

## REARRANGEMENT DE LA CATHARINE EN MILIEU ACIDE: ACTION DE L'ACIDE TRIFLUOROACETIQUE<sup>1</sup>

P. RASOANAIVO, N. LANGLOIS,\* A. CHIARONI et C. RICHE  
 Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 11 July 1978)

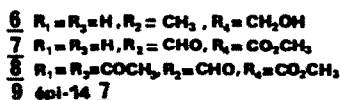
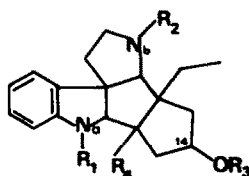
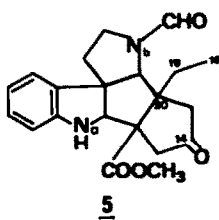
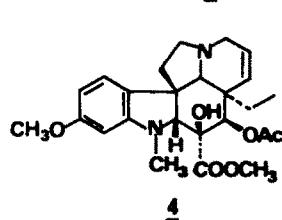
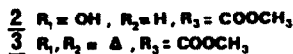
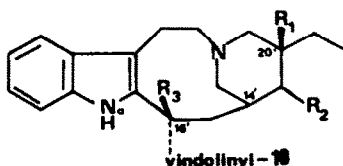
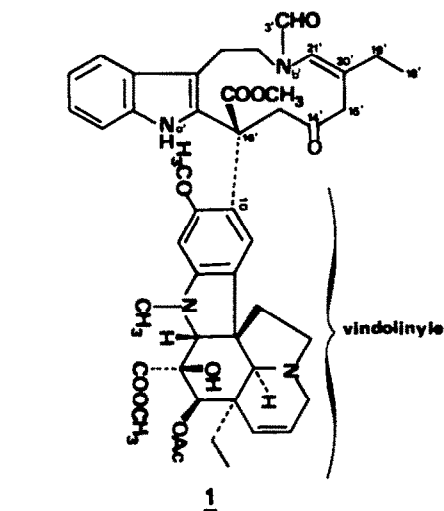
**Abstract**—Cleavage of catharine 1 by trifluoroacetic acid led to a pentacyclic product formed by rearrangement of the ibogane moiety with participation of the enamide function. The N-formyl group of compound 5, obtained after NaBH<sub>3</sub>CN reduction, was hydrolyzed leading to a hexacyclic derivative, the structure of which was established by X-ray analysis.

La structure de la catharine 1, "alcaloïde" ou artefact commun à plusieurs espèces de *Catharanthus*,<sup>1-6</sup> a été élucidée en 1974.<sup>7,8</sup> Ce composé bis-indolique appartient au groupe de la vinblastine 2. Il se forme en effet, par oxydations et fragmentation du cycle tétrahydropyridinique de l'anhydrovinblastine 3,<sup>9-10</sup> ce qui constitue la première hémisynthèse consciente<sup>11</sup> de ce composé.

La liaison carbone-carbone qui relie les deux éléments de certains alcaloïdes bis-indoliques peut être coupée en milieu acide. On peut distinguer les clivages en milieu réducteur (ex: étain, chlorure stanneux) qui conduisent généralement aux deux éléments intacts<sup>10,12</sup> et les clivages en milieu acide seul qui peuvent donner lieu à des réarrangements.<sup>12</sup> Dans les deux cas, le squelette de la partie indolique de la catharine 1 subit de remarquables modifications dues à la présence d'un enchaînement énamide.

La catharine 1, traitée par de l'acide trifluoroacétique à température ordinaire, conduit, après réduction par le cyanoborohydrure de sodium, à la vindoline 4, identifiée à un échantillon authentique, et à un composé, Rdt = 64%, auquel la structure 5 peut être attribuée.

Il répond à la formule brute C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> déterminée par l'analyse en haute résolution de son pic moléculaire (M<sup>+</sup> m/e 368, 1726) en spectrométrie de masse. Son spectre UV [éthanol λ<sub>max</sub> nm (ε): 248 (12,900), 305 (2500)] est caractéristique d'un chromophore dihydroindolique. Son spectre de RMN du <sup>1</sup>H indique l'existence d'une chaîne éthylique et met en évidence la présence d'un groupe N-formyle (8.31 ppm), d'un groupe méthoxycarbonyle (3.65 ppm) et d'un proton échangeable par deutériation (N<sub>5</sub>-H, 4.2 ppm), confirmée par les absorptions à 1670, 1740 et 3440 cm<sup>-1</sup> dans le spectre IR. Comme dans le cas de la catharine 1,<sup>7,13</sup> la présence du groupe N<sub>5</sub>-formyle de 5 est responsable du dédoublement de



certaines signaux de RMN.<sup>14,15</sup> En RMN du <sup>13</sup>C, on note cependant à champ faible des signaux dédoublés (213.7–212.9; 174.2–173.3 et 163.1–161.7 ppm) qui peuvent être attribués respectivement à des carbonyles de cétone, d'ester et de N-formyle et, à champ fort (66.7–65.4; 64.0–63.3 et 59.7–57.8 ppm), des signaux dédoublés attribués à trois carbones quaternaires. Le déplacement chimique du carbonyle cétonique est compatible avec une cyclopentanone dépourvue de substituant en  $\alpha$  du carbonyl<sup>16</sup> et la présence des trois carbones quaternaires s'accorde avec la formule plane 5.

La présence des différents groupements fonctionnels de 5 identifiés par analyse spectrale est confirmée par réductions: le composé 5, par action de LiAlH<sub>4</sub>, donne naissance principalement au dérivé N<sub>b</sub>-méthylé 6 et la réduction par NaBH<sub>4</sub> conduit rapidement aux deux alcools épimères 7 (Rdt 77%, dérivé N,O-diacétylé 8) et 9 (Rdt 19%).

#### Mécanisme de formation du composé 5 (Schéma 1)

Bien que moins nucléophile que celui des énamines, le carbone insaturé en  $\beta$  de l'atome d'azote d'une fonction énamide peut réagir avec un centre électrophile;<sup>17</sup> dans le cas de la catharine 1, l'équivalent d'une charge positive créée en 16' par le clivage de la liaison C<sub>16</sub>-C<sub>10</sub> peut être ainsi compensée par formation d'une liaison C<sub>20</sub>-C<sub>16</sub> (b). Il est plus probable que les électrons du noyau indolique interviennent également dans la réaction et que la cyclisation C<sub>20</sub>-C<sub>16</sub> s'effectue sur un intermédiaire de type a. Une seconde cyclisation (C<sub>7</sub>→C<sub>21</sub>) d'un intermédiaire N-acylimmonium b avec participation de l'atome d'azote Na, analogue à celles souvent observées avec les immoniums, donnerait naissance à c qui conduirait au composé 5 par réduction.

Les configurations relatives des centres asymétriques 7 et 21 créés dans le second stade sont très vraisemblablement liées à celles des centres 16 et 20 du précurseur b. Le composé 5 est dépourvu de pouvoir

rotatoire; il pourrait donc s'agir d'un racémique, ce qui apparait clairement par analyse aux RX du dérivé 10, et vient à l'appui d'un mécanisme par étapes pour la formation de la liaison C<sub>20</sub>-C<sub>16</sub>.

Pour faciliter l'étude des spectres de RMN en supprimant les dédoublés de signaux, le groupe N<sub>b</sub>-formyle du composé 5 a été hydrolysé, avec formation quantitative du dérivé desformylé 10 (M<sup>+</sup> à m/e 340), identique au produit obtenu en faible quantité par clivage de la catharine 1 en milieu réducteur (HCl/Zn).

La structure 10b a tout d'abord été postulée pour ce dérivé. A cause de l'absorption du groupe méthoxycarbonyl, son spectre IR ne permet pas la caractérisation d'un carbonyle cétonique, mais, en RMN du <sup>1</sup>H,<sup>18</sup> un massif de 4 protons vers 2.2 ppm a été attribué<sup>13,19</sup> aux protons en  $\alpha$  d'un carbonyle (C<sub>15</sub>H<sub>2</sub> et C<sub>17</sub>H<sub>2</sub>): en effet, ce massif disparaît dans le spectre du composé tétra-déutérié d<sub>4</sub>-10 (obtenu par traitement de 10 par CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OD. Par ailleurs, la réduction de 10 par un excès de NaBH<sub>4</sub> conduit, assez lentement, à un dérivé dihydrogéné plus polaire (M<sup>+</sup> m/e 342) dont les données spectrales sont compatibles avec la structure 11.

Le composé 10 a été soumis à l'analyse aux RX pour connaître avec certitude les configurations relatives des cinq carbones asymétriques.

Cependant, si cette analyse confirme bien la structure attribuée au composé précurseur 5, elle démontre que la structure cristalline de 10 est hexacyclique 10a (Schéma 2).

Le composé 10a cristallise dans le système triclinique. Le groupe spatial est P $\bar{1}$ , la maille cristalline contenant quatre molécules reliées entre elles par un centre de symétrie. Ceci établit le caractère racémique de 10. La stéréochimie de la molécule est représentée en perspective sur la Fig. 1. Le système hexacyclique constitue une cage qui impose des contraintes stériques importantes entre les atomes C(5) et C(6) d'une part et l'atome C(17) d'autre part (C<sub>5</sub>...C<sub>17</sub>: 3.01; C<sub>6</sub>...C<sub>17</sub>: 3.20 Å), l'atome

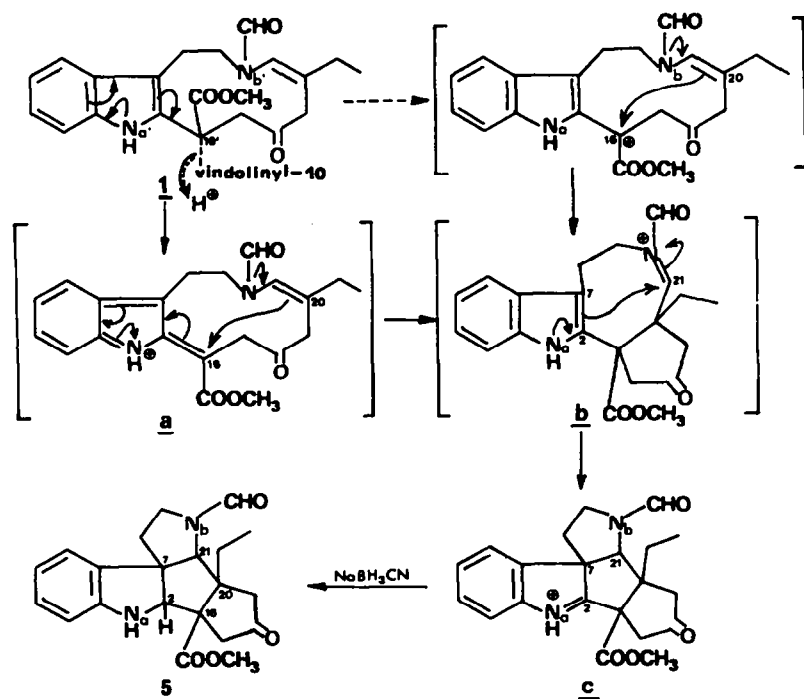


Schéma 1.

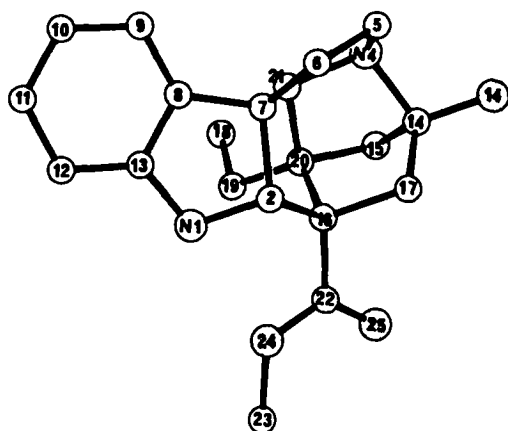
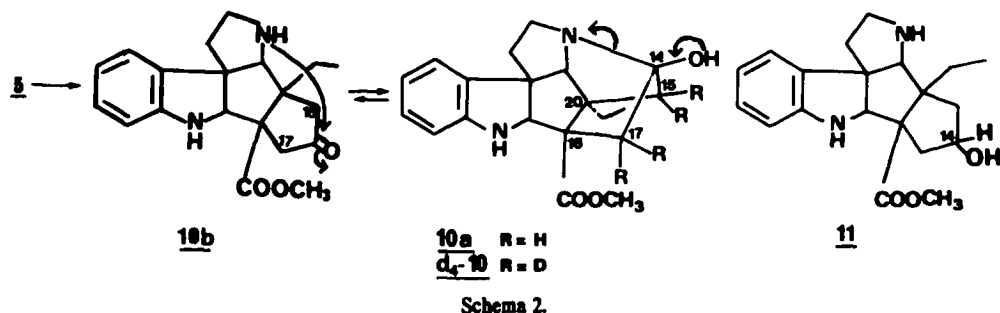


Fig. 1. Vue en perspective de 10a.

d'hydrogène  $H_{3\beta}$  étant très proche des atomes d'hydrogène  $H_2$  et  $H_{17\beta}$ . La structure cristalline est caractérisée par un désordre de position qui ne nous a pas permis d'obtenir des données précises sur les distances interatomiques (erreur moyenne sur une longueur de liaison de 0.01 Å). Il y a deux molécules indépendantes dans la maille cristalline et on notera que ces deux molécules n'adoptent pas des conformations identiques. Entre les molécules A et B, on observe, en premier lieu, une rotation d'environ  $50^\circ$  autour de la liaison C(16)–C(22) du groupement méthoxycarboxyle. On constate, ensuite, de faibles différences de conformation qui peuvent être attribuées à l'orientation différente du groupement méthoxycarboxyle. Cette comparaison a été réalisée en utilisant la méthode de confrontation des écarts à une loi gaussienne (voir Partie Expérimentale).

Le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  du composé 10, enregistré pour mettre en évidence un équilibre éventuel en solution entre les formes hexacyclique 10a et pentacyclique 10b, indique l'absence de carbonyle cétonique.

Il apparaît donc que le composé 10a n'évolue vers la forme pentacyclique qu'en présence de réactif basique tel que le méthanolate de sodium (Schéma 2).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du polarimètre électronique Perkin-Elmer 141MC. Les spectres IR ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , sauf indication contraire) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 257, les spectres UV (EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$  nm ( $\epsilon$ )) sur appareil Bausch et Lomb Spectronic 505 et les courbes de DC [EtOH  $\lambda_{\text{max}}$  nm ( $\Delta\epsilon$ )] sur dichrographe Roussel-Jouan. Les spectres de RMN (sauf mention contraire dans  $\text{CDCl}_3$ , avec le TMS comme indicateur interne  $\delta = 0$  ppm) ont été effectués, pour le  $^1\text{H}$  sur appareils Varian T60 ou IEF 240 MHz (les constantes de couplage sont exprimées en Hz, les lettres s, d, t, et m désignent respectivement les singulets, doublets, triplets, et

multipléts), et, pour le  $^{13}\text{C}$  sur appareil Brüker HX 90 E. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographe AEI type MS 9. Les chromatographies sur couches épaisses (CCE) ont été effectuées avec le Kieselgel HF 254 + 366 Merck.

#### Action de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ sur la catharine 1

Une solution de 600 mg de catharine dans  $15 \text{ cm}^3$  de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  est maintenue à température ambiante sous gaz inerte ( $\text{N}_2$ ) pendant 5 hr puis l'acide trifluoroacétique est éliminé par évaporation sous pression réduite sans chauffer. Le résidu obtenu est directement réduit.

#### Réduction au $\text{NaBH}_4\text{CN}$

A une solution du mélange précédent dans  $10 \text{ cm}^3$  de méthanol, on ajoute, à température ordinaire et sous agitation, 130 mg de  $\text{NaBH}_4\text{CN}$  en 4 fois. Après 20 min, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau contenant un peu de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et extrait par du chloroforme. Les produits obtenus après traitements habituels sont séparés par CCE de silice (éluant éther-hexane-méthanol 80-13-7) ce qui fournit 201 mg de vindoline 4 identifiée à un échantillon authentique (F mélangé,  $R_f$ , IR, RMN, masse et  $\alpha_D$  comparés) et 172 mg (Rdt 64%) de composé 5 [ $\alpha_{\text{D}}^{25}$  0.0;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  0.8;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 1.6$  ( $\text{C} = 0.97$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR: 3440 (NH), 1740 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$  et CO), 1670 (N-CHO), 1610 (indoline); UV: 211, 248 (12,900) et 305 (2500) inchangé en milieu acide ou alcalin = chromophore dihydroindole; RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz): 8.31 (s, 1H, Nb-CHO); 7.3-6.5 (4H aromatiques); 4.62-4.50 (1H, attribué à  $\text{C}_{21}\text{-H}$ ); 4.1 (disparaît par deutération, N<sub>4</sub>-H) 3.65 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 0.87 ( $\text{C}_{14}\text{-H}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$ : 213.7-212.9 ( $\text{C}_{14}\text{-O}$ ); 174.2-173.3 ( $\text{COOCH}_3$ ); 163.2-161.8 (NbCHO); 148.8-148.4 ( $\text{C}_{13}$ ); 135.6-133.1 ( $\text{C}_4$ ); 128.8 ( $\text{C}_{11}$ ); 122.4-121.8 et 119.8-118.7 ( $\text{C}_9$  et  $\text{C}_{10}$ ); 109.3-108.3 ( $\text{C}_{12}$ ); 78.5-78.0 et 75.6 ( $\text{C}_{21}$  et  $\text{C}_2$ ); 66.7-65.4; 64.0-63.3 et 59.7-57.8 ( $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_{16}$  et  $\text{C}_{20}$ ); 52.0 ( $\text{OCH}_3$ ); 48.4-48.1 ( $\text{C}_3$ ); 47.7 et 46.3-45.9 ( $\text{C}_{15}$  et  $\text{C}_{17}$ ); 40.7-39.6 ( $\text{C}_{19}$ ); 30.7-29.1 ( $\text{C}_6$ ); 10.0-9.7 ( $\text{C}_{18}$ ).

SM:	m/e	%	Composition	Tr.	Calc.
	368	91.3	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	368.1726	368.1736
	337	3.7	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$	337.1536	337.1552
	200	8.9	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	200.0943	200.0950
	199	14.6	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$	199.0877	199.0871
	144	37.4	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}$	144.0799	144.0813
	143	100.0	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$	143.0733	143.0735
	130	35.4	$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$	130.0655	130.0657

#### Réduction de 5 par $\text{LiAlH}_4$

A une solution de 65 mg de composé 5 dans  $5 \text{ cm}^3$  de THF anhydre, on ajoute sous azote 60 mg de  $\text{LiAlH}_4$ . Le mélange est porté à reflux pendant 1 h. Après destruction de l'excès d'hydruure à  $0^\circ$ , extraction par du chloroforme et purification par CCE de silice (éluant chloroforme-méthanol 9-1), on isole 46 mg du composé 6: IR: 3320 (NH et OH); absence de bande carbonyle, 1610 (indoline); UV: 210, 249 (7200), 307 (3400) = dihydroindole; RMN du  $^1\text{H}$  (60 MHz): 7.1-6.3 (4H aromatiques), 4.54 (attribué à  $\text{C}_{14}\text{-H}$ ); 2.42 (s, Nb-CH<sub>3</sub>); 0.70 (t, 3H, J = 6.5,  $\text{C}_{14}\text{-H}$ ); SM m/e: 328 ( $\text{M}^+$ ), 297, 186, 185 (pic de base), 173, 158, 144, 143, 130.

**Réduction de 5 par NaBH<sub>4</sub>**

Le composé 5 (41 mg) en solution dans 4 cm<sup>3</sup> de méthanol est réduit par addition d'un excès de NaBH<sub>4</sub> sous agitation à température ordinaire. Après 0.5 h, le mélange réactionnel est dilué par de l'eau distillée et extrait par du chloroforme. La séparation des deux composants par CCE de silice (éluant éther-hexane-méthanol: 7-2-1) fournit 32 mg de 7 et 8 mg de 9. Composé 7: IR 3370 (NH et OH), 1725 (ester), 1660 (NbCHO), 1610 indoline; UV: 248 (7200), 305 (2500); RMN <sup>1</sup>H (60 MHz): 8.35 et 8.27 (2s, 1H, NbCHO); 7.1-6.4 (4H aromatiques); 4.5-4.0 (4H: C<sub>14</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>21</sub>-H et OH); 3.61 et 3.58 (2s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.86 (t, 3H, J<sub>18,19</sub> = 6.5, C<sub>18</sub>-H); SM: m/e 370 (M<sup>+</sup>), 320, 200, 199, 144, 143 (pic de base), 130. Composé 9: IR très voisin de celui de 7 sauf entre 1000 et 1100 cm<sup>-1</sup>; UV: 248 (6100) et 304 (2400); SM: m/e 370 (M<sup>+</sup>), 200, 199, 144, 143 (pic de base), 130.

**Acétylation de l'alcool 7. 7 → 8**

Une solution de 30 mg du composé 7 dans 1 cm<sup>3</sup> de pyridine est acétylée par un excès d'anhydride acétique à température ordinaire. L'extraction classique du milieu réactionnel après 15 h par du chloroforme fournit quantitativement le dérivé N,O-diacétylé 8; IR absence NH et OH, 1735 (esters), 1670 (amides), 1600, 1485; UV: 250 (10,200), 282 (2400), 290 (2100); Na-acétyl dihydroindole. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz): 8.32 (1H, N<sub>b</sub>-CHO), 7.15 (4H aromatiques), 5.32 (m, 1H, C<sub>14</sub>-H), 4.65 (C<sub>7</sub>-H), 4.40 (s, C<sub>21</sub>-H), 3.32 et 3.22 (2s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, Na-COCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 0.90 (~t, C<sub>18</sub>-H); SM: m/e 454 (M<sup>+</sup>, pic de base), 412, 200, 199, 144, 143, 130.

**Desformylation du composé 5. 5 → 10a**

A une solution de 48 mg de 5 dans 4.8 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à température ordinaire sous atmosphère d'azote, 4.8 cm<sup>3</sup> de solution d'acide chlorhydrique dans le méthanol ~1M. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 40 mn, refroidi, alcalinisé par une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et extrait par du CHCl<sub>3</sub>. Le composé 10 (Rdt 100%) cristallise dans l'acétone. F, 203°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.5°, [α]<sub>D</sub><sup>17</sup> +1.1, [α]<sub>D</sub><sup>14</sup> -3.0 (C = 0.65, CHCl<sub>3</sub>); IR 3420 (NH, OH); 1725 (ester), 1610 indoline, absence de bande amide; UV 250 (8200) et 306 (4400); RMN <sup>1</sup>H (60 et 240 MHz): 7.0-6.2 (4H aromatiques), 5.90 (1H, disparaît par deutération attribué à OH); 4.64 (d, 1H, J ~ 3.6, Na-H), 4.25 (d, 1H, J ~ 3.6 → s par irradiation à 4.64 ppm, C<sub>7</sub>-H), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 1H, C<sub>21</sub>-H), 2.2 (4H, C<sub>19</sub>-H<sub>2</sub> et C<sub>17</sub>-H<sub>2</sub>), 1.66 (1H, J<sub>ab</sub> = 14 et J<sub>18,19</sub> = 7, C<sub>19</sub>-Ha) et 1.37 (1H, J<sub>ab</sub> = 14 et J<sub>18,19</sub> = 7, C<sub>19</sub>-H<sub>b</sub>), 0.66 (t, 3H, J<sub>18,19</sub> = 7, C<sub>18</sub>-H); [py d<sub>5</sub> = 6.30 (d, 1H, J ~ 3.8, disparaît par deutération, N<sub>b</sub>-H), 5.89 (1H, disparaît par deutération OH), 4.49 (d, 1H, J ~ 3.8, C<sub>7</sub>-H et 3.93 (s, 1H, C<sub>21</sub>-H)]; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 174.7 (CO-OCH<sub>3</sub>), 150.0 (C<sub>13</sub>), 132.1 (C<sub>6</sub>), 128.3 (C<sub>11</sub>), 123.0 et 118.0 (C<sub>9</sub> et C<sub>10</sub>), 107.9 (C<sub>12</sub>); [py d<sub>5</sub>]: 82.5 et 81.2 (C<sub>2</sub> et C<sub>21</sub>, C<sub>14</sub> se superpose très probablement au signal à 81.2 ppm), 63.6, 62.5 et 60.5 (C<sub>7</sub>, C<sub>16</sub> et C<sub>20</sub>), 51.5 (OCH<sub>3</sub>); 47.8 (C<sub>3</sub>), 45.2, 44.7 et 43.9 (C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub> et C<sub>19</sub>), 22.8 (C<sub>4</sub>), 10.8 (C<sub>10</sub>); SM: m/e 340 (M<sup>+</sup>), 311, 281, 210, 171, 144 (pic de base), 143, 130.

**Dérivé tétraeutérié d<sub>4</sub>-10**

A une solution de 30 mg du composé 10 dans 1 cm<sup>3</sup> de méthanol OD, on ajoute à température ordinaire et sous atmosphère d'argon une solution de méthanoate de sodium préparé en dissolvant 46 mg de sodium dans 1.2 cm<sup>3</sup> de méthanol-OD. La solution obtenue est portée à reflux sous atmosphère d'argon pendant 1 h puis traitée de manière habituelle. On isole 14 mg du composé tétraeutérié d<sub>4</sub>-10. RMN du <sup>1</sup>H très voisin de celui de 10, à l'exception de l'absence des signaux de 4 protons à 2.2 ppm; SM: m/e 344 (M<sup>+</sup>), 315, 285, 214, 171, 144 (pic de base), 143, 130. UV 247 et 305.

**Réduction de 10a par NaBH<sub>4</sub>**

A une solution de 6.0 mg du composé 10a dans 1.5 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute sous agitation à température ordinaire, un excès de NaBH<sub>4</sub> en plusieurs fois. Après 2 h, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau et extrait par du chloroforme. Le produit formé (2.8 mg) est séparé par CCE de silice (éluant chloroforme-méthanol 85-15); IR 3380, 1725, 1610; UV 211, 248

et 302; dihydroindole; SM: m/e 342 (M<sup>+</sup>), 313, 283, 223, 212, 194, 177, 171, 144 (pic de base), 143, 130.

**Clivage de la catharine en milieu réducteur 1 → 10a**

A une solution de 150 mg de catharine 1 dans 30 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 3N, maintenue sous azote, on ajoute 6 g de zinc fraîchement activé<sup>20</sup> avant de porter le mélange à reflux pendant 1 h. La solution obtenue après filtration est alcalinisée à pH 9.5 par une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et extrait par du chloroforme. Les constituants du mélange obtenu sont séparés par CCE de silice (éluant chloroforme-méthanol 95-5). On isole ainsi, en plus de la vindoline 4 et son dérivé désacétylé, un composé (8 mg) identique en tous points au composé 10a. (R<sub>f</sub> [α]<sub>D</sub>, F mélangé, spectre IR et de masse).

**Données cristallographiques**

Système triclinique, groupe spatial P $\bar{1}$ , a = 14.784 (8), b = 12.186 (6), c = 11.230 (4) Å, α = 115.8 (3), β = 79.4 (5), γ = 107.1 (4) Å, Z = 4. Les paramètres de la maille ont été affinés par la méthode des moindres carrés à partir des valeurs de θ de 64 réflexions. Les intensités ont été enregistrées sur un diffractomètre Philips PW 1100, en utilisant la radiation Kα du cuivre (λ = 1.5418 Å). Sur un total de 5761 réflexions mesurées, 3914 répondant au critère I > 3σ(I) ont été considérées comme observées. La statistique des facteurs de structure normalisés suggérant la présence d'un centre de symétrie, la structure a été résolue dans le groupe spatial P $\bar{1}$ , à l'aide du programme MULTAN. Si les deux molécules constituant l'unité asymétrique sont apparues sur la première densité électronique (calculée avec les E), l'affinement des coordonnées n'a pas convergé: R = 0.40. La résolution de la structure a alors été reprise dans le groupe spatial non-centrosymétrique P1 où plusieurs calculs de densité électronique (F) ont été nécessaires pour localiser les quatre molécules contenues dans la maille. L'affinement des coordonnées et des facteurs de température isotrope des 100 atomes a été conduit jusqu'à un facteur d'accord R de 0.24. A ce stade,

Tableau 1. Coordonnées atomiques (×10<sup>4</sup>) et facteurs de température isotropes

ATOM	X	Y	Z	R
N (1)	2525	9097	12133	2.1
C (2)	2246	9083	11801	1.5
C (14)	1257	10700	9505	2.5
C (4)	435	9498	10900	2.2
C (5)	809	10837	12298	2.9
C (6)	1017	10335	13269	2.2
C (7)	203	9022	12366	1.6
C (8)	1207	8143	13066	2.0
C (9)	155	7913	13784	2.7
C (10)	157	7354	14450	3.0
C (11)	973	6649	14366	3.4
C (12)	1814	7003	13444	3.0
C (13)	1772	7710	12974	1.7
C (14)	1327	9759	9858	2.1
C (15)	1143	8400	8998	2.4
C (16)	2307	8772	10343	1.9
C (17)	2343	9099	10192	2.3
C (18)	100	5751	9814	5.3
C (19)	1171	6503	9839	3.3
C (20)	1324	7938	9805	1.0
C (21)	487	8558	11134	1.6
C (22)	3152	8285	9653	2.9
C (23)	4787	8365	9544	5.3
C (24)	3011	8708	10314	3.1
C (25)	3155	7484	9473	5.4
N (1)	3244	4482	4910	2.3
C (2)	4145	4115	4527	2.1
C (14)	8140	1105	4928	1.9
N (1)	4743	1365	5131	1.9
C (5)	5548	2080	4510	2.4
C (6)	5287	3277	4713	2.3
C (7)	4247	3158	5306	1.7
C (8)	3588	3454	4662	1.7
C (9)	3523	3107	3309	2.4
C (10)	2871	3517	2944	3.0
C (11)	2313	4245	3917	2.6
C (12)	2384	4485	5215	2.9
C (13)	3044	4281	6232	1.0
C (14)	4914	1431	4549	1.6
C (15)	3911	1048	6941	1.9
C (16)	4074	3285	7594	1.9
C (17)	5100	3024	7472	2.3
C (18)	1841	364	6236	2.9
C (19)	2384	1728	6949	2.9
C (20)	3492	1970	4730	1.4
C (21)	3901	1854	5321	1.4
C (22)	3716	3782	9008	2.2
C (23)	2737	4976	10490	4.3
C (24)	3234	4629	9339	3.5
C (25)	3815	3374	9771	4.0

l'existence d'un centre de symétrie reliant deux à deux les quatre molécules a été mis en évidence, et nous avons repris l'affinement de la structure dans le groupe spatial  $P\bar{1}$ . Le facteur R final dans ces conditions est aussi de 0.24. Une synthèse de Fourier différence, calculée à ce stade, révèle la présence de résidus de densité électronique que nous avons pu interpréter comme appartenant à deux molécules A' et B', ombres des deux molécules A et B, de poids approximatif 1/10 et déplacées par rapport aux deux molécules A et B de 0.9 Å. Par la suite, nous avons affiné les coordonnées et les facteurs de température isotropes des atomes appartenant aux molécules A et B, les facteurs d'occupation et les paramètres d'orientation et de translation des molécules A' et B' considérées comme des blocs rigides. Ces dernières ont été reconstituées par une procédure de moindres carrés, à partir des pics localisés sur la série de Fourier

différence et des coordonnées des molécules A et B. Les facteurs d'occupation des molécules A' et B' convergent vers 0.104 et 0.108.

La stéréochimie de la molécule étant établie et compte tenu du grand nombre d'atomes contenus dans la maille, nous n'avons pas tenté d'introduire des facteurs de température anisotropes et nous avons négligé la contribution des atomes d'hydrogène. Le facteur d'accord final est de 0.22. Une série différence finale ne montre plus de pics supérieurs à 0.5 électron. Les coordonnées atomiques des deux molécules A et B sont dans le Tableau 1, les distances interatomiques dans le Tableau 2 et les angles de valence dans le Tableau 3. Les coordonnées des molécules A' et B' se déduisent respectivement de celles des molécules A et B par des translations de 0.90 (7) et 0.95 (4) Å.

Les conformations des deux molécules indépendantes

Tableau 2. Distances interatomiques. Erreur moyenne 0.01 Å

N(1) - C(2)	1.495	N'(1) - C'(2)	1.471
N(1) - C(13)	1.420	N'(1) - C'(13)	1.408
N(2) - C(7)	1.584	C'(2) - C'(7)	1.501
C(2) - C(14)	1.401	C'(2) - C'(14)	1.554
N(4) - C(5)	1.517	N'(4) - C'(5)	1.415
N(4) - C(14)	1.492	N'(4) - C'(14)	1.492
N(4) - C(21)	1.493	N'(4) - C'(21)	1.548
C(5) - C(6)	1.545	C'(5) - C'(6)	1.504
C(5) - C(7)	1.487	C'(5) - C'(7)	1.522
C(6) - C(7)	1.535	C'(6) - C'(7)	1.553
C(7) - C(8)	1.404	C'(7) - C'(8)	1.525
C(8) - C(9)	1.374	C'(8) - C'(9)	1.404
C(8) - C(13)	1.401	C'(8) - C'(13)	1.392
C(9) - C(10)	1.415	C'(9) - C'(10)	1.398
C(9) - C(11)	1.403	C'(9) - C'(11)	1.396
C(10) - C(11)	1.403	C'(10) - C'(11)	1.444
C(10) - C(12)	1.505	C'(10) - C'(12)	1.398
C(11) - C(12)	1.505	C'(11) - C'(12)	1.520
C(12) - C(13)	1.520	C'(12) - C'(13)	1.523
C(13) - C(14)	1.547	C'(13) - C'(14)	1.556
C(14) - C(20)	1.573	C'(14) - C'(20)	1.608
C(15) - C(20)	1.539	C'(15) - C'(20)	1.541
C(15) - C(21)	1.484	C'(15) - C'(21)	1.496
C(16) - C(21)	1.554	C'(16) - C'(21)	1.514
C(16) - C(22)	1.554	C'(16) - C'(22)	1.562
C(17) - C(22)	1.301	C'(17) - C'(22)	1.555
C(18) - C(22)	1.255	C'(18) - C'(22)	1.306
C(19) - C(22)	1.301	C'(19) - C'(22)	1.211
C(20) - C(23)	1.484	C'(20) - C'(23)	1.503
C(21) - C(23)		C'(21) - C'(23)	

Tableau 3. Angles de valence (°). Erreur moyenne 1°

C(2) - N(1) - C(13)	108	C'(2) - N'(1) - C'(13)	109
N(1) - C(2) - C(7)	105	N'(1) - C'(2) - C'(7)	103
N(1) - C(2) - C(14)	113	N'(1) - C'(2) - C'(14)	114
C(7) - C(2) - C(14)	104	C'(7) - C'(2) - C'(14)	103
C(5) - N(4) - C(14)	115	C'(5) - N'(4) - C'(14)	114
C(5) - N(4) - C(21)	110	C'(5) - N'(4) - C'(21)	107
C(14) - N(4) - C(21)	105	C'(14) - N'(4) - C'(21)	107
C(5) - C(6) - C(7)	107	C'(5) - C'(6) - C'(7)	109
C(2) - C(7) - C(6)	113	C'(2) - C'(7) - C'(6)	104
C(2) - C(7) - C(8)	103	C'(2) - C'(7) - C'(8)	102
C(6) - C(7) - C(8)	104	C'(6) - C'(7) - C'(8)	105
C(2) - C(7) - C(13)	115	C'(2) - C'(7) - C'(13)	116
C(6) - C(7) - C(13)	104	C'(6) - C'(7) - C'(13)	105
C(8) - C(7) - C(13)	117	C'(8) - C'(7) - C'(13)	114
C(2) - C(14) - C(5)	128	C'(2) - C'(14) - C'(5)	129
C(2) - C(14) - C(21)	111	C'(2) - C'(14) - C'(21)	110
C(5) - C(14) - C(21)	121	C'(5) - C'(14) - C'(21)	122
C(2) - C(13) - C(8)	114	C'(2) - C'(13) - C'(8)	112
C(2) - C(13) - C(9)	121	C'(2) - C'(13) - C'(9)	120
C(8) - C(13) - C(9)	123	C'(8) - C'(13) - C'(9)	122
C(10) - C(9) - C(8)	114	C'(10) - C'(9) - C'(8)	115
C(10) - C(9) - C(11)	114	C'(10) - C'(9) - C'(11)	111
C(8) - C(9) - C(11)	112	C'(8) - C'(9) - C'(11)	127
C(13) - C(8) - C(9)	125	C'(13) - C'(8) - C'(9)	122
C(13) - C(8) - C(7)	123	C'(13) - C'(8) - C'(7)	108
C(7) - C(8) - C(9)	111	C'(7) - C'(8) - C'(9)	110
C(14) - C(5) - C(6)	122	C'(14) - C'(5) - C'(6)	112
C(14) - C(5) - C(7)	110	C'(14) - C'(5) - C'(7)	99
C(6) - C(5) - C(7)	107	C'(6) - C'(5) - C'(7)	112
C(14) - C(21) - C(4)	111	C'(14) - C'(21) - C'(4)	106
C(14) - C(21) - C(5)	101	C'(14) - C'(21) - C'(5)	97
C(4) - C(21) - C(5)	94	C'(4) - C'(21) - C'(5)	109
C(14) - C(21) - C(14)	109	C'(14) - C'(21) - C'(14)	106
C(5) - C(21) - C(14)	107	C'(5) - C'(21) - C'(14)	116
C(5) - C(21) - C(22)	110	C'(5) - C'(21) - C'(22)	102
C(14) - C(21) - C(22)	110	C'(14) - C'(21) - C'(22)	110
C(22) - C(21) - C(20)	119	C'(22) - C'(21) - C'(20)	114
C(22) - C(21) - C(14)	103	C'(22) - C'(21) - C'(14)	103
C(14) - C(21) - C(20)	119	C'(14) - C'(21) - C'(20)	117
C(20) - C(21) - C(14)	102	C'(20) - C'(21) - C'(14)	101
C(20) - C(21) - C(22)	117	C'(20) - C'(21) - C'(22)	115
C(14) - C(21) - C(22)	103	C'(14) - C'(21) - C'(22)	107
C(21) - C(20) - C(15)	107	C'(21) - C'(20) - C'(15)	103
C(21) - C(20) - C(16)	114	C'(21) - C'(20) - C'(16)	109
C(15) - C(20) - C(16)	103	C'(15) - C'(20) - C'(16)	112
C(21) - C(20) - C(25)	117	C'(21) - C'(20) - C'(25)	122
C(16) - C(20) - C(25)	101	C'(16) - C'(20) - C'(25)	123
C(21) - C(20) - C(26)	114	C'(21) - C'(20) - C'(26)	115
C(16) - C(20) - C(26)	107	C'(16) - C'(20) - C'(26)	115
C(21) - C(20) - C(27)	103	C'(21) - C'(20) - C'(27)	109
C(16) - C(20) - C(27)	110	C'(16) - C'(20) - C'(27)	112
C(21) - C(20) - C(28)	103	C'(21) - C'(20) - C'(28)	123
C(16) - C(20) - C(28)	115	C'(16) - C'(20) - C'(28)	115
C(21) - C(20) - C(29)	122	C'(21) - C'(20) - C'(29)	123
C(16) - C(20) - C(29)	118	C'(16) - C'(20) - C'(29)	115

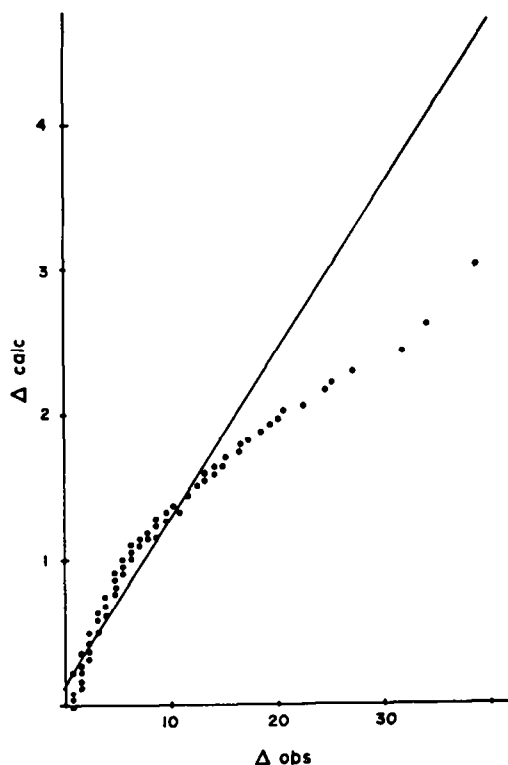


Fig. 2. Comparaison des 2 molécules indépendantes par la méthode de confrontation à une loi gaussienne. ●: écart observé entre les distances interatomiques.

contenues dans la maille cristalline ont été comparées par la méthode de confrontation des variations à une loi gaussienne.<sup>21</sup> Dans cette méthode, les écarts entre toutes les distances interatomiques sont rapprochés de ceux que l'on observerait dans le cas d'une répartition gaussienne.<sup>22</sup> Il apparaît immédiatement que les groupes méthoxycarbonyles n'ont pas la même orientation. Si l'on exclut ces quatre atomes de la comparaison, les écarts sont encore significatifs: la courbe expérimentale s'écartant nettement de la droite théorique (Fig. 2).

Il faut noter que ces écarts sont faibles; l'écart moyen entre les 2 molécules étant de 0.18 Å.

Les principaux programmes de calcul utilisés sont: traitement des données: PHIL (Riche), méthodes directes: MULTAN (Germain, Main et Woolfson), affinement des groupes: ORION (André, Fourme et Renaud), ajustement de deux molécules par la

méthode des moindres carrés: BMFFT (Nyburg) comparaison des écarts de conformation à une loi gaussienne: NPPA (Riche).

**Remerciements**—Nous remercions Mr. P. Potier, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles et Madame C. Pascard, Maître de Recherche au C.N.R.S., pour l'intérêt porté à ce travail. Nous remercions également le Dr. P. Bladon (Université de Strathclyde, Glasgow) pour l'analyse en haute résolution d'un spectre de masse et le Dr. A. Ahond (I.C.S.N.) pour sa participation à l'interprétation des spectres de RMN du <sup>13</sup>C.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>Communication préliminaire cf. Réf. 13.
- <sup>2</sup>G. H. Svoboda, M. Gorman, N. Neuss et A. J. Barnes, *J. Pharm. Sci.* **50**, 409 (1961).
- <sup>3</sup>D. J. Abraham, N. R. Farnsworth, R. N. Blomster et R. E. Rhodes, *Ibid.* **56**, 401 (1967).
- <sup>4</sup>P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier, *Phytochemistry* **11**, 2616 (1972).
- <sup>5</sup>N. Langlois et P. Potier, *Ibid.* **11**, 2617 (1972).
- <sup>6</sup>W. D. Loub, *Diss. Abstr. Int.* **B33**, 5219 (1973).
- <sup>7</sup>P. Rasoanaivo, A. Ahond, J. P. Cosson, N. Langlois, P. Potier, J. Guilhem, A. Ducruix, C. Riche et C. Pascard, *C.R. Acad. Sci.* **279C**, 75 (1974).
- <sup>8</sup>J. Guilhem, A. Ducruix, C. Riche et C. Pascard, *Acta Cryst.* **B32**, 936 (1976).
- <sup>9</sup>N. Langlois et P. Potier, *J.C.S. Chem. Comm.* 102 (1978).
- <sup>10</sup>R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, P. Potier, A. Chiaroni et C. Riche, *Tetrahedron* **34**, 677 (1978).
- <sup>11</sup>J. P. Kutney, J. Balsevich, G. H. Bokelman, T. Hibino, T. Honda, I. Itoh, A. H. Ratcliffe et B. R. Worth, *Can. J. Chem.* **56**, 62 (1978); <sup>12</sup>J. P. Kutney, J. Balsevich et B. R. Worth, *Heterocycles* **9**, 493 (1978).
- <sup>13</sup>N. Neuss, M. Gorman et N. J. Cone, *Lloydia* **27**, 389 (1964).
- <sup>14</sup>P. Rasoanaivo, Thèse de Doctorat ès Sciences, Orsay (1974).
- <sup>15</sup>M. Martin et G. Martin, *C.R. Acad. Sci.* **256**, 403 (1963).
- <sup>16</sup>J. P. Hymon et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **49**, 2067 (1966).
- <sup>17</sup>J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press, New York (1972).
- <sup>18</sup>Y. H. Suen et H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. France* 1460 (1965) et réf. citées.
- <sup>19</sup>S. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725 (1973).
- <sup>20</sup>L. M. Jackmann et S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2nd Edn, Vol. 5 in International Series of Monographs in Organic Chemistry, Pergamon Press, Oxford (1969).
- <sup>21</sup>L. F. Fieser and M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, p. 1276. Wiley, New York (1967).
- <sup>22</sup>S. C. Abrahams et E. T. Keve, *Acta Cryst.* **A27**, 2912 (1972).
- <sup>23</sup>W. H. De Camp, *Ibid.* **A24**, 390 (1968).