

TROIS NOUVEAUX ALCALOÏDES BIS-INDOLIQUES DE *FLINDERSIA FOURNIERI**

FRANÇOIS TILLEQUIN et MICHEL KOCH

Laboratoire de Matière Médicale, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
4 Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

(Reçu le 23 janvier 1979)

Key Word Index—*Flindersia fournieri*; Rutaceae; bis-indole alkaloids; borreverine; isoborreverine; chemical correlation.

Abstract—Three new bis-indole alkaloids were isolated from *Flindersia fournieri*. Their structures were elucidated by spectral analysis and chemical correlation with the major alkaloids of the plant.

INTRODUCTION

Lors d'une étude préliminaire [1], ont été décrits les alcaloïdes majeurs isolés de *Flindersia fournieri* Panch. et Seb., Rutaceae neo-calédonienne. La présente publication relate la détermination de structure des alcaloïdes peu polaires de cette espèce. L'extraction et l'isolement des alcaloïdes seront décrits ultérieurement (Tillequin *et al.*, résultats non publiés).

RÉSULTATS

Trois alcaloïdes nouveaux sont isolés (Tillequin *et al.*, résultats non publiés) des tiges feuillées de *Flindersia fournieri*: la diméthyl-4,4' isoborréverine 1, la méthyl-4 borréverine 5 et la méthyl-4 isoborréverine 2. Leurs structures sont établies par corrélations spectrales et chimiques avec les alcaloïdes majoritaires: borréverine 4 et isoborréverine 3.

La diméthyl-4,4' isoborréverine: $[\alpha]_{578}^{20} = 0^\circ$ (CHCl_3), n'a pu être encore obtenue à l'état cristallisé. Son spectre UV (EtOH): λ_{max} nm: 224, 286 et 294 est de type indolique. Son spectre de masse présente un pic moléculaire à $M^+ = 508$ ($\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_4$), soit un gain de 28 unités de masse correspondant à deux groupements méthyle par rapport à l'isoborréverine 3. Les ions correspondant à la rupture d'une seule chaîne latérale (1) à m/e 451 (a), 450 (b) et 199 (c: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2$) subissent un gain de 14 unités de masse tandis que les ions caractéristiques du

squelette isoborréverine à m/e 405 (d), 264 (e), 262 (f), 197 (g) et 182 (h) restent inchangés (Tableau 1). Le spectre de RMN du ^1H , très voisin de celui de l'isoborréverine, s'en distingue néanmoins par la présence de deux signaux supplémentaires attribuables à des groupements N—Me. Il présente en effet quatre singulets de trois protons à 2.36, 2.37, 2.41 et 2.44 ppm et un seul proton échangeable contre D_2O à 8.54 ppm. L'ensemble de ces données permet d'envisager une structure de diméthyl-4,4' isoborréverine 1. Cette structure est confirmée et la stéréochimie établie par corrélation chimique.

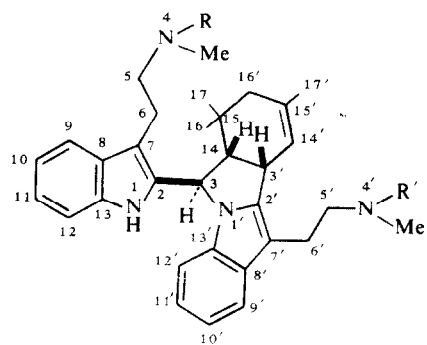
L'isoborréverine 3, traitée par $\text{HCHO}-\text{AcOH}-\text{NaBH}_3\text{CN}$ conduit en effet à l'alcaloïde 1 identique au produit naturel.

La méthyl-4 borréverine: $[\alpha]_{578}^{20} = 0^\circ$ (CHCl_3), n'a pu être obtenue à l'état cristallisé. Son spectre UV (EtOH): λ_{max} nm: 226, 250 (ep), 286 et 294 révèle la présence conjointe d'un chromophore indole et d'un chromophore dihydroindole. Son spectre de masse montre un pic moléculaire à $M^+ = 494$, soit un gain de 14 unités de masse, correspondant à un groupement méthyle, par rapport à la borréverine 4. La présence d'un pic très intense à m/e 172 (i) et l'absence de pic à m/e 186 indiquent que l'enchaînement de type éserine [2] présent dans la borréverine reste inchangé. Le groupement méthyle supplémentaire est donc porté par le N_4 , position confirmée par la présence de pics intenses à m/e 437 (j) et 436 (k) correspondant à une rupture de la chaîne latérale de la molécule. Les spectres IR et de RMN du ^1H sont très proches de ceux de la borréverine. Ce dernier se distingue par la présence d'un singulet de 6 protons à 2.42 ppm attribuable au groupement NMe_2 . L'ensemble de ces données permet d'envisager une structure de

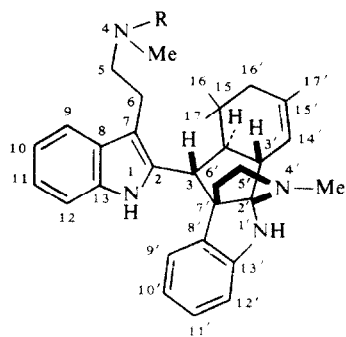
* Plantes de Nouvelle-Calédonie, 59.58: Nouveaux alcaloïdes de *Knightia strobilina*—Lounasmaa, M., Pusset, J. et Sevenet, T. (1979) *Phytochemistry* (sous presse).

Tableau 1.

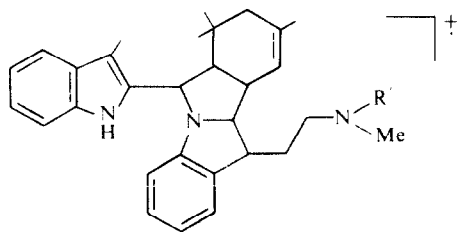
	M^+	a	b	c	m/e	d	e	f	g	h
1	508	451	450	199	405	264	262	197	182	182
2	494	437	436	185	405	264	262	197	182	182
3	480	437	436	185	405	264	262	197	182	182



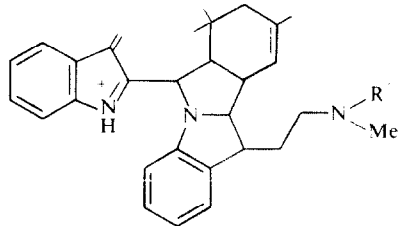
- 1 R = Me; R' = Me
 2 R = Me; R' = H
 3 R = H; R' = H



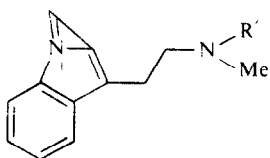
- 4 R = H
 5 R = Me



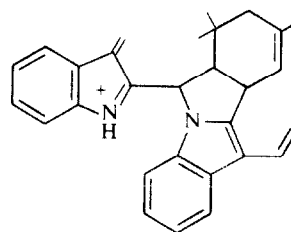
a



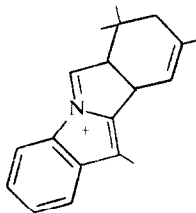
b



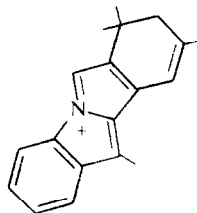
c



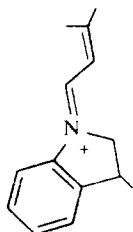
d



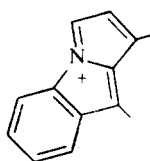
e



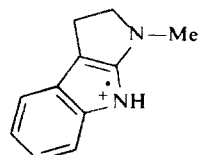
f



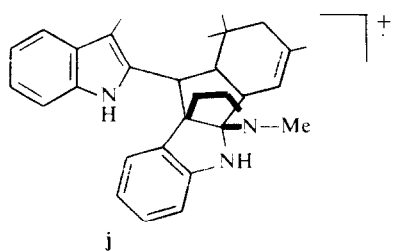
g



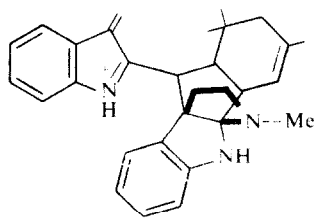
h



i



j



k

méthyl-4 borrvérine **5**, structure confirmée par corrélation chimique. Le traitement de la borrvérine **4** par $\text{HCHO}-\text{AcOH}-\text{NaBH}_3\text{CN}$ conduit au produit **5** identique à la méthyl-4 borrvérine naturelle.

La méthyl-4 isoborrvérine cristallise dans Me_2CO , $F = 209^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = 0^\circ$ (CHCl_3). Son spectre UV (EtOH) λ_{max} nm: 225, 286 et 294 est de type indolique. Le pic moléculaire apparaît sur son spectre de masse à $M^+ = 494$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4$), indiquant un gain de 14 unités de masse soit d'un groupement méthyle par rapport à l'isoborrvérine **3**. La présence d'un pic à m/e 185 (ion c: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2$) et l'absence de pic à m/e 199 traduisent une substitution sur le N_4 de l'isoborrvérine. Le spectre de RMN du ^1H se distingue de celui de l'isoborrvérine par la présence de trois singulets de trois protons chacun à 2.35, 2.37 et 2.40 ppm attribuables à trois groupements NMe et de deux protons échangeables contre D_2O à 8.92 et 3.29 ppm. L'ensemble de ces données permet de conclure à une structure de méthyl-4 isoborrvérine. Cette structure est corroborée et la stéréochimie établie par un traitement de l'alcaloïde naturel **2** par $\text{HCHO}-\text{AcOH}-\text{NaBH}_3\text{CN}$ qui conduit à la diméthyl-4,4' isoborrvérine **1**.

DISCUSSION

Les tiges feuillées de *Flindersia fournieri* présentent une remarquable homogénéité quant à leur composition chimique. En effet, tous les alcaloïdes bis-indoliques isolés et identifiés jusqu'ici peuvent être considérés comme dérivant biogénétiquement d'une unité borrvérine monomère [3]. Cette considération nous a amenés à adopter désormais pour les alcaloïdes dimères une numération biogénétique différant sensiblement de celle utilisée lors du premier isolement d'alcaloïdes de cette série [4].

PARTIE EXPÉRIMENTALE

L'extraction et l'isolement des alcaloïdes de *Flindersia fournieri* seront décrits ultérieurement (Tillequin *et al.*, résultats non publiés).

Caractéristiques des alcaloïdes isolés. Diméthyl-4,4' isoborrvérine 1. Base amorphe; $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_4$; $[\alpha]_{578}^{20} = 0^\circ$ (CHCl_3); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 224 (4.65), 286 (4.11), 294 (4.10); IR ν_{max} cm^{-1} : 3400, 2940, 2875, 2835, 2795, 1465, 1310, 1050, 1020, 745; SM m/e (%): 508 (M^+) (100), 451 (15), 450 (46), 406 (16), 405 (51), 264 (18), 262 (39), 199 (18), 198 (19), 197 (20), 182 (35), 149 (10), 133 (50), 130 (24); SMHR m/e = 508: $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_4$ (tr.: 508, 3563; calc.: 508, 3566), m/e = 199: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2$ (tr.: 199, 1234; calc.: 199, 1235); RMN (80 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 0.77 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.44 (3H, s), 5.46 (2H, m), 6.35–7.95 (8 Ar-H), 8.54 (1H, ech. D_2O). **Méthyl-4 borrvérine 5.** Base amorphe; $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4$; $[\alpha]_{578}^{20} = 0^\circ$ (CHCl_3); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 226 (4.53), 250 (ep., 3.96), 286 (4.01), 294 (4.01); IR ν_{max} cm^{-1} : 3400, 2970, 2940, 2880, 1615, 1495, 1470, 755, 745; SM m/e (%): 494 (M^+) (72), 437 (37), 436 (100), 394 (8), 393 (23), 271 (20), 264 (18), 262 (16), 250 (22), 229 (17), 223 (30), 205 (24), 199 (25), 198 (31), 197 (38), 185 (42), 182

(43), 172 (84), 171 (38), 168 (28), 149 (14), 144 (71), 130 (31); RMN (80 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 0.33 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.42 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.80 (1H, ech. D_2O), 5.63 (1H, s), 5.83–7.82 (8 Ar-H), 7.05 (1H, ech. D_2O).

Méthyl-4 isoborrvérine 2. Cristallise dans Me_2CO : $F = 209^\circ$; $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4$; $[\alpha]_{578}^{20} = 0^\circ$ (CHCl_3); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 225 (4.79), 286 (4.23), 294 (4.23); IR ν_{max} cm^{-1} : 3400, 2935, 2875, 2835, 2800, 1465, 1305, 1045, 1015, 745; SM m/e (%): 494 (M^+) (15), 437 (8), 436 (10), 406 (10), 405 (15), 393 (4), 289 (15), 278 (23), 264 (9), 262 (19), 223 (100), 205 (85), 197 (10), 185 (65), 182 (62), 170 (44), 167 (38), 156 (54), 149 (12), 144 (40), 130 (31); SMHR: m/e = 494: $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4$ (tr.: 494, 3423; calc.: 494, 3409), m/e = 185: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2$ (tr.: 185, 1080; calc.: 185, 1079); RMN (80 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 0.74 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.29 (1H, ech. D_2O), 5.41 (2H, m), 6.28–7.82 (8 Ar-H), 8.92 (1H, ech. D_2O).

Corrélations chimiques. Hémisynthèse de la diméthyl-4,4' isoborrvérine 1. 150 mg d'isoborrvérine **3** sont dissous dans un mélange HCHO à 30% (12 ml)– AcOH (3 ml); après addition de 1.5 g de NaBH_3CN , la solution est maintenue à 0° pendant 1.5 hr, sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est ensuite dilué à l'eau, alcalinisé par NH_4OH et extrait par 3×30 ml de CHCl_3 . La solution CHCl_3 est lavée à l'eau, séchée et distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu obtenu (180 mg), chromatographié sur colonne de silice, permet d'isoler 60 mg d'un produit identique à la diméthyl-4,4' isoborrvérine **1** naturelle (UV, IR, SM, RMN, CCM).

Hémisynthèse de la méthyl-4 borrvérine 5. 15 mg de borrvérine **4** sont dissous dans un mélange HCHO à 30% (0.8 ml)– AcOH (0.2 ml); après addition de 120 mg de NaBH_3CN , la solution est maintenue à 0° pendant 40 min sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est ensuite dilué à l'eau, alcalinisé par NH_4OH et extrait par 3×10 ml de CHCl_3 . Cette opération est répétée 10 fois* et les solutions CHCl_3 réunies sont lavées à l'eau, séchées et distillées sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu obtenu (200 mg), chromatographié sur colonne de silice, permet d'isoler 43 mg d'un produit identique à la méthyl-4 borrvérine **5** naturelle (UV, IR, SM, RMN, CCM).

Méthylation de la méthyl-4 isoborrvérine 2. 60 mg de méthyl-4 isoborrvérine **2** sont dissous dans un mélange HCHO à 30% (8 ml)– AcOH (2 ml); après addition de 1 g de NaBH_3CN , la solution est maintenue à 0° pendant 1.5 hr, sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est ensuite dilué à l'eau, alcalinisé par NH_4OH et extrait par 3×25 ml de CHCl_3 . La solution CHCl_3 est lavée à l'eau, séchée et distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu obtenu (90 mg), chromatographié sur colonne de silice permet d'isoler 15 mg d'un produit identique à la diméthyl-4,4' isoborrvérine **1** (UV, IR, SM, RMN, CCM).

BIBLIOGRAPHIE

1. Tillequin, F., Koch, M., Bert, M. et Sevenet, T. (1979) *Lloydia* **42**, 92.
2. Budzidiewicz, H., Djerassi, C. et Williams, D. H. (1964) *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry* Tome 1, p. 162. Holden Day, New York.
3. Tillequin, F., Koch, M., Pousset, J. L. et Cavé, A. (1978) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 826.
4. Pousset, J. L., Cavé, A., Chiaroni, A. et Riche, C. (1977) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 261.

* La nécessité d'éviter la transposition en série isoborrvérine [3] impose d'opérer sur de faibles quantités de borrvérine; seules comptibles avec un temps de réaction relativement court.