

Phytochemistry, 1971, Vol. 10, pp. 1963 to 1966. Pergamon Press. Printed in England.

RHAMNACEAE

SUR L'ISOLEMENT DE LA NUCIFÉRINE A PARTIR DES ÉCORCES DE *COLUBRINA FARALAOTRA*

H. GUINAUDEAU, A. CAVÉ et R. R. PARIS

Laboratoire de Matière Médicale, Faculté de Pharmacie de Paris, Paris, France

(Reçu 6 octobre 1970)

Résumé—Nous avons isolé des écorces de *Colubrina faralaoatra* l'alcaloïde principal: la nuciférine.

Abstract—The major alkaloid from the bark of *Colubrina faralaoatra* was isolated and identified as nuciferin.

NOUS avons étudié *Colubrina faralaoatra* (H. Perrier) R. Capuron (= $\lambda\lambda$ *Macrorhamnus faralaoatra* H. Perrier), plante récoltée à Madagascar.* Le genre *Colubrina* de la famille des Rhamnacées, n'avait fait, à notre connaissance, l'objet d'aucune étude lorsque nous avons commencé nos travaux. Deux types différents d'alcaloïdes ont été mis actuellement en évidence dans divers représentants de la famille des Rhamnacées: des alcaloïdes polypeptidiques dans les genres *Rhamnus*¹ et *Ceanothus*;² et des dérivés de la tétrahydro-isoquinoléine dans les genres *Phylla*,³ *Zizyphus*,⁴ *Colletia*⁵ et *Colubrina*.⁶ Les alcaloïdes de ce deuxième groupe se divisent en deux séries de dérivés de la tétrahydro-isoquinoléine: les dérivés de la benzyl-tétrahydro-isoquinoléine et les dérivés de l'aporphine. Parfois ces deux types se retrouvent dans une même espèce.³

De l'écorce de *Colubrina faralaoatra*, nous avons isolé et étudié l'alcaloïde principal. Après extraction des bases totales par les méthodes courantes, nous avons séparé par chromatographie sur colonne d'alumine plusieurs alcaloïdes. Le premier d'entre eux ou alcaloïde A a été obtenu pur et cristallisé, son identification fait l'objet de cette communication. Par élution avec des solvants de polarité croissante, d'autres alcaloïdes ont été séparés purs ou en mélanges et leur étude est actuellement en cours.

Alcaloïde A

La spectrométrie de masse et l'analyse élémentaire nous ont permis de déterminer la masse moléculaire $M = 295$ et la formule brute $C_{19}H_{21}O_2N$. Le spectre UV nous a montré une absorption importante à $\lambda = 269$ nm et 226 nm, caractéristique des composés aromatiques substitués par un groupement méthoxy.⁷ Le spectre IR présente les bandes d'absorption caractéristiques du noyau benzénique ($1500-1605\text{ cm}^{-1}$), du groupe $N-CH_3$

¹ R. TSCHESCHE, *Chem. Ber.* **100**, 3937 (1967).

² R. TSCHESCHE, *Chem. Ber.* **100**, 3924 (1967).

R. TSCHESCHE, *Tetrahedron Letters* 1311 (1968).

³ R. R. ARNDT et W. H. BAARSCHERS, *J. Chem. Soc.* 2547 (1963).

R. R. ARNDT et W. H. BAARSCHERS, *J. Chem. Soc.* 2244 (1964).

⁴ A. G. PALAGUTIN, *Izv. Akad. Nauk Kaz. SSSR Ser. Med. Nauk* **2**, 27 (1964).

⁵ E. SANCHEZ et J. COMIN, *Tetrahedron* **23**, 1139 (1967); D. THENMAN et J. COMIN, *Ann. Assoc. Quim. Argent.* **54**, 217 (1966).

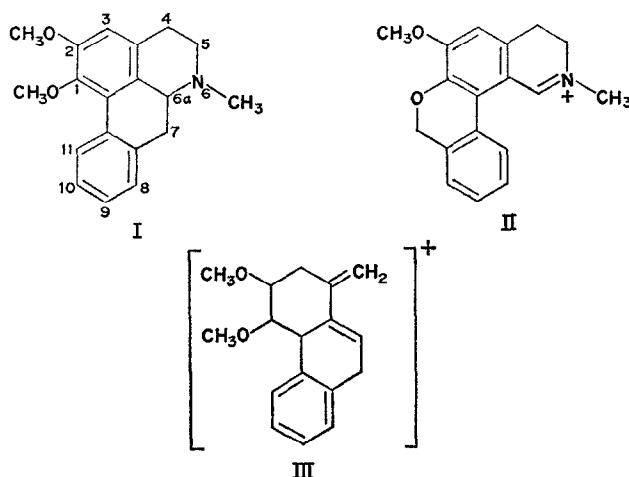
⁶ R. R. TSCHESCHE, R. GEIPEL et H. W. FEHLHABER, *Phytochem.* **9**, 1683 (1970).

⁷ J. R. DYER, *Spectroscopie d'Absorption Appliquée aux Composés Organiques*, Dunod, Paris (1967).

(1425 cm^{-1}), et des groupements C—O—CH_3 (1250 et 1375 cm^{-1}).⁸ L'étude du spectre RMN nous a permis de compléter les données précédentes; nous en avons déduit la présence d'un groupement N—CH_3 , de deux groupements méthoxy, de cinq protons aromatiques dont deux ayant une position particulière par rapport aux groupements méthoxy, et de sept protons aliphatiques.

Ces données nous ont amenés à attribuer à l'alcaloïde *A* la configuration d'une aporphine substituée. En nous reportant à la littérature concernant les alcaloïdes du type aporphine et en particulier la nuciférine,⁹ nous avons pu constater la similitude existant entre notre produit et cette substance, I.

Une étude plus approfondie du spectre de masse a confirmé cette structure. Ce spectre présente le pic moléculaire à m/e 295, le pic $\text{M}-1$ m/e 294, un pic à m/e 280 correspondant à la perte d'un groupement CH_3 , II, un pic à m/e 252 correspondant à la perte d'un groupement $\text{—CH}_2\text{=N—CH}_3$, III, et enfin deux pics à m/e 237 et m/e 221 correspondant respectivement à la perte d'un groupement —CH_3 et d'un groupement —OCH_3 à partir de III.¹⁰



La nuciférine est un alcaloïde connu depuis longtemps. Elle a été mise en évidence dans des familles assez différentes: d'abord chez les Nymphéacées dans *Nelumbo nucifera*,¹¹ et *Nelumbo lutea*,¹² puis chez les Papavéracées dans *Papaver caucasicum*^{13,14} et *Papaver*

⁸ K. NAKANISHI, *Infrared Absorption Spectroscopy*, Holdenday, San Francisco (1962).

⁹ W. H. BAARSCHERS, R. R. ARNDT et K. PACHLER, J. A. WEISBACH et B. DOUGLAS, *J. Chem. Soc.* 4778 (1964).

¹⁰ H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI et DUDLEY H. WILLIAMS, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry—I*, Holdenday, San Francisco (1964).

¹¹ R. ARTHUR et H. T. CHEUNG, *J. Chem. Soc.* 2, 2306 (1959); M. TOMITA, YAUSO WATANABE et HIROSHI FURUKAWA, *Yakagaku Zasshi* 81, 1202 (1961); JUNICHI KUNITOMO, CHICKO YAMAMOTO et TAKAKO OTSUKI, *Yakagaku Zasshi* 84, 1141 (1964); HIROSHI FURUKAWA, *Yakagaku Zasshi* 86, 75 (1966).

¹² S. MORRIS KUPCHAN, D. DASGUPTA, E. FUJITA et M. L. KING, *Tetrahedron* 19, 227 (1963); S. MORRIS KUPCHAN, D. DASGUPTA, E. FUJITA et M. L. KING, *J. Pharm. Sci.* 51, 599 (1962).

¹³ S. PFEIFER et L. KUEHN, *Pharmazie* 20 (6), 394 (1965).

¹⁴ M. MATUROVA, D. PAVLASKOVA et F. SANTAVY, *Planta Med.* 14, 22 (1966).

orientale,¹⁵ chez les Lauracées dans *Neolitsea sericea*,¹⁶ chez les Aroïdées dans *Lysichitum camtschatcense*¹⁷ et chez les Magnoliacées dans *Magnolia grandifolia*.¹⁸

Ainsi nous avons pu mettre en évidence la présence de la nuciférine chez une nouvelle famille: les Rhamnacées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en tube capillaire à l'aide d'un appareil Tottoli, les pouvoirs rotatoires avec un polarimètre électronique Zeiss à 578 nm en solution dans l'EtOH. Les spectres UV ont été déterminés en solution dans l'EtOH pour spectrographie à l'aide d'un spectrophotomètre Beckmann DB. Les spectres IR ont été effectués dans le nujol à l'aide d'un appareil IR Perkin-Elmer. Les spectres de RMN ont été mesurés par un appareil Varian A 60 à partir de solutions dans le deutério chloroforme. Les déplacements sont exprimés en δ (ppm), le tétraméthylsilane étant pris comme référence ($\delta = 0$). Les spectres de masse ont été tracés à l'aide d'un spectromètre M S 9. Les micro-analyses ont été exécutées par le laboratoire de microanalyse du CNRS. Les chromatographies sur couche mince ont été faites sur Kieselgel G Merck alcalinisé par une solution KOH à 5%.

Extraction des Alcaloïdes

1000 g de poudre d'écorce de tiges de *Colubrina faralaotra* ont été épuisés en soxhlet par du CH_2Cl_2 (8 l.) après alcalinisation par une solution aqueuse à 20% Na_2CO_3 (1 l.). La phase extractive, après concentration à 300 ml et addition de 600 ml Et_2O , a été épuisée par une solution HCl N/10 jusqu'à réaction de Mayer négative sur la phase aqueuse. La phase HCl, après alcalinisation par addition de Na_2CO_3 jusqu'à pH 8-9, a été épuisée par du CHCl_3 jusqu'à réaction de Mayer négative sur la phase aqueuse. La solution CHCl_3 , lavée à H_2O , séchée (Na_2SO_4), a laissé, après distillation sous pression réduite, un résidu de 2,4 g d'alcaloïdes totaux.

Chromatographie des Alcaloïdes

2,4 g d'alcaloïdes totaux ont été chromatographiés sur une colonne de 70 g d'alumine Merck standard. L'élution a été faite par fractions de 50 ml avec différents solvants indiqués dans le tableau ci-dessous. Le

TABLEAU 1

Fractions	Solvants	Volume utilisé (ml)	Poids du résidu (mg)	Remarques
1-7	C_6H_6	350	860	A
8-14	C_6H_6 50% CH_2Cl_2 50%	350	64,8	A + B
15-18	CH_2Cl_2 50%	200	206,7	A + B + C
19	CH_2Cl_2 50%	50	72,4	A + B + C + D donne B + C par crist.
20-23	CH_2Cl_2	200	56,4	C + D donne C par crist.
24-28	CH_2Cl_2 + 0,5% CH_3OH	250	38	C + D donne C par crist.
29-31	CH_2Cl_2 + 1% CH_3OH	150	158,9	D + E + F donne E par crist.
32-39	CH_2Cl_2 + 1% CH_3OH	450	160,8	Mélange de plusieurs alcaloïdes
40-45	CH_2Cl_2 + 2% CH_3OH	300	85,9	Mélange de plusieurs alcaloïdes
46-54	CH_2Cl_2 + 5% CH_3OH	450	177,7	Mélange de plusieurs alcaloïdes
55-58	CH_2Cl_2 + 10% CH_3OH	200	49,9	Mélange de plusieurs alcaloïdes
59-68	CH_2Cl_2 + 20% CH_3OH	500	239	Mélange de plusieurs alcaloïdes
69-75	CH_3OH	250	99	Mélange de plusieurs alcaloïdes

¹⁵ V. L. PREININGER et F. SANTAVY, *Acta Univ. Palacki Olomnuc. Fac. Med.* 43, 5 (1966).

¹⁶ TATSUO NAKASATO, SHOZO ASADA et YURI KOEZUKA, *Yakugaku Zasshi* 86, 129 (1966).

¹⁷ NOBUKATSU KATSUI et KIOSHI SATO, *Tetrahedron Letters* 6257 (1966).

¹⁸ M. TOMITA, MUTSUO KOZUKA, *Yakugaku Zasshi* 87, 1134 (1967).

résidu de chaque fraction a été chromatographié sur couche mince, le solvant de développement étant le mélange méthanol-chloroforme-ammoniaque (10:90:0,25), le révélateur étant le réactif de Dragendorff acétique.

Produit A : Nuciférine

Par recristallisation dans l'acétone du résidu des fractions 2-7 éluées par le benzène, nous avons obtenu 411 mg de produit A pur et cristallisé que nous avons identifié à la nuciférine. Les autres produits présents dans les fractions suivantes sont en cours d'identification.

Point de fusion. 165°. $[\alpha]_{578}^{20}$: -164° (c = 1 dans EtOH). (Analyse: trouvé C 77,88; H 7,40; O 10,61; N 4,29; calculé pour $C_{19}H_{21}O_2N$: C 77,26, H 7,17; O 10,83, N 4,74%). UV (éthanol) λ_{max} : 279 nm; 226 nm. RMN: 2,54 ppm (N-CH₃); 3,66-3,88 ppm (2 O-CH₃ en 1 et 2); 6,66 ppm (H aromatique en 3), 7,25 ppm (3 H en 8-9-10); 8,66 ppm (H en 11); 2,67 à 3,17 ppm (7 H en 4-5-6-7).

Remerciements—Nous remercions le Centre Orstom de Tananarive (en particulier MM. Debray et Razafindrambao) qui nous a fourni cette plante. Au cours de notre travail nous avons eu connaissance des travaux de R. R. Tschesche sur *Colubrina asiatica*.

Phytochemistry, 1971, Vol. 10, p. 1966. Pergamon Press. Printed in England.

RUTACEAE

CONSTITUENTS OF LEAVES AND BRANCHES OF *HELIETTA PARVIFOLIA**

XORGE A. DOMÍNGUEZ, AURELIA CANALES, JESÚS A. GARZA, ESTHER GÓMEZ
and LAURA GARZA

Departamento de Química, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey,
Monterrey, N. L., México

(Received 24 November 1970)

Plant. *Helietta parvifolia* (A. Gray) (Garreta).

Source. Villa de García, Neuvo León.

Uses. Medicinal.

Previous work. Only on a sister species *H. longifoliata*.²⁻⁵

Essential oil. On steam distillation of leaves and branches a yellowish pungent oil was obtained sp. gr. 1.053, η_D^{20} 1.5009; at 26°, $[\alpha]_{589}$ -3.0; $[\alpha]_{578}$ -2.5; $[\alpha]_{546}$ -3.4; $[\alpha]_{436}$ -6.3 in a GLC on a SE-30 column at 110° 12 constituents were observed, the principal peaks were identified as isosafrol, safrol, eugenol and *O*-methyleugenol.

Leaves and barks. Extr. EtOH, light petroleum soluble fraction: kokusaginine $C_{14}H_{13}O_4$, m.p., mixed m.p.,⁶ co-TLC, UV, NMR and mass spectrum: flindersamine $C_{14}H_{11}O_5N$, m.p., IR, UV, NMR, mixed m.p. and co-TLC.

Acknowledgements—To FORGE Foundation for financial support. To Prof. Dr. G. Ourisson and Dr. Wolff, Strasbourg, France for the mass spectrum and to Prof. Drs. D. Dreyer, San Francisco, Orazi and Comin, Argentina Potier, France, for generous samples.

* Part XVIII of the series 'Medicinal plantas of Mexico'.

¹ P. C. STANDLEY, *Trees and Shrubs of Mexico*, Part 3, p. 530, Smithsonian Institution, Washington (1923).

² H. POZZI, E. SANCHEZ and J. COMIN, *Tetrahedron* **23**, 1129 (1967).

³ D. F. THEUMANN and J. COMIN, *Anales Asoc. Quím. Argentina* **55**, 253 (1967).

⁴ D. F. THEUMANN and J. COMIN, *Phytochem.* **8**, 781 (1969).

⁵ D. F. J. COMIN, personal communication.

⁶ J. RONDEST, B. C. DAS, M. N. RICOCH, C. KAN-FAN, P. POTIER and J. POLONSKY *Phytochem.* **7**, 1019 (1968).