

ALCALOIDES DES VOACANGA-X * :

STRUCTURE DE DEUX NOUVEAUX ALCALOIDES " DIMERES" DU VOACANGA AFRICANA STAFF

N. KUNESCH et J. POISSON

(Faculté de Pharmacie de Paris)

et B.C. DAS

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S. , Gif-sur-Yvette)

(Received in France 17 November 1967)

L'extraction des feuilles du Voacanga africana Staff a permis d'isoler un certain nombre d'alcaloïdes classés en deux groupes (2) :

Les alcaloïdes monoindoliques du type québrachamine tels la voaphylline (3), et les alcaloïdes dimères "bisindoliques ".

Parmi ceux-ci figurent la vobtusine 1, $C_{43}H_{50}O_6N_4$, (4,5), isolée en petite quantité, et deux alcaloïdes nouveaux désignés "alcaloïde IV" et "alcaloïde V".

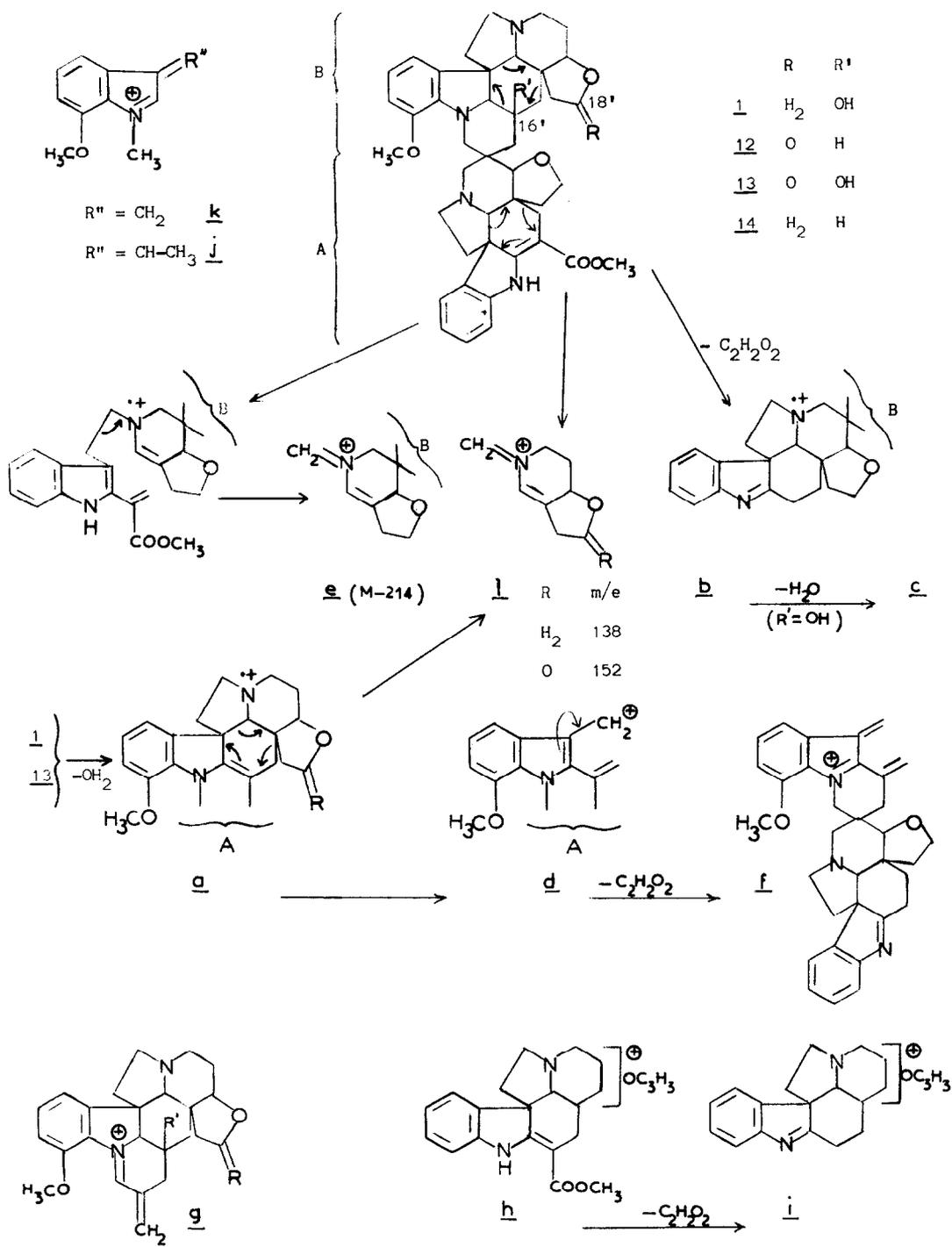
L'alcaloïde IV, $F = 305^\circ$ (déc), $(\alpha)_{578}^{22} - 348^\circ$ ($CHCl_3$), $C_{43}H_{48}O_6N_4$ (spectrométrie de masse HR. M^+ : tr. 716,3581 ; calc. 716,3573) possède un spectre UV identique à celui de la vobtusine (tableau 1). Le rapprochement est confirmé par le spectre de RMN [δ ppm : 3,78 (3p. OCH_3 aromatique); 3,73 (3p. $COOCH_3$); 8,95 (1p. NH lié)] et le spectre I.R. (ν cm^{-1} 3380 (NH), 1685 (ester conjugué), 1615 bande "indolinique" qui montre en outre une bande intense à 1795 cm^{-1} suggérant la présence d'un groupement γ -lactone.

L'alcaloïde V, $F = 310^\circ$ (déc), $(\alpha)_{578}^{22} - 320^\circ$ ($CHCl_3$), $C_{43}H_{48}O_7N_4$ (spectrométrie de masse HR. M^+ : tr. 732,3506 ; calc. 732,3523) a un spectre UV superposable à celui de la vobtusine (tableau I). Le spectre RMN [δ ppm : 3,78 (3p. OCH_3 aromatique) ; 3,73 (3p. $COOCH_3$); 8,98 (1p. NH lié)] et le spectre IR [ν cm^{-1} 3410 (NH), 1685 (ester conjugué), 1615 (bande "indolinique") et 1795 (γ -lactone)] rapprochent cette base de l'alcaloïde IV et de la vobtusine.

Les résultats précédents montrent déjà que les deux bases nouvelles sont des dimères possédant en commun avec la vobtusine 1 les chromophores 2 sur l'une des moitiés (A) et 3 sur l'autre moitié (B).

Les spectres de masse, également très voisins de celui de la vobtusine (4,5)(tableau II)

* Mémoire IX. réf. (1)



précisent ces données :

- les pics de certains fragments de la vobtusine, relatifs soit à la partie A (h,i), soit à la partie B (j,k) se retrouvent inchangés dans les spectres des nouveaux alcaloïdes.
- le pic du fragment l contenant le cycle tétrahydrofuranne de la partie B de la vobtusine est décalé dans les deux cas de + 14 unités de masse (U.M.).
- les pics du spectre de la vobtusine correspondant à des fragments issus de la partie B dans lesquels l'hydroxyle s'est maintenu (b,e,g), se retrouvent avec un décalage de -2 UM dans le spectre de l'alcaloïde IV et de +14 UM dans celui de l'alcaloïde V.
- enfin tous les pics de la vobtusine qui impliquent le départ d'une molécule d'eau aux dépens de l'hydroxyle tertiaire de la partie B (a,c,d,f), manquent dans le spectre de la base IV alors qu'ils sont présents dans le spectre de la base V avec le décalage de + 14 UM déjà observé pour le pic moléculaire.

Cette comparaison, jointe aux résultats analytiques et spectroscopiques précédents, introduit clairement les hypothèses structurales suivantes :

- L'alcaloïde IV différerait de la vobtusine par l'absence de l'hydroxyle tertiaire en 16' et l'existence d'une fonction lactone en 18' sur le cycle tétrahydrofurannique de la partie B (formule 12).

- L'alcaloïde V aurait la même structure que la vobtusine avec en supplément une fonction lactone en 18' (formule 13)

TABLEAU II. SPECTRES DE MASSE (PICS CARACTERISTIQUES) (m/e)

	M ⁺	a (M-H ₂ O)	b	c (b-H ₂ O)	d	e	f	g	h	i	j	k	l
Vobtusine <u>1</u>	718	700	660	642	562	504	504	393	363	305	188	174	138
Alcaloïde IV <u>12</u>	716		658			502		391	363	305	188	174	152
Alcaloïde V <u>13</u>	732	714	674	656	562	518	504	407	363	305	188	174	152

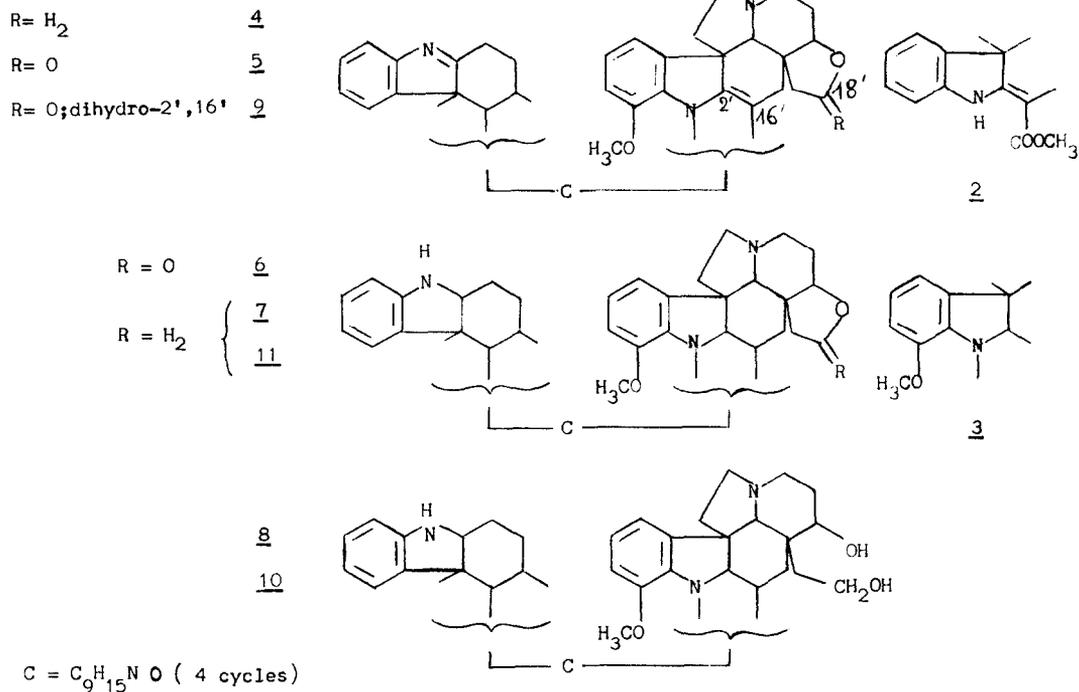


TABLEAU I

	F	$(\alpha)_{D}^{22}$ 578	Spectres U.V. λ_{max} . nm (log ϵ) (éthanol)
Vobtusine <u>1</u>	302°	- 337°	225 (4,49), 265 (4,02), 300 (4,12), 328 (4,19)
Alcaloïde IV <u>12</u>	305° dec.	- 348°	222 (4,55), 262 (4,12), 302 (4,16), 326 (4,23)
Alcaloïde V <u>13</u>	310° dec.	- 320°	222 (4,52), 265 (4,03), 300 (4,10), 328 (4,17)
<u>7</u>	292°-296°	- 36°	215 (4,55), 258 (4,14), 300 (3,75)
<u>8</u>	185 -138°	- 3°	215 (4,53), 260 (4,14), 302 (3,77)
<u>10</u>	275 -280°	- 108°	220 (4,40), 250* (3,96), 266 (4,03), 303 (3,73)
<u>11</u>	300 -303° dec.	- 125°	222 (4,48), 250* (3,99), 266 (4,06), 303 (3,75)

* épaulement

Ces hypothèses ont pu être confirmées par des essais de corrélation chimique avec la vobtusine 1. Les structures des divers dérivés obtenus sont corroborées par les constantes physiques et les données spectrales.

L'alcaloïde V, à l'instar de la vobtusine, donne par chauffage dans HBr acétique une anhydroindolénine cristallisée 5, analogue à l'apovobtusine (4) ou déscarbométhoxyanhydrovobtusine (5) 4, (U.V. λ_{\max} à 220,271 et épaulement à 310 nm), mais ayant conservé la fonction lactone ($M^+ = 656$; I.R. bande à 1795 cm^{-1}). Cette indolénine 5 traitée par le zinc en milieu sulfurique et méthanolique (5), conduit à un dérivé tétrahydrogéné 6, toujours lactonique ($M^+ = 660$; I.R. bande à 1795 cm^{-1}), mais à chromophore indolinique (U.V. λ_{\max} à 215,256 et 300 nm).

L'ouverture de la fonction lactone de ce produit par LiAlH_4 fournit un diol 8 ($M^+ = 664$), qui est cyclisé par déshydratation au moyen de l'éthérate de BF_3 dans le benzène bouillant. Le composé obtenu ($M^+ = 646$) est absolument identique à la tétrahydroapovobtusine 7 provenant de la réduction de l'apovobtusine, soit directement par le zinc en milieu sulfurique (5), soit en deux temps, par hydrogénation en dihydroapovobtusine, suivie d'une réduction par le diborane (4) ou le zinc en milieu sulfurique (5).

L'alcaloïde IV traité de la même façon que le précédent permet d'obtenir une indolénine 9 qui diffère de 5 par l'absence de la double liaison due au départ d'un hydroxyle tertiaire dans la partie B ($M^+ = 658$; U.V. λ_{\max} à 222,265 et 300 nm, I.R. bande à 1795 cm^{-1}).

Cette indolénine 9 réduite par LiAlH_4 donne un diol indolinique 10 ($M^+ = 664$). Ce composé est très proche du dérivé 8 obtenu à partir de l'alcaloïde V (les spectres de masse sont identiques) mais en diffère cependant comme le montrent les R_f en chromatographie sur couche mince, les spectres et les constantes physiques (tableau I).

Si on cyclise ce diol 10 par action de BF_3 dans le benzène bouillant, on obtient un dérivé 11 ayant le même spectre de masse que la tétrahydroapovobtusine 7. Cependant, les produits 11 et 7 sont distincts comme le montre la comparaison des constantes physiques (tableau I) et des autres spectres.

La différence observée, d'une part entre les dérivés 8 et 10, d'autre part entre le dérivé 11 et la tétrahydroapovobtusine 7 (obtenue soit à partir de la vobtusine, soit à partir de l'alcaloïde V), ne peut provenir d'un comportement différent du groupe indolénine de la partie A des dérivés 5 et 9 vis-à-vis des divers réactifs réducteurs. Il a été signalé en

effet que la réduction du groupement indolénine de l'apovobtusine 4 par des voies différentes conduisait aux mêmes dérivés (4,5).

Par contre, le léger décalage du spectre UV de 11 par rapport à celui de la tétrahydroapovobtusine 7 et l'identité des courbes de dichroïsme circulaire de la vobtusine et des alcaloïdes IV et V (*), suggèrent que les deux composés sont des stéréoisomères au niveau de la partie B de leur molécule et probablement en 16'.

La même stéréoisomérisation doit se retrouver chez les diols 8 et 10.

Les formules planes 12 et 13 proposées respectivement pour l'alcaloïde IV et l'alcaloïde V sont ainsi validées mais restent suspendues à l'incertitude subsistant au sujet de la structure réelle et de la stéréochimie de la vobtusine.

L'alcaloïde V serait une lactone de la vobtusine et l'alcaloïde IV une lactone d'une désoxyvobtusine 14. Nous proposons donc pour l'alcaloïde V le nom de "vobtusine-lactone" et pour l'alcaloïde IV celui de "désoxyvobtusine-lactone".

Un mémoire détaillé sur le travail résumé ici paraîtra ultérieurement.

(*) l'effet Cotton observé vers 350 nm doit dépendre essentiellement de la stéréochimie de la partie A portant le chromophore carbométhoxyméthylène-indoline 2.

REFERENCES

- 1 - N. Kunesch, B.C. Das, J. Poisson, Bull. Soc. Chim. 3351 (1967)
- 2 - N. Kunesch, C. Miet, M. Troly, J. Poisson, Ann. Pharm. Fr., sous presse (1967)
- 3 - N. Kunesch, B.C. Das, J. Poisson, Bull. Soc. Chim. 2155 (1967)
- 4 - J. Poisson, M. Plat, H. Budzikiewicz, L.J. Durham, C. Djerassi, Tetrahedron, 22, 1075 (1966).
- 5 - A.A. Gorman, V. Agwada, M. Hesse, U. Renner, H. Schmid, Helv. Chim. Acta, 49, 2072 (1966).