

## BENZYL-2 PSEUDOTROPANES ET DIHYDRO $\gamma$ -PYRANOTROPANES, ALCALOÏDES DE *KNIGHTIA STROBILINA*\*

MAURI LOUNASMAA,<sup>†</sup> JACQUES PUSSET<sup>‡</sup> et THIERRY SÉVENET<sup>‡</sup>

<sup>†</sup> Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France; <sup>‡</sup> Laboratoire des Plantes Médicinales, Parc Forestier, Montravail, B.P. 643, Nouméa, Nouvelle-Calédonie

(Reçu le 25 mai 1979)

**Key Word Index**—*Knightsia strobilina*; Proteaceae; new 2-benzyl pseudotropanes; new dihydro- $\gamma$ -pyranotropanes.

**Abstract**—The structures of five new tropane alkaloids, isolated from the leaves of the endemic New Caledonian plant *Knightsia strobilina* have been elucidated by spectroscopic methods.

### INTRODUCTION

Au cours de nos travaux sur les alcaloïdes de *Knightsia strobilina* Labill. (Protéacées) [1], plante endémique en Nouvelle-Calédonie [2], nous avons isolé douze alcaloïdes tropaniques nouveaux (produits A-L), dont sept (produits A, D, E, F, G, H et I) ont été caractérisés antérieurement [1]. Dans le présent mémoire nous décrivons les cinq autres (produits B, C, J, K et L).

### RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le produit B, pour lequel nous proposons le nom de strobamine et la structure 1, fut isolé sous forme d'une huile visqueuse,  $[\alpha]_D^{20} + 36^\circ$ . Après la dihydrobellénine [3, 4] et la dihydrostrobiline [1], il s'agit d'un nouvel alcaloïde de type dihydro  $\gamma$ -pyranotropane (*vide infra*).

Le spectre de masse (cf. Partie expérimentale) montre le pic moléculaire à  $m/e$  269 correspondant à  $C_{17}H_{19}NO_2$  à l'analyse centésimale. Les pics à  $m/e$  241 et 240 s'expliquent par le clivage du cycle pyrrolidinique suivi par la perte d'un atome d'hydrogène. Le processus rétro-Diels-Alder à partir des ions  $m/e$  241 et 240 conduit aux ions  $m/e$  137 (pic de base) et 136, respectivement. D'autre part il est à noter que la séquence des processus dans la formation de ces ions peut être inversée (pic à  $m/e$  165). Le spectre IR ( $\nu_{C=O}$  à  $1660\text{ cm}^{-1}$ ) et le spectre UV ( $\lambda_{\max}$  à  $272\text{ nm}$ ) supportent la présence d'un groupement carbonyle conjugué. Le spectre de RMN du  $^1\text{H}$  montre 19 protons qui sont tous identifiés. Les déplacements chimiques et les constantes de couplage trouvés prin-

cipalement par les expériences de double résonance (cf. Partie expérimentale), confirment la structure proposée. §

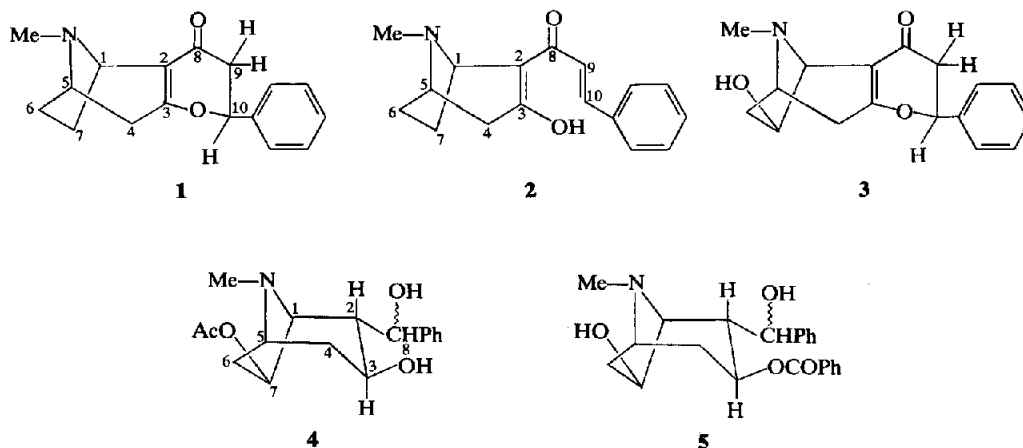
Le produit C, pour lequel nous proposons le nom de chalcostrobamine et la structure 2, fut isolé sous forme d'une huile visqueuse,  $[\alpha]_D^{20} + 12^\circ$ . L'isolement de la chalcostrobamine est fort intéressant car il s'agit apparemment d'un intermédiaire dans la formation de la strobamine (*vide supra*), qui est un des rares représentants des dihydro  $\gamma$ -pyranotropanes.

Le spectre de masse (cf. Partie expérimentale) montre le pic moléculaire à  $m/e$  269 ( $C_{17}H_{19}NO_2$ ). La formation des ions à  $m/e$  241 et 240, dont les intensités relatives (68 et 100%, respectivement) sont plus grandes que dans le cas de la strobamine (*vide supra*), peut être expliquée de la même façon que dans le cas précédent. Le spectre IR ( $\nu_{C=O}$  1710 ( $-\text{CO}-\text{CH}-\text{CO}-$ ), 1660  $-\text{C}(\text{OH})=\text{C}-\text{CO}-$ , 1625 ( $-\text{C}(\text{OH})=\text{C}-\text{CO}-$ , H lié)  $\text{cm}^{-1}$ ), ainsi que le spectre UV ( $\lambda_{\max}$  360 nm) sont en bon accord avec la structure proposée. Le spectre de RMN du  $^1\text{H}$  (cf. Partie expérimentale) montre 18 protons (mis à part l'OH) qui sont tous identifiés et qui confirment la structure proposée. §

Le produit J, pour lequel nous proposons le nom de strobolamine et la structure 3, fut isolé sous forme de cristaux blancs, F.  $159-161^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 34^\circ$ . Il s'agit du premier dihydro  $\gamma$ -pyranotropane (*vide supra*) possédant un groupement hydroxyle sur le cycle pyrrolidinique. Le spectre de masse (cf. Partie expérimentale) montre le pic moléculaire à  $m/e$  285 ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ). La fragmentation est analogue à celle de la strobamine (*vide supra*). Pourtant, le clivage du cycle pyrrolidinique suivi par la perte d'un atome d'hydrogène, conduisant aux ions  $m/e$  241 et 240, est

\* Plantes de Nouvelle-Calédonie. Partie 58. Pour Partie 57, voir Lounasmaa, M., Pusset, J. et Sévenet, T. (1980) *Phytochemistry* 19, 949.

§ Pour une discussion plus détaillée concernant l'analyse des spectres de RMN du  $^1\text{H}$  des composés similaires, voir réf. [5].



plus accentué que dans le cas de la strobamine. Ceci est dû à la présence du groupement hydroxyle sur le cycle pyrrolidinique (cf. réfs. [6, 7]).

Le spectre IR ( $\nu_{\text{C=O}}$  à  $1670\text{ cm}^{-1}$ ) et le spectre UV ( $\lambda_{\text{max}}$  à  $273\text{ nm}$ ) montrent la présence d'un groupement carbonyle conjugué. Le spectre IR ( $\nu_{\text{OH}}$  à  $3405\text{ cm}^{-1}$ ) indique également la présence d'un groupement hydroxyle. Le spectre de RMN du  $^1\text{H}$  (cf. Partie expérimentale) montre 18 protons (mis à part l'OH) qui sont tous identifiés et qui confirment la structure proposée.

Le produit K, pour lequel nous proposons le nom de knightalbinol et la structure 4, fut isolé sous forme amorphe,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 54^\circ$ . Il s'agit du premier benzyl-2 tropane de la série 'pseudo' trouvée dans la nature (*vide infra*). Le spectre de masse (cf. Partie expérimentale) montre le pic moléculaire à  $m/e$  305 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ). Le pic à  $m/e$  219 résulte du clivage de  $\text{MeCOO}-\text{CH}=\text{CH}_2$  à partir de l'ion moléculaire et indique que le groupement acétyloxy se trouve attaché au cycle pyrrolidinique. L'existence du pic de base à  $m/e$  112, combiné avec la présence d'un groupement acétyloxy au cycle pyrrolidinique, est constante avec la présence d'un groupement hydroxyle en position 3. La fragmentation tout entière typique des alcaloïdes tropaniques, est en bon accord avec la structure proposée [1, 6, 7].

Le spectre IR confirme la présence d'une fonction hydroxyle et d'une fonction ester;  $\nu_{\text{OH}}$   $3390$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$   $1740\text{ cm}^{-1}$ . Le spectre de RMN du  $^1\text{H}$  montre 21 protons (mis à part les OH) qui sont tous identifiés. Les déplacements chimiques et les constantes de couplage trouvés principalement par les expériences de double résonance [5] (cf. Partie expérimentale), confirment la structure proposée. Il est à noter tout particulièrement la multiplicité du signal de H-3 à  $3,78\text{ ppm}$ , caractéristique des pseudotropanes.

Le produit L, pour lequel nous proposons le nom de knightolamine et la structure 5, fut isolé sous forme de cristaux blancs, F.  $231-232^\circ$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 66^\circ$ . Il s'agit du deuxième benzyl-2 tropane de la série 'pseudo' trouvée dans la nature (*vide supra*).

Le spectre de masse (cf. Partie expérimentale) montre le pic moléculaire à  $m/e$  367 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ ). Le pic à  $m/e$  246 peut être attribué à la perte de la fonction ester sous forme de  $\text{Ph}-\text{COO}^\bullet$  à partir de l'ion moléculaire. Le fait qu'un groupement hydroxyle

se situe sur le groupement benzylique est prouvé par le pic à  $m/e$  260 ( $\text{M}-107$ ) $^+$ . La présence du pic de base à  $m/e$  94, combiné avec la présence d'un groupement hydroxyle sur le cycle pyrrolidinique, est en faveur de la présence d'un groupement ester en position 3 [1, 2]. En général, le mode de fragmentation est celui des alcaloïdes tropaniques [1, 6, 7].

Le spectre de IR est en accord avec la structure proposée;  $\nu_{\text{OH}}$   $3295$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$   $1715\text{ cm}^{-1}$ . Le spectre de RMN du  $^1\text{H}$  montre 23 protons (mis à part les OH) qui sont tous identifiés. Les déplacements chimiques et les constantes de couplages trouvés principalement par les expériences de double résonance [5] (cf. Partie expérimentale), confirment la structure proposée. Il est à noter tout particulièrement la multiplicité du signal de H-3 à  $5,17\text{ ppm}$ , caractéristique des pseudo-tropanes.

La stéréochimie absolue des produits décrits n'a pas encore été déterminée. En raison de l'origine biogénétique probablement identique de la bellendine et de ses dérivés ([3, 4, 8-10]; Bick, I. R. C., communication personnelle), des sept alcaloïdes de *K. strobilina* précédemment décrits [1] et des alcaloïdes du présent mémoire, nous avons choisi de présenter ces derniers selon les formules 1-5.

A la différence de *K. deplanchei*, où aucun alcaloïde isolé ne présentait pas, à la limite d'erreur expérimentale, de pouvoir rotatoire [6, 7] les mesures polarimétriques effectuées sur les alcaloïdes de *K. strobilina* montrent que les produits A et E sont lévogyres et tous les autres produits sont dextrogyres (*vide supra* et ref. [1]). Une réexamination des alcaloïdes de *K. deplanchei* (produits A-D, F) a confirmé les résultats antérieurs sauf pour le produit D qui s'est montré dextrogyre ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 37^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les méthodes spectrales, les analyses élémentaires, le matériel végétal utilisé, ainsi que l'extraction et l'isolement des alcaloïdes, ont été décrits antérieurement [1].

**Strobamine (produit B) (1).** Huile visqueuse, qui présente les constantes suivantes:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 36^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ). (Analyse  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : Calc.: C, 75,81; H, 7,11; N, 5,20. Trouvé: C, 75,52; H, 7,10; N, 5,06%.) UV (EtOH abs. (e))  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 274 (7200);  $\lambda_{\text{min}}$  234. IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : C=O 1660 (F), C=C

1610 (F).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,55 (1H, ddd,  $J_{6n-6x} = 12$  Hz,  $J_{6n-7n} = 8$  Hz,  $J_{6n-7x} = 2$  Hz, H-6n), 1,75 (1H, ddd,  $J_{7n-7x} = 12$  Hz,  $J_{7n-6n} = 8$  Hz,  $J_{7n-6x} = 2$  Hz, H-7n), 2,02 (1H, d,  $J_{4a-4e} = 16$  Hz, H-4a), 2,20 (2H, m,  $W_{1/2} = 18$  Hz, H-6x, H-7x), 2,37 (3H, s, Me—N $\leftarrow$ ), 2,62 (1H, dd,  $J_{9e-9a} = 16$  Hz,  $J_{9e-10} = 3$  Hz, H-9e), 2,82 (1H, d.ép.,  $J_{4e-4a} = 16$  Hz,  $J_{4e-5} = 1$  Hz, H-4e), 2,85 (1H, dd,  $J_{9a-9e} = 16$  Hz,  $J_{9a-10} = 14$  Hz, H-9a), 3,40 (1H, m,  $W_{1/2} = 14$  Hz, H-5), 4,06 (1H, d,  $J_{1-7x} = 5$  Hz, H-1), 5,36 (1H, dd,  $J_{10-9a} = 14$  Hz,  $J_{10-9e} = 3$  Hz, H-10), 7,37 (5H, m.ét., protons aromatiques). SM  $M^+$  à  $m/e$  269 (12%) ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ). Autres pics importants à  $m/e$  241 (38%), 240 (66%), 212 (9%), 137 (100%), 136 (54%), 104 (36%), 81 (38%).

**Chalcostrobamine (produit C) (2).** Huile visqueuse, qñi présente les constantes suivantes:  $[\alpha]_D^{20} + 12^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ). (Analyse  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : Calc.: C, 75,81; H, 7,11; N, 5,20. Trouvé: C, 75,48; H, 7,06; N, 5,04%) UV (EtOH abs. (ε))  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 360 (7600). IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : C=O 1710 (f) (—CO—CH—CO—), 1660 (f) —C(OH)=C—CO—, libre), 1625 (m) (—C(OH)=C—CO—, H lié), C=C 1610 (F), 1580 (m).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,62 (1H, ddd,  $J_{6n-6x} = 12$  Hz,  $J_{6n-7n} = 8$  Hz,  $J_{6n-7x} = 2$  Hz, H-6n), 1,82 (1H, ddd,  $J_{7n-7x} = 12$  Hz,  $J_{7n-6n} = 8$  Hz,  $J_{7n-6x} = 2$  Hz, H-7n), 1,94 (1H, d,  $J_{4a-4e} = 16$  Hz, H-4a), 2,18 (2H, m,  $W_{1/2} = 14$  Hz, H-6x, H-7x), 2,42 (3H, s, Me—N $\leftarrow$ ), 2,80 (1H, d.ép.,  $J_{4e-4a} = 16$  Hz,  $J_{4e-5} = 1$  Hz, H-4e), 3,42 (1H, m,  $W_{1/2} = 14$  Hz, H-5), 4,06 (1H, d.ép.,  $J_{1-7x} = 6$  Hz,  $J_{1-7n} = 1$  Hz, H-1), 6,84 (1H, d,  $J_{9-10} = 16$  Hz, H-9), 7,34 (3H, m, protons aromatiques *m*- et *p*-), 7,53 (2H, d, protons aromatiques *o*-), 7,68 (1H, d,  $J_{10-9} = 16$  Hz, H-10). SMM $^+$  à  $m/e$  269 (24%) ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ). Autres pics importants à  $m/e$  241 (68%), 240 (100%), 137 (30%), 136 (38%), 131 (14%), 103 (22%), 82 (20%), 81 (20%), 77 (18%).

**Strobolamine (produit J) (3).** Cristaux blancs, qui, après une recristallisation dans l'acétone, présentent les constantes suivantes: F. 159–161°.  $[\alpha]_D^{20} + 34^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ). (Analyse  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : Calc.: C, 71,56; H, 6,71; N, 4,91. Trouvé: C, 71,42; H, 6,58; N, 4,78%) UV (EtOH abs. (ε))  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 273 (7400);  $\lambda_{\text{min}}$  232. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : OH 3405 (m), C=O 1670 (f), C=C 1615 (m).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,96 (1H, d,  $J_{4a-4e} = 16$  Hz, H-4a), 2,04 (1H, m,  $J_{6n-6x} = 10$  Hz,  $J_{6n-7n} = 8$  Hz, H-6n), 2,26 (1H, m,  $W_{1/2} = 14$  Hz, H-6x), 2,33 (3H, s, Me—N $\leftarrow$ ), 2,62 (1H, dd,  $J_{9e-9a} = 16$  Hz,  $J_{9e-10} = 3$  Hz, H-9e), 2,68 (1H, dd,  $J_{4e-4a} = 16$  Hz,  $J_{4e-5} = 2$  Hz, H-4e), 2,85 (1H, dd,  $J_{9a-9e} = 16$  Hz,  $J_{9a-10} = 14$  Hz, H-9a), 3,27 (1H, d.ép.,  $J_{5-6x} = 5$  Hz,  $J_{5-4e} = 2$  Hz, H-5), 4,10 (1H, d,  $J_{1-7n} = 1$  Hz, H-1), 4,13 (1H, m,  $J_{7n-6n} = 8$  Hz,  $J_{7n-1} = 1$  Hz, H-7n), 5,36 (1H, dd,  $J_{10-9a} = 14$  Hz,  $J_{10-9e} = 3$  Hz, H-10), 7,35 (5H, m, protons aromatiques). SM  $M^+$  à  $m/e$  285 (6%) ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ). Autres pics importants à  $m/e$  241 (100%), 240 (80%), 137 (70%), 136 (20%), 81 (32%).

**Knightalbinol (produit K) (4).** Produit amorphe, qui présente les constantes suivantes:  $[\alpha]_D^{20} + 54^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ). (Analyse  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : Calc.: C, 66,86; H, 7,59; N, 4,59. Trouvé: C, 66,74; H, 7,46; N, 4,42%) IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : OH 3390 (m), C=O 1740 (f), C=C 1605 (f).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,70 (1H, d.ép.,  $J_{4e-4a} = 14$  Hz,  $J_{4e-3} = 4$  Hz, H-4e), 1,84 (2H, m,  $W_{1/2} = 14$  Hz, H-4a, H-6x), 1,96 (3H, s, Me—COO—), 2,06 (1H, m,  $J_{2-3} = 8$  Hz,  $J_{2-8} = 7$  Hz,  $J_{2-1} = 2$  Hz, H-2), 2,32

(1H, dd,  $J_{6n-6x} = 14$  Hz,  $J_{6n-7n} = 8$  Hz, H-6n), 2,34 (3H, s, Me—N $\leftarrow$ ), 3,12 (1H, s.ép.,  $J_{1-2} = 2$  Hz, H-1), 3,18 (1H, d.ép.,  $J_{5-6x} = 7$  Hz, H-5), 3,78 (1H, q.ép.,  $J_{3-2} = J_{3-4a} = 8$  Hz,  $J_{3-4e} = 4$  Hz, H-3), 4,88 (1H, dd,  $J_{7n-6n} = 8$  Hz,  $J_{7n-6x} = 2$  Hz, H-7n), 4,92 (1H, d,  $J_{8-2} = 7$  Hz, H-8), 7,30 (5H, m, protons aromatiques). SM  $M^+$  à  $m/e$  305 (24%) ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ). Autres pics importants à  $m/e$  288 (4%), 246 (6%), 219 (4%), 218 (5%), 198 (14%), 112 (100%), 96 (24%), 95 (12%), 94 (40%), 82 (16%), 81 (24%).

**Knightolamine (produit L) (5).** Cristaux blancs, qui, après une recristallisation dans l'acétone, présentent les constantes suivantes: F. 231–232°.  $[\alpha]_D^{20} + 66^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ). (Analyse  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : Calc. D: C, 71,91; H, 6,86; N, 3,81. Trouvé: C, 71,68; H, 6,78; N, 3,70%) IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : OH 3295 (m), C=O 1715 (f), C=C 1605 (f).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  1,75 (2H, m,  $W_{1/2} = 14$  Hz, H-4e, H-6x), 1,90 (1H, dd,  $J_{2-3} = 8$  Hz,  $J_{2-8} = 5$  Hz, H-2), 2,30 (1H, dd,  $J_{4a-4e} = 12$  Hz,  $J_{4a-3} = 4$  Hz, H-4a), 2,42 (3H, s, Me—N $\leftarrow$ ), 2,82 (1H, dd,  $J_{6n-6x} = 12$  Hz,  $J_{6n-7n} = 8$  Hz, H-6n), 3,07 (1H, s.ép.,  $J_{1-2} = 2$  Hz, H-1), 3,17 (1H, d.ép.,  $J_{5-6x} = 7$  Hz, H-5), 4,20 (1H, dd,  $J_{7n-6n} = 8$  Hz,  $J_{7n-6x} = 2$  Hz, H-7n), 4,75 (1H, d,  $J_{8-2} = 5$  Hz, H-8), 5,17 (1H, q.ép.,  $J_{3-2} = J_{3-4a} = 8$  Hz,  $J_{3-4e} = 4$  Hz, H-3), 7,06 (1H, t), 7,22 (2H, t), 7,28 (2H, d), 7,38 (2H, t), 7,53 (1H, t), 7,84 (2H, d) (protons aromatiques). SM  $M^+$  à  $m/e$  367 (20%) ( $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ ). Autres pics importants à  $m/e$  350 (5%), 323 (4%), 260 (10%), 246 (90%), 216 (16%), 138 (32%), 105 (38%), 94 (100%), 81 (14%), 77 (28%).

**Remerciements**—Nous remercions le Dr. S. K. Kan à l'Institut d'Electronique Fondamentale, Université de Paris-Sud, Orsay, qui nous a donné l'accès à l'appareil I.E.F. 240 [11].

## REFERENCES

1. Lounasmaa, M., Pusset, J. et Sévenet, T. (1980) *Phytochemistry* **19**, 949.
2. Guillaumin, A. (1948) Flore analytique et synoptique de la Nouvelle-Calédonie, p. 105. Phanérogames. Office de la Recherche Scientifique Coloniale, Paris.
3. Gillard, J. (1975) Ph.D. Thesis, Université de Tasmanie, Hobart.
4. Clarke, R. L. (1977) in *The Alkaloids* (Manske, R. H. F., éd.), Vol. XVI, Chap. 2, pp. 84–180. Academic Press, New York.
5. Lounasmaa, M. et Massiot, G. (1978) *Planta Med.* **34**, 66.
6. Kan-Fan, C. et Lounasmaa, M. (1973) *Acta Chem. Scand.* **27**, 1039.
7. Lounasmaa, M. (1975) *Planta Med.* **27**, 83.
8. Motherwell, W. D. S., Isaacs, N. W., Kennard, O., Bick, I. R. C., Bremner, J. B. et Gillard, J. (1971) *Chem. Commun.* **133**.
9. Bick, I. R. C., Bremner, J. B., et Gillard, J. (1971) *Phytochemistry* **10**, 475.
10. Bick, I. R. C., Gillard, J. et Woodruff, M. (1975) *Chem. Ind. (London)* 794.
11. Kan, S. K., Gonord, P., Duret, C., Salset, J., et Vibet, C. (1973) *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725.