

APPLICATION DE LA R.M.N. DU  $^{13}\text{C}$  A LA DETERMINATION DE STRUCTURE DE DEUX  
DERIVES HYDROXYLES DE LA N-METHYL DIHYDRO-2,16 VINCADIFFORMINE

Par G. LUKACS\*, M. DE BELLEFON\*\*, L. LE MEN-OLIVIER\*\*, J. LEVY\*\* et J. LE MEN\*\*.

\* Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. - 91190 GIF-SUR-YVETTE

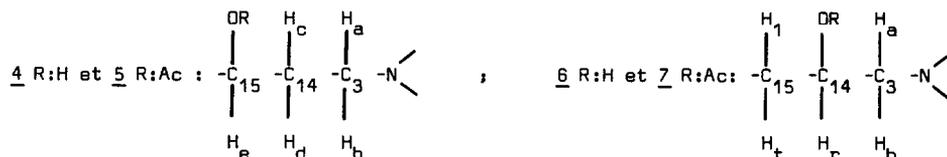
\*\* Faculté de Pharmacie, E.R.A. au C.N.R.S. n° 319, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 REIMS CEDEX

(Received in France 19 December 1973; received in UK for publication 28 December 1973)

En vue d'éventuelles et futures corrélations chimiques avec des alcaloïdes du type *aspidospermine* les deux dérivés hydroxylés 4 et 6 ont été préparés (1). Leur structure est établie grâce, notamment, à l'étude des spectres de R.M.N. du  $^{13}\text{C}$ .

Par oxymercuration-démércuration, réputée hydroxyler les oléfines en position MARKOVNIKOFF, la N-méthyl dihydro-2,16 tabersonine 2 a fourni l'alcool 4 (rendement 8 %),  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$ , F. 164°, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 76° (CHCl<sub>3</sub>) ; dérivé O-acétylé 5  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$ .

Par hydroboration-oxydation, réputée hydroxyler les oléfines en position anti-MARKOVNIKOFF, 2 a fourni l'alcool 6 (rendement 13 %),  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$  non cristallisé, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 66° (CHCl<sub>3</sub>) -dérivé acétylé 7- ainsi que le diol 8 (rendement 7 %), F. 158° et un peu d'alcool insaturé 9, identifié au produit de réduction de 2 par LiAlH<sub>4</sub>. Les variations de masse des ions pipéridiniques apparaissant sur les spectres de masse de ces dérivés (tableau 1) indiquent clairement que 4 et 6 sont des alcools en position 14 ou 15.



Trois arguments tirés des spectres de R.M.N. du  $^1\text{H}$  (tableau 2) conduisent à placer l'hydroxyle de 4 en 15 (axial) :

(1°) le déplacement du signal du méthyle de la chaîne latérale dans ce *seul* dérivé,

(2°) la présence sur les spectres de 4 et 5 d'un octet, à 4,23 et 4,28 respectivement, rapporté au proton  $\text{H}_a$  axial porté par  $\text{C}_3$  avec les couplages suivants:  $J_{\text{Ha-Hb}}$  12 Hz,  $J'_{\text{Ha-Hd}}$  6 Hz (couplage ax.ax.),  $J''_{\text{Ha-Hc}}$  2,5 Hz (couplage ax.eq.),

(3°) le signal  $\text{H}_e$  porté par  $\text{C}_{15}$ , en partie masqué sur 4 par le singulet à 3,64 p.p.m., apparaît sur 5 sous forme d'un triplet symétrique centré sur 4,68 p.p.m., (J. 2,5 Hz) qui s'accorde avec l'orientation équatoriale de ce proton.

Deux arguments tirés des spectres de R.M.N. du  $^1\text{H}$  conduisent à placer l'hydroxyle de 6 en 14 (axial).

(1°) le proton axial  $\text{H}_a$  porté par  $\text{C}_3$  apparaît sur 6 sous forme d'un multiplet centré sur 3,94 p.p.m. et sur 7 sous forme d'un multiplet centré sur 4,26 p.p.m. à cause de la présence du groupement oxygéné sur le carbone voisin,

(2°) le signal du proton  $\text{H}_r$  porté par  $\text{C}_{14}$  entre 3,6 et 3,8 p.p.m., masqué sur 6

Tableau 1 : SPECTRES DE MASSE					Tableau 2 : SPECTRES DE R.M.N. du $^1\text{H}$								
$M^+$	$M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ou $M^+ - \text{AcO}$	$M^+$ $\text{HC}_{17} = \text{C}_{16} \text{HR}$	ions aromatiques	ions pipéridiniques	$\text{C}_{18} - \text{H}_3$	$\text{COOCH}_3$	$\text{C}_2 - \text{H}$	$\text{C}_3 - \text{H}$	$\text{C}_{15} - \text{H}$	$\text{C}_{14} - \text{H}$			
<u>1</u>	338	-	252	130-144	122	<u>135</u>	208						
<u>2</u>	352	-	266	144-158	122	<u>135</u>	208	<u>2</u> 0,48	3,71	3,68	q. 3,90		
<u>3</u>	354	-	268	144-158	124	210		<u>3</u> 0,43	3,73	3,5	J.2,5	oct.4,06	
<u>4</u>	370	352	284	144-158	140	226		<u>4</u> 0,75	3,75	3,64	J.2,5	oct.4,23	3,65
<u>5</u>	412	353	326	144-158	182	268		<u>5</u> 0,50	3,76	3,62	J.2,0	oct.4,28	t.4,68
<u>6</u>	370	352	284	144-158	140	226		<u>6</u> 0,50	3,75	3,61	J.2,0	m. 3,94	3,6-3,8
<u>7</u>	412	353	326	144-158	182	268		<u>7</u> 0,52	3,78	3,68	J.2,0	m. 4,26	q. 5,02
<u>8</u>	342	324	284	144-158	140	198							
<u>9</u>	324	-	266	144-158	122	<u>135</u>	180						

s. (N-CH<sub>3</sub>) entre 2,62 et 2,68 sur 2 3 4 5 6 et 7  
s. (CH<sub>3</sub>COO) à 1,98 sur 5 et à 2,02 sur 7

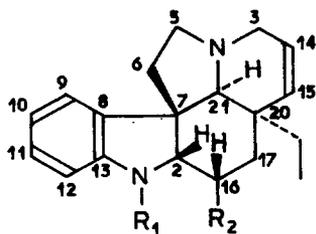
par les signaux du  $\text{COOCH}_3$  et du  $\text{C}_2 - \text{H}$ , apparaît sur 7 sous forme d'un quintuplet centré sur 5,02 p.p.m., (J éq.éq. = J ax.éq. = 3 Hz) qui s'accorde avec l'orientation équatoriale de ce proton. Ces conclusions se trouvent confirmées par l'examen des spectres de R.M.N. du  $^{13}\text{C}$  (2) de 1, 2, 3, 4, 6 et 8 (tableau 3).

L'affectation des signaux des atomes de carbone aromatiques  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{12}$  et  $\text{C}_{13}$  résulte de travaux antérieurs (3)(4) celle des signaux  $\text{COOCH}_3$ ,  $\text{COOCH}_2$ ,  $\text{NCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  et  $\text{CH}_3$  en 18 résulte d'expériences de découplage partiel, celle des autres carbones est ci-dessous discutée.

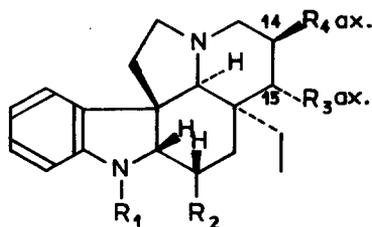
Les déplacements par effet  $\alpha$  du  $\text{C}_{14}$  et du  $\text{C}_{15}$  indiquent clairement les positions de fixation de l'hydroxyle, respectivement sur  $\text{C}_{15}$  dans 4 et sur le  $\text{C}_{14}$  dans 6 et 8. Les positions des signaux  $\text{C}_2$  et  $\text{C}_{21}$ , de type méthine (CH), sont voisines mais celle du  $\text{C}_2$  est fortement blindée dans 1 *seulement*, en raison de la suppression de l'effet  $\beta$  (N-H au lieu de N-CH<sub>3</sub>) ; et le signal du  $\text{C}_{21}$  est sensiblement blindé dans 1 et 2 en raison de la double liaison en position homo-allylique (4) et dans 4 par un effet 1-3 diaxial entre le  $\text{H}_{21}$  (ax.) et le OH(ax.). Le signal du  $\text{C}_{16}$  de type méthine (CH) est légèrement déblindé dans 1 par suppression de l'effet  $\gamma$  (NH au lieu de N-CH<sub>3</sub>).

La distinction entre les deux carbones quaternaires  $\text{C}_7$  et  $\text{C}_{20}$  est aisée (4); la position du signal  $\text{C}_7$  est constante dans tous les dérivés alors que celle du  $\text{C}_{20}$  subit un effet allylique dans les cas de 1 et 2 et un effet  $\beta$  dans le cas de l'alcool 4.

Les positions des carbones méthyléniques ( $\text{CH}_2$ )  $\text{C}_5$  et  $\text{C}_6$ , éloignés de toutes les substitutions intervenues, sont presque constantes; l'attribution du signal le plus blindé au voisinage de 43 p.p.m. est faite au  $\text{C}_6$  en raison de travaux antérieurs (4) et s'explique par la nature néopentylique de ce carbone ; le  $\text{C}_5$  subit un léger déplacement (54,0) dans le cas de 6 en raison de l'hydroxyle fixé en  $\text{C}_{14}$ . Le  $\text{C}_3$  méthylénique est fortement blindé dans 4 en raison de l'interaction 1-3 diaxiale entre l'hydroxyle axial du  $\text{C}_{15}$  et le proton axial porté par  $\text{C}_3$ , et déblindé dans 6 et 8 par effet  $\beta$  de l'hydroxyle fixé sur  $\text{C}_{14}$ . Le signal du  $\text{C}_{19}$  est repoussé vers les champs forts (29,0) dans le seul cas de l'alcool 4 en raison de l'orientation *cis* des liaisons  $\text{C}_{20} - \text{C}_{19}$  et  $\text{C}_{15} - \text{O}$ . L'étude des spectres de R.M.N. du  $^{13}\text{C}$  d'autres dérivés de cette



	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
<u>1</u>	H	COOCH <sub>3</sub> ax.
<u>2</u>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub> ax.
<u>9</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH ax.



	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
<u>3</u>	CH <sub>3</sub> , COOCH <sub>3</sub> ax.	H	H	H
<u>4</u>	CH <sub>3</sub> , COOCH <sub>3</sub> ax.	OH	H	H
<u>5</u>	CH <sub>3</sub> , COOCH <sub>3</sub> ax.	OAc	H	H
<u>6</u>	CH <sub>3</sub> , COOCH <sub>3</sub> ax.	H	OH	OH
<u>7</u>	CH <sub>3</sub> , COOCH <sub>3</sub> ax.	H	OAc	OAc
<u>8</u>	CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> OH ax.	H	OH	OH

Tableau 3 : SPECTRE DE R.M.N. du <sup>13</sup>C

	1	2	3	4	6	8
C <sub>2</sub>	66,3	75,7	75,5a	77,0	77,0a	76,8a
C <sub>3</sub>	51,3	51,4	52,2	45,4	59,0	59,0
C <sub>5</sub>	52,2	52,8	53,5	53,0	54,0	53,8c
C <sub>6</sub>	43,0	43,3	42,9	43,6	42,5b	43,8b
C <sub>7</sub>	52,9	52,8	52,4	52,2	52,9	52,9
C <sub>8</sub>	133,5	134,3	135,5	136,0	136,0	136,0
C <sub>9</sub>	122,8	122,1	122,3	123,0	122,7	122,4
C <sub>10</sub>	117,5	117,4	117,6	118,3	118,3	118,1
C <sub>11</sub>	127,3	127,5	127,3	128,0	128,0	127,5
C <sub>12</sub>	107,9	106,7	106,9	107,5	107,5	108,3
C <sub>13</sub>	149,9	152,3	152,4	153,0	153,0	153,0
C <sub>14</sub>	122,8	122,1	22,1	28,0a	66,7	66,7
C <sub>15</sub>	134,5	135,0	36,4	72,6	42,1b	42,1b
C <sub>16</sub>	39,2	37,7	37,9	38,0	37,6	-c
C <sub>17</sub>	31,8	31,0	27,5	25,8	28,3	30,9
C <sub>18</sub>	8,2	8,3	7,8	7,3	7,8	7,8
C <sub>19</sub>	33,7	33,7	34,2	29,0a	35,7	36,0
C <sub>20</sub>	37,3	37,0	33,4	38,0	33,2	33,1
C <sub>21</sub>	69,1	70,0	76,1a	70,2	75,7a	75,3a
COOCH <sub>3</sub>	175,2	174,9	175,5	176,2	175,8	-
COOCH <sub>3</sub>	51,3	51,1	51,1	51,4	51,6	-
NCH <sub>3</sub>	-	35,8	35,2	35,6	35,4	36,0
CH <sub>2</sub> OH	-	-	-	-	-	66,2

a et b : une attribution inverse est également possible.  
 c : affectation incertaine en raison de la haute dilution.

série est en cours. En l'attente d'autres arguments chimiques, le bon accord observé entre les interprétations des spectres de R.M.N. du  $^1\text{H}$  et ceux du  $^{13}\text{C}$ , établit sans ambiguïté les structures 15  $\alpha$  -OH et 14  $\beta$  -OH proposées respectivement pour les deux alcools 4 et 6.

Ce travail est présenté en hommage au Professeur Maurice-Marie JANOT à l'occasion de son jubilé.

#### REFERENCES ET NOTES

1. Numérotation préconisée par J. LE MEN et W.I. TAYLOR, *Experientia*, 1965, 21, 508.
2. Les spectres de R.M.N. du  $^{13}\text{C}$  sont enregistrés à 22,63 MHz en solution dans le  $\text{CDCl}_3$  sur un spectromètre de type BRUKER HX-90 E muni d'une transformée de FOURIER : les déplacements chimiques sont donnés par rapport au TMS=0, utilisé comme indicateur interne.
3. a) G.C. LEVY et G.L. NELSON, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*, Wiley-Interscience, New-York (1972);  
b) J.B. STOTHERS, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, New-York (1972).
4. E. WENKERT, D.W. COCHRAN, E.W. HAGAMAN, F.M. SCHELL, N. NEUSS, A.S. KATNER, P. POTIER, C. KAN, M. PLAT, M. KOCH, H. MEHRI, J. POISSON, N. KUNESCH et Y. ROLLAND, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 4990.
5. J.D. ROBERTS, F.J. WEIGERT, J.I. KROSCWITZ et H.J. REICH, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 92, 1338.