

**Methylene-10,10'-bis[(+)-N-norvallesamidine],
Dichlorure de Methylene N,N'[Bis(+)-meloninium],
Chlorures de N'-Chloromethyl Celastromelinium et
Celastromelidinium: Alcaloïdes Dimeres, Artefacts
Possibles d'Extraction de Melodinus celastroides**

H. Mehri, S. Baassou, and M. Plat

J. Nat. Prod., **1991**, 54 (2), 372-379 • DOI:

10.1021/np50074a004 • Publication Date (Web): 01 July 2004

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on April 3, 2009

More About This Article

The permalink <http://dx.doi.org/10.1021/np50074a004> provides access to:

- Links to articles and content related to this article
- Copyright permission to reproduce figures and/or text from this article



ACS Publications
High quality. High impact.

Journal of Natural Products is published by the American
Chemical Society, 1155 Sixteenth Street N.W., Washington,
DC 20036

METHYLENE-10, 10' BIS [(+)- N_a -NORVALLESAMIDINE], DICHLORURE DE METHYLENE N_b, N_b' [BIS (+)MELONINIUM], CHLORURES DE N_b' -CHLOROMETHYL CELASTROMELINIUM ET CELASTROMELIDIUM: ALCALOÏDES DIMERES, ARTEFACTS POSSIBLES D'EXTRACTION DE *MELODINUS CELASTROIDES*

H. MEHRI,* S. BAASSOU, et M. PLAT

Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Chimie thérapeutique II (URA 496 au CNRS), rue J.B. Clément, F 92296 Chatenay-Malabry Cédex, France

ABSTRACT.—Besides previously described monomeric alkaloids, *Melodinus celastroides* contains two dimeric alkaloids, **2** and **5**, and two quasi-dimeric alkaloids **11** and **12**. Only alkaloid **2** is a tertiary base; the other three bases are quaternary amines, possibly artifacts due to the use of CH_2Cl_2 as an extraction solvent. Although **2** and **5** could be artifacts, only the quaternary alkaloids **11** and **12** appear necessarily to be so.

Celastromeline [**7**] and celastromelidine [**8**] are the tertiary analogues of **11** and **12**, and their new quasi-dimeric structures are not likely to be artifacts.

Le *Melodinus celastroides* Baill. (Apocynaceae) plante de Nouvelle Calédonie contient plusieurs alcaloïdes monomères (1,2) parmi lesquels un alcaloïde pentacyclique inhabituel: la mélonine [**1**] (3).

Quatre alcaloïdes dimères ont été isolés de cette même plante et font l'objet de cette publication. Si la nature d'artefacts de trois d'entre eux (**5**, **11**, et **12**) semble hautement probable, il n'en est peut-être pas de même pour l'alcaloïde **2**.

La méthylène 10, 10'-bis-[(+)- N_a -norvallesamidine] [**2**] se présente sous la forme d'un vernis incolore. Sa masse moléculaire de 576 est compatible avec la formule brute $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_4$. Son spectre uv est de type indolinique: λ max (nm) 216, 258, et 304. Le spectre rmn du ^{13}C ne laisse apparaître que vingt signaux. Ceci confirme que le dimère est formé de 2 moitiés identiques. Le type de fragmentation, en sm, suggère une structure constituée de deux moitiés indoliniques, de m/z 282 reliées par un pont méthylénique (4). La comparaison du pouvoir rotatoire et du spectre de ^{13}C de **2** avec ceux de la (+)-mélonine [**1**] (3), la (-)-aspidospermidine [**3**] (5), et la (+)- N_a -norvallesamidine [**4**] montrent que ce dernier monomère est impliqué dans le dimère (6).

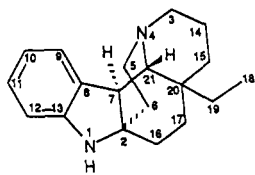
En effet, les signaux correspondant à la partie alicyclique de **2** sont quasiment superposables avec ceux de **4**. On note toutefois sur le spectre de **2** un pic supplémentaire à 41,1 ppm, et le spectre découplé prouve qu'il s'agit d'un groupement méthylénique (également présent sur le spectre de rmn ^1H sous forme d'un singulet de 2H à 3,85 ppm) attaché à 2 carbones quaternaires.

Son déplacement chimique confirme sa position entre les deux noyaux aromatiques. Sa localisation est précisée par étude des spectres rmn du ^{13}C .

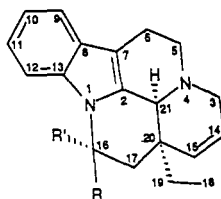
La région des carbones aromatiques et oléfiniques laisse apparaître deux différences essentielles: le signal habituellement attribué au C-10 (7,8), subit un déplacement de 13,9 ppm vers les bas champs, alors que le signal correspondant du C-13 subit un glissement de 1,9 ppm vers les hauts champs. Une expérience de soustraction du spectre de **4** de celui de **8** confirme les différences signalées plus haut.

A la lumière de tous ces éléments la structure **2** est attribuée à la méthylène 10, 10'-bis-[(+)- N_a -norvallesamidine] (Tableau 1).

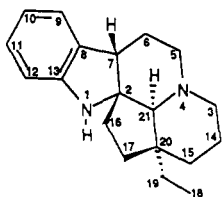
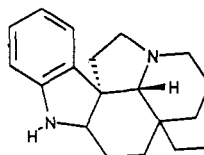
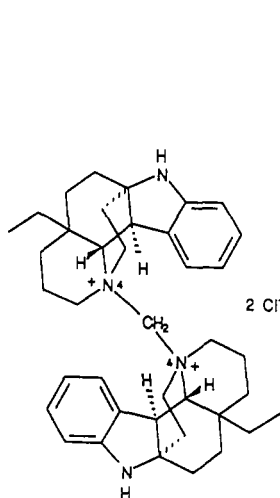
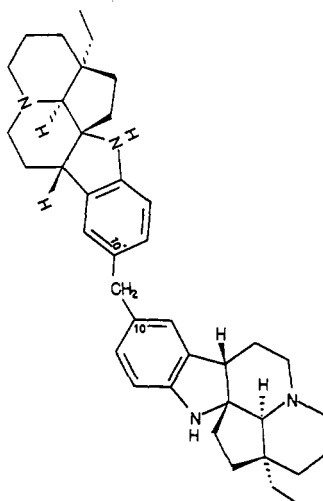
Le dichlorure de méthylène N_b, N_b' bis-[(+)-méloninium] [**5**] a été isolé sous forme amorphe. Il présente un spectre uv du type indolinique. Comme l'alcaloïde précédent, sa fragmentation en sm est caractéristique d'un alcaloïde dimère constitué de



1
6 N₄-Oxyde



9 R=OH, R'=H
10 R=H, R'=OH

**4****3****5****2**

deux moitiés dihydroindoliques reliées par un pont méthylénique. En outre, il faut noter la présence d'ions à m/z 36 et 38 prouvant l'élimination d'une molécule d'HCl. L'étude du spectre de rmn du ^{13}C a permis d'identifier, comme précédemment, les deux moitiés constituant **5** à la (+) mélonine [**1**] (3).

Diverses tentatives de clivage de **5** en milieu acide et en milieu réducteur n'ont pas abouti. En revanche, la réaction avec la potasse à reflux fournit, avec un faible rendement, une base qui a été identifiée à la (+)-mélonine [**1**] (3).

La présence de huit protons aromatiques sur le spectre de rmn ^1H , ainsi que la disparition, après l'addition d'eau lourde, de l'équivalent de deux protons (2 groupements NH dans le spectre ir à 3430 cm^{-1}) prouvent que les deux moitiés du dimère ne sont pas reliées au niveau de la partie indolique, et cela, en accord avec le spectre uv.

Sur le spectre rmn du ^{13}C de **5**, on observe un glissement important des signaux attribuables aux C-3 et C-5 et C-21 vers les bas champs, comparable à celui observé dans la (+)-N₆-oxymélonine [**6**] (3).

La conservation des multiplicités de l'ensemble des atomes de carbone correspondant à la (+)-mélonine [**1**] indique que le pont méthylénique reliant les deux moitiés

du dimère se trouve entre les deux atomes d'azote N_b et N_b' . Le déplacement chimique du CH_2 (71,5 ppm) est en accord avec cette hypothèse (Tableau 1).

Sur le spectre de rmn du 1H , ce pont méthylénique apparaît sous la forme de deux doublets centrés, respectivement, à 6,15 ppm ($^1H, J = 11$ Hz) et 5,41 ppm ($^1H, J = 11$ Hz).

Il s'agit donc d'un alcaloïde bis-ammonium quaternaire. En effet, cette base est très soluble dans l'eau et moyennement dans les solvants organiques. De plus, la réaction positive au nitrate d'argent en milieu nitrique est en faveur de la présence des ions chlorures.

Le traitement de la (+)-mélonine [1] par le di-iodométhane suivi d'une addition de méthanol chlorhydrique permet d'obtenir un composé identique en tous points à 5.

L'ensemble de ces arguments permet d'attribuer, sans ambiguïté, la structure 5 au dichlorure de méthylène N_b, N_b' bis-[(+)-méloninium].

La célastroméline et la célastromélidine sont isolées sous forme de sels (chlorure de N_b' -chlorométhyl célastromélium et chlorure de N_b' -chlorométhyl célastroméli-dinium) incolores, amorphes.

Ces deux sels d'alcaloïdes quaternaires, très solubles dans l'eau, le sont moyennement dans les solvants organiques chlorés. Leurs spectres de masse présentent, en particulier, des pics à m/z 36 et 38 dûs à l'élimination d'acide chlorhydrique. La présence de chlore ionisé est confirmée par une réaction positive au nitrate d'argent. Le chauffage de ces deux produits dans l'éthanolamine à reflux fournit deux bases 7 et 8 qui n'ont pu être obtenues à l'état cristallisé.

La célastroméline [7] possède un spectre uv λ max (nm) 232, 262, et 294 correspondant à la sommation de chromophores indolinique substitué et indolique (12, 13). Son poids moléculaire exact de 558,3729 correspond à la formule brute $C_{38}H_{46}N_4$ (cal-

TABLEAU 1. Comparaison des Déplacements Chimiques, en Rmn du ^{13}C , du Dichlorure de Méthylène N_b, N_b' -bis-[(+)-Méloninium [5] avec Ceux de la Mélonine [1] et de la N_b -Oxymélonine [6] Ainsi Que les Déplacements Chimiques de 2 et 3.

Carbone	Composé				
	5	1	6	2	3
C-2	67,6	66,8	68,9	75,4	75,3
C-3	63,2	48,0	65,6	50,5	50,5
C-5	67,6	57,2	78,3	52,7	52,8
C-6	35,0	35,1	35,8	24,8	24,8
C-7	44,2	45,1	44,8	44,3	44,3
C-8	127,7	128,8	129,3	132,0	131,6
C-9	122,0	122,6	122,4	123,5	122,8
C-10	118,6	118,4	119,5	132,4	118,5
C-11	128,3	128,4	128,4	127,7	127,3
C-12	109,9	109,5	110,3	108,7	108,8
C-13	147,9	149,4	148,5	147,9	149,8
C-14	20,1	18,4	23,4	20,2	20,2
C-15	33,7	33,9	34,2	28,4	28,5
C-16	32,9	33,2	34,2	34,5	34,4
C-17	16,1	18,5	16,4	33,4	33,4
C-18	7,1	7,4	7,5	8,7	8,6
C-19	23,6	24,9	24,9	35,6	35,7
C-20	34,6	34,4	35,00	45,00	45,00
C-21	68,00	57,2	73,9	75,4	75,0
$-CH_2-(N_b^+)_2$.	71,5	—	—	41,1	$-(CH_2-)$

culé 558,3722). Sur le spectre de masse enregistré à basse résolution se distinguent deux pics principaux à m/z 308 et 250, correspondant aux formules brute $C_{21}H_{28}N_2$ et $C_{17}H_{18}N_2$. L'ion m/z 250 ainsi que la présence d'un chromophore indolique suggèrent l'existence d'une moitié Δ -14 vincane ou Δ -14 éburnane (12, 14).

En effet l'hydrogénation catalytique de **7** fournit **13**, de masse moléculaire 560, et dont le spectre de masse révèle le déplacement de l'ion m/z 250 à m/z 252 (12-14) ce qui confirme l'existence d'une double liaison sur la partie vincane. L'ion à m/z 308 correspond, de ce fait, à la partie indolinique de **2** contenant, en supplément, les C_{16} et C_{17} de la moitié Δ -14 vincane ou éburnane (12-14).

Le spectre de rmn du ^{13}C de **7** est comparé avec ceux de l'épi-16 Δ -14 vincanol [**9**] et du Δ -14 vincanol [**10**] (2). C'est ainsi que, exception faite du signal correspondant au C-16 à 58,1 ppm, la quasi-totalité des signaux correspondant au squelette Δ -14 vincane sont retrouvés sur le spectre de **7** (avec conservation de leurs multiplicités) (Tableau 2). Le spectre de différence, obtenu par soustraction des dix-huit signaux identifiés précédemment, est comparé avec celui de la mélonine [**1**] (3) (Tableau 3).

Cette comparaison permet d'identifier, d'une manière irréfutable, la moitié indolinique à la (+) mélonine [**1**] (3).

La conservation des multiplicités, l'identité des déplacements chimiques de l'ensemble des carbones de la moitié mélonine [**1**] (à l'exception du C-17') et de la moitié vincane de l'alcaloïde **7** permettent de penser que c'est l'atome d'azote N_a de ce dernier qui est substitué. C-17' subit un déplacement vers les bas champs de 8.2 ppm (= 26.7 ppm). Celui-ci est compatible avec la N_a substitution de la mélonine. En effet, le C-17 de la N_a -méthylmélonine obtenue par réaction de Borch sur la mélonine, apparaît à 26.6 ppm (15). Cette observation est en accord avec l'absence, sur le spectre ir, de bandes dans la zone des NH.

D'autre part, la présence de huit protons aromatiques sur le spectre de rmn du 1H de

TABLEAU 2. Comparaison des Déplacements Chimiques, en Rmn du ^{13}C , de la Célastroméline [**7**], de la Célastromélidine [**8**], et de Leurs Sels **11** et **12**, Respectivement, avec Ceux de l'épi-16 Δ -14 Vincanol [**9**] et du Δ -14 Vincanol [**10**].

Carbone	Composé					
	11	7	12	8	9	10
C-2	132,1	133,3	133,2	133,0	130,7	133,2
C-3	42,8	44,9	43,4	44,0	43,8	43,6
C-5	49,9	49,6	49,2	49,5	49,7	49,3
C-6	16,2	16,9	16,8	17,0	16,6	16,6
C-7	104,2	104,8	105,9	103,3	106,0	105,0
C-8	128,8	128,8	128,0	128,2	128,9	128,8
C-9	118,0	117,5	118,3	117,8	118,1	117,8
C-10	121,5	121,0	120,6	120,7	121,2	121,0
C-11	120,6	120,2	119,9	119,7	120,1	119,8
C-12	112,2	112,4	109,8	111,0	110,6	112,6
C-13	137,2	136,8	135,7	136,0	135,2	136,91
C-14	127,4	126,6	126,6	126,3	127,3	126,2
C-15	129,0	128,8	127,1	127,0	128,9	126,8
C-16	58,0	58,1	61,9	62,1	75,1	77,2
C-17	42,8	44,0	43,4	44,0	39,8	42,2
C-18	7,7	8,4	8,3	8,3	8,4	8,3
C-19	34,4	34,3	34,0	34,9	34,7	33,9
C-20	37,1	37,4	37,1	37,2	36,2	38,5
C-21	56,5	56,7	57,8	56,5	57,3	56,8

TABLEAU 3. Comparaison des Déplacements Chimiques en Rmn du ^{13}C de la Célastroméline [7], de la Célastromélidine [8], et de Leurs Sels 11 et 12, Respectivement, Avec Ceux de la Mélonine [1].

Carbone	Composé				
	7	8	1	11	12
C-2'	67,8	67,8	66,8	68,0	67,9
C-3'	48,6	48,3	48,0	63,3	63,9
C-5'	58,8	58,8	57,2	68,0	57,9
C-6'	35,7	35,6	35,1	35,2	35,0
C-7'	46,6	46,0	45,1	44,4	43,8
C-8'	131,8	127,0	128,8	127,4	127,1
C-9'	121,0	122,0	122,6	122,5	121,9
C-10'	118,9	129,5	118,4	119,7	129,8
C-11'	127,3	128,0	128,4	128,0	128,4
C-12'	109,4	111,0	109,5	110,4	109,8
C-13'	149,0	144,8	149,4	148,1	145,0
C-14'	19,9	19,9	18,4	20,0	20,0
C-15'	35,0	35,3	33,9	33,7	34,0
C-16'	34,3	34,9	33,2	33,2	33,2
C-17'	26,7	17,0	18,5	16,2	13,9
C-18'	7,6	7,5	7,4	7,1	7,3
C-19'	21,5	23,7	24,9	23,8	23,4
C-20'	36,0	36,0	34,4	34,4	34,1
C-21'	57,1	58,1	57,2	68,5	69,0
-CH ₂ -	—	—	—	71,6	70,9

7, prouve que les deux parties du dimère ne sont pas reliées au niveau des noyaux aromatiques. Le signal apparaissant à 4,60 ($J_2 = 10 \text{ Hz}$, $J_2 = 5 \text{ Hz}$) ppm peut être attribué au H-16 de la partie indolique. Il possède, en effet, un déplacement chimique et un aspect qui sont tout à fait comparables à ceux présentés par le proton correspondant dans le cas du 16 α -diméthylamino vincane (16).

Si les constantes de couplage sont en accord avec une orientation pseudo-axiale du H-16 (17), son déplacement chimique prouve que le C-16 est relié à l'azote N_a de la moitié indolinique. La différence de déplacement chimique du C-16, en rmn du ^{13}C , par rapport à celui du Δ -14 vincanol (19,1 ppm) est en accord avec le remplacement de l'atome d'oxygène par un atome d'azote (18). L'ensemble de ces arguments permet d'attribuer la structure 7 à la célastroméline.

La célastromélidine [8] présente un spectre uv $\lambda \text{ max}$ (nm) 232, 254, 294, suggérant la présence d'un chromophore indolique et d'un chromophore indolinique non substitué sur le N_a . Son spectre ir comprend une bande à 3380 cm^{-1} attribuable à une fonction $>\text{N-H}$. De même masse moléculaire que la base 7 elle possède des spectres de masse et de rmn quasi superposables à celui de la célastroméline 7.

Un procédé identique de comparaison des spectres de rmn du ^{13}C de 8 à ceux de la mélonine 1 et du Δ -14 vincanol [10] permet d'avancer l'hypothèse que 8 est un isomère de position de 7 (Tableaux 2 et 3). En effet, la présence d'une bande N-H sur le spectre ir et le défaut d'un proton aromatique sur le spectre de rmn du ^1H concordent avec une liaison entre le C-16 de la moitié Δ -14 vincane et l'un des atomes de carbone aromatiques de la moitié indolinique.

La comparaison des spectres de rmn du ^{13}C de 7 et de 8 montre quelques différences qui ont permis d'établir en C-10, la liaison avec la moitié Δ -14 vincane. En effet le doublet correspondant au C-10 de la mélonine (à 118,4 ppm) est remplacé par un singulet à 129,5 ppm. D'autre part, on observe un blindage de 4,6 ppm du C-13 du à l'effet "para" ou effet γ (7), ainsi qu'un blindage de 4 ppm du C-16 de la moitié Δ -14

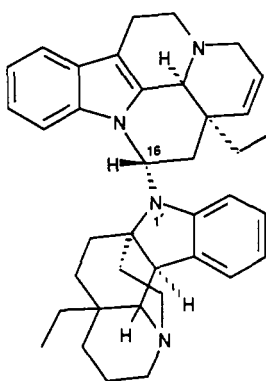
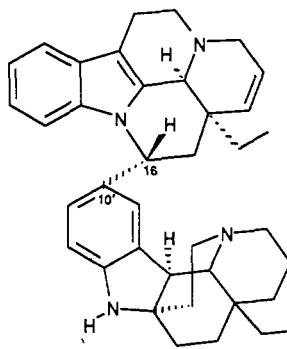
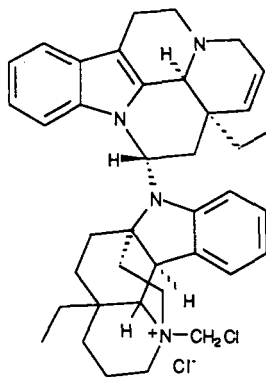
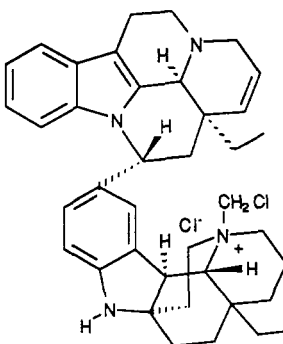
vincane (Tableaux 2 et 3). Cet ensemble d'éléments permet d'attribuer la structure **8** à la célastroméline. Les structures de la célastroméline [**7**] et de la célastroméline [**8**] étant établies, il reste à préciser celle des ammoniums quaternaires parents. Leur spectre de masse révèle l'existence, en marge des ions à m/z 250, 308, et 558, d'un pic à m/z 572 $[M + 14]^+$, en accord avec l'engagement, dans la quaternarisation (19,20) d'un groupement méthylène.

Dans le but de mettre en évidence les deux moitiés des dimères **7** et **8** plusieurs tentatives de clivage en milieu acide, alcalin et réducteur ont été effectuées sans résultat. Ceci témoigne d'une particulière stabilité de la liaison N_a-C-16 .

De même, la condensation de la (+)-mélonine [**1**] avec le Δ -14 vincanol n'a pu être réalisée. Cet échec est vraisemblablement imputable à la faible réactivité de la mélonine.

La comparaison du spectre de ^{13}C des sels avec ceux de **7** et **8** permet de noter (Tableaux 2,3) que les signaux correspondants à la moitié Δ -14 vincane sont restés inchangés tandis qu'un glissement important vers les bas champs des carbones C-3', C-5', et C-12' est remarqué. La présence d'un triplet à 71,8 ppm correspondant à un groupement $-CH_2-$ prouve l'hypothèse de l'engagement d'un groupement méthylénique dans la quaternarisation. Le déplacement chimique de ce CH_2 montre qu'il est lié aussi à un chlore.

Ces observations prouvent que seul l'atome d'azote N_b de la mélonine est engagé dans la fonction ammonium quaternaire.

**7****13** Dihydro-14,15**8****11****12**

L'ensemble de ces arguments permet d'attribuer la structure du chlorure de N_b -chlorométhyl célastromélinium [**11**] et du chlorure de N_b -chlorométhyl célastromélidinium [**12**] aux deux sels. Les ammoniums quaternaires **11** et **12** sont sûrement des artefacts d'extraction (9). En effet, la présence d'un groupement $\text{CH}_2\text{-Cl}$ dans **11** et **12** est très probablement imputable à l'usage du CH_2Cl_2 lors de l'épuisement de la plante (9–11).

La réactivité de la seule moitié mélonine [**1**] vis à vis du CH_2Cl_2 dans le cas du **5**, est probablement due à sa flexibilité particulière qui lui permet d'adopter une forme où le doublet de l'atome d'azote N_b lui est aisément accessible.

Cependant, le traitement de **7** et **8** par le CH_2Cl_2 selon différents modes opératoires n'a jamais amené leur quaternarisation.

Des dimères et quasi-dimères de type "bis-méthylène" existent à l'état naturel: bis-hydroxycoumarine, murrayfolines E et F récemment isolées de *Murraya euchrestifolia* Hayata (21, 22), ce qui autorise à penser que **2** est également naturel.

Toutefois, la réactivité particulière de C-10 dans **4**, assimilable à celle du carbone en para dans les anilines, vis à vis de réactifs électrophiles est, là encore, en faveur de la genèse d'un artefact.

PARTIE EXPERIMENTALE

MATERIEL VEGETAL.—Les tiges feuillées ont été récoltées dans le jardin botanique de Montravel (Nouméa, Nouvelle-Calédonie) et portent le numéro 171 J.

EXTRACTION ET FRACTIONNEMENT.—Le matériel (tiges feuillées, 33 kg) est extrait par CH_2Cl_2 en milieu ammoniacal dans un appareil de type Soxhlet; les solutions dans CH_2Cl_2 ont été concentrées puis épuisées par une solution aqueuse de HCl à 5%. Après lavage par CH_2Cl_2 , les phases aqueuses acides ont été alcalinisées par NH_4OH à 25% et extraites par CH_2Cl_2 . Les rendements en alcaloïdes totaux sont de 3,3 g/kg.

Le fractionnement de l'extrait brut a été réalisé sur une colonne de silice (1).

La purification de ces alcaloïdes quaternaires a nécessité plusieurs passages sur colonnes de Sephadex LH 20 [solvant $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (3:7)], suivis d'une chromatographie sur colonne de silice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) et enfin d'un passage sur charbon végétal.

Chlorure de chlorométhyl célastromélinium [11**]** ($\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{Cl}_2$).—Poudre blanche (402 mg), amorphe, assez soluble dans CHCl_3 , très soluble dans H_2O ; $[\alpha]^{20}_D$ 0° (CHCl_3 , $c = 1$), $\text{sm } m/z$ (%) $[\text{M}]^+$ 572 (7), 559 (31), 558 (74), 557 (19), 556 (17), 308 (51), 279 (18), 251 (20), 250 (100), 134 (22), 124 (10), 121 (15), 38 (19), 36 (20); 308 (308, 2178 = $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2$); $\text{uv } \lambda \text{ max nm}$ (EtOH) 232, 262, 294; ir (KBr) cm^{-1} 700; $\text{rmn } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 7,60–6,40 (m, 8H), 6–5,2 (m, 4H), 4,7 (m, 2H).

Chlorure de chlorométhyl célastromélidinium [12**]** ($\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{Cl}_2$).—Solide blanc (153 mg), amorphe, assez soluble dans CHCl_3 , très soluble dans H_2O ; $[\alpha]^{20}_D + 83^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$); $\text{sm } m/z$ (%) $[\text{M}]^+$ 572 (15), 559 (23), 558 (54), 556 (12), 308 (4), 279 (13), 251, 250 (100), 248 (40), 38 (40), 38 (6), 36 (20); 250 (250, 1448 = $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$); $\text{uv } \lambda \text{ max nm}$ (EtOH) 234, 254, 290; $\text{ir } \text{cm}^{-1}$ (KBr) 3470; $\text{rmn } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 7,5–6,5 (m, 7H), 6,20 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,90 (m, 2H), 4,20 (1H échangeable).

Méthylène-10,10'-bis-[(+)- N_a -norvallesamidine] [2**]** ($\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_4$).—Vernis incolore (94 mg), $[\alpha]^{20}_D + 140^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$), $\text{sm } m/z$ (%) $[\text{M}]^+$ 576 (55), 561, 10, 547 (15), 309 (15), 296 (23), 282 (10), 281 (11), 281 (11), 267 (13), 250 (15), 226 (19), 210 (10), 208 (10), 156 (20), 149 (22), 144 (35), 139 (25), 134 (14), 130 (22), 124 (100), 122 (21), 109 (24), 108 (18); $\text{uv } \lambda \text{ max nm}$ (EtOH) 216, 258, 304; $\text{ir } \text{cm}^{-1}$ (KBr) 3440, 1615; $\text{rmn } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 7,05–6,80 (m, 4H), 6,70–6,50 (m, 2H), 3,83 (1, 2H), 3,65 (2H échangeables).

Dichlorure de méthylène N_b , N_b -bis-[(+)-méloninium] [5**].**—Le composé **5** (125 mg): assez soluble dans CHCl_3 , très soluble dans H_2O , MeOH, EtOH; $[\alpha]^{20}_D + 71^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$); $\text{sm } m/z$ (%) impact électronique $[\text{M} + 2 \text{HCl}]^+$ 576 (68), 296 (64), 295 (40), 282 (57), 281 (16), 267 (28), 253 (20), 144 (35), 124 (16), 110 (29), 38 (18), 37 (7), 36 (60), 35 (18); ionisation chimique $[\text{M}]^+$ 578 (9), 577 (21), 576 (9), 297 (18), 295 (16), 294 (18), 293 (40), 283 (100), 282 (9); $\text{uv } \lambda \text{ max nm}$ (EtOH) 248, 300; $\text{ir } \text{cm}^{-1}$ (KBr) 3430; $\text{rmn } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 7,20–6,55 (m, 8H), 6,15 (d, $J = -11$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = -11$ Hz, 1H), 0,98 (t, 6H).

Clivage de **5 en **1**.**—Le dichlorure de méthylène- N_b , N_b -bis [(+)-méloninium] [**5**] (50 mg) est dissout dans 3 ml de KOH concentrée (11 N) et le mélange est porté à reflux, sous atmosphère d'azote et sous

agitation. La réaction est arrêtée au bout de 45 min. Le mélange réactionnel est refroidi, noyé dans 30 ml d'eau, et épuisé par Et₂O. La phase organique est séchée, filtrée, et évaporée. Elle abandonne un résidu pesant 35 mg. Après purification par chromatographie préparative, 20 mg d'un produit pur identique à la (+) mélonine [1] sont obtenus (Rdt 40%).

Hémisynthèse de 5 à partir de 1.—La (+)-mélonine [1] (30 mg) est dissout dans 5 ml de MeOH et additionnée de quelques gouttes de CH₂I₂.

La réaction est effectuée à température ambiante sous agitation magnétique. Au bout de 24 h, la réaction est arrêtée. Le solvant est évaporé, et l'excès de CH₂I₂ est éliminé par entraînement à l'aide de MeOH. Le résidu obtenu est mis en contact avec 10 ml de MeOH contenant 1% d'HCl pendant 1 h.

On obtient 18 mg d'un composé identique au dichlorure de méthylène N_b, N_b'-bis-(+)-méloninium [5] (Rdt 60%).

Célastroméline [7].—Le chlorure de chlorométhyl célastromélinium [11] (390 mg) est dissout dans 6 ml d'éthanolamine et chauffé à reflux sous atmosphère d'azote; après 30 min, le milieu réactionnel est noyé dans 100 ml de KOH à 5% et épuisé par Et₂O. On obtient 171 mg de célastroméline [7] (Rdt 43,8%) (C₃₈H₄₆N₄): [α]²⁰_D +190° (CHCl₃, c = 1); sm *m/z* (%) [M]⁺ 558 (67), 529 (11), 308 (55), 306 (11), 279 (17), 250 (100), 144 (10), 134 (24), 121 (14); uv λ max nm (EtOH) 232, 262, 294; ir cm⁻¹ (KBr) 760; rmn ¹H (CDCl₃) δ 7,50–6,35 (m, 8H), 5,55 (s, 2H), 4,60 (dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 5 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H).

Célastromélidine [8].—Le chlorure de chlorométhyl célastromélidinium [12] (146 mg) traité avec l'éthanolamine dans les mêmes conditions fournit 95 mg de célastromélidine [8] (Rdt 65%) (C₃₈H₄₆N₄): [α]²⁰_D +117° (CHCl₃, c = 1); sm *m/z* (%) [M]⁺ 558 (62), 529 (18), 308 (10), 279 (15), 250 (100), 248 (38), 222 (18), 205 (62); uv λ max nm (EtOH) 232, 254, 294; ir cm⁻¹ (KBr) 3380; rmn ¹H (CDCl₃) δ 7,50–6,40 (m, 7H), 5,55 (s, 2H), (s, 2H), 4,75 (dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 5 Hz, 1H).

BIBLIOGRAPHIE

1. S. Baassou, H. Mehri, A. Rabaron, M. Plat, et T. Sévenet, *Ann. Pharm. Fr.*, **39**, 167 (1981).
2. S. Baassou, H. Mehri, et M. Plat, *Ann. Pharm. Fr.*, **45**, 49 (1987).
3. S. Baassou, H. Mehri, A. Rabaron, et M. Plat, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 761 (1983).
4. G.F. Smith et M.A. Waid, *J. Chem. Soc.*, **85**, 4002 (1963).
5. K. Biemann, M. Friedmann-Spiteller, et G. Spiteller, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 631 (1963).
6. J. Levy, P. Mauperin, M. Doe de Maindreville, et J. Le Men, *Tetrahedron Lett.*, 1003 (1971).
7. R.G. Parker et J.D. Roberts, *J. Org. Chem.*, **35**, 996 (1970).
8. R.H. Levin, J.Y. Lallemand, et J.D. Roberts, *J. Org. Chem.*, **38**, 1983 (1973).
9. R. Besselièvre, N. Langlois, et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1477 (1972).
10. J.D. Phillipson et N.G. Bisset, *Phytochemistry*, **11**, 2547 (1972).
11. R. Verpoorte et A. Baerheim-Svendsen, *Lloydia*, **39**, 357 (1976).
12. M. Hesse, F. Bodmer, et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 964 (1966).
13. Y. Morita, M. Hesse, et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 89 (1963).
14. D.W. Thomas, H. Achenbach, et K. Biemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3423 (1966).
15. A. Rabaron, "Etude chimique du genre, *Melodinus* (Apocynacées). Structure d'alcaloïdes de *M. paucivenosus* S. Moore, *M. polyadenus* M. Baill et *M. celastroides* M. Baill," Thèse de Doctorat ès-sciences physiques, Université Paris-V, 1974.
16. P. Pfaffli et H. Hauth, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 1682 (1978).
17. S. Takano, S. Hatakeyama, et K. Ogasawara, *Heterocycles*, **6**, 1311 (1977).
18. G.C. Levy et G.L. Nelson, "Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists," Wiley-Interscience, New York, 1972.
19. H. Hesse, W. Vetter, et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 674 (1965).
20. Z.M. Khan, M. Hesse, et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1957 (1965).
21. H. Furukawa, T.-S. Wu, T. Ohta, et C.-S. Kuoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4132 (1985).
22. C. Ito, T.-S. Wu, et H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2377 (1988).

Received 29 December 1989