

## RMN DU CARBONE <sup>13</sup>C DES ALCALOÏDES DU TYPE BORRÉRINE-BORRÉVÉRINE-ISOBORRÉVÉRINE

F. TILLEQUIN, M. 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.75270 Paris Cedex 06, France*

et A. RABARON

*Laboratoire de R.M.N., U.E.R. de Chimie Thérapeutique Faculté de Pharmacie,  
Rue J.B. Clément F.92290 Chatenay Malabry, France*

La borrévérine (**1**) est un alcaloïde indoloisoprénique initialement isolé de *Borreria verticillata* (L) Mey (Rubiacées) (**1**), de même que la borrévérine (**3**), alcaloïde de bis-indolique résultant de la dimérisation du précédent (**2**, **3**). De *Flindersia fourneri* Panch. et Seb. ont été isolés, en plus des deux alcaloïdes précédents, l'isoborrérine (**2**) (**4**), l'isoborrévérine (**4**) (**5**), qui peut résulter de la dimérisation de la borrérine (**1**) ou de la transposition de la borrévérine (**3**) (**3**), ainsi que plusieurs dérivés de la borrévérine (**3**) et de l'isoborrévérine (**4**): dérivés N-méthylés (**6**) et dérivés d'hydratation tel l'hydroxy-15' dihydro-14', 15' isoborrévérine (**5**) (**7**). L'un de ces dérivés, la N<sub>4</sub>-méthyl borrévérine a également été isolé ultérieurement d'*Hedyotis auricularia* (Rubiacées) sous le nom d'auricularine (**8**). La biogenèse très simple de ces alcaloïdes bis-indoliques de structure complexe (**3**) laisse prévoir une assez large répartition botanique et leur découverte ultérieure dans d'autres sources végétales.

Par ailleurs, la synthèse totale de ces alcaloïdes a été récemment achevée par la synthèse de la borrérine (**1**): celle-ci a tout d'abord été obtenue par isomérisation de l'isoborrérine (**2**) (**9**), elle-même antérieurement synthétisée (**4**). Une synthèse directe de la borrérine (**1**) par mise en oeuvre de la réaction de Pictet Spengler en milieu aprotique à l'aide de chloroformiates vient d'être décrite (**10**).

Ces différentes raisons nous incitent à publier les données de rmn du carbone <sup>13</sup>C des alcaloïdes "têtes de série", critère

utile pour l'identification des alcaloïdes de ce groupe.

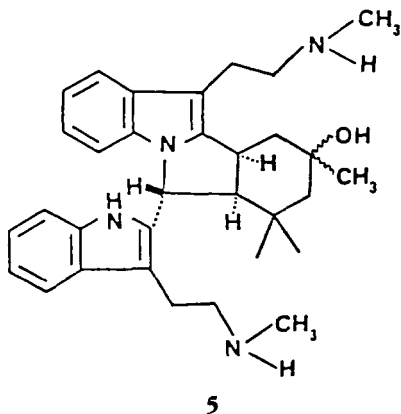
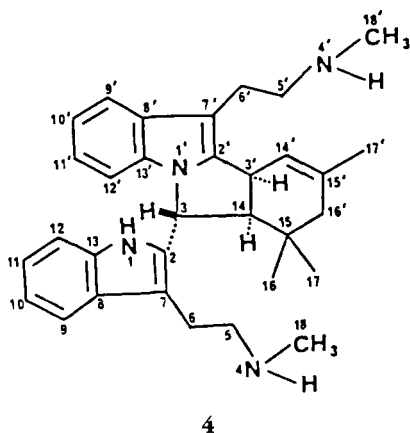
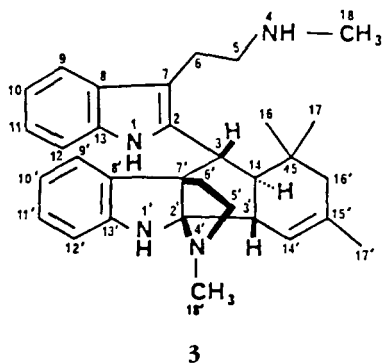
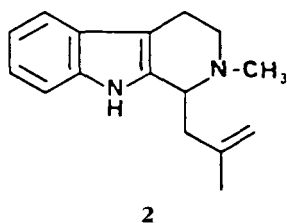
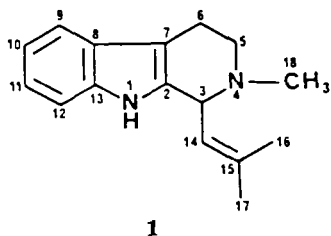
### RESULTATS ET DISCUSSION

Les spectres de rmn du <sup>13</sup>C de la borrérine (**1**), de la borrévérine (**3**), de l'isoborrévérine (**4**), et de l'hydroxy-15' dihydro-14', 15' isoborrévérine (**5**) ont été enregistrés en solution dans CDCl<sub>3</sub>. Les spectres ont été obtenus au moyen des techniques habituelles (analyse par transformée de Fourier, découplage par bruit et découplage partiel à large bande) qui permettent de déterminer d'une part, les déplacements chimiques et, d'autre part, la multiplicité des signaux des différents atomes de carbone.

Le spectre de la borrérine (**1**) monomère, le plus simple, a tout d'abord été étudié afin de faciliter ensuite l'interprétation des spectres des alcaloïdes dimères. Les attributions des différents signaux (tableau 1) ont été effectuées en fonction de leur multiplicité, de la théorie du déplacement chimique (**11**) et par comparaison avec différents modèles en série tryptamine et tétrahydro-β-carboline (**12**, **13**, **14**).

Le C<sub>(14)</sub>, dont le signal est attendu vers 124-125 ppm (**15**), résonne à 124,4 ppm. L'attribution des signaux des carbones C<sub>(2)</sub> et C<sub>(15)</sub> peut être précisée sans ambiguïté: le C<sub>(15)</sub> possédant le temps de relaxation T<sub>1</sub> le plus court se voit attribuer le signal de la plus grande amplitude, à 137,3, ppm.

L'attribution des signaux des carbones quaternaires et tertiaires de la borrévérine (**3**) n'appelle pas de commen-



taire particulier. Cinq triplets caractérisent les cinq méthylènes en 5, 6, 5', 6' et 16'. Les  $\text{C}_{(5)}$  et  $\text{C}_{(5')}$ , en  $\alpha$  d'un atome d'azote, sont attendus à plus de 50 ppm. Le  $\text{C}_{(5')}$ , subissant une contrainte stérique, doit résonner à champ plus faible, ce qui conduit à lui attribuer le signal à 54,9 ppm et celui à 53,1 ppm au  $\text{C}_{(5)}$ . Le  $\text{C}_{(16')}$  subit trois effets  $\beta$  et apparaît donc à 47,9 ppm. Le  $\text{C}_{(6')}$ , en  $\alpha$  d'un carbone quaternaire, résonne à 39,3 ppm et le  $\text{C}_{(6)}$  à 24,9 ppm. Cinq quadruplets sont attribuables aux carbones 16, 17, 18, 17' et 18'. Le  $\text{C}_{(18)}$  résonne à 36,3 ppm (36,1 ppm pour le  $\text{CH}_3$  de la N- $\omega$ -méthyltryptamine (13)) et le  $\text{C}_{(18')}$

à 34,7 ppm. Les signaux des deux méthyles géminés 16 et 17 apparaissent à 23,5 ppm (axial) et 28,5 ppm (équatorial). Le  $\text{C}_{(17')}$  résonne à 20,7 ppm. En ce qui concerne les carbones aromatiques et oléfiniques, le singulet le plus grand, à 138,1 ppm est attribué au  $\text{C}_{(15')}$  dont le temps de relaxation  $T_1$  est le plus court. Le signal à 151,6 ppm est attribué au  $\text{C}_{(13')}$ , attendu entre 150 et 152 ppm en série dihydroindole (15). Les autres signaux sont attribués par comparaison avec les déplacements chimiques observés pour la N- $\omega$ -méthyltryptamine (13) et la borrérine (1). Cependant, compte tenu des déplacements chimiques

TABLE 1. Données de rmn du  $^{13}\text{C}$  de la Borrérine (1), de la Borrévérine (3), de l'Isoborrévérine (4), et l'Hydroxy-15' dihydro-14', 15' isoborrévérine (5 en Solution dans  $\text{CDCl}_3$  (20 MHz,  $\delta$  TMS=O)

C	1	3	4	5
2	134,5	133,9	133,9	132,3
3	59,9	47,6 <sup>a</sup>	55,4	54,3
5	53,1	53,1	52,9 <sup>a</sup>	52,1
6	21,5	24,9	25,2 <sup>b</sup>	24,1
7	107,9	110,3	111,7	111,2
8	127,5	128,1	129,3	127,9
9	118,1	118,1	119,1	117,7
10	119,2	118,4	119,5	118,9
11	121,3	120,9	121,1	121,1
12	110,7	110,3	110,25	109,4
13	136,1	134,8	134,4	132,9
14	124,4	53,6	59,5	52,1
15	137,3	32,5	32,7	32,5
16	18,5	23,5(ax)	28,1(ax)	29,1(ax) 29,4
17	26,1	28,5(eq)	29,1(eq)	30,8(eq)
18	43,2	36,3	35,9 <sup>c</sup>	35,1
2'		93,4	143,6	143,3
3'		47,4 <sup>a</sup>	38,1	52,9
5'		54,9	53,2 <sup>a</sup>	52,9
6'		39,3	25,5 <sup>b</sup>	24,1
7'		69,7	103,3	100,9
8'		131,9	133,5	131,4
9'		118,4	119,5	117,9
10'		118,7	119,9	119,4
11'		128,1	122,8	122,4
12'		109,5	112,1	111,9
13'		151,6	137,6	136,1
14'		126,2	120,4	51,1 <sup>a</sup>
15'		138,1	133,6	66,2 71,3
16'		47,9	41,5	51,0 <sup>a</sup>
17'		20,7	24,1	33,5 34,5
18'		34,7	36,1 <sup>c</sup>	35,6

<sup>a</sup>, <sup>b</sup>, <sup>c</sup> Les attributions peuvent être inversées sur une même colonne.

très proches des signaux observés entre 118 et 121 ppm, diverses inversions d'attributions peuvent être envisagées dans cette zone.

Sur le spectre de l'isoborrévérine (4), trois doublets correspondent aux carbones 3, 14 et 3'. Le signal à 38,1 ppm est attribué au  $\text{C}_{(3')}$  situé en  $\alpha$  de deux carbones oléfiniques et d'un carbone tertiaire. Le  $\text{C}_{(3)}$ , situé en  $\alpha$  d'un atome d'azote, d'un carbone oléfinique et d'un carbone tertiaire résonne à 55,4 ppm tandis que le  $\text{C}_{(14)}$  situé en  $\alpha$  de deux carbones tertiaires et d'un carbone quaternaire, résonne à 59,5 ppm. Ces deux

dernières attributions sont confirmées par l'examen des constantes de couplage résiduelles sur le spectre en découplage partiel. Les attributions des autres signaux ont été effectuées par comparaison avec les signaux correspondants sur les spectres de la borrévérine (3) et de divers modèles en série tryptamine et tétrahydro- $\beta$ -carboline (12, 13). L'attribution du signal de  $\text{C}_{(14')}$ , à 120,4 ppm, se déduit sans ambiguïté de la comparaison entre les spectres des composés 4 et 5. Il est remarquable de constater le déplacement chimique de  $\text{C}_{(2')}$  à champ très faible (143,6 ppm), vra-

isemblablement en raison d'une forte contrainte stérique. Au demeurant, un certain nombre d'inversions d'attributions, en particulier entre signaux des carbones aromatiques homologues des deux parties "tryptamine" de la molécule restent possibles.

Le spectre de l'hydroxy-15' dihydro-14', 15' isoborrévérine (**5**) a été analysé par comparaison avec celui de l'isoborrévérine (**4**). Le dédoublement des signaux attribués aux  $\text{C}_{(16)}$  (axial),  $\text{C}_{(15')}$  et  $\text{C}_{(17')}$  reflète vraisemblablement un équilibre conformationnel de **5** en solution à la température ambiante et peut être rapproché du dédoublement du signal de  $\text{CH}_3$  (17') observé en rmn du proton (7).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les alcaloïdes dont les spectres sont décrits dans la présente publication, ont tous été isolés des tiges feuillées de *F. fournieri* (16) et la pureté de chacun d'eux vérifiée par C.C.M. à l'aide de plusieurs supports et systèmes de solvants.

Les spectres de rmn du carbone 13 ont été enregistrés à 20 MHz à l'aide d'un appareil VARIAN CFT 20, en solution dans  $\text{CDCl}_3$  et en présence de TMS comme étalon interne, dans les conditions suivantes:

largeur d'enregistrement; 4000 Hz, soit 200 ppm; angle de nutation,  $45^\circ$ ; temps d'échantillonnage, 1,023 sec; période d'échantillonnage, 0,5 sec; puissance d'irradiation proton, 4500 Hz; découplage large bande, 1000 Hz; découplage hors résonance à -8 ppm au delà du TMS.

#### REMERCIEMENTS

Nous exprimons nos remerciements au Docteur N. Kunesch (Faculté de Pharmacie-F. 92290 Chatenay-Malabry) pour de fructueuses discussions ainsi qu'au Docteur E. Yamanaka (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Japon) pour la communication de résultats non publiés.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. J.L. Pousset, J. Kerharo, G. Maynard, X. Monseur, A. Cavé et R. Goutarel, *Phytochemistry*, **12**, 2308 (1973).
2. J.L. Pousset, A. Cavé, A. Chiaroni et C. Riche, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 261 (1977).
3. F. Tillequin, M. Koch, J.L. Pousset et A. Cavé, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 826 (1978).
4. F. Tillequin et M. Koch, *Phytochemistry*, **19**, 1282 (1980).
5. F. Tillequin, M. Koch, M. Bert et T. Sévenet, *J. Nat. Prod.*, **47**, 92 (1979).
6. F. Tillequin et M. Koch, *Phytochemistry*, **18**, 1559 (1979).
7. F. Tillequin et M. Koch, *Phytochemistry*, **18**, 2066 (1979).
8. K.K. Purushothaman et A. Sarada, *Phytochemistry*, **20**, 351 (1981).
9. M. Döe de Maindeville, J. Lévy, F. Tillequin et M. Koch, *J. Nat. Prod.*, **46**, 310 (1983).
10. E. Yamanaka, N. Shibata et S. Sakai, *Heterocycles*, **22**, 371 (1984).
11. G.C. Levy et G.L. Nelson, "Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists," New York: Wiley Interscience, 1972.
12. E. Wenkert, J.S. Bindra, C.J. Chang, D.W. Cochran et F.M. Schell, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 46 (1974).
13. C. Poupat, A. Ahond et T. Sévenet, *Phytochemistry*, **15**, 2019 (1976).
14. G. W. Gribble, R.B. Nelson, J.L. Johnson et G.C. Levy, *J. Org. Chem.*, **40**, 3720 (1975).
15. E. Wenkert, D.W. Cochran, E.W. Haganman, F.M. Schell, N. Neuss, A.S. Katner, P. Porier, C. Kan, M. Plat. M. Koch, H. Mehri, J. Poisson, N. Kunesch et Y. Rolland, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4990 (1973).
16. F. Tillequin, R. Rousselet, M. Koch, B. Bert et T. Sévenet, *Ann. Pharm. Fr.*, **37**, 543 (1979).

Received 28 March 1984