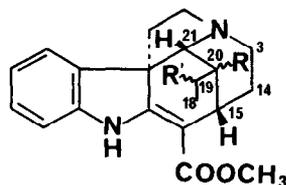
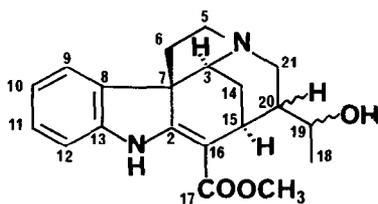


STRUCTURE DE L'ÉCHITAMIDINE, D'UN STÉREOISOMÈRE ET DE DEUX RÉGIOISOMÈRES

M. ZECHES, T. RAVAO, B. RICHARD, G. MASSIOT, L. LE MEM-OLIVIER  
Faculté de Pharmacie (ERA au CNRS n°319) 51 rue Cognacq-Jay - 51096 REIMS CEDEX - FRANCE  
J. GUILHEM et C. PASCARD  
Institut de Chimie des Substances Naturelles (CNRS) - 91190 GIF SUR YVETTE - FRANCE

**Summary** : The relative configuration of echitamidine is established by spectral and X-ray crystallographic techniques. Three other isomers are described and a structure is proposed for them.

Bien qu'isolée en 1932<sup>1a</sup>, l'échitamidine 1 n'a eu sa structure plane résolue qu'en 1962 par les travaux de DJERASSI, JANOT et collaborateurs<sup>2</sup>. L'étude des alcaloïdes d'*Alstonia angustiloba* et d'*A. pneumatophora* d'Indonésie<sup>3</sup> a conduit à un nouvel isolement de l'échitamidine et de trois composés isomères ( $M^+ 340 : C_{20}H_{24}O_3N_2$ ) présentant des caractéristiques spectrales très voisines. L'objet de cette communication est de préciser la configuration relative des centres asymétriques de 1 et de proposer une structure pour ses isomères 2, 4 et 5.



1 : échitamidine : C-20S, C-19S

4 et 5 : R=H, R'=OH

2 et 3 : C-20R, C-19E

6 : R=OH, R'=H

L'échitamidine est présente dans les écorces de tronc d'*A. angustiloba*. Sa structure plane a été rapidement établie par examen de ses spectres et par comparaison avec un échantillon authentique. Elle est confirmée par l'enregistrement de ses spectres de RMN du <sup>13</sup>C et du proton à 402MHz<sup>4</sup>. Des expériences d'irradiation multiple permettent d'attribuer tous les protons

de la partie terpénique de la molécule et notamment H-19 à partir du méthyle-18 et de là, H-20, H-15 et les H-21. La grande constante de couplage (12Hz) qui relie H-20 à l'un des H-21 ne peut être expliquée que par une position axiale de ces deux protons. Les signaux attribués aux protons en tête-de-pont, H-3 et H-15, se présentent sous la forme de singulets élargis par des petits couplages avec les H-14. La comparaison des spectres de RMN du  $^{13}\text{C}$  de l'akuammicine<sup>5</sup> et de l'échitamidine montre une relative invariance des carbones C-3, C-5, C-6, C-7, C-14 et C-15 ainsi que de ceux de la partie aromatique (tableau I). Les effets de la substitution du C-19 par un hydroxyle sont particulièrement sensibles sur le  $\text{CH}_3$ -18 (déblindé de 7,1 ppm) et sur le  $\text{CH}_2$ -21 dont le blindage de 7,9 ppm peut être expliqué par un effet  $\gamma$ . Ces données confirment les hypothèses formulées précédemment et permettent de préciser la configuration relative des C-15 et C-20 de 1.

La détermination complète de la structure de 1 a été obtenue par analyse cristallographique de son sel avec l'acide trifluoroacétique, qui cristallise dans le méthanol<sup>6</sup>.

Un cristal d'environ 0,5 x 0,35 x 0,2 mm<sup>3</sup> a été monté sur un diffractomètre automatique à quatre cercles utilisant la radiation  $\text{K}\alpha$  du cuivre ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ) isolée par un monochromateur au graphite. La maille élémentaire est monoclinique,  $\text{P}2_1$ , avec  $a=12,638 (7) \text{ \AA}$ ,  $b=9,796 (5) \text{ \AA}$ ,  $c=9,433 (5) \text{ \AA}$  et  $\beta=102,68 (3)^\circ$ . Parmi les 2337 réflexions mesurées, 1975 sont significativement observées ( $I>3\sigma(I)$ ). Ces données ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation. La structure a été résolue par les méthodes directes et affinée par les moindres carrés. Une molécule d'acide trifluoroacétique, désordonnée, et deux molécules d'eau ont été mises en évidence, ainsi que tous les atomes d'hydrogène de la molécule d'alcaloïde à l'exception de ceux portés par N-4 et O-17. Le facteur d'accord R final est de 5,1%. La configuration relative de l'échitamidine est celle de la figure 1.

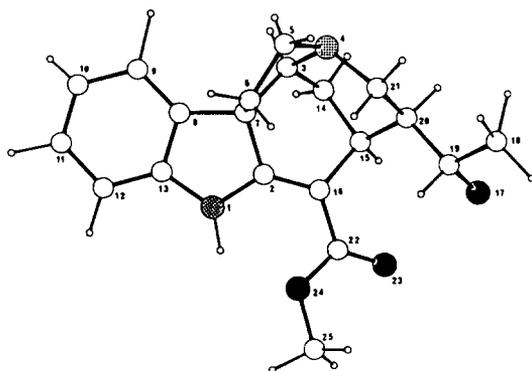


Figure 1

A côté de l'échitamidine, *A. angustiloba* et *A. pneumatophora* renferment de petites quantités d'un alcaloïde 2, dont les spectres UV et de masse sont voisins de ceux de 1; les spectres IR de 1 et 2 ne se différencient que dans la région des "empreintes digitales". L'analyse des spectres de RMN<sup>1</sup>H à 402MHz<sup>7</sup> et du <sup>13</sup>C (Tableau I) de 2 montre que 1 et 2 possèdent le même enchaînement carboné.

Malgré la similitude des constantes de couplage reliant les protons H-19, H-20 les H-21 et H-15 dans 1 et 2, la variation des déplacements chimiques des protons correspondants de 1 et 2 suggère que 2 n'est pas l'épi-19 mais une épi-20 échitamidine.

Les données de RMN peuvent être expliquées en plaçant le cycle E de 2 en forme bateau avec la chaîne hydroxyéthyle équatoriale. L'isomérisation de 1 et 2 au niveau du C-20 (et non au niveau du C-19) est confirmée par l'inversion de configuration de l'hydroxyle de 2 par la séquence de Mitsunobu<sup>8</sup> ( $\text{O}_3\text{P, DEAD, OCO}_2\text{H}$ ). L'alcool obtenu, 3, est différent de 1 (ccm, IR).

La grande valeur négative du pouvoir rotatoire de 1 ( $(\alpha)_D = -450^\circ$ ) et de 2 ( $(\alpha)_D = -330^\circ$ ) comparée à celle de l'akuammicine ( $(\alpha)_D = -735^\circ$ ) permet de leur attribuer la même configuration absolue 15 $\alpha$ H. Le composé 1 est donc l'hydroxy-19S,20S dihydro-19,20 akuammicine tandis que 2 est l'hydroxy-19 $\xi$ ,20R dihydro-19,20 akuammicine.

	Echitami- dine <u>1</u>	<u>2</u>	Akuammi- cine <sup>5</sup>		<u>1</u>	<u>2</u>	Akuammi- cine
C-2	169,0	166,5	167,3	C-13	144,0	143,7	143,0
C-3	61,0	58,9	61,8	C-14	31,2	28,3	30,9
C-5	54,2	52,9	56,8	C-15	29,0	26,7	29,8
C-6	43,8	44,3	46,2	C-16	97,0	103,1	100,8
C-7	57,5	58,0	57,5	C-17	172,7	167,6	167,3
C-8	135,9	134,2	136,6	C-18	19,9	20,2	12,8
C-9	121,5	121,4	120,4	C-19	68,5	70,3	119,9
C-10	119,9	120,9	120,3	C-20	46,1	45,1	138,9
C-11	127,7	128,3	127,2	C-21	48,3	47,7	56,2
C-12	109,7	109,8	108,9	COOCH <sub>3</sub>	51,8	51,5	50,4

Tableau I

Parmi les autres bases isolées d'*A. angustiloba* se trouvent deux composés 4 et 5 se révélant tout comme 1 et 2 en bleu par le réactif cérrique et possédant le même chromophore  $\beta$ -anilinoacrylique caractérisé par des maximums en UV à 230, 297 et 330 nm. Leurs spectres infra-

rouges sont très peu différents de ceux de 1 et 2 et leurs spectres de masse présentent également un ion moléculaire à  $m/z$  340 ( $C_{20}H_{24}N_2O_3$ ) et des fragments à  $m/z$  322 ( $M^+ - H_{20}$ ) et 225. Les spectres de masse de 4 et 5 diffèrent néanmoins par la présence d'ions intenses à  $m/z$  71 et 95.

L'examen des spectres de RMN à haut champ de 4<sup>9</sup> et 5<sup>10</sup> montre qu'ils possèdent un enchaînement terpénique analogue à celui trouvé dans la tubotaïwine et la condylocarpine. L'H-20, repéré par irradiation de l'H-19, couple avec les deux singulets élargis figurant maintenant l'H-21 et l'H-15. Les faibles quantités de produit disponible ne nous ont pas permis de préciser les configurations relatives des carbones 19 et 20 de 4 et 5. Les fortes valeurs positives des pouvoirs rotatoires de 4 ( $(\alpha)_D = +517^\circ$ ), 5 ( $(\alpha)_D = +612^\circ$ ) et de la tubotaïwine, en font probablement des composés de même configuration absolue 15gH. Une tentative de préparer 4 ou 5 par hydroboration oxydative de la tubotaïwine, n'a conduit qu'à l'alcool tertiaire 6 ( $M^+ 340$ , RMN: t, 3H, 0,98, J=7Hz) confirmant ainsi une régiosélectivité anormale de l'hydroboration déjà notée dans la série de l'akuammicine<sup>5</sup>.

#### REFERENCES ET NOTES

- 1a. J.A.GOODSON, J.Chem.Soc., (1932), 2626.
- b. Autres isolements d'échitamidine et isomères : W.BOONCHUAY et W.E.COURT, *Planta Medica*, (1976), 29, 380 ; W.BOONCHUAY et W.E.COURT, *Phytochemistry*, (1976), 15, 821.
2. C.DJERASSI, Y.NAGAWA, H.BUDZIKIEWICZ, J.M.WILSON, J.LE MEN, J.POISSON et M.-M.JANOT, *Tetrahedron Letters*, (1962), 653.
3. Ce travail fait l'objet de la thèse de 3e cycle ès Sciences pharmaceutiques de T.RAVAO (en préparation). Le matériel végétal nous a été fourni par les Docteurs T.SEVENET et I.LUBIS que nous remercions.
4. Echitamidine 1 : ( $\alpha)_D = -450^\circ$  ( $c=0,85$  ;  $CHCl_3$ ) ; Litt.:  $-515^\circ$  (EtOH) ; RMN <sup>1</sup>H 402MHz ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3,87(s large, 1H, H-3) ; 3,3(s large, 1H, H-15) ; 3,22(dq, 1H, H-19,  $J_{19-20}=9Hz, J_{19-18}=6Hz$ ) ; 2,87(dd, 1H, H-21,  $J_{21-21'}=12Hz, J_{21-20}=6Hz$ ) ; 2,0(ddd, 1H, H-14,  $J_{14-14'}=13Hz, J_{14-15}=2Hz, J_{14-3}=3Hz$ ) ; 1,89(t, 1H, H-21',  $J_{21'-21} = J_{21'-20} = 12Hz$ ) ; 1,74(m, 1H, H-20,  $J_{20-21}=6Hz$ ) ; 1,37(ddd, 1H, H-14',  $J_{14'-14}=13Hz, J_{14'-15}=4Hz, J_{14'-3}=2Hz$ ) ; 1,15(d, 3H,  $CH_3-18, J_{18-19}=6Hz$ ).
5. C.MIRAND, G.MASSIOT, J.LEVY et L.LE MEN-OLIVIER, *Tetrahedron Letters*, (1982), 1527.
6. Les données cristallographiques sont déposées à la banque de données cristallographiques de Cambridge.
7. Composé 2 : ( $\alpha)_D = -330^\circ$  ( $c=1$  ;  $CHCl_3$ ) ; RMN <sup>1</sup>H 402MHz ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4,05(s large, 1H, H-3) ; 3,56(dq, 1H, H-19,  $J_{19-20}=9Hz, J_{19-18}=6Hz$ ) ; 2,94(s large, 1H, H-15) ; 2,88(dd, 1H, H-21,  $J_{21-21'}=14Hz, J_{21-20}=12Hz$ ) ; 2,61(dd, 1H, H-21',  $J_{21'-21}=14Hz, J_{21'-20}=6Hz$ ) ; 2,25(m, 2H, H-14 et 14') ; 1,78(m, 1H, H-20) ; 1,09(t, 3H,  $CH_3-18, J_{18-19}=6Hz$ ).
8. O.MITSUNOBU, *Synthesis*, (1981), 1.
9. Composé 4 : ( $\alpha)_D = +517^\circ$  ( $c=0,4$  ;  $CHCl_3$ ) ; RMN <sup>1</sup>H 402 MHz ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3,98(s large, 1H, H-21) ; 3,5(s large, 1H, H-15) ; 3,04(dq, 1H, H-19,  $J_{19-20}=10Hz, J_{19-18}=6Hz$ ) ; 2,06(m, 1H, H-20,  $J_{20-21}=3Hz, J_{20-19}=10Hz, J_{20-15}=2Hz$ ) ; 1,88(m, 2H, H-14 et 14') ; 1,05(d, 3H,  $CH_3-18, J_{18-19}=6Hz$ ).
10. Composé 5 : ( $\alpha)_D = +612^\circ$  ( $c=0,2$  ;  $CHCl_3$ ) ; RMN <sup>1</sup>H 402MHz ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3,8(s large, 1H, H-21) ; 3,44(s large, 1H, H-15) ; 3,02(dq, 1H, H-19,  $J_{19-20}=10Hz, J_{19-18}=6Hz$ ) ; 1,98(ddd, 1H, H-20,  $J_{20-19}=10Hz, J_{20-21}=2Hz, J_{20-15}=2Hz$ ) ; 1,8(m, 2H, H-14 et 14') ; 1,02(d, 3H,  $CH_3-18, J_{18-19}=6Hz$ ).

(Received in France 7 December 1983)