

RÉVISION DE LA STRUCTURE DE LA MÉLOBALINE

M. Damak, A. Ahond et P. Potier

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

(Received in France 29 October 1975; received in UK for publication 9 December 1975)

La révision de la structure de la vindolinine 1a en 2a⁽¹⁾ conduit à reconsidérer les structures attribuées aux alcaloïdes susceptibles de posséder le même squelette. Ainsi, la structure 1b avait été attribuée⁽²⁾ à la mélobaline, alcaloïde extrait de Melodinus balansae Bail. (Apocynacées). Afin de vérifier cette structure, et en l'absence de quantité suffisante d'alcaloïde témoin, une nouvelle extraction a été entreprise selon la technique précédemment décrite⁽²⁾; le produit que nous avons isolé correspond bien, par ses caractéristiques physiques et spectrales à la mélobaline :

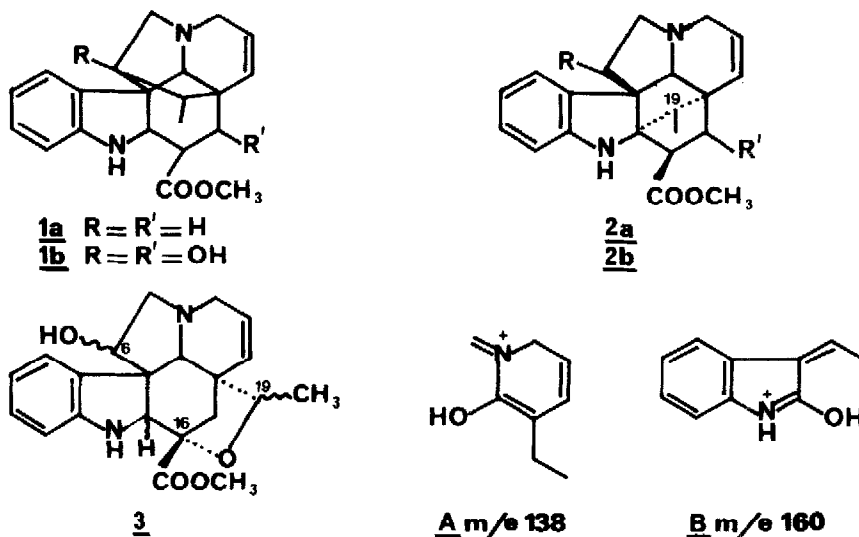
$C_{21}H_{24}N_2O_4 \cdot [M^+ 368, 1719$ ⁽³⁾; $F : 216^\circ$ (litt. 204°); $[\alpha]_D = -210^\circ \pm 5^\circ$ (litt. -205°)]

Une première hypothèse de structure, pour la mélobaline, peut être représentée par 2b. L'étude du spectre de RMN de 1H ⁽⁴⁾ permet d'obtenir un signal (méthyle à 1,06ppm, d, $J = 6,5\text{Hz}$) accompagné d'un autre signal (méthyle à 0,61ppm, d, $J = 6,5\text{Hz}$) dans le rapport de 9 : 1, suggérant la présence d'un mélange d'épimères comme cela a déjà été observé dans le cas de la vindolinine 2a qui est accompagnée de son épimère en C_{19} ^(1f).

Le signal du méthyle de la fonction ester (COO-CH_3) à 3,80ppm comprend un petit décrochement à champ faible confirmant cette hypothèse. On note, de plus, par deutériation la disparition, en RMN, de deux signaux (s larges : 5,50ppm, NH ; 3,40ppm, OH). En plus de quatre protons aromatiques (m entre 6,40 et 7,30ppm), on remarque la présence d'une double liaison de type : $-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{CH}_a = \text{CH}_b - \text{CH}_2 - \text{N} \langle \text{Ha}, 5,50\text{ppm}, \text{d}$ élargi, $J = 9\text{Hz}$; Hb, 5,80ppm, ddd, $J = 9, 4$ et 2Hz ; CH₂, (3,60ppm, m et 2,86, m). L'irradiation du méthyle à 1,06ppm provoque l'apparition d'un singulet à 3,56ppm (1H, g, $J = 6,5\text{Hz}$)⁽⁵⁾; ce signal est probablement dû à un proton porté par un carbone jouxtant lui-même un carbone "quaternaire" substitué par un oxygène. Tous les essais d'O-acétylation de la mélobaline ont échoué ce qui semble indiquer la présence d'un atome d'oxygène de type éther et permet ainsi d'éliminer du même coup la formule 2b pour la mélobaline.

Une seconde hypothèse de structure peut être représentée par 3 qui ferait ainsi de la mélobaline un isomère de la vincoline⁽⁶⁾. Ces deux composés présentent,

en effet, des propriétés spectrales voisines : UV, IR, RMN de ^1H (même déplacement chimique du groupe $\text{H}_3\text{C}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}\text{H}$ et du groupe $-\text{COOCH}_3$ pour la vincoline 3 et l'épimère de la mélobaline). Ils ont un comportement comparable en chromatographie sur couche mince ⁽⁷⁾ (même coloration par le sulfate cérique ^(6d)).



La même similitude est notée pour les spectres de masse qui montrent des fragmentations identiques (tableau 1).

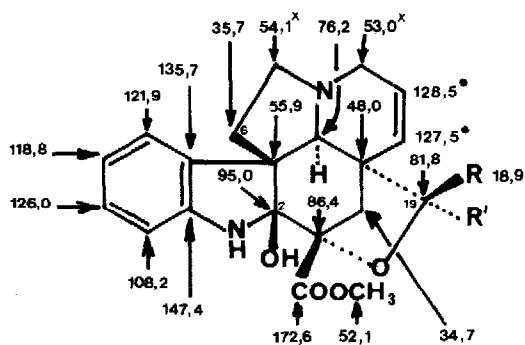
Formule	m/e trouvé	m/e calculé	% (110°, 70 eV)	% (6d)
$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$	368, 1719	368, 1736	64	55
$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	350, 1629	350, 1630	24	25
$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$	281, 1274	281, 1290	28	25
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$	267, 1494	267, 1497	100	100
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	266, 1377	266, 1419	63	62
$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	223, 1201	223, 1208	14	16
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$	160, 0750	160, 0762	68	68
$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}$	122, 0941	122, 0970	18	23
$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$	121, 0881	121, 0891	40	44
$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}$	108, 0802	108, 0813	60	62

Le spectre de RMN du ^1H de la mélobaline, après irradiation de tous les protons susceptibles d'être découplés, montre les signaux de deux protons

méthyléniques isolés entre deux carbones quaternaires (l'un à 2,68ppm, d, $J = 12\text{Hz}$; l'autre à 2,70ppm, dd, $J = 12\text{Hz}$, $J' = 2\text{Hz}$). Le signal à 2,70ppm présente un couplage 4J avec un proton isolé à 2,60ppm (s large, $Wh/2 = 2\text{Hz}$). Ce spectre montre encore l'intégralité d'une chaîne tryptaminique : $-\overset{c}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{b}{\underset{|}{\text{C}}}_2-\overset{a}{\underset{|}{\text{C}}}_2-\text{N} < [2\text{ Ha à } 3,25 \text{ (m)} \text{ et } 3,03\text{ppm (m)} ; 2\text{ H}_b \text{ à } 2,48 \text{ (m)} \text{ et } 1,45\text{ppm (m)}]$ qui ne s'accorde pas avec la présence d'un hydroxyle secondaire en position 6.

L'étude du spectre de RMN de ^{13}C (4) de la mélobaline permet d'ailleurs de rejeter à la fois les structures de type 1, 2 et 3 pour la mélobaline et de conserver une formule de type 4. En effet, l'enregistrement des différents spectres de découplage partiel (O.R.) ou de découplage partiel ou total par bruit (N.O.R.D. ou B.B.) permet de distinguer 21 atomes de carbone de multiplicité 7s, 8d, 4t et 2q alors que la formule 3 par exemple impliquerait une multiplicité 6s, 10d, 3t et 2q. De plus, le signal à 95ppm peut être attribué à un atome de carbone ne portant aucun proton et substitué lui-même par deux hétéro-atomes (N et O) (8). De plus dans le spectre de masse (tableau 1) on note l'absence du fragment de type A à m/e 138 et la présence d'un fragment de type B à m/e 160. Tous ces faits réunis ajoutés à l'étude des modèles moléculaires conduisent à proposer pour la mélobaline la formule 4a et la formule 4b pour l'épi-19 mélobaline ou vincoline. Toutefois, la vincoline ayant été découverte (6a) avant la mélobaline (2a), nous proposons de conserver le nom de vincoline et d'appeler épi-19 vincoline la mélobaline.

Une corrélation chimique a été effectuée entre la vindolinine et la vincoline qui confirme les structures proposées (7).



4a $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$

4b $R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_3$

BIBLIOGRAPHIE

- a) A. Ahond, M.-M. Janot, N. Langlois, G. Lukacs, P. Potier, P. Rasoanaivo, M. Sangaré, N. Neuss, M. Plat, J. Le Men, E.W. Hagamay, E. Wenkert, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 633.

- b) C. Riche, C. Pascard, Acta Cryst., 1975, A31, 5110.
- c) L.J. Durham, J.N. Shoolery, C. Djerassi, Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 1974, 71, 3797.
- d) S.M. Nasyrov, V.G. Andrianov, Y.T. Struchkov, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1974, p. 579.
- e) P. Rasoanaivo, Thèse de Doctorat d'État es Sciences, Orsay, 1974.
- f) P. Rasoanaivo, N. Langlois, P. Potier, Tetrahedron Letters, 1974, p. 3669.
2. a) H. Mehri, M. Koch, M. Plat, P. Potier, Ann. Pharm. Fr., 1972, 30, 643.
- b) H. Mehri, M. Koch, M. Plat, P. Potier, Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, p. 3291.
- c) H. Mehri, Thèse de Doctorat d'État en Pharmacie, Paris-Sud, 1972.
- d) Il n'a pas été possible de déterminer le point de fusion de mélange, la mélobaline extraite (2c) n'étant plus disponible.
3. Nous remercions M. le Professeur P. BLADON, Université de Strathclyde pour l'enregistrement du spectre de masse à haute résolution.
4. Spectres enregistrés par G. Massiot et D. Guénard à l'Institut d'Électronique Fondamentale d'Orsay sur un prototype I.E.F. 240 (S.K. Kan, P. Gonord, C. Durct, J. Salseti, C. Vibet, Rev. Ser. Inst., 1973, 44, 1725) et par B. Septe sur Spectromètre Bruker HX 90E (avec Transformée de Fourier pour le spectre de RMN de ^{13}C enregistré par Mme A. Kornprobst) ; CDCl_3 , TMS, singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet (les couplages en Hz ont été mesurés sur le spectre à 90 MHz).
5. L'irradiation du méthyle à 0,61ppm fait disparaître un signal à 3,85ppm (q, $J = 6,5\text{Hz}$).
6. a) G.M. Svoboda, M. Gorman, R.H. Tust, Lloydia, 1964, 27, 203.
- b) G.H. Aynilian, S.G. Weiss, G.A. Cordell, D.J. Abraham, F.A. Crane, N.R. Farnsworth, J. Pharm. Sci., 1974, 63, 536.
- c) S.G. Weiss, Ph. D., Diss. Abst., 1974, 35B, 2669.
- d) G.H. Aynilian, N.R. Farnsworth, J. Trojanek, Lloydia, 1974, 37, 299.
7. Nous remercions Mme N. Langlois et Z. Andriamalisoa, qui nous ont permis de comparer la mélobaline à un échantillon de vincoline hémisynthétique .
Z. Andriamalisoa, N. Langlois et P. Potier, Communication jointe.
8. a) E. Bonbardelli, A. Bonatti, B. Danielli, B. Gabetta, E.M. Martinelli, G. Mustich, Experientia, 1975, 31, 139.
- b) Y. Rolland, Thèse de Doctorat es Sciences Physiques, Orsay, 1975.