

PLANTES MALGACHES X (1) - NOUVEL ALCALOÏDE
DU CATHARANTHUS LONGIFOLIUS Pich. (APOCYNACEES)

par P. RASOANAIVO, N. LANGLOIS et P. POTIER

(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. - 91190 - Gif s/Yvette, France)
et P. BLADON

(University of Strathclyde - Glasgow, Ecosse)

(Received in France 7 March 1973; received in UK for publication 13 March 1973)

Un certain nombre d'alcaloïdes monoindoliques et bis-indoliques ont déjà été isolés et caractérisés des parties aériennes du C. longifolius Pich. (2, 3). L'étude des constituants alcaloïdiques a été poursuivie et a conduit à l'identification de trois autres composés : la désacétylwindoline (4), l'hydroxy-15 kopsinine (5) et la cathovaline (6, 7).

D'autre part, un alcaloïde dihydroindolique nouveau (alcaloïde x ; $C_{21}H_{26}O_2N_2 \cdot M^+$: $m/e = 338, 1988$; $F 156^\circ$; $[\alpha]_D^{20} - 40^\circ$, $CHCl_3$, $C = 0,34$) a été isolé et les données disponibles permettent de lui attribuer la structure 1b.

Son spectre IR ($CHCl_3$) présente des bandes d'absorption à 1740 cm^{-1} (ester) et 1610 cm^{-1} (dihydroindole) ; l'absence d'absorption entre 3200 et 3500 cm^{-1} exclut la présence de groupe OH ou NH.

Son spectre U.V. (EtOH) $\lambda_{\text{max}}\text{nm}(\epsilon)$: 253 (10 700), 293 (3400) [milieu acide : 249 (10 100), 291 (2800)] est typique d'un chromophore dihydroindolique et permet d'éliminer l'éventualité d'une structure partielle $\Phi - N - C - N$; la position du premier maximum (253nm) est caractéristique de la présence d'un Na-méthyle ; la position du second maximum (293nm) suggère pour cet alcaloïde un squelette de type 1 plutôt que 2. La Na-méthyle-dihydro-2 β , 16 β akuammicine 2, préparée à partir d'un échantillon de (-) akuammicine par réduction [$Zn, H_2SO_4 \rightarrow$ 3 (8)] puis Na-méthylation [$HCHO, H^+, NaBH_3CN$ (9)] présente en effet le spectre U.V. suivant (EtOH) $\lambda_{\text{max}}\text{nm}(\epsilon)$: 253 (11 000), 300 (4000).

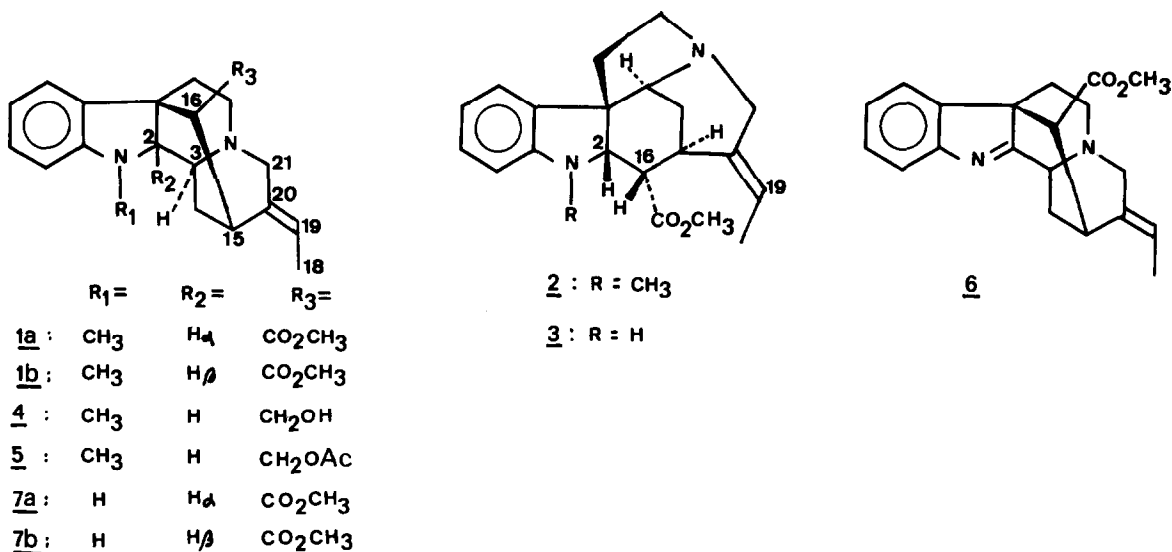
Spectre de RMN ($CDCl_3$): On note la présence de deux singulets de 3 protons chacun à 2,70 et 3,80ppm, attribués respectivement à un groupe Na-méthyle et à un groupe méthoxycarbone. Un quadruplet (1H, $J = 7\text{ Hz}$) centré à 5,40ppm (élargi par couplages allyliques) et un doublet ($\sim 3H, J = 7\text{ Hz}$) à 1,51ppm (dédoublé par couplage homoallylique ($J \sim 2\text{ Hz}$) avec un des protons en C_{21}^*) peuvent être assignés au proton en

* L'enregistrement du spectre sur appareil 240 MHz et les expériences préliminaires de découplage, dont nous sommes redevables à S.K. KAN, permettent cette interprétation.

C_{19} et au groupe méthyle (C_{18} -H) d'une chaîne éthyldène, le signal du méthyle coïncidant avec la résonance de deux autres protons (C_{14} -H ou C_6 -H). L'intégration des signaux entre 6,5 et 7,3ppm indique la présence de 4 protons aromatiques ; seul le doublet élargi à 6,62ppm ($J_{11,12} = 8$ Hz) peut être attribué sans ambiguïté au proton C_{12} -H.

En spectrométrie de masse, on observe pratiquement les mêmes fragmentations pour les composés de squelette 1 ou 2 puisque dans les deux cas les mêmes intermédiaires se forment à partir de l'ion moléculaire (10). La présence des pics à m/e 323 (M-15; $C_{20}H_{23}O_2N_2$; $m/e = 323,1736$; 15 % pic de base) et m/e 255 (M-83; $C_{16}H_{17}O_2N$; $m/e = 255,1260$; 14 % pic de base) constitue néanmoins des arguments en faveur d'un squelette de type 1 (10) ; ces pics ne sont pas observés dans les spectres des composés 2 et 3 ; leurs faibles intensités nécessitent cependant la confirmation, par des méthodes chimiques de l'hypothèse de structure 1.

L'alcaloïde x résiste à l'hydrogénation catalytique dans les conditions utilisées pour hydrogéner la double liaison Δ^{19} de la dihydro-2 β , 16 β akuammicine 3 (PtO_2 , EtOH) ; ceci permet d'exclure l'éventualité d'un squelette de type 2. L'examen des



modèles moléculaires montre que la configuration en C_2 de 1 influence peu la forme globale de la molécule et que l'encombrement stérique est responsable de cette inertie, quelle soit cette configuration.

Selon les hypothèses biogénétiques formulées pour leur élaboration (11), les alcaloïdes du type akuammiline (squelette 1) dériveraient du type I Corynanthe, ce qui impliquerait une configuration 15 R et tendrait à fixer les configurations au niveau des carbones 7 et 3 (modèles moléculaires) de l'alcaloïde x.

La réduction par l'hydrure d'aluminium et lithium de l'alcaloïde x conduit à l'alcool primaire correspondant 4 ($\nu_{OH} : 3525\text{cm}^{-1}$) qui est acétylé pour donner le composé 5 (F 176° ; M^+ : $m/e = 352$; $\nu_{C=O} = 1735\text{cm}^{-1}$). Dans le spectre de RMN de 5, le signal du groupe acétyloxy se situe à 2,08ppm ; ce déplacement chimique normal indique que le méthyle de ce groupe ne se trouve pas dans la zone d'influence du noyau aromatique ($\text{CH}_2\text{-OAc}$ exo (12)) et ceci vient à l'appui d'une configuration 16 R pour l'alcaloïde x.

Une corrélation chimique a été effectuée avec la désacétyl-desformo-akuammiline 6 (13). Cet alcaloïde est réduit lentement par le borohydrure de sodium en milieu acide et plus rapidement par hydrogénation catalytique (PtO_2 , EtOH) pour donner, contrairement au résultat mentionné dans le cas de la strictamine (14), un même mélange de deux épimères 7a (F = 104°C ; $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ$, CHCl_3 , C = 0,4 ; U.V. $\lambda_{\text{maxnm}}(\epsilon) = 241$ (5900) , 291 (2300) et 7b ($[\alpha]_D^{20} = -110^\circ$, CHCl_3 , C = 0,05) ; U.V. $\lambda_{\text{maxnm}}(\epsilon) = 244$ (5900) , 293 (2100) ; pour des raisons d'encombrement stérique, la configuration $2\alpha\text{H}$ (7a) est assignée au composé majoritaire (Rdt de transformation 87 %). L'action du formol et du cyanoborohydrure de sodium en milieu acide sur ces deux composés permet d'accéder aux dérivés Na-méthylés correspondants 1a et 1b ; ce dernier s'est révélé en tous points identique à l'alcaloïde x. C'est la première fois, à notre connaissance, que ce type structural est rencontré dans le genre Catharanthus ; l'alcaloïde x constitue, d'autre part, le premier exemple de composé naturel de ce type ayant une configuration $2\beta\text{H}$.

Il est à noter également qu'un alcaloïde "dimère" dihydroindolique, de formule brute $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{N}_4$ (haute résolution) a été isolé du *C. longifolius* et que les fragmentations observées en spectrométrie de masse permettent d'exclure l'éventualité d'une partie vindoline et d'attribuer à l'une des moitiés, un squelette de type 1 ou 2.

Nous remercions M. P. BOITEAU, pour la récolte et l'identification des matières premières végétales, M. S. K. KAN (Institut d'Electronique d'Orsay), pour l'enregistrement du spectre de RMN sur 240 MHz et les expériences préliminaires de découplage, MM. J. LE MEN et T. LEVY, pour de fructueuses discussions et MM. J. POISSON

et J.L. POUSSET, pour un don généreux de désacétyl-desformo-akuammiline.

BIBLIOGRAPHIE

=====

- 1 - Partie IX : I. LORIAUX, P. BOITEAU et H.-P. HUSSON, *Phytochemistry*, sous presse.
- 2 - P. RASOANAIVO, N. LANGLOIS et P. POTIER, Congrès sur les plantes médicinales du bassin de l'Océan Indien, Tananarive, 5 Avril 1972.
- 3 - P. RASOANAIVO, N. LANGLOIS et P. POTIER, *Phytochemistry*, 1972, 11, 2616.
- 4 - M. GORMAN, N. NEUSS, G.H. SVOBODA, A.J. BARNES et N.J. CONE, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci., Ed.*, 1959, 48, 256.
- 5 - a. H.H.A. LINDE, *Helv. Chim. Acta.*, 1965, 48, 1822.
b. H.H.A. LINDE, *Pharm. Acta. Helv.*, 1970, 45, 248.
- 6 - G.H. AYNILIAN, M. TIN-WA et N.R. FARNSWORTH et M. GORMAN, *Tetrahedron Letters*, 1972, 89.
- 7 - N. LANGLOIS et P. POTIER, *C.R. Acad. Sci.*, 1971, 273, 994.
- 8 - P.N. EDWARDS et G.F. SMITH, *J. Chem. Soc.*, 1961, 152.
- 9 - R.F. BORCH, M.D. BERNSTEIN, H.D. DURST, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2897.
- 10 - L. OLIVIER, J. LEVY, J. LE MEN et M.-M. JANOT ; H. BUDZIKIEWICZ et C. DJERASSI, *Bull. Soc. Chim.*, 1965, 868.
- 11 - A.I. SCOTT, *Accounts of Chem. Res.*, 1970, 151.
- 12 - L.J. DURHAM, N. BHACCA et H. BUDZIKIEWICZ, *Tetrahedron Letters*, 1965, 5.
- 13 - J.L. POUSSET, J. POISSON, L. OLIVIER, J. LE MEN et M.-M. JANOT, *C.R. Acad. Sci.*, 1965, 261, 5538.
- 14 - H.K. SCHNOES, Thèse de Doctorat, Massachusetts Institut of Technology, Juin 1965.