

PLANTES DE NOUVELLE-CALÉDONIE. LXXXIII.¹ ALCALOÏDES
DES TIGES FEUILLÉES DE *MELICOPE LEPTOCOCCA*

ALEXIOS LÉANDROS SKALTSOUNIS, FRANÇOIS TILLEQUIN, MICHEL KOCH*

Département de Pharmacognosie de l'Université René Descartes, E.R.A. au C.N.R.S. n°950, Faculté des
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 4 avenue de l'Observatoire, F-75006 Paris, France

et THIERRY SEVENET

I.C.S.N. du C.N.R.S., F-91190 Gif-sur-Yvette, France

ABSTRACT.—Ten alkaloids have been isolated from the aerial parts of *Melicope leptococca* (Rutaceae): acronydine (1), kokusaginine (2), acronycidine (3), melicopicine (4), melicopidine (5), acronycine (6), 6-methoxy 2-methyl tetrahydro- β -carboline (7), 5-methoxy *N,N*-dimethyltryptamine (8), 5-methoxy *N,N*-dimethyltryptamine *N*-oxide (9), and a novel compound: 3-dimethylaminoacetyl 5-methoxyindole (10). The structure of the latter has been established through its spectral characteristics and confirmed by chemical correlation and synthesis.

Selon Guillaumin (1), le genre *Melicope* J.R. et G. Forst. (Rutacées) comporte, en Nouvelle-Calédonie, 11 espèces. Un certain nombre d'entre-elles avait été antérieurement rattaché au genre *Evodia* Gaertn., tel *Melicope leptococca* (Baill.) Guillaumin² initialement décrit sous le nom d'*Evodia leptococca* Baill. (2). C'est un arbuste buissonnant de 30 à 40 cm de hauteur, endémique de Nouvelle-Calédonie où il se rencontre entre 500 et 800 mètres d'altitude. La présente publication décrit la composition alcaloïdique de ses parties aériennes dans le cadre de nos travaux sur la chimie des *Melicope* néo-calédonniens (3,4).

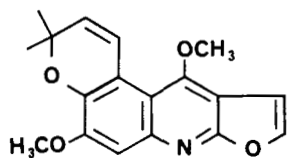
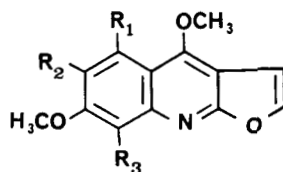
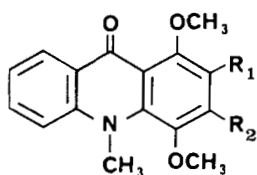
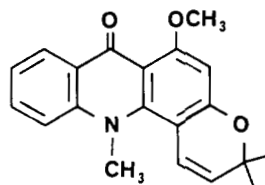
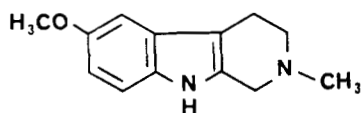
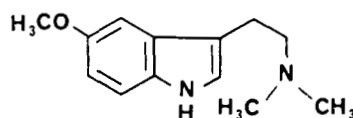
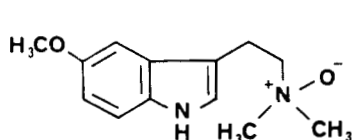
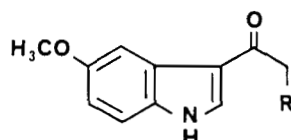
RÉSULTATS

L'extraction des parties aériennes de *Melicope leptococca* fournit 0,6% d'alcaloïdes totaux. Après chromatographies successives sur colonnes d'alumine, puis de silice, dix alcaloïdes ont été isolés et neuf identifiés à des composés connus par leurs caractéristiques physiques et spectrales et par comparaison avec des échantillons authentiques. Il s'agit de trois furo[2,3b]quinoléïnes acronydine (1) (5), kokusaginine (2) (6-8) et acronycidine (3) (9); de trois acridones: mélicopicine (4) (9-11), melicopidine (5) (9-11) et acronycine (6) (10-12), et de trois dérivés indoliques: méthyl-2-méthoxy-6-tétrahydro- β -carboline (7) (13,14), méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine (8) (15,16) et son *N*_B-oxyde (9) (16,17).

Le dixième alcaloïde est un dérivé indolique nouveau. Son spectre de masse présente un ion moléculaire $M^+ = 232$, dont l'analyse à haute résolution permet de lui assigner la formule brute $C_{13}H_{16}N_2O_2$. Le spectre uv qui présente des maximums d'absorption à 220, 253, 274 et 305 nm, révèle la présence d'un chromophore méthoxy-5 indole conjugué à un carbonyle. Cette hypothèse est confirmée par la présence, sur le spectre ir, d'une bande carbonyle conjugué à 1635 cm^{-1} . Le spectre de rmn du ¹H présente en zone aliphatique un singulet de six protons à 2,40 ppm caractérisant un groupement *N*-diméthyle, un singulet de deux protons à 3,60 ppm attribuable à un groupement méthylène déblindé par la proximité d'un carbonyle et un singulet de trois protons à 3,83 ppm mettant en évidence la présence d'un groupement méthoxy aromatique. En zone aromatique, apparaissent les signaux caractéristiques d'un méthoxy-5 indole sub-

¹Plantes de Nouvelles Calédonie LXXXII. Alcaloïdes de *Melodinus reticulatus*—Boiteau: H. Mehri, J. Rochat, S. Baassou, T. Sevenet et M. Plat, *Planta Medica*, 1982 (à paraître).

²Dans la référence (1), *Melicope leptococca* (Baill.) Guillaumin est improprement désigné sous le nom de *Melicope leptocarpa* (*nomen nudum*).

12 $R_1 = R_3 = H$ $R_2 = OCH_3$ 3 $R_1 = R_3 = OCH_3$ $R_2 = H$ 4 $R_1 = R_2 = OCH_3$ 5 $R_1 = R_2 = O-CH_2-O$ 678910 $R = N(CH_3)_2$ 11 $R = Cl$

stitué en position 3: doublet de doublet ($J=8$ Hz, $J'=3$ Hz) à 6,86 ppm (H 6), doublet ($J=8$ Hz) à 7,28 ppm (H 7), doublet ($J=3$ Hz) à 7,85 ppm (H 4), singlet à 7,95 ppm (H 2) et singlet élargi, échangeable contre D_2O , à 8,45 ppm caractérisant le NH. Les forts déplacements vers les champs faibles des signaux des protons en 2 et 4 indiquent la proximité d'un groupement carbonyle. L'ensemble de ces données conduit à attribuer à cet alcaloïde nouveau une structure de diméthylaminoacétyl-3 méthoxy-5 indole (**10**). Cette structure est confirmée par réduction de l'alcaloïde **10** par l'hydrure d'aluminium-lithium en présence de chlorure d'aluminium, à chaud, qui conduit à la méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine (**8**).

Enfin, la synthèse du diméthylaminoacétyl-3 méthoxy-5 indole (**10**) a été éalisée, selon une approche classique (18-21). L'action du chlorure de chloracétyle sur une solu-

tion étherée de méthoxy-5 indolyl magnésium conduit, avec un rendement de 18%, au chloracétyl-3 méthoxy-5 indole (**11**). Le traitement de ce dernier par la diméthylamine dans l'éthanol à reflux fournit quantitativement le diméthylamino-3 méthoxy-5 indole (**10**), identique à l'alcaloïde naturel.

DISCUSSION

D'un point de vue chimiotaxonomique, il est intéressant de remarquer, chez *Melicope leptococca*, la présence simultanée de furo [2,3b] quinoléïnes, d'acridones et d'indoles. Si la présence de métabolites simples de l'acide anthranilique est habituelle dans le genre *Melicope*, il n'en est pas de même des dérivés de la tryptamine qui y sont rencontrés pour la première fois. Le *N*-oxyde de la méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine n'avait jusqu'ici pas été rencontré dans la famille des Rutacées. Il s'agit vraisemblablement de l'intermédiaire biogénétique entre la méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine (**8**) et la méthoxy-2 méthoxy-6 tétrahydro- β -carboline (**7**) (16).

Le diméthylaminoacétyl-3 méthoxy-5 indole (**10**), produit nouveau, représente chez les Rutacées le premier exemple connu d'alcaloïde tryptaminique oxydé au niveau de la chaîne latérale.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres ont été enregistrés sur les appareils suivants: uv, Unicam SP 800; ir, Beckman 4250; masse, AEI, MS 902; rmn, Brüker WP 80.

MATERIEL VEGETAL.—Les échantillons de *Melicope leptococca* ont été récoltés en septembre 1969 dans les Monts Boulinda (Nouvelle-Calédonie). Un échantillon est déposé à l'herbier du Centre O. R. S. T. O. M. de Nouméa sous le numéro Sevenet 305.

EXTRACTION, ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DES ALCALOÏDES.—Les tiges feuillées séchées de *Melicope leptococca* (5 kg) réduites en poudre fine sont humectées par la moitié de leur masse d'ammoniaque à 10%, puis lixiviées par l'éther éthylique.

La solution étherée obtenue est épuisée par l'acide chlorhydrique *N* jusqu'à réaction de Valser-Mayer négative. Les solutions aqueuses acides obtenues sont réunies, alcalinisées par l'ammoniaque puis extraites par le 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 30,5 g d'alcaloïdes totaux (Rdr: 0,61%).

Des chromatographies successives sur colonnes d'alumine puis de silice permettent l'isolement des différents alcaloïdes: acronyidine (**1**) (10% des A. T.), melicopidine (**4**) (7% des A. T.), melicopidine (**5**) (3% des A. T.), kokusaginine (**2**) (30% des A. T.), acronycine (**6**) (1% des A. T.), acronyidine (**3**) (2% des A. T.), méthyl-2 méthoxy-6 tétrahydro- β -carbolone (**7**) (4% des A. T.), diméthylaminoacétyl-3 méthoxy-5 indole (**10**) (1% des A. T.), méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine (**8**) (35% des A. T.), *N*₅-oxyde de la méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine (**9**) (5% des A. T.).

Les identifications des composés **2** à **9** ont été confirmées par comparaison avec des échantillons authentiques (f, uv, ir, sm, rmn, ccm). L'identification de l'acronyidine (**1**) a été confirmée par traitement de l'alcaloïde naturel par l'iode de méthyle à chaud qui conduit à l'isoacronyidine selon un procédé antérieurement décrit (5).

*N*₅-oxyde de la méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine (**9**). rmn (80 MHz, CDCl₃, TMS): δ =3,20 (6H, s, NMe₂), 3,26 (2H, t, *J*=7 Hz, CH₂), 3,51 (2H, t, *J*=7 Hz, CH₂), 3,80 (3H, s, OMe), 6,73 (1H, dd, *J*=8 Hz, *J'*=3 Hz, H-6), 6,91 (1H, s, H-2), 6,93 (1H, d, *J*=3 Hz, H-4), 7,20 (1H, d, *J*=7 Hz, H-7), 9,13 (1H, s, éch. D₂O, NH). Les autres caractéristiques spectrales ont été antérieurement publiées (16, 17).

Diméthylaminoacétyl-3 méthoxy-5 indole (**10**). Non encore obtenu à l'état cristallisé; $[\alpha]_{578}^{20}=0^\circ$ (CHCl₃), C₁₃H₁₆N₂O₂ (smhr: calc 232, 1212; tr 232, 1216); uv: λ (EtOH) max nm (log ϵ): 220(4,27), 253(4,27), 274(3,97), 305(3,84); ir (KBr): ν max cm⁻¹: 3300, 2930, 1635, 1480, 1430, 1260, 1210, 1030, 910, 795; sm: *m/z* (%): 232(M⁺) (1), 189(9), 174(4), 159(7), 58(100); rmn (80 MHz, CDCl₃, TMS): δ =2,40 (6H, s, NMe₂), 3,60 (2H, s, CH₂), 3,83 (3H, s, OMe), 6,86 (1H, dd, *J*=8 Hz, *J'*=3 Hz, H-6), 7,28 (1H, d, *J*=8 Hz, H-7), 7,85 (1H, *J*=3 Hz, H-4), 7,95 (1H, s, H-2), 8,45 (1H, s, éch. D₂O, NH).

CORRELATION CHIMIQUE ET SYNTHÈSE.—Réduction du diméthylaminoacétyl-3 méthoxy-5 indole (**10**): méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine (**8**). Une solution de 40 mg de diméthylaminoacétyl-3 méthoxy-5 indole (**10**) dans 10 ml de THF anhydre est additionnée de 50 mg de AlLiH₄ et de 20 mg de AlCl₃ anhydre

puis chauffée à reflux pendant 3 h. Après élimination de l'excès d'hydrure par EtOAc, le milieu est évaporé sous pression réduite et le résidu repris par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$. La phase organique, séchée et évaporée sous pression réduite fournit, après chromatographie sur colonne de silice, 19 mg de méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine (**8**) (Rdt: 51%).

Chloroacétyl-3 méthoxy-5 indole (**11**). Une solution étherée d'iodure de méthoxy-5 indolylmagnésium (préparée à partir de 1,47 g de méthoxy-5 indole) est additionnée, à -10°C , de 0,8 ml de chlorure de chloracétyle. Après 30 min. d'agitation, 40 ml de solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase étherée est séparée et séchée. Le chloroacétyl-3 méthoxy-5 indole (**11**) cristallise dans cette phase (400 mg, Rdt: 18%), $f=210\text{-}211^\circ$; uv: λ (MeOH) max nm (log ϵ): 220(4,30), 252(4,04), 275(3,95), 302(3,91); ir (KBr): ν max cm^{-1} : 3200, 2900, 1630, 1475, 1455, 1415, 1200, 700; sm: m/z (%): 225(M^+) (8), 223(M^+) (23), 176(3), 174(100), 159(14); rmn (80 MHz, DMSO-d_6 , TMS): $\delta=3,82$ (3H, s, OMe), 4,85 (2H, s, CH_2), 6,87 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J'=3$ Hz, H-6), 7,42 (1H, d, $J=8$ Hz, H-7), 7,65 (1H, d, $J=3$ Hz, H-4), 8,34 (1H, s, H-2), 9,24 (1H, s, éch. D_2O , NH).

Diméthylaminoacétyl-3 méthoxy-5 indole (**10**). Le chloroacétyl-3 méthoxy-5 indole (**11**) (400 mg) est traité par un excès de diméthylamine en solution à 33% dans EtOH (10 ml) pendant 4 h. à reflux. Après évaporation du solvant et chromatographie sur colonne de silice, on obtient 405 mg de diméthylaminoacétyl-3 méthoxy-5 indole (**10**), non obtenu à l'état cristallisé, identique à l'alcaloïde naturel (ccm, uv, ir, sm, rmn) (Rdt=97%).

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Guillaumin, "Flore analytique et synoptique de la Nouvelle-Calédonie: Phanérogames," O.R.S.C., Paris, 1948
2. A. Guillaumin, *Bull. Hist. Nat. Paris*, **26**, 174 (1920).
3. F. Tillequin, G. Baudouin, M. Ternoir, M. Koch, J. Pusset, et T. Sévenet, *J. Nat. Prod.*, **45**, 486 (1982).
4. F. Tillequin, G. Baudouin, et M. Koch, *J. Nat. Prod.*, **46**, 132 (1983).
5. S.R. Johns, J.A. Lamberton, et A.A. Sioumis, *Aust. J. Chem.*, **20**, 1975 (1967).
6. L.H. Briggs et L.D. Colebrook, *J. Chem. Soc.*, 2458 (1960).
7. A.V. Robertson, *Aust. J. Chem.*, **16**, 451 (1963).
8. D.M. Glugston et D.B. MacLean, *Can. J. Chem.*, **43**, 2516 (1965).
9. G.H. Svoboda, *Lloydia*, **29**, 206 (1966).
10. R.D. Brown et F.N. Lahey, *Aust. J. Sci. Res.*, **A3**, 593 (1950).
11. J.H. Bowie, R.G. Cooks, R.H. Prager, et H.M. Thredgold, *Aust. J. Chem.*, **20**, 1179 (1967).
12. G.H. Svoboda, G.A. Poore, P.J. Simpson, et G.B. Boder, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 758 (1966).
13. S. Agurell, B. Holmstedt, J.E. Lindgren, et R.E. Schultes, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 903 (1969).
14. D. Dos Santos Filho et B. Gilbert, *Phytochemistry*, **14**, 821 (1975).
15. I.J. Pachter, D.E. Zacharias, et O. Ribeiro, *J. Org. Chem.*, **24**, 1285 (1959).
16. S. Ghosal et B. Mukerjee, *J. Org. Chem.*, **31**, 2284 (1966).
17. P.K. Banerjee et S. Ghosal, *Aust. J. Chem.*, **22**, 275 (1969).
18. Q. Mingoia, *Gazz. Chim. Ital.*, **61**, 646 (1931).
19. D.E. Ames, R.E. Bowman, D.D. Evans, et W.A. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1984 (1956).
20. W.C. Anthony et J. Szmuszkovicz, U.S. Pat. 2,821,532; *Chem. Abstr.*, **52**, 10203a (1958).
21. M.E. Speeter, U.S. Pat. 2,814,625; *Chem. Abstr.*, **52**, 11948a (1958).

Received 17 December 1982