

LA DINKLAGEINE, ALCALOÏDE MONOTERPÉNIQUE D'UN TYPE NOUVEAU

A.L. Skaltsounis, S. Michel, F. Tillequin et M. Koch*

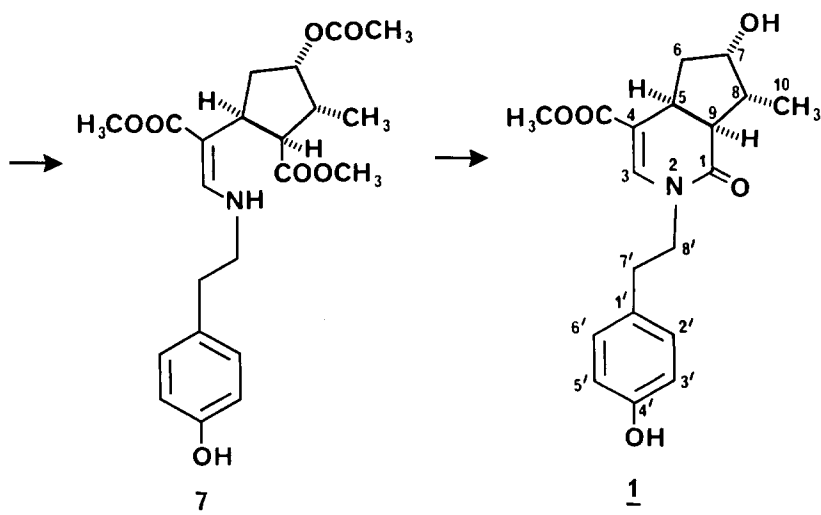
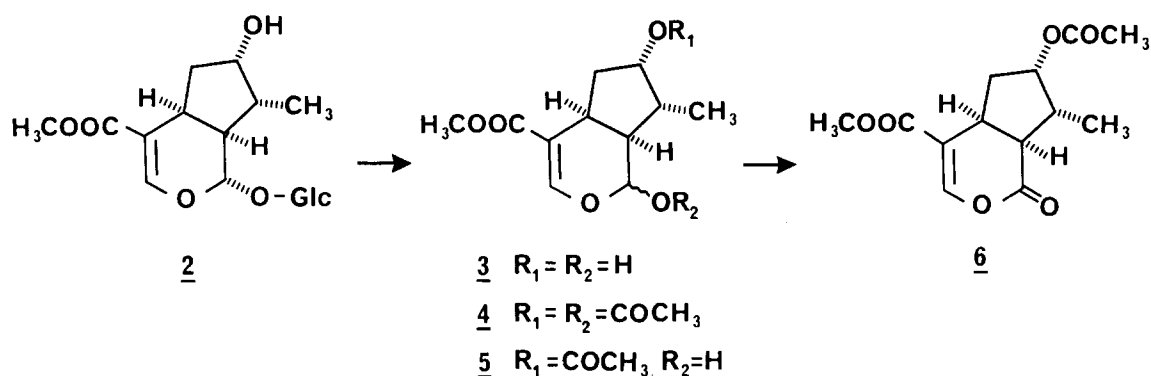
Département de Pharmacognosie de l'Université René Descartes, E.R.A. au
C.N.R.S. n°950, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
4, avenue de l'Observatoire F.75006 PARIS (France).

Summary : The structure of dinklageine 1, monoterpene alkaloid of a new type has been determined by spectral analysis. Its absolute stereochemistry has been established by its synthesis using loganin 2 as starting material.

Des feuilles de Strychnos dinklagei Gilg., Loganiacée africaine a été isolé un nouvel alcaloïde monoterpénique, la dinklagéine 1 (1). La présente note rapporte sa structure 1, déduite de l'analyse spectrale et confirmée par synthèse partielle à partir du loganoside 2, ce qui a également permis de préciser sa configuration absolue.

La dinklagéine 1 cristallise du chloroforme en aiguilles, $F = 201-204^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ (MeOH, $C = 1$). Son spectre de masse présente un ion moléculaire $M^+ = 345$ dont l'analyse à haute résolution correspond à la formule brute $C_{19}H_{23}NO_5$ (tr. : 345, 1556 ; calc. : 345, 1576). D'importants ions de fragmentation à $m/z = 314$ ($C_{18}H_{20}NO_4$), 238 ($C_{12}H_{16}NO_4$), 226 ($C_{11}H_{16}NO_4$) et 120 (C_8H_8O) laissent présager une structure d'alcaloïde monoterpénique substitué à l'azote par une chaîne hydroxyphényléthyle (2, 3). En accord avec cette hypothèse, le spectre U.V. présente un maximum à 288 ($\log \epsilon = 4,05$). Le spectre de R.M.N. du 1H présente (4) à 9,15 ppm un signal (ech. D_2O) caractérisant un OH phénolique, à 6,95 et 6,64 ppm un système A_2B_2 de 4 protons ($J = 8$ Hz) attribuable à un phényle p-disubstitué, à 7,15 ppm un singulet attribuable à un proton oléfinique en α d'un azote lactamique et à 3,60 ppm un singulet de 3 protons caractéristique d'un carbométhoxyle. Il présente, entre 1,05 et 4,53 ppm, d'une part deux signaux de deux protons chacun caractérisant le système CH_2-CH_2 d'une chaîne phényléthyle et, d'autre part les signaux caractéristiques du système méthylcyclopentanol fusionné observé en série loganoside. L'ensemble de ces éléments, ainsi que les données biogénétiques (5) permettent de postuler la structure 1 pour la dinklagéine. En effet, la fusion cis des deux cycles ainsi que la configuration cis des

substituants en 7 (OH) et en 8 (CH₃) sont en accord aussi bien avec les constantes de couplage $J_{H5-H9} = 11$ Hz et $J_{H7-H8} = 4$ Hz observées sur le spectre de R.M.N. du ¹H (6, 7, 8) qu'avec les déplacements chimiques des C₆ (43,1 ppm), C₇ (71,4 ppm) et C₁₀ (14,5 ppm) en R.M.N. du ¹³C (4), voisins de ceux décrits pour les carbones analogues du cis-méthyl-2-cyclopentanol (9) et de divers iridoïdes de série loganoside (6, 7). Cependant, comme il a déjà été signalé (6), ces arguments structuraux ne suffisent pas pour lever toute ambiguïté sur la configuration relative en C₈ et C₉ chez les iridoïdes présentant ce type de substitution : ni la différence entre les constantes de couplage J_{H8-H9} cis ou trans ni les variations de déplacement chimique observées en R.M.N. du ¹³C ne sont réellement significatives.



C'est pourquoi la structure 1 de la dinklagéine a été confirmée par sa synthèse à partir du loganoside 2 dont la configuration absolue est connue (10). Le traitement de 2 par la β -glucosidase (H_2O / pH = 6/ 37°C / 2 h) conduit à l'hémiacétal 3 (Rdt = 90 %) qui fournit quantitativement par acétylation ($Ac_2O/C_5H_5N/20^\circ C/48$ h) le dérivé diacétylé 4. L'hydrolyse ménagée de 4 ($AcOH/H_2O/80^\circ C/10$ h) conduit à l'hémiacétal monoacétylé 5 (Rdt = 40 %) qui est ensuite oxydé (PCC/CH_2Cl_2 anhydre/ $20^\circ C/16$ h) en la lactone correspondante 6 (Rdt = 30 %) (11, 12, 13). Le traitement de la lactone 6, en solution méthanolique, par la tyramine base conduit avec un rendement quantitatif à l'énamine 7. Enfin, l'énamine 7 fournit quantitativement par cyclisation puis désacétylation ($HCl/MeOH/Reflux/1$ h) la dinklagéine 1, identique au produit naturel ($[\alpha]_D^{20}$, U.V., I.R., S.M., R.M.N., C.C.M.).

La dinklagéine est le premier alcaloïde monoterpénique présentant ce type d'enchaînement iridolactame. Sa biogenèse à partir du loganoside suit vraisemblablement une séquence analogue à celle réalisée lors de sa synthèse avec une étape d'oxydation précédant l'étape d'amination. Il est en effet connu (14, 15, 16) que l'amination directe du loganoside ou de son aglucone conduit à des dérivés de type pyridinique, tertiaires ou quaternaires.

Références et Notes

- 1 - Les écorces de cette espèce contiennent d'autres alcaloïdes monoterpéniques : gentianine et venoterpine à côté d'alcaloïdes indoliques (ellipticine et dérivés) : S. Michel, F. Tillequin, M. Koch et L. Ake Assi, J. Nat. Prod., 45, 489 (1982). L'extraction et l'isolement des alcaloïdes des feuilles feront l'objet d'une publication ultérieure.
- 2 - K. Torssell et K. Wahlberg, Tetrahedron Letters, 1966, 445.
- 3 - K. Torssell et K. Wahlberg, Acta Chem. Scand., 21, 53 (1967).
- 4 - Dinklagéine 1 : R.M.N. du 1H (270 MHz, CD_3SOCD_3 , T.M.S.) : δ ppm = 9,15 (1H, s, éch. D_2O , OH-4') ; 7,15 (1H, s, H-3) ; 6,95 (2H, d, J = 8 Hz, H-2', H-6') ; 6,64 (2H, d, J = 8 Hz, H-3', H-5') ; 4,53 (1H, d, J = 4 Hz, éch. D_2O , OH-7) ; 3,78 (1H, td, $J_{7-8} = 4$ Hz, $J_{6A-7} = 4$ Hz, $J_{6B-7} = 2$ Hz, H-7) ; 3,60 (3H, s, $COOCH_3$) ; 3,55 (2H, t, J = 7 Hz, CH_2-8') ; 3,26 (1H, ddd, $J_{5-9} = 11$ Hz, $J_{5-6A} = 9$ Hz, $J_{5-6B} = 7$ Hz, H-5) ; 2,64 (2H, t, J = 7 Hz, CH_2-7') ; 2,49 (1H, dd, $J_{5-9} = 11$ Hz, $J_{8-9} = 8$ Hz, H-9) ; 2,11 (1H, ddd, $J_{6A-6B} = 14$ Hz, $J_{5-6B} = 7$ Hz, $J_{6B-7} = 2$ Hz, H-6B) ; 1,98 (1H, dqd, $J_{8-9} = 8$ Hz, $J_{8-10} = 7$ Hz, $J_{7-8} = 4$ Hz, H-8) ; 1,38 (1H, ddd, $J_{6A-6B} = 14$ Hz, $J_{5-6A} = 9$ Hz, $J_{6A-7} = 4$ Hz, H-6A) ; 1,05 (3H, d, J = 7 Hz, CH_3-10) - R M N du ^{13}C : (20 MHz, CD_3SOCD_3 , TMS) δ ppm = 171,5 (C-1) ; 166,6 ($COOCH_3$) ; 155,8 (C-4') ; 157,8 (C-3) ; 129,8 (2C, C-2', C-6') ; 128,2 (C-1') ; 115,1 (2C, C-3', C-5') ; 109,0 (C-4) ; 71,4 (C-7) ; 51,1 ($COOCH_3$) ; 48,3 (C-8') ; 47,2* (C-9) ; 45,7* (C-8) ; 43,1 (C-6) ; 34,1 (C-5) ; 33,5 (C-7') ; 14,5 (C-10).

- 5 - H. Inouye, Planta medica, 33, 193 (1978).
- 6 - S. Damtoft, S.R. Jensen et B.J. Nielsen, Phytochemistry, 20, 2717 (1981)
- 7 - G.B. Marini-Bettolo, M. Nicoletti, I. Messina, M. Patamia, G. Galeffi, J.U. Oguakwa, G. Portalone et A. Vaciago, Tetrahedron, 39, 323 (1983).
- 8 - H.Z. Sable, W.M. Ritchey, et J.E. Norlander, Carbohydr. Res., 1, 10 (1965)
- 9 - M. Christl, H.J. Reich et J.D. Roberts, J. Amer.Chem. Soc., 93, 3463 (1971)
- 10 - P.J. Lenz Jun. et M.G. Rossmann, Chem. Comm., 1969, 1269.
- 11 - E.J. Corey et J.W. Suggs, Tetrahedron Letters, 1975, 2647.
- 12 - A. Tixidre, J.P. Alazard et C. Thal, Tetrahedron Letters, 24, 3323 (1983)
- 13 - N.S. Narasimhan et C.P. Bapat, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1982, 2099.
- 14 - D. Gross, G. Edner et H.R. Schütte, Arch. Pharm. (Weinheim), 304, 19 (1971).
- 15 - T. Sévenet, B.C. Das, J. Parello et P. Potier, Bull. Soc. Chim. France, 1970, 3120.
- 16 - G.A. Cordell in R.H.F. Manske "The Alkaloids", 16, 431, Academic Press, New York (1977).

(Received in France 27 March 1984)