

7. Schwarz, J. S. P., Cohen, A. I., Ollis, W. D., Kaczka, E. A. and Jackman, L. M. (1964) *Tetrahedron* **20**, 1317.
8. Hight, R. J. and Hight, P. F. (1967) *J. Org. Chem.* **32**, 1055.
9. Vilain, C. and Jadot, J. (1975) *Bull. Soc. R. Sci. Liège* **44**, 306.
10. Vilain, C. and Jadot, J. (1976) *Bull. Soc. R. Sci. Liège* **45**, 468.
11. Vilain C. (1978) Doctoral dissertation, Liège.
12. Markham, K. R. and Mabry, T. J. (1975) in *The Flavonoids* (Harborne J. B., Mabry T. J. and Mabry H., eds.), Chapman & Hall, London.
13. Stamm, O. A., Schmid, H. and Buchi, J. (1958) *Helv. Chim. Acta* **41**, 2006.

## STRUCTURE COMPLETE DE LA RAUCAFFRINOLINE ET FILIAISON AVEC LA VOMILENINE

FRANCINE LIBOT, NICOLE KUNESCH et JACQUES POISSON

Centre d'Etudes Pharmaceutiques-F 92290 Chatenay-Malabry E.R.A. au C.N.R.S. n° 317, France

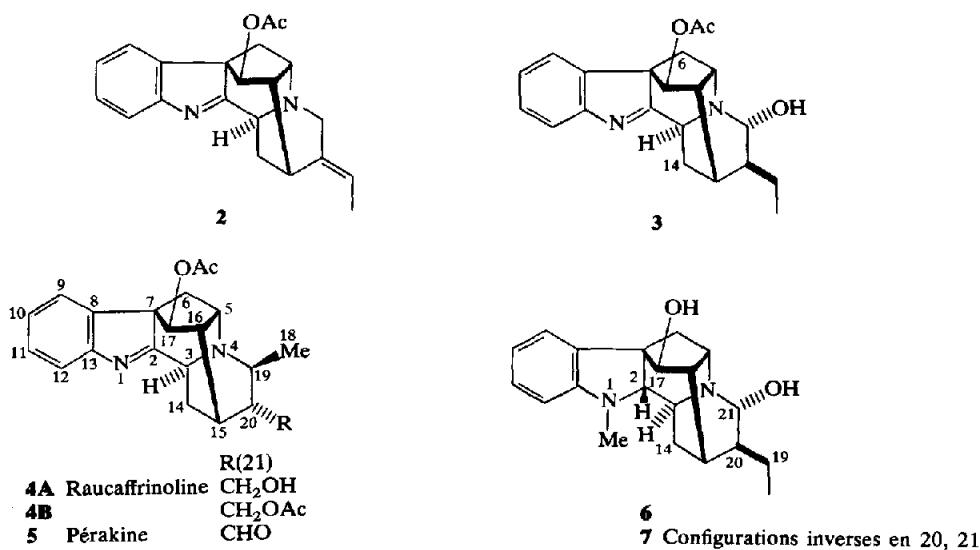
(Reçu le 23 juillet 1979)

**Key Word Index**—*Rauwolfia* of New Caledonia; Apocynaceae; alkaloids; raucaffrinoline; vomilenine.

Les *Rauwolfias* de Nouvelle-Calédonie forment un ensemble taxonomique homogène [1]. L'étude chimique, qui n'avait pas été abordée jusqu'ici est en cours dans notre laboratoire [2]. En particulier, des feuilles de différentes espèces: *Rauwolfia balansae* ssp. *balansae* Boiteau, *R. balansae* ssp. *schumanniana*, var. *basicola* Boiteau, *R. spathulata* Boiteau et *R. sevenetii* Boiteau ont été isolés quatre alcaloïdes indoléniniques à squelette 'ajmaline'. Deux d'entre eux ont été antérieurement signalés dans d'autres *Rauwolfias*, la vomilénine **1** [3] et la desméthyl-1, deshydro-2 téraphyllicine **2** [4, 5]. Le troisième est la desméthyl-1, deshydro-2, acétyl-17 ajmaline **3**, qui peut être préparée par oxydation de l'ajmaline **6** [6] mais qui est

obtenue ici pour la première fois à l'état naturel. Enfin, le quatrième est identique à la raucaffrinoline, alcaloïde précédemment isolé de *R. caffra* [7]: F. 249-251°,  $[\alpha]_D +11^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) UV  $\lambda_{\text{max}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 222 (4,25), 228 (4,15), 260 (3,66).

La structure **4** de la raucaffrinoline est connue, mais incomplètement définie du point de vue stéréochimique [7]. Elle dérive de celle de la vomilénine **1** via la pérakine **5** (Schéma 1). Cette conversion n'affecte pas les centres 3, 5, 15, 16 et 17 dont la configuration est la même pour les trois alcaloïdes. Elle est reproductible *in vitro* par chauffage de la vomilénine **1** en milieu acide qui fournit la pérakine **5** [3-5] dont la réduction douce aboutit à la raucaffrinoline **4** [4, 5].



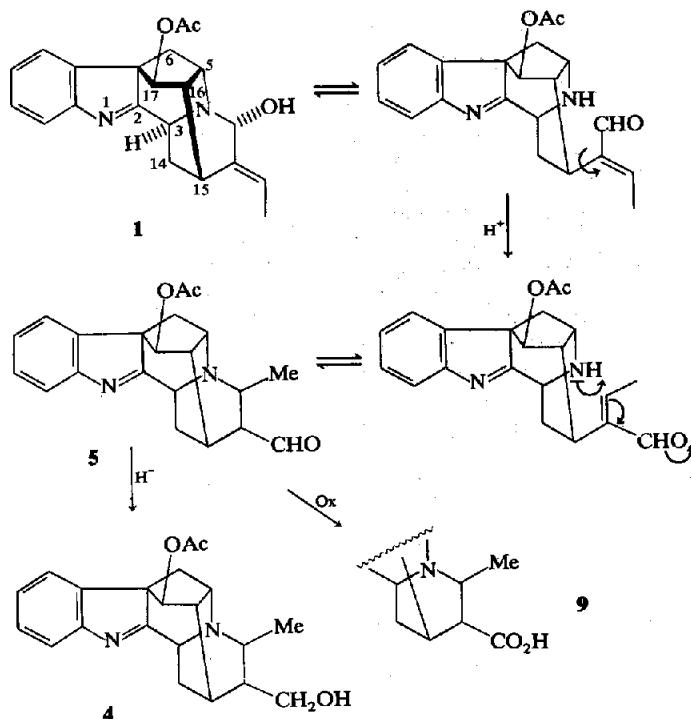


Schéma 1

Tableau 1. Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  des alcaloïdes 1-7\*

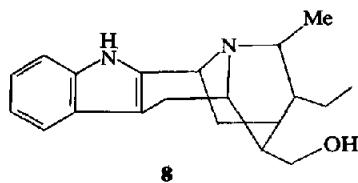
	1 (CDCl <sub>3</sub> )	3 (CDCl <sub>3</sub> )	4 (CDCl <sub>3</sub> )	6 (DMSO- $^2\text{H}_6$ )	7 (DMSO- $^2\text{H}_6$ )
2	183,6	183,0	183,6	79,4	79,3
3	54,3†	54,8	57,2	44,6†	47,8†
5	50,9†	49,8†	51,2†	52,5†	53,1†
6	36,4	37,4	37,5	35,3	34,7
7	65,1	65,1	65,0	55,5	55,5
8	136,1	136,1	136,5	134,5	134,4
9	123,9	123,7	123,8	123,1	123,1
10	125,8	125,4	125,4	118,5	118,5
11	128,9	128,7	128,6	126,7	126,6
12	121,1	121,1	120,9	109,1	109,0
13	156,3	156,6	156,5	154,0	153,0
14	26,3	27,8	21,7	31,6	25,1
15	28,2	27,5	26,6	28,4	29,5
16	49,0†	47,2†	49,7†	48,7†	47,0†
17	77,5	78,7	78,2	76,3	78,9
18	13,0	11,9	18,3	12,3	12,4
19	119,4	26,0	53,2†	25,5	22,2
20	131,0	42,0	45,7	42,2	45,3
21	82,5	87,5	61,7	87,6	75,7
N-CH <sub>3</sub>				34,3	34,2
-CO- (ester)	169,7	169,8	169,9		
-O-CH <sub>3</sub>	21,1	21,1			

\*δ ppm par rapport au TMS Appareil Varian CFT-20. Mesures personnelles sauf pour 6. La multiplicité des signaux en mode 'off resonance' est conforme à la substitution des noyaux correspondants.

†Les valeurs signalées peuvent être permutées dans chaque colonne.

La vomilénine **1** ayant été elle-même reliée à l'ajmaline **6**, dont la configuration absolue est connue [8], il ne reste que la stéréochimie des centres 19 et 20 à préciser, tant pour la pérakine **5** que pour la raucaffrinoline **4**.

A cet effet, les spectres de RMN <sup>13</sup>C des indolénines **1** et **3** ont été analysés par référence à ceux de l'ajmaline **6** et d'alcaloïdes du même type [9, 10]. Les attributions des résonances des différents carbones figurent au Tableau 1 où l'on notera surtout les différences relatives au cycle B et celles des centres proches de l'azote indolique, en relation avec la présence ou non de la double liaison N(-1)-C(2). En particulier, des deux méthylènes C-6 et C-14, le second présente un déplacement identique dans les indolénines **1** et **3** mais se trouve déplacé vers les hauts champs dans la raucaffrinoline **4**. Afin d'élucider la raison de cet écart, on a comparé les spectres de l'ajmaline **6** [9] et de son épimère en 20 et 21, l'isoajmaline **7** [11], et observé le même déplacement vers des hauts champs dans **7** par rapport à **6**. La chaîne éthyle en 20 étant  $\alpha$  dans **7** [12] doit exercer par sa liaison 19-20 un effet  $\gamma$  sur le C-14 dans ce composé, ce qui conduit à adopter la même orientation pour le groupe  $\text{CH}_2\text{OH}$  en 20 de la raucaffrinoline **4** ( $\alpha$  donc *R*). On trouve là confirmation de l'hypothèse avancée par Taylor *et al.* [5] qui s'appuyait sur l'impossibilité de cycliser le diol **8** issu de l'ouverture de **4**.



Par contre les résonances des méthines 3, 5, 16, 19 et 20 ont des valeurs voisines dans la raucaffrinoline **4** ce qui ne permet pas de les attribuer avec certitude, ni de savoir si la présence du méthyle 18 provoque un effet  $\gamma$  dû à une interaction 1, 3 diaxiale au niveau de C-3 ou C-5.

La configuration du carbone 19 porteur du Me-18 a donc été recherchée à l'aide d'une autre méthode, la mesure d'Effet Overhauser Nucléaire en RMN <sup>1</sup>H (NOE) à 240 MHz [12]. En effet, dans le spectre de la raucaffrinoline **4**, le proton H-3 est bien détaché à 4,11 ppm, H-5 étant confondu à 3,6 ppm avec l'hydroxyméthylène 21, alors que dans le spectre de l'acétyl-21 raucaffrinoline **4B** le proton H-5 est isolé à 3,68 ppm. Dans ces conditions, l'irradiation de Me-18 dans **4** met en évidence un Effet Overhauser de 11% sur le signal à 3,6 ppm (H-5) mais non sur celui à 4,11 ppm (H-3). La même expérience sur **4B** confirme ce

résultat et permet de conclure à une orientation  $\beta$  du groupe méthyle 18 (C-19 S) et à la formule **4A** pour la raucaffrinoline. La stéréochimie de la pérakine **5** se trouve ainsi simultanément fixée.

On peut ici observer que la raucaffrinoline et la pérakine présentent la même orientation *trans* des substituants du cycle D que l'isoajmaline **7** [8]. Cette configuration de moindre encombrement doit s'établir préférentiellement lors de la transposition de la vomilénine **1** en pérakine **5** (Schéma 1). Une telle réaction étant d'ailleurs spontanée en milieu acide, il est admis maintenant que la pérakine n'est pas un composé naturel [5].

La raucaffrinoline **4**, bien qu'étant à un degré d'oxydation inférieur à la pérakine **5**, pourrait également être un 'artefact' formé spontanément à partir de cette dernière au moment de son apparition aux dépens de la vomilénine, par une réaction de Cannizzaro qui donnerait également l'acide **9**.

**Remerciements**—Les mesures d'Effet Overhauser ont été effectuées à l'Institut d'Electronique de la Faculté des Sciences d'Orsay, sur un appareil CAMECA 250, par Mr. Mérienne que nous remercions.

#### REFERENCES

1. Boiteau, P., Allorge, L. et Sevenet, T., (1976) *Adansonia Ser. 2* **16**, 54.
2. Libot, F., Kunesch, N., Sevenet, T., Pusset, J. et Poisson, J., Inédit.
3. Taylor, W. I., Frey, A. J. et Hofmann, A., (1962) *Helv. Chim. Acta* **45**, 611.
4. Ulshafer, P. R., Bartlett, M. F., Dorfman, L., Gillen, M. A., Schlittler, E. et Wenkert, E. (1961) *Tetrahedron Letters* 363.
5. Kiang, A. K., Loh, S. K., Demantzyk, M., Gemenden, C. W., Papariello, C. J. et Taylor, W. I. (1966) *Tetrahedron* **22**, 3293.
6. Bartlett, M. F., Lambert, B. F. et Taylor, W. I. (1964) *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 729.
7. Ataulah Khan, M. et Siddiqui, S. (1972) *Experientia* **28**, 127.
8. Bartlett, M. F., Sklar, R., Taylor, W. I., Schlittler, E., Amai, R. L. S., Beak, P., Bringi, N. V. et Wenkert, E. (1962) *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 622.
9. Chatterjee, A., Chakrabarty, M., Kumar Ghosh, A., Hagaman, E. W. et Wenkert, E. (1978) *Tetrahedron Letters* 3879.
10. Kunesch, N., Wang, N., Hagaman, E. W. et Wenkert E. (1979) *Heterocycles* **12**, 1439.
11. Anet F. A. L., Chakravarti D., Robinson R. et Schlittler E., (1954) *J. Chem. Soc.* 1242.
12. Kan, S. K., Gonord, P., Duret, C., Salset, J. et Vibert, C. (1973) *Rev. Sci. Instr.* **44**, 1725.