

## ALCALOÏDES ET QUASSINOÏDES DE *SOULAMEA FRAXINIFOLIA*

B. CHARLES, J. BRUNETON,

CEPM, UFR de Pharmacie, 16 Boulevard Daviers, 49000-Angers, France

et AD. CAVÉ

CCIFE, BP 5055, 34033-Montpellier Cedex, France

**ABSTRACT.**—From the stem bark and leaves of *Soulamea fraxinifolia* (Simarubaceae) eight compounds have been isolated: one coumarin (scopoletin), two alkaloids, and five quassinoids. One alkaloid: 1-(2'-hydroxyethyl)  $\beta$ -carboline, and one quassinoid: 6 $\alpha$ -acetoxy picrasine B are new. Structures are established on the basis of spectral data and, for the quassinoid, by chemical correlation.

De nombreuses espèces appartenant à la famille des Simarubacées sont connues pour élaborer des triterpènes modifiés—les quassinoïdes—doués de propriétés antileucémiques, antivirales, amoebicides, et antimalariques (1). C'est en particulier le cas du genre *Soulamea* d'où ont été isolés des composés en C 20 non pontés: picrasine B (2,6), hydroxy-6 picrasine B (2-4,6),  $\Delta$ -2 picrasine B (7), soulaméanone et *O,O*-diacétyl-1, 12 soulaméanone (7), des composés pontés hémiacétaliques C 30-C 13 [isobrucéine A (4,6)] ou C 30-C 11 [soularubinone et chaparrinone (5)] ainsi qu'un composé en C 25: le soulaméolide (6). Une seule espèce du genre (*Soulamea pancheri*) renferme des alcaloïdes rattachés à la canthin-6 one (8) et une autre (*Soulamea soulameoides*) un coumarolignane: la cléomiscosine (9).

Parmi les espèces néo-calédoniennes *Soulamea fraxinifolia* Brongn. et Gris n'avait fait, à ce jour, l'objet d'aucune étude chimique approfondie, seule la présence d'alcaloïdes et d'au moins un quassinoïde avait été signalée.<sup>1</sup> Nous rapportons ici l'isolement et la détermination de la structure d'un alcaloïde et d'un quassinoïde originaux ainsi que l'isolement de six composés précédemment décrits.

### RESULTATS ET DISCUSSION

*S. fraxinifolia* est un petit arbre néocalédonien qui croît en forêt galerie de basse altitude. Il est caractérisé par des feuilles composées-pennées, glabres et des fruits profondément échancrés. L'échantillon étudié provient de la région de Dumbéa et la présente étude a été menée sur les écorces de tiges et les feuilles.

**ECORCES DE TIGES.**—Les écorces de tiges, broyées et dégraissées par l'hexane, sont extraites plusieurs fois par de l'eau bouillante; les extraits aqueux sont épuisés par du  $\text{CHCl}_3$ . La chromatographie de l'extrait chloroformique (obtenu avec un rendement de 0,67%) sur une colonne de gel de silice pour ccm permet d'isoler sept composés cristallisés. Le moins polaire d'entre eux est identifié au scopolétol; la présence de cette coumarine n'est pas inhabituelle chez les Simarubacées: elle a été isolée, entre autres, de *Picrasma excelsa* (10), de *Simaba multiflora* (11) et signalée dans d'autres espèces (17). Quatre autres composés sont identifiés à des quassinoïdes isolés antérieurement: picrasine B (1), hydroxy-6 picrasine B (2),  $\Delta$ -2 picrasine B (3), et isobrucéine A (4). L'identification de ces composés, réalisée par analyse de données physiques et spectrales et par corrélations chimiques, a été confirmée par comparaison directe avec des échantillons authentiques.

Le sixième composé isolé, l'acétoxy 6- $\alpha$  picrasine B (5), est nouveau. Peu polaire il cristallise du MeOH [F 246°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +56° ( $\text{CHCl}_3$ , c = 1)], et répond à la formule

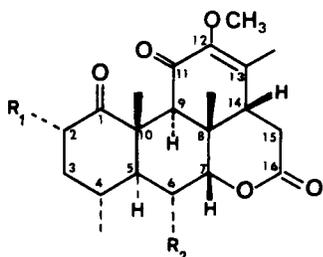
<sup>1</sup>M.M. Debray, travaux non publiés.

brute  $C_{22}H_{30}O_8$ , établie par smhr. Les spectres uv et ir révèlent des éléments habituels pour un dérivé du picrasane:  $\delta$ -lactone ( $1745\text{ cm}^{-1}$ ), cétone portée par un cycle saturé à six carbones ou plus ( $1725\text{ cm}^{-1}$ ), cétone  $\alpha$ - $\beta$  insaturée ( $1690\text{ cm}^{-1}$  et  $1640\text{ cm}^{-1}$ ;  $\lambda_{\text{max}}$  à  $254\text{ nm}$ ,  $\log \epsilon = 3,86$ ).

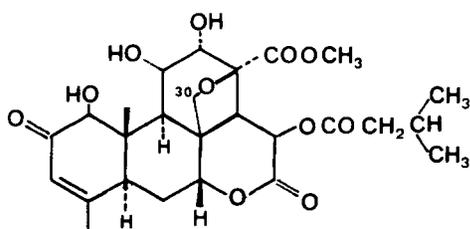
Le spectre  $^1\text{H}$  rmn de **5** montre une grande analogie avec ceux de **1** et de **2**: présence des deux méthyles angulaires en C 8 et C 10 ( $2s$ : 1,32 et 1,58 ppm), d'un méthoxyle en 12 ( $s$ : 3,55 ppm), du méthyle en 4 ( $d$ : 1,06 ppm,  $J=6\text{ Hz}$ ), présence aussi d'un singulet à 1,87 ppm dû au méthyle en 13 et dont la position implique l'existence d'une insaturation en 12, 13. Comme dans le cas de l'hydroxypicrasine B (**2**) le proton en 7 apparaît sous forme de doublet ( $\delta=4,25\text{ ppm}$ ,  $J=2\text{ Hz}$ ) ce qui implique l'existence d'une substitution en 6. Enfin l'existence d'un singulet de trois protons à 2,11 ppm peut être attribuée à la présence d'un groupe acétyl, ce que confirme le décalage du pic de masse de 42 u.m.a. et la présence, dans le spectre, de  $^{13}\text{C}$  rmn d'un singulet supplémentaire à 170,6 ppm. **5** doit donc être un dérivé acétylé de l'hydroxy-picrasine B.

Hydrolysé en milieu alcalin **5** conduit à un composé identique à l'hydroxy-picrasine B ce qui confirme l'hypothèse avancée. Par ailleurs l'acétylation de **5** ( $\text{Ac}_2\text{O}/\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ) conduit au dérivé **6** (F 257-260°), identique au produit d'acétylation de **2** déjà décrit (2).

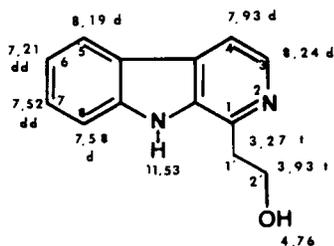
Le proton géminé à l'hydroxyle en 2 apparaît à une position ( $\delta=4,85\text{ ppm}$ ) et avec une multiplicité ( $dd$ ,  $J=7$  et  $12\text{ Hz}$ ) habituelles pour ces composés (2, 12) et, de ce fait, l'acétoxy ne peut être qu'en 6: ceci est tout à fait compatible avec la position très déblindée du proton 6 à 5,32 ppm qui doit être  $\beta$ -axial ( $J_{6,7}=2\text{ Hz}$ ;  $J_{6,5}=11\text{ Hz}$ ).



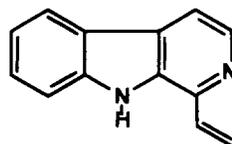
- 1**  $R_1=\text{OH}$ ,  $R_2=\text{H}$   
**2**  $R_1=R_2=\text{OH}$   
**3**  $R_1=\text{OH}$ ,  $R_2=\text{H}$ ,  $\Delta$ -2,3  
**5**  $R_1=\text{OH}$ ,  $R_2=\text{OAc}$   
**6**  $R_1=\text{OAc}$ ,  $R_2=\text{OAc}$



4

 $J_{3,4}$  5,4 Hz

7

 $J_{5,6}$  7,7 Hz $J_{6,7}$  7,2 Hz $J_{7,8}$  8,1 Hz $J_{1',2'}$  6,8 Hz

8

Ces éléments établissent sans ambiguïté la structure de **5**, la configuration des 9 centres asymétriques étant la même que pour **2** sur la base des corrélations citées ci-dessus.

L'autre composé nouveau est un alcaloïde: l'(hydroxy-2' éthyl)-1 $\beta$ -carboline (**7**) [F 192°], M 212, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Son appartenance au groupe des  $\beta$ -carbolines est évidente au vu de son spectre uv ( $\lambda$  max à 235, 240, 250, 282, 288, 336, 350) très voisin de celui de l'éthyl-1 méthoxy-4 $\beta$ -carboline (13). Sa structure est établie après examen de son spectre de <sup>1</sup>H rmn enregistré à 360 MHz: celui-ci montre en particulier l'existence d'un groupe hydroxyéthyl: proton échangeable à 4,76 ppm et présence de deux t (2 $\times$ 2H) à 3,27 et 3,93 ppm, analogues à ceux que l'on observe dans le cas de l'(hydroxy-2' éthyl)-1 méthoxy-4 $\beta$ -carboline (15) ou de la (méthoxy-2' éthyl)-1 diméthoxy-4,8 $\beta$ -carboline (14). L'analyse des couplages jointe à l'utilisation des nOe permet l'attribution précise de tous les signaux et fixe la substitution en 1 (cf. valeurs autour de la formule **7**).

FEUILLES.—Les feuilles sont traitées de la même façon que précédemment. Le fractionnement chromatographique de l'extrait brut (R=0,87%) conduit à l'isolement des cinq quassinoïdes déjà isolés à partir des écorces de tiges ainsi qu'à celui d'un alcaloïde: la pavettine (**8**). Ce dernier est une  $\beta$ -carboline (uv) et son spectre de rmn à 360 MHz démontre que le noyau aromatique n'est pas substitué, que les positions 3 et 4 sont libres, que le carbone 1 est substitué par un enchaînement vinylique [système ABX: H(A) 5,67; H(B) 6,44; H(Z) 7,25, J(AB)=1 Hz, J(AX)=11 Hz, J(BX)=17,5 Hz]. Ces éléments permettent d'identifier **8** à la pavettine, alcaloïde non décrit chez les Simarubacées mais isolé d'une Rubiacée: *Pavetta lanceolata* Eckl. (16).

## PARTIE EXPERIMENTALE

APPAREILLAGE.—Les points de fusion sont mesurés en tube capillaire et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à la température ambiante sur polarimètre Schmidt-Haensch, dans le CHCl<sub>3</sub>. Les spectres sont enregistrés sur les appareils suivants: uv, Beckman 530, EtOH ( $\lambda$  max (log  $\epsilon$ )); ir, Perkin-Elmer 580, KBr ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>); rmn, Varian EM 360 (60 MHz) et Bruker WB 360 (360 MHz), CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, TMS=0; spectres de masse, Varian MAT 311, [*m/z* (%)]. Les chromatographies sur colonne sont réalisées sur Kieselgel 60 (Merck 7734) ou 60 H (Merck 7736) et les ccm analytiques sur DC Alufolien 60 F 254 (Merck 5554) avec comme solvant d'éluion du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> renfermant des quantités variables (2 à 10%) de MeOH ou des mélanges C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-AcoEt (*aa*) additionnés de MeOH (1 à 20%).

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—Les écorces de tiges (5 kg) et les feuilles (2,25 kg) ont été récoltées en Nouvelle Calédonie, à Dumbéa en septembre 1983. Un échantillon d'herbier est conservé sous la référence M.M.D. 3965.

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES QUASSINOÏDES ET DES ALCALOÏDES.—Le processus est le même pour les écorces de tiges et les feuilles. Après broyage et dégraissage par l'hexane de la poudre obtenue, celle-ci est traitée par fractions de 300 g: extraction par 3 fois 1,2 litres d'H<sub>2</sub>O à ébullition (1 h); filtration; réextraction, au fur et à mesure, des phases aqueuses par CHCl<sub>3</sub>. Les phases organiques, séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), réunies et concentrées par distillation sous vide laissent un résidu représentant respectivement 0,67 (écorces de tiges) à 0,87% (feuilles) du poids de la drogue sèche, dégraissée.

Les résidus sont chromatographiés sur colonne de Kieselgel 60 (30 fois le poids du résidu); l'éluion est réalisée par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pur puis par des mélanges CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (de 98:2 à 90:10) enfin par du MeOH pur. Des chromatographies ultérieures sur colonne et en couches minces (préparatives) conduisent à l'isolement de huit composés, purifiés par cristallisation.

DESCRIPTION DES PRODUITS ISOLÉS.—Les constantes physiques et données spectrales des composés antérieurement décrits ne seront pas redonnées ici. Les composés **1**, **2**, **4** ainsi que le scopolétol ont été formellement identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques. Les constantes et données spectrales mesurées pour **3** et **8** sont en bon accord avec celles de la littérature (7, 16).

Acétoxy 6 $\alpha$ -picrasine B (**5**).—C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>, (smhr, calc. 434, 1941; trouvée 434, 1955). F 246° (MeOH); [ $\alpha$ ]=+56° (CHCl<sub>3</sub>, c=1,07); uv (EtOH) 253 (3,86); ir 1640, 1690, 1725, 1795, 3490; rmn (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) 1,06 (d, J=6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-4), 1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-8), 1,58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-13), 2,11 (s, 3H, O-CO-CH<sub>3</sub>-6), 3,55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-12), 4,25 (d, J=2 Hz, 1H, H-7), 4,86 (dd, J=7 et

12 Hz, 1H, H-2), 5,32 (dd,  $J=2$  et 11 Hz, 1H, H-6); sm  $m/z$  434 ( $M^+$ ; 100%), 419 (10), 392 (17), 376 (27), 206 (34), 152 (21).

O,O-diacétyl-1,6 hydroxypicrasine B (6).—obtenue par acétylation de 5 ou de 2 (50 mg) par  $Ac_2O$  (0,5 ml)/ $C_2H_5N$  (0,5 ml), 24 h, température ambiante. F 257° (MeOH);  $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1,2$ ); rmn ( $CDCl_3$ , 60 MHz) 2,11 (s, 6H, 2 O-CO  $CH_3$ -2 et 6), 5,85 (dd,  $J=7$  et 12 Hz, 1H, H-2), le reste du spectre superposable à celui de 5.

Hydroxypicrasine B (2).—obtenue par hydrolyse de 5. 100 mg de 5 sont dissous dans une solution de KOH dans MeOH (1%, 5 ml). Après 24 h sous reflux, évaporation du solvant et reprise du résidu (MeOH) un premier jet (39 mg) de 2 cristallise. F 287° (litt. 285-290°), identique à un échantillon authentique (Rf en ccm dans deux solvants différents, pf mélangés, spectres ir superposables).

(Hydroxy-2' éthyl)-1 $\beta$ -carboline (7).— $C_{13}H_{12}N_2O$ ; F 192° (MeOH); uv (EtOH) 214 (4,32), 235 (4,57), 240 ép. (4,58), 250 (4,40), 282 ép. (4,0), 288 (4,21), 336 (3,67), 350 (3,66); rmn: Cf. formule 7; sm  $m/z$  212 ( $M^+$ ; 40%), 195 (69), 182 (100), 168 (35), 154 (25).

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier Mme. J. Polonsky (ICSN-CNRS) pour la fourniture d'échantillons de référence et pour de fructueuses discussions.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. J. Polonsky, "Chemistry and Biological Activity of the Quassinoids," in: "Chemistry and Chemical Taxonomy of the Rutales," Ed. by G. Waterman et M.F. Grunton, Academic Press, New York, 1983, p. 247.
2. B. Viala et J. Polonsky, *C.R. Acad. Sci., sér. C*, **271**, 410 (1970).
3. C. Pascard, T. Prangé, et J. Polonsky, *J. Chem. Res.*, (S), 324 (1977).
4. J. Polonsky, Z. Baskevitch-Varon et T. Sévenet, *Experientia*, **31**, 113 (1975).
5. M. Van Tri, J. Polonsky, C. Merienne, et T. Sévenet, *J. Nat. Prod.*, **44**, 279 (1981).
6. J. Polonsky, M. Van Tri, T. Prangé, et C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 641 (1979).
7. J. Polonsky, M. Van Tri, Z. Varon, T. Prangé, C. Pascard, T. Sévenet, et J. Pusset, *Tetrahedron*, **36**, 2983 (1980).
8. E.V. Lassak, J. Polonsky, et H. Jacquemin, *Phytochemistry*, **16**, 1126 (1977).
9. M. Arisawa, S.S. Handa, D.D. McPherson, D.C. Lankin, G.A. Cordell, H.H.S. Fong, et N.R. Farnsworth, *J. Nat. Prod.*, **47**, 300 (1984).
10. H. Wagner, T. Nestkler, et A. Neszmelyi, *Planta Med.*, **36**, 113 (1979).
11. M. Arisawa, A.D. Kinghorn, G.A. Cordell, et N.R. Farnsworth, *J. Nat. Prod.*, **46**, 223 (1983).
12. H. Hikino, T. Ohta, et T. Takemoto, *Phytochemistry*, **14**, 2473 (1975).
13. E. Sanchez et J. Comin, *Phytochemistry*, **10**, 2155 (1971).
14. T. Ohmoto, K. Koike, et Y. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 390 (1981).
15. T. Ohmoto et K. Koike, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1204 (1982).
16. A. Jordan, L.M. Du Plessis, et V.P. Joynt, *J. Van die Suid-Afrikaanse Chemiese Instituut*, **20**, 22 (1968).
17. R.D.H. Murray, J. Mendez, et S.A. Brown, "The Natural Coumarins, Chemistry and Biochemistry," J. Wiley and Sons, New York, 1982.

Received 7 October 1985