

Structure Cristalline et Moléculaire de la Picrotoxine, C₁₅H₁₆O₆·C₁₅H₁₈O₇

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

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, 5 rue Fusch, B-4000 Liège, Belgique

(Reçu le 6 avril 1976, accepté le 27 avril 1976)

Crystals of picrotoxin, C₁₅H₁₆O₆·C₁₅H₁₈O₇, are monoclinic, space group *P*2₁, with *a*=11·140 (3), *b*=7·484 (3), *c*=17·166 (3) Å, β=100·89°, *Z*=2. The structure was refined with a block-diagonal least-squares method to a final *R* value of 0·055, for the 1753 reflexions considered as observed. Picrotoxin is an addition compound of two almost identical molecules: picrotoxinin, C₁₅H₁₆O₆, and picrotin, C₁₅H₁₈O₇. The structure of each molecule is compared with the crystal structure of α₁-bromopicrotoxinin.

Introduction

La picrotoxine est, comme son étymologie l'indique, un amaroïde toxique, isolé des coques du Levant, fruits de ménispermacées asiatiques [principalement *Anamirta cocculus* Wight et Arnott (Denoël, 1958)].

Si la picrotoxine fut isolée en 1812 par Boullay, il fallut attendre la fin du siècle pour se rendre compte qu'il s'agissait d'un composé équimoléculaire de picrotoxinine (Fig. 1a) et de picrotine (Fig. 1b), séparées par leur solubilité dans certains solvants, la composition de la picrotoxine fut établie sur base de réactions chimiques par Conroy (1957) et confirmée par Craven (1962) par l'étude aux rayons X de l'α₁-bromopicrotoxinine.

La picrotoxine, principe actif des coques, est un analeptique très puissant, agissant en différents sites du système nerveux central, comme antagoniste de l'acide γ-amino butyrique (GABA), inhibiteur présynaptique des neurones (Cheymol, 1972).

Nous avons jugé intéressant d'entreprendre l'étude structurale de la picrotoxine, telle qu'elle est utilisée en thérapeutique (notamment comme antidote aux barbituriques), afin de vérifier l'hypothèse de la structure de la picrotine dont les relations étroites avec la picrotoxinine ont été démontrées (Porter, 1967). La comparaison de cette structure avec celle d'autres composés analogues, comme par exemple, la bicuculline (Gorinsky & Moss, 1973), devrait contribuer à une meilleure compréhension de leurs actions biologiques.

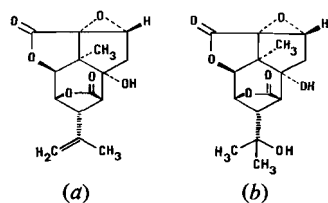


Fig. 1. Formule chimique (a) de la picrotoxinine, (b) de la picrotine.

Détermination et affinement de la structure

Le Tableau 1 rassemble les principales données expérimentales. La structure a été déterminée par méthode directe. Les 43 atomes non hydrogène sont apparus dans la solution de *MULTAN* correspondant au meilleur critère de confiance (COMBINED FOM). Le processus suivi lors de l'affinement est repris dans

Tableau 1. *Données cristallographiques et physiques*

C ₁₅ H ₁₆ O ₆ ·C ₁₅ H ₁₈ O ₇	<i>V</i> = 1405,39 Å ³
Monoclinique	<i>Z</i> = 2
<i>P</i> 2 ₁	λ(Cu Kα) = 1,5418 Å
<i>a</i> = 11,140 (3) Å	<i>M</i> = 602,60
<i>b</i> = 7,484 (3)	<i>D_x</i> = 1,414 g cm ⁻³
<i>c</i> = 17,166 (3)	<i>F</i> (000) = 636
β = 100,89°	μ = 9,54 cm ⁻¹
Dimensions de l'échantillon: 0,13 × 0,20 × 0,25 mm	
Nombre de réflexions mesurées: 1894	
Nombre de réflexions considérées comme observées [I > 2σ(I)]: 1753	
Corrections de Lorentz et de polarisation: oui	
Corrections d'absorption: non	

Tableau 2. *Principaux programmes utilisés*

Réduction des données: <i>DATRED</i> :	version dérivée d'un programme de Main (1970)
Méthode directe: <i>MULTAN</i> :	Declercq, Germain, Main & Woolfson (1973). Koch (1974)
Fourier: <i>FFT</i> :	(fast fourier transform)
Calcul des facteurs de structure et affinements par moindres carrés (approximation des blocs diagonaux):	<i>NRC-10</i> : Ahmed, Hall, Pippy & Saunderson (1967)
Description de la structure	
longueurs et angles: <i>NRC-12</i> :	Ahmed <i>et al.</i> (1967)
plans moyens: <i>NRC-22</i> :	Ahmed <i>et al.</i> (1967)
angles de torsion: <i>TORS</i> (programme local)	
représentation de la molécule et de la structure:	<i>ORTEP-II</i> : Johnson (1971)

le Tableau 3.* Les coordonnées des atomes H ont été obtenues par synthèse ($F_o - F_c$). La liste des principaux programmes utilisés est reprise dans le Tableau 2.

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 31860: 13 pp., 1 microfiche). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Description de la structure

Les tableaux et figures suivants donnent les valeurs des paramètres décrivant la structure: les coordonnées et facteurs d'agitation thermique: Tableaux 4 et 5, les angles et longueurs des liaisons: Figs. 2 et 3, les distances des atomes aux principaux plans moyens: Tableau 6, les angles entre les plans moyens calculés: Tableau 7, les angles de torsion: Tableau 8, une vue stéréosco-

Tableau 3. *Processus suivi pour l'affinement*

Type d'affinement*	Atomes introduits		Facteurs de température		Pondération <i>W</i>	Nombre de réflexions pour l'affinement	<i>R</i> (nombre de réflexions)
	non H	H	non H	H			
BD	43	0	iso.		1,0	1753	11,5% (1753)
BD	43	0	aniso.		1,0	1753	9,3 (1753)
BD	43	34	aniso.	iso. (fixes)	schéma de Cruick- shank (1960)	1858	{ 5,6 (1858) 5,3 (1739) 5,5 (1753)

* BD: bloc diagonaux (9 × 9).

Tableau 4. *Coordonnées et facteurs d'agitation thermique des atomes non hydrogène*

Les atomes de C de la molécule $C_{15}H_{16}O_6$ sont numérotés de 1 à 15 et les O de 1 à 6; les atomes C équivalents de $C_{15}H_{16}O_7$ sont numérotés de 51 à 65 et les O de 51 à 57.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
C(1)	2552 (4)	7271 (8)	1457 (3)	68 (5)	110 (10)	37 (2)	5 (8)	19 (4)	18 (12)
C(2)	1467 (4)	6764 (8)	785 (3)	65 (4)	116 (11)	39 (2)	-14 (8)	20 (5)	-14 (11)
C(3)	1161 (5)	8095 (8)	115 (3)	81 (5)	124 (11)	34 (2)	1 (9)	7 (5)	17 (13)
C(4)	2288 (5)	8703 (9)	-191 (3)	77 (5)	191 (14)	37 (2)	24 (10)	12 (5)	-7 (15)
C(5)	2871 (4)	9882 (9)	527 (3)	58 (4)	158 (12)	43 (2)	36 (2)	-3 (5)	-18 (13)
C(6)	3437 (4)	8824 (8)	1276 (3)	56 (4)	122 (11)	40 (2)	11 (9)	11 (5)	8 (12)
C(7)	3282 (5)	5604 (9)	1788 (4)	100 (5)	130 (12)	50 (2)	38 (10)	7 (6)	32 (14)
C(8)	3040 (6)	7332 (12)	-532 (4)	117 (6)	282 (18)	36 (2)	15 (11)	33 (6)	71 (18)
C(9)	2631 (8)	5742 (14)	-761 (5)	184 (10)	307 (23)	62 (4)	-70 (18)	75 (10)	69 (28)
C(10)	4232 (6)	8032 (16)	-721 (4)	104 (7)	482 (30)	49 (3)	22 (18)	43 (7)	50 (27)
C(11)	3594 (5)	10047 (9)	2022 (3)	79 (5)	141 (13)	44 (2)	-24 (9)	-9 (5)	-15 (13)
C(12)	2446 (5)	9803 (9)	2368 (4)	110 (6)	170 (13)	38 (2)	-34 (10)	8 (6)	-6 (16)
C(13)	1868 (5)	8098 (9)	2050 (3)	77 (5)	158 (12)	37 (2)	15 (9)	16 (5)	-8 (14)
C(14)	565 (5)	7569 (9)	1849 (4)	96 (5)	151 (13)	48 (3)	34 (10)	46 (6)	5 (14)
C(15)	1725 (5)	10808 (8)	667 (4)	79 (5)	136 (11)	48 (2)	34 (10)	-21 (6)	8 (13)
O(1)	4567 (3)	8235 (0)	1131 (2)	66 (3)	200 (9)	42 (1)	16 (7)	17 (3)	10 (9)
O(2)	2490 (4)	8202 (8)	2850 (2)	145 (5)	269 (12)	33 (1)	-11 (8)	26 (4)	-40 (14)
O(3)	-232 (4)	7756 (7)	2218 (3)	110 (4)	275 (13)	64 (2)	8 (9)	87 (5)	-14 (13)
O(4)	401 (3)	6640 (6)	1157 (2)	79 (3)	162 (9)	46 (2)	-4 (7)	23 (4)	-31 (9)
O(5)	1613 (4)	12272 (7)	927 (3)	112 (4)	131 (8)	81 (3)	-20 (8)	-42 (5)	41 (10)
O(6)	752 (3)	9734 (5)	444 (2)	65 (3)	129 (8)	44 (1)	1 (6)	-13 (3)	13 (9)
C(51)	3058 (5)	-933 (8)	5648 (3)	67 (5)	180 (13)	31 (2)	-24 (9)	16 (5)	9 (13)
C(52)	3117 (5)	-2372 (8)	6308 (4)	66 (4)	133 (12)	51 (2)	18 (9)	19 (5)	10 (12)
C(53)	2746 (5)	-1742 (10)	7069 (3)	81 (5)	220 (14)	41 (2)	53 (10)	22 (5)	-51 (15)
C(54)	1539 (5)	-748 (9)	6928 (3)	67 (4)	206 (14)	34 (2)	-9 (9)	12 (5)	-50 (13)
C(55)	1972 (4)	996 (8)	6596 (3)	62 (4)	168 (12)	36 (2)	-26 (9)	9 (5)	-18 (13)
C(56)	2319 (4)	855 (8)	5755 (3)	70 (4)	148 (12)	37 (2)	22 (9)	12 (5)	28 (13)
C(57)	2676 (6)	-1748 (12)	4823 (4)	106 (6)	328 (19)	40 (2)	-57 (13)	14 (6)	0 (20)
C(58)	345 (5)	-1702 (11)	6515 (4)	78 (5)	251 (16)	49 (2)	-41 (12)	27 (6)	-89 (16)
C(59)	278 (8)	-3538 (14)	6892 (5)	161 (9)	318 (24)	74 (4)	15 (17)	56 (10)	-241 (27)
C(60)	-759 (5)	-636 (15)	6531 (5)	56 (5)	426 (27)	78 (4)	-122 (19)	36 (7)	-62 (21)
C(61)	3166 (6)	2373 (10)	5608 (4)	109 (6)	179 (14)	55 (3)	56 (11)	39 (7)	4 (17)
C(62)	4475 (6)	1651 (11)	5837 (4)	98 (6)	248 (17)	47 (3)	29 (12)	47 (6)	-33 (18)
C(63)	4365 (5)	-325 (10)	5802 (3)	63 (5)	212 (14)	36 (2)	-2 (10)	24 (5)	-4 (15)
C(64)	5148 (5)	-1713 (10)	6270 (3)	70 (5)	235 (15)	36 (2)	-9 (10)	4 (5)	81 (15)
C(65)	3154 (5)	1226 (10)	7193 (3)	78 (5)	255 (15)	37 (2)	-20 (10)	27 (5)	-41 (16)
O(51)	1219 (3)	971 (7)	5192 (2)	79 (4)	252 (11)	45 (2)	37 (8)	-24 (4)	60 (11)
O(52)	4804 (4)	588 (8)	5196 (3)	106 (4)	329 (14)	52 (2)	52 (9)	55 (4)	-14 (13)
O(53)	6234 (4)	-1855 (8)	6425 (3)	69 (3)	341 (14)	61 (2)	-34 (10)	6 (4)	40 (13)
O(54)	4382 (3)	-2938 (6)	6499 (3)	77 (3)	197 (10)	66 (2)	56 (8)	22 (4)	63 (10)
O(55)	3653 (4)	2583 (7)	7454 (3)	108 (4)	289 (13)	63 (2)	-106 (9)	14 (5)	-127 (12)
O(56)	3611 (3)	-380 (7)	7427 (2)	77 (3)	288 (12)	33 (1)	17 (7)	-3 (3)	-61 (11)
O(57)	468 (4)	-1995 (7)	5691 (3)	85 (4)	251 (11)	49 (2)	-62 (8)	24 (4)	-62 (11)

pique de la picrotoxine et de la structure cristalline: Figs. 4 et 5, les distances intermoléculaires: Tableau 9.

Les molécules de picrotoxine $C_{15}H_{16}O_6$ (désignée ici par PX) et de picrotine $C_{15}H_{18}O_7$ (PN) qui forment la picrotoxine présentent des conformations identiques, aux erreurs de mesure près, excepté, évidemment, autour de C(8) où les liaisons sont différentes: dans

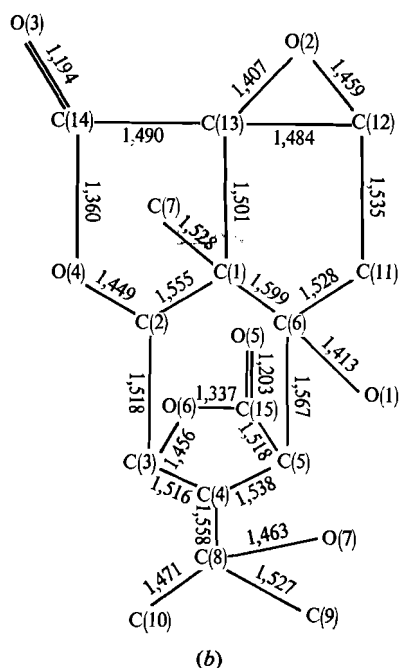
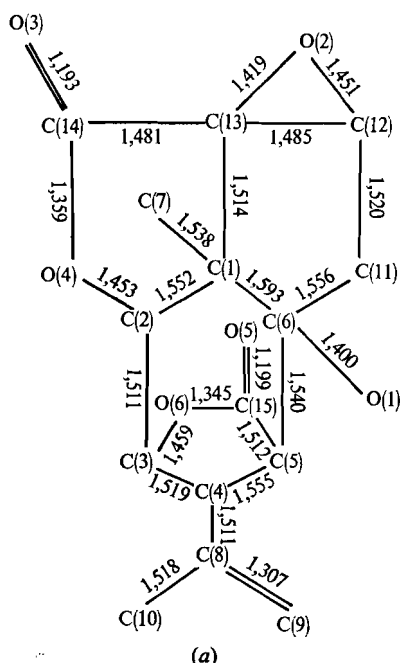


Fig. 2. Longueur des liaisons (les déviations standard sont de l'ordre de 0,008 Å); (a) molécule de picrotoxine, (b) molécule de picrotine.

Tableau 5. Coordonnées des atomes H

Les positions des atomes H(510) lié à O(51) et H(570) lié à O(57) n'ont pu être déterminées sans ambiguïté. L'écart-type prend la valeur zéro.

	x	y	z
H(2)	169	549	54
H(3)	55	740	-38
H(4)	191	955	-71
H(5)	359	1073	36
H(71)	402	593	227
H(72)	362	490	132
H(73)	265	468	203
H(91)	169	526	-73
H(92)	319	469	-102
H(101)	411	839	-135
H(102)	492	697	-60
H(103)	454	917	-36
H(111)	438	966	247
H(112)	369	1144	186
H(12)	182	1091	214
H(10)	541	877	149
H(52)	249	-347	608
H(53)	268	-290	745
H(54)	137	-59	754
H(55)	124	201	655
H(571)	322	-307	481
H(572)	287	-82	437
H(573)	169	-202	470
H(591)	97	-443	672
H(592)	-63	-414	667
H(593)	42	-347	753
H(601)	-156	-140	626
H(602)	-72	60	621
H(603)	-83	-32	714
H(611)	301	355	596
H(612)	298	275	498
H(621)	484	206	646
H(510)	74	-29	497
H(570)	-30	-318	538

PX, C(8)-C(9) est une liaison double; elle est simple dans PN où C(8) est lié en plus à un atome d'oxygène O(7). Ces deux conformations sont également relativement voisines de celle du composé α_1 -bromopicrotoxine (α Br-PX) étudié par Craven (1962).

Les distances et les angles des liaisons interatomiques ont les valeurs attendues excepté C(8)-C(10) dans PN 1,471 Å, valeur très petite pour une liaison CH_3-CH_3 (1,518 dans PX et 1,54 Å dans α Br-PX). Ceci est peut-être à mettre en relation avec l'existence dans PN de la liaison hydrogène intramoléculaire O(1)-O(7) 2,574 Å.

Les coordonnées des atomes H données dans le Tableau 5 sont les valeurs calculées, les positions ayant été vérifiées par synthèse de Fourier-différence. Seules les positions des atomes d'hydrogène liés à O(1) et O(7) dans PN n'ont pu être déterminées sans ambiguïté. Ces hydrogènes participent à deux liaisons hydrogène O(1)H...O(7) et O(7)...O(1), l'une intramoléculaire, déjà décrite et l'autre intermoléculaire 2,660 Å (Tableau 9).

Chacune des molécules est constituée par l'accolement de trois cycles pentagonaux à un cycle hexagonal. Ce dernier a une conformation intermédiaire entre les

formes 'chaise' et 'demi-chaise'. Les atomes C(2), C(3), C(5) et C(6) de ce cycle, sont coplanaires (plan 1 du Tableau 4); C(1) et C(4) sont distants du plan respectivement de $-0,19$ et $0,88$ Å. Les angles des liaisons dans le cycle sont compris entre 112 et 117° , excepté en C(4) 98° .

Les atomes C(1), C(11), C(12) et C(13) formant un des cycles pentagonaux sont pratiquement coplanaires (plan 2); C(6) et l'époxide O(2) qui conduit à un cycle à six composantes dérivant de la forme chaise s'écartent de part et d'autre du plan, respectivement de $0,4$ et $1,2$ Å. Cette valeur pour C(6) est assez différente de celle trouvée dans le composé bromé ($0,96$ Å). Les deux ponts lactone C(5) à C(3) (plan moyen 5) et C(13) à C(2) (plan 4) ont des angles de liaison et des distances voisins et forment entre eux des angles de $41,4$ et $43,6^\circ$, respectivement dans PX et PN. Cette valeur est à comparer avec celle calculée pour Br-PX $17,5^\circ$. Cette différence comme celle que l'on constate au niveau des

Tableau 7. Angles entre plans moyens

	PX: C ₁₅ H ₁₆ O ₆	PN: C ₁₅ H ₁₈ O ₇
1-2	97,9°	98,1°
1-3	90,9	91,4
1-4	72,9	73,6
1-5	111,9	114,9
2-3	61,2	63,4
2-4	28,2	27,8
2-5	29,8	31,2
3-4	50,5	52,6
3-5	39,0	41,6
4-5	41,4	43,6

liaisons du cycle hexagonal en comparant les angles de torsion de PX, PN et de Br-PX, sont le résultat de la présence de la liaison covalente C(8)-O(1) dans ce dernier composé; les angles de torsion autour de C(1)-C(6), C(1)-C(2), C(2)-C(3), C(5)-C(6), C(4)-C(5), C(6)-C(11), C(5)-C(15), C(15)-O(6) et C(3)-O(6)

Tableau 6. Distances et déviations standard ($\times 10^3$ Å) des atomes à quelques plans moyens dans les molécules PX et PN

Les valeurs marquées d'une astérisque correspondent aux atomes utilisés pour calculer le plan.

Plan	1 _(PX)	1 _(PN)	2 _(PX)	2 _(PN)	3 _(PX)	3 _(PN)
C(1)	-194 (5)	-162 (5)	13 (5)*	-20 (5)*		
C(2)	4 (5)*	24 (5)*				
C(3)	-5 (6)*	-27 (6)*			8 (5)*	-14 (6)*
C(4)	885 (6)	865 (5)			716 (6)	-722 (5)
C(5)	5 (6)*	27 (5)*			-8 (6)*	14 (5)*
C(6)	-4 (5)*	-23 (5)*	423 (5)	-418 (5)		
C(7)						
C(8)						
C(11)			-13 (6)*	19 (7)*		
C(12)			22 (6)*	-32 (6)*		
C(13)			-22 (6)*	33 (5)*		
C(14)						
C(15)					13 (6)*	-24 (6)*
O(1)			-1168 (5)	1168 (4)		
O(2)						
O(3)						
O(4)						
O(5)					56 (5)	-107 (5)
O(6)					-13 (4)*	25 (4)*
Plan	4 _(PX)	4 _(PN)	5 _(PX)	5 _(PN)		
C(1)	-333 (6)	363 (5)				
C(2)	32 (6)*	-23 (6)*				
C(3)						
C(4)			147 (7)*	-133 (6)*		
C(5)			715 (6)	-727 (6)		
C(6)			-155 (6)*	143 (6)*		
C(7)						
C(8)			-122 (8)*	105 (7)*		
C(11)						
C(12)						
C(13)	-31 (6)*	22 (6)*				
C(14)	54 (6)*	-38 (6)*				
C(15)						
O(1)			130 (2)*	-115 (5)*		
O(2)						
O(3)	112 (5)	-107 (5)				
O(4)	-55 (4)*	39 (5)*				
O(5)						
O(6)						

Tableau 9. Distances intermoléculaires < 3,5 Å

C(2)—O(6)	2/0,0,0	3,301 (6) Å
C(3)—O(5)	2/0,0,0	3,322 (7)
C(3)—O(6)	2/0,0,0	3,319 (7)
C(10)—O(56)	1/0,1, $\bar{1}$	3,343 (9)
C(11)—O(54)	2/1,1,1	3,412 (7)
C(12)—O(53)	2/1,1,1	3,400 (9)
O(1)—O(55)	2/1,0,1	2,872 (6)
O(2)—C(57)	1/0,1,0	3,354 (7)
O(3)—C(55)	2/0,0,1	3,335 (7)
O(3)—C(59)	2/0,1,1	3,171 (11)
O(3)—C(60)	2/0,0,1	3,373 (11)
O(3)—C(54)	2/0,0,1	3,456 (8)
O(4)—O(6)	2/0,0,0	3,147 (5)
C(57)—O(52)	2/1, $\bar{1}$,1	3,449 (9)
C(60)—O(53)	1/ $\bar{1}$,0,0	3,443 (8)
C(64)—O(52)	2/1, $\bar{1}$,1	3,235 (8)
O(51)—O(57)	2/0,0,1	2,660 (6)
O(52)—O(53)	2/1,0,1	3,395 (7)
O(52)—O(54)	2/1,0,1	3,392 (6)

C(8)—O(1) vaut 3,109 dans PX et 3,307 Å dans PN.

Parmi les distances intermoléculaires inférieures à 3,5 Å données dans le Tableau 9, il faut noter les liaisons hydrogène O(1)_{PX}—O(5)_{PN} 2,872, O(1)_{PN}—O(7)_{PN} 2,660 Å. Les molécules PN s'empilent ainsi en hélice autour des axes hélicoïdaux, les hélices étant reliées entre elles par les molécules PX (Fig. 6).

La configuration absolue de la picrotoxine n'a pas été étudiée, Craven (1962) l'ayant déterminée pour l' α Br-PX. Dans le présent travail, les coordonnées atomiques, les angles de torsion, les plans moyens et les vues stéréoscopiques correspondent à la forme énantiomère de celle proposée par Craven.

Les auteurs remercient MM les Professeurs J. Tousaint et A. Denoël pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.



Fig. 4. Vue stéréoscopique de la picrotoxine.

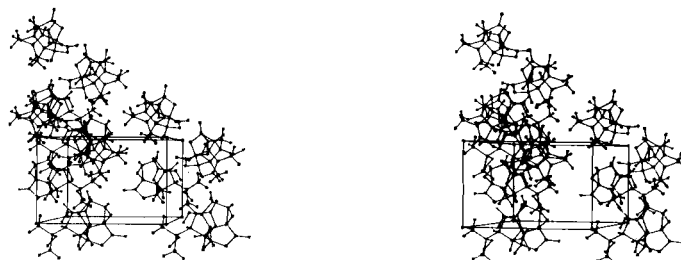


Fig. 5. Vue stéréoscopique de la structure de la picrotoxine.

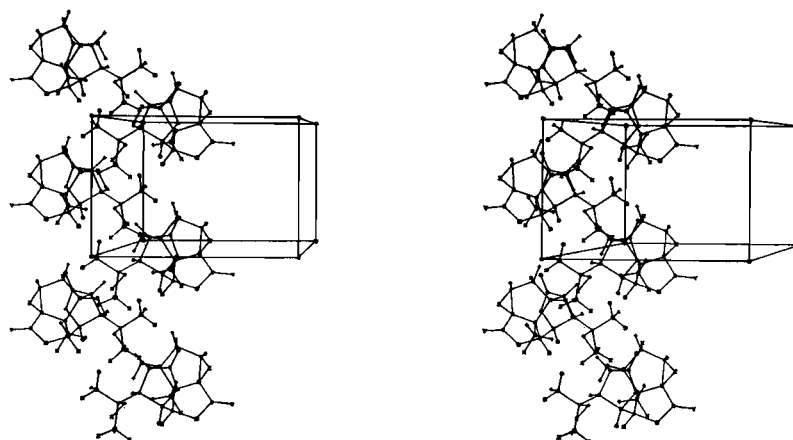


Fig. 6. Empilement en hélice des molécules de picrotoxine.

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & SAUNDERSON, C. P. (1967). *NRC Crystallographic Programs for the IBM 360 System*, National Research Council, Ottawa, Canada.
- CHEYMOL, J. (1972). *Neuromuscular Blocking and Stimulating Agents*, pp. 635-648. Oxford: Pergamon Press.
- CONROY, H. (1957). *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 5551-5553.
- CRAVEN, B. M. (1962). *Acta Cryst.* **15**, 387-396.
- CRUICKSHANK, D. W. J. (1960). *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*, edité par R. PEPINSKY, J. M. ROBERTSON & J. C. SPEAKMAN. Oxford: Pergamon Press.
- DECLERCQ, J. P., GERMAIN, G., MAIN, P. & WOLFSON, M. M. (1973). *Acta Cryst.* **A29**, 231-234.
- DENOËL, A. (1958). *Matière médicale végétale (Pharmacognosie)*, Vol. 1, pp. 362-364. Presse Univ. de Liège.
- GORINSKY, C. & MOSS, D. A. (1973). *J. Cryst. Mol. Struct.* **3**, 299-307.
- JOHNSON, C. K. (1971). *ORTEP II*. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-3794, revised.
- KOCH, M. H. J. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 67-70.
- MAIN, P. (1970). Program for the reduction of diffractometer data - Univ. of York, England.
- PORTER, L. A. (1967). *Chem. Rev.* **67**, 441-465.