

## ALCALOÏDES DE *RAUWOLFIA SUAVEOLENS*\*

SANKAR P. MAJUMDAR, JACQUES POISSON† et PIERRE POTIER

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

(Reçu le 31 octobre 1972. Accepté le 21 novembre 1972)

**Key Word Index**—*Rauwolfia suaveolens*; Apocynaceae; alkaloids; suaveoline; nor-ajmaline.

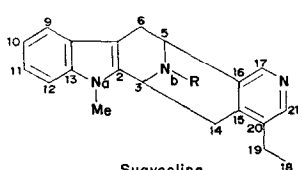
**Résumé**—Neuf alcaloïdes ont été isolés de *Rauwolfia suaveolens*, S. Moore. Quatre d'entre-eux sont nouveaux: suaveoline,<sup>1</sup> Norajmaline, une hydroxy-yohimbine et une méthoxyhétéroyohimbine. Les cinq autres alcaloïdes isolés sont connus: ajmaline, tétraphyllicine, normacusine-B, lochnérine et polynéuridine.

**Abstract**—Nine alkaloids were isolated from *Rauwolfia suaveolens* S. Moore. Four of them are new: suaveoline, norajmaline plus an hydroxyyohimbine and a methoxyheteroyohimbine. The five others are known: ajmaline, tétraphyllicine, normacusine-B, lochnerine and polynéuridine.

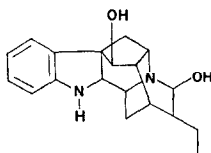
LE CONTENU alcaloïdique de *Rauwolfia suaveolens*, originaire de Nouvelle-Calédonie, fait l'objet de la présente communication. Les alcaloïdes sont extraits soit des écorces de tronc, soit des écorces de racines.

### Suaveoline (I)

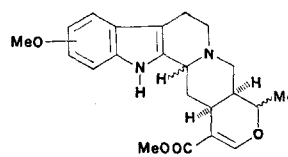
L'isolement de ce nouvel alcaloïde indolique est décrit dans la partie expérimentale, de même que la préparation des dérivés *N*-méthylé (II) et *N*-acétylé (III). L'analyse structurale a déjà fait l'objet d'une communication antérieure.<sup>1</sup>



Suaveoline  
(I) R = H  
(II) R = Me  
(III) R = COMe



(IV) Norajmaline



(V) Methoxyheteroyohimbine

### Norajmaline (IV)

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>: 312); amorphe, [α]<sub>D</sub> +36° (CHCl<sub>3</sub>, c 0,67). Le spectre de RMN ressemble à celui de l'ajmaline sauf le singulet à δ: 2,75 ppm (trois protons), attribué, dans le cas de l'ajmaline à Na-Me. Le spectre IR présente une bande NH à 3450 cm<sup>-1</sup>. Le spectre UV (EtOH), λ<sub>max</sub> nm, (log, ε): 245 (3,55), 291 (3,05) est de type dihydroindolique. Le SM

\* Partie XXIV dans la série "Plantes des Nouvelle Catedonie". Pour Partie XXIII voir Ref. 13.

† Adresse présente: Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Paris-Sud, 4, ave de l'Observatoire, F. 75006, Paris, France.

<sup>1</sup> MAJUMDAR, S. P., POTIER, P. et POISSON, J. (1972) *Tetrahedron Letters* **16**, 1563.

peut être comparé à celui de l'ajmaline:<sup>8</sup> principaux pics à  $m/e$ : 312 ( $M^+$ ), 297, 283, 183, 182, 169, 168, 144, 143, 131, 130. Le déplacement de 14 unités de masse de certains de pics caractéristiques, (ci-dessus soulignés), est attribuable à l'absence du groupe  $-N_a-Me$  dans la partie indolique substituée.

### Hydroxyyohimbine

$C_{21}H_{26}N_2O_4$  ( $M^+$ : 370). Le spectre UV est de type indolique:  $\lambda_{max}$  nm: 226, 283, 293, non décalé en milieu alcalin. Le spectre IR présente une absorption à  $3560\text{ cm}^{-1}$  (OH alcoolique secondaire), à  $3490\text{ cm}^{-1}$  (NH indolique) à  $1720\text{ cm}^{-1}$  (méthoxycarbonyle). Ces éléments permettent d'affirmer que le groupe méthoxycarbonyle est indépendant du chromophore indolique et que les groupes OH ne sont pas phénoliques. D'autre part, l'examen du SM permet de penser que ce nouvel alcaloïde possède un squelette de type yohimbine: pics principaux à  $m/e$ : 370 ( $M^+$ ), 369, 355, 353, 352, 311 ( $M-CO_2Me$ ), 224, 223, 221; spectre superposable à celui de la yohimbine pour  $m/e < 200$ . Les très faibles quantités disponibles n'ont pas permis jusqu'ici de préciser l'emplacement des hydroxyles.

### Méthoxyhétéroyohimbine V

$C_{22}H_{22}N_2O_4$  ( $M^+$  382), le spectre UV (EtOH) résulte de la superposition d'un chromophore indolique à un chromophore de type iridoïde:  $\lambda_{max}$  nm, 214, 225 et 284 (inflexion à +250). Le spectre IR ( $CHCl_3$ ) montre une bande NH à  $3466\text{ cm}^{-1}$  et une double bande à  $1696$  et  $1720\text{ cm}^{-1}$  (méthoxycarbonyle du système iridoïde). Le SM peut être relié à celui de la tétrahydroalstonine:<sup>9</sup> principaux pics à  $m/e$ : 382 ( $M^+$ ), 381 ( $M^+ - 1$ ), 367 ( $M^+ - 15$ ), 214, 200, 199. D'après l'intensité des deux pics à  $m/e$ : 214 (15%) et à  $m/e$  367 ( $M - 15$ ) (30%), on peut penser que la jonction des cycles D/E ( $C_{15}/C_{20}$ ) est *cis*.<sup>6</sup>

## EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont mesurés au microscope Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres IR sont mesurés en  $CHCl_3$ . Les déplacements chimiques des spectres de RMN sont donnés en ppm ( $\delta$ ). Les SM sont mesurés sur appareil AEI type MS9 à 70 eV (introduction directe). Les chromatographies sur couches minces (CCM) ou préparatives (CCE), sont effectuées sur acide silicique et les révélations sont effectuées soit avec le réactif de Dragendorff, soit avec des vapeurs d'iode. L'identification des produits connus a été effectuée par comparaison avec des échantillons authentiques (IR, UV, RMN, SM, CCM, F).

*Extraction des écorces de tronc.* 2,5 kg de poudre d'écorces de tronc sont humectés par une quantité suffisante d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 10%; après 5 hr de contact, cette poudre est extraite dans un appareil type Soxhlet par de l' $Et_2O$  jusqu'à réaction de Mayer négative. L'extract éthéré est concentré sous vide et épuisé par une solution aqueuse d' $HCl$  à 2%. La phase aqueuse acide est alcalinisée par de l'ammoniaque jusqu'à pH 9, puis le précipité formé est extrait par du  $CHCl_3$ . Après distillation de la phase  $CHCl_3$  séchée, on obtient 25 g d'alcaloïdes totaux (10 g/kg).

<sup>2</sup> SIDDIQUI, S. et SIDDIQUI, R. (1935) *Indian Chem. Soc.* **12**, 37.

<sup>3</sup> PAKRASHI, S. C., DJERASSI, C., WASICKI, R. et NEUSS, N. (1955) *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6687.

<sup>4</sup> (a) LEVY, J., LE MEN, J. et JANOT, M.-M. (1961) *Compt. Rend.* **235**, 131. (b) BATTERSBY, A. R. et YEOWELL, D. A. (1961) *Proc. Chem. Soc.* 17.

<sup>5</sup> JANOT, M.-M. et LE MEN, J. (1956) *Compt. Rend.* **243**, 1789.

<sup>6</sup> ANTONACCIO, L. D., PEREIRA, N. A., GILBERT, B., VORBRUEGGEN, H. et BUDZIKIEWICZ, H. (1962) *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2161.

<sup>7</sup> Nous remercions le Professeur J. LE MEN pour des échantillons de référence.

<sup>8</sup> BIEMANN, K., BOMMER, P., BURLINGAME, A. L. et McMARRY, W. J. (1964) *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4626.

<sup>9</sup> GILBERT, B., VORBRUEGGEN, H., BUDZIKIEWICZ, H., WILSON, J. M., DURHAM, L. J. et DJERASSI, C. (1962) *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2161.

<sup>10</sup> MULLER, J. M., SCHLITTLER, E. et BEIN, H. J. (1952) *Experientia* **8**, 338.

**Séparation des alcaloïdes.** Les alcaloïdes totaux (25 g) sont dissous dans du MeOH. Par cristallisation (48 hr au réfrigérateur), on obtient 13 g d'ajmaline. Les eaux-mères (12 g) sont chromatographiées sur 250 g d'alumine d'activité II–III. Les diverses fractions obtenues sont examinées par CCM; les fractions 10–11 sont purifiées plus avant: par cristallisation dans du méthanol on obtient la *tetraphyllicine* (15 mg); les eaux-mères sont purifiées par CCE ( $C_6H_6$ – $CHCl_3$ , 9:1); atmosphère saturée d'ammoniac. Quatre zones sont observées: A–D à partir du front du solvant. La zone-C représente la *méthoxyhétéroyohimbine* ( $R_f$  0,21). La zone-B est constituée par la *normacusone-B* ( $R_f$  0,33). On isole également de la *suavéoline* qu'il est toutefois plus commode d'isoler des écorces de racines (*vide infra*).

**Extraction des écorces de racines.** Les écorces de racines (226 g) sont traitées comme les écorces de tronc et fournissent 3,5 g d'alcaloïdes totaux ( $R_{dt} \approx 15$  g/kg) extractibles par l' $Et_2O$ ; une extraction supplémentaire par du  $CH_2Cl_2$  fournit encore 0,4 g (1,7 g/kg). 2 g des alcaloïdes totaux extraites par l' $Et_2O$  sont chromatographiés sur une colonne 100 g d'alumine d'activité II–III. Les fractions 19–29 (0,53) sont chromatographiées à nouveau sur 16 g d'alumine d'activité II–III. Les sous-fractions 8–10 sont purifiées par CCE ( $CHCl_3$ –MeOH 9,7:0,3 en atmosphère d'ammoniac). Quatre zones sont obtenues: E–H (à partir du front du solvant). La zone H contient la *lochnérine* ( $R_f$  0,2).

**Isolement de la Norajmaline et d'une hydroxyyohimbine.** La fraction 50 a fourni 0,08 g de substances basiques (après alcalinisation par une solution aqueuse de  $K_2CO_3$  0,1 N et extraction par du  $CHCl_3$ ). Celles-ci sont purifiées par CCE ( $CHCl_3$ –MeOH, 19:1,  $NH_3$  vapour). Trois zones apparaissent: I–K (à partir du front du solvant). La zone J est constituée par la Norajmaline ( $R_f$  0,22). La CCM des alcaloïdes totaux extractibles par le  $CH_2Cl_2$  des écorces de racines, montre qu'ils sont constitués d'un produit majoritaire et d'autres minoritaires. Le produit majoritaire est purifié par CCE ( $CHCl_3$ –MeOH, 8:2,  $NH_3$  vapour). Quatre zones sont obtenues: L–O (à partir du front du solvant). La zone O apparaît pure et constituée par l'hydroxy-yohimbine. ( $R_f$  0,6).

**Suavéoline I.** Les fractions contenant la suavéoline, ont été purifiées à plusieurs reprises par CCE ( $CHCl_3$ ). La suavéoline n'a pu être obtenue cristallisée:  $[\alpha]_D^{20} \pm 2^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c$  1); UV (EtOH)  $\lambda_{max}$  nm, (log  $\epsilon$ ): 227 (4,47); 272 (3,88); 285 (3,82). DC (cyclohexane)  $\theta = +10200$ –240 nm;  $-2510$ –253 nm;  $+9650$ –290 nm;  $+10500$ –300 nm. SM pics à  $m/e$ : 300 ( $M^+$ , 100); 286 (35,8); 183 (98); 157 (19); 144 (30). RMP ( $CDCl_3$ , 60 M  $H_3$ ):  $\delta$ , ppm: 7–8 ( $m$ ): 6 protons aromatiques; 3,68 ( $s$ ): Na–Me (100 MHz,  $C_6D_6$ ): 0,85 ( $t$ ) et 2,05 ( $q$ ):  $-C_2H_5$ . Découplage après irradiation à 2,93 montre des modifications à 4,02 ppm ( $d \rightarrow s$ ) et à 4,3 ppm ( $d \rightarrow s$ ).<sup>11,12</sup>

**$N_b$  Acétylsuavéoline (III).** 19 mg de suavéoline I sont acétylés ( $Ac_2O$  pyridine, temp. ambiante, 12 hr). Le produit brut est purifié par CCE ( $CHCl_3$ –MeOH, 9,9:0,1 en atmosphère d'ammoniac). Après cristallisation de l' $Et_2O$ , on obtient des cristaux (12 mg) F: 207–208°  $[\alpha]_D^{20} +7^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c$  0,78). SM 345,  $M^+$ , (66); 286 (100); 302 (37); 186 (17); 157 (20); 144 (20). UV (EtOH)  $\lambda_{max}$  nm, (log  $\epsilon$ ): 224 (4,26); 274 (3,6); 286 (3,5). DC Cyclohexane.  $\theta$ :  $-54600$  (223 nm);  $-8320$  (273 nm);  $+2380$  (300 nm). IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (amide). RMP  $\delta$  (ppm): 7–8,5 ( $m$ ): protons aromatiques, 2,25 ( $s$ ), 3 protons: N–CO–Me, 3,75 ( $s$ ): 3 protons: Na–Me; 5,4 et 6,3 ( $s$ ): protons en  $C_3$  et  $C_5$ .

**$N_b$ -Méthylsuavéoline (II).** 10 mg de suavéoline I sont dissous dans 2 ml d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 30% contenant une trace d'HOAc. On ajoute environ 25 mg de  $NaBH_4$  en refroidissant; la solution est ensuite laissée 30 min sur bain-marie et extraite ensuite de manière usuelle. Le produit brut obtenu est purifié par CCE ( $CHCl_3$ –MeOH, 9,9:0,1). Le produit cristallise de l' $Et_2O$ : F: 194–195  $[\alpha]_D^{20} -93^\circ$ , ( $CHCl_3$ ,  $c$  0,9). UV (EtOH):  $\lambda_{max}$  nm, log  $\epsilon =$  227 (4,57); 272 (4,01); 284 (3,97). RMP 2,5 ppm ( $s$ ) 3 protons:  $N_b$ -Me. SM pics à  $m/e$ : 317 ( $M^+$ , 100); 286 (40); 197 (66); 173 (17); 159 (9); 157 (13); 144 (11).

**Hémisynthèse de la  $N_b$ -méthylsuavéoline (I).** O-Benzoyl-21 ajmalal. 1 g d'ajmaline est dissous dans le minimum de  $C_6H_6$  anhydre et benzoylé (chlorure de benzoyle). Le produit obtenu (F 214–216°,  $Et_2O$ ) est dissous dans 25 ml de  $CHCl_3$ ; on ajoute 0,5 g de tétracétate de plomb. Après 5 min, on filtre sur une colonne d'alumine (10 g), activité III. Après évaporation du solvant, on recristallise dans l' $Et_2O$  (F: 184–185°,  $R_{dt}$ : 0,213 g).

**$N_b$ -Méthylsuavéoline (II).** 0,334 g de benzoylajmalal sont dissous dans 5 ml  $C_6H_6$ ; on ajoute une solution de 6 ml d'Mel dans 6 ml  $C_6H_6$ . Après reflux de 4 hr et refroidissement, un sel cristallise qui est filtré (0,37 g). Ce sel quaternaire est dissous dans 15 ml aq. MeOH et on ajoute 7,5 ml d'une solution  $NH_4OH$ . On chauffe à 60° pendant 10 min, puis évapore le MeOH. La phase aqueuse, traitée de la manière habituelle fournit 0,21 g d'un produit purifié par CCE. On obtient ainsi de la  $N_b$ -méthylsuavéoline identique en tout point au produit naturel.

**Remerciements**—Que Professeur E. Lederer trouve ici nos remerciements pour l'intérêt porté à ce travail, ainsi que le Dr. B. C. Das pour l'analyse des SM.

<sup>11</sup> BALDESWIELER, J. D. et RANDALL, E. W. (1963) *Chem. Rev.* **63**, 81.

<sup>12</sup> TURNER, D. W. (1962) *J. Chem. Soc.* 847.

<sup>13</sup> PAIS, M., SARFATI, R., JARREAU, F. X. et GOUTAREL, R. (1973) *Tetrahedron* à paraître.