

## ALCALOÏDES STEROIDIQUES DU *MALOUETIA* *BRACHYLOBA* ET DU *M. HEUDELOTII*\*

FRANÇOISE KHUONG-HUU, MARIE-JOSÉ MAGDELEINE, JEAN SANTAMARIA† et  
ROBERT GOUTAREL

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Reçu le 11 janvier 1973. Accepté le 2 février 1973)

**Key Word Index**—*Malouetia* spp.; Apocynaceae; steroidal alkaloids; conanine derivatives.

**Abstract**—Malouetine and funtumafrine C have been isolated from the leaves of *Malouetia brachyloba*, indicating that this species is not very different from *M. bequaertiana*. Five conanine derivatives have been extracted from the leaves of *M. heudelotii*, a species which does not contain any alkaloid with a quaternary ammonium function.

**Résumé**—La présence de malouétine et de funtumafrine C dans l'espèce africaine *M. brachyloba* la rapproche de *M. bequaertiana* précédemment étudiée.<sup>1</sup> *M. heudelotii* est caractérisée par cinq alcaloïdes dérivés de la conanine, le malouétamide et la malouétafrine étant des produits nouveaux.

LE GENRE *Malouetia* A. DC., dans la classification taxonomique revue par Pichon,<sup>2</sup> appartient à la famille des Apocynacées, sous-famille des Echitoidées, tribu des Nériées, sous-tribu des Malouetinées.

Les Malouétinées ne comprennent que deux genres, le genre *Malouetia* A.D.C. et le genre *Malouetiella* Pichon,<sup>3</sup> ce dernier étant représenté par la seule espèce africaine *M. parviflora* Pichon.

Le genre *Malouetia* est le seul genre d'Echitoidées qui soit commun à l'Afrique et à l'Amérique et l'on compte 24 espèces américaines et 3 espèces africaines. L'intérêt d'une étude chimique des *Malouetia* réside dans le fait que l'on a attribué à une espèce de ce genre l'origine d'une drogue toxique et curarisante originaire du Vénézuéla et désignée sous le nom de 'guachamacha'.<sup>4</sup> On trouvera dans<sup>5</sup> l'historique du 'guachamacha'.

La découverte, faite dans notre laboratoire<sup>6</sup> de la malouétine I, dans les écorces de tiges et de racines de *M. bequaertiana* E. Woodson, Apocynacée africaine, conduit à penser que le 'guachamacha' appartient vraisemblablement à ce nouveau type de curarisant<sup>7</sup> diammonium quaternaire stéroïdique. Cependant, jusqu'à présent, ni la malouétine, ni aucun curarisant de ce type n'ont été mis en évidence dans les *Malouetia* d'Amérique du sud, dont l'étude chimique détaillée reste à faire. Seules ont été caractérisées dans *M. arborea* Miers. et *M. tamaquarina* (Aubl.) A.D., des bases stéroïdiques non quaternaires.<sup>8</sup>

\* Partie CLX dans la série "Alcaloïdes stéroïdiques". Pour partie CLIX MAZALEYRAT, J. P., TCHAPLA, A., WELVART, Z. et KHUONG-HUU, Q. (1973) *Compt. Rend.* **276C**, 611.

† Ecole Supérieure des Sciences, BP 69, Brazaville, République du Congo.

<sup>1</sup> KHUONG-HUU, F. (1962) Thèse de Doctorat d'Etat, Paris.

<sup>2</sup> PICHON, M. (1947) *Bull. Soc. Bot. Fr.* **94**, 31.

<sup>3</sup> PICHON, M. (1952) *Bull. Jard. Bot., Etat Bruxelles* **22**, 115.

<sup>4</sup> PLANCHON, L. (1894) *Plantes fournies à la matière médicale par la famille des Apocynacées*, Montpellier.

<sup>5</sup> KHUONG-HUU-LAINE, F., BISSET, N. G. et GOUTAREL, R. (1965) *Ann. Pharm. Fr.* **23**, 395.

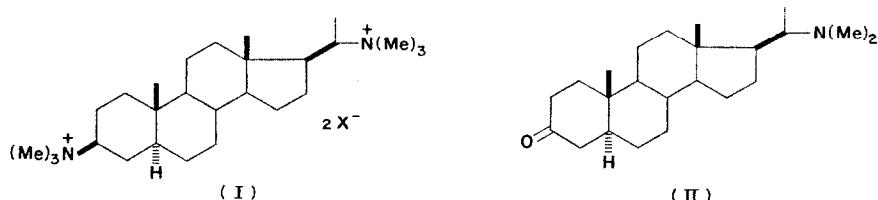
<sup>6</sup> JANOT, M.-M., LAINE, F. et GOUTAREL, R. (1960) *Ann. Pharm. Fr.* **18**, 673.

<sup>7</sup> KHUONG-HUU-LAINE, F. et PINTO-SCONAMIGLIO, W. (1964) *Arch. Int. Pharmacodyn.* **147**, 209.

<sup>8</sup> SOTI, F., CERNY, V. et ŠORM, F. (1967) *Tetrahedron Letters* 1437.

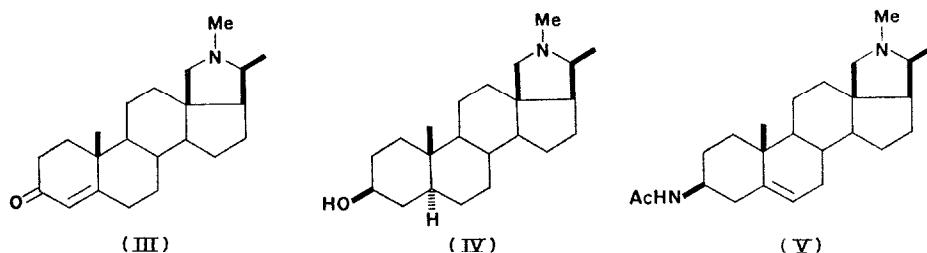
L'étude des deux espèces africaines, *M. brachyloba* Pich.\* et *M. heudelotii* A.DC. (Syn. *M. africana* K. Schum.†), complète celle qui a été faite sur *M. beguertiaeana*.<sup>1</sup>

Le *Malouetia brachyloba* a été récolté au Katanga yangambi et la malouétine I a été isolée des écorces de racines et de tiges de cette espèce. Les feuilles ne renferment pas de bases diquatéraires et la funtumafrine C, II y a été caractérisée. La constitution chimique apparaît donc comme très voisine de celle de *M. bequaertiana* et confirme l'opinion qu'il peut s'agir d'une seule et même espèce, bien que ce point de vue soit rejeté par Pichon.<sup>2</sup> On doit signaler que dans la description botanique faite par Pichon, les fleurs du seul spécimen connu devaient être parasitées et que les fruits et les graines sont inconnues.



Le *Malouetia heudelotii* provient du Congo-Brazaville et cinq alcaloïdes stéroïdiques ont été isolés des feuilles de cette espèce. Les écorces de tiges et de racines ne renferment que très peu d'alcaloïdes et il n'a pas été possible d'y mettre en évidence la présence de bases diammoniums quaternaires, ce qui distingue nettement cette espèce de *M. bequaertiana*.

Les alcaloïdes isolés sont des dérivés de la conanine, l'alcaloïde principal étant la latifolinine III ou céto-3 conanène-4 ( $R_{dt}$  0,3%, 50% des alcaloïdes totaux), identifiée par comparaison avec un échantillon de référence.<sup>9</sup> La latifoline IV et la *N*-acétylconamine V ont été, elles aussi, identifiées par comparaison avec des échantillons de référence.<sup>10,11</sup>



Le malouétamide VI,  $C_{22}H_{31}O_2N$ , F 182°,  $[\alpha]_D +144^\circ$  ( $CHCl_3$ ) n'est pas à proprement parler un alcaloïde. Son spectre IR présente une bande C=O large à  $1675\text{ cm}^{-1}$  (cétone conjuguée et lactame). Le spectre UV ( $\lambda_{\text{max}}$  244 nm,  $\epsilon$  9550) est caractéristique du système céto-3  $\Delta^4$ . Le spectre de RMN présente le singulet d'un N-CH<sub>3</sub> en *a* d'un C=O à 2,75 et le signal d'un proton éthylénique à 5,75. Après protection de la fonction cétone par dioxolanation, la fonction lactame de VIIa est réduite par l'aluminohydure de lithium dans le dioxane pour donner VIIb, conduisant à la latifolinine III après traitement par l'acide acétique.

\* Récolté par H. DADOUN à Yangambi en Juin 1970, que nous tenons à remercier ici.

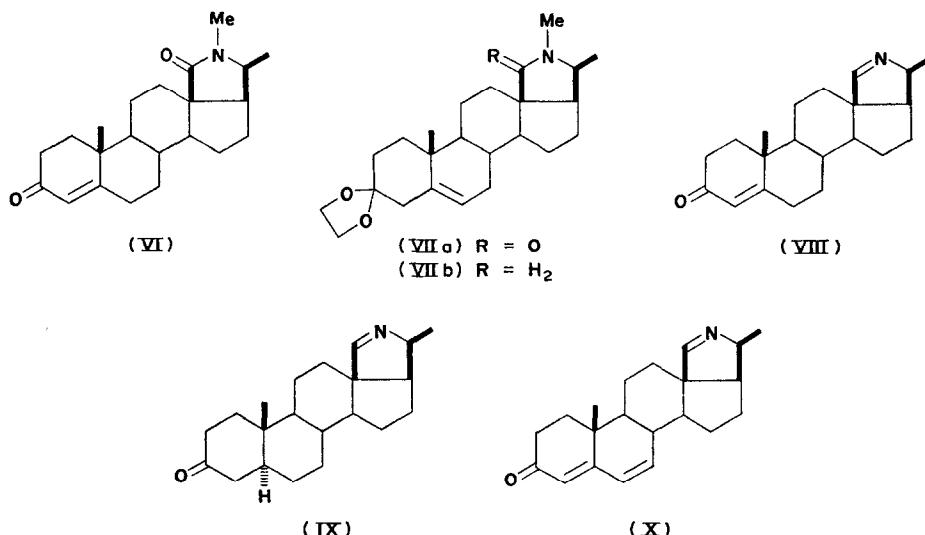
† Récolté par l'un de nous (J.S.).

<sup>9</sup> KHUONG-HUU, O., YASSI, J. et GOUTAREL, R. (1963) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2486.

<sup>10</sup> JANOT, M.-M., KHUONG-HUU, Q. et GOUTAREL, R. (1962) *Compt. Rend.* **254**, 1326.

<sup>11</sup> JARREAU, F. X., KHUONG-HUU, Q. et GOUTAREL, R. (1963) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1861.

La malouétafrine VIII est un nouvel alcaloïde dont la structure est voisine de celle de la konkurchine.<sup>12</sup> C'est un alcaloïde monobasique, C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>ON, F 205°, [α]<sub>D</sub> +89°, dont le spectre IR est caractérisé par une bande C=O à 1675 cm<sup>-1</sup>, le spectre UV étant celui d'une cétone conjuguée ( $\lambda_{\text{max}}$  241 nm,  $\epsilon$  10 000). Le spectre de RMN présente les signaux caractéristiques d'une fonction céto-3  $\Delta^4$  (H en 4, *s* à 5,77) et d'une fonction imine 18,20(N) dans un dérivé de la conanine<sup>12</sup> (N = CH, *d*, *J* 3 Hz, à 7,60; CH<sub>3</sub>-21, *d*, *J* 7 Hz, à 1,36; absence de signal d'un méthyle ou d'un méthylène en 18).



Ces caractéristiques chimiques rapprochent *M. heudelotii*, d'origine africaine, de *M. arborea*, espèce américaine étudiée par Černy et Šorm<sup>8</sup> dont ont été isolées la malarborine IX et la malarboréine X.

## EXPERIMENTALE

Les points de fusion pris en tube capillaire sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à une concentration voisine de 1 % dans le  $\text{CHCl}_3$  RP (0,5 % EtOH) et à une température voisine de 20° à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de RMN sont enregistrés sur spectromètres Varian A 60A et T60, les produits étant en solution dans le  $\text{CDCl}_3$  (tétraméthylsilane, référence zéro). Les déplacements chimiques sont exprimés en  $\delta$  et les constantes de couplage en Hz (*s*—singulet; *d*—doublet; *m*—multiplet; *t*—triplet; *q*—quadruplet). Les spectres de masse sont enregistrés sur appareil AEI, MS9 ou Atlas  $\text{CH}_4$ .

*Extraction des alcaloïdes du M. brachyloba.* *A partir des écorces de tiges.* La poudre d'écorces de tiges (100 g) est épuisée par lixiviation avec de l'alcool à 70°. Le lixiviat est concentré sous pression réduite. La solution aqueuse obtenue, reprise par de l'eau acétique à 1%, est traitée à trois reprises par de l'éther de pétrole puis alcalinisée à pH 9 par de l'ammoniaque et les bases faibles sont extraites par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (430 mg). Les solutions aqueuses sont alors neutralisées à pH 7 par de l'HCl et le perchlorate de malouetine est précipité par addition d'une solution concentrée de  $\text{NaClO}_4$ . Le précipité recueilli est dissous dans du MeOH et recristallisé (650 mg). Le produit obtenu est identique à un échantillon de référence de perchlorate de malouetine I. *A partir des racines.* La poudre de racines (100 g) est traitée de la même façon que la poudre d'écorces de tiges et fournit des bases faibles (250 mg) et du perchlorate de malouetine (110 mg). *A partir des feuilles.* La poudre de feuilles (100 g) est dégraissée par de l'éther de pétrole dans un Soxhlet. La poudre est ensuite alcalinisée par une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et extraite par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dans un Soxhlet. Le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est évaporé à sec et le résidu est repris par de l' $\text{Et}_2\text{O}$  et une solution aqueuse d'acide amidosulfonique. Les phases aqueuses sont alcalinisées par de l'ammoniaque et les alcaloïdes (980 mg) extraits par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Ces alcaloïdes sont

<sup>12</sup> JANOT, M.-M., TRUONG-HO, M., KHUONG-HUU, Q. et GOUTAREL, R. (1963) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977; JANOT, M.-M., JARREAU, F.-X., TRUONG-HO, M., KHUONG-HUU, Q. et GOUTAREL, R. (1964) *Compt. Rend.* 258, 2089.

chromatographiés en solution benzénique sur alumine standardisée Merck (2 g) après séparation d'un insoluble (350 mg). L'éluat au benzène fournit la funtumafrine C II (31 mg) identifiée par comparaison avec un échantillon de référence, F 174°  $[\alpha]_D +45^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1).

*Extraction des alcaloïdes du Malouetia heudelotii.* Les écorces de tiges et de racines du *M. heudelotii* traitées de la même façon que celles du *M. brachyloba* n'ont fourni que très peu de bases faibles et il n'a pas été possible de mettre en évidence la présence d'ammoniums quaternaires. Les feuilles de *M. heudelotii* séchées et pulvérisées (10 kg) sont traitées dans un appareil de Soxhlet de la même façon que les feuilles de *M. brachyloba* et les alcaloïdes totaux obtenus (123 g) sont chromatographiés sur alumine standardisée Merck (3 kg).

Fractions	Eluant	Eluat
1- 6	$\text{C}_6\text{H}_6$	55,34 g Latifolinine
7-10	$\text{C}_6\text{H}_6$	4,18 Mélange
11-15	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	7,14 Mélange
16-22	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	4,8 Mélange
23-30	MeOH	25,8 Mélange

La latifolinine III est identifiée par comparaison avec un échantillon de référence.

Les fractions 7-15 réunies (7, 14 g) sont chromatographiées de nouveau sur alumine standardisée Merck. L'éluat au  $\text{C}_6\text{H}_6$  (625 mg) est mis sur plaques préparatives de gel de silice (Kieselgel G 150 g—solution 0,5 n de NaOH 300 cm<sup>3</sup>). Le malouetamide VI (94 mg) et la malouetafrine VIII (126 mg) sont ainsi séparés.

L'éluat au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,6 g) est rechromatographié sur alumine standardisée Merck (120 g). L'élution par  $\text{C}_6\text{H}_6$ — $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9:1) fournit la dihydrolatifoline IV (777 mg) F 170°,  $[\alpha]_D +54^\circ$  identique à un échantillon de référence.

Les fractions 16-22 de la première chromatographie (4,8 g) sont rechromatographiées sur alumine standardisée Merck. L'élution par  $\text{C}_6\text{H}_6$ — $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9:1) fournit l'acetylconanine V (621 mg) cristallisables dans l'acétone F 222°,  $[\alpha]_D -16^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1) identique à un échantillon de référence. IR: amide 1660-1575 cm<sup>-1</sup>. Spectre de RMN: 1 s 0,93 (Me 19); 1 d ( $J$  7 Hz) 1,05 (Me 21); 1 s 1,93 (COMe); 1 s 2,20 (NMe); partie A de AM ( $J$  10 Hz) 2,96 ( $\text{CH}_2$  18); 1 m large 3,63 (H 3a); 1 m 5,36 (H en 6); 1 d ( $J$  12 Hz) 5,50 (NH). Spectre de masse:  $M^+$  370; M-15; m/e 71 (pic de base).

*Malouetafrine VIII.* La malouetafrine F 205°,  $[\alpha]_D +89^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1) cristallise dans l'acétone. (Anal.  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO} = 311,45$ . Calc. C, 80,98; H, 9,39; N, 4,50; O, 5,14. Tr. C, 81,21; H, 9,57; N, 4,25; O, 5,13%). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  nm 241 ( $\epsilon$  10 000). IR:  $\nu$  C=O 1675 cm<sup>-1</sup> C=N 1620 cm<sup>-1</sup>. SM:  $M^+$  311, pic de base; M-15. RMN: 1 s 1,25 (Me 19); 1 d ( $J$  7 Hz) 1,37; 1 m 4,05 (H 20); 1 m 5,77 (H en 4); 1 d ( $J$  3 Hz) 7,60 (N=CH).

*Malouetamide VI.* Le malouetamide F 184°,  $[\alpha]_D 144^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c 1) cristallise dans l'acétone. (Anal.  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$ . Calc. C, 77,37; H, 9,15; N, 4,10; O, 9,37. Tr. C, 77,32; H, 9,22; N, 3,92; O, 9,40%). S UV:  $\lambda_{\text{max}}$  nm 244 ( $\epsilon$  9550). IR:  $\nu$  C=O 1675 cm<sup>-1</sup>. RMN: 1 d ( $J$  7 Hz) 1,24 (Me 21); 1 s 1,29 (Me 19); 1 s 2,75 (NMe); 1 m 3,71 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ); 1 m 5,75 (H4). SM:  $M^+$  341 pic de base; M-15.

*Dioxolanne de malouetamide VIIa.* La malouetamide (220 mg) est chauffé à reflux en présence d'éthylène glycol (10 cm<sup>3</sup>), de  $\text{C}_6\text{H}_6$  (10 cm<sup>3</sup>) et d'acide *p*-toluène sulfonylique (20 mg). L'eau formée est éliminée par distillation continue du  $\text{C}_6\text{H}_6$ . Après 4 hr, la solution est diluée avec de l'eau et extraite par du  $\text{C}_6\text{H}_6$ . L'évaporation du  $\text{C}_6\text{H}_6$  fournit le dioxolanne VIIa F 161°. RMN: 1 s 1,12 (Me 19); 1 d ( $J$  7 Hz) 1,18 (Me 21); 1 s 2,66 (NMe); 1 m 3,73 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ); 1 s 3,86 (O— $\text{CH}_2$ — $\text{CH}_2$ —O); 1 m 5,26 (H en 6).

*Amine VIIb.* Le dioxolanne VIIa (200 mg) dissous dans du dioxane anhydre (20 cm<sup>3</sup>) est chauffé 48 hr à reflux en présence d' $\text{LiAlH}_4$  (50 mg). L'excès d'hydrure est détruit par une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après filtration du précipité d'alumine et évaporation, on obtient l'amine VIIb (170 mg) sous forme d'huile non cristallisée. RMN: 1 s 0,95 (Me 19); 1 d ( $J$  6 Hz) 0,98; 1 s 2,11 (NCH<sub>3</sub>); partie A de AM ( $J$  10 Hz) 2,88 ( $\text{CH}_2$  18); 1 s 3,80 (O— $\text{CH}_2$ — $\text{CH}_2$ —O); 1 m 5,16 (H en 6).

*Latifolinine III à partir du dioxolanne VIIb.* Le dioxolanne VIIb (150 mg) est chauffé 1 hr à reflux en solution dans HOAc (5 cm<sup>3</sup>). Après traitement habituel, la latifolinine III est obtenue identique à un échantillon de référence.

**Remerciements**—Nous tenons à remercier le Professeur M.-M. Janot pour l'intérêt qu'il a porté à ces recherches.