

ALCALOÏDES DE *MELODINUS AENEUS**

S. BAASSOU, H. MEHRI et M. PLAT

U.E.R. de Chimie Thérapeutique (E.R.A. 317), Rue J. B. Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France

(Reçu le 23 Août 1977)

Key Word Index—*Melodinus aeneus*; Apocynaceae; indole alkaloids.

Selon Boiteau [1], les espèces néo-calédoniennes du genre *Melodinus* doivent être classées en trois sections: *Nesodinus*, *Bicorona* et *Fimbricorona*. Le *Melodinus aeneus* Baill. appartient à cette dernière section. Les échantillons étudiés ont été récoltés en deux lieux différents: l'un en début de floraison dans le forêt des Dalmates (N° 263 Jeanniot) et l'autre, non fleuri, dans la Montagne des Sources (N° 318 Jeanniot).

Seize alcaloïdes et un triterpène pentacyclique (l'acide ursolique) ont été isolés. Parmi les alcaloïdes, onze sont connus à l'état naturel. Ce sont: (+) vincadifformine 1 [2, 3] 1.66%; (-) tabersonine 2 [4] 1.25%; (-) méthoxy-11 tabersonine 3 [5] 3.75%; (-) lochnéricine 4 [6-8] 0.69%; (-) lochnérinine 6 [11, 12] 1.66%; (-) ibogamine 7 [13] 1.52%; vénotorpine 8 [14] 1.38%; (+) tubotaïwine 10 [16] 14.44%; (+) N_b-oxy tubotaïwine 11 [17] 2.08%; (+) épi-16 déhydro 14-15 vincamine 12 [18] 0.41%; (+) épi-16 déhydro 14-15 vincine 13 [19] 0.55%. Parmi les cinq alcaloïdes non isolés à l'état naturel, l'un a été identifié à la (+) épi-20 ibogamine [9] (1.80%) qui a été obtenue à l'état de racémique par Buchi [15]. Les

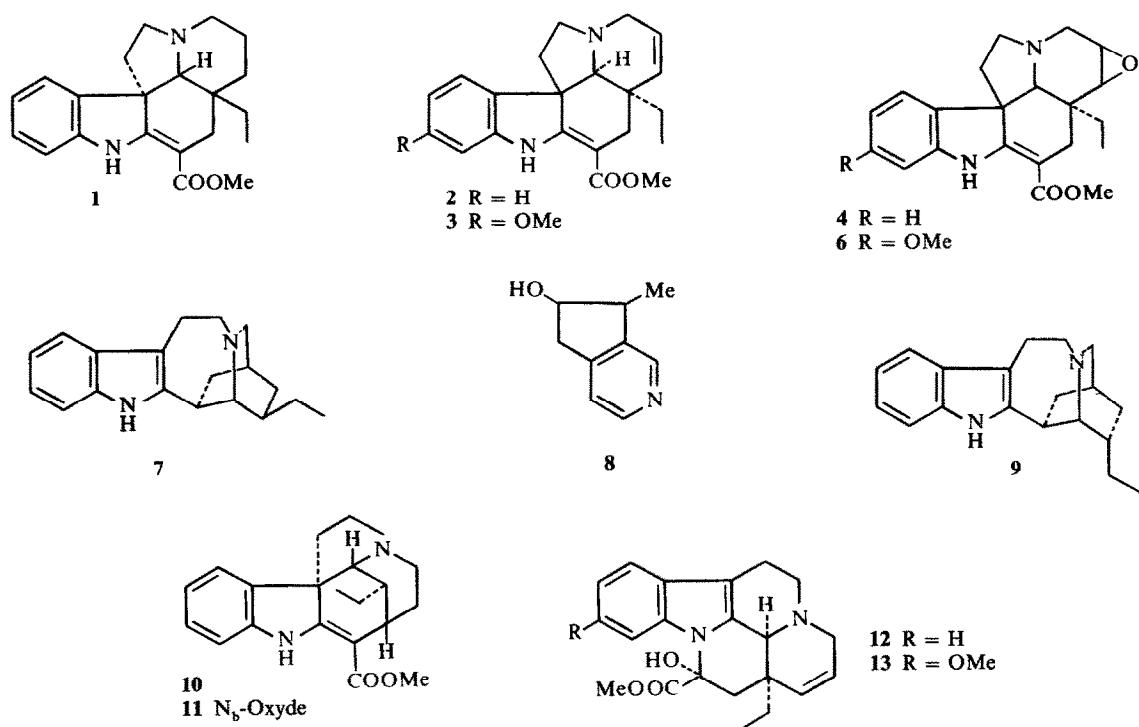
quatre autres alcaloïdes sont des bases nouvelles. Il s'agit des alcaloïdes: A (M = 322), B (M = 338), C (M = 340) et D (M = 534); leur étude structurale est encore en cours.

Tous les alcaloïdes isolés ont été identifiés partout par données spectrales (UV, IR, MS, RMN) en plus des PF et des pouvoirs rotatoires. Dans la majeure partie des cas la comparaison avec un échantillon authentique a permis de confirmer la structure.

PARTIE EXPERIMENTALE

Extraction des alcaloïdes totaux. 12 kg de tiges feuillées, séchées, sont réduites en poudre semi-fine et dégraissées à l'hexane dans un Soxhlet. La poudre, dégraissée, est séchée puis humectée avec de l'ammoniaque diluée à 25% dans un malaxeur. Elle est épuisée par CH₂Cl₂ (Soxhlet) jusqu'à ce que le test de Meyer se révèle négatif sur la poudre. Le CH₂Cl₂ est filtré sur coton puis extrait plusieurs fois par de l'eau chlorhydrique à 5% jusqu'à réaction de Meyer négative sur le CH₂Cl₂. L'eau acide est lavée une fois par le CH₂Cl₂. Elle est alcalinée jusqu'à pH compris entre 7 et 9 en présence de CH₂Cl₂. L'eau, légèrement alcaline, est extraite plusieurs fois par CH₂Cl₂ jusqu'à test de Meyer négatif sur l'eau. Le CH₂Cl₂ est lavé une fois à l'eau, concentré,

* Plantes de Nouvelle Calédonie. Partie 49.



séché, filtré sur verre fritté et évaporé. Il abandonne ainsi un résidu de 1 g (rendement 0.08%).

Isolément des alcaloïdes. Le totum alcaloïdique (1 g) est chromatographié sur une colonne de silice (30 g, granulométrie 0.063 à 0.2 mm) montée par voie humide dans l'hexane. En raison de l'insolubilité des bases dans l'hexane, celles-ci sont dissoutes dans quelques cm³ de CHCl₃. La solution est mélangée à 2 g de silice. Après dessiccation complète la préparation homogène obtenue est ajoutée en tête de la colonne. Des fractions de 10 cm³ sont recueillies. Les résultats de la chromatographie sont: hexane-Et₂O (9:1) A (52 mg), hexane-Et₂O (4:1) B (34 mg) et C (37 mg), hexane-Et₂O (7:3) D (25 mg), hexane-Et₂O (1:1) E (504 mg), Et₂O-F (18 mg), Et₂O-MeOH (19:1) G (21 mg), Et₂O-MeOH (9:1) H (26 mg), Et₂O-MeOH I (135 mg), Et₂O-MeOH (1:1) J (32 mg) et MeOH K (40 mg). L'examen de la fraction B montre l'existence de deux alcaloïdes. Leur séparation est obtenue sur plaque préparative d'alumine G avec: hexane-Me₂CO (23:2) (+) vincadifformine 1 (12 mg) $[\alpha]_{578}^{22} + 535 \pm 5^\circ$ (EtOH) PF 125°; (-) tabersonine 2 (9 mg) $[\alpha]_{578}^{22} - 310 \pm 5^\circ$ (HCl-MeOH). La fraction C contient, en marge des deux alcaloïdes précédents, un troisième alcaloïde. Son isolement est réalisé sur plaque d'alumine G avec le solvant hexane-Me₂CO (17:3) (-) méthoxy-11 tabersonine 3 (27 mg) $[\alpha]_{578}^{22} - 310 \pm 5^\circ$ (CHCl₃). Dans la fraction D deux alcaloïdes sont présents dont la (-) méthoxy-11 tabersonine. Leur séparation est obtenue par chromatographie sur plaque de silice H (Merck) avec hexane-Et₂O (1:1). Le deuxième alcaloïde s'est révélé être: (-) lochnérincine 4 (5 mg) $[\alpha]_{578}^{22} - 430 \pm 5^\circ$ (CHCl₃) PF 194 ± 1°. Outre une faible teneur en alcaloïdes la fraction E contient un composé non alcaloïdique en grande quantité. La faible solubilité de ce dernier dans l'éthanol nous a permis d'en séparer les alcaloïdes qui y sont solubles. Le composé non alcaloïdique a été identifié à l'acide ursolique (483 mg) $[\alpha]_{578}^{22} + 70 \pm 5^\circ$. La fraction alcaloïdique (19 mg) contient essentiellement un alcaloïde qui est purifié par chromatographie sur plaque d'alumine G avec le solvant: hexane-Me₂CO-EtOAc (4:1:1). Cet alcaloïde est identifié à la (-) lochnérincine (méthoxy-11 lochnérincine) 6 (12 mg). $[\alpha]_{578}^{22} - 420 \pm 5^\circ$ (CHCl₃) PF 170°. Dans la fraction F figure essentiellement un alcaloïde qui est purifié par chromatographie sur plaque d'alumine G avec éther. Il a été identifié à la (-) ibogamine 7 (11 mg) $[\alpha]_{578}^{22} - 54 \pm 5^\circ$ PF 164 ± 1°. De la fraction G a été séparé un alcaloïde par utilisation d'une petite colonne d'alumine G (activité II-III) avec comme éluants, différents mélanges d'hexane et d'éther. Cet alcaloïde a été identifié à la vénoterpine 8 (10 mg) PF 130°. Un seul alcaloïde a été isolé de la fraction H. Sa purification est réalisée sur plaque d'alumine G avec Et₂O-hexane (3:2) (+) épi-20 ibogamine 10 (13 mg). Cet alcaloïde possède des spectres UV et MS identiques à ceux de l'ibogamine 8. La comparaison des deux bases par chromatographie sur couche mince montre cependant qu'il s'agit d'entités distinctes. Sur le spectre IR, par ailleurs assez semblable à celui de l'ibogamine, de notables différences apparaissent dans la zone d'identification. Enfin le spectre RMN est pratiquement superposable à celui de l'ibogamine mis à part le signal de la chaîne éthyle déplacé vers les bas champs de 0.04 ppm. Le pouvoir rotatoire positif, plus élevé que celui de l'ibogamine (en valeur absolue), ne nous a pas permis d'effectuer une comparaison avec les données bibliographiques car le composé synthétique obtenu est racémique comme il a été signalé plus haut. De la fraction I deux alcaloïdes ont été isolés sur plaque de silice H (Merck) avec CHCl₃-EtOAc-MeOH (7:1:2) (+) tubotaiwine (014 mg) $[\alpha]_{578}^{22} + 610 \pm 5^\circ$ (CHCl₃) (-) tubotaiwine N_b-oxyde (15 mg) $[\alpha]_{578}^{22} + 590 \pm 5^\circ$ (CHCl₃).

Réduction de la N_b-oxy-tubotaiwine par le fer acétique. 4 mg de N_b-oxy-tubotaiwine sont dissous dans 2 ml HOAc pur puis additionnés de l'huile de fer. Au bout de 36 hr le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté. Le filtrat (couleur rouge) est

additionné progressivement d'une solution aqueuse d'acide citrique jusqu'à coloration jaune. Le milieu (acide) est neutralisé par de l'ammoniaque jusqu'à pH légèrement alcalin. Le milieu est ensuite extrait plusieurs fois par CHCl₃ jusqu'à réaction de Meyer négative sur le filtrat. Le CHCl₃ est séché, filtré sur verre fritté puis évaporé. Le résidu pèse 3 mg. Les MS, UV et IR sont superposables à ceux de la tubotaiwine 11.

Oxydation de la tubotaiwine par l'eau oxygénée. 37 mg de tubotaiwine sont dissous dans un mélange de 5 ml EtOH et 2 ml H₂O₂. Lorsque la totalité de la tubotaiwine a réagi on ajoute au milieu du MnO₂ activé jusqu'à neutralisation complète de l'excès de H₂O₂. Le mélange est filtré sur céléite 545 puis évaporé à sec. Le résidu est repris par du CHCl₃ puis filtré sur verre fritté. Après séchage et filtration le CHCl₃ est évaporé. Les MS, UV et IR du produit obtenu sont superposables à ceux de la N_b-oxy-tubotaiwine 12. La fraction J contient essentiellement de la tubotaiwine N_b-oxyde. La purification est effectuée dans les mêmes conditions que précédemment. Les bases L sont constituées d'alcaloïdes existant en très faibles quantités dans d'autres fractions, qui n'ont pu être isolés et ont été rassemblés. L'examen de cette fraction (46 mg) montre l'existence de deux alcaloïdes. Ils sont séparés par chromatographie sur plaque préparative de silice avec CHCl₃-MeOH (19:1), (+) épi-16 dehydro-14,15 vincamine (3 mg) $[\alpha]_{578}^{22} + 30 \pm 5^\circ$ (CHCl₃) PF 185 ± 1°, 16-épi déhydro-14,15 vincine (4 mg).

REFERENCES

1. Boiteau, P., Allorge, L. et Sevenet, T. (1976) *Adansonia* **15**, 397.
2. Gosset, J., Le Men, J. et Janot, M. M. (1962) *Ann. Pharm. Fr.* **20**, 448.
3. Djerasi, C., Budzikiewicz, H., Wilson, J. M., Gosset, J., Le Men, J. et Janot, M. M. (1962) *Tetrahedron Letters* 235.
4. Plat, M., Le Men, J., Janot, M. M., Wilson, J. M., Budzikiewicz, H., Durham, L. J., Nakagawa, Y. et Djerasi, C. (1962) *Tetrahedron Letters* 271.
5. Pyuskyulev, B., Kompis, I., Ognyanov, I. et Spitteler, G. (1967) *Coll. Czech. Chem. Commun.* **32**, 1289.
6. Gormann, M., Neuss, N., Svoboda, G. H., Barnes, A. J. et Cone, M. J. (1959) *J. Am. Pharm. Assay* **48**, 256.
7. Moza, B. K., Trojanek, J., Bose, A. K., Das, K. G. et Funke, P. (1964) *Lloydia* **27**, 416.
8. Moza, B. K., Trojanek, J., Bose, A. K., Das, K. G. et Funke, P. (1964) *Tetrahedron Letters* 2561.
9. Ruzicka, L., Jeger, O., Redel, J. et Volli, E. (1945) *Helv. Chim. Acta* **28**, 199.
10. Zurcher, A., Jeger, O. et Ruzicka, L. (1964) *Helv. Chim. Acta* **37**, 2145.
11. Moza, B. K. et Trojanek, J. (1962) *Chem. Ind. (Lond.)* 1425.
12. Potier, P., Bui, A. M., Das, B. C., Le Men, J. et Boiteau, P. (1968) *Ann. Pharm. Fr.* **26**, 621.
13. Biemann, K. et Friedmann-Spitteler, M. (1961) *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4805.
14. Ray, A. B. et Chatterjee, A. (1968) *Tetrahedron Letters* **23**, 2763.
15. Büchi, G., Coffen, D. L., Koscius, K., Sonnet, P. E. et Ziegler, F. E. (1966) *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3099.
16. Kump, W. G., Patel, M. B., Rowson, J. M. et Schmid, H. (1964) *Helv. Chim. Acta* **47**, 1497.
17. Pinar, M., Renner, U., Hesse, M. et Schmid, H. (1972) *Helv. Chim. Acta* **55**, 2972.
18. Cave, A., Bouquet, A. et Das, B. C. (1971) *Compt. Rend.* **272**, 1367.
19. Kan-Fan, C., Besselière, R., Cave, A., Das, B. C. et Potier, P. (1971) *Compt. Rend.* **272**, 1431.