

ISOBORRÉRINE, NOUVEL ALCALOÏDE INDOLO-ISOPRÉNIQUE DE *FLINDERSIA FOURNIERI**

FRANÇOIS TILLEQUIN et MICHEL KOCH

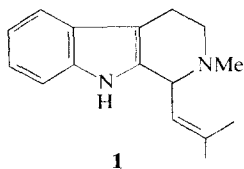
Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 4 Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

(Reçu le 8 octobre 1979)

Key Words Index—*Flindersia fournieri*; Rutaceae; leaves; isoprene-indole alkaloid; isoborrérine; structure elucidation; synthesis.

INTRODUCTION

Nous avons précédemment décrit [1-3] sept alcaloïdes bis-indoliques isolés des feuilles de *Flindersia fournieri* Panch. et Seb., Rutacée néo-calédonienne. Ces dimères sont accompagnés d'un monomère indolo-isoprénique dont ils dérivent biogénétiquement [4], la borrérine **1** [5] isolée à l'origine de *Borreria verticillata* (L.) Mey. (Rubiaceae) [6]. La présente publication relate la détermination de structure et la synthèse totale d'un nouvel alcaloïde indolo-isoprénique isolé des eaux-mères de cristallisation de la borrérine.



RÉSULTATS

Un alcaloïde nouveau est isolé des tiges feuillées de *Flindersia fournieri*. Il n'a pu être encore obtenu à l'état cristallisé, $[\alpha]_{578}^{20} 0^\circ$ (CHCl_3). Son spectre UV (EtOH): λ_{max} nm: 225, 282 et 290 est de type indolique. Son spectre de masse, proche de celui de la borrérine, présente un pic moléculaire à M^+ 240 et d'importants ions de fragmentation à m/e 185, 169, 168, 144, 143 et 130 caractéristiques d'une méthyl-2 tétrahydro- β -carboline substituée en position 1. Son spectre de RMN est caractérisé par un singulet de trois protons à 1,90 ppm attribuable à un groupement méthyle porté par une liaison oléfinique, un singulet de trois protons à 2,74 ppm attribuable à un groupement *N*-méthyle, un multiplet centré sur 5,10 ppm correspondant à deux protons oléfiniques, un massif complexe de 7,12 à 7,79 ppm correspondant à quatre protons aromatiques et un signal élargi de un proton à 8,34 ppm échangeable contre D_2O et attribuable à un NH indolique. L'ensemble de ces données permet

d'attribuer à cet alcaloïde nouveau la structure **2** pour laquelle nous proposons le nom d'isoborrérine.

Afin de confirmer cette structure, la synthèse totale de l'isoborrérine **2** a été réalisée. La condensation de la *N*- ω -méthyltryptamine **3** avec l'acétoacétaldéhyde (utilisé sous forme de son acétal diméthylque **4** en milieu acide) conduit à 1' (oxo-2 propyl)-1 méthyl-2 tétrahydro- β -carboline **5** selon une réaction de Pictet-Spengler [7]. Le traitement de l'amino-cétone **5** par l'iodure de méthylmagnésium dans l'éther éthylique anhydre permet l'obtention de l'alcool tertiaire correspondant ou (hydroxy-2 méthyl-2 propyl)-1 méthyl-2 tétrahydro- β -carboline **6**. Une deshydratation de type Hofmann de cet amino-alcool par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine conduit, selon un mécanisme bien connu en série stéroïde [8], à l'isoborrérine **2**, identique au produit naturel.

La présence simultanée dans les feuilles de *Flindersia fournieri* des deux alcaloïdes isomères borrérine **1** et isoborrérine **2** résultant tous deux de la condensation de la *N*- ω -méthyltryptamine avec une unité isoprénique peut être considérée comme le reflet d'un équilibre entre les formes diméthylallyle et isopentényle activées nécessaires à la biogenèse de ces alcaloïdes.

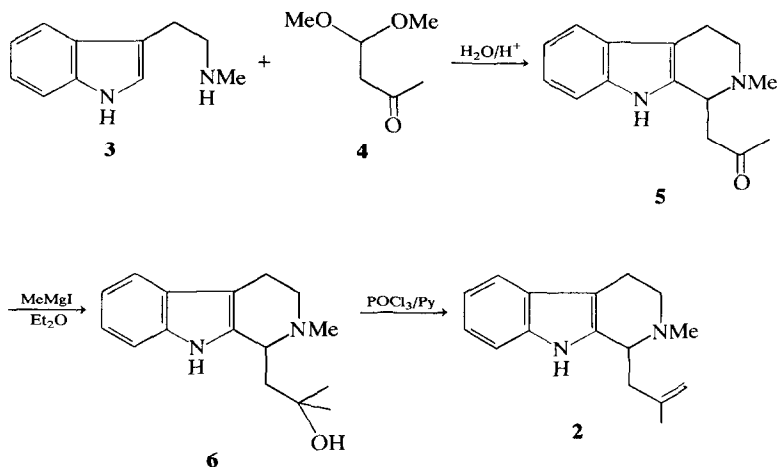
PARTIE EXPÉRIMENTALE

Isolément et caractéristiques de l'isoborrérine naturelle. Le traitement des eaux-mères de cristallisation de la borrérine **1** [5] par chromatographies successives sur colonnes de silice permet d'isoler l'isoborrérine **2**.

Isoborrérine (2). Base amorphe, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$, $[\alpha]_{578}^{20} 0^\circ$ (CHCl_3); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 225 (4,06), 282 (3,51), 290 (3,48); IR ν_{max} cm^{-1} : 3250, 2950, 2875, 1520, 1390, 1350, 1270, 750; SM m/e (%): 240 (M^+) (3), 200 (2), 186 (14), 185 (100), 169 (5), 168 (3), 144 (10), 143 (5), 130 (5); RMN (80 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 1,90 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,80-3,60 (6H, m), 4,27 (1H, m), 5,10 (2H, m), 7,21-7,79 (4 Ar-H), 8,34 (1H, s, ech. D_2O).

Synthèse de l'isoborrérine. (Oxo-2 propyl)-1 méthyl-2 tétrahydro- β -carboline (**5**). A une soln de 1,5 g de chlorhydrate de *N*- ω -méthyltryptamine **3** dans 15 ml d' H_2O sont ajoutés 3 g de diacétal méthylique de l'acétoacétaldéhyde **4** puis HCl concentré jusqu'à pH 1. Le milieu réactionnel est maintenu à 20° sous agitation magnétique pendant 12 jours. Il est ensuite dilué à l' H_2O , alcalinisé par NH_4OH et extrait

* Partie 63 dans la série "Plantes de Nouvelle-Calédonie".
Partie 62: Tillequin, F., Koch, M. et Sevenet, T. (1980) *Planta Med.* (à paraître).



par 3×100 ml de CHCl_3 . La soln CHCl_3 est lavée à l' H_2O , séchée et distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu obtenu, chromatographié sur colonne de silice, permet d'isoler 1,08 g d'(oxo-2 propyl)-1 méthyl-2 tétrahydro- β -carboline **5** sous forme d'une laque rouge vif (Rdt: 63% par rapport au chlorhydrate de *N*- ω -méthyltryptamine). $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, $[\alpha]_{578}^{20}$ 0° (CHCl_3); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 225 (4,10), 282 (3,55), 290 (3,52); IR ν_{max} cm^{-1} : 3300, 2930, 2850, 1650, 1625, 1465, 1370, 1335, 1270, 755; SM m/e (%): 242 (M^+) (10), 200 (6), 199 (5), 198 (4), 186 (16), 185 (100), 156 (19), 144 (16), 143 (20), 130 (9); RMN (80 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 2,17 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,60–3,05 (6H, m), 4,03 (1H, m), 6,90–7,50 (4 Ar-H), 8,40 (1H, s, ech. D_2O).

(Hydroxy-2 méthyl-2 propyl)-1 méthyl-2 tétrahydro- β -carboline (**6**). Une soln de 1,30 g d'aminocétone **5** dans 300 ml de Et_2O anhydre est additionnée goutte à goutte en 30 min, sous agitation, à 150 ml d'une soln M de MeMgI dans Et_2O . Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 2 hr. Après refroidissement, il est versé dans 700 ml d'une soln aq. d' HClN à 0°. La phase aq. acide est séparée, alcalinisée par NH_4OH et épuisée par 6×200 ml de CHCl_3 . La soln CHCl_3 est lavée à l' H_2O , séchée et distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu obtenu est constitué d'1,18 g d'(hydroxy-2 méthyl-2 propyl)-1 méthyl-2 tétrahydro- β -carboline **6** pure (Rdt: 85% par rapport à l'aminocétone **5**). $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, $[\alpha]_{578}^{20}$ 0° (CHCl_3); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 225 (4,08), 282 (3,52), 290 (3,47); IR ν_{max} cm^{-1} : 3410, 3240, 2970, 2940, 2850, 2810, 1455, 1370, 1195, 1170, 750; SM m/e (%): 258 (M^+) (6), 200 (3), 199 (3), 186 (16), 185 (100), 157 (7), 156 (11), 144 (8), 143 (11), 130 (3); RMN (80 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 1,25 (3H, s), 1,42

(3H, s), 2,52 (3H, s), 2,60–3,26 (6H, m), 4,02 (1H, m), 5,67 (1H, ech. D_2O : OH), 7,00–7,72 (4 Ar-H), 8,72 (1H, s, ech. D_2O : NH).

Isoborrérine (**2**). 200 mg d'amino-alcool **6** sont mis en soln dans 4 ml de Py. Après addition de 1 ml de POCl_3 , le milieu réactionnel est maintenu à 20° sous agitation magnétique pendant 48 hr. Il est ensuite dilué à l' H_2O , alcalinisé par NH_4OH et extrait par 3×30 ml de CHCl_3 . La soln CHCl_3 est lavée à l' H_2O , séchée et distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu obtenu (140 mg), chromatographié sur colonne de silice, permet d'isoler 90 mg d'un produit identique à l'isoborrérine naturelle (UV, IR, RMN, SM, CCM) (Rdt: 49% par rapport à l'amino-alcool **6**).

BIBLIOGRAPHIE

1. Tillequin, F., Koch, M., Bert, M. et Sevenet, T. (1979) *J. Nat. Prod.* **42**, 92.
2. Tillequin, F. et Koch, M. (1979) *Phytochemistry* **18**, 1559.
3. Tillequin, F. et Koch, M. (1979) *Phytochemistry* **18**, 2066.
4. Tillequin, F., Koch, M., Pousset, J. L. et Cavé, A. (1978) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 826.
5. Tillequin, F., Rousselet, R., Koch, M., Bert, M. et Sevenet, T. (1979) *Ann. Pharm. Fr.* **37**, 543.
6. Pousset, J. L., Kerharo, J., Maynard, G., Monseur, X., Cavé, A. et Goutarel, R. (1973) *Phytochemistry* **12**, 2308.
7. Whaley, W. M. et Govindachari, T. R. (1951) *Org. React.* **6**, 151 (et réfs. citées).
8. Fieser, L. F. et Fieser, M. (1967). *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, p. 878 (et réfs. citées). Wiley, New York.