

ETUDES EN SÉRIE INDOLIQUE—VI†

TRANSFORMATION DES ALCALOÏDES DU TYPE VOBASINE EN ALCALOÏDES DU TYPE DEHYDROERVATAMINE

ANALYSE AUX RAYONS X DE L'ERVATAMINE‡

A. HUSSON, Y. LANGLOIS, C. RICHE, H.-P. HUSSON* et P. POTIER
 Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190, Gif s/Yvette, France

(Received in France 6 April 1973; Received in the UK for publication 8 May 1973)

Résumé— Les N-oxydes des alcaloïdes du type vobasine conduisent aux alcaloïdes du type déhydroervatamine par traitement par l'anhydride trifluoroacétique (réaction de Polonovski modifiée) suivi de la réduction de l'immonium intermédiaire.

Les résultats de l'analyse aux rayons X de l'ervatamine permettent de rectifier la configuration du C₍₂₀₎ de la tabernaemontanine et de la drégamine.

Abstract— N-oxides of vobasine alkaloids lead to dehydroervatamine alkaloids on treatment with trifluoroacetic anhydride (modified Polonovski reaction) followed by reduction of the intermediate immonium. X-ray analysis of ervatamine shows that the reported configurations of the ethyl chain of both drégamine and tabernaemontanine should be revised.

Il est reconnu que tous les alcaloïdes indoliques proviennent de la condensation d'une molécule de tryptamine (ou de tryptophane) avec une unité terpénique en C₉ ou C₁₀ la sécologanine.¹ Par conséquent, tous ces alcaloïdes devraient avoir en commun la chaîne éthanamine de la tryptamine. Cependant, cet enchaînement n'apparaît pas toujours de façon évidente dans certains alcaloïdes indoliques, l'uléine² et l'apparicine¹³ ont un seul atome de carbone entre le noyau indolique et l'azote N₆; par contre, trois atomes de carbone séparent le noyau indolique de l'azote tryptaminique dans le groupe de la déhydroervatamine 3a ou de l'ellipticine⁵ et de l'olivacine.⁶

Cependant, il a été montré par Kutney *et al.*⁷ que 1 dérive bien du tryptophane avec perte du C₅ et rétention du C₆. En relation avec nos recherches sur une modification de la réaction de Polonovski,⁸ nous avons proposé⁹ un mécanisme permettant d'expliquer la perte de cet atome de carbone (Schéma 1).

Ce type de fragmentation a été réalisé sur des N-oxydes dérivés de la N,N-diméthyltryptamine par traitement de ceux-ci avec l'anhydride trifluoroacétique. L'intervention de ce même type de mécanisme pouvait donc apparaître comme vraisemblable au cours de la biosynthèse de certains

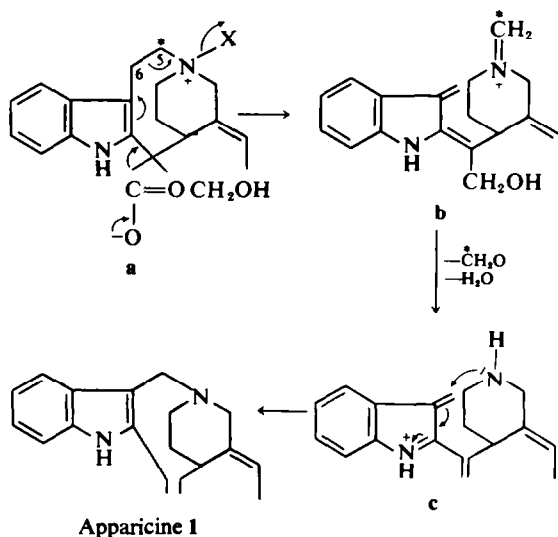


SCHÉMA 1

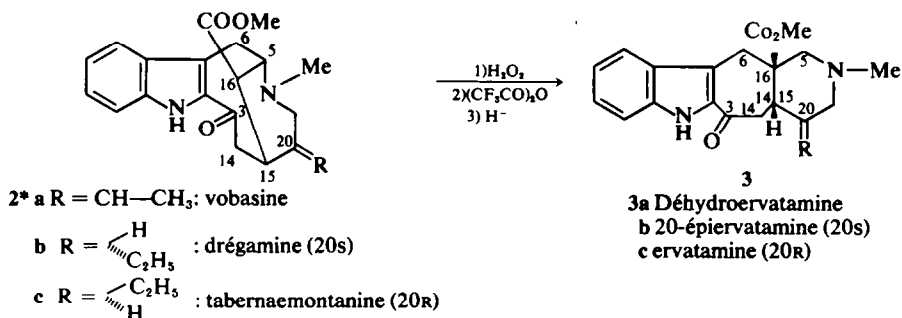
alcaloïdes indoliques ne présentant plus l'unité éthanamine du tryptophane.

Cette réaction, appliquée aux alcaloïdes du groupe de la vobasine,¹⁰ permettait également d'expliquer la biosynthèse des alcaloïdes du groupe de la déhydroervatamine 3a.

Cette hypothèse a été vérifiée en réalisant la transformation des N-oxydes dérivés de la vobasine 2a en alcaloïdes du type déhydroervatamine 3a.

*Mémoire précédent, T. Imbert, C. Thal, H.-P. Husson et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. France.*, 1973 à paraître.

‡Cette publication est dédiée à Monsieur le Professeur E. Lederer pour son 65ème anniversaire.



Les N-oxydes dérivés de **2a**, **2b** et **2c** conduisent respectivement aux alcaloïdes **3a**, **3b** et **3c** par traitement par l'anhydride trifluoroacétique suivi de la réduction de l'immonium intermédiaire formé. Le réarrangement est stéréospécifique, chaque alcaloïde du groupe de la vobasine **2a** conduisant à un seul alcaloïde du type déhydroervatamine **3a**.

Dans le cas des N-oxydes de drégamine et de tabernaemontanine, les rendements sont bons (90% et 50% resp.). Le N-oxyde de vobasine ne

donne que 5% environ de déhydroervatamine car la formation de l'immonium conjugué à la chaîne éthylidène est prépondérante⁸ et après réduction, la vobasine est récupérée en majorité.

La première étape de ce réarrangement (Schéma 2) est vraisemblablement une fragmentation $a \rightarrow b$ analogue à celle observée avec les N-oxydes de la tryptamine,⁹ ensuite intervient la déprotonation de l'immonium **b** en énamine **c** qui par C-alcoylation conduit à l'immonium **d**.

La stéréospécificité du réarrangement est compatible avec la filiation biogénétique éventuelle des alcaloïdes du type déhydroervatamine **3a** avec ceux du type vobasine **2**.

* Les configurations en C₍₂₀₎ de la drégamine **2b** et de la tabernaemontanine **2c** sont inverses de ce qui est généralement admis.¹⁰ Ce point particulier sera discuté plus loin.

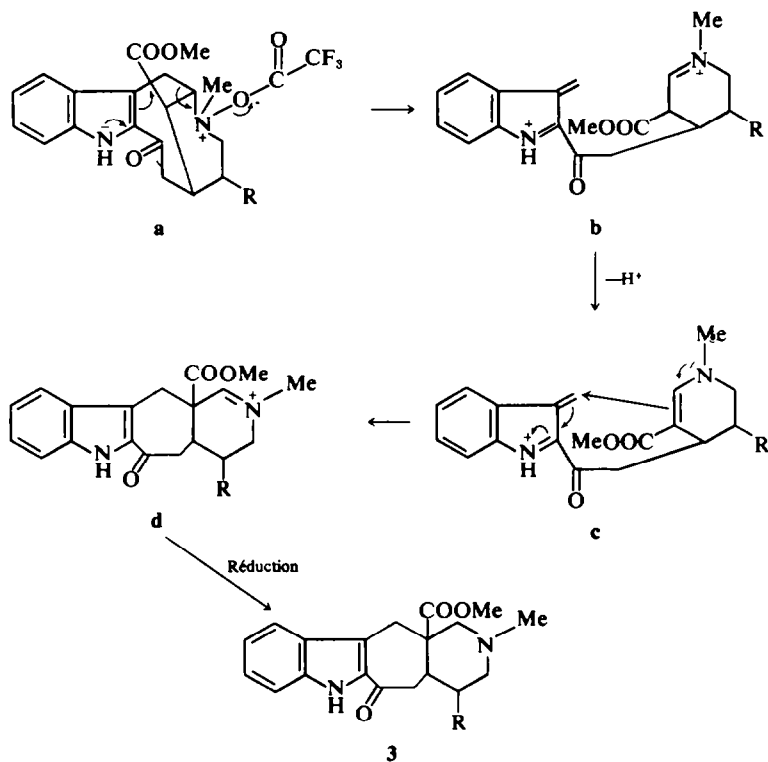


SCHÉMA 2

Pour étayer cette hypothèse, il était nécessaire de connaître la configuration des alcaloïdes du groupe de la déhydroervatamine **3a** pour les relier avec certitude aux alcaloïdes du groupe de la vobasine **2a**. C'est ainsi que l'analyse aux rayons X de l'ervatamine **3c**, a été effectuée.¹¹

Analyse aux rayons X de l'ervatamine

L'ervatamine **3c** cristallise avec une molécule de méthanol dans le système orthorhombique. Le groupe spatial est $P2_12_12_1$ et les paramètres de la maille, mesurés sur des clichés de cristal tournant et de Weissenberg, sont $a = 9.63 \text{ \AA}$, $b = 10.57 \text{ \AA}$, $c = 20.25 \text{ \AA}$, $z = 4$.

Les taches de diffraction ont été enregistrées par la méthode photographique des films superposés, avec un goniomètre de Weissenberg. Les intensités ont été mesurées avec un microdensitomètre manuel.

La structure a été résolue par la méthode d'addition symbolique¹² en utilisant la fonction des phases¹³ pour déterminer les valeurs numériques les plus probables des phases symboliques introduites. Les 28 atomes constituant l'unité asymétrique sont apparus sur la synthèse de Fourier calculée avec les facteurs de structure normalisés.

Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique anisotrope des atomes de carbone, d'azote et d'oxygène ont été affinés par la méthode des moindres carrés. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur une série de différence. Le facteur d'accord à la fin de l'affinement était de:

$$R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} = 0.050.$$

La structure moléculaire de l'ervatamine est représentée sur Fig 1. La chaîne éthyl en $C_{(20)}$ est β , l'hydrogène en $C_{(15)}$ et le groupement carbométhoxyle en $C_{(16)}$ sont en position *cis* par rapport à cette chaîne.

Les distances interatomiques sont indiquées sur Fig 2. L'écart-type moyen sur une longueur de liaison est de 0.004 \AA .

Dans la maille cristalline, deux molécules d'ervatamine sont reliées à une molécule de méthanol par liaisons hydrogènes suivant $N_{(1)}-H \dots O_{(27)}-H \dots N_{(4)} \leftarrow 2.79 \text{ \AA} \rightarrow \leftarrow 2.78 \text{ \AA} \rightarrow$

Conclusions

La drégamine **2b** conduit à l'épi-20 ervatamine **3b**, la tabernaemontanine **2c** à l'ervatamine **3c**. L'analyse aux rayons X montre que l'ervatamine **3c** a une configuration 20R (chaîne éthyl β): les configurations des carbones $C_{(15)}$ et $C_{(20)}$ n'étant pas, selon toute vraisemblance, affectées par le réarrangement, la tabernaemontanine **2c** a donc la même configuration 20R (chaîne éthyle β). Ce résultat est en contradiction avec les configurations assignées par Renner *et al.*¹⁰ au niveau du $C_{(20)}$ de la drégamine et de la tabernaemontanine; par contre, il corrobore les conclusions de Slobbe¹⁴ basées sur les vitesses relatives d'iodométhylation de ces alcaloïdes. La configuration de la chaîne éthyle doit donc être inversée; la drégamine est représentée par la formule **2b** et la tabernaemontanine par la formule **2c**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur appareil Infra-cord Perkin-Elmer ou sur spectromètre Perkin-Elmer type 257, les spectres UV sur appareil Bausch et Lomb type "Spectronic 505". Les spectres de masse ont été exécutés sur spectrographe AEI MS9. Les spectres de RMN ont été réalisés sur appareil Varian A 60 A ou sur varian T 60 avec TMS comme référence interne $\delta = 0$.

Préparation des N-oxydes de **2a** et **2b**

Les N-oxydes de **2a** et **2b** ont été préparés par action de l'eau oxygénée à 30% (0.6 cm^3) sur 1×10^{-3} mole d'alcaloïde en solution dans 20 ml d'un mélange chloroforme-éthanol 50/50 à 40° pendant 12hr. L'excès d'eau oxygénée est détruit par agitation en présence de C/Pd à 10% et le N-oxyde est isolé après filtration du catalyseur et évapora-

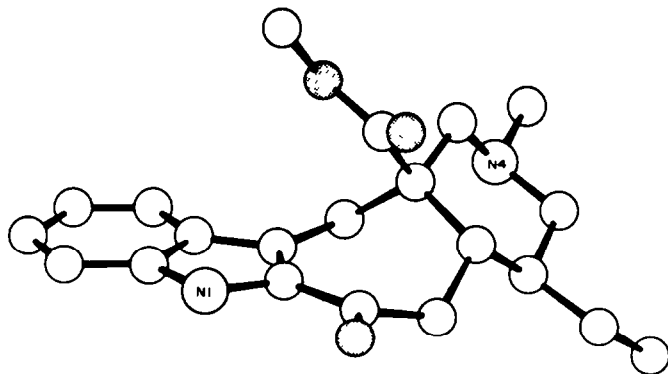


Fig 1.

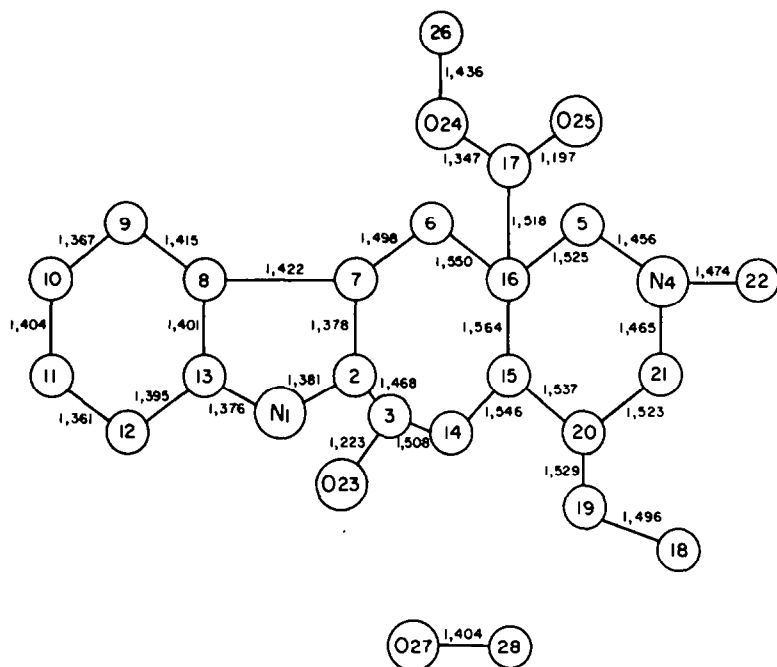


Fig 2.

tion du solvant. Le N-oxyde de **2a** peut difficilement être obtenu à l'état pur; M^+ à m/e 368, 352 (M-16). N-oxyde de **2b**: RMN ($CDCl_3$) δ 2.6 ppm (s, 3H) [$-CO_2Me$], δ 3.3 ppm (s, 3H) [$\begin{matrix} \diagup \\ N^+-Me \\ \diagdown \\ O^- \end{matrix}$]. M^+ à m/e 370, 354 (M-16), 311 (M-59).

Préparation du N-oxyde de **2c**

A 2×10^{-3} moles d'acide p-nitroperbenzoïque en solution dans 20 ml de benzène, on ajoute 1×10^{-3} mole d'alcaloïde dissout dans 20 ml de chloroforme. Après 1½ hr de contact, le milieu réactionnel est évaporé sous vide sans chauffer.

Le N-oxyde de **2c**, peu stable n'a pas été isolé et est utilisé tel quel.

Réaction de Polonovski modifiée

Mode opératoire commun pour les N-oxydes de **2a**, **2b** et **2c**. A 1×10^{-3} mole de N-oxyde en suspension dans 20 ml de chlorure de méthylène sec à 0° et sous azote, on ajoute 0.5 ml d'anhydride trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation 1 hr à 0° puis laissé 1 hr à température ambiante. Après distillation du solvant, le résidu est dissout dans 10 ml de MeOH et traité par 20 mg de $NaBH_3$ Cn. La solution méthanolique est ensuite diluée par de l'eau et extraite par du $CHCl_3$.

Purification

3a: Le mélange réactionnel est purifié sur colonne d'alumine II-III. Les fractions contenant la déhydroervatamine sont purifiées à nouveau sur plaque épaisse de silice. On obtient ainsi **3a** pur, Rdt: 5%. **3b**: Le mélange réactionnel est purifié sur couche épaisse de silice et élué par du chloroforme en atmosphère d'ammoniac. On obtient

3b pur avec un Rdt de 90%. **3c**: Le mélange réactionnel et purifié sur colonne de silice CC_4 , Mallinckrodt. **3c** est obtenu avec un rendement de 50%.

Les composés **3a**, **3b**, **3c** sont identiques à la déhydroervatamine, épi-20 ervatamine et ervatamine respectivement (Point de fusion, spectres IR, RMN, UV, masse et α_D).

Remerciements— Nous remercions le Dr. J. Slobbe pour la fourniture d'échantillons des alcaloïdes de type déhydroervatamine.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. R. Battersby, *Pure Appl. Chem.* **14**, 117 (1967)
- ²G. Buchi, E. W. Warnhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4433 (1959)
- ³J. A. Joule, H. Monteiro, L. J. Durham, B. Gilbert, C. Djerassi *J. Chem. Soc.* 4773 (1965)
- ⁴J. R. Knox, J. Slobbe, *Tetrahedron Letters* 2149 (1971)
- ⁵S. Goodwin, A. F. Smith, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1903 (1959)
- ⁶J. Schmutz, F. Hunziker, *Pharm. Acta Helv.* **33**, 341 (1958)
- ⁷J. P. Kutney, V. R. Nelson, D. C. Wigfield, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4278 (1969)
- ⁸H.-P. Husson, L. Chevolut, Y. Langlois, C. Thal, P. Potier, *J.C.S. Chem. Comm.* 930 (1972)
- ⁹A. Ahond, A. Cave, C. Kan-Fan, Y. Langlois, P. Potier, *Chem. Comm.* 517 (1970)
- ¹⁰U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame, K. Biemann, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2186 (1963)
- ¹¹C. Riche, *Acta Cryst.* 1973 à paraître
- ¹²J. Karle, I. L. Karle, *Acta Cryst.* **21**, 849 (1966)
- ¹³C. Riche, *C.R. Acad. Sci.* **271**, 396 (1970)
- ¹⁴J. Slobbe, *Ph. D. Thesis*, 1971