

L'ANCISTROCLADONINE ET L'ANCISTROEALAENSINE DEUX ALCALOÏDES NOUVEAUX ISOLES DE L'ANCISTROCLADUS EALAENSIS

JEAN-PIERRE FOUCHER, JEAN-LOUIS POUSSET, ADRIEN CAVÉ et ANDRÉ CAVÉ

Université Paris Sud, U.E.R. de Chimie Thérapeutique, rue J. B. Clément, 92290-Chatenay-Malabry, France.

(Reçu le 20 septembre 1973)

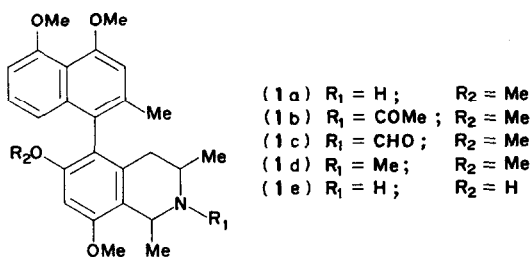
Key Word Index—*Ancistrocladus ealaensis*; Ancistrocladaceae; ancistrocladonine; ancistroealaensine; dimethoxy 1,8-naphtalene; dihydroisoquinoline.

Abstract—Ancistrocladonine and Ancistroealaensine are two new alkaloids isolated from the roots of *Ancistrocladus ealaensis*. In their UV spectrum they show strong resemblance to 1,8-dimethoxy naphthalene. Their structures were determined on the basis of spectral data of the bases and their Hofmann degradation products.

Résumé—Ancistrocladonine et Ancistroealaensine sont deux alcaloïdes nouveaux isolés des écorces de tiges d'*Ancistrocladus ealaensis*. Ce sont des dérivés du diméthoxy-1,8 naphthalène et de la dihydroisoquinoléine. Leurs structures ont été déterminées par l'étude des spectres des bases et des produits résultants de la dégradation d'Hofmann.

Les écorces de tiges et de racines d'*Ancistrocladus ealaensis* contiennent respectivement 5,5 et 4,1% d'alcaloïdes totaux. Les alcaloïdes-majeurs sont nouveaux et ont été dénommés ancistrocladonine et ancistroealaensine.¹

L'ancistrocladonine (Id) $C_{27}H_{33}O_4N$ cristallise dans l'éther en aiguilles blanches, $F 82^\circ [x]_{D}^{20} + 20^\circ$. Le SM $M^+ 435$ confirme la formule brute. Le spectre UV (max à 235 et 305 nm) est caractéristique d'un dérivé du 1,8-dihydroxynaphtalène,² et n'est pas modifié en milieu alcalin. L'examen du spectre de RMN permet de voir que les quatre oxygènes font partie de groupements méthoxyles situés sur des noyaux benzéniques et que l'ancistrocladonine possède une fonction amine tertiaire. Ceci est confirmé par le fait que cet alcaloïde n'est pas acétylable.



¹ FOUCHER, J. P., POUSSET, J. L., CAVE, A., BOUQUET, A. et PARIS, R. (1971) *Plantes méd. Phytothér.* V, 16.


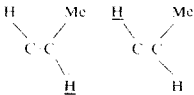
² SCOTT, A. I. (1964) *Interpretation of the UV Spectra of natural products*, Pergamon Press, Oxford.

L'ancistroealaensine (1a) $C_{26}H_{31}O_4N$ ne cristallise dans aucun des solvants usuels. Elle possède un point de ramolissement de 84° , $[\alpha]_{578}^{20} - 26^\circ$, le SM $M^+ 421$ est très semblable à celui de l'ancistrocladonine, ainsi que les spectres UV et de RMN. Toutefois on ne note pas sur le spectre de RMN de groupement *N*-méthyle. L'ancistroealaensine donne un dérivé *N*-acétylé 1b et un dérivé *N*-formylé 1c prouvant la présence d'un groupement N-H.

La réduction de la *N*-formylancistroealaensine permet d'obtenir la *N* méthylancistroealaensine 1d qui cristallise dans l'éther et dont les SM, de RMN, UV et IR sont superposables à ceux de l'ancistrocladonine. Les points de fusion sont également identiques, mais les pouvoirs rotatoires, de même valeur absolue, sont de signe opposé. La *N*-méthylancistroealaensine est donc l'isomère optique de l'ancistrocladonine.

L'examen des spectres de RMN et des constantes physiques de ces alcaloïdes, comparativement à celui de l'ancistrocladonine 1e, alcaloïde isolé par Govindachari *et al.*³⁻⁵ d'*Ancistrocladus heyneanus*, et à ceux des dérivés de l'ancistrocladonine, a permis de prouver la structure plane de ces alcaloïdes. Les positions des protons ont pu être précisées par effet overhauser (NOE). Les spectres de RMN montrent une très grande analogie, mais toutefois il faut noter une différence entre l'ancistrocladonine et l'*O,N*-diméthylancistrocladine et entre l'ancistroealaensine et l'*O*-méthylancistrocladine. Cette différence réside essentiellement dans la position des signaux correspondant aux protons et aux méthyles en α de l'azote, en position 1 et 3. L'examen des constantes physiques confirme cette différence.

TABLEAU I. LES SPECTRES DE RMN DES MÉTHINES

Position des signaux (ppm)			C_1Me	$N(Me)_2$	C_6OMe	C_1H			C_2H	C_2-Me	C_3-H
	H	CH ₃					H	Me			
Ancistrocladonine	1,26	1,48				3,80	4,95 oct.	6,11	6,52	2,05	6,73
méthine	$QJ = 2 \text{ et } 6,5$	$J 6,5$	2,21	3,60			$J 7 \text{ et } 16$	$J 2 \text{ et } 16$		$J 3,5$	
<i>N</i> -Méthylancistroealaensine	1,28	1,50				3,78	4,99 oct.	6,09	6,60	2,03	6,73
méthine	$QJ 2 \text{ et } 7$	$J 7$	2,18	3,62		$J 7$	$J 7 \text{ et } 16$	$J 2 \text{ et } 16$		$J 3,5$	
<i>O,N</i> -Diméthylancistrocladine	1,28	1,38				3,83	4,95 oct.	6,13 oct.	6,51	2,01	6,72
méthine	$QJ 2 \text{ et } 7$	$J 7$	2,20	3,55		$J 7$	$J 7 \text{ et } 16$	$J 2 \text{ et } 16$			

On peut donc penser que la différence entre ces composés concerne la stéréochimie du méthyle en 1. Ceci est confirmé par l'étude des produits issus de la dégradation d'Hofmann. La dégradation d'Hofmann de l'ancistrocladonine donne une méthine identique au dérivé méthine de la *N*-méthylancistroealaensine (isomère optique); par contre cette méthine est différente de celle fournie à partir de l'*O,N*-diméthylancistrocladine. Ces différences portent sur les constantes physiques: Ancistrocladonine méthine, F $164-165^\circ$ $[\alpha]_{578}^{20} - 40^\circ$; *N*-méthylancistroealaensine méthine, F $164-165^\circ$ $[\alpha]_{578}^{20} - 36^\circ$; *O,N*-diméthylancistrocladine méthine, F $148-149^\circ$ $[\alpha]_{578}^{20} - 148^\circ$; Aussi, si l'on examine les spectres de RMN (Tableau I) on note que les différences portent sur le méthyle en 1.

Par hydrogénation catalytique de l'ancistroealaensine méthine, on obtient une dihydroancistroealaensine méthine cristallisant dans l'hexane F 164° . Dans les mêmes conditions,

³ GOVINDACHARI, T. R. et PARTHASARATHY, P. C. (1970) *Indian J. Chem.* **8**, 567.

⁴ GOVINDACHARI, T. R. et PARTHASARATHY, P. C. (1971) *Tetrahedron* **27**, 1013.

⁵ GOVINDACHARI, T. R. et PARTHASARATHY, P. C. (1971) *Indian J. Chem.* **9**, 931.

l'*O,N*-diméthylancistrocladine méthine donne un dérivé hydrogéné F 160°–162°. Ces substances ayant des signaux différents dans les spectres de RMN (Tableau 2). On peut donc conclure qu'il existe une différence de stéréochimie au niveau du carbone 1.

TABLEAU 2. LES SPECTRES DE RMN DES DIHYDROMÉTHINES

Position des signaux (ppm)	C-1-Me	C-1-H
Dihydrométhine de l' <i>O,N</i> - diméthylancistrocladine	1,55 <i>J</i> 7	3,70 <i>J</i> 6,5–7
Dihydrométhine de la <i>N</i> -méthylancistroealaensine	1,70 <i>J</i> 7	3,71 <i>J</i> 6,5–7

Pour tenter de déterminer la stéréochimie des groupements méthyles en α de l'azote isoquinoléique, nous avons étudié en détail les différents spectres de RMN des amines secondaires, des dérivés formylés et des dérivés *N*-méthylés dans la série de l'ancistroealaensine et de l'ancistrocladine (Tableau 3). Dans le cas de la *N*-formyl ancistroealaensine les méthyles en C₃ et C₁ sont déplacés vers les champs faibles. Ceci confirme la différence de stéréochimie au niveau du méthyle du carbone 1, mais permet également d'envisager une différence de stéréochimie au niveau du carbone 3, ou une différence de conformation du cycle azoté.

TABLEAU 3. LES SPECTRES DE RMN DES DÉRIVÉS *N*-FORMYLÉS

Position des signaux (ppm)	C-3-Me	C-1-Me	C-6-OMe	NCHO
<i>O</i> -méthylancistrocladine	0,93 <i>J</i> 7	1,45 <i>J</i> 7	3,57	—
<i>N</i> -Formyl- <i>O</i> -méthyl ancistrocladine	0,88–1,05 <i>J</i> 6,5	1,43 <i>J</i> 6,5	3,63	8,23 8,38
Ancistroealaensine	0,96 <i>J</i> 6	1,50 <i>J</i> 7	3,68	
<i>N</i> -Formylancistroealaensine	1,24 <i>J</i> 3,5	1,58	3,65	8,22 <i>J</i> 7,5

EXPERIMENTALE

Extraction de l'ancistrocladonine à partir d'Ancistrocladus ealaensis. Cette extraction est effectuée par le C₆H₆ en milieu alcalin dans un Soxhlet. Les alcaloïdes bruts sont chromatographiés sur colonne d'alumine. L'ancistrocladonine cristallise dans l'éther sous forme d'aiguilles blanches. Pf 82–83°; $[\alpha]_{D}^{20} + 20^\circ$ (*c* 1%, MeOH); SM: M⁺ 435, 420, 406, 210, 204, 203, 202, 149, 97, 71, 69; UV (λ nm) log ϵ (305) 4,32, (320) 4,24, (335) 4,14, (235) 4,82, (290) 4,25 (*c* = 1%, EtOH); IR Pas de bandes caractéristiques (KBr); RMN CDCl₃ 0,97 (*d*, *J* 5,5 (C-3-Me), 1,45 (*d*, *J* 6,5 C-1-Me), 2,08 (C-4-H₂), 2,32 (C-2'-CH₃), 2,44 (N-Me), 3,60 (C-6-OMe), 3,91 (C-8-OMe), 3,96 (C-5'-OMe), 3,99 (C-4'-OMe), 6,48 (C-7-H), 6,79 (C-3'-H).

L'iodométhylate a été obtenu de façon classique sous forme de cristaux jaunes dans l'acétone. Anal. C₂₇H₃₃O₄NICH₃; SM M⁺ 577; Pf 186–188°.

Le perchlorate d'ancistrocladonine (action de HClO₄ sur l'ancistrocladonine en solution dans MeOH) cristallise dans le MeOH. Anal. C₂₇H₃₃O₄NHClO₄; Trouvé: C, 60,57; H, 6,25; N, 2,62; O, 24,01; Cl, 6,55. Calc.: C, 60,42; H, 6,39; N, 2,61; O, 23,89; Cl, 6,63%. Spectre de masse M⁺ 536; Pf 256–258°; $[\alpha]_{D}^{20} + 71^\circ$ (*c* 1%, MeOH).

La méthine de l'ancistrocladonine est obtenue par dégradation d'Hofmann sur l'iodométhylate d'ancistrocladonine: l'iodométhylate d'ancistrocladonine est chauffé à 160° pendant 3 hr sous vide de 1 mm de Hg. Le résidu est repris par l'eau, alcalinisé par l'ammoniaque, puis extrait par le CH₂Cl₂. On filtre sur silice. Le produit cristallise dans Et₂O. Pf 164–165° (Reichert); Masse M⁺ 449 (434, 405, 202, 149, 122, 105);

$[\alpha]_{578}^{20} - 40^\circ$ (C 1%, MeOH); UV (λ_{nm}) $\log \epsilon$ (230) 4,65, (290) 3,81, (305) 3,87, (320) 3,67, (334) 3,62 (C 1%, EtOH).

Lancistroealaensine. Point de ramollissement 84° $[\alpha]_{578}^{20} - 26^\circ$ (C 1%, MeOH); SM: $M^+ 421, 419, 406, 209, 203, 202, 196, 188$; UV (λ_{nm}) $\log \epsilon$ (230) 4,77, (305) 4,17, (318) 4,10, (336) 3,94 (C 1%, EtOH); RMN CDCl_3 0,96 (d, J 5,5 C-3-Me), 1,50 (d, J 5,5 C-1-Me).

Le perchlorate d'*ancistroealaensine* est obtenu comme le perchlorate d'*ancistrocladonine*. On cristallise dans MeOH. (Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N HClO}_4$; Trouvé: C, 58,13; H, 5,65; O, 25,60; N, 2,13; Cl, 8,49. Calc: C, 59,80; H, 6,10; O, 24,60; N, 2,52; Cl, 6,98). Pf $132-135^\circ$; $[\alpha]_{578}^{20} - 84^\circ$ (C 1%, MeOH).

L'*iodométhylate d'ancistroealaensine* est obtenu par action de CH_3I sur l'*ancistroealaensine* en solution dans l'acétone. Pf $170-172^\circ$; $[\alpha]_{578}^{20} - 85^\circ$ (C 1%, MeOH); SM $M^+ 563$.

La *N*-acétyl*ancistroealaensine* est obtenue par action de l' Ac_2O en milieu pyridine. Le produit obtenu est séparé par chromatographie sur colonne (CH_2Cl_2 98%, MeOH 2%). Solide, incolore, jaunissant à la lumière. Pf $102-104^\circ$; $[\alpha]_{573}^{20} - 34^\circ$ (C 1%, MeOH); SM $M^+ 461, 446, 419, 404$; $M^+ + 230, 5, 202, 85, 58$; UV (λ_{nm}) $\log \epsilon$ (230) 4,88, (270) 4,14, (305) 4,24, (320) 4,04, (336) 3,87 (C 1%, EtOH); IR Disparition de la bande NH à 3430 cm^{-1} (KBr); RMN CDCl_3 2,13 (OCOMe).

La *N*-formyl*ancistroealaensine* est obtenue par action du formiate d'éthyle à 120° pendant 20 hr. On évapore à sec, on reprend par le MeOH en présence de soude, puis on neutralise par HCl. Il y a formation d'un précipité. $[\alpha]_{573}^{20} - 18^\circ$ (C 1%, MeOH); SM $M^+ 449$; IR N-CHO 1670 cm^{-1} (KBr); RMN CDCl_3 1,24 (d, J 3,5 C-3-Me), 1,58 (C-1-Me), 2,48 (J 3,5 C-3-H), 3,65 (C-6-OMe), 8,22 et 8,30 (NCHO).

La *N*-méthyl*ancistroealaensine*. La *N*-formyl*ancistroealaensine* est réduite par LiAlH_4 dans l' Et_2O . On porte à l'ébullition pendant 5 hr. L'excès d'hydruure est détruit, après refroidissement, par un mélange $\text{Et}_2\text{O}-\text{MeOH}$, puis par de HCl à 2° . On évapore Et_2O et on complexe l'alumine par le sel de seignette. On extrait par le CH_2Cl_2 après avoir alcalinisé par la soude. Pf $115-117^\circ$ (Reichert); $[\alpha]_{578}^{20} - 20^\circ$ (C 1%, MeOH); SM $M^+ 435, 419, 405, 210$; UV et IR superposables à ceux de l'*ancistrocladonine*.

Méthine de la *N*-méthyl*ancistroealaensine*. Pf $164-165^\circ$ (Reichert); SM $M^+ 449$ (434, 420, 405, 202, 122); $[\alpha]_{578}^{20} - 36^\circ$; UV (λ_{nm}) $\log \epsilon$ (228) 4,67, (306) 3,95, (321) 3,76, (295) 3,91; IR $975 - 1750 \text{ cm}^{-1}$ (KBr).

Dihydrométhine de la *N*-méthyl*ancistroealaensine*. La méthine précédente est mise en soln dans le MeOH en présence de charbon palladié à 10%. On hydrogène pendant 6 hr à la pression atmosphérique. Pf 164° .

Remerciements—Nous remercions M. Govindachari qui nous a fourni un échantillon d'*Ancistrocladine*.