

PLANTES DE NOUVELLE CALÉDONIE, 109.¹ ABSOULINE,
ALCALOÏDE PYRROLIZIDIENIQUE NOUVEAU ISOLE DE
HUGONIA OROGENA ET *HUGONIA PENICILLANTHEMUM*

KHALID IKHIRI,*

Faculté des Sciences, Université de Niamey, BP 10662, Niamey, Niger

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

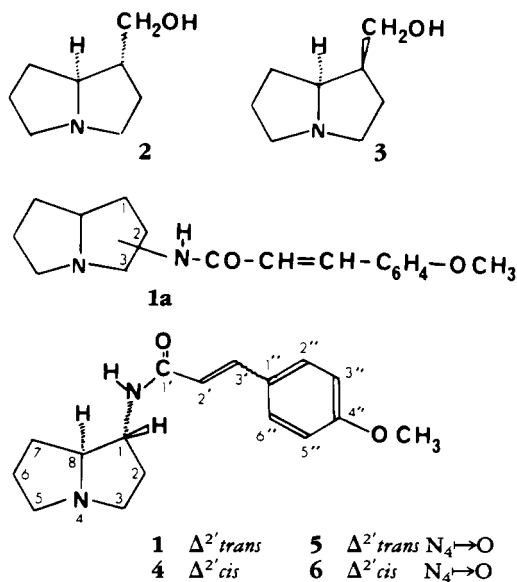
Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

J. PUSSET et T. SÉVENET

Laboratoire des Plantes Médicinales du CNRS, BP 643, Nouméa, Nouvelle Calédonie

ABSTRACT.—Absouline, and three derived 1-amino-pyrrolizidine-type new alkaloids, have been isolated from *Hugonia oreogena* and *Hugonia penicillanthemum*. Traces of 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine have been also separated. Their structures have been determined by usual spectroscopic methods.

Aucun des douze genres qui constituent la famille des Linacées n'est connu pour contenir des alcaloïdes. La présence d'alcaloïdes dans deux espèces néo-calédoniennes du genre *Hugonia*, *H. oreogena* Schlechter et *H. penicillanthemum* Baill. ex Pancher et Sebert (Linacées), a donc surpris et incité à étudier le contenu alcaloïdique des deux plantes. Les quatre mêmes composés ont été isolés des écorces de tronc (ET) des deux espèces; les deux produits majoritaires, **1** et **5**, ont également été retrouvés dans les écorces de racines (ER) de *H. oreogena*: ils sont de type pyrrolizidinique. Leur caractérisation a montré qu'ils se différenciaient sensiblement des nombreux alcaloïdes pyrrolizidiniques déjà décrits, plus de 200 (1-4), isolés seulement de quelques familles



¹Partie 108: Four new dimeric monoterpene alkaloids from *Scaevola racemigera*, Däniker (Goodeniaceae), A. Skaltsounis, F. Tillequin, M. Koch, J. Puset et G. Chauvière, *Heterocycles*, **26**, 599 (1987).

végétales, en particulier Borraginacées, Composées, Graminées, Légumineuses, et Orchidacées.

Le composé majoritaire isolé, **1**, a pour formule brute $C_{17}H_{22}N_2O_2$. Son sm présente un pic moléculaire à M^+ 286 et des fragments à m/z 161, 109, 83, et 55: si les trois derniers sont comparables à ceux observés dans certaines pyrrolizidines monosubstituées (5,6), le premier à m/z 161 rappelle le fragment $CH_3O-C_6H_4-CH=CH-CO-$ rencontré dans le spectre de nombreuses substances naturelles comportant un ester ou un amide *p*-méthoxycinnamique. Les bandes observées en ir (3425, 3275, 1660 cm^{-1}), les maxima d'absorption en uv (220, 290 nm) et le spectre de rmn^1H (un système A_2B_2 à 6,86 et 7,41 ppm, 2d, $J=9$ Hz, $2 \times 2H$; un système AB à 6,23 et 7,55 ppm, 2d, $J=16$ Hz, $2 \times 1H$ et un singulet de 3 protons à 3,80 ppm) confirment la présence dans la molécule d'un groupement *p*-méthoxy-*trans*-cinnamamide. Les dix carbones de ce groupement se retrouvent sur le spectre de $rmn^{13}C$. Sur ce spectre, on observe, par ailleurs, sept carbones: deux méthines liés à un hétéroatome qui ne peut être que l'azote, à 71,1 et 55,3 ppm et cinq méthylènes à 55,3, 53,4, 33,1, 30,7, et 25,5 ppm. Ces déplacements chimiques ont été rapprochés de ceux des carbones de bases pyrrolizidiniques connues comme la trachelanthamide [**2**] et l'isoretronecanol [**3**] (7).

Le composé **1** serait donc une *p*-méthoxycinnamidopyrrolizidine telle que **1a**.

Il restait à localiser la substitution. La valeur des déplacements chimiques des méthines exclut la position 3. Le seul proton deutériable de la molécule, celui qui est porté par l'azote de l'amide, résonne à 5,84 ppm; il est couplé ($J=10,5$ Hz) avec le proton du carbone de la pyrrolizidine qui porte le substituant: celui-ci résonne à 4,22 ppm. L'irradiation de ce dernier dans le spectre de rmn^1H obtenu "par différence" puis l'irradiation successive de chaque proton, soit "directement" soit "par différence," ont permis d'écrire l'enchaînement indiqué sur le Schéma 1 et, donc, de placer le substituant en 1.

Le composé **1** serait donc le dérivé *p*-méthoxy-*trans*-cinnamique de l'amino-1 pyrrolizidine. Nous lui avons donné le nom d'absoulène. La synthèse, qui sera publiée ultérieurement, est venue confirmer la structure proposée.

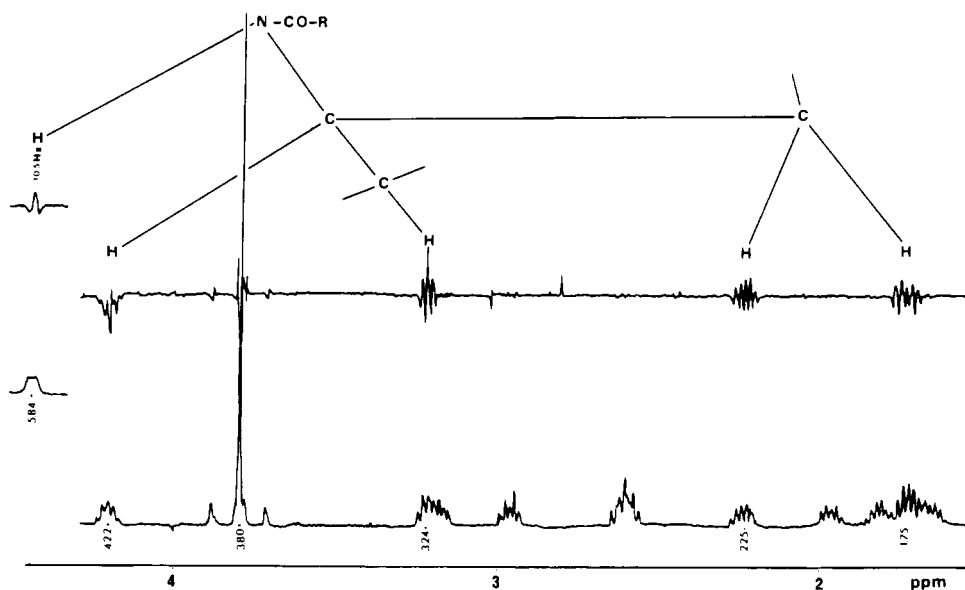


SCHÉMA 1

Un deuxième alcaloïde, **4**, légèrement moins polaire que le précédent, possède un sm presque identique: même pic moléculaire, mêmes fragments principaux. La différence la plus sensible est observée sur le spectre de rmn^1H au niveau du système AB dû aux protons de la double liaison cinnamique: ceux-ci résonnent ici à 5,92 et 6,73 ppm (2d, $2 \times 1\text{H}$) et couplent avec une constante de couplage $J = 13$ Hz caractéristique des dérivés *cis*-cinnamiques. Le découplage des autres protons de la molécule confirme que **4** est bien le dérivé *p*-méthoxy-*cis*-cinnamique de l'amino-1 pyrrolizidine ou isoabsoulène.

Le troisième composé isolé, **5**, est, après l'absoulène, l'alcaloïde le plus abondant. Il est nettement plus polaire que les deux premiers. Son sm indique des fragments à m/z 161, 109, 83, et 55 comme celui de l'absoulène mais un pic moléculaire supérieur de 16 unités à $M^+ 302$. Comme le spectre ir ne présente pas de bande hydroxyle et que le spectre de rmn^1H , assez voisin de celui de l'absoulène [**1**], indique le déblindage des protons entre 3 et 4 ppm, l'hypothèse d'un *N*-oxyde a été envisagée. La réduction de **5** par le Zn dans l' H_2SO_4 a conduit à l'absoulène [**1**] tandis que l'oxydation de l'absoulène [**1**] par l'acide *m*-chloroperbenzoïque fournissait un composé, en tout point identique à **5**; celui-ci est donc bien le *N*-oxyde de l'absoulène.

Le quatrième alcaloïde isolé, **6**, est légèrement moins polaire que **5**. Son sm est très similaire à celui de **5**, avec un pic moléculaire à $M^+ 302$. Comme son spectre de rmn^1H est très proche de celui de l'isoabsoulène [**4**], notamment au niveau des signaux des protons du groupement *p*-méthoxycinnamique (système AB à 5,60 et 6,70 ppm, $J = 13$ Hz), nous avons attribué au composé **6** la structure d'un *N*-oxyde d'isoabsoulène; la réduction par le Zn dans l' H_2SO_4 a fourni de l'isoabsoulène et confirmé l'hypothèse.

Des traces d'un cinquième composé ont été séparées des seules écorces de racines de *H. oreogena*: elles ont été identifiées à la méthoxy-5 *N,N*-diméthyltryptamine par comparaison des données spectrales avec celles publiées.

Les quatre principaux alcaloïdes isolés de *H. oreogena* et *H. penicillanthemum* sont donc dérivés d'une amino-1 pyrrolizidine. Il est à noter qu'il existe bien peu d'exemples d'alcaloïdes de ce type; les nombreux alcaloïdes pyrrolizidiniques décrits sont presque tous monoesters ou diesters: seule une dizaine d'entre eux possède un groupement amino en 1, amidifié ou non; neuf sont dérivés de la loline (avec un pont oxydo 2,7), le dixième, la laburnamine, serait l'amide méthyl-2 butanoïque de l'amino-1 pyrrolizidine (5).

L'hépatotoxicité reconnue des alcaloïdes pyrrolizidiniques a été reliée à la présence du groupement ester allylique: celui-ci est favorable à la formation des métabolites pyrroliques rendus responsables de cette toxicité; il sera donc intéressant de connaître la toxicité des quatre nouveaux alcaloïdes décrits.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GENERALITÉS. — Les spectres de rmn^1H ont été enregistrés à 400 MHz sur appareil Bruker WM 400 ou sur l'appareil expérimental de l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay (8,9) et les spectres de rmn^{13}C sur appareil Bruker WP 200 à 50,32 MHz avec le TMS comme référence interne; les sm ie ont été exécutés sur spectrographe Kratos MS 50 à 70 eV sous une tension de 8 kV et le sm ic sur appareil AEI MS9. Le point de fusion de l'absoulène a été mesuré sur appareil Kofler et corrigé.

MATÉRIEL VÉGÉTAL. — *H. oreogena* est un arbre d'environ 8 m de haut à feuilles étroites dentelées, inflorescences en panicules terminaux de petites fleurs jaune d'or et fruits en drupes. Poussant en forêt humide d'altitude sur micaschistes, le matériel étudié a été récolté au Mont Panié (Nouvelle Calédonie) à la cote 600. Un échantillon d'herbier a été déposé au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris sous le n° Sévenet-Pusset 1642.

H. penicillanthemum est un arbuste de 2 m à 2,5 m, à petites feuilles étroites, inflorescences caulinaires de fleurs jaunes et fruits en drupes, poussant en maquis sur péridorites; le matériel étudié a été récolté à la Rivière Bleue (Ouenarou) (Nouvelle Calédonie). Un échantillon d'herbier a été déposé au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris sous le n° Sévenet-Pusset 1711.

EXTRACTION ET FRACTIONNEMENT.—Écorces de tronc ou de racines (ET *H. oreogena*: 5 kg, ER *H. oreogena*: 0,14 kg, ET *H. penicillanthemum*: 5 kg) ont été séchées et broyées: la poudre alcalinisée par NH_4OH à 20% a été extraite en continu par CH_2Cl_2 . L'extractum a, ensuite, été traité de la façon habituelle: extraction par HCl à 5%, lavage de la solution aqueuse acide et extraction par CH_2Cl_2 après alcalinisation par NH_4OH . Rendements en alcaloïdes totaux: ET *H. oreogena* (0,41 g/kg), ER *H. oreogena* (0,42 g/kg), et ET *H. penicillanthemum* (0,54 g/kg).

Absoulène [1].—($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$). C: 71,3%, H: 7,7%, N: 9,8%, O: 11,2% (calc. C: 71,3, H: 7,8, N: 8,9, O: 12,0); F 186° (Me_2CO); $[\alpha]_D^{+56}$ (EtOH, $c=1$); uv λ max (EtOH) nm (ϵ) 209 (17100), 220 ép. (15500), 290 (19000), 304 ép. (17800); ir ν cm^{-1} (CHCl_3) 3425, 3275, 1660; smie m/z 286 ($\text{M}^+ < 1\%$), 161 (19), 110 (19), 109 (100), 108 (30), 83 (96), 55 (18); smic (isobutane ou NH_3) 287 (MH^+); rnm^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 7,55 et 6,23 (2d, $J=16$ Hz, 2×1H, $\text{C}_{3\text{''-H}}$ et $\text{C}_{2\text{''-H}}$), 7,41 et 6,86 (2d, $J=9$ Hz, 2×2H, $\text{C}_{2\text{''},3\text{''},5\text{''},6\text{''-H}}$), 5,84 (d ép., $J=10,5$ Hz, 1H, N-H), 4,22 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 3,80 (s, 3H, O- CH_3), 3,24 (m, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 3,20 (m, 1H, $\text{C}_{3\alpha}\text{-H}$), 2,98 (m, 1H, $\text{C}_{5\alpha}\text{-H}$), 2,62 (m, 1H, $\text{C}_{5\beta}\text{-H}$), 2,60 (m, 1H, $\text{C}_{3\beta}\text{-H}$), 2,25 (m, 1H, $\text{C}_{2\alpha}\text{-H}$), 1,98 (m, 1H, $\text{C}_{7\alpha}\text{-H}$), 1,83 (m, 1H, $\text{C}_{6\alpha}\text{-H}$), 1,75 (m, 1H, $\text{C}_{2\beta}\text{-H}$), 1,73 (m, 1H, $\text{C}_{6\beta}\text{-H}$), 1,67 (m, 1H, $\text{C}_{7\beta}\text{-H}$); rnm^{13}C (CDCl_3 , 50,32 MHz, δ) 166,3 (C-1'), 161,0 (C-4'), 140,4 (C-2'), 129,3 (C-2'' et C-6''), 127,9 (C-1''), 118,9 (C-3'), 114,4 (C-3'' et C-5''), 71,1 (C-8), 55,7 (O- CH_3), 55,3 (C-1 et C-3), 53,4 (C-5), 33,1 (C-2), 30,7 (C-7), 25,5 (C-6).

Isoabsoulène [4].—($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$). Amorphe; uv λ max (EtOH) nm (ϵ) 206 (14600), 289 (13700); ir ν cm^{-1} (CHCl_3) 3425, 3275, 1660; smie m/z 286 ($\text{M}^+ < 1\%$), 161 (12), 110 (14), 109 (100), 108 (21), 83 (56), 55 (20); rnm^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) 7,53 et 6,92 (2d, $J=9$ Hz, 2×2H, $\text{C}_{2\text{''},3\text{''},5\text{''},6\text{''-H}}$), 6,73 et 6,52 (d, $J=13$ Hz, 2×1H, C_2 et $\text{C}_3\text{-H}$), 6,03 (d ép., $J=8,5$ Hz, 1H, N-H), 4,22 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 3,83 (s, 3H, O- CH_3), 3,25 à 3,0 (m, 3H), 2,7 à 1,68 (m, 8H).

N-oxyde d'Absoulène [5].—($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$). Amorphe; $[\alpha]_D^{+13}$ (EtOH, $c=0,9$); uv λ max (EtOH) nm (ϵ) 207 (13500), 214 (13300), 293 (17300), 306 (16600); ir ν cm^{-1} (CHCl_3) 3200, 1660; smie m/z 302 ($\text{M}^+ < 4$), 161 (47), 110 (13), 109 (100), 108 (28), 107 (39), 83 (76), 55 (44); rnm^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 8,90 (s, 1H, N-H), 7,49 et 6,83 (2d, $J=9$ Hz, 2×2H, $\text{C}_{2\text{''},3\text{''},5\text{''},6\text{''-H}}$), 7,57 et 6,65 (d, $J=16$ Hz, 2×1H, C_2 et $\text{C}_3\text{-H}$), 4,52 (s ép., $W_{1/2}=20$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 3,79 (s, 3H, O- CH_3), 4,0 (m, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 3,90 (m, 1H, $\text{C}_{3\alpha}\text{-H}$), 3,63 à 3,51 (m, 3H, $\text{C}_{3\beta},5\alpha$ et $5\beta\text{-H}$), 2,53 (m, 2H, $\text{C}_{2\alpha}$ et $7\alpha\text{-H}$), 2,39 (m, 1H, $\text{C}_{6\alpha}\text{-H}$), 2,29 (m, 1H, $\text{C}_{2\beta}\text{-H}$), 2,01 (m, 1H, $\text{C}_{6\beta}\text{-H}$).

Absoulène 1 → **N-oxyde d'absoulène [5]**, selon (10).—Dans 1 ml de CH_2Cl_2 , on agite 10 mg de **1** et 6 mg d'acide méta-chloroperbenzoïque à 0° pendant 3 h, puis à température ambiante pendant 30 min. On isole 9,5 mg d'un produit plus polaire que **1** (ccm: gel de silice Merck 7736, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 90:10, NH_3) avec les mêmes caractéristiques (uv, ir, smie, rnm^1H) que le produit naturel **5** (rendement 91%).

N-oxyde d'absoulène 5 → **absoulène [1]**, selon (11).—On agite à température ambiante 11 mg du **N-oxyde 5** avec 0,3 ml H_2SO_4 , 10 mg de poudre de Zn et une trace de CuSO_4 pendant 90 min. Après filtration des sels minéraux, on ajoute 1 ml d'ammoniaque à 25% et on extrait par CHCl_3 . Après évaporation du solvant, on isole 7 mg de produit amorphe ayant les mêmes caractéristiques (uv, ir, smie, rnm^1H) que le produit naturel **1**.

N-oxyde d'isoabsoulène [6].—($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$). Amorphe; uv λ max (EtOH) nm 210, 291; ir ν cm^{-1} (CHCl_3) 3200, 1660; smie m/z 302 ($\text{M}^+ < 1\%$), 161 (39), 110 (9), 109 (100), 108 (18), 107 (36), 83 (65), 55 (22); rnm^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 8,76 (s ép., 1H, N-H), 7,66 et 6,85 (d, $J=9$ Hz, 2×2H, $\text{C}_{2\text{''},3\text{''},5\text{''},6\text{''-H}}$), 6,70 et 6,06 (2d, $J=13$ Hz, 2×1H, C_2 et $\text{C}_3\text{-H}$), 4,41 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 4,09 (m, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 4,0 (m, 1H, $\text{C}_{3\alpha}\text{-H}$), 3,80 (s, 3H, O- CH_3), 3,68 à 3,44 (m, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,81 (m, 1H).

Méthoxy-5 N,N-diméthyltryptamine.—($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$). Il a été isolé 0,5 mg de composé amorphe; smie m/z 218 ($\text{M}^+ < 2$), 174 (<1), 161 (<1), 160 (<1), 145 (<1), 130 (<1), 117 (<1), 90 (<1), 58 (100) (12); rnm^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ) 8,07 (s ép., 1H, H-N), 7,26 (d, $J=9$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,07 (d, $J=2$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,04 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 6,85 (dd, $J=9$ et 2 Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 3,87 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C-O}$), 3,20 (m, 2H, $\text{C}_{3\beta}\text{-H}_2$), 3,10 (m, 2H, $\text{C}_{3\alpha}\text{-H}_2$), 2,70 [s, 6H, ($\text{H}_3\text{C}_2\text{-N}$)]; rnm^1H (400 MHz, CD_3OD à 3,30 ppm, δ) 7,20 (d, $J=9$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,01 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7,0 (d, $J=2$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6,74 (dd, $J=9$ et 2 Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 3,80 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C-O}$), 2,91 (m, 2H, $\text{C}_{3\beta}\text{-H}_2$), 2,71 (m, 2H, $\text{C}_{3\alpha}\text{-H}_2$), 2,40 [s, 6H, ($\text{H}_3\text{C}_2\text{-N}$)]. La différence de δ des deux protons ortho du noyau indolique $\Delta\delta=0,46$ (dans CDCl_3 et CD_3OD) est en faveur d'une substitution (MeO) en C_5 (13): notons que dans CD_3OD , pour la méthoxy-6 et la méthoxy-5 tryptamine, on trouve respectivement des $\Delta\delta=0,72$ et 0,47.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr. S. K. Kan, Institut d'Électronique Fondamentale d'Orsay, Université Paris-Sud, de nous avoir aimablement donné accès à son spectromètre expérimental de rnm^1H à haut champ et Mr.

J.M. Veillon pour son aide dans l'identification du matériel végétal récolté.

BIBLIOGRAPHIE

1. D.J. Robins, in: "Fortschritte der Chem. Org. Natur." Ed. by W. Herz, H. Grisebach et G.W. Kirby, vol. 41, Springer-Verlag, New York, 1982, p. 115.
2. D.J. Robins, in: "Alkaloids, Specialist Periodical Reports," The Royal Society of Chemistry, vol. 12, London, 1982, p. 54, et vol. 13, 1983, p. 65.
3. D.J. Robins, *Nat. Prod. Rep.*, **1**, 235 (1984).
4. D.J. Robins, *Nat. Prod. Rep.*, **2**, 213 (1985).
5. N. Neuner-Jehle, H. Nesvadba et G. Spiteller, *Monats. Chem.*, **96**, 321 (1965).
6. S.T. Akramov et S. Yu. Yunusov, *Khim. Prirodn. Soedin.*, 298 (1968).
7. S. Mohanraj et W. Herz, *J. Nat. Prod.*, **45**, 328 (1982).
8. P. Gonord, S.K. Kan, et M.J. Sauzade, *J. Magn. Reson.*, **24**, 457 (1976).
9. S.K. Kan, P. Gonord, M. Fan, M. Sauzade, et J. Courtieu, *Rev. Sci. Instrum.*, **49**, 785 (1978).
10. J. Cymerman-Craig et K.K. Purushothaman, *J. Org. Chem.*, **35**, 1721 (1970).
11. A. Klásek, P. Sedmera, J. Vokoun, A. Boeva, S. Dvořáčková, et F. Šantavý, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **45**, 548 (1980).
12. M.W. Couch et C.M. Williams, *Anal. Biochem.*, **50**, 612 (1972).
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 13 October 1986