

ALCALOÏDES DES FEUILLES DE *STRYCHNOS DINKLAGEI*

SYLVIE MICHEL, ALEXIOS LEANDROS SKALTSOUNIS, FRANÇOIS TILLEQUIN, MICHEL KOCH,

Département de Pharmacognosie de l'Université René Descartes, ERA au CNRS no. 950, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques, 4 Avenue de l'Observatoire, F-75006 Paris, France

et LAURENT AKE ASSI

Centre National de Floristique, BP 4322, Abidjan, Côte d'Ivoire

ABSTRACT.—Two novel monoterpene alkaloids, dinklageine (**1**) and strychnovoline (**2**), derived from a new iridolactam skeleton, have been isolated from the leaves of *Strychnos dinklagei*. Their structures have been established by spectral analysis and their absolute stereochemistry determined by synthesis using loganin (**3**) as starting material. In addition, two other monoterpene alkaloids, gentianine and cantleyine, and a neutral product identified as the previously known monoterpene (**12**) have also been isolated.

Le *Strychnos dinklagei* Gilg (Loganiacées) est une liane assez largement répandue en Afrique tropicale, notamment en Côte d'Ivoire.

Des écorces de tiges de cette espèce, nous avons précédemment isolé (1-3) des alcaloïdes monoterpéniques et des dérivés du pyrido[4,3b]carbazole. Quatre de ces derniers sont des dérivés originaux de l'ellipticine: oxo-17 ellipticine, hydroxy-10 ellipticine, Nb-oxo oxo-17 ellipticine, et hydroxy-18 ellipticine.

Ces résultats nous ont conduit à poursuivre l'étude de cette espèce. L'isolement et l'identification des alcaloïdes des feuilles de *S. dinklagei* font l'objet de la présente publication.

## RÉSULTATS

Les feuilles de *S. dinklagei* renferment 0,1% d'alcaloïdes totaux. Après chromatographies successives, quatre alcaloïdes sont isolés. Leurs spectres uv les rattachent tous au groupe des alcaloïdes monoterpéniques.

Deux des alcaloïdes isolés ont été identifiés à des produits connus: gentianine (**4**) et cantleyine (**5-7**) par leurs constantes physiques, leurs caractéristiques spectrales, et par comparaison avec des échantillons authentiques. Les deux autres alcaloïdes isolés sont des produits nouveaux.

La détermination de structure du premier d'entre-eux, la dinklageine (**1**) a été réalisée par l'étude de ses spectres de rmn du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  (rappelés dans les Tableaux 1

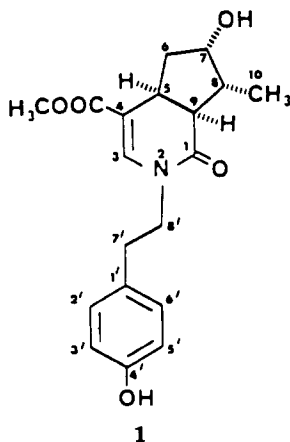


TABLEAU 1. Spectres de rmn du  $^1\text{H}$  de la Dinklagéine (1) et de la Strychnovoline (2)

	Dinklagéine (1) ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , TMS, $\delta$ ppm)	Strychnovoline (2) ( $\text{CDCl}_3$ , TMS, $\delta$ ppm)
NH-2 . . . . .		7,52; éch. $\text{D}_2\text{O}$
H-3 . . . . .	7,15; s	7,22; d; $J=6$ Hz
$\text{COOCH}_3$ . . . . .	3,60; s	3,77; s
H-5 . . . . .	3,26; ddd $J_{5,9}=11$ Hz; $J_{5,6A}=9$ Hz; $J_{5,6B}=7$ Hz	3,56; ddd $J_{5,9}=11$ Hz; $J_{5,6A}=9$ Hz; $J_{5,6B}=7$ Hz
H-6A . . . . .	1,38; ddd; $J_{6A,6B}=14$ Hz; $J_{5,6A}=9$ Hz $J_{6A,7}=4$ Hz	1,62; ddd; $J_{6A,6B}=14$ Hz; $J_{5,6A}=9$ Hz $J_{6A,7}=4$ Hz
H-6B . . . . .	2,11; ddd; $J_{6A,6B}=14$ Hz; $J_{5,6B}=7$ Hz $J_{6B,7}=2$ Hz	2,44; ddd; $J_{6A,6B}=14$ Hz; $J_{5,6B}=7$ Hz; $J_{6B,7}=2$ Hz
H-7 . . . . .	3,78; td; $J_{7,8}=4$ Hz; $J_{6A,7}=4$ Hz $J_{6B,7}=2$ Hz	4,14; td; $J_{7,8}=4$ Hz; $J_{6A,7}=4$ Hz $J_{6B,7}=2$ Hz
H-8 . . . . .	1,98; dqd; $J_{8,9}=8$ Hz; $J_{8,10}=7$ Hz; $J_{7,8}=4$ Hz	2,30; dqd; $J_{8,9}=8$ Hz; $J_{8,10}=7$ Hz $J_{7,8}=4$ Hz
H-9 . . . . .	2,49; dd; $J_{5,9}=11$ Hz; $J_{8,9}=8$ Hz	2,71; dd; $J_{5,9}=11$ Hz; $J_{8,9}=8$ Hz
$\text{CH}_3$ -10 . . . . .	1,05; d; $J=7$ Hz	1,31; d; $J=7$ Hz
H-2'; H-6' . . . . .	6,95; d; $J=8$ Hz	
H-3'; H-5' . . . . .	6,64; d; $J=8$ Hz	
OH-4' . . . . .	9,15; d; éch. $\text{D}_2\text{O}$	
$\text{CH}_2$ -7' . . . . .	2,64; t; $J=7$ Hz	
$\text{CH}_2$ -8' . . . . .	3,55; t; $J=7$ Hz	

et 2) et par sa synthèse à partir du loganoside (3) *via* la lactone 7. L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'une communication préliminaire (8).

Le second alcaloïde nouveau, la strychnovoline (2) a été isolé simultanément dans notre laboratoire des feuilles de *S. dinklagei* et des parties aériennes de divers *Scaevola* sp., Goodéniacées néo-calédoniennes (9). La strychnovoline (2) cristallise du  $\text{CHCl}_3$  en

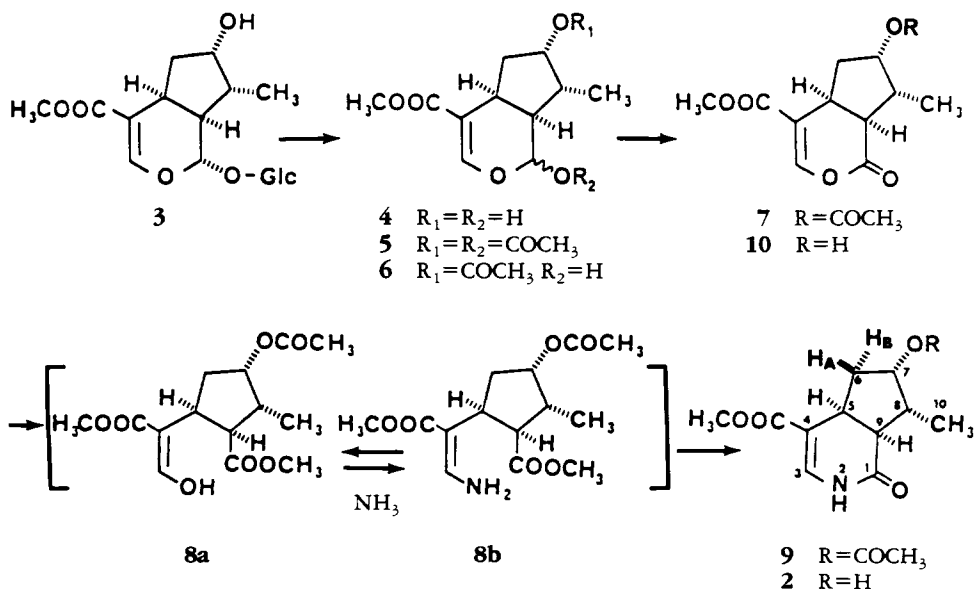


TABLEAU 2. Spectres de rmn du  $^{13}\text{C}$  de la Dinklagéine (1) et de la Strychnovoline (2)

	Dinklagéine (1) ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , TMS, $\delta$ ppm)	Strychnovoline (2) ( $\text{CDCl}_3$ , TMS, $\delta$ ppm)
C-1 . . . . .	171,5	174,2
C-3 . . . . .	137,8	132,7
C-4 . . . . .	109,0	109,9
$\text{COOCH}_3$ . . . . .	166,6	167,5
$\text{COOCH}_3$ . . . . .	51,1	51,2
C-5 . . . . .	34,1	34,2
C-6 . . . . .	43,1	42,7
C-7 . . . . .	71,4	72,6
C-8 . . . . .	45,7 <sup>a</sup>	45,9 <sup>a</sup>
C-9 . . . . .	47,2 <sup>a</sup>	46,5 <sup>a</sup>
C-10 . . . . .	14,5	13,8
C-1' . . . . .	128,2	
C-2' et C-6' . . . . .	129,8	
C-3' et C-5' . . . . .	115,1	
C-4' . . . . .	155,8	
C-7' . . . . .	33,5	
C-8' . . . . .	48,3	

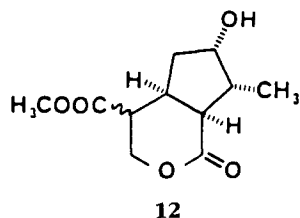
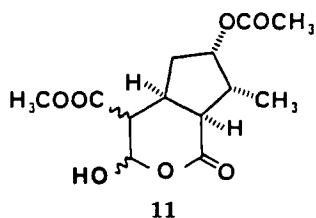
<sup>a</sup>Attributions pouvant être interverties sur une même colonne.

aiguilles blanches,  $f=177\text{-}178^\circ$ ,  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}=+98^\circ$  (MeOH,  $c=1$ ). Son spectre de masse présente, outre un ion moléculaire  $\text{M}^+=225$  dont l'analyse à haute résolution correspond à la formule brute  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ , d'importants ions de fragmentation à  $m/z=207$ , 192, 166, et 148 révélant la présence d'une fonction alcool et d'un carbométhoxyle. Le spectre uv, qui présente un maximum à 283 nm ( $\log \epsilon=4,10$ ) traduit la présence d'un chromophore lactame conjuguée (10). Le spectre ir présente à 1685 et 1670  $\text{cm}^{-1}$  des bandes caractérisant des groupes lactame et ester conjugués. Le spectre de rmn du  $^1\text{H}$  (Tableau 1) présente, à 7,52 ppm, un signal élargi échangeable contre  $\text{D}_2\text{O}$  caractéristique d'un NH lactamique, à 7,22 ppm un doublet ( $J=6\text{Hz}$ , transformé en singulet par addition de  $\text{D}_2\text{O}$ ) attribuable à un proton oléfinique en  $\alpha$  de l'azote lactamique, et à 3,77 ppm un singulet de trois protons traduisant la présence d'un carbométhoxyle. Il présente par ailleurs, entre 1,31 et 4,14 ppm, les signaux caractéristiques du système méthylcyclopentanol fusionné observé en série loganoside. L'ensemble de ces éléments, ainsi que les données biogénétiques (11) permettent de postuler la structure 2 pour la strychnovoline. En effet, comme dans le cas de la dinklagéine (1), la fusion *cis* des deux cycles ainsi que la configuration *cis* des substituants en 7 (OH) et en 8 ( $\text{CH}_3$ ) sont en accord aussi bien avec les constantes de couplages  $J_{\text{H}_5\text{-H}_9}=1\text{Hz}$  et  $J_{\text{H}_7\text{-H}_8}=4\text{Hz}$  observées sur le spectre de rmn du  $^1\text{H}$  (12, 13, 14), qu'avec les déplacements chimiques des  $\text{C}_6$  (42,6 ppm),  $\text{C}_7$  (72,6 ppm), et  $\text{C}_{10}$  (13,8 ppm) en rmn du  $^{13}\text{C}$  (Tableau 2) voisins de ceux décrits pour les carbones analogues du *cis*-méthyl-2 cyclopentanol (15) et de divers iridoïdes de série loganoside (12, 13). Cependant, ces arguments ne suffisant pas pour lever toute ambiguïté sur la configuration relative en  $\text{C}_8$  et  $\text{C}_9$  chez les iridoïdes présentant ce type de substitution (12), la structure 2 de la strychnovoline a été confirmée par sa synthèse partielle à partir du loganoside (3) (16), ce qui a de plus permis de déterminer sa configuration absolue.

Le traitement du loganoside (3) par la  $\beta$ -glucosidase conduit à l'hémiacétal 4 (17). Le traitement de ce dernier par  $\text{Ac}_2\text{O}$  dans la pyridine fournit le dérivé diacétylé 5 dont l'hydrolyse acide ménagée conduit à l'hémiacétal monoacétylé 6. Cet hémiacétal peut être oxydé par le chlorochromate de pyridinium (18, 19, 20) en la lactone correspondante 7, intermédiaire clé dans la synthèse de la dinklagéine (1) et de la strychnovoline

(2). Le traitement de la lactone **7**, en solution méthanolique, par  $\text{NH}_3$  gazeux puis  $\text{HCl}$  gazeux conduit, avec un rendement quantitatif à la lactame **9**, vraisemblablement *via* les intermédiaires **8a** et **8b**. La formation de ces intermédiaires est envisagée car le traitement de la lactone **7** en solution méthanolique par  $\text{NH}_3$  gazeux suivi d'une évaporation à siccité du milieu réactionnel conduit, avec un bon rendement à l'énol **8a**. De plus, le traitement de la lactone **7** en solution méthanolique par des amines primaires de série phényl-éthylamine suivi d'une évaporation à siccité du milieu réactionnel conduit, avec un rendement quantitatif à des énamines secondaires (**8**) homologues de **8b**, aisément cyclisables en milieu acide en lactames homologues de **9** ainsi qu'il a été montré lors de la synthèse de la dinklagéine (**1**) (8). L'impossibilité d'isoler l'intermédiaire **8b** lui-même n'est cependant pas surprenante compte tenu de l'instabilité bien connue des énamines primaires (21). Enfin, la lactame **9** fournit quantitativement par hydrolyse acide la strychnovoline (**2**), identique au produit naturel ( $[\alpha]^{20}_D$ , uv, ir, sm, rmn, ccm).

Il est à remarquer que des tentatives de désacétylation de la lactone **7** par le HOAc dilué à reflux n'ont pas conduit au produit déprotégé escompté **10** mais au produit d'hydratation sur la double liaison du noyau pyranne **11** (22, 23, 24). Le groupement acétyle protecteur n'a donc pu être éliminé qu'après transformation préalable de la lactone **7** en lactame **9** avec laquelle cette réaction d'hydratation ne s'observe plus.



Il est d'autre part intéressant de noter que la constante de couplage  $J_{\text{H}_5-\text{H}_9}$  sur les spectres de rmn du  $^1\text{H}$  des divers composés décrits varie selon l'état d'hybridation du carbone 1. Elle est en effet de 9 Hz dans les composés hémiacétaliques **3**, **4**, **5**, **6**, et de 11 Hz dans les composés lactoniques et lactamiques **1**, **2**, **7**, et **9**. Le passage de l'état d'hybridation  $\text{sp}^3$  à l'état d'hybridation  $\text{sp}^2$  du carbone 1 entraîne en effet une rigidité accrue du cycle pyranne et donc une modification de l'angle dièdre entre les protons de fusion de cycles.

Au cours de l'extraction des alcaloïdes des feuilles de *S. dinklagei*, un produit neutre a été entraîné. Il a été isolé et identifié par ses caractéristiques physiques et spectrales au monoterpène **12**, précédemment isolé de divers *Jasminium* sp. (5), puis synthétisé à partir du loganoside (25).

## DISCUSSION

La composition alcaloïdique des feuilles de *S. dinklagei* diffère totalement de celle des écorces de cette espèce.

Parmi les quatre alcaloïdes monoterpéniques isolés des feuilles, deux sont des produits connus: gentianine et cantleyine. Il a été antérieurement établi (4) qu'il s'agit d'artefacts formés lors de l'extraction par action de  $\text{NH}_4\text{OH}$  sur divers iridoïdes.

Les deux autres alcaloïdes sont des produits nouveaux d'un type structural original possédant un enchaînement de type iridolactame.

La dinklagéine (**1**) ne peut être un artefact d'extraction même si l'on peut s'interroger sur l'origine enzymatique ou non enzymatique de l'association entre la tyramine et la partie iridolactone de la molécule. Il est à remarquer que nous n'avons isolé des feuilles de *S. dinklagei* ni la tyramine à l'état libre, ni la lactone insaturée **10**. Ce dernier

élément et le fait que la strychnovoline (**2**) soit un produit moins abondant que la dinklageïne tendent à prouver que la strychnovoline n'est pas non plus un artéfact d'extraction.<sup>1</sup>

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont mesurés sur un microscope à platine chauffante Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres uv sont enregistrés sur un spectrophotomètre Unicam SP 800. Les spectres ir sont effectués sur un spectrophotomètre Beckman 4250. Les spectres de masse sont réalisés à l'aide d'un spectrographe VG Micromass 70-70F, soit en impact électronique, soit en ionisation chimique en utilisant NH<sub>3</sub> comme gaz réactant. Les spectres de rmn du <sup>1</sup>H sont enregistrés à 400 MHz sur l'appareil expérimental de l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay. Les spectres de rmn du <sup>13</sup>C sont effectués à l'aide d'un appareil Varian CFT 20.

**MATERIEL VEGETAL.**—Le lot de feuilles de *S. dinklagei* étudié a été récolté par l'un d'entre nous (LAA) en 1979 sur le rocher de Brafoüédi (Côte d'Ivoire). Un échantillon d'herbier est déposé au Centre National de Floristique de la République de Côte d'Ivoire (Abidjan) sous le numéro LAA 14790.

**EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.**—Les feuilles séchées de *S. dinklagei* (1,8 kg) réduites en poudre sont humectées par NH<sub>3</sub> à 10%, puis extraites à froid par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> selon le procédé habituel. On obtient ainsi un résidu alcaloïdique pesant 1,80 g (Rdt: 0,10%).

Le marc provenant de l'extraction précédente est séché puis soumis à une nouvelle extraction à froid par MeOH, selon la méthode classique. On obtient un nouveau résidu alcaloïdique pesant 0,60 g (Rdt: 0,03%). Le rendement global en alcaloïdes est donc de 0,13%.

Les différents alcaloïdes ainsi qu'un produit neutre entraîné également lors de l'extraction par MeOH sont isolés par chromatographies successives sur colonnes de silice.

Les données spectrales de la gentianine, de la cantleyine, et du monoterpène **12** sont conformes à celles précédemment décrites. De plus, la gentianine et la cantleyine ont été identifiées par comparaison avec des échantillons authentiques.

**DESCRIPTION DES PRODUITS NOUVEAUX.**—Dinklageïne (**1**) cristallise du CHCl<sub>3</sub> en aiguilles,  $f=201-204^{\circ}$ ;  $[\alpha]^{20}_D=+60^{\circ}$  (MeOH,  $c=1$ ); C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> (smhr tr. 345,1556; calc. 345,1576); uv  $\lambda$  EtOH max nm (log  $\epsilon$ ) 288 (4,05); ir (KBr)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> 3425, 3250, 2940, 1675, 1660, 1380, 1305, 1270, 1225, 1160; sm (ie)  $m/z$  (%) 345 (M<sup>+</sup>) (27), 314 (13), 238 (46), 226 (54), 178 (21), 120 (100); rmn <sup>1</sup>H voir Tableau 1; rmn <sup>13</sup>C voir Tableau 2.

Strychnovoline (**2**) cristallise du CHCl<sub>3</sub> en aiguilles,  $f=177-178^{\circ}$ ;  $[\alpha]^{20}_D=+98^{\circ}$  (MeOH,  $c=1$ ); C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (smhr tr. 225,0997; calc. 225,1001); uv  $\lambda$  EtOH max nm (log  $\epsilon$ ) 283 (4,10), EtOH/KOH 287 (3,98), 327 (3,95); ir (KBr)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> 3500-3300, 2960, 1685, 1670, 1660, 1440, 1360, 1300, 1240, 1165; sm (ie)  $m/z$  (%) 225 (M<sup>+</sup>) (88), 207 (20), 192 (57), 166 (59), 148 (69), 96 (100); rmn <sup>1</sup>H voir Tableau 1; rmn <sup>13</sup>C voir Tableau 2.

**SYNTHÈSE DE LA STRYCHNOVOLINE (2).**—Loganigénine (**4**).—Une solution de loganoside (**3**) (1,00 g) dans H<sub>2</sub>O à pH=6 (20 ml) est traitée par la  $\beta$ -glucosidase (50 mg) à 37° pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite extrait par Et<sub>2</sub>O. L'évaporation d'Et<sub>2</sub>O fournit 525 mg de loganigénine (**4**), non obtenue à l'état cristallisé (Rdt: 90%); C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (smhr tr. 228,0992; calc. 228,0998); uv  $\lambda$  EtOH max nm 240; ir (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> 3600, 3400, 2940, 1710, 1635, 1100; sm (ie)  $m/z$  (%) 228 (M<sup>+</sup>) (8), 210 (14), 182 (19), 178 (21), 150 (45), 139 (61), 125 (63), 103 (92), 97 (100), 71 (91); rmn <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  (ppm) 7,40 (1H, d,  $J_{3,5}=1$  Hz, H-3); 5,00 (1H, d,  $J_{1,9}=6$  Hz, H-1); 4,14 (1H, td,  $J_{7,8}=4$  Hz,  $J_{6A,7}=4$  Hz,  $J_{6B,7}=1$  Hz, H-7); 3,71 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>); 3,19 (1H, tdd,  $J_{5,9}=9$  Hz,  $J_{5,6A}=9$  Hz,  $J_{5,6B}=7$  Hz,  $J_{3,5}=1$  Hz, H-5); 2,33 (1H, ddd,  $J_{6A,6B}=14$  Hz,  $J_{5,6B}=7$  Hz,  $J_{6B,7}=1$  Hz, H-6B); 1,98 (1H, td,  $J_{8,9}=9$  Hz,  $J_{5,9}=9$  Hz,  $J_{1,9}=6$  Hz, H-9); 1,90 (1H, dqd,  $J_{8,9}=9$  Hz,  $J_{8,10}=7$  Hz,  $J_{7,8}=4$  Hz, H-8); 1,58 (1H, ddd,  $J_{6A,6B}=14$  Hz,  $J_{5,6A}=9$  Hz,  $J_{6A,7}=4$  Hz, H-6A); 1,15 (3H, d,  $J_{8,10}=7$  Hz, CH<sub>3</sub>-10)<sup>2</sup>.

**Di-O-acétyl-1,7 loganigénine (5).**—Une solution de loganigénine (**4**) (500 mg) dans 1 ml de pyridine est additionnée de 1 ml d'Ac<sub>2</sub>O, puis abandonnée 48 h à 20°. L'évaporation du milieu réactionnel sous pression réduite fournit 658 mg de di-O-acétyl-1,7 loganigénine (**5**), non obtenue à l'état cristallisé (Rdt=96%); sm (ic) 330 (M<sup>+</sup> NH<sub>4</sub><sup>+</sup>); ir (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> 2900, 2830, 1690, 1630, 1350, 1160,

<sup>1</sup>Ce dernier point pourrait être confirmé par une nouvelle extraction en l'absence de NH<sub>4</sub>OH mais nous ne disposons plus actuellement de matériel végétal en quantité suffisante.

<sup>2</sup>Pour les composés **4**, **5**, et **6**, les spectres de rmn du <sup>1</sup>H décrits correspondent à ceux de l'anomère majoritaire de configuration en 1 identique à celle du loganoside (**3**). Ces produits sont accompagnés de traces (environ 5%) de l'autre anomère.

1060, 950; sm (ie)  $m/z$  (%) 281 ( $M^+ - OCH_3$ ) (3), 192 (36), 43 (100),  $rmn$   $^1H$  ( $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm) 7,26 (1H, s, H-3); 6,02 (1H, d,  $J_{1,9} = 6$  Hz, H-1); 5,14 (1H, ddd,  $J_{6A,7} = 6$  Hz,  $J_{7,8} = 4$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-7); 3,66 (3H, s,  $COOCH_3$ ); 3,10 (1H, dt,  $J_{5,9} = 9$  Hz,  $J_{5,6A} = 7$  Hz,  $J_{5,6B} = 7$  Hz, H-5); 2,29 (1H, ddd,  $J_{6A,6B} = 14$  Hz,  $J_{5,6B} = 7$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-6B); 2,18 (1H, m, H-9); 2,09 (3H, s, OAc); 2,02 (3H, s, OAc); 2,00 (1H, m, H-8); 1,83 (1H, ddd,  $J_{6A,6B} = 14$  Hz,  $J_{5,6A} = 7$  Hz,  $J_{6A,7} = 6$  Hz, H-6A); 1,04 (3H, d,  $J_{8,10} = 7$  Hz,  $CH_3$ -10).

**O-acétyl-7 loganigénine (6).**—Une solution de di-O-acétyl-1,7 loganigénine (**5**) (630 mg) dans un mélange d' $H_2O$  (5 ml) et de HOAc (5 ml) est chauffée à reflux pendant 8 h. Après refroidissement, elle est extraite par  $Et_2O$ . L'évaporation d' $Et_2O$  fournit un résidu qui, après purification sur colonne de silice (solvant:  $CH_2Cl_2$ -MeOH, 99:1), permet l'isolement de 228 mg d'O-acétyl-7 loganigénine (**6**), non obtenue à l'état cristallisé (Rdt=40%)  $C_{13}H_{18}O_6$  (smhr tr. 270,1092; calc. 270,1103); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3430, 3320, 3160, 2900, 1675, 1610, 1355, 1205, 1080, 1000; sm (ie)  $m/z$  (%) 270 ( $M^+$ ) (1), 192 (12), 178 (13), 150 (28), 43 (100);  $rmn$   $^1H$  ( $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm) 7,37 (1H, d,  $J_{3,5} = 1$  Hz, H-3); 5,20 (1H, td,  $J_{7,8} = 4$  Hz,  $J_{6A,7} = 4$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-7); 5,02 (1H, d,  $J_{1,9} = 6$  Hz, H-1); 3,75 (3H, s,  $COOCH_3$ ); 3,13 (1H, tdd,  $J_{5,9} = 9$  Hz,  $J_{5,6A} = 9$  Hz,  $J_{5,6B} = 7$  Hz,  $J_{3,5} = 1$  Hz, H-5); 2,34 (1H, ddd,  $J_{6A,6B} = 14$  Hz,  $J_{5,6B} = 7$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-6B); 2,17 (1H, m, H-9); 2,06 (3H, s, OAc); 1,98 (1H, m, H-8); 1,66 (1H, ddd,  $J_{6A,6B} = 14$  Hz,  $J_{5,6A} = 9$  Hz,  $J_{6A,7} = 4$  Hz, H-6A); 1,04 (3H, d,  $J_{8,10} = 7$  Hz,  $CH_3$ -10).

**Lactone 7.**—Une solution de O-acétyl-7 loganigénine (**6**) (210 mg) dans 10 ml de  $CH_2Cl_2$  anhydre est additionnée de 1005 mg de chlorochromate de pyridinium. Le milieu réactionnel est agité 16 h à 25° puis dilué par  $Et_2O$  (20 ml), filtré et évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu fournit, après chromatographie sur colonne de silice (solvant:  $CH_2Cl_2$ -MeOH, 99:1), 63 mg de lactone **7**, non obtenue à l'état cristallisé (Rdt: 30%) [ $\alpha$ ] $^{20D} + 60^\circ$  ( $CHCl_3$ , c=1);  $C_{13}H_{16}O_6$  (smhr tr. 268,0942; calc. 268,0947); uv  $\lambda$   $EtOH$  max nm 208, 237; ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  2900, 1755, 1700, 1650, 1430, 1360, 1240, 1150, 1005, 965, 870; sm (ie)  $m/z$  (%) 268 ( $M^+$ ) (0,5), 237 (6), 208 (49), 43 (100);  $rmn$   $^1H$  ( $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm) 7,44 (1H, s, H-3); 5,44 (1H, ddd,  $J_{6A,7} = 5$  Hz,  $J_{7,8} = 4$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-7); 3,76 (3H, s,  $COOCH_3$ ); 3,41 (1H, ddd,  $J_{5,9} = 11$  Hz,  $J_{5,6A} = 10$  Hz,  $J_{5,6B} = 7$  Hz, H-5); 2,84 (1H, dd,  $J_{5,9} = 11$  Hz,  $J_{8,9} = 9$  Hz, H-9); 2,54 (1H, dqd,  $J_{8,9} = 9$  Hz,  $J_{8,10} = 7$  Hz,  $J_{7,8} = 5$  Hz, H-8); 2,44 (1H, ddd,  $J_{6A,6B} = 14$  Hz,  $J_{5,6B} = 7$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-6B); 2,07 (3H, s, OAc); 1,75 (1H, ddd,  $J_{6A,6B} = 14$  Hz,  $J_{5,6A} = 10$  Hz,  $J_{6A,7} = 4$  Hz, H-6A); 1,18 (3H, d,  $J_{8,10} = 7$  Hz,  $CH_3$ -10).

**Hydratation de la lactone 7, 11.**—Une solution de lactone **7** (18 mg) dans un mélange d' $H_2O$  (1 ml) et de HOAc (1 ml) est chauffée à reflux pendant 8 h. Après refroidissement, elle est extraite par  $Et_2O$ . L'évaporation d' $Et_2O$  fournit un résidu qui, après purification sur colonne de silice (solvant:  $CH_2Cl_2$ -MeOH, 98:2), permet l'isolement de 10 mg de dérivé hydraté **11**, non obtenu à l'état cristallisé (Rdt: 52%), [ $\alpha$ ] $^{20D} + 40^\circ$  ( $CHCl_3$ , c=1);  $C_{13}H_{18}O_7$  (smhr tr. 286,1027; calc. 286,1052); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3280, 1710, 1680, 1430, 1360, 1230, 1150, 1000; sm (ie)  $m/z$  (%) 286 ( $M^+$ ) (0,5), 208 (3), 43 (100);  $rmn$   $^1H$  ( $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm) 5,42 (1H, d,  $J_{3,4} = 2$  Hz, H-3); 4,76 (1H, td,  $J_{6A,7} = 4$  Hz,  $J_{7,8} = 4$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-7); 3,46 (3H, s,  $COOCH_3$ ); 2,97 (1H, tdd,  $J_{5,9} = 11$  Hz,  $J_{4,5} = 11$  Hz,  $J_{5,6A} = 10$  Hz,  $J_{5,6B} = 7$  Hz, H-5); 2,65 (1H, dd,  $J_{5,9} = 11$  Hz,  $J_{8,9} = 10$  Hz, H-9); 2,37 (1H, dd,  $J_{4,5} = 11$  Hz,  $J_{3,4} = 2$  Hz, H-4); 2,25 (1H, dqd,  $J_{8,9} = 10$  Hz,  $J_{8,10} = 7$  Hz,  $J_{7,8} = 4$  Hz, H-8); 2,17 (1H, ddd,  $J_{6A,6B} = 14$  Hz,  $J_{5,6B} = 7$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-6B); 1,90 (3H, s, OAc); 1,37 (1H, ddd,  $J_{6A,6B} = 14$  Hz,  $J_{5,6A} = 10$  Hz,  $J_{6A,7} = 4$  Hz, H-6A); 1,10 (3H, d,  $J_{8,10} = 7$  Hz,  $CH_3$ -10).

**Enol 8a.**—Une solution de lactone **7** (60 mg) dans MeOH (10 ml) à 20° est saturée d' $NH_3$  gazeux puis évaporée immédiatement sous pression réduite. Le résidu obtenu fournit, après purification sur colonne de silice (solvant:  $CH_2Cl_2$ -MeOH, 99:1), 30 mg d'énol **8a**, non obtenu à l'état cristallisé (Rdt: 45%), [ $\alpha$ ] $^{20D} + 23^\circ$  ( $CHCl_3$ , c=0,2);  $C_{14}H_{20}O_7$  (smhr tr. 300,1184; calc. 300,1209); ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3250, 1700, 1220; sm (ie)  $m/z$  (%) 300 ( $M^+$ ) (3), 269 (2), 240 (5), 208 (13), 180 (15), 43 (100);  $rmn$   $^1H$  ( $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm) 11,65 (1H, d,  $J_{H_3-OH_3} = 12$  Hz, éch.  $D_2O$ , OH-3); 6,98 (1H, d,  $J_{H_3-OH_3} = 12$  Hz, H-3); 5,29 (1H, td,  $J_{7,8} = 4$  Hz,  $J_{6A,7} = 4$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-7); 3,80 (3H, s,  $COOCH_3$ ); 3,53 (1H, s,  $COOCH_3$ ); 3,44 (1H, m, H-5); 2,87 (1H, dd,  $J_{5,9} = 11$  Hz,  $J_{8,9} = 8$  Hz, H-9); 2,71 (1H, dqd,  $J_{8,9} = 8$  Hz,  $J_{8,10} = 7$  Hz,  $J_{7,8} = 4$  Hz, H-8); 2,07 (3H, s, OAc); 1,99 (1H, m, H-6A); 1,84 (1H, ddd,  $J_{6A,6B} = 14$  Hz,  $J_{5,6B} = 7$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-6B); 1,00 (3H, d,  $J_{8,10} = 7$  Hz,  $CH_3$ -10). Ce spectre de  $rmn$  du  $^1H$ , enregistré à 30°, met de plus en évidence la présence d'environ 10% de forme aldéhyde tautomère de **8a**.

**O-acétyl-7-strychnovoline (9).**—Une solution de lactone **7** (60 mg) dans MeOH (10 ml) à 20° est saturée d' $NH_3$  gazeux puis traitée par HCl gazeux. La filtration du milieu réactionnel suivie d'une évaporation rapide sous pression réduite fournit 58 mg d'O-acétyl-7 strychnovoline (**9**), non obtenue à l'état cristallisé (Rdt: 97%), [ $\alpha$ ] $^{20D} + 34^\circ$  ( $CHCl_3$ , c=1);  $C_{13}H_{17}NO_5$  (smhr tr. 267,1101; calc. 267,1107); uv  $\lambda$   $EtOH$  max nm 211, 282; ir ( $CHCl_3$ )  $\nu$  max  $cm^{-1}$  3360, 2900, 1700, 1650, 1510, 1420, 1330, 1230, 1190, 970, 800; sm (ie)  $m/z$  (%) 267 ( $M^+$ ) (2), 227 (12), 207 (20), 192 (12), 149 (30), 117 (30), 43 (100);  $rmn$   $^1H$  ( $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm) 7,46 (1H, éch.  $D_2O$ , NH); 7,17 (1H, d,  $J = 6$  Hz, H-3); 5,19 (1H, td,  $J_{7,8} = 4$  Hz,  $J_{6A,7} = 4$  Hz,  $J_{6B,7} = 1$  Hz, H-7); 3,73 (3H, s,  $COOCH_3$ ); 3,48 (1H, ddd,  $J_{5,9} = 11$  Hz,  $J_{5,6A} = 9$

Hz,  $J_{5-6B}=7$  Hz, H-5); 2,68 (1H, dd,  $J_{5-9}=11$  Hz,  $J_{8-9}=8$  Hz, H-9); 2,49 (1H, ddd,  $J_{6A-6B}=14$  Hz,  $J_{5-6B}=7$  Hz,  $J_{6B-7}=1$  Hz, H-6B); 2,40 (1H, dqd,  $J_{8-9}=8$  Hz,  $J_{8-10}=7$  Hz,  $J_{7-8}=4$  Hz, H-8); 2,07 (3H, s, OAc); 1,71 (1H, ddd,  $J_{6A-6B}=14$  Hz,  $J_{5-6A}=9$  Hz,  $J_{6A-7}=4$  Hz, H-6A); 1,19 (3H, d,  $J_{8-10}=7$  Hz,  $CH_3-10$ ).

*Strychnovoline* (2).—Une solution d'O-acétyl-7 strychnovoline (9) (50 mg) dans MeOH (10 ml) est saturée de HCl gazeux puis abandonnée 1 h à 20°. L'évaporation du milieu réactionnel sous pression réduite fournit 42 mg de strychnovoline (2) qui cristallise dans  $CHCl_3$ ,  $f=177-178^\circ$  (Rdt: quantitatif). Produit identique à la strychnovoline naturelle (f,  $[\alpha]^{20}_D$ , ir, sm, rmn, ccm).

#### REMERCIEMENTS

Nous exprimons nos remerciements à M. Claude Mérienne (Faculté des Sciences d'Orsay) pour l'enregistrement de nombreux spectres de rmn du  $^1H$  à 400 MHz avec irradiations.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, et L. Ake Assi, *J. Nat. Prod.*, **43**, 294 (1980).
2. S. Michel, F. Tillequin, et M. Koch, *Tetrahedron Letters*, **21**, 4027 (1980).
3. S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, et L. Ake Assi, *J. Nat. Prod.*, **45**, 489 (1982).
4. G.A. Cordell, in: R.H.F. Manske, "The Alkaloids," vol. 16, New York: Academic Press, p. 431 (1977) et références citées.
5. N.K. Hart, S.R. Johns, et J.A. Lambertson, *Aust. J. Chem.*, **22**, 1283 (1969).
6. T. Sévenet, B.C. Das, J. Parello, et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. France*, 3120 (1970).
7. N.G. Bisset et A.K. Choudhury, *Phytochemistry*, **13**, 265 (1974).
8. A.L. Skaltsounis, S. Michel, F. Tillequin, et M. Koch, *Tetrahedron Letters*, **25**, 2783 (1984).
9. A.L. Skaltsounis, S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, J. Pusset, et G. Chauvière, résultats non publiés.
10. H.G.O. Becker, *J. Prakt. Chem.*, **12**, 294 (1961).
11. H. Inouye, *Planta Med.*, **33**, 193 (1978).
12. S. Damtoft, S.R. Jensen, et B.J. Nielsen, *Phytochemistry*, **20**, 2717 (1981).
13. G.B. Marini-Bertolo, M. Nicoletti, I. Messana, M. Patamia, G. Galeffi, J.U. Oguakwa, G. Portalone, et A. Vaciago, *Tetrahedron*, **39**, 323 (1983).
14. H.Z. Sablé, W.M. Ritchey, et J.E. Norlander, *Carbohydr. Res.*, **1**, 10 (1965).
15. M. Christl, H.J. Reich, et J.D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3463 (1971).
16. P.J. Lenz Jun et M.G. Rossmann, *Chem. Comm.*, 1269 (1969).
17. A.R. Battersby, E.S. Hall, et R. Southgate, *J. Chem. Soc. (C)*, 721 (1969).
18. E.J. Corey et J.W. Suggs, *Tetrahedron Letters*, 2647 (1975).
19. A. Tixidre, J.P. Alazard, et C. Thal, *Tetrahedron Letters*, **24**, 3323 (1983).
20. N.S. Narasimhan et C.P. Bapat, *J. Chem. Perkin, Trans. I*, 2099 (1982).
21. I. Rhee, M. Ryang, et S. Tsutsumi, *Tetrahedron Letters*, 3419, (1970).
22. Y. Asaka, T. Kamikawa, T. Tokoroyama, et T. Kubota, *Tetrahedron*, **26**, 2365 (1970).
23. K. Ishiguro, M. Yamaki, et S. Takagi, *J. Nat. Prod.*, **46**, 532, (1983).
24. E. Seguin et M. Koch, *Planta med.*, **45**, 254 (1982).
25. S.R. Jensen, S.E. Lyse-Petersen, et B.J. Nielsen, *Phytochemistry*, **18**, 273 (1979).

Received 9 July 1984