

## NOUVEAUX ALCALOÏDES EXTRAITS DE *DICARPELLUM PRONYENSIS*\*

B. ADÉOTI, T. SÉVENET et M. PAÏS

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

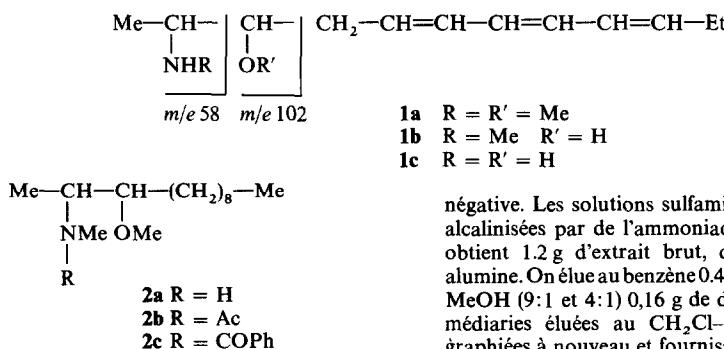
(Received 9 September 1977)

**Key Word Index**—*Dicarpellum pronvensis*; Hippocrateaceae; aliphatic unsaturated alkaloids.

La présence d'alcaloïdes a été précédemment signalée dans deux genres de la famille des Hippocratéacées, mais aucun produit pur n'a été isolé [1]. Nous avons extrait des feuilles d'une Hippocratéacée, originaire de Nouvelle-Calédonie: le *Dicarpellum pronyensis* (Guillaum.) A. C. Smith, trois alcaloïdes appartenant à un type nouveau et dénommés dicarprine A, B et C. Les alcaloïdes ont été isolés selon la technique habituelle: épuisement de la poudre de feuille dans un appareil de Soxhlet par de l'éther, purification par passage en phase aqueuse acide sous forme de sulfamate et chromatographie sur alumine.

L'alcaloïde principal, la dicarprine A **1a**, le moins polaire, cristallise sous forme de tartrate  $C_{14}H_{25}NO$ ,  $C_4H_6O_6$ ,  $\frac{1}{2}H_2O$  (SM de la base:  $M^+$  223). Son spectre UV présente un maximum à 275 nm ( $\epsilon$  50 000) attribuable à un triène conjugué [2]. Le spectre de RMN  $^1H$  montre nettement les signaux de quatre groupes méthyles —soit 2 Me aliphatiques entre 0.8 et 1.2 ppm, 1 groupe NMe à 2.41 ppm et 1 groupe OMe à 3.38 ppm—de deux groupes CH en  $\alpha$  d'hétéroatomés (multiplet à 2.7 ppm et triplet dédoublé  $J = 7, J' = 3.5$  Hz à 3.20 ppm) et de six H oléfiniques entre 5.5 et 6.4 ppm. Sur le spectre du chlorhydrate, les 2 Me aliphatiques sont bien séparés sous forme d'un triplet ( $J = 7$  Hz) à 1.02 ppm et d'un doublet ( $J = 7$  Hz) à 1.36 ppm et le signal du groupe NMe est déplacé à 2.72 ppm. L'ensemble de ces données, auxquelles s'ajoute la présence sur le spectre de masse de deux pics à  $m/e$  58 et  $m/e$  102 et les résultats d'un découplage partiel du spectre de RMN (partie Expérimentale) permettent d'attribuer à la dicarprine A la formule plane **1a**.

Cette structure est confirmée par analyse du spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  de **1a** et par hydrogénéation catalytique, qui fournit un hexahydroalcaloïde **2a**. Par acétylation et benzoylation, ce dernier conduit respectivement à un dérivé *N*-acétylé **2b** et à un dérivé *N*-benzoylé **2c**.



La courbe de DC de **2c** ( $\lambda_{\max}$  275 nm,  $\epsilon$  +1.58) permet d'affirmer que la dicarprine A, dont le pouvoir rotatoire est nul, n'est pas un racémique, mais non de fixer la configuration absolue du C portant le chromophore NHCOPh. Quant à la configuration relative de **1a**, on peut déduire de la faible constante de couplage  $J_{\text{H}_2, \text{H}_3}$  (3, 5 Hz), par analogie avec ce qui est connu dans le cas d'autres  $\alpha$ -aminoalcools *N*-alcoylés [3], que cette configuration est probablement *érythro*.

Les deux autres alcaloïdes, présents en plus faible quantité et très instables, ne donnent pas de sels cristallisés. Leur étude spectrale montre qu'il s'agit de deux homologues de la dicarprine A possédant, dans le cas de la dicarprine B 1b, un groupe OH à la place du groupe OMe et, en ce qui concerne la dicarprine C 1c, un groupe OH et un groupe NH<sub>2</sub> respectivement à la place des groupes OMe et NHMe.

La famille des Hippocratéacées est aujourd’hui réunie à celle des Celastracées [4]. Des alcaloïdes sont connus chez un certain nombre de Celastracées, mais leurs structures sont différentes de celles des dicarprines.

## PARTIE EXPERIMENTALE

La plante a été récoltée en Nouvelle-Calédonie par T. Sévenet, n° de récolte 1072. Un herbier de référence est déposé au Muséum d'Histoire Naturelle à Paris. Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres UV ont été déterminés en solution dans l'éthanol. Les spectre de RMN ont été exécutés en solution dans  $\text{CDCl}_3$ ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le signal du TMS étant pris comme référence zéro et les constantes de couplage en Hz. Les courbes de DC ont été enregistrés en solution dans le dioxane avec le dichrographe Jouan-Roussel II.

*Extraction et séparation des alcaloïdes.* 2 kg feuilles pulvérisées sont alcalinisées par de l'ammoniaque à 25% et extraites par de l'éther dans un appareil de Soxhlet pendant 8 hr. Les solutions éthérrées sont concentrées et extraites par une solution d'acide sulfamique à 10% jusqu'à réaction de Meyer

négative. Les solutions sulfamiques, lavées par de l'éther, sont alcalinisées par de l'ammoniaque et extraites au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On obtient 1.2 g d'extrait brut, qui sont chromatographiés sur alumine. On élue au benzène 0.40 g de dicarprine A et au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (9:1 et 4:1) 0.16 g de dicarprine C. Les fractions intermédiaires élues au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (19:1) sont chromatographiées à nouveau et fournissent 0.050 g de dicarprine B. Les alcaloïdes ainsi séparés sont purs en CCM mais ne cristallisent pas.

**Dicarprine A 1a.** Spectre UV:  $\lambda_{\text{max}}$  285 nm,  $\epsilon$  50 000. Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (90 MHz):  $t$  ( $J = 7$ ) à 0.92 ( $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ),  $d$  ( $J = 7$ ) à

\* Partie 51 dans la série 'Plantes de Nouvelle-Calédonie'. Pour le n° 50 voir Rabaron, A., Sevenet, T., Mehi, H. et Plat, M. (1976) *Phytochemistry* 17, in press.

0.94 ( $\text{CH}_3$  CH NMe), pic large à 1.52 (NH),  $m$  (4 protons) entre 2.0 et 2.4 (2  $\text{CH}_2$ ),  $s$  à 2.41 (NMe),  $m$  à 2.60 ( $\text{CH}$  NMe),  $t$  dédoublé ( $J = 3.5, J' = 7$ ) à 3.20 ( $\text{CH}$  OMe),  $d$  à 3.38 (OMe), 6 protons entre 5.5 et 6.4 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); découplage: irradiation de la zone des Me aliphatiques: le  $m$  à 2.60 devient un  $d$  ( $J = 3.5$ ), irradiation de la zone des  $\text{CH}_2$  vers 2.3; le  $t$  dédoublé à 3.20 devient un  $d$  ( $J = 3.5$ ), irradiation du  $t$  dédoublé à 3.20: le  $m$  à 2.60 devient un  $q$  ( $J = 7$ ). Spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$ : 6 carbones oléfiniques à 136.3, 132.5, 131.5, 130.6, 130.2, 129.5;  $\text{CH}$  (NMe) à 83.8; OMe à 57.9;  $\text{CH}$  (OMe) à 56.3; NMe à 34.2;  $\text{CH}_2$  (CH OMe) à 33.6;  $\text{CH}_2$  Me à 25.9, 2 Me à 14.4 et 13.6. Spectre de masse  $M^+$  223, pics à  $m/e$  191 (M-MeOH), 102, 58. Tartrate: cristallise dans  $\text{Me}_2\text{CO}$ -hexane. F: 119-120°,  $[\alpha]_D: +11^\circ$  (MeOH  $c = 1$ ); analyse pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_7 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ : calc. %: C 56.54, H 8.37, N 3.66, O 31.41; tr. %: C 56.53, H 8.15, N 3.48, O 31.76. Chlorhydrate: spectre de RMN  $^1\text{H}$ :  $t$  ( $J = 7$ ) à 1.02 ( $\text{CH}_3$  CH<sub>2</sub>),  $d$  ( $J = 7$ ) à 1.36 ( $\text{CH}_3$  CH NMe), pic large à 2.72 (NMe),  $s$  à 3.40 (OMe).

*Hexahydrodicarprine A 2a.* 0.3 g de dicarprine A en solution dans 40 ml EtOH sont hydrogénés en présence de 0.15 g de charbon palladié à 10% pendant 4 hr à la température ambiante et à la pression atmosphérique. Le catalyseur est séparé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est chromatographié sur silice. On élue au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (49:1) 0.18 g de **2a** pur en CCM. Spectre de RMN  $^1\text{H}$ : 6 protons entre 0.8 et 1.1 (2  $\text{CH}_3$  aliphatiques),  $s$  élargi à 1.3 (8  $\text{CH}_2$ ),  $s$  à 2.42 (NMe),  $m$  à 2.77 ( $\text{CH}$  NMe),  $m$  à 3.20 ( $\text{CH}$  OMe),  $s$  à 3.38 (OMe); spectre de masse:  $M^+$  229, pics à  $m/e$  171 (M-58), 102 et 58. Chlorhydrate: cristallise dans l'hexane- $\text{Me}_2\text{CO}$ : F: 95-97%; analyse pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{ClNO}$ : Calc. %: C 63.24, H 12.13, N 5.27, O 6.02, Cl 13.34; tr. %: C 62.69, H 12.24, N 5.18, O 6.94, Cl 13.29.

*N-Acetylhexahydrodicarprine A 2b.* A une solution de 0.053 g d'hexahydrodicarprine A **2a** dans 0.5 ml MeOH, on ajoute 0.1 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Après 30 mn d'agitation à la température ambiante, on dilue à l'eau, alcalinise par de l'ammoniaque et extrait par de l'éther. On obtient 0.058 g de **2b** pur en CCM, mais qui ne cristallise pas; spectre IR:  $\text{C}=\text{O}$  à 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; spectre de RMN  $^1\text{H}$ :  $s$  élargi à 2.1 (COMe), 2s (3 protons) à 2.90 et 2.95 (N-Me), 2s (3 protons) à 3.37 et 3.41 (OMe) (Le dédoublement des signaux du NMe et du OMe doit être attribué à l'existence de deux conformères); spectre de masse:  $M^+ + 1$  272, pic à  $m/e$  100 [ $\text{Me}-\text{CH N(Me)COMe}$ ]<sup>+</sup>.

*N-Benzoylhexahydrodicarprine A 2c.* A une solution de 0.086 de hexahydrodicarprine A **2a** dans 3 ml de benzène, on ajoute 1.2 ml de NaOH 0.5 N, puis par petites portions sous agitation magnétique en 15 min 0.5 ml d'une solution de chlorure de benzoyle à 10% dans le benzène. On laisse agiter pendant encore 15 min, puis on dilue à l'eau et extrait par de l'éther. Le résidu est chromatographié sur silice: one élue au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -H MeOH (49:1) 93 mg de **2c** pur en CCM, qui ne cristallise pas; DC:  $\lambda$  275 nm,  $\epsilon +1.58$ ; spectre IR:  $\text{C}=\text{O}$  à 1640  $\text{cm}^{-1}$ , spectre de RMN  $^1\text{H}$ : pic large à 2.90 (NMe), pic large à 3.38 (OMe),  $s$  à 7.30 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); spectre de masse:  $M^+$  333, pics à  $m/e$  331, 162 [ $\text{Me}-\text{CH N(Me)CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ]<sup>+</sup>.

*Dicarprine B 1b.* Spectre UV:  $\lambda_{\text{max}}$  275 nm,  $\epsilon$  50000; spectre de RMN  $^1\text{H}$ :  $t$  ( $J = 7$ ) à 1.00 ( $\text{CH}_3$  CH<sub>2</sub>),  $d$  ( $J = 7$ ) à 1.00 ( $\text{CH}_3$  CH NMe), pic large à 2.12 (NH et OH),  $s$  à 2.41 (NMe),  $m$  à 2.70 ( $\text{CH}$  NMe),  $t$  dédoublé ( $J = 3.5, J' = 7$ ) à 3.72 ( $\text{CH}$  OH), 6 protons entre 5.3 et 6.4 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); spectre de masse:  $M^+$  209, pics à  $m/e$  191 (M-18) et 58.

*Dicarprine C 1c.* Spectre UV:  $\lambda_{\text{max}}$  265 nm,  $\epsilon$  40000; spectre de RMN  $^1\text{H}$ :  $t$  ( $J = 7$ ) à 1.03 ( $\text{CH}_3$  CH<sub>2</sub>),  $d$  ( $J = 7$ ) à 1.07 ( $\text{CH}_3$ -CH NH<sub>2</sub>), pic large à 2.42 (NH<sub>2</sub> et OH),  $m$  à 2.92 ( $\text{CH}$  NH<sub>2</sub>),  $t$  dédoublé ( $J = 3.5, J' = 7$ ) à 3.52 ( $\text{CH}$  OH), 6 protons entre 5.3 et 6.6 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); spectre de masse:  $M^+$  195, pics à  $m/e$  177 (M-18) et 44 ( $\text{Me}-\text{CH}=\text{NH}_2$ ).

*Remerciements*—Nous remercions Madame Allorge pour l'identification de la plante, ainsi que Monsieur P. Potier pour l'intérêt qu'il a porté à ces recherches.

## REFERENCES

1. Hegnauer, R. (1966) *Chemotaxonomie der Pflanzen* Vol. 4, p. 264. Birkhauser-Verlag, Basel.
2. Chapman, D. (1965) *The Structure of Lipids by Spectroscopic and X-Ray Techniques*. p. 44. Methuen, London.
3. Munk, M. E., Meilahn, M. K. et Franklin, P. (1968) *J. Org. Chem.* 33, 3480.
4. Hync, J. B. (1961) *Can. J. Chem.* 39, 2536.
5. Marchand, J., Païs, M. et Jarreau, F.-X. (1971) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3742.
6. Ding Hou (1964) *Flora Malesiana* 6, 389.

## BOUND MORPHINE AND CODEINE IN THE CAPSULE OF *PAPAVER SOMNIFERUM*\*

JENS K. WOLD

Institute of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, University of Oslo, PO Box 1068 Blindern, Oslo 3, Norway

(Revised received 17 October 1977)

**Key Word Index**—*Papaver somniferum*; Papaveraceae; poppy capsule; polysaccharide; bound morphine; bound codeine.

**Abstract**—The polysaccharide fraction of the capsule of *Papaver somniferum* contained bound morphine and codeine. The alkaloids appear to be bound to the polymer by two different types of linkage.

## INTRODUCTION

Investigations on *Papaver somniferum* L. have revealed

\* The present study forms part of the international research programme organized by the United Nations Narcotics Laboratory at the request of the Commission on Narcotic Drugs.

that morphine and other alkaloids are not inert end products of secondary metabolism [1, 2] but active metabolites which are continuously transformed into other compounds [3, 4]. It has also been reported that bound forms of morphine are present in the seeds of *P. somniferum*, perhaps serving a function in seed development [5].