

BRAFOUÉDINE ET ISOBRAFOUÉDINE: NOUVEAUX ALCALOÏDES
INDOLIQUES MINEURS DE *STRYCHNOS DINKLAGEI*

SYLVIE MICHEL, FRANCOIS TILLEQUIN, et MICHEL KOCH

Département de Pharmacognosie de l'Université René Descartes, UA au CNRS N° 484, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, 4 avenue de l'Observatoire, F. 75006 Paris, France

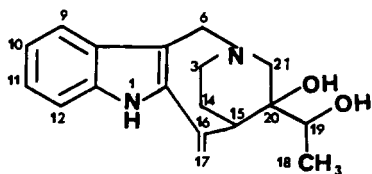
ABSTRACT.—Two novel alkaloids, brafouédine (**1**) and isobrafouédine (**2**), have been isolated from the stem bark of *Strychnos dinklagei*. Their structures have been determined by spectral analysis. Their biosynthetic significance is discussed.

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

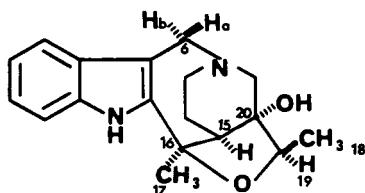
L'étude des alcaloïdes majeurs de ses feuilles (1,2) et de ses écorces de tiges (3-5) a fait l'objet de publications antérieures. L'isolement de dérivés originaux de l'ellipticine à partir de l'extrait chlorométhylénique des écorces de tiges (5) nous a incités à étudier les alcaloïdes mineurs contenus dans cet extrait. Deux nouveaux alcaloïdes indoliques isomères, pour lesquels nous proposons les noms de brafouédine et d'isobrafouédine, ont ainsi été isolés. La détermination de leurs structures fait l'objet de la présente publication.

RÉSULTATS

La brafouédine (**1**), isolée en très faible quantité, n'a pas encore été obtenue à l'état cristallisé, $[\alpha]^{20}_D = -26^\circ$ (MeOH, $c=0,02$). Son sm montre un ion moléculaire M^+ m/z 298 dont l'analyse à haute résolution correspond à la formule brute $C_{18}H_{22}N_2O_2$ et d'importants ions de fragmentation à m/z 253, 182, et 167. Le premier d'entre-eux ($C_{16}H_{17}N_2O$) laisse présager l'existence d'une chaîne latérale $CHOH-CH_3$. Le spectre uv met en évidence la présence d'un chromophore vinyl-2 indole et le spectre ir présente une bande intense à 3400 cm^{-1} (hydroxyles). Le spectre de rmn du 1H (Tableau 1) présente, en zone aromatique, les cinq signaux caractéristiques d'un indole-2,3 disubstitué. En zone oléfinique, apparaissent deux singulets à 5,22 et 4,96 ppm, comparables à ceux observés en séries ngouniensine (6,7), uléine (8), et apparicine (9-11) et attribuables aux deux protons d'un groupement méthylène *exo*. En zone aliphatique, apparaissent un système de cinq protons correspondant à un enchaînement $N-CH_2-CH_2-CH$ et un système AB à 4,66 et 4,32 ppm ($J=17\text{ Hz}$) correspondant à un groupement $Ar-CH_2-N$, précédemment rencontrés en série apparicine (9-11) et vallésamine (12). On observe par ailleurs un second système AB à 3,95 et 3,50 ppm ($J=12\text{ Hz}$) attribuable à un groupement $N-CH_2$, un quadruplet de un proton à 4,06 ppm ($J=7\text{ Hz}$) couplant avec un doublet de trois protons à 1,34 ppm attribuables à un système $CHOH-CH_3$ et les signaux de deux hydroxyles, échangeables contre D_2O . L'ensemble de ces données permet d'attribuer à la brafouédine la structure **1**. Une étude stéréochimique n'a pu être envisagée compte tenu de la très faible quantité de produit isolé.



1



2

L'isobrafouédine (**2**) a été isolée sous forme d'un produit amorphe, $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ (MeOH, $c=0,05$). Son sm présente, comme celui de la brafouédine (**1**), un ion moléculaire M^+ m/z 298 dont l'analyse à haute résolution correspond à la formule brute $C_{18}H_{22}N_2O_2$. Elle se distingue cependant nettement de la brafouédine (**1**) par son sm où l'ion moléculaire est l'ion principal, suggérant une cyclisation supplémentaire et par son spectre uv qui met en évidence un chromophore indole non conjugué. Son spectre de rmn du 1H (Tableau 1) présente des signaux très comparables à ceux observés pour la brafouédine (**1**), indiquant la présence d'un noyau indole-2,3 disubstitué et de l'enchaînement $Ar-CH_2-N(CH_2)-CH_2-CH_2-CH$ caractéristique de la série apparicine-vallésamine (9-12). Il se différencie cependant de celui de la brafouédine (**1**) d'une part, par des modifications nettes de déplacement chimique concernant les signaux du système O-CH-CH₃ (q de un proton à 4,50 ppm et d de trois protons à 1,64 ppm), d'autre part, par la disparition des signaux des deux protons oléfiniques et de l'un des hydroxyles et l'apparition d'un singulet de trois protons à 1,78 ppm. L'ensemble de ces données conduit à attribuer à l'isobrafouédine la structure cyclisée **2**.

La configuration relative des centres asymétriques en 15, 16, et 20 a pu être déduite de l'examen du modèle Dreiding de la molécule, l'arrangement indiqué pour ces trois centres sur la structure **2** étant seul possible, compte tenu de la fusion des différents cycles. La stéréochimie en 19 a été étudiée par nOe observé par différence de spectres en rmn du 1H . L'irradiation du méthylène en 21 (irradiation à 3,46 ppm) provoque une modification de l'intensité des signaux des protons en 6 et du méthyle 18. Aucun nOe

TABLEAU 1. Spectres de Rmn du 1H de la Brafouédine (**1**) et de l'Isobrafouédine (**2**) (250 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ ppm, J Hz)

Atoms	Compounds	
	Brafouédine (1)	Isobrafouédine (2) ^a
NH-1	8,03; s; éch. D ₂ O	8,02; s; éch. D ₂ O
H-3a	3,34; m	3,20; ddd ($J_{3a-3b} = 13; J_{3a-14a} = 9; J_{3a-14b} = 7$)
H-3b	2,98; m	2,70; ddd ($J_{3a-3b} = 13; J_{3b-14a} = 3; J_{3b-14b} = 9$)
H-6a	4,66; d ($J = 17$)	4,50; d ($J = 17$)
H-6b	4,32; d ($J = 17$)	4,22; d ($J = 17$)
H-9	7,42; dd ($J_{9-10} = 7; J_{9-11} = 1$)	7,46; dd ($J_{9-10} = 7; J_{9-11} = 2$)
H-10	7,18; td ($J_{9-10} = J_{10-11} = 7; J_{10-12} = 1$)	7,14; m
H-11	7,08; td ($J_{10-11} = J_{11-12} = 7; J_{9-11} = 1$)	7,14; m
H-12	7,27; dd ($J_{11-12} = 7; J_{10-12} = 1$)	7,34; dd ($J_{11-12} = 7; J_{10-12} = 2$)
H-14a	2,10; m	1,64; dddd ($J_{14a-14b} = 14; J_{3a-14a} = 9; J_{3b-14a} = 3; J_{14a-15} = 8$)
H-14b	1,76; m	1,22; dddd ($J_{14a-14b} = 14; J_{3a-14b} = 7; J_{3b-14b} = 9; J_{14b-15} = 1$)
H-15	2,60; dd ($J_{15-14} = 8; J_{15-14} = 1$)	2,46; dd ($J_{14a-15} = 8; J_{14b-15} = 1$)
H-17a	5,22; s	
H-17b	4,96; s	
CH ₃ -17		1,78; s
CH ₃ -18	1,34; dd ($J_{18-19} = 7; J_{18-21b} = 1$)	1,64; d ($J_{18-19} = 7$)
H-19	4,06; qd ($J_{18-19} = 7; J_{19-21b} = 1$)	4,50; q ($J_{18-19} = 7$)
H-21a	3,95; d ($J_{21a-21b} = 12$)	3,52; d ($J_{21a-21b} = 11$)
H-21b	3,50; dt ($J_{21a-21b} = 12; J_{18-21b} = J_{19-21b} = 1$)	3,40; d ($J_{21a-21b} = 11$)
OH	2H large, centré sur 3,05	1H large, centré sur 2,56

^aLes constantes de couplage sont déterminées par double irradiations des signaux d'un spectre d'isobrafouédine (**2**) enregistré à 400 MHz.

sur le signal du proton en 19 n'est, par contre, observé dans ces conditions. Par ailleurs, l'irradiation du méthyle 18 provoque une modification de l'intensité des signaux du proton en 19, de l'un des protons en 6 et des protons en 21. Ces expériences permettent de conclure que le méthyle 18 est en position *trans* par rapport à l'OH en 20. La configuration relative des centres en 15, 16, 19, et 20 de l'isobrafouédine est donc celle indiquée par la structure **2**.

DISCUSSION

D'un point de vue biogénétique, l'isobrafouédine (**2**) provient vraisemblablement de la cyclisation de la brafouédine (**1**). La faible quantité de produits isolés n'a pas permis de réaliser in vitro cette corrélation qui aurait pu préciser la stéréochimie de la brafouédine.

La brafouédine (**1**) et l'isobrafouédine (**2**) représentent les deux premiers alcaloïdes à squelette apparicine isolés d'une Loganiacée. Leur présence est à rapprocher de celle de dérivés de l'ellipticine (3-5) chez la même espèce. En effet, il est classiquement admis que les alcaloïdes de série apparicine et ellipticine sont issus d'intermédiaires biogénétiques communs de type stemmadénine (13).

Il est à remarquer que la partie terpénique des alcaloïdes de série apparicine isolés des tiges de *S. dinklagei* présente un degré d'oxydation supérieur à celui observé pour les alcaloïdes de même squelette antérieurement isolés d'Apocynacées. La même remarque s'applique aux dérivés de type ellipticine fonctionnalisés en C-17 et C-18 (oxo-17 ellipticine, hydroxy-18 ellipticine) qui n'ont jusqu'ici été isolés que de *S. dinklagei* (3-5).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à l'aide d'un polarimètre électronique Perkin-Elmer 241. Les différents spectres sont enregistrés sur les appareils suivants: uv, Unicam SP 800; ir, Beckman 4250; sm, VG Micromass 70-70F en impact électronique; rmn ¹H, Caméca 250 à 250 MHz et appareil expérimental de l'Institut d'Electronique d'Orsay à 400 MHz. Les expériences de nOe sont réalisées à 270 MHz sur un appareil Bruker WH 270.

MATERIEL VEGETAL.—Le lot d'écorces de *S. dinklagei* étudié a été récolté en 1979 sur le rocher de Brafouédi (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 Aké Assi LAA 14790.

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.—Voir Michel *et al.* (5). Les alcaloïdes **1** et **2** ont été obtenus en très faibles quantités. Homogènes en ccm, ils n'ont pu être cristallisés.

DESCRIPTION DES ALCALOÏDES.—*Brafouédine* (**1**).— $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (MeOH, c=0,02); C₁₈H₂₂N₂O₂ (smhr tr.: 298, 1643; calc.: 298, 1681); uv λ EtOH max nm (log ε) 220 (4,02), 230 (ép) (3,93), 300 (3,65), 313 (ép) (3,60); ir KBr ν max cm⁻¹ 3400, 2900, 1720, 1645, 1450, 1110, 750; sm *m/z* (%) 298 (M⁺) (26), 281 (8), 280 (6), 253 (31) (C₁₆H₁₇N₂O); smhr tr.: 253, 1301; calc.: 253, 1340), 235 (11), 223 (14), 196 (19), 194 (16), 183 (23), 182 (100), 180 (25), 167 (37), 154 (14); rmn ¹H voir Tableau 1.

Isobrafouédine (**2**).— $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ (MeOH, c=0,05); C₁₈H₂₂N₂O₂ (smhr tr.: 298, 1657; calc.: 298, 1681); uv λ EtOH max nm (log ε) 227 (4,18), 275 (ép) (3,50), 285 (3,52), 292 (3,51); ir ν KBr max cm⁻¹ 3420, 3300, 2980, 2940, 1725, 1470, 1330, 1310, 1095, 1035, 750; sm *m/z* (%) 298 (M⁺) (100), 283 (22), 281 (5), 267 (18), 225 (25), 223 (54), 208 (25), 196 (28), 195 (33), 194 (32), 182 (31), 172 (35), 168 (28), 167 (31), 158 (31), 144 (13), 130 (43); rmn ¹H voir Tableau 1.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement les Drs Muriel Delepierre et Joël Beleney (Département de Chimie organique de l'Université René Descartes) pour leur aide dans la programmation des expériences de nOe.

BIBLIOGRAPHIE

1. A.L. Skaltsounis, S. Michel, F. Tillequin, et M. Koch, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2783 (1984).
2. S. Michel, A.L. Skaltsounis, F. Tillequin, M. Koch, et L. Aké Assi, *J. Nat. Prod.*, **48**, 86 (1985).
3. S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, et L. Aké Assi, *J. Nat. Prod.*, **43**, 294 (1980).

4. S. Michel, F. Tillequin, et M. Koch, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4027 (1980).
5. S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, et L. Aké Assi, *J. Nat. Prod.*, **45**, 489 (1982).
6. G. Massiot, M. Zèches, P. Thépenier, M.J. Jacquier, L. Le Men-Olivier, et C. Delaude, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 768 (1982).
7. G. Massiot, P. Thépenier, M.-J. Jacquier, J. Lounkokobi, C. Mirand, M. Zèches, et L. Le Men-Olivier, *Tetrahedron*, **39**, 3645 (1983).
8. J.A. Joule, M. Ohashi, B. Gilbert, et C. Djerassi, *Tetrahedron*, **21**, 1717 (1965).
9. J.A. Joule, H. Monteiro, L.J. Durham, B. Gilbert, et C. Djerassi, *J. Chem. Soc.*, 4773 (1965).
10. L. Akhter, R.T. Brown, et D. Moorcroft, *Tetrahedron Lett.*, 4137 (1978):
11. F. Heatley, L. Akhter, et R.T. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 919 (1980).
12. A. Walser et C. Djerassi, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 2072 (1964).
13. P. Potier et M.M. Janot, *C.R. Acad. Sci. Paris Sér. C.*, **276**, 1727 (1973).

Received 14 October 1985