

ALCALOIDES DU *STRYCHNOS VARIABILIS*

C. RICHARD, C. DELAUDE, L. LE MEN-OLIVIER, J. LÉVY et J. LE MEN
Faculté de Pharmacie (E.R.A. No. 319) 51, rue Cognacq-Jay - 51096 Reims Cedex, France

(Revised received 23 April 1976)

Key Word Index—*Strychnos variabilis* Loganiaceae; dihydroindole alkaloids; akuammicine congeners; $(-)-2\beta,16\beta$ -dihydroakuammicinol; $(+)$ Na-acétyl- $2\beta,16\alpha$ -dihydroakuammicinol, chemical correlation; partial synthesis.

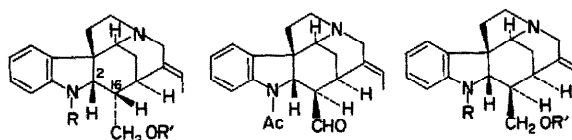
Abstract—The structures of two new dihydroindole alkaloids have been elucidated by chemical correlations with akuammicine for $(-)-2\beta,16\beta$ -dihydroakuammicinol and strychnine for $(+)$ Na-acétyl- $2\beta,16\alpha$ -dihydroakuammicinol.

Plante. L'échantillon de *Strychnos variabilis* de Wild analysé a été récolté au Zaïre, dans la région de Kinshasa, sur le peuplement découvert par Breyné.*

Isolement. La poudre d'écorces de racine est épuisée, après alcalinisation, par lixiviation avec de l'AcOEt. Les alcaloïdes totaux (A.T.) sont isolés après purification en phase aqueuse acide: rendement 16,3 g/kg. Les autres parties de la plante sont beaucoup moins riches en A.T.: écorces de tronc 0,4 g/kg, feuilles 0,2 g/kg et graines 0,17 g/kg. Aucune trace d'alcaloïde quaternaire ou de glucoalcaloïde n'a été décelée. Le fractionnement des A.T. issus des écorces de racine par chromatographie sur colonne Al_2O_3 suivie d'une purification par cristallisation a fourni, par ordre de polarité croissante, les trois alcaloïdes suivants: B (9%), A (11%), C (1%). La structure de l'alcaloïde C, vraisemblablement dimérique (M^+ 612), n'a pu être élucidée en raison de la faible quantité de matière première disponible.

Structure de l'alcaloïde A: $(-)$ -dihydro- $2\beta,16\beta$ -akuammicinol 1†. L'alcaloïde A, $C_{19}H_{24}ON_2$ (M^+ 296) présente, après sublimation, les caractères suivants: F 177°, $[\alpha]_D -7^\circ$ (MeOH) -42° ($CHCl_3$); UV: λ_{max} 247 et 302 nm (chromophore indolinique non substitué); IR: large bande à 3400cm^{-1} : NH ou (et) OH; RMN: d, (3H) à 1,6 ppm (J 6 Hz) et q, (1H) à 5,25 ppm (J 6 Hz, J' 2 Hz); chaîne éthylidène. La présence sur le SM des ions suivants à m/e : 296 (100%), 281 (M^+-15), 251 (M^+-45), 166, 144 et 130 et l'absence d'ions à m/e 213 (M^+-83) et m/e 160 orientent, d'après les travaux antérieurs [1,2],

vers une structure de type dihydro- $2,16$ akuammicinol. En vue de préciser la configuration relative des centres C_2 et C_{16} ont été préparés, à partir de l'alcaloïde A, par acétylation avec Ac_2O -pyridine, le dérivé di- O,N acétylé $C_{23}H_{28}O_3N_2$ (M^+ 380); non cristallisé; UV: λ_{max} 255, épaulements à 280 et 290 nm; IR: bandes à 1740 et 1655cm^{-1} ; RMN: d, (3H) à 1,7 ppm (J 6 Hz), q, (1H) à 5,45 ppm (J 6 Hz, J' 2 Hz), s, (3H) à 2,30 ppm, s, (3H) à 1,99 ppm; SM: principaux ions à m/e : 380 (100%), 365, 321, 293, 208, 186, 170, 148, 144, 130, 121 et, par hydrolyse de ce dérivé di-acétylé au moyen d'une solution (MeOH) N de NaOH, le dérivé mono- N acétylé: $C_{21}H_{26}O_2N_2$ (M^+ 338); F 170°, $[\alpha]_D -13^\circ$ ($CHCl_3$); $+5^\circ$ (MeOH); UV: λ_{max} 254 nm, épaulements à 280 et 288 nm; IR: bande CO amide à 1650cm^{-1} ; RMN: d, (3H) à 1,75 ppm (J 7 Hz), q, (1H) à 5,45 ppm (J 7 Hz, J' 2 Hz), s, (3H) à 2,35 ppm; SM: principaux ions à m/e : 338 (100%), 321, 307, 290, 186, 185, 166, 144, 136, 130 et 121. La présence sur la courbe de dichroïsme circulaire du dérivé mono-acétylé d'un intense effet Cotton positif à 255 nm ($\Delta\epsilon +25$) oriente [3] vers une configuration 2β -H, et la faible constante de couplage (J 7,5 Hz) du signal du proton porté par C_2 sur les spectres de RMN des dérivés diacétylé (d, à 4,62 ppm) et monoacétylé (d, à 4,15 ppm) précise l'orientation *cis* des protons portés par C_2 et C_{16} . Il en résulte que l'alcaloïde A doit avoir la structure 1. Effectivement, les constantes physiques de l'alcaloïde A et de ses dérivés di- O,N acétylé et mono- N acétylé correspondent bien respectivement à celles publiées du $(-)$ -dihydro- $2\beta,16\beta$ -akuammicinol 1 [1] de l'acétyl rétuline 2 [4,6] et de la rétuline 3 [4-6]. Ces identités ont été confirmées par comparaison directe avec des échantillons de 1, 2 et 3 préparés selon les procédés décrits [4,6,7,11] à partir de l'akuammicine.



- | | | |
|--------------|---|--------------|
| 1 R:H R':H | 4 | 5 R:Ac R':H |
| 2 R:Ac R':Ac | | 6 R:Ac R':Ac |
| 3 R:Ac R':H | | 7 R:H R':H |

* Cet échantillon a été reconnu par Monsieur Breyné conforme à son exsiccatum d'herbier Breyné 98 déposé au Jardin Botanique National de Bruxelles et antérieurement identifié à l'espèce *S. variabilis* De Wild dont une description est récemment parue dans la monographie sur les *Strychnos* africains de A.J.M. Leeuwenberg Meded. landbouwhogeschool Wageningen 69 (1); 272 (1969).

† En cours d'examen de la présente note est parue la publication de L. Angenot N. G. Bisset et M. Franz (1975) *Phytochemistry* 14, 2519. Malgré quelques discordances de certains caractères physiques (F) et spectraux (SM) justifiant le maintien de ce paragraphe, l'alcaloïde A est vraisemblablement identique à l'alcaloïde décrit par ces auteurs sous le nom de desacétylrétuline.

Structure de l'alkaloïde B: (+)-*N*-acétyl dihydro-2 β ,16 α akuammicinal **4**. L'alkaloïde B: C₂₁H₂₄O₂N₂ (M⁺ 336), F 192–197°, [α]_D +157° (MeOH), présente un spectre UV de type *N*-acylindoline: $\lambda_{\max}$ à 253, et 283 nm. Sur le spectre IR on observe, en plus d'une bande CO amide à 1630 cm⁻¹, une seconde bande carbonyle à 1712 cm⁻¹ attribuée à un groupement aldéhyde en raison de la présence sur le spectre de RMN d'un *d*, (J 5 Hz) de 1H à 9,65 ppm. Sur ce même spectre de RMN apparaissent en plus: un *d*, (3H) à 1,55 ppm (J 6 Hz) et un *q*, (1H) à 5,55 ppm (J 6 Hz, J 2 Hz) attribuables à une chaîne éthylidène ainsi qu'un *s*, (3H) à 2,4 ppm correspondant au groupement acétyl lié à l'azote indolinique. Les principaux ions présents sur le SM: à *m/e* 336 (100%), 321 (M⁺-15), 308 (M⁺-28), 293 (M⁺-43), 186, 164, 144 et 130 confirment les attributions précédentes et orientent vers une structure de type *N*-acétyl dihydro 2,16 akuammicinal. La réduction sélective du groupement aldéhyde de l'alkaloïde B au moyen du NaBH₄ dans MeOH à T.ordinaire fournit le dérivé alcool mono-*N* acétylé C₂₁H₂₆O₂N₂ (M⁺ 338), F 197–200° (α)_D +210 (CHCl₃), +173° (MeOH), UV: $\lambda_{\max}$ 250 nm épaulements à 280 et 287 nm; IR: CO amide à 1650 cm⁻¹; RMN: *d*, (3H) à 1,65 ppm (J 7 Hz) et *q*, (1H) à 5,5 ppm (J 7 Hz, J 2 Hz), *s*, (3H) à 2,40 ppm; SM: principaux ions à *m/e*: 338 (100%), 323, 307, 294, 186, 166, 144, 130 et 121 et qu'une acétylation (Ac₂O-pyridine) transforme en dérivé di-*O,N* acétylé-C₂₃H₂₆O₃N₂ (M⁺ 380); non cristallisé; (α)_D +91 (CHCl₃); UV: max 250; épaulements à 280 et 287 nm; IR: bande CO amide à 1660 cm⁻¹, CO ester à 1740 cm⁻¹; RMN: *d*, (3H) à 1,58 ppm (J 7 Hz) et *q*, (1H) à 5,58 ppm (J 7 Hz, J' 2 Hz), *s*, (3H) à 2,38 ppm, *s*, (3H) à 1,99 ppm; SM: principaux ions à *m/e*: 380 (64%) 365, 337, 321, 293 (100%), 208, 186, 170, 148, 144, 130 et 121. L'intense effet Cotton positif apparaissant sur la courbe de dichroïsme circulaire du dérivé mono-acétylé à $\lambda_{250\text{ nm}}$ (+7,4 $\Delta\epsilon$) oriente vers la configuration 2 β H et la grande constante de couplage (J 10 Hz) du signal du proton porté par C₂ sur les spectres de RMN des dérivés mono-*N* acétylé (*d*, à 4,69 ppm) et di-*O,N* acétylé (*d*, à 4,42 ppm) précise l'orientation *trans* des protons portés par C₂ et C₁₆ sur ces deux dérivés.

Il en résulte que ces deux dérivés devraient respectivement correspondre à l'épi-16 rétuline **5** et son dérivé **6**.

Effectivement, les constantes physiques du dérivé alcool mono-*N* acétylé et du dérivé di-*O,N* acétylé correspondent bien à celles publiées de l'épi-16 rétuline **5** (**4**) et de son dérivé acétylé **6** [**4**]. Ces identités ont été confirmées par comparaison directe avec des échantillons de **5** et **6** préparés selon les procédés décrits [**4,8–10,12**] à partir de la strychnine via l'aldéhyde de Wieland et Gumlich, le diol correspondant et le dihydro-2 β ,16 α akuammicinal **7**. Sur ces bases, l'alkaloïde B devrait donc présenter la structure **4** correspondant au *N*-acétyl-2 β ,16 α akuammicinal sous réserve que la réduction de l'alkaloïde B par NaBH₄ n'ait pas simultanément provoqué l'épimérisation du C₁₆. La grande constante de couplage (de 10 Hz) entre les protons portés par C₂ et C₁₆ observée sur le spectre de RMN de l'alkaloïde B pour le doublet du C⁻² à 5,05 ppm et le fait que l'alkaloïde B est récupéré inchangé après séjour de 1 hr à la température ordinaire en solution MeOH (N) de NaOH lèvent la réserve précédente et confirment la structure **4**.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le Men-Olivier, J., Lévy, J., Janot, M.-M., Budzikiewicz, H., Djerassi, C. (1965) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 868.
2. Etude physico-chimique comparée d'alkaloïdes indoliniques des séries dihydro-1,2 akuammiline et dihydro-2,16 akuammicine (a) Das, B., Douzoua, L., Cosson, J. P., Le Men, J., Le Men-Olivier, L., Lévy, J., Mamatas, S., Mansour, M., Rasonaivo, P. et Thal, C., en cours de rédaction.
3. Koch, M., Garnier, J. et Plat, M. (1972) *Ann. Pharm. Fr.* 30, 299.
4. Wenkert, E. et Sklar, R. (1966) *J. Org. Chem.* 31, 2067.
5. Bisset, N. G. (1965) *Chem. Ind.* 1036.
6. Hymon, J. R. et Schmid, H. (1966) *Helv. Chim. Acta* 49, 2067.
7. Lévy, J., Le Men, J. et Janot, M.-M. (1960) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 979.
8. Hymon, J. R., Schmid, H. et Karrer, P. (1969) *Helv. Chim. Acta* 52, 6, 1564.
9. Anet, F. A. L. et Robinson, R. (1955) 2253.
10. Hinshaw, B.: Communication personnelle.
11. Janot, M.-M., Le Men, J., Le Hir, A., Lévy, J. et Puisieux, F. (1960) *C.R. Acad. Sci.* 250, 4383.
12. Bernauer, K., Berlage, F., Von Philipsborn, W., Schmid, H. et Karrer, P. (1958) *Helv. Chim. Acta* 41, 7, 2293.