

NOUVEAUX ALCALOÏDES INDOLIQUES DÉRIVÉS DE L'ARISTOTÉLINE EXTRAITS D'ARISTOTELIA AUSTRALASICA

C. KAN-FAN, J.-C. QUIRION, I.R.C. BICK¹ et H.-P. HUSSON^{*}

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., F - 91190
Gif-sur-Yvette (France).

(Received in Belgium 19 January 1988)

Abstract : The structure of seven new indole alkaloids 2, 3, 5, 6, 8, 9 and 11 derived from aristoteline 1 have been determined from ¹H NMR, ¹³C NMR, mass spectrometry data and chemical properties. The biogenesis of these alkaloids is discussed.

Résumé : La structure de sept nouveaux alcaloïdes indoliques 2, 3, 5, 6, 8, 9 et 11 dérivés de l'aristotéline 1 a été déterminée à l'aide de leurs données spectrales (RMN de ¹H et ¹³C, spectrométrie de masse) et de leurs propriétés chimiques. La biogénèse de ces alcaloïdes est discutée.

INTRODUCTION

Le genre *Aristotelia* (Elaeocarpaceae) comprend cinq espèces originaires des régions tempérées du Pacifique sud (Australie, Nouvelle-Zélande et Chili). Des quatre espèces déjà étudiées² ont été isolés vingt-cinq alcaloïdes indoliques monomères résultant de la condensation de la tryptamine avec une unité monoterpénique non réarrangée. Nous avons entrepris l'étude de la cinquième espèce *A. australasica* qui renferme, outre de nouveaux alcaloïdes indoliques dimères³, des alcaloïdes monomères originaux.

Dans ce mémoire nous rapportons l'étude structurale des dérivés de type aristotéline 1 isolés des parties aériennes de la plante. Trois sont connus, l'aristotéline 1⁴, l'aristotélinone 4⁵ et l'aristoserratinine⁶. Sept sont nouveaux, l'épi-3 aristoserratinine 11 (Schéma 1), l'épi-11 aristotéline 2, la déhydro-9,10 aristotéline 3, l'aristolasicone 5, l'aristolasicol 6, l'aristocarbinol 8, et l'aristolasicolone 9 (Figure 1).

RESULTATS ET DISCUSSION

Epi-3 aristoserratinine 11 : Amorphe [α _D⁻²⁰ + 36° (c : 0,8 ; CHCl₃)]. Le spectre UV λ_{\max} (log ϵ) 226 (4,35), 258 (3,58) nm est typique d'une indoléine. La fragmentation en spectrométrie de masse est identique à celle de l'aristoserratinine⁶ : m/z (%) : 294 (M⁺, 90), 279 (100), 237 (63), 222 (33), 211 (69), 194 (24), 182 (31), 180 (23), 143 (33).

Le spectre de RMN de ¹H de l'alcaloïde 11 est pratiquement superposable à celui de l'aristoserratinine. On note seulement un déplacement de 0,1ppm pour un des protons du noyau aromatique (H-4, δ 7,59ppm, d, J = 7,5Hz) et du signal attribué au H-8 endo. Cette différence montre la proximité dans l'espace de ces protons seule possible pour la configuration épimère en

C-3 déjà observée pour la tasmanine⁶. La faible quantité disponible n'a pas permis de mesurer des effets NOE.

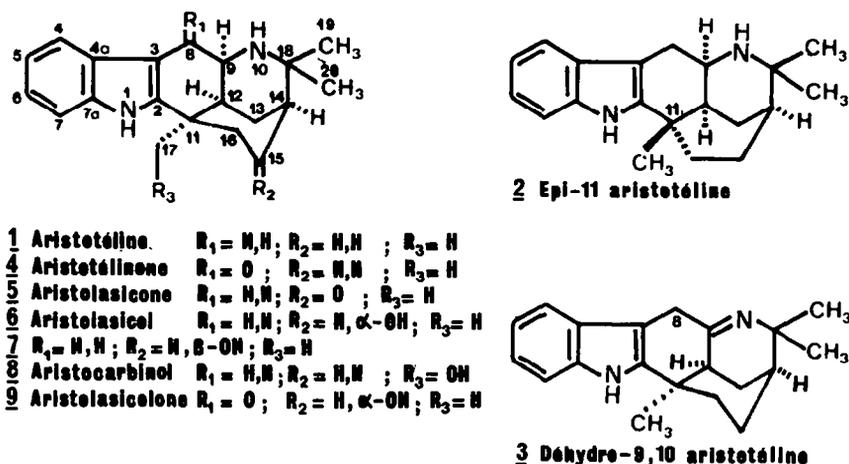


Figure 1

L'alkaloïde **11** (Schéma 1) serait donc l'épimère au niveau du carbone spiro de l'aristoserratinine dont la configuration a été établie par des expériences de NOE⁶. Le réarrangement acido-catalysé de **11** en (+)-aristotelline **1** confirme l'hypothèse de structure et fixe la configuration en C-11.

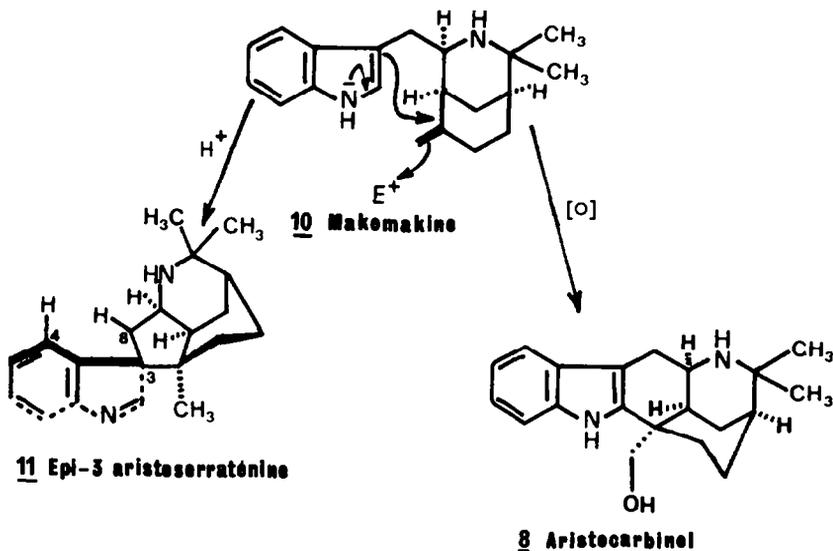


Schéma 1

Epi-11 aristotelline **2**: $C_{20}H_{26}N_2$ (SM haute résolution, masse exacte : M^+ 294, 2072 ; calc. 294,2096). Cet alcaloïde a été obtenu à l'état amorphe $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ ($c : 1,4 ; CHCl_3$). Le spectre UV λ_{max}^{EtOH} (log ϵ) 226 (4,32), 282 (3,85) et 290 (3,80) nm présente une grande ressemblance avec celui de l'aristotelline **1**. Les mêmes fragmentations observées en spectrométrie de masse pour **1** et **2** suggèrent que ce sont des stéréoisomères⁶. Cette hypothèse est corroborée par la comparaison des spectres de RMN de ¹H et de ¹³C (Table 1) des deux alcaloïdes. La constante de couplage entre les protons H-9 et H-12 ($J = 3\text{Hz}$) de **2** montre que la jonction de

cycle est cis comme pour l'aristotéline 1 ($J = 2\text{Hz}$). Cette configuration est d'ailleurs imposée au cours des étapes de la biogénèse. La formation de l'aristotéline 1 à partir de la makomakine 10 permet d'envisager une autre cyclisation par la face α de la molécule. Ces considérations biogénétiques liées aux caractéristiques spectrales de l'alcaloïde 2 permettent donc de lui assigner la structure de l'épi-11 aristotéline.

Les courbes de dichroïsme circulaire de l'aristotéline 1 et de l'épi-11 aristotéline 2 présentent toutes deux un effet cotton négatif à 235nm et une grande similitude ; on peut donc en conclure que ces deux alcaloïdes ont la même configuration absolue telle que représentée sur les formules 1 et 2 (Figure 1).

L'existence pour la première fois d'un épimère en C-11 incite à ne pas exclure cette configuration pour des produits déjà connus ou nouveaux. En l'absence de preuves pour les nouveaux composés isolés au cours de ce travail nous considérons qu'ils appartiennent à la série de l'aristotéline 1.

	C-2	C-3	C-4a	C-4	C-5	C-6	C-7	C-7a	C-8	C-9	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20
<u>1</u>		104,5		118,3	119,3	121,3	110,6	136,5	28,6	50,8	33,4	39,5	25,5	36,0	27,8	36,1	29,0°	54,5	27,5°	25,4°
<u>2</u>				119,0	120,8	120,0	110,8		31,1	51,0	34,0	40,4	25,7	35,9	28,4	36,4	29,1	53,8	27,8	26,2
<u>3</u>	136,2	106,7	127,5	118,4	121,7	119,8	110,9	142,7	35,1	173,8	39,1	42,1	21,0	35,8	27,5	35,9	30,8°	57,8	25,2°	21,9°
<u>5</u>	129,7	117,4	125,8	119,3	119,8	121,0	110,9	136,8	31,1	54,8	37,8	40,0	26,9	50,2	213,6	55,1	29,2°	51,8	27,7°	26,0°
<u>6</u>	136,5	104,3	128,2	118,3	119,2	121,2	110,7	142,5	28,7	50,4	32,9	39,4	20,5	43,2	68,1	42,8	29,1°	52,2	28,1°	27,6°
<u>8</u>	136,4	105,5	127,8	118,2	119,0	121,3	110,8	140,6	29,3	50,9	38,3	35,8°	28,7°	35,0°	25,4	28,5°	66,7	53,4	29,2	27,7
<u>9</u>	161,4	115,0	125,2	121,0	122,0	122,8	110,2	136,8	196,6	60,0	38,5	40,6	18,5	43,1	67,0	40,2	28,6°	51,4	26,6°	25,0°

Table I : RMN du ^{13}C de l'aristotéline 1, de l'épi-11 aristotéline 2, de la dihydro-9,10 aristotéline 3, de l'aristolosine 5, de l'aristolosinol 6, de l'aristocathinol 8, et de l'aristolosinolone 9.

* Valeurs pouvant être interchangées

Déhydro-9,10 aristotéline 3 : $C_{20}H_{24}N_2$ (SM haute résolution, masse exacte M^+ 292,2074 ; calc. 292,2080). L'alcaloïde 3, amorphe, $[\alpha]_D^{20} + 272^\circ$ (c : 0,4 ; $CHCl_3$), a un spectre UV de type indolique : λ_{max}^{EtOH} (log ϵ) 223 (4,82), 275 (4,20) épaulement, 281 (4,20) et 290 (4,14) nm. L'absorption dans le spectre IR ($CHCl_3$) à $1660cm^{-1}$ ne peut s'expliquer que par une fonction imine ou énamine du fait de l'absence d'oxygène dans la composition de la molécule. Cette hypothèse est corroborée par la présence d'un carbone à 173,8ppm dans le spectre de RMN du ^{13}C (Table 1). Les positions 9,10 ou 9,12 sont seules compatibles avec une structure de type aristotéline. L'absence de signaux de carbones quaternaires autres que ceux du système indolique et que celui à 173,8ppm exclut une fonction énamine.

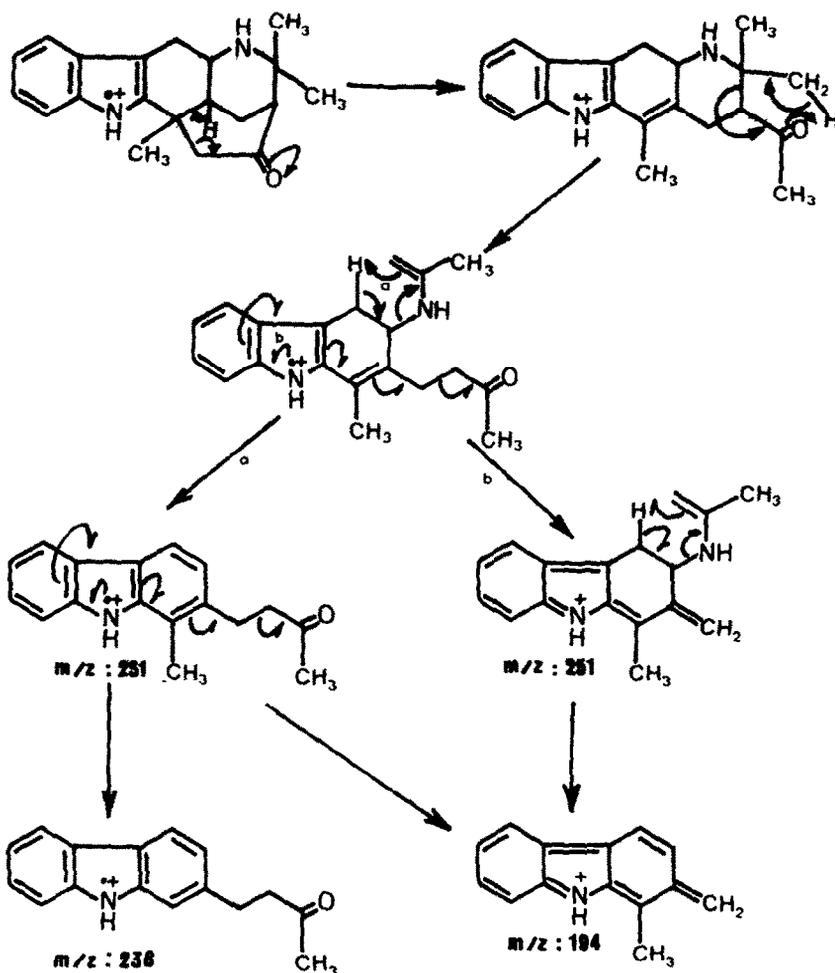
Finalement l'obtention d'aristotéline 1 comme produit majoritaire de la réduction de 3 par $NaBH_4$ dans CH_3OH confirme la structure déhydro-9,10 aristotéline (Figure 1) pour ce nouvel alcaloïde. La très faible quantité de produit mise en jeu n'a pas permis de mesurer le pouvoir rotatoire de l'aristotéline obtenue et donc de préciser la configuration absolue de 3.

Aristolasicone 5 : $C_{20}H_{24}N_2O$ (SM haute résolution, masse exacte M^+ 308,1889 ; calc. 308,1889). Cet alcaloïde cristallise de l'acétone (F 205-210°C), $[\alpha]_D^{20} - 161^\circ$ (c : 0,8 ; $CHCl_3$). Le spectre UV présente les absorptions caractéristiques d'un chromophore indolique λ_{max}^{EtOH} (log ϵ) 228 (4,33), 287 (3,90) et 293 (3,55) nm. Le spectre IR ($CHCl_3$) dénote la présence d'un groupement carbonyle non conjugué à $1690cm^{-1}$. Les spectres de RMN de 1H et de ^{13}C (Table 1) présentent de grandes analogies avec ceux de l'aristotéline 1. Cependant on retrouve le groupement carbonyle à 213,6ppm dans le spectre de RMN de ^{13}C et un système AB (centré à 3,0ppm, $J = 16Hz$) dans le spectre de RMN de 1H . La seule possibilité pour rendre compte de ces caractéristiques spectrales est l'introduction d'un groupement cétonique en C-15. Cette hypothèse est corroborée par l'examen du spectre de RMN de ^{13}C de 5 dans lequel un méthine (C-14) et un méthylène (C-16) voisins de la fonction cétone subissent un déblindage important ce qui élimine un carbonyle en C-16. L'étude de la fragmentation en spectrométrie de masse confirme cette attribution (Schéma 2 et partie expérimentale). Afin d'établir une corrélation avec l'aristotéline 1 nous avons tenté une réaction de Wolf-Kishner et la réduction de la tosylhydrazone correspondante. Ces réactions se sont soldées par des échecs. Par contre la réduction de 5 par $LiAlH_4$ dans l'éther conduit au mélange des alcools 6 et 7 (20/80). L'alcool majoritaire 7 (Figure 1) possède une configuration β d'après l'examen du spectre de RMN de 1H qui confirme également la position C-15 (δ : 4,07ppm, ddd, $J_{ax-ax} = 14Hz$, $J_{ax-éq} = 6Hz$, $J''_{ax-éq} = 4Hz$). L'attaque de l'ion hydrure a donc bien lieu de manière axiale par la face α la moins encombrée. L'alcool minoritaire 6 obtenu dans ces conditions est analogue à un produit naturel l'aristolasicol (*vide infra*).

L'allure générale de la courbe de dichroïsme circulaire de 7 ($\Delta\epsilon$ 232 : -2,1) est identique à celle de l'aristotéline 1 ce qui indique que l'aristolasicone a la même configuration absolue que l'aristotéline. En conclusion l'aristolasicone 5 est la cétio-15 aristotéline, alcaloïde isomère de l'aristotélinone 4⁵ (cétio-8 aristotéline), de l'aristoserratine⁷ (cétio-13 aristotéline) et également de la serraténone⁸ produit ouvert.

Aristolasicol 6 : $C_{20}H_{26}N_2O$ (SM haute résolution, masse exacte M^+ 310,2040 ; calc. 310,2045). Cet alcaloïde amorphe, $[\alpha]_D^{20} + 20^\circ$ (c : 0,77 ; $CHCl_3$) est identique à l'alcool minoritaire obtenu par réduction de l'aristolasicone 5. La position axiale de l'hydroxyle est montrée par le signal du proton en C-15 δ à 4,22ppm (m ; $J_{ax-éq} = 4,5Hz$, $J'_{éq-éq} = 3Hz$, $J''_{éq-éq} = 1Hz$).

L'effet Cotton négatif ($\Delta\epsilon$ 236 : -5,02) présenté par la courbe de dichroïsme circulaire de 6 montre qu'il appartient également à la série de l'aristotéline 1. L'hydroxy-3 indoléline correspondant à l'oxydation de cet alcaloïde a été isolée sous le nom d'aristotélinine⁹.



Aristocarbinal 8 : $C_{20}H_{26}N_2O$ [SM haute résolution, masse exacte 310,2048 ; calc. 310,2045]. L'aristocarbinal a été isolé sous forme amorphe ; $[\alpha]_D^{20} + 4^\circ$ (c : 0,7 ; $CHCl_3$). Cet alcaloïde, isomère des alcools **6** et **7**, s'en différencie en spectrométrie de masse par un ion important à m/z 279 ($M^+ - CH_2OH$). Une particularité intéressante en RMN de 1H est la disparition d'un des trois singulets correspondant aux groupements méthyles de l'aristotéline **1** confirmant la présence d'un groupement CH_2OH . Le spectre IR ($CHCl_3$) montre les bandes d'absorption des fonctions alcool ($3.300cm^{-1}$) et amine secondaire ($3.500cm^{-1}$) et le spectre UV un chromophore indolique. La position du groupement hydroxyle sur le C-17 est déduite des effets δ (+ 4,9ppm sur le C-11) et γ (- 3,7ppm sur le C-12 et - 7,6ppm sur le C-16) en RMN du ^{13}C (Table I).

L'effet Cotton négatif ($\Delta\epsilon$ 235 : -2,90) observé sur la courbe de dichroïsme circulaire permet de relier l'aristocarbinol 8 (Figure 1) à la série de l'aristotéline 1.

L'aristocarbinol 8 est le second alcaloïde de type Aristotelia portant un groupement hydroxyle sur le C-17. L'aristolarine¹⁰, précédemment isolée d'A. peduncularis a une structure indoxyle de type 15 (Schéma 3) qui dérive biogénétiquement de l'aristocarbinol.

Aristolasicolone 9 : $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (SM haute résolution, masse exacte 324,2991 ; calc. 324,2978). Cet alcaloïde peu stable n'a pu être cristallisé ; $[\alpha]_D^{20} = 150^\circ$ (c : 0,45 ; $CHCl_3$). Le spectre UV est comparable à celui de l'aristotéline 4 : λ_{max}^{EtOH} (log ϵ) 213 (4,26), 244 (4,13), 266 (3,99) et 301 (3,94) nm.

Le spectre IR montre également une absorption à $1600cm^{-1}$ correspondant à une cétone conjuguée de type aristotéline 4.

L'atome d'oxygène supplémentaire par rapport à ce dernier alcaloïde correspond à une fonction hydroxyle (ν $3200cm^{-1}$).

La comparaison des spectres de RMN de 1H et de ^{13}C de l'aristolasicolone 9 avec ceux de l'aristolasicol 6 montre de grandes analogies à la présence près d'un groupement carbonyle en C-8. En particulier on retrouve dans le spectre de RMN de 1H un signal identique (δ et J) pour le proton en α de la fonction alcool.

L'obtention de l'aristolasicol 6 par réduction ($LiAlH_4$, THF) de l'aristolasicolone 9 fixe définitivement sa structure comme étant l'hydroxy-15 α aristotéline (Figure 1).

CONCLUSION

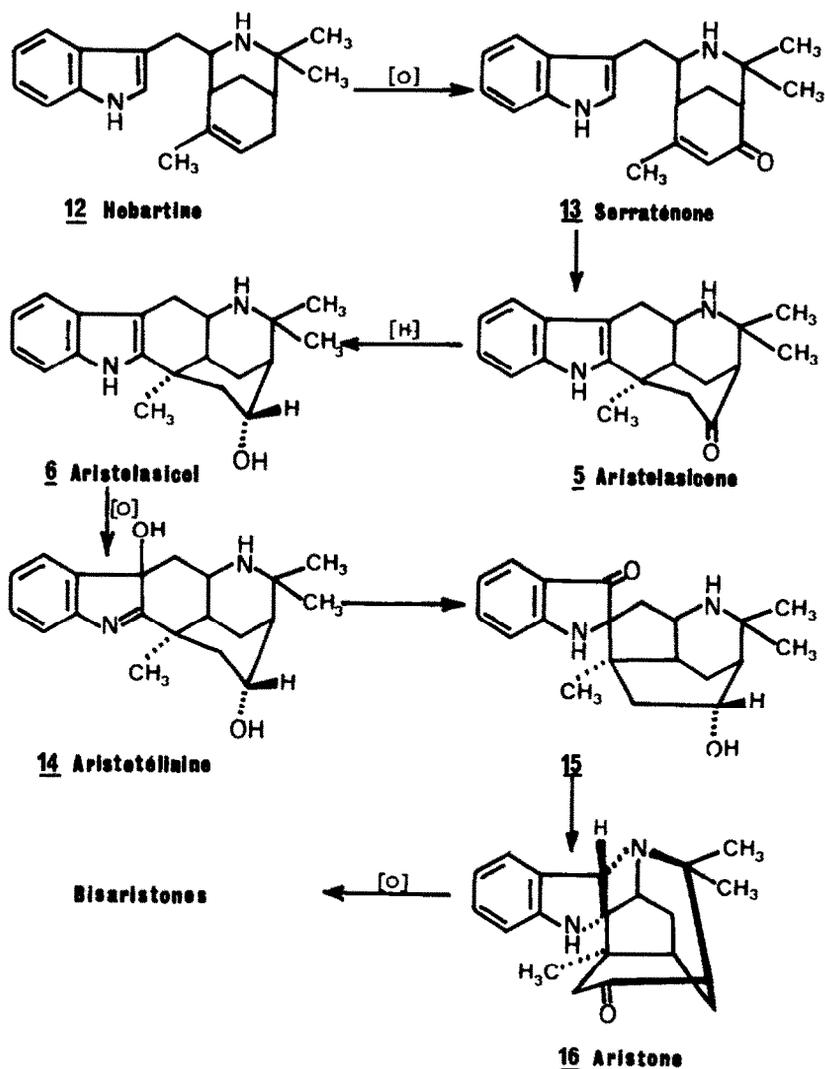
L'isolement de nouveaux dérivés de l'aristotéline 1 est intéressant car il permet de préciser certaines étapes de la biogénèse et ouvre des perspectives sur l'existence de nouvelles séries.

La cyclisation de la makomakine 10 (Schéma 1) en aristotéline 1 ou épi-11 aristotéline 2 se fait par l'intermédiaire d'une structure spiro-indolénine qui peut théoriquement adopter quatre configurations puisque les carbones C-3 et C-11 sont impliqués. Nous avons isolé l'épi-3 aristoserraténine 11 épimère du seul dérivé spiro connu. Le réarrangement en structure indolique ne peut conduire qu'à deux composés puisque le centre asymétrique C-3 est détruit. L'isolement de l'épi-11 aristotéline 2 dénote l'existence de la série spiro diastéréoisomère en C-11, non encore isolée. La déhydro-9,10 aristotéline 3, provenant de l'oxydation de l'aristotéline 1, est le précurseur de la makonine issue d'une oxydation en cétone du méthylène en C-8 doublement activé.

Les dérivés de l'aristotéline oxygénés en C-15 proviennent vraisemblablement d'une cyclisation de la serraténone 13 selon une réaction de Michael (Schéma 3) pour conduire à l'aristolasicolone 5 elle-même réduite en aristolasicol 6. Le seul dérivé connu oxygéné en C-15 de cette série était l'aristotéline 14 ou hydroxy-3 indolénine correspondant à 6.

Les alcaloïdes 5 et 6 représentent deux maillons importants qui manquaient dans la voie de biogénèse de l'aristone 16 et de ses dimères présents dans A. australasica (Schéma 3).

L'aristocarbinoïl **8** provient comme l'aristotéline **1** de la cyclisation électrophile de la makomakine **10** mais cette fois-ci l'électrophile est un oxydant ; cette réaction est certainement en rapport avec la présence dans *A. australasica* de systèmes enzymatiques conduisant aux alcaloïdes monomères ou dimères oxygénés que nous avons isolés.



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres Infra-Rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Infracord Perkin-Elmer. Les spectres Ultra-Violet (UV) ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre "Spectronic 505" Bausch et Lomb en solution dans l'éthanol à 95 %. Les points de fusion (F) ont été déterminés à l'aide d'un microscope Köffler à platine chauffante. Les spectres de RMN de ^1H ont été obtenus sur des appareils IEF 400 (400 MHz), Brüker WP-200 (200 MHz) et Brüker WP-400 (400 MHz). Les déplacements (δ) sont exprimés en ppm, par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les spectres de RMN du ^{13}C ont été réalisés dans le CDCl_3 sur un appareil Brüker WP-200 (50,33 MHz). Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre KRATOS MS-80.

Isolement des alcaloïdes :

L'extraction des parties aériennes d'Aristolotelia australasica (3,5 Kg) par les méthodes classiques fournit 13 g d'alcaloïdes totaux. Après dissolution des alcaloïdes dans le mélange $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$ (70-30) et filtration dans une colonne de Séphadex LH 20 les alcaloïdes monomères et dimères sont séparés. Les monomères sont ensuite purifiés par chromatographie sur gel de silice.

Epi-3 aristoserratinine 11. Amorphe. UV (EtOH) λ_{max} (log ϵ) : 226 (4,35), 258 (3,58). IR (film) : 3400, 1600, 1520 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36^\circ$ (c = 0,8 ; CHCl_3). MS (70 ev) m/z (%) : 294(90), 279(100), 237(63), 222(33), 211(69), 194(24), 182(31), 180(23), 143(33). RMN du ^1H (CDCl_3) : 0,58, 1,15 et 1,17 (3 Me, s) ; 0,93 (1H, ddd, J = 13, 2,5 et 1 Hz, H-16_{exo}) ; 1,32 (1H, q, J = 2,5 Hz, H-14) ; 1,52 (1H, ddt, J = 14, 13 et 2,5 Hz, H-15_{exo}) ; 1,64 (1H, ddd, J = 14, 3 et 2,5 Hz, H-13) ; 1,88 (1H, dd, J = 15 et 6 Hz, H-8_{endo}) ; 1,97 (1H, dddd, J = 14, 6, 2 et 1 Hz, H-15_{endo}) ; 2,00 (1H, td, J = 3 et 1 Hz, H-12) ; 2,12 (1H, dt, J = 14 et 3 Hz, H-13) ; 2,34 (1H, dd, J = 15 et 6,5 Hz, H-8_{exo}) ; 3,10 (1H, td, J = 13 et 6 Hz, H-16_{endo}) ; 3,83 (1H, ddd, J = 6,5, 6 et 1 Hz, H-9) ; 7,21 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-6) ; 7,31 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-5) ; 7,59 (2H, d, J = 7,5 Hz, H-4 et H-7) ; 8,00 (1H, s. el., H-2).

Réarrangement de l'épi-3 aristoserratinine 11 en aristoteline 1. On porte à reflux pendant 8 heures une solution d'épi-3 aristoserratinine (10 mg) dans 2 ml d'acide sulfurique à 5%. Après refroidissement on alcalinise à l'ammoniaque et extrait au chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , la distillation du solvant sous vide fournit 9 mg d'une huile qui est purifiée par chromatographie. On recueille 4 mg (R = 40 %) d'un produit qui se révèle être identique à la (+) aristoteline 1 ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$, Rf, ms, ir, ^1H -rmn).

Epi-11-aristoteline 2. Produit amorphe. UV (EtOH) λ_{max} (log ϵ) : 226 (4,32), 282 (3,85), 290 (3,80). IR (CHCl_3) : 3300 et 1450 cm^{-1} . DC λ_{nm} (log ϵ) : 236 (-1,76), 286 (-1,69). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32^\circ$ (c = 1,2, CHCl_3). MS (70 ev) m/z (%) : 294(81), 280(22), 279(100), 237(29), 222(38), 194(19), 182(35), 167(17), 144(7), 143(6). M^+ calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2$: 294,2096 ; trouvé : 294,2072. RMN du ^1H (CDCl_3) : 1,12, 1,33 et 1,70 (3 me, s) ; 1,45 (1H, m, J = 3,5 Hz, H-14) ; 1,66 (1H, dt, J = 3 et 2 Hz, H-12) ; 1,77 (1H, tdd, J = 13, 9 et 3,5 Hz, H-15a)

Aristolasicone 5. F = 205-210°C (Ether). UV (EtOH) λ_{max} (log ϵ) : 202 (0,94), 227 (1,83), 282 (0,34), 290 (0,30). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -161^\circ$ (c = 0,8, CHCl_3). IR (CHCl_3) : 3400, 1690, 1460 cm^{-1} . MS (70 ev) m/z (%) : 308(100), 293(99), 251(43), 236(47), 194(98), 182(99), 181(88), 167(64). M^+ calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: 308,1889 ; trouvé : 308,1889. RMN du ^1H (CDCl_3) : 0,93, 1,34 et 1,62 (3 Me, s) ; 1,79 (1H, ddd, J = 3,5, 3 et 1 Hz, H-12) ; 2,13 (1H, dd, J = 3,5 et 3 Hz, H-14) ; 2,22 (1H, ddt, J = 14 et 3 Hz, H-13) ; 2,29 (1H, ddt, J = 14 et 3,5 Hz, H-13) ; 2,53 (1H, d, J = 17 Hz, H-8) ; 2,93 (1H, d, J = 16 Hz, H-16) ; 3,06 (1H, d, J = 16 Hz, H-16) ; 3,25 (1H, dd, J = 17 et 5 Hz, H-8) ; 3,74 (1H, dd, J = 5 et 1 Hz, H-9) ; 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 7,09 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,28 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,62 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 7,88 (1H, s. el, N₁-H).

Réduction de l'aristolasicone. A une suspension de 10 mg de LiAlH_4 dans 5 ml de THF on ajoute une solution d'aristolasicone 5 (13 mg, $4,22 \cdot 10^{-5}$ mol) dans le THF (2 ml) à température ambiante. L'agitation est maintenue pendant 1 h. On ajoute 1 ml d'eau et extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 . La distillation du solvant fournit un mélange de deux produits que l'on sépare par chromatographie sur plaque. On recueille l'hydroxy-15 α -aristoteline 6 (2 mg) et l'hydroxy-15 β -aristoteline 7 (8 mg).

Hydroxy-15g-aristotéline 7. Produit amorphe. UV (EtOH) λ_{\max} (log ϵ) : 228, 282, 290 nm. DC λ_{nm} (log ϵ) 232 (-2,10). IR (CHCl₃) : 3400, 3300cm⁻¹. MS (70 ev) m/z (8) : 310(89), 295(63), 293(44), 277(26), 253(37), 237(44), 220(50), 194(41), 182(100). RMN du ¹H (CDCl₃) : 1,01, 1,07 et 1,41 (3 Me, s) ; 1,35 (1H, td, J = 3,0 et 2,0 Hz, H-12) ; 1,45 (1H, td, J = 4,0 et 3,0 Hz, H-14) ; 1,75 (1H, dt, J = 13,0 et 3,0 Hz, H-13) ; 1,90 (1H, dt, J = 13 et 4 Hz, H-13) ; 1,94 (1H, t, J = 14 Hz, H-16-ax) ; 2,20 (1H, dd, J = 14 et 6 Hz, H-16 eq.) ; 2,38 (1H, d, J = 17 Hz, H-8) ; 2,98 (1H, dd, J = 17 et 6 Hz, H-8) ; 3,40 (1H, dd, J = 6 et 2 Hz, H-9) ; 4,07 (1H, ddd, J = 14, 6 et 4 Hz, H-15) ; 7,03 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-6) ; 7,09 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-5) ; 7,30 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-7) ; 7,68 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-4) ; 7,97 (1H, s. él. N₁-H).

Aristolasicol 6. Produit amorphe. UV (EtOH) λ_{\max} (log ϵ) : 226 (4,41), 282 (3,84), 289 nm (3,78). IR (film) : 3400 et 3300cm⁻¹. $[\alpha]_D^{20} = +20,3^\circ$ (c = 0,77 ; CHCl₃). DC λ_{nm} (log ϵ) : 236 (-5,02). MS (70 ev) m/z (8) : 310(93), 295(76), 293(8), 253(33), 227(100), 194(17), 182(34). M⁺ calculé pour C₂₀H₂₆N₂O : 310,2045 ; trouvé : 310,2040. RMN du ¹H (CDCl₃) : 1,03, 1,38 et 1,60 (3 Me, s) ; 1,48 (1H, q, J = 3 Hz, H-14) ; 1,77 (1H, td, J = 3 et 2,5 Hz, H-12) ; 1,83 (1H, dd, J = 15 et 1 Hz, H₁₆-eq) ; 1,88 (1H, dt, J = 14 et 2,5 Hz, H-13) ; 2,31 (1H, dd, J = 15 et 4,5 Hz, H-16ax) ; 2,58 (1H, dt, J = 14 et 3 Hz, H-13) ; 2,65 (1H, d, J = 16,5 Hz, H-8) ; 3,08(1H, dd, J = 16,5 et 8 Hz, H-8) ; 3,64 (1H, dd, J = 8 et 3 Hz, H-9) ; 4,22 (1H, ddd, J = 4,5, 3 et 1 Hz, H-15) ; 7,09 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-6) ; 7,15 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-5) ; 7,33 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-7) ; 7,49 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-4), 8,02 (1H, s. él. N-H).

Aristocarinol 8. Produit amorphe. UV (EtOH) λ_{\max} (log ϵ) : 226 (4,3), 280 (3,79). IR (CHCl₃) : 3400, 3300, 1460cm⁻¹. $[\alpha]_D^{20} = +4,3^\circ$ (c = 0,7, CHCl₃). DC λ_{nm} (log ϵ) : 234 (-2,90), 254 (-2,12). MS (70 ev) m/z (8) : 310(86), 295(100), 279(57), 253(21), 227(71), 222(79), 180(54), 143(39), 132(39). M⁺ calculé pour C₂₀H₂₆N₂O : 310,2045 ; trouvé : 310,2048. RMN du ¹H (CDCl₃) : 1,10 et 1,31 (2 Me, s) ; 1,45 (1H, t, J = 1,5 Hz, H-14) ; 1,60 (1H, tdd, J = 14, 6 et 3,5 Hz, H-15ax) ; 1,73 (1H, t, J = 1,5 Hz, H-12) ; 1,83 (1H, dt, J = 13 et 1 Hz, H-13) ; 1,90 (1H, dq, J = 14 et 1,5 Hz, H-12 eq) ; 2,05 (2H, m, H-13 et H-16) ; 2,70 (1H, d, J = 16 Hz, H-8) ; 3,08 (1H, dd, H-8, J = 16 et 6 Hz, H-8) ; 3,61 (1H, dd, J = 6 et 1,5 Hz, H-9) ; 3,67 (1H, d, J = 11 Hz, H-17) ; 4,15 (1H, d, J = 11 Hz, H-17) ; 7,06 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-6) ; 7,13 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-5) ; 7,30 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-7) ; 7,48 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-4) ; 8,75 (1H, s. él. N₁-H).

Aristolasicolone 9. Produit amorphe jaune. UV (EtOH) λ_{\max} (log ϵ) : 213 (4,26), 244 (4,13), 266 (2,99), 301 (3,94). IR (CHCl₃) : 3500, 3200 et 1600cm⁻¹. $[\alpha]_D^{20} = -15,0^\circ$ (c = 0,45, CHCl₃). MS (70 ev) m/z (8) : 324(100), 267(12), 197(14), 196(14), 184(22), 152(74), 135(89), 121(45), 109(83). M⁺ calculé pour C₂₀H₂₄N₂O₂ : 324,1834 ; trouvé : 324,1814. RMN du ¹H (CDCl₃) : 0,90, 1,22 et 1,42 (3 Me, s) ; 1,57 (1H, q, J = 3 Hz, H-14) ; 1,70 (1H, dt, J = 14 et 3 Hz, H-13) ; 1,73 (1H, dd, J = 15 et 1 Hz, H-16) ; 1,92 (1H, td, J = 3,5 et 3 Hz, H-12) ; 2,42 (1H, dt, J = 14 et 3,5 Hz, H-13) ; 2,51 (1H, dd, J = 15 et 5 Hz, H-16) ; 3,56 (1H, d, J = 3,5 Hz, H-9) ; 4,22 (1H, ddd, J = 4,3 et 1 Hz, H-15) ; 7,27 (2H, m, H-5 et H-6) ; 7,50 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-7) ; 8,18 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-4).

Réduction de l'aristolasicolone. A une suspension de LiAlH₄ (15 mg) dans le THF, on ajoute une solution d'aristolasicolone (20 mg) dans le THF (2 ml) à température ambiante. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. On ajoute 1 ml d'eau et extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄. La distillation du solvant fournit un mélange de deux produits que l'on sépare par chromatographie sur plaque de silice. On recueille 11 mg (Rdt = 57 %) d'aristolasicol 6 de caractéristiques spectrales identiques à celles du produit naturel (MS, RMN, ¹H). $[\alpha]_D^{20} = +18,2^\circ$ (c = 1,1 ; CHCl₃).

Déhydro-9,10-aristotéline 3. Produit amorphe. UV (EtOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) : 223 (4,82), 275 (4,20), 281 (4,20), 290 (4,14). IR (CHCl₃) : 3500, 1660 et 1460cm⁻¹. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 272^{\circ}$ (c = 0,8, CHCl₃). MS (70 ev) m/z (8) : 292(90), 277(10), 238(20), 237(100), 221(13), 183(20), 181(37), 180(19), 111(15), 85(13), 83(20). M⁺ calculé pour C₂₀H₂₄N₂ : 292, 1935 ; trouvé : 292, 1920. RMN du ¹H (CDCl₃) : 1,21, 1,27 et 1,50 (3 Me, s) ; 1,5-1,7 (5H, m, 2H-16, 2H-15 et H-14) ; 1,90 (1H, ddd, J = 13,2 et 1,5 Hz, H-13) ; 2,00 (1H, ddd, J = 13, 3 et 2 Hz, H-13) ; 2,48 (1H, dd, J = 2 et 1,5 Hz, H-12) ; 3,47 (1H, d, J = 15,5 Hz, H-8) ; 3,71 (1H, d, J = 15,5 Hz, H-8) ; 7,09 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-6) ; 7,14 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-5) ; 7,32 (2H, d, J = 7,5 Hz, H-7) ; 7,45 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-4) ; 8,20 (1H, s el, N₁-H).

Réduction de la déhydro-9,10 aristotéline 3. A une solution de déhydro-9,10-aristotéline (8 mg) dans le méthanol (5 ml) on ajoute 10 mg de NaBH₄ et chauffe à 40°C pendant 2 heures. Après destruction du NaBH₄ par addition d'eau (5 ml) on extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis le solvant est évaporé. On recueille un mélange de deux produits. L'un d'eux, obtenu en faible quantité (2 mg), se révèle être identique à l'aristotéline 1 (MS, CCM).

Références et Notes

- 1 - Chemistry Department, University of Tasmania, Hobart, Tas., Australia 7001.
- 2 - I.R.C. BICK, M.A. HAI, The Alkaloids, A. BROSSI Ed., Vol. XXIV, p. 113, Academic Press, New-York, 1985.
- 3 - J.C. QUIRION, C. KAN, I.R.C. BICK, H.-P. HUSSON, J. Org. Chem., 1987, **52**, 4527.
- 4 - B.F. ANDERSON, G.B. ROBERTSON, H.P. AVEY, W.F. DONOVAN, I.R.C. BICK, J.B. BRENNER, A.J.T. FINNEY, N.W. PRESTON, R.T. GALLAGHER, G.B. RUSSEL, J.C.S. Chem. Comm., 1975, 511.
- 5 - I.R.C. BICK, M.A. HAI, N.W. PRESTON, R.T. GALLAGHER, Tetrahedron Lett., 1980, **21**, 545.
- 6 - M.A. HAI, N.W. PRESTON, H.-P. HUSSON, C. KAN-FAN, I.R.C. BICK, Tetrahedron, 1984, **40**, 4359.
- 7 - D.S. BHAKUNI, M. SILVA, S.A. MATLIN, P.G. SAMMES, Phytochemistry, 1976, **15**, 574.
- 8 - I.R.C. BICK, M.A. HAI, V.A. PATRICK, A.M. WHITE, Aust. J. Chem., 1983, **36**, 1037.
- 9 - I.R.C. BICK, M.A. HAI, N.W. PRESTON, Heterocycles, 1983, **20**, 667.
- 10 - R. KYBURZ, E. SCHOPP, M. HESSE, Helv. Chim. Acta., 1984, **91**, 804.
- 11 - M. BITTNER, M. SILVA, E.M. GOPALAKRISHNA, W.H. WATSON, V. ZABEL, S.A. MATLIN, P.G. SAMMES, J.C.S. Chem. Comm., 1978, 79.