

LOGANIACEES DE LA COTE D'IVOIRE III (★)  
ALCALOIDES DU STRYCHNOS SPLENDENS Gilg. :  
ISOLEMENT ET STRUCTURE DE LA STRYCHNOSPLENDINE

M. Koch, M. Plat, B. C. Das et J. Le Men,  
Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie,  
4, Avenue de l'Observatoire, PARIS (6ème)  
Institut de Chimie des Substances Naturelles (C.N.R.S.)  
91 - GIF-sur-YVETTE

(Received 26 February 1966; in revised form 30 March 1966)

Dans le cadre des recherches effectuées par le laboratoire de Pharmacie Galénique, en liaison avec l'O.R.S.T.O.M. (★ ★), l'étude des alcaloïdes du Strychnos splendens Gilg. a été entreprise.

La poudre de feuilles, mise au préalable en contact avec de l'ammoniaque diluée, est épuisée par lixiviation avec un mélange éthéro-chloroformique. Les alcaloïdes totaux sont isolés après purification à l'état de sulfates. Une chromatographie sur colonne d'alumine permet de les séparer en plusieurs groupes. Les fractions éluées par le mélange benzène-éther 50/50, reprises par le mélange éther-méthanol, abandonnent dans ce solvant de fin cristaux blancs : F : 203°-204° (microscope Köfler),  $(\alpha)_D^{20} = -82^\circ$  (éthanol, c = 1),  $pK_a^* = 8,35$  (D.M.F.).

Il s'agit d'un alcaloïde nouveau que nous nommons strychnosplendine.

(★) Mémoire II, M. Koch, M. Plat, J. Le Men et M.-M. Janot  
Bull. Soc. Chim., 1964, 403.

(★ ★) Nous tenons à remercier le Pharmacien-Commandant A. Bouquet et le Pharmacien-Capitaine M. Debray de nous avoir procuré la matière première.

L'analyse centésimale concorde avec la formule brute

$C_{19}H_{24}O_2N_2 = 312$ . Aucun groupement méthoxyle ni méthylimino n'est décelé et la molécule ne fixe pas d'hydrogène.

La nature indolinique du chromophore est établie par le spectre U. V. :  $\lambda$  max.  $m\mu$  (log.  $\epsilon$ ) 245 (3,70), 297 (3,29), non modifié en milieu alcalin. Le spectre I. R. (KBr) présente une bande à  $3390\text{ cm}^{-1}$  (OH et NH), une bande fine à  $1607\text{ cm}^{-1}$  (indoline); aucune absorption n'est visible dans la zone des carbonyles. Sur le spectre de R. M. N. apparaît, centré sur 1,14  $\delta$  (\*) un doublet ( $J=7$  cps) dû à un groupement  $H_3C-C-O-$ , cette attribution étant faite en raison du déplacement vers  $\delta$  des champs faibles de ce signal. Deux singulets à 4 et 5  $\delta$  (ce dernier élargi), disparaissant du spectre par agitation de la solution avec  $D_2O$ , sont attribués à un groupement hydroxyle et au NH indolinique.

Sur ces bases, et en tenant compte de la formule brute, on envisage pour la strychnosplendine un squelette pentacyclique, l'un des atomes d'oxygène étant inclus dans un sixième cycle.

L'acétylation de cet alcaloïde par l'anhydride acétique à  $100^\circ$ , en atmosphère d'azote, conduit à un dérivé monoacétylé  $C_{21}H_{26}O_3N_2$  (I,  $R_2 = COCH_3$ ), dont le spectre U. V. :  $\lambda$  max  $m\mu$  (log.  $\epsilon$ ) 252 (3,70), 280 (3,10) (épaulement), et le spectre I. R. (bande à  $1666\text{ cm}^{-1}$ ) montrent qu'il est N(a)-acétylé.

Le groupement hydroxyle, résistant à l'acétylation, est engagé dans une fonction bivalente, car la réduction de la strychnosplendine (I) par  $LiAlH_4$  permet d'obtenir le composé monooxygéné II :  $C_{19}H_{24}ON_2$ ,  $F = 190^\circ$ ,  $(\alpha)_D^{20} = -100^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 1$ ) dont le spectre de R. M. N. ne montre, cette fois, qu'un seul proton échangeable par contact avec  $D_2O$ ; ce composé ne fournit, lui aussi, qu'un dérivé N(a)-acétylé.

(\*) Déterminé en solution deutérochloroformique sur un appareil Varian A-60, le pic du T. M. S. étant pris comme zéro de référence.

L'ensemble de ces réactions suggère que le groupement hydroxyle est engagé, conjointement à l'atome d'azote N(b), dans une fonction carbinolamine, ce qui est compatible avec le pK\* de la strychnosplendine (8,35). L'hypothèse alternative d'un groupement hémiacétal du type aldéhyde de Wieland et Gümlich est à rejeter, car ce groupement est acétylable et réductible en diol (1).

Le spectre de masse (\*) de la strychnosplendine I (Fig. 1) présente une fragmentation semblable à celle des alcaloïdes du type tétrahydro-akuammicine et, de plus, le spectre du dérivé II est tout à fait analogue à ceux de la strychnospermine IV et de son dérivé désacétylé V (4) (Fig. 1). Cette fragmentation est schématisée dans le tableau I. La comparaison des spectres de masse du dérivé de réduction (II), de la strychnospermine (IV) et de la désacétylstrychnospermine (V), résumée dans le tableau II, permet d'attribuer au produit réduit la structure II. De plus, l'examen du spectre de masse du produit de réduction de la strychnosplendine par  $\text{LiAlD}_4$  (III) montre que les ions E et F sont, dans ce composé, alourdis d'une unité de masse par rapport aux ions homologues fournis par le composé II, tandis que la masse de l'ion D demeure inchangée. Ceci indique que le groupement hydroxyle se trouve soit en 3, soit en 21. (\* \*)

Or, ce groupement n'est pas acétylable, ce qui laisse supposer qu'il est tertiaire; de plus, le spectre de R.M.N. de la strychnosplendine ne présente aucun signal entre 5 et 6,40  $\delta$ , région où apparaîtrait le signal d'un proton situé à la fois en  $\alpha$  d'un atome d'azote et d'un atome d'oxygène, ce qui serait le cas si le groupement hydroxyle était secondaire, c'est à dire en 21.

(\*) Réalisé sur un spectromètre A. E. I. modèle M. S. 9

(\* \*) Ce système de numérotation est analogue à celui utilisé dans le cas des alcaloïdes du type de l'aldéhyde de Wieland et Gümlich et de l'akuammicine; il est conforme à celui proposé par J. Le Men et W. I. Taylor (7).

FIG. 1

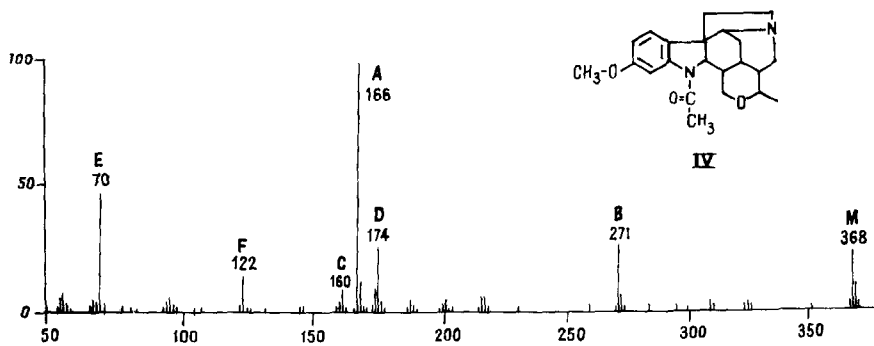
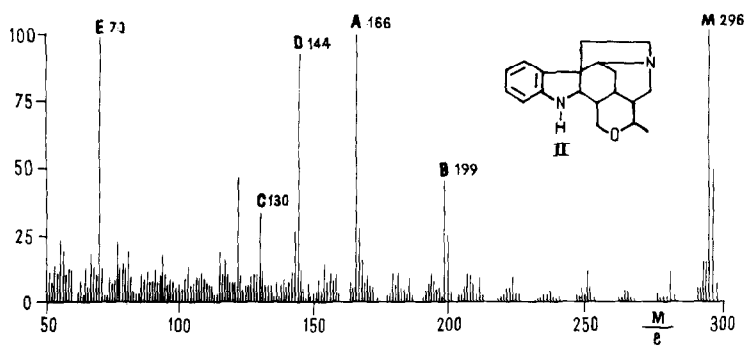
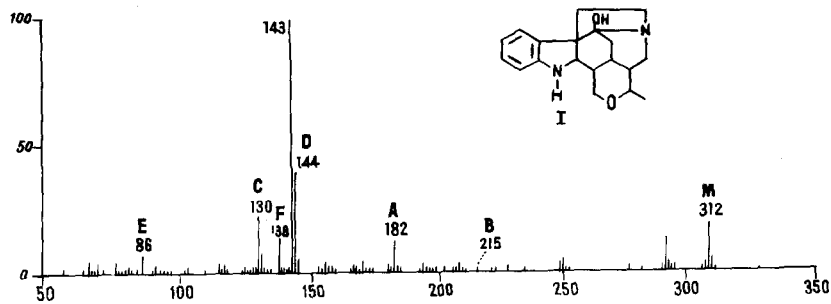


TABLEAU I

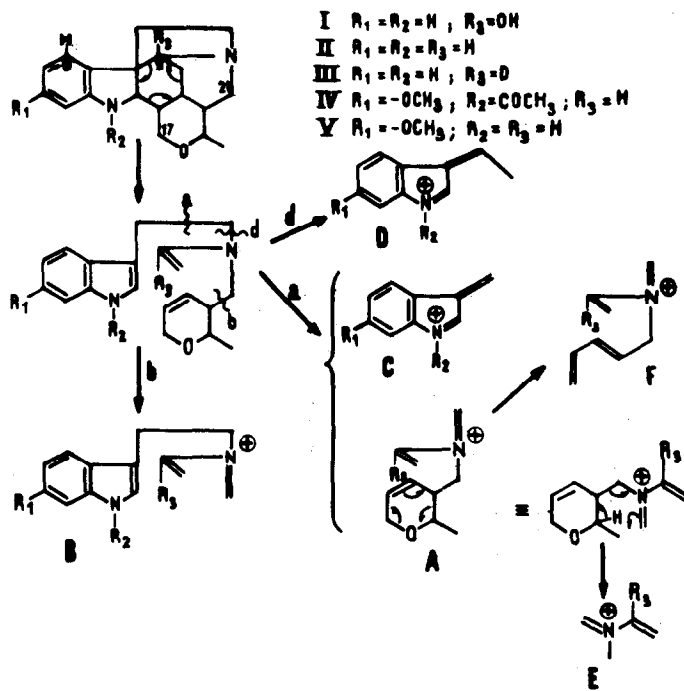
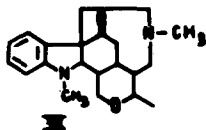


TABLEAU II

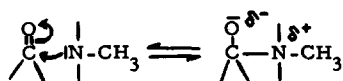
Composé	Pic	A	B	C	D	E	F	M
I		182	215	130	144	86	138	312
II		166	199	130	144	70	122	296
III		167	200	130	144	71	123	297
IV		166	271	160	174	70	122	368
V		166	229	160	174		122	326 (★)

(★) Réf. 4 ; pics inférieurs à 100 non reportés.

La position en 3 du groupement OH est définitivement établie par l'obtention, au moyen de l'iodure de méthyle à reflux pendant 30 heures, de la base tertiaire VI :  $F = 233^\circ$ ,  $(\alpha)_D^{20} = +70^\circ$  (éthanol,  $c = 1$ ),  $M = 340$ , qui dérive de la strychnosplendine par la fixation de deux radicaux méthyle. Le spectre U.V. :  $\lambda$  max.  $m\mu$  ( $\log. \epsilon$ ) : 258 (4,00), 315 (3,43), le spectre de masse (pics C et D déplacés respectivement à  $m/e = 144$  et 158), et de R.M.N. (pic à 3,15  $\delta$ ) traduisent la présence



de l'un de ces méthyles sur l'atome d'azote indolinique Na; l'autre groupement méthyle est situé sur l'atome d'azote Nb (signal à 2,11  $\delta$ ). Le spectre I.R. présente, à  $1650 \text{ cm}^{-1}$ , une bande carbonyle qui est attribuée (aucun proton aldéhydique n'est visible en R.M.N.) à la fonction cétone, le déplacement vers les faibles nombres d'onde s'expliquant par une forte interaction transannulaire identique à celle mise en évidence (5) pour la cryptopine, la N-méthyl-sec-pseudostrychnine et la N-méthyl-sec-pseudostrychnidine :



Enfin, sur le spectre de R.M.N. de la strychnosplendine, l'un des protons aromatiques montre un signal déplacé vers les champs faibles (7,83  $\delta$ ) qui reprend sa place normale sur le spectre du composé réduit II (multiplet entre 6,50 et 7,25  $\delta$ ). Cette particularité est attribuable à la proximité dans l'espace de l'atome d'oxygène hydroxylique et du proton en 9.

Un exemple similaire a déjà été rapporté (6).

L'ensemble de ces arguments permet d'attribuer à la strychno-splendine la formule plane I. Etant donnée la présence de sept centres d'asymétrie, l'étude de la stéréochimie de cet alcaloïde pose un problème complexe dont la résolution est en progrès.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur M. -M. Janot pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) J. A. Deyrup, H. Schmid et P. Karrer, Helv. Chim. Acta, 45, 2266(1962)
- (2) K. Biemann, M. Friedmann-Spiteller et G. Spiteller, Tetrahedron Letters, 485 (1961)
- (3) H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, C. Djerassi, J. Lévy, J. Le Men et M. -M. Janot, Tetrahedron, 19, 265 (1963)
- (4) K. Biemann, "Mass Spectrometry, Organic Chemical Applications", p. 331, Mac Graw Hill, 1962.
- (5) F. A. L. Anet, A. S. Bailey et R. Robinson, Chem. Ind., 944 (1953)
- (6) D. Gagnaire et P. Vottero, Bull. Soc. Chim., 2779 (1963)
- (7) J. Le Men et W. I. Taylor, Experientia, 21, 508 (1965).