

ALCALOÏDES INDOLINIQUES DU STRYCHNOS VARIABILIS

MONIQUE TITS*, DIRK TAVERNIER† et LUC ANGENOT*

* Laboratoire de Pharmacognosie, Institut de Pharmacie de l'Université de Liège, rue Fusch, 5, B-4000 Liège, Belgium;
 † Department of Organic Chemistry, NMR Spectroscopic Unit, Rijksuniversiteit Gent, Krijgslaan, 271, S4bis, B-9000 Gent, Belgium

(Received 9 November 1979)

Key Word Index—*Strychnos variabilis*; Loganiaceae; dihydroindole alkaloids; 16-hydroxyisoretulinol; rosibiline; strychnopivotine; curane.

Abstract—Three new indolinic alkaloids have been isolated from the root bark of *Strychnos variabilis*: strychnopivotine, unusual because the C₁₇ atom of the curane skeleton is lacking, 16-hydroxyisoretuline and rosibiline, a derivative of *N*-desacetylretuline. Their structures were deduced from spectral data and that of rosibiline was confirmed chemically.

INTRODUCTION

Bien que les alcaloïdes majoritaires du *Strychnos variabilis* soient des composés bisindoliniques [1, 2], les produits indoliniques simples y occupent cependant une place non négligeable en nombre et en quantité ($\pm 25\%$ des alcaloïdes totaux).

Après la désacétylrétiline, la rétiline, la désacétylisorétuline, l'isorétuline et l'isorétulinal (18-déoxydiaboline) qui furent décrits précédemment [3-6], trois nouveaux alcaloïdes feront l'objet de cette publication.

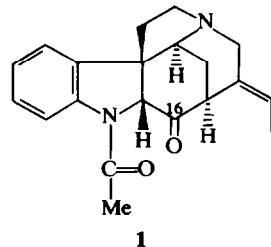
RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le premier alcaloïde de formule brute $C_{20}H_{22}N_2O_2$ pour un PM 322 présente un spectre UV de type *N*-acylindolinique. La courbe de dichroïsme circulaire montre un intense effet Cotton positif à 252 nm indiquant une configuration $2\beta,7\beta$ [7]. Son spectre de masse est également caractéristique d'un alcaloïde dihydroindolique non substitué sur le benzène. On y trouve un pic important à 294 (perte de 28 unités de

masse, perte de C=O) et les pics caractéristiques du cycle pipéridinique porteur d'une chaîne éthylidénique (pic de base à 122 et pic à 121 unités). Le spectre IR présente une importante bande carbonyle à 1725 cm^{-1} et une bande *N*-acétyle à 1665 cm^{-1} .

Le spectre RMN ¹H est compliqué, à température ambiante, par la présence de deux rotamères due à une rotation lente autour de la liaison amide (N₁-acétyle). Cette complication est facilement levée en chauffant l'échantillon jusqu'à 120° dans le DMSO deutérié. La présence au niveau du C₁₆ d'une fonction cétonique est d'abord indiquée par la forme des signaux de H₂ (singulets) et de H-15 (pic sans structure fine, $W_1 = 9$ Hz) et ensuite par leur déplacement, en comparaison avec la rétuline, vers les champs faibles.

L'ensemble de toutes ces données spectroscopiques permet d'attribuer la structure 1 pour ce nouvel alcaloïde que nous appellerons strychnopivotine car le



Strychnos variabilis est pourvu de grosses racines pivotantes dont l'écorce fait l'objet de ces recherches. Il n'y a que quelques rares alcaloïdes à squelette curane qui ne possèdent pas de carbone 17 et cette absence confère à la strychnopivotine une certaine particularité [8].

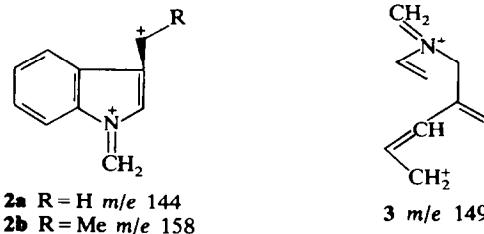
particulière [8]. La conformation du cycle pipéridinique ou cycle D vaut une petite parenthèse. Nous avons récemment établi par RMN ¹H que le cycle D a une forme chaise dans l'isorétuline et une forme bateau dans la rétuline [6]. Cette forme bateau vient également d'être observée à l'état solide par un examen aux rayons X d'un alcaloïde dimère dérivé de la rétuline [9]. Lorsque l'on compare les couplages et les déplacements chimiques des protons H₂₁, H₁₉ et Me₁₈ de la strychnopivotine avec ceux des protons correspondants de la rétuline et de l'isorétuline, on constate qu'ils ressemblent beaucoup à ceux de la rétuline: notamment par la grande constante de couplage géminé ²J_{21a,21b}, l'élargissement du Me₁₈ et l'élargissement notable du proton H₂₁ le plus déblindé. On peut donc en déduire que le cycle pipéridinique de la strychnopivotine prend également une forme bateau. Cette dernière observation constitue donc un argument en faveur de notre hypothèse selon laquelle la forme chaise de ce cycle dans l'isorétuline provient de la déstabilisation de la forme bateau par interaction du groupe C₁₇ hydroxyméthylque avec la chaîne éthylidénique latérale.

Le deuxième alcaloïde a un PM 308 correspondant à la formule brute: $C_{20}H_{24}N_2O$. Il donne une très belle coloration rose intense avec le $FeCl_3-HClO_4$, raison

pour laquelle nous lui avons donné le nom de rosibiline après avoir constaté qu'il s'agissait d'un nouvel alcaloïde. Sa coloration avec le $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ est également caractéristique: de l'orange intense, elle passe au jaune puis au vert.

Son spectre UV de type dihydroindolique est superposable à celui de la désacétylrétuline. Sa courbe de dichroïsme circulaire présente aussi un intense effet Cotton positif à 252 nm. Son spectre IR ne présente ni de bande carbonyle, ni de bande hydroxyle, mais de nombreuses bandes assez intenses dans les régions de 3000–2500 et de 1300–1100 cm^{-1} .

Dans le spectre de masse, on retrouve les fragments caractéristiques d'un noyau indolinique non substitué sur le benzène (130, 143, 144) et à côté de ceux-ci d'autres pics que l'on peut attribuer de la manière suivante: 278 ($\text{M}^+ - 30 = \text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O}$), 157, 158 (**2b**), 149 et 144 (**2a**) correspondant respectivement aux pics 143, 144, 135 et 130, alourdis de 14 unités de masse [10]. On peut aussi attribuer la valeur 149 au fragment **3**.

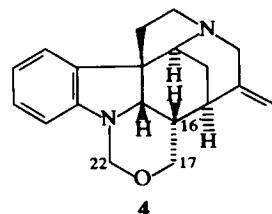


Enfin, le spectre RMN ^1H présente, outre les signaux caractéristiques d'une chaîne éthylidénique, 2 doublets dus chacun à un proton: premier à 4,55 ppm et l'autre encore plus déblindé à 5,19 ppm. La position de ce dernier est attribuable à un des protons en position 22 présentant un déplacement chimique semblable à celui du proton 17' faisant partie de la fonction oxazinique des dimères asymétriques du *Strychnos variabilis*. L'autre signal à 4,55 ppm est dû au second proton fixé sur le même carbone.

L'ensemble de ces éléments permet de postuler la formule **4** pour la rosibiline. Quant à sa stéréochimie, la faible constante de couplage ($^3J = 6,3$ Hz) entre le proton 2 et le proton 16 et l'absence de couplage allylique et homoallylique de $\text{H}_{21\beta}$ avec le H_{19} et le Me_{18} , indiquent que le H_{16} de la rosibiline est en β (série rétuline). Cette hypothèse de structure a d'ailleurs pu être confirmée par deux méthodes chimiques.

Dans la littérature, nous avons trouvé deux produits de synthèse possédant un cycle oxazinique s'ouvrant en milieu acide [11, 12]. L'application de cette réaction à la rosibiline l'a transformée comme nous nous y attendions, en désacétylrétuline. D'autre part, nous avons également remarqué qu'il était possible de synthétiser la rosibiline en faisant agir du formol sur la désacétylrétuline en milieu acétique.

Le troisième alcaloïde (PM 352) répond à la formule brute suivante: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ déterminée par spectrométrie de masse à haute résolution. L'examen des différents spectres montre le groupement de type dihydroindolique non substitué sur le cycle benzénique (pics à 130, 143, 144 dans le spectre de masse et présence de quatre protons aromatiques dans le spectre RMN ^1H). L'analyse spectrale permet également de lui assigner différentes fonctions notam-

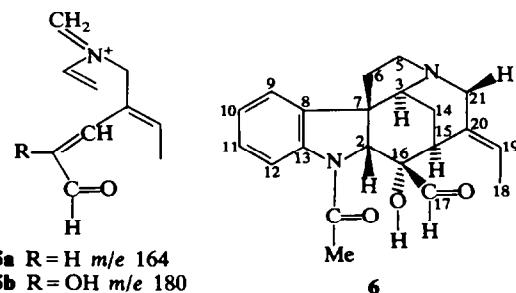


ment: (a) Une fonction *N*-acétyle représentée dans le spectre IR par une bande à 1645 cm^{-1} (la diminution de la fréquence par rapport à celle d'un *N*-acétyle libre pourrait indiquer que ce groupement est lié à un autre par une liaison hydrogène), dans le spectre de masse par un pic à 186, (144+42), et un autre à 309 ($\text{M}^+ - 43$), dans le spectre RMN ^1H par un singulet de 3 protons à 2,41 ppm et enfin dans le spectre UV par des maxima d'absorption à 250, 283 et 290 nm. (b) Une fonction aldéhydique: le spectre IR montre une bande carbonyle à 1725 cm^{-1} , le spectre de masse un pic à 164 (**5a**) caractéristique des alcaloïdes de type rétuline ayant une fonction aldéhydique sur le C_{16} [13, 14] et un pic à 323 ($\text{M}^+ - 29$). Le spectre RMN ^1H confirme cette présence par un singulet à 9,63 ppm. (c) Une chaîne éthylidénique observée dans le spectre RMN ^1H sous forme d'un doublet de doublet dû au Me_{18} à 1,52 ppm et d'un quadruplet dû au H_{19} à 5,62 ppm. (d) Une fonction alcoolique se traduisant par une bande à 3430 cm^{-1} dans le spectre IR et décelée dans le spectre de masse par un pic à 336 ($\text{M}^+ - 16$) et surtout par le pic de base à 180 (164+16) (**5b**).

Les essais d'acétylation à froid sont cependant négatifs, ce qui indique un encombrement stérique important pour la fonction alcoolique. La courbe de dichroïsme circulaire présente un effet Cotton positif à 251 nm, ce qui permet de lui attribuer la stéréochimie $2\beta,7\beta$.

Ce qui frappe surtout dans le spectre RMN ^1H du nouvel alcaloïde, c'est l'absence d'un signal correspondant au H_{16} et donc l'absence de couplage entre le proton H_2 (singulet à 4,82), le proton H_{15} et le proton aldéhydique H_{17} , avec un H_{16} éventuel. L'ensemble de ces éléments indique que le C_{16} est quaternaire et qu'il est donc substitué par l'hydroxyle et l'aldéhyde.

En examinant de façon encore plus détaillée ce spectre RMN ^1H , on retrouve les couplages allylique du $\text{H}_{21\beta}$ avec le H_{19} et homoallylique du même $\text{H}_{21\beta}$ avec Me_{18} . Le cycle D est donc en chaise. En admettant que la conformation (chaise ou bateau) du cycle D est déterminée au niveau du C_{16} par la position β ou α du substituant le plus encombrant, c'est-à-dire le groupe formyle, nous concluons que le groupe formyle est en β et l'hydroxyle en α . L'alcaloïde est donc le 16-hydroxyisorétulinal (**6**).



De plus, la réduction par NaBH_4 de cet aldéhyde conduit bien à la 16-hydroxyisorétuline. Les déplacements chimiques des hydrogènes H_{14}R , H_{14}S et H_{15} dans le produit de réduction coïncident parfaitement avec ceux calculés à partir de l'isorétuline en y ajoutant les effets connus dus à l'introduction d'un OH tertiaire en position axiale [15, 16]. Notons, pour terminer, que la rotation empêche autour de la liaison amide $\text{N}_1\text{-Ac}$ peut donner lieu à deux rotamères. Nous n'en trouvons qu'un seul, celui où le carbonyle est orienté vers le H_2 .

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Matériel. Ce sont les écorces des racines du *Strychnos variabilis* (Loganiaceae) déjà décrites antérieurement [1-3].

Extraction. Nous avons procédé de deux manières quelque peu différentes et comparé les résultats. Percolation des écorces séchées par du MeOH. Le concentrat repris par HOAc 2% est extrait par le CHCl_3 à pH 5, 8 et 11. Percolation des écorces séchées par le MeOH. Le concentrat repris par une solution aq. est extrait par le CHCl_3 à pH 8 et 11. Nous avons pu constater que l'ensemble des alcaloïdes isolés jusqu'à présent, aussi bien monomères que dimères, était identique dans les deux cas, à l'exception de la rosibiline que l'on trouve uniquement dans l'extrait n'ayant pas été en contact avec l'acide, ce qui est normal puisque la rosibiline se transforme en désacétylrétuline en milieu acide. La désacétylrétuline est cependant un alcaloïde originel de la plante car nous l'avons également identifié lors de l'extraction en l'absence d'acide. Il faut noter que le fractionnement est meilleur lorsqu'on passe par le pH 5 et qu'il en résulte une séparation plus aisée des nombreux alcaloïdes.

Fractionnement. Lors du préfractionnement par chromatographie sur colonne de silice au moyen de Me_2CO avec un gradient de MeOH allant de 0-10%, les trois monomères identifiés sont élusés très rapidement, bien avant les dimères. Pour les purifications, on utilise la CCM-préparative dans des phases appropriées, notamment: Me_2CO -MeOH (1:1)+2% de pétroléine pour le 16-hydroxyisorétulinal et la strychnopivotine; EtOAc-*i*-PrOH-NH₄OH dil (12:5:3) pour la rosibiline.

Analyse. Strychnopivotine. Poudre blanche amère, pas de coloration avec $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2\text{-H}_2\text{SO}_4$. Légère coloration orange avec $\text{FeCl}_3\text{-HClO}_4$ après chauffage. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ε): 208,5 (4); 252 (3,71); 282 (3,02); 290 (2,98); épaulement à 312,5 (2,51). DC (MeOH): $\Delta\epsilon_{252} = +28,17$, $\Delta\epsilon_{298} = -8,85$. IR $\bar{\nu}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2992 (C-H); 1725 (C=O); 1665 (-N-CO-); 1600 (C=C); 1480; 1402; 760 (benzène *o*-disubstitué). SM à 200°, 70 eV *m/e* (abondance en pourcentage du pic de base): 323 (2); 322 (7) [$\text{M}^+\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, mes: 322.1660; calc: 322.1680]; 295 (4); 294 (14); 293 (4); 145 (2); 144 (10); 143 (4); 135 (2); 130 (4); 123 (9); 122 (100%); 121 (10). RMN ¹H: *a* Bruker 360 MHz (CDCl_3 , TMS) La présence de rotamères compliquant le spectre, nous ne donnerons ici que les éléments principaux dont nous avons parlé lors de la discussion. Nous nommons rotamère *a*, celui dont l'oxygène de la fonction N-acétyle est orienté vers le cycle aromatique. à $\delta = 1.61$ ppm (*d* $\text{Me}_{18}^3\text{J}_{\text{Me}18}\text{H}_{19} = 7$ Hz); 2,13 (*s* $\approx 2\text{H} = \text{N-Ac rot. a}$, 2,53 (*s* $\approx 1\text{H} = \text{N-Ac rot. b}$); 4,50 (*s* H_2 rot. *a*); 5,20 (*s* H_2 rot. *b*); 5,69 (*q* H_{19} rot. *a*); 5,77 (*q* H_{19} rot. *b*); de 7,06 à 7,26 (protons aromatiques); 8,26 (*d* H_{12} rot. *a*). *b* Bruker 360 MHz 120° (DMSO, TMS). à $\delta = 1.51$ ppm (*d* Me_{18}); 1,72 ($\text{H}_6 \sum = 31,6$ Hz); 2,08 (*s* 3H = N-Ac); 2,86 (*d* $\text{H}_{21B}^2\text{J}_{21a21B} = -15$ Hz, $W_{1/2} = 3$ Hz); 3,38 (*s* H_{15} $W_{1/2} = 9$ Hz); 3,79 (*d* H_{21a} $W_{1/2} = 7,2$ Hz); 3,89 (*s* H_3 $W_{1/2} = 7,2$ Hz); 4,71 (*s* H_2); 5,61 (*q* H_{19}); 7,02 (*t* H_{10}); 7,18 (*t* H_{11}); 7,19 (*d* H_9); 8,00 (H_{12}).

Rosibiline. Poudre blanche, très amère, coloration orange → jaune → vert avec $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2\text{-H}_2\text{SO}_4$, coloration rose intense directement avec $\text{FeCl}_3\text{-HClO}_4$. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ε): 209,5 (4,32); 252 (3,90); 303 (3,4). Spectres identiques en milieu neutre, acide et alcalin. DC (MeOH): $\Delta\epsilon_{252} = +20,46$. IR $\bar{\nu}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: [2960, 2910, 2885, 2860, 2820, 2800 dus aux-CH₂-aliphatiques (liaisons CH str)]; 1605 (C=C); 1490; 1400; 1370; 1310; nombreuses bandes entre 1300 et 1100 dues au CH₂-O-CH₂ (liaison C-O str); 1065; 1010; 860; 750 (benzène *o*-disubstitué). SM à 170°, 70 eV *m/e* (abondance en pourcentage du pic de base): 309 (20); 308 (100%) [$\text{M}^+\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, mes.: 308.1898; calc.: 308.1887]; 307 (37,5); 296 (5); 295 (5); 279 (11); 278 (29); 263 (9); 186 (6); 180 (9); 172 (19); 166 (14); 164 (17,5); 158 (22); 157 (21); 154 (16); 149 (57); 148 (71); 144 (57); 143 (72,5); 134 (50); 130 (24); 123 (47,5); 122 (61); 121 (34); 115 (24); 106 (26). RMN ¹H: Bruker 360 MHz (CDCl_3 , TMS) $\delta = 1,64$ ppm (*d* $\text{Me}_{18}^3\text{J}_{\text{Me}18}\text{H}_{19} = 6,8$ Hz); 1,80 (*td* $\text{H}_{14S}^2\text{J}_{14S14R} = -14$ Hz/³ $\text{J}_{14S3} = ^3\text{J}_{14S15} = 3,60$ Hz); 1,97 (*td* $\text{H}_{14R}^3\text{J}_{14R3} = ^3\text{J}_{14R15} = 2,5$ Hz); 2,06 ($\text{H}_{6B}^2\text{J}_{6B6A} = -13$ Hz/³ $\text{J}_{6B5A} = 4$ Hz/³ $\text{J}_{6B5B} = 6,5$ Hz); 2,08 ($\text{H}_{16}^3\text{J}_{162} = 6,3$ Hz → série rétuline/³ $\text{J}_{1617B} = 3,6$ Hz/³ $\text{J}_{1617A} = 6,8$ Hz); 2,22 ($\text{H}_{6A}^3\text{J}_{6A5A} = 7,6$ Hz/³ $\text{J}_{6A5B} = 8,8$ Hz); 2,73 (H_{15}); 2,92 ($\text{H}_{5B}^2\text{J}_{5B5A} = -11$ Hz); 3,05 ($\text{H}_{21B}^2\text{J}_{21B21A} = -14,9$ Hz); 3,20 (H_{5A}); 3,48 (H_3); 3,63 (H_{21A}); 3,63 ($\text{H}_{17B}^2\text{J}_{17B17A} = -11$ Hz); 3,65 (H_2); 3,80 (H_{17A}) 4,55 (*d* $\text{H}_{22B}^2\text{J}_{22B22A} = 9$ Hz); 5,19 (*d* H_{22A}); 5,33 (*q* H_{19}); 6,53 (*d* H_{12}), 6,76 (*t* H_{10}); 7,11 (*d* H_9); 7,12 (*t* H_{11}).

Corrélations chimiques. Transformation de la rosibiline en désacétylrétuline: 15 mg de rosibiline sont dissous dans un mélange de MeOH (2 ml) et d'HCl 2 N (2 ml). La solution est maintenue pendant quelques hr à temp. ordinaire puis est alcalinisée par NaOH et extraite par 3 × 10 ml de CHCl_3 . La solution CHCl_3 séchée est distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu obtenu est chromatographié dans la phase: EtOAc-*i*-PrOH-NH₄OH dil (12:5:3). Il migre au même *R*_f et donne les mêmes colorations avec le $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ et le $\text{FeCl}_3\text{-HClO}_4$ que la désacétylrétuline de référence. Hémisynthèse de la rosibiline à partir de la désacétylrétuline: 11 mg de désacétylrétuline sont dissous dans HOAc 10% (1,5 ml). On ajoute 0,1 ml de formol. La solution est maintenue à temp. ordinaire pendant 2 jours puis est alcalinisée par NH₄OH et extraite par 3 × 10 ml de CHCl_3 . La solution CHCl_3 séchée est distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu obtenu est chromatographié dans la phase citée ci-dessus. Il migre au même *R*_f et donne les mêmes colorations avec le $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ et le $\text{FeCl}_3\text{-HClO}_4$ que la rosibiline que nous avons déposée comme témoin.

16-Hydroxyisorétulinal. Poudre blanche amère, pas de coloration avec $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2\text{-H}_2\text{SO}_4$, légère coloration orange avec le $\text{FeCl}_3\text{-HClO}_4$ après chauffage. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ε): 210 (4,34); 251 (4,09); 283 (3,59); 292 (3,51). Les spectres sont identiques en milieu neutre, acide et alcalin. DC (MeOH): $\Delta\epsilon_{251} = +25,7$ IR $\bar{\nu}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430 (OH); 2935 (C-H); 1725 (C=O); 1645 (N-CO-); 1598 (C=C); 1490; 1402; 1075; 785; 755 (benzène *o*-disubstitué). SM à 180°, 70 eV *m/e* (abondance en pourcentage du pic de base): 352 (11); 336 (3); 324 (5); 323 (4); 309 (5); 294 (7); 293 (27); 283 (5); 186 (7); 181 (14); 180 (100%); 164 (14); 160 (6); 156 (10); 152 (16); 144 (74); 143 (25); 130 (27); 122 (20); 121 (10); 117 (11); 115 (18); 108 (11). RMN ¹H: Bruker 360 MHz (CDCl_3 , TMS) à $\delta = 1,52$ ppm (*dd* $\text{Me}_{18}^3\text{J}_{\text{Me}18}\text{H}_{19} = 6,9$ Hz/⁵ $\text{J}_{\text{Me}18}\text{H}_{21B} = 2,0$ Hz); 1,84 (*td* $\text{H}_{14S}^2\text{J}_{14S14R} = -13,5$ Hz/³ $\text{J}_{14S3} = ^3\text{J}_{14S15} = 3,45$ Hz); 1,92 (*td* $\text{H}_{6B}^2\text{J}_{6B6A} = -13,8$ Hz).

$\text{Hz}/^3J_{6B5B} = 4$ Hz/ $^3J_{6B5A} = 9,6$ Hz); 2,17 (td H_{14R} $^3J_{14R3} =$
 $^3J_{14R15} = 2,9$ Hz); 2,41 (s 3H N—Ac); 2,51 (td H_{6A}
 $^3J_{6A5B} = 8,3$ Hz/ $^3J_{6A5A} = 7,7$ Hz); 2,61 (t H_{15}); 2,91 (q H_{5B}
 $^2J_{5A5B} = -12,2$ Hz); 3,20 (H_{5A}); 3,31 (td H_{21B} $^2J_{21B21a} =$
 $-14,5$ Hz/ $^4J_{21B19} = 2$ Hz); 3,5 (s OH s'échange lentement
avec D_2O , OH vraisemblablement lié au carbonyle); 3,66 (t
 H_3); 3,70 (d H_{21a} $W_1 = 2,8$ Hz); 4,82 (s H_2 $W_1 = 1,8$ Hz);
5,62 (q H_{19} $W_1 = 4$ Hz); 7,10 (d H_{12}); 7,11 (t H_{10}); 7,21 (t
 H_9); 7,25 (d H_{11}); 9,63 (s H_{17} $W_1 = 0,6$ Hz).

16-Hydroxyisorétuline. Obtention de la 16-hydroxyisorétuline par réduction du 16-hydroxyisorétulinal: 15 mg de 16-hydroxyisorétulinal sont solubilisés dans 10 ml de MeOH. On ajoute quelques mg de NaBH_4 et on maintient la solution à temp. ordinaire pendant 2 hr. Puis on ajoute 5 ml de H_2O et on distille le MeOH sous pression réduite. La solution aq. alcaline est extraite par 3×10 ml de CHCl_3 . La solution CHCl_3 séchée est distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. RMN 1H : Bruker 360 MHz (CDCl_3 , TMS) $\delta = 1,66$ (dd Me_{18} $^3J_{\text{Me}1819} = 6,9$ Hz/ $^5J_{\text{Me}1821B} = 1,8$ Hz); 1,75 (H_{14S}
 $^2J_{14S14R} = -13,8$ Hz/ $\sum^3J = 6,8$ Hz); 1,84 ($H_{6\beta}$ $\sum J = 26,8$ Hz); 2,10 (H_{14R} $\sum^3J = 5,8$ Hz); 2,41 ($H_{6\alpha}$ $\sum J = 27,2$); 2,45 (s 3H N—Ac); 2,74 (H_{15} $W_1 = 7,2$ Hz); 2,88 (H_{5a} $\sum J = 24,6$ Hz); 3,08 (H_{21B} $^2J_{21B21a} = -13,8$ Hz); 3,15 (H_{5B} $\sum J = 30$ Hz); 3,20 (H_{17B} $^2J_{17B17A} = -11,8$ Hz $W_1 = 3$ Hz); 3,51 (H_{21a}); 3,54 (t H_3); 3,75 (H_{17A} $W_1 = 2$ Hz); 4,58 (s H_2 $W_1 = 2,2$ Hz); 5,56 (q H_{19} $W_1 = 4$ Hz) entre 7,11 et 7,26 (protons aromatiques).

Remerciements—Nous remercions Monsieur le Professeur C. L. Lapière (Université de Liège) pour l'intérêt qu'il a manifesté pour notre travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tits, M. et Angenot, L. (1978) *Planta Med.* **37**, 57.
2. Tits, M., Tavernier, D. et Angenot, L. (1979) *Phytochemistry* **18**, 515.
3. Angenot, L., Bisset, N. G. et Franz, M. (1975) *Phytochemistry* **14**, 2519.
4. Richard, C., Delaude, C., Le Men-Olivier, L., Levy, J. et Le Men, J. (1976) *Phytochemistry* **15**, 805.
5. Tits, M. et Tavernier, D. (1978) *Pl. Méd. Phyt.* **12**, 92.
6. Tavernier, D., Anteunis, J. J. O., Tits, M. and Angenot, L. (1978) *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87**, 595.
7. Klyne, W., Swan, R. J., Bycroft, B. W. et Schmid, H. (1966) *Helv. Chim. Acta* **49**, 833.
8. Kump, W. G., Patel, M. B., Rowson, J. M. et Schmid, H. (1964) *Helv. Chim. Acta* **47**, 1497.
9. Dupont, L., Dideberg, O., Lamotte, J., Kambu, K. et Angenot, L. (1980) *Acta Crystallogr.* (sous presse).
10. Budzikiewicz, H., Wilson, J. M., Djerasi, C., Levy, J., Le Men, J. et Janot, M. M. (1963) *Tetrahedron* **19**, 1265.
11. Saxton, J. E. (1976) in *Indole Alkaloids*, Vol. 6, p. 228. The Chemical Society, London.
12. Janot, M. M. (1961) *Tetrahedron* **14**, 113.
13. Bisset, N. G. (1965) *Chem. Ind.* 1036.
14. Marini-Bettolo, R. and Delle Monache, F. (1973) *Gazz. Chim. Ital.* **103**, 543.
15. Tavernier, D. and Anteunis, M. (1977) *Org. Magn. Reson.* **10**, 28.
16. Remijnse, J. D., Van Bekkum, H. and Wepster, B. M. (1971) *Recueil* **90**, 779.