

ALCALOIDES DU CAMOENSIAS MAXIMA

JEAN SANTAMARIA et FRANÇOISE KHUONG-HUU

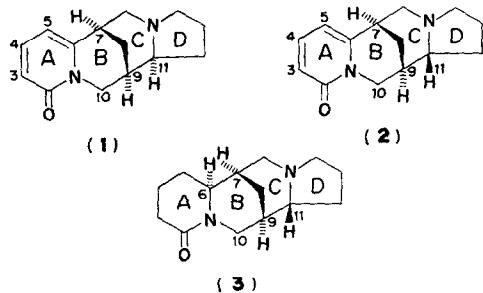
Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 - Gif s/Yvette, France

(Received 3 April 1975)

Key Word Index—*Camoensia maxima*; Leguminosae; quinolizidine alkaloids; leontidine; camoensine; camoensidine.

Abstract—Three alkaloids, leontidine, camoensine and camoensidine, the two latter being new, have been extracted from *Camoensia maxima*. A partial synthesis of (\pm)-camoensidine have been effected from (\pm)-lupanine.

Trois alcaloïdes ont été isolés du *Camoensia maxima* Welw. ex Benth. (Légumineuses—Papillonacées), liane originaire du Congo-Brazzaville. La léontidine (1), alcaloïde connu, isolé du *Leontice alberti* [1] la camoensine (2) et la camoensidine (3), alcaloïdes nouveaux.



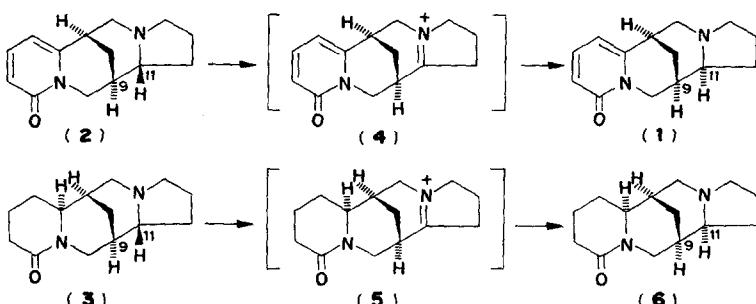
La léontidine (1), isolée du *Camoensia maxima* présente les mêmes caractéristiques physico-chimiques que celles de l'alcaloïde isolé du *Leontice alberti* [1], dont la structure a été confirmée par

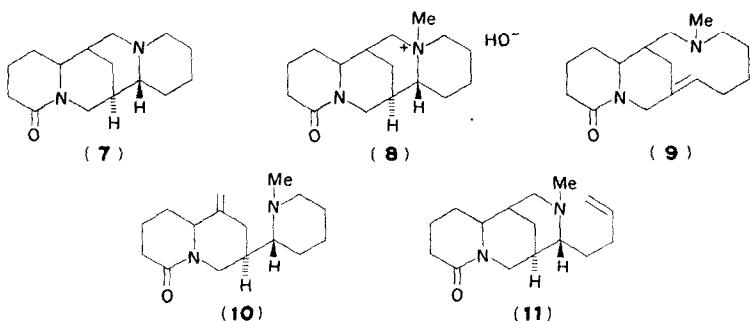
synthèse partielle à partir de la cytisine [1] et la stéréochimie (*7R*, *9R*, *11S*) établie par comparaison des courbes de dispersion rotatoire de divers alcaloïdes possédant une α -pyridone [2].

La camoensine (2), $C_{14}H_{18}ON_2$, non cristallisée $[\alpha]_D - 186^\circ$ caractérisée sous forme d'iodométhylate, est un isomère de la léontidine; elle possède les caractéristiques spectrales d'une α -pyridone. Son spectre de masse est identique à celui de la léontidine et est caractérisé par la présence du pic de base à m/e 84 correspondant à un ion



Oxydée par l'acétate mercurique, la camoensine (2) conduit à l'immonium (4), lequel, réduit par $NaBH_4$, fournit la léontidine (1), la réduction de l'immonium (4) se faisant par le côté le moins encombré de la molécule [3]. La camoensine (2) est donc l'isomère en 11 de la léontidine (1) avec



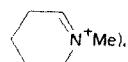


les hydrogènes H₉ et H₁₁ anti et une stéréochimie (7*R*, 9*R*, 11*R*).

La camoensidine (**3**), non cristallisée $[\alpha]_D = -67^\circ$, de formule brute $C_{14}H_{22}N_2O$, est identique à la tétrahydrocamoensine, produit d'hydrogénéation catalytique de la camoensine (**2**). L'hydrogénéation catalytique du cycle α -pyridone des alcaloïdes quinolizidiniques tétracycliques conduit à des dérivés possédant les hydrogènes H_6 et H_7 syn [4]. La stéréochimie en 6 de la camoensidine (**3**) est donc celle indiquée (**6S**).

Oxydée par l'acétate mercurique, la camoensidine (**3**) fournit l'immonium (**5**) réduit par NaBH₄ en tétrahydroléontidine (**6**) [1].

ppm; SM: pic de base à m/e 98



L'oléfine (11) (16%) est caractérisée par la présence d'une double liaison monosubstituée (^1H RMN, 3H oléfiniques 2 *m* à 5,0 et 5,8 ppm; SM: pic de base à M-55 par perte du radical ($\cdot\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$).

L'oléfine (**11**), traitée par l'ozone puis par le zinc dans l'acide acétique, conduit directement à la (\pm)-camoensidine **3** (42%) par cyclisation entre l'azote et le carbone-14 et perte du carbone-15. Cette réaction pourrait être expliquée de deux

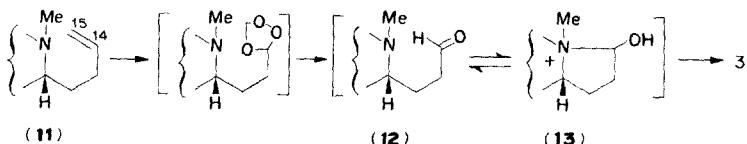


Schéma 1

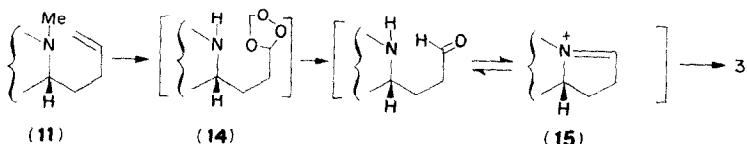


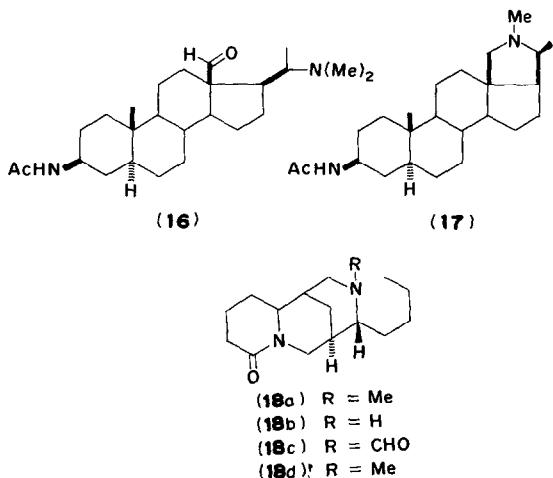
Schéma 2

Une synthèse partielle de la (\pm)-camoensidine (3) a été réalisée à partir de la (\pm)-lupanine (7). Une dégradation d'Hofmann effectuée sur l'hydroxyde d'ammonium quaternaire (8) conduit à trois oléfines isomères (9)–(11). Le produit majoritaire de la réaction (30%) est l'oléfine (9) caractérisée par la présence d'une double liaison trisubstituée intracyclique (^1H RMN, m à 5,4 ppm). L'oléfine (10) (8%) possède un méthylène exocyclique (^1H RMN, s large de 2H oléfiniques à 4,9

façons: soit réduction par le Zn/HOAc de l'intermédiaire (**13**), forme cyclisée de l'aldehyde (**12**) (Schéma 1), soit déméthylation de l'amine tertiaire par l'ozone avec formation de l'amine secondaire-ozonide (**14**), lequel est réduit en camoensidine (**3**) par Zn/HOAc, par l'intermédiaire de l'immonium (**15**) (Schéma 2).

La malouphylline (16) [5], qui possède une fonction aldehyde et une fonction amine tertiaire en 1-4, ne conduit pas à la malouphyllamine (17)

[6] par traitement par Zn/HOAc, bien que les cyclisations entre C₁₈ et C₂₀ soient faciles dans cette série.



L'hypothèse exprimée par le Schéma 1 ne semble pas devoir être retenue. Une déméthylation par l'ozone doit être envisagée. L'action de l'ozone sur les amines tertiaires aliphatiques [7] et aromatiques [8] a été étudiée. Les auteurs ont montré que la formation de dérivés *N*-oxy, d'amines secondaires et de dérivés démethyl-formylés est observée après traitement de solutions d'amines tertiaires méthylées par l'ozone à -50°.

L'amine (**18a**), obtenue par hydrogénéation catalytique de (**11**) traitée, en solution dans le dichlorométhane, par l'ozone conduit à un mélange d'amine secondaire (**18b**), d'amide (**18c**) et de *N*-oxy (**18d**). Le mécanisme résumé par le Schéma 2 doit donc être retenu. Cette réaction peut être considérée comme une méthode pour obtenir des dérivés hétérocycliques à partir d'amines tertiaires éthyléniques. L'étude en est poursuivie.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à une concentration voisine de 1% dans l'EtOH, à une température voisine de 20° à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de RMN sont enregistrés sur spectromètres Varian A60A et T 60 (sauf exception signalée), les produits étant en solution dans le CDCl_3 (tétraméthylsilane, référence 0) les déplacements chimiques δ , sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz (s singulet, d doublet, m multiplet, t triplet, q quadruplet).

Extraction des alcaloïdes du C. maxima. A partir des racines. La poudre de racines (1,15 kg) après un dégraissage en Soxhlet par de l'éther de pétrole est alcalinisée, par une solution de Na_2CO_3 à 10% et extraite en Soxhlet par du CH_2Cl_2 . La

solution obtenue est concentrée sous pression réduite, le résidu repris par de l'éther est extrait par une solution *n* d'acide amidosulfonique. Les phases aqueuses sont alcalinisées par de l'ammoniaque et les alcaloïdes totaux (6 g) sont extraits par du CH₂Cl₂ et chromatographiés en solution benzénique, après séparation d'un insoluble (0,680 g), sur colonne d'alumine standardisée Merck (180 g). L'éluat, par un mélange C₆H₆-CH₂Cl₂ (9:1 à 1:1) fournit la léontidine (**1**) (0,333 g) F 145°; [α]_D -180° cristallisable dans l'acétate d'éthyle (Anal. C₁₄H₁₈ON₂ = 230, Calc. % C. 73,01; H. 7,88; N. 6,95; O, 12,17. Tr. C. 72,70; H. 8,08; N. 6,91; O. 12,04). SM: M⁺ 230, *m/e* 84 (pic de base), *m/e* 108, 146, 160. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 233, 315 (ε 6900, 6670). L'éluat par du CH₂Cl₂-MeOH (19:1 à 9:1) fournit la camoensine (**2**) non cristallisée (2,6 g); [α]_D -185°.

IR, ν C=O, 1650 cm⁻¹; C=C, 1540, 1560 cm⁻¹. *UV*, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EIH}}$ nm 233, 315 (ε 6900, 6670). *RMN* (240 MHz): α pyridone H₃, *dd* (*J* 7, *J'* 2) à 6,0; H₄, *dd* (*J* 9; *J'* 7) à 7,31; H₅, *dd* (*J* 9, *J'* 2) à 6,43; CH₂ en 10, ABX à 4,14 et 3,71 (*J*_{AB} 16, *J*_{AJ} 6, *J*_{BX} 1). *MS*, M⁺ 230, *m/e* 84 (pic de base), *m/e* 108, 146, 160.

La camoensine traitée par MeI en présence de MeOH fournit un iodométhylate cristallisable dans MeOH F 292°; $[\alpha]_D = -133^\circ$ (Anal. C₁₅H₂₁N₂O₁, $\frac{1}{2}$ H₂O; Calc. % C, 47,37; H, 5,79; N, 7,36. Tr. C, 47,50; H, 5,73; N, 7,12). Les alcaloïdes insolubles dans le benzène (0,68 g) sont séparés par chromatographie préparative sur couche mince (Kieselgel G à 10% de NaOH éluant CH₂Cl₂-MeOH, 19:1). Après traitement habituel, la camoensidine (3) (21 mg) est obtenue non cristallisée $[\alpha]_D = -67^\circ$.

IR. v C=O 1630 cm⁻¹. *SM.* M⁺ 234, pic de base *m/e* 84. *RMN.* CH₂ en 10, ABX, 4,60 et 3,40.

Hydrogénéation de la camoensine (2), tétrahydrocamoensine (3). La camoensine (2) (98 mg) est hydrogénée en solution dans l'EtOH (10 cm³) en présence de charbon palladié à 10% (50 mg). Après 48 hr la solution filtrée et évaporée fournit la tétrahydrocamoensine (2) (78 mg) identique à la camoensidine (3).

Oxydation par l'acétate mercurique de la camoensine (2), léontidine (1). La camoensine (2) (2,01 g) en solution dans HOAc à 5% (150 cm³) est chauffée 2,5 hr à 100° sous courant d'azote en présence d'acétate mercurique (28 g). Après refroidissement et filtration, la solution est saturée par H₂S, puis addition d'HCl (13 cm³) et de H₂SO₄ (7 cm³), et chauffée 0,5 hr à 100°. Après refroidissement, la solution est filtrée, évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par du MeOH, alcalinisé par de la soude concentrée. Après filtration, on ajoute peu à peu à la solution alcaline du NaBH₄ (450 mg). Après 24 hr, une extraction habituelle par du CH₂Cl₂ fournit un mélange (1,53 g) séparé par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (50 g). L'élution par C₆H₆ et C₆H₅-CH₂Cl₂ (9:1) fournit la léontidine (1) (216 mg) cristallisante dans EtOAc F 145°; [α]_D -192° (Anal. Calc. % C, 73,16; H, 7,79; N, 12,14; O, 6,94. Tr. C, 73,01; H, 7,88; N, 12,17; O, 6,95).

Oxydation par l'acétate mercurique de la tétrahydrocamoensine (3). La tétrahydrocamoensine (3) (1 g) est traitée selon le procédé précédemment décrit, en solution dans HOAc à 5% (150 cm³) par de l'acétate mercurique (14 g). La réduction est effectuée par du NaBH₄ (250 mg). Le traitement habituel fournit un mélange (727 mg) séparé par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (21 g). L'éluat au benzène (180 mg) est purifié par CPP; la tétrahydrolécididine (4) (88 mg) est ainsi obtenue purifiée par sublimation, F 62-67°; [α]_D -46° (littérature F 62,5-64,5; [α]_D -45,3° (c 4, 4 EtOH) [1]. IR. ν C=O 1640 cm⁻¹. SM. M⁺ 234, pic de base m/e 84.

Dégénération d'Hofmann de la lupanine (7). Une solution de (\pm)-lupanine (7) (1.46 g) dans le MeOH (15 cm³) est chauffée 4 hr à reflux en présence MeI (25 cm³). La solution est évaporée à sec et le résidu repris par du MeOH est passé sur résine IRA 410/HO⁻. L'hydroxyde d'ammonium quaternaire (8) obtenu par évaporation du solvant est pyrolysé 2,5 hr à 100°. Des chromatographies successives du résidu (1.46 g) sur colonne d'alumine standardisée Merck permettent de séparer la (\pm)-lupanine (7) non transformée (550 mg), l'oléfine (9) (450 mg) F 114°. SM. M⁺ 262, m/e 110 pic de base. *1H RMN.* 1H oléfinique, *m* à 5,4; CH₂10, ABX, 4,86 et 3,42; NCH₃, *s* à 2,05—l'oléfine (10) (100 mg) non cristallisée. *IR.* ν C=O, 1630 cm⁻¹, C=CH₂ à 900 cm⁻¹. SM. M⁺ 262, m/e 98 pic de base. *1H RMN.* 2H oléfiniques, *s* large à 4,9; CH₂10, ABX à 4,56 et 4,0; NMe, *s* à 2,20—l'oléfine (11) (200 mg) non cristallisée. *IR.* ν C=O, 1630 cm⁻¹; C=CH₂, 920 cm⁻¹. SM. M⁺ 262, m/e 207 pic de base. *1H RMN.* 3H oléfiniques, 2 *m* à 5,0 et 5,8; CH₂10, ABX, 4,60 et 3,40; NMe, *s* à 2,20.

Ozonolyse de l'oléfine (11) (\pm)-camoensidine (3). Une solution de (11) dans le CH₂Cl₂, refroidie à -60° est saturée d'ozone. Après retour à la température ambiante, on ajoute du Zn en poudre (2 g) et de l'AcOH (20 cm³) et la solution est agitée 4 hr à la température ordinaire. Après filtration, alcalinisation et extraction de la manière habituelle, on obtient un produit (75 mg) identique à la (\pm)-camoensidine (3).

Hydrogénéation de (11) amine tertiaire (18a). Une solution de (11) (100 mg) dans l'AcOH (10 cm³) est hydrogénée en présence de platine Adams (20 mg). Le traitement habituel fournit l'amine tertiaire (18) (100 mg) non cristallisée. *IR.* ν C=O, 1630 cm⁻¹. SM. M⁺ 264, m/e 207 pic de base (M-CH₂(CH₂)₂Me). *1H RMN.* CH₂-CH₃, *t* (J 5) à 0,91; NMe, *s* à 2,20; -CH₂10, ABX à 3,42 et 4,64.

Ozonolyse de (18a). Une solution de (18a) (80 mg) dans le CH₂Cl₂ (20 cm³), refroidie à -60° est saturée d'ozone. Après

retour à la température ambiante, la solution est évaporée et les produits séparés par chromatographie préparative sur plaques. On obtient ainsi l'amine secondaire (18b) (8 mg). SM. M⁺ 250, m/e 193 pic de base. *1H RMN.* absence du signal N-Me; CH₂10, ABX à 3,3 et 4,6—l'amide (18c) (20 mg). *IR.* ν C=O, 1660 et 1630 cm⁻¹. SM. M⁺ 278. *1H RMN.* CH₂CH₃, *t* (J 5) à 0,86; absence de NMe; CH₂10, ABX à 3,42 et 4,68; NCHO, *s* large à 8,15—l'amine-oxyde (18d) (20 mg). SM. pas de M⁺, m/e 264 (M-16 pic de base). *1H RMN.* CH₂CH₃, *t* (J 5) à 0,91; NMe, *s* à 2,98; CH₂10, ABX à 3,46 et 4,82.

Remerciements—Nous tenons à remercier Monsieur le Dr. R. Goutarel, pour l'intérêt porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Iskandarov, S., Shaimardanov, R. A. et Yunosov, S. Yu. (1971) *Khim Prirod. Soedinenii* 7, 631 (1972) (*Chem. Abstr.* 76, 99884).
2. Iskandarov, S., Shaimardanov, R. A. et Yunosov, S. Yu. (1971) *Khim. Prirod. Soedinenii* 7, 636 (1972) *Chem. Abstr.* 76, 59816).
3. Van Tamelen, E. E. et Baran, J. (1958) *J. Am. Chem. Soc.* 80, 4659.
4. Marion, L. et Leonard, N. J. (1971) *Can. J. Chem.* 29, 355.
5. Janot, M.-M., Laine, F. et Goutarel, R. (1962) *Bull. Soc. Chim.* 648.
6. Janot, M.-M., Khuong-Huu-Laine, F. et Goutarel, R. (1963) *Bull. Soc. Chim.* 641.
7. Henbest, H. B. et Stratford, M. J. W. (1964) *J. Chem. Soc.* 711.
8. Kerr, G. H. et Meth-Cohn, O. (1971) *J. Chem. Soc. C*, 1369.