

ALCALOÏDES DE *ZANTHOXYLUM TSIHANIMPOSA*

NICOLE DECAUDAIN, NICOLE KUNESCH et JACQUES POISSON

U.E.R. de Chimie Thérapeutique de l'Université de Paris-Sud, France* et Laboratoire de Chimie des Substances Thérapeutiques Naturelles, Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Rue J. B. Clément, 92290, Châtenay-Malabry, France

(Reçu 25 janvier 1973. Accepté le 14 août 1973)

Key Word Index—*Zanthoxylum tsihanimposa*; Rutaceae; benzophenanthridine and furoquinoline alkaloids; 11-dihydrochelerythrinylacetaldehyde; *O*-desmethyl-11-dihydrochelerythrinylacetone.

Abstract—From the bark of *Zanthoxylum tsihanimposa* (Rutaceae) 5 furoquinoline and benzophenanthridine alkaloids were isolated. Three are known compounds: γ -fagarine, skimmianine and dihydrochelerythrinylacetone. The other two, dihydrochelerythrinylacetaldehyde and *O*-methyl-dihydrochelerythrinyl-acetone, are probably artefacts.

Résumé—Des écorces de *Zanthoxylum tsihanimposa* H. Perr. ont été isolés cinq alcaloïdes principaux appartenant aux groupes des furoquinoléines et des benzophénanthridines. Trois d'entre eux sont déjà connus: la γ -fagarine, la skimmianine et la dihydrochélérythrinyl-11 acétone (ZT₁). Les deux autres bases (ZT₂ et ZT₃) sont le dihydrochélérythrinyl-11 acétaldéhyde et la *O*-desméthyldihydrochélérythrinyl-11 acétone. Toutefois, les produits ZT₁, ZT₂, ZT₃ sont vraisemblablement des artefacts.

INTRODUCTION

Le *Zanthoxylum tsihanimposa* H. Perr. est une Rutacée de Madagascar qui n'a pas fait jusqu'ici l'objet d'études chimiques. Les écorces de tronc renferment deux groupes d'alcaloïdes, l'un constitué par des ammoniums quaternaires, l'autre par des bases tertiaires dont nous avons pu isoler cinq représentants: deux furoquinoléines identifiées à la skimmianine et à la γ -fagarine et trois dihydrobenzophénanthridines, ces dernières faisant l'objet de la présente note sous les références provisoires d'alcaloïdes ZT₁, ZT₂ et ZT₃.

RESULTATS ET DISCUSSION

L'alcaloïde ZT₁, C₂₄H₂₃NO₅ (M = 405), F° (produit sublimé): 195–202° a un spectre UV (EtOH) voisin de celui de la dihydrochélérythrine **1**¹ [λ_{\max} nm (log ϵ): 231 (4,53), 284 (4,62); épaulement 319 (4,16)]. La fragmentation en spectrométrie de masse est caractéristique des benzophénanthridines substituées en 11^{2,3} avec un ion majoritaire à m/e 348 = (M-57)⁺ par perte du substituant. L'examen des spectres IR (bande C=O à ν KBr 1710 cm⁻¹) et RMN (Tableau 1, système ABX centré à δ ppm 2,15; 2,56 et 5,04 avec J_{AX} 4,5 Hz et J_{BX} 9,5 Hz) indique que le groupe fixé en 11 est -CH₂COCH₃. Ces données spectrales et les constantes sont superposables à celle de la dihydrochélérythrinyl-11

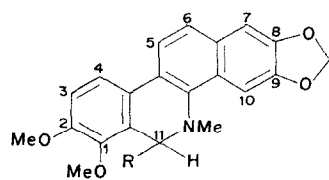
* Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S. No. 317 "Chimie des substances Naturelles".

¹ HISASHI, I. et KATSUHIRO, H. (1971) *Tetrahedron Letters* 2429.

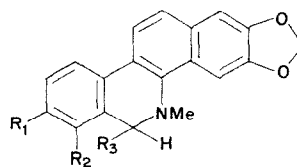
² MACLEAN, D. B., GRACEY, D. E. F., SAUNDERS, J. K., RODRIGO, R. et MANSKE, R. H. F. (1969) *Can. J. Chem.* **47**, 1951.

³ SLAVIK, J., DOLEJS, L., HANUS, V. et CROSS, A. D. (1968) *Coll. Czech. Chem. Commun.* **33**, 1619.

acétone **2**, déjà signalée dans *Toddalia aculeata*⁴ ainsi que dans *Bocconia arborea*,² et synthétisée à partir de la chélérythrine.² ZT₁ est donc identifiable à cet alcaloïde.



- (1) R = H
 (2) R = CH₂COMe
 (3) R = CH₂CHO



- (4) { R₁ = OMe; R₂ = OH
 ou R₁ = OH; R₂ = OMe
 R₃ = CH₂COMe

L'alcaloïde ZT₂, C₂₃H₂₁NO₅ (M = 391), F° = 206–210°, très voisin du précédent [UV (EtOH): λ_{max} nm (log ε): 230 (4,54), 284 (4,63), épaulement 320 (4,16). SM: ion majoritaire à m/e 348 = (M-43)⁺. RMN: Tableau 1] s'en distingue par une chaîne latérale en 11 différente, déterminée comme étant –CH₂–CHO. IR: ν KBr 1730, 2720 cm⁻¹. RMN: δ ppm 9,92 (H aldéhydique; doublet dédoublé: J_{HH} 7,5 et 5 Hz); 5,06 (H-11; doublet dédoublé, J_{HH} 9 et 6 Hz); 2,2–2,8 (multiplet de 2 protons, à l'endroit de la partie AB du système ABX de ZT₁). Cette base est donc un dihydrochélérythriny-11 acétaldéhyde **3**.

L'alcaloïde ZT₃ (C₂₃H₂₁NO₅; M = 391); F°: 201–205° est voisin des deux autres par ses spectres. Un déplacement bathochrome du spectre UV en milieu alcalin [λ_{EtOH} max nm (log ε): 229 (4,55), 284 (4,62), 320 (4,17); par addition de NaOH: 234 (4,48), 297 (4,52), 338 (4,33)] est révélateur d'un groupement phénolique confirmé par le spectre IR (ν CHCl₃: 3400 et 3260 cm⁻¹). Le spectre RMN (Tableau 1) ne montre qu'un seul signal OCH₃ à

TABLEAU 1. SPECTRES RMN

	2	3	4
CH ₃ O (1)	3,93 (3,s)	3,94 (3,s)	{ 3,95 (3,s)
CH ₃ –O-(2)	3,89 (3,s)	3,90 (3,s)	
H-3	6,95 (1,d) { J _{HH} 8,8 Hz	6,96 (1,d) { J _{HH} 9,5 Hz	6,98 (1,d) { J _{HH} 8,8 Hz
H-4	7,53 (1,d)	7,57 (1,d)	7,53 (1,d)
H-5	7,72 (1,d) { J _{HH} 9 Hz	7,71 (1,d) { J _{HH} 10 Hz	7,72 (1,d) { J _{HH} 9 Hz
H-6	7,46 (1,d)	7,47 (1,d)	7,48 (1,d)
H-7	7,09 (1,s)	7,10 (1,s)	7,10 (1,s)
H-10	7,50 (1,s)	7,54 (1,s)	7,52 (1,s)
H-11	5,04 (1,q) { J _{AX} 4,5 Hz J _{BX} 9,5 Hz	5,06 (1,q) { J _{HH} 6 Hz J _{HH} 9 Hz	5,00 (1,q) { J _{AX} 4 Hz J _{BX} 10 Hz
H _A C ⁽¹¹⁾ H _B	2,15 (1,q) { J _{AB} 15 Hz J _{AX} 4,5 Hz 2,56 (1,q) { J _{BX} 9,5 Hz	2,2–2,8 (2,m)	2,22 (1,q) { J _{AB} 14 Hz J _{AX} 4 Hz 2,69 (1,q) { J _{BX} 10 Hz
(8)–O–CH ₂ –O-(9)	6,00 (2,s)	6,02 (2,s)	6,02 (2,s)
N–CH ₃	2,60 (3,s)	2,61 (3,s)	2,67 (3,s)
–C–CH ₃ O	2,00 (3,s)		2,03 (3,s)
–CHO		9,92 (1,m)	

Varian A.60, δ ppm, CDCl₃, ref. TMS. s—singulet; d—doublet; q—quadruplet; m—multiplet.

⁴ DESAI, P. D., GOVINDACHARI, T. R., NAGARAJAN, K. et VISWANATHAN, N. (1967) *Ind. J. Chem.* **5**, 41.

$\delta = 3,95$ ppm, mais la zone aromatique est identique à celle de ZT_1 . Le substituant en 11 est le même que dans la base ZT_1 (IR ν $CHCl_3$: 1715 cm^{-1} ; RMN: système ABX centré à δ ppm: 2,22; 2,69 et 5,00 avec J_{AX} 4 Hz; J_{BX} 10 Hz et J_{AB} 14 Hz).

La fragmentation en SM [ion majoritaire à m/e 334 = $(M-57)^+$] concorde aussi avec celle de l'alcaloïde ZT_1 hormis quelques différences liées à la présence du groupement phénolique (pics à m/e 391, 334, 319, 304, 290, 276).

De fait, par méthylation au diazométhane, on obtient un produit identique à ZT_1 (spectres de masse et IR, F° mélangé). Cet alcaloïde est donc une *O*-desméthyldihydro-chélérythriny-11 acétone **4**, sans qu'il soit possible de préciser actuellement, faute de produit, la position (C-1 ou C-2) de l'hydroxyle phénolique. Il est le premier dérivé du type dihydrobenzophénanthridine possédant un groupe phénol sur le noyau A.

Les trois alcaloïdes décrits ici, bien que possédant un centre de chiralité en 11 sont optiquement inactifs. En fait l'emploi d'éthanol industriel lors de l'extraction du lot d'écorces, et d'éther éthylique lors de la chromatographie donnent à penser que ces produits sont des artefacts provenant de la chélérythrine (**1**, ΔC_{11-N}) pour ZT_1 et ZT_2 , comme cela a déjà été avancé,^{2,4,5} et d'une *O*-desméthylchélérythrine (**4**, ΔC_{11-N}) pour ZT_3 .

Toutefois, ce point demande à être approfondi, les deux bases "mères" paraissant absentes des ammoniums quaternaires de *Z. tsihanimposa*. Le travail est poursuivi afin de préciser cette question.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les écorces broyées (13 kg) sont percolées à l'alcool après dégraissage à l'éther de pétrole. L'extrait brut concentré est repris avec HCl à 2% puis agité avec $CHCl_3$. La phase acide est alors alcalinisée avec NH_4OH et extraite par $CHCl_3$. L'extrait chloroformique fournit après évaporation à sec 17 g de bases tertiaires (Extrait I).

La phase aqueuse alcaline est réacidifiée et les bases sont précipitées par le réactif de Meyer. Le précipité d'iodomercurate est passé sur résine IRA-410 (Cl^-). L'éluat est lavé avec $CHCl_3$ et l'extrait chloroformique évaporé à sec fournit 1800 g d'un résidu (Extrait II).

L'extrait I (17 g) est chromatographié sur colonne de silice d'activité II. Avec le mélange $C_6H_6-Et_2O$ (19:1), on isole 5 g de ZT_2 impur qui est cristallisé dans un mélange $CHCl_3-MeOH$ puis sublimé sous 0,5 Torr. à 160° . Les eaux-mères sont ensuite soumises à des chromatographies répétées sur plaques de silice. Avec le solvant de migration Cyclohexane- Me_2CO (1:1), on isole 50 mg de ZT_1 qui est recristallisé dans le mélange CH_2Cl_2-MeOH puis sublimé sous 0,6 Torr à 160° .

Avec le mélange ($C_6H_6-Et_2O$, 9:1), on isole une fraction (500 mg) contenant plusieurs produits. Cette dernière est chromatographiée sur plaques de silice (solvant de migration: $CH_2Cl_2-Me_2CO$). On isole ainsi 100 mg de skimmianine (PF° 175-178 $^\circ$) qui est recristallisée dans C_6H_6 puis sublimée, et 50 mg de γ -fagarine (PF° 132-140 $^\circ$) qui est recristallisée dans MeOH.

De l'extrait II (1800 g), 70 mg d'un alcaloïde mineur ZT_3 ont été isolés par chromatographies préparatives successives dans le solvant CH_2Cl_2-MeOH , 47:3. Il est ensuite purifié par cristallisation dans MeOH.

La skimmianine et la γ -fagarine ont été identifiées par comparaison avec des échantillons de référence* (P. F. mélangé, spectres IR et de masse). Les constantes de ZT_1 , ZT_2 et ZT_3 figurent dans les résultats.

Remerciements—Nous remercions tout particulièrement MM. P. Potier, Directeur de Recherche au C.N.R.S. (I.C.S.N., Gif) et P. Boiteau qui ont fourni la plante récoltée lors d'une mission C.N.R.S. à Madagascar,† la Ligue Nationale Française contre le Cancer pour une bourse accordée à l'une de nous (N.D.), ainsi que Mmes M. Zuber, et Y. Rigault (spectres R.M.N.) et le service de spectrométrie de masse à Gif (M. Cosson appareil AEI, MS-9).

* Nous remercions le Professeur A. Cavé qui nous a fourni ces produits.

† Les échantillons sont déposés aux Muséum d'Histoire Naturelle de Paris.

⁵ TORTO, F. G., SEFKOVIC, P. et DADSON, B. A. (1966) *Tetrahedron Letters* 181.