

EPI-3 ANTIRHINE, ALCALOÏDE NOUVEAU EXTRAIT DE
*GUETTARDA HETEROSEPALA*¹

C. KAN-FAN, M.H. BRILLANCEAU, et H.P. HUSSON*

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

Nous avons isolé récemment des écorces de *Guettarda heterosepala* Guill. (Rubiacées) un nouvel alcaloïde indolique, la guettardine, intermédiaire biogénétique possible dans la formation des alcaloïdes de type Corynanthé-Cinchona (1).

Au cours de cette étude ont été isolés des feuilles de la même plante, l'antirhine (1) et un nouvel alcaloïde isomère **3** répondant à la même formule brute $C_{19}H_{24}N_2O$ (analyse centésimale)

particulier, en dehors du pic moléculaire à m/z 296, les fragments à m/z 265, 225, et 223 caractéristiques de l'antirhine (1) (2).

La grande parenté des spectres de rmn de 1H (Tableau 1) et du ^{13}C (Tableau 2) fait penser que l'on est en présence d'un épimère de l'antirhine (1). Des considérations d'ordre biogénétique sur la formation de ces alcaloïdes supposent une orientation β pour le proton en C-15 (3) et excluent donc cette position pour une

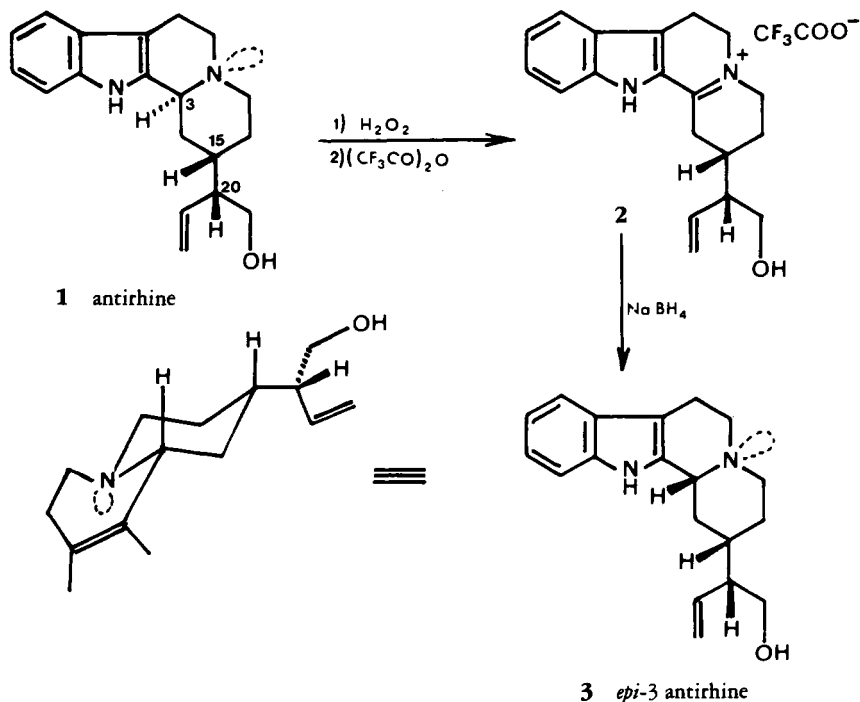


SCHÉMA 1

et présentant des caractéristiques spectrales voisines.

Le spectre de masse montre, en par-

épimérie. La stéréochimie des carbones C-3 et C-20 doit donc être précisée.

Les courbes de dichroïsme circulaire de **1** et de **3** sont de signe inverse ce qui est en faveur d'une épimérie en C-3 (4,5).

Cependant il ne faut pas éliminer un changement de stéréochimie en C-20

¹Recherche réalisée dans le cadre de la série Plantes de Nouvelle-Calédonie, no. 107. No. 106, F. Tillequin, M. Koch, J. Puset et G. Chauvière, *J. Nat. Prod.*, sous presse.

TABLEAU 1. Spectres de Rmn de ^1H des Alcaloïdes **1** et **3** Enregistrés dans CDCl_3 avec le TMS comme Etalon Interne $\delta=0$

Attribution	Composé	
	Antirhine (1)	Epi-3 antirhine (3)
H-3	4,2 s élargi	3,3 dd
H-5	3,2 dd	2,7 ddd
H-5'	3 m	2,6 td
H-6	3 m	3,1 m
H-6'	2,6 dd	2,95 m
H-9	7,4 d	7,25 d
H-10	7,1 t	6,95 t
H-11	7,15 t	7,05 t
H-12	7,5 d	7,4 d
H-14ax α	2 m	1,3 q
H-14éq β	2,7 m	2,3 dt
H-15	1,5 m	1,68 m
H-16ax α	1,5 m	1,4 qd
H-16éq β	1,7 d élargi	1,72 d élargi
H-17ax β	2,8 td	2,4 td
H-17éq α	2,7 m	3,05 d élargi
H-18E	5,2 dd	5,1 dd
H-18Z	5,1 dd	5,05 dd
H-19	5,6 dt	5,65 dt
H-20	2,15 m	2 m
H-21	3,7 dd	3,6 m
H-21'	3,6 dd	

centre épimérisable au niveau de la fonction aldéhyde précurseur de la fonction alcool primaire au cours de la biogénèse.

Une corrélation entre l'antirhine (**1**)

TABLEAU 2. Spectres de Rmn de ^{13}C des Alcaloïdes **1** et **3** Enregistrés dans CDCl_3 avec le TMS comme Etalon Interne $\delta=0$

Attribution	Composé	
	Antirhine (1)	Epi-3 antirhine (3)
C-3	54,2	60,3
C-5	53,1	53,1
C-6	17,7	21,5
C-9	117	118
C-10	120,4	121,2
C-11	118,2	119,1
C-12	110,5	111
C-14	30,9	33,7
C-15	30,9	36,7
C-16	27,5	29,2
C-17	46,5	55,6
C-18	116,3	117,8
C-19	138	138
C-20	49,1	51,8
C-21	62,9	63,4

et l'alcaloïde **3** a permis finalement de montrer que ce dernier était l'épi-3 antirhine. Nous avons montré au cours de travaux de synthèse en série dihydro-18,19 antirhine que la réduction par le NaBH_4 de l'ion iminium $>\text{N}=\text{C}-3$ par le NaBH_4 conduisait à un mélange de composés de configuration relative C-3H, C-15H *cis* et *trans* (6).

L'iminium **2**, obtenu par traitement du N-oxyde d'antirhine par l'anhydride trifluoroacétique [réaction de Polonovski-Potier (7)], est réduit directement par le NaBH_4 dans le MeOH pour conduire à un mélange d'épi-3 antirhine (**3**) (majoritaire) et d'antirhine (**1**). Le produit **3** obtenu dans ces conditions est en tous points identique au produit naturel et présente dans le spectre ir des bandes de Bohlmann entre 2900 et 2700 cm^{-1} , caractéristiques d'une jonction *trans* quinolizidine (8). Le spectre de rmn de ^1H confirme cette configuration en faisant apparaître un signal blindé à 3,3 ppm pour le proton en C-3. Ce signal, sous forme d'un doublet de doublet ($J_{aa} = 12 \text{ Hz}$, $J_{ae} \approx 2 \text{ Hz}$), indique une relation *trans* diaxiale entre C-3H et l'un des C-14H. Ces conclusions sont corroborées par le déplacement chimique de C-3 et C-6 en rmn du ^{13}C (Tableau 2) (9).

Parmi les trois conformères possibles celui où tous les substituants sont équatoriaux (Schéma 1) est certainement prédominant pour l'épi-3 antirhine (**3**).

PARTIE EXPERIMENTALE

INSTRUMENTATION.—Les spectes ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257 en solution dans le CHCl_3 , les spectres uv sur un appareil Bausch et Lomb et les courbes de dc sur un dichrographe Jobin Yvon Auto-Dichrographe Mark V. Les spectres de rmn de ^1H ont été réalisés sur l'appareil I.E.F. 400 (400 MHz) à l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay et les spectres de ^{13}C à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette ainsi que les spectres de masse.

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—Le matériel végétal a été récolté en Septembre 1982, aux Monts Dzumac (Haute Ouinée) Nouvelle-Calédonie. Un échantillon d'herbier No. Puset-Chauvière

402 a été déposé au Centre ORSTOM de Nouméa.

EXTRACTION ET PURIFICATION.—Les feuilles (5,5 kg) séchées et pulvérisées ont été extraites, après alcalinisation par une solution d'ammoniaque, par le CH_2Cl_2 dans un appareil de Soxhlet. Le rendement en alcaloïdes totaux est de 0,78 g/kg.

Les alcaloïdes totaux en solution dans le mélange CHCl_3 -MeOH (30:70, v/v) sont séparés sur une colonne de gel de Sephadex LH20 en trois fractions: 1 (0,61 g, non alcaloïdique), 2 (3,1 g) et 3 (0,45 g).

La fraction 2 chromatographiée sur colonne d'alumine (act. II-III, 90 g, élution par le mélange CH_2Cl_2 /MeOH de polarité croissante) a conduit à l'isolement de l'épi-3 antirrhine (3) (0,21 g): $F 207^\circ$ (CHCl_3); $[\alpha]^{20}_D + 57^\circ$ ($c 0,42$, EtOH); uv λ EtOH max (nm, log ϵ) 227 (3,82), 275 (3,27), 286 (3,29), 291 (3,25); dc ($c 1,5$, EtOH) $\Delta\epsilon 235 - 0,54$, $\Delta\epsilon 270 - 0,49$, $\Delta\epsilon 286 - 0,41$, $\Delta\epsilon 295 - 0,37$; [dc antirrhine (1) ($c 3$, EtOH) $\Delta\epsilon 240 + 0,47$, $\Delta\epsilon 256 + 0,34$, $\Delta\epsilon 297 + 0,46$]; sm ie m/z (%) 296 (M^+ , 90), 295 (100), 265 (15), 225 (90), 223 (80), 184 (15), 170 (10), 169 (15), 156 (15); rmn de ^1H , déplacements chimiques (Tableau 1), constantes de couplage (Hz) H-3ax, H-14ax=12; H-3ax, H-14éq \approx 2; H-5, H-5'=12; H-5, H-6=12; H-5, H-6'=4; H-6, H-6'=12; H-5', H-6=6; H-5', H-6'=2; H-9, H-10=8; H-10, H-11=8; H-11, H-12=8; H-14ax, H-éq=12; H-14ax, H-15ax=12; H-14éq, H-15ax \approx 2; H-16ax, H-16éq=13; H-16ax, H-15ax=13; H-16ax, H-17ax=13; H-16ax, H-17éq=4; H-17ax, H-17éq=13; H-17ax, H-16éq=3; H-18E, H-19=10; H-18Z, H-19=18; H-18E, H-18Z=1; H-19, H-20=10; H-20, H-21=H-20, H-21'=5; H-21, H-21'=11.

REACTION DE POLONOVSKI-POTIER SUR L'ANTIRRHINE (1) \rightarrow 2.—A 1 g d'antirrhine (1) en solution dans le mélange CHCl_3 /EtOH (15 ml/15 ml) on ajoute 2 ml de H_2O_2 (110 v) et on abandonne 2 jours au bain marie à 55° . L'excès de H_2O_2 est alors détruit à l'aide de C/Pd à 10%. Après filtration et distillation du solvant le résidu est cristallisé dans CHCl_3 (Rdt 80%). Le N-oxyde (300 mg) mis en solution dans CH_2Cl_2 (20 ml) à 0° , sous argon, est traité par $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (2 ml) pendant 1 h à 0° puis 1 h à température ordinaire. Après extraction du milieu réactionnel et purifi-

cation sur plaque préparative de silice on obtient le produit 2 amorphe (100 mg) sous forme d'énamine M^+ 294, 223 (100%). Le spectre uv est celui de la forme iminium protonée: λ max EtOH 234, 310, 323, 358 nm.

Réduction de 2 en épi-3 antirrhine (3): Le composé 2 (80 mg) sous forme d'énamine est mis en solution dans MeOH (10 ml) et traité à température ordinaire par 40 mg de NaBH_4 . Après extraction on obtient un mélange (75 mg) présentant en ccm (SiO_2 , CHCl_3 - CH_3OH , 90:10) un produit polaire (Rf=0) correspondant notamment à l'antirrhine (1) et un produit moins polaire de même Rf (0,3) que l'épi-3 antirrhine (3). Après séparation les deux composés sont en tous points identiques aux produits naturels.

REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. G. Chauvière et J. Pusset pour la récolte du matériel végétal.

BIBLIOGRAPHIE

1. M.H. Brillanceau, C. Kan-Fan, S.K. Kan, et H.P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2767 (1984).
2. S.R. Johns, J.A. Lamberton, et J.L. Ocolowitz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 229 (1967).
3. R.T. Brown, "The Monoterpenoid Indole Alkaloids," in: "Heterocyclic Compounds," Ed. by J.E. Saxton. John Wiley and Sons, New York, 1983, p. 114.
4. W.F. Trager, C.M. Lee, J.D. Phillipson, et A.H. Beckett, *Tetrahedron*, **23**, 1043 (1967).
5. W.F. Trager, C.M. Lee, et A.H. Beckett, *Tetrahedron*, **23**, 365 (1967).
6. L. Chevolor, H.P. Husson, et P. Potier, *Tetrahedron*, **31**, 2491 (1975).
7. A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.P. Husson, J. de Rostolan, et P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5622 (1968).
8. E. Wenkert, C.J. Chang, H.P.S. Chawla, D.W. Cochran, E.W. Hagaman, J.C. King, et K. Orito, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3645 (1976).
9. D.S. Grierson, M. Vuilhorgne, H.P. Husson, et G. Lemoine, *J. Org. Chem.*, **47**, 4439 (1982).

Received 7 July 1986