

ÉTUDE CHIMIOTAXONOMIQUE DE HAZUNTA MODESTA*

ANNE-MARIE BUI, BHUPESH C. DAS et PIERRE POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received 26 September 1979)

Key Word Index—*Hazunta modesta*; Apocynaceae; alkaloids; acylindoles; chemotaxonomy.

Abstract—Seventeen monoindole alkaloids have been isolated and identified from *Hazunta modesta* var. *modesta* subvar. *montana*. Five of them had not previously been isolated from a *Hazunta* species. Two of these five are apparently new compounds.

INTRODUCTION

L'étude systématique des alcaloïdes contenus dans certaines Apocynacées malgaches et en particulier dans certains *Hazunta* [1-4], nous a conduits à examiner le onzième taxon de ce genre. Le genre *Hazunta*, décrit par Pichon en 1948 [5] et revu par Markgraf en 1970 [6], comprend huit espèces décrites [7]. Mais en raison de la division de l'espèce *H. modesta* en deux variétés, elles-mêmes découpées en subvariétés [7], on distingue finalement treize taxons différents. Les échantillons botaniques du onzième taxon, faisant l'objet de la présente étude sont déposés au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris sous les numéros: Debray 1854 et Imbert 029 et ont été déterminés comme étant: *Hazunta modesta* var. *modesta* subvar. *montana* [7].

La composition alcaloïdique de ce taxon démontre à nouveau la grande homogénéité du genre *Hazunta* [1-4]. Les feuilles, les écorces de tiges et de racines ont été étudiées. Les alcaloïdes ont été extraits de la manière habituelle [1, 2]. Les écorces de racines, tout en ayant un meilleur rendement en alcaloïdes totaux (60 g/kg), possèdent sensiblement les mêmes alcaloïdes que les écorces de tiges (37 g/kg). Ces alcaloïdes appartiennent principalement au groupe des α -acylindoles (type vobasine **1a** ou ervatamine **2a**) et au type ibogane comme chez les autres espèces déjà étudiées [3]. Les alcaloïdes isolés des feuilles (22 g/kg) appartiennent plutôt au groupe aspidospermane.

Examen chimique

Dix-sept alcaloïdes ont pu être isolés. Leur répartition et leur abondance relative sont résumées dans le Tableau 1.

Cinq de ces dix-sept alcaloïdes constituent environ 50% des alcaloïdes totaux; ce sont la vobasine **1a**; la tabernaemontanine **1b**, la drégamine **1c**, la

Tableau 1. Les alcaloïdes de *Hazunta modesta*

Partie de la plante	Rdt g/kg	Produits isolés (%)
Feuilles	22	1a (55); 1b (15); 1c (11); 2a ; 2b ; 4 ; 5 ; 6 ; 8a (3); 8b ; 9 ; 10 (12,5); 11
Ecorces de tiges	37	1b (20); 1c (14); 2a (10); 2b (25); 2c ; 2d ; 3 (12); 4 ; 7
Ecorces de racines	60	1b (17); 1c (18); 2a (8); 2b (25); 2c ; 2d ; 3 (16); 4 ; 7

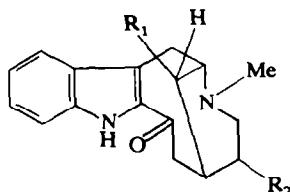
méthuénine **2a** et la silicine **2b** qui sont toujours présents dans les écorces de tiges et de racines de toutes les espèces de *Hazunta* étudiées jusqu'à maintenant.

La vallésamine **6**, intermédiaire important de la biosynthèse des alcaloïdes indoliques, a été isolée tandis que l'apparicine **4** et la stemmadénine [8, 9] l'avaient déjà été de plusieurs autres espèces de *Hazunta* [3]. Dans les feuilles, les alcaloïdes majoritaires sont du type aspidospermane, avec prédominance d'un alcaloïde nouveau: la modestanine **10** (12%) à côté de la tabersonine **8a**, de l'oxo-3 tabersonine **8b** [10], de la lochnéricine **9**, et de la dihydroxy-14,15 vincadiformine **11**, alcaloïde également nouveau.

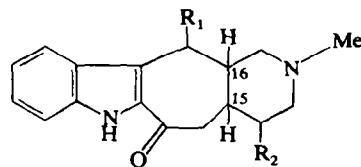
Structure de la modestanine **10**

$C_{21}H_{24}N_2O_3$ (S.M. à haute résolution). C'est un alcaloïde type α -méthylène indoline; la présence d'un groupement —COOMe est confirmée par les spectres IR et RMN. On peut noter l'absence d'une chaîne

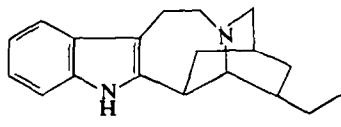
* Plants malgaches XXI: Partie XX: Alcaloïdes Monoindoliques de *Catharanthus ovalis*; Langlois, N., Diatta, L., Andriamialisoa, R. Z. (1979) *Phytochemistry* **18**, 467.



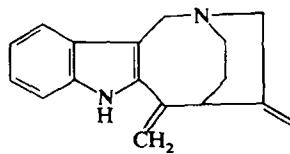
1a Vobasine $R_1 = \text{COOMe}$; $R_2 = \text{éthylidène}$
1b Tabernaemontanine $R_1 = \text{COOMe}$; $R_2 = \text{éthyle-}\beta$
1c Drégamine $R_1 = \text{COOMe}$; $R_2 = \text{éthyle-}\alpha$



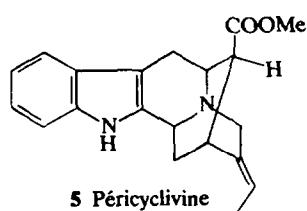
2a Méthuénine $R_1 = \text{H}_2$; $R_2 = \text{éthylidène H}_{15}, \text{H}_{16\beta}$
2b Silicine $R_1 = \text{H}_2$; $R_2 = \text{éthyle-}\alpha \text{ H}_{15}, \text{H}_{16\beta}$
2c Oxo-6 silicine $R_1 = \text{O}$; $R_2 = \text{éthyle-}\alpha \text{ H}_{15}\text{H}_{16\beta}$
2d Épi-16-oxo-6 silicine $R_1 = \text{O}$; $R_2 = \text{éthyle-}\alpha; \text{H}_{15\beta}; \text{H}_{16\alpha}$



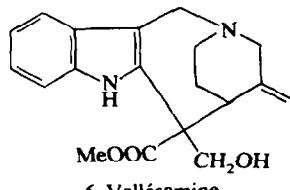
3 Ibogamine



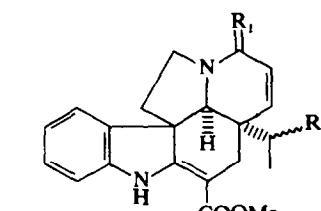
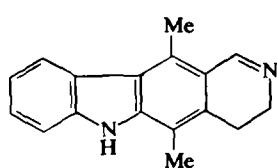
4 Apparicine ≈ Pericalline



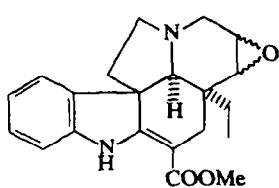
7 1,2-Dihydro ellipticine



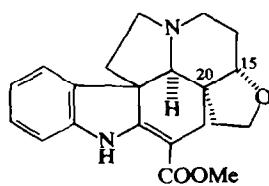
6 Vallésamine



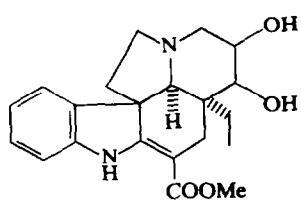
8a Tabersonine $R_1 = \text{H}_2$; $R_2 = \text{H}$
8b Oxo-3 tabersonine $R_1 = \text{O}$; $R_2 = \text{H}$



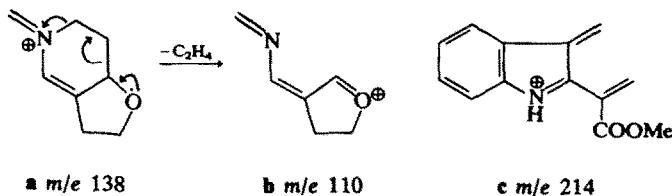
9 Lochnéricine



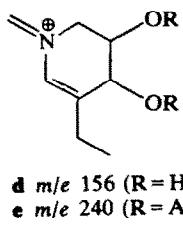
10 Modestanine



11 Dihydroxy-14, 15 Vincadifformine



éthyle dans le spectre de RMN. La présence des ions à *m/e*: 138 (**a**); 110 (**b**); et 214 (**c**) dans le spectre de masse ainsi que toutes les caractéristiques spectrales sont compatibles avec la structure **10** ou déméthoxy-vandrikine [11].



Structure de la dihydroxy-14,15-vincadiformine 11

C₂₁H₂₆N₂O₄ (S.M. à haute résolution). Alcaloïde type α -méthylène indoline (spectre UV) avec un groupement COOMe (IR, RMN) le spectre de RMN indique la présence d'une chaîne éthyle. La présence des ions à *m/e* 156 (**d**) et 214 (**e**) sont compatibles avec la structure **11**. L'examen du spectre de masse du produit d'acétylation (M⁺ 454) confirme la présence de deux fonctions hydroxyles en 14 et 15 par l'observation du fragment **e** à *m/e* 240. Le peu de produit disponible n'a pas permis de préciser la stéréochimie des hydroxyles en 14 et 15.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont corrigés, les spectres de RMN du ¹H (CDCl₃) ont été enregistrés à 60 MHz sur appareil Varian T60, et à 240 MHz sur le prototype IEF 240 MHz fonctionnant en transformée de Fourier à l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay [12]; les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen d'un polarimètre électronique Perkin-Elmer type 141 mc. Les spectres IR: produits en suspension dans le nujol ou en solution dans CHCl₃. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur alumine Merck standardisée d'activité II-III ou sur silice Mallinkrodt type CC4. Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été effectuées sur silice Kieselgel GF₂₅₄ type 60 ou sur alumine GF₂₅₄ (type 60/E). Les chromatographies préparatives sur couche épaisse (CCE) ont été effectuées sur silice GF_{254,366} les révélations ont été faites principalement au réactif CAS [13], ou aux vapeurs d'iode.

Extraction. Les alcaloïdes ont été extraits de la manière habituelle: la poudre végétale alcalinisée par de l'ammoniaque diluée au $\frac{1}{3}$ dans l'eau est épousée par lixiviation à froid ou dans un Soxhlet par de l'éther; les alcaloïdes totaux sont purifiés par chromatographie de partage sur différents supports (alumine, silice) par cristallisation directe de la base ou par formation d'un sel cristallisé. Les produits connus ont été identifiés par comparaison avec des échantillons de référence ou par comparaison de leurs données spectrales avec celles citées dans la littérature.

Produits nouveaux. **Modestanine 10** (ou déméthoxy-11 vandrikine). C₂₁H₂₄N₂O₃ (SM: haute résolution: 352, 1819, trouvé: 352, 1786, calculé) *m/e* 352 (M⁺), (30%), 214 (6%), 169 (8%), 168 (8%), 154 (12%), 138 (100%), 110 (10%), [α]_D²⁰ -593 (CHCl₃). Produit amorphe: UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 230 (8.500), 298 (8.600), 329 (12.200); IR ν_{max} cm⁻¹: (nujol) 3.360 (N—H); 1685 (C=O ester conj.); 1615 (C=C conj.); RMN ¹H: δ CDCl₃ (ppm) 8,9 (1H, s élargi, N—H), 7,22 et 6,8 (1H, d, C—H en 9 et en 12), 6,9 et 7,15 (1H, t, C—H en 10 et en 11), 3,78 (3H, s, COOMe), 3,68 (1H, s, C₂₁—H).

Dihydroxy-14,15-vincadiformine. C₂₁H₂₆N₂O₄ (SM: haute résolution: 370, 1896, trouvé: 370, 1892, calculé); *m/e* 370 (M⁺) (38%), 214 (6%), 168 (23,5%), 169 (21%), 156 (100%). Produit amorphe: UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 226 (11.800), 294 (6.300), 329 (12.400); IR ν_{max} cm⁻¹: (nujol) 3.360 (OH et N—H), 1680 (C=O, ester conj.), 1610 (C=C conj.); RMN ¹H: δ CDCl₃ (ppm) 8,9 (1H, s, élargi N—H), 7,15 et 6,85 (1H, q, H aromatiques), 3,75 (3H, s, COOMe), 0,7 (3H, t, CH₃ en 18).

Remerciements—Nous remercions les Drs M.-M. Debray et T. Imbert pour la récolte du matériel végétal, Mmes les Drs N. Langlois et C. Kan (ICSN) pour la fourniture d'échantillons de référence; les Drs C. Marazano et J. P. Cosson pour la réalisation des spectres de masse à haute résolution ainsi que MM. F. Markgraf et P. Boiteau pour les déterminations botaniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Potier, P., Bui, A.-M., Das, B. C., Le Men, J. et Boiteau, P. (1968) *Ann. Pharm. Fr.* **26**, 170.
2. Bui, A.-M. (1970) Diplôme d'Etudes Supérieures, Université de Paris-Sud (Orsay).
3. Bui, A.-M., Debray, M.-M., Boiteau, P. et Potier, P. (1977) *Phytochemistry* **16**, 703.
4. Bui, A.-M., Potier, P., Urrea, M., Clastres, A., Laurent, D. et Debray, M.-M. (1979) *Phytochemistry* **18**, 1329.
5. Pichon, M. (1948) *Not. Syst. XIII Fasc. 3*, 208.
6. Markgraf, F. (1970) *Adansonia Ser. 2*, X, 27.
7. Markgraf, F. et Boiteau, P. (1976) in *Flore de Madagascar et des Comores: Apocynacées* (Humbert, H., ed.). Museum National d'Histoire Naturelle, Paris.
8. Hesse, M. (1964) (1968) *Indolalkaloide in Tabellen*. Springer, Berlin.
9. Gabetta, B., Mustich, G. (1975), (1976) *Spectral Data of Indole Alkaloids*. Invernì della Beffa, Milano.
10. Aimi, N., Asada, Y., Sakai, S. et Haginawa, J. (1978) *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 1182.
11. Wenkert, E., Cochran, D. W., Hagaman, E. W., Schell, F. M., Neuss, N., Katner, A. S., Potier, P., Kan, C., Plat, M., Koch, M., Mehri, H., Poisson, J., Kunesch, N. et Rolland, Y. (1973) *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4990.
12. Kan, S. K., Gonord, P., Duret, C., Salset, J. et Vibet, C. (1973) *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725.
13. Farnsworth N. R., Blomster, R. N., Damratoski, D., Meer, W. A. et Cammarato, L. V. (1964) *Lloydia* **27**, 302.