

ALCALOÏDES INDOLIQUES ISOLÉS D'ARISTOTELIA AUSTRALASICA

J.C. QUIRION, C. KAN, H.P. HUSSON,*

ICSN-CNRS, 91198 Gif sur Yvette Cedex, France

and I.R.C. BICK

Chemistry Department, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia 7001

ABSTRACT.—Two new indole alkaloids, 17-hydroxyhobartine [1] and hobartidiol [2], have been isolated from the aerial parts of *Aristotelia australasica*, and their structures have been determined by ^1H and ^{13}C nmr and mass spectroscopy. These alkaloids possess the non-rearranged monoterpene indole alkaloid skeleton of hobartine [3].

Dans le cadre de l'étude d'*Aristotelia australasica* F.v.M (Eleocarpaceés), nous avons isolé des parties aériennes de la plante dix-sept alcaloïdes indoliques. Onze possèdent le squelette de l'aristotéline (1), deux sont des composés d'un type nouveau (2), et deux autres sont des dimères de l'aristone (3). Nous décrivons ici l'isolement de deux nouveaux composés appartenant à la série de l'hobartine [3].

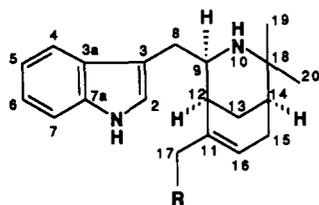
La 17-hydroxyhobartine [1] se présente sous forme amorphe, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} + 113^\circ$ ($c = 0.4$, CHCl_3); elle répond à la formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (calc 310,2045, tr. 310,2038). Le spectre uv est de type indolique, et dans le spectre ir on note la bande caractéristique d'un alcool à 3300 cm^{-1} .

En sm, on observe un fragment important à m/z 279 $[\text{M} - 31]^+$, correspondant à la perte d'un groupement CH_2OH . Le spectre de rmn de ^1H présente de grandes analogies avec celui de l'hobartine [3] (4). On note cependant la disparition d'un des méthyles, sans pouvoir préciser lequel et l'apparition

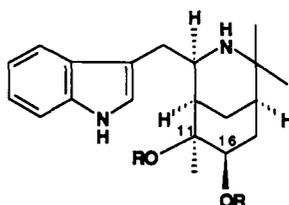
d'un système AB centré sur 3,90 ppm, ce qui laisse supposer la présence d'un groupement hydroxyle substituant l'un des méthyles. Le spectre de rmn du ^{13}C confirme l'analogie avec l'hobartine. La disparition d'un signal de méthyle et l'apparition d'un carbone secondaire à 66,8 ppm confirment la présence d'un enchaînement CH_2OH . Le déblindage du C-11 et le blindage du C-12 indiquent que le groupement hydroxyle est porté par le carbone 17 (Tableau 1).

La configuration relative des carbones 9, 12, et 14 est déduite de la comparaison des constantes de couplage des protons tertiaires qu'ils portent avec celles observées pour l'hobartine (4). Les deux composés présentant pour ces protons des déplacements et des constantes de couplage identiques, on en conclut la similitude de la configuration.

L'hobartidiol [2] cristallise du CHCl_3 , (F 270°), $[\alpha]^{20}_{\text{D}} + 120^\circ$ ($c = 0.8$; MeOH). Il a pour masse 328, et l'analyse haute résolution de son pic moléculaire conduit à la formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Le spectre uv est caractéristique d'un noyau



1 R=OH
3 R=H



2 R=H
4 R=Ac

TABLEAU 1. Données de Rmn de ^{13}C de la 17-Hydroxyhobartine [1], de l'Hobartidiol [2], de l'Hobartine [3], et du Di-O-acétylhobartidiol [4] (CDCl_3 , $\delta = 0$ ppm, 50,33 MHz, CD_3OD pour 2).

Carbone	Composé			
	1	3	2	4
C-2	122,4	122,2	123,7	122,7
C-3	112,3	113,7	113,2	114,6
C-3a	127,5	127,7	128,6	127,4
C-4	118,9	119,1	119,2	119,6
C-5	121,6	121,9	122,6	122,3
C-6	118,6	119,1	119,8	118,6
C-7	111,2	111,0	112,4	111,5
C-7a	136,6	136,4	138,4	136,8
C-8	30,8	31,5	32,7	31,2
C-9	54,4	54,7	57,0	59,9
C-11	137,2	133,5	75,6	74,5
C-12	33,5	38,2	45,9	43,9
C-13	27,6	29,3	29,1	30,0
C-14	35,6	35,1	38,7	42,0
C-15	29,1	27,9	31,8	29,6
C-16	126,3	124,9	73,1	74,6
C-17	66,8	29,9	25,8 ^a	26,6 ^a
C-18	53,8	53,9	53,4	59,1
C-19	29,4	25,8	28,5 ^a	30,9 ^a
C-20	25,5	25,8	28,8 ^a	30,5 ^a
C=O				172,7
C=O				171,1
MeCO				21,2
MeCO				23,9

^aValeurs pouvant être interchangées.

indole avec les absorptions à 222, 282, et 290 nm. En ir, on constate la présence d'une bande large d'alcool à 3200 cm^{-1} .

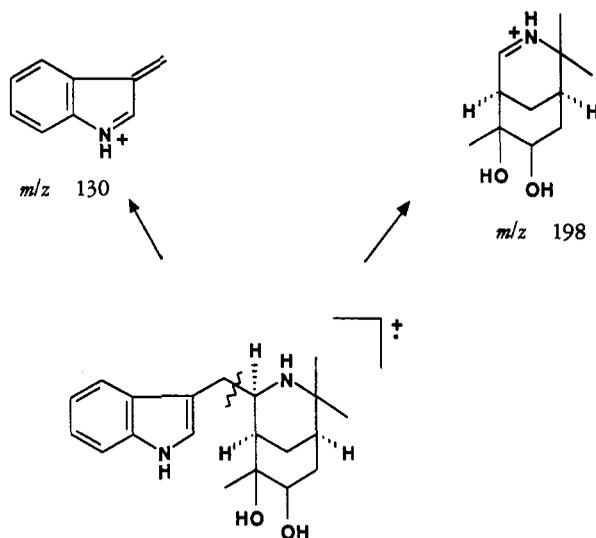
Le produit d'acétylation **4** (Ac_2O /pyridine) a pour masse 412 ce qui correspond à la fixation de deux acétyles confirmée en ir par la disparition de la bande OH et l'apparition d'une absorption intense à 1740 cm^{-1} . Ce produit résulte donc d'une di-O acétylation sans acylation de l'atome d'azote N-10.

Le spectre de rnm de ^1H de **2** indique la présence de cinq protons dans la région des aromatiques dont un singulet (H-2). A 3,27 ppm on trouve un doublet de doublet ($J = 5,0$ et $1,5$ Hz) qui couple avec les deux protons H-15 et subit un déblindage important dans le produit d'acétylation (δ 4,88 ppm). On observe à 3,67 ppm le massif caractéristique du H-9 qui couple avec les deux H-8 à 2,97 et 3,11 ppm et avec H-12.

En rnm du ^{13}C , on observe, dans la partie aromatique, cinq carbones tertiaires et trois carbones quaternaires. L'hydroxyle en C-16 est confirmé par la présence d'un carbone tertiaire à 73,1 ppm. On note, de plus, l'apparition d'un carbone quaternaire à 75,6 ppm et la disparition d'un carbone tertiaire (C-11). Les autres carbones aliphatiques ont des déplacements proches de ceux de l'hobartine [3].

Ces constatations, liées au fait que l'on observe en sm le fragment à m/z 130 caractéristique du noyau indole portant un méthylène en C-3, prouvent que l'hobartidiol est un alcaloïde indolique monosubstitué portant dans la partie monoterpénique deux fonctions hydroxyle dont l'une est tertiaire et l'autre secondaire, ce qui explique les difficultés pour obtenir une acétylation complète.

Nous proposons donc la structure **2**



SCHEMA 1

pour l'hobartidiol, ce qui est en accord avec les fragmentations observées en sm (Schéma 1). Ces fragmentations se retrouvent pour des composés voisins tels que la sorelline et l'hobartine (4).

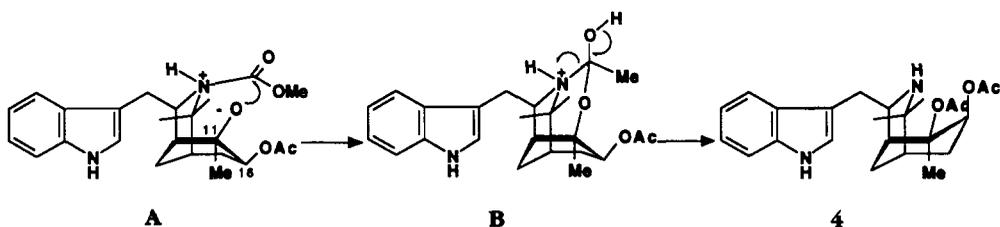
Comme pour la 17-hydroxyhobartine [1], la configuration relative des carbones C-9, C-12, et C-14 de l'hobartidiol [2] est déduite de la similitude des spectres de rmn du ^1H de ce produit et de l'hobartine (4). La position axiale du groupement hydroxyle en C-16 est établie par la valeur des constantes de couplage du H-16 ($J = 5,0$ et $1,5$ Hz) qui prouvent sans ambiguïté que l'hydroxyle est en position axiale donc β . La stéréochimie du C-11 peut être déduite du fait que l'acétylation de l'hobartidiol fournit le produit di-*O*-acétylé et seulement lui, suggérant la participation de l'azote secondaire N-10 lors de l'acétyla-

tion inattendue de l'hydroxyle tertiaire en C-11 (5) (Schéma 2). Au cours de l'acétylation, le cyclohexane adopte une conformation bateau afin de minimiser les interactions entre les groupements acétyles portés par l'azote et l'hydroxyle en 16 (intermédiaire **A**). L'hydroxyle en 11 peut alors réagir avec l'amide. Après transfert du groupement acétyle (**B**), le cyclohexane reprend une conformation chaise comme l'indiquent les valeurs des constantes de couplage du H-16 ($J = 3,5$ Hz et $J = 3,0$ Hz), d'où la stéréochimie proposée pour ce produit.

La configuration absolue proposée pour les nouveaux alcaloïdes est celle déterminée pour l'hobartine. Aucune corrélation chimique n'a pu être effectuée.

PARTIE EXPERIMENTALE

GÉNÉRALITÉS.—Les spectres ir ont été en-



SCHEMA 2

registrés sur un spectrophotomètre Infracord Perkin-Elmer. Les spectres uv ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Spectronic 505 Bausch et Lomb en solution dans EtOH à 95%. Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope Köffler à platine chauffante. Les spectres de ^1H ont été obtenus sur des appareils Brüker WP-200 (200 MHz) et Brüker WP-400 (400 MHz). Les déplacements (δ) sont exprimés en ppm, par rapport au TMS pris comme référence interne. Les spectres de ^{13}C ont été réalisés dans le CDCl_3 sur un appareil Brüker WP-200 (50,33 MHz). Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre Kratos MS-80.

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.—A. *australasica* (3,5 kg) a été récolté à Moonpah State Forest, N.S.W., Australie. Un exemplaire voucher a été déposé à l'Herbarium of the Forestry Commission of New South Wales, Coff's Harbour, N.S.W. 4250, Australie. L'extraction des parties aériennes par les méthodes classiques fournit 13 g d'alcaloïdes totaux. Après dissolution des alcaloïdes dans le mélange $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (70:30) et filtration sur une colonne Sephadex LH 20, les alcaloïdes monomères et dimères sont séparés. Les monomères sont ensuite purifiés par chromatographie sur gel de silice. On recueille 35 mg de 17-hydroxyhobartine (0,27%) et 496 mg d'hobartidiol (3,72%).

17-HYDROXYHOBARTINE [1].—Amorphe; uv λ max (log ϵ) (EtOH) 220 (4,18), 282 (3,63), 290 (3,56); ir (film) ν max cm^{-1} 3200, 1700, 1450; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} + 113^\circ$ ($c = 0,4$, CHCl_3); ms (70 eV) m/z (%) 310 (61), 295 (71), 294 (78), 279 (100), 237 (39), 222 (36), 193 (19), 182 (34), 174 (31), 164 (64). $[\text{M}]^+$ calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$, 310,2046; trouvé 310,2038. Rmn de ^1H (CDCl_3) 0,87 et 0,97 (2 Me, s), 1,31 (qd, $J = 3$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-14), 1,34 (dt, $J = 13,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz, H-13), 1,85 (ddd, $J = 13,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz, H-13), 1,91 (ddd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz, H-15ax), 2,11 (ddd, $J = 3,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-12), 2,14 (ddd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-15eq), 2,53 (d, $J = 7,5$ Hz, $2 \times \text{H-8}$), 3,00 (2H, s él, O-H et N-10-H), 3,33 (td, $J = 7,5$ Hz, $J = 2,5$ Hz, H-9), 3,90 (système AB, $J = 14,0$ Hz, $2 \times \text{H-17}$), 5,85 (t, $J = 3,5$ Hz, H-16), 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, H-6), 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, H-5), 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, H-7), 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, H-4).

HOBARTIDIOL [2].—F 270° (CHCl_3); uv λ max (log ϵ) (EtOH) 222 (4,07), 282 (3,76), 290 (3,69); ir (film) ν max cm^{-1} 3200, 1460; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} + 120^\circ$ ($c = 0,8$, MeOH); ms (70 eV) m/z (%) 328 (12), 313 (14), 198 (100), 159 (24), 131 (17), 130 (42), 117 (12). $[\text{M}]^+$ calculé pour

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 328,2151; trouvé 328,2125. Rmn de ^1H (CD_3OD) 1,02, 1,10, et 1,52 (3 Me, 3s), 1,48 (dddd, $J = 6,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-14), 1,83 (ddd, $J = 13,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-13), 1,87 (dt, $J = 6,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-12), 1,98 (ddd, $J = 15,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-15), 2,15 (dt, $J = 15,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz, H-15), 2,43 (dt, $J = 13,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-13), 2,97 (dd, $J = 15,0$ Hz, $J = 11,0$ Hz, H-8), 3,11 (dd, $J = 15,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, H-8), 3,27 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-16), 3,67 (ddd, $J = 11,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-9), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, H-5), 7,14 (s, H-2), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, H-6), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, H-7), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, H-4).

ACÉTYLATION DE L'HOBARTIDIOL [2] EN DIACÉTYL-HOBARTIDIOL [4].—Une solution d'hobartidiol [2] (20 mg) dans Ac_2O (2 ml) et la pyridine (2 ml) est chauffée à 75° pendant 24 h. Après avoir amené à sec le milieu réactionnel, le produit brut est purifié par chromatographie. On recueille 15 mg de dérivé diacétylé 4: ir (CHCl_3) ν max cm^{-1} 1740, 1460; ms (70 eV) m/z (%) 412 (2), 355 (3), 282 (100), 240 (60), 169 (40), 130 (80); rmn de ^1H (CDCl_3) 1,49, 1,57, et 1,60 ($3 \times \text{Me}$, 3s), 1,48 (dtd, $J = 3,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, et $J = 1,0$ Hz, H-14), 1,74 (dt, $J = 12,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-15), 1,86 (td, $J = 1,5$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H-12), 2,07 et 2,13 ($2 \times \text{Ac}$, 2s), 3,49 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 7,5$ Hz, H-8), 3,56 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 7,5$ Hz, H-8), 4,15 (t, $J = 7,5$ Hz, H-9), 4,88 (dd, $J = 3,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz, H-16), 7,00 (s, H-2), 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, H-5), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, H-6), 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, H-7), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, H-4), 8,35 (s él, N1-H).

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mm. C.H. Mackowski et T. Tweedie, Forestry Commission of N.S.W., pour leur aide lors de la récolte et de l'identification d'A. *australasica*.

BIBLIOGRAPHIE

1. C. Kan, J.C. Quirion, I.R.C. Bick, et H.P. Husson, *Tetrahedron*, **44**, 1651 (1988).
2. J.C. Quirion, C. Kan, I.R.C. Bick, et H.P. Husson, *J. Org. Chem.*, **52**, 4527 (1987).
3. J.C. Quirion, C. Kan-Fan, I.R.C. Bick, et H.P. Husson, *Phytochemistry*, **27**, 3337 (1988).
4. R. Kyburz, E. Schopp, I.R.C. Bick, et M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2539 (1979).
5. A. Chiaroni, L. Randriambola, C. Riche, et H.P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5920 (1980).

Received 28 September 1989