

CRYPTOPHORINE ET CRYPTOPHORININE

nouveaux alcaloïdes pipéridiniques isolés du Bathiorhannus cryptophorus

J. Bruneton et A. Cavé

(U.E.R. Chimie Thérapeutique - Centre d'Etudes Pharmaceutiques de Chatenay, 92290 - Chatenay-Malabry, France).

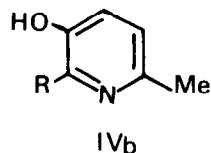
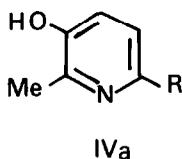
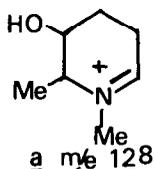
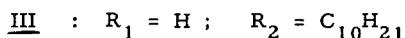
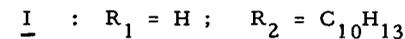
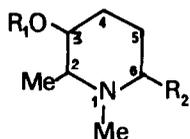
(Received in France 10 December 1974; received in UK for publication 28 January 1975)

Deux nouveaux alcaloïdes pipéridiniques ont été isolés des feuilles de Bathiorhannus cryptophorus (H. Perrier) R. Capuron (Rhamnacées) (1). L'alcaloïde majoritaire : cryptophorine I, F 116-118° (Me<sub>2</sub>CO),  $[\alpha]_{578}^{-61}$ ° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1) répond à la formule brute C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ON (M<sup>+</sup> 261,2088, calc. 261,2092). (13). Le spectre U.V. [EtOH,  $\lambda_{nm}$  (log e)] 278 (4,32), 289 (4,61), 302 (4,78), 316 (4,74) révèle la présence de doubles liaisons conjuguées (2,3). Le spectre de R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, T.M.S. = O) montre en particulier la présence d'une chaîne éthyle : t 1,0ppm, J = 7Hz; d'un groupe -CH-CH<sub>3</sub> : d 1,20ppm, J = 6,5Hz; d'un groupe N-CH<sub>3</sub> : s 2,15ppm; de 8 protons oléfiniques : m 5,4-6,8ppm; d'un proton échangeable avec D<sub>2</sub>O : s 3,05ppm : fonction alcool. La présence de la fonction alcool est confirmée par acétylation (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O) : O-acétyl cryptophorine II, F 103-104°,  $[\alpha]_{578}^{-53}$ ° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1) M<sup>+</sup> 303.

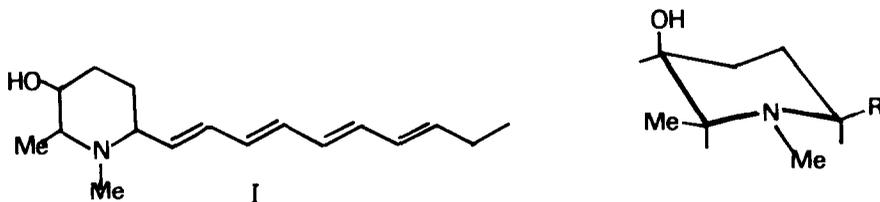
L'examen du spectre de masse de I montre, outre les pics à m/e 246 (M-15) et 232 (M-29) un pic à m/e 128 : a C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>ON (128,1074 calc. 128,1075). Il s'agit donc vraisemblablement d'un ion N-méthyl pipéridinique porteur d'un groupe méthyle et d'une fonction alcool secondaire ce qui rapproche la cryptophorine de la cassine (4) ou de la prosafrine (5). L'ion à m/e 128 : a est à m/e 170 dans II, ce qui confirme que le groupe OH est sur le noyau pipéridine.

L'hydrogénation catalytique (PtO<sub>2</sub>, EtOH) de I conduit à l'octahydrocryptophorine III,  $[\alpha]_{578}^{-21}$ ° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,9) M<sup>+</sup> 269, transparente en U.V., pic à m/e 128 (les insaturations sont donc dans la chaîne latérale).

La déshydrogénation catalytique (6) de III fournit la pyridine IV M<sup>+</sup> 249, C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>ON,  $[\alpha]_{578} = 0$ . L'effet bathochrome observé sur le spectre U.V. de IV en milieu alcalin est très caractéristique des hydroxy-3 pyridine (7). L'absence, sur le spectre de RMN de IV de signaux vers 8,5ppm exclut la présence de protons en  $\alpha$  de l'azote ; la pyridine IV est donc 2,3,6-trisubstituée (H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> : sy. AB, 6,87, 7,05ppm, J = 9Hz) et répond donc à l'une des deux formules IVa ou IVb.



En enregistrant le spectre de R.M.N. de I en présence de  $\text{Eu}(\text{FOD})_3$  (8,9) on constate que le signal qui est le plus déplacé est, après celui du proton en 3, celui du méthyle en 2. Des irradiations (irradiation du  $\text{CH}_3$  en 2, du proton en 3 et double irradiation du  $\text{CH}_3$  et du proton) permettent d'établir sans ambiguïté la séquence  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-$  et donc de proposer la structure plane I pour la cryptophorine. En ce qui concerne la chaîne latérale, le spectre de R.M.N. montre l'absence de ramifications et l'existence d'une chaîne éthyle terminale (et non pas d'un propyle ou d'un vinyle. Il n'y a donc qu'une seule possibilité pour placer les doubles liaisons.

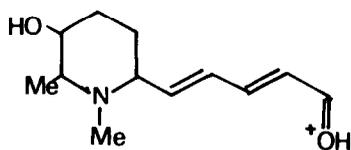


Stéréochimie de la cryptophorine : dans le spectre de R.M.N. de III, le proton en 3 (porté par le carbone hydroxylé) apparaît sous la forme d'un singulet élargi à 3,58ppm (largeur à mi-hauteur  $\approx 6\text{Hz}$ ) il s'agit donc d'un proton équatorial. Un tel signal est observé pour les protons équatoriaux en 3 de la carpaine ( $\delta$  : 4,75ppm  $J$  1/2 hauteur : 6Hz) (10) ou de l'acide azimique ( $\delta$  3,9ppm,  $J$  1/2 hauteur : 5Hz) (11). (Si le proton carbonolique était axial, il apparaîtrait sous forme d'un signal très élargi : 25Hz ex. : acide iso 3-azimique (11)).

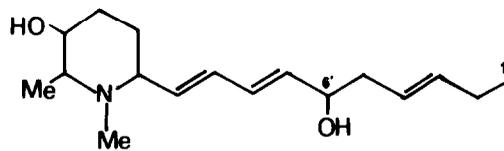
L'irradiation du signal du proton en 3 transforme le multiplet dû au proton en 2 en un quadruplet ( $J = 6,5\text{Hz}$ ) ; par ailleurs l'irradiation du signal du méthyle en 2 transforme ce même multiplet en doublet ( $J \approx 2,5\text{Hz}$ ) le couplage  $\text{H}_2-\text{H}_3$  est donc axial-équatorial, le groupe méthyle étant en cis par rapport à l'hydroxyle. L'étude du spectre I.R.

montre la présence simultanée d'une large bande OH associée et d'une très faible bande OH libre analogues à celles fournies par la cis,cis-diméthyl-2,6 hydroxy-3 pipéridine (12). Ces éléments permettent donc d'attribuer à la cryptophorine la configuration relative entièrement cis : I ou son image.

L'alcaloïde minoritaire : Cryptophorine V :  $[\alpha]_{578} - 68^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,3$ ) répond à la formule brute  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$ ,  $M^+ 279,2193$  (calc. 279,2198). Les spectres I.R., R.M.N., S.M. montrent que V comme I est une dialcoyl-2,6 hydroxy-3 pipéridine, la différence entre les deux étant la présence, dans V d'une fonction alcool supplémentaire. Ce groupe hydroxyle est situé dans la chaîne latérale; en effet l'ion à  $m/e$  128 est inchangé. L'environnement de ce groupe -OH est déduit du spectre de R.M.N. :  $=\text{CH}_a-\text{CH}_b(\text{OH})-\text{CH}_{2c}$   
 $\text{H}_a$  : m 5,4ppm,  $\text{H}_b$  : q 4,15 ( $J = 6,5\text{Hz}$ ),  $\text{CH}_{2c}$  : m 2,3ppm (irradiation à 2,3ppm : q  $\rightarrow$  d; irradiation à 5,4ppm : q  $\rightarrow$  t; irradiations à 2,3 et 5,4ppm : q  $\rightarrow$  s). On déduit également des spectres de R.M.N. (avec et sans  $\text{Eu}(\text{FOD})_3$  + irradiations) que la position des substituants et la configuration relative de V est identique à celle de I. Enfin l'ion à  $m/e$  210b ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ) explique la position 6' pour l'hydroxyle, la cryptophorine répond donc à la formule V.



b :  $m/e$  210



V

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. CAPURON, Adansonia, 1966, 6, 121.
- (2) P. NAYLER et M.C. WHITING, J. Chem. Soc., 1955, 3037.
- (3) H.M. WALBROSKY et J.F. PENDLETON, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 1405.
- (4) R.J. HIGHET, J. Org. Chem., 1964, 29, 471.

- (5) Q. KHUONG-HUU, G. RATLE, M. MONSEUR et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim Belges, 1972, 81, 443.
- (6) a) A. RAPOPORT et H.D. BALDRIDGE, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 5365.  
b) T.R. GOVINDACHARI et N.S. NASASIMHAN, J. Chem. Soc., 1953, 2635.  
c) R.P.F. HIGHET, J. Org. Chem., 1966, 31, 1275.
- (7) H.S. MASHER, Heterocyclic compounds, 1950, 1, 435, J. Wiley.
- (8) C.C. HINCKLEY, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5160.
- (9) R.E. RONDEAU et R.E. SIEVERS, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 1522.
- (10) T.R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN et N. VISVANATHAN, Tetrahedron Letters, 1965, (24), 1907.
- (11) E. BROWN et R. DWAL, Tetrahedron Letters, 1974 (12), 1029.
- (12) M. TICHY et J. SICHER, Tetrahedron Letters, 1962 (12), 511 ; id. : 1959 (12), 6.
- (13) Nous remercions le Dr. P. BLADON (University of Strathclyde, Glasgow) qui a enregistré les spectres de masse à haute résolution.