

APPLICATION DES SPECTRES DE DICHROISME CIRCULAIRE

A L'ETUDE DES ALCALOÏDES OXINDOLIQUES :

STRUCTURE DE LA CORYNOXINE

J.L. POUSSET, J. POISSON

Faculté de Pharmacie de Paris

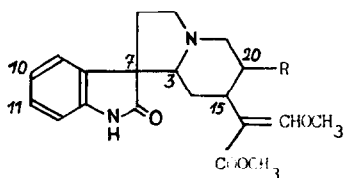
Laboratoire de Pharmacie Galénique

M. LEGRAND

Centre de Recherches Roussel-Uclaf, Romainville

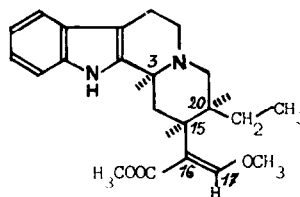
(Received 14 October 1966)

La corynoxine $C_{22}H_{28}O_4N_2$ est un alcaloïde qui a été isolé du Pseudo-cinchona africana A.Chev.(1) Par examen de ses constantes physiques et comparaison avec la corynoxéine Ia (1) on est conduit à considérer la corynoxine comme un corynanthéidine-oxindole Ic. Cette constitution peut être confirmée par l'oxydation de la corynanthéidine $C_{22}H_{28}O_3N_2$ selon une méthode classique pour le passage aux oxindoles (2,3,4) utilisant l'hypochlorite de ter-butyle. Du mélange final de la réaction on sépare par cristallisation dans l'éthanol aqueux un produit identique à la corynoxine naturelle.



Ia - R: $-CH=CH_2$ Ib- R: $-C_2H_5(\alpha)$

Ic - R: $-C_2H_5(\beta)$



II

Les configurations de la corynanthéidine II en 15,16,17 et 20 étant connues (5,6) et non altérées lors du processus d'oxydation (17), celles des centres correspondants de la corynoxine Ic se trouvent fixées. Par contre, les configurations en 3 et 7 (spiro) restent à préciser et jusqu'ici aucune méthode ne permet de les définir d'une façon univoque. La présence ou l'absence des bandes I.R. dites de Bohlmann vers 2850 cm^{-1} ne permet de conclure qu'à une jonction trans ou cis des cycles C et D autour de C-3 et N-4(7,8). D'autre part les épimérisations en milieu acide ou basique (4,10,11) impliquant le centre 7 et éventuellement le centre 3 (12) sont d'interprétation délicate. Seule la conjonction de plusieurs méthodes d'étude physiques ou chimiques a permis d'avancer des conclusions acceptables sur la configuration des alcaloïdes oxindoliques connus (13).

Grâce à de récents perfectionnements de l'appareillage de mesure du dichroïsme circulaire (D.C) nous avons pu enregistrer entre 185 et 600 nm les spectres de D.C. d'un certain nombre d'alcaloïdes oxindoliques de configuration connue, parallèlement à celui de la corynoxine (*) .

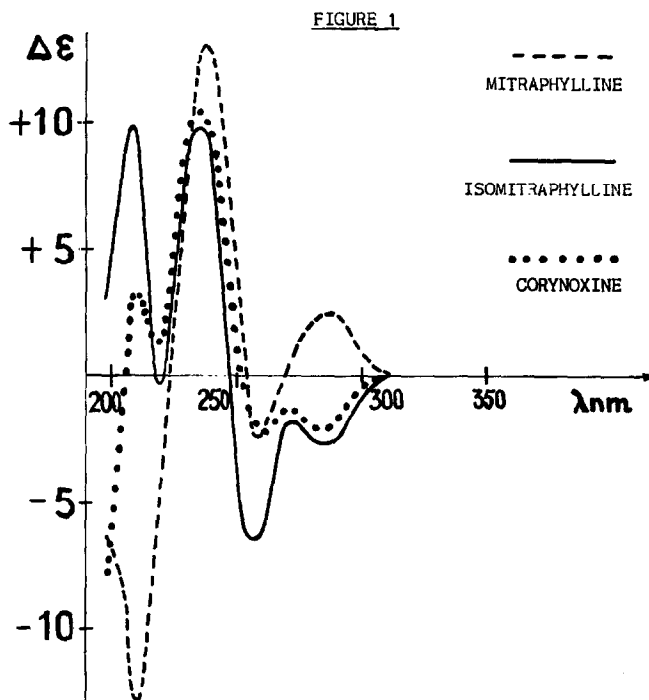
Les produits retenus (tableau 1) se rattachent à deux types structuraux voisins comportant les enchaînements I et III. Ils se différencient par des substitutions sur le noyau oxindolique et par leurs configurations en 3,7,19 et 20, celle en 15 étant considérée comme invariablement α . Une convention admise (4) désigne par A ou B les bases épimères en 7 chez qui le carbonyle oxindolique est respectivement en dessous ou en dessus du plan formé par les cycles C et D.

(*) Les mesures ont été effectuées sur un appareil décrit précédemment (?) Les produits ont été examinés en solution alcoolique à une concentration de l'ordre de M/1000 par litre; Epaisseur de 1 mm et de 0,5 mm. Amplitudes données en $\Delta\epsilon = \epsilon_g - \epsilon_d$.

T A B L E A U 1

Alcaloïdes	Formule	R	C.3	C.7	C.19	C.20	Bandes D.C. (λ max. nm ($\Delta \epsilon$))				Ref.
							1	2	3	4	
CORYNIXINE	Ic	H	α	A	α	285(-2,4)	265(-2,4)	236(+9,9)	211(+3,1)	(**)	
RHYCHOPHYLLINE	Ib	H	α	B	β	238(+2,4)	259(-2,8)	238(+11,1)	210(-32)	4,10	
ISOBRYCHOPHYLLINE	Ib	H	α	A	β	285(-3,4)	256(-14,6)	232(+18,4)	222(+11)	4,10	
NETRAPHYLLINE	III	H	α	B	β	290(+2,4)	262(-2,3)	240(+13)	210(-13)	2,4,10	
LEUCORAPHYLLINE	III	H	α	A	β	285(-2,9)	259(-6,5)	237(+10,5)	210(+10)	2,4,10	
RAJANINE-OXINDOLE A	III	OCH ₃	α	A	α	300(-3,1)	270(-5,9)	235(+17,5)	220(+6)†	15	
RAJANINE-OXINDOLE B	III	OCH ₃	α	B	α	305(+1,4)	275(0)	245(+12,1)	217(-17)	15	
ZARAPARUBINE	III	OCH ₃	α	B	β	310(+1,2)	259(-8)	(*)	223(-18)	12,16,17	
RAJIXINE	III	OCH ₃	β	A	β	300(+3,9)	257(+11,8)	229(-13,6)	226(-14)	12	
RAJOSKININE	III	OCH ₃	β	B	β	302(-1,8)	251(+7)	237(+4,2)	227(+7)	12	

† également (*) bande non visible, masquée par les bandes voisines (**) présent mémoire



Les spectres enregistrés présentent tous dans la région allant de 200 nm au visible quatre bandes principales (fig.1). La position de leur maximum dépend légèrement des facteurs structuraux : elle se situe dans les domaines indiqués dans le tableau 2. La présence de méthoxyyles sur le noyau benzénique en 10 et 11 provoque un déplacement bathochrome de la bande la plus proche du visible mais n'altère pas sensiblement les trois autres :

TABLEAU 2

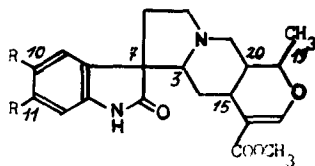
Bandes →	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
non substitués	205-250 nm	255-65	235-40	210-15
10,11 substitués	200-210 nm	255-70	275-45	210-10

Les amplitudes ont des valeurs assez variables et semblent dépendre de plusieurs facteurs, ce qui oblige à les écarter pour le moment comme critère de structure. Par contre le signe des bandes permet des corrélations importantes (tableau 1).

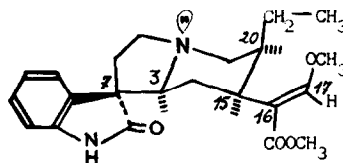
Pour interpréter ces corrélations il faut rappeler au préalable que les alcaloïdes examinés présentent deux chromophores indépendants, l'un du type acylaniline (noyau oxindolique), l'autre étant relatif à un groupe éther d'énol conjugué. Il semble que les effets de D.C. observés soient surtout imputables à des transitions au niveau du système aromatique, les éthers conjugués ne donnant en général qu'un dichroïsme faible aux courtes longueurs d'onde; pour tous les composés, le signe de la bande 2 dépend essentiellement de la configuration du carbone 3 et ceci indépendamment des autres centres d'asymétrie. Le signe est positif pour les composés 3β et négatif pour les 3α .

Chez les composés 3α la configuration en 7 influe sur le signe des bandes 1 et 4; pour les oxindoles A, on observe respectivement les signes -(bande 1) et + (bande 4). Pour les oxindoles B il y a inversion et la suite est +. - . Ces deux bandes procèdent donc du chromophore acylaniline. Chez les composés 3β les deux représentants étudiés n'autorisent pas de conclusions à cet égard.

Les centres en 19 et 20, par contre, n'exercent aucun effet; si on examine deux à deux les produits dans la série 3α , le fait d'inverser un des centres ne change rien au signe des courbes. Il en est de même lorsqu'on passe de corps à cycle E ouvert I à ceux à cycle E fermé III.



III



IV

La corynoxine, d'après le tableau 1 et la figure 1 se comporte comme un oxindole A à configuration 3α (IV), en accord avec la présence de bandes de Bohlmann, ainsi que les valeurs du pK' (5,0) et de la vitesse de méthylation ($0,24 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$) (14) *. L'isomérisation en milieu acétique (10) fournit un isomère F.173-74°, (α)_D - 42° (py) en proportion de 50%. Par contre le chauffage dans la pyridine (10) est absolument inefficace.

Il résulte ainsi de cette étude que les spectres de dichroïsme circulaire permettent par corrélation d'élucider la stéréochimie en 3 et 7 des alcaloïdes oxindoliques.

oooo

Nous adressons nos vifs remerciements à MM. les Professeurs L. VELLUZ et M.-M. JANOT et au Dr. R. GOUTAREL pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Nous remercions également le Dr. W.I. TAYLOR, le Dr. M. SHAMMA pour des discussions sur la stéréochimie des oxindoles, le Pr. A. BECKETT et ses collaborateurs qui nous ont communiqué avant sa parution leur article sur l'analyse conformationnelle de la corynanthéidine.

REFERENCES

- 1) N. ARCU, R. GOUTAREL et M.-M. JANOT, Bull.Soc.Chim., 1292 (1957)
- 2) J. SHAVEL et H. FINNES, J.Amer.Chem.Soc., 84, 1420, (1962)
- 3) W.O. GOSTEROMEN et S. VANGEDAL, Acta chem.Scand., 1C, 1414, (1956)
- 4) N. FINCH et W.I. TAYLOR, J.Amer.Chem. Soc., 84, 1318, (1962)
- 5) M.-M. JANOT, R. GOUTAREL et J. CHABASSE-MACSONNEAU, Bull.Soc.Chim., 1033 (1953)
- 6) W.F. TRAGER, C.M. LEE et A.H. BECKETT, Tetrahedron sous presse (1966) et références citées.
- 7) F. BOHLMANN, Angew.Chem., 69, 641 (1957); Chem.Ber., 92, 1706 (1959)

* déterminé grâce à l'obligeance du Dr. P. CHAMBA

- 8) C.P.RADER, R.L.YOUNG, H.S.AARON, J.Org.Chem., 30, 1536 (1965)
- 9) L.VELLIUZ et M.LEGRAND, Angew.Chem., 73, 603 (1961); 77, 842 (1965)
M.GROSJEAN et M.TARI, C.R.Acad.Sci., 258, 2034 (1964)
- 10) J.C.SEATON, M.D.NAIR, O.E.EDWARDS et L.MARION, Canad.J.Chem., 38, 1035 (1960)
- 11) J.B.HENDRICKSON, J.Amer.Chem.Soc., 84, 650 (1962)
- 12) J.L.POUSSET et J.POISSON, C.R.Acad.Sci., 259, 597 (1964)
- 13) J.SAXTON, in R.H.F.MANSKE, The Alkaloids, vol.VIII, p.59. Academic Press (1965)
- 14) M.SHAMMA et J.MOSS RICHEY, J.Amer.Chem.Soc., 85, 2507 (1963)
- 15) J.L.POUSSET. Résultats non publiés
- 16) B.GILBERT, JAGUAYO BRISOLESE, N.FINCH, W.I.TAYLOR, H.BUDZIKIEWICZ, J.M. WILSON et C.DJERASSI, J.Amer.Chem.Soc., 85, 1523 (1963)
- 17) N.FINCH, C.W.GEMENDEN, I.HSIU-CHU HSU et W.I.TAYLOR, J.Amer.Chem.Soc., 85, 1520 (1963)