

DEUX NOUVEAUX ALCALOÏDES BIS-INDOLIQUES DE *FLINDERSIA FOURNIERI* *

FRANÇOIS TILLEQUIN et MICHEL KOCH

Laboratoire de Matière Médicale, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
4 Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

(Reçu le 20 avril 1979)

Key Word Index—*Flindersia fournieri*; Rutaceae; bisindole alkaloids; 15'-hydroxy-14',15'-dihydroisoborrevérine; 15'-hydroxy-14',15'-dihydroborrévérine; chemical correlation.

INTRODUCTION

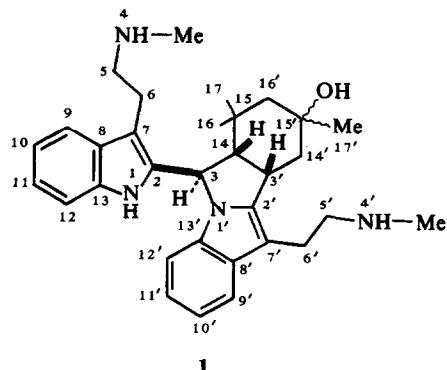
Nous avons précédemment décrit [1, 2] cinq alcaloïdes isolés de *Flindersia fournieri* Panch. et Seb., Rutacée néo-calédonienne. La présente publication relate la détermination de structure des deux alcaloïdes les plus polaires isolés des tiges feuillées de cette espèce. L' extraction et l'isolement des alcaloïdes seront décrits ultérieurement (Tillequin, F., Bert, M., Sevenet, T. et Koch, M., résultats non publiés).

RÉSULTATS

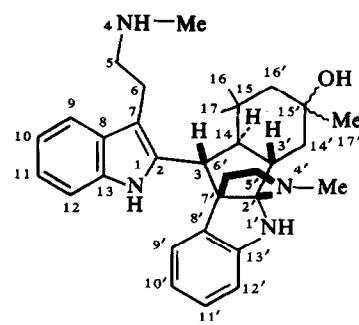
Deux alcaloïdes nouveaux sont isolés des tiges feuillées de *Flindersia fournieri*: l'hydroxy-15' dihydro-14',15' isoborrevérine 1 et l'hydroxy-15' dihydro-14',15' borrévérine 2. Leurs structures sont déterminées grâce à leurs données spectrales et confirmées par correlation chimique avec l'isoborrevérine 3.

L'hydroxy-15' dihydro-14',15' isoborrevérine n'a pu être encore obtenue à l'état cristallisé. Son spectre UV (EtOH): λ_{max} nm: 225, 286 et 294 est de type purement indolique. Le spectre IR, très voisin de celui de l'isoborrevérine, s'en distingue par la présence d'une bande hydroxyle à 3400 cm^{-1} . Le spectre de masse présente un pic moléculaire à $M^+ 498$, soit un gain de 18 unités de masse, correspondant à une molécule d'eau, par rapport à l'isoborrevérine. Les ions résultant de la perte d'une chaîne latérale à $m/e 455$ et des deux chaînes latérales à $m/e 412$ [1] sont également allourdis de 18 unités de masse, suggérant une hydratation au niveau de la double liaison du squelette isoborrevérine. Le spectre de RMN, du ^1H , en accord avec cette hypothèse, se distingue de celui de l'isoborrevérine d'une part par la disparition des signaux attribuables au proton oléfinique en 14' à 5.40 ppm et au méthyle porté par la carbone oléfinique 15' à 1.69 ppm, d'autre part par l'apparition d'un singulet de 3 protons à 1.26 ppm attribuable à un méthyle géminé à un groupement alcool tertiaire. L'ensemble de ces données permet d'envisager une structure d'hydroxy-15' dihydro-14',15' isoborrevérine 1. Cette structure est corroborée et la stéréochimie des carbones 3, 14 et 3' établie par déshydratation de l'alcaloïde naturel 1 par $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{C}_6\text{H}_6$ qui conduit à l'isoborrevérine 3.

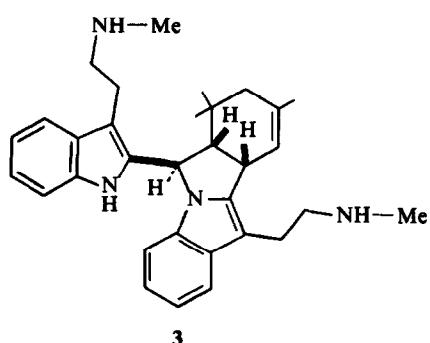
L'hydroxy-15' dihydro-14',15' borrévérine n'a pu être encore obtenue à l'état cristallisé. Son spectre UV (EtOH): λ_{max} nm: 226, 251 (ep.), 285 et 293 indique la présence conjointe d'un chromophore indole et d'un chromophore dihydroindole. Le spectre IR proche de



1



2



3

celui de la borrévérine s'en distingue par la présence d'une bande hydroxyle à 3400 cm^{-1} . Le pic moléculaire apparaît sur le spectre de masse à $M^+ 498$, indiquant un gain de 18 unités de masse, soit d'une molécule d'eau, par rapport à la borrévérine. La présence de pics intenses à $m/e 455$ et 412 est en faveur d'une hydratation au niveau du squelette borrévérine. La nature de ce

* Plantes de Nouvelle Calédonie: 60. 59: Voir référence [2].

squelette est confirmée par la présence d'un ion à m/e 172 traduisant l'existence d'un enchainement de type éserine [3]. L'existence sur le spectre de RMN du ^1H d'un signal de 3 protons à 1.21 ppm attribuable à un groupement méthyle géminé à une fonction alcool tertiaire permet d'envisager une structure d'hydroxy-15' dihydro-14',15' borrévérine 2. Cette structure est confirmée et la stéréochimie des carbones 3, 14 et 3' établie par corrélation chimique: l'alcaloïde 2, traité par $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{C}_6\text{H}_6$, subit une déshydratation suivie d'une transposition, précédemment décrite [4], conduisant à l'isoborrévérine 3.

DISCUSSION

Afin de préciser la configuration en 15' des deux alcaloïdes 1 et 2 ont été étudiés leurs spectres de RMN du ^1H à 400 MHz: un dédoublement du signal correspondant au méthyle 17' peut être alors observé. De plus, sur le spectre de RMN du ^{13}C de l'hydroxy-15' dihydro-14',15' isoborrévérine, trois signaux de carbones aliphatiques apparaissent dédoublés, notamment celui attribuable à C15' (à 71.3 et 66.2 ppm) (Tillequin, F., Rabaron, A. et Koch, M., résultats non publiés). Les deux alcaloïdes 1 et 2 présentent donc vraisemblablement, en solution à la température ordinaire, un équilibre conformationnel. Leur configuration en 15' demeure indéterminée.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

L'extraction et l'isolement des alcaloïdes de *Flindersia fournieri* seront décrits ultérieurement (Tillequin, F., Bert, M., Sevenet, T. et Koch, M., résultats non publiés).

Caractéristiques spectrales des alcaloïdes isolés. Hydroxy-15' dihydro-14',15' isoborrévérine 1: Base amorphe. $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}$. $[\alpha]_{578}^{20} 0^\circ$ (CHCl_3). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 225 (4.69), 286 (4.14), 294 (4.15). IR ν_{max} cm^{-1} : 3400, 2940, 2805, 1625, 1465, 1305, 1230, 750. SM: m/e (%): 498 (M^+) (9), 455 (33), 412 (62), 269 (20), 260 (28), 217 (95), 199 (97), 198 (98), 184 (93), 170 (34), 168 (40), 156 (98), 144 (100), 143 (88), 130 (84). RMN (80 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 0.59 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.43 (3H, s), 5.47–7.84 (8Ar-H), 8.76 (1H, ech. D_2O).

Hydroxy-15' dihydro-14',15' borrévérine 2: Base amorphe. $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}$. $[\alpha]_{578}^{20} 0^\circ$ (CHCl_3). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 226 (4.52), 251 (ep.) (3.97), 285 (4.07), 293 (4.06). IR ν_{max} cm^{-1} : 3400, 2930,

2860, 2800, 1605, 1490, 1470, 750, 740. SM: m/e (%): 498 (M^+) (21), 455 (100), 412 (84), 325 (15), 323 (13), 269 (18), 262 (14), 256 (17), 199 (21), 198 (29), 196 (30), 185 (31), 182 (48), 172 (32), 170 (39), 156 (61), 144 (85), 130 (45). RMN (80 MHz, CDCl_3 , TMS): 0.21 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.21 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.35 (1H, ech. D_2O), 4.17 (1H, ech. D_2O), 5.69–7.71 (8Ar-H), 7.30 (1H, ech. D_2O).

Corrélations chimiques. Déshydratation de l'hydroxy-15' dihydro-14',15' isoborrévérine 1. 60 mg d'hydroxy-15' dihydro-14',15' isoborrévérine 1 sont dissous dans 10 ml de C_6H_6 . Après addition de 0.2 ml d'acide TFA, la solution est maintenue à reflux sous agitation magnétique durant 1.5 hr. Le milieu réactionnel est ensuite additionné d'une solution de NH_4OH diluée puis extrait par 3 \times 20 ml de CHCl_3 . La solution chloroformique, lavée à l'eau puis séchée, est distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu brun obtenu (50 mg) permet d'isoler, après chromatographie sur colonne de silice 20 mg d'un produit identique à l'isoborrévérine 3. (UV, IR, SM, RMN, CCM).

Déshydratation et transposition de l'hydroxy-15' dihydro-14',15' borrévérine 2. 30 mg d'hydroxy-15' dihydro-14',15' borrévérine 2 sont dissous dans 5 ml de C_6H_6 . Après addition de 0.1 ml d'acide TFA, la solution est maintenue à reflux sous agitation magnétique pendant 1.5 hr. Le milieu réactionnel est ensuite additionné d'une solution de NH_4OH diluée puis extrait par 3 \times 10 ml de CHCl_3 . La solution chloroformique est lavée à l'eau, séchée et distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu brun obtenu (30 mg) présente en CCM une faible tache correspondant à la borrévérine ainsi qu'une tache plus intense correspondant à l'isoborrévérine 3. Par chromatographie sur colonne de silice, 10 mg de cette dernière sont isolés et identifiés par comparaison à un échantillon authentique (UV, IR, SM, RMN, CCM).

Remerciements—Nous tenons à remercier Le Dr. S. K. Kan (Institut d'Electronique Fondamentale, 91-Orsay), à qui nous sommes redevables des spectres de RMN du ^1H à 400 MHz.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tillequin, F., Koch, M., Bert, M. et Sevenet, T. (1979) *Lloydia* **42**, 92.
2. Tillequin, F. et Koch, M. (1979) *Phytochemistry* **18**, 2066.
3. Budzikiewicz, H., Djerassi, C. et Williams, D. H. (1964) *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*. Vol. 1, p. 162. Holden-Day, San Francisco.
4. Tillequin, F., Koch, M., Pousset, J. L. et Cave, A. (1978) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 826.