

## NAUCLÉIDINAL ET EPINAUCLÉIDINAL, ALCALOÏDES DU *NAUCLEA LATIFOLIA*

FRANÇOISE HOTELLIER, PIERRE DELAVEAU et JEAN-LOUIS POUSSET\*

Laboratoire de Pharmacognosie, UER des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Paris V, 4 Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France; \*Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Dakar, Dakar, Sénégal

(Reçu le 23 Novembre 1979)

**Key Word Index**—*Nauclea latifolia*; Rubiaceae; indoloquinolizidine alkaloids, biogenetic intermediates.

A partir des écorces de racine du *Nauclea latifolia* Sm. a déjà été isolé en milieu neutre de l'isovincoside lactame [1, 2]. Nous rapportons ici l'isolement et la détermination de structure de deux alcaloïdes intermédiaires biogénétiques situés entre ce glucoalcaloïde et les alcaloïdes indolo-pyridino-quinolizidine [3, 4] en particulier l'angustidine.

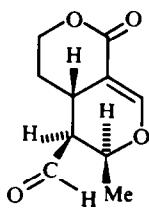
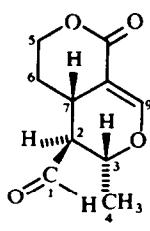
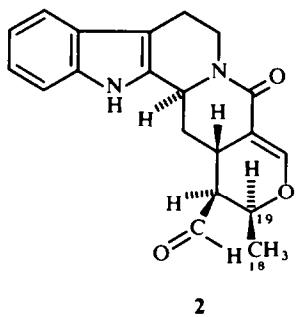
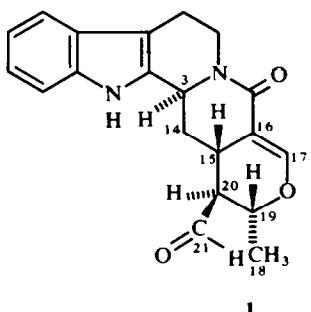
L'extraction par le chlorure de méthylène en milieu neutre de 10 kg d'écorces de racines fournit 160 g d'un extrait qui est chromatographié sur silice [1]. Dans les fractions de tête ont pu être séparés deux alcaloïdes nouveaux.

L'alcaloïde 1, naucléidinal, (*R*, 0,35 g/kg), cristallise en aiguilles blanches ( $\text{CHCl}_3$ ). F 203°.  $[\alpha]_D^{20} + 124^\circ$  (EtOH,  $c = 1,06$ ). Son spectre UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  (log ε): 226 (4,47) 282 ép. (3,85) 290 (3,80) est de type indolique. Son spectre IR comporte des bandes caractéristiques d'une fonction

lactame à  $1660 \text{ cm}^{-1}$  et d'un groupement aldéhydique à 2720 et  $1725 \text{ cm}^{-1}$ . Son spectre de masse présente un pic moléculaire à  $m/e 336$  (100%) de formule brute  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (tr.: 336,1462, calc.: 336,1474), un pic à  $m/e 307$  (50%) de formule brute  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$  (tr.: 307,1425, calc.: 307,1446) correspondant à la perte d'un CHO, enfin des pics à 169 (80%), 156 (75%), 144 (70%) et 143 (75%) caractéristiques du noyau tétrahydro  $\beta$  carboline. Les signaux du spectre de RMN à 270 MHz sont consignés dans le Tableau 1 et montrent en particulier un méthyle à 1,45 ppm couplé à un proton à 3,86 ppm ( $J = 6,5 \text{ Hz}$ ), un ensemble de quatre protons aromatiques et de un proton oléfinique entre 7,00 et 7,50 ppm, un proton situé sur un azote indolique échangeable contre  $\text{D}_2\text{O}$  à 8,20 ppm et un proton aldéhydique à 9,75 ppm ( $J = 3 \text{ Hz}$ ). Le découplage de spin et la comparaison avec la structure du nauclédal 3[5], en particulier l'observation des constantes

Tableau 1. Spectre de RMN du proton de l'alcaloïde 1 (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS comme référence)

Position	No. de protons	Déplacement ( $10^{-6}$ )	Signal	Constante de couplage (Hz)
1	1	8,20	s	
5a	1	5,05	m	
{5b 6	2	3,00	m	
6	1	2,66	m	
9-12	4	7,00-7,50	m	
3	1	4,94	m	$J_{3-14a} = 2, J_{3-14b} = 5$
14a	1	2,48	m	$J_{14a-15} = 4, J_{14a-14b} = 13$ $J_{14a-3} = 2$
14b	1	1,83	m	$J_{14b-14a} = 13,$ $J_{14b-3} = 5, J_{14b-15} = 1$
15	1	2,66	m	$J_{15-14a} = 4, J_{15-20} = 10$ $J_{15-14b} = 1$
17	1	7,50	s	
18	3	1,45	d	$J_{18-19} = 6,5$
19	1	3,86	dd	$J_{19-18} = 6,5, J_{19-20} = 10$
20	1	2,31	m	$J_{20-15} = J_{20-19} = 10$ $J_{20-21} = 3$
21	1	9,75	d	$J_{21-20} = 3$



de couplage 15–20 et 19–20 toutes deux égales à 10 Hz, ont permis d'attribuer la stéréochimie de la partie terpéنية de la molécule. La configuration du carbone en 3 présente une analogie avec celle de l'isovincoside lactame; pour l'alcaloïde 1 on remarque l'absence de tout signal entre 3,8 et 4,6 ppm correspondant au proton en 3, la présence dans le spectre IR de bandes de Bohlmann à  $2840\text{ cm}^{-1}$  et un effet Cotton positif entre 250 et 300 nm (D.C.), ( $\text{EtOH}$ )  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}(\Delta\epsilon)$ : 268 (+18,2), ce qui fixe la configuration en  $3\alpha$  transquinolizidine. Toutes ces données permettent d'attribuer la structure 1 à cet alcaloïde. Celle-ci est confirmée par réduction du groupement carbonyle par le borohydrure de sodium dans le méthanol. Le produit obtenu est purifié par CCM préparative sur silice et cristallisé ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). F 135–140°. Le spectre UV de ce composé  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\log \epsilon$ ) 226 (4,41) 282 ép. (3,84) 290 (3,76) est semblable à celui du produit de départ. Sur son spectre IR on note la disparition des bandes caractéristiques de la fonction aldéhyde à 2720 et  $1725\text{ cm}^{-1}$ . Son spectre de masse présente un pic moléculaire à  $m/e$  338 (100%) augmenté de deux unités de masse par rapport à l'alcaloïde 1 et des pics de

fragmentation à  $m/e$  337 (31%), 169 (21%), 156 (27%), 144 (18%) et 143 (34%). Son spectre de RMN diffère de celui de 1 par l'absence du signal à 9,75 ppm et la présence, entre 3,70 et 3,90 ppm, de signaux d'intégration égale à 3 protons attribués à H<sub>19</sub> et aux deux protons de la fonction alcool primaire. Son absorption dichroïque reste positive entre 250 et 300 nm, ( $\text{EtOH}$ )  $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon)$ : 268 (+13,4).

L'alcaloïde 2, épi-19 naucleidinal, (*R*, 0,14 g/kg), n'a pas encore été obtenu à l'état cristallisé. Son spectre UV est semblable à celui de l'alcaloïde 1 et son spectre IR possède les mêmes bandes, en particulier les bandes de Bohlmann caractéristiques d'une transquinolizidine. Son spectre de masse présente un pic moléculaire à  $m/e$  336 (100%) et des pics de fragmentation à  $m/e$  = 307 (17%), 169 (19%), 156 (25%), 144 (22%) et 143 (25%). Son spectre de RMN montre des analogies avec celui du naucleidinal: les signaux correspondant à H<sub>15</sub> et H<sub>3</sub> ne sont pas déplacés, le signal attribué à H<sub>17</sub> (singulet élargi) est identique dans les deux produits, ce qui indique que la stéréochimie en 3 et 15 reste inchangée; il diffère cependant pour les protons 17, 18, 19, 20 et 21 d'une part dans les déplacements chimiques et d'autre part après découplage de spin, dans les constantes de couplage. Les signaux des protons H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub> et H<sub>20</sub> qui apparaissent à 1,45, 3,86 et 2,31 ppm dans le spectre du naucleidinal 1 sont déplacés respectivement à 1,00, 4,86 et 2,65 ppm dans le spectre de l'alcaloïde 2. Les constantes de couplage  $J_{18-19}$ ,  $J_{19-20}$  et  $J_{20-21}$  qui sont, dans le naucleidinal 1, égales à 6,5, 10 et 3 Hz, sont respectivement égales à 7,4 et 0,5 Hz dans le spectre de l'alcaloïde 2. Ces modifications peuvent être rapprochées de celles décrites pour les spectres du naucleidal 3 et de l'épinaucledal 4. L'ensemble de ces données permet d'attribuer à l'alcaloïde 2 une structure d'épi-19-naucleidinal. Les protons 18, 19 et 20 de cet alcaloïde possèdent la même stéréochimie que les protons 2, 3 et 4 de l'épinaucledal.

La biogénése des alcaloïdes de type indoloquinolizidine permettait de prévoir la présence de ce type d'alcaloïdes intermédiaires qui possèdent une stéréochimie  $\alpha$ - $\beta$  identique à celle de l'isovincoside lactame.

**Remerciements**—Nous tenons à exprimer nos remerciements au Professeur M. Koch pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail. Nos remerciements vont également au Professeur B. Roques et à Monsieur B. Gaugain pour la réalisation des spectres de RMN à 270 MHz.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Hotellier, F., Delaveau, P. et Pousset, J. L. (1977) *Plant. Méd. Phytother.* **11**, 106.
2. Brown, R. T., Chapple, C. L. et Lashford, A. G. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1619.
3. Hotellier, F., Delaveau, P. et Pousset, J. L. (1975) *Phytochemistry* **14**, 1407.
4. Au, T. Y., Cheung, H. T. et Sternhell, S. (1973) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 13.
5. Purdy, J. et McLean, S. (1977) *Can. J. Chem.* **55**, 4233.
6. Damak, M., Ahond, A., Potier, P. et Janot, M. M. (1976) *Tetrahedron Letters* **4731**.