

ALCALOÏDES DES ECORCES D'*OCHROSIA VIEILLARDII**

J. BRUNETON, T. SEVENET et A. CAVÉ

Laboratoire de Matière Médicale, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Paris-Sud, 4, Avenue de l'Observatoire, Paris, France, et Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette-91, France

(Reçu le 1 mai 1972. Accepté le 18 mai 1972)

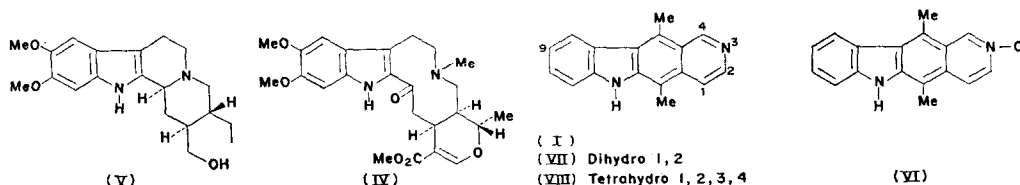
Key Word Index—*Ochrosia vieillardii*; Apocynaceae; alkaloids; *N*₆-hydroxyellipticine.

Résumé—Des écorces d'*Ochrosia vieillardii* Guill. (Apocynacées), 1,08 % d'alkaloïdes ont été isolés. 8 alcaloïdes principaux ont été séparés et identifiés. 7 étaient précédemment connus, ellipticine I, isorésérpine II, résérpine III, diméthoxypicraphylline IV, ochroposinine V, dihydro-1,2 ellipticine VII et tétrahydro-1,2,3,4 ellipticine VIII. Le dernier, VI, est nouveau et sa structure a été établie comme étant celle d'un *N*₆-oxyde de l'ellipticine.

Abstract—Eight alkaloids have been isolated from the bark of *Ochrosia vieillardii*. 7 are known: ellipticine (I), isoreserpiline (II), reserpiline (III), dimethoxypicraphylline (IV), ochroposinine (V), 1,2-dihydroellipticine (VII) and 1,2,3,4-tetrahydroellipticine (VIII). The eighth is new and has the structure *N*₆-hydroxyellipticine (VI).

Ochrosia vieillardii est un arbrisseau de Nouvelle-Calédonie mesurant de 1 à 1,5 m, à feuilles petites et verticillées par 4, lancéolées, à fleurs blanches contournées sessiles et fruit ovoïde aplati. Il fait partie des maquis bas et denses sur peridotites. Seules les feuilles avaient jusqu'ici fait l'objet d'une étude chimique.¹ L'échantillon étudié a été récolté en Août 1971 au Nord-Ouest de la Grand Terre (Paagoumène). Un échantillon d'herbier est déposé au Laboratoire de Botanique du centre Orstom de Nouméa (Schmid 2467).

L'extraction des écorces selon des méthodes classiques fournit les alcaloïdes totaux avec un rendement de 1,08 %. Les alcaloïdes totaux fournissent par cristallisation une quantité assez importante d'ellipticine. Les autres alcaloïdes sont isolés par chromatographie sur colonne et chromatographie préparative sur couche épaisse et sur couche mince. On a pu isoler ainsi 8 alcaloïdes dont sept étaient déjà connus et dont l'identification a été faite



par comparaison avec des échantillons authentiques (spectres de MS, RMN, IR, UV et point de fusion mélangés): l'ellipticine I; l'isorésérpine II; la résérpine III; la diméthoxypicraphylline IV, que nous avons précédemment isolée des feuilles de *O. balansae*;²

* Partie XVII dans la série "Plantes de Nouvelle-Calédonie" Pour partie XVI voir J. BRUNETON et A. CAVÉ, *Phytochem.* **11**, 2618 (1972).

¹ C. KAN-FAN, B. C. DAS, P. POTIER et M. SCHMID, *Phytochem.* **10**, 1351 (1970).

² J. BRUNETON, J. L. POUSSET et A. CAVÉ, *Compt. Rend.* **273**, 442 (1971).

l'ochropposinine V, ou diméthoxy-10,11 dihydrocorynanthéol qui a été récemment isolé de *O. oppositifolia*;³ la dihydro-1,2 ellipticine VII et la tétrahydro-1,2,3,4 ellipticine VIII, mises en évidence il y a peu de temps dans les feuilles d'*O. balansae*.⁴

Le dernier alcaloïde, VI, est nouveau. Obtenue à l'état de base amorphe, il n'a pu être cristallisé. Son spectre UV est très proche de celui de l'ellipticine. Son spectre de masse, M^+ 262, semble indiquer qu'il s'agit d'un dérivé oxygéné de l'ellipticine ($C_{17}H_{14}N_2O$). L'atome d'oxygène ne peut faire partie d'un groupement carbonyle (spectre IR), ni d'un groupement phénolique (pas d'altération du spectre UV en milieu alcalin). Ces différentes constatations conduisent à postuler pour l'alcaloïde VI une structure de N_b oxy-ellipticine. Cette hypothèse est confirmée par la réduction de VI par le zinc en milieu chlorhydrique qui mène à l'ellipticine. Des essais d'oxydation à l'azote ont été effectués sur l'ellipticine par des méthodes classiques (H_2O_2 - $CHCl_3$; acide paranitroperbenzoïque dans H.M.P.T., D.M.F. ou dichloroéthane) mais sans résultats satisfaisants.

En conclusion, la teneur en alcaloïdes totaux est beaucoup plus élevée dans les écorces que dans les feuilles et l'ellipticine y est nettement majoritaire (environ 40%). La composition alcaloïdique des écorces est plus complexe que celle des feuilles. Sur les trois alcaloïdes des feuilles, deux ont été retrouvés, l'ellipticine et l'isoreserpiline; le troisième, 10 méthoxy dihydrocorynanthéol n'a pas été retrouvé. Par contre, a été mis en évidence son dérivé méthoxylé en 11, l'ochropposinine. La composition chimique de *O. vieillardii* est proche de celle d'*O. balansae*. On n'y retrouve toutefois pas de dérivés méthoxylés en 9 de la série de l'ellipticine. Il est enfin intéressant de noter la présence d'un alcaloïde *N*-oxyde. Les conditions de récolte, de séchage et d'extraction permettent d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'un artefact. D'ailleurs un composé voisin, la *N*-oxyolivacine, a déjà été décrite après sa mise en évidence chez *Aspidosperma nigricans*.⁽⁵⁾

EXPERIMENTALE

Les écorces pulvérisées (130 g) sont alcalinisées par NH_4OH au demi et extraites dans un appareil de type soxhlet au CH_2Cl_2 . Par refroidissement la solution CH_2Cl_2 laisse cristalliser de l'ellipticine I (100 mg) recristallisée dans C_6H_6 , F 310–315°, identique à un échantillon authentique. Les solutions CH_2Cl_2 sont ensuite épuisées par une solution aqueuse d'HCl à 5%. Les solutions acides sont ensuite extraites par CH_2Cl_2 après alcalinisation à NH_4OH . On obtient ainsi un résidu d'alcaloïdes totaux (1320 g).

La reprise des alcaloïdes totaux par MeOH permet d'obtenir une nouvelle quantité d'ellipticine cristallisée (310 mg). Les eaux-mères sont ensuite chromatographiées sur 30 fois leur poids d'alumine (Merck II–III). Les premières fractions étherées éluent l'alcaloïde II, cristallisant dans l'éther, F 210–212°, $[\alpha]_D -88^\circ$ (EtOH, $ca. = 1$) M^+ 412, identifié à l'isoreserpiline par comparaison avec un échantillon authentique. Les dernières fractions étherées éluent un mélange d'ellipticine et des alcaloïdes III et IV. Après cristallisation de l'ellipticine dans le méthanol, on isole des eaux-mères par chromatographie préparative sur couche mince (silice, $CHCl_3$ -MeOH, 92–8) les alcaloïdes III et IV. L'alcaloïde III cristallisé dans l'hexane, F 131°, $[\alpha]_D -32^\circ$ ($CHCl_3$, $ca. = 1$) M^+ 412 est identifié à la reserpiline. L'alcaloïde IV cristallisé dans l'éther, F 183–185° $[\alpha]_D -50^\circ$ ($CHCl_3$, $ca. = 1$), spectre UV, EtOH ($\lambda_{nm} \log \epsilon$): 214 (4,46), 342 (4,20) a été identifié à la diméthoxyxypicrhylline. Le mélange éther (99,5–0,5) puis (99–1) élue un mélange d'ellipticine et des alcaloïdes V et VI. Les deux alcaloïdes V et VI sont séparés par chromatographie préparative sur couche mince (silice, $e = 0,25$, $CHCl_3$ -MeOH, 92–8, NH_4OH , 0,25%). L'alcaloïde V est amorphe, $[\alpha]_D -18^\circ$ ($CHCl_3$, $ca. = 1$), M^+ 358. Il est identifié au diméthoxy-10,11 dihydrocorynanthéol ou ochropposinine.

L'alcaloïde VI n'a pu être obtenu cristallisé. Spectre UV, EtOH (λ_{max} à 240, 268 (e), 278, 288, 295 et 330; EtOH, HCl, λ_{max} : 245 (e), 307, 350 (e). MS M^+ 262, m/e 245, 246, 131.

Réduction de VI \rightarrow ellipticine: du zinc en poudre fine (5 mg) est ajouté à une solution de VI (15 mg) en solution dans MeOH (10 ml). On ajoute HCl (0,5 ml). Après 4 hr d'agitation, le mélange est refroidi et

³ N. PEUBE-LOCOU, M. KOCH, M. PLAT et P. POTIER, *Phytochem.* **11**, 2109 (1972).

⁴ J. BRUNETON et A. CAVÉ, *Ann. Pharm. Fr.* à paraître.

⁵ B. GILBERT, A. P. DUARTE, Y. NAKAGAWA, J. A. JOULE, S. E. FLORES, J. A. BRISOLESE, J. CAMPOLLO et C. DJERASSI, *Tetrahedron* **21**, 1141 (1965).

alcalinisé par une solution de NaOH. On extrait au CH_2Cl_2 . La solution organique est séchée et évaporée. Le résidu obtenu a été identifié à l'ellipticine (CCM, IR, UV).

Le mélange éther-MeOH 90-10 élue un mélange d'au moins quatre alcaloïdes, duquel ont été isolés par chromatographie préparative sur couche mince (silice, $e = 0,25$, CHCl_3 -MeOH, 88-12) les alcaloïdes VII et VIII. Ces alcaloïdes ont été respectivement identifiés à la dihydro-1,2 ellipticine VII et à la tétrahydro-1,2,3,4 ellipticine VIII, par comparaison avec des échantillons authentiques.

Remerciements—Nous remercions M. Corbasson, Directeur du Centre Technique Forestier Tropical de Nouméa, pour son aide dans l'identification botanique des échantillons récoltés, la Ligue Nationale Française contre le Cancer pour la subvention qui a rendu ce travail possible, M. M. Plat qui nous a fourni un échantillon d'ochroposinine de référence.