

# ALCALOÏDES DU *PERIPTERYGIA MARGINATA* (BAILL.) LOES. (CÉLASTRACÉES)—I

## RÉVISION DE LA STRUCTURE DE LA PÉRIPHYLLINE†,‡

R. HOCQUEMILLER et A. CAVÉ

U.E.R. de Chimie Thérapeutique, Université Paris-Sud, Centre de Chatenay, Rue J. B. Clément, 92290, Chatenay-Malabry, France

et

H.-P. HUSSON

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

(Received in France 22 July 1976; Received in the UK for publication 21 September 1976)

**Résumé**—Des feuilles du *Peripterygia marginata* ont été isolés six alcaloïdes: la périphylline 1, l'isopériphylline 5, la dihydropériphylline 21, la néopériphylline 22, la périmargine 23 et la dihydropérimargine 24, de type dicinnamoylspermidine comportant un cycle à treize éléments.

**Abstract**—Six new alkaloids, periphylline 1, isoperiphylline 5, dihydroperiphylline 21, neoperiphylline 22, perimargine 23 and dihydroperimargine 24 have been isolated from the leaves of *Peripterygia marginata*. All these alkaloids contain a thirteen-membered ring system derived from dicinnamoylspermidine.

Le *Peripterygia marginata* est un arbuste très répandu en Nouvelle-Calédonie.<sup>1</sup> La présence d'alcaloïdes y ayant été signalée dans les feuilles,<sup>2</sup> l'extraction de ceux-ci a été entreprise et a mené à l'isolement en 1971 des deux principaux qui se sont avérés nouveaux et ont été dénommés périphylline 1 et isopériphylline 5.<sup>3</sup> Suite à des réactions de dégradation chimique et à l'examen des fragmentations en spectrométrie de masse de la périphylline et de ses dérivés une hypothèse de structure 2a été proposée pour la périphylline.<sup>4</sup> Mais la synthèse d'un dérivé de la périphylline<sup>5</sup> a montré que cette hypothèse de structure était erronée.

L'objet de cette note est donc la révision de la structure de la périphylline ainsi que la détermination de la structure de l'isopériphylline 5 et celle des alcaloïdes mineurs, la dihydropériphylline 21, la néopériphylline 22, la périmargine 23 et la dihydropérimargine 24.

### Étude chimique de périphylline 1

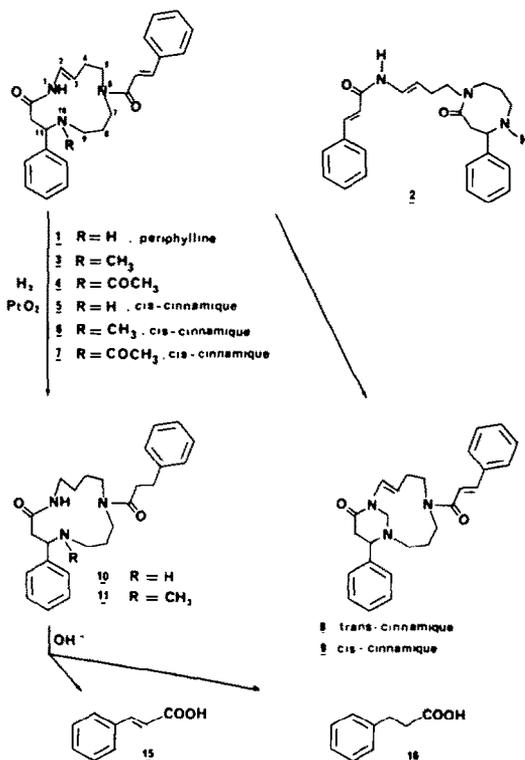
**Méthylation et acétylation.** La présence d'une fonction amine secondaire est mise en évidence par l'obtention d'un dérivé *N*-méthylé 3. L'action sur la périphylline 1 de l'aldéhyde formique en présence de borohydrure de sodium conduit à deux dérivés, la *N*-méthyl périphylline 3, produit attendu de la réaction (Rdt 50%); et un dérivé moins polaire dénommé formopériphylline 8 ( $M^+ = 415$ ;  $F = 263^\circ$  (acétone)). Son spectre de RMN est caractérisé par la disparition des deux protons  $N_1H$  et  $N_{10}H$  et par la présence d'un système AB, entre 4.2 et 5.1 ppm, correspondant à un groupement méthylène.

La formopériphylline 8 résulte de l'attaque d'un méthylène immonium intermédiaire par un atome d'azote

†Ce travail fait partie de la Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences Physiques de R. Hocquemiller, soutenue le 1er Juillet 1975 à l'Université de Paris-Sud (Centre d'Orsay), France.

‡No. 43 dans la série Plantes de Nouvelle-Calédonie pour 42: Alcaloïdes oxindoliques, *Uncaria orientalis*, J. Poisson et al., *Phytochemistry* à paraître.

Tableau I.



nucléophile convenablement situé qui entre en compétition avec les ions hydrure.

**Réduction.** Par hydrogénation catalytique en présence de platine Adams dans l'éthanol, la périphylline 1 conduit à un dérivé tétrahydrogéné 10 ( $M^+ = 407$ ). Ce résultat indique que la périphylline 1 possède 2 doubles liaisons hydrogénables.

L'hydrogénation catalytique de la périphylline 1 en présence de platine Adams dans l'acide acétique conduit à un dérivé hexadécahydrogéné 12 ( $M^+ = 419$ ;  $C_{25}H_{45}O_2N_3$ ;  $F = 128^\circ$ ).

La périphylline 1, soumise à l'action de  $LiAlH_4$  dans le dioxane anhydre, sous atmosphère d'azote, fournit un mélange très complexe dont aucun produit n'a pu être isolé. Par contre, la tétrahydropériphylline 10, soumise aux mêmes conditions opératoires, donne un mélange également complexe dont on isole un dérivé 13 ( $M^+ = 379$ ) provenant de la réduction des deux fonctions amide.

**Réactions de dégradation.** La fusion alcaline à  $360^\circ$  de la tétrahydropériphylline 10 en présence d'un mélange de soude et de potasse, permet d'isoler, par distillation, de la spermidine identifiée sous forme de son dérivé triacétylé 14. Réalisée selon le même procédé sur la périphylline 1, la fusion alcaline n'a pas permis de mettre en évidence la spermidine. Ces résultats permettent donc d'envisager la présence dans la périphylline 1 d'une molécule de spermidine possédant une insaturation.

L'hydrolyse alcaline de la périphylline 1, effectuée dans la soude éthanolique en tube scellé à  $200^\circ$ , a permis d'isoler après extraction par l'éther en milieu acide, un acide organique identifié à l'acide trans-cinnamique 15. La présence d'un groupe trans-cinnamoyle dans la formule de la périphylline 1 est ainsi confirmée. Il faut noter qu'on obtient dans ces conditions plus d'un équivalent d'acide cinnamique. De plus, par hydrolyse alcaline de la tétrahydropériphylline 10, on isole non seulement l'acide phénylpropionique 16 attendu mais également de l'acide cinnamique 15. La présence de ce dernier ne peut s'expliquer que par une réaction d'élimination de type rétro-Michael faisant intervenir l'atome d'azote basique de la molécule. La position benzylique de cet atome d'azote est prouvé par l'hydrogénolyse de la tétrahydropériphylline 10 qui conduit à une amine primaire isolée sous forme de son dérivé acétylé 18 dont la structure a été prouvée par une synthèse univoque.†

L'hydrolyse alcaline de la tétrahydropériphylline 10 a également permis d'isoler, sous forme de dérivé acétylé, un produit d'hydrolyse partielle 17 (Tableau 2).

A ce stade, on peut déjà conclure que la périphylline 1 résulte de l'acylation d'une molécule de déhydropériphylline par deux molécules d'acide cinnamique; de plus, la molécule comprend un cycle formé par addition de la fonction amine primaire libre sur la double liaison d'un des deux acides cinnamiques.

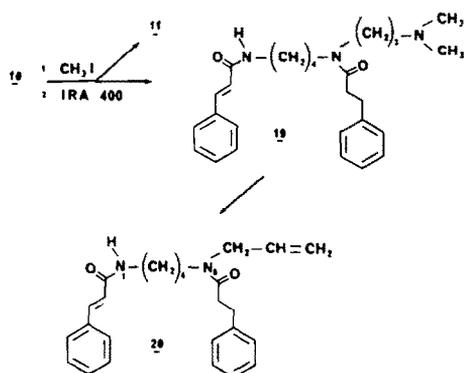
En vue d'obtenir des renseignements supplémentaires

sur la taille du cycle comportant le groupement amine, il a été pratiqué une dégradation d'Hofmann.

Le mélange réactionnel provenant de l'action de l'iodeure de méthyle sur la tétrahydropériphylline 10 a été traité sur une résine échangeuse d'ions (Amberlite IRA 400); on obtient un mélange de deux dérivés séparés par chromatographie sur colonne d'alumine (Tableau 3), la N-méthyl tétrahydropériphylline 11 et le dérivé 19 ( $M^+ = 435$ ), résultant d'une élimination d'Hofmann spontanée.

Une deuxième dégradation d'Hofmann, effectuée sur le produit d'ouverture 19, conduit au produit d'élimination 20 ( $M^+ = 390$ ) par perte d'une molécule de diméthylamine. Les signaux caractéristiques du spectre de RMN de 20 mettent en évidence l'existence d'un mélange allyle-cis-propényle attendu.<sup>7</sup>

Tableau 3.



### Étude spectrale

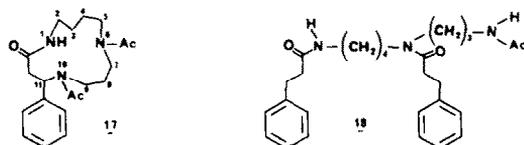
La position de la double liaison non cinnamique de la périphylline a été déduite des expériences de découplage en RMN de la N-méthylpériphylline 3 à 240 MHz (Tableaux 4 et 5).

L'observation du spectre permet, entre autres, de situer: le proton amidique N1 sous forme de doublet à 7.95 ppm, et les protons oléfiniques (non cinnamiques) sous forme de 2 multiplets à 6.46 ppm ( $H_2$ ; massif A) et 5.35 ppm ( $H_3$ ; massif B). Les résultats des expériences de découplage sont les suivants (a) l'irradiation du doublet à 7.95 ppm conduit à la simplification du massif A à 6.46 ppm; (b) celle du multiplet A provoque la simplification, d'une part, du doublet à 7.95 ppm (qui apparaît sous forme de singulet), d'autre part du multiplet B à 5.35 ppm; et (c) l'irradiation du multiplet B conduit à la simplification du massif A à 6.46 ppm et du massif F à 2.85 ppm. Ces résultats permettent de conclure à la présence d'une fonction énamide dans la structure de la N-méthylpériphylline 3.

L'étude fine des signaux des deux protons oléfiniques ( $H_2$  et  $H_3$ ) non cinnamiques détermine leur constante de couplage  $J = 13$  Hz, ce qui permet d'attribuer la configuration trans à la double liaison "énamide".<sup>7a,8</sup>

Afin de déterminer la configuration du seul carbone asymétrique de la molécule, une étude comparative des courbes de dichroïsme circulaire de la périphylline et de molécules modèles a été réalisée. Elle n'a pas apporté de preuves formelles de la configuration, le dichroïsme circulaire de telles substances étant très faible par rapport à l'absorption continue.

Tableau 2.



†La putrescine est condensée avec une molécule d'acrylonitrile. Le produit obtenu est acylé par deux molécules du chlorure de l'acide phénylpropionique. Ensuite, la fonction nitrile est réduite en amine primaire finalement acétylée en 18.

Tableau 4. Spectre de RMN de la N-méthyl périphylline 3

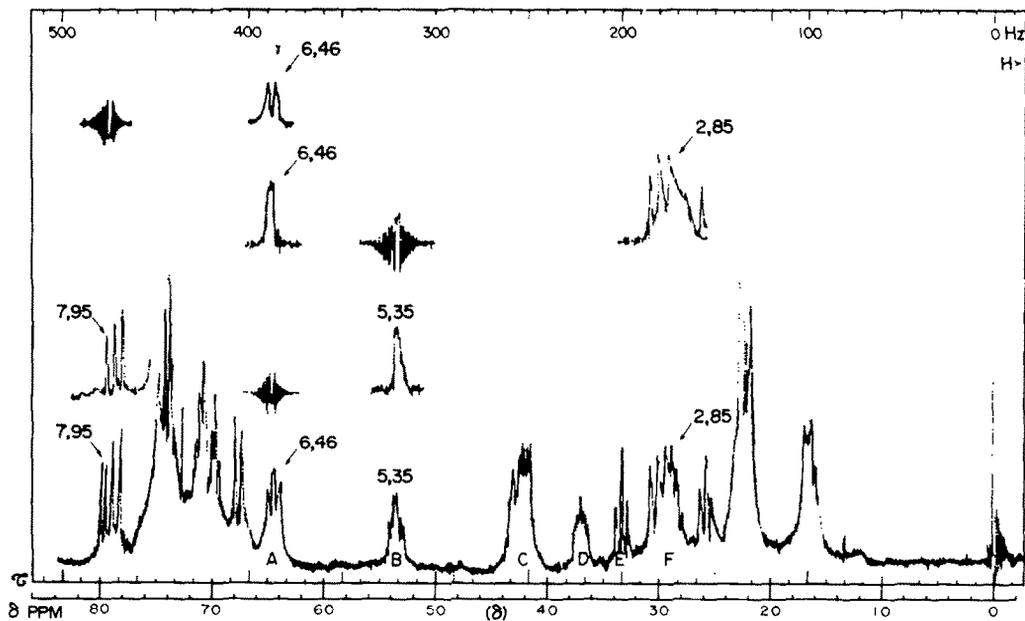
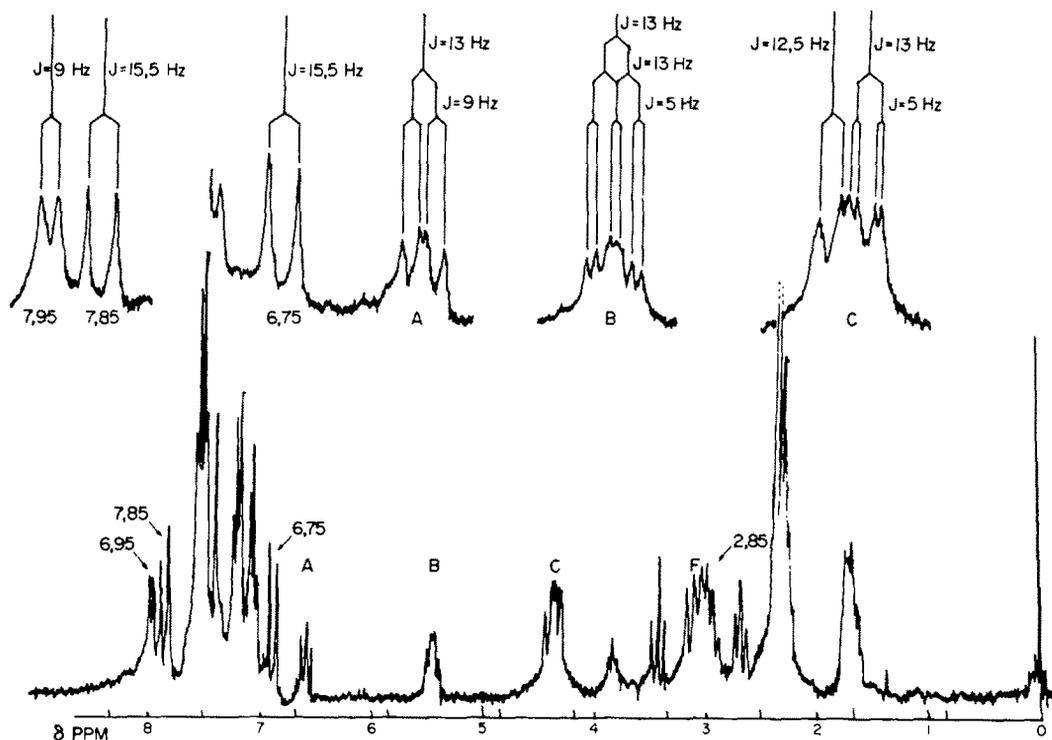


Tableau 5. N-Méthyl périphylline 3



Par corrélations entre la D(-)phényl-glycine, la D(-) $\beta$ -phényl- $\beta$ -alanine et la D(-)N-méthyl- $\beta$ -phényl- $\beta$ -alanine,<sup>9</sup> ou par synthèse,<sup>10</sup> on sait que la configuration absolue du carbone asymétrique de la D(-) $\beta$ -phényl- $\beta$ -alanine est S. On peut proposer la configuration S pour la périphylline 1 par suite de l'identité de son sens de rotation avec des composés de configuration S: la D(-) $\beta$ -phényl- $\beta$ -alanine et l'homaline, alcaloïde possédant le même motif structural.<sup>10</sup>

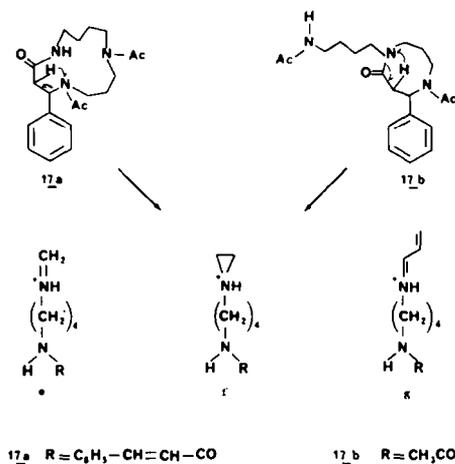
Afin de déterminer la taille du cycle (structure 1 ou 2)

formé par addition de la fonction amine primaire libre sur l'une des doubles liaisons cinnamiques, il a été fait appel à l'étude détaillée des spectres de masse des dérivés 17 et 20.

Deux structures sont possibles pour le composé d'hydrolyse partielle 17 selon que l'on attribue à la périphylline la structure 1 ou 2. On sait,<sup>11</sup> que l'existence de l'unité diamino-1,3 propane dans la spermidine détermine la formation d'ions caractéristiques e, f, g, lorsqu'au moins l'un des deux atomes d'azote est acylé.

Dans l'hypothèse du cycle à 13 éléments **17a**, ces ions comportent un groupement cinnamamide, tandis que dans le cas d'un cycle à 8 éléments **17b**, ces fragments doivent comporter le groupe acétamide (Tableau 6).

Tableau 6.



Les deux triades sont présentes dans le spectre de masse de **17** mais celle à *m/e* 143 (37%), 157 (16%) et 169 (27%) est beaucoup plus intense que celle à *m/e* 231 (17%), 245 (7%) et 257 (3%), ce qui est en faveur de la seconde des hypothèses et avait conduit à la structure erronée **2**.<sup>4</sup>

Par contre, l'étude du dérivé "ouvert" **20** également selon Hesse,<sup>12</sup> est en accord avec la structure **1**. En effet, la position des groupements acylamino étant certaine, seules deux structures sont possibles pour **20**. Sachant que dans un dérivé diamino-1,4 butane *N,N'*-trisubstitué la charge est localisée sur l'azote trisubstitué, la disparition dans **20** de R<sub>2</sub> et pour une plus petite part, celle du reste -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> sont favorisées.

La présence dans le spectre de masse de **20** du pic à *m/e* = 257 (93%) semble déterminante (Tableau 7). Les pics à *m/e* 200 et 202 (respectivement 46 et 21%) s'expliquent également très bien, quoiqu'ils ne soient pas caractéristiques de l'une ou l'autre des formules.

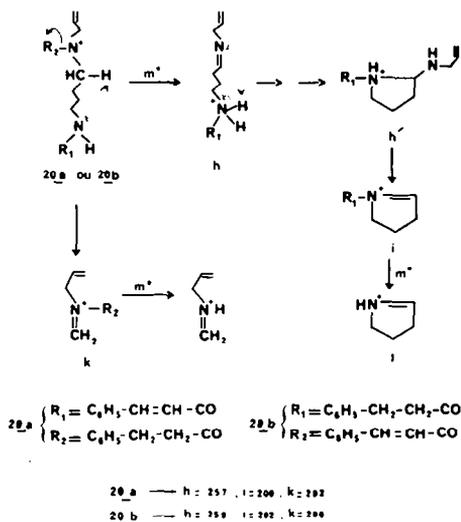
Cette dernière interprétation est plus rigoureuse car elle s'adresse à un dérivé "ouvert" analogue à ceux étudiés par Hesse, alors que la première interprétation s'adressait à des composés cyclisés.

Le choix reste cependant difficile et seule la synthèse totale des deux types structuraux **1** et **2**<sup>5</sup> a permis de résoudre le problème de la taille du cycle et donc de la structure de la périphylline **1**.

### Isopériphylline 5

L'examen des spectres IR, UV, de RMN et de masse fait apparaître de grandes analogies entre la périphylline **1** et l'isopériphylline **5**, ce que confirme l'examen des données spectrales de la *N*-méthylisopériphylline **6**, la *N*-acétylisopériphylline **7** et la formoisopériphylline **9**. Les spectres UV de la périphylline **1** et de l'iso-

Tableau 7.



périphylline **5** différent toutefois, d'une part par la position des maxima, d'autre part par leurs intensités, moindres chez l'isopériphylline **5**. Ceci pourrait s'interpréter par une différence de configuration au niveau de la double liaison cinnamique.<sup>13</sup> On peut donc penser que la seule différence entre ces deux alcaloïdes porte au niveau des insaturations. D'ailleurs, l'hydrogénation catalytique de l'isopériphylline **5**, dans l'éthanol en présence de platine Adams conduit à la tétrahydropériphylline **10**, ce qui montre bien que l'isomérisation porte sur l'une ou les deux doubles liaisons.

Des expériences de découplage en RMN, semblables en tous points à celles réalisées sur la *N*-méthyl périphylline **3**, ont confirmé la présence d'une fonction énamide dans la structure de l'isopériphylline **5**. La constante de couplage *J* = 13 Hz des deux protons oléfiniques non cinnamiques permet d'attribuer la configuration *trans* à la double liaison "énamide" comme pour la périphylline **1**.

Sur le spectre de RMN de l'isopériphylline **5**, les signaux correspondant à la résonance des protons cinnamiques subissent une nette modification. Ils sont déplacés vers les champs forts passant de 7.70 à 6.58 ppm pour l'hydrogène adjacent au noyau aromatique et de 6.72 à 5.99 ppm pour celui adjacent au carbonyle; leurs constantes de couplage sont diminuées (15.5 Hz pour **1**, 12.5 Hz pour **5**). Ces observations sont en accord avec une double liaison cinnamique *cis*.<sup>14</sup>

La structure de l'isopériphylline **5** a été déterminée de façon certaine par irradiation de la périphylline **1** qui a conduit à l'isopériphylline **5** par isomérisation *trans* → *cis* de la double liaison cinnamique.<sup>15</sup>

### Dihydropériphylline 21

Le spectre de RMN, très proche de celui de la périphylline **1**, en diffère par l'absence des signaux attribués aux protons oléfiniques portés par les carbones **2** et **3**. On observe également un déplacement du proton amidique vers les champs forts (8 ppm pour **1**, 6.73 ppm pour **21**).

Par hydrogénation catalytique, la dihydropériphylline **21** conduit à la tétrahydropériphylline **10**. **21** est donc une dihydro-2,3 périphylline.<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Ce dérivé est isomère de la célacinnine décrite par Kupchan.<sup>16</sup>

**Néopériphylline 22**

Sa formule brute ( $C_{25}H_{39}O_2N_3$ ) en fait un isomère de la périphylline 1. De plus, les spectres UV, IR et de masse sont pratiquement superposables.

L'hydrogénation de 22 en présence de platine Adams dans l'éthanol conduit à un dérivé tétrahydrogéné identique en tous points à la tétrahydropériphylline 10, ce qui fait supposer que l'isomérisation se situe au niveau de l'une ou des deux doubles liaisons.

L'examen du spectre de RMN indique la présence d'une double liaison cinnamique trans et permet d'attribuer à la deuxième double liaison la configuration trans ( $J_{AB} = 13$  Hz).

La seule possibilité d'isomérisation est donc la position de la double liaison non cinnamique.

Si les déplacements chimiques des 2 protons oléfiniques sont presque identiques à ceux de la périphylline 1 (6.75 et 4.97 ppm), le proton amidique résonne par contre à champ plus fort. Il est malheureusement masqué par le massif correspondant aux protons benzéniques, ce qui rend les expériences de découplage impossibles.

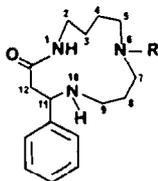
Quatre positions pour la double liaison non cinnamique sont *a priori* envisageables: en 3-4, en 4-5, en 7-8 et en 8-9 (Tableau 8).

Dans l'hypothèse des positions 7-8 ou 8-9, les quatre protons en 3 et 4 résonneraient entre 1.5 et 2 ppm. La présence de 2 protons seulement vers 1.8 ppm sur le spectre de 22 élimine ces deux possibilités.

L'hypothèse 3-4 est également impossible par le simple fait que les protons en 3 et 4 auraient des déplacements chimiques non seulement différents de ceux observés, mais proches l'un de l'autre. En effet, les méthylènes (en 2 et 5) les éloigneraient tous deux de l'influence d'une fonction amide.

La position 4-5 est donc la seule possible; la néopériphylline 22 est une dihydro-2,3 déhydro-4,5 périphylline.

Tableau 8.



21	R = trans	$C_8H_9-CH=CH-CO$
22	R = trans	$C_8H_9-CH=CH-CO$ : déhydro 4-5

**Périmargine 23 et dihydropérimargine 24**

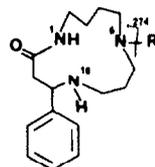
La périmargine 23 et la dihydropérimargine 24 obtenues amorphes et inséparables, ont des masses de 423 et 425 et conduisent par hydrogénation catalytique à un produit unique 25 de masse  $M^+ = 429$ . Les spectres UV, IR, de RMN montrent que ces alcaloïdes sont apparentés à la périphylline 1, mais on note l'absence de groupements cinnamiques. Ces deux alcaloïdes, obtenus en très faibles quantités, n'ont pu donner lieu à une étude chimique approfondie.

Néanmoins, l'étude comparative des fragmentations en spectrométrie de masses des tétrahydropériphylline 10, N-méthyltétrahydropériphylline 11, dihydropériphylline 21, périphylline 1, périmargine 23, dihydropérimargine 24,

et hexahydropérimargine 25 permet de proposer les structures suivantes pour 23 et 24 (Tableau 9).

Afin de préciser la structure du reste R de 23 et 24, le mélange périmargine-dihydropérimargine a été soumis à une hydrolyse alcaline, dans les mêmes conditions que pour la tétrahydropériphylline 10. Elle a conduit à l'isolement de l'acide trans-cinnamique 15 et d'acides organiques instables qu'il n'a pas été possible d'identifier. On peut donc supposer que 23 et 24 ne diffèrent de la dihydropériphylline 21 que par la nature du reste R acylant l'azote  $N_6$ , R possédant une insaturation supplémentaire dans 23.

Tableau 9.



23	R = 144
24	R = 151

	$M^+ - 33$	$M^+ - 69$	m/e 274	m/e 288
Tétrahydropériphylline 10	352 [33 %]	-	35 %	-
NCH <sub>3</sub> - tétrahydropériphylline 11	-	352 [16 %]	-	17 %
Dihydropériphylline 21	352 [33 %]	-	100 %	-
Périphylline 1	348 [2 %]	-	-	-
Périmargine 23 et dihydropérimargine 24	368 [15 %] 378 [13 %]	-	100 %	-
Hexahydropérimargine 25	374 [100 %]	-	75 %	-

**CONCLUSION**

D'un point de vue biochimique, la découverte des six nouveaux alcaloïdes du *Periptygia marginata* est intéressante; alors qu'une dizaine d'alcaloïdes dérivés de la spermidine sont maintenant connus, par contre, il n'existait jusqu'à ce jour aucun exemple décrit d'alcaloïdes dérivant de la déhydro-spermidine et même aucune polyamine aliphatique possédant une double liaison.

**PARTIE EXPERIMENTALE**

Les points de fusion, pris en tube capillaire, sont corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans  $CHCl_3$  sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 257; les spectres UV à nm ( $\log \epsilon$ ) sur appareil Unicam SP 800 ou SP 1800 ou Beckmann DB, en solution dans l'éthanol. Les spectres de RMN ont été réalisés sur les appareils Varian A60 et T60; les déplacements chimiques sont donnés en  $\delta$  (ppm) par rapport au TMS en référence interne; le solvant utilisé, sauf indication contraire, est le  $CDCl_3$ . Les spectres de masse ont été mesurés sur spectrographe AEI MS9. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à  $\pm 0.3\%$  de la théorie pour C et à 1% pour H, N et O. Les CCM sont faites avec le Kieselgel GF 254 neutre ou alcalin.

L'extraction des alcaloïdes totaux est conduite de façon classique: extraction par de l'éther en appareil de type Soxhlet

après alcalinisation de la poudre par  $\text{NH}_4\text{OH}$ , purification par passage aux chlorhydrates puis retour aux bases. Les alcaloïdes bruts (Rdt: 0.30%) sont chromatographiés sur alumine Merck, activité II-III. Ils sont ensuite purifiés par chromatographie sur silice désactivée à 10%, par chromatographie sur plaques préparatives de gel de silice et par cristallisation. On obtient ainsi la périphylline 1 (55%), l'isopériphylline 5 (30%), la dihydropériphylline 21 (5%), la néopériphylline 22 (1%), la périmargine 23 et la dihydropérimargine 24 (2%).

#### Périphylline 1

F = 165° (méthanol ou acétone).  $[\alpha]_D^{25} = -291^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$ ). UV:  $\lambda$  nm (log  $\epsilon$ ) 219 (5.47), 225 (5.43) et 275 (5.67) et un épaulement à 210. IR: 3340 et 3300 (NH); 1695, 1675, 1670 et 1540 (CONH); 3050 et 1600 (C-H benzéniques). RMN: 8.12 (1H, *m*, N,H); système AB 7.70 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz) 6.72 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz) (protons trans cinnamiques); 7.32 (10H, *m*,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.55 (1H, *m*, H en 2); 5.22 (1H, *m*, H en 3); de 4.35 à 3.6 massif de 3 protons dont H en 11; de 3.4 à 2, 8H; de 2 à 1.5, 3H dont  $\text{H}_{10}$ . SM: *m/e* 403, 360, 348, 345, 312, 305, 293, 272, 259, 257, 243, 229, 217, 200, 188, 175, 131 (100%), 103, 91, 77, 70; haute résolution:  $M^+ = 403.226$ , *m/e* 360 ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$ ) 312 ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_7$ ), 305 ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_8\text{NO}$ ), 293 ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_8\text{NO}$ ), 229 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ), 217 ( $\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 175 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$ ).  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$  (C, H, O, N).

#### N-méthyl périphylline 3

On met en solution la périphylline 1 (1 g) dans un mélange MeOH (60 ml), formol (6 ml). Après 20 min d'agitation, on ajoute du borohydrure de potassium (5 g) et agit pendant 2 h. On acidifie le mélange réactionnel par  $\text{CH}_3\text{COOH}$  puis extrait par du  $\text{CHCl}_3$  après alcalinisation. La phase organique fournit un résidu qui est chromatographié sur 30 g de silice désactivée à 10%. L'élué par le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2 livre 3 (0.51 g). Amorphe. SM: *m/e*  $M^+ = 417$ . RMN (240 MHz): 7.95 (1H, *d*,  $J = 9$  Hz, N,H); 6.46 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9$  Hz,  $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 13$  Hz, H en 2); 5.35 (1H, *m*,  $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 13$  Hz,  $J' = 12$  Hz,  $J'' = 5$  Hz, H en 3); 2.20 (3H, *s*, N- $\text{CH}_3$ ).  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_3$  (C, H, O, N).

#### N-acétyl périphylline 4

On met en solution 1 (100 mg) dans un mélange pyridine (1 ml),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1 ml). Après une nuit de contact à température ordinaire, 4 (110 mg) est extrait de façon classique. Amorphe. SM: *m/e*,  $M^+ = 445$ . RMN: 2.29 (3H, *s*,  $\text{COCH}_3$ ).  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_3$ .

#### Formopériphylline 8

(a) elle a été isolée par chromatographie lors de la préparation de 3; (b) on met en solution 1 (490 mg) dans un mélange MeOH (30 ml) formol (3 ml). Après une nuit de contact, on extrait le mélange réactionnel par du  $\text{CHCl}_3$  après alcalinisation. On obtient 8 (490 mg) qui est cristallisé de l'acétone. F = 263°.  $[\alpha]_D^{25} = -456^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ). SM: *m/e* 415 ( $M^+$ ), 359, 324, 319, 284 (M-131), 229, 131 (100%), 103, 82 et 77. RMN: système AB 7.74 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz) 6.79 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz) (protons trans cinnamiques); 6.78 (1H, *m*, H en 2); 5.27 (1H, *m*, H en 3); système AB 4.93 (1H, *J = 14 Hz); 4.31 (1H,  $J = 14$  Hz) (N- $\text{CH}_2$ -N).  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$  (C, H, O, N).*

#### Tétrahydropériphylline 10

1 (1 g) est dissout dans l'EtOH (30 ml), on ajoute du platine Adams (50 mg) et le mélange est agité 3 h sous atmosphère d'hydrogène. Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée à sec. Le résidu obtenu (1 g), chromatographié sur silice (éluant:  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2), fournit 0.9 g de 10. Amorphe. UV: 219 (4.54), 280 (3.50). IR: 3340 et 3300 (NH); 1690, 1665, 1650 et 1545 (CONH); 3050 et 1620 (C-H benzéniques). RMN: 7.42 (1H, *m*, N,H); 7.25 (10H, *s* élargi, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); aucun proton entre 7.10 et 4.10. SM: *m/e* 407 ( $M^+$ ), 352, 274 (M-133), 232, 216, 202, 146, 132, 105, 91, 83 et 70.  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3$  (C, H, O, N).

#### Dérivé hexadécahydrogéné 12

1 (100 mg) est dissout dans l'acide acétique, on ajoute du platine Adams (40 mg) et le mélange est agité une nuit sous atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, dilué à l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par  $\text{CHCl}_3$ . La phase

organique fournit 12 (106 mg) purifié par cristallisation dans l'acétone. F = 128° IR: 3330 (NH); 1660, 1640, 1620 et 1550 (CONH). RMN: disparition des protons cinnamiques, oléfiniques et benzéniques. SM: *m/e* 419 ( $M^+$ ) 336 (100%) (M-84), 280 (M-139), 198.  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_3$  (C, H, O, N).

#### Bisdihydrodésosotétrahydropériphylline 13

10 (175 mg) est dissout dans le dioxane anhydre (20 ml), on ajoute  $\text{LiAlH}_4$  (175 mg) et le mélange est chauffé à reflux sous azote pendant 30 mn. Après refroidissement et dilution par de l'éther, l'excès de réactif est détruit par addition d'éther humide puis d'eau. Le mélange réactionnel est filtré, le filtrat évaporé. Le résidu est repris par de l'éther qui fournit un mélange complexe (138 mg) qui est chromatographié sur alumine. L'élué par  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CHCl}_3$  50/50 livre 43 mg qui sont à nouveau purifiés par chromatographie sur plaque préparative de gel de silice. 13 est ainsi obtenu pur en CCM. IR: disparition des bandes amide. RMN: 7.19 (10H, *s* élargi, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). SM: *m/e* 379 ( $M^+$ ), 336, 321, 274, 260, 245, 231, 216, 202, 188, 174, 162, 148, 132, 118, 91 et 84.

#### Fusion alcaline de 10

Le mode opératoire décrit par Potier est suivi.<sup>6</sup> La triacétyl spermidine 14 est identifiée par comparaison avec un échantillon de référence.

#### Hydrolyse alcaline

(a) 1 (500 mg) est dissout dans le mélange MeOH (30 ml), soude 2N (10 ml), on chauffe pendant 2.5 h à 200° dans un récipient clos hermétiquement. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par l'eau et extrait à l'éther. Après acidification, une deuxième extraction par de l'éther fournit l'acide trans cinnamique 15 (260 mg). (b) Effectuée dans les mêmes conditions, l'hydrolyse alcaline de 10 (1.69 g) conduit à un mélange (870 mg) acide phénylpropionique 16 et acide cinnamique 15 mis en évidence par l'étude des spectres de RMN et de masse. RMN: 10.95 (*s* élargi, COOH); système AB 7.78 (*d*,  $J = 15.5$  Hz) 6.42 (*d*,  $J = 15.5$  Hz) (protons trans cinnamiques); 2.82 (*m*,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ). SM: *m/e* 150 ( $M^+$ ) et 148 ( $M^+$ ), 131, 104, 103, 91, 77 et 51.

Après les extractions par l'éther en milieu alcalin puis en milieu acide, les eaux résiduelles sont neutralisées et évaporées à sec. Le résidu est repris par  $\text{CH}_3\text{OH}$  et la solution obtenue évaporée. Le nouveau résidu est acétylé par le mélange pyridine- $\text{Ac}_2\text{O}$  pendant 3 h. Après extraction classique et chromatographie sur alumine, on obtient 17. RMN: 7.23 (5H, *s*,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.29 (1H, *m*, H en 1); 5.40 (1H, *m*, H en 11); 1.99 (3H, *s*,  $\text{COCH}_3$ ); 2.18 (3H, *s*,  $\text{COCH}_3$ ). SM: *m/e* 359 ( $M^+$  100%), 316 (M-43), 273 (M-86), 257 (3%), 245 (7%), 231 (17%), 169 (27%), 157 (16%), 143 (37%), 131, 112, 104, 91 et 70.

#### Hydrogénolyse de 10

On dissout 10 (320 mg) dans un mélange MeOH (80 ml) HCl (1.5 ml). On ajoute 70 mg de charbon palladié à 10%. L'hydrogénation est effectuée pendant 48 h à pression et température ordinaires. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu, repris par l'eau, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait par  $\text{CHCl}_3$ , fournit un mélange (275 mg) qui est acétylé (pyridine- $\text{Ac}_2\text{O}$ ). Après extraction, le résidu est chromatographié sur plaques préparatives de gel de silice. 18 est ainsi obtenu pur.

#### Préparation de 18

La monoalkylation de la putrescine par l'acrylonitrile est conduite selon Israël.<sup>17</sup> La monocyanoéthyl putrescine obtenue (400 mg) est dissoute dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). On ajoute, goutte à goutte, à 0°, et sous agitation magnétique, le chlorure de l'acide phénylpropionique (960 mg) en solution dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). La condensation est poursuivie 1 h à température ordinaire. Le mélange réactionnel est lavé à l'eau bicarbonatée puis à l'eau. La phase organique fournit un résidu qui, chromatographié sur alumine, conduit au  $N_1N_6$ -bis(phénylpropionyl)  $N_6$ -cyanoéthyl diamino-1,4 butane. RMN: 7.20 (*s* élargi, 10H, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). SM: *m/e* 405 ( $M^+$ ). Ce dernier (100 mg) est dissout dans le mélange MeOH (5 ml) HCl (0.25 ml). On ajoute du platine Adams (2.5 mg). L'hydrogénation est effectuée pendant une nuit à pression et température ordinaires. Le catalyseur est éliminé par filtration et

le filtrat évaporé à sec. Après extraction et acétylation classiques, on obtient **18** (55 mg) purifié par chromatographie sur plaques préparatives de gel de silice. IR: 1675, 1655, 1640 et 1515  $\text{cm}^{-1}$  (amides). RMN: 7.17 (10H, s élargi, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.60 et 6.25 (2H, m, CONH); 1.96 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ). SM: *m/e* 451 ( $\text{M}^+$ ), 346 (M-105), 318 (80%) (M-133), 259 (56), 247 (31), 233 (24), 202 (54), 129, 105, 100 (50), 91 et 70 (100).

#### Dégradation d'Hofmann

On dissout **10** (1 g) dans le mélange MeOH (20 ml)  $\text{CH}_3\text{I}$  (1.2 ml). Après 4 jours de contact à la température ordinaire, on évapore le mélange réactionnel. Le résidu, repris par du MeOH, est passé sur 20 ml de résine échangeuse d'ions Amberlite IRA 400 en phase alcaline. La résine est ensuite lavée au MeOH. L'éluat est évaporé à sec et le résidu chromatographié sur alumine (40 g). L'élution par  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 50/50$  fournit la *N*-méthyl tétrahydropériphylline **11** (485 mg). RMN: disparition du proton  $\text{N}_{10}\text{H}$ ; 2.06 (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ ). SM: *m/e* 421 ( $\text{M}^+$ ). L'élution par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  conduit au *N*-cinnamoyl *N*-phénylpropionyl *N*-[diméthylamino-3 propyl] diamino-1,4 butane **19** (240 mg).

RMN: système AB 7.57 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz), 6.50 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz) (protons trans-cinnamiques); 7.30 (10H, *m*, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ );

2.23 (3H, *s*) et 2.17 (3H, *s*) ( $\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ / \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ). SM: *m/e* 435 ( $\text{M}^+$ ), 391

(M-44), 351 (M-69), 304 (M-131), 302 (M-133), 275, 261, 245, 231, 200, 131 (100%), 105, 103, 91, 72 et 70.  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_3$  (C, H, O, N). On dissout **19** (130 mg) dans le mélange MeOH (5 ml)  $\text{CH}_3\text{I}$  (0.5 ml). Après 48 h à la température ordinaire, on évapore le mélange réactionnel. Le résidu est repris par du MeOH puis passé sur 5 ml d'Amberlite IRA 400 en phase alcaline. La résine est ensuite lavée au MeOH. L'éluat est évaporé à sec et l'hydroxyde d'ammonium quaternaire ainsi obtenu est chauffé pendant 5 min au bain marie à 100°, sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice. L'élution par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 99/1$  fournit le *N*-cinnamoyl *N*-phénylpropionyl *N*-[allyl ou propényl] diamino-1,4 butane **20** (37 mg). RMN: système AB, 7.51 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz), 6.40 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz) (protons trans-cinnamiques); 7.20 (10H, *m*, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.58 (1H, *m*,  $\text{N}_1\text{H}$ ); 5.80 (0.7H, *m*,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 5.10 (1.4H, *m*,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 3.78 (1.4H, *m*,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 6.05 (0.3H, *m*,  $\text{N-CH}=\text{CH-CH}_3$ ); 4.80 (0.3H, *m*,  $\text{N-CH}=\text{CH-CH}_3$ ); 1.55 (0.9H, *m*,  $\text{N-CH}=\text{CH-CH}_3$ ). SM: *m/e* 390 ( $\text{M}^+$ ), 259 (13%), 257 (93%), 202 (21%), 201 (64%), 200 (46%), 131 (100%), 105, 103, 91 et 70.

#### Isopériphylline 5

F = 197° (acétone).  $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ). UV: 208 (4.64), 2.45 (4.47). IR: 3345 et 3280 (NH); 1700, 1670, 1640 et 1540 (CONH); 3050 et 1600 (C-H benzéniques). RMN: spectre pratiquement superposable à celui de la périphylline **1** sauf les protons cinnamiques: système AB 6.58 (1H, *d*,  $J = 12.5$  Hz), 5.99 (1H, *d*,  $J = 12.5$  Hz) (protons cis-cinnamiques). SM pratiquement superposable à celui de **1**.  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$  (C, H, O, N). **5** fournit **10** selon la même technique que celle qui a permis de préparer **10** à partir de **1**. Une solution benzénique de **1** (0.5%) est soumise à une irradiation pendant 20 h (lampe Hanau, Q 81, haute pression). Purifié par chromatographie sur plaques préparatives, le mélange obtenu conduit à **5** (Rdt = 50%).

**6**, **7** et **9** sont obtenus à partir de **5** selon les modes opératoires décrits pour la préparation de **3**, **4** et **8** à partir de **1**. **6**: RMN: système AB 6.58 (1H, *d*,  $J = 12.5$  Hz), 6.03 (1H, *d*,  $J = 12.5$  Hz) (protons cis-cinnamiques); 2.19 (3H, *s*,  $\text{N-CH}_3$ ). SM: *m/e* 417 ( $\text{M}^+$ ). **7**: RMN: 2.28 (3H, *s*,  $\text{NCOCH}_3$ ). SM: *m/e* 445 ( $\text{M}^+$ ). **9**: RMN: système AB 6.58 (1H, *d*,  $J = 12.5$  Hz), 6.00 (1H, *d*,  $J = 12.5$  Hz) (protons cis-cinnamiques), système AB 4.93 (1H, *d*,  $J = 14$  Hz), 4.31 (1H, *d*,  $J = 14$  Hz) ( $\text{N-CH}_2\text{-N}$ ). SM: *m/e* 415 ( $\text{M}^+$ ).

#### Dihydropériphylline 21

$[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 0.5$ ). UV: 219, 225 et 280; épaulement à 300. IR: 3345 et 3300 (NH); 1695, 1680 et 1545 (CONH); 3050 (C-H benzéniques). RMN: système AB 7.68 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz) 6.77 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz) (protons trans-cinnamiques), 6.73 (1H, *m*,

$\text{N}_1\text{H}$ ). SM: *m/e* 405 ( $\text{M}^+$ ), 350 (M-55) (35%), 314 (84%), 288 (14%), 274 (M-131) (100%), 260 (29%), 201 (20%), 163 (33%), 146 (90%), 131 (99%), 103 (99%), 91 et 70.  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_3$  (C, H, O, N). Comme dans le cas de **1**, **21** fournit **10** par hydrogénation catalytique en présence de platine Adams.

#### Néopériphylline 22

Amorphe.  $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 0.5$ ). RMN: système AB 7.70 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz), 6.85 (1H, *d*,  $J = 15.5$  Hz) (protons trans-cinnamiques), 7.35 (11H, *m*, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$  et  $\text{N}_1\text{H}$ ), 6.75 (1H, *m*, H en 5), 4.97 (1H, *m*, H en 4), entre 4.10 et 3.25 (5H, *m*, H en 2, 7 et 11), entre 2.85 et 2.40 (6H, *m*, H en 3, 9 et 12), entre 1.95 et 1.50 (3H, *m*, H en 8 et 10).  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$  (C, H, O, N). **22** conduit à **10** par la même technique que celle utilisée pour la préparation de **10** à partir de **1**.

#### Périmargine 23 et dihydropérimargine 24

Les essais de séparation ont été infructueux. UV: 206 et 270. IR: 3340 et 3280 (NH); 1680, 1660, 1645 (CONH), 3060 (C-H benzéniques). RMN: 7.45 (1H, *m*, CONH), 7.30 (5H, *s*,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), entre 6.80 et 5.40 (>4H, *m*), entre 2 et 1.2 (>9H, *m*), 0.96 (3H, *t*). SM: *m/e* 425 ( $\text{M}^+$ ) (23%), 423 ( $\text{M}^+$ ) (47%), 370 (13%), 368 (15%), 314 (21%), 274 (100%), 232 (16%), 146 (70%), 131 (34%), 91 (39%) et 70 (62%). **25** est obtenu par hydrogénation catalytique du mélange **23** + **24** selon la même technique que celle qui a permis d'obtenir **10** à partir de **1**. RMN: 7.30 (5H, *s*,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), disparition des signaux entre 6.80 et 5.40. SM: *m/e* 429 ( $\text{M}^+$ ), 374 (M-55) (100%), 330 (11%), 274 (75%), 232 (18%), 215 (25%), 146 (75%), 132 (37%), 119 (50%), 91 et 70.

**Remerciements**—Les auteurs remercient Messieurs P. Potier, M. Leboeuf et B. C. Das pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, Monsieur T. Sévenet pour la récolte de *Peripterygia marginata*, Monsieur G. Massiot pour les expériences de RMN à 240 MHz réalisées dans le Laboratoire de Monsieur S. K. Kan<sup>18</sup> et Monsieur R. Beugelmans pour ses conseils dans le domaine de la photochimie.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>T. Loesener, *Die Natürlichen Pflanzenfamilien*, 2e éd., **20B**, 164 (1942).
- <sup>2</sup>R. R. Paris et A. Nothis, *Pl. Méd. et Phytoth.* **3**, 274 (1969) et **4**, 63 (1970).
- <sup>3</sup>M. Leboeuf, A. Cavé et R. R. Paris, *Ibid.* **5**, 126 (1971).
- <sup>4</sup>R. Hocquemiller, M. Leboeuf, B. C. Das, H.-P. Husson, P. Potier et A. Cavé, *C. R. Acad. Sc. Paris* **278**, 525 (1974).
- <sup>5</sup>R. Hocquemiller, A. Cavé et H.-P. Husson, *Tetrahedron* **33**, 653 (1977).
- <sup>6</sup>P. Potier, Thèse de Doctorat es Sciences, Paris (1960).
- <sup>7</sup>J. Sauer et H. Prah, *Tetrahedron Letters* 2863 (1966); <sup>8</sup>M. Riviere et A. Lattes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2539 (1967); <sup>9</sup>R. Caubere et M. F. Hochu, *Ibid.* 459 (1968).
- <sup>10</sup>R. Tschesche, G. A. Miana et G. Eckhardt, *Chem. Ber.* **107**, 3180 (1974).
- <sup>11</sup>R. Lukes, J. Kovar, J. Kloobek et R. Blaha, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **23**, 1367 (1958); <sup>12</sup>F. Bergel et J. Butler, *J. Chem. Soc.* 4047 (1961).
- <sup>13</sup>M. Pais, R. Sarfati et F.-X. Jarreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 331 (1973).
- <sup>14</sup>H. Bosshardt, H. J. Veith et M. Hesse, *Org. Mass. Spectrometry* **6**, 325 (1972); <sup>15</sup>E. Lerch et M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **55**, 1883 (1972).
- <sup>16</sup>H. J. Veith, A. Guggisberg et M. Hesse, *Ibid.* **54**, 653 (1971).
- <sup>17</sup>A. Mangini, F. Montanari, *Gazz. Chim. Ital.* **88**, 1081 (1958); <sup>18</sup>C. Sandris, *Tetrahedron* **24**, 3569 (1968).
- <sup>19</sup>M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **30**, 11 (1959); <sup>20</sup>G. P. Newsoroff et S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* **21**, 747 (1968).
- <sup>21</sup>R. Stoermer, *Ber.* **44**, 637 (1911).
- <sup>22</sup>S. M. Kupchan, H. P. J. Hintz, R. M. Smith, A. Karim, M. W. Cass, W. A. Court et M. Yatagai, *J.C.S. Chem. Comm.* 329 (1974).
- <sup>23</sup>M. Israel, J. S. Rosenfield, E. J. Modest, *J. Med. Chem.* **7**, (6), 710 (1964).
- <sup>24</sup>S. K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salvat et C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725 (1973).