

## ANCISTRINE, ANCISTINE, ANCISTROCLADEINE TROIS ALCALOÏDES ISOLES DE *L'ANCISTROCLADUS EALAENSIS*

J. P. FOUCHER, J. L. POUSSET et A. CAVÉ

UER de chimie thérapeutique, Université Paris-Sud, rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France

(Reçu 31 Janvier 1975)

**Key Word Index**—*Ancistrocladus ealaensis*, Ancistrocladacées, ancistrine; ancistine, ancistrocladéine, diméthoxy 1–8 naphthalène; dihydroisoquinoléine.

**Abstract**—Ancistrine, ancistine are 2 new alkaloids isolated from the roots of *Ancistrocladus ealaensis*. Their structures were determined on the basis of spectral data. Ancistrocladéine is identical with an alkaloid isolated earlier from *Ancistrocladus tectorius*.

### INTRODUCTION

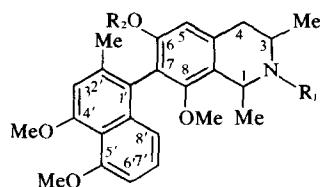
Les écorces de tiges et de racines d'*Ancistrocladus ealaensis* contiennent respectivement 4,1 et 5,5% d'alkaloïdes totaux. Ces alcaloïdes sont au nombre de cinq. Deux, l'ancistrocladonine et l'ancistroealaensine, isolés par chromatographie sur colonne d'alumine, ont déjà été décrits [1]. Le mélange non séparé lors de cette chromatographie est traité sur une colonne de silice et deux alcaloïdes nouveaux sont ainsi isolés: l'ancistrine et l'ancistine; un dernier alcaloïde, isolé par cristallisation, a été identifié à l'ancistrocladéine, alcaloïde extrait d'*Ancistrocladus tectorius* [2].

### RESULTATS

#### Ancistrine

L'ancistrine (1) représente 15% des alcaloïdes totaux, cristallise dans l'acétone, a un point de fusion F 230–231° et un pouvoir rotatoire  $[\alpha]_{578}^{20} - 35^\circ$  (C = 1 dans le méthanol). L'analyse élémentaire et la spectrométrie de masse permettent de lui attribuer la formule brute  $C_{25}H_{29}O_4N$  (PM 407). Le spectre IR présente des bandes d'absorption à  $3430\text{ cm}^{-1}$  et  $3330\text{ cm}^{-1}$  correspondant à des hydrogènes mobiles (NH et OH); ceci est confirmé par l'obtention d'un dérivé diacétylé 2 saponifiable par la potasse en dérivé N acétylé 3, et par la préparation des dérivés N formyl, N méthyl, O, N diméthyl.

Le spectre UV révèle la présence d'un



- 1:  $R_1 = H, R_2 = H$
- 2:  $R_1 = Ac, R_2 = Ac$
- 3:  $R_1 = Ac, R_2 = H$
- 4:  $R_1 = H, R_2 = Me$

chromophore diméthoxy-4',5' naphthalène ( $\lambda_{\max}$  à 233 nm et 310 nm,  $\log \epsilon$  4,72 et 3,78) [3]. L'examen du spectre de RMN de l'ancistrine permet de noter la présence de: deux doublets de trois protons à 1,33 ppm (J 6,5 Hz) et 1,47 ppm (J 7 Hz) attribuables à des groupements méthyle; un singulet de trois protons à 2,25 ppm correspondant à un groupement méthyle vraisemblablement situé sur un cycle aromatique; trois singulets de trois protons chacun à 3,07, 3,96 et 3,99 ppm attribuables à trois groupements méthoxyle portés par des cycles insaturés; deux de ces groupements méthoxyle sont sans doute sur les carbones 4' et 5'; et deux singulets de un proton chacun échangeable par deutériation, ce qui confirme la présence des groupements hydroxyle et amine secondaire envisagée après examen du spectre IR.

L'ancistrine présente les mêmes groupements substitutifs que l'ancistrocladéine (5), alcaloïde

isolé d'*Ancistrocladus heyneanus* et d'*A. tectorius* [2,4]. Sur le spectre de RMN, les déplacements chimiques de ces groupements étant différents, comme il est possible de le voir sur le tableau. Il convient d'envisager une liaison autre que 1'-5 entre les noyaux naphthalène et isoquinoléine. En effet, les signaux correspondant aux protons du groupement méthyle en C<sub>1</sub>, au proton en C<sub>3</sub> et aux protons en C<sub>4</sub> de l'ancistrine sont déplacés vers les champs faibles. Ce déblindage peut s'expliquer par le fait qu'ils ne sont plus dans la zone d'influence du noyau benzénique.

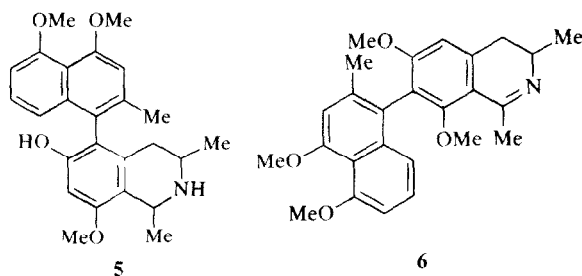
Par ailleurs, l'hydroxyle et le troisième méthoxyle doivent se trouver en 6, 7 ou 8. Le faible déplacement chimique (4,15 ppm) des protons de l'hydroxyle exclu l'hypothèse selon laquelle l'hydroxyle et le méthoxyle seraient voisins, dans ce cas, en effet, une liaison hydrogène se formerait entre le proton de l'hydroxyle et le méthoxyle et ce proton résonnerait vers les champs faibles dans la région de 9 ppm [5].

La position en 7 n'est donc occupée ni par l'hydroxyle, ni par le méthoxyle; ceux-ci seront soit en 6, soit en 8 et le carbone 7, seule position

libre, sera le point d'attache avec le noyau naphthalène. Dans le cas où le méthoxyle serait en 6, il subirait la même influence du noyau benzénique que celle que subit le groupement méthoxyle en 6 de l'O-méthylancistrocladine [4], c'est ce que l'on observe sur le spectre de RMN de l'O-méthylancistrine (4); les signaux correspondants sont respectivement à 3,60 ppm et 3,50 ppm. La liaison avec le noyau naphthalène est donc bien en  $\alpha$  de C<sub>6</sub>. Dans la troisième hypothèse, où le méthoxyle est en C<sub>8</sub>, il subit un fort blindage de la part du noyau naphthalène et donne un signal dans des champs plus forts (3,07 ppm). La présence de trois substituants en ortho de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>1</sub>, empêche une rotation des deux cycles autour de cette liaison. Le cycle naphthalène et le cycle isoquinoléine sont dans des plans perpendiculaires. Le fort blindage du méthoxyle en C<sub>8</sub> est dû à l'influence du groupement méthyle en C<sub>1</sub> qui renforce celle des noyaux naphthalène. La confirmation de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>1</sub> est apportée par le fait que les autres protons ne sont pas ou très peu déplacés par rapport à ceux de l'ancistrocladine. Cette structure est d'ailleurs à rapprocher de celle de l'ancistrocladine (6), alcaloïde isolé par Govindachari de *Ancistrocladus heyneanus* (6).

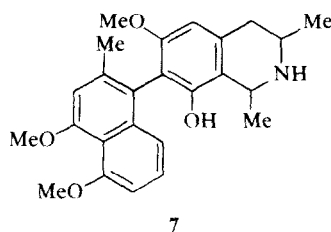
Tableau Les déplacements chimiques du spectre de RMN

	Ancistrocladine 5	Ancistrine 1
C <sub>1</sub> H-CH <sub>3</sub>	0,88 <i>d J</i> 6 Hz	1,33 <i>d J</i> 6,5 Hz
C <sub>1</sub> H-CH <sub>3</sub>	1,43 <i>d J</i> 6 Hz	1,47 <i>d J</i> 7 Hz
C <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2,12 s	2,25 s
C <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	1,75 et 1,95 <i>2d J</i> <sub>gem</sub> 17,5 Hz	2,56 et 2,66 <i>2d J</i> <sub>gem</sub> 17 Hz
C <sub>5</sub> H-CH <sub>3</sub>	3,10 <i>m J</i> 5 Hz	3,30 <i>m J</i> 6 Hz
C <sub>8</sub> OCH <sub>3</sub>	3,83 s	3,07 s
C <sub>7</sub> OCH <sub>3</sub>	3,95 s	3,96 s
C <sub>6</sub> OCH <sub>3</sub>	4,00 s	3,99 s
OH	4,05 s	4,15 s
C <sub>1</sub> H-Me	4,30 <i>q J</i> 3 et 6 Hz	4,34 <i>q J</i> 6,5 Hz
C <sub>7</sub> H	6,47 s	
C <sub>8</sub> H		6,55 s
C <sub>6</sub> H		6,79
	<i>2d J</i> <sub>6,7</sub> 8 Hz <i>J</i> <sub>6,8</sub> 2 Hz	<i>2d J</i> 8 Hz et 2 Hz
C <sub>3</sub> H	6,81 s	6,80 s
C <sub>7</sub> H	7,25 <i>t J</i> 8 Hz	7,13 <i>t J</i> 8 Hz
C <sub>8</sub> H	6,92 <i>2d J</i> 8 et 2 Hz	6,95 <i>2d J</i> 8 et 2 Hz
	O-méthyl ancistrocladine	O-méthyl ancistrine 4
C <sub>6</sub> OCH <sub>3</sub>	3,60 s	3,58 s



#### Ancistrine

L'ancistrine (7) représente 10% des alcaloïdes totaux, cristallise dans l'acétone, a un point de

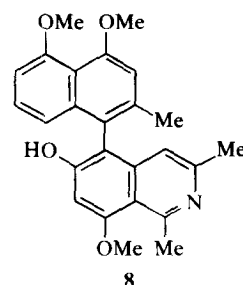


fusion F 275° et un pouvoir rotatoire  $[\alpha]_{578}^{20} -34^\circ$  (C = 1 dans le méthanol). La formule brute  $C_{25}H_{29}O_4N$  confirmée par spectrométrie de masse (M + 407) en fait un isomère de l'ancistrine. Les analogies sont d'ailleurs certaines puisque les spectres UV, ainsi que les spectres de masse, sont pratiquement superposables. Le spectre IR présente deux bandes d'absorption à 3330 et 3440  $\text{cm}^{-1}$  dans la région des hydrogènes mobiles (hydroxyle et amine secondaire). Le spectre RMN possède les caractéristiques rencontrées lors de l'étude de l'ancistrine et dues à la liaison C—C<sub>1</sub>, du noyau isoquinoléine avec le noyau naphthalène, à savoir un doublet de trois protons à 1,25 ppm (J 6,5 Hz) attribuable au groupement méthyle en C<sub>3</sub> et deux doublets de deux protons à 2,59 et 2,70 ppm (J<sub>gem</sub> 16 Hz) correspondant aux protons en C<sub>4</sub>.

Toutefois, le singulet de trois protons à 3,07 ppm n'apparaît pas, alors qu'un singulet correspondant aux trois protons d'un méthoxyle est visible à 3,63 ppm. D'ailleurs, il a été possible d'établir une corrélation entre ancistrine et ancistrine: ces deux produits ont le même dérivé O méthylé. En effet, la méthylation de l'ancistrine conduit à un dérivé O-méthyl identique à l'O-méthylancistrine. Ceci implique que l'isomérisation entre ancistrine et ancistrine porte sur les positions de l'hydroxyle et du méthoxyle. Le blindage que subissent dans l'ancistrine les protons du groupement méthoxyle (3,63 ppm) est peu différent de celui que subissent les protons du groupement méthoxyle en C<sub>6</sub> de l'O-méthylancistrocladéine obtenu à partir de l'ancistrocladéine ( $\delta$  3,60 ppm). Par contre, les protons du quatrième groupement méthoxyle de l'O-méthylancistrine subissent un déblindage beaucoup plus important (3,06 ppm), mais peu différent de celui que subissent les protons du groupement méthoxyle en C<sub>8</sub> de l'ancistrine I (3,07 ppm). Le groupement méthoxyle de l'ancistrine est donc bien en 6.

### Ancistrocladéine

Le dernier alcaloïde qui représente 5% des alcaloïdes totaux a été identifié par comparaison avec un échantillon original d'ancistrocladéine extrait d'*ancistrocladus tectorius*. L'ancistrocladéine a la structure 8.



### PARTIE EXPERIMENTALE

#### Séparation de l'ancistrine et de l'ancistrine

**A partir des écorces de tiges** Les fractions (8,500 g) éluées au benzène-éther dans une première chromatographie sur alumine des alcaloïdes totaux, sont chromatographiées sur 300 g de silice. L'élution se fait par fraction de 250 ml les fractions 21–30 (benzène/éther 90/10) (0,570 g) Ancistrine, les fractions 47–68 (benzène/éther 50/50) (1,312 g) Ancistrine.

**A partir des écorces de racines** De la même façon, les fractions (11,250 g) éluées au benzène/éther d'une première colonne d'alumine sont chromatographiées sur 400 g de silice désactivée à 10% d'eau. L'élution se fait par fractions de 250 ml. Les fractions 94–99 (éther) (0,372 g) Ancistrine, les fractions 175–187 (éther/méthanol 80/20) (1,711 g) Ancistrine, les fractions 188–198 (éther/méthanol 50/50) (1,279 g) Ancistrine, Ancistrocladéine. Dans le mélange constitué par les fractions 188 à 198, l'ancistrocladéine est isolé par cristallisation.

**Ancistrine** Elle cristallise dans Me<sub>2</sub>CO (0,534 g), F 230–231° (tube capillaire),  $[\alpha]_{578}^{20} -35^\circ$  (C = 1 dans le méthanol). Analyse. trouvé C 73,95%, H, 7,20%, O 15,50%, N 3,35%, calculé C 73,68%, H 7,17%, O 15,71%, N 3,44% pour  $C_{25}H_{29}O_4N$  (PM 407). Spectre de masse. pics à m/e 407 (M<sup>+</sup>), 406, 405, 392, 376. Spectre UV. ( $\lambda$  max nm) log  $\epsilon$  (233) 4,72, (310) 3,76, (320) 3,68, (334) 3,60, (C = 1 dans l'éthanol). Spectre IR. 3330  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 3430  $\text{cm}^{-1}$  (NH) (dans KBr). Spectre de RMN: 1,33 d (J 6,5 Hz) C<sub>3</sub>Me; 1,47 d (J 7 Hz) C<sub>1</sub>Me, 2,25 s C<sub>2</sub>Me, 2,56–2,66 2d C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>; 3,30 m (J 6 Hz) C<sub>5</sub>H, 3,07 s C<sub>6</sub>OMe, 3,96 s C<sub>7</sub>Me; 3,99 s C<sub>8</sub>OMe, 4,15 s C<sub>9</sub>OH, 4,34 q (J 6,5 Hz) C<sub>1</sub>H, 6,55 s C<sub>2</sub>H; 6,79 2d (J 8 et 2 Hz) C<sub>4</sub>H, 6,80 s C<sub>5</sub>H, 7,13 t (J 8 Hz) C<sub>7</sub>H; 6,95 2d (J 8 et 2 Hz) C<sub>9</sub>H.

**Diacetylancistrine.** Spectre de masse M<sup>+</sup> à m/e 491, spectre IR (dans KBr) bandes à 1770  $\text{cm}^{-1}$  (O—COCH<sub>3</sub>) 1640  $\text{cm}^{-1}$  mN—COCH<sub>3</sub>.

**N-Acetylancistrine.** L'ON-diacetylancistrine est saponifié par KOMe. On recueille la N-acétyl ancistrine sous forme pulvérulente. Spectre de masse M<sup>+</sup> à m/e 449, spectre IR (dans KBr) 3330  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 1640  $\text{cm}^{-1}$  (N—COCH<sub>3</sub>).

**N-Formylancistrine** 90 mg d'ancistrine sont chauffés à 120° pendant 72 hr en tube scellé avec du HCO<sub>2</sub>Et. Le dérivé N formylé cristallise (90 mg). Spectre de masse M<sup>+</sup> à m/e 435, spectre IR (dans KBr) 670  $\text{cm}^{-1}$  (N—CHO).

**N-formyl O-méthylancistrine** 90 mg de N-formylancistrine sont méthylés par le CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O. La N-formyl-O-méthylancistrine cristallise dans l'éther (65 mg). Spectre de masse M<sup>+</sup> à m/e 449, spectre IR (dans KBr) 670  $\text{cm}^{-1}$  (NCHO), spectre RMN 3,60 s C<sub>6</sub>OMe.

**O,N-Diméthylancistrine.** 50 mg du dérivé précédent sont réduits par LiAlH<sub>4</sub> dans le THF à reflux pendant 8 hr. Après traitement et extraction l'O, N-diméthylancistrine cristallise. Spectre de masse M<sup>+</sup> à m/e 435, spectre IR (dans KBr) 2790  $\text{cm}^{-1}$  (N—Me); spectre RMN 2,35 s N—Me N; 3,60 s C<sub>6</sub>OMe.

**O-Methylancistrine** 100 mg d'ancistrine sont mis en solution dans l'éther et soumis à l'action du  $\text{CH}_3\text{N}_2$  pendant 4 jours. Deux produits sont isolés et séparés par chromatographie sur couche mince. L'un des produits est le produit de départ, l'autre est l'O-méthylancistrine (15 mg). Spectre de masse  $M^+$  à  $m/e$  421. spectre IR (dans KBr)  $3440\text{ cm}^{-1}$  (NH). spectre RMN 3,58 s  $\text{C}_6\text{OMe}$

**Ancistrine** Elle cristallise dans  $\text{Me}_2\text{CO}$  (29 mg)  $F$  275–276° (tube capillaire),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34^\circ$  ( $C = 1\%$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 1  $\text{MeOH}$  1 v/v). Analyse trouvé C 73,38%, H 7,31%, O 15,93%, N 3,38%, calculé C 73,68%, H 7,17%, O 15,71%, N 3,44% pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$  (PM 407). Spectre de masse pics à  $m/e$  407 ( $M^+$ ), 406, 405, 392, 376, spectre UV ( $C = 1$  dans  $\text{EtOH}$ ) ( $\lambda_{\text{max}}$  nm)  $\log \epsilon$  (233) 4,78, (310) 3,77, (320) 3,68, (334) 3,60. Spectre IR (dans KBr)  $3330\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $3440\text{ cm}^{-1}$  (NH). Spectre de RMN 1,25 d ( $J$  6,5 Hz)  $\text{C}_3\text{Me}$ ; 1,43 d ( $J$  7 Hz)  $\text{C}_1\text{Me}$ ; 2,16 s  $\text{C}_2\text{Me}$ ; 2,59–2,70 2d ( $J_{\text{gem}}$  16 Hz)  $\text{C}_4\text{H}_2$ ; 3,63 s  $\text{C}_6\text{OMe}$ ; 4,00 s  $\text{C}_5\text{OMe}$ ; 4,02 s  $\text{C}_4\text{OMe}$ ; 4,33 q ( $J$  6,5 Hz)  $\text{C}_1\text{H}$ ; 6,37 s  $\text{C}_3\text{H}$

**O-Methylancistrine** 10 mg d'ancistrine sont soumis à l'action du  $\text{CH}_3\text{N}_2$ - $\text{Et}_2\text{O}$  pendant 8 jours. Le produit isolé après évaporation de  $\text{Et}_2\text{O}$  présente 2 taches en CCM (celle correspondant au produit de départ est minoritaire). Le spectre de RMN a été réalisé sur le produit impur (10 mg). Spectre de RMN 3,58 s  $\text{C}_6\text{OMe}$  (ce produit est identique à l'O-méthylancistrine)

**Ancistrocladéine** Cristallise dans l'acétone,  $F$  275–277°  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$  ( $C = 1\%$  dans le méthanol). Analyse, trouvé. C 74,97%, H 6,16%, O 15,35%, N 3,52%, calculé C 74,42%, H 6,25%, O 15,86%, N 3,47% pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$  (PM 403). Spectre de masse pics à  $m/e$  403 ( $M^+$ ), 402, 388, spectre UV ( $\lambda_{\text{max}}$  nm)  $\log \epsilon$  (230) 4,91, (260) 4,40, (305) 4,10, (322) 4,15, (335) 4,13; spectre de RMN 2,10 s  $\text{C}_2\text{Me}$ ; 2,33 s  $\text{C}_1\text{Me}$ ; 3,01 s  $\text{C}_1\text{Me}$ ; 3,83 s  $\text{C}_6\text{OMe}$ ; 3,92 s  $\text{C}_5\text{OMe}$ ; 3,93 s  $\text{C}_4\text{OMe}$ ; 6,20 s et 6,43 s (protons aromatiques)

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 Foucher J. P., Pousset J. L., Cavé Ad. et Cavé A. (1974) *Phytochemistry* **13**, 1253
- 2 Foucher J. P., Pousset J. L., Cavé A. et Paris R. R. (1975) *Pl Méd Phyt* **IX**, 26
- 3 Scott A. I. (1964) *Interpretation of the UV Spectra of Natural Products*. Pergamon Press, Oxford
- 4 Govindachari T. R. et Parthasarathy P. C. (1970) *Indian J Chem* **8**, 567
- 5 Martin M. L. et Martin G. J. (1971) *Manuel de résonance magnétique nucléaire*. Azoulay, Paris
- 6 Govindachari T. R., Parthasarathy P. C. et Desai H. K. (1972) *Indian J Chem* **10**, 1117