 350 (M^+), 333, 320, 291, 246, 186, 185, 169, 156, 133, 130, 115. RMN ^1H 240 MHz: 7.5-7.0 (4H aromatiques); 5.95 (s large, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$); 4.53 (d, 1H, $J \sim 8$, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 4.03 (d, 1H, $J = 7.5$, $\text{C}_3\text{-H}$); 3.86 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.54 (2H, $\text{C}_6\text{-H}$ et $\text{C}_7\text{-H}$ ou $\text{C}_8\text{-H}$); 3.30 (m, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$); 2.59 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$ ou $\text{C}_7\text{-H}$); 2.38 (d élargi, 1H, $J = 14$ et ~ 2 , $\text{C}_{17}\text{-H}$); 2.19 (3H, $\text{C}_{17}\text{-H}$ et C_{19}H_2); 1.64 (1H, $\text{C}_5\text{-H}$); 1.08 (t, 3H, $J = 6.8$, $\text{C}_{18}\text{-H}$). RMN ^{13}C : 182.9 (C_2); 172.1 (COOCH_3); 153.6 (C_{13}); 146.7 et 142.8 (C_8 et C_{20}); 128.0, 125.9, 121.4, 120.6 et 120.0 (C_{10} , C_{11} , C_9 , C_{21} et C_{12}); 77.0 et 76.0 (C_{15} et C_4) (attribution après enregistrement du spectre dans la pyridine D_5); 64.2 (C_7); 59.7 (C_3); 52.8 (OCH_3); 51.7 (C_{16}); 42.4 (C_{14}); 38.7 (C_{17}); 35.4 et 26.2 (C_{19} et C_6); 11.4 (C_{18}).

Réduction de 10

L'indolénine 10 (10 mg) en solution dans le méthanol (0.5 cm³) est réduite par un excès de borohydrure de sodium à température ordinaire. Après 25 min, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau saturée de NaCl et le dérivé 11 (10 mg) est extrait par du chloroforme. IR 3350 (large), 1730, 1610 (dihydroindole); UV 246 et 301 (dihydroindole); SM pics à *m/e* 352 (M^+), 335, 323, 293, 222, 187, 180, 177, 169, 144, 143, 130, 117, 115. RMN ^1H 240 MHz, 7.0-6.4 (4 protons aromatiques); 5.35 (s large, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$); 4.38 (d, 1H, $J = 8.5$ transformé en s par irradiation à 3.26 ppm, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 4.06 (2s superposés, 2H dont un s'échange avec D_2O ; $\text{C}_2\text{-H}$ et NaH); 3.73 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.58 (d, 1H, $J = 8.5$ transformé en s par irradiation à 3.26 ppm, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 3.26 (m, $\text{C}_{14}\text{-H}$); 1.03 (t, 3H, $J = 7$, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

Analyse aux RX

Le composé 2 a été recristallisé dans le cyclohexane. Les intensités ont été mesurées avec un cristal de dimensions 0.4 × 0.3 × 0.2 mm sur un diffractomètre automatique Philips PV 1100. Les caractéristiques de l'enregistrement et les données cristallographiques sont les suivantes: système, or-

Tableau 1.

	x/a	y/b	z/c
N(1)	1278(3)	5190(3)	4154(2)
C(2)	1401(3)	4287(3)	4722(2)
C(3)	3193(4)	4779(4)	6470(3)
N(4)	2576(3)	4209(3)	7289(2)
C(5)	1244(4)	4178(3)	7297(3)
C(6)	538(3)	3692(4)	6435(3)
C(7)	620(3)	4345(3)	5518(2)
C(8)	8(3)	5356(4)	5422(3)
C(9)	-896(4)	5856(4)	5986(3)
C(10)	-1315(4)	6838(5)	5694(4)
C(11)	-855(5)	7334(4)	4857(4)
C(12)	24(4)	6866(4)	4277(3)
C(13)	426(3)	5849(4)	4572(3)
C(14)	3863(3)	3943(4)	5860(3)
C(15)	3587(4)	2864(4)	6345(3)
C(16)	2368(3)	3481(3)	4477(2)
C(17)	3624(3)	3936(3)	4740(3)
C(18)	3310(17)	600(14)	6865(14)
C(18')	1834(9)	270(8)	5818(7)
C(19)	2566(6)	1047(5)	6303(5)
C(20)	2757(4)	2130(3)	5808(3)
C(21)	2192(3)	2414(4)	4983(3)
C(22)	2268(3)	3202(3)	3372(3)
O(23)	1324(3)	3072(3)	2959(2)
O(24)	3328(2)	3066(2)	2933(2)
C(25)	3278(4)	2637(4)	1946(3)
O(26)	3078(3)	3139(2)	7312(2)

Coordonnées atomiques ($\times 10^4$).

L'écart-type est indiqué entre parenthèses.

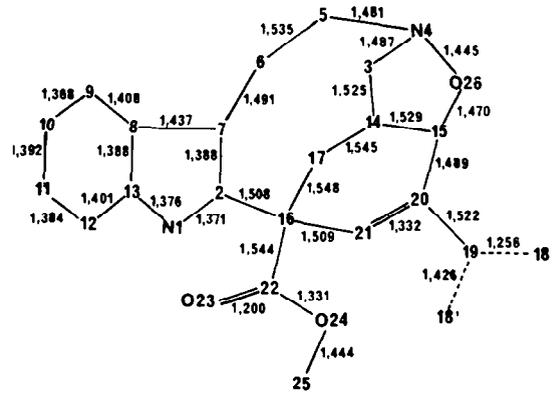


Fig. 4.

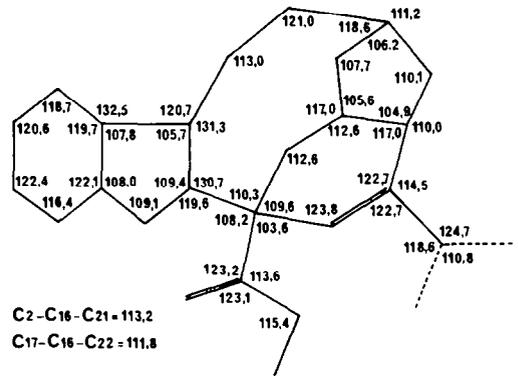


Fig. 5.

Tableau 2.

β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
71	88	32	11	5	9
56	74	32	-7	-1	-3
72	94	38	-15	-4	-9
84	84	34	2	-5	0
70	80	37	-8	1	9
68	95	38	-4	10	6
52	80	29	-10	5	-1
53	93	33	3	-1	-8
66	115	49	15	7	-12
79	145	60	28	-4	-32
113	108	71	48	-20	-11
106	105	45	18	-7	8
64	100	34	16	-8	-2
59	100	45	-2	-9	-8
82	98	44	21	-7	-4
48	88	32	-5	2	-2
56	86	37	-7	-1	-2
98	65	52	8	5	4
68	71	46	-6	0	-2
59	72	37	-5	0	2
72	167	46	-16	-4	-24
63	105	34	16	4	-10
100	114	38	22	5	-10
117	101	34	17	-11	8

Les facteurs d'agitation thermique anisotropes sont de la forme:

$$T = \exp \left(- \sum_i \sum_j \beta_{ij} h_i h_j \right) (\times 10^4).$$

Les atomes C₁₈, C_{18'}, C₁₉ sont isotropes:

$$B = 11.9; 5.69 \text{ et } 7.47 \text{ \AA}^2.$$

Tableau 3.

	A	B	C
C(2)			1.07
C(3)	0.01†		0.87
N(4)	-0.00†		0.03†
C(5)			0.19
C(6)			-0.03†
C(7)			1.07
C(14)	-0.01†	0.02†	-0.05†
C(15)	0.00	-0.03†	
C(16)		-0.01†	0.03†
C(17)		0.63	0.31
C(20)		0.02†	
C(21)		0.00†	
O(26)	-0.33		

†Distances en Å aux principaux plans moyens.

thorhombique; groupe spatial, P 2₁2₁2₁; a, 11.111(3) Å; b, 12.461(3) Å; c, 13.578(4) Å; V, 1879.9 Å³; Z, 4. Sur un total de 1976 réflexions mesurées, 1582 répondant au critère I > 3σ(I) ont été conservées.

La structure a été résolue par les méthodes directes¹² et affinée par moindres carrés¹³ jusqu'à un facteur résiduel R = Σ|F_{obs} - F_{calc}|/ΣF_{obs}, de 5.7%. Le schéma de pondération employé dans l'affinement est basé sur l'erreur statistique de comptage. Les facteurs de diffusion atomiques sont ceux de la référence¹⁴ pour les atomes de C, N et O, et de la référence¹⁵ pour les atomes d'hydrogène. La chaîne C(18)-C(19) est désordonnée, l'atome C(18) occupant deux positions. Un facteur d'occupation de 0.5 a été attribué à chacun de ces atomes. Les facteurs de température sont anisotropes pour les atomes lourds et isotropes pour les atomes C(19), C(18) et C(18') et les atomes d'hydrogène. Ceux-ci

ont été localisés sur une série différence (sauf C(19), C(18) et C(18')) et introduits dans l'affinement en position théorique ($d(C-H) = 1.0 \text{ \AA}$).

Les coordonnées atomiques et les facteurs de température sont rassemblés dans les Tableaux 1 et 2. Les distances interatomiques, les angles de valence et les principaux plans moyens sont indiqués sur les Figs. 4 et 5 et dans le Tableau 3. Une liste des facteurs de structure observés et calculés et les coordonnées des atomes d'hydrogène sont disponibles sur demande à l'un des auteurs (C.R.).

Remerciements—Nous remercions vivement le Dr. P. Bladon (Université de Strathclyde, Glasgow) pour la spectrométrie de masse en haute résolution.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹Communication préliminaire, séance du 22/9/1975 à l'Académie des Sciences.
- ^{2a}M. D. Sauzade et S. K. Kan, *Advances in Electronics and Electron Physics* **34**, 1 (1973); ^bS. K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, *Rev. Scient. Instr.* **44**, 1725 (1973).
- ³E. Wenkert, J. S. Bindra, C. J. Chang, D. W. Cochran et F. M. Schell, *Accounts Chem. Res.* **7**, 46 (1974).
- ⁴A. Ahond, communication personnelle.
- ⁵M. Gorman, N. Neuss et N. J. Cone, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 93 (1965).
- ⁶P. M. Kendall, Ph.D. Thesis, 1974, State University of New York, Buffalo.
- ⁷I. Tabushi, J. Hamuro et R. Oda, *Nippon Kagaku Zasshi*, **90**, 197 (1969); *Chem. Abstr.* **70**, 86807y (1969).
- ^{8a}P. Y. Lansbury et J. E. Rhodes, *J.C.S. Chem. Comm.* 21 (1974); ^bY. Yamamoto, J. Oda et Y. Inouye, *Chem. Comm.* 848 (1973).
- ⁹J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4854 (1964).
- ¹⁰G. Snatzke, *Ber.* **94**, 729 (1961).
- ¹¹P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois et F. Guéritte, *J.C.S. Chem. Comm.* 670 (1975).
- ¹²G. Germain, P. Main et M. M. Woolfson, *Acta Cryst.* **A27**, 368 (1971).
- ¹³W. R. Busing, K. O. Martin et H. A. Levy, ORFLS, Oak Ridge National Laboratory, Rep. ORNL-TM-305.
- ¹⁴P. A. Doyle et P. S. Turner, *Acta Cryst.* **A24**, 390 (1968).
- ¹⁵R. F. Stewart, E. R. Davidson et W. T. Simpson, *J. Chem. Soc.* 3175 (1965).