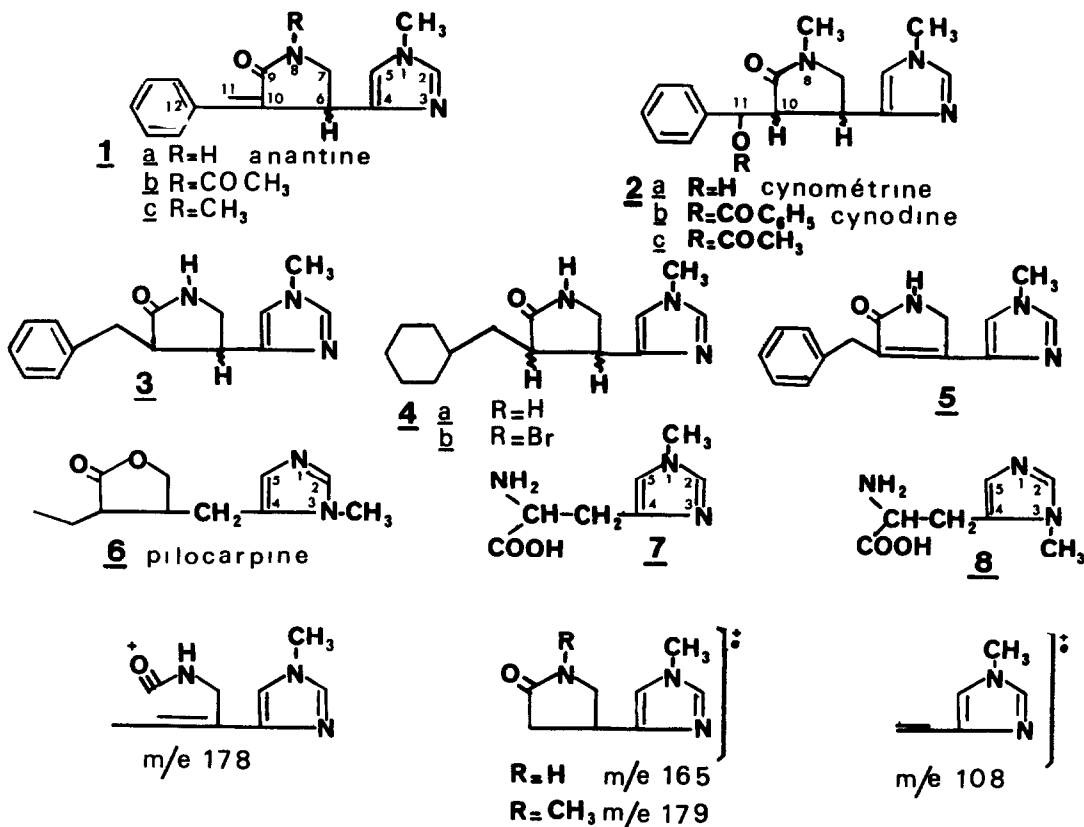


ALCALOIDES IMIDAZOLIQUES III (1)
ALCALOIDES DU CYNOMETRA ANANTA

Françoise KHUONG-HUU (Mme), X. MONSEUR, G. RATLE, G. LUKACS et R. GOUTAREL
C.N.R.S. - Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 - France - Gif s/Yvette.

(Received in France 27 March 1973; received in UK for publication 3 April 1973)

Trois alcaloïdes imidazoliques, l'anantine 1a, la cynométrine 2a et la cynodine 2b ont été isolés des feuilles de Cynometra ananta * (Legumineuses Césalpiniées).



* Nous remercions M. J. RENARD, Directeur de l'OMNIUM CHIMIQUE à Bruxelles, qui nous a procuré ces alcaloïdes.

L'anantine 1a, F 204°, $[\alpha]_D - 549^\circ$, a pour formule brute $C_{15}H_{15}ON_3$ ($M^+ 253$) ; spectre UV λ_{max} . nm 218, 277 ($\log \epsilon$ 4,2, 4,3) ; spectre IR $\nu_{C=O}$ 1700 cm^{-1} (lactame). Son spectre de RMN présente les signaux d'un NCH_3 s à 3,53 (NCH_3 imidazolique), de 2H en α d'hétéroatomes m à 3,75 (CH_2 en 7), d'un H m à 4,06 (H-6), d'un H t ($J = 1$ Hz) à 6,58 (H-5), de 8H entre 7 et 7,7. Après complexation par Eu (dpm)₃ (2), on fait apparaître un système AMX formé par le CH_2 en 7 et le CH en 6 ($JAM = 10$ Hz, $JAX = 7$ Hz, $JMX \leq 2$ Hz), 5 protons d'un noyau aromatique monosubstitué et 4 hydrogènes sous forme de singulets. Une irradiation du proton H-6 à 4,06 transforme le triplet de H-5 à 6,58 en doublet mettant en évidence un couplage allylique entre ces deux hydrogènes, le couplage résiduel est un couplage H-5, H-2.

Traitée par l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique, l'anantine 1a conduit au dérivé N-acétylé 1b $C_{17}H_{17}O_2N_3$ ($M^+ 295$) F = 99° $[\alpha]_D - 365^\circ$; spectre IR $\nu_{C=O}$ 1725 et 1685 cm^{-1} ; spectre UV λ_{max} . nm 222, 292 ($\log \epsilon$ 4,14, 4,29).

L'hydrogénation catalytique de l'anantine, en milieu neutre, en présence de charbon palladié fournit deux dérivés dihydrogénés épimères 3, non séparables, dans les proportions 5-1 ; spectre IR $\nu_{C=O}$ 1700 cm^{-1} ; spectre UV λ_{max} . nm 260, 265, 270 ($\log \epsilon$ 2,37 - 2,35 et 2,30), le spectre de RMN de 3 indique la disparition d'un H éthylénique et l'apparition de 3H aliphatiques indiquant que la double liaison était trisubstituée.

En milieu acide (CH_3COOH à 5 % ClO_4H) en présence de platine d'Adams, l'hydrogénation catalytique de l'anantine 1a fournit 2 octahydroanantines épimères 4a dont l'une a pu être obtenue cristallisée, $C_{15}H_{23}ON_3$ ($M^+ 261$) F 142, spectre IR $\nu_{C=O}$ 1700 cm^{-1} . Le spectre de RMN de 4a présente les signaux de 17H aliphatiques ou alicycliques, d'un NH disparaissant par deutériation et les signaux caractéristiques d'un N-méthyl imidazole, s à 3,63 (NCH_3), d ($J = 1$ Hz) à 6,58 (H-5), d ($J = 1$ Hz) à 7,26 (H-2). Les valeurs pour le N-méthylimidazole sont 3,70 (NCH_3), 6,88 (H-5), 7,08 (H-4) et 7,47 (H-2) (3), les valeurs observées pour la pilocarpine 6 (4) sont 3,56 (NCH_3), 6,76 (H-4) et 7,38 (H-2). Le spectre de masse de 4a présente outre le pic moléculaire ($M^+ 261$), de nombreuses fragmentations qui ont pu être interprétées après analyse en haute résolution*. On observe en particulier, les ions à m/e 178 (44 % $C_9H_{12}ON_3$), m/e 165 (85 % $C_8H_{11}ON_3$) et m/e 108 (100 % $C_6H_8N_2$).

L'action de l'hypobromite de sodium sur 4a conduit à deux dérivés bromés sur le noyau imidazole dont le principal 4b a été isolé cristallisé F 205°, $C_{15}H_{22}BrN_3O$ ($M^+ 339, 341$), spectre IR $\nu_{C=O}$ 1690 cm^{-1} , spectre de RMN disparition du signal de H-5, signal de H-2 s à 7,5.

Nous remercions le Dr. W. VETTER, Hoffmann La Roche (Bâle), pour l'enregistrement de ce spectre. Les intensités des pics sont exprimées en % du pic de base.

L'anantine traitée par le charbon palladié en présence de p-cymène conduit à l'isoanantine $\underline{5}$ $C_{15}H_{15}ON_3$ F 220° [α]_D = 0°; spectre UV λ_{\max} . nm 285 (log ϵ 3,93); spectre IR $\nu_{C=O}$ 1690cm⁻¹; spectre de RMN 2CH_2 \underline{s} à 3,91 et 4,36 (CH₂ en 7 et CH₂ en 11).

Enfin l'oxydation permanganique de l'anantine fournit 1 mole d'acide benzoïque.

La cynométrine $\underline{2a}$ $C_{16}H_{19}O_2N_3$, F 213°, [α]_D - 30°; spectre IR $\nu_{C=O}$ 1689cm⁻¹; spectre UV λ_{\max} . nm 258, 264 (log ϵ 2,41 et 2,33), spectre de RMN $\underline{2s}$ de NCH₃ (2,86 et 3,43); 3H \underline{m} 3,25 (CH₂ en 7 et H-6); 1H \underline{d} (J = 6 Hz) à 5,03 (CHOH); 1H \underline{d} (J = 1 Hz) à 5,93 (H-5); 6H aromatiques entre 7,05 et 7,35. Son spectre de masse présente le pic moléculaire (M⁺ 285), les fragments M-18 et M-18-15, les pics à m/e 179 et m/e 108.

La cynométrine $\underline{2a}$ fournit un dérivé acétylé $\underline{2c}$ sur une fonction alcool secondaire.

Traitée par l'acide polyphosphorique, elle conduit au dérivé $\underline{1c}$ dont les données physicochimiques permettent de lui attribuer la structure d'une N-méthylanantine, $C_{16}H_{17}ON_3$, (M⁺ 267), F 227°; spectre IR $\nu_{C=O}$ 1690cm⁻¹; spectre UV λ_{\max} . nm 283 (log ϵ 4,31); spectre de RMN $\underline{2s}$ à 2,93 et 3,46 (2NCH₃), 2H \underline{m} à 3,70 (CH₂-7), 1H \underline{m} à 4,46 (H-6); 1t (J = 1 Hz) à 6,43 (H-5) 7H entre 7,05 et 7,7. Il n'a pas été possible de méthyler l'anantine (N-8).

La cynodine $\underline{2b}$ $C_{23}H_{23}O_3N_3$ (M⁺ 389) F 155° [α]_D + 15° est l'ester benzoïque de la cynométrine $\underline{2a}$. Par saponification, elle fournit la cynométrine $\underline{2a}$ et l'acide benzoïque.

Ces différentes données associées à l'étude comparée des spectres de RMN ^{13}C de l'anantine $\underline{1a}$, de l'acétyl anantine $\underline{1b}$ et de la cynométrine $\underline{2a}$ permettent d'attribuer à ces composés les structures proposées. Les signaux des différents carbones ont été attribués à l'aide d'expériences de découplage partiel du proton, par application de la théorie des déplacements chimiques du carbone.

Car- bones	NCH 1 3	2	4	5	6	7	NCH 8 3	9	10*	11	12*	13 à 17	Ac
Ananti- ne $\underline{1a}$	32,8	138,0	141,1	116,2	37,7	47,4		171,1	133,6	130,5	132,5	127,4 128,7	
Acétyl- ananti- ne $\underline{1b}$	33,2	136,3	140,3	116,7	34,7	50,1		170,0	133,5	130,2	132,4	128,2 129,3	24,8
Cynomé- trine $\underline{2a}$	32,5	136,9	141,7	115,8	32,8	51,8	28,8	173,8	53,5	73,8	140,8	126,8 127,3	

Déplacements chimiques exprimés en ppm, TMS réf. 0

* Les carbones 10 et 12 ne peuvent être distingués entre eux. dans $\underline{1a}$ et $\underline{1b}$.

D'autre part, la comparaison des déplacements chimiques en RMN ^{13}C des carbones 2,4 et 5 du noyau imidazole de l'anantine 1a, de l'octahydro-anantine 4a, de la cynométrine 2a, de la pilocarpine 6 (4), de la méthyl-1-histidine 7 (5) et de méthyl-3 histidine 8 (6) permettent de fixer en position 4 du noyau imidazole l'anneau lactamique. Les valeurs des déplacements chimiques des carbones imidazoliques des méthyl histidines ont été extraites des courbes données dans un article de Reynolds et coll. (7).

Dérivés	1a	4a	2a	6	7	8
C ₂	138,0	136,9	136,9	138,2	137	137
C ₄	141,1	141,7	141,7	128,8	133	125
C ₅	116,2	116,7	115,8	126,8	118	125

Nous remercions le Professeur M.-M. JANOT pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - F. KHUONG-HUU, J. Ph. LE FORESTIER et R. GOUTAREL, Tetrahedron 1972, 28, 5207.
- 2 - C.C. HINCKLEY, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5160.
- 3 - G.B. BARLIN et T.J. BATTERHAM, J. Chem. Soc. B, 1967, p. 516.
- 4 - A.R. BATTERSBY et H.T. OPENSHAW in R.H.F. Manske et H.L. HOLMES, "The Alkaloids", Volume III, p. 201, New-York 1953.
- 5 - V. du VIGNEAUD et O.K. BEHRENS, Ergeb. Physiol. Biol. Chem. u. exp. Pharmacol, 1939, 41, 917.
- 6 - H.H. TALLAN, W.H. STEIN et S. MOORE, J. Biol. Chem., 1954, 206, 825.
- 7 - W.F. REYNOLDS, I.R. PEAT, M.H. FREIDMAN et J.R. LYERLA Jr, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 92, 328.

Les spectres de RMN ^1H sont exécutés sur Varian A-60.A, produit en solution dans CDCl_3 déplacements chimiques en ppm, TMS réf. 0.