

LA LANCÉOMIGINE, ALCALOÏDE D'UN TYPE NOUVEAU

J.VERCAUTEREN, G.MASSIOT, L.LE MEN-OLIVIER et J.LÉVY

Faculté de Pharmacie, ERA 319, CNRS, 51 rue Cognacq-Jay - 51096 REIMS Cédex FRANCE

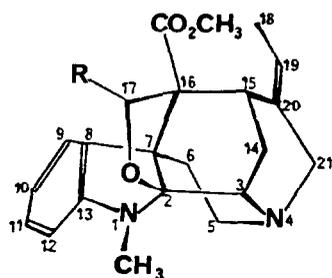
T.PRANGÉ et C.PASCARD-Institut de Chimie des Substances Naturelles - 91190 GIF-SUR-YVETTE FRANCE

**Abstract** : Lanceomigine 3, which is the first of a new class of alkaloids and 17-hydroxypseudoakuumigine 2 are described. Structure of 2 and 3 is based on their physical properties and on a chemical correlation. The reduction product of 3 has been subjected to single crystal X-ray analysis.

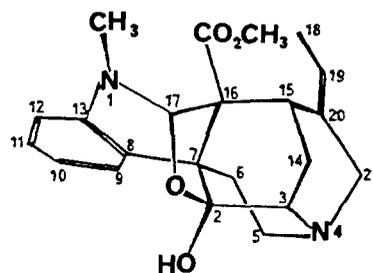
La structure de la pseudoakuumigine 1 (Tableau 1) a été déterminée par LE MEN et COLL. (1). Le présent travail décrit l'établissement de la structure d'un dérivé hydroxylé de la pseudoakuumigine et d'un isomère la lancéomigine isolés tous deux d'*Hunteria congolana* (2). La lancéomigine est aussi extraite d'*Hunteria zeylanica* (3) et d'*Alstonia lanceolata* (4). Une transformation chimique permettant le passage de l'un à l'autre est effectuée.

L'hydroxy-17 pseudoakuumigine 2 (PF 131°C ;  $[\alpha]_D^{20} = -8,6^\circ$  (c=0,5 ; CHCl<sub>3</sub>) présente un ion moléculaire à 382, analysé pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (calc. 382, 1892 ; mes. 382, 1888). Le spectre ultraviolet ( $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  (log $\epsilon$ ) : 214 (4,25), 247 (3,87), 293 (3,45) : indoline) subit un effet bathochrome dans l'acide perchlorique à 50% ( $\lambda_{\max}$  : 211, 242, 246, 307). Le spectre infrarouge montre la présence d'un hydroxyle (3520 cm<sup>-1</sup>) et d'un ester (1730 cm<sup>-1</sup>). Le spectre RMN du proton (CDCl<sub>3</sub>, 240 MHz (5) ) présente des signaux pour quatre protons aromatiques, une chaîne éthylidène (quadruplet élargi à 5,42 ppm, J=7Hz) ; doublet dédoublé de trois protons à 1,56 ppm, J=7Hz, J'=1,5Hz), un méthoxyle à 3,85 ppm, un N-CH<sub>3</sub> à 2,88 ppm. Deux singulets s'intégrant pour un proton chacun sont présents à 5,05 ppm (W<sub>1</sub>=8Hz) et à 4,19 ppm (W<sub>2</sub>=6Hz). Une idée plus précise de la structure de 2 a été obtenue en comparant son spectre de RMN du <sup>13</sup>C à celui de la pseudoakuumigine 1 (tableau 2). Ces spectres sont superposables aux carbones 15, 16 et 17 près, qui subissent les effets attendus de la substitution par un hydroxyle (effet  $\alpha$  : +25,1 ppm ; effet  $\beta$  : +6,8 ppm ; effet  $\gamma$  : -2,8 ppm). Finalement, la réduction sélective de 2 par le couple triéthylsilane/acide trifluoroacétique (6) donne 1 ce qui prouve bien l'identité

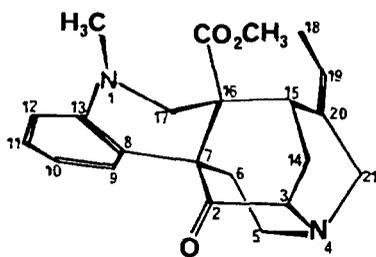
des deux squelettes.



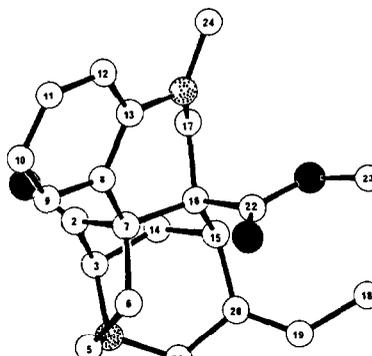
- 1 R=H  $\Psi$ -akuammigine  
2 R=OH hydroxy-17  $\Psi$ -akuammigine



3 lancelomigine



4



4 (ORTEP)

Tableau 1

La lancelomigine 3 (amorphe,  $(\alpha)_D = +32^\circ$ ;  $\text{CHCl}_3, c=1$ ) présente un spectre de masse et un spectre infrarouge très voisins de ceux de l'hydroxy-17 pseudoakuammigine. Son spectre RMN  $^1\text{H}$  montre aussi une chaîne éthylidène (d à 1,50 ppm, q à 5,45 ppm), un N- $\text{CH}_3$  (2,95 ppm), un ester méthylique (3,55 ppm) et une carbinolamine (4,80 ppm). De la même façon que 2 est réduit en 1, le traitement de 3 par  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  fournit un dérivé 4 (PF :  $234^\circ$ ,  $(\alpha)_D = +112^\circ$ ;  $\text{CHCl}_3, c=1$ ) isomère de la pseudoakuammigine. Pour établir sans équivoque la structure de 3 un monocristal de 4 (acétone, éther) a été soumis à l'analyse cristallographique.

Le composé 4 cristallise dans le système monoclinique (groupe d'espace  $P2_1$ ,  $Z=2$ );  $a=12,482 \text{ \AA}$ ,  $b=7,803 \text{ \AA}$ ,  $c=9,568 \text{ \AA}$ ,  $\beta=94^\circ 17'$ ; 1888 réflexions ont été mesurées (diffractomètre Philips PW 1100;  $\text{CuK}\alpha \lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ) et parmi celles-ci 1735 ont été retenues ( $I > 2\sigma(I)$ ). La structure a été résolue par méthodes directes en employant la fonction des phases (7). La solution la plus probable est déduite des tests des quartets négatifs (8) et R de Karle (9). Après introduction des atomes d'hydrogène plusieurs cycles d'affinement ont amené le facteur d'accord  $R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_c|}$  à 0,046. La structure obtenue présente une liaison inhabituelle entre l'azote 1 et le carbone 17, la liaison  $\text{N}(1) \rightarrow \text{C}(2)$  étant rompue; la partie "terpénique" de la molécule est dans le même arrangement que celle de la pseudoakuammigine et la même numérotation bio-

génétique est adoptée pour ce composé (10).

Tableau 2  
R M N du  $^{13}\text{C}$  de 1, 2, 3, 4

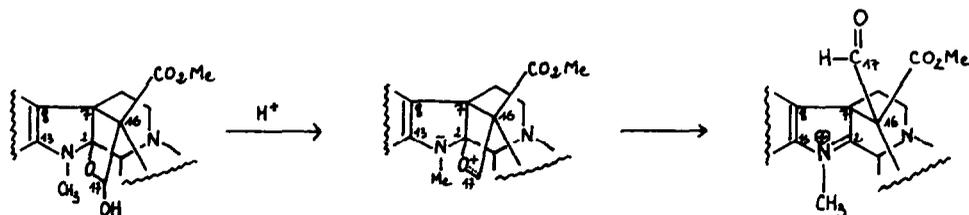
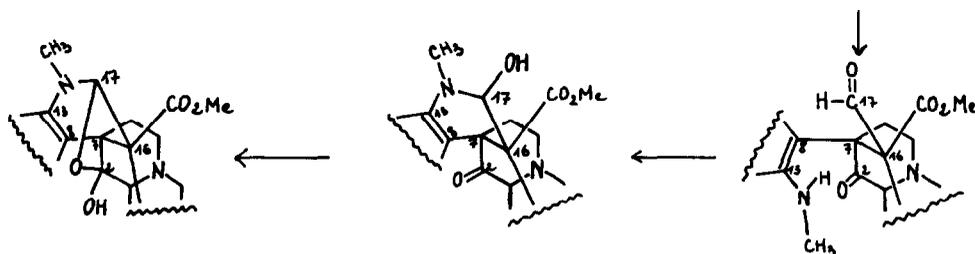
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
C(2)	103.6	104	110.9	215.5	C(14)	31.4	32	22.9	30.0
C(3)	51.7	51	57.7	62.0	C(15)	41.0	38.2	36.5	36.4
C(5)	52.7	52.3	48.3	52.2	C(16)	58.4	65.2	57.0	52.4
C(6)	28.0	28	27.4	37.6	C(17)	74.3	99.4	92.3	57.0
C(7)	53.7	53	50.1	57.3	C(18)	12.8	12.6	12.6	13.3
C(8)	142.6	141	126.4	125.0	C(19)	118.0	118.7	118.8	121.0
C(9)	127.3	128.3	128.7	128.6	C(20)	139.4	138	140.0	137.5
C(10)	119.9	120.6	118.2	117.6	C(21)	54.5	55	53.8	57.0
C(11)	122.4	124.6	127.3	127.9	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	172.8	171	170.6	171.7
C(12)	109.8	110.6	112.3	111.4	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	50.8	50.8	51.5	51.8
C(13)	151.9	150	144.7	145.7	-N <sup>+</sup> CH <sub>3</sub>	28.6	28.6	37.9	39.0

La localisation de l'hydroxyle supplémentaire de la lancéomigine 3 par rapport à 4 est basée sur des considérations biogénétiques et sur la très grande ressemblance entre les constantes de 3 et de l'hydroxy-17 pseudoakuammigine 2. Dans cette optique, des corrélations chimiques ont été tentées et finalement le traitement de 2 par l'acide chlorhydrique aqueux (3N, température ordinaire, 48 heures) fournit 3 avec un rendement quantitatif. Ceci amène à proposer la position 17 pour la substitution et non les positions 5 ou 21 qui auraient aussi expliqué la réduction de 3 en 4. L'examen du spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  de 3 montre que 3 n'existe pas sous la forme céto-2 hydroxy-17 mais sous la forme d'un hémiacétal (C(17) : 92,3 ppm) ; l'existence de ce cycle supplémentaire explique les différences qui existent entre les spectres de RMN du  $^{13}\text{C}$  de 3 et 4 (Tableau 2).

Le réarrangement 2 → 3 implique l'ouverture de l'hémiacétal et de l'éther de carbinolamine (dans un ordre indéterminé), puis l'hydrolyse de l'immonium intermédiaire et la fermeture de la carbinolamine et de l'hémiacétal (Tableau 3). On peut noter que ce réarrangement ne s'est pas effectué au cours des réductions en milieu acide de 1 et 3 soit à cause de la vitesse de capture du carbocation par le silane, soit à cause de l'absence d'eau dans le milieu réactionnel.

Ce réarrangement peut être rapproché de celui qui intervient dans la biosynthèse de la quinine à partir de la cinchonamine (11,12) et de transformations chimiques analogues (13). Il est à noter qu'une extraction de *A. lanceolata* en l'absence de tout traitement acide permet d'isoler la lancéomigine.

Nous tenons à remercier particulièrement Monsieur H.BAILLIA pour la qualité des spectres de RMN du  $^{13}\text{C}$ , et Monsieur S.K.KAN pour celle des spectres RMN  $^1\text{H}$  à haut champ.

hydroxy-17  $\Psi$  akuammigine 2

Lancéomigine

Tableau 3

L'étude des alcaloïdes d'*Hunteria* et *Alstonia* a été commencée sous la direction du Professeur Jean LE MEN, décédé en 1978 ; La découverte de ce nouveau type structural est dédiée à sa mémoire.

## NOTE et REFERENCES

- (1) a) J. Lévy, J. Le Men et M.-M. Janot, Bull. Soc. Chim. Fr. 1658 (1961) - b) L. Olivier, J. Lévy, J. Le Men, M.-M. Janot, C. Djerassi, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson et L. J. Durham, Bull. Soc. Chim. Fr., 646 (1963).
- (2) a) J. Vercauteren, Thèse de Docteur 3ème cycle dans les disciplines pharmaceutiques, Reims (1979) - b) J. Vercauteren, G. Massiot, C. Delaude, L. Le Men-Olivier et J. Lévy, Bull. Soc. Chim. Fr., 000, 1981.
- (3) C. Lavaud, G. Massiot, J. Vercauteren, L. Le Men-Olivier, manuscrit soumis à publication.
- (4) J. Vercauteren, G. Massiot, T. Sevenet, B. Richard, V. Lobjois, L. Le Men-Olivier et J. Lévy, Phytochemistry, 000, 1981.
- (5) S. K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, Rev. Sci. Instrum., 44, 1725 (1973).
- (6) D. N. Kursanov, Z. N. Parnes et N. M. Loim, Synthesis, 633 (1974).
- (7) C. Riche, Acta Cryst., A 29, 133 (1973).
- (8) H. Hauptman, Acta Cryst., A 32, 877 (1976).
- (9) J. L. Karle et J. Karle, Acta Cryst., 21, 860 (1966).
- (10) W. I. Taylor et J. Le Men, Experientia, 21, 508 (1965).
- (11) R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog et W. I. Taylor, Helv. Chim. Acta 33, 150 (1950).
- (12) E. Leete et J. N. Wemple, J. Amer. Chem. Soc. 88, 4743 (1966).
- (13) E. E. Van Tamelen et W. B. Haarstad, Tetrahedron Letters, 390 (1961).

(Received in France 4 April 1981)