

ALCALOÏDES DE *ZANTHOXYLUM DECARYI* :* LA DECARINE, NOUVEL ALCALOÏDE DÉRIVÉ DE LA BENZOPHÉNANTHRIDINE

JACQUELINE VAQUETTE, JEAN-LOUIS POUSSET, RENÉ-RAYMOND PARIS et ANDRÉ CAVÉ

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

(Reçu le 22 juillet 1973)

Key Word Index—*Zanthoxylum decaryi*; Rutaceae; alkaloids; decarine; benzophenanthridine; isoquinolines.

Résumé—Les écorces de tiges de *Zanthoxylum decaryi* contiennent 0,08% d'alkaloïdes. Quatre alcaloïdes ont été isolés; les trois premiers sont connus, la dictamnine la skimmianine, la 4-méthoxy-1-méthyl-2-quinolone. Le quatrième est nouveau et a été appelé decarine. Sa structure a été déterminée comme étant celle d'une 9-méthoxy-10-hydroxy-2,3-méthylènedioxy benzophénanthridine.†

Abstract—Four alkaloids have been isolated from the stem bark of *Zanthoxylum decaryi*. Three are known, dictamnine skimmianine, 4-methoxy-1-methyl-2-quinolone. The fourth decarine is new; its structure has been established as 9-methoxy-10-hydroxy-2,3-methylenedioxybenzophenanthridine.†

Zanthoxylum decaryi H. Perr. est un arbre épineux du Sud de Madagascar appartenant à la famille des Rutacées. Lors d'un premier mémoire,¹ nous avons rapporté les résultats de l'étude des constituants neutres de cette plante. Elle contient également des alcaloïdes dont l'isolement et la détermination de structure font l'objet de ce présent travail. L'échantillon étudié a été récolté en 1968 au Nord-Tuléar par M. Debray du centre Orstom de Madagascar (herbier H 949 D). L'extraction, menée de manière classique, fournit les alcaloïdes totaux avec un rendement de 0,08%. L'examen en CCM de cet extrait indique la présence de quatre alcaloïdes principaux qui ont été séparés par chromatographie sur colonne d'alumine et chromatographie préparative sur couche épaisse de silice.

Les deux premiers alcaloïdes sont des furoquinoléines. L'examen de leurs constantes et données spectrales les font identifier à la dictamnine (1)² et à la skimmianine (2),³ ce qui est confirmé par comparaison avec des échantillons authentiques. Le troisième alcaloïde est la 4-méthoxy-1-méthyl-2-quinolone (3) et ses constantes sont en tous points semblables à celles d'un alcaloïde récemment isolé d'une autre Rutacée, le *Xanthoxylum ailanthoides* Sieb. et Zucc. (*Z. Inerme* Koidz).⁴

* Partie II dans la série. Pour la Partie I voir réf. 1.

† La numérotation utilisée est celle donnée par SHAMMA, M. (1972) *The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*, Academic Press, New York.

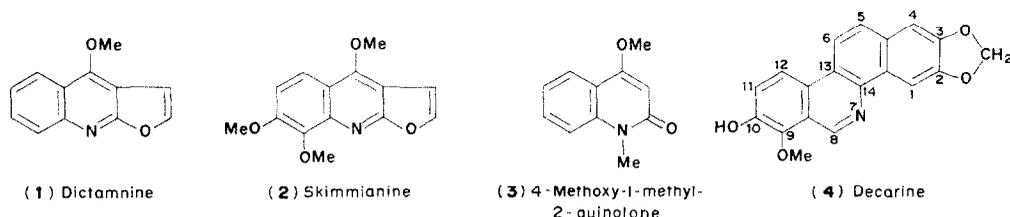
¹ VAQUETTE, J., POUSSET, J. L., CAVÉ, A., DELAVEAU, P. et PARIS, R. R. (1973) *Ann. Pharm. Fr.* **31**, 49.

² RONDEST, J., DAS, B. C., RICROCH, M. N., KAN-FAN, C., POTIER, P. et POLONSKY, J. (1968) *Phytochemistry* **7**, 1019.

³ FISH, F. et WATERMAN, P. G. (1972) *Phytochemistry* **11**, 1866.

⁴ ISHII, H., OHIDA, H. et HAGINIWA, J. (1972) *Yakugaku Zasshi* **92** (2), 118.

Le quatrième alcaloïde est nouveau, et nous l'avons dénommé decarine. La decarine cristallise en aiguilles cotonneuses de couleur orangée dans le mélange méthanol-chloroforme. A l'état pur, la decarine est difficilement soluble dans les solvants usuels. L'analyse centésimale permet de lui attribuer la formule brute $C_{19}H_{13}O_4N$, confirmée par la SM, M^+ 319. Les fragmentations m/e 318, 304, 275 ainsi que le spectre UV, permettent de postuler une structure de benzophénanthridine.^{5,6}



Le spectre UV est modifié en milieu alcalin, ce qui laisse supposer la présence d'un groupement phénolique. Ceci est confirmé par la préparation d'une *O*-acétyldecarine et d'une *O*-méthyldecarine.

L'examen du spectre de RMN confirme les résultats précédents et apporte de nombreux renseignements. Le spectre, enregistré en solution dans le DMSO en raison des solubilités de la decarine, présente un singulet de trois protons à 4,03 ppm, correspondant à un groupement méthoxyle; un singulet de deux protons à 6,27 ppm, attribuable à un groupe méthylène dioxy; trois singulets à 7,47, 8,57 et 9,57 ppm, correspondant à trois protons aromatiques, le troisième étant de type pyridinique; deux systèmes *AB* de deux protons, centrés sur 7,94 et 8,49 ppm (J 9 Hz) et 7,59 et 8,40 ppm (J 9 Hz); un signal à 10,10 ppm, disparaissant par deutériation, correspondant au proton phénolique. Ces différentes données permettent de conclure à une benzophénanthridine substituée en 2, 3, 9 et 10.

L'identification de la méthyldecarine à la norchélyrthrine, isolée d'une Rutacée, le *Toddalia aculeata* Pers.,⁷ permet de confirmer les emplacements des substituants et, plus précisément, de placer le groupe méthylènedioxy en 2,3. Le groupe phénolique se trouve donc en 9 ou en 10. L'utilisation de la technique du NOE permet de le situer en 10. Cette technique est rendue délicate en raison de l'insolubilité de la decarine dans les solvants usuels. Mais, en opérant en solution dans le DMSO en présence d'une goutte de NaOD, nous avons pu, à la suite de l'irradiation du méthoxyle, obtenir une augmentation significative du signal du proton pyridinique. La structure de la decarine peut ainsi être donnée sans aucune ambiguïté comme étant une 2,3-méthylène-dioxy-9-méthoxy-10-hydroxybenzophénanthridine (4).

La composition alcaloïdique de *Zanthoxylum decaryi*, si elle peut sembler hétérogène de par la présence simultanée de furoquinoléines, de quinolone et de benzophénanthridine est pourtant très représentative des Rutacées à alcaloïdes. En effet, il n'est pas rare de trouver ensemble ces différents types alcaloïdiques: les furoquinoléines et les quinolones sont spécifiques des Rutacées, les benzophénanthridines, quant à elles, sont plus largement répandues, elles sont également fréquentes chez les Papavéracées et les Fumariacées.

⁵ MACLEAN, D. B., GRACEY, D. E. F., SAUNDERS, J. K., RODRIGO, R. et MANSKE, R. H. F. (1969) *Can. J. Chem.* **47**, 1952.

⁶ BAILEY, A. S. et WORTHING, C. R. (1956) *J. Chem. Soc. London* 4535.

⁷ GOVINDACHARI, T. R. et VISWANATHAN, N. (1967) *Indian J. Chem.* **5**, 280.

EXPÉRIMENTALE

Extraction des alcaloïdes. 2600 g d'écorces de tiges pulvérisées sont soumis à une percolation par 58 l d'EtOH à 96%, à temp. ambiante. On obtient, après évaporation de l'EtOH sous pression réduite, 200 g de résidu. Ce résidu est traité à chaud par une soln aq. chlorhydrique à 5%, jusqu'à réaction de Mayer négative. La phase chlorhydrique, après alcalinisation par la soude, est épuisée par CH_2Cl_2 . La soln chlorométhylénique, lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 , laisse, après distillation sous pression réduite, un résidu de 2,20 g d'alcaloïdes totaux (rendement de l'extraction: 0,8 g/kg).

Chromatographie des alcaloïdes. 2,20 g d'alcaloïdes totaux sont chromatographiés sur une colonne de 60 g d'alumine Merck (activité II-III Brockmann). L'élution est faite par fractions de 50 ml. avec des solvants de polarité croissante.

Dictamnine (1). La cristallisation dans l'Et₂O des fractions 6-9 éluées par le C₆H₆ donne 15 mg d'aiguilles fines incolores. F 134°; SM: M⁺ 199 (C₁₂H₉O₂N); m/e, 184 et 156. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm) (log ϵ): 236 (4,79), 308 (3,92), 330 (3,85) RMN (CDCl₃): 1 OMe (s, 3p) à 4,41 ppm; 2H, respectivement H _{β} et H _{α} du cycle furannique (2d, 2p, J 3Hz) à 7,02 et 7,58 ppm; 4H benzéniques (m, 4p) entre 7,35 et 8,40 ppm.

Skimmianine (2). La cristallisation dans l'Et₂O des fractions 41-43 éluées par le C₆H₆-Et₂O (1:1) donne 12 mg de cristaux beiges. F: 177°; SM: M⁺ 259 (C₁₄H₁₃O₄N); m/e 244, 230 et 216. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm) (log ϵ): 250 (4,67), 320 (3,67). RMN (CDCl₃): 1 OMe (s, 3p) à 4,00 ppm; 1 OMe (s, 3p) à 4,10 ppm; 1 OMe (s, 3p) à 4,38 ppm; 2H, respectivement H _{β} et H _{α} du cycle furannique (2d, 2p, J 3Hz) à 6,98 et 7,53 ppm; 2H benzéniques en 6 et 5 (2d, 2p, J 9,5Hz) à 7,19 et 7,96 ppm.

4 Méthoxy-1-méthyl-2-quinolone (3). Une chromatographie sur couche épaisse de Kieselgel G Merck des fractions 41 à 43 est effectuée. Le solvant de développement est le CHCl₃-MeOH (24:1). L'élution de la bande de R_f 0,54 par le MeOH donne 6 mg de produit qui cristallise dans l'Et₂O sous forme de fines aiguilles incolores. F: 101°; SM: M⁺ 189 (C₁₁H₁₁O₂N); m/e 174; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm) (log ϵ): 229 (4,58), 239 ép. (4,21), 269 (3,72), 279 (3,71), 318 (3,64), 330 (3,45). Il n'y a pas de modification du spectre en milieu acide. RMN (CDCl₃). 1 N-Me (s, 3p) à 3,66 ppm; 1 O-Me (s, 3p) à 3,93 ppm; 1H en 3 (s, 1p) à 6,02 ppm; 4H benzéniques (massif, 4p) de 7,06 à 8,06 ppm.

Decarine (4). La cristallisation dans le CHCl₃-CH₃OH des fractions 91-118 éluées par l'Et₂O contenant de 2-10% de MeOH donne 63 mg d'aiguilles cotonneuses oranges. F 243°; (Anal. trouvé: C, 71,73; H, 4,22; O, 20,11; N, 3,94, calc. pour C₁₉H₁₃O₄N: C, 71,47; H, 4,10; O, 20,04; N, 4,39%). SM: M⁺ 319; m/e 318 (100%), 304, 275. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm) (log ϵ): 249 (4,54), 257 (4,55), 277 (4,67), 285 ép. (4,52), 326 (4,20), 335 ép. (4,11), 384 (3,46), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH} + \text{NaOH}}$ (nm) (log ϵ): 253 (4,31), 297 (4,37), 330 (4,06), 384 (3,46), IR (KBr) ν cm⁻¹: 2920, 1590, 880, 860. RMN (DMSO): 1 OMe en 9 (s, 3p) à 4,03 ppm; 1 O-CH₂-O en 2,3 (s, 2p) à 6,27 ppm; 2H aromatiques en 1 et 4 (2s, 2p) à 8,57 et 7,47 ppm; 1H pyridinique en 8 (s, 1p) à 9,57 ppm; 1 système AB, 2H en 5 et 6 (2d, 2p, J 9Hz) à 7,94 et 8,49 ppm; 1 système AB, 2H en 11 et 12 (2d, 2p, J 9Hz) à 7,59 et 8,40 ppm; 1 OH phénolique (s, 1p) à 10,10 ppm.

O-Acétyledecarine. 4 mg de decarine sont acétylés par l'Ac₂O en soln pyridinée. On obtient le dérivé acétylé. RMN (CDCl₃): 1 MeCOO (s, 3p) à 2,46 ppm; 1 OMe (s, 3p) à 4,12 ppm; 1 O-CH₂-O (s, 2p) à 6,12 ppm; 2H aromatiques en 1 et 4 (2s, 2p) à 8,72 et 7,27 ppm; 1H pyridinique en 8 (s, 1p) à 9,74 ppm; 1 système AB, 2H en 5 et 6 (2d, 2p, J 9Hz) à 7,85 et 8,35 ppm; 1 système AB, 2H en 11 et 12 (2d, 2p, J 9Hz) à 7,55 et 8,35 ppm.

O-Méthyledecarine: norchélyrythrine. 20 mg de decarine sont méthylés par le CH₂N₂ après dissolution à chaud dans CHCl₃-MeOH. La cristallisation dans Me₂CO donne 15 mg de fines aiguilles orange. F 219°; SM: M⁺ 333 (C₂₀H₁₅O₄N); m/e 318, 304, 275. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm) (log ϵ): 243 (4,27), 257 (4,22), 277 (4,37), 288 ép. (4,21), 324 (3,87), 335 ép. (3,78), 385 (3,17). Le spectre est inchangé en milieu alcalin. IR (KBr) ν cm⁻¹: 2910, 2850, 1575, 850. RMN (CDCl₃): 2 OMe (2s, 6p) à 4,00 et 4,08 ppm; 1 OCH₂O (s, 2p) à 6,06 ppm; 2H aromatiques en 1 et 4 (2s, 2p) à 8,73 et 7,16 ppm; 1 proton pyridinique en 8 (s, 1p) à 9,73 ppm; 1 système AB, 2H en 5 et 6 (2d, 2p, J 9Hz) à 7,73 et 8,33 ppm; 1 système AB, 2H en 11 et 12 (2d, 2p, J 9 Hz) à 7,48 et 8,33 ppm.

Remerciements—Nous remercions vivement M. le Professeur T. R. Govindachari, qui nous a envoyé un échantillon de norchélyrythrine, et M. Adrien Cavé qui a effectué les spectres de RMN en haute résolution.