

# L'ANCISTROCLADONINE ET L'ANCISTROEALAENSINE DEUX ALCALOIDES NOUVEAUX ISOLES DE L'ANCISTROCLADUS EALAENSIS

JEAN-PIERRE FOUCHER, JEAN-LOUIS POUSET, 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)

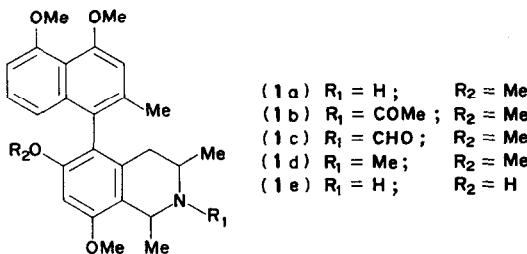
**Key Word Index**—*Ancistrocladus ealaensis*; Ancistrocladacees; ancistrocladonine; ancistroealaensine; dimethoxy 1,8-naphthalene; dihydroisoquinoline.

**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 naphtalène 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.<sup>1</sup>

L'ancistrocladonine (1d)  $C_{27}H_{33}O_4N$  cristallise dans l'éther en aiguilles blanches,  $F 82^\circ$   $[\alpha]_{578}^{20} + 20^\circ$ . 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,<sup>2</sup> 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.



<sup>1</sup> FOUCHER, J. P., POUSET, J. L., CAVE, A., BOUQUET, A. et PARIS, R. (1971) *Plantes méd. Phytothér.* V, 16.

<sup>2</sup> 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  $84^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{20} - 26^\circ$ , 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*-methylancistroealaensine 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'ancistrocladine **1e**, alcaloïde isolé par Govindachari *et al.*<sup>3-5</sup> 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*-methylancistrocladine. Cette différence réside essentiellement dans la position des signaux correspondant aux protons et aux méthyles en  $\alpha$  de l'azote, en position 1 et 3. L'examen des constantes physiques confirme cette différence.

TABLEAU 1. LES SPECTRES DE RMN DES MÉTHINES

Position des signaux (ppm)									H	Me	H	Me
	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>1</sub> -Me	N(Me) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> OMe	C <sub>1</sub> H	H	Me	C <sub>1</sub> -H	C <sub>2</sub> -Me	C <sub>3</sub> -H	
Ancistrocladonine méthine	1,26	1,48				3,80	4,95 oct.	6,11	6,52	2,05	6,73	
<i>N</i> -Méthylancistroealaensine méthine	<i>QJ</i> = 2 et 6,5	<i>J</i> 6,5	2,21		3,60		<i>J</i> 7 et 16	<i>J</i> 2 et 16		<i>J</i> 3,5		
<i>O,N</i> -Diméthylancistrocladine méthine	1,28	1,50				3,78	4,99 oct.	6,09	6,60	2,03	6,73	
<i>QJ</i> 2 et 7	<i>J</i> 7	2,18			3,62	<i>J</i> 7	<i>J</i> 7 et 16	<i>J</i> 2 et 16		<i>J</i> 3,5		
<i>QJ</i> 2 et 7	<i>J</i> 7	1,38				3,83	4,95 oct.	6,13 oct.	6,51	2,01	6,72	
<i>QJ</i> 2 et 7	<i>J</i> 7	2,20			3,55	<i>J</i> 7	<i>J</i> 7 et 16	<i>J</i> 2 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*-methylancistroealaensine (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°  $[\alpha]_{578}^{20} - 40^\circ$ ; *N*-methylancistroealaensine méthine, F 164–165°  $[\alpha]_{578}^{20} - 36^\circ$ ; *O,N*-diméthylancistrocladine méthine, F 148–149°  $[\alpha]_{578}^{20} - 148^\circ$ ; Aussi, si l'on examine les spectres de RMN (Tableau 1) on note que les différences portent sur le méthyle en 1.

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

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

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

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

1'*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> -methylancistroealaensine	1,70 <i>J</i> 7	3,71 <i>J</i> 6,5-7

Pour tenter de déterminer la stéréochimie des groupements méthyles en  $\alpha$  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 C<sub>3</sub> et C<sub>1</sub> 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> -methylancistrocladine	0,93 <i>J</i> 7	1,45 <i>J</i> 7	3,57	—
<i>N</i> -Formyl- <i>O</i> -methyl 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 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 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°; [ $\alpha$ ]<sub>578</sub><sup>20</sup> + 20° (c 1% MeOH); SM: M<sup>+</sup> 435, 420, 406, 210, 204, 203, 202, 149, 97, 71, 69; UV ( $\lambda$  nm) log  $\epsilon$  (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 CDCl<sub>3</sub> 0,97 (d, *J* 5,5 (C-3-Me), 1,45 (d, *J* 6,5 C-1-Me), 2,08 (C-4-H<sub>2</sub>), 2,32 (C-2'-CH<sub>3</sub>), 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. C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>NICH<sub>3</sub>; SM M<sup>+</sup> 577; Pf 186-188°.

*Le perchlorate d'ancistrocladonine* (action de HClO<sub>4</sub> sur l'ancistrocladonine en solution dans MeOH) cristallise dans le MeOH. Anal. C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>NHClO<sub>4</sub>; 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<sup>+</sup> 536; Pf 256-258°; [ $\alpha$ ]<sub>578</sub><sup>20</sup> + 71° (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On filtre sur silice. Le produit cristallise dans Et<sub>2</sub>O. Pf 164-165° (Reichert); Masse M<sup>+</sup> 449 (434, 405, 202, 149, 122, 105);

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

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

*Le perchlorate d'ancistroceralaensine* est obtenu comme le perchlorate d'ancistrocladonine. On cristallise dans MeOH. (Anal. C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>N HClO<sub>4</sub>; 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°;  $[\alpha]_{578}^{20^\circ} -84^\circ$  (C 1% MeOH).

*Iodométhylate d'ancistroceralaensine* est obtenu par action de CH<sub>3</sub>I sur l'ancistroceralaensine en solution dans l'acétone. Pf 170-172°;  $[\alpha]_{578}^{20^\circ} -85^\circ$  (C 1% (MeOH); SM  $M^+$  563.

*La N-acétylancistroceralaensine* est obtenue par action de l'Ac<sub>2</sub>O en milieu pyridine. Le produit obtenu est séparé par chromatographie sur colonne (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98%, MeOH 2%). Solide, incolore, jaunissant à la lumière. Pf 102-104°;  $[\alpha]_{578}^{20^\circ} -34^\circ$  (C 1% MeOH); SM  $M^+$  461, 446, 419, 404;  $M^{++}$  230,5, 202, 85, 58; UV ( $\lambda$ nm) log  $\varepsilon$  (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<sup>-1</sup> (KBr); RMN CDCl<sub>3</sub> 2,13 (OCOMe).

*La N-formylancistroceralaensine* 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.  $[\alpha]_{578}^{20^\circ} -18^\circ$  (C 1% MeOH); SM  $M^+$  449; IR N-CHO 1670 cm<sup>-1</sup> (KBr); RMN CDCl<sub>3</sub> 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-méthylancistroceralaensine.* La N-formylancistroceralaensine est réduite par LiAlH<sub>4</sub> dans l'Et<sub>2</sub>O. On porte à l'ébullition pendant 5 hr. L'excès d'hydure est détruit, après refroidissement, par un mélange Et<sub>2</sub>O-MeOH, puis par de HCl à 2%. On évapore Et<sub>2</sub>O et on complexe l'alumine par le sel de seignette. On extrait par le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> après avoir alcalinisé par la soude. Pf 115-117° (Reichert);  $[\alpha]_{578}^{20^\circ} -20^\circ$  (C 1% MeOH); SM  $M^+$  435, 419, 405, 210; UV et IR superposables à ceux de l'ancistrocladonine.

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

*Dihydrométhine de la N-méthylancistroceralaensine.* 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.