

NOUVEAUX ALCALOÏDES INDOLIZINIQUES ISOLÉS DE
IPOMEA ALBA

KHALID IKHIRI,* DAN DICKO DAN KOULODO, MOUNKAILA GARBA, SAADOU MAMANE,

Département de Chimie, Faculté des Sciences, B.P. 10662, Niamey, Niger

A. AHOND,* C. POUPAT,* et P. POTIER

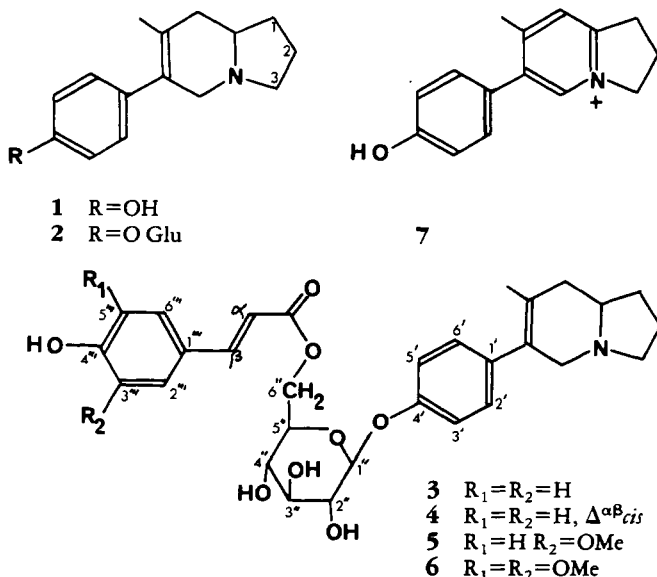
Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

ABSTRACT.—Four new hexahydroindolizine-type alkaloids have been isolated from the seeds of *Ipomea alba*: isoipomine [4], methoxy ipomine [5], dimethoxy ipomine [6], ipalbidinium [7]. Three other known alkaloids were also isolated: ipalbidine [1], ipalbine [2], and ipomine [3].

Les informations obtenues lors d'une enquête ethnobotanique conduite sur les marchés de Niamey et poursuivie dans les différentes régions du Niger (1) nous ont amenés à reprendre l'étude des constituants des graines de *Ipomea alba* L. (Convolvacées); cette plante est couramment utilisée dans la thérapeutique antivenimeuse locale: elle porte les noms vernaculaires de "Bouctey" (langue Djerma) et "Douman' Douki" (langue Haoussa).

Les premiers constituants isolés de ces graines, après une extraction basique, sont sept alcaloïdes de type phénylindolizidine (15 g/kg d'alcaloïdes totaux); trois d'entre eux ont été identifiés à des composés déjà isolés de *I. alba* et *Ipomea muricata*; ipalbidine [1] (3,4,5), ipalbine [2] (3,4) et ipomine [3] (6), les quatre autres sont nouveaux.

Les caractéristiques spectrales du constituant majoritaire (26% des A.T.) de l'extrait alcaloïdique sont en tous points identiques à celles de la hexahydro-1,2,3,5,8,8a-p. hydroxyphényl-6 méthyl-7 indolizine ou ipalbidine [1] décrites par J.M. Gourley *et al.* (3); le pf (148°) est également conforme à celui décrit par ces auteurs qui n'indiquaient aucune valeur pour le pouvoir rotatoire. Tout récemment, d'autres auteurs (5) faisaient état de l'isolement de la (+)ipalbidine (constantes physiques non encore publiées). Le pouvoir rotatoire mesuré pour le composé 1 que nous avons séparé est de -18°



et donc en désaccord avec celui indiqué par A.E. Wick *et al.* (4) pour le produit synthétique. Faut-il en conclure que le produit séparé ici est un mélange en proportions égales des deux énantiomères, la (-)ipalbidine étant, dans ce cas, majoritaire?

Le deuxième composé isolé **2**, de formule brute $C_{21}H_{29}NO_6$, montre, sur son sm, un pic moléculaire à M^{+} 391 et des fragmentations comparables à celles observées sur le spectre de l'ipalbidine (m/z 229, 214, 160, 145, 70). Sur son spectre de rmn du 1H , on note la présence d'un système A_2B_2 à 6,99 et 7,09 ppm (2d, $2 \times 2H$, $J=9$ Hz) caractéristique d'un noyau aromatique disubstitué-1,4, celle d'un doublet à 4,85 ppm (1H, $J=7$ Hz) comparable à celui du proton anomérique des phényl- β -D-glucopyranosides et un singulet de trois protons à 1,55 ppm correspondant, comme dans le cas de l'ipalbidine, à un méthyle porté par une double liaison. Ces données sont compatibles avec la structure de l'ipalbine (3): l'hydrolyse acide a fourni ipalbidine [**1**] et D-glucose, confirmant cette structure. L'ipalbine déjà décrite est la (+)ipalbine (3) et a un pouvoir rotatoire de $+32,5^\circ$; celle identifiée ici a un pouvoir rotatoire de -28° . Dans les deux cas, donc, les pouvoirs rotatoires mesurés sont en désaccord avec celui décrit pour le produit synthétique $+65,8^\circ$ (4). Convient-il d'en déduire, là encore, comme le font Wick *et al.* (4), que les produits naturels sont des mélanges d'énantiomères en proportions différentes?

Les spectres de rmn du ^{13}C des deux composés, **1** et **2**, non encore publiés, sont décrits en partie expérimentale.

Le troisième alcaloïde séparé (0,28% des alcaloïdes totaux) a pour formule brute $C_{30}H_{35}NO_8$; son sm montre un pic moléculaire à M^{+} 537 et des fragmentations comparables à celles de l'ipalbine [**2**]. Le fort déplacement bathochrome observé en milieu alcalin sur le spectre uv (202, 229, et 314 nm \rightarrow 211, 240, 310, et 369 nm) est caractéristique des esters cinnamiques *p*-hydroxylés (7). La bande carbonyle à 1690 cm^{-1} traduit aussi la présence d'un ester conjugué. Sur son spectre de rmn du 1H , on note la présence d'un système A_2B_2 à 6,56 ppm (d, 2H, $J=9$ Hz) et 7,15 ppm (d, 2H, $J=9$ Hz) et celle d'un système AB à 6,03 ppm (d, 1H, $J=16$ Hz) et 7,36 ppm (d, 1H, $J=16$ Hz) caractéristiques des six protons d'un groupement ester *p*-hydroxycinnamique (liaison éthylénique *trans*).

On observe, en plus, un multiplet de quatre protons aromatiques à 6,78 ppm. Ces données nous ont conduits à attribuer au composé **3** la structure révisée (8) de l'ipomine (6). Mais le composé décrit ici ($\alpha D - 46^\circ$) est l'énantiomère de celui isolé de *I. muricata* ($\alpha D + 46^\circ$).

Malgré de nombreuses tentatives (chromatographies sur colonne de silice, sur couche de gel, CLHP), l'alcaloïde **4** n'a pas pu être séparé de l'ipomine [**3**]. Cependant, l'examen du spectre de rmn 1H d'un mélange contenant 73% de **3** et 27% de **4** a permis de conclure à une isomérisation au niveau de la double liaison cinnamique: **4** est l'isomère *cis* de **3**; ses deux protons éthyléniques résonnent à 5,51 (d, $J=12$ Hz) et 6,58 (d, $J=12$ Hz). Il est probable que **4** résulte d'une photoisomérisation, bien connue en série cinnamique.

Le composé **5**, amorphe, montre sur son sm, un pic moléculaire à M^{+} 567, plusieurs fragments communs aux composés précédents (m/z 391, 322, 229, 214, 160, 145, 70) et deux fragments importants à m/z 552 ($M^{+}-15$) et m/z 339 (M^{+} -reste ipalbidinyle). On observe également sur son spectre uv un fort déplacement bathochrome en milieu alcalin (202, ép. 220, ép. 236, ép. 300, 327 \rightarrow 214, ép. 240, ép. 310, 383 nm) caractéristique des esters cinnamiques *p*-hydroxylés (7) et, sur son spectre ir, une bande carbonyle d'ester conjugué à 1700 cm^{-1} .

Sur le spectre de rmn du 1H on note, comme dans le cas de l'ipomine [**3**], un système AB à forte constante de couplage, attribuable aux protons éthyléniques en position *trans* d'une partie cinnamique (2d, 6,11 et 7,42 ppm, $J=16$ Hz); mais on note, en

plus, un singulet de trois protons à 3,63 ppm qui traduit la présence d'un reste Ar-OCH_3 ; ce groupement méthoxylé rend compte des trente unités de masse supplémentaires observées entre l'ipomine et le composé **5**. Celui-ci serait donc l'ipalbidinyl-1'' β (*trans*) féruloyl-6'' D-glucopyranoside ou méthoxy-3''' ipomine.

Le sixième alcaloïde isolé **6** a une masse moléculaire de 597 et un sm très peu différent de celui du composé précédent à 30 unités près. Ses spectres ir et uv présentent les mêmes caractéristiques (bande carbonyle à 1700 cm^{-1} et important déplacement bathochrome en milieu alcalin). Le spectre de rmn du ^1H présente aussi de nombreuses analogies avec celui de **5** mais on observe un singulet non plus de trois mais de six protons à 3,75 ppm attribuable à deux méthoxyles aromatiques et un motif simplifié au niveau des protons aromatiques (s, 2H, à 6,68 ppm et s, 4H, à 6,91 ppm) qui traduit la présence d'un substituant supplémentaire, un groupement méthoxyle.

Ces différentes caractéristiques conduisent à attribuer au composé **6** la structure d'une diméthoxyipomine et l'aspect des signaux des protons aromatiques en rmn à préciser qu'il s'agit de l'ipalbidinyl-1'' β (*trans*) sinapoyl-6'' D-glucopyranoside.

Le dernier composé séparé, **7**, est très polaire (Rf 0,1 dans le mélange $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$, 65:35 + NH_3). Son sm, enregistré en fab, montre un pic MH^+ à 227. Sur son spectre uv, on observe un déplacement bathochrome en milieu alcalin qui traduit la présence d'une fonction phénol (204, ép. 220, 252, 273 nm \rightarrow 215, ép. 258, 326 nm). Le spectre de rmn du ^1H montre le système A_2B_2 d'un phénol disubstitué-1,4 (d, 6,68 ppm, 2H, $J=8\text{ Hz}$ et d, 7,0 ppm, 2H, $J=8\text{ Hz}$), deux singulets de un proton chacun, fortement déblindés (7,64 et 8,41 ppm), deux multiplets de deux protons chacun à 4,54 et 3,25 ppm, un singulet de trois protons à 2,30 ppm et un multiplet de deux protons à 2,25 ppm.

La réduction de l'alcaloïde **7** par le NaBH_4 ayant conduit à un produit identique en tous points à l'ipalbidine [**1**], une structure d'ion indolizinium **7a** a été envisagée. Les protons résonant entre 2,25 et 4,54 ppm seraient en position 2, 1, et 3, comme ceux décrits pour le diphénylindolizinium **8** (9). Les carbones correspondants résonnent à 22,5, 32, et 59,7 ppm comme ceux, identiques, de la juliprosine (10).

L'alcaloïde **7** serait donc la tétradéhydro-4,5,8,8a ipalbidine; Liu *et al.* ont isolé tout récemment de *Ipomea hardwickii* (11) un composé pour lequel ils proposent la même structure: ils l'ont appelé ipohardine.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres uv ont été enregistrés dans l'EtOH, les spectres ir en solution dans le CHCl_3 , en suspension dans le nujol ou après pastillage dans le KBr. Les spectres de rmn du ^1H ont été enregistrés à 200 ou 400 MHz sur appareils Bruker, ceux du ^{13}C à 50,32 MHz sur appareil Bruker WP 200 avec le TMS comme référence interne. Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler et sont corrigés. Les sm en impact électronique (ie) ont été réalisés sur appareil Kratos MS 50, à 70 eV sous une tension de 8 kV, les spectres en fab sur appareil Kratos MS 80 en suspension dans le glycérol, en mode positif.

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—*I. alba* (12) est une liane épineuse à feuilles cordées à la base, acuminées, ayant cinq nervures centrales partant du pétiole et à grandes fleurs blanches; les fruits, de 5 cm, à nombreuses graines trigones, lisses et jaune-clair, ont été récoltés dans le Département de Niamey (Niger). Échantillon d'herbier déposé au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris: Ikhirî N° 1.

EXTRACTION ET SÉPARATION.—Les graines (2 kg) ont été broyées, dégraissées par l'hexane avant d'être extraites en continu par le CH_2Cl_2 selon une méthode déjà décrite (13). On a ainsi obtenu 30 g d'alcaloïdes totaux, soit un rendement de 15 g/kg. L'extrait brut a été soumis à des fractionnements successifs par chromatographies sur colonnes de silice neutre (Merck, Art. 7736) sous moyenne pression; la purification définitive des alcaloïdes a été généralement obtenue par chromatographies sur couche épaisse de gel de silice neutre.

Ipalbidine [**1**] ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$).—F 148° Et₂O/hexane); $\alpha\text{D}-18^\circ$ (EtOH, $c=0,64$), ir, uv, et rmn ^1H sont conformes aux spectres décrits (3); rmn ^{13}C (CDCl_3) δ ppm 20,0 (CH_3), 21,1 (C-2), 30,1 (C-1), 37,5 (C-8), 54 (C-3), 57,7 (C-5), 60,6 (C-8a), 115,7 (C-3' + C-5'), 128,1 (C-1'), 129,6 (C-2' + C-6'), 129,9 (C-6), 131,7 (C-7), 156,1 (C-4').

Ipalbine [2] ($C_{21}H_{29}NO_6$).— $\alpha D-28^\circ$ (EtOH, $c=0,7$); sm (m/z) 391 (M^+), 376, 322, 229, 214, 160 (100%), 145, 70; uv λ max nm 206, 235, ép. 280 sans modification en milieu acide, (EtOH+NaOH) 260, ép. 300; ir ν max cm^{-1} (Nujol) 3370, 1625; rmn 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ ppm 1,55 (s, 3H, CH_3), 4,85 (d, 1H, $J=7$ Hz, C_1-H), 6,99 et 7,09 (2d, 2 \times 2H, $J=9$ Hz, Ar-H); rmn ^{13}C ($CD_3OD+CDCl_3$) δ ppm 20,1 (CH_3), 21,5 (C-2), 30,7 (C-1), 38,0 (C-8), 54,3 (C-3), 57,8 (C-5), 61,0 (C-8a), 62,1 (C-6'), 70,7 (C-4'), 74,1 (C-2'), 77,1 (C-3'), 77,2 (C-5'), 101,6 (C-1'), 117,1 (C-5'+C-3'), 128,8 (C-6+C-1'), 130,2 (C-6'+C-2'), 135,6 (C-7), 156,9 (C-4').

Ipomine [3].—($C_{30}H_{35}NO_8$).— $\alpha D-46^\circ$ (EtOH, $c=0,5$); sm (m/z) 537 (M^+), 391, 322, 229, 214, 160, (100%), 147, 145, 70; uv et ir sont conformes aux données de la littérature; rmn 1H ($CD_3OD+CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 1,28 (s, 3H, CH_3), 4,62 (m, 1H, C_1-H), 6,03 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6,56 (d, 2H, $J=9$ Hz), 6,78 (m, 4H), 7,15 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J=16$ Hz); rmn ^{13}C ($CD_3OD+CDCl_3$) δ ppm 19,6 (CH_3), 20,9 (C-2), 30,1 (C-1), 37,5 (C-8), 53,7 (C-3), 57,2 (C-5), 60,2 (C-8a), 63,5 (C-6'), 70,3 (C-4'), 73,3 (C-2'), 74,2 (C-5'), 76,5 (C-3'), 101,0 (C-1'), 113,9 (C- α), 115,9 (C-3'+C-5'), 116,6 (C-3''+C-5''), 125,8 (C-1''), 128,2 (C-1'), 129,5 (C-2'+C-6'), 129,9 (C-2''+C-6''), 132,3 (C-6), 135,3 (C-7), 145,6 (C- β), 156 (C-4') 159,6 (C-4''), 167,7 (C=O).

Isoipomine [4].—Toujours obtenu en mélange avec son isomère **3**: en rmn 1H et ^{13}C plusieurs signaux lui sont attribuables; rmn 1H ($CD_3OD+CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 1,3 (s, CH_3), 5,51 (d, 1H, $J=12$ Hz), 6,47 (d, 2H, $J=9$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J=12$ Hz), 7,30 (d, 2H, $J=9$ Hz); rmn ^{13}C ($CD_3OD+CDCl_3$) δ ppm 63,2 (C-6'), 70,1 (C-4'), 114,9 (C-3''+C-5''), 115,3 (C- α), 129,5 (C-2''+C-6''), 144,3 (C- β), 158,3 (C-4''), 166,5 (C=O).

Méthoxy-ipomine [5] ($C_{31}H_{37}NO_9$).—amorphe; sm (fab) 568 (MH^+); sm (m/z) 567 (M^+), 391, 339, 229, 214, 177, 160, (100%), 145, 70; uv λ max nm 202, ép. 220, ép. 236, ép. 300, 327 sans modification en milieu acide, (EtOH+NaOH) 214, ép. 240, ép. 310, 383; ir ν cm^{-1} (KBr) 3400, 1700; rmn 1H ($CDCl_3+CD_3OD$, 200 MHz) δ ppm 1,31 (s, 3H, CH_3), 3,63 (s, 3H, Ar- OCH_3), 4,70 (m, 1H), 6,11 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6,79 (m, 7H), 7,42 (d, 1H, $J=16$ Hz).

Diméthoxy-ipomine [6] ($C_{32}H_{39}NO_{10}$).—amorphe; sm (m/z) 597 (M^+), 391, 229, 214, 195, 180, 165, 160, 145, 91, 70; uv λ max nm 202, ép. 226, ép. 240, 330, (EtOH+HCl), 202, ép. 224, ép. 240, 278, 328 (EtOH+NaOH) 215, ép. 264, 394; ir ν cm^{-1} (KBr) 3400, 1700; rmn 1H ($CDCl_3+CD_3OD$, 400 MHz) δ ppm 1,26 (s ép., 3H, CH_3), 3,75 (s, 6H, 2 Ar OCH_3), 4,75 (d, 1H, $J=7$ Hz), 6,19 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6,68 (s, 2H, Ar-H), 6,91 (s, 4H, Ar-H), 7,53 (d, 1H, $J=16$ Hz).

Ipalbidinium [7] ($C_{15}H_{16}NO$).—amorphe; sm (fab) 227 (MH^+); uv λ max nm 204, ép. 220, 252, 273 sans modification sensible en milieu acide, (EtOH+NaOH) 215, ép. 258, 326; rmn 1H (CD_4O , 400 MHz) δ ppm 2,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 6,68 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,0 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,64 (s, 1H, C_8-H), 8,41 (s, 1H, C_5-H); rmn ^{13}C (CD_4O) δ ppm 22,5 (C-2), 22,6 (CH_3), 32,7 (C-1), 59,7 (C-3), 117,0 (C-3'+C-5'), 126 (C-1'), 126,4 (C-8), 131,7 (C-2'+C-6'), 140,7 (C-5), 141 (C-6), 157,2 (C-8a), 158 (C-7), 160 (C-4').

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier le Dr. H. Heine (Laboratoire de Phanérogamie du Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris) pour l'identification du matériel végétal et la représentation de l'U.N.I.C.E.F. au Niger pour le soutien matériel qu'elle a bien voulu apporter à la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Khalid Ikhiri, Saadou Mamane, et Mounkaila Garba, Recherche sur la pharmacopée du Niger, mai 1984, CELTHO/P1 (contrat UNESCO n° BOC 640.724.3).
2. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication préliminaire aux XXI^e Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, Reims, 11-13 septembre 1985.
3. J.M. Gourley, R.A. Heacock, A.G. Mc Innes, B. Nikolin, et D.G. Smith, *Chem. Commun.*, 709 (1969).
4. A.E. Wick, P.A. Bartlett, et D. Dolphin, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 513 (1971).
5. Z.J. Liu, R.R. Lu, Q. Chen, et H. Hong, communication présentée lors du International Symposium of Organic Chemistry of Medicinal Natural Products (IUPAC), Shanghai, Chine, 10-14 novembre 1985.
6. A.M. Dawidar, F. Winternitz, et S.R. Johns, *Tetrahedron*, **33**, 1733 (1977).
7. J.B. Harborne et J.J. Corner, *Biochem. J.*, **81**, 242 (1961).
8. V.M. Chari, M. Jordan, et H. Wagner, *Planta Med.*, **34**, 93 (1978).
9. K.V. Rao et L.S. Kapicak, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 1073 (1976).
10. P. Dätwyler, R. Ott-Longoni, E. Schöpp, et M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1959 (1981).
11. Z.J. Liu, R.R. Lu, S.P. Cai, et X.F. Lao, communication présentée lors du "International Sym-

- posium of Organic Chemistry of Medicinal Natural Products" (IUPAC), Shanghai, Chine, 10-14 novembre 1985.
12. C. Linné, "Species plantarum," 1ère édition, Ridgway, Londres, 1753, p. 163.
 13. A. Ahond, H. Fernandez, M. Julia-Moore, C. Poupat, V. Sánchez, P. Potier, S.K. Kan, et T. Sévenet, *J. Nat. Prod.*, **44**, 193 (1981).

Received 15 April 1986