

ALCALOÏDES DES FEUILLES ET ÉCORCES DE TRONC D'*ALSTONIA ODONTOPHORA**[†]

J. VERCAUTEREN, G. MASSIOT, T. SEVENET, J. LÉVY, L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MEN (✉)

Faculté de Pharmacie (E.R.A. au C.N.R.S. No. 319), 51, rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex, France

(Received 26 January 1979)

Key Word Index—*Alstonia odontophora*; Apocynaceae; monomeric and dimeric indole alkaloids.

Abstract—Six known indole alkaloids were isolated from the leaves and stem bark of *Alstonia odontophora*: vincamajine, 11-methoxy-akuammicine, quebrachidine, pleiocarpamine, antirhine, pleiocorine and pleiocraline, along with the novel bisindole, *N*(1')-demethylpleiocorine.

Dans le cadre de l'étude chimiotaxinomique des *Alstonia* néocalédoniens, la présente publication décrit les alcaloïdes isolés des feuilles et des écorces de tronc d'*A. odontophora* Boiteau récoltées en Nouvelle-Calédonie à la montagne des sources et identifiées par l'un de nous (T.S.) sous l'ancien nom [1] d'*Alstonia roeperi* V. Heurck et Mull. Arg. (échantillon No. 164).

Alcaloïdes des feuilles

Les alcaloïdes totaux (A.T.) (4.3 g%) sont obtenus selon la méthode habituelle. Quatre alcaloïdes (F_1 à F_4 par ordre de polarité croissante) sont isolés par chromatographie (colonne d' Al_2O_3 , éluants successifs C_6H_6 , Et_2O , MeOH).

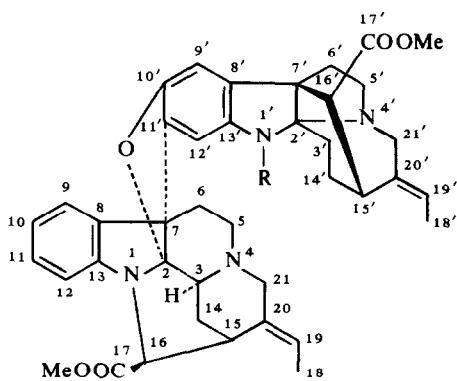
Alcaloïdes F₁: pléiocorine 1 et F_4 : pléiocraline 2. Ils sont identifiés respectivement par comparaison directe (ccm, $[\alpha]_{\text{D}}$, UV, IR, SM et RMN ^1H) avec des échantillons de référence, à la pléiocorine 1 [2] et à la pléiocraline 2 [3]. Outre leur différence de polarité, deux méthodes physiques simples permettent de distinguer ces alcaloïdes isomères (formule brute $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5$, M^{+} 674) dont les constantes physiques sont très proches. Le spectre UV de la pléiocorine 1 (EtOH neutre, λ_{max} nm: 247 (15500), 297 (2700), 342 (6700) subit par acidifica-

tion (HCl 5 M) de la solution un net effet hypsochrome (λ_{max} nm: 244, 295, 328) caractéristique de l'enchaînement Ph—N—C—N [4]. Dans les mêmes conditions celui de la pléiocraline 2 n'est pratiquement pas modifié: (EtOH neutre, λ_{max} nm (ε): 247 (13700), 298 (4000), 330 (6300); λ_{min} nm: 234 (13200), 283 (3800), 305 (3800); EtOH-HCl 5 M, λ_{max} nm: 244, 296, 328).

Le spectre de RMN ^1H (240 MHz) de la pléiocraline 2 présente dans la région 3.70–4.20 ppm des signaux pour quatre protons dont deux, correspondant à ceux portés par les carbones C(2') et C(3'), sont absents du spectre de la pléiocorine 1.

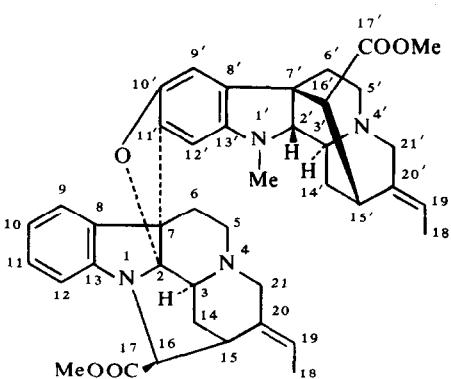
Alcaloïde F₂: méthoxy-11 akuammicine. Le composé F₂ a des propriétés spectrales (UV, IR, SM et RMN ^1H) identiques à celles décrites pour la méthoxy-11 akuammicine [5].

Alcaloïde F₃: desméthyl-N(1') pléiocorine 3. Le spectre de masse de cet alcaloïde apparemment nouveau présente un ion moléculaire à m/e 660 (M^{2+} 330) et un pic à m/e 601 (M^{+} — COOMe) à l'exclusion de tout autre pic significatif. Son spectre IR (CHCl_3) montre une bande à 3380 cm^{-1} attribuable à un groupement N—H et des bandes intenses à 1760 , 1735 et 1610 cm^{-1} . Son spectre UV (MeOH neutre, λ_{max} nm: 243, 295, 335) subit par



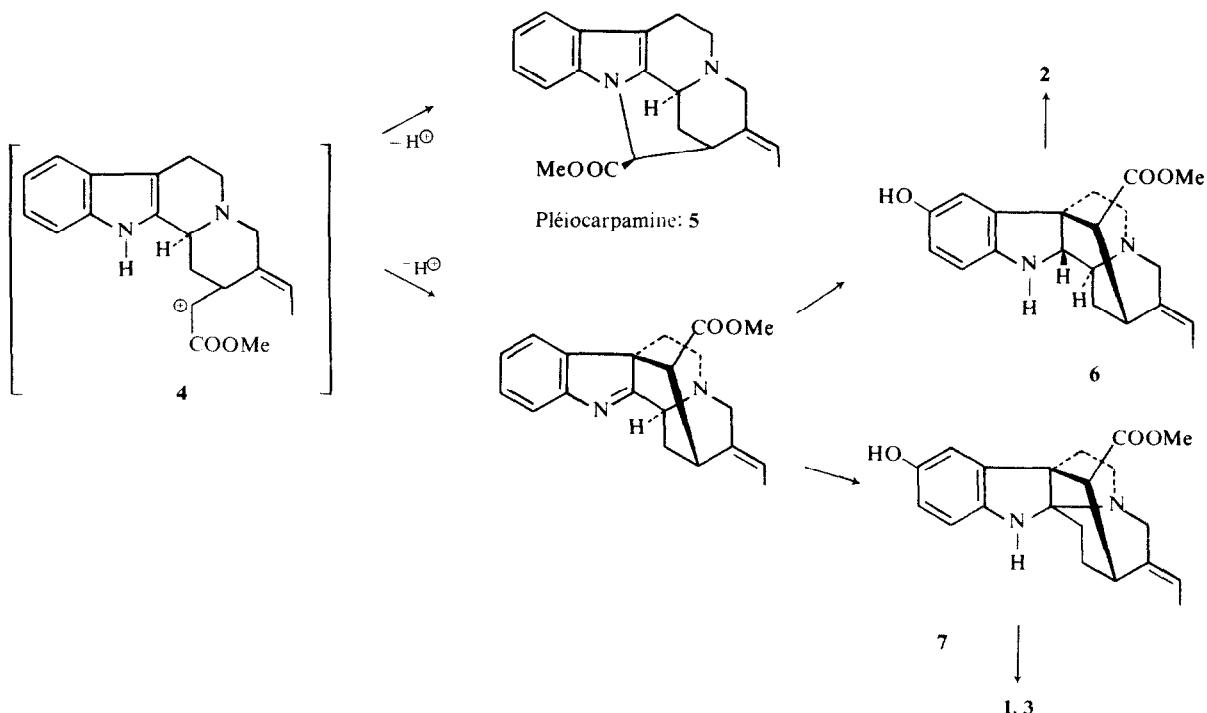
1 R = Me: pléiocorine

3 R = H: desmethyl-N(1')pléiocorine



2 Pléiocraline

* Plantes de Nouvelle Calédonie, LVI. LV—Tillequin, F., Koch, M., Bert, M. et Sevenet, T. (1979) *J. Nat. Prod.* **42**, 92.



acidification de la solution (HCl 5 M) un net déplacement hypsochrome (240, 293, 323 nm). Son spectre de RMN ^1H (240 MHz) montre six protons aromatiques dont deux sous forme de singulets à 6.67 et 6.61 ppm, deux protons oléfiniques, (massif, centré sur 5.43 ppm), trois doublets centrés sur 4.63 ppm, ($J = 4$ Hz), 4.03 ($J = 12$ Hz), 3.88 ($J = 15$ Hz), deux singulets de trois protons chacun à 3.71 et 3.70 ppm et deux doublets ($J = 7$ Hz) à 1.56 et 1.54 ppm.

Les caractères spectraux de F_3 sont proches de ceux de la pléiocorine 1. En particulier, la partie 'pléiocarpamine' y est caractérisée par le doublet ($J = 4$ Hz) à 4.63 ppm (RMN ^1H) attribuable au proton porté par le C(16) et par la double bande carbonyle à 1760–1735 cm^{-1} dans le spectre IR [6]. L'absence de *N*-méthyl (2.70 ppm), la présence de signaux correspondant à deux protons seulement dans la région 3.70–4.20 ppm du spectre de RMN ^1H ainsi que le net déplacement hypsochrome subi par le spectre UV en milieu acide suggèrent la présence d'une partie 'desméthyl vincorine'.

L'hypothèse de structure 3 est confirmée par la transformation de l'alcaloïde F_3 en pléiocorine 1 par action du formaldéhyde en milieu réducteur.

Alcaloïdes des écorces de tronc

Les alcaloïdes totaux (4.2 g %) obtenus selon le protocole habituel sont chromatographiés sur colonne d' Al_2O_3 éluee successivement par C_6H_6 , Et_2O , MeOH . Des séparations par chromatographie par couche épaisse et des cristallisations ultérieures permettent d'isoler cinq alcaloïdes (T_1 à T_5 par ordre de polarité croissante). Ils sont respectivement identifiés par comparaison directe (ccm, UV, IR, RMN ^1H , $[\alpha]_{\text{D}}$, SM) avec des échantillons authentiques à: T_1 = vincamajine [7], T_2 = quebrachidine [8], T_3 = méthoxy-11 akuammicine [5], T_4 = pléiocarpamine [6] et T_5 = antirhine [9].

Les alcaloïdes isolés des diverses parties d'*Alstonia*

odontophora appartiennent tous au type I, le plus primitif des alcaloïdes du groupe de l'indole [10]. La présence d'antirhine n'avait pas encore été signalée dans le genre *Alstonia*.

La présence dans les seules feuilles des alcaloïdes dimères pléiocorine, desméthyl-*N*(1') pléiocorine et pléiocarline laisse suspecter un mécanisme de couplage oxydatif entre les deux monomères, ou mieux, à partir d'un précurseur commun 4. Le couplage oxydatif de 5 avec l'un des phénols 6 ou 7, éventuellement accompagné de *N*-méthylation, conduirait aux alcaloïdes dimères 1, 2 et 3.

PARTIE EXPÉIMENTALE

Les spectres de RMN ^1H sont enregistrés dans le deutérochloroforme, sauf indication contraire, avec le TMS comme indicateur interne ($\delta = 0$). Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme.

Extraction et isolement des alcaloïdes des feuilles. 850 g de poudre sont tritürés avec 510 ml d'ammoniaque au 1/2 et lixivés par 20 l. d'acétate d'éthyle. Le lixiviat est extrait par l'eau sulfurique à 2 %. La solution aq. alcalinisée par NH_4OH en présence de CHCl_3 est extraite par le CHCl_3 . La solution chloroformique lavée, séchée et évaporée jusqu'à siccité laisse un résidu de 3.65 g d'A.T. bruts. Une chromatographie sur colonne d'alumine (93 g) avec des fractions de 80 ml permet de séparer F_1 = pléiocorine 1 (11 % des A.T. bruts), F_2 = méthoxy-11 akuammicine 3 (1.5 %), F_3 = desméthyl-*N*(1') pléiocorine 4 (4.5 %), et F_4 = pléiocarline 2 (9.5 %).

Extraction et isolement des alcaloïdes des écorces de tronc. 860 g de poudre subissent un traitement identique et fournissent 3,617 g d'A.T. bruts. Une chromatographie sur colonne d' Al_2O_3 permet d'isoler: T_1 = vincamajine (15 % des A.T. bruts), T_2 = quebrachidine (8 %), T_3 = méthoxy-11 akuammicine (4.4 %), T_4 = pléiocarpamine (8.3 %) et T_5 = antirhine (6 %).

Description de l'alcaloïde F₂ = méthoxy-11 akuammicine 3.

Réactif cérique: bleu foncé— R_f , 0.3 (plaqué GF₂₅₄ alcaline C₆H₆ 60, Et₂O 40, MeOH 10); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 233 (10800), 252 (ép., 8900), 303 (ép., 7000), 327 (10000); UV $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 273 (2400), 311 (7800); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3380, 1670, 1600 SM; M⁺⁺ à m/e 352 (80%) m/e 337, 321, 292, 282, 277, 264, 263, 255, 250, 246, 234, 232, 222, 214, 210, 194, 188, 186, 180, 167, 154, 121 (100%); RMN ¹H: δ 1.62 (3H, d, J = 7 Hz), 3.75 (3H, s, OMe), 3.77 (3H, s, OMe), 5.30 (1H, q, J = 7 Hz), 6.43 (2H, dd + d, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8 Hz), 8.95 (1H, s, N—H) échangeable par D₂O.

Alcaloïde F₃ 3. Amorphe, [α]_D +80° (CHCl₃, c 1.0), réactif cérique: jaune, (R_f 0.25 dans CHCl₃—MeOH, 90:10 sur plaques Merck GF₂₅₄). SM: 660 (100%, M⁺), 601 (37%, M — 59), 330 (8%, M²⁺). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH neutre}}$ nm (ϵ): 243 (13200), 295 (3000), 333 (5400); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-HClO}_4}$ 50% nm: 240, 293, 323; $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH neutre}}$ nm (ϵ): 234 (12900), 276 (2600), 306 (2400); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3380, 2950, 2850, 1760, 1735, 1690, 1375, 1290, 750, 735; RMN (240 MHz): δ 7.0 (2H, m), 6.74 (1H, t), 6.67 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.26 (1H, d), 5.43 (2H, m), 4.63 (1H, d), 4.03 (1H, d), 3.88 (1H, d), 3.71 (3H, s), 3.70 (3H, s), 1.56 (3H, d), 1.54 (3H, d).

Méthylation de F₃ → 1. Dans 0.5 ml d'acide acétique glacial sont dissous 15 mg de 3 additionnés de 0.8 ml de formaldéhyde (solution à 36%) et de 15 mg de NaBH₃CN en plusieurs fois. Après 2 hr d'agitation à température ordinaire et addition de 10 ml d'eau, la solution est alcalinisée puis extraite par le CHCl₃. Le traitement habituel conduit à l'isolement de 6 mg de produit identifié à la pléiocorine 1 (ccm, IR, SM, RMN).

Remerciements—Nous remercions les Docteurs J. P. Cosson, B. C. Das, C. Kan-Fan, J. A. Lamberton, H.-P. Husson et P.

Potier pour la fourniture d'échantillons de référence, le Docteur B. C. Das pour la réalisation de spectres de masse et de fructueuses discussions. Les spectres de RMN ¹H à 240 MHz ont été réalisés grâce à l'obligeance du Docteur S. K. Kan à l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay [11].

BIBLIOGRAPHIE

- Boiteau, P., Allorge, L. et Sevenet, T. (1977) *Adansonia* **16**, 465.
- Das, B. C., Cosson, J. P., Lukacs, G. et Potier, P. (1974) *Tetrahedron Letters* 4299.
- Das, B. C., Cosson, J. P. et Lukacs, G. (1977) *J. Org. Chem.* **42**, 2785.
- Hodson, H. F. et Smith, G. F. (1957) *J. Chem. Soc.* 1877.
- Cook, J. M. et Le Quesne, P. W. (1975) *J. Org. Chem.* **40**, 1367.
- Hesse, M., Philipsborn, W. v., Schuman, D., Spitteler, G., Spitteler-Friedmann, M., Taylor, W. I., Schmid, H. et Karrer, P. (1964) *Helv. Chim. Acta* **47**, 878.
- Janot, M.-M. et Le Men, J. (1955) *C.R. Acad. Sci. Paris* **241**, 767.
- Gorman, M., Burlingame, A. L. et Biemann, K. (1963) *Tetrahedron Letters* 39.
- Johns, S. R., Lamberton, J. A. et Occolowitz, J. L. (1967) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 229.
- Le Men, J. et Taylor, W. I. (1965) *Experientia* **21**, 508.
- Gonord, P., Duret, C., Vibet, C., Salset, J. et Kan, S. K. (1973) *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725.