

DIFFORLEMENINE, ALCALOÏDE NOUVEAU DE VINCA DIFFORMIS POURR.,
DETERMINATION DE STRUCTURE PAR RMN DU ^1H À 400 MHz.

Janine GARNIER^{a*} et Jacqueline MAHUTEAU^b.

a UER de Pharmacie de ROUEN. F. 76800 Saint Etienne du Rouvray.

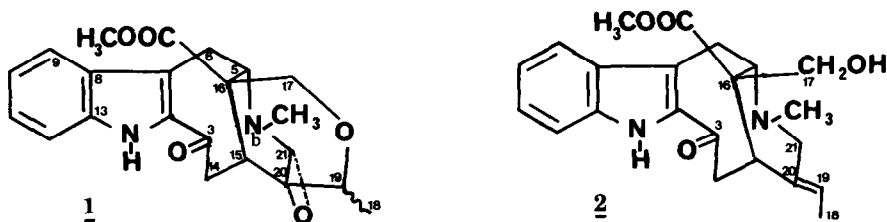
b UA 496 du CNRS. Centre d'Etudes Pharmaceutiques. F. 92290
Châtenay-Malabry.

The structure of a new alkaloid of 2-acylindole type from leaves of *Vinca difformis* Pourr. (Apocynacées) has been determined.

L'étude des feuilles du *Vinca difformis*, plante herbacée méditerranéenne a permis l'isolement de six alcaloïdes (1), (2) : vincadiformine, vincamajine, vincamédine (dihydroindole) akuammidine, vellosimine (indole) et vincadiffine (2-acylindole). La poursuite de ce travail nous a conduit à l'identification de la normacusine B et d'un nouvel alcaloïde (3). La présente note concerne la détermination de structure d'un alcaloïde nouveau, la difforleménine 1 (4).

La difforleménine 1 (cristallisée après sublimation à 200°C) : p. F. 236-238°C, IR (CHCl₃) ν cm⁻¹ 3450 (NH), 1645 (C=O). UV (EtOH) λ max nm. 241, 315 (chromophore 2-acylindole). Le spectre de masse montre le pic moléculaire à m/e 396 correspondant à la formule C₂₂H₂₄N₂O₅. MS ions à m/e (% int. rel.) : 396 (M⁺100), 380 (M-16;9), 307 (7), 196 (37), 194 (18), 180 (37), 168 (21), 128 (46). La réduction de 1 par le BH₄K dans le méthanol donne un dérivé : IR (CHCl₃) ν cm⁻¹ 3460 (NH), 1725 (C=O). UV (EtOH) λ max nm 227, 278, 283, 292 (chromophore indole).

Ces premières données suggèrent que cet alcaloïde est un acylindole proche de la vincadiffine 2, précédemment isolée de cette plante (5).



La structure de 1 est déduite d'une étude détaillée du spectre de RMN du ^1H à haut champ (400 MHz); les constantes de couplage sont déterminées par des expériences d'irradiation et les résultats sont consignés dans le Tableau 1.

Le déplacement chimique du méthyle du groupement carbométhoxyle à 2,73 ppm indique que celui-ci est très blindé : ceci est dû à l'anisotropie du noyau indole (5) (6).

Le signal correspondant au N_b méthyle est très élargi. Ce phénomène, souvent rencontré dans les molécules de type 2-acylindole (6), est dû au ralentissement de l'inversion de l'azote N_b, lié à une interaction transannulaire entre N_b et le carbonyle en 3.

Le carbone C₁₆ porte un enchaînement - CH₂O - (2 protons à 3,73 et 3,86 ppm, J = 9 Hz);

mais, contrairement à la vincadiffine 2 (5) il n'y a pas d'hydrogène échangeable : ce qui inclut cet enchaînement dans un groupe éther.

Nous observons un groupement méthyle à 1,61 ppm couplé avec un proton à 3,15 ppm ; celui-ci serait alors porté par un carbone relié au groupe -CH₂O-. En effet, la présence possible d'un groupement époxy entre C₁₉ et C₂₀ peut être écartée : dans la quaternoxine (7) et la lanciférine (8) possédant un enchaînement C^O C₁₉H - C₁₈H₃, le méthyle est situé respectivement à 1,17 et 1,27 ppm et le proton H₁₉ à 2,64 et 2,98 ppm.

Le proton isolé, à 3,63 ppm, peut correspondre au proton H₂₁ dans l'hypothèse d'un époxy entre le C₂₁ et le C₂₀.

Les protons correspondants aux systèmes formés par les protons H₅, H_{6R} et H_{6S} d'une part et H_{14R}, H_{14S}, H₁₅ d'autre part, forment deux systèmes qui n'ont pu être attribués avec certitude car les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage sont proches. Ceci est en accord avec l'examen des modèles moléculaires.

Déplacements chimiques			
*H-5	3,50 dd	°H _R -14	3,67 ^a t
*H _R -6	4,07 dd	°H _S -14	3,08 dd
*H _S -6	3,25 dd	°H-15	2,92 ^a dd
H-9	7,75 dd	H-17	3,73 d
H-10	7,18 m	H-17	3,86 d
H-11	7,37 m	H-18	1,61 d
H-12	7,37 m	H-19	3,15 q
N _b -CH ₃	2,38 s. él.	H-21	3,63 s
COO-CH ₃	2,73 s	N-H	9,05 s

Constantes de couplage :

$$J_{5,6R} = 9 \text{ Hz}; \quad J_{5,6S} = 6 \text{ Hz};$$

$$J_{6R,6S} = 15 \text{ Hz}; \quad J_{9,10} = 7 \text{ Hz};$$

$$J_{14R,14S} = 12 \text{ Hz}; \quad J_{14R,15} = 12 \text{ Hz};$$

$$J_{14S,15} = 4,5 \text{ Hz}; \quad J_{17R,17S} = 9 \text{ Hz};$$

$$J_{18,19} = 6 \text{ Hz}.$$

a : attributions pouvant être échangées

*, ° : ces deux systèmes peuvent être interchangeés.

Cet alcaloïde acylindole à enchaînement époxy d'énamine paraît nouveau et, bien que très oxydé, ne subit pas de modifications au cours du temps (contrôle par CCM, IR, RMN¹H).

Tableau 1 : Spectre de RMN¹H enregistré dans CDCl₃ à 400 MHz (9). Les valeurs sont exprimées en ppm (TMS δ = 0). s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), él. (élargi). Nomenclature selon Hanson (10).

Références

1. J. GOSSET, J. LE MEN et M.-M. JANOT, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1961) 1033.
2. M. FALCO, J. GARNIER-GOSSET, E. FELLION et J. LE MEN, *Ann. Pharm. Fr.* (1964) 22, 455.
3. J. GARNIER et J. MAHUTEAU, *Planta Medica* (à paraître).
4. Ce travail est dédié à J. LE MEN.
5. B.C. DAS, J. GARNIER-GOSSET, J. LE MEN et M.-M. JANOT, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1965) 1903.
6. D.G.I. KINGSTON and O. EKUNDAYO, *J. Nat. Prod.* (1981) 44, 509.
7. S. MAMATAS-KALAMARAS, T. SEVENET, C. THAL et P. POTIER, *Phytochemistry* (1975) 14, 1849.
8. G. LEWIN, Thèse de Doctorat ès-Sciences Pharmaceutiques, Université de Paris-Sud, 1978.
9. M. LOUNASMAA et S.-K. KAN, *Tetrahedron* (1980) 36, 1607.
10. K. R. HANSON, *J. Am. Chem. Soc.* (1966) 88, 2731.
11. Les auteurs remercient Mr. J. POISSON pour de fructueuses discussions.

(Received in France 8 January 1985)