

Acta Cryst. (1975). B31, 2378

Structure Cristalline et Moléculaire d'un Nouvel Alcaloïde Indolique, l'Akagérine: $C_{20}H_{24}N_2O_2$

PAR L. DUPONT ET O. DIDEBERG

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

ET L. ANGENOT

Laboratoire de Pharmacognosie, Institut de Pharmacie, Université de Liège, Rue Fusch 5, B-4000, Liège, Belgique

(Reçu le 7 mars 1975, accepté le 19 mars 1975)

Akagerine is a new indolic alkaloid first isolated by Angenot from roots of *Strychnos usambarensis*. The crystal structure was determined by direct methods from three-dimensional diffractometer data. The crystals are tetragonal, space group $P4_12_12$ or $P4_32_12$ with $a=b=9.255$, $c=42.165$ Å, $Z=8$. The parameters were refined with full-matrix least-squares calculations to a final R value of 0.056. The absolute configuration was not determined. This is the first report of a seven-membered ring with an N(1)–C(17) bond (conventional notation for indolic alkaloid). The lone-pair of electrons on N(4) is *cis* with respect to C(3)H and C(15)H. The cohesion of the structure is the result of one hydrogen bond $OH \cdots N$ (2.770 Å) and van der Waals interactions.

Introduction

L'akagérine est un nouvel alcaloïde indolique extrait des racines de *Strychnos usambarensis* Gilg provenant

du Parc National de l'Akagera (Ruanda). Les techniques spectrométriques (u.v., i.r., r.m.n. et masse) ont fourni la formule brute et des éléments de structure (Angenot, Dideberg & Dupont, 1975); la présente

étude par diffraction X a permis d'établir sans ambiguïté la structure et la stéréochimie relative de la molécule, et plus particulièrement du cycle perhydro-azepine accolé à la tétrahydro β carboline. La configuration absolue n'a pu être établie.

La Fig. 1 montre la molécule d'akagérine avec la numérotation atomique utilisée conventionnellement pour les alcaloïdes indoliques. L'akagérine est un alcaloïde tétracyclique doué d'une fonction aldéhydique susceptible de réagir aisément avec une molécule de tryptamine pour former des alcaloïdes dimères bis-indoliques et heptocycliques d'un type cependant différent de l'usambarensine (Dideberg, Dupont & Angenot, 1975).

Données expérimentales

Les cristaux ont été obtenus par évaporation d'une solution de l'alcaloïde dans l'hexane. Le Tableau 1 reprend quelques données cristallographiques et phy-

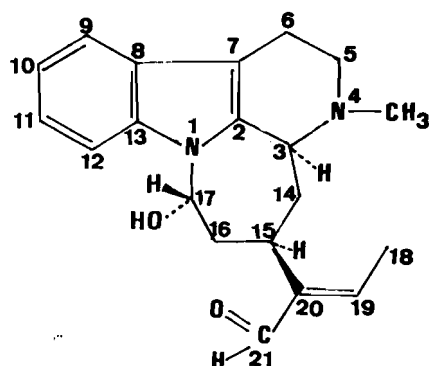


Fig. 1. La molécule d'akagérine, avec la numérotation atomique conventionnelle des alcaloïdes indoliques.

siques du composé étudié. L'échantillon utilisé pour l'étude diffractométrique avait pour dimensions $0,1 \times 0,2 \times 0,5$ mm. Les intensités de 1420 réflexions ont été mesurées au moyen d'un diffractomètre automatique à quatre cercles Hilger et Watts; 241 réflexions dont les valeurs de I étaient inférieures à $2\sigma(I)$ ont été considérées comme inobservées. Les intensités mesurées ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation, mais pas de l'absorption.

Tableau 1. Données cristallographiques et physiques

$C_{20}H_{24}N_2O_2$	$Z=8$
Tétragonal	$F(000)=1392$
$P4_12_12$ ou $P4_32_12$	$M=324,42$
$a=b=9,255$ (3) Å	$\lambda=1,5418$ Å
$c=42,165$ (10)	$d_{calc}=1,18$ g cm $^{-3}$
$V=3611$ Å 3	$\mu=5,12$ cm $^{-1}$

Détermination et affinement de la structure

La structure a été résolue par méthode directe (programme *MULTAN*: Declercq, Germain, Main & Woolfson, 1973; Koch, 1974). Parmi les 64 solutions proposées, celle ayant le critère de confiance le plus élevé a fourni les positions de 23 atomes non-hydrogène. Le dernier atome a été fourni par synthèse de Fourier-différence. L'affinement de ces coordonnées a été réalisé avec des facteurs de température isotrope, jusqu'à $R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_c|} = 17,4\%$.

L'introduction de l'anisotropie a permis de réduire la valeur de R_1 à 11,5%. Une nouvelle synthèse ($F_o - F_c$) a alors été calculée, mais elle n'a pu donner les positions de tous les atomes H avec une précision suffisante. Aussi, ce sont des positions calculées qui ont été introduites, pour la plupart des hydrogènes, dans le calcul des facteurs de structures; ces dernières

Tableau 2. Coordonnées et paramètres d'agitation thermique des atomes non-hydrogène ($\times 10^4$)

	x	y	z	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
C(6)	3605 (8)	11253 (7)	3498 (2)	237 (12)	143 (9)	10 (1)	4 (8)	-32 (2)	3 (2)
C(5)	2824 (7)	11178 (7)	3816 (2)	163 (10)	168 (10)	12 (1)	-17 (8)	-26 (2)	71 (2)
C(22)	1869 (7)	9451 (9)	4201 (2)	132 (8)	280 (14)	12 (1)	-12 (9)	19 (2)	19 (2)
C(3)	4437 (6)	9351 (6)	4050 (1)	131 (7)	118 (7)	7 (1)	-4 (6)	4 (1)	11 (1)
C(2)	5390 (6)	9706 (5)	3777 (1)	137 (8)	104 (7)	6 (1)	-6 (6)	-4 (1)	-12 (1)
C(13)	7407 (7)	9866 (6)	3486 (1)	181 (9)	134 (8)	7 (1)	-15 (7)	17 (2)	-49 (1)
C(12)	8832 (7)	9816 (7)	3369 (2)	204 (10)	160 (9)	10 (1)	-20 (8)	30 (2)	-52 (2)
C(11)	9122 (10)	10546 (10)	3100 (2)	312 (17)	260 (14)	10 (1)	-13 (14)	46 (3)	-173 (2)
C(10)	8079 (13)	11318 (10)	2940 (2)	385 (22)	280 (16)	7 (1)	-2 (15)	32 (3)	-277 (2)
C(9)	6617 (10)	11420 (8)	3049 (1)	329 (17)	219 (12)	7 (1)	-2 (12)	-18 (2)	-181 (2)
C(8)	6308 (7)	10659 (7)	3335 (1)	231 (11)	140 (8)	6 (1)	-4 (8)	-1 (2)	-91 (1)
C(7)	5043 (6)	10542 (6)	3527 (1)	170 (9)	116 (7)	8 (1)	-3 (7)	-13 (2)	-15 (1)
C(14)	4994 (6)	10067 (6)	4356 (1)	169 (8)	153 (8)	7 (1)	-8 (7)	-4 (1)	42 (1)
C(15)	6276 (7)	9246 (6)	4505 (1)	191 (9)	134 (8)	7 (1)	4 (7)	-3 (1)	-7 (1)
C(16)	7669 (6)	9252 (7)	4313 (1)	143 (8)	159 (9)	8 (1)	5 (7)	-12 (1)	-10 (2)
C(17)	7619 (6)	8452 (6)	3998 (1)	123 (7)	114 (7)	10 (1)	3 (6)	3 (1)	16 (1)
C(20)	6534 (8)	9811 (8)	4838 (1)	250 (12)	228 (12)	7 (1)	8 (10)	-9 (2)	3 (2)
C(21)	7235 (17)	11209 (15)	4887 (2)	653 (40)	416 (27)	8 (1)	-34 (28)	1 (4)	-453 (3)
C(19)	6096 (9)	9207 (10)	5099 (2)	215 (13)	351 (18)	8 (1)	22 (12)	18 (2)	118 (2)
C(18)	5286 (12)	7890 (15)	5128 (2)	343 (21)	504 (28)	14 (1)	53 (20)	82 (3)	118 (4)
N(1)	6833 (5)	9262 (5)	3757 (1)	124 (6)	138 (6)	7 (1)	-3 (5)	9 (1)	4 (1)
N(4)	2947 (5)	9705 (5)	3951 (1)	125 (6)	147 (8)	10 (1)	-9 (5)	-2 (1)	42 (1)
O(17)	7039 (4)	7071 (4)	4039 (1)	151 (5)	96 (5)	12 (1)	-1 (4)	11 (1)	17 (1)
O(21)	7701 (15)	11953 (10)	4683 (2)	1138 (44)	409 (18)	15 (1)	-48 (24)	29 (4)	-886 (3)

positions n'ont pas été affinées à cause du nombre relativement peu élevé de réflexions vis-à-vis du nombre de paramètres. Deux cycles d'affinement supplémentaires ont amené la valeur R_1 égale à 0,105. Jusqu'ici tous les calculs ont été réalisés avec l'approximation des blocs diagonaux (9×9) au moyen du programme *NRC-10* (Ahmed, Hall, Pippy & Saunderson, 1967). Les derniers cycles d'affinement ont été calculés en utilisant la matrice entière des équations normales avec une version modifiée du programme *SFLS* de Prewitt (1969). Les valeurs finales* des différents facteurs de confiance (calculées pour 1166 réflexions) sont les suivantes: $R_1=0,056$; $R_2=\sum |W||F_o|-|F_c|/\sum |W|F_o|=0,063$; $R_3=[\sum W(F_o-F_c)^2/\sum WF_o^2]^{1/2}=0,077$.

Tableau 3. Coordonnées des atomes H ($\times 10^3$)

	x	y	z
H(61)	292	1071	332
H(62)	371	1239	342
H(51)	336	1196	398
H(52)	170	1150	380
H(221)	177	1032	436
H(222)	219	854	436
H(223)	82	926	411
H(3)	448	818	411
H(12)	977	922	348
H(11)	1016	1063	297
H(10)	836	1184	271
H(9)	576	1206	292
H(141)	534	1118	431
H(142)	412	1013	454
H(15)	590	811	452
H(161)	788	1041	428
H(162)	850	883	447
H(17)	872	828	392
H(170)	732	606	395
H(21)	741	1146	515
H(19)	628	965	534
H(181)	429	809	515
H(182)	532	722	490
H(183)	555	713	532

* La liste des facteurs de structure a été déposée aux archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 31011: 15 pp., 1 microfiche). Des copies peuvent être obtenues en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13, White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Le système de pondération est celui de Cruickshank (1961). Les facteurs de diffusion utilisés sont ceux proposés par Hanson, Herman, Lea & Skillman (1964).

Une dernière synthèse ($F_o - F_c$) a confirmé la validité de la solution proposée.

Les valeurs finales des paramètres atomiques et leurs déviations standard sont données dans les Tableaux 2 et 3. La Fig. 2 montre une vue stéréoscopique de la molécule.

Les données expérimentales n'ont pas permis de déterminer la configuration absolue de la molécule; cependant l'étude des arguments biogénétiques (Angebot *et al.*, 1975) accordent une plus grande probabilité à la forme de l'akagerine représentée sur les Figs. 1 et 2 et qui est l'énantiomorphe de celle décrite dans cette étude structurale.

Discussion de la structure

Longueurs et angles des liaisons

Les longueurs et les angles des liaisons intramoléculaires sont indiquées sur les Figs. 3 et 4, respectivement. Les déviations standard sont comprises entre 0,006 et 0,016 Å pour les distances et sont de l'ordre de $0,3^\circ$ pour les angles.

Le fait que la cyclisation est réalisée vers N(1) par la liaison N(1)-C(17) plutôt que vers N(4) par C(21)-N(4) comme c'est le cas pour tous les alcaloïdes indoliques étudiés jusqu'à présent (et notamment l'usambarensine, citée plus haut) empêchent de faire des comparaisons intéressantes avec des travaux antérieurs, au niveau des longueurs et des angles des liaisons covalentes.

Conformation moléculaire

Les écarts des atomes à quelques plans moyens sont donnés dans le Tableau 4. Les cycles *A* et *B* sont plans et font un angle de $2,6^\circ$ entre eux (Tableau 5). L'atome N(4) est tétraédrique; le doublet libre est en position *cis* par rapport à la liaison C(3)-H(3); N(1) est, lui, beaucoup plus proche du plan formé par les atomes C(2), C(13) et C(17) qui lui sont liés. L'angle entre le cycle *B* et le plan moyen des atomes du cycle à sept

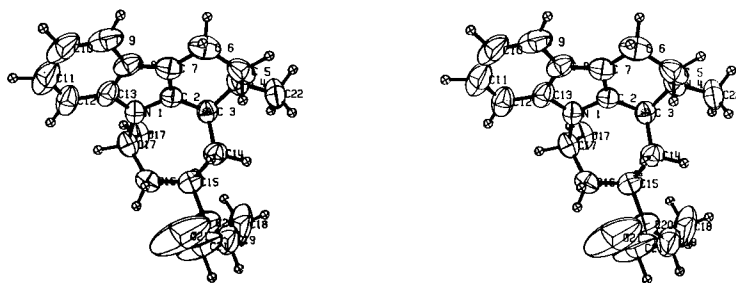


Fig. 2. Vue stéréoscopique de la molécule.

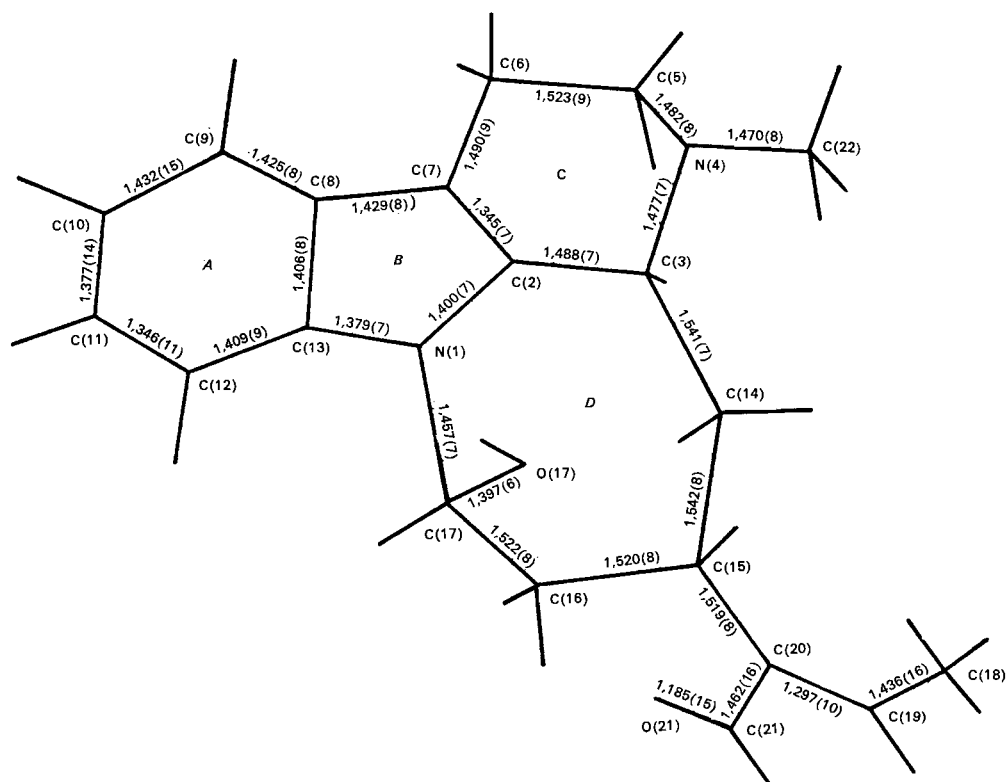


Fig. 3. Longueurs des liaisons intramoléculaires avec les déviations standard.

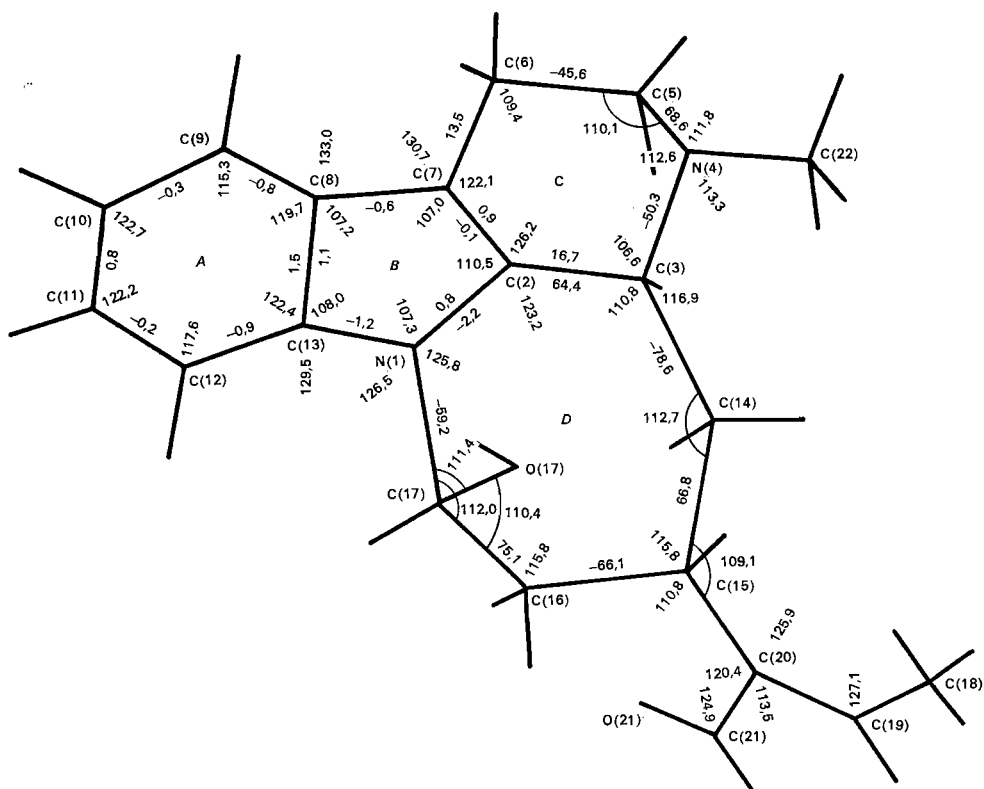


Fig. 4. Angles des liaisons et angles de torsion à l'intérieur des cycles.

Tableau 4. Distances des atomes à quelques plans moyens (10^{-3} Å)

	Plan 1: cycle A	Plan 2: cycle B	Plan 3: cycle C	Plan 4: cycle D	Plan 5: C(15) C(20) C(21) C(19) O(21)	Plan 6: C(3) C(5) C(22)	Plan 7: C(2) C(13) C(17)
	1	2	3	4	5	6	7
C(6)		-107 (6)	108 (6)*				
C(5)			-323 (7)*			0*	
C(22)			294 (8)			0*	
C(3)		-85 (5)	-133 (5)*	-419 (5)*		0*	
C(2)		-3 (5)*	-57 (5)*	205 (5)*			0*
C(13)	7 (6)*	-7 (6)*		934 (6)			0*
C(12)	-1 (6)*	-80 (6)					
C(11)	-5 (9)*						
C(10)	5 (9)*						
C(9)	1 (7)*	-26 (7)					
C(8)	-7 (8)*	5 (6)*	9 (6)				
C(7)	-79 (5)	-2 (5)*	60 (5)*	915 (5)			
C(14)			-1531 (6)	290 (6)*			
C(15)				-143 (6)*	9 (6)*		
C(16)				265 (6)*			
C(17)		-109 (5)		-385 (1)*			0*
C(20)				348 (8)	-26 (7)*		
C(21)					8 (15)*		
C(19)					9 (8)*		
C(18)					83 (12)*		
N(1)	-28 (4)	6 (4)*	-179 (4)	187 (4)*			48 (4)
N(4)			345 (5)*	-465 (5)		411 (5)	
O(17)				-1769 (3)			
O(21)					0 (13)*		
H(3)				-1456 (0)		496 (0)	
H(15)				-1256 (0)			

pièces *D* est voisin de 146° . Les atomes H(3) et H(15) sont en position *cis* l'un par rapport à l'autre. Le plan des atomes C(15), C(20), C(19) et O(21) fait un angle de 95° avec le plan moyen du cycle *D*.

cette hypothèse, dans les valeurs relativement élevées des paramètres d'agitation thermique de C(18), C(21) et O(21) suivant les directions perpendiculaires aux liaisons covalentes.

Tableau 5. Angles entre plans moyens

1-2	2,6°	2-4	145,8°
1-3	7,9	3-4	142,2
2-3	6,3	5-4	94,6

Les angles de torsion à l'intérieur des cycles sont donnés sur la Fig. 4. Les conformations autour des liaisons C(15)-C(20) et N(4)-C(3) sont représentées sur la Fig. 5.

Empilement moléculaire

Le Tableau 6 donne la liste des distances intermoléculaires inférieures à $3,5$ Å. La Fig. 6 montre l'empilement moléculaire suivant (001). On remarque la présence d'une courte liaison hydrogène O(17)-H...N(4) égale à $2,770$ Å. Celle-ci entraîne une série de contacts de van der Waals de l'ordre de $3,4$ à $3,5$ Å entre O(17) et C(5), C(6), C(22), ainsi que N(4)-C(17).

Il y a également un contact de van der Waals intermoléculaire très court ($3,191$ Å) entre C(18) et O(21). Cette valeur, particulièrement petite, est, semble-t-il, la conséquence d'un léger désordre au niveau de la chaîne qui porte ces deux atomes à ses extrémités, comme, par exemple, une rotation autour de C(15)-C(20); on peut trouver un argument supplémentaire à

Tableau 6. Distances intermoléculaires ($< 3,5$ Å)

Notations: C(6)-O(17) $2/\bar{1}10$ signifie que, C(6) étant en position (x, y, z) , O(17) est en position équivalente 2 traduit de 1 maille suivant $-x$ et 1 maille suivant $+y$.

Positions équivalentes utilisées:

(1) $y, x, -z$	(2) $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, \frac{3}{4} - z$	
C(6)-O(17)	$2/\bar{1}10$	3,404 (7) Å
C(6)-O(21)	$2/\bar{1}20$	3,421 (11)
C(5)-O(17)	$2/\bar{1}10$	3,436 (8)
C(22)-O(17)	$2/\bar{1}10$	3,426 (8)
C(12)-O(17)	$2/010$	3,465 (8)
C(18)-O(21)	$1/\bar{1}01$	3,191 (14)
N(4)-O(17)	$2/\bar{1}10$	2,770 (6)
N(4)-C(17)	$2/\bar{1}10$	3,495 (7)

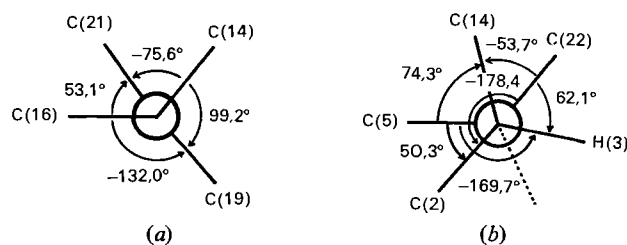


Fig. 5. Projections de Newman suivant (a) C(15)-C(20) et (b) C(3)-N(4). [... direction du doublet en N(4).]

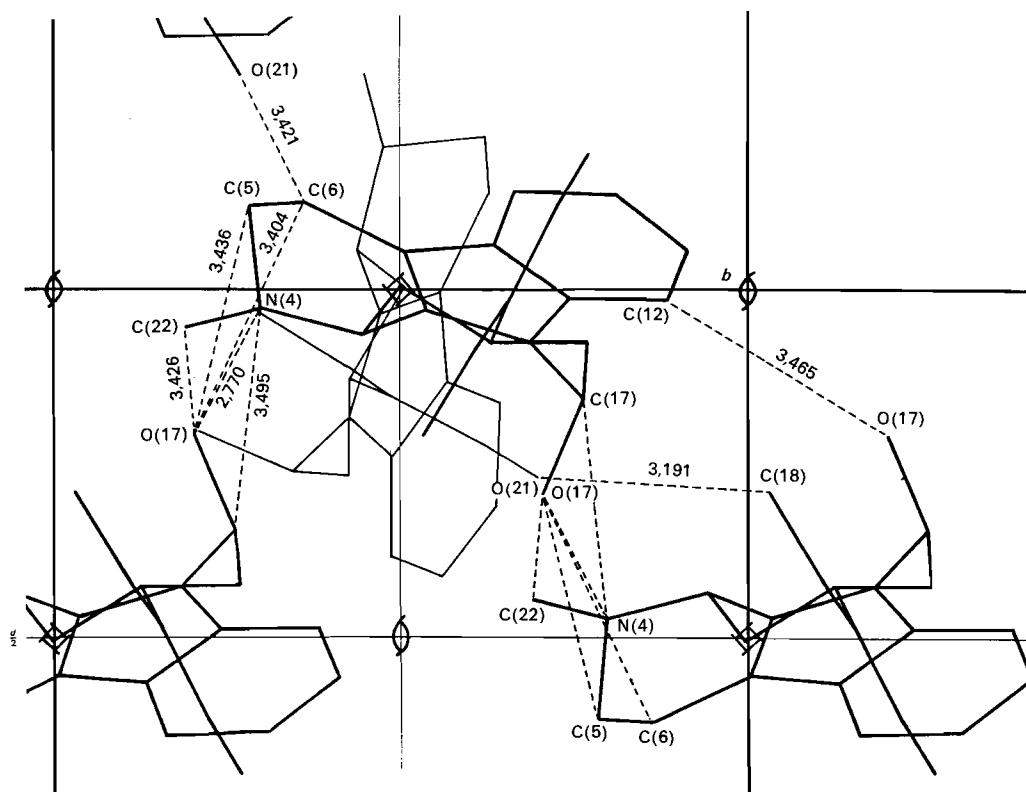


Fig. 6. Projection (001) de la structure, avec les contacts les plus courts ($< 3,5 \text{ \AA}$).

Les auteurs tiennent à remercier les Professeurs H. Brasseur, J. Toussaint et A. Denoël pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & SAUNDERSON, C. P. (1967). NRC Crystallographic Programs for the IBM 360 System. National Reserach Council, Ottawa, Canada.
- ANGENOT, L., DIDEBERG, O. & DUPONT, L. (1975). *Tetrahedron Lett.* N° 16, 1357-1358.
- CRUICKSHANK, D. W. J. (1961). Dans *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*. Oxford: Pergamon Press.
- DECLERCQ, J. P., GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1973). *Acta Cryst.* A29, 231-234.
- DIDEBERG, O., DUPONT, L. & ANGENOT, L. (1975). *Acta Cryst.* B31, 1571-1575.
- HANSON, H. P., HERMAN, F., LEA, J. D. & SKILLMAN, S. (1964). *Acta Cryst.* 17, 1040-1044.
- KOCH, M. H. J. (1974). *Acta Cryst.* B30, 67-70.
- PREWITT, C. T. (1969). *SFLS* program. State Univ. of New York, Stony Brook, Long Island, New York 11790, U.S.A.