

# 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 Cédex, 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*: vin-camajine, 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  $C_6H_6$ ,  $Et_2O$ ,  $MeOH$ ).

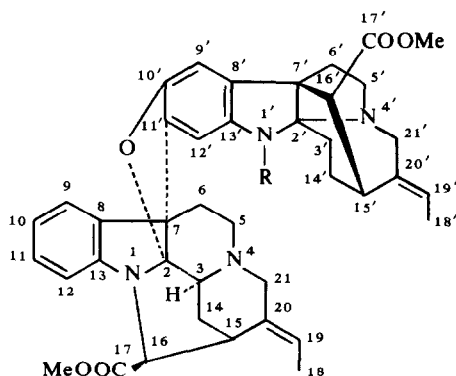
**Alcaloïdes  $F_1$ : pléiocorine 1 et  $F_4$ : pléiocraline 2.** Ils sont identifiés respectivement par comparaison directe (ccm,  $[\alpha]_D$ , UV, IR, SM et RMN  $^1H$ ) avec des échantillons de référence, à la pléiocorine 1 [2] et à la pléiocraline 2 [3]. Outre leur différence de polarité, deux méthodes physiques simples permettent de distinguer ces alcaloïdes isomères (formule brute  $C_{41}H_{46}N_4O_5$ ,  $M^{++}$  674) dont les constantes physiques sont très proches. Le spectre UV de la pléiocorine 1 ( $EtOH$  neutre,  $\lambda_{max}$  nm ( $\epsilon$ ): 247 (15500), 297 (2700), 342 (6700) subit par acidifica-

tion ( $HCl$  5 M) de la solution un net effet hypsochrome ( $\lambda_{max}$  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,  $\lambda_{max}$  nm ( $\epsilon$ ): 247 (13700), 298 (4000), 330 (6300);  $\lambda_{min}$  nm: 234 (13200), 283 (3800), 305 (3800);  $EtOH-HCl$  5 M,  $\lambda_{max}$  nm: 244, 296, 328).

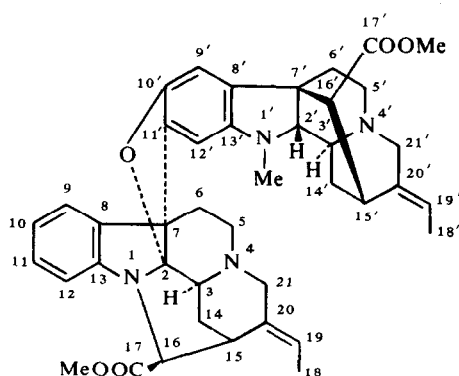
Le spectre de RMN  $^1H$  (240 MHz) de la pléiocraline 2 présente dans la région 3.70–4.20 ppm des signaux pour quatre protons dont deux, correspondant à ceux portés par les carbones C(2') et C(3'), sont absents du spectre de la pléiocorine 1.

**Alcaloïde  $F_2$ : méthoxy-11 akuammicine.** Le composé  $F_2$  a des propriétés spectrales (UV, IR, SM et RMN  $^1H$ ) identiques à celles décrites pour la méthoxy-11 akuammicine [5].

**Alcaloïde  $F_3$ : 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  $3380\text{ cm}^{-1}$  attribuable à un groupement  $N-H$  et des bandes intenses à  $1760$ ,  $1735$  et  $1610\text{ cm}^{-1}$ . Son spectre UV ( $MeOH$  neutre,  $\lambda_{max}$  nm: 243, 295, 335) subit par

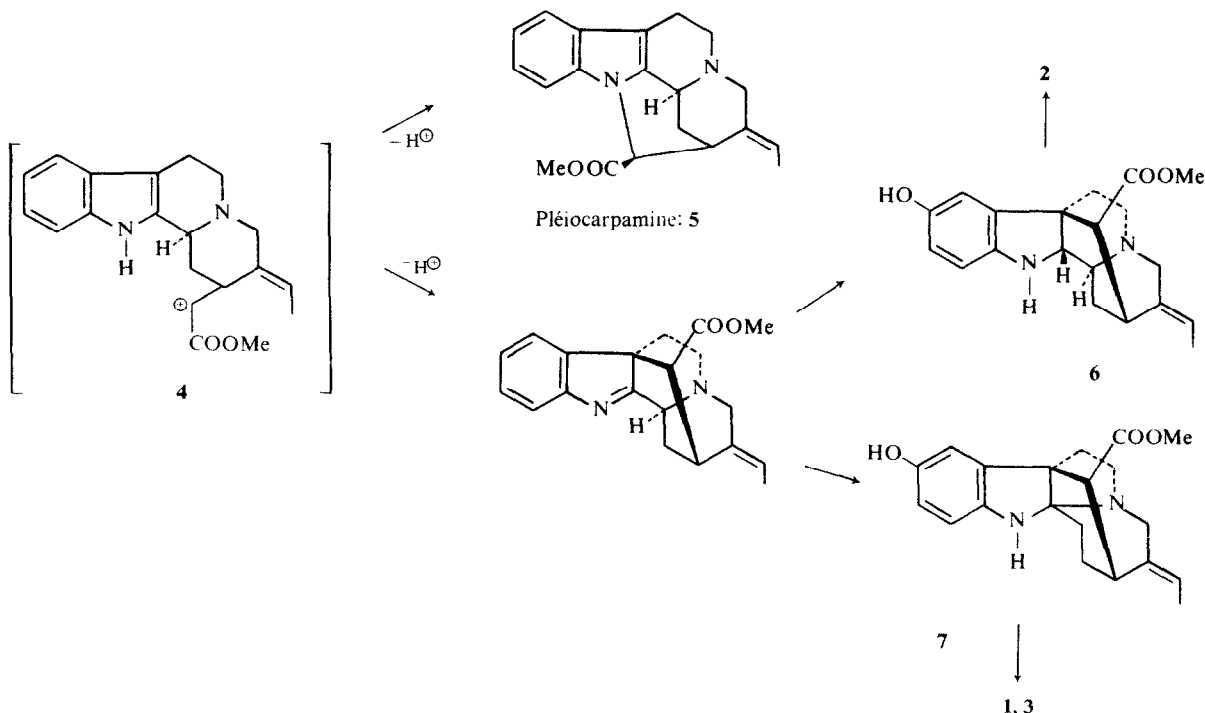


1 R = Me: pléiocorine  
3 R = H: desméthyl-*N*(1')pléiocorine



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 hypochrome (240, 293, 323 nm). Son spectre de RMN  $^1\text{H}$  (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  $^1\text{H}$ ) attribuable au proton porté par le C(16) et par la double bande carbonyle à  $1760\text{--}1735\text{ cm}^{-1}$  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  $^1\text{H}$  ainsi que le net déplacement hypochrome 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'alkaloïde  $F_3$  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' $\text{Al}_2\text{O}_3$  éluée successivement par  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , MeOH. Des séparations par chromatographie sur 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  $^1\text{H}$ ,  $[\alpha]_D$ , 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  $T_5$  = antirrhine [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'antirrhine 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 pléiocraline 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 EXPÉRIMENTALE

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  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 triturés avec 510 ml d'ammoniaque au 1/2 et lixiviés par 20 l. d'acétate d'éthyle. Le lixiviat est extrait par l'eau sulfurique à 2%. La solution aq. alcalinisée par  $\text{NH}_4\text{OH}$  en présence de  $\text{CHCl}_3$  est extraite par le  $\text{CHCl}_3$ . 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  $F_4$  = pléiocraline 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' $\text{Al}_2\text{O}_3$  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  $T_5$  = antirrhine (6 %).

**Description de l'alcaloïde  $F_2$  = méthoxy-11 akuammicine 3.** Réactif cérique: bleu foncé— $R_f$  0.3 (plaque GF<sub>254</sub> alcaline C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 60, Et<sub>2</sub>O 40, MeOH 10); UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ): 233 (10800), 252 (ép., 8900), 303 (ép., 7000), 327 (10000); UV  $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ): 273 (2400), 311 (7800); IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3380, 1670, 1600 SM: M<sup>+</sup> 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 <sup>1</sup>H:  $\delta$  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 D<sub>2</sub>O.

**Alcaloïde  $F_3$  3.** Amorphe,  $[\alpha]_D +80^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c$  1.0), réactif cérique: jaune, ( $R_f$  0.25 dans CHCl<sub>3</sub>—MeOH, 90:10 sur plaques Merck GF<sub>254</sub>). SM: 660 (100%, M<sup>+</sup>), 601 (37%, M — 59), 330 (8%, M<sup>2+</sup>). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH neutre}}$  nm ( $\epsilon$ ): 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 ( $\epsilon$ ): 234 (12900), 276 (2600), 306 (2400); IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3380, 2950, 2850, 1760, 1735, 1690, 1375, 1290, 750, 735; RMN (240 MHz):  $\delta$  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  $F_3 \rightarrow 1$ .** 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 NaBH<sub>3</sub>CN 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 CHCl<sub>3</sub>. 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 <sup>1</sup>H 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

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