

DETERMINATION DE STRUCTURES PAR RMN DU  $^1\text{H}$  A 400 MHz:  
 QUATRE NOUVEAUX ALCALOÏDES DE TABERNAEMONTANA ALBIFLORA.

Christiane KAN<sup>a</sup>, Henri-Philippe HUSSON<sup>a</sup>, Siew-Kwong KAN<sup>b</sup> et  
 Mauri LOUNASMAA<sup>a</sup>

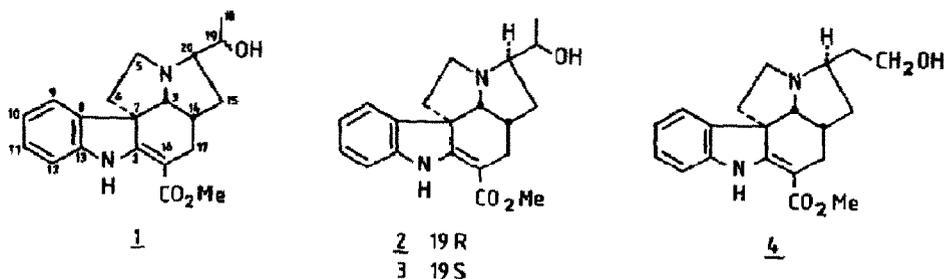
<sup>a</sup> Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S.,  
 F-91190 Gif-sur-Yvette, France

<sup>b</sup> Institut d'Electronique Fondamentale, Université de Paris-Sud,  
 F-91405 Orsay, France

The structures of four new alkaloids 1 - 4 of the 21-nor (+) pandolane type from the stem bark of Tabernaemontana albiflora (Miq.) Pull. (Apocynaceae) have been determined.

La poursuite de nos études des écorces de tronc de Tabernaemontana albiflora (Miq.) Pull. (Taberna albiflora (Miq.) Mgf) (Apocynacées), <sup>1,2</sup> arbuste ripicole de Guyane Française, nous a conduit à l'identification de quatre alcaloïdes nouveaux de type ibophyllidine (nor-21 (+) pandolane): 1<sup>h</sup>hydroxy-19 ibophyllidine 1, 1<sup>h</sup>hydroxy-19R épi-20 ibophyllidine 2<sup>3</sup>, 1<sup>h</sup>hydroxy-19S épi-20 ibophyllidine 3<sup>3</sup> et 1<sup>h</sup>hydroxy-18 épi-20 ibophyllidine 4.

Hydroxy-19 ibophyllidine 1<sup>4</sup> (amorphe):  $[\alpha]_D^{20} + 91^\circ$  (c, 0,23,  $\text{CHCl}_3$ ), IR ( $\text{CHCl}_3$  évaporé)  $\nu$  OH, NH 3440, 3350, C=O 1680, C=C 1610  $\text{cm}^{-1}$ . UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 229 (3,99), 299 (3,99), 330 (4,14) nm (alcoylocarbonyl- $\alpha$ -méthylène indoline). Le spectre de masse montre le pic moléculaire à  $m/e$  340 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , analyse centésimale) et le pic de base à  $m/e$  126 formé par un processus de rétro-Diels-Alder suivie par le clivage de la liaison C(5)-C(6), <sup>1,5</sup>. Ces premières données spectrales suggèrent que le composé 1 est une hydroxyibophyllidine qui contient le groupement hydroxyle dans la partie qui correspond à l'ion de  $m/e$  126 (110 + 16) <sup>1</sup>.



Hydroxy-19R épi-20 ibophyllidine 2<sup>3</sup>: p.f. 136-138 °C (MeOH),  $[\alpha]_D^{20} + 431^\circ$  (c. 1,  $\text{CHCl}_3$ ), IR (nujol)  $\nu$  OH, NH 3550, 3380, C=O 1680, C=C 1610  $\text{cm}^{-1}$ . UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 229 (3,98), 298 (4,04), 331 (4,22) nm (alcoylocarbonyl- $\alpha$ -méthylène indoline). Le spectre de masse montre le pic moléculaire à  $m/e$  340 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , analyse centésimale) et le pic de base à  $m/e$  126 formé par un processus de rétro-Diels-Alder suivie par le clivage de la liaison C(5)-C(6).

Tableau 1. Spectres de RMN du  $^1\text{H}$  des produits 1, 2, 3 et 4.

Déplacements chimiques				
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
H-3	3,61 d	3,84 d	3,92 d	3,86 d
H-5 $\alpha$	2,87 ddd	2,94 dd $\epsilon$ l	3,12 m	3,03 dd $\epsilon$ l
H-5 $\beta$	3,31 m	3,30 td	3,53 td	3,38 td
H-6 $\alpha$	2,35 m	2,05 m	2,12 td	2,1 m
H-6 $\beta$	2,3 m	1,64 dd	1,76 dd	1,70 dd
H-9	7,58	7,29	7,37	7,27
H-10	6,97	6,89	6,91	6,87
H-11	7,18	7,17	7,18	7,15
H-12	6,86	6,83	6,83	6,78
H-14	2,08 m	2,04 m	2,05 m	2,04 m
H-15 $\alpha$	1,40 dt	1,60 dd $\epsilon$ l	1,84 dd $\epsilon$ l	1,76 dd $\epsilon$ l
H-15 $\beta$	2,18 m	2,1 m	1,98 ddd	2,16 m
H-17 $\alpha$	1,85 dd	1,88 dd	1,93 dd	1,90 dd
H-17 $\beta$	3,18 dd	2,76 dd	2,82 dd	2,83 dd
H-18	1,26 d	1,10 d	1,23 d	4,03 m
H-18'				3,76 <sup>a</sup> m
H-19	3,96 m	3,85 m	3,63 m	1,62 dd $\epsilon$ l
H-19'				2,1 m
H-20 $\alpha$		2,90 m	2,98 m	3,30 m
H-20 $\beta$	3,34 m			
CO <sub>2</sub> Me	3,78 s	3,75 s	3,76 s	3,74 s
NH <sup>2</sup>	9,13 s $\epsilon$ l	9,03 s $\epsilon$ l	9,02 s $\epsilon$ l	9,05 s $\epsilon$ l

## Constantes de couplage (Hz)

1 :  $J_{3,14} = 7,5$ ;  $J_{5\alpha,5\beta} = 10$ ;  $J_{5\alpha,6\alpha} = 7$ ;  $J_{5\alpha,6\beta} = 7$ ;  $J_{14,15\alpha} = 6$ ;  $J_{14,17\alpha} = 11$ ;  $J_{14,17\beta} = 6,5$ ;

$J_{15\alpha,15\beta} = 12,5$ ;  $J_{15\alpha,20\beta} = 12,5$ ;  $J_{17\alpha,17\beta} = 15$ ;  $J_{18,19} = 7$ ;  $J_{19,20\beta} = 9$ .

2 :  $J_{3,14} = 6,5$ ;  $J_{5\alpha,5\beta} = 12,5$ ;  $J_{5\alpha,6\alpha} = 6$ ;  $J_{5\alpha,6\beta} = 0,5$ ;  $J_{5\beta,6\alpha} = 12,5$ ;  $J_{5\beta,6\beta} = 5,5$ ;

$J_{6\alpha,6\beta} = 12,5$ ;  $J_{14,15\alpha} = 0,5$ ;  $J_{14,17\alpha} = 11,5$ ;  $J_{14,17\beta} = 5,5$ ;  $J_{15\alpha,15\beta} = 12,5$ ;

$J_{15\alpha,20\alpha} = 6$ ;  $J_{17\alpha,17\beta} = 14,5$ ;  $J_{18,19} = 7$ ;  $J_{19,20\alpha} = 8$ .

3 :  $J_{3,14} = 6,5$ ;  $J_{5\alpha,5\beta} = 12,5$ ;  $J_{5\alpha,6\alpha} = 7$ ;  $J_{5\alpha,6\beta} = 0,5$ ;  $J_{5\beta,6\alpha} = 12,5$ ;  $J_{5\beta,6\beta} = 5,5$ ;

$J_{6\alpha,6\beta} = 12,5$ ;  $J_{14,15\alpha} = 0,5$ ;  $J_{14,17\alpha} = 11,5$ ;  $J_{14,17\beta} = 6$ ;  $J_{15\alpha,15\beta} = 12,5$ ;  $J_{15\alpha,20\alpha} = 6$ ;

$J_{15\beta,20\alpha} = 8$ ;  $J_{17\alpha,17\beta} = 15$ ;  $J_{18,19} = 7$ ;  $J_{19,20\alpha} = 6,5$ .

4 :  $J_{3,14} = 6,5$ ;  $J_{5\alpha,5\beta} = 12,5$ ;  $J_{5\alpha,6\alpha} = 6,5$ ;  $J_{5\alpha,6\beta} = 0,5$ ;  $J_{5\beta,6\alpha} = 12,5$ ;  $J_{5\beta,6\beta} = 5,5$ ;

$J_{6\alpha,6\beta} = 12,5$ ;  $J_{14,15\alpha} = 0,5$ ;  $J_{14,17\alpha} = 11,5$ ;  $J_{14,17\beta} = 6$ ;  $J_{15\alpha,15\beta} = 12,5$ ;  $J_{15\alpha,20\alpha} = 6$ ;

$J_{17\alpha,17\beta} = 15$ ;  $J_{18,18'} = 12$ ;  $J_{18,19} = 3$ ;  $J_{18,19'} = 12$ .

Les spectres ont été enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  à 400 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm (TMS = 0), s, singulet, d, doublet, t, triplet, q, quadruplet, m, multiplet,  $\epsilon$ l, élargi. Les constantes de couplage entre les protons aromatiques ne sont pas mentionnées. Les signaux dus aux groupements OH sont omis.

<sup>a</sup> Partiellement masqué.

Les fragmentations identiques observées pour 1 et 2 suggèrent qu'il s'agit de deux hydroxybophyllidines épimères.

Hydroxy-19S épi-20 ibophyllidine 3 (amorphe) :  $[\alpha]_D^{20} + 277^\circ$  (c, 1,  $\text{CHCl}_3$ ), IR (nujol)  $\nu$  OH, NH 3440, 3370, C=O 1680, C=C 1610  $\text{cm}^{-1}$ . UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 229 (3,99), 299 (4,01), 330 (4,04) nm (alcoylocarbonyl- $\alpha$ -méthylène indoline). Le spectre de masse montre le pic moléculaire à  $m/e$  340 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , analyse centésimale) et le pic de base à  $m/e$  126. L'ensemble des fragmentations de 3 montre que cet alcaloïde est un épimère de 1 et 2.

Hydroxy-18 épi-20 ibophyllidine 4 (amorphe) :  $[\alpha]_D^{20} + 368^\circ$  (c, 1,  $\text{CHCl}_3$ ), IR ( $\text{CHCl}_3$  évaporé)  $\nu$  OH, NH 3440, 3370, C=O 1680, C=C 1610  $\text{cm}^{-1}$ . UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 229 (4,04), 300 (4,09), 329 (4,21) nm (alcoylocarbonyl- $\alpha$ -méthylène indoline). Le spectre de masse montre le pic moléculaire à  $m/e$  340 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , analyse centésimale) et le pic de base à  $m/e$  126 formé par un processus analogue à celui décrit plus haut.

Les structures des alcaloïdes épimères ou isomères 1 - 4 sont finalement déduites d'une étude détaillée de leurs spectres de RMN du  $^1\text{H}$  en haute fréquence (400 MHz).<sup>6</sup> L'application des expériences de double résonance consécutives et la comparaison avec les données de RMN

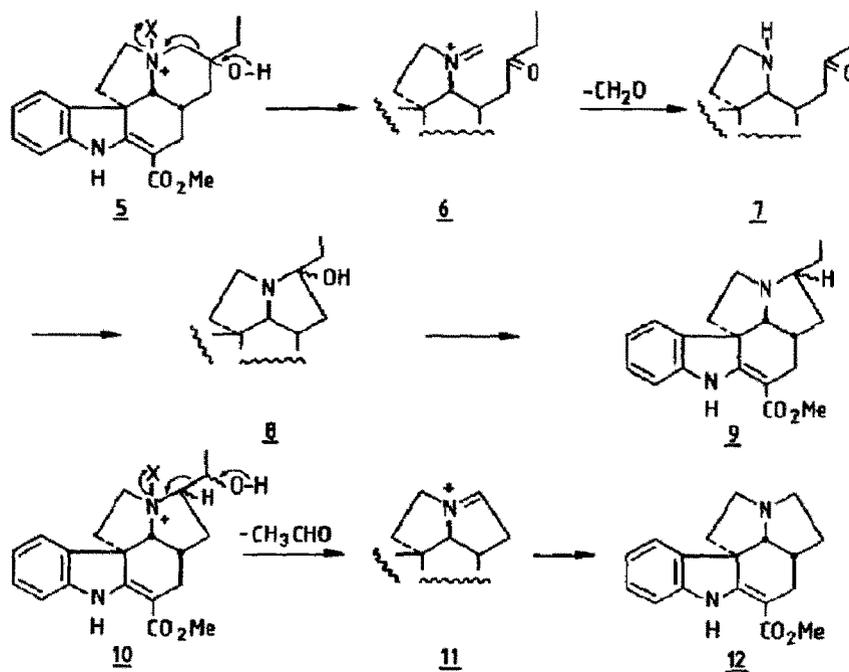


Schéma 1.

du  $^1\text{H}$  des ibophyllidines étudiées antérieurement <sup>1</sup>, nous ont permis d'identifier tous les protons des composés 1 - 4 et de déterminer la plupart des constantes de couplage. Les résultats (Tableau 1.) sont en bon accord avec les structures proposées.

Les pouvoirs rotatoires fortement positifs des quatre alcaloïdes 1 - 4 (vide supra) permettent de proposer une configuration absolue identique avec celle de l'ibophyllidine <sup>1,5</sup> pour le carbone spiranique C-7.

La présence dans la même plante d'alcaloïdes de la série nor-21 (+) pandolane hydroxylés en C-19 ou ayant perdu la chaîne éthyle permet de proposer une hypothèse biogénétique pour rendre compte de leur formation (Schéma 1).

Une réaction de fragmentation de type Polonovski-Potier <sup>7</sup> sur la pandoline 5 conduit après perte de formaldéhyde à l'amino-cétone 7 qui, après cyclisation en carbinolamine 8 peut être réduite en ibophyllidines 9 épimères en C-20, via un ion iminium.

Les hydroxy-19 ibophyllidines 10, selon le même type de réaction, peuvent donner après perte d'acétaldéhyde et réduction (10 + 11 + 12) la deséthylibophyllidine 12.

**Remerciements** : Les auteurs remercient M. Pierre Potier pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et M. H. Jacquemin pour la récolte du matériel végétal.

#### REFERENCES et NOTES

1. C. Kan, H.-P. Husson, H. Jacquemin, S.-K. Kan et M. Lounasmaa, Tetrahedron Lett. (1980) 55.
2. C. Kan, H.-P. Husson, S.-K. Kan et M. Lounasmaa, Planta Medica, sous presse.
3. La configuration en C-19 des composés 2 et 3 est choisie arbitrairement et peut être inverse en réalité.
4. Un produit de même structure, mais de stéréochimie non précisée, a été isolé d'Anacampta disticha (A. DC.) Mgf, (Apocynacées). C. Miet, N. Kunesch, J. Poisson et C. Moretti, Communication au Colloque "Substances Naturelles d'Intérêt Biologique du Pacifique", Nouméa (Nouvelle-Calédonie), Août 1979.
5. F. Khuong-Huu, M. Cesario, J. Guilhem et R. Goutarel, Tetrahedron, (1976) 32 2539.
6. Les spectres de RMN du  $^1\text{H}$  ont été obtenus avec l'appareil I.E.F. 400 (400 MHz) de l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay. <sup>8</sup> Les spectres IR ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer 257, les spectres UV sur appareil Bausch & Lomb Spectronic 505 et les pouvoirs rotatoires sur polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de masse ont été mesurés sur spectromètre AEI MS-50 utilisant l'introduction directe de l'échantillon dans la chambre d'ionisation (70 eV; T 180-200 °C).
7. A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. de Rostolan et P. Potier, J. Amer. Chem. Soc. (1968) 90 5622.
8. M. Lounasmaa et S.-K. Kan, Tetrahedron, sous presse.

(Received in France 11 May 1980)