

## ASPIDOSPERMA DE GUYANE: ALCALOÏDES DE ASPIDOSPERMA MARCGRAVIANUM

G.M.T. ROBERT,<sup>1</sup> A. AHOND, C. POUPAT, P. POTIER,  
avec la collaboration de C. JOLLÈS et A. JOUSSELIN,<sup>2</sup>

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 Gif-Sur-Yvette, France

et H. JACQUEMIN

Centre O.R.S.T.O.M., B.P. 165, Cayenne, Guyane

**ABSTRACT.**—Twelve new alkaloids have been obtained from the root bark, trunk bark, and leaves of *Aspidosperma marcgravianum*: 16-epi isositsirikine 3S,4S N-oxide (**36**), 3,4,5,6 tetrahydro-18,19 dihydrocorynantheol (**37**), 2-ethyl-3[2-(3-acetylpiperidino) ethyl] indole (**38**), 18-oxohaplocidine (**39**), 16(S)isositsirikine N-oxide (**40**), 18,19-dihydroantirrhine (**41**), isogeissoschizol (**42**), 10-methoxy-isogeissoschizol (**43**), isoantirrhine (**44**) 17,4',5',6' tetrahydro-17(R) usambarensine N-oxide (**45**), N<sub>B</sub>-carbomethoxy-17,4',5',6' tetrahydro-17(R)usambarensine (**46**), N<sub>B</sub>-carboethoxy-17,4',5',6' tetrahydro-17(R)usambarensine (**47**). Thirty-four known alkaloids were also isolated: 16 of them have been obtained for the first time from the genus *Aspidosperma*.

Le genre *Aspidosperma* est très largement répandu en Amérique du Sud; Woodson, qui en fit la dernière révision complète en 1951 (1), retint 52 espèces, réparties en neuf séries. Plusieurs espèces nouvelles ont été décrites depuis lors. Nombreuses sont les espèces qui ont donné lieu à une étude de leurs constituants alcaloïdiques; malheureusement, ces travaux s'avèrent très inégaux, des plus exhaustifs aux plus succincts, ce qui rend difficile actuellement une approche chimiotaxonomique sérieuse: si l'on reprend celle que fit Gilbert en 1966 (2) en s'appuyant seulement sur les deux ou trois alcaloïdes principaux de chaque espèce, qu'on l'actualise en y ajoutant les nombreux résultats publiés depuis, tout en essayant de s'en tenir à la classification botanique de Woodson, on s'aperçoit que, des conclusions auxquelles on arrive, naissent de profondes divergences entre classification botanique et résultats chimiques.

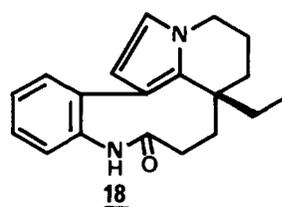
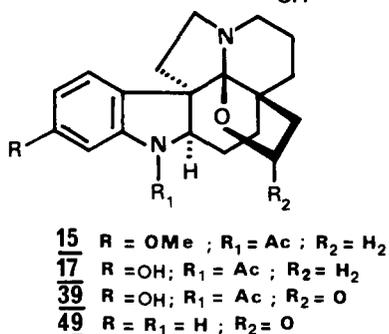
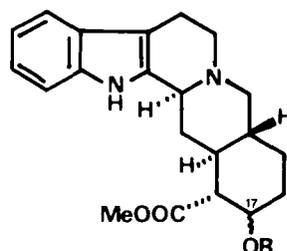
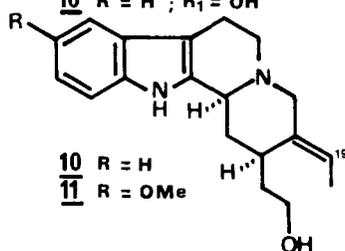
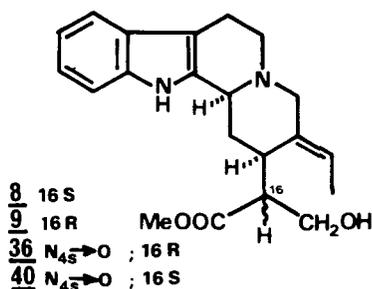
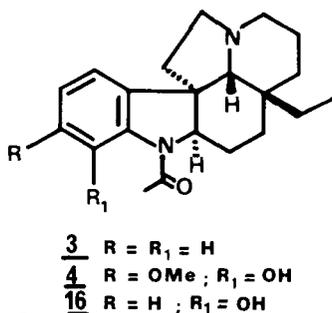
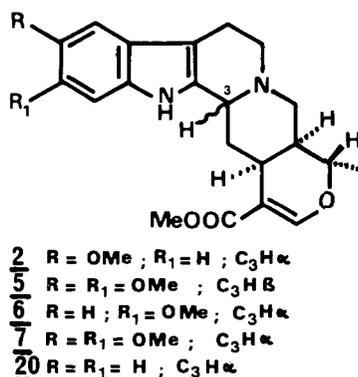
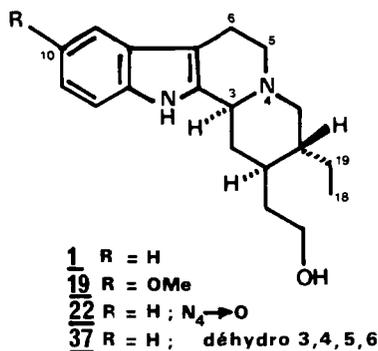
Après avoir étudié les graines de *Aspidosperma album* (3) de la série *nobiles*, nous nous sommes attachés à isoler, séparer et caractériser les alcaloïdes de *Aspidosperma marcgravianum*, de la série *nitida*, récolté en Guyane où il ne semble pas connaître d'utilisation médicinale mais où son bois est fort apprécié; les Amérindiens Wayapi l'appellent: palakui, les Boni: sama ati, les Taki-taki: witi pariudu et les Créoles: citronnelle blanche.

Les rares travaux antérieurs ayant porté sur cette espèce avaient abouti à la caractérisation de cinq alcaloïdes indoliques: dihydrocorynanthéol (**1**) et aricine (**2**) d'abord (4), N-acétylaspidospermidine (**3**), aspidocarpine (**4**), et réserpine (**5**) ensuite (5).

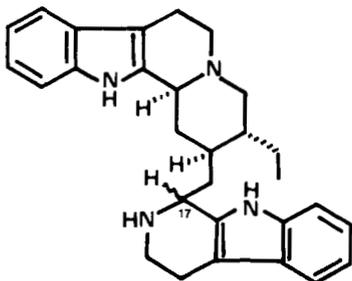
Des trois parties de la plante étudiée: feuilles (F), écorces de tiges (ET) et écorces de racines (ER), 46 alcaloïdes ont été caractérisés (tableau 1). Dix-huit d'entre eux avaient déjà été décrits dans un *Aspidosperma*: dihydrocorynanthéol (**1**) (produit majoritaire des ET et ER: son étude spectrale a été complétée, voir partie expérimentale), aricine (**2**) (ET, ER), aspidocarpine (**4**) (ET, ER), réserpine (**5**) (ET, ER), réserpine (**6**) (ET), isoréserpine (**7**) (ET, ER), isositsirikine (**8**) (ET, ER, F), épi-16 isositsirikine (**9**) (ET, ER, F), geissoschizol (**10**) (F), méthoxy-10 geissoschizol (**11**) (ER), β-yohimbine (**12**) (ER), yohimbine (**13**) (ER), O-acétylyohimbine (**14**) (ER), aspidolimidine (**15**) (ET, ER), limapodine (**16**) (ET, F), haplocidine (**17**) (ER), rhazinilam (**18**) (ER) et

<sup>1</sup>Cette étude fait partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences de G. Robert, soutenue le 28 Octobre 1982 à l'Université de Paris-Sud.

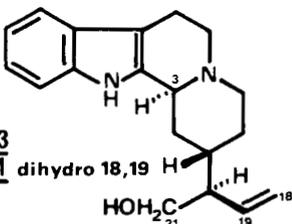
<sup>2</sup>A. Joussetin et C. Jollès ont participé à une partie de ce travail lors du bref stage de fin d'études qu'ils ont effectué dans notre laboratoire.



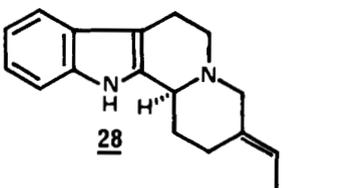
méthoxy-10 dihydrocorynanthéol (**19**) (ER); 16 autres sont identifiés pour la première fois dans ce genre: tétrahydroalstonine (**20**) (ET, ER), ochrolifuanine A (**21A**) (ET, ER, F), N<sub>B</sub>-oxyde de dihydrocorynanthéol (**22**) (ET), antirhine (**23**) (ER), usambarensine (**24**), (F), tétrahydro usambarensine 17(R) (**25**) (ER, F où ce produit est majoritaire), tétrahydro-usambarensine 17(S) (**26**) (F), dihydro-5',6' usambarensine (**27**) (F), deplanchéine (**28**) (ER), tétrahydrosécodine (**29**) (ER), dihydro-18,19 sitsirikine-16(R) (**30**) (ER), dihydro-18,19 sitsirikine-16(S) (**31**) (ER), descarbométhoxy-16 dihydro-16,17 hydroxy-17 épi-19 ajmalicine (**32**) (ER), éthyl-2 (éthyl-3 pipéridino) 2 éthyle-3 indole (**33**) (ER), quinidine (**34**) (F) et dihydroquinidine (**35**) (F). Il faut remarquer que si, d'un point de vue biogénétique, il n'est pas très surprenant de mettre en évidence la présence de quinidine et de dihydroquinidine à côté de celle des autres alcaloïdes in-



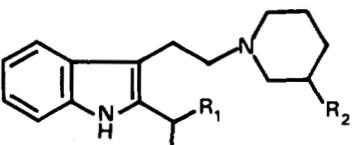
21A 17R  
21B 17S



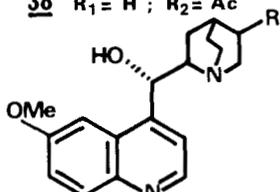
23  
41 dihydro 18,19 H



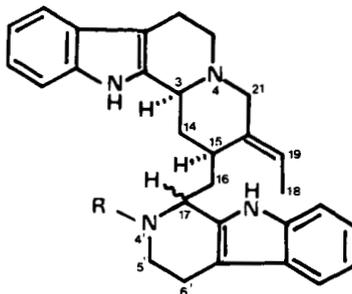
28



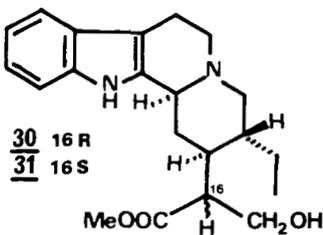
29 R<sub>1</sub> = COOMe ; R<sub>2</sub> = Et  
33 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = Et  
38 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = Ac



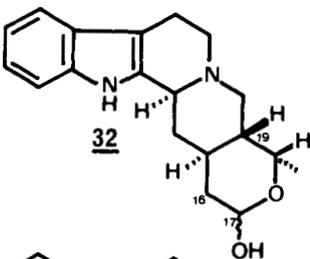
34 R = CH=CH<sub>2</sub>  
35 R = Et



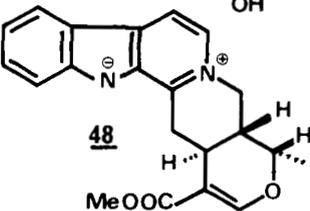
24 R = H ; déhydro 17, 4', 5', 6'  
25 R = H ; 17R  
26 R = H ; 17S  
27 R = H ; déhydro 17, 4'  
45 R = H ; N<sub>45</sub> → O ; 17R  
46 R = COOMe ; 17R  
47 R = COOEt ; 17R



30 16R  
31 16S



32



48

doliques, c'est, à notre connaissance, la première fois que leur présence simultanée dans une plante est signalée. A noter que l'un des deux composés **30** et **31** avait été isolé de *Aspidosperma oblongum* (6) sans précision de la configuration en 16: nous avons donc caractérisé ces deux alcaloïdes pour la première fois à l'état naturel, en les comparant avec les produits d'hémisynthèse (7). A noter aussi que les deux alcaloïdes **25** et **26**, cités ci-dessus, ont, en fait, été isolés ici, à l'état naturel, pour la première fois.

Enfin, douze alcaloïdes sont isolés et caractérisés pour la première fois à l'état naturel: les composés **36** et **37** des écorces de tiges, les composés **38** à **44** des écorces de racines et les composés **45**, **46** et **47** des feuilles. Tous ces composés ont été obtenus en

TABLEAU 1.

Partie de la plante étudiée (quantité de matériel végétal)	Alcaloïdes totaux extraits (rendement)	Alcaloïdes isolés
ET (0,25 kg) . . . . .	2,432 g (9,72 g/kg)	<b>1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 15, 16;</b> <b>20,<sup>a</sup> 21A,<sup>a</sup> 22;<sup>a</sup></b> <b>36,<sup>b</sup> 37<sup>b</sup></b>
ER		
1er lot (0,36 kg) . . . . .	2,07 g (5,75 g/kg)	<b>1, 2, 7, 9, 11, 12;</b> <b>23,<sup>a</sup> 25<sup>a</sup></b>
2ème lot (0,39 kg) . . . . .	7,1 g (18,2 g/kg)	<b>1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19;</b> <b>20,<sup>a</sup> 21A,<sup>a</sup> 23,<sup>a</sup> 28,<sup>a</sup> 29,<sup>a</sup> 30,<sup>a</sup> 31,<sup>a</sup> 32,<sup>a</sup> 33;<sup>a</sup></b> <b>38,<sup>b</sup> 39,<sup>b</sup> 40,<sup>b</sup> 41,<sup>b</sup> 42,<sup>b</sup> 43,<sup>b</sup> 44<sup>b</sup></b>
F		
1er lot (0,4 kg) . . . . .	1,43 g (3,57 g/kg)	<b>8, 9, 16;</b> <b>24,<sup>a</sup> 25,<sup>a</sup> 26;<sup>a</sup></b> <b>46,<sup>b</sup> 47<sup>b</sup></b>
2ème lot (2,25 kg) . . . . .	5,18 g (2,3 g/kg)	<b>8, 9, 10;</b> <b>21A,<sup>a</sup> 24,<sup>a</sup> 25,<sup>a</sup> 26,<sup>a</sup> 27,<sup>a</sup> 34,<sup>a</sup> 35;<sup>a</sup></b> <b>45<sup>b</sup></b>

<sup>a</sup>Alcaloïdes isolés pour la première fois dans ce genre.

<sup>b</sup>Alcaloïdes nouveaux.

Les autres alcaloïdes étaient déjà connus dans le genre *Aspidosperma*.

très faible quantité, ce qui a, dans certains cas, limité nos possibilités d'analyse structurale.

L'isolement et l'identification des alcaloïdes **25** et **26** ont été conduits dans le même temps que Le Men et coll. en réalisant l'hémisynthèse: les tétrahydro-17,4',5',6'-usambarensines-17(R) **25** et 17(S) **26** naturelles et hémisynthétiques ont été comparées et se sont révélées, en tous points, identiques (8). Les données spectrales, complétées, figurent dans la partie expérimentale. Seuls les spectres de rmn seront décrits ici. Les déplacements chimiques des protons et leurs attributions figurent dans le tableau 2. Des irradiations sélectives ont permis de mettre en évidence l'enchaînement CH-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH des positions 3, 14, 15, 16, 17, les deux protons en position 21 et la chaîne éthylidène fixée en position 20. La différence des déplacements chimiques des protons H-(C-17) dans les deux composés **25** et **26** s'explique par le changement de configuration en cette position.

L'irradiation sélective des H-(C-3), H-(C-21) et H-(C-17) sur le spectre de rmn du carbone non découplé a confirmé les attributions proposées. L'interprétation des spectres de rmn du carbone a été faite par corrélation avec ceux des ochrolifuanines A **21A** et B **21B** (9) et celui de la dihydro-5',6'-usambarensine (10) (tableau 3). On remarque ainsi la très bonne analogie des déplacements chimiques des carbones de la partie  $\beta$  carboline de **25** et **26** avec ceux des carbones correspondants des ochrolifuanines A et B; l'analogie des déplacements chimiques des C-14, C-15 et C-21 avec ceux de la dihydro-5',6'-usambarensine **27** montre un blindage de 5 à 7 ppm en moyenne par rapport aux carbones correspondants des ochrolifuanines, ce qu'explique la présence d'une chaîne éthylidène en C-20; les différences de déplacements chimiques observées pour ces mêmes carbones et pour le C-17 entre les alcaloïdes **25** et **26**, modestes, sont du même ordre que celles enregistrées entre les ochrolifuanines A et B: elles traduisent l'influence du substituant fixé en C-16 et donc la configuration en C-17; les valeurs situées les plus à champ faible dans le couple ochrolifuanines A et B sont attribuées à l'ochrolifuanine B **21B** (H $_{\alpha}$ -(C-17)): on peut donc raisonnablement en déduire que les valeurs les plus à champ faible, observées pour **26**, par rapport à **25**, sont attribuables à

TABLEAU 2. Spectres de rmn du  $^1\text{H}$  enregistrés à 400 MHz dans  $\text{CDCl}_3$ 

Composé 25		Attributions des signaux	Composé 26	
8,55	(1H, s)	NH	8,6	(1H, s)
7,18	(1H, s)	NH	7,3	(1H, s)
7,55-6,9	(8H, m)	$\text{C}_9\text{-H}$ à $\text{C}_{12}\text{-H}$	7,5-7,0	(8H, m)
		$\text{C}_9\text{-H}$ à $\text{C}_{12}\text{-H}$		
5,4	(1H, q, $J=7$ Hz)	$\text{C}_{19}\text{-H}$	5,5	(1H, q, $J=7$ Hz)
4,25	(1H, s)	$\text{C}_3\text{-H}$	4,2	(1H, s)
4,17	(1H, d, $J=12$ Hz)	$\text{C}_{17}\text{-H}$	3,71	(1H, dd, $J=9$ et 2 Hz)
3,62	(1H, d, $J=13$ Hz)	$\text{C}_{21}\text{-H}_x$	3,65	(1H, d, $J=13$ Hz)
3,1	(1H, m)	$\text{C}_{15}\text{-H}$	3,1	(1H, m)
2,93	(1H, d, $J=13$ Hz)	$\text{C}_{21}\text{-H}_y$	2,93	(1H, d, $J=13$ Hz)
2,20	(2H, m)	$\text{C}_{14}\text{-H}_x$	2,23	(1H, ddd, $J=14,7$ et 7 Hz)
		$\text{C}_{14}\text{-H}_y$	2,05	(1H, ddd, $J=14,4$ et 4 Hz)
1,58	(3H, d, $J=7$ Hz)	$\text{C}_{18}\text{-H}_z$	1,7	(3H, d, $J=7$ Hz)
1,67	(1H, dd, $J=14$ et 12 Hz)	$\text{C}_{16}\text{-H}_x$	1,63	(1H, m)
1,20	(1H, dd, $J=14$ et 12 Hz)	$\text{C}_{16}\text{-H}_y$	1,45	(1H, m)

une configuration  $\text{H}_\alpha\text{-(C-17)}$  pour **26**. Enfin, le blindage, plus ou moins important, des C-3, C-5, C-6 et C-21 est, comme dans le cas de la dihydro usambarensine **27**, caractéristique d'une jonction *cis*-quinolizidine des cycles C et D (13) due à l'inversion du doublet de l'azote provoquée par la présence de la double liaison 19-20. Le composé **25** est donc bien la tétrahydro-17,4',5',6' usambarensine-17(R) et **26**, la tétrahydro-17,4',5',6' usambarensine-17(S).

Le composé **36** possède, en spectrométrie de masse, une fragmentation identique à celles de l'isositsirikine et de l'épi-16 isositsirikine, augmentées de 16 unités pour le pic moléculaire ( $\text{M}^+$  370). Son spectre uv est caractéristique d'un alcaloïde indolique non substitué. L'effet Cotton positif observé entre 250 et 300 nm sur le spectre de dichroïsme circulaire indique une configuration  $\alpha$  en C-3 (3S). Du spectre de rmn on déduit la présence de: quatre protons aromatiques (deux doublets à 7,46 et 7,26 ppm,

TABLEAU 3. Spectres de rmn du  $^{13}\text{C}$  enregistrés à 15,08 MHz dans  $\text{CDCl}_3$ 

N°des C	21A	21B	27	26	25	46	N°des C	21A	21B	27	26	25	46
2	134,7	134,6	136,8	135,9	135,5	135,3	2'	135,5	135,5	125,6	135,6	135,5	135,3
3	59,3	59,5	53,2	53,5	52,7	52,2							
5	52,6	52,9	51,6	51,4	51,4	51,1	5'	42,2	42,0	47,7	42,1	42,0	37,7
6	21,5	21,6	19,3 <sup>b</sup>	18,4	17,6	16,9	6'	22,4	22,4	17,8 <sup>b</sup>	22,3	22,9	21,2
7	107,3	107,3	107,3	108,4	108,9	107,4	7'	108,1	108,6	117,5	107,3	108,5	107,8
8	127,0	127,0	128,7	127,0	128,4	126,3	8'	127,2	127,2	128,0	127,0	127,1	128,2
9	117,7	117,7	119,2	118,1	118,9	117,6	9'	117,9	117,9	117,8	117,9	117,9	118,2
10 <sup>a</sup>	118,9	118,9	120,3 <sup>c</sup>	119,6	119,3	118,2	10 <sup>aa</sup>	119,0	119,3	119,9 <sup>c</sup>	119,4	118,9	118,8
11 <sup>a</sup>	121,0	120,9	124,6 <sup>d</sup>	121,8	121,5	121,5	11 <sup>aa</sup>	121,3	121,6	121,0 <sup>d</sup>	121,5	120,3	121,9
12	110,6	110,8	111,6	111,4	111,2	110,0	12'	110,9	110,8	112,1	111,1	111,1	110,0
13	135,9	135,8	137,4	136,2	135,8	135,3	13'	136,1	135,9	137,0	136,2	135,5	135,8
14	34,3	36,4	29	31,3	29,5	28,9	C=O						157,0
15	35,8	37,8	31,3	33,1	29,5	29,2	OCH <sub>3</sub>						49,6
16	38,1	38,4	36,4	38,0	37,7	36,0							
17	48,8	51,9	160,9	51,4	50,2	53,6							
18	11,0	11,2	12,6	13,1	12,6	12,5							
19	23,2	23,8	119,7	122,9	122,2	120,1							
20	42,2	42,5	134,9	134,4	134,3	133,6							
21	59,9	60,1	52,1	53,1	52,7	51,5							

<sup>a</sup>Les valeurs publiées de  $\delta$  ont été inversées conformément aux corrections apportées par G. W. Gribble et coll. (11).<sup>b</sup>Valeurs inversées par L. Angenot et coll. (12).<sup>c</sup>Valeurs inversées par L. Angenot et coll. (12).<sup>d</sup>Valeurs inversées par L. Angenot et coll. (12).

deux triplets à 7,15 et 7,09 ppm), une chaîne éthylidène (un quadruplet de un proton à 5,51 ppm, un doublet de trois protons à 1,6 ppm), un méthoxycarbone (un singulet de trois protons à 3,6 ppm) et un groupement alcool dont l'hydrogène mobile, échangeable par l'eau lourde, résonne à 2,96 ppm et les deux protons géminés à 3,89 ppm; la présence d'un massif à 4,6 ppm, attribué au H-(C-3), jointe aux données précédentes, nous ont orientés vers une structure de type N<sub>b</sub>-oxyde d'isositsirikine ou d'épi-16 isositsirikine. La réduction de **36** par le zinc en milieu chlorhydrique a fourni un composé identique à l'épi-16 isositsirikine **9**. Le déblindage observé sur le spectre de rmn pour le H-(C-3) s'expliquerait par la proximité du groupement N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> (14): déjà observé dans le cas du N<sub>b</sub>-oxyde-3S,4S du méthoxy-10 dihydro-18,19 corynanthéol (15) il serait en faveur d'une jonction C/D *cis*-quinolizidine. Le composé **36** serait donc le N<sub>b</sub>-oxyde-3S,4S de l'épi-16 isositsirikine.

Le spectre de masse de l'alkaloïde **37** montre un pic moléculaire à  $m/z$  294, des fragments caractéristiques d'un squelette de type  $\beta$  carboline et un pic de base à  $m/z$  249 que l'on peut rapprocher du pic, généralement important, observé sur les spectres des composés de type corynane à cycle E ouvert et dont on attribue la formation à la rupture de la liaison C-15-C-16 (16); un fragment à  $m/z$  265 (M<sup>+</sup>-29) indique l'existence d'une chaîne éthyle. Le spectre uv présente des maxima d'absorption à 219, 255, 308 et 366 nm en milieu neutre ou acide et à 219, 285, 324 et 416 nm en milieu alcalin qui rappellent les absorptions fournies par le chromophore  $\beta$  carbolinium de la serpentine **48** (17). Du spectre de rmn on peut déduire la présence de: deux protons pyridiniques (deux doublets à 8,08 et 7,98 ppm) quatre protons aromatiques (deux doublets à 8,0 et 7,9 ppm et deux triplets à 7,72 et 7,30 ppm) et une chaîne éthyle (un triplet de trois protons à 1,03 ppm). L'ensemble de ces données nous a conduits à attribuer à **37** la structure du  $\Delta_3, \Delta_5$  dihydro-18,19 corynanthéol; cette structure a été confirmée par hémisynthèse à partir du dihydro-18,19 corynanthéol (**1**), traité par le rétracétate de plomb (18).

Le composé **38** a un poids moléculaire de 298 et répond à la formule brute C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O. Sur son spectre ir on observe, outre une bande à 3450 cm<sup>-1</sup> (NH) une large bande carbonyle à 1700 cm<sup>-1</sup>. Son spectre uv est celui d'un alcaloïde indolique non substitué. Sur le spectre de masse, le pic moléculaire ( $m/z$  298, 20%) et le pic de base ( $m/z$  140) sont supérieurs de 14 unités aux pics correspondants observés sur le spectre de masse de l'éthyl-2 [(éthyl-3 piperidins)2-éthyl]-3 indole **33**, également présent dans la plante. Les spectres de rmn des deux composés sont aussi très proches: aux deux doublets (7,53 et 7,30 ppm) et aux deux triplets (7,13 et 7,08 ppm) dus à quatre protons aromatiques s'ajoutent les deux signaux de la chaîne éthyle en position 2 de l'indole (quadruplet de deux protons 2,81 ppm, et triplet de trois protons à 1,31 ppm); par contre, le signal attribuable au méthyle de la chaîne éthyle en position 3 du noyau pipéridinique (triplet de trois protons à 0,93 ppm), visible sur le spectre de **33**, n'est pas visible sur celui de **38**; sur celui-ci, on observe la présence d'un singulet de trois protons à 2,23 ppm. L'ensemble de ces données est en faveur du remplacement de la chaîne éthyle 3 en 3 du noyau pipéridinique de **33** par une chaîne acétyle: **38** serait donc l'éthyl-2 [(acétyl-3 pipéridino)-2 éthyl]-3 indole.

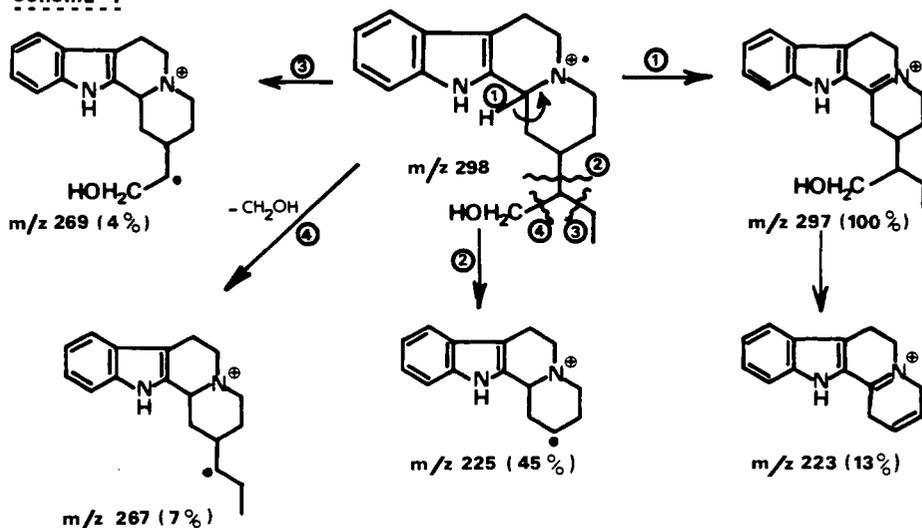
Le composé **39**, amorphe, obtenu en très faible quantité, a un poids moléculaire de 368 et répond à la formule brute C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Sur son spectre ir, on note la présence d'une large bande hydroxyle entre 3200 et 3400 cm<sup>-1</sup>, une large bande entre 1730 et 1760 cm<sup>-1</sup> attribuable à une fonction lactone et une bande d'amide à 1640 cm<sup>-1</sup>. Les absorptions maximales visibles sur son spectre uv, à 222, 260 et 298 nm sont caractéristiques d'un chromophore N-acylindolique: elles sont à rapprocher de celles déjà observées sur le spectre de l'haplocidine **17**, également présente dans la plante. Les fragments observés sur son spectre de masse, à  $m/z$  368, 324 (M-44), 309, 281, 174, 160 (pic de

base), 140 et 136 sont caractéristiques des alcaloïdes de type oxo-18 aspidoalbidine **49** (19). Ces premières données nous ont orientés vers une structure proche de celle de l'haplocidine **17**. Le spectre de rmn a fourni des arguments supplémentaires: outre le triplet à 7,08 ppm et les deux doublets à 7,0 et 6,96 ppm dus aux trois protons aromatiques, on y note la présence de deux doublets de un proton chacun à 2,48 et 2,05 ppm attribuables aux deux protons géminaux en H<sub>2</sub>-(C-19) subissant l'action d'un carbonyle en C-18; comme dans l'haplocidine, un singulet de trois protons à 2,38 ppm (2,33 pour l'haplocidine) est attribuable au méthyle du groupement N<sub>a</sub>-CO-CH<sub>3</sub>. Ces résultats nous ont amenés à proposer pour **39** une structure d'oxo-18 haplocidine.

Les spectres de l'alcaloïde **40** sont très proches de ceux du N<sub>b</sub>-oxyde d'épi-16 isositsirikine **36** décrits ci-dessus; comme **36**, **40** a un poids moléculaire de 370, répondant à la formule brute C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; sur le spectre ir on observe des bandes à 3590, 3200 et 1715 cm<sup>-1</sup>; le spectre uv est celui d'un alcaloïde indolique non substitué; malgré quelques variations d'intensité, les fragments visibles sur le spectre de masse sont les mêmes que ceux décrits pour **36**, qui nous avaient orientés, compte tenu des autres données spectrales, vers une structure de type N<sub>b</sub>-oxyde en série isositsirikine 16(S) ou épi-16 isositsirikine. Le spectre de rmn du <sup>1</sup>H confirme la présence de quatre protons aromatiques (deux doublets à 7,51 et 7,41 ppm et deux triplets à 7,24 et 7,16 ppm), une chaîne éthylidène (un quadruplet de un proton à 5,95 ppm et un doublet de trois protons à 1,78 ppm), un méthoxycarbone (un singulet de trois protons à 3,82 ppm); le signal attribué au H-(C-3) (s élargi à 4,58 ppm) montre, comme dans le cas de **36**, un fort déblindage dû à la présence de l'oxygène sur l'azote N<sub>b</sub> et suggère une jonction C/D *cis*-quinolizidine. La réduction de **40** par le zinc en milieu chlorhydrique a fourni l'isositsirikine 16(S): **40** est donc le N<sub>b</sub>-oxyde 3S,4S de l'isositsirikine 16(S).

Amorphe, l'alcaloïde **41** a un poids moléculaire de 298 et répond à la formule brute C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O. Sur le spectre ir, seules sont visibles des bandes OH et NH à 3600 et 3450 cm<sup>-1</sup>; le spectre uv est celui d'un alcaloïde indolique non substitué. La fragmentation observée sur le spectre de masse nous a orientés vers la série antirhine: en effet, en plus des fragments classiques du noyau tétrahydro β carboline à m/z 184, 170, 169, 156, 144 et 143, on y trouve les fragments fournis par l'antirhine, augmentés de deux unités, comme l'est le pic moléculaire lui-même; si l'on suppose la chaîne vinylique de l'antirhine saturée, on peut imaginer le mécanisme de fragmentation suivant.

Schéma 1



Ce schéma rend compte effectivement des principaux fragments observés sur le spectre de masse de **41**. Cette hypothèse de dihydroantirhine est confirmée par l'examen du spectre de rmn du  $^1\text{H}$ : en plus des signaux attribuables aux 4 protons aromatiques (deux doublets de un proton à 7,46 et 7,35 ppm et deux doublets de doublets à 7,14 et 7,09 ppm) et du multiplet à 4,35 ppm dû au H-(C-3), on note l'absence de tout signal caractéristique d'une chaîne vinyle mais la présence des deux signaux d'une chaîne éthyle (multiplet de deux protons à 1,29 ppm et triplet de trois protons à 0,9 ppm). Un effet Cotton positif observé entre 250 et 300 nm permet d'assurer la configuration en C-3 $\alpha$ . Si l'on admet celle de C-15 $\beta$  (biogénèse), on peut proposer pour **41** la structure d'une dihydro-18,19 antirhine sans préciser toutefois la configuration en C<sub>20</sub>.

Comme dans le cas de **41**, la détermination des structures de **42**, **43** et **44** a été limitée par les faibles quantités disponibles, ne nous permettant pas de préciser la stéréochimie complète.

Les composés **42** et **43** ne diffèrent que de 30 unités ( $m/z$  296 pour **42**, 326 pour **43**), attribuées à la présence d'un méthoxyle aromatique sur ce dernier, ce que confirme la rmn. Les analogies spectrales existant entre ces composés et les geissoschizol **10** et méthoxy-10 geissoschizol **11**, également présents dans cette plante, mais leur non-identité en ccm nous ont orientés vers une structure d'isomères, après que les résultats du dichroïsme circulaire (270 nm (+2,45), 285 nm (+1,63) pour **42** et 275 (+1,95) pour **43**) nous aient fait éliminer la possibilité d'une épimérie en 3, malgré une très grande ressemblance entre nos données spectrales et celles décrites pour les composés hémisynthétiques issus de l'épimérisation en 3 des geissoschizol et méthoxy-10 geissoschizol (20).

Si on élimine, pour des raisons biogénétiques, une configuration en C-15 autre que  $\alpha$ , la seule source possible d'isomérisation reste en C-19: geissoschizol **10** et méthoxy-10 geissoschizol **11** ont une chaîne éthylidène de type E; les composés **42** et **43** auraient-ils une chaîne de type Z? Bien que peu d'exemples de composés naturels de ce type soient connus, nous avons envisagé cette hypothèse à l'examen du spectre de rmn de **42**, par analogie avec l'étude en rmn des différentes isositsirikines (21). La valeur des déplacements chimiques des protons en C-3 ( $m$  à 3,6 ppm contre  $s$ . él. à 4,25 ppm pour **10**), C-18 ( $d$ ,  $J=6$  Hz, à 1,72 ppm contre  $d$ ,  $J=6,5$  Hz, à 1,55 ppm pour **10**), C-19 ( $q$ ,  $J=6$  Hz, à 5,38 ppm contre  $q$ ,  $J=6,5$  Hz à 5,5 ppm pour **10**) semble favorable à une telle hypothèse; pourtant, n'ayant pu, faute de quantité suffisante, hydrogéner **42** pour le relier au dihydrocorynanthéol ou au corynanthéidol, nous ne pouvons apporter plus de certitude à la structure de **42** et **43**.

Quant à l'alkaloïde **44**, apparemment homogène en ccm, tous ses spectres (sm, ir, uv) avaient montré qu'il s'agissait d'un composé de type antirhine. Seul le spectre de rmn du proton à haut champ a révélé l'existence de deux produits, en proportions sensiblement égales: tous les essais de séparation ont été infructueux. Cependant, la présence, sur ce spectre de rmn, des signaux d'une chaîne éthylidène (un doublet de trois protons à 1,65 ppm et un quadruplet de un proton à 5,50 ppm) et de ceux d'une chaîne vinyle (deux doublets de doublets à 5,15 et 5,20 ppm, un multiplet, à 5,62 ppm) nous laisse à penser que **44** est un mélange d'antirhine **23** et d'une isoantirhine à chaîne éthylidène.

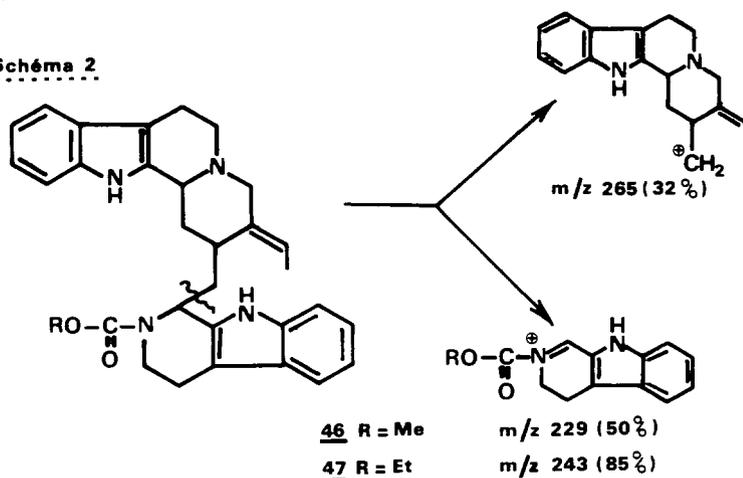
Le spectre de masse de l'alkaloïde **45** montre un pic moléculaire à  $m/z$  452 et des fragments qui, à quelques modifications d'intensité près, sont identiques à ceux observés pour les tétrahydro-17,4',5',6' usambarensines; les spectres ir et uv montrent les mêmes similitudes et excluent donc d'attribuer les 16 unités de masse supplémentaires à un hydroxyle, alcoolique ou phénolique. Ces caractéristiques spectrales et la forte polarité du composé **45** nous ont orientés vers une structure de N-oxyde: comme dans les N-oxydes précédemment décrits, le signal attribué, sur le spectre de rmn du proton,

au H-(C-3) est sensiblement déblindé puisqu'il résonne, sous forme d'un multiplet, à 4,64 ppm, ce qui est, là encore, en faveur d'une jonction C/D *cis* quinolizidine; l'effet Cotton positif observé entre 260 et 300 nm permet de préciser 3(S),4(S). La réduction de **45** par le zinc en milieu chlorhydrique ayant conduit à la tétrahydro usambarensine-17(R) **25**, la structure proposée pour **45** est celle du N<sub>b</sub>-oxyde-3(S),4(S) de la tétrahydro-17, 4',5',6' usambarensine-17(R).

L'alcaloïde **46** a un poids moléculaire de 494; les fragments observés sur son spectre de masse présentent de nombreuses analogies avec ceux enregistrés pour les tétrahydro-17,4',5',6' usambarensines **25** et **26**. Son spectre uv est caractéristique d'un chromophore indolique non substitué. On note sur le spectre ir la présence d'une bande à 1670 cm<sup>-1</sup>. En plus des signaux attribuables aux protons aromatiques et des NH indoliques, on remarque sur le spectre de rmn: le quadruplet de un proton à 5,35 ppm et le doublet de trois protons à 1,63 ppm d'une chaîne éthyliène, un singulet large à 4,42 ppm attribué au H-(C-3), un doublet élargi à 5,53 ppm dû au H-(C-17) et un singulet de trois protons à 3,78 ppm caractéristique d'un méthoxy. Le spectre de rmn du carbone de **46** est, lui aussi, très proche de ceux des tétrahydro usambarensines **25** et **26** (voir tableau 3): les différences les plus nettes portent sur les déplacements chimiques des C-5' et C-17, le premier subissant un blindage de 4,3-4,4 ppm et le second un déblindage de 2,2-3,4 ppm; deux signaux supplémentaires sont observés pour **46**: celui d'un carbone de type N-CO-O à 157,0 ppm et celui d'un carbone de méthoxy à 49,6 ppm. La valeur des déplacements chimiques des C-3, C-5, C-6 et C-21 est, comme pour **25** et **26**, en faveur d'une jonction C/D de type *cis*-quinolizidine, celle des C-14, C-15 et C-21 en faveur d'une configuration β (=R) en 17. La valeur peu élevée du Δε enregistré en dichroïsme circulaire (+3,4 à 274 nm), en plus du signe, caractéristique d'une configuration α en H-(C-3), est aussi en faveur d'une configuration (R) en 17 (22). Ces différentes données nous ont orientés vers une structure dans laquelle l'azote N<sub>b</sub>, serait substitué par un groupement N-C(=O)-OCH<sub>3</sub>. La présence, sur le spectre de

masse, d'un fragment à *m/z* 229, inexistant sur les spectres des tétrahydro usambarensines, pourrait alors s'expliquer selon le schéma 2.

Schéma 2



L'hémisynthèse de N<sub>b</sub>-carbométhoxytétrahydro-17,4',5',6' usambarensine-17(R), par traitement de la tétrahydro usambarensine-17(R) **25** par le chloroformiate de méthyle dans le diméthoxyéthane à basse température, a confirmé notre hypothèse de structure pour **46**.

La détermination de la structure de **46** nous a grandement facilité l'élucidation de la

structure du quatorzième et dernier alcaloïde issu de cette plante à être décrit pour la première fois à l'état naturel, **47**. Cet alcaloïde a un poids moléculaire de 508, soit 14 unités de plus que **46**; les autres fragments observés sur son spectre de masse présentent beaucoup d'analogies avec ceux visibles sur le spectre de **46** mais on remarque l'absence du fragment  $m/z$  229 et la présence d'un fragment de masse  $m/z$  243 (= 229 + 14). Ses spectres ir et uv sont tout à fait comparables à ceux de **46**. Sur son spectre de rmn du proton, comparé à celui de **46**, on remarque l'absence du singulet de trois protons à 3,78 ppm mais l'apparition d'un triplet de trois protons à 1,28 ppm et d'un quadruplet de deux protons à 4,2 ppm attribuables à un groupement de type O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. Ces différents résultats nous ont conduits à une structure de N<sub>b</sub>-carboéthoxytétrahydro-17,4',5',6' usambarensine pour **47**, la valeur de l'effet Cotton ( $\Delta\epsilon = +2,2$  à 254 nm) étant favorable à une configuration 17(R). Le traitement de la tétrahydro usambarensine-17(R) **25** par le chloroformiate d'éthyle a confirmé notre hypothèse en fournissant un produit en tous points identique à **47**.

### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres ir ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer type 297, les spectres uv sur appareil Bausch et Lomb type "Spectronic 505" et les courbes de dichroïsme circulaire sur le dichrographe II Roussel-Jouan. Les spectres de masse ont été exécutés sur spectrographe AE I, type ms 50, à 70 eV. Les spectres de rmn <sup>1</sup>H ont été enregistrés, à 240 ou 400 MHz, sur l'appareil expérimental de l'Institut d'Électronique Fondamentale d'Orsay (23) et les spectres de rmn <sup>13</sup>C sur appareil Brüker WP 60 à 15,08 MHz avec le TMS comme référence interne.

**MATÉRIEL VÉGÉTAL.**—*Aspidosperma marcgravianum* Woodson est un grand arbre que l'on peut trouver de Guyane et du Nord Brésil jusqu'en Bolivie orientale; la plante étudiée a été récoltée en Guyane: à Trois Sauts, Haut Oyapock. Un échantillon d'herbier de chaque lot a été déposé au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris sous les numéros H. Jacquemin 1903, 2319, et 2515.

**EXTRACTION ET SÉPARATION.**—Le premier lot d'écorces de tronc (0,25 kg), après alcalinisation par NH<sub>4</sub>OH à 25%, a été extrait en continu dans un appareil de type Soxhlet successivement par l'éther et le chlorure de méthylène puis par macération dans le méthanol: les rendements ont été respectivement de 8,96 g/kg, 0,6 g/kg et 0,16 g/kg. Le deuxième lot d'écorces de tronc et les lots des autres parties de la plante ont été extraits uniquement par le chlorure de méthylène. Dans tous les cas, après concentration, les solutions organiques ont été traitées selon la méthode déjà décrite (15). Les rendements en alcaloïdes totaux ont été de: 5,7 g/kg pour le premier lot d'écorces de racines (0,36 kg) et 18,2 g/kg pour le deuxième lot (0,39 kg), 3,5 g/kg pour le premier lot de feuilles (0,4 kg) et 2,3 g/kg pour le deuxième lot (2,25 kg). Les fractionnements ont été réalisés par filtration sur Séphadex LH 20 suivie de chromatographies successives sur colonnes de silice neutre sous pression ordinaire ou sous moyenne pression. La purification des alcaloïdes séparés a été généralement obtenue par chromatographies sur couche épaisse de gel de silice. Les données spectrales des composés **1** à **35** sont conformes à celles déjà décrites; les composés **1**, **2**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **11**, **12**, **13**, **15**, **19**, **20**, **21A**, **23**, **24**, **27**, **28**, **34**, et **35** ont été aussi comparés à des échantillons de référence.

**DIHYDRO-18,19 CORYNANTHÉOL 1.**—Seules les données non publiées sont données ici. Rmn <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 15,08 MHz)  $\delta$  135,2 (C-2), 60,3 (C-3), 53,4 (C-5), 21,6 (C-6), 107,4 (C-7), 127,6 (C-8), 118,3 (C-9), 119,3 (C-10), 121,3 (C-11), 111,3 (C-12), 136,6 (C-13), 35,4 (C-14), 37,4 (C-15), 34,8 (C-16), 60,1 (C-17), 10,9 (C-18), 23,6 (C-19), 41,6 (C-20), 60,5 (C-21); l'alcaloïde a été acétylé pour favoriser l'attribution des  $\delta$  des carbones du cycle D: 35,3 (C-14), 37,2 (C-15), 31,6 (C-16), 62,4 (C-17), 10,9 (C-18), 41,7 (C-19), 171,6 et 21,1 (C-CH<sub>3</sub>).

**DIHYDRO-18,19 SITSIRIKINE-16(R) 30** (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).—Elle se révèle en jaune-vert au CAS (24); PF=215° (MeOH-éther);  $[\alpha]_D -58^\circ$  (c=0,87, MeOH); D.C. (c=0,12, MeOH)  $[\theta]$  nm, ( $\Delta\epsilon$ ) 278 (+1,8); sm ( $m/z$ , %) 356 (M<sup>+</sup>, 99), 355 (100), 341 (9), 327 (7), 325 (7), 269 (5), 253 (43), 251 (14), 225 (22), 184 (12), 170 (25), 169 (22), 156 (18), 144 (9), 143 (9); uv  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ), EtOH: 226 (4,61), 282 (3,95), 291 (3,87) sans modification sensible en milieu acide ou alcalin; ir (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> 3450, 3350, 2850, 2800, 2750, 1710; rmn (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  0,88 (t, J=7 Hz, C<sub>18</sub>-H(3)), 3,62 (s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,70 (dd, J=11 et 6 Hz, C<sub>17</sub>-H), 3,97 (dd, J=11 et 8 Hz, C<sub>17</sub>-H), 7,06 (pseudo t, J=8 Hz, (Ar-H), 7,11 (pseudo t, J=8 Hz, Ar-H), 7,28 (d, J=8 Hz, Ar-H), 7,44 (d, J=8 Hz, Ar-H), 8,20 (m, NH indolique).

DIHYDRO-18,19 SITSIRIKINE-16(S) **31** ( $C_{21}H_{28}N_2O_3$ ).—Amorphe; se révèle en jaune-vert au CAS;  $[\alpha]_D -14^\circ$  ( $c=0,35$ , MeOH); D.C. ( $c=0,1$ , MeOH)  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ) 272 (+3,4) sm ( $m/z$ , %), 356 ( $M^+$ , 91), 355 (100), 341 (7), 325 (4), 253 (41), 251 (36), 225 (25), 197 (9), 184 (16), 170 (27), 169 (20), 156 (18), 144 (9), 143 (9); uv  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 226 (4,82), 274 (3,89), 284 (3,91), 291 (3,65) sans changement en milieu acide ou basique; ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3450, 3300, 2850, 2800, 2750, 1705, 1600; rmn ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,92 (t,  $J=7$  Hz,  $C_{18}$ -H(3)), 3,65 (dd,  $J=11$  et 4 Hz,  $C_{17}$ -H), 3,80 (s,  $CO_2CH_3$ ), 3,91 (dd,  $J=11$  et 8 Hz,  $C_{17}$ -H), 7,07 (pseudo t,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,12 (pseudo t,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,31 (d,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,44 (d,  $J=8$  Hz, Ar-H), 8,03 (m, NH indolique).

TÉTRAHYDRO-4',5',6',17-USAMBARENSINE 3(S),17(R) **25**.—Amorphe; elle se révèle en jaune-vert au CAS;  $[\alpha]_D +44^\circ$  (EtOH,  $c=0,17$ ); D.C. (MeOH)  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 300 (+5,1), 260 (-1,13), 244 (-1,4); sm ( $m/z$ , %), 436 ( $M^+$ , 22), 265 (10), 263 (11), 253 (17), 252 (61), 251 (46), 250 (42), 249 (55), 235 (14), 223 (25), 185 (100), 171 (45), 169 (22), 156 (15), 144 (23), 143 (15); uv  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) EtOH: 226 (4,89), 274 (4,43), 283 (4,52), 291 (4,38); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$ : 3420, 3200, 3010, 1620; rmn  $^1H$ : voir tableau 2; rmn  $^{13}C$ : voir tableau 3.

TÉTRAHYDRO-4',5',6',17-USAMBARENSINE 3(S),17(S) **26**.—Amorphe; elle se révèle en jaune-vert au CAS;  $[\alpha]_D -14^\circ$  (EtOH,  $c=0,21$ ); D.C. ( $c=0,2$ , MeOH)  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 298 (+13,6), 260 (+4,9), 241 (-9,8); sm ( $m/z$ , %), 436 ( $M^+$ , 21), 265 (10), 263 (11), 253 (19), 252 (77), 251 (50), 250 (45), 249 (65), 235 (15), 223 (27), 185 (100), 171 (55), 169 (27), 156 (17), 144 (27), 143 (16); uv,  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ), EtOH: 228 (4,76), 274 (4,29), 283 (4,30), 291 (4,21); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$ : 3450, 3200, 3040, 1620; rmn  $^1H$ : voir tableau 2; rmn  $^{13}C$ : voir tableau 3.

N-OXYDE D'ÉPI-16 ISOSITSIRIKINE (3S,4S) **36** ( $C_{21}H_{26}N_2O_4$ ).—Amorphe; se révèle en jaune au CAS;  $[\alpha]_D -56^\circ$  (MeOH,  $c=0,54$ ; D.C. ( $c=0,1$ , MeOH)  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 256 (+1), 202 (-6); sm ( $m/z$ , %): 370 ( $M^+$ , 10), 354 (67), 353 (66), 323 (15), 295 (10), 251 (100), 249 (33), 237 (18), 223 (15), 184 (10), 170 (28), 169 (33), 156 (21), 144 (15), 143 (12); uv,  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) EtOH: 228 (4,52), 274 (3,9), 284 (3,91), 291 (3,86); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$ : 3600, 3480, 1735; rmn  $^1H$  ( $CDCl_3 + CD_3OD$ , 400 MHz),  $\delta$ : 1,6 (d,  $J=6$  Hz,  $C_{18}$ -H (3)), 2,96 (m, deutériable, OH), 3,6 (s,  $COOCH_3$ ), 3,89 (m,  $CH_2OH$ ), 4,6 (m,  $C_3$ -H), 5,51 (q,  $J=6$  Hz,  $C_{19}$ -H), 7,09 (t,  $J=7$  Hz, Ar-H), 7,15 (t,  $J=7$  Hz, Ar-H), 7,26 (d,  $J=7$  Hz, Ar-H) et 7,46 (d,  $J=7$  Hz, Ar-H).

TRAITEMENT DE **36** PAR  $Zn/HCl \rightarrow 9$ .—A une solution de 10 mg de **36** dans 1,5 ml de MeOH, 20 mg de poudre de zinc et 3 gouttes HCl concentré ont été ajoutés, à température ambiante et sous agitation magnétique. Après deux heures, le solvant est éliminé sous pression réduite; le résidu, après chromatographie sur gel de silice neutre (solvant de migration =  $CHCl_3$ -MeOH 95/5), a fourni 8 mg d'un composé en tous points identique à l'épi-16 isositsirikine **9**.

$\Delta_3, \Delta_5$  DIHYDRO-18,19 CORYNANTHÉOL **37** ( $C_{19}H_{22}N_2O$ ).—Amorphe;  $[\alpha]_D -56^\circ$  (MeOH,  $c=0,57$ ); D.C. ( $c=0,15$ , MeOH)  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 320 (-0,7), 305 (+1,6), 295 (+1,0), 265 (+2,7); sm ( $m/z$ , %): 294 ( $M^+$ , 51), 277 (13), 265 (14), 250 (47), 249 (100), 222 (30), 221 (97), 219 (47), 207 (25), 193 (17), 182 (25), 169 (14), 168 (9); uv,  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) EtOH: 219 (3,38), 255 (4,54), 308 (4,36), 366 (3,59), non modifié en milieu acide,  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) (EtOH + NaOH), 219 (4,62), 285 (4,7), 324 (3,8), 416 (3,39); ir (KBr)  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3600, 1620; rmn  $^1H$  ( $CDCl_3 + CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  1,03 (t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 7,3 (t,  $J=7,5$  Hz, Ar-H), 7,72 (t,  $J=7,5$  Hz, Ar-H), 7,9 (d,  $J=7,5$  Hz, Ar-H), 7,98 (d,  $J=6$  Hz,  $C_6$ -H), 8,0 (d,  $J=7,5$  Hz, Ar-H), 8,08 (d,  $J=6$  Hz,  $C_5$ -H).

HÉMISYNTHESE DE **37**.—100 mg de dihydro corynanthéol **1** traités dans les conditions décrites (18) ont fourni 65 mg de tétradéhydro-3,4,5,6 dihydro-18,19 corynanthéol identique au composé naturel **37**.

ÉTHYL-2 [(ACÉTYL-3 PIPÉRIDINO)2 ÉTHYL]-3 INDOLE **38** ( $C_{19}H_{26}N_2O$ ).—Amorphe, il se colore en jaune-vert au CAS; sm ( $m/z$ , %) 298 ( $M^+$ , 20), 281 (8), 172 (6), 158 (14), 140 (100), 126 (23); uv,  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) EtOH 226 (4,76), 274 (3,81), 283 (3,88), 291 (3,65) sans changement sensible en milieu acide ou basique; ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3450, 1700; rmn  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,31 (t, 3H,  $J=7,5$  Hz,  $C_2H_2-CH_3$ ), 2,23 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 2,81 (q, 1H,  $J=7,5$  Hz,  $C_2-H_2-CH_3$ ), 7,08 (t, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,13 (t, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,30 (d, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,53 (d, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,87 (s élargi, 1H, NH indolique).

OXO-18 HAPLOCIDINE **39** ( $C_{21}H_{24}N_2O_4$ ).—Amorphe, elle se colore en beige au CAS; sm ( $m/z$ , %), 368 ( $M^+$ , 46), 324 (70), 309 (12), 281 (20), 226 (18), 174 (10), 160 (100), 140 (74), 136 (30); uv,  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) EtOH 222 (4,54), 260 (3,89), 298 (3,60); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3400-3200 (OH), 1760-1730 (lactone), 1640 (amide); rmn  $^1H$  ( $CDCl_3 + CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 2,05 (d, 1H,  $J=17$  Hz,  $C_{19}$ -H), 2,38 (s, 3H,  $N-COCH_3$ ), 2,48 (d, 1H,  $J=17$  Hz,  $C_{19}$ -H), 4,13 (m, 1H,  $C_2$ -H), 6,96 (d, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,0 (d, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,08 (t, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H).

**N-OXYDE D'ISOSITIRIKINE 16(S) 40** ( $C_{21}H_{26}N_2O_4$ ).—Amorphe; coloration beige au CAS; sm ( $m/z$ , %), 370 ( $M^+$ , 48), 354 (74), 353 (100), 337 (48), 323 (26), 295 (13), 251 (69), 249 (52), 184 (17), 170 (48), 169 (43), 156 (43), 144 (26), 143 (15); uv  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) EtOH: 224 (4,76), 273 (3,78), 284 (3,65), 290 (3,54) sans changement en milieu acide ou alcalin; ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3590, 3200, 1715; rmn  $^1H$  ( $CDCl_3 + CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,78 (d, 3H,  $J=7$  Hz,  $C_{18}-H_3$ ), 3,82 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4,24 (d, 1H,  $J=13$  Hz,  $C_{21}-H$ ), 4,58 (s élargi, 1H,  $C_3-H$ ), 5,95 (q, 1H,  $J=7$  Hz,  $C_{19}-H$ ), 7,16 (t, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,24 (t, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,41 (d, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,51 (d, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H).

**DIHYDRO-18,19 ANTIRHINE 41** ( $C_{19}H_{26}N_2O$ ).—Amorphe; coloration jaune-vert au CAS; D.C. (EtOH)  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 218 (-10), 236 (+5), 257 à 280 (+2), 288 (+1,7), 295 (+1,2); sm ( $m/z$ , %), 298 (86), 297 (100), 283 (2), 281 (2), 269 (4), 267 (7), 225 (45), 223 (13), 198 (24), 184 (15), 170 (14), 169 (16), 156 (13), 144 (7), 143 (6); uv  $\lambda$  max nm EtOH 227, 273, 284, 291; ir (film  $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3600, 3450; rmn  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 0,9 (t, 3H,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 1,29 (m, 2H,  $C_{19}-H_2-CH_3$ ), 3,7 (dd, 1H,  $J=11$  et 4,5 Hz,  $C_{21}-H_x$ ), 3,78 (dd, 1H,  $J=11$  et 4 Hz,  $C_{21}-H_y$ ), 4,35 (m, 1H,  $C_3-H$ ), 7,10 (m, 2H, Ar-H), 7,35 (d, 1H,  $J=7$  Hz, Ar-H), 7,46 (d, 1H,  $J=7$  Hz, Ar-H), 7,9 (s élargi, 1H, NH indolique).

**ISOGEISSOSCHIZOL 42** ( $C_{19}H_{26}N_2O$ ).—Amorphe; coloration jaune-vert au CAS;  $[\alpha]_D -26^\circ$  ( $c=0,32$ , MeOH); D.C. ( $c=0,4$ ; EtOH)  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 223 (-14), 238 (+1,4), 270 (+2,45), 285 (+1,63); sm ( $m/z$ , %), 296 ( $M^+$ , 91), 295 (100), 281 (8), 265 (13), 251 (33), 237 (14), 223 (10), 184 (5), 183 (8), 170 (19), 169 (38), 156 (15), 144 (12), 143 (11); uv  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) EtOH: 227 (4,67), 273 (3,72), 284 (3,81), 290 (3,57) sans changement sensible en milieu acide ou alcalin; ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3600, 3200; rmn  $^1H$  ( $CDCl_3 + CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,72 (d, 3H,  $J=6$  Hz,  $C_{19}-CH_3$ ), 2,85 (d, 1H,  $J=12$  Hz,  $C_{21}-H$ ), 3,6 (m, 1H,  $C_3-H$ ), 3,78 (m, 2H,  $CH_2OH$ ), 3,91 (d, 1H,  $J=12$  Hz,  $C_{21}-H$ ), 5,38 (q, 1H,  $J=6$  Hz,  $C_{19}-H$ ), 7,08 (t, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,13 (t, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,34 (d, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H), 7,47 (d, 1H,  $J=8$  Hz, Ar-H).

**MÉTHOXY-10 ISOGEISSOSCHIZOL 43** ( $C_{20}H_{26}N_2O_2$ ).—Amorphe; coloration jaune-vert au CAS;  $[\alpha]_D +2^\circ$  ( $c=0,69$ , MeOH); D.C. ( $c=1,5$ , EtOH)  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 220 (-5,7), 272 (+1,95), 308 (-0,15), 320 (+0,12); sm ( $m/z$ , %) 326 ( $M^+$ , 100), 325 (99), 311 (9), 297 (20), 295 (15), 281 (35), 214 (6), 200 (23), 199 (39), 186 (33); uv  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) EtOH 229 (4,72), 284 (3,84), 294 (3,78), 308 (3,54) sans changement sensible en milieu basique, EtOH + HCl 224 (4,89), 276 (3,92), 284 (3,71), 295 (3,64), 308 (3,56); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3200, 2850, 2800, 2750; rmn  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  ppm: 1,70 (d, 3H,  $J=7$  Hz,  $C_{19}-CH_3$ ), 3,83 (s, 3H, Ar- $OCH_3$ ), 5,3 (q, 1H,  $J=7$  Hz,  $C_{19}-H$ ), 6,77 (dd, 1H,  $J=9$  et 2 Hz,  $C_{11}-H$ ), 6,9 (d, 1H,  $J=2$  Hz,  $C_9-H$ ), 7,18 (d, 1H,  $J=9$  Hz,  $C_{12}-H$ ), 8,3 (s élargi, 1H, NH indolique).

**N-OXYDE DE TÉTRAHYDRO-17,4',5',6' USAMBARENSINE 17 (R) 45** ( $C_{29}H_{34}N_4O$ ).—Poudre amorphe; il se révèle en jaune-vert au CAS;  $[\alpha]_D +15^\circ$  (MeOH,  $c=0,51$ ); D.C. (MeOH,  $c=0,1$ )  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 335 (+1,6), 295 (+2,5); sm ( $m/z$ , %): 452 ( $M^+$ , 15), 436 (9), 419 (21), 265 (13), 252 (44), 251 (58), 249 (46), 235 (23), 185 (63), 171 (100), 169 (71), 156 (17), 144 (24), 143 (13); uv,  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) EtOH 224 (4,58), 274 (4,02), 284 (4,07), 290 (4,0); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3400, 3200, 1620; rmn  $^1H$  ( $CDCl_3 + CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,64 (d,  $J=7$  Hz,  $C_{18}-H$  (3)), 4,64 (m,  $C_3-H$ ), 5,53 (q,  $J=7$  Hz,  $C_{19}-H$ ), 6,78 (d,  $J=8$  Hz, 1 Ar-H), 6,97 (t,  $J=8$  Hz, 1 Ar-H), 7,01 (t,  $J=8$  Hz, 1 Ar-H), 7,22 (t,  $J=8$  Hz, 1 Ar-H), 7,28 (t,  $J=8$  Hz, 1 Ar-H), 7,33 (d,  $J=8$  Hz, 1 Ar-H), 7,37 (d,  $J=8$  Hz, 1 Ar-H), 7,48 (d,  $J=8$  Hz, 1 Ar-H).

**TRAITEMENT DE 45 PAR  $Zn/HCl \rightarrow 25$** .—A 10 mg de 45, dissous dans 1 ml de méthanol, ont été ajoutés 20 mg de poudre de zinc et III gouttes de HCl concentré. Après trois heures de chauffage à reflux puis évaporation du solvant, le résidu a été traité par chromatographie sur couche épaisse de gel de silice (solvant de migration:  $CHCl_3$ -MeOH 9:1 saturé d'ammoniac); 9,2 mg de tétrahydro-17,4'-5',6'-usambarensine-17R 25 ont été obtenus (rendement 95%).

**$N_b$ -CARBOMÉTHOXY TÉTRAHYDRO-17,4',5',6'-USAMBARENSINE 46**.—Amorphe; elle se révèle en jaune-vert au CAS;  $[\alpha]_D -7^\circ$  (MeOH,  $c=0,62$ ); D.C. (MeOH,  $c=0,1$ )  $[\theta]$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 274 (+3,4); sm ( $m/z$ , %): 494 ( $M^+$ , 13), 435 (10), 265 (32), 252 (100), 251 (49), 249 (60), 235 (14), 229 (50), 223 (24), 185 (38), 171 (42), 169 (33), 156 (24), 144 (29), 143 (53); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3400, 3200, 1670; uv (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 226 (4,58), 273 (4,0), 284 (4,06), 290 (4,12); rmn  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,63 (d,  $J=6,5$  Hz,  $C_{18}-H$  (3)), 3,78 (s,  $COOCH_3$ ), 4,42 (s,  $C_3-H$ ), 5,35 (q,  $J=6,5$  Hz,  $C_{19}-H$ ), 5,53 (m,  $C_{17}-H$ ), 6,7-7,59 (m, 8 Ar-H + N-H), 9,05 (s él., NH); rmn  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 15,08 MHz) voir tableau 3.

**HÉMISYNTHÈSE DE 46 À PARTIR DE 25**.—50 mg de tétrahydro-17,4',5',6' usambarensine 17(R) 25 ont été dissous dans 5 ml de D.M.E. anhydre. A la solution, refroidie à  $-70^\circ C$ , 0,1 ml de  $ClCO_2Me$  a été

ajouté. Après 30 minutes, le milieu réactionnel a été alcalinisé par addition de NaOH 10% avant d'être extrait par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 30 mg d'un composé identique à l'alcaloïde **46** ont été obtenus (rendement: 53%).

$\text{N}_5$ -CARBOÉTHOXY TÉTRAHYDRO-17,4',5',6'-USAMBARENSINE 17(R) **47**.—Poudre amorphe; elle se révèle en jaune au CAS;  $[\alpha]_D -50^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_D -6^\circ$  (MeOH,  $c=0,75$ ); D.C. (MeOH,  $c=0,1$ )  $[0]$  nm ( $\Delta\epsilon$  254 (+2,2);  $sm\ mlz$  (%) 508 ( $\text{M}^+$ , 20), 479 (15), 463 (17), 435 (2), 368 (5), 265 (35), 253 (20), 252 (100), 249 (15), 243 (85), 223 (9), 185 (34), 184 (3), 171 (17), 169 (13), 156 (8), 144 (11), 143 (7); ir ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$  3400, 3200, 1670; uv (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 225 (4,58), 274 (4,13), 282 (4,20), 290 (4,03); rmn  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1,28 (t,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,8 (d,  $J=7$  Hz,  $\text{C}_{18}\text{-H}$  (3)), 4,2 (q,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,3 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 4,6 (m, 1H,  $\text{C}_{17}\text{-H}$ ), 5,5 (m, 1H,  $\text{C}_{19}\text{-H}$ ) 7,47-6,86 (m, 8 Ar-H + 2 N-H).

HÉMISYNTHÈSE DE  $\text{N}_5$ -CARBOÉTHOXY TÉTRAHYDRO-17,4',5',6'-USAMBARENSINE 17(R) **47** À PARTIR DE LA TÉTRAHYDRO-17,4',5',6'-USAMBARENSINE 17(R) **25**.—100 mg de **25** ont été dissous dans 5 ml de D.M.E. anhydre; à la solution refroidie à  $-65^\circ\text{C}$ , on a ajouté 0,1 ml de  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ . Après 30 minutes, le milieu réactionnel a été alcalinisé par addition de 1 ml de NaOH 10% puis extrait par le chlorure de méthylène: on a obtenu 56 mg d'un composé identique en tous points à **47** (rendement: 48%).

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions Mme. Kan pour les résultats qu'elle a bien voulu nous communiquer après un travail préliminaire sur cette espèce végétale, Mmes. A. Husson et C. Kan, Mrs. Angenot, Cosson et Paccioni pour la fourniture des échantillons de référence, respectivement de **34** et **35**, **11**, **24** et **27**, **28**, **4** et Mme. Khuong-Huu pour nous avoir aimablement communiqué les spectres de **32** qu'elle avait précédemment isolé de *Hunteria zeylanica*; nous remercions également Mr. Kan et ses collègues de l'Institut d'Électronique Fondamentale d'Orsay pour nous avoir donné accès à leur appareil expérimental IEF 400 (23).

#### BIBLIOGRAPHIE

1. R.E. Woodson Jr., *Annals of Missouri Botanical Garden*, **38**, 119 (1951).
2. B. Gilbert, *Anais Acad. Bras. Cienc.*, **38** (suppl.), 315 (1966).
3. M. Urrea, A. Ahond, H. Jacquemin, S. Kan, C. Poupat, P. Potier et M.M. Janot, *C. R. Acad. Sc. (Paris)*, **287C**, 63, (1978).
4. B. Gilbert, L.D. Antonaccio et C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **27**, 4702 (1962).
5. R.R. Arndt, S. H. Brown, N.C. Ling, P. Roller, C. Djerassi, J.M. Ferreira, B. Gilbert, E.C. Miranda, S.E. Flores, A.P. Duarte et E.P. Carrazoni, *Phytochemistry*, **6**, 1653 (1967) et références citées.
6. G.M. Spiteller et M. Friedmann-Spiteller, *Monatsbr. Chem.*, **94**, 779 (1963).
7. R.T. Brown et J. Leonard, *Tetrahedron Lett.*, 1805 (1979).
8. C. Mirand-Richard, L. Le Men-Olivier, J. Lévy et J. Le Men, *Heterocycles*, **12**, 1409 (1979). Nous remercions ces auteurs d'avoir bien voulu nous fournir des échantillons de leurs composés hémisynthétiques.
9. M. Koch, M. Plat, N. Préaux, H.E. Gottlieb, E.W. Hagaman, F.M. Schell et E. Wenkert, *J. Org. Chem.*, **40**, 2836 (1975).
10. C. Richard, C. Delaude, L. Le Men-Olivier et J. Le Men, *Phytochemistry*, **17**, 539 (1978).
11. G.W. Gribble, R.B. Nelson, J.L. Johnson et G.L. Levy, *J. Org. Chem.*, **40**, 3720 (1975).
12. C.A. Coune, L.J.G. Angenot et J. Denoël, *Phytochemistry*, **19**, 2009 (1980).
13. E. Wenkert, J.S. Bindra, C.J. Chang, D.W. Cochran et F.M. Schell, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 46 (1974).
14. L. Merlini, G. Nasini et J.D. Phillipson, *Tetrahedron*, **28**, 5971 (1972).
15. A. Ahond, H. Fernandez, M. Julia-Moore, C. Poupat, V. Sánchez, P. Potier, S. Kan et T. Sévenet, *J. Nat. Prod.*, **44**, 193 (1981).
16. J. Couceiro Simões, B. Gilbert, W.J. Cretney, M. Hearn et J.P. Kutney, *Phytochemistry*, **15**, 543 (1976).
17. E. Schlitter, H.U. Huber, F.E. Bader et H. Zahnd, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 1912 (1954).
18. G. Hahn, E. Kappes et H. Ludewig, *Chem Ber.*, **67**, 686 (1934).
19. K.S. Brown Jr., W.E. Sánchez I., A. de A. Figueiredo et J.M. Ferreira Filho, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4984 (1966).
20. N.J. Dastoor, A.A. Gorman et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 213 (1967).
21. C. Kan, S. Kan, M. Lounasmaa et H. Husson, *Acta Chem. Scand.*, **35B**, 269 (1981).
22. M. Koch, M. Plat et N. Préaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, p. 2868 (1973).
23. P. Gonord, S. Kan et M.J. Sauzade, *J. Magn. Reson.*, **24**, 457 (1976).

24. CAS: le sulfate d'ammonium et de cérium ( $Ce_{IV}(SO_4)_2, 2 [(NH_4)_2SO_4], 2 H_2O$ ), utilisé comme révélateur en c.c.m., donne des colorations caractéristiques avec de nombreux alcaloïdes indoliques; cf. N.R. Farnsworth, R.N. Blomster, D. Damratoski, W.A. Meer et L.V. Cammarato, *Lloydia*, **27**, 302 (1964).

*Received 22 November 1982*