

SUR LES ALCALOIDES DES *RAUWOLFIA* DE MADAGASCAR STÉRÉOCHIMIE DE LA TETRAPHYLLININE*

L. FONZES, C. LUCAS, A. PAVIA et F. WINTERNITZ

E.N.S.C., 8, Rue de l'Ecole Normale, Montpellier, France

(Received 4 February 1969)

Résumé—L'étude par R.M.N. à 100 MHz nous a permis d'attribuer à la téraphyllinine la stéréochimie 3α , 15α , 16α , 17β , 19α et 20β .

Abstract—The NMR study at 100 MHz allowed us to attribute to tetraphyllinine the 3α , 15α , 16α , 17β , 19α and 20β stereochemistry.

INTRODUCTION

AU COURS de notre étude sur le *Rauwolfia Discolor* M. Pichon, nous avons isolé et étudié un certain nombre d'alcaloïdes^{1,2} dont la téraphyllinine. La structure de cet alcaloïde a été démontrée avec cependant une restriction concernant un équilibre possible entre les formes hémiacétal et aldéhyde. (Fig. 1).

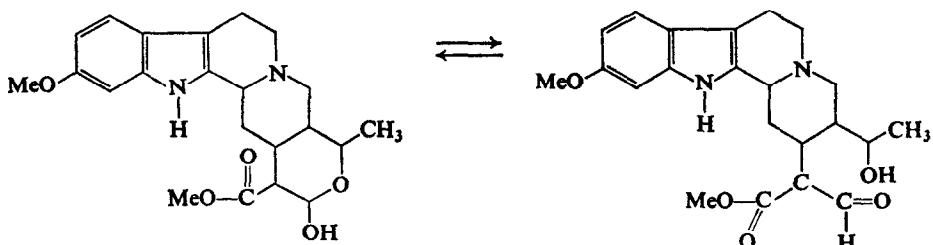


FIG. 1. TETRAPHYLLININE.

Nous apportons ici une preuve définitive de l'existence de la téraphyllinine sous la forme hémiacétal et nous avons fixé sans ambiguïté sa stéréochimie. Pour la déterminer, il a été fait usage de la spectrographie de R.M.N. à 100 MHz et nous avons comparé les résultats obtenus entre un modèle simple et le produit naturel.

RESULTATS ET DISCUSSION

En premier lieu, pour étudier un possible équilibre entre les formes hémiacétal et aldéhyde (Fig. 1), la synthèse de l'hémiacétal suivant a été envisagée (Fig. 2a). Malheureusement,

* Part III de la série; une communication préliminaire a été faite au 5eme Symposium International sur la Chimie des Produits Naturels à Londres (8-13 Juillet 1968).

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

² G. COMBES, L. FONZES et F. WINTERNITZ, *Phytochem.* 7, 477 (1968).

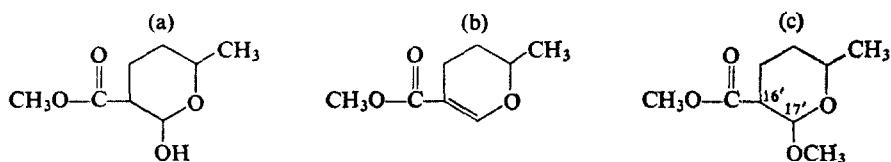


FIG. 2.

toutes nos tentatives pour obtenir un dérivé avec l'hydroxyle libre ont échoué, car la deshydratation est alors immédiate et l'on obtient l'éthylénique correspondant. (Fig. 2b). Seul, a pu être préparé le dérivé méthoxylé (Fig. 2c) déjà isolé par Korte.³

Nous avons également obtenu le dérivé benzylé mais lors de la débenzylation, il y a toujours deshydratation.

Cependant, le dérivé méthoxylé se prêtait bien à une comparaison, par R.M.N., avec notre alcaloïde. Un examen du produit de la réaction en C.P.V. nous a montré qu'il contenait 3 épimères en quantité sensiblement égales.

Ce mélange a pu être séparé en deux parties, l'une constituée par un produit A, l'autre étant encore un mélange de deux produits B et C. L'étude en R.M.N. de la constante de couplage du proton 17' le plus déblindé donne les résultats suivants:

Produit A	$\delta = 4,48$ ppm	$J = 8$ Hz
B	$\delta = 4,95$ ppm	$J = 3,5$ Hz
C	$\delta = 5,05$ ppm	$J = 3,5$ Hz

Pour évaluer la stabilité des huit épimères possibles (Fig. 3) il faut tenir compte des interactions 1-3 diaxiales qui tendent à destabiliser les substituants axiaux. Mais, à ces interactions, il faut superposer l'effet anomère qui a tendance à favoriser la position axiale de l'hydroxyle à cause de l'interaction dipole-dipole des deux oxygènes.⁴⁻⁶ On pourra, comme l'ont fait Anderson et Sepp⁷ faire un calcul à priori en prenant comme valeurs des interactions 1-3 diaxiales celles couramment adoptées pour le cyclohexane,⁵ et pour l'effet anomère une contribution de 1,3 kcal. Nous trouvons ainsi que le conformère I est favorisé par rapport à I' par une différence de 3,4 kcal/mole; de même, II par rapport à II' par une différence de 3,3 kcal/mole; III par rapport à III' par une différence de 1,2 kcal/mole et enfin IV par rapport à IV' par une différence de 2,3 kcal/mole. Nous remarquerons cependant que dans le cas d'un cycle pyranique, ces valeurs ne sont probablement qu'approximatives mais le calcul donne une indication sur les différentes stabilités. On peut donc en conclure que les conformères I, II et IV existeraient à peu près exclusivement alors que III devra être en équilibre avec III' dans des proportions de l'ordre de 75 à 80% en faveur de III. Il ne fait aucun doute que A est le produit I à couplage trans diaxial du proton anomère. D'autre part, dans le mélange B-C, on ne décèle pas la présence d'un couplage trans diaxial ce qui exclut III et III'. Donc, le mélange B-C est constitué par II et IV et la valeur du déplacement chimique nous permet d'attribuer à B la conformation IV à proton anomère axial et à C la configuration II à proton anomère équatorial.

³ F. KORTE et H. MACHLFIDT, *Chem. Ber.* **88**, 136, 1676 (1965).

⁴ R. U. LEMIEUX et R. J. CHÜ, Abstracts of Papers, 133rd Meeting of the Am. Chem. Soc., 31N (1958); Abstracts of Papers, 135th Meeting of the Am. Chem. Soc., 5E (1959).

⁵ E. L. ELIEL, N. J. ALLINGER, S. J. ANGYAL et G. A. MORRISON, in *Conformational Analysis*, p. 375, John Wiley, New York (1965).

⁶ G. O. PIERSON et O. A. RUNQUIST, *J. Org. Chem.* **33**, 2572 (1968).

⁷ G. B. ANDERSON et D. T. SEPP, *Tetrahedron* **24**, 1707 (1968).

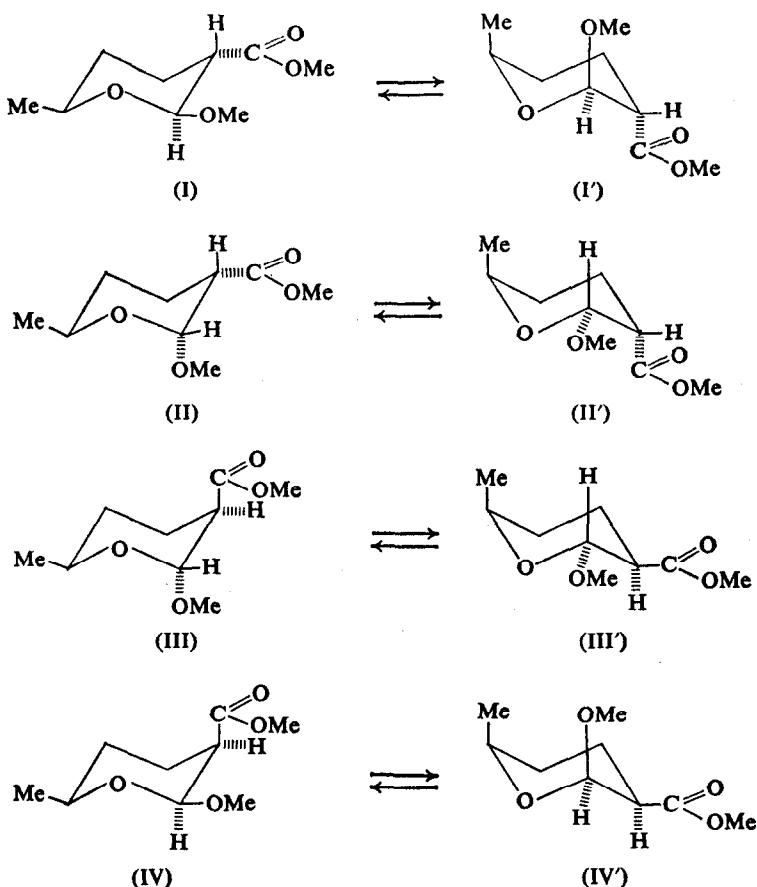


FIG. 3.

Cette étude nous a donc montré que dans l'hétérocycle considéré, la constante de couplage trans diaxiale était environ de 8 Hz et ceci est conforme aux valeurs données par la littérature pour d'autres hétérocycles voisins.^{2, 6}

En ce qui concerne la tetrphyllinine, nous avions donné dans notre 1ère publication¹ la structure hémiacétal comme à peu près certaine mais aucune preuve rigoureuse de cette attribution n'avait pu être faite; grâce à la spectrographie de R.M.N. à 100 MHz et au découplage de spin, nous avons pu l'établir sans aucune ambiguïté. En effet, le spectre de RMN (D.M.S.O. D_6) permet de tirer les conclusions suivantes (Fig. 4):

(a) Le proton à $\delta = 10,54$ ppm ne peut être un proton aldéhydique car il disparaît par échange avec D_2O , d'autre part, il n'est pas dédoublé comme devrait l'être le proton aldéhydique sur le carbone 17 couplé avec le proton du carbone 16. Ce proton aux champs très faibles est donc le proton N—H indolique.

(b) Le doublet à $\delta = 6,53$ ppm avec $J = 6$ Hz superposé aux protons aromatiques disparaît par échange avec D_2O . Il s'agit donc d'un proton hydroxylique.

(c) Si l'on avait la forme ouverte, l'hydroxyle serait géminé avec le proton du carbone 19 qui a été identifié à $\delta = 4,08$ ppm, car, par irradiation à cette fréquence, on observe la

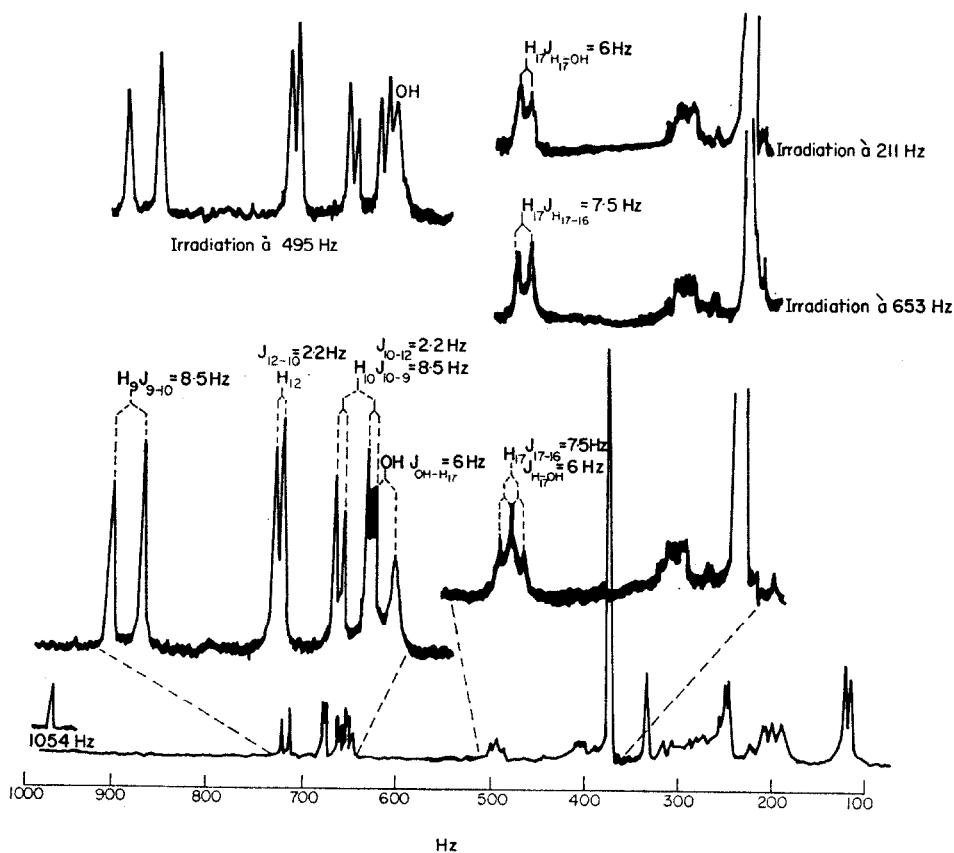


FIG. 4.

coalescence du doublet du méthyl porté par le carbone 19. Cette irradiation, par contre, ne modifie pas le signal hydroxylique, pas plus que l'irradiation de ce dernier ne modifie le signal du proton sur le carbone 19. En conclusion, il ne peut donc s'agir d'une forme ouverte.

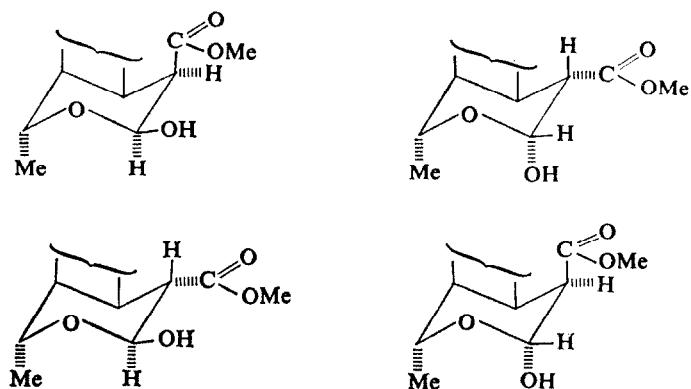


FIG. 5.

(d) Par contre, si nous supposons la forme hémiacétal cyclique, nous pouvons attribuer le triplet à $\delta = 4,95$ ppm au proton porté par le carbone 17. En effet, ce signal est modifié par deutération (Fig. 4) et il donne alors un pic assez aigu de largeur à mi-hauteur égale à 7,5 Hz.

L'irradiation du proton hydroxyle à $\delta = 6,53$ ppm donne un doublet parfaitement résolu avec $J = 7,5$ Hz. Nous atteignons ici la constante de couplage $H_{16}-H_{17}$. (Fig. 4).

(e) Si nous irradions le proton H_{16} à $\delta = 2,11$ ppm nous obtenons ici encore un doublet parfaitement résolu et nous atteignons la constante de couplage entre le proton en 17 et l'hydroxyle porté par ce même carbone (Fig. 4).

(f) La valeur très voisine des constantes de couplage $H_{16}-H_{17} J = 7,5$ Hz et $OH_{17}-H_{17} J = 6$ Hz explique l'apparence de triplet du signal du proton en 17.

(g) Enfin, une dernière preuve montre bien que l'hydrogène en 17 est géminé avec le OH. En effet, par irradiation de ce proton, le doublet de l'hydroxyle se transforme en un signal unique à $\delta = 6,53$ ppm (Fig. 4).

La structure hémiacétal cyclique de la téraphyllinine ayant été définitivement établie, nous pouvons examiner sa stéréochimie. Comme la téraphyllinine conduit à la téraphylline par simple deshydratation dans des conditions acides très douces, il en résulte que la stéréochimie du nouvel alcaloïde est identique à celle de la téraphylline 3α ; 15α , 19α et 20β sur ces carbones. En ce qui concerne le noyau *E* de la téraphyllinine, la jonction des cycles D/E étant trans diéquatoriale et le méthyl étant axial il n'existe que 4 épimères possibles (Fig. 5). Comme nous avons trouvé une constante de couplage $H_{17}-H_{16} J = 7,5$ Hz très voisine de la constante de couplage axiale du modèle moléculaire, nous pouvons en conclure que les protons en 16 et 17 sont trans diaxiaux et par conséquent que la téraphyllinine a la structure 3α , 15α , 16α , 17β , 19α , 20β (Fig. 6).

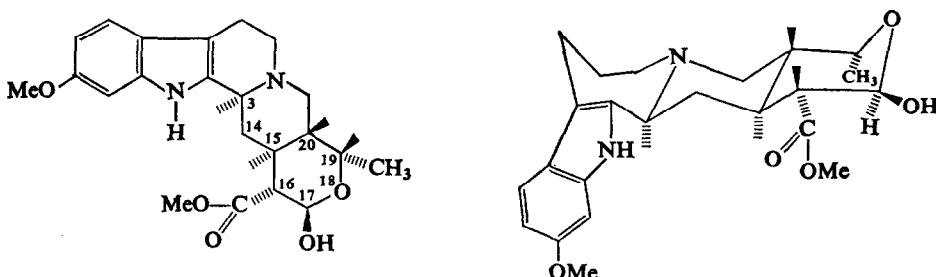


FIG. 6.

PARTIE EXPERIMENTALE

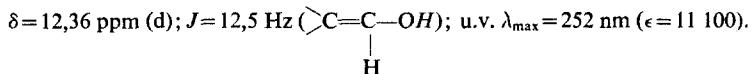
Les points de fusion sont déterminés avec un microscope à platine chauffante; les chromatographies sur couche mince sont faites sur plaque de gel de silice G. Merck de 250μ d'épaisseur et activés à 120° . Les chromatographies en phase vapeur sont réalisées sur appareil Aerograph Autoprep A700. Les spectres i.r. sont enregistrés sur appareil Beckmann I.R. 4, les spectres u.v. sur appareil Beckmann D.K. 1 Les spectres de R.M.N. sur appareil Varian A60 ou Varian H.A. 100 avec du T.M.S. comme référence interne.

α -Hydroxyméthylène δ -Caprolactone

Selon la technique de Korte³ la condensation basocatalysée d'acétylacétate d'éthyle et d'acrylate d'éthyle conduit au céto-5 carbéthoxy-4 caproate d'éthyle $E_b_{0,075} = 104-107^\circ$ i.r. (CHCl_3) 1717, 1732 et 1735 cm^{-1} ($C=O$). La monodécarboxylation sulfurique du produit donne l'acide céto-5 caproïque qui est estérifié par l'éthanol en céto-5 caproate d'éthyle $E_b_{0,05} = 48-55^\circ$; i.r. (CHCl_3) 1720 ($C=O$). La réduction

au NaBH₄ de l'ester précédent conduit à la δ-caprolactone. Eb_{0,045}=45–47°; trouvé: C, 62,54; H, 9,05%; O, 33,76%. Calculé pour C₆H₁₀O₂: C, 63,16; H, 8,83; O, 33,77%. i.r. (CHCl₃) 1747 cm⁻¹ (C=O).

La lactone a été transformée par le formiate d'éthyle en α-hydroxyméthylène δ-caprolactone F=105–107°. Tr.: C, 59,33; H, 7,16; O, 33,76%. Calc. pour C₇H₁₀O₃: C, 59,14, H, 7,09; O, 33,76%. I.r. (KBr) 1700 cm⁻¹ (C=O); 1630 et 943–955 cm⁻¹ (C=C). R.M.N.: (CDCl₃) δ=7,18 ppm (d); J=12,5 Hz (C=C—OH);



Méthyl-6 Carbométhoxy-3 Méthoxy-2 Tétrahydro Pyranne

La méthanolysé de l' α-hydroxyméthylène δ-caprolactone a été conduite de la façon suivante: 5 g d'hydroxyméthylène δ-caprolactone sont dissous à 0° dans 50 ml d'une solution à 2% de chlorure d'hydrogène dans le méthanol anhydre. On laisse 15 hr à 5° puis on alcalinise par l'ammoniaque concentré. Le méthanol est évaporé sous vide et le résidu est repris par 50 ml de CHCl₃. Le NH₄Cl est éliminé par filtration et la solution purifiée par lavage avec du KMnO₄ aqueux jusqu'à coloration rouge persistante. On lave ensuite à l'eau, on sèche sur Na₂SO₄ et on évapore le solvant sous vide. Le résidu est distillé sous vide. Eb_{0,075}=54–56°. Tr.: C, 57,20; H, 8,77; O, 33,67%. Calc. pour C₉H₁₆O₄: C, 57,43; H, 8,57; O, 34%. I.r. (CHCl₃) 1780 cm⁻¹ (C=O).

Séparation des Epimères

Le méthyl-6 carbométhoxy-3 méthoxy-2 tétrahydropyranne est passé en plusieurs fractions sur une colonne de 250 cm de long et de 0,9 cm de diamètre, remplie de chromosorb W et impregnée de 20% de carbowax. La température de la colonne est de 185° et le gaz porteur est l'azote. Pic N° 1: temps de rétention: 10 mn 80% du mélange. Pic N° 2: temps de rétention: 12,3 mn 20% du mélange. La fraction N° 1 est constituée par un mélange B+C. La fraction N° 2 est le produit pur A.

Remerciements—Les auteurs expriment leurs reconnaissances au Professeur Lemieux (Edmonton) pour les spectres de R.M.N. Ils remercient également les différents services de l'E.N.S.C. de Montpellier pour leur collaboration.