

## ALCHORNÉINE, ISOALCHORNÉINE ET ALCHORNÉINONE, PRODUITS ISOLÉS DE L'ALCHORNEA FLORIBUNDA MUELL. ARG.

F. KHUONG-HUU\*, J.-P. LE FORESTIER† et R. GOUTAREL\*

(Received in France 12 May 1972; Received in the UK for publication 12 June 1972)

**Résumé**—Structures of alchorneine, imidazo-(1-2a) pyrimidine derivative, of isoalchorneine, imidazo-(1-2a)-imidazole derivative, and of alchorneinone have been determined by physical methods and chemical correlations. Synthesis of isopropyl-4 imidazolidone-2 (S) leads to the determination of the absolute configurations of these products.

L'ALCHORNÉINE (1),<sup>1</sup> l'isoalchornéine (2) et l'alchornéinone (3) ont été isolées de l'*Alchornea floribunda* Muell. Arg. L'alchornéine (1) a également été isolée des écorces de racines de l'*Alchornea hirtella* Benth. Ces Euphorbiacées sont très utilisées en médecine populaire africaine dans le traitement d'affections très diverses, teignes, troubles ovariens, affections gastro-intestinales. Au Congo Kinshasa, l'*Alchornea floribunda* est l'aphrodisiaque par excellence, utilisé également pour ses propriétés excitantes et enivrantes.<sup>2,3</sup> Raymond-Hamet<sup>4</sup> étudiant les effets d'une décoction de poudre de racines d'*Alchornea floribunda* sur le chien anesthésié a qualifié cette drogue de sympathicosthénique parce qu'elle augmente la sensibilité du système nerveux sympathique à son excitant physiologique, l'adrénaline. L'action aphrodisiaque de ces plantes avait d'abord été attribuée à la présence de yohimbine,<sup>5</sup> mais des travaux ultérieurs<sup>6</sup> ont permis de conclure à l'absence de yohimbine dans les écorces d'*Alchornea floribunda*.

Une étude pharmacodynamique récente des tartrates d'alcaloïdes extraits des écorces de racines d'*Alchornea floribunda* a mis en évidence une action vagolytique intense et une forte inhibition du peristaltisme intestinal chez le chien anesthésié.<sup>1</sup>

Dans une note préliminaire,<sup>1</sup> la structure 1 avait été proposée pour l'alchornéine, d'après ses données physicochimiques. Une étude cristallographique aux rayons X du bromométhylate d'alchornéine<sup>7</sup> a confirmé par ailleurs cette structure.

Le présent travail a pour objet la démonstration chimique des structures de l'alchornéine, de l'isoalchornéine et de l'alchornéinone.

L'alchornéine se présente sous forme d'une huile incolore à l'extraction, cristallisant après plusieurs semaines de repos (F = 43°). C'est un composé optiquement actif. Son spectre UV est caractérisé par deux maximums d'absorption à 217 et 267 nm. Son spectre IR présente une forte bande à 1690 cm<sup>-1</sup> d'un C=N d'une guanidine<sup>8,9</sup> et les bandes d'absorption d'un groupe N—OCH<sub>3</sub> attribuées d'après les travaux de Davies et Spiers sur les spectres IR des dérivés N et O méthylés de l'hydroxylamine.<sup>10</sup>

La formule brute de l'alchornéine est C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>ON<sub>3</sub> en accord avec les données du spectre de masse (M<sup>+</sup> = 221). Le pic de base est à m/e 206.1953 (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>3</sub> = 206.1953) par perte d'un radical méthyle. On note également des fragments à m/e

\* Institut de Chimie des Substances Naturelles 91-F-Gif s/Yvette

† Faculté des Sciences de Brazzaville (Congo)

175 (M-15-31), perte de  $\text{OCH}_3$  et  $m/e$  134 (M-15-31-41) par perte du radical isopropényle par le fragment  $m/e$  175.

Le spectre de RMN (Fig. 1) indique la présence de deux méthyles sur carbone tétrasubstitué, d'un méthyle sur double liaison à 1.83, d'un groupe méthoxyle, de trois hydrogènes en  $\alpha$  d'hétéroatomes formant un système ABC, de deux hydrogènes éthyléniques sous forme de 2 multiplets à 5.03 et 5.16 et de deux hydrogènes éthyléniques formant un système AB ( $J = 7.5$  Hz) d'une double liaison disubstituée dont les deux hydrogènes sont *cis*. Une irradiation du méthyle à 1.83 *trans*-forme les 2 m à 5.03 et 5.16 en 2 d ( $J = 1$  Hz) correspondant au couplage *gem* de deux hydrogènes éthyléniques,<sup>11</sup> par suppression des couplages allyliques, indiquant la présence d'un groupe isopropylène.

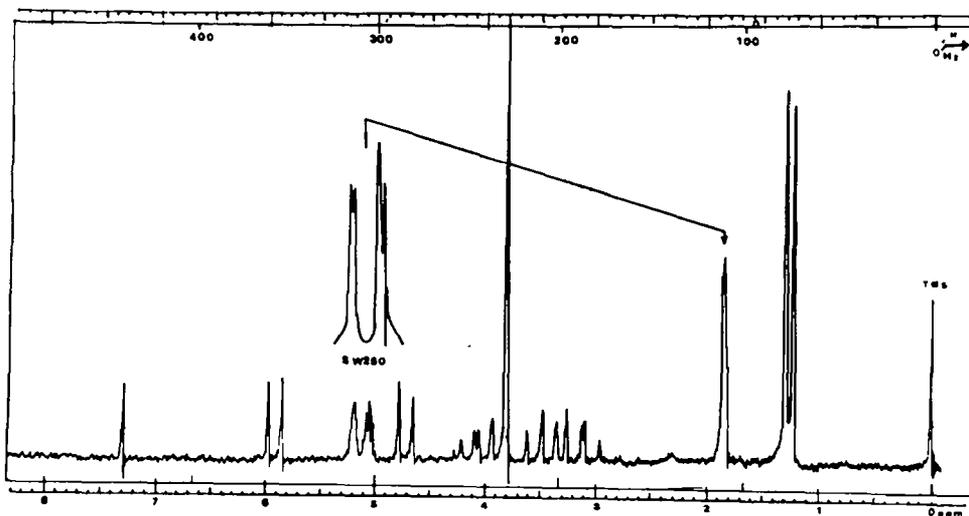


FIG. 1. Spectre de RMN de l'alchornéine enregistré à 60 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ).

Le système ABC entre 2.93 et 4.23 n'a pu être résolu à 100 MHz. Un spectre à 300 MHz a été réalisé (Fig. 2). Sur ce spectre, le système ABC se transforme en AMX donnant 2 dd à 3.13 ( $J = 7.5$  Hz,  $J' = 9.5$  Hz) et 4.05 ( $J = 7.5$  Hz et  $J' = 9.5$  Hz) et 1 t à 3.48 ( $J = 7.5$  Hz). Le dd à 4.05 le plus déplacé vers les champs faibles est attribué à l'hydrogène en 2, eu égard à son environnement, en  $\alpha$  du groupe  $\text{N—OCH}_3$  et de la chaîne isopropényle.

L'alchornéine (1) donne un monotartrate, un monoiodométhylate et un monobromométhylate. Un titrage par l'acide perchlorique en milieu non aqueux, en présence de violet de méthyle<sup>12</sup> indique la présence d'une seule fonction basique, ce qui est classique dans le système à 3 azotes des guanidines.<sup>13</sup>

L'alchornéine ne s'acétyle pas et n'est pas réduite par le  $\text{NaBH}_4$ .

L'iodométhylate d'alchornéine dont la structure 4 a été établie avec certitude par étude cristallographique aux rayons X du bromométhylate,<sup>7</sup> traité en milieu alcalin, donne un mélange d'alchornéine et du produit 5a d'ouverture du cycle pyrimidinique.

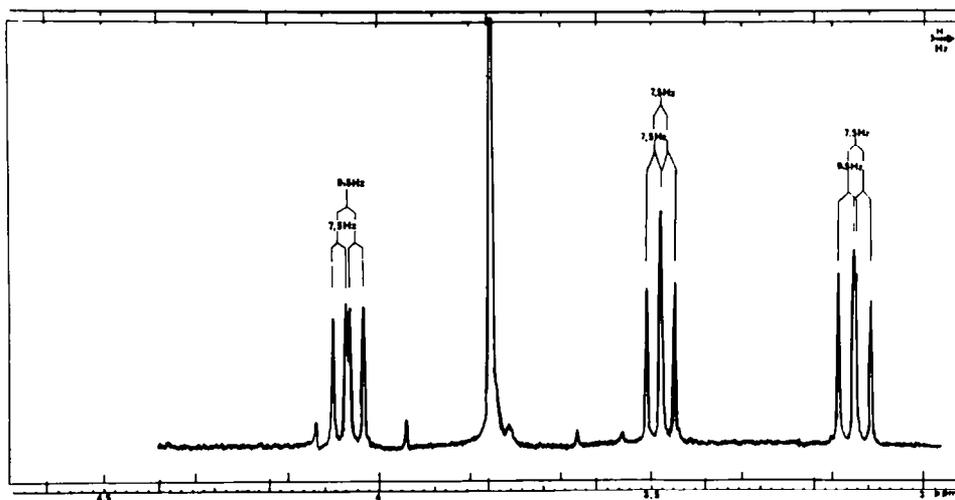
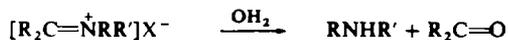


FIG 2. Partie du spectre de RMN (région de 3 à 4.5 ppm) de l'alchornéine enregistré à 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>).

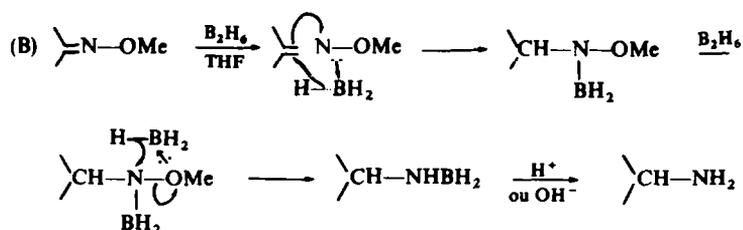
Ce composé de formule brute C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup> = 253) présente une augmentation de masse de 32 (CH<sub>2</sub>O) par rapport à l'alchornéine. Son spectre IR montre une bande d'absorption à 1740 cm<sup>-1</sup> attribuée au C=O d'une imidazolidone-2, N-substituée.<sup>14</sup> Son spectre de RMN montre l'apparition d'un N—CH<sub>3</sub> et d'un NH échangeable par deutériation. Les 2 s du *gem*-diméthyle sont transformés en 1 s. Le composé **5a** donne un dérivé N-acétylé **5b**. La méthylation de **5a** par l'iodure de méthyle conduit à l'amine tertiaire **5c**, C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup> = 267). L'iodométhylation de **5c** n'a pu être réalisée du fait de l'encombrement autour de l'atome d'azote. Ces données indiquent la présence d'une fonction amine secondaire dans le composé **5a** et l'ouverture d'un cycle du squelette de l'alchornéine. L'obtention de **5a** à partir de l'iodométhylation **4** est à rapprocher de l'hydrolyse d'un sel d'immonium quaternaire en carbonyle et amine secondaire<sup>15</sup> selon le schéma :



L'hydrolyse acide de **5a** conduit à l'isopropényl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (**6**) C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (M<sup>+</sup> = 156), liquide neutre constituant la partie imidazolidinique de l'alchornéine. Le processus d'obtention de **6** à partir de **5a** peut être celui de l'hydrolyse acide des énamines.<sup>16</sup>

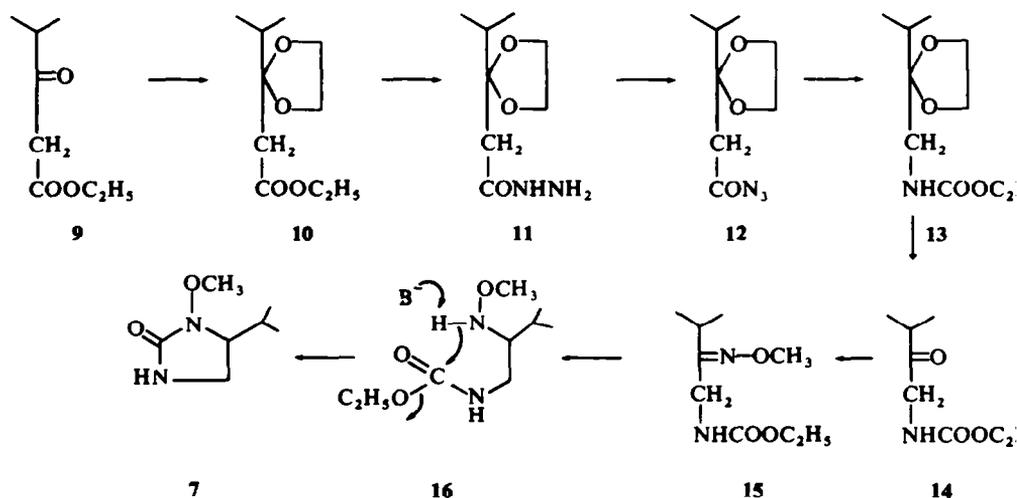
On note dans le spectre IR de **6** une bande à 1740 cm<sup>-1</sup> du C=O d'une imidazolidone-2, les bandes d'absorption d'une double liaison monosubstituée et les bandes de vibration du groupe N—OCH<sub>3</sub>. Le spectre de RMN permet de constater la disparition de la chaîne aminée en C<sub>5</sub> et montre les signaux du méthoxyle, de la chaîne isopropényle, de 3 hydrogènes en α d'hétéroatomes et d'un NH échangeable par deutériation.





L'obtention de la méthoxyamine 16 par réduction de la méthoxime 15 peut être expliquée par l'encombrement autour de l'atome d'azote. Notons que le méthoxyle du NOCH<sub>3</sub> des dérivés 15 et 16 a, en RMN un déplacement chimique analogue (3.46-3.80) à celui observé pour le N—OCH<sub>3</sub> de l'alchornéine et de ses dérivés (3.80).

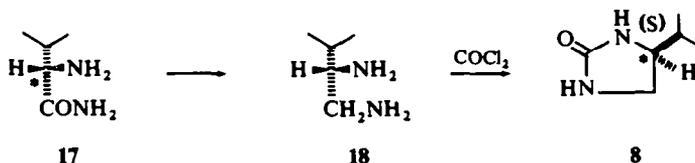
La méthoxyamine 16, traitée par une solution éthanolique de potasse 4 n conduit à l'isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R, S) identique, au pouvoir rotatoire près, au dérivé 7 obtenu lors de la dégradation de l'alchornéine. Cette réaction de cyclisation est à rapprocher de l'action des hydroxylamines sur les esters conduisant aux acides hydroxamiques.<sup>19</sup>



Ce résultat confirme donc la présence du groupe N—OCH<sub>3</sub>, fixe en 2 la position de la chaîne isopropényle et par conséquent la structure plane de l'alchornéine. Il faut noter que l'alchornéine semble être la deuxième molécule d'origine naturelle possédant un groupe N—OCH<sub>3</sub>, l'autre étant la gelsemicine.<sup>20</sup>

L'alchornéine 1 possède un pouvoir rotatoire. Le carbone asymétrique est le carbone 2. La configuration absolue de ce carbone a été déterminée par la synthèse de l'isopropyl-4 imidazolidone-2 (S) à partir du valinamide (S) préparé à partir de la L (+) valine (S) commerciale. Le valinamide (S), 17 a été réduit par LAH en méthyl-3

butyldiamine-1,2, **18**, laquelle par condensation avec le phosgène<sup>20</sup> conduit à l'isopropyl-4 imidazolidone-2 (S) dont le pouvoir rotatoire ( $[\alpha_D] -22^\circ$ ) est de signe opposé à celui du dérivé **8** ( $[\alpha_D] +22^\circ$ ) obtenu par dégradation de l'alchornéine. Le carbone 2 de l'alchornéine **1** est donc de configuration absolue R.

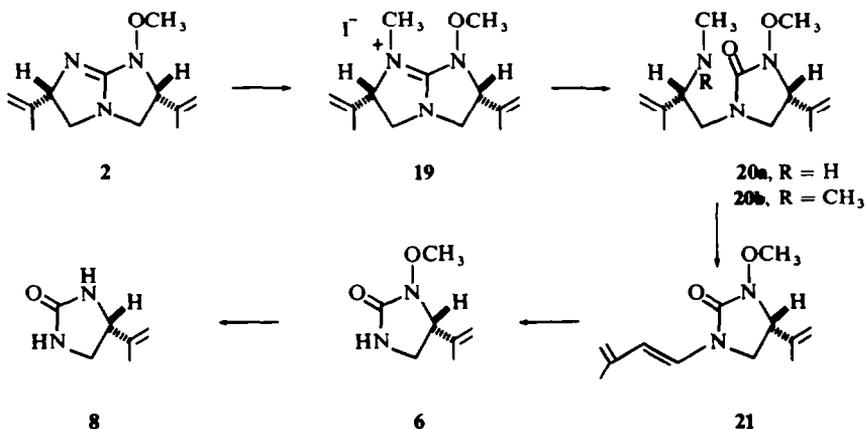


L'isoalchornéine **2**, alcaloïde mineur des écorces de racines et majeur des feuilles d'*Alchornea floribunda* est un liquide incolore qui n'a pu être obtenu cristallisé. Son pouvoir rotatoire est pratiquement nul. C'est un isomère de l'alchornéine, sa formule brute C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>ON<sub>3</sub> et son spectre de masse (M<sup>+</sup> = 221) le confirment. On note dans le spectre de masse de l'isoalchornéine l'absence du pic M-15 qui était le pic de base dans le spectre de masse de l'alchornéine. Son spectre IR présente les vibrations C=N à 1670 cm<sup>-1</sup>, >C=CH<sub>2</sub>, et —N—OCH<sub>3</sub>.

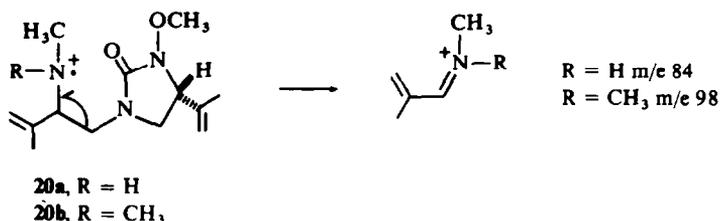
Son spectre de RMN présente les signaux de 2 groupes isopropényles, d'un méthoxyle à 3.80 et de 6 hydrogènes en α d'hétéroatomes.

La formule **2** qui fait de l'isoalchornéine un dérivé de l'imidazo-(1,2-a) imidazole peut être proposée d'après ces données. Cette hypothèse est confirmée par une étude chimique.

L'iodométhylate d'isoalchornéine (**19**) traité en milieu alcalin conduit à un mélange d'isoalchornéine et du dérivé **20a** d'ouverture d'un cycle imidazolique, de formule brute C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, doué de pouvoir rotatoire et dont le spectre IR présente à 1720 cm<sup>-1</sup> une bande d'absorption du C=O d'une imidazolidone-2. On note dans le spectre de RMN de **20a** la présence d'un groupement —N—CH<sub>3</sub>.



La méthylation de **20a** selon Eschweiler-Clarke conduit à l'amine tertiaire **20b**. Les spectres de masse de **20a** et de **20b** présentent un fragment (respectivement à *m/e* 84 et *m/e* 98) attribué aux ions  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{N}^+\text{CH}_3\text{R}$ , dont la formation est favorable à la position en 6 d'un des deux groupes isopropényles :



L'iodométhylation de **20b** donne un iodométhylate qui subit une réaction d'élimination d'Hofmann fournissant le diène conjugué **21**. Le spectre de RMN de **21** est caractérisé par l'apparition d'un système de 2 hydrogènes en *trans* sur une double liaison éthylénique.

L'hydrolyse acide de **21** conduit à un mélange duquel l'isopropényl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (**6**) n'a pu être isolé à un degré de pureté suffisant pour la détermination de ses constantes physiques. Le mélange a été réduit par le lithium dans l'éthylamine et l'isopropyl-4 imidazolidone-2 (**R**) (**8**) a été isolée et purifiée. Ce dérivé **8** est identique au produit obtenu lors de la dégradation de l'alchornéine, en particulier son pouvoir rotatoire ( $[\alpha]_D + 22^\circ$ ) est le même. Le carbone 2 de l'isoalchornéine est donc de configuration absolue R.

Remarquons que l'isoalchornéine **2**, produit chiral possédant 2 carbones asymétriques, les carbones 2 et 6, a un pouvoir rotatoire pratiquement nul. Etant donné la géométrie de la molécule, une configuration absolue R du carbone 6 entraînerait une dissymétrie beaucoup plus grande qu'une configuration absolue S. La contribution au pouvoir rotatoire du carbone 6 devrait s'ajouter à celle du carbone 2 dans le cas d'une configuration C<sub>2</sub>(R)-C<sub>6</sub>(R), au contraire elle devrait s'en retrancher dans le cas d'une configuration C<sub>2</sub>(R)-C<sub>6</sub>(S). On peut donc en conclure que très vraisemblablement la configuration absolue de l'isoalchornéine est C<sub>2</sub>(R)-C<sub>6</sub>(S).

Signalons également que l'alchornéine **1** possède un dichroïsme circulaire fortement positif à 258 et 232 nm ( $\Delta\epsilon + 4.1$  et  $+ 3.4$ ). Par contre l'isoalchornéine ne présente pas, aux concentrations normalement utilisées, de dichroïsme circulaire. Une faible absorption négative est observée lorsque l'on utilise des concentrations plus élevées. Ceci est en faveur d'une certaine symétrie dans la molécule d'isoalchornéine.

D'autre part, l'hydrogénation de l'isoalchornéine fournit le dérivé tétrahydrodéméthoxy **22** qui possède un plan de symétrie.

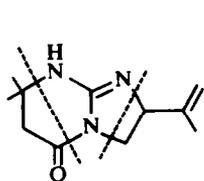


La structure **3** a été proposée pour l'alchornéinone produit neutre extrait des feuilles d'*Alchornea floribunda* d'après ses données physico-chimiques. C'est un liquide neutre de formule brute  $C_{12}H_{20}O_3N_2$ , confirmée par le spectre de masse ( $M^+ = 240$ ). Ce dernier présente également les fragments à  $m/e$  209 (M-31 perte de  $OCH_3$ ) et à  $m/e$  169 (M-71 perte de  $(CH_3)_2CH-C=O$ ). Son spectre IR présente une bande large dans la zone d'absorption des carbonyles avec deux maximums, l'un à  $1740\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$  d'une imidazolidone-2) et à  $1725\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$  cétonique).

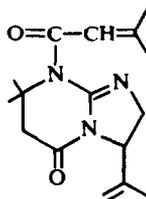
Son spectre de RMN présente les signaux d'un groupe isopropyle, d'une chaîne isopropényle, d'un méthoxyle à 3.80 ( $-N-OCH_3$ ), de 3 hydrogènes en  $\alpha$  d'hétéroatomes et d'un méthylène sous forme de singulet à 4.1 attribuable au méthylène en 5. La présence d'une fonction cétonique est confirmée par la formation d'une oxime et par la réduction en alcool secondaire par action du  $NaBH_4$ . La structure **3** est donc proposée pour l'alchornéinone d'après ces données et par analogie avec les dérivés de l'alchornéine.

L'alchornéinone **3** peut être soit un précurseur, soit un produit de dégradation de l'isoalchornéine **2**.

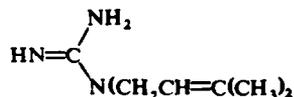
L'alchornéine **1** et l'isoalchornéine **2** peuvent être considérées comme formées par l'union de la guanidine et de deux unités isoprenoides. Ces alcaloïdes sont à rapprocher de l'alchornine **23**, l'alchornidine **24**, de la  $N,N_1$  diisopentenylguanidine **25** et de la  $N_1, N_3$ -triisopenténylguanidine **26** isolées de l'*Alchornea javanensis*,<sup>20</sup> de l'arenaïne **27** isolée du *Plantago arenaïne*,<sup>21</sup> de la chaksine **28** extraite du *Cassia absus*<sup>22</sup> de la pterogynine identique à la  $N,N_1$ -dissopentenylguanidine **25** et la pterogyninine **29** isolées du *Pterogyne nitens*<sup>23</sup> présentant les mêmes caractéristiques et constituant ainsi une nouvelle famille d'alcaloïdes.



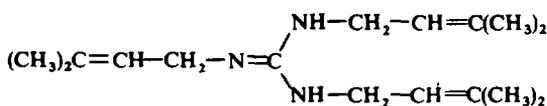
23



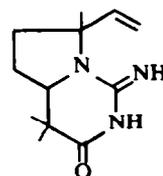
24



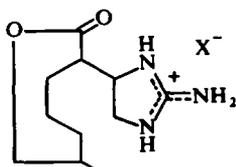
25



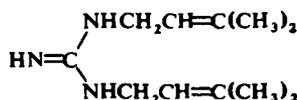
26



27



28



29

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont corrigés et pris en tubes capillaires avec un appareil W. Buchi, d'après Tottoli. Les pouvoirs rotatoires ont été exécutés avec un appareil Perkin-Elmer 141. Les spectres IR ont été effectués sur spectrographe Infracord Perkin-Elmer, les spectres UV sur spectrographe Unicam SP 700, les spectres de RMN avec les appareils Varian A 60 ou T 60, le signal du TMS étant pris comme zéro de référence et les déplacements chimiques étant exprimés en ppm. Le spectre de RMN de l'alchornéine a été effectué à 300 MHz sur appareil Varian HR 300. Les spectres de masse ont été réalisés sur Atlas CH 4 ou MS 9, les pourcentages étant exprimés par rapport au pic de base. Les microanalyses sont dues au Laboratoire de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif s/Yvette.

### *Isolement de l'alchornéine 1 des écorces de tronc d'alchornea hirtella*

Les écorces de tronc d'*Alchornea hirtella* (18.7 Kg) séchées et pulvérisées sont mises à macérer 24 h. en présence de  $\text{NH}_3$  et d'une solution à 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et extraites ensuite par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dans un appareil d'extraction Tournaire. La solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther et extrait par une solution aqueuse saturée d'acide sulfamique. La phase aqueuse est lavée à l'éther, alcalinisée par de  $\text{NH}_3$  et les bases libérées sont extraites par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . L'évaporation de la phase organique, lavée, séchée fournit les alcaloïdes totaux (3 g), lesquels sont dissous dans du benzène et chromatographiés, après séparation d'un insoluble (0.42 g) sur colonne d'alumine d'activité II (3% d'eau 75 g). L'élution par du benzène et par un mélange benzène-éther 9-1 fournit l'alchornéine 1 comme huile incolore (1.06 g). L'élution par du benzène-éther 8-2 et par l'éther fournit un mélange d'alchornéine et de produits plus polaires (0.7 g).

### *Isolement de l'alchornéine des écorces de tronc d'alchornea floribunda*

Les écorces de tronc d'*Alchornea floribunda* (65 Kg) séchées et pulvérisées sont mises à macérer 24 h. avec une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 10%, puis sont extraites en soxhlet par de l'éther. La solution obtenue est extraite par une solution aqueuse saturée d'acide sulfamique. La phase aqueuse acide, lavée à l'éther, est alcalinisée par de  $\text{NH}_3$  et les bases libérées sont extraites par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les alcaloïdes totaux obtenus (8.5 g) après évaporation du solvant sont dissous dans du benzène (200 ml) et chromatographiés sur colonne d'alumine d'activité III (6% d'eau—250 g). L'élution par du benzène et des mélanges benzène-éther fournit un mélange (5.6 g) dans lequel l'alchornéine est majoritaire et dont elle peut être isolée par cristallisation du tartrate (4.5 g tartrate).

### *Isolement de l'alchornéine et de l'isoalchornéine des écorces de racines de l'Alchornea floribunda*

Les écorces de racines (65 Kg) séchées et pulvérisées sont humectées par une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 10% et après 24 h. de macération sont extraites en soxhlet par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est repris par de l'éther et les alcaloïdes sont extraits par une solution aqueuse saturée d'acide sulfamique. Les phases aqueuses sont alcalinisées par de  $\text{NH}_3$  et les bases extraites par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique évaporée fournit les alcaloïdes totaux (121 g) qui, dissous dans du benzène sont chromatographiés sur colonne d'alumine d'activité III (6% d'eau—3 Kg).

La première fraction benzénique fournit l'alchornéine 1 pure (39.7 g) les autres fractions benzéniques (2-6) fournissent un mélange (30.6 g) d'alchornéine 1 et d'isoalchornéine 2. Ces fractions sont transformées en tartrates. Le tartrate d'alchornéine cristallise dans un mélange MeOH/acétone (29.6 g). Les eaux-mères concentrées, diluées avec de l'eau, alcalinisées par de  $\text{NH}_3$  sont extraites par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et fournissent un mélange (4.5 g) d'alchornéine 1 et d'isoalchornéine 2 dans lequel celle-ci est majoritaire. Ce mélange est chromatographié sur colonne d'alumine standardisée (150 g). Les fractions benzéniques (1-2) fournissent l'alchornéine (0.26 g), les fractions benzène- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95-5 (3-4), un mélange d'alchornéine et d'isoalchornéine (1.05 g). L'éluat au chlorure de méthylène (fractions 5-8) fournit l'isoalchornéine 2 (3 g).

### *Isolement de l'isoalchornéine 2 et de l'alchornéinone 3 des feuilles d'Alchornea floribunda*

Les feuilles d'*Alchornea floribunda* (30 Kg) séchées et pulvérisées sont, après macération de 24 h. en présence d'une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 10%, extraites en soxhlet par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'éther et extrait par une solution aqueuse saturée d'acide sulfamique. Les phases aqueuses sont alcalinisées par de  $\text{NH}_3$  et extraites par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les alcaloïdes totaux (145 g) obtenus après évaporation de la phase organique, sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur colonne d'alumine d'activité III (6% d'eau—3 Kg). La première fraction benzénique contient des produits neutres (1.28 g). Les fractions élues par du benzène puis par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (fractions 2-10, 84 g) sont rechromatographiées

sur colonne d'alumine d'activité II (3% d'eau, 2.5 Kg). La première fraction éluee par du benzène renferme des produits neutres. Les fractions suivantes (2-5) éluees par du benzène (9.9 g) sont reprises par du benzène et chromatographiées sur alumine standardisée (300 g). Les fractions éluees par du benzène et par un mélange benzène-chlorure de méthylène 9-1 (fractions 1 à 6, 4.52 g) sont reprises par du benzène et chromatographiées sur silice Malinckrodt CC4 à 6% d'eau (130 g). Les fractions éluees par du benzène et par un mélange benzène-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1-11) renferment des mélanges. La fraction 12 (éluee par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) fournit l'alchornéine 3 (0.136 g). Les fractions 15 et 16 éluees par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9-1 fournissent l'isochornéine 2 (2.9 g).

#### Degradation de l'alchornéine

**1 Alchornéine.** F 43°; [α]<sub>D</sub> -105° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1). (Calc: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O C, 65.12; H, 8.65; N, 18.99; O, 7.23. Tr: C, 64.53; H, 8.50; N, 19.04; O, 7.47%). UV (EtOH): λ<sub>max</sub> à 217 nm, ε = 10,600; 267 nm, ε = 3800. IR (liquide tel quel): amidine à 1690 cm<sup>-1</sup>; double liaison à 1626 et 905 cm<sup>-1</sup>; gem-diméthyle à 1390 cm<sup>-1</sup>; N—O—CH<sub>3</sub> à 2939 et 2808 cm<sup>-1</sup> (ν (OCH<sub>3</sub>)), 1467 et 1440 cm<sup>-1</sup> (d-CH<sub>3</sub>), 1208 cm<sup>-1</sup> (W—OCH<sub>3</sub>), 1057 cm<sup>-1</sup> (ν (CN) + ν (CO)). RMN: 2 s à 1.23 et 1.28 (gem diméthyle); 1 m à 1.83 (méthyle du groupement isopropényle); système ABC de 2.93 à 4.20 (1 proton en 2 et 2 protons en 3); 1 s à 3.80 (groupement méthoxy); système AB à 4.68-5.90 (J = 7.5 Hz) (2 protons en 5 et 6); 2 m à 5.03 et 5.16 (méthylène *exo*). Spectre de masse: M<sup>+</sup> = 221 (2%); pic de base à m/e 206 (M-15, C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>3</sub>); perte de CH<sub>3</sub>: pic à m/e 175 (19%, m\* 148.6, M-15-31); perte de OCH<sub>3</sub> à partir du pic de base, à m/e 134 (77%, m\* 102.6); perte supplémentaire de CH<sub>2</sub>=C—CH<sub>3</sub>.

**Tartrate:** On ajoute goutte à goutte jusqu'à pH 4 une solution méthanolique d'acide tartrique à une solution méthanolique d'alchornéine. On évapore sous pression réduite. Le tartrate cristallise dans l'acétone, F 186° (Calc: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> C, 51.74; H, 6.79; N, 11.32; O, 30.16. Tr: C, 51.97; H, 6.84; N, 11.08; O, 29.96%).

**4 Iodométhylate.** Une solution de 1 g d'alchornéine dans 5 ml de MeOH est portée 4 h. à reflux en présence de 5 ml de MeI. Après évaporation sous pression réduite, on cristallise dans un mélange d'acétone et de MeOH. F 159°; [α]<sub>D</sub> -28° (EtOH). (Calc: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O I C, 42.98; H, 6.14; N, 11.56; O, 4.40; I, 34.54. Tr: C, 42.72; H, 6.03; N, 11.43; O, 4.58; I, 35.24%).

**Bromométhylate.** Une solution méthanolique d'iodométhylate d'alchornéine est filtrée sur Amberlite IRA 401/Br<sup>-</sup>, évaporée à sec et cristallisée dans l'acétone. F 193°; [α]<sub>D</sub> -60° (EtOH).

**5a Hydrolyse de l'iodométhylate d'alchornéine.** Une solution méthanolique de 1.780 g d'iodométhylate d'alchornéine est filtrée sur résine IRA 401/OH<sup>-</sup>. L'éluat est évaporé à sec sous pression réduite. On obtient un mélange d'alchornéine et du produit 5a. Ce mélange est dissous dans l'hexane et chromatographié sur alumine normale. L'élution par de l'hexane fournit l'alchornéine (0.8 g). L'élution par du benzène fournit le dérivé 5a cristallisé sous forme de tartrate, dans un mélange acétone/MeOH F 125°; [α]<sub>D</sub> -19° (EtOH c = 0.8). (Calc: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub> C, 50.61; H, 7.25; N, 10.42; O, 31.73. Tr: C, 50.68; H, 7.16; N, 10.67; O, 31.86%). IR (liquide tel quel): ν C=O à 1740 cm<sup>-1</sup>. RMN: 1 s à 1.25 (gem diméthyle); 1 m à 1.83 (méthyle sur double liaison); 1 s à 2.30 (NCH<sub>3</sub>); système ABC à 3.71-4.15 (1 proton en 2 et 2 protons en 3); 1 s à 3.80 (OCH<sub>3</sub>); système AB à 4.96-5.96 (J = 10 Hz) (2 protons en 5 et 6); 2 m à 5.05-5.15 (méthylène *exo*): un proton échangeable à l'eau lourde à 1.40 (NH). Spectre de masse: M<sup>+</sup> = 253 (6%); pic de base à m/e 238 (M-15, m\* 223.8), pics à m/e 223 (20%, M-30), dû à la perte de NHCH<sub>3</sub> à partir du pic moléculaire, m/e 91 (11%, M-30-32, m\* 165.8), m/e 166 (2%), m/e 125 (8%), m/e 111 (45%).

**5b. Acétylation de chaud du composé 5a.** 300 mg du composé 5a sont mis en présence de 3 ml de pyridine et 3 ml Ac<sub>2</sub>O et portés 4 h à reflux. L'acétyl est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans le benzène et purifié par filtration sur colonne d'alumine. On obtient le produit 5b après évaporation. C'est un produit non cristallisé. [α]<sub>D</sub> -133° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.91). RMN: 1 s à 1.28 (gem diméthyle); 1 m à 1.83 (méthyle sur double liaison); 1 s à 2.10 (COCH<sub>3</sub>); 1 s à 2.86 (NCH<sub>3</sub>); 1 s à 3.68 (OCH<sub>3</sub>); 1 m entre 3.4 et 4.2 (1 proton en 2 et 2 protons en 3); un système AB (J = 8 Hz) à 4.46-5.83 (2 protons en 5 et 6); 1 m à 5.0 (méthylène *exo*). Spectre de masse: M<sup>+</sup> = 295 (4%); pics à m/e 280 (17%, M-15), m/e 264 (26%, M-31), m/e 236 (14%, M-59), m/e 222 (10%), m/e 206 (23%), m/e 156 (56%), m/e 153 (50%), le pic de base est à m/e 96.

**5c Méthylation de 5a.** 0.248 g du produit 5a sont dissous dans 5 ml de MeOH et mis en présence de 2 ml de MeI. Le tout est porté 4 h à reflux puis évaporé à sec. Le résidu est dissous dans du MeOH et filtré sur résine IRA 401/OH<sup>-</sup>. On obtient, après évaporation de l'éluat sous pression réduite, 0.248 g d'un mélange que l'on chromatographie sur alumine standard.

L'élution par du benzène fournit le dérivé 5c (0.112 g) qui n'a pu être obtenu cristallisé, [α]<sub>D</sub> -56°

( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.8$ ) L'iodométhylation de **5c** ne se fait pas. IR (liquide tel quel):  $\nu \text{C}=\text{O}$  à  $1740 \text{ cm}^{-1}$ . RMN: 1 s à 1.15 (*gem* diméthyle); 1 m à 1.83 (méthyle sur double liaison); 1 s à 2.25 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 s à 3.81 ( $\text{OCH}_3$ ); 3 m à 3.48 et 4.15 (proton en 2 et 2 protons en 3); un système AB ( $J = 10.5 \text{ Hz}$ ) à 4.77–6.13 (protons en 5 et 6); 2 m à 5.05 et 5.16 (méthylène *exo*). Spectre de masse:  $M^+ = 267$  (1%); pics à  $m/e$  252 (47%, M-15),  $m/e$  223 (pic de base, M-44),  $m/e$  191 (20%),  $m/e$  125 (41%).

**6** Isopropényl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R). 300 mg du composé **5a** sont traités par 10 ml d'une solution aqueuse à 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pendant 12 h à température ordinaire. Après extraction, on obtient 220 mg d'un mélange où le composé **6** est majoritaire. La séparation du mélange est effectuée sur plaque préparative de silice neutre (Kieselgel G) révélée par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 92/8. L'éluution de la bande principale fournit 90 mg du composé **6** liquide,  $[\alpha]_D -119^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.1$ ). (Calc:  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  C, 53.83; H, 7.64; N, 17.94; O, 20.49. Tr: C, 53.69; H, 7.79; N, 17.19; O, 21.19%). IR: N—H à  $3270 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\text{C}=\text{O}$  à  $1740 \text{ cm}^{-1}$  (bande très large);  $\text{C}=\text{C}$  à 1650 et  $910 \text{ cm}^{-1}$ ; N— $\text{OCH}_3$ , bandes à 2940, 2808, 1440, 1210 et  $1050 \text{ cm}^{-1}$ . RMN: 1 m à 1.82 ( $\text{CH}_3$  sur double liaison); un système ABC à 3.13 et 4.66 (le proton en 2 et les 2 protons en 3); 1 s à 3.78 ( $\text{OCH}_3$ ); 2 m à 5.05 et 5.16 (méthylène *exo*); 1 s à 6.78 (NH).

**7** Isopropyl-4-méthoxy-3 imidazolidone-2 (R). 200 mg du composé **6**, dans 10 ml AcOH sont hydrogénés pendant 48 h en présence de 50 mg de platine Adams. Après filtration et évaporation à sec sous pression réduite, on obtient 200 mg du produit **7** que l'on purifie par chromatographie sur plaque préparative de silice neutre. L'éluant utilisé est un mélange de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 92/8.  $[\alpha]_D -79^\circ$  (chloroforme:  $c = 0.44$ ). IR:  $\nu \text{C}=\text{O}$  à  $1750 \text{ cm}^{-1}$  (bande très large). RMN: 1 d ( $J = 6.5 \text{ Hz}$ ) à 0.98 (diméthyle de l'isopropyle); 1 m à 2.01 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 m entre 3.0 et 3.6 (les 3 protons en 2 et 3); 1 s à 3.83 ( $\text{OCH}_3$ ); 1 s à 6.6 large (NH). Spectre de masse:  $M^+ = 158$  (10%); pics à  $m/e$  115 (83%), perte de  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;  $m/e$  102 (8%);  $m/e$  85 (26%),  $m/e$  70 (pic de base).

**8** Isopropyl-4 imidazolidone-2 (R). Ce composé a été obtenu soit à partir du composé **7**, soit à partir du composé **6**.

(a) 30 mg d'isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (**7**) et 2 ml  $\text{EtNH}_2$  sont agités 2 h en présence de lithium. Après extraction et évaporation à sec, on obtient 25 mg d'un mélange qui, par cristallisation dans l'acétone, fournit 15 mg d'isopropyl-4 imidazolidone-2, (R), **8**.

(b) 288 mg du composé **6** et 5 ml  $\text{EtNH}_2$  sont agités 2 h en présence de lithium. Après extraction et évaporation à sec, on obtient 194 mg du produit **8** que l'on purifie par cristallisation dans un mélange de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et d'acétone, puis par sublimation.

F  $212^\circ$ ;  $[\alpha]_D +22^\circ$  (EtOH;  $c = 1.03$ ). (Calc:  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  C, 56.22; H, 9.44; N, 21.86; O, 12.48. Tr: C, 56.33; H, 9.59; N, 21.75; O, 12.00%). IR:  $\nu \text{C}=\text{O}$  à  $1700 \text{ cm}^{-1}$  (bande très large). RMN: 2 d ( $J = 6.5 \text{ Hz}$ ) à 0.88 et 0.94 (les 2 méthyles de l'isopropyle); 1 m à 1.66 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 m entre 3.05 et 3.7 (les 3 protons en 2 et 3); 1 m à 5.5 (les 2 NH). Spectre de masse:  $M^+ = 128$ , pics à  $m/e$  129 (M + 1) et  $m/e$  85 (M-43, perte de l'isopropyle  $\text{C}_3\text{H}_7$ ).

Synthèse de l'isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2, (**7**) à partir du méthyl-4 oxo-3 pentanoate d'éthyle, (**9**)

**10** Méthyl-4 éthylènedioxy-3,3 pentanoate d'éthyle (dioxolanation de **9**). 10 g de méthyl-4 oxo-3 pentanoate d'éthyle, 50 ml d'éthylène glycol, 500 mg *p*-TsOH et 100 ml de benzène sont portés à reflux avec distillation continue du benzène pendant 6 h. Le milieu réactionnel est additionné d'eau, puis extrait par de l'éther. La phase organique est séchée, puis l'éther évaporé sous pression réduite. On obtient 10.4 g de méthyl-4 éthylènedioxy-3,3 pentanoate d'éthyle. IR: absence de bande cétonique à  $1740 \text{ cm}^{-1}$ . RMN: 1 d ( $J = 7 \text{ Hz}$ ) à 0.93 (*gem*-diméthyle); 1 t ( $J = 6 \text{ Hz}$ ) à 1.23 ( $\text{OCH}_2-\text{CH}_3$ ); 1 m 2.10 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 s à 2.66 ( $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$ ); 1 s à 3.93 ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ); 1 q ( $J = 7 \text{ Hz}$ ) à 4.13 ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**13** Méthyl-3 éthylènedioxy-2,2 *n*-butyl carbamate d'éthyle. 5.2 g de l'ester **10**, 100 ml EtOH et 40 ml d'hydrate d'hydrazine sont portés 4 h à reflux. Une chromatographie analytique sur couche mince montre que la réaction est totale. Le mélange réactionnel est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  après concentration de la phase éthanolique et addition d'eau. On obtient 4.41 g d'hydrazide intermédiaire, **11**. IR: NH à  $3300 \text{ cm}^{-1}$  (bande large);  $\text{CONHNH}_2$  à 1650–1520  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 1 d ( $J = 6 \text{ Hz}$ ) à 0.93 (*gem*-diméthyle); 1 m à 2.03 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 s à 2.53 ( $\text{CH}_2-\text{CONHNH}_2$ ); 1 s à 3.96 ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ).

Une solution aqueuse à 10% HCl est ajoutée goutte à goutte jusqu'à pH acide sur un mélange de 4.3 g de l'hydrazide préparé ci-dessus, de 2.5 g de  $\text{NaNO}_2$  et 50 ml d'eau en présence d'éther et sous agitation. L'éther est décanté, lavé et séché. (Une partie est évaporée sur une lame pour IR: l'IR montre des vibrations à 2135 et  $1720 \text{ cm}^{-1}$  caractéristiques d'un azoture d'acyle, **12**). La solution éthérée est additionnée de 50 ml EtOH anhydre. L'éther est distillé et la solution éthanolique est portée 4 h à reflux. Après évaporation à sec, on obtient 3.868 g d'un mélange qui présente 2 taches en CCM. Ce mélange est chromatographié

sur 40 g de silice Malinckrodt CC4 100/200 mesh. L'élution par du benzène fournit 2-4 g d'uréthane 13 liquide. L'élution par du MeOH fournit 1-4 g d'amine primaire. IR du composé 13: NH à 3260  $\text{cm}^{-1}$ ; uréthane à 1730–1532  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 1 d ( $J = 7$  Hz) à 0-93 (*gem*-diméthyle) 1 t ( $J = 7$  Hz) à 1-23 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ); 1 m à 1-96 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 d ( $J = 6$  Hz) à 3-3 ( $\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 1 s à 3-93 ( $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 1 q ( $J = 7$  Hz) à 4-13  $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ . Spectre de masse:  $M^+ = 217$  (<1%); pics à  $m/e$  212 (<1%, M-15);  $m/e$  187 (<1% M-30);  $m/e$  174 (5%, M-43);  $m/e$  172 (2%, M-45);  $m/e$  128 (2%);  $m/e$  116 (7%);  $m/e$  115 (pic de base);  $m/e$  71 (3%);  $m/e$  43 (15%).

14 *Méthyl-3 oxo-2 n-butyl carbamate d'éthyle*. Le composé 14 s'obtient en portant à reflux le composé 13 en présence d'une solution d'AcOH à 50%. F 49°, cristallise dans l'acétone. (Calc:  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$  C, 55-47; H, 8-73; N, 8-09; O, 27-71. Tr:  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$  C, 55-50; H, 8-69; N, 8-39; O, 28-01%). IR: uréthane à 3260, 1720 et 1525  $\text{cm}^{-1}$ ; bande cétonique confondue avec la bande uréthane à 1720  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 1 d ( $J = 7$  Hz) à 1-10 (*gem*-diméthyle); 1 t ( $J = 7$  Hz) à 1-23 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ); 1 septuplet ( $J = 7$  Hz) à 2-71 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 q ( $J = 7$  Hz) à 4-15 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ); 1 s large à 5-90 (NH); 1 d ( $J = 7$  Hz) à 4-15 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ )<sub>2</sub>. Spectre de masse:  $M^+ = 173$  (1%); pics à  $m/e$  174 (1% M + 1);  $m/e$  130 (15% M-43);  $m/e$  102 (pic de base);  $m/e$  84 (26%).

15 *Méthyl-3 méthoxyimino-2 n-butyl carbamate d'éthyle*. 500 mg du composé 14, 10 ml de MeOH, 200 mg de chlorhydrate de méthoxyamine sont portés 4 h à reflux. Le mélange réactionnel est concentré puis extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en présence d'eau. On obtient 508 mg du composé 15 liquide. RMN: 2 d ( $J = 7$  Hz) à 1-06 et 1-10 (*gem*-diméthyle); 1 t ( $J = 7$  Hz) à 1-23 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ); 2 m à 2-60 et 3-13 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 s à 3-80 ( $\text{OCH}_3$ ); 2 d ( $J = 7$  Hz) à 3-88 et 3-93 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ); 1 q ( $J = 7$  Hz) à 4-10 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ); 1 s large à 5-66 (NH). Le dédoublement de certains pics est sans doute dû à la présence de deux méthoximes "syn" et "anti". Spectre de masse:  $M^+ 202$  (9%); pics à  $m/e$  171 (pic de base. M-31);  $m/e$  155 (39%);  $m/e$  125 (42%).

16 *Méthyl-3 méthoxyamino-2 n-butyl carbamate d'éthyle*. 240 mg du composé 15, 150 mg de  $\text{NaBH}_4$  finement broyé et 10 ml de tétrahydrofurane anhydre sont mis sous agitation à 0°C pendant 15 mn. On ajoute alors au milieu réactionnel un mélange de 1-2 ml d'éthérate de  $\text{BF}_3$  et 5 ml de tétrahydrofurane à 0°C, puis on porte à la température ordinaire et laisse réagir 12 h. On ajoute 2 ml de lessive de soude et porte 1 h à reflux. Le milieu est alors extrait avec de EtOAc. On obtient 150 mg de produit que l'on chromatographie sur 4-5 g d'alumine normale. L'élution par du benzène fournit 58 mg de méthoxyamine 16 et l'élution par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  75 mg d'amine primaire. RMN du composé 16: 2 d ( $J = 7$  Hz) à 0-95 et 1-10 (*gem*-diméthyle); 1 t ( $J = 7$  Hz) à 1-23 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ); 1 m à 1-73 ( $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 m à 2-60 ( $\text{CH-NH-OCH}_3$ ); 1 m à 3-70 ( $\text{CH}_2\text{-NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ); 1 s à 3-46 ( $\text{OCH}_3$ ); 1 q ( $J = 7$  Hz) à 4-06 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ) 1 s à 5-16 (NH).

7 *Isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R, S)*. 58 mg du composé 16 et 1 ml de potasse éthanolique 4 n sont chauffés 1 h au bain-marie bouillant, puis, après addition d'eau, le mélange réactionnel est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La séparation du mélange réactionnel est effectué sur plaque préparative de silice neutre (Kieselgel G) révélée par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$  9-1. L'élution de la bande principale par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$  1-1 fournit 25 mg d'isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2, 7.

Les données spectrales du produit obtenu sont identiques à celles du dérivé (7) obtenu à partir de l'alchor-néine. On a obtenu le racémique.

#### Synthèse de l'isopropyl-4 imidazolidone-2 (8) à partir de la valinamide

17 *Valinamide*. Du valinamide a été préparé au laboratoire à partir de la L(+) valine. Il présente les caractéristiques suivantes: F 268–269°;  $[\alpha]_D + 26^\circ$  ( $\text{OH}_2$ ;  $c = 1.3$ ). (lit: F 268°;  $\alpha_D + 28^\circ$  3 ( $\text{OH}_2$ )) (Calc:  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ , 1/2  $\text{OH}_2$  C, 48-22; H, 9-75; N, 22-5; O, 18-81. Tr:  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ , 1/2  $\text{OH}_2$  C, 48-41; H, 10-46; N, 21-92; O, 19-81%). IR: amide à 1680–1550  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 2 d ( $J = 7$  Hz) à allure de t à 0-86 et 1-0 (*gem*-diméthyle);  $\text{NH}_2$  mobile à 1-76; 1 m à 2-20 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1 d ( $J = 4$  Hz) à 3-23 ( $\text{CH-NH}_2$ );  $\text{NH}_2$  à 6-40 et 7-0.

18 *Méthyl-3 n-butyl-diamine-1,2* 415 mg de valinamide sont dissous dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et réduits par une solution étherée de LAH. On obtient 103 mg de méthyl-3 butyl-diamine-1,2.

8 *Isopropyl-4 imidazolidone-2 (S)*. 103 mg de 18 dilués dans 20 ml d'eau sont traités par du phosgène que l'on fait barboter 30 mn. La solution aqueuse est évaporée à sec. On obtient un mélange dont l'isopropyl-2 imidazolidone-2 est séparée par cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène-acétone. On obtient un premier jet de 25 mg. Le produit obtenu est purifié par sublimation. On obtient l'isomère optique du composé 8 obtenu par dégradation de l'alchor-néine. F 214°;  $[\alpha]_D - 22^\circ$  (EtOH;  $c = 0.71$ ). IR:  $\text{C=O}$  à 1690  $\text{cm}^{-1}$  très large. RMN: 2 d ( $J = 6.5$  Hz) à 0-88 et 0-94 (les 2 méthyles de l'iso-

propyle); 1 m à 1.66 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1 m entre 3.05 et 3.7 (les 3 protons en 2 et 3); 1 m à 5.5 (les 2 NH). Spectre de masse: M<sup>+</sup> = 128; pics à m/e 129; m/e 85 (pic de base).

#### Dégradation de l'isoalchornéine

**2 Isoalchornéine.** Produit liquide: [α]<sub>D</sub> = 0° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1). IR: C=N à 1670 cm<sup>-1</sup>; double liaison C=C à 900 cm<sup>-1</sup>; NOCH<sub>3</sub> à 2940, 2808, 1490, 1440, 1205 et 1060 cm<sup>-1</sup>. RMN: 2 m (J = 1 Hz) à 1.78 et 1.86; 2 (CH<sub>3</sub>-C=CH<sub>2</sub>); 1 s à 3.80 (NOCH<sub>3</sub>); 2 systèmes ABC (6 protons) entre 2.86 et 4.73; 4 m à 4.80-4.96 et 4.96-5.11 (2 méthylènes *exo*). Spectre de masse: M<sup>+</sup> = 221 (14%) pics à m/e 206 (17%, M-15); m/e 190 (66%, M-31); m/e 180 (14%, M-41); m/e 169 (13%); m/e 140 (41%); m/e 139 (29%); m/e 100 (22%); m/e 96 (37%); m/e 84 (22%); m/e 82 (15%) 82 (15%); m/e 69 (pic de base).

**20a.** 400 mg d'isoalchornéine, 5 ml MeI, 5 ml de MeOH sont portés 3 h à reflux. On obtient 660 mg d'une huile jaune. On traite alors par 10 ml d'une solution méthanolique à 10% de méthanolate de sodium puis, après dilution dans l'eau, on extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après évaporation, on obtient 400 mg d'un mélange d'isoalchornéine et de produit **20a**. Le mélange est dissous dans le benzène et chromatographié sur 12 g d'alumine d'activité I. La première fraction éluee par du benzène fournit 109 mg d'isoalchornéine **2**, la seconde 287 mg du composé **20a**, liquide [α]<sub>D</sub> - 47° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.96). IR: C=O à 1720 cm<sup>-1</sup> (large); H<sub>2</sub>C=C < à 1650 et 900 cm<sup>-1</sup>. RMN: 2 m à 1.74 et 1.84 (2 CH<sub>3</sub>-C=CH<sub>2</sub>); 1 s à 2.30 (NHCH<sub>3</sub>); 2 systèmes ABC (6 protons) entre 3.0 et 4.0 (CH-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH); 1 s à 3.80 (OCH<sub>3</sub>); 1 m à 4.96 (méthylène 14); 2 m à 5.04 et 5.16 (méthylène 11). Spectre de masse: M<sup>+</sup> = 253; pics à m/e 122 (M-31) et m/e 84 (pic de base) (H<sub>3</sub>C-C-CH=NH-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.



**20b Méthylation selon Eschweiler-Clarke du composé 20.** 280 mg du composé **20a**, 2 ml HCOOH et 2 ml de formol sont portés 4 h à reflux. Le mélange réactionnel est alors alcalinisé à l'ammoniaque, puis, après addition d'eau, extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après évaporation sous pression réduite, on obtient 285 mg du composé **20b**, [α]<sub>D</sub> - 95° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.39). RMN: 1 m à 1.75-1.80 (2 CH<sub>3</sub>-C-CH<sub>2</sub>); m entre 2.5 et 3.5 (6 protons (CH-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH)); 1 s à 3.78 (OCH<sub>3</sub>); 2 d m à 4.88-4.96 et 5.0-5.13 (2 méthylènes *exo*), 1 s à 2.30 (2 NCH<sub>3</sub>). Spectre de masse: M<sup>+</sup> 267; pic de base à m/e 98: CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)-CH=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. IR: bande C=O à 1720 cm<sup>-1</sup>.

**21 Elimination d'Hofmann sur le dérivé 20a.** 270 mg du composé **20a**, 5 ml MeI et 5 ml de MeOH sont portés 4 h à reflux. Le mélange obtenu est évaporé à sec puis dissous dans le MeOH et filtré sur résine IRA 401/OH<sup>-</sup>. L'éluat est tiré à sec sous pression réduite. On obtient le composé **21**, [α]<sub>D</sub> - 76° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1.44). UV: λ<sub>max</sub> = 268 nm; ε = 26.000 (EtOH). RMN: m à 1.82 et 1.88 (2 méthyles sur double liaison); 1 système ABC entre 3.0 et 4.3 (N-CH<sub>2</sub>-CH-N); 1 s à 3.80 (OCH<sub>3</sub>); 1 m à 4.85 (1 CH<sub>3</sub>-C=CH<sub>2</sub>-); 2 d m à 5.08 et 5.18 (1 méthylène *exo*); un système AB (J = 15 Hz) à 5.54 et 6.93 (N-CH=CH-C).

**6 Isopropényl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R).** 65 mg du composé **21** sont traités à froid par 5 ml d'une solution aqueuse à 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après 12 h, le milieu réactionnel est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et l'on obtient, après évaporation sous pression réduite, 24 mg d'un composé identique au composé **6**. Ce composé n'a pu être obtenu avec un degré de pureté suffisant pour la mesure du pouvoir rotatoire.

**8 Isopropyl-4 imidazolidone-2 (R).** 40 mg du composé **6** obtenu à partir de l'isoalchornéine **2** et 5 ml EtNH<sub>2</sub> sont agités 2 h avec quelques morceaux de lithium. Après extraction et évaporation à sec, on obtient 23 mg d'un mélange, qui, par cristallisation dans l'acétone en présence d'un petit peu de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, fournit le composé **8**, F 212°, [α]<sub>D</sub> + 22° (EtOH, c = 0.6), ayant les mêmes caractéristiques que celui obtenu par dégradation de l'alcornéine.

**22 Hydrogénation en l'isoalchornéine.** 126 mg d'isoalchornéine dissous dans 10 ml EtOH sont hydrogénés sous agitation en présence de 90 mg de charbon palladié à 10%. Après filtration et évaporation de EtOH sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur 4 g d'alumine neutre d'activité III. L'élution par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> MeOH 95-5 donne 50 mg de dérivé **22**, liquide [α]<sub>D</sub> ± 0°. RMN: 2d (J = 7 Hz) à 0.88 et 0.96 (2 *gem*-diméthyles); 1 m à 1.73 (2 CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1 m vers 3.20 (2 CH-CH<sub>2</sub>-N); 1 m à 3.70 (2 CH-CH<sub>2</sub>); NH échangeable par deutériation à 6.40. Spectre de masse: M<sup>+</sup> = 195 (3%); pics à m/e 180 (1%, M-15); m/e 166 (21%, M-29); m/e 152 (pic de base, M-43).

**3 Alcornéinone.** liquide [α]<sub>D</sub> - 66° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1). (Calc: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> = 240.30 C, 59.98; H, 8.39 O, 19.98; N, 8.39. Tr: C, 59.94; H, 8.32; O, 19.84; N, 8.32%). IR: ν C=O, 1740 et 1725 cm<sup>-1</sup>. N-OCH<sub>3</sub>, 2940, 2820, 1470, 1443, 1215 et 1055 cm<sup>-1</sup>. RMN: 1 d de 2CH<sub>3</sub> (J = 6 Hz) à 1.14; 1 m à 1.86 (méthyle sur double liaison); 1 H, m à 2.76 (H en 7); 3 H, ABC entre 3.2 et 4.3; 1 s à 3.80 (N-

—OCH<sub>3</sub>); 1 s à 4·10 de 2 H (CH<sub>2</sub> en 5); 2 m à 5·04 et 5·17 (méthylène). Spectre de masse: M<sup>+</sup> 240; m/e 209 (M-31, m\* 182,0); m/e 169 (pic de base M-71).

*Oxime de l'alchornéinone.* 30 mg d'alchornéinone en solution dans 3 ml de MeOH sont traités 4 h à reflux par 30 mg d'acétate d'hydroxylamine. Après traitement habituel 30 mg d'oxime de 3 sont obtenus, non cristallisés. IR:  $\nu$  C=O 1740 cm<sup>-1</sup>. Spectre de masse: M<sup>+</sup> 255.

*Réduction de 3 par le borohydrure de sodium.* A 20 mg de 3 en solution dans 5 ml de MeOH, on ajoute 20 mg de NaBH<sub>4</sub>. Après traitement habituel, on obtient 20 mg d'alcool, non cristallisés. IR:  $\nu$  C=O 1740 cm<sup>-1</sup>. Spectre de masse: M<sup>+</sup> 242.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> F. Khuong-Huu, J. P. Le Forestier, G. Maillard et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci. Paris, C*, **270**, 2070 (1970)
- <sup>2</sup> E. de Wildeman, *Congo* **1**, 534 (1920)
- <sup>3</sup> Raymond-Hamet, *Rev. Intern. Bot. Appl. et Agric. Trop.* **32**, 427 (1952)
- <sup>4</sup> Raymond-Hamet, *C.R. Acad. Sci. Soc. Biol.* **146**, 1672 (1952)
- <sup>5</sup> R. Paris et R. Goutarel, *Ann. Pharm. Fr.* **16**, 15 (1958)
- <sup>6</sup> Raymond-Hamet et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci. Paris* **261**, 3223 (1965).
- <sup>7</sup> M. Césario et J. Guilhem, *C.R. Acad. Sci. Série C*, **271**, 1552 (1970)
- <sup>8</sup> J. Fabian, M. Legrand et P. Poirier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1499 (1956)
- <sup>9</sup> E. Lieber, D. R. Levering et L. J. Patterson, *Anal. Chem.* **23**, 1594 (1951)
- <sup>10</sup> M. Davies et N. A. Spiers, *J. Chem. Soc.* 3971 (1959)
- <sup>11</sup> S. Sternhell, *Quart. Rev.* **23**, 236 (1969)
- <sup>12</sup> F. Pellerin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 283 (1959)
- <sup>13</sup> P. A. S. Smith, *Open-chain Nitrogen Compounds* Vol. 1, 278 (1965)
- <sup>14</sup> J. G. Roberts, *J. Chem. Soc.* 176 (1964)
- <sup>15</sup> H. Decker et P. Becker, *Ann. Chem.* **395**, 362 (1913)
- <sup>16</sup> G. Optitz, M. Hellmann et H. W. Shubert, *Ann.* **623**, 112 (1959); N. J. Léonard et J. A. Adamick, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 595 (1959)
- <sup>17</sup> H. Feuer, B. F. Vincent et R. S. Bartlett, *J. Org. Chem.* **30**, 2877 (1965)
- <sup>18</sup> H. Feuer et D. M. Braunstein, *Ibid.* **34** 1817 (1969)
- <sup>19</sup> T. S. Brinton et J. J. Bruno, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 3494 (1961)
- <sup>20</sup> M. Pryzblska et L. Marion, *Can. J. Chem.* **39** 2124 (1961)
- <sup>21</sup> N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lambertson et R. I. Willing, *Austr. J. Chem.* **23**, 679 (1970)
- <sup>22</sup> A. Rabaron, M. Koch, M. Plat, J. Peyroux, E. Wenkert, D. W. Cochran, *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 6270 (1971)
- <sup>23</sup> L. R. Fowler, Z. Valenta et K. Wiesner, *Chem. et Ind.* 95, (1962)
- <sup>24</sup> S. Sugiura, S. Inone, Y. Hayashi, Y. Kishi et I. Goto, *Tetrahedron* **25**, 5155 (1969)
- <sup>25</sup> R. A. Corral, O. O. Orazi et M. F. Petruccelli, *Experientia* **25**, 1020 (1969); *Chem. Comm.* 556 (1970)