

SUR LES ALCALOÏDES DES *RAUWOLFIA* DE MADAGASCAR—II.

16-DESCARBOMETHOXY DIHYDROVOBASINE

G. COMBES

Laboratoire de Recherche Diamant Plaine Saint-Denis

et

L. FONZES et F. WINTERNITZ

E.N.S.C. Montpellier, France

(Received 6 September 1967)

Résumé—Sur la base des données spectroscopiques et chimiques, nous pouvons attribuer à l'alcaloïde H₁₀₀ isolé du *Rauwolfia discolor*, la structure 16-descarbométhoxy dihydrovobasine.

Abstract—On the basis of spectroscopical and chemical data, we attribute the structure 16-descarbomethoxy dihydrovobasine, to the alkaloid H₁₀₀ isolated from *Rauwolfia discolor*.

INTRODUCTION

DANS une première publication,¹ nous avons relaté l'état de nos travaux sur l'étude des alcaloïdes du *Rauwolfia discolor*. Nous voudrions maintenant rendre compte de nos recherches sur la structure de l'alcaloïde H₁₀₀ isolé également de la même source.

RESULTATS ET DISCUSSION

L'obtention de l'alcaloïde H₁₀₀ a été réalisée (voir partie expérimentale) par cristallisation dans le méthanol des fractions de chromatographie le contenant. Il se présente sous forme d'aiguilles incolores dont le point de fusion mal défini, oscille entre 100–110° et demeure inchangé même après plusieurs recristallisations. Le pouvoir rotatoire reste lui même inchangé. Ce produit est facilement sublimable et il donne une huile qui se solidifie sans recristalliser, cependant les analyses et les constantes physiques du produit sublimé ou recristallisé sont en tous points identiques.

L'analyse pondérale, associée à la spectrographie de masse, nous indique comme formule brute C₁₉H₂₄ON₂. Le spectre u.v. de cet alcaloïde nous a immédiatement conduit à le considérer comme un dérivé 2-acylindolique (Fig. 1).

En effet, les maxima à 238 mμ (ε 15·170) et 315 mμ (ε 22·330) sont très caractéristiques du chromophore 2-acylindole.² Ce spectre semble donc éliminer un équilibre tel que l'a rencontré Martin pour la Voacarpine.³ De plus, comme pour la Tabernaemontanine, ce spectre n'est pas modifié par addition d'acide acétique, ce qui paraît indiquer une contrainte stérique s'opposant à la formation d'un ion dipolaire tel que le suggère Taylor^{4a} et comme il a été observé par Dolby,⁵ ainsi que pour les alcaloïdes du type Burnamicine.^{4b} Le spectre i.r. (Fig. 2) est très voisin de celui de la Tabernaemontanine déjà isolée de ce *Rauwolfia*.¹

¹ G. COMBES, L. FONZES et F. WINTERNITZ, *Phytochem.* **5**, 1065 (1966).

² M. GORMAN, N. NEUSS, M. J. CONE et J. A. DEYRUP, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1992 (1960).

³ J. C. BROECKMANN, M. KAISIN, J. PECHER et R. H. MARTIN, *Bul. Soc. Chim. Belg.* **75**, 465 (1966).

⁴ (a) W. I. TAYLOR in MANSKE, *Indol Alkaloids* **8**, 228 (1965); (b) *ibid.* 264.

⁵ LLOYD J. DOLBY et G. W. GRIBBLE, *J. Org. Chem.* **32** (5), 1391 (1967).

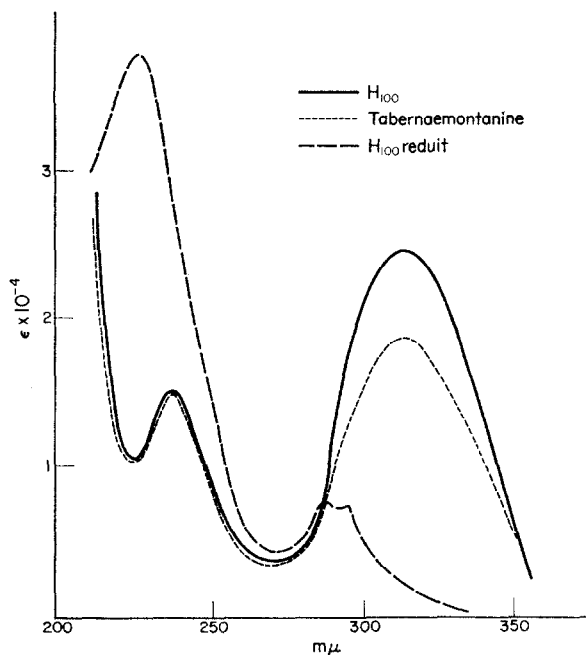


FIG. 1

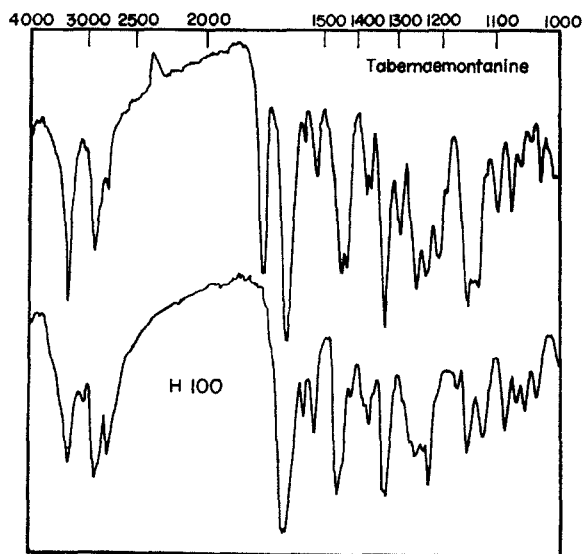


FIG. 2

On note, en particulier, la présence du N-H indolique, donnant une absorption à 3300 cm^{-1} ; le carbonyl 2-acylindolique à 1650 cm^{-1} , enfin le pic à 2800 cm^{-1} peut être attribué au N-CH₃, ce qui sera confirmé par analyse de RMN. Remarquons aussi l'absence de l'absorption à 1725 cm^{-1} dont est responsable le carbométhoxy dans le spectre de la

Tabernaemontanine. Le spectre de RMN met en évidence un groupement N-CH_3 (singulet à $7,66 \tau$), la présence d'un N-H ($1,3 \tau$), 4 protons aromatiques (multiplet centré à $2,53 \tau$) et un triplet mal résolu, centré à $9,15 \tau$ qui peut faire penser à un groupement éthyle. La confirmation de cette attribution nous a été fournie par irradiation à $8,48 \tau$ qui en empêchant le couplage avec le $-\text{CH}_2-$ conduit à un singulet au centre du massif. Par ailleurs la présence d'un groupement éthyl sera définitivement montrée par l'étude de la fragmentation en spectrographie de masse.

Comme il a été dit, le spectre de masse (Fig. 3) permet de fixer la formule brute à $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ ce qui correspond au noyau de base des alcaloïdes 2-acylindoliques sans substitution sur le carbone 16.

Si cette structure est réellement présente, nous devrions retrouver la fragmentation de la Tabernaemontanine déjà étudiée¹ et qui est celle plus générale des alcaloïdes du groupe de la Vobasine^{6, 7}.

Cette hypothèse semble être vérifiée, en effet, on observe la fragmentation principale entre les carbones 5-6 et 14-15 qui conduit au fragment principal m/e 124 (Fig. 4).

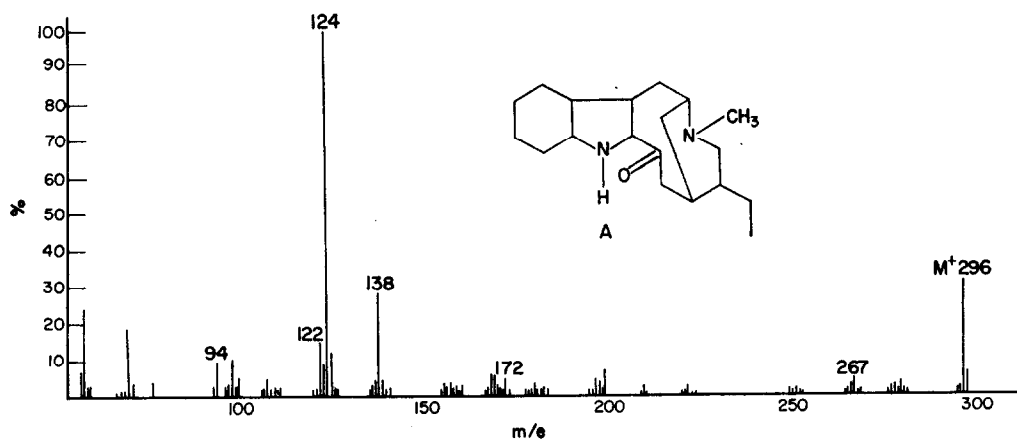


FIG. 3

Cet ion donne naissance aux ions secondaires m/e 122 et m/e 94. La partie indolique se retrouve avec l'ion m/e 172. La fragmentation secondaire entre les carbones 3-14 engendre l'ion à m/e 138; enfin, la perte d'un éthyl donne l'ion à m/e 267.

Afin d'obtenir confirmation de la structure ci-dessus, nous avons réduit le groupement 2-acylindolique par le borohydrure de sodium. On observe ainsi la disparition complète de l'absorption carbonyle en i.r. et, de plus le spectre u.v. devient alors purement indolique. Le spectre de RMN du produit de réduction semble faire apparaître un mélange des deux alcools épimères car il présente deux singulets très voisins pour le N-CH_3 . Ce spectre présente également un pic à $5,10 \tau$ correspondant à l'hydrogène sur le carbone 3, le proton hydroxylique donne une bande à $6,90 \tau$ qui disparaît par deutériation. Le spectre de masse (Fig. 5) du produit de réduction nous a conduit, comme nous nous y attendions, à un ion moléculaire m/e 298 accompagné d'une très forte deshydratation faisant apparaître le fragment principal à m/e 280. Cet ion, par perte de l'éthyl peut conduire à l'ion m/e 251 et de plus, par rupture classique

⁶ V. RENNER, D. A. PRINS, A. L. BURLINGAME et K. BIEMANN, *Helv. Chim. Acta.* **46**, 2186 (1963).

⁷ H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, F. PUISIEUX, F. PERCHON et J. POISSON, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1899 (1963).

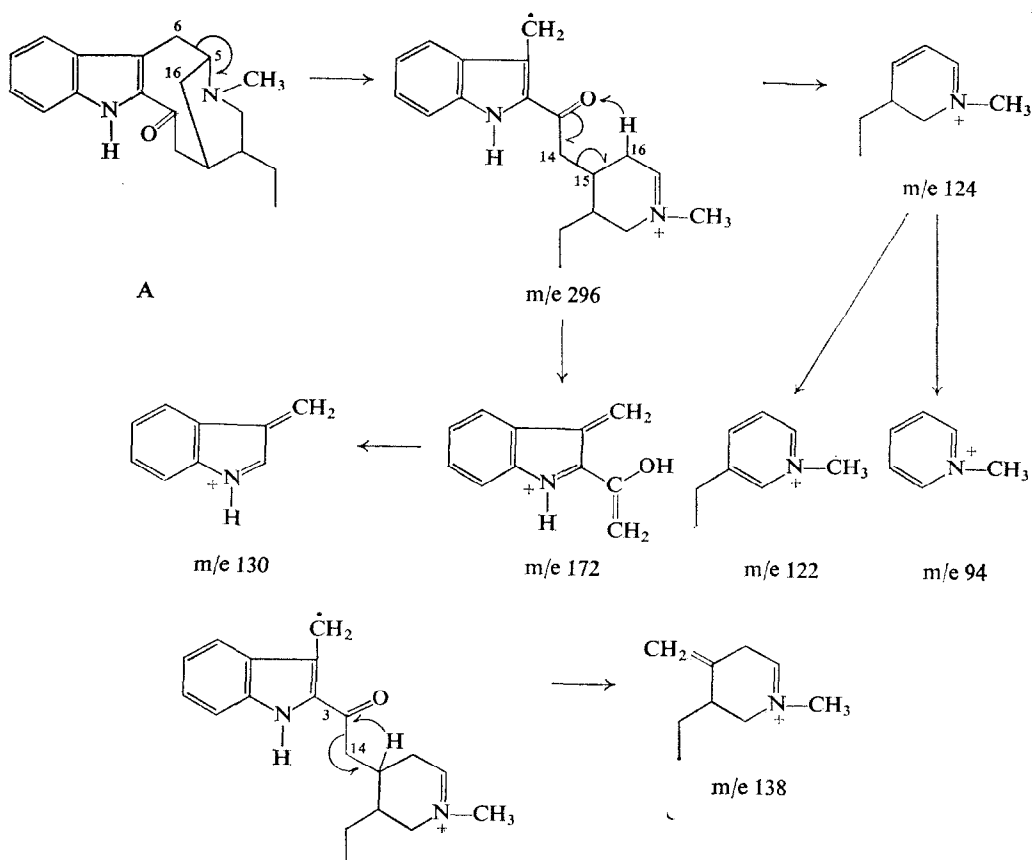


FIG. 4

entre 14–15 il engendre les deux ions m/e 156 et m/e 124. L'ion m/e 124 peut aussi être formé à partir de l'ion moléculaire m/e 298 par rupture entre les carbones 14–15, cet ion moléculaire pouvant également donner, par rupture entre les carbones 3–14, l'ion m/e 138 et enfin, par rupture 2–3, les deux ions m/e 130 et m/e 168 (Fig. 5 et 6).

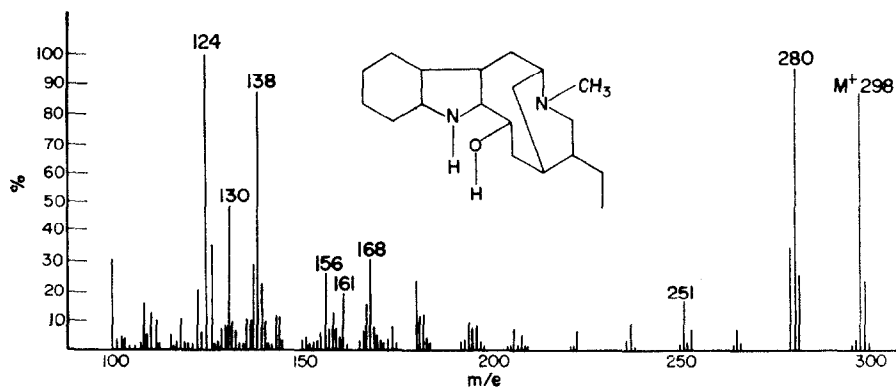


FIG. 5

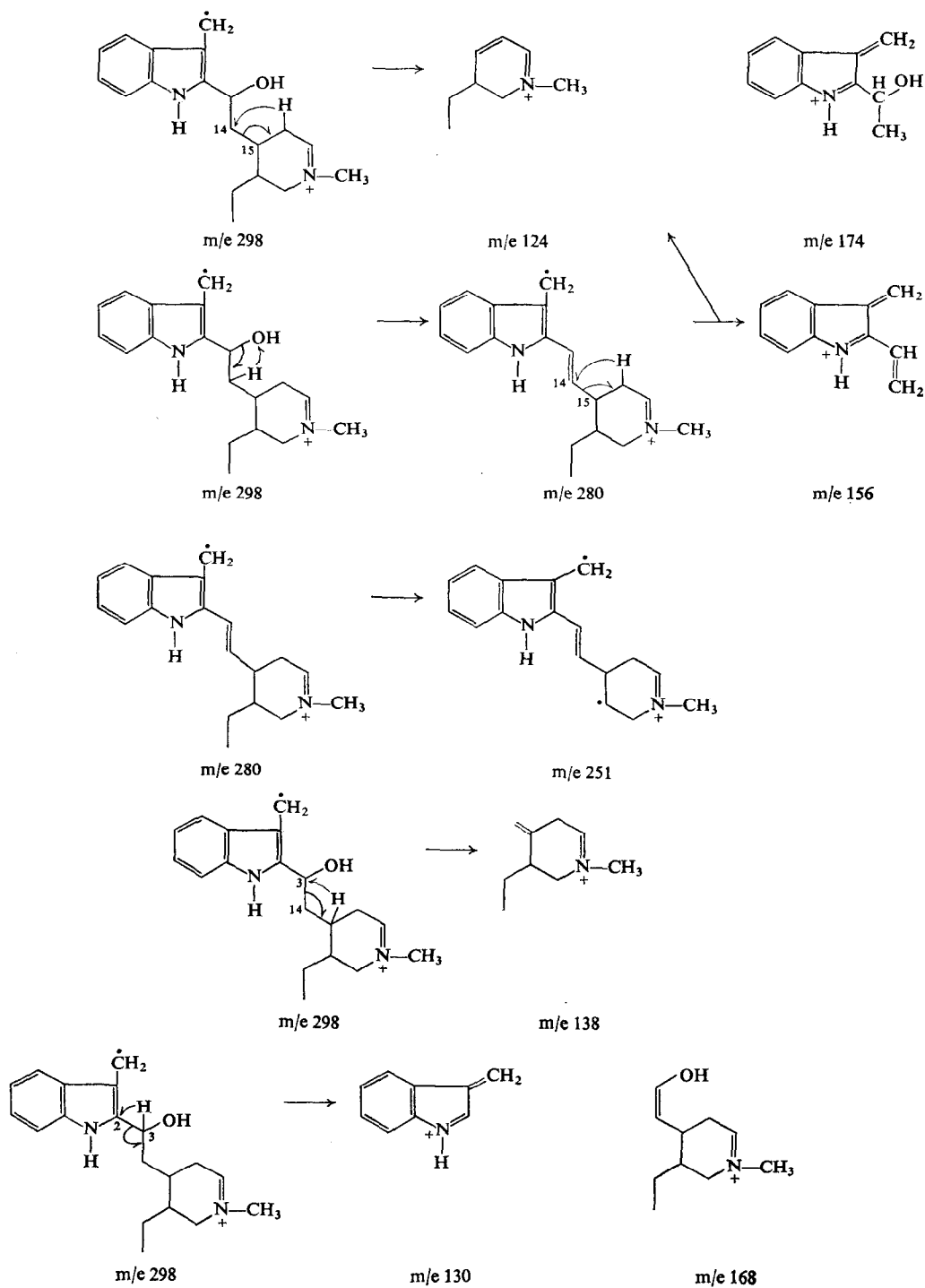


FIG. 6

Enfin, dans une dernière tentative, nous avons essayé sans succès par une double dégradation d'Hofmann de mettre en évidence la double liaison et le méthène susceptible de se former, confirmant ainsi la structure du noyau.

Devant l'échec de la dégradation par l'ammoniaque,⁶ nous avons tenté une dégradation par la soude, sans plus de succès. Nous avons alors préparé l'hydroxyde d'ammonium quaternaire et après pyrolyse, nous n'avons obtenu que la méthylation du N-H indolique, sans dégradation d'Hofmann. En effet le spectre u.v. du produit de pyrolyse est identique à celui du H₁₀₀ et son spectre i.r. en est très voisin. Par contre le spectre de RMN montre la présence d'un méthyl supplémentaire à 5,95 τ déplacement chimique absolument identique à la valeur trouvée par Douglas pour l'Ochropine et l'Ochropamine.⁸ Dans ce spectre de RMN on remarque également la disparition du N-H indolique à 1,3 τ . Enfin, le spectre de masse montre un pic moléculaire à m/e 310, ayant une fragmentation identique à celle du H₁₀₀ sauf en ce qui concerne la partie indolique qui donne un ion intense à m/e 144 correspondant au fragment (Fig. 7).

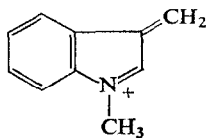


FIG. 7

Il est à noter que la pyrolyse de l'hydroxyde d'ammonium quaternaire du composé obtenu lors de la première dégradation conduit seulement à une élimination de méthanol. Il en est de même pour la pyrolyse en présence d'eau oxygénée.

CONCLUSION

En conclusion, nous pensons raisonnable de proposer la structure A (Fig. 3) pour le H₁₀₀. Une corrélation entre la Tabernaemontanine ou la Drégamine et notre produit pourrait être tentée par hydrolyse et décarboxylation ce qui permettrait d'avoir une confirmation chimique et également de préciser la stéréochimie.

Il reste à savoir si nous avons affaire à un artefact provenant d'une hydrolyse suivie de décarboxylation de la Tabernaemontanine en cours de traitement, ce qui semble assez peu probable, car la fonction acide de la Tabernaemontanine est assez résistante, ou si nous avons affaire à une décarboxylation in vivo.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies sur couche mince sont faites sur plaque de gel de silice G Merk. Elles sont séchées à l'étuve pendant 2 hr à 120° puis réactivées pendant 30 min avant leur utilisation, leur épaisseur est de 250 μ et le solvant est la méthyléthylcétone à 100 pour cent. Les plaques sont révélées en u.v. ou par pulvérisation de réactif de Dragendorff modifié. Les spectres i.r. sont tirés en pastille de KBr sur appareil Beckman i.r. 4 à prisme de CINA, les valeurs sont données en cm⁻¹. Les spectres u.v. sont obtenus sur appareil Beckman DK 1 et les spectres de RMN sur appareil Varian A-60 et sauf indication spéciale dans le deutérochloroforme avec du TMS comme référence interne, les valeurs sont données en τ . Les points de fusion ont été déterminés avec un microscope à platine chauffante et ne sont pas corrigés.

⁸ B. DOUGLAS, J. L. KIRPATRICK, B. P. MOORE et J. A. WIESBACH, *Australian J. Chem.* **17**, 246 (1964).

Alcaloïde H₁₀₀

Deux chromatographies successives¹ à partir des alcaloïdes totaux nous ont permis d'isoler et de recrystalliser dans le méthanol 300 mg de l'alcaloïde H₁₀₀.¹ F 100–110° pâteuse; Rf. 0, 10, fluorescence violette; u.v. (95 pour cent éthanol) λ_{\max} 238 m μ (ϵ 15·170); λ_{\max} 313 m μ (ϵ 22·330). i.r. 3300 (N–H); 1650 (C=O acylindole); 2800 (N–CH₃). RMN 1,3 (N–H); 2,53 (4 protons aromatiques); 7,66 (N–CH₃); 9,15 (CH₃ éthyl J 6,5 c/s). Trouvé C 76,23; H 8,23; N 9,45; exigé pour C₁₉H₂₄NO₂ C 76,99; H 8,18; N 9,45. $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$ (c 1,5 CHCl₃).

Réduction au borohydrure de sodium

50 mg d'alcaloïde H₁₀₀ sont dissous dans 3 ml de méthanol et on ajoute doucement 100 mg de BH₄Na; après avoir laissé 4 hr à température ambiante on reprend par 10 ml d'eau. On extrait alors au CHCl₃, on sèche (Na₂SO₄) et on concentre les solutions; on obtient ainsi 50 mg d'une mousse incolore qui donne une seule tache en chromatographie en couche mince et ce dans plusieurs solvants.

Spectre de masse M⁺ 298. i.r. Pas de bande C=O; u.v. λ_{\max} 226 m μ (ϵ 37.640); λ_{\max} 286 m μ (ϵ 7.980); λ_{\max} 294 m μ (ϵ 7060). RMN 5,15 (H–C–OH); 6,40 (O–H); 7,89 (N–CH₃).

H₁₀₀ Iodométhylate

350 mg de l'alcaloïde H₁₀₀ sont dissous dans 10 ml de chloroforme et additionnés de 2 ml CH₃I. Après un repos de 12 hr à la température ambiante, on isole les cristaux qui se sont formés (Rdt. 98 pour cent). F 250° (déc) RMN (CF₃CO₂H) 6,72 (N–diméthyl).

Tentative de dégradation:

500 mg de l'iodométhylate précédent sont dissous à chaud dans 50 ml d'eau, on ajoute alors 10 ml de NH₄OH concentré et on porte à ébullition pendant 5 hr, aucune évolution de la solution ne se produisant, on refroidit et on ajoute à froid 2g de soude, on observe alors la formation de cristaux incolores qui proviennent du relargage de l'iodométhylate (constantes physiques inchangées). Cet iodométhylate est traité en solution aqueuse chaude par 1 g AgOH fraîchement préparé. Après 15 min. d'agitation, la solution est filtrée, le filtrat lavé à l'alcool et les solutions évaporées à sec sous vide. Le résidu est pyrolysé à 200° sous un vide de 0,001 mm de Hg. On obtient une huile incolore qui se solidifie en refroidissant. Rdt. 200 mg. RMN 5,95 (N–CH₃ indolique), 7,68 (N–CH₃ cycle C). Spectre de masse M⁺ 310, ions m/e 144, 138, 124, 122, 94. Iodométhylate F=288°.

Trouvé C 55,85; H 6,69; N 6,83 %.

Calculé pour C₂₂H₂₉ON₂I C 55,75; H 6,45; N 6,20 %.

Remerciements—Les auteurs expriment leur reconnaissance aux Professeurs R. H. Martin et J. Pecher (Bruxelles), au Dr. V. Scheidegger (Varian A.G. Zurich), et aux Drs. P. Schulze et H. Pöhler (C. E. C. Friedberg) pour les spectres de masse. Ils remercient également les différents services de l'E.N.S.C. de Montpellier pour leur collaboration et en particulier le service de microanalyse, le laboratoire de RMN (MM. J. Wylde et E. Arnal) et le laboratoire de spectrographie (Mme C. Laffite). Nous remercions Dr. B. C. Das (Gif/Yvette) pour sa lecture attentive et critique du manuscrit.