

ALCALOIDES DU *STRYCHNOS TCHIBANGENSIS*

CATHERINE RICHARD, CLAUDE DELAUDE, LOUISETTE LE MEN-OLIVIER et JEAN LE MEN

Faculté de Pharmacie (E.R.A. No 319), 51, rue Cognacq-Jay-51096 Reims, Cedex, France

(Reçu le 29 Juillet 1977)

Key Word Index—*Strychnos tchibangensis*; Loganiaceae; bisindole alkaloid; isocinchophyllamine congener; tchibangensine; chemical correlation; ^{13}C NMR spectroscopy.

Abstract—The structure of a new bisindole alkaloid has been elucidated by chemical correlation and analysis of ^{13}C NMR spectra.

INTRODUCTION

Dans le cadre de l'étude chimiotaxinomique du genre *Strychnos* [1], la présente note décrit l'isolement de l'alcaloïde principal des écorces de racine et des écorces de tige de *Strychnos tchibangensis* Pellegr. L'échantillon analysé a été récolté par l'un de nous (C.D.) au Zaïre, dans la région de Yangambi*.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Les alcaloïdes totaux (A.T.) ont été isolés des divers organes par le procédé usuel: alcalinisation de la poudre de plante, lixiviation par l'éther suivie d'une purification en phase aqueuse acide. Les rendements obtenus sont les suivants en A.T. g/kg: écorces de racine 50 et écorces de tronc 64. Dans les deux cas, l'alcaloïde majoritaire (environ 90% des A.T.) appelé *tchibangensine*, a été isolé par cristallisation directe des A.T. dans MeOH. Les feuilles sont beaucoup moins riches en A.T.: 4.7 g/kg; ces A.T. contiennent, outre la *tchibangensine*, essentiellement trois alcaloïdes qui n'ont pas encore été séparés.

La *tchibangensine*, F 143–145°, $[\alpha]_D^{20} + 109.7^\circ$ (CHCl_3) est une base tertiaire répondant à la formule brute $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4$ (M^+ 434) déterminée par spectrométrie de masse. Son spectre UV (EtOH neutre) λ_{max} nm 227, 286, 293, 319 correspond à la superposition d'un chromophore indolique avec un second chromophore indolique conjugué à une énamine ou une imine. Inchangé en milieu alcalin, il est profondément modifié en milieu acide: λ_{max} nm 220, 250, 291, 358, épaulements 274, 283. Sur le spectre IR (CHCl_3) on note une large bande à 3480 cm^{-1} (NH) ainsi que des bandes à 1620, 1600 et 1545 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ ou (et) $\text{C}=\text{N}$). Le spectre de RMN présente les caractères suivants: δ : 1.62 (3H, d, $J = 6.5$ Hz) et 5.45 (1H, q, $J = 6.5$ Hz $J' = 2$ Hz); chaîne éthylidène; 10.9 et 8.2 (1H, s): NH indoliques; 7.8–6.9 (8H, m): 8 protons aromatiques. Le SM présente de nettes analogies avec ceux de l'isocinchophyllamine 3 (2, 3, 4) des ochrolifuanines 4 et 5 (5) et de l'usambarensine 2 (6, 7).

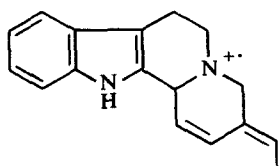
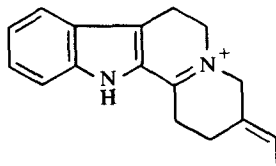
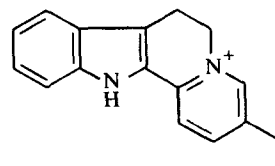
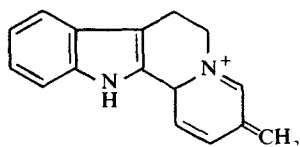
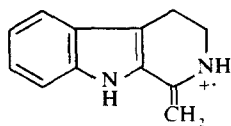
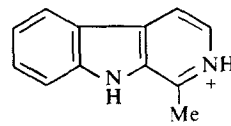
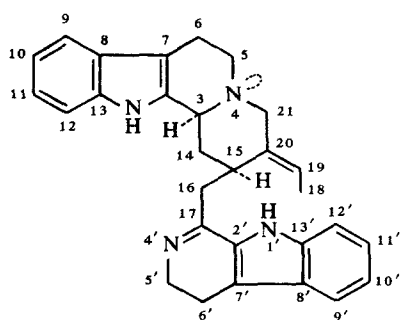
L'ensemble de ces caractères spectraux conduit à envisager pour la *tchibangensine* l'une des trois hypothèses de formule plane 6, 7 ou 8 toutes susceptibles d'engendrer par fragmentation les ions observés à m/e 250, 249, 247, 235, 184 et 183 respectivement attribués aux ions a, b, c, d, e et f.

La structure exacte 1 de la *tchibangensine* a pu être élucidée grâce à l'étude de ses produits d'hydrogénation catalytique et des spectres de RMN du ^{13}C . L'hydrogénation de la *tchibangensine* dans MeOH en présence de charbon palladié donne deux produits majoritaires qui ont respectivement été identifiés par leur pouvoir rotatoire et leurs spectres UV, IR, SM, RMN. ^1H et ^{13}C aux ochrolifuanines C 4 [$\alpha]_{578}^{20} - 62^\circ$ et D 5 [$\alpha]_{578}^{20} - 23^\circ$ [5, 8]. Cette corrélation chimique avec 4 et 5, qui ne diffère que par la configuration du C_{17} , exclut l'hypothèse 6 et précise la configuration $3\alpha\text{H}$ et $15\alpha\text{H}$ de la *tchibangensine*.

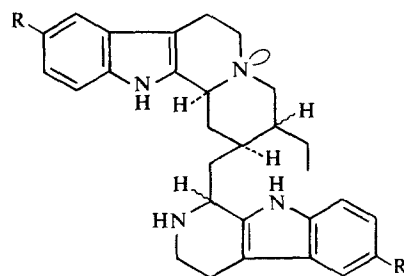
Tableau 1. Déplacements chimiques en RMN du ^{13}C

	4	5	1
C_2	135.8–135.4	135.8–135.6	136.8
$\text{C}_{2'}$			125.6
C_3	60.5	59.7	53.2
C_5	53.8	53.3	51.6
$\text{C}_{5'}$	42.3	42.4	47.7
C_6 – $\text{C}_{6'}$	22.6–22.0	22.5–21.7	19.3–17.8
C_7	108.7–107.7	108.5–107.8	107.3
$\text{C}_{7'}$			117.5
C_8 – C_8'	127.5–127.5	127.5–127.5	128.7–128.0
C_9 – C_9'	118.0–118.0	118.1–118.1	119.2–117.8
C_{10} – $\text{C}_{10'}$	121.5–120.9	121.5–121.5	124.6–121.0
C_{11} – $\text{C}_{11'}$	119.7–119.7	119.2–119.2	120.3–119.9
C_{12} – $\text{C}_{12'}$	110.9–110.9	111.4–110.9	111.6–112.1
C_{13} – $\text{C}_{13'}$	136.1–135.1	136.3–136.1	137.4–137.0
C_{14}	32.6	31.1	29.0
C_{15}	36.2	35.3	31.3
C_{16}	38.3	38.5	36.4
C_{17}	50.0	49.8	160.9
C_{18}	12.6	12.6	12.6
C_{19}	17.7	18.7	119.7
C_{20}	38.5	41.6	134.9
C_{21}	57.7	57.7	52.1

* L'identification a été faite sur la base de la description récemment parue dans la monographie sur les *Strychnos* africains de A. J. M. Leeuwenberg (1969) *Meded. Landbouwhogeschool—Wageningen* 69, 257.

a m/e 250b m/e 249c m/e 247d m/e 235e m/e 184f m/e 183

1 tchibangensine

2 usambarensine: $\Delta_5, 6'$ 

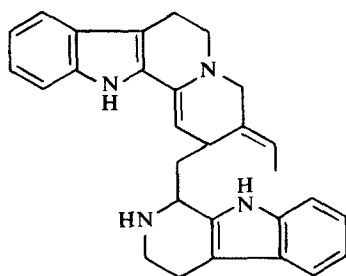
3 isocinchophyllamine

 $\Delta_5, 6', 10\alpha H, 17\alpha H, R = R' = OMe$

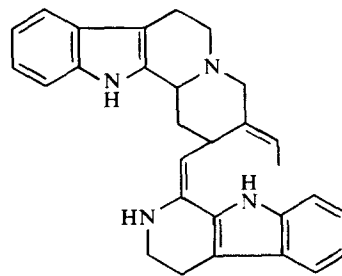
4 isocinchophyllamine, C

20 αH , 17 αH , $R = R' = H$

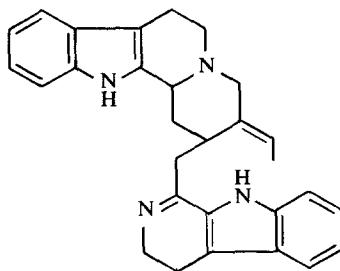
5 ochrolifuanine D

20 αH , 17 βH , $R = R' = H$ 

6



7



8

Le spectre de RMN du ^{13}C de la tchibangensine a été interprété suivant les règles usuelles et par comparaison avec les données connues des spectres de RMN du ^{13}C de **4** et **5** [8]. Les spectres de **4** et **5** étant très proches, la discussion qui suit se limite à la seule comparaison entre les spectres de la tchibangensine **1** et du composé **4**. La présence de deux signaux à 134.9 et 119.7 ppm (devenant un singulet et un doublet en découplage partiel) respectivement attribués aux C_{20} et C_{19} [9] d'une part, et d'autre part l'absence des signaux à 38.5 et 17.7 ppm confirment la présence d'une chaîne éthylidène. L'attribution du signal à 119.7 ppm au C_{19} repose sur l'observation d'une constante de couplage résiduel inférieure à celle des carbones aromatiques résonnant à un champ voisin. La présence d'un carbone quaternaire très déblindé à 160.9 ppm et l'absence de signal à 50.0 ppm sont en accord avec la présence d'un groupement imine en 17-4'; l'existence de cette imine entraîne un déblindage du C_7 , et un blindage du C_2 . Ces caractères excluent l'hypothèse **7** et sont en faveur de la structure plane **8**.

La jonction *cis* des cycles C et D a pu être affirmée, d'une part en raison de l'absence de bandes de Bohlmann sur le spectre IR, d'autre part d'après la position du signal du C_3 en RMN du ^{13}C ; en effet, le déplacement chimique du C_3 (53.2 ppm) est comparable à celui observé dans la geissoschizine ($\text{C } 3\alpha\text{H}$, C/D *cis*: 53.6 ppm) et très différent du déplacement du C_3 de la *O*-méthyl geissoschizine ($\text{C } 3\alpha\text{H}$, C/D *trans*: 58,8 ppm) [9, 10].

Enfin, par oxydation sélective au moyen de CuCl_2 , π , la tchibangensine fournit un produit identifié par ses constantes physiques (UV, IR, RMN, SM) [6] à l'*usambarensine* **2**. Cette dernière corrélation chimique confirme la structure **1** et précise en particulier la configuration E de la double liaison $\text{C}_{19}-\text{C}_{20}$ [7].

Il en résulte que la tchibangensine correspond à la structure **1** avec une jonction C/D *cis* et que la saturation de la double liaison 19-20 conduisant à **4** et **5** induit l'inversion du doublet de l'azote 4.

Il est possible que la tchibangensine soit identique à l'alcaloïde isomère isolé du *S. usambarensis* Gilg [6] non cristallisé auquel les auteurs ont attribué la structure plane **8** et qui a été plus tard identifié à la ($\pm$) dihydro-5,6-usambarensine de synthèse [11].

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du carbone 13 ont été enregistrés sur un appareil Bruker à 15,08 MHz. Le solvant utilisé est CDCl_3 contenant du TMS en référence interne.

Tchibangensine. F 143-145°; (α)_D +109.7° α_{578} 115.4°, α_{546} 133.9° CHCl_3 ; *c* 0.7; UV: (EtOH neutre) λ_{max} nm (log ϵ) 227 (4.71), 286 (4.06), 293 (4.10), 319 (4.19); (milieu acide) 220 (4.70), 250 (4.12), 291 (3.78), 358 (4.38), épaulements 274 (3.96), 283 (3.91); IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3480, 1620, 1600, 1550; SM: *m/e* (intensité relative) 434 (M^+) (3), 261 (7), 251 (30), 250 (95), 249 (95), 248 (50), 247 (100), 235 (23), 232 (18), 221 (9), 185 (12), 184 (75), 183 (95), 170 (11), 169 (16), 156 (13), 154 (12), 144 (5), 143 (11), 130 (5); RMN (60 MHz, CDCl_3): δ 10.9 (1H, s, NH), 8.2 (1H, s, NH), 7.8-6.9 (8H, m, aromatiques), 5.45 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, *J'* = 2 Hz, H_{19}), 1.62 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, Me_{18}).

Hydrogénation catalytique de la tchibangensine. 1 g de tchibangensine dissous dans MeOH est hydrogéné en présence de charbon palladié à 10% pendant 24 hr. Après filtration du

catalyseur et évaporation du solvant, le résidu (963 mg) est purifié sur cpp et deux produits majoritaires sont isolés: produit **4** 200 mg (20%), produit **5** 151 mg (15%). **Dérivé 4.** (α)_D -62°, α_{578} -64°, α_{546} -71° (EtOH; *c* 1); UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 227, 283, 290; IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3490, 3430, 2800, 2740, 1625, 1595; SM: *m/e* (intensité relative) 438 (M^+) (100), 408 (10), 354 (9), 308 (20), 267 (18), 265 (24), 261 (23), 254 (43), 253 (50), 252 (48), 251 (75), 250 (30), 249 (63), 248 (37), 247 (75), 237 (15), 235 (14), 232 (16), 225 (38), 223 (65), 221 (24), 211 (13), 209 (12), 197 (11), 185 (38), 184 (70), 183 (80), 171 (63), 170 (24), 169 (35), 156 (26), 154 (17), 144 (29), 143 (31), 130 (70), 124 (26); RMN (60 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (1H, s, NH), 7.7-6.9 (9H, m, 8H aromatiques, NH), 2.5 (1H, s, NH), 1.0 (3H, t mal résolu, Me_{18}). **Dérivé 5.** (α)_D -23°, α_{578} -24°, α_{546} -27° (EtOH; *c* 1); UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 226, 282, 289; IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3480, 3420, 2800, 2750, 1620, 1595; SM: *m/e* (intensité relative) 438 (M^+) (55), 408 (7), 354 (9), 308 (10), 267 (16), 265 (23), 261 (22), 254 (36), 252 (55), 251 (85), 250 (36), 249 (70), 248 (39), 247 (70), 237 (18), 235 (15), 232 (19), 225 (34), 223 (75), 221 (27), 211 (14), 209 (14), 197 (13), 185 (43), 184 (85), 183 (90), 171 (75), 170 (28), 169 (40), 156 (35), 154 (21), 144 (34), 143 (43), 130 (70), 124 (100); RMN (60 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (1H, s, NH), 8.02 (1H, s, NH), 7.7-6.8 (8H, m, aromatiques), 0.9 (3H, t, Me_{18}).

Oxydation sélective de la tchibangensine. A 320 mg de tchibangensine **1** en solution dans 3 ml de π est ajoutée une suspension de 250 mg de CuCl_2 dans 3 ml de pyridine. Le mélange est porté à ébullition sous azote pendant 0.5 h. Après extraction selon la technique habituelle, le résidu (195 mg) est purifié par filtration sur alumine puis cpp et le produit **2** 5.5 mg (1.7%) est obtenu. **Dérivé 2.** UV: (EtOH neutre) λ_{max} nm 227, 252, 284, 291; (milieu acide) 220, 254, 282, 307; IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3480, 1620, 1605, 1580, 1560; SM: *m/e* (intensité relative) 432 (M^+) (3), 368 (5), 262 (5), 261 (6), 251 (55), 249 (62), 247 (82), 232 (13), 221 (10), 219 (7), 208 (7), 185 (10), 182 (100), 169 (7), 168 (7), 167 (9), 154 (17), 144 (6), 143 (7), 130 (7), 129 (11), 115 (10); RMN: (60 MHz, CDCl_3): δ 11.2 (1H, s, NH), 8.56 (1H, d, *J* = 5 Hz, H_5), 8.01 (1H, d, *J* = 7 Hz, H_9), vers 8.01 (1H, NH), 7.9 (1H, d, *J* = 5 Hz, H_6), 7.7-6.7 (7H, m, aromatiques), 5.5 (1H, q, *J* = 7 Hz, *J'* = 2 Hz, H_{19}), 1.7 (3H, d, Me_{18}).

Remerciements—Nous remercions Messieurs Jean Lévy et Georges Massiot pour des discussions fructueuses.

BIBLIOGRAPHIE

- Richard, C., Delaude, C., Le Men-Olivier, L., Lévy, J. et Le Men, J. (1976) *Phytochemistry* **16**, 1805.
- Le Men, J., Kan, C., Potier, P. et Janot, M. M. (1965) *Ann. Pharm. Fr.* **23**, 691.
- Potier, P., Kan, C., Le Men, J., Janot, M. M., Budzikiewicz, H. et Djerassi, C. (1966) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2309.
- Guilhem, J. (1974) *Acta Cryst. B* **30**, 742.
- Preaux, N. (1976) Thèse Doct. ès Sciences, Paris VI.
- Angenot, L. et Bisset, N. G. (1971) *J. Pharm. Belg.* **26**, 585; Angenot, L. (1973) Thèse Doctorat ès-Sciences, Liège.
- Dideberg, O., Dupont, L. et Angenot, L. (1975) *Acta Cryst. B* **31**, 1571.
- Koch, M., Plat, M., Preaux, N., Gottlieb, H., Hagaman, E., Schell, F. et Wenkert, E. (1975) *J. Org. Chem.* **40**, 2836.
- Damak, M., Ahond, A., Potier, P. et Janot, M. M. (1976) *Tetrahedron Letters* 4731.
- Chiaroni, A., Riche, C., Pais, M. et Goutarel, R. (1976) *Tetrahedron Letters* 4729.
- Yamada, K., Aoki, K. et Uemura, D. (1975) *J. Org. Chem.* **40**, 2572.