

ALCALOÏDES DE *VEPRIS AMPODY* (RUTACÉES)*

CHRISTIANE KAN-FAN,† BHUPESH C. DAS,† PIERRE BOITEAU‡ et PIERRE POTIER†

(Received 2 October 1969)

Résumé—Des tiges et des feuilles de *Vepris ampody* H. Perr. (Rutacées) ont été extraits et caractérisés quatre alcaloïdes déjà connus: *N,N*-diméthyltryptamine (1), kokusaginine (2), diméthoxy-2,4 méthyl-10-acridone (3), évoxanthine (4) et du phénylacétamide (5). Trois alcaloïdes nouveaux, appartenant au groupe des quinolones-4, ont également été isolés et les structures (6), (9) et (10) leur ont été attribuées.

Abstract—The known alkaloids, viz. *N,N*-dimethyltryptamine (1), kokusaginine (2), 2,4-dimethoxy-10-methylacridan-9-one (3), evoxanthine (4) and also phenylacetamide (5) have been isolated from the leaves and branches of *Vepris ampody* H. Perr. (Rutaceae). In addition, three new alkaloids belonging to 4-quinolone series have also been isolated and structures (6), (9) and (10) have been assigned to them.

Vepris ampody H. Perr.^{2,3} est un arbre de 15 à 20 m de haut, à feuilles persistantes, souvent réduit à un arbuste dans le sous-bois de la grande forêt. C'est une espèce spéciale à Madagascar, assez commune dans la forêt orientale, du niveau de la mer à 600 m d'altitude environ. Connue en malgache sous les noms d'Ampody (dialecte Bezanozano)¹ ou de Malaimbovony (dialecte Betsimisaraka), il fournit un bon bois de construction. C'est une espèce amère et aromatique dans toutes ses parties. Les feuilles écrasées sont utilisées en topique sur les contusions; l'infusion des écorces est administrée dans les coliques et les maux d'estomac. L'échantillon étudié a été récolté dans la forêt d'Analama, près de Péritet.⁴

Le genre *Vepris* Comm. comporte 23 espèces malgaches. Il est également représenté en Afrique, aux îles Comores et Mascareignes et compte une espèce indienne: *Vepris bilocularis*, étudiée par Govindachari et Sundararajan⁵ qui en ont isolé: kokusaginine, skimmianine et flindersiamine. La présence d'alcaloïdes a été signalée chez une autre espèce malgache: *V. schmidelioides* (Baker) Verdoorn, par Meyer et Pernet.^{6,7}

Les alcaloïdes sont extraits de *V. ampody* de la manière habituelle (rendement: 2,8 g/kg), chromatographiés sur alumine, puis sur silice. On sépare ainsi plusieurs composés déjà connus: *N,N*-diméthyltryptamine (1) (80 pour cent); kokusaginine (2) (5 pour cent); diméthoxy-2,4-méthyl-10-acridone (3) (0,5 pour cent); évoxanthine (4) (0,5 pour cent); phénylacétamide (5) (0,001 pour cent); ce dernier composé n'est pas, à proprement parler, un alcaloïde; il peut s'agir d'un artefact formé par action de l'ammoniaque sur un précurseur phénylacétique.

* Partie IV dans la série "Plantes Malgaches": Part III voir J. RONDEST, B. C. DAS, M.-N. RICROCH, KAN-FAN, P. POTIER et J. POLONSKY, *Phytochem.* 7, 1019 (1968).

† Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91-Gif-sur-Yvette, France.

‡ Institut Malgache de Recherche Appliquée, Avarabohitra-Itaosy, Tananarive, République Malgache.

Il est important de préciser le dialecte parce que, sur la côte ouest, en dialecte Sakalava, le même nom est donné à des plantes tout-à-fait différentes appartenant au genre *Crataeva* (Capparidacées).

² H. PERRIER DE LA BATHIE, *Mém. Ac. Sc. LXVII*, 30 (1948); voir aussi: 3 et 4.

³ H. HUMBERT, *Flore de Madagascar, Rutacées*, 62 (1950).

⁴ P. BOITEAU, No. 121 in *Herb. Mus. Paris* (1966).

⁵ T. R. GOVINDACHARI et V. N. SUNDARARAJAN, *J. Sci. Ind. Res. (India)* 20B, 298 (1961).

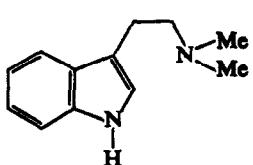
⁶ G. MEYER et R. PERNET, *Le Naturaliste Malgache*, IX, No. 2, 203 (1957).

⁷ R. PERNET, *Plantes Médicinales Malgaches in Mémoires Institut Scientifique Madagascar, série B*, X, 290 (1959).

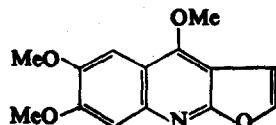
Tous ces composés ont été identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques. Trois autres produits ont été également isolés, ceux-ci nouveaux et appartenant au groupe des quinolones-4: (*n*-nonadiène-3',6')-2-quinolone-4 (6), (*n*-nonanol-9')-2-quinolone-4 (9), et (*n*-undécanone-10')-2-quinolone-4 (10).

(*n*-Nonadiène-3',6')-2-quinolone-4 (6)

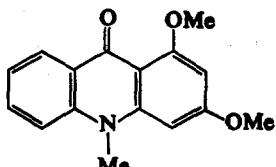
Ce produit est obtenu à partir des alcaloïdes totaux avec un rendement de 10 pour cent. Cristallisé dans l'acétone, F 103°; $C_{18}H_{21}ON$ (analyses et spectrométrie de masse). Le spectre u.v. est caractéristique d'une quinolone-4 substituée en 2:⁸⁻¹⁰ λ_{max} (nm) (ϵ): milieu



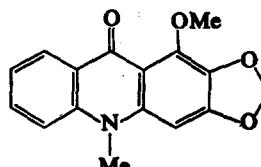
(1)



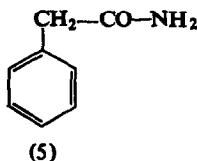
(2)



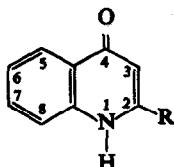
(3)



(4)



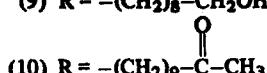
(5)



(6) $R = -CH_2-CH_2-CH = CH-CH_2-CH = CH-CH_2-CH_3$
 (7) $R = -CH_2-CH = CH-CH_2-CH_2-CH = CH-CH_2-CH_3$

(8) $R = n\text{-nonyl}$

(9) $R = -(CH_2)_8-CH_2OH$



(10) $R = -(CH_2)_9-C(=O)-CH_3$

⁸ A. M. DUFFIELD et P. R. JEFFERIES, *Australian J. Chem.* 16, 292 (1963).

⁹ J. W. CORNFORTH et A. T. JAMES, *Biochem. J.* 63, 124 (1956).

¹⁰ R. TSCHESCHE et W. WERNER, *Tetrahedron* 23, 1873 (1967).

neutre: 214 (41 400); 238 (42 600); 319 (16 900); milieu acide: (73 600); 303 (13 400); milieu alcalin: 245 (36 400); 315 (11 900).

Le spectre i.r. (Fig. 1) comporte une bande à 1620 cm^{-1} attribuable au noyau quinolone, et une bande d'insaturation à 1660 cm^{-1} ; le spectre de RMN (Fig. 2) est très semblable à celui

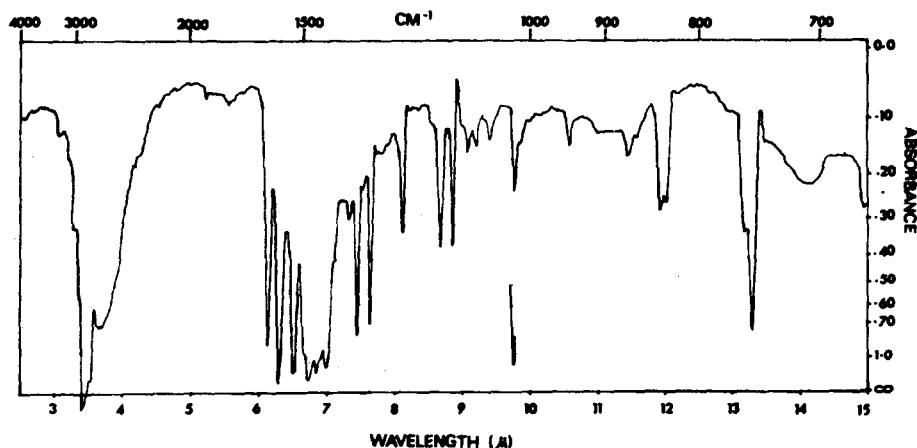


FIG. 1. SPECTRE INFRA-ROUGE DU COMPOSÉ (6).

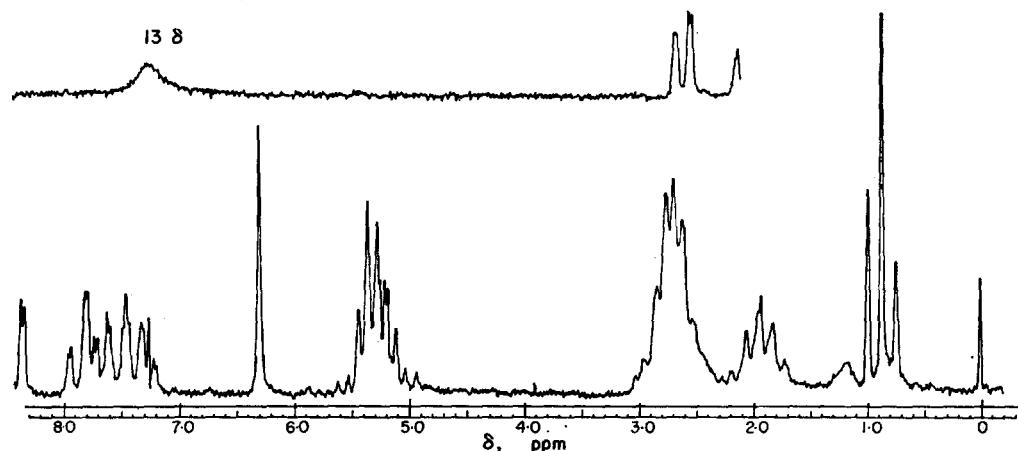


FIG. 2. SPECTRE DE RMN DU COMPOSÉ (6).

décrit par Tschesche et Werner,¹⁰ pour l'évocarpine: 13δ , singulet élargi disparaissant par deutérialion (NH); $6,28\delta$ (s.), hydrogène en 3; $8,45\delta$ (Dd.), hydrogène en 5; $5,3\delta$: massif de quatre protons oléfiniques, disparaissant après hydrogénéation catalytique (voir plus loin); massif de six protons centrés sur $2,70\delta$, hydrogènes en C'_1 , C'_2 et C'_3 ; deux protons (t.) centrés sur $1,95\delta$ ($J=7\text{ Hz}$), hydrogènes en C'_8 ; trois protons (t.) centrés sur $0,85\delta$ ($J=7\text{ Hz}$), hydrogènes en C'_9 .

Deux formules sont possibles pour rendre compte des propriétés spectrales observées: (6) et (7). En toute rigueur, il n'est pas possible de choisir d'entre ces deux formules sur la

seule base des propriétés spectrales énoncées ci-dessus. On sait seulement que les doubles liaisons ne sont ni conjuguées entre elles, ni conjuguées au chromophore principal et que le groupe éthyle terminal est porté par l'une de ces deux doubles liaisons (RMN).

Le spectre de masse (Fig. 3) est caractéristique de la fragmentation d'une quinolone-4:^{10,11} pic moléculaire à m/e 267 ($C_{18}H_{21}ON$), pic de base à m/e 159 ($C_{10}H_{9}ON$) correspondant à l'ion *a*.

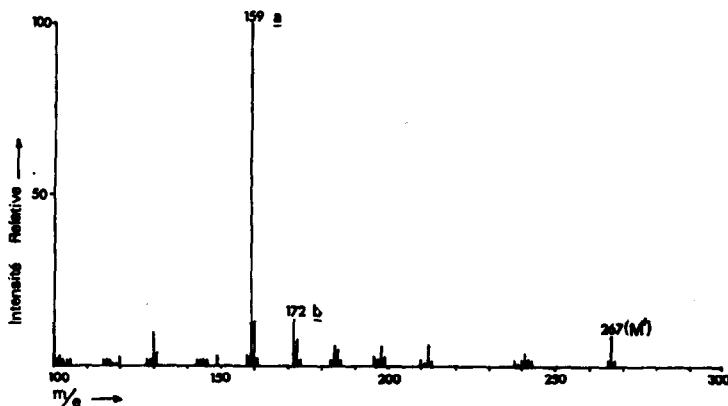
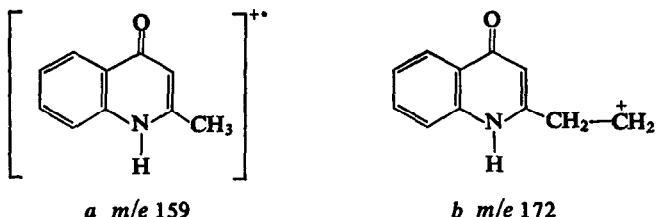


FIG. 3. SPECTRE DE MASSE DU COMPOSÉ (6).



Toutefois, il existe, en plus, un ion *b* à m/e 172, correspondant à une rupture entre les carbones 2' et 3'. La formule (6) semble donc préférable à la formule (7). Il faut, cependant, remarquer que ce n'est pas là une preuve puisque l'on sait qu'il peut y avoir migration de doubles liaisons, le long d'une chaîne, en spectrométrie de masse.¹²

Par hydrogénéation catalytique, on obtient un dérivé tétrahydrogéné correspondant à la formule (8). Ce dérivé a pu être identifié à un échantillon de référence.⁹

(*n*-Nonanol-9')-2 quinolone-4 (9)

Ce produit est obtenu avec un rendement de 0,2 pour cent par rapport aux alcaloïdes totaux; cristallisé dans l'acétone ($F < 50^\circ$), les analyses centésimales et la spectrométrie de masse permettent de lui attribuer la formule $C_{16}H_{21}O_2N$; le spectre u.v. est du type quinolone-4', substitué en 2⁸⁻¹⁰: λ_{max} (nm) (ϵ): milieu neutre: 215 (21 700); 238 (18 500); 317 (7 700); 330 (7 200). Le spectre i.r. (Fig. 4) est très analogue à celui de la quinolone (6) aux bandes d'insaturation près.

¹¹ J. REISCH, R. PAGNUCCO et N. JANTOS, *Phytochem.*, 7, 997 (1968)

¹² K. BIEMANN, *Mass Spectrometry*, p. 83, McGraw-Hill, New York (1962).

Le spectre de RMN (Fig. 5) est très semblable à celui de la quinolone (8): un système apparaissant sous forme d'un triplet centré à $3,65 \delta$ (déplacé à $4,05 \delta$ après acétylation) et attribuable au groupe méthylène $9'$ portant une fonction alcool primaire.

Le spectre de masse (Fig. 6) est typique d'une quinolone-4 substituée en 2: on note l'ion moléculaire à m/e 287, mais le pic le plus important apparaît à m/e 159 (ion α). Toutes ces données sont compatibles avec la formule (9).

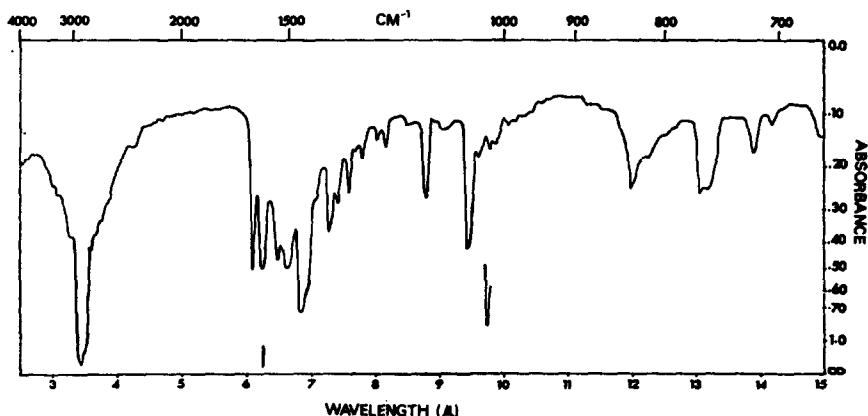


FIG. 4. SPECTRE INFRAROUGE DU COMPOSÉ (9).

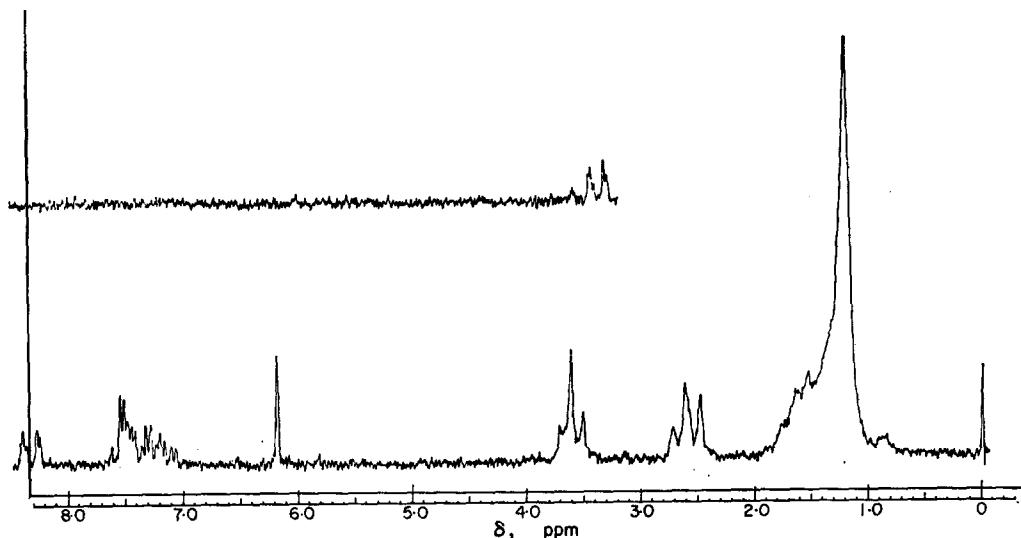


FIG. 5. SPECTRE DE RMN DU COMPOSÉ (9).

(n-Undecanone-10')-2 quinolone-4 (10):

Ce produit est obtenu avec un rendement de 0,1 pour cent par rapport aux alcaloïdes totaux; cristallisé dans l'acétone (F 126°), les analyses centésimales et la spectrométrie de masse de haute résolution permettent de lui attribuer la formule $C_{20}H_{27}NO_2$ (calculé: 313, 2 042;

trouvé: 313, 2 038). Le spectre u.v. est du type quinolone-4 substitué en 2:^{9,10} λ_{max} (nm) (ϵ): *milieu neutre*: 216 (28 200); 237 (28 600); 317 (12 100); 330 (11 900); *milieu alcalin*: 246 (27 700); 316 (10 100); *milieu acide*: 233 (33 000); 303 (5 500).

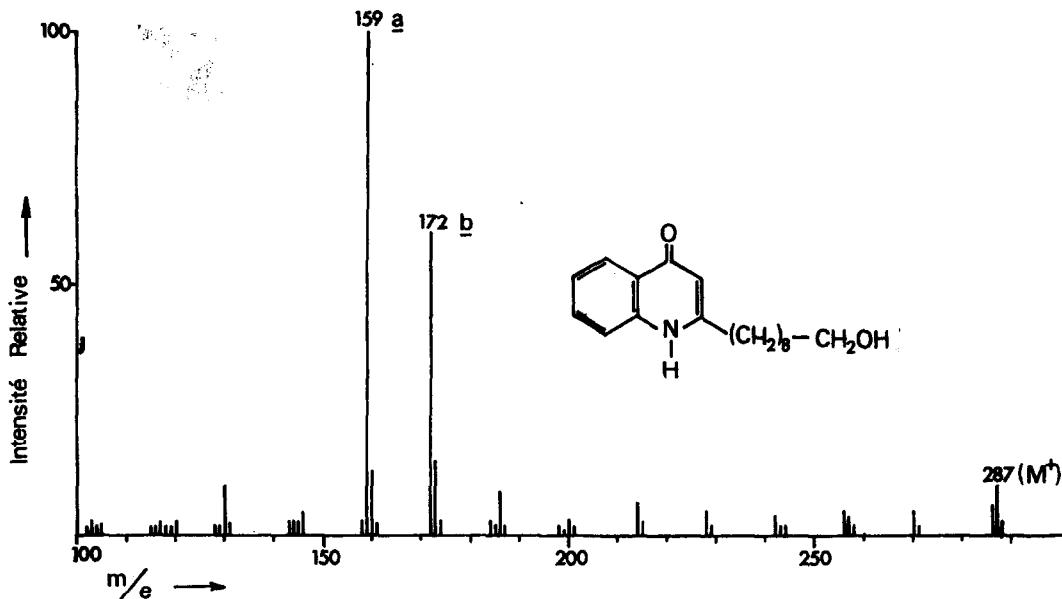


FIG. 6. SPECTRE DE MASSE DU COMPOSÉ (9).

Le spectre i.r. (Fig. 7) présente une bande d'absorption à 1705 cm^{-1} (cétone), en plus des bandes caractéristiques du noyau quinolone-4. Le spectre de RMN (Fig. 8) est compatible avec la structure (10). Enfin, le spectre de masse (Fig. 9) confirme la structure (10).

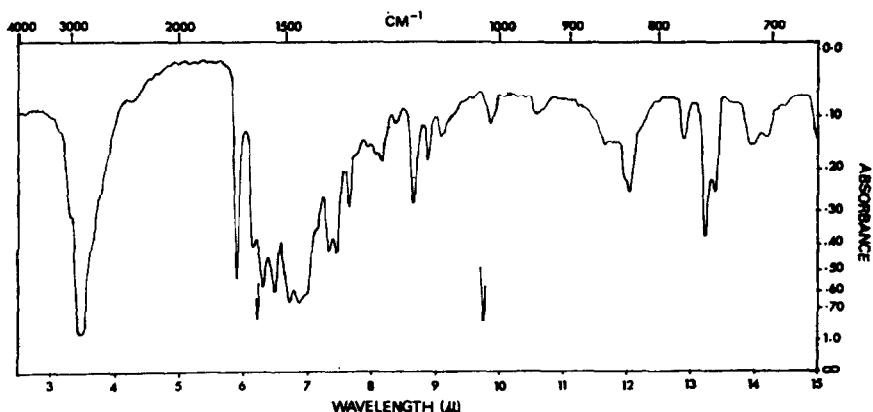


FIG. 7. SPECTRE INFRA-ROUGE DU COMPOSÉ (10).

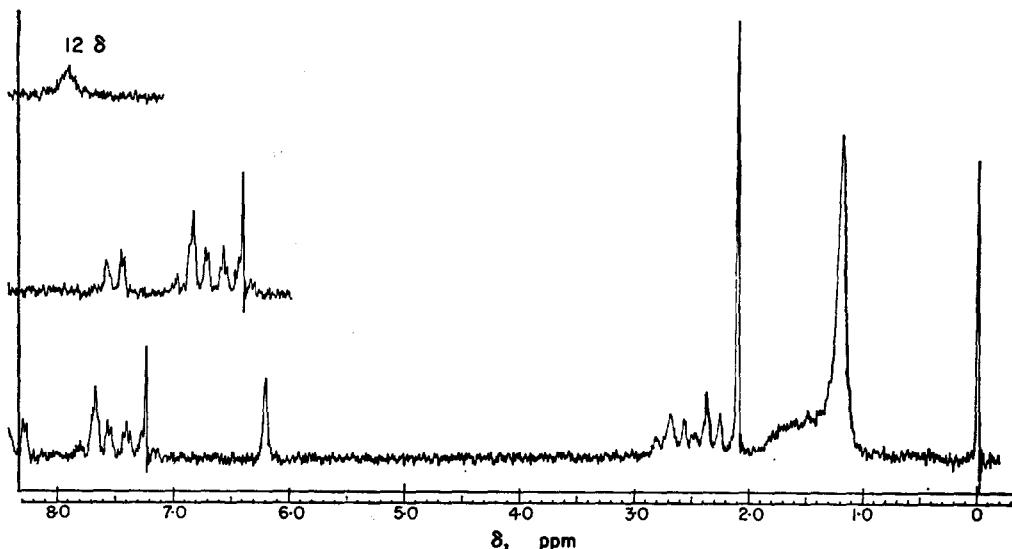


FIG. 8. SPECTRE DE RMN DU COMPOSÉ (10).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont pris sur banc de Kofler et sont corrigés. Les spectres u.v. ont été mesurés sur appareil Bausch et Lomb (type Spectronic 505); les spectres i.r., dans le Nujol, sur appareil Perkin-Elmer (type Infracord 137); les pouvoirs rotatoires sont mesurés à l'aide de l'appareil Jouan-Roussel (type Quick-polarimeter); les spectres de RMN sont mesurés sur appareil Varian (type A 60) à 60 MHz; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à la raie du tétraméthylsilane. Les spectres de masse sont mesurés sur appareil A.E.I. (type MS 9).

Extraction des Alcaloides

1,5 kg de poudre de feuilles et de rameaux de *Vepris Ampody* H. Perr. sont humectés avec 250 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque au quart (v/v); la masse obtenue est époussetée en Soxhlet par de l'éther jusqu'à ce que le lixiviat ne donne plus de réaction positive avec le réactif de Valser-Mayer. L'éther est épousseté par HCl à 2% (v/v); les solutions aqueuses acides sont lavées par de l'éther puis alcalinisées à nouveau par de l'ammoniaque au 1/4. Les alcaloides sont extraits par l'éther (4, 13 g), soit un rendement d'environ 0,3%.

Séparation des Alcaloides

Plusieurs chromatographies sur alumine, puis sur silice permettent de séparer neuf produits.

Les alcaloides totaux sont chromatographiés sur 100 g d'alumine Merck (activité II-III). Les résultats de cette première chromatographie sont consignés dans le Tableau 1.

Les eaux-mères de (6), obtenues des fractions 22 à 28, sont chromatographiées sur silice en CHCl_3 . L'élation par le CHCl_3 pur permet de séparer (10) qui cristallise dans l'acétone.

Les eaux-mères des fractions ci-dessus et les eaux-mères des fractions 30 à 33 sont rassemblées et chromatographiées sur silice en solution benzénique. L'élation par le mélange benzène- CHCl_3 , 50/50 (v/v) conduit à (3), cristallisé dans le CHCl_3 ou le méthanol; l'élation par le CHCl_3 conduit à (6) cristallisé dans l'éther ou l'acétone et à (5) cristallisé dans le benzène.

Les eaux-mères des fractions 34 à 39 sont, elles aussi, chromatographiées sur silice. L'élation par du CHCl_3 contenant 1% (v/v) d'éthanol permet de séparer (6) (cristallisé dans l'éther); le CHCl_3 contenant 5% d'éthanol (v/v) élue (9) cristallisé dans l'acétone.

Identification des Alcaloides déjà connus

N,N-Diméthyltryptamine (1) représente 80% des alcaloides totaux; F 57°. Kokusaginine (2) représente 5% des alcaloides totaux; F 170°. Diméthoxy-2,4 méthyl-10-acridone (3) représente 0,5% des alcaloides totaux; F 165°. Evoxanthine (4) représente 0,5% des alcaloides totaux; F 218°. Phénylacétamide (5) est obtenu avec un rendement de 0,001%; F 164°.

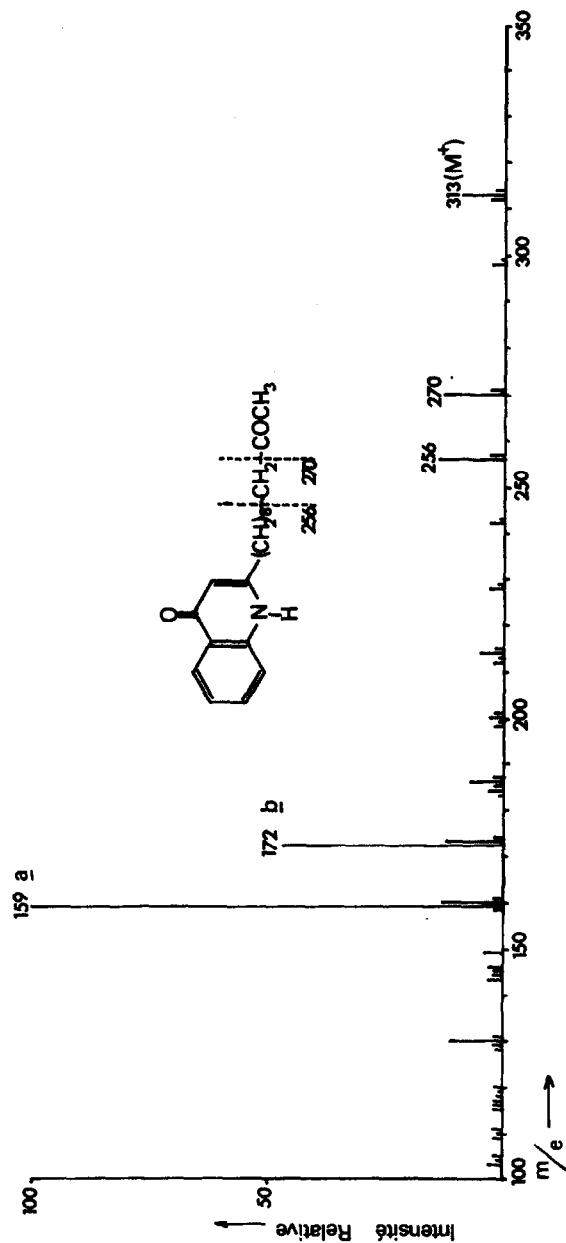


FIG. 9. SPECTRE DE MASSE DU COMPOSÉ (10).

TABLEAU 1. CHROMATOGRAPHIE DES ALCALOÏDES

Fractions	Solvant d'élution	Poids	Caractéristiques
1 - 6	Benzène-hexane 50/50	0,429 g	<i>N,N</i> -Diméthyltryptamine (1) (cristallise dans l'hexane; purifiée par sublimation)
6 - 8	Benzène-hexane 80/20	0,452 g	<i>N,N</i> -Diméthyltryptamine (1) + kokusaginine (2) (cristallise dans éther ou méthanol)
9 - 14	Benzène	0,495 g	<i>Idem</i>
15 - 18	Éther	1,3 g	<i>Idem</i>
19 - 21	Éther-méthanol 98-2	0,160 g	Kokusaginine (2) + évoxanthine (4) (cristallise dans 2CHCl ₃)
22 - 29	Éther-méthanol 95/5	0,662 g	(6) (Cristallise dans éther ou acétone); les eaux-mères sont chromatographiées sur silice.
30 - 33	Éther-méthanol 90/10	0,102 g	(6) + (3) (séparés par chromatographies sur silice)
34 - 39	Éther-méthanol 50/50	0,395 g	(9) + (6) et traces de (5) (séparés par chromatographie sur silice)

Ces cinq composés ont été identifiés avec des échantillons authentiques de référence (points de fusion, spectres i.r. et de masse).

Alcaloïdes Nouveaux

(*n*-Nonadiène-3',6')-2-quinolone-4 (6). Ce produit est obtenu avec un rendement de l'ordre de 10% à partir des alcaloïdes totaux; cristallise dans l'acétone; F 103° (trouvé C 80,57; H 7,95; N 5,27; calculé pour C₁₈H₂₁ON; C 80, 86; H 7,92; N 5,24%). Spectre i.r. (Fig. 1); spectre u.v. cf. partie théorique; spectre de masse (Fig. 3); spectre de RMN (Fig. 2).

Hydrogenation catalytique de (6). 20 mg de (6) sont dissous dans 10 ml d'éthanol et hydrogénés en présence de 10 mg de C-Pd à 10% jusqu'à stabilisation de l'absorption gazeuse (4 hr). Le produit (8) est isolé de manière habituelle, après filtration du catalyseur sur céelite, et cristallisé dans l'acétone: F 136° (trouvé: C 79,39; H 9,42; N 5,27; calculé pour C₁₈H₂₂ON; C 79, 66; H 9,29; N 5,16%); M⁺ 271 (spectrométrie de masse).

Spectre i.r.: ce spectre est analogue à celui d'un échantillon authentique de *n*-nonyl-2-quinolone-4 (8), obtenu par réduction (Zn, AcOH) du *N*-oxyde correspondant, aimablement fourni par le Professeur J. W. Cornforth. Spectre u.v.: λ_{max} (nm) (ϵ): milieu neutre (éthanol): 237 (33 200); 319 (12 400); 331 (11 900); milieu acide (HCl 0,1 N): 234 (60 800); 302 (9 800); milieu alcalin (NaOH 0,1 N): 244 (28 600); 312 (9 100). Spectre de masse: M⁺ 271; pics à *m/e* 130, 159, 172, 186, 200, 214, 228, 242, 256.

(*n*-nonanol-9')-2-quinolone-4 (9). 0,2% des alcaloïdes totaux; cristallisé dans l'acétone, F < 50° (trouvé: C 75,32; H 8,86; N 4,91; calculé pour C₁₈H₂₅O₂N: C 75,22; H 8,77; N 4,87%). Spectre i.r. (Fig. 4); spectre u.v.: cf. partie théorique; spectre de masse (Fig. 6); spectre de RMN (Fig. 5).

Acétylation de (9). Par l'anhydride acétique et la pyridine. Cristallise dans l'hexane, F 108° (trouvé C 73,03; H 8,21; N 4,21; calculé pour C₂₀H₂₂O₃N (dérivé monoacétyle): C 72,92; H 8,26; N 4,25%). M⁺ calculé: 329; M trouvé (spectrométrie de masse): 329.

Spectre i.r.: 1 710 et 1 230 cm⁻¹ (*O*-acétyl); spectre u.v. inchangé par rapport à (9); spectre de RMN: 2 protons à 4,10 ppm (t.): -CH₂-OAc; trois protons à 2,04 (s.): -CH₂-O-CO-CH₃. Spectre de masse: M à *m/e* 329; pics à *m/e* 286, 270, 256, 242, 228, 214, 186, 172, 159, 146 et 130.

(*n*-Undécanone-10')-2-quinolone-4 (10). Obtenu avec un rendement de 0,1% par rapport aux alcaloïdes totaux; cristallisé dans l'acétone, F 126°. Calculé pour C₂₀H₂₁NO₂: 313, 2 042; trouvé par spectrométrie de masse: 313, 2 038. Spectre i.r. (Fig. 7); spectre u.v.: cf. partie théorique; spectre de RMN (Fig. 8); spectre de masse (Fig. 9).

Remerciements—Nous remercions vivement M. le Professeur M.-M. Janot pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail; Mme. L. Alais pour l'obtention des spectres de RMN, la D.G.R.S.T. et M. Ratsimamanga qui ont permis, par leur aide, la récolte de cette plante. Nous adressons nos vifs remerciements à MM. les Professeurs J. W. Cornforth (Sittingbourne, Kent, et E. Ritchie (Sydney) pour des dons généreux de *N*-oxyde de (8) et de kokusaginine.