

ALCALOIDES DU *CALLICHILIA SUBSESSILIS* STAPF.—II¹

STRUCTURE PARTIELLE DE LA VOBTUSINE^{2,3}

J. POISSON, M. PLAT, H. BUDZIKIEWICZ, L. J. DURHAM et
CARL DJERASSI

Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Paris; Department of
Chemistry, Stanford University, Stanford, California

(Received 30 June 1965)

Résumé—La discussion de diverses transformations chimiques et de données spectrales—notamment R.M.N. et spectrométrie de masse à haute résolution—conduit à la structure partielle XXIV pour un alcaloïde indolique dimère, la vobtusine.

Abstract—The discussion of some chemical transformations and spectral data—mainly N.M.R. and high resolution mass spectrometry—conduct to partial structure XXIV for vobtusine, a dimer indole alkaloid.

LA VOBTUSINE est l'un des alcaloïdes majeurs du *Callichilia subsessilis* Stapf. (Apocynacées).¹ Elle a été trouvée également dans une autre espèce du même genre *C. stenosepala* Stapf.⁴ ainsi que dans l'*Hedranthera* (*Callichilia*) *barteri* (Hook. f.) Pichon.⁴ D'autre part, elle est présente dans le genre voisin *Voacanga* (*V. africana* Stapf.⁵ *V. thouarsii* Roem. et Shult. var. *obtusata* K. Schum.,⁶ *V. dregei* E. M.,⁸ *V. schweinfurthii* Stapf.^{7a} et *V. chalitiana* Pierre ex Stapf.^{7b}).

Les alcaloïdes des espèces précédentes dont la structure est actuellement connue, proviennent seulement des *Voacanga*. Ils peuvent être groupés en quatre types (voir la revue⁸): ibogamine (ex.: voacangine I), voachalotine (II), α -acylindole, dérivé du précédent (ex.: vobasine III) et un type "dimère" résultant de l'union d'une moitié "vobasine" à une autre moitié dérivée de la "voacangine".⁹⁻¹¹ La signification biogénétique de ces structures sera commentée plus loin.

On connaît peu d'alcaloïdes indoliques "dimères" non symétriques dont les

¹ 1ère communication: R. Goutarel, A. Rassat, M. Plat, J. Poisson, *Bull. Soc. Chem.* **893** (1959).

² Cette communication doit être également incluse sous le n° LXXXIII dans la série *Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems*. Mémoire précédent, voir: A. M. Duffield, R. T. Aplin, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, C. F. Murphy et W. C. Wildman *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 4902 (1965).

³ La recherche à Stanford a bénéficié de l'appui de: The National Institutes of Health U.S. Public Health Service, Grants No GM-11309; AM-04257. L'appareil Atlas CH-4 a été partiellement subventionné par: The National Aeronautics and Space Administration, Grant No NSG-81-60.

⁴ M. B. Patel, J. M. Rowson, D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc.* 2587 (1961).

⁵ M.-M. Janot, R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci. Paris* **240**, 1719 (1955).

⁶ B. O. G. Schuler, A. A. Veerbek, F. L. Warren, *J. Chem. Soc.* 4776 (1958).

^{7a} F. Fish, F. Newcombe, J. Poisson, *J. Pharm. Pharmacol.* **12**, 41 T (1960); ^{7b} M. Denayer-Tournay J. Pecher, R. H. Martin, M. Friedmann-Spiteller, G. Spiteller, *Bull. Soc. Chim. Belges* **74**, 170 (1965).

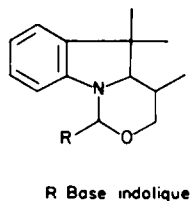
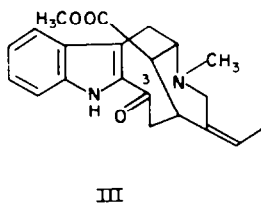
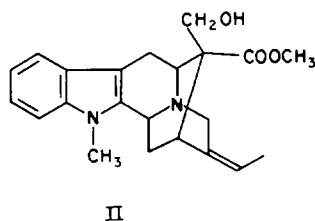
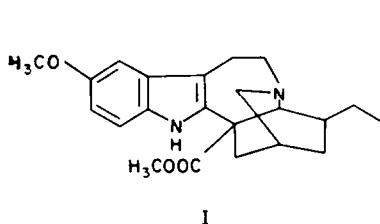
⁸ F. Puisieux, M. P. Patel, J. M. Rowson, J. Poisson, *Ann. Pharm. Fr.* **23**, 33 (1965).

⁹ H. Budzikiewicz, C. Djerassi, F. Puisieux, F. Percheron, J. Poisson, *Bull. Soc. Chim.* 1899 (1963).

¹⁰ G. Büchi R. E. Manning, S. A. Monti, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 1893 (1963); **86**, 4631 (1964).

^{11a} U. Renner, H. Fritz, *Tetrahedron Letters* 283 (1964); ^{11b} M. P. Cava, S. K. Talapatra, J. A. Weisbach, B. Douglas, R. F. Raffaui, J. L. Beal, *Ibid.* 931 (1965).

constitutions soient élucidées. En considérant le mode d'attache des deux moitiés, deux types sont à distinguer actuellement. L'un d'eux est caractérisé par une liaison simple carbone-carbone entre une position activée d'une des moitiés (ex. C(3) dans III) et le noyau benzénique de l'autre: on y trouve les alcaloïdes cités précédemment (voacamine^{9,10} et ses isomères,^{11a} voacordine^{9,10}) la gabunine du *Gabunia odoratissima*,^{11b} et deux alcaloïdes des *Vinca*, la vinblastine et la vincristine.¹² L'autre type IV possède une liaison résultant de la condensation d'un groupe aldéhyde avec deux groupes NH et OH: il est représenté par la geissospermine¹³ et la geissolosimine¹⁴ isolées du *Geissospermum laeve* (*G. vellosii*). Dans le cas de tous ces alcaloïdes les déterminations de structures ont été facilitées par le fait que le clivage en deux "monomères" se fait aisément en milieu acide.



IV

Par contre la vobtusine, comme on le montrera plus loin, résiste à tous les réactifs de coupure et il a été nécessaire d'avoir recours à d'autres méthodes pour aborder l'étude de sa constitution, principalement à la spectrométrie de masse, suivant un processus déjà appliqué dans le cas de la voacamine et de la voacordine.⁹

En raison de la valeur élevée du poids moléculaire les analyses élémentaires donnent des résultats divergents et la formule brute avancée antérieurement¹ doit être révisée. En utilisant la spectrométrie de masse à haute résolution¹⁵ on trouve $C_{43}H_{50}O_6N_4$ (poids moléculaire: trouvé 718,3743; calculé 718,3730), valeur confirmée par une détermination identique sur l'apovobtusine (XXV f) et par dénombrement de 50 protons d'après le spectre de RMN.

La vobtusine, F. 302°, (α)_D²⁵ -337° (CHCl₃) possède d'après l'analyse fonctionnelle 2 "H" actifs, 2 OCH₃ mais pas de N-CH₃ ni de C-CH₃. Les données de la

¹² N. Neuss, M. Gorman, W. Hargrove, N. I. Cone, K. Biemann, G. Büchi, R. E. Manning, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 1440 (1964).

¹³ M.-M. Janot, *Tetrahedron* **14**, 113 (1961).

¹⁴ M. Rapoport, R. E. Moore, *J. Org. Chem.* **27**, 2981 (1962).

¹⁵ Nous désirons remercier ici le Dr. M. Barber de AEI Ltd à Manchester (G.B.) pour les déterminations en haute résolution effectuées sur la vobtusine.

RMN (Fig. 1) sont en accord avec ces résultats: présence de deux signaux aigus à 3.77 et 3.72 ppm relatifs à un groupe méthoxyle aromatique et à un carbométhoxyle, le second signal disparaissant chez les dérivés ayant perdu le groupe COOCH_3 ; absence de signaux N-CH_3 et C-CH_3 . Une intégration soigneuse de la région "aromatique" du spectre RMN de la vobtusine, de la tétrahydroapovobtusine et de son analogue deutéré indique la présence de sept protons aromatiques par référence au doublet situé dans les champs faibles (1 proton, δ ppm pour la vobtusine 5.14) et compte tenu de la teneur en CHCl_3 du CDCl_3 . Ce chiffre peut être confirmé par l'analyse du spectre de masse de la dihydroapovobtusine deutérée (voir note³¹).

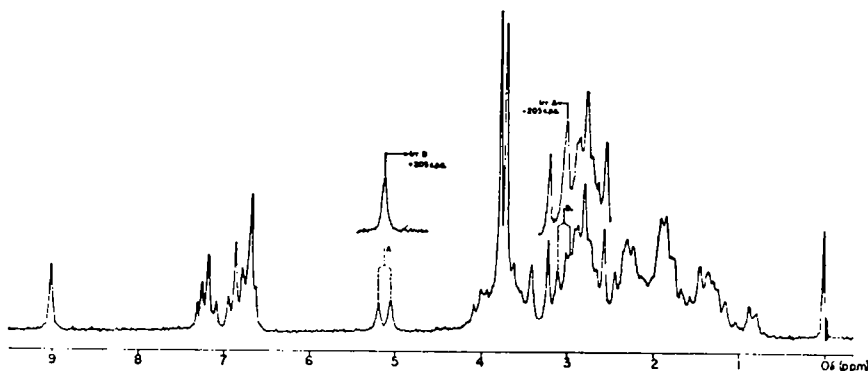


FIG. 1. Spectre RMN de la Vobtusine

Il est impossible d'acétyle la vobtusine au niveau d'un hydroxyle, de l'hydrogéner catalytiquement ou par NaBH_4 , et de la scinder en milieu acide (HBr ou $\text{HCl} + \text{Sn}$) ou alcalin (KOH alcoolique).

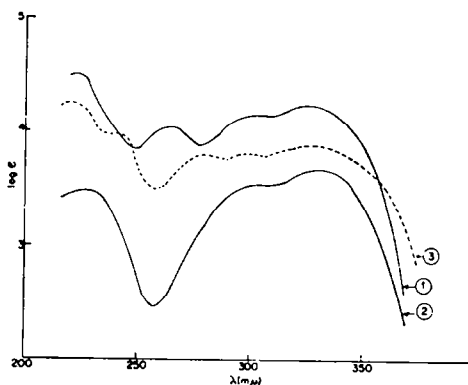


FIG. 2. Spectres UV : 1. Vobtusine (neutre) 2. Vincadiformine (neutre) $\log \epsilon$ -0.5
3. Vobtusine (ClH , 11N)

Le spectre UV de la vobtusine (Fig. 2) [$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ ($\log \epsilon$) 225 (4.49)-265 (4.02) épaulé-300 (4.12)-328 (4.19)] est très voisin de celui d'alcaloïdes possédant un chromophore carbométhoxyméthylèneindoline (V) comme l'akuammicine¹⁶ (XI) et la

¹⁶ K. Bernauer, W. Arnold, C. Weismann, H. Schmid, P. Karrer *Helv. Chim. Acta* 43, 717 (1960); G. F. Smith, J. W. Wrobel, *J. Chem. Soc.* 792 (1960); J. Levy, J. Le Men, M.-M. Janot *Bull. Soc. Chim.* 979 (1960).

vincadifformine¹⁷ (XIIa) (Fig. 2) [225(3.97)–300(4.03)–328(4.19)]. L'absorption supplémentaire vers 265 m μ peut être attribuée à la superposition d'un second chromophore qui est démasqué en retranchant le spectre de la vincadifformine (XIIa) de celui de la vobtusine. Le tracé obtenu (Fig. 3) [265(3.98)–310(3.54)] est très proche de celui des méthoxy-7 N-alkyl indolines (VI)¹⁸ et en particulier de celui de la N-éthyl désacétylaspidospermine (VII)¹⁹ (Fig. 3) [268(3.98)–312(3.43)].

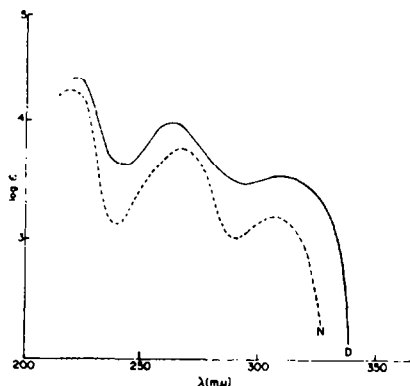
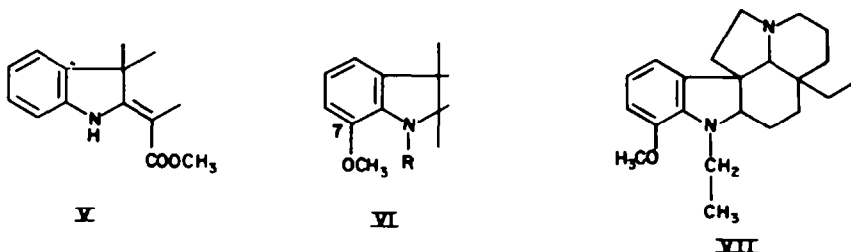


FIG. 3. Spectres UV : Différence Vobtusine–Vincadifformine. (D)
N-éthyl désacétylaspidospermine (VII) (N)



La présence du chromophore (V) est confirmée par la valeur élevée du pouvoir rotatoire, les fortes bandes IR à 1610 et 1688 cm⁻¹, et les signaux RMN à 3.72 ppm (COOCH₃) et à 8.92 ppm (NH lié).²⁰ Divers arguments chimiques viennent s'ajouter aux éléments spectraux. En effet, il est impossible d'acétyle la fonction NH ou de modifier le groupe ester sans altérer le chromophore (V). En chauffant la vobtusine dans une solution 2N de potasse dans un mélange dioxane–éthanol, on obtient non pas l'acide libre mais une descarbométhoxyvobtusine (F. 236°) de P.M. 660 et dont le spectre UV [220(4.55)–264(4.16)–300 (épaul¹:3.60)] correspond à la sommation d'un chromophore indolénine (VIII)^{16,17} et du chromophore (VI).^{18,19} D'autre part, la réduction de la vobtusine par LAH₄ dans le THF conduit à un mélange de deux produits possédant respectivement les enchaînements IXa et X qui peuvent être

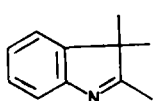
¹⁷ C. Djerassi, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, J. Gosset, J. Le Men, M.-M. Janot, *Tetrahedron Letters* 235 (1962).

¹⁸ M. F. Millson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 3362 (1955).

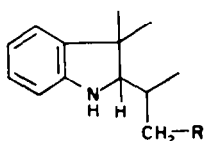
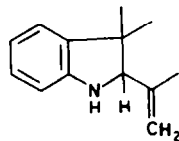
¹⁹ B. Witkop, J. B. Patrick, *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 5603 (1954).

²⁰ Ainsi le NH de la tabersonine (XIIb) apparaît à 8.98 ppm par suite d'une liaison hydrogène avec le carbonyle de la fonction ester: M. Plat, J. Le Men, M.-M. Janot, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham, Y. Nakagawa, C. Djerassi, *Tetrahedron Letters* 271 (1962).

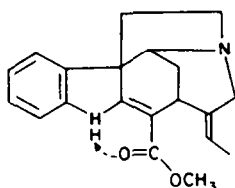
séparés par chromatographie sur alumine. Le premier (IXa) donne un spectre UV [260(4.04)–305(3.74)] où se superposent le chromophore (VI)^{18,19} et un dihydroindole non substitué [245(3.82)–300(3.42)]. La formule partielle (IXa) avec une fonction alcool primaire est confirmée par le P.M. de 692. L'autre produit (X) possède un spectre UV identique mais son P.M. de 674 suggère qu'il s'agit d'un dérivé de deshydratation du précédent. De fait, l'existence d'un groupe méthène-*exo* est révélée par une faible bande IR à 1665 cm⁻¹ et par un signal RMN de 2 protons à 4.75 ppm. Enfin l'hydrogénation catalytique conduit à un dérivé dihydrogéné possédant l'enchaînement (IXb) de P.M. 676. Ces produits de réduction correspondent à ceux que donne le traitement de l'akuammicine (XI) par LAH.¹⁸



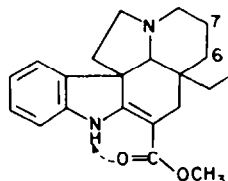
VIII

IX a - R : OH
IX b - R : H

X

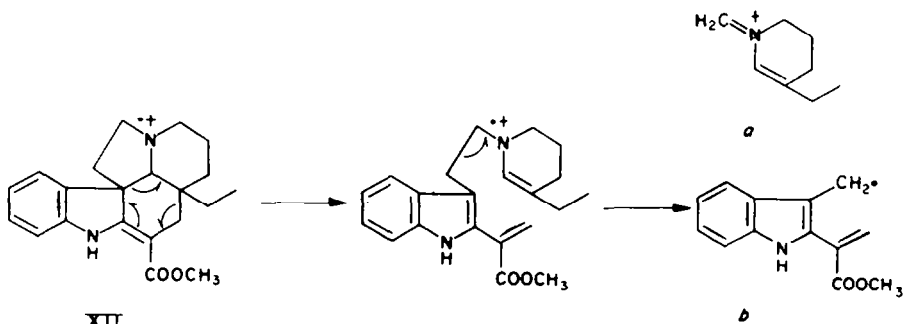


XI

XII a
XII b (Δ6-7)

Il est donc possible d'avancer la structure partielle (V) C₁₁H₈O₃N pour la vobtusine et nous désignerons dorénavant par "A" la moitié de l'alcaloïde contenant cet enchaînement, l'autre moitié étant appelée "B".

On connaît actuellement deux groupes d'alcaloïdes possédant l'enchaînement (V), ceux rattachés à l'akuammicine¹⁶ (XI) et ceux de type vincadifformine¹⁷ (XIIa). Il est possible de différencier ces deux groupes à l'aide de la spectrométrie de masse,²¹ les alcaloïdes du type (XII) se caractérisant par une fragmentation "retro-Diels-Alder" au niveau du cyclohexène avec clivage du pont tryptamine, perte du noyau indolique *b* et formation de l'ion *a*.²²

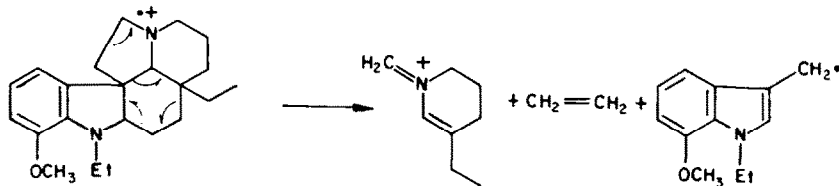


XII

²¹ H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry* Vol. I; p. 133. Holden Day San Francisco (1964).

²² Pour le symbolisme utilisé dans les processus de fragmentation en spectrométrie de masse, voir: J. H. Shannon *Proc. Royal Austral. Chem. Inst.* 323 (1964).

Si la vobtusine possède bien l'enchaînement (XII) elle doit donner lieu au même clivage et on observera la perte de *b*. Il a été en effet démontré dans le cas de la voacamine⁹ que les deux moitiés d'un alcaloïde "dimère" se décomposent indépendamment de la même façon que les "monomères" à condition que la liaison entre elles n'interfère pas dans la coupure. On peut s'attendre à un comportement analogue des deux produits de réduction (IXa) et (IXb) étant donné que les bases du type aspido-spermine (ex. VII) se fragmentent selon un mécanisme voisin.²³



VII

L'examen du spectre de masse de la vobtusine (Fig. 4) permet de dégager un certain nombre de pics caractéristiques: m/e 718-3743 ($C_{48}H_{50}O_6N_4 = M^+$),²⁴ 700 ($M-H_2O$), 690-3450 $C_{41}H_{48}O_6N_4 = M - C_2H_4$, 660-3725 ($C_{41}H_{48}O_4N_4 = M - 58$, en partie lié à l'élimination thermique d'un carbométhoxyle, l'intensité de ce pic augmentant lorsque l'on élève le chauffage de l'échantillon), 642 (perte de $COOCH_2$ et

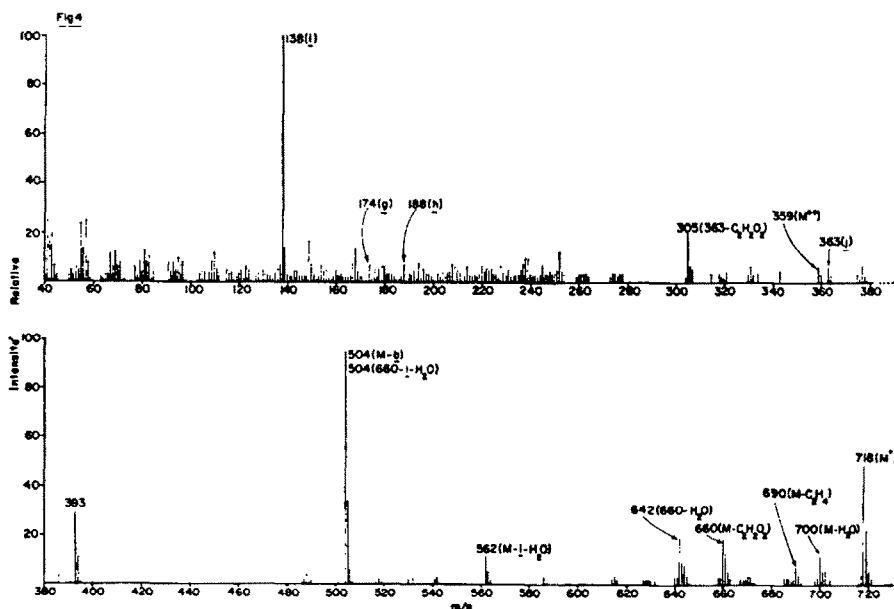


FIG. 4. Spectre de masse de la vobtusine.

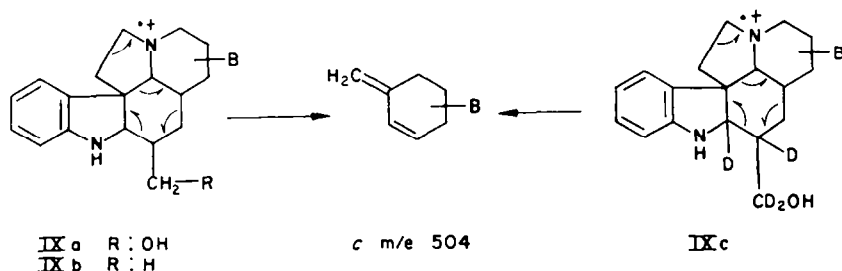
²³ Voir référence²¹ p. 98, et: K. Biemann, M. Spittler-Friedmann, G. Spittler, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 631 (1963).

^{24a} Dans le cas des spectres exécutés en haute résolution,²⁵ sont données les valeurs de m/e mesurées exactes et la composition des ions; ^b Des pics peuvent être observés dans certaines conditions à des valeurs de 14 ou 28 unités de masse supérieures. Leur formation est due à une décomposition thermique de la vobtusine avec transfert de groupes méthylène avant la fragmentation. Des transferts analogues ont été rencontrés avec la voacamine^{9,10} et la vinblastine.²⁵

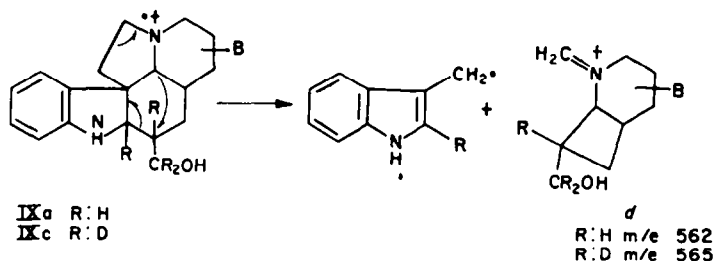
²⁵ P. Bommer, W. McMurray, K. Biemann, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 1439 (1964).

d'eau), 562·2763 ($C_{35}H_{38}O_4N_3 = M - 156$), 504·4441 ($C_{30}H_{28}O_4N_3$: perte de *b*) 504·2645 ($C_{33}H_{34}O_2N_3$, pic mineur: 660 - 156).

L'ion de masse 504·4441 représente un des fragments majeurs dans le spectre de la vobtusine. D'après sa composition élémentaire, sa formation implique la perte d'un fragment neutre $C_{13}H_{12}O_2N$ qui correspond précisément à *b*. De ce fait, la vobtusine doit contenir le squelette (XII) et la liaison entre ses deux moitiés n'engage aucun des atomes de *b*. Une confirmation de cette conclusion est apportée par les spectres de masse des produits de réduction (IXa) et (IXb) où figure également le fragment à *m/e* 504 résultant de la perte d'un fragment indolique équivalent de *b*. L'analogue tétradeutéré de (IXa) soit (IXc) obtenu en traitant la vobtusine par LAD_4 montre aussi le fragment *m/e* 504 indiquant que les quatre atomes de deutérium ont été perdus.



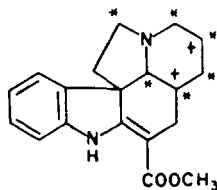
Un autre processus de clivage du noyau aspidospermine se retrouve avec le produit (IXa). Il est caractérisé par l'élimination d'un groupement de 130 unités de masse constitué par un noyau indole avec un carbone de la chaîne tryptamine. Le spectre de (IXa) montre à *m/e* 562 un ion *d* qui correspond à un tel mécanisme²³. Chez le dérivé deutéré (IXc) *d* se retrouve à *m/e* 565.



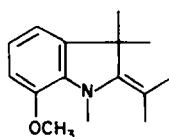
Les observations ci-dessus permettent de conclure que la vobtusine possède la structure partielle (XIII) au niveau de sa moitié *A*, incluant $C_{19}H_{21}O_2N_2$, et laissant $C_{24}H_{29}O_4N_2$ pour *B* et le pont de jonction (provisoirement il est supposé que ce pont s'attache à *A* par un seul point situé obligatoirement en une des positions repérées sur (XIII) pour respecter les données des spectres de masse).

Les modifications structurales de la vobtusine évoquées jusqu' à présent (décarboxylation en milieu alcalin et réduction par LAH_4) se situent dans la partie *A* de la molécule et laissent intacte le restant. Une seule réaction implique aussi la partie *B* ou le motif de jonction: le traitement de la vobtusine par HBr dans l'acide acétique bouillant qui aboutit à la formation d'apovobtusine F. 245°. Ce dérivé résulte de la

perte d'un groupe carbométhoxyle au niveau de la partie *A*—comme lors de la formation de (VIII)—avec élimination consécutive d'une molécule d'eau ainsi que le montre l'obtention d'apovobtusine par un traitement analogue effectué sur la des-carbométhoxyvobtusine. Ceci est confirmé par détermination de la formule brute de l'apovobtusine par spectrométrie de masse à haute résolution: la valeur trouvée par la masse moléculaire (642.3495) est compatible avec $C_{41}H_{46}O_3N_4$ (calc. 642.3570), en bon accord avec les résultats relatifs à la vobtusine elle-même et avec la perte des éléments indiqués.



XIII (A)



XIV

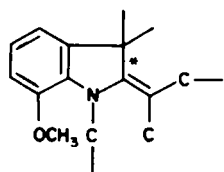
L'élimination d'une molécule d'eau entraîne la formation d'une double liaison mais celle-ci n'est pas détectée dans le spectre RMN de l'apovobtusine qui ne montre aucun proton supplémentaire dans la zone oléfinique. D'autre part, cette double liaison est assez résistante aux agents de saturation usuels car le traitement de l'apovobtusine par LAH₄, NaBH₄, ou son hydrogénation catalytique (avec le platine) conduisent à la réduction de la seule double liaison indoléninique située dans la partie *A*. Le produit obtenu, la dihydroapovobtusine F. 299° montre un P.M. de 644 (spectrométrie de masse) et des modifications caractéristiques de son spectre UV par rapport à celui de l'apovobtusine. Ce dernier [272 (4.04). 300 (épaule 3.48)] est la somme des spectres d'une indolénine (VIII) ($\lambda_{\max}$ 275 m μ) et d'une méthylidèneindoline (XIV) ($\lambda_{\max}$ 275 m μ), alors que la dihydroapovobtusine [272 (3.98). 245 (épaule 3.92)—300 (épaule 3.80)] correspond à la somme d'un dihydroindole [$\lambda_{\max}$ 250 et 290 m μ] et d'une méthylidèneindoline (XIV).

Par contre, il est possible de réduire cette double liaison en traitant la dihydroapovobtusine par le diborane naissant. Il se forme une tétrahydroapovobtusine (P.M. 646 par spectrométrie de masse) F. 245°, dont le spectre UV [260(4.10)—300(3.76)—250(épaule 4.06)] représente l'addition des chromophores d'un dihydroindole et d'une méthoxyindoline (VI). Un traitement similaire par le diborane deutéré donne la dihydrodideutérioapovobtusine (P.M. 648).

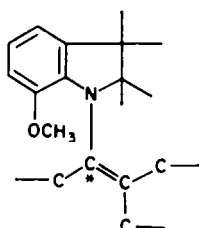
Les résultats précédents montrent que la deshydratation se produit dans la région du chromophore de la partie *B*. Ceci est confirmé par les modifications importantes du pouvoir rotatoire accompagnant celles des spectres UV ($[\alpha]_{578}^{CHCl_3}$ apovobtusine: -419° ; dihydroapovobtusine: -300° ; tétrahydroapovobtusine: -36°). Elle résulte de l'élimination d'un hydroxyle qui doit être tertiaire pour tenir compte de sa résistance à l'acétylation et de la présence dans le spectre de masse de la vobtusine à *m/e* 700 d'un pic M-H₂O absent dans celui de l'apovobtusine et de ses produits de réduction.

Pour ébaucher l'élaboration de la structure de la partie *B* et du pont de jonction, on devra tenir compte des données qui viennent d'être établies ainsi que d'autres arguments concernant les atomes d'oxygène non impliqués dans les fonctions déjà

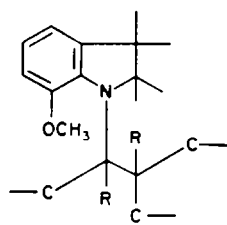
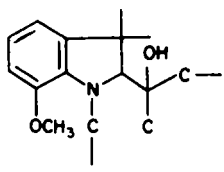
étudiées. En effet on a vu que la partie complémentaire de *A* devait contenir 4 oxygènes ($C_{24}H_{29}O_4N_2$). L'un est présent dans le groupe méthoxyle aromatique mis en évidence d'après les analyses et les spectres UV et RMN. Un second est compris dans l'hydroxyle tertiaire éliminé lors de la formation de l'apovobtusine (*vide supra*). Les deux restant ne sont pas engagés dans un groupe "oxo" car la bande carbonyle à 1610 cm^{-1} dans le spectre IR de la vobtusine disparaît lorsque l'on détruit le groupe carbométhoxyle de la partie *A*. L'absence d'hydrogènes mobiles en dehors de ceux relatifs au NH et à l'hydroxyle tertiaire ainsi que la résistance de la vobtusine à une O-acétylation écartent d'autres groupes alcooliques, d'autant que la deshydratation de la vobtusine implique comme on l'a vu le départ d'une seule molécule d'eau. Il s'agit donc d'atomes d'oxygène engagés dans des fonctions éther. Toutefois, il ne peut certainement pas s'agir d'éthers de carbinolamines à proximité des fonctions azotées car la réduction de l'apovobtusine par LAH_4 donne seulement la dihydroapovobtusine et un nouveau traitement de cette dernière par le même réactif dans des conditions beaucoup plus drastiques (chauffage prolongé dans le dioxanne bouillant) est sans effet. Or, on sait que ce réactif ouvre aisément les fonctions carbinolamine cycliques chez certains alcaloïdes de structure apparentée à celle de la vobtusine.^{26,27}



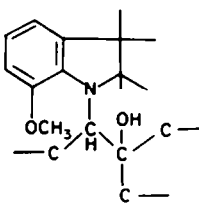
XV



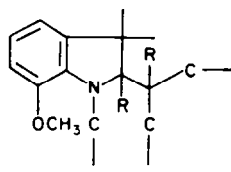
XVI

XIX
a-R: H
b-R: D

XVII



XVIII

XX
a-R: H
b-R: D

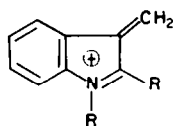
Les données spectrales UV, RMN et polarimétriques, indiquent que dans l'apovobtusine, il se forme au niveau de la partie *B* un chromophore méthylidèneindoline qui peut être représenté par XV ou XVI. Le groupe hydroxyle tertiaire dont l'élimination forme la double liaison de ce chromophore ne peut être situé dans les positions marquées sur XV et XVI car on aurait alors affaire à des fonctions carbinolamine incompatibles avec la résistance du noyau *B* aux hydrures mixtes (*vide supra*) et avec l'observation suivant laquelle en milieu nettement acide (ClH 11 N) on n'observe pas

²⁶ L. Olivier, J. Levy, J. Le Men, M.-M. Janot, C. Djerassi, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham, *Bull. Soc. Chim.* 646 (1963).

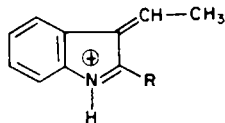
²⁷ C. Djerassi, L. D. Antonaccio, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, B. Gilbert, *Tetrahedron Letters* 1001 (1962).

la formation d'un chromophore indoléninium.²⁸ Il reste alors deux formules partielles possibles incluant l'hydroxyle tertiaire (XVII ou XVIII) auxquelles correspondent les enchaînements saturés XIXa ou XXa pour la tétrahydroapovobtusine et XIXb ou XXb pour la deutériodihydroapovobtusine.

A ce stade, on peut avancer certains arguments tirés des spectres de masse en faveur des structures XV, XVII et XX. On sait que les alcaloïdes indoliques du type aspidospermine (ex. VII) donnent lieu à un clivage libérant des ions comprenant le noyau indole avec un carbone de la chaîne "tryptamine"²³ (espèces *e* *m/e* 130 et *f*



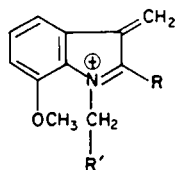
e - R : H *m/e* 130
e' - R : D *m/e* 131



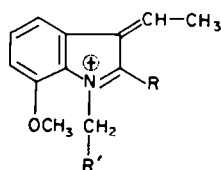
f - R : H *m/e* 144
f' - R : D *m/e* 145

m/e 144 ou leurs isomères quinolinium). On trouve des fragments de mêmes masses, par exemple dans les spectres des produits de réduction IXa et IXb, décalés à *m/e* 131 (*e'*) et 145 (*f'*) dans le spectre du dérivé deutéré (IXc) et ceci témoigne que leur origine se situe au niveau de la partie A.

La vobtusine ne donne pas ces ions en raison de la double liaison méthylèneindoline, mais libère d'autres fragments de masse 174 (174.0913: C₁₁H₁₂ON) et 188 (188.1069: C₁₂H₁₂ON). Ceux-ci ne sont pas altérés dans les spectres des produits de transformation de la partie A (descarbométhoxyvobtusine, IX a, b, c) mais sont absents des spectres de l'apovobtusine et de son dérivé dihydrogéné. Dans ce cas, leur disparition semble en relation avec l'introduction d'une double liaison dans la partie B car on les retrouve chez la tétrahydroapovobtusine. De plus, il est important de noter qu'ils sont décalés à *m/e* 175 et 189 respectivement chez la dihydrodideutérioapovobtusine. Ces fragments viennent donc bien de la partie B de la molécule et ils peuvent être représentés par *g* (*m/e* 174) et *h* (*m/e* 188) comprenant en supplément par rapport à *e* et *f* le groupe méthoxyle et un atome de carbone relié à l'azote indolique.



g - R = R' = H *m/e* 174 *h* - R = R' = H *m/e* 188
g' - R = D; R' = H *m/e* 175 *h'* - R = D; R' = H *m/e* 189
g'' - R = H; R' = D *m/e* 175 *h''* - R = H; R' = D *m/e* 189

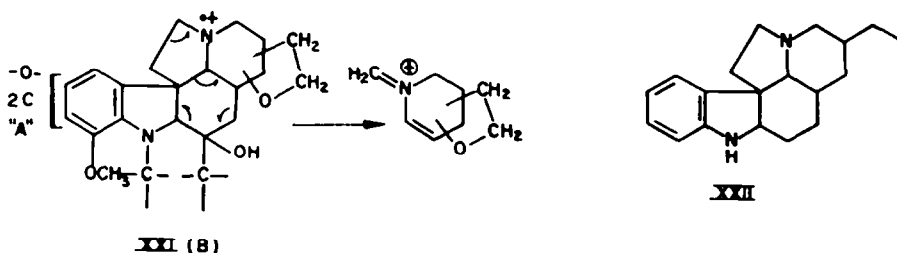


Un seul des deux atomes de deutérium introduits en traitant la dihydroapovobtusine par le diborane deutéré se retrouve ici soit en R (*g'* et *h'*) si la structure partielle (XXb) est correcte, soit en R' (*g''* et *h''*) si XIXb s'impose. Toutefois, la formation de *g''* et *h''* implique le clivage simultané de deux liaisons aboutissant au même carbone accompagné du transfert de deux atomes d'hydrogène. Un tel type de

²⁸ K. Bernauer, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **41**, 673 (1958).

fragmentation paraît peu probable et conduit à écarter la structure partielle XIX en faveur de XX qui possède un groupe méthylène attaché à l'azote indolique. On doit donc avoir l'enchaînement (XVII) dans la vobtusine et XV dans l'apovobtusine.

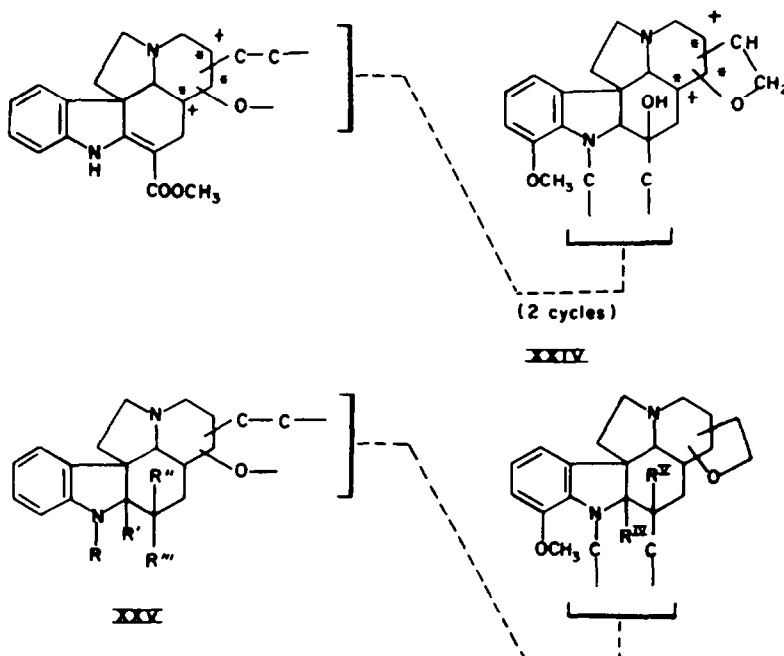
Le spectre de masse de la vobtusine montre en outre un ion abondant à m/e 138 de composition $C_8H_{12}ON$ (calc. 138.0918; tr. 138.0919) qui n'est pas affecté par les modifications imposées à la partie A par échange des protons aromatiques avec DCI^{10} ou lors de la formation de l'apovobtusine (tr. 138.0918). Il ne peut donc provenir que de la partie alicyclique de B. L'apparition d'un ion de même composition a été observée dans le cas de l'aspidalbine²⁷ et il correspond à *a* avec un pont éther supplémentaire. De plus, la vobtusine et ses dérivés modifiés seulement sur la partie A montrent un fragment M-156 (ex. pour la vobtusine: m/e 562.2743 soit $C_{35}H_{38}O_4N_3$) qui doit résulter de la perte de $C_8H_{12}ON$ (138) et d'eau (18). Ce fragment est trouvé à m/e 504 (504.2632: $C_{23}H_{34}O_2N_3$, M-138) chez l'apovobtusine où l'eau est déjà éliminée chimiquement. L'ion m/e 138 peut être représenté par *i* avec un des groupes éther signalés plus haut et, compte tenu des preuves apportées précédemment pour l'enchaînement (XVII), le squelette de la moitié B de la vobtusine doit être figuré par (XXI).²⁹



Il reste à préciser le motif de jonction des deux moitiés A et B qui doit inclure le pont éther et les deux atomes de carbone encore non attribués. La vobtusine et ses dérivés à moitié A altérée montrent au spectre de masse un fragment m/e 393 (393.2157: $C_{24}H_{29}O_3N_2$) qui, toutefois, disparaît chez l'apovobtusine ou la dihydroapovobtusine pour surgir de nouveau chez la tétrahydroapovobtusine à m/e 377 et m/e 379 chez son analogue dideutééré. L'élément structural perdu, doit donc être rapporté à la partie A. Il est représenté par XIII avec un atome supplémentaire d'oxygène figurant le pont éther restant dont l'insertion est possible au niveau des positions marquées (+) dans la formule XIII ne correspondant pas à une fonction éther de carbinolamine écartée précédemment. On doit aussi ajouter à XIII une chaîne dicarbonée réplique de celle qui figure chez tous les alcaloïdes du type vincadifformine et dont l'attache²⁹

²⁹ Dans les alcaloïdes du type aspidospermine (ex. VII) on trouve une chaîne éthyle fixée sur C-5 libre ou refermée sur un pont éther. La vobtusine pourrait se rattacher à cette dernière catégorie car elle ne possède pas de C-méthyle. Cependant parmi les alcaloïdes de constitution connue présents dans les plantes à vobtusine^{1,4,7a} aucun jusqu'à présent, n'a été trouvé possédant une telle structure. Il faut toutefois faire remarquer que les alcaloïdes du type ibogamine peuvent être transformés en bases à structure "isoaspidospermine" (XXII) [J. P. Kutney et E. Piers, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 953 (1964)]. D'autre part, on sait que chez une autre Apocynacée, le *Catharanthus roseus* L. des alcaloïdes des types ibogamine et aspidospermine coexistent¹⁸. Pour ces diverses raisons, les points d'insertion de l'éther cyclique n'ont pas été précisés, mais il est concevable que l'on ait affaire à un noyau "isoaspidospermine". La même remarque s'applique à la partie A (*vide infra*).

L'obtention de méthyl-3 éthyl-5 pyridine lors de la fusion alcaline de la vobtusine est compatible avec les deux squelettes.



* points d'attache possibles de l'atome d'oxygène.

† points d'attache possibles des atomes de carbone.

	Structure partielle	R	R'	R''	R'''	R ^{IV}	R ^V
XXVa	VIII	$\Delta(1-2)$		H	H	H	OH
b	IXa	H	H	H	CH ₂ OH	H	OH
c	IXc	H	D	D	CD ₂ OH	H	OH
d	IXb	H	H	H	CH ₃	H	OH
e	X	H	H	=CH ₃		H	OH
f	XV	$\Delta(1-2)$		H	H	$\Delta(3'-4')$	
g		H	H	H	H	$\Delta(3'-4')$	
h	XXa	H	H	H	H	H	H
i	XXb	H	H	H	H	D	D

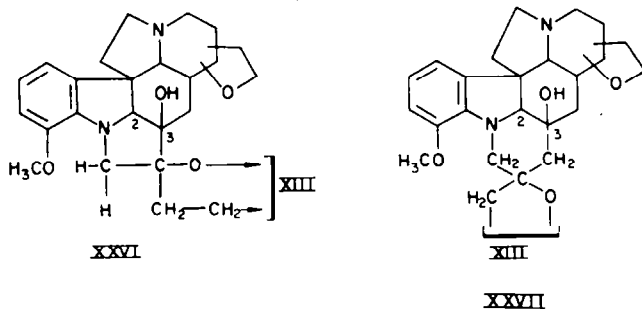
à une double liaison C=C mais sa position est nettement plus élevée que celle qui lui est normalement attribuée.³² Seule la double liaison méthylidèneindoline de la partie B présente chez XXV g et XXV h pourrait dans ces conditions l'expliquer, mais elle devrait alors faire partie d'un cycle très tendu, par exemple.

En second lieu, il existe dans le spectre RMN de la vobtusine un doublet de un proton centré sur 5.14 ppm qui persiste dans les spectres de tous les dérivés examinés à des positions un peu différentes mais avec la même constante de couplage (J_{HH} 12–13 c/s). On le trouve à 5.18 ppm chez les produits de saponification (XXV a) ou de réduction par LAH (XXV b), à 4.77 ppm chez l'apovobtusine (XXV f), à 4.82 ppm chez la dihydroapovobtusine (XXV g) et à 5.22 ppm chez la tétrahydroapovobtusine (XXV h). Le second proton qui participe au couplage observé peut être localisé par

³² La plus haute valeur signalée dans la littérature se situe à 1713 cm⁻¹ pour un système cétène cétaï très substitué (W. Reid, R. Dietrich, *Liebigs Ann.* 666, 135 (1963)).

l'emploi de la double résonance à 3.09 ppm pour la vobtusine, à 3.03 ppm pour l'apovobtusine et à 2.42 ppm pour la tétrahydroapovobtusine. Malgré la présence dans cette région d'un massif d'autres signaux, l'examen des pics avant et après découplage est en faveur d'un doublet.

Une structure de doublet pour les signaux restreint notablement le voisinage de ces protons et la forte constante de couplage suggère un couplage vicinal de deux protons opposés ($\theta \sim 180^\circ$) et relativement immobiles³³ (en l'absence de couplages supplémentaires, on ne peut cependant écarter l'intervention d'autres protons vicinaux formant avec les premiers des angles dièdres de 90° environ avec $J_{HH} \sim 0$). Bien que la valeur du déplacement du proton dans les champs faibles soit celle d'un proton vinylique, aucune donnée chimique ou spectrale ne vient étayer cette interprétation. Une autre possibilité est celle d'une fonction éther de carbinolamine similaire à celle de la geissolosimine (IV) donnant un doublet à 5.21 ppm (J_{HH} 10 c/s)¹⁴ mais elle doit être écartée en raison de la stabilité de dérivés tels que (XXV g) vis-à-vis de LAH_4 (*vide supra*), ainsi que des données des spectres UV et de masse qui sont en faveur d'un groupe méthylène directement attaché à l'azote indolique de la partie B. La résistance aux hydrures mixtes va également à l'encontre d'un groupement hémiacétal susceptible de résonner dans la même région. Il est donc difficile de concilier ce proton avec les éléments structuraux établis jusqu'à présent. Une interprétation différente peut être aussi avancée en envisageant un couplage géminale entre deux protons portés par le même carbone, l'un des protons étant fortement déblindé par rapport à l'autre (env. 1.74 à 2.05 ppm) sans que l'on puisse très bien expliquer ce phénomène. Le carbone porteur pourrait être alors le carbone fixé sur l'azote indolique³⁴ de la partie B auquel serait attaché un autre carbone tétrasubstitué afin de respecter l'absence de couplage supplémentaire. On est ainsi conduit à envisager deux arrangements possibles pour le pont de jonction bicyclique XXVI et XXVII le premier étant préférable car il maintient le groupe méthylène d'une façon plus rigide et favorise la non-équivalence des deux protons. Il est d'autre part, compatible avec le décalage observé pour la bande IR de la double liaison de l'apovobtusine (XXVI avec $\Delta 2-3$) qui vient se placer sur un cycle particulièrement tendu.



³³ Cette conclusion est basée en admettant que la courbe de Karplus a essentiellement comme valeur celle de donner une approximation des angles—On sait maintenant que des facteurs autres que les paramètres angulaires influencent les effets de couplage (M. Karplus, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 2870 (1963)).

³⁴ Il a été récemment montré que des protons en cette position peuvent avoir des déplacements très différents (M. Hesse, W. Von Philipsborn, D. Schumann, G. Spittler, M. Spittler-Friedmann, W. I. Taylor, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **47**, 878 (1964)).

Nous tenons à remercier M. le Professeur M.-M. Janot et M. le Docteur R. Goutarel de l'attention qu'ils ont porté à ce travail.

Nous sommes redevables à M. J. Renard (Omnium Chimique, Bruxelles) des matières premières pour l'extraction de la vobtusine, à Mme Houelle (Faculté de Pharmacie de Paris, Service du Pr Guy) des spectres IR et à Melle Barreau des microhydrogénations.

PARTIE EXPERIMENTALE

Points de fusion: déterminés, soit en tube capillaire ouvert (TC) ou scellé sous vide (TCV), soit au microscope de Kofler (KM).

Pouvoirs rotatoires: sauf indication contraire, mesurés dans CHCl_3 à 5 p. 1000 d'éthanol à l'aide d'un polarimètre électronique Zeiss à 578 $\text{m}\mu$.

Spectres UV. sur solutions dans l'éthanol—Spectres IR: sur solutions chloroformiques—Spectres RMN: tracés avec des appareils Varian A-60 ou Varian HR-100; solutions dans CDCl_3 avec TMS comme référence interne; déplacements indiqués en δ ppm.

Les spectres de masse nécessitent un dispositif d'introduction directe: la plupart ont été déterminés avec un appareil CEC-21-103C.³⁵ Les autres appareils éventuellement utilisés sont mentionnés dans le texte.

Tous les produits purs décrits sont homogènes en chromatographie sur couche mince, soit sur plaques de Silicagel-G Merck alcalin, soit sur plaques d'Alumine-G Merck avec les systèmes de solvants respectifs CH_2Cl_2 - CH_3OH et C_6H_6 -acétone.

Le contrôle de la composition des produits de toutes les réactions a été effectué dans les mêmes conditions.

Les réactions colorées au sulfate cérique ont été obtenues avec le réactif de Karrer.³⁶

Vobtusine

La base utilisée dans les expériences relatées ci-dessous provient de la chromatographie des alcaloïdes des feuilles du *Callichilia subsessilis* (voir réf.¹) soit de la recrystallisation dans CH_2Cl_2 - CH_3OH de la vobtusine brute séparée des bases "fortes" des écorces du *Voacanga africana* (voir réf.³⁷)

F. 302° (TCV); $[\alpha]_D^{25}$ -330° (CHCl_3 , $c = 0.5$); $[\alpha]_{578}^{25}$ -337° (CHCl_3 , $c = 1.3$)

Spectre UV: λ_{max} $\text{m}\mu$ (log ϵ): 225 (4.49), 265 (4.02), 328 (4.19) — Epaul^t à 300 (4.12)

Dans ClH 11N: 220 (4.24), 240 (3.98), 280 (3.8), 330 (3.90) — Epaul^t à 300 (3.8).

Spectre IR (KBr) bandes à ν cm^{-1} 3450, 1688, 1610.

Spectre RMN: δ ppm 3.72 (3 pr.); 3.77 (3 pr.); 5.14 (doublet 1 pr., J_{HH} 13 c/s); 6.6-7.3 (multiplet 7 pr.); 8,9 (1 pr.)

Spectre de masse: M^+ à m/e 718-3743 (calc. p. $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{N}_4 = 718.3730$. Appareil Ms9).

Aucune analyse élémentaire¹ ne conduit à des résultats satisfaisants et en accord avec les données de la spectrométrie de masse.

La vobtusine donne avec l'acide nitrique une coloration bleue extrêmement intense stable par dilution dans l'eau. Avec le sulfate cérique la coloration est identique.

Descarbométhoxyvobtusine

A une solution de 2 g de vobtusine dans 220 ml de dioxanne, on ajoute 140 ml de potasse méthanolique 1.75N. Ce mélange, maintenu sous atmosphère d'azote, est porté à l'ébullition à reflux. Après 6 heures, la solution, filtrée, est amenée à pH 6 par addition de 20 ml d'acide chlorhydrique. Après refroidissement en glacière, le précipité est essoré et le filtrat concentré sous vide. Le résidu brut est traité par 100 ml de CH_2Cl_2 -MeOH 5/1. La solution filtrée est concentrée puis purifiée par passage en milieu acide et alcalin.

³⁵ J. F. Lynch, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, *Experientia* **19**, 211 (1963).

³⁶ H. Schmid, J. Kebrle, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **35**, 1871 (1952).

³⁷ F. Percheron, *Ann. Chim.* **4**, 303 (1959).

Le produit brut de la réaction, dissous dans une quantité minimum de chloroforme, fournit, par addition ménagée de méthanol, 1.34 g de *descarbométhoxyvobtusine* cristallisée en fines aiguilles. F. 236° (TC), 295° (TCV); $[\alpha]_D^{20} - 100^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Spectre UV: λ max $m\mu$ (log ϵ) 220 (4.55). 264 (4.16). Epaul^t 300 (3.60)
dans ClH 11 N: 225 (4.05). 280 (3.70). 305 (3.70)

Spectre IR: bandes à ν cm^{-1} 3400, 1690, 1650.

Spectre RMN: δ ppm à 3.82 (3 pr.). 5.18 (doublet, 1 pr. J_{HH} 13 c/s). 6.6–7.7 (7 pr.)

Spectre de masse: M^+ à m/e 660 (calculé p. $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_4$: 660)

Réduction de la vobtusine par LAH₄

On dissout 300 mg de vobtusine dans 30 ml d'un mélange tétrahydrofurane-éther anhydres 2/1 et la solution est traitée sous reflux dans un micro-Soxhlet par 150 mg de LAH placé dans la nacelle de l'appareil. Après dix heures de contact, on neutralise l'excès d'hydruure, on ajoute 50 ml d'eau, 100 mg de sel de Seignette, 50 ml d'éther et enfin un large excès de soude, de façon à dissoudre le précipité formé. On transfère dans une ampoule à décantation et, après agitation, la phase étherée est séparée. On recommence deux fois l'épuisement par 25 ml d'éther. Les extraits étherés réunis, lavés à l'eau et séchés sont évaporés. Le résidu pesant 266 mg contient au moins cinq substances, la Vobtusine étant totalement absente.

Le résidu d'hydrogénation est chromatographié sur 7.8 g d'alumine au sein du chlorure de méthylène, l'élution s'effectuant par ce solvant, puis par l'éther (fractions de 5 ml). La fraction de tête contient 46 mg de la substance XXVe. La fraction suivante contient 30 mg d'un mélange de trois substances et on élue ensuite uniquement la substance XXV b (5 fractions, 40 mg au total). Le lavage final de la colonne par l'éther méthanol 9/1 donne un mélange complexe.

Les substances XXV b et XXV e n'ont pu être cristallisées mais sont homogènes.

Spectres UV identiques: λ max $m\mu$ (log ϵ): 222(4.28)–260(4.04) 305 (3.74).

Spectres IR bandes à νcm^{-1} Subst. XXV e : 3430, 1665, 1615, 1595. Subst. XXV b : 3420, 3200 (chélatée), 1615, 1595.

Spectres RMN: δ ppm. Subst. XXV e 3.80 (3 pr.) ; 4.75 (2 pr.) ; 5.18 (doublet, 1 pr., J_{HH} 13 c/s) ; 6.5–7.2 (7 pr.)

Subst. XXV b: 3.84 (3 pr.) ; 5.98 (doublet, 1 pr., J_{HH} 13 c/s) ; 6.5–7.2 (7 pr.).

Spectres de masse: (XXV e) M^+ à m/e 674–Calc. p. $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_4$: 674

(XXV b) M^+ à m/e 692–Calc. p. $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{N}_4$: 692.

Réactions colorées pour les deux produits : NO_2H , coloration bleue; sulfate cérique, coloration violette.

Hydrogénation catalytique des produits de la réduction de la vobtusine par LAH₄

(a) Substance XXV e (13 mg.) Hydrogénation dans l'éthanol en présence d'un poids égal de platine préalablement réduit de son oxyde. 0.56 ml d'hydrogène sont fixés (volume théorique pour 1 H^+ : 0.50 ml). Le produit d'hydrogénation, filtré et évaporé, laisse un résidu donnant plusieurs taches sur chromatoplaques une étant dominante. Cette dernière correspondante est isolée après chromatographie sur 0.45 g d'alumine au sein de CH_2Cl_2 . On récupère 5 mg de dérivé dihydrogéné incristallisable, mais homogène (XXV d).

Spectre UV: superposable à celui du produit de départ.

Spectre de masse: M^+ à m/e 676 (calc. p. $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{N}_4$: 676)

(b) Substance XXV b. (16 mg) Hydrogéné dans les mêmes conditions que précédemment, elle fixe 0.56 ml H^+ (volume théorique pour 1 H^+ : 0.53 ml). Le produit de la réaction est constitué par un mélange complexe qui n'a pu être résolu.

Réduction de la Vobtusine par LAD

La vobtusine (100 mg) est traitée de la même façon que dans l'essai précédent, en remplaçant LAH_4 par LAD_4 (50 mg). Le résidu d'hydrogénation pesant 95 mg contient deux substances majeures (A et B) que l'on sépare par chromatographie sur 3 g d'alumine au sein de CH_2Cl_2 (fractions de 3 ml).

Les deux fractions de tête (50 mg) donnent un mélange de A et B et les cinq fractions suivantes uniquement B (16 mg au total).

En chromatographiant de nouveau les fractions de tête précédentes sur 2 g d'alumine dans C_6H_6/CH_2Cl_2 2/1, les premiers éluats (n° 1 à 8, 2 ml chacun) contiennent le produit A (XXV c) homogène (16 mg au total) mais non cristallisable.

Spectre de masse: M^+ à m/e 696 (calc. p. $C_{43}H_{48}D_4O_8N_4$: 696)

Apovobtusine

De la vobtusine (1.5 g) est dissoute dans un mélange de 70 ml d'acide acétique glacial et de 30 ml d'acide bromhydrique à 40 p. 100. Cette solution est chauffée à 125° à reflux sous azote pendant 6 heures, puis concentrée sous pression réduite de façon à éliminer la quasi totalité des solvants. Le résidu est aussitôt noyé dans 300 ml d'eau, alcalinisé par la soude et épuisé à l'éther à trois reprises. Les extraits étherés, lavés à l'eau, séchés sur carbonate disodique anhydre et évaporés à sec laissent un résidu jaunâtre (1.30 g). Celui-ci est filtré sur 13 g d'alumine au sein du benzène donnant 0.964 g d'un produit presque homogène. Le lavage ultérieur de la colonne à l'éther entraîne 0.170 g d'un mélange qui n'a pas été étudié. La fraction de tête recristallisée plusieurs fois dans l'acétone donne l'*apovobtusine* F. 245° (TCV), 220–225° (KM) $[\alpha]_{D}^{25} -419^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0.8$); $[\alpha]_D -432^\circ$ (EtOH = 0.2)

Spectre UV: λ_{max} m μ (log ϵ): 220 (4.34), 271 (4.04) Epaul^t à 310 (3.48)—Dans ClH 11N: 240 (4.18), 307 (4.09) Epaul^t vers 350 (3.98)

Spectre IR: bandes à ν cm⁻¹ 1722, 1610, 1590.

Spectre RMN: δ ppm 3.87 (3 pr.), 4.77 (doublet, 1 pr., J_{HH} 13 c/s), 6.6–7.7 (7 pr.).

Spectre de masse: M^+ à m/e 642, 3495 (Calc. p. $C_{41}H_{48}O_8N_4$: 642, 3570).

L'*apovobtusine* ne donne avec l'acide nitrique qu'une coloration jaune pâle. Avec le sulfate cérique on observe une suite de colorations du brun au vert.

Deshydratation de la descarbométhoxy vobtusine, Apovobtusine

La descarbométhoxyvobtusine (100 mg) est traitée de la même façon que la vobtusine pour la préparation de l'*apovobtusine*.

On obtient 85 mg de bases brutes qui, reprises par l'éther isopropylique–cyclohexane, donnent 68 mg de cristaux identiques à l'*apovobtusine* (P.F. et spectre IR).

Dihydroapovobtusine

(a) L'*apovobtusine* (900 mg) est hydrogénée catalytiquement en présence de 800 mg d'oxyde de platine préalablement réduit dans 30 ml d'éthanol. Le produit d'hydrogénation cristallise spontanément dans le milieu. On ajoute 20 ml de chlorure de méthylène, élimine sur filtre le catalyseur et concentre le filtrat. Il se sépare 655 mg de cristaux F. 261°. Après deux recristallisations dans CH_2Cl_2 – C_2H_5OH , on obtient la *dihydroapovobtusine* F. 299° (KM), $[\alpha]_{D}^{25} -300^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 1$).

Spectre UV: λ_{max} m μ (log ϵ) 272(3.98)—Epaul^t à 245 (3.92), 300 (3.8)

Spectre IR: bandes à ν cm⁻¹ 3400, 1720, 1605, 1590 (intensité de la bande à 1605 cm⁻¹ moitié de celle de l'*apovobtusine*)

Spectre RMN: δ ppm 3.85 (3 pr.), 4.82 (doublet 1 pr., J_{HH} 13 c/s), 6.5–7.3 (7 pr.).

Spectre de masse: M^+ à m/e 644 (Calc. p. $C_{41}H_{48}O_8N_4$: 644).

Réactions colorées. NO_3H : pas de colorations. Sulfate cérique: teintes du brun au vert.

(b) De l'*apovobtusine* (40 mg) dissous dans 5 ml de méthanol est additionnée progressivement de 50 mg de borohydrure de sodium. On maintient le tout une heure sous agitation magnétique à la température du laboratoire. L'excès de borohydrure est alors détruit, on ajoute 50 ml d'eau, alcalinise au carbonate disodique et extrait les bases par l'éther.

Après évaporation de l'extrait étheré, on récupère 35 mg de produit qui cristallise dans l'éthanol. On sépare ainsi 20 mg de cristaux F. 260° qui, après purification dans le même solvant, se révèlent identiques à la *dihydroapovobtusine* (P.F., spectre IR, RF sur chromatoplaques de silice).

(c) L'*apovobtusine* (45 ml) est dissoute dans 25 ml d'éther anhydre et additionnée d'un excès

de LAH. On chauffe 8 h à reflux puis extrait le produit de la réaction comme il est indiqué pour la réduction de la vobtusine. On isole un résidu jaunâtre de 40 mg dont le spectre IR est identique à celui de la dihydroapovobtusine. F. 290° (TCV) après recristallisation deux fois dans l'éthanol.

Tétrahydroapovobtusine

(1) *Par hydrogénation de la dihydroapovobtusine à l'aide du diborane*

De la dihydroapovobtusine (100 mg, 0.14 mM) est dissoute dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre auxquels on ajoute 650 mg de NaBH₄ (15 mM). On verse alors dans le milieu, sous agitation magnétique et à la température du laboratoire 4 ml d'éthérate de BF₃ à 40% (20 mM) mélangés à 5 ml de tétrahydrofurane. L'addition demande 80 mn.

A la fin, on neutralise par l'acide acétique, alcalinise par l'ammoniaque et extrait les bases au chlorure de méthylène. Le produit ainsi récupéré est purifié par passage en milieu acide, puis alcalin. On obtient 95 mg d'un mélange de trois composés qui est recristallisé dans quelques ml d'éthanol. Il se sépare d'abord un 1^{er} jet de cristaux (30 mg) constitué par le produit de départ. Des eaux-mères se déposent par concentration un second produit (40 mg) qui est recristallisé deux fois dans le méthanol. On isole ainsi 20 mg de *tétrahydroapovobtusine* F. 245–247° (KM), [α]_D²⁰ –36° (CHCl₃, c = 0.9).

Spectre UV: λ_{max} m μ (log ϵ) : 220 (4.36), 260 (4.10), 300 (3.76) Epaulé à 250 (4.06).

Spectre IR: bandes à ν cm⁻¹ 3400, 1600, 1590.

Spectre RMN: δ ppm 3.78 (3 pr.), 5.22 (doublet, 1 pr., J_{HH} 12 c/s), 6.3–7.3 (7 pr.).

Spectre de masse: M⁺ à m/e 646 (calc. p. C₄₁H₅₀O₃N₄ : 646).

Réactions colorées. NO₂H : col. violette intense. Sulfate cérique : coloration identique.

(2) *Par traitement de la vobtusine avec HCl et l'étain*

Dans un tube à saponification, 50 mg de vobtusine sont dissous dans 4 ml d'acide chlorhydrique au 1/2. On ajoute 20 mg de chlorure stanneux et de la grenaille d'étain. On chauffe 36 heures à 100°, période pendant laquelle l'étain se dissout lentement. On alcalinise alors par un excès d'ammoniaque et on extrait les bases par le chlorure de méthylène qui laisse un résidu blanc de 49 mg constitué par un mélange de 3 produits. La reprise par l'éthanol donne des cristaux qui sont purifiés deux fois dans le même solvant. On obtient ainsi 13 mg de *tétrahydroapovobtusine* F. 244° (KM) ayant le même spectre de masse que le produit précédent. Les eaux-mères contiennent un produit de même R_f que la dihydroapovobtusine (chromatoplaques).

Echange de la dihydroapovobtusine avec le deutérium: D⁴-dihydroapovobtusine

De la dihydroapovobtusine (30 mg) séchée 2 h. à 100° sous 0.01 mm est dissoute dans 2 ml de D₂O et 1 ml de DCl en solution dans D₂O. On chauffe 6 h. à 100° sous azote. La base est alors récupérée en noyant à l'eau, alcalinisant par l'ammoniaque et extrayant à l'éther.

L'opération est renouvelée deux fois.

A la fin, le produit de la réaction, jaunâtre, repris par quelques gouttes d'éther, abandonne 7 mg de petits cristaux F. 245° (KM).

Le même produit s'obtient en remplaçant DCl par D₂SO₄ (obtenu en faisant diffuser D₂O sur de l'anhydride sulfurique).

Spectre IR: bandes à ν cm⁻¹ 3350, 1705, 1600, 1590.

Spectre RMN: δ ppm 3.79 (3 pr.), 4.80 (doublet, 1 pr., J_{HH} 12 c/s), 6.5 à 7.3 (multiplet).

Spectre de masse: Mélange d'espèces diversement deutérées: 3% d₄ (M⁺ à m/e 647); 11% d₄ (m/e 648); 67% d₄ (m/e 649); 19% d₄ (m/e 650).

Dideutério-dihydro-apovobtusine

La dihydroapovobtusine (50 mg) est dissoute dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute ensuite 400 mg de LAD₄ puis, en restant à la température du laboratoire et sous agitation magnétique, on verse goutte à goutte en 60 mn 2 ml d'éthérate de BF₃ à 40% mélangé à 5 ml de tétrahydrofurane anhydre. A la fin de la réaction, on verse encore 1 ml de D₂SO₄ dilué dans 10 ml de D₂O pour acidifier et solubiliser le précipité formé. On lave la solution acide par 10 ml d'éther,

alcalinise fortement par la soude et extrait les bases au chlorure de méthylène. On récupère ainsi 25 mg d'un mélange de deux produits qui est fractionné sur une petite colonne d'alumine (1 g) au sein du benzène. On élue au benzène puis au chlorure de méthylène des fractions contenant 7 mg d'un produit incristallisable, pur sur chromatoplaques.

Spectre de masse: M^+ à m/e 648 (Calc. p. $C_{41}H_{49}D_3O_5N_4$: 648).

Essais d'acétylation de la Vobtusine

1. A de la vobtusine (100 mg) sont additionnés 10 ml d'anhydride acétique et V gouttes de pyridine. Après deux jours de contact à la température du laboratoire, on sépare 60 mg de vobtusine non dissoute et du filtrat on élimine sous vide les solvants. Le résidu est noyé dans l'eau glacée, alcalinisé à la soude et épuisé par CH_2Cl_2 . L'extrait chloro-méthylénique lavé et évaporé laisse un résidu de 35 mg qui repris par CH_2Cl_2 - CH_3OH donne quantitativement des cristaux de vobtusine (P.F. et spectre IR conformes).

2. Un essai à chaud sur 100 mg de vobtusine avec 10 ml de pyridine et 12 ml d'anhydride acétique (durée 3 h), redonne la vobtusine après filtration du produit de la réaction sur alumine.

3. Une opération conduite comme au paragraphe 1. en remplaçant la pyridine par quelques gouttes d'éthérate de BF_3 donne lieu très rapidement au développement dans le milieu réactionnel d'une coloration brun rouge à fluorescence verte intense. Au bout de 30 minutes, les bases sont extraites comme ci-dessus et le résidu est repris par quelques ml d'acétone-cyclohexane. Il se sépare des micro-cristaux jaune citron, F. 249–253°. (TCV) L'analyse spectrale de ce produit montre qu'il s'agit d'une diacétoxyvobtusine: RMN : δ ppm 5.25 (1 pr. doublet), 3.81 (6 pr.), 2.30, 2.50 (CH_3CO —3 pr. chacun); spectre de masse : M^+ à m/e 802; IR ν cm^{-1} 1710, 1684, 1665, 1603, absence de bandes CH_3CO —O— vers 1250. Le spectre UV, largement décalé, indique une conjugaison des groupes acétoxyles avec les chromophores aromatiques.²²

Essais d'hydrogénation de la vobtusine

1. La microhydrogénation de la vobtusine dans l'éthanol en présence de platine réduit de son oxyde ne donne lieu à aucune absorption d'hydrogène en 24 heures. Le produit récupéré de la réaction est constitué uniquement par l'alcaloïde de départ.

2. 100 mg de vobtusine dissous dans 10 ml de dioxanne sont additionnés d'un excès de $NaBH_4$. Après 6 heures de contact sous agitation magnétique le réactif est neutralisé et on ajoute 100 ml d'eau, puis un excès de soude. Les bases déplacées sont extraites par CH_2Cl_2 . Après évaporation du solvant et reprise par le méthanol on récupère quantitativement des cristaux de vobtusine (P.F. et IR conformes).

Essais de réduction divers

(a) La dihydroapovobtusine (25 mg) est soumise à une hydrogénation en présence de 3 mg de platine réduit de son oxyde dans 10 ml d'acétate d'éthyle pendant 6 h. Le produit de la réaction, recristallisé dans l'éthanol, F. 295° (KM) est identique au produit de départ.

(b) La dihydroapovobtusine (100 mg) est traitée par un excès d'hydrure de lithium-aluminium dans le tétrahydrofurane à reflux pendant 6 h. Le produit de départ est récupéré intact.

(c) De l'apovobtusine (25 mg) dissoute dans 2 ml de dioxanne est additionnée de II gouttes de lessive de soude et d'un excès de borohydrure de sodium. Après contact de 4 h. sous agitation à la température du laboratoire, le solvant est chassé sous vide, le résidu repris par l'eau et épuisé à l'éther. L'extrait étheré évaporé laisse un seul produit qui, après cristallisation dans l'acétone, se révèle identique au produit de départ : F. 210–215° (KM). Spectre UV superposable, même R_f sur chromatoplaques de silice.

N-éthyl-désacétylaspidospermine

Obtenue par réduction de l'aspidospermine à l'hydrure d'aluminium lithium dans l'éther anhydre. Le produit de la réaction, filtré sur colonne d'alumine, donne la N-éthyl-désacétylaspidospermine pure, sous forme d'une huile incolore.

Spectre UV: λ_{max} $m\mu$ ($\log \epsilon$) 220 (4.25), 267 (3.78), 305 (3.18)

Spectre IR: bandes à ν cm^{-1} 1590 et 1610.

²² Cette réaction a été observée avec d'autres alcaloïdes indoliques (J. Poisson—résultats non publiés).

Fusion alcaline de la vobtusine

Un mélange de 3 g de pastilles de soude et de 3 g de pastilles de potasse est introduit dans un ballon de nickel et fondu à 250° au moyen d'un bain métallique.

Après refroidissement, sont successivement introduits 1 g de vobtusine et 4 g de pastilles de potasse. Le ballon est surmonté d'un tube à condensation relié à un barboteur contenant de l'acide chlorhydrique au 1/5. Le mélange est alors porté rapidement à 250°, puis progressivement, à 360°. Vers 310–320°, une huile jaune se condense dans le tube. Le dégagement étant terminé lorsque la température atteint 360°, l'opération est arrêtée. L'huile apparue dans le condenseur est dissoute dans 50 ml d'éther. Cette solution étherée est ensuite agitée dans une ampoule à décantation avec l'eau chlorhydrique du barboteur. La couche étherée, lavée à l'eau est jointe à l'éther (30 ml) de lavage de la couche acide, séchée sur sulfate de sodium et distillée à sec.

Une fraction volatile neutre de 20 mg est ainsi recueillie.

La solution acide (150 ml) est rendue alcaline par 15 ml de lessive de soude et épuisée par 50, 25 et 25 ml d'éther. A l'extractum étheré, séché et concentré sont ajoutés 30 ml de solution étherée saturée d'acide picrique.

La solution alcaline résiduelle est soumise à un entraînement par la vapeur d'eau. 11 ml d'acide chlorhydrique décinormal sont nécessaires pour neutraliser (indicateur R.B.) les amines volatiles entraînées. La solution neutre est distillée à siccité sous vide. Le résidu cristallin est redissous dans l'éthanol et à cette solution est ajoutée une solution éthanolique saturée d'acide picrique. Le précipité de picrate brut obtenu est sublimé. On recueille ainsi 82 mg d'un produit cristallin identifié par son spectre IR et son point de fusion (F 174–176°) au *picrate d'ammonium*.

Le précipité de picrates des amines éthero-solubles est sublimé de la même manière. A 125°, sous 0.01 torr sublime un produit cristallin F 194° identifié par son point de fusion et son spectre IR au *picrate de méthyl-3 éthyl-5 pyridine*.