

## LA MÉTHOXY-12 $\Delta^{14}$ -VINCAMINE, NOUVEL ALCALOÏDE ISOLÉ DU *CRIOCERAS DIPLADENIIFLORUS*

(STAPF) K. SCHUMANN (APOCYNACÉES)

J. BRUNETON, AD. CAVÉ et A. CAVÉ

U.E.R. de Chimie Thérapeutique, Université Paris-Sud. Centre de Chatenay,  
Rue J. B. Clément, 92 Chatenay Malabry, France

(Received in France 24 November 1972; Received in the UK for publication 6 December 1972)

**Résumé**—Des écorces de racines du *Crioceras dipladeniiflorus* a été isolé un nouvel alcaloïde indolique: la méthoxy-12 $\Delta^{14}$  vincamine. Sa structure a été établie grâce aux méthodes physiques et notamment à l'utilisation de la spectrométrie de RMN et des déplacements paramagnétiques dus aux sels d'euporium.

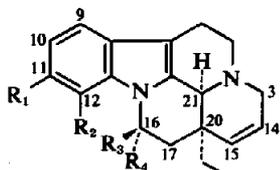
**Abstract**—A new indol alkaloid has been isolated from the root barks of *Crioceras dipladeniiflorus*, whose structure, methoxy-12  $\Delta^{14}$  vincamine, has been determined by physical methods (NMR spectra and paramagnetic shifts induced by Europium salts).

Des écorces de racines du *Crioceras dipladeniiflorus* (ex-*Crioceras longiflorus*),<sup>1</sup> ont déjà été isolés et décrits<sup>2</sup> la  $\Delta^{14}$ -vincamine 1 et l'épi-16 $\Delta^{14}$ -vincamine 2 deux alcaloïdes qui, avec la  $\Delta^{14}$ -vincine 3 et l'épi-16 $\Delta^{14}$ -vincine 4 isolés simultanément du *Craspidospermum verticillatum*<sup>3</sup> constituent un groupe d'alcaloïdes du type de l'éburnane où la double liaison  $\Delta^{14(15)}$  est conservée. L'étude de lots de *Crioceras* de différentes origines a permis de mettre en évidence un clone particulièrement riche en un alcaloïde nouveau appartenant au même groupe la méthoxy-12 $\Delta^{14}$ -vincamine 5.

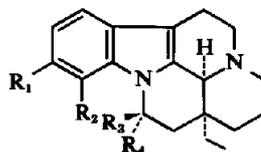
La méthoxy-12 $\Delta^{14}$ -vincamine 5 cristallise dans l'acétone, F 210–211°,  $[\alpha]_D = +96^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 1). Son spectre UV [EtOH,  $\lambda_{nm}$  (log  $\epsilon$ ): 228

(4.5), 271 (3.87), 286 (3.77), 293 (3.68), est très proche de ceux de la vincine, 8<sup>4</sup> et de la  $\Delta^{14}$ -vincine 3.<sup>3</sup> Le spectre IR est également très proche de celui de la  $\Delta^{14}$ -vincine 3 (bandes d'absorption à 3500 et 1750 cm<sup>-1</sup>). Le spectre de masse voisin de celui de la vincine 8<sup>5</sup> est pratiquement superposable à celui de la  $\Delta^{14}$ -vincine 3:<sup>3</sup> M<sup>+</sup> 382, pics à m/e 367 (M–Me), 353 (M–Et), 323 (M–CO<sub>2</sub>Me), 349 et 335 (M–Me–H<sub>2</sub>O et M–Et–H<sub>2</sub>O), 314 (rupture du cycle C selon un mécanisme de type rétro-Diels-Alder suivie de la coupure de la liaison C<sub>(15)</sub>–C<sub>(20)</sub>).

Le spectre de RMN est lui aussi en accord avec la structure d'une  $\Delta^{14}$ -vincamine possédant un groupe méthoxyle sur le noyau aromatique:  $\tau$  0.99 ppm (J 7 Hz), deux octets 1.60 et 2 ppm (J 7 Hz,



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
1	H	H	OH	CO <sub>2</sub> Me
2	H	H	CO <sub>2</sub> Me	OH
3	OMe	H	OH	CO <sub>2</sub> Me
4	OMe	H	CO <sub>2</sub> Me	OH
5	H	OMe	OH	CO <sub>2</sub> Me



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
6	H	H	OH	CO <sub>2</sub> Me
7	H	H	CO <sub>2</sub> Me	OH
8	OMe	H	OH	CO <sub>2</sub> Me
9	OMe	H	CO <sub>2</sub> Me	OH
10	H	OMe	OH	CO <sub>2</sub> Me

$J'$  14 Hz): chaîne éthyle en 20; système AB 2.10 et 2.48 ppm ( $J$  14 Hz): protons en 17; m 3.02 ppm: protons en 3; s 3.75 ppm: méthoxyle; s 3.83 ppm: carbométhoxyle; s 4.02 ppm:  $H_{21}$ ; s élargi 4.25 ppm disparaissant par deutériation: OH en 16; système AB 5.48 et 5.76 ppm ( $J$  10 Hz): protons en 14 et 15 ( $H_{14}$  à 5.48 ppm avec couplage supplémentaire avec  $H_3$  précisé par irradiation); m 6.6 à 7.05 ppm: trois protons aromatiques.

L'hydrogénation catalytique de 5 (Pt/EtOH) conduit à une méthoxy-12 vincamine 10 cristallisée dans EtOH,  $F$  185–186°,  $[\alpha]_D = -146^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 0.9$ ),  $M^+$  384 qui n'est ni la vincine, 8, ni l'épivincine, 9; l'alcaloïde isolé diffère donc de la  $\Delta^{14}$ -vincine, 3 et de l'épi-16 $\Delta^{14}$ -vincine, 4 par la position du méthoxyle; il convient également de préciser la configuration en 16.

### Configuration en 16

La position respective de l'hydroxyle et du carbométhoxyle en 16 ont été déduites de la comparaison systématique des spectres de RMN de la  $\Delta^{14}$ -vincamine 1 et de l'épi-16 $\Delta^{14}$ -vincamine, 2, d'une part, de la  $\Delta^{14}$ -vincine 3 et de l'épi-16 $\Delta^{14}$ -vincine 4 d'autre part. Dans le Tableau 1 figurent les valeurs des déplacements chimiques en ppm pour les différents protons ainsi que les différences entre les  $\delta$  de la série épi et de la série normale.

L'examen de ce tableau conduit aux remarques suivantes:

(i) l'épimérisation en 16 n'entraîne aucune

modification de la position des protons aromatiques  $H_9$ ,  $H_{10}$ , H ou OMe en 11,  $H_5$  étant à champ plus faible que les protons vicinaux du méthoxyle, déplacés par ce dernier vers les champs forts. Le proton en 12 est par contre très sensible à l'épimérisation (déplacement de 0.35 à 0.42 vers les champs faibles pour la série épi par rapport à la série normale).

(ii) Le carbométhoxyle subit un déplacement de 0.39–0.47 vers les champs forts lorsque l'on passe de la série normale à la série épi. Ceci est dû au fait que dans la série épi, le groupe carbométhoxyle est  $\alpha$ -pseudo-équatorial et de ce fait, se trouve placé dans la zone d'influence du noyau aromatique; le même déplacement est observé entre l'épi-16 vincamine, 7 et la vincamine, 6,<sup>6</sup> ainsi qu'entre l'épi-vincine 9 et la vincine 8.<sup>5</sup> Pour l'alcaloïde 5, la position du signal du carbométhoxyle à 3.83 ppm indique donc une position pseudo-équatoriale.

(iii) L'épimérisation en 16 entraîne le même déplacement pour le proton 21 ( $d = 0.36$ – $0.50$ ) ainsi que pour les protons éthyléniques en 14 et 15 ( $d = 0.14$ – $0.17$ ;  $0.56$ – $0.54$ ). Là encore la position pour 5 est en faveur de la configuration  $\alpha$  pour le carbométhoxyle.<sup>4</sup> On note enfin que le blindage ( $d = 0.2$  et  $0.1$ ) des protons de la chaîne éthyle en 20, dû à la proximité de l'hydroxyle dans la série épi n'est pas observé pour 5, l'OH devant être  $\beta$ -pseudoaxial.

Les protons en 17 équivalents dans la série normale et non équivalents dans la série épi sont

Tableau 1.  $\delta$  ppm des différents protons (variant HA100)

Protons	$\Delta^{14}$ -vincamine 1	$\Delta^{14}$ -vincine 3	$\Delta^{14}$ -épi-16 vincamine 2	$\Delta^{14}$ -épi-16 vincine 4*	$\Delta$ ppm† série épi-série normale		Méthoxy-12 $\Delta^{14}$ -vincamine 5
					type $\Delta^{14}$ - vincamine	type $\Delta^{14}$ - vincine	
$H_9$	7.45	7.32	7.45	7.30	0	0	7.05
$H_{10}$	7.1	6.76	7.1	6.77	0	0	7.05
$H_{11}$	7.1		7.1		0		6.6
$H_{12}$	7.1	6.58	7.45	7.0	0.35	0.42	
$CH_2$ 19	1.65 2.0	1.60 1.95	1.45 1.80	1.40 1.85	0.2 0.2	0.2 0.2	1.60 2.0
$CH_3$ 18	1.01	0.99	0.93	0.90	0.08	0.09	0.98
$CH_2$ 3	3.08	3.07	3.02	3.0	0.06	0.07	3.02
$H_{14}$	5.6	5.57	5.46	5.40	0.14	0.17	5.48
$H_{15}$	5.8	5.74	5.24	5.20	0.56	0.54	5.76
$CH_2$ 17	2.36	2.32	Syst. 1.99 AB 2.57	Syst. 1.90 AB 2.50	0.37 0.21	0.42 0.18	Syst. 2.10 AB 2.46
OMe		3.77		3.8		0	3.75
$CO_2Me$	3.87	3.85	3.48	3.38	0.39	0.47	3.83
$H_{21}$	4.1	4.05	3.74	3.55 (?)	0.36	0.50	4.02

\* Valeurs obtenues sur Varian T60  
† en valeur absolue.

non équivalents dans 5; ceci est apparemment en contradiction avec les phénomènes précédemment observés. En fait, l'examen d'un modèle moléculaire montre que le méthoxyle placé en 12 provoque un encombrement qui explique cette non équivalence des H  $\alpha$  et  $\beta$  en 17.

#### Position du groupe méthoxyle

La position du groupe méthoxyle est déterminée en RMN grâce aux déplacements chimiques induits par des quantités croissantes de Eu (FOD)<sub>3</sub><sup>7,8</sup> sur les signaux de résonance des protons aromatiques et des groupes OMe. La complexation se fait essentiellement sur l'hydroxyle en C<sub>16</sub> et les protons les plus proches de l'ion paramagnétique de l'Eu<sub>3</sub> sont les plus déplacés.

Nous avons donc étudié les variations des  $\delta$  en fonction de R, rapport Eu/5, en équivalent, variant de 0 à 1.

L'addition de  $\epsilon$  Eu(FOD)<sub>3</sub> provoque principalement le rapprochement des signaux à 3.75 et 3.83, ceux-ci étant confondus après l'addition de 2 $\epsilon$  de Eu(FOD)<sub>3</sub>; pour R = 1 le signal du groupe méthoxyle est déplacé de 4 ppm alors que celui du groupe carbométhoxyle ne l'est que de 1.1 ppm.

Les protons aromatiques étant différemment déplacés, respectivement + 1.05, + 0.7 et + 0.9 pour H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub> et H<sub>11</sub>, cette région du spectre se simplifie et l'on voit apparaître, pour R = 0.55, un système du 1er ordre caractéristique de trois protons aromatiques vicinaux, dd 7.70 (*J* 8 Hz, *J'* 1 Hz): H<sub>9</sub>; t 7.44 (*J* 8 Hz): H<sub>10</sub>; dd 7.12 (*J* 8 Hz, *J'* 1 Hz): H<sub>11</sub>. Le groupe méthoxyle ne peut donc être situé qu'en 9 ou en 12.

L'étude des spectres de RMN des alcaloïdes 1, 2, 3, 9 enregistrés avec et sans Eu(FOD)<sub>3</sub> permet de montrer l'homogénéité des déplacements subis par les différents protons aromatiques (Tableau II)

Tableau II. Déplacements des signaux après addition d'un équivalent de Eu (FOD)<sub>3</sub>

	H <sub>9</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>11</sub> (ou MeO)	H <sub>12</sub> (ou MeO)
1	+1.4	+0.6	-0.35	+8.4
2	+1.55	+0.8	-0.6	+3.3
3	+0.6	+0.35	-0.3	+4
9	+1	+0.5	-0.3	+2.7
5	+1.05	+0.7	+0.9	+4

et notamment le fort déblindage subi, dans tous les cas par le proton en 12 (très proche du complexe de

Eu<sub>3</sub> sur l'OH). La présence d'un proton en 12 peut donc être facilement détectée.

Pour l'alcaloïde 5, aucun proton aromatique n'est fortement déblindé, ce qui laisse présager que la position 12 est substituée. D'autre part le déplacement du signal du méthoxyle de 4 ppm vers les champs faibles permet de placer celui-ci sans ambiguïté en position 12.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les écorces de racines étudiées ont été récoltées en Avril 1971 près de M'Vouti dans le Mayombe (République populaire du Congo) (Ref. herbier Orstom Brazzaville P. Sita n° 3010).

L'extraction des alcaloïdes totaux est conduite de façon classique: extraction par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en appareil de type soxhlet après alcalinisation de la poudre par NH<sub>4</sub>OH, purification par passage aux chlorhydrates puis retour aux bases. Le rendement en alcaloïdes totaux est de 1.07%.

Les alcaloïdes totaux sont chromatographiés sur alumine Merck, activité II-III. Les premières fractions benzéniques éluent la méthoxy-12 $\Delta^{14}$ -vincamine 5 qui est recristallisée dans l'acétone.

*Méthoxy-12-vincamine* 10. 345 mg de 5 sont dissous dans 50 ml EtOH, on ajoute 50 mg de platine d'Adams (81.5%) et le mélange est agité 2 h sous atmosphère d'hydrogène. Après filtration du catalyseur la solution est évaporée à sec. Par cristallisation (EtOH) on obtient un premier jet de 154 mg de méthoxy-12 vincamine pure. F 185-186° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +146° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.9). UV: [ $\lambda_{\text{nm}}$  (log  $\epsilon$ ) EtOH] 227 (4.59), 270 (3.92), 285 (3.79) et 293 (3.76). RMN: t 0.90 ppm (*J* 7 Hz): chaîne éthyle en 20; 2 s 3.72 et 3.85 ppm: méthoxyle et carbométhoxyle; m 6.6 à 7.1 ppm: 3 protons aromatiques. Spectre de masse: M<sup>+</sup> 384; pics à *m/e* 355, 337, 325, 314, 297, 282, 267, 252. Les spectres de RMN ont été mesurés à l'aide des appareils Varian T 60 et Varian HA 100, en solution dans CDCl<sub>3</sub>. Les déplacements chimiques sont exprimés en  $\delta$  (ppm) par rapport au TMS utilisé comme étalon interne de référence. Les spectres ont été enregistrés avec des quantités croissantes de (1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro 7,7 diméthyl 4,6, octane dione)<sub>2</sub>Eu.

#### BIBLIOGRAPHIE

- N. Hallé, *Adansonia*, Ser. 2, 11, 3011 (1971).
- A. Cavé, A. Bouquet, B. C. Das, *C. R. Acad. Sci.* 272, 1367 (1971)
- C. Kan-Fan, R. Besselievre, Ad. Cavé, B. C. Das, P. Potier, *C. R. Acad. Sci.* 272, 1431 (1971)
- J. Trojanek, K. Kavkova, O. Strouf, Z. Cekan, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 26, 867 (1961)
- M. Plat, D. D. Manh, J. Le Men, M.-M. Janot, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham, C. Djerassi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1082 (1962)
- J. Mokry, I. Kompis, *Lloydia* 27, 428 (1964)
- C. C. Hinckley, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5160 (1969)
- R. E. Rondeau, R. E. Sievers, *Ibid.* 93, 1522 (1971)