# PLANTES DE NOUVELLE CALEDONIE. LXIV<sup>1</sup>. ALCALOIDES DES FEUILLES DE *BA UERELLA SIMPLICIFOLIA*SUBSP. *NEO-SCOTICA*

François Tillequin, Geneviève Baudouin et Michel Koch

Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université René-Descartes 4, avenue de l'Observatoire, F-75006 Paris (France)

#### THIERRY SEVENET

Laboratoire des Plantes Médicinales du C.N.R.S. Montravel, Nouméa (Nouvelle-Calédonie)

ABSTRACT.—One furoquinoline: kokusaginine (1) and six acridones: melicopine (2), melicopidine (3), 1,3-dimethoxy 10-methylacridane-9-one (4), xanthevodine (5), 1,2,3,4-tetramethoxyacridane-9-one (6) and 1,3-dimethoxyacridane-9-one (7) were isolated from Bauerella simblicifolia subsp. neo-scatica leaves.

isolated from Bauerella simplicifolia subsp. neo-scotica leaves.

This is the first report of 1,2,3,4-tetramethoxyacridane-9-one and of 1,3-dimethoxyacridane-9-one from a natural source. Their structures were elucidated by spectral

analysis and chemical correlation.

Le genre Bauerella Borzi, récemment revu par T. G. Hartley (1), comporte deux espèces: Bauerella leiocarpa (P. S. Green) Hartley et Bauerella simplicifolia (Endl.) Hartley. Cette dernière est divisée en trois sous-espèces dont une, Bauerella simplicifolia (Endl.) Hartley subsp. neo-scotica (P. S. Green) Hartley, est endémique de Nouvelle-Calédonie et des Nouvelles Hébrides (1, 2, 3).

Nous avons précédemment décrit les alcaloïdes majoritaires des écorces de tronc de cette sous-espèce (4)<sup>2</sup>. L'isolement et l'identification des alcaloïdes des feuilles font l'objet de la présente publication.

Le matériel végétal a été récolté par l'un de nous (T.S.) à Pouembout (Nouvelle-Calédonie). Un échantillon d'herbier a été déposé au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris sous le numéro McKee 16885.

# RESULTATS

Les feuilles de Bauerella simplicifolia subsp. neo-scotica renferment 0,6% d'alcaloïdes totaux. Sept alcaloïdes sont isolés après chromatographies successives sur colonnes d'alumine puis de silice.

Le spectre uv du premier d'entre eux le rattache à la furo [2, 3b] quinoléine. L'étude de ses spectres ir, rmn et de masse (5, 6, 7, 8) et la comparaison à un échantillon authentique permettent de l'identifier à la kokusaginine (1).

L'examen des spectres uv des six autres alcaloïdes isolés permet de les rattacher au noyau acridanone-9 (9, 10). Quatre d'entre eux sont identifiés par leurs caractéristiques spectrales: ir, sm (11) et <sup>1</sup>H rmn à des alcaloïdes connus: mélicopine (2), mélicopidine (3), diméthoxy-1-3 méthyl-10 acridanone-9<sup>3</sup> (4) et xanthévodine (5).

Ces identifications sont confirmées par comparaison avec les données bibliographiques (12, 13, 14, 15, 16) et avec des témoins authentiques pour les trois

<sup>1</sup>LXII = Isoborrérine, nouvel alcaloide indolo-isoprénique de *Flindersia fournieri*—F. Tillequin et M. Koch—*Phytochemistry* (à paraître).

<sup>3</sup>La numérotation des acridones adoptée ici est celle de GRAEBE utilisée in Beilstein's

Handbuch der organischen Chemie.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Dans cette précédente publication, antérieure à la révision de Hartley (1), Bauerella simplicifolia (Endl.) Hartley subsp. neo-scotica (P. S. Green) Hartley (= Acronychia simplicifolia (Endl.) McGillivray et Green subsp. neo-scotica P. S. Green in (2) = Bauerella baueri sensu Guillaumin in (3)) est désigné sous le nom impropre de Bauerella baueri (Schott) Engler.

premiers. L'identification de la xanthévodine (5) est confirmée par corrélation chimique. Sa méthylation par le sulfate de méthyle en présence de carbonate de potassium dans l'acétone anhydre conduit à la mélicopidine (3).

Le cinquième alcaloïde du type acridanone-9 n'a pas encore, à notre connaissance, été décrit à l'état naturel. Il cristallise dans l'acétate d'éthyle, F=238-240°,  $[\alpha]^{20}578 = 0^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>). Son spectre de masse présente un pic moléculaire à M<sup>+</sup>=315 permettant de lui assigner la formule brute C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> et un pic de base à m/e = 300. Son spectre ir présente une bande intense à 3400 cm<sup>-1</sup> caractéristique d'un groupement NH. Le spectre de rmn montre un signal élargi centré sur 8.93 ppm et échangeable contre D<sub>2</sub>O attribuable au groupement NH, un doublet de doublets centré sur 8.36 ppm  $(J=9~{\rm Hz},~J'=2~{\rm Hz})$  attribuable au proton en 8 d'une acridone non substituée en positions 6 et 7, deux triplets de doublets (J=9)Hz, J'=2 Hz) à 7.53 et 7.14 ppm attribuables aux protons en 6 et 7, un doublet de doublets à 7.37 ppm (J=9 Hz, J'=2 Hz) attribuable au proton en 5 et enfin quatre singulets de 3 protons chacun à 4.05, 3.99, 3.98 et 3.92 ppm attribuables à quatre groupements méthoxyle. L'ensemble de ces données permet d'attribuer à cet alcaloïde une structure de tétraméthoxy-1,2,3,4 acridanone-9 (6). Une étude chimique a permis de confirmer cette structure. Cet alcaloïde n'est pas acétylable par l'anhydride acétique qui ne réagit pas sur le groupement NH des acridones (17). Il est par contre facilement méthylé à l'azote par action de l'iodure de méthyle en présence de potasse dans l'acétone anhydre (18) qui conduit alors à la tétraméthoxy-1,2,3,4 méthyl-10 acridanone-9 ou mélicopicine (8), identique à un échantillon authentique (19).

La sixième acridanone-9 isolée des feuilles de Bauerella simplicifolia subsp. neo-scotica n'a pas été non plus, à notre connaissance, décrite à l'état naturel. Elle cristallise dans l'acétate d'éthyle,  $F = 256 - 257^{\circ}$ ,  $[\alpha]^{20}578 = 0^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>). Le pic moléculaire apparait à M+=255 sur son spectre de masse et permet de lui attribuer la formule brute C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>. La présence d'un ion de fragmentation intense à m/e = 254 (M-1) suggère l'absence de substituants en positions 2 et 4. Son spectre ir présente une large bande à 3360 cm<sup>-1</sup> caractéristique d'un groupement NH. Le spectre de rmn montre un signal centré sur 11.27 ppm, échangeable contre D<sub>2</sub>O attribuable au groupement NH, un doublet de doublets à 8.01 ppm (J=9 Hz, J'=2 Hz) attribuable au proton en 8 d'une acridone non substituée en 6 et 7, deux triplets de doublets (J=9 Hz, J'=2 Hz) à 7.53 et 7.09 ppm attribuables aux protons en 6 et 7, un doublet de doublets à 7.30 ppm (J=9 Hz, J'=2 Hz)attribuable au proton en 5, un système AB de deux protons aromatiques (J=2 Hz)à 6.38 et 6.15 ppm attribuable aux protons en 2 et 4 et enfin deux singulets de 3 protons chacun à 3.79 et 3.75 ppm attribuables à deux groupements méthoxyle. L'ensemble de ces données permet d'attribuer à l'alcaloïde considéré une structure de diméthoxy-1,3 acridanone-9 (7). Cet alcaloïde n'est pas acétylable par l' anhydride acétique. Il est par contre aisément méthylé à l'azote par l'iodure de méthyle en présence de potasse dans l'acétone anhydre, donnant naissance à la diméthoxy-1,3 méthyl-10 acridanone-9 (4). Sa structure est définitivement établie par identification à un produit de référence synthétisé selon un procédé antérieurement décrit (20).

# EXPERIMENTAL

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOIDES.—Les feuilles séchées de Bauerella simplicifolia subsp. neo-scotica (14 kg) réduites en poudre fine sont humectées par la moitié de leur masse

d'ammoniaque à 10% puis extraites par l'éther éthylique dans un appareil de Soxhlet. La solution éthérée obtenue est épuisée par de l'acide chlorhydrique N jusqu'à réaction de Valser-Mayer négative. Les solutions aqueuses acides ainsi obtenues sont réunies, alcalinisées par l'ammoniaque, puis extraites au dichlorométhane. Les solutions organiques réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre et distillées sous pression réduite jusqu'à siccité, fournissent un résidu de 86 g d'alcaloïdes totaux (Rdt: 0.61%).

Les alcaloïdes totaux sont ensuite isolés par chromatographies successives sur colonnes

d'alumine puis de silice.

Caracteristiques physiques et spectrales des alcaloides isolés.

Caracteristiques physiques et spectrales des alcaloides isolés. Kohusaginine (1): (40% des A.T.) cristallise dans le chloroforme, f=164°; C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>; [ $\alpha$ ]<sup>20</sup>578 = 0° (CHCl<sub>3</sub>); uv:  $\lambda$  EtOH max nm (log  $\epsilon$ ): 244 (4.37), 251 (4.39), 307 (3.97), 319 (4.01), 333 (3.95); ir:  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 3130, 3080, 3000, 2930, 2860, 2830, 1630, 1595, 1510, 1490, 1430, 1875, 1265, 1215, 780, 750; sm: m/e (%): 259 (M+) (100), 244 (46), 216 (13), 201 (10), 186 (10), 173 (5); rmn (80 MHz, CDCl<sub>2</sub>, TMS):  $\delta$ =7.36 (1H, d, J=3 Hz), 7.24 (1H, s), 7.18 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=3 Hz), 4.27 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.95 (3H, s).

Mélicopine (2): (3% des A.T.) cristallise dans le chloroforme, f=176-178°; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>; [ $\alpha$ ]<sup>20</sup>578 = 0° (CHCl<sub>3</sub>); uv:  $\lambda$  EtOH max nm (log  $\epsilon$ ): 215 (4.25), 251 (4.41), 271 (4.72), 302 (4.12), 404 (3.80); ir:  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 3010, 2940, 2895, 2840, 1650, 1625, 1605, 1500, 1350, 1070, 950, 760; sm: m/e (%): 313 (M-) (75), 299 (28), 298 (100), 284 (21), 280 (10), 270 (50), 268 (13), 255 (10), 254 (8), 169 (8); rmn (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta$ =8.53 (1H, dd, J=9 Hz, J'=2 Hz, H-8), 7.90 à 7.28 (3H, m, H-5, H-6, H-7), 6.08 (2H, s, -O-CH<sub>2</sub>-O-), 4.01, 3.98 et 3.97 (3 x 3H, 3s, 2 O-Me et 1 N-Me).

Mélicopidine (3): (10 des A.T.) cristallise dans l'ether, f=121-122°; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>; [ $\alpha$ ]<sup>20</sup>578 = 0° (CHCl<sub>3</sub>); uv:  $\lambda$  EtOH max nm (log  $\epsilon$ ): 221 (4.21), 252 (ep.) (4.37), 276 (4.68), 302 (4.10), 325 (3.68), 399 (3.92); ir:  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 3010, 2940, 2905, 2845, 1650, 1635, 1605, 1510, 1455, 1430, 1340, 1070, 980, 760; sm: m/e (%): 313 (M+) (100), 298 (53), 285 (22), 280 (26), 271 (12), 270 (76), 269 (11), 268 (27), 255 (18), 253 (10), 252 (47), 240 (11), 224 (13), 212 (9), 169 (11); rmn (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta$ =8.26 (1H, dd, J=9 Hz, J=2 Hz, J=8, 7, 70 à 7.00 (3H, m, H-5, H-6, H-7), 6.02 (2H, s, -O-CH<sub>2</sub>-O-), 4.05, 3.84 et 3.82 (3 x 3H, 3s, 2 O-Me et 1 N-Me).

Diméthoxy-I, 3 méthyl-10 acridanone-9 (4): (2% des A.T.) cristallise dans le chloroforme, f=165°; C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; [ $\alpha$ 

m, H-5, H-6, H-7), 6.31 (1H, d, J=2 Hz, H-2), 6.23 (1H, d, J=2 Hz, H-4), 3.94 et 3.89 (2 x 3H, 2s, 2 O-Me), 3.69 (3 H, s, N-Me).

Nanthévodine (5): (20% des A.T.) cristallise dans l'acetone, f=213-214°; C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>; [α]<sup>20</sup> 578 = 0° (MeOH); uv: λ EtOH max nm (log ε): 260 (ep.) (4.32), 271 (4.60), 287 (4.10), 386 (3.80); ir: ν max cm<sup>-1</sup>: 3420 3060, 3000, 2950, 2910, 2855, 1640, 1615, 1605, 1545, 1455, 1440, 1275, 1075, 1065, 985, 960, 765; sm: m/e (%): 299 (100), 284 (85), 256 (35), 254 (50), 198 (20); rmn (270 MHz, D.M.S.O. -d<sub>6</sub>; TMS): δ=10.80 (1H, s, ech. D<sub>2</sub>O, NH), 8.04 (1H, dd, J=9 Hz, J'=2 Hz, H-8), 7.75 (1H, dd, J=9 Hz, J'=2 Hz, H-5), 7.54 (1H, td, J=9 Hz, J'=2 Hz, H-6), 7.12 (td, J=9 Hz, J'=2 Hz, H-7), 6.07 (2H, s, -O-CH<sub>2</sub>-O-), 3.97 et 3.77 (2 x 3H, 2s, 2 O-CH<sub>3</sub>).

Tétramethoxy-1, 2, 3, 4 acridanone-9 (6): (10% des A.T.) cristallise dans l'acétate d'éthyle, f= 288-240°; C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>; [α]<sup>20</sup> 578=0° (CHCl<sub>3</sub>); uv: λ EtOH max nm (log ε): 218 (4.05), 264 (4.65), 390 (3.72): ir: ν max cm<sup>-1</sup>: 3400, 3000, 2945, 2850, 1635, 1620, 1605, 1470, 1415, 1075, 995, 985, 765; sm: m/e (%): 315 (M<sup>+</sup>) (35), 300 (100), 270 (12), 257 (16), 242 (17), 239 (12); rmn (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ=8.93 (1H, s large, ech. D<sub>2</sub>O, NH), 8.36 (1H, dd, J=9 Hz, J'=2 Hz, H=8), 7.53 (1H, td, J=9 Hz, J'=2 Hz, H=6), 7.37 (1H, dd, J=9 Hz, J'=2 Hz, H=5), 7.14 (1H, td, J=9 Hz, J'=2 Hz, H=7), 4.05, 3.99, 3.98 et 3.92 (4 x 3H, 4s, 4 O-Me).

Diméthoxy-1,3 acridanone-9 (7): (15% des A.T.) cristallise dans l'acétate d'éthyle, f= 256-257°; C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>; [α]<sup>20</sup>578=0° (MeOH); uv: λ EtOH max nm (log ε): 223 (4.10), 245 (ep.) (4.40), 256 (4.59), 265 (4.66), 285 (4.05), 314 (3.75), 374 (3.84); ir ν max cm<sup>-1</sup>: 3360, 3000, 2950, 2860, 1645, 1620, 1600, 1220, 965, 745; sm: m/e (%): 255 (M<sup>+</sup>) (100), 254 (39), 227 (8), 226 (49), 225 (18), 154 (8); rmn (270 MHz, D.M.S.O. -d<sub>6</sub>; TMS): δ=11.27 (1H, s, ech. D<sub>2</sub>O, NH), 8.01 (1H, dd, J= 9 Hz, J'= 2 Hz, H=6), 7.30 (1H, dd, J= 9 Hz, J'= 2 Hz, H=6), 7.00 (1H, td, J= 9 Hz, J'= 2 Hz, H=7), 6.38 (1H, d

#### Corrélations chimiques

MÉTHYLATION DE LA XANTHÉVODINE (5).—Une solution de 100 mg de xanthévodine (5) dans 4 ml de Me<sub>2</sub>CO anhydre est additionnée de 0.2 ml de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et de 250 mg de  $K_2CO_3$  puis chauffée à reflux pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite, dilué á l'eau et extrait par 3 x 10 ml de CHCl<sub>3</sub>. La solution chloroformique, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, est distillée jusqu'a siccité. Une chromatographie sur colonne de silice du résidu permet d'obtenir 80 mg de mélicopidine (3), identique au produit naturel (f, uv, ir, sm, rmn,

MÉTHYLATION DE LA TÉTRAMÉTHOXY-1,2,3,4 ACRIDANONE-9 (6).--Une solution de 80 mg de tétraméthoxy-1,2,3,4 acridanone-9 (6) dans 10 ml de Me<sub>2</sub>CO anhydre est additionnée de 2 g de pastilles de KOH pulvérisées et de 5 ml de Mel. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé 2 h à reflux puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par l'eau et extrait par 3 x 10 ml de CHCl<sub>3</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu fournit, après chromatographie sur colonne de silice, 60~mg de mélicopicine (8) qui cristallise dans  $C_6H_{6^1}$  f=130°. Ce produit est identique à un échantillon authentique de mélicopicine (f, uv, ir, sm, rmn, ccm).

MÉTHYLATION DE LA DIMÉTHOXY-1,3 ACRIDANONE-9 (7).—A une solution de 75 mg de diméthoxy-1,3 acridanone-9 (7) dans 8 ml de Me<sub>2</sub>CO anhydre, sont additionnés 4 ml de MeI et 1,5 g de pastilles de KOH pulvérisées. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 3 hr puis évaporé sous pression réduite. Après addition d'eau, le milieu est extrait par 3 x 10 ml de CHCl3. La solution chloroformique, séchée sur Na2SQ4 anhydre, est distillée à sec. Le résidu obtenu, chromatographié sur colonné de silice, permet d'obtenir 55 mg de diméthoxy-1,3 méthyl-10 acridanone-9 (4), identique au produit naturel (f, uv, ir, sm, rmn, ccm).

SYNTHÉSE TOTALE DE LA DIMÉTHOXY-1,3 ACRIDANONE-9 (7).-La condensation de l'acide chloro-2 benzoïque avec la diméthoxy-3,5 aniline conduit à une diphénylamine dont la cyclisation par l'acide polyphosphorique fournit la diméthoxy-1,3 acridanone-9 (7) selon un procédé antérieurement décrit (20). Le produit de référence ainsi synthétisé est identique au produit naturel (f, uv, ir, sm, rmn, ccm).

# DISCUSSION

Les alcaloïdes des feuilles de Bauerella simplicifolia subsp. neo-scotica sont, pour la plupart, des acridanones-9 et appartiennent donc au même type structural que les alcaloïdes majoritaires isolés des écorces de tronc de cette espèce: mélicopidine et acronycine (4). Si la teneur en alcaloïdes totaux des écorces est supérieure à celle des feuilles, ces dernières se caractérisent par une plus grande diversité chimique.

### REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer nos remerciements à Mr A. Escaut (I.C.S.N. du C.N.R.S., Gif-sur-Yvette, France) et à Mr E. Fellion pour leur aide lors de l'extraction des alcaloides, ainsi qu'au Pr T. G. Hartley (C.S.I.R.O., Division of plant industry, Herbarium australiense, Canberra, Australie) pour de précieuses informations concernant le genre Bauerella et au Pr P. G. Waterman (Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Strathclyde, Glasgow, Grande-Bretagne) pour de fructueuses discussions sur la structure des nouveaux alcaloides.

Nous sommes redevables des témoins authentiques de mélicopine au C.S.I.R.O. (Division of Industrail Chemistry, University of Sydney, Australie), de mélicopieine aux Profs. J. Vaquette et A. Cavé (Laboratoire de Matière Médicale, Centre d'Etudes Pharmaceutiques de l'Université Paris XI, Châtenay-Malabry, France) et de diméthoxy-1,3 méthyl-10 acridanone-9 au Dr C. Kan-Fan (I.C.S.N. du C.N.R.S., Gif-sur-Yvette, France).

Received 14 November 1979.

## BIBLIOGRAPHIE

- T. G. Hartley, J. Arnold Arbor., **56**, 164 (1975). P. S. Green, J. Arnold Arbor., **51**, 204 (1970). A. Guillaumin, "Flore analytique et synoptique de la Nouvelle-Calédonie: Phanérogames", 3. O.R.S.C., Paris, 1948. M. Bert, M. Koch et M. Plat, Phytochemistry, 13, 301 (1974).

- 8.
- 9.
- 10.
- 11.
- M. Bert, M. Koch et M. Plat, Phytochemistry, 13, 301 (1974).
  L. H. Briggs et L. D. Colebrook, J. Chem. Soc., 2458 (1960).
  A. V. Robertson, Aust. J. Chem., 16, 451 (1963).
  D. M. Clugston et D. B. MacLean, Can. J. Chem., 43, 2516 (1965).
  F. N. Lahey, I. Lauder et M. MacCamish, Aust. J. Chem., 22, 431 (1969).
  J. Reisch, K. Szendrei, E. Minker et I. Novak, Die Pharmazie, 27, 208 (1972).
  R. D. Brown et F. N. Lahey, Aust. J. Sci. Res., A3, 593 (1950).
  J. H. Bowie, R. G. Cooks, R. H. Prager et H. M. Thredgold, Aust. J. Chem., 20, 1179 (1967).
  S. Johne et D. Gröger, Die Pharmazie, 27, 195 (1972) (et références citées).
  J. E. Saxton, "The acridine alkaloids" in R. M. Acheson, "Acridines", John Wiley and Sons, New York, 1973 (et références citées). 13.
- Sons, New York, 1973 (et références citées).

  J. Holubek et O. Strouf, "Spectral data and physical constants of alkaloids", Heyden and Son Ltd, London, 1965. 14.
- 16.
- 18.
- C. Kan-Fan, B. C. Das, P. Boiteau et P. Potier, Phytochemistry, 9, 1283 (1970).
  J. A. Lamberton, Aust. J. Chem., 19, 1995 (1966).
  J. Hlubucek, E. Ritchie et W. C. Taylor, Aust. J. Chem., 23, 1881 (1970).
  J. Vaquette, R. Hocquemiller, J. L. Pousset et A. Cavé, Planta medica, 33, 78 (1978).
  J. Vaquette, M. O. Cleriot, M. Paris, J. L. Pouset, A. Cavé et R. R. Paris, Pl. med. Phytother., 8, 57 (1974).
  M. Lonescu et I. Mester, Rev. Roum, Chim., 14, 789 (1960). **1**9.
- 20. M. Ionescu et I. Mester, Rev. Roum. Chim., 14, 789 (1969).