

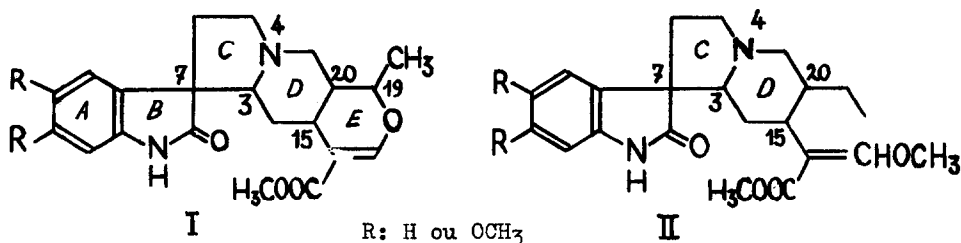
CHIRALITE des ALCALOÏDES OXINDOLIQUES : NOUVELLE NOTATION

J. POISSON et J.L. POUSSET

(Faculté de Pharmacie de Paris, Laboratoire de Pharmacie Galénique)

(Received 15 February 1967)

La majorité des alcaloïdes oxindoliques des Apocynacées et des Rubiacées appartient à deux types structuraux pentacyclique I et tétracyclique II. Nous avons proposé plusieurs méthodes permettant de définir la configuration de tous les centres asymétriques (positions 3,4,7,15,20 et éventuellement 19, sur les formules I et II) (1,2).



La nomenclature stéréochimique de ces alcaloïdes présente une ambiguïté au niveau du carbone "spiro" en 7. Une convention admise (3,4) désigne par A les oxindoles dont le groupe carbonyle en 2 se trouve placé sous le plan des cycles C et D et par B ceux où il se trouve au dessus. D'autre part, certaines propriétés, comme la stabilité en milieu acide ou alcalin, ont été associées à l'une ou l'autre de ces deux configurations (5). Or, dans le cas de produits récemment étudiés (ex. rauvoxinine, rauvoxine, uncarines D et F) (1,2,6) cette correspondance s'efface du fait d'une configuration en 3 inverse de celle des oxindoles connus jusqu'alors. D'autre part, l'introduction du dichroïsme circulaire comme méthode d'étude de la stéréochimie des alcaloïdes oxindoliques (7) demande de définir clairement la chiralité des centres 3,4 et 7 intéressés dans les effets Cotton observés.

Il apparait donc nécessaire d'adopter ici le système de nomenclature

proposé par CAHN, INGOLD et PRELOG (8,9,10) dont l'emploi se généralise :

- pour le centre 7, les notations de configuration A et B sont remplacées respectivement par les signes S et R (ex.formule VII : 7S)
- dans le cas du centre 3, la notation selon la convention de KLYNE pour les stéroïdes fait place à la notation 3S pour 3 α et 3R pour 3 β .
- la configuration de l'azote 4 doit être prise en considération, en particulier pour pouvoir définir l'orientation cis ou trans de la jonction des cycles C et D (C-3/N-4).

Dans le système nouveau, on choisit par convention comme groupe de moindre priorité le doublet électronique de N-4 qui peut être placé suivant les cas, soit en dessus, soit en dessous du plan des cycles C et D. De la sorte, quand le doublet est en dessus, l'application de la règle de séquence donne la configuration 4R et lorsqu'il se trouve en dessous 4S (ex.formule VII :4S).

La même démarche est applicable aux autres centres d'asymétrie. On peut ainsi donner les nouvelles configurations d'un certain nombre d'alcaloïdes de constitution connue pris en exemple (tableau 1).

TABLEAU 1

	<u>type</u>	<u>formule</u>	<u>notation</u> <u>C-7 ancienne</u>	<u>configurations nouvelles</u>
Rhynchophylline	II	III	B	7R, 3S, 4R, 15S, 20R
Mitraphylline	I	IV	B	7R, 3S, 4R, 15S, 19S, 20R
Carapanaubine	I	V *	B	7R, 3S, 4R, 15S, 19S, 20S
Isocarapanaubine	I	VI *	A	7S, 3S, 4R, 15S, 19S, 20S
Rauvoxinine	I	VII *	A	7S, 3R, 4S, 15S, 19S, 20S
Rauvoxine	I	VIII *	B	7R, 3R, 4S, 15S, 19S, 20S

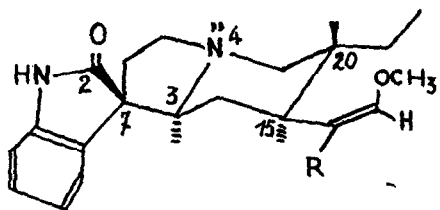
* Ref. (2)

On voit de suite sur ce tableau que V et VII ou VI et VIII ont même chiralité en 15, 19 et 20 mais sont énantiomères par 3,4 et 7.

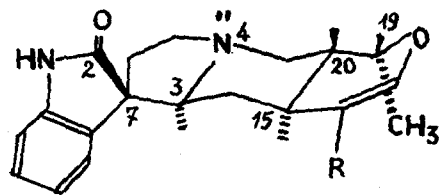
Ceci ressort très bien de l'examen de leurs spectres de dichroïsme circulaire, pratiquement symétriques l'un par rapport à l'autre.

Toutefois, en raison des conventions de la règle de séquence, il importe de rappeler que les données ci-dessus ne sont valables que pour les oxindoles des types structuraux I et II, sans substitutions supplémentaires sur les

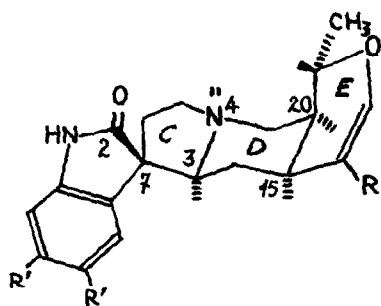
N.B. Dans toutes ces formules : $R = \text{COOCH}_3$, $R' = \text{OCH}_3$



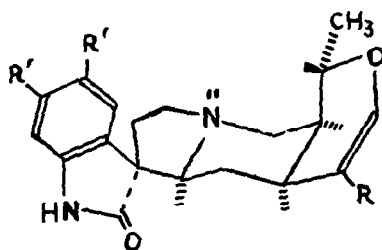
III



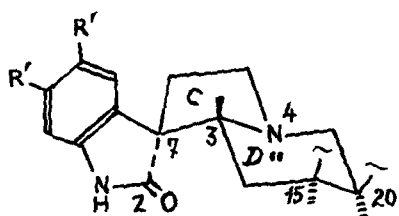
IV



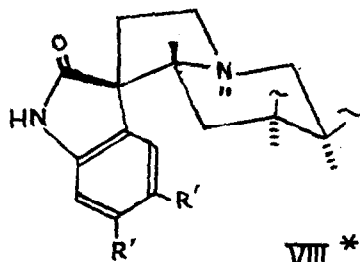
V



VI



VII *



VIII *

* Pour plus de clarté le cycle E n'est pas figuré

cycles C,D et éventuellement E.

D'autre part, le système de CAHN, INGOLD, PRELOG ne s'appliquant qu'aux configurations absolues, on doit noter que celles-ci sont considérées comme établies pour les alcaloïdes oxindoliques cités ici. Ainsi la rhynchophylline III est (15S, 20R) comme la dihydrocorynanthéine (11) dont elle dérive. Son analyse conformationnelle et l'étude des équilibres en milieu acide (1) conduisent, compte tenu des configurations absolues connues en 15 et 20, à lui attribuer les configurations stables 3S et 4R (jonction 3-4 trans). Quant au centre 7, il est R pour tenir compte d'une orientation syn de la liaison 2-7 et du doublet de N-4, le groupe carbonyle venant alors à proximité de ce dernier (12).

Le même raisonnement s'applique à la mitraphylline IV reliée à l'ajmalicine, ce qui fixe les configurations absolues en 15, 19 et 20(13)(14) les trois autres centres chiraux étant admis comme étant (3S, 4R, 7R). On peut donc raisonnablement se servir de la rhynchophylline III ou de la mitraphylline IV comme référence pour définir les configurations absolues en 3, 4 et 7 dans les alcaloïdes oxindoliques des types I ou II au moyen des spectres de dichroïsme circulaire ou d'autres méthodes analysées dans un mémoire plus détaillé (2).

Nous remercions Monsieur le Professeur M.-M. JANOT de l'intérêt qu'il a porté à ce travail et Monsieur M. LEGRAND pour des discussions sur les spectres de dichroïsme circulaire.

REFERENCES

1. M. SHAMMA, R.J. SHINE, F. MORSINGH, I. KOMPIS, T. STICZAY, J. POISSON, J.L. POUSSET, J.Amer.Chem.Soc., (1967) (sous presse)
2. J.L. POUSSET, J. POISSON, M. SHAMMA, Bull.Soc.Chim.Fr., (1967)
(sous presse)
3. T. NOZOYE, Chem.Pharm.Bull., 6, 300 (1958)

4. N. FINCH, W.I. TAYLOR, J.Amer.Chem.Soc., 84, 3871 (1962)
5. J.E. SAXTON, in R.H.F. MANSKE, The Alkaloids, 8, 59 Acad.Press.(1965)
et références citées.
6. S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, Tetrahedron Letters, 4883 (1966); N.K. HART,
S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, Chem.Comm., 87 (1967)
7. J.L. POUSSET, J. POISSON, M. LEGRAND, Tetrahedron Letters, 6283 (1966)
8. R.S. CAHN, C.K. INGOLD, J.Chem.Soc., 612 (1951)
9. R.S. CAHN, C.K. INGOLD, V. PRELOG, Exper., 12, 81 (1956)
10. R.S. CAHN, C.K. INGOLD, V. PRELOG, Angew.Chem. (int.Ed.), 5, 385 (1966)
11. J.A. WEISBACH, J.L. KIRKPATRICK, K.R. WILLIAMS, E.L. ANDERSON, N.C. YIM,
B. DOUGLAS, Tetr.Lett., 3457 (1965)
12. E. WENKERT, J.H. UDELHOFEN, N.K. BHATTACHARYA, J.Amer.Chem.Soc., 81, 3763
(1959)
13. E. WENKERT, B. WICKBERG, C.L. LEICHT, J.Amer.Chem.Soc., 83, 5037 (1961)
14. H. FRITZ, Ann.Chem., 655, 148 (1962)