

## EPI-3 ANTIRHINE, ALCALOÏDE NOUVEAU EXTRAIT DE *GUETTARDA HETEROSEPALA*<sup>1</sup>

C. KAN-FAN, M.H. BRILLANCEAU, et H.P. HUSSON\*

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

Nous avons isolé récemment des écorces de *Guettarda heterosepala* Guill. (Rubiacées) un nouvel alcaloïde indolique, la guettardine, intermédiaire biogénétique possible dans la formation des alcaloïdes de type Corynanthé-Cinchona (1).

Au cours de cette étude ont été isolés des feuilles de la même plante, l'antirhine (1) et un nouvel alcaloïde isomère 3 répondant à la même formule brute C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (analyse centésimale)

ticulier, en dehors du pic moléculaire à m/z 296, les fragments à m/z 265, 225, et 223 caractéristiques de l'antirhine (1) (2).

La grande parenté des spectres de rmn de <sup>1</sup>H (Tableau 1) et du <sup>13</sup>C (Tableau 2) fait penser que l'on est en présence d'un épimère de l'antirhine (1). Des considérations d'ordre biogénétique sur la formation de ces alcaloïdes supposent une orientation β pour le proton en C-15 (3) et excluent donc cette position pour une

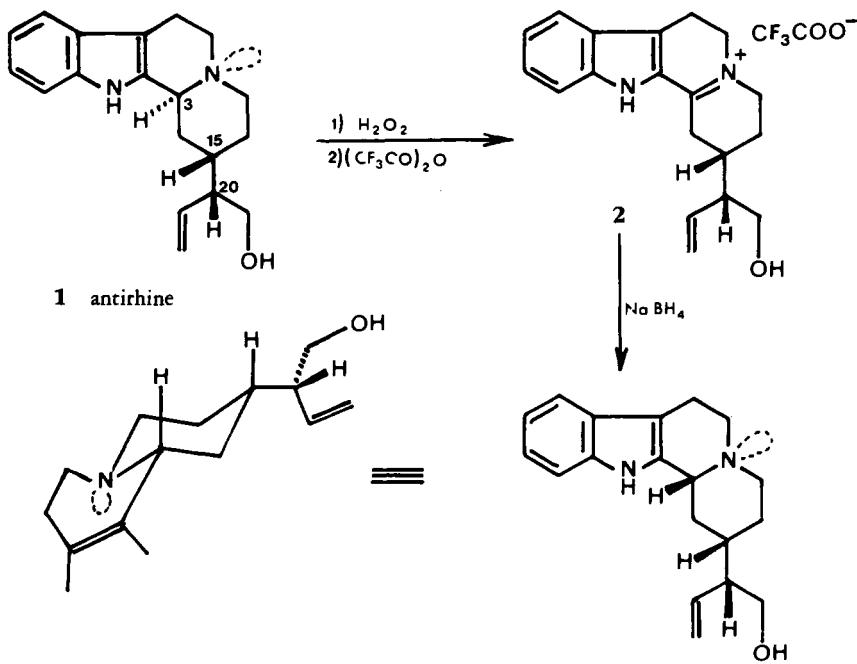


SCHÉMA 1

et présentant des caractéristiques spectrales voisines.

Le spectre de masse montre, en par-

épimérie. La stéréochimie des carbones C-3 et C-20 doit donc être précisée.

Les courbes de dichroïsme circulaire de 1 et de 3 sont de signe inverse ce qui est en faveur d'une épimérie en C-3 (4,5).

Cependant il ne faut pas éliminer un changement de stéréochimie en C-20

<sup>1</sup>Recherche réalisée dans le cadre de la série Plantes de Nouvelle-Calédonie, no. 107. No. 106, F. Tillequin, M. Koch, J. Pusset et G. Chauvière, *J. Nat. Prod.*, sous presse.

TABLEAU 1. Spectres de Rmn de  $^1\text{H}$  des Alcaloïdes **1** et **3** Enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  avec le TMS comme Etalon Interne  $\delta=0$

Attribution	Composé	
	Antirhine ( <b>1</b> )	Epi-3 antirhine ( <b>3</b> )
H-3 . . . .	4,2 s élargi	3,3 dd
H-5 . . . .	3,2 dd	2,7 ddd
H-5' . . . .	3 m	2,6 td
H-6 . . . .	3 m	3,1 m
H-6' . . . .	2,6 dd	2,95 m
H-9 . . . .	7,4 d	7,25 d
H-10 . . . .	7,1 t	6,95 t
H-11 . . . .	7,15 t	7,05 t
H-12 . . . .	7,5 d	7,4 d
H-14ax $\alpha$ . .	2 m	1,3 q
H-14éq $\beta$ . .	2,7 m	2,3 dt
H-15 . . . .	1,5 m	1,68 m
H-16ax $\alpha$ . .	1,5 m	1,4 qd
H-16éq $\beta$ . .	1,7 d élargi	1,72 d élargi
H-17ax $\beta$ . .	2,8 td	2,4 td
H-17éq $\alpha$ . .	2,7 m	3,05 d élargi
H-18E . . . .	5,2 dd	5,1 dd
H-18Z . . . .	5,1 dd	5,05 dd
H-19 . . . .	5,6 dt	5,65 dt
H-20 . . . .	2,15 m	2 m
H-21 . . . .	3,7 dd	3,6 m
H-21' . . . .	3,6 dd	

centre épimérisable au niveau de la fonction aldéhyde précurseur de la fonction alcool primaire au cours de la biogénèse.

Une corrélation entre l'antirhine (**1**)

TABLEAU 2. Spectres de Rmn de  $^{13}\text{C}$  des Alcaloïdes **1** et **3** Enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  avec le TMS comme Etalon Interne  $\delta=0$

Attribution	Composé	
	Antirhine ( <b>1</b> )	Epi-3 antirhine ( <b>3</b> )
C-3 . . . .	54,2	60,3
C-5 . . . .	53,1	53,1
C-6 . . . .	17,7	21,5
C-9 . . . .	117	118
C-10 . . . .	120,4	121,2
C-11 . . . .	118,2	119,1
C-12 . . . .	110,5	111
C-14 . . . .	30,9	33,7
C-15 . . . .	30,9	36,7
C-16 . . . .	27,5	29,2
C-17 . . . .	46,5	55,6
C-18 . . . .	116,3	117,8
C-19 . . . .	138	138
C-20 . . . .	49,1	51,8
C-21 . . . .	62,9	63,4

et l'alcaloïde **3** a permis finalement de montrer que ce dernier était l'*épi*-3 antirhine. Nous avons montré au cours de travaux de synthèse en série dihydro-18,19 antirhine que la réduction par le  $\text{NaBH}_4$  de l'ion iminium  $>\text{N}=\text{C}-3$  par le  $\text{NaBH}_4$  conduisait à un mélange de composés de configuration relative C-3H, C-15H *cis* et *trans* (6).

L'iminium **2**, obtenu par traitement du *N*-oxyde d'antirhine par l'anhydride trifluoroacétique [réaction de Polonovski-Potier (7)], est réduit directement par le  $\text{NaBH}_4$  dans le MeOH pour conduire à un mélange d'*épi*-3 antirhine (**3**) (majoritaire) et d'antrihine (**1**). Le produit **3** obtenu dans ces conditions est en tous points identique au produit naturel et présente dans le spectre ir des bandes de Bohlmann entre 2900 et 2700  $\text{cm}^{-1}$ , caractéristiques d'une jonction *trans* quinolizidine (8). Le spectre de rmn de  $^1\text{H}$  confirme cette configuration en faisant apparaître un signal blindé à 3,3 ppm pour le proton en C-3. Ce signal, sous forme d'un doublet de doublet ( $J_{aa}=12 \text{ Hz}, J_{ae} \approx 2 \text{ Hz}$ ), indique une relation *trans* diaxiale entre C-3H et l'un des C-14H. Ces conclusions sont corroborées par le déplacement chimique de C-3 et C-6 en rmn du  $^{13}\text{C}$  (Tableau 2) (9).

Parmi les trois conformères possibles celui où tous les substituants sont équatoriaux (Schéma 1) est certainement prédominant pour l'*épi*-3 antirhine (**3**).

## PARTIE EXPERIMENTALE

INSTRUMENTATION.—Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257 en solution dans le  $\text{CHCl}_3$ , les spectres uv sur un appareil Bausch et Lomb et les courbes de dc sur un dichrographe Jobin Yvon Auto-Dichrographe Mark V. Les spectres de rmn de  $^1\text{H}$  ont été réalisés sur l'appareil I.E.F. 400 (400 MHz) à l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay et les spectres de  $^{13}\text{C}$  à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette ainsi que les spectres de masse.

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—Le matériel végétal a été récolté en Septembre 1982, aux Monts Dzumac (Haute Ouniâne) Nouvelle-Calédonie. Un échantillon d'herbier No. Pusset-Chauvière

402 a été déposé au Centre ORSTOM de Nouméa.

**EXTRACTION ET PURIFICATION.**—Les feuilles (5,5 kg) séchées et pulvérisées ont été extraites, après alcalinisation par une solution d'ammoniaque, par le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dans un appareil de Soxhlet. Le rendement en alcaloïdes totaux est de 0,78 g/kg.

Les alcaloïdes totaux en solution dans le mélange CHCl<sub>3</sub>-MeOH (30:70, v/v) sont séparés sur une colonne de gel de Sephadex LH20 en trois fractions: 1 (0,61 g, non alcaloïdique), 2 (3,1 g) et 3 (0,45 g).

La fraction 2 chromatographiée sur colonne d'alumine (act. II-III, 90 g, élution par le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de polarité croissante) a conduit à l'isolement de l'*épi*-3 antirhine (3) (0,21 g); F 207° (CHCl<sub>3</sub>); [α]<sup>20</sup>D +57° (*c* 0,42, EtOH); uv λ EtOH max (nm, log ε) 227 (3,82), 275 (3,27), 286 (3,29), 291 (3,25); dc (*c* 1,5, EtOH) Δε 235 -0,54, Δε 270 -0,49, Δε 286 -0,41, Δε 295-0,37; [dc antirhine (1) (*c* 3, EtOH) Δε 240+0,47, Δε 256+0,34, Δε 297+0,46]; sm ie m/z (%) 296 (M<sup>+</sup>, 90), 295 (100), 265 (15), 225 (90), 223 (80), 184 (15), 170 (10), 169 (15), 156 (15); rmn de <sup>1</sup>H, déplacements chimiques (Tableau 1), constantes de couplage (Hz) H-3ax, H-14ax=12; H-3ax, H-14éq≈2; H-5, H-5'=12; H-5, H-6=12; H-5, H-6'=4; H-6, H-6'=12; H-5', H-6=6; H-5', H-6'=2; H-9, H-10=8; H-10, H-11=8; H-11, H-12=8; H-14ax, H-éq=12; H-14ax, H-15ax=12; H-14éq, H-15ax≈2; H-16ax, H-16éq=13; H-16ax, H-15ax=13; H-16ax, H-17ax=13; H-16ax, H-17éq=4; H-17ax, H-17éq=13; H-17ax, H-16éq=3; H-18E, H-19=10; H-18Z, H-19=18; H-18E, H-18Z=1; H-19, H-20=10; H-20, H-21=H-20, H-21'=5; H-21, H-21'=11.

**REACTION DE POLONOVSKI-POTIER SUR L'ANTIRHINE (1)→2.**—A 1 g d'antirhine (1) en solution dans le mélange CHCl<sub>3</sub>/EtOH (15 ml/15 ml) on ajoute 2 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (110 v) et on abandonne 2 jours au bain marie à 55°. L'excès de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est alors détruit à l'aide de C/Pd à 10%. Après filtration et distillation du solvant le résidu est cristallisé dans CHCl<sub>3</sub> (Rdt 80%). Le N-oxyde (300 mg) mis en solution dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) à 0°, sous argon, est traité par (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (2 ml) pendant 1 h à 0° puis 1 h à température ordinaire.

Après extraction du milieu réactionnel et purifi-

cation sur plaque préparative de silice on obtient le produit 2 amorphe (100 mg) sous forme d'énamine M<sup>+</sup> 294, 223 (100%). Le spectre uv est celui de la forme iminium protonée: λ max EtOH 234, 310, 323, 358 nm.

**Réduction de 2 en *épi*-3 antirhine (3):** Le composé 2 (80 mg) sous forme d'énamine est mis en solution dans MeOH (10 ml) et traité à température ordinaire par 40 mg de NaBH<sub>4</sub>. Après extraction on obtient un mélange (75 mg) présentant en ccm (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 90:10) un produit polaire (Rf=0) correspondant notamment à l'antirhine (1) et un produit moins polaire de même Rf (0,3) que l'*épi*-3 antirhine (3). Après séparation les deux composés sont en tous points identiques aux produits naturels.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. G. Chauvière et J. Pusset pour la récolte du matériel végétal.

## BIBLIOGRAPHIE

1. M.H. Brillanceau, C. Kan-Fan, S.K. Kan, et H.P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2767 (1984).
2. S.R. Johns, J.A. Lamberton, et J.L. Ocolowitz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 229 (1967).
3. R.T. Brown, "The Monoterpene Indole Alkaloids," in: "Heterocyclic Compounds," Ed. by J.E. Saxton. John Wiley and Sons, New York, 1983, p. 114.
4. W.F. Trager, C.M. Lee, J.D. Phillipson, et A.H. Beckett, *Tetrahedron*, **23**, 1043 (1967).
5. W.F. Trager, C.M. Lee, et A.H. Beckett, *Tetrahedron*, **23**, 365 (1967).
6. L. Chevrolot, H.P. Husson, et P. Potier, *Tetrahedron*, **31**, 2491 (1975).
7. A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.P. Husson, J. de Rostolan, et P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5622 (1968).
8. E. Wenkert, C.J. Chang, H.P.S. Chawla, D.W. Cochran, E.W. Hagaman, J.C. King, et K. Orito, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3645 (1976).
9. D.S. Grierson, M. Vuilhorgne, H.P. Husson, et G. Lemoine, *J. Org. Chem.*, **47**, 4439 (1982).

Received 7 July 1986