

CHIMIE ORGANIQUE. — Nouveaux alcaloïdes extraits des graines de *Aspidosperma album* (Vahl) R. Bent. (Apocynacées). Note (*) de Miguel Urrea, Alain Ahond, Henri Jacquemin (1), Siew-Kwong Kan (2), Christiane Poupat, Pierre Potier et Maurice-Marie Janot, membre de l'Académie.

Vingt-cinq alcaloïdes ont été séparés des graines de *Aspidosperma album*, quatorze d'entre eux ont été identifiés à des composés connus; des onze nouveaux, trois ont pu être caractérisés : (+) sitsirikine, (+) épi-16 sitsirikine et (-) alalakine.

From the seeds of Aspidosperma album twenty five alkaloids have been isolated, fourteen being identified as known compounds, while three new ones have been characterized as: (+) sitsirikine, (+) epi-16 sitsirikine and (-) alalakine.

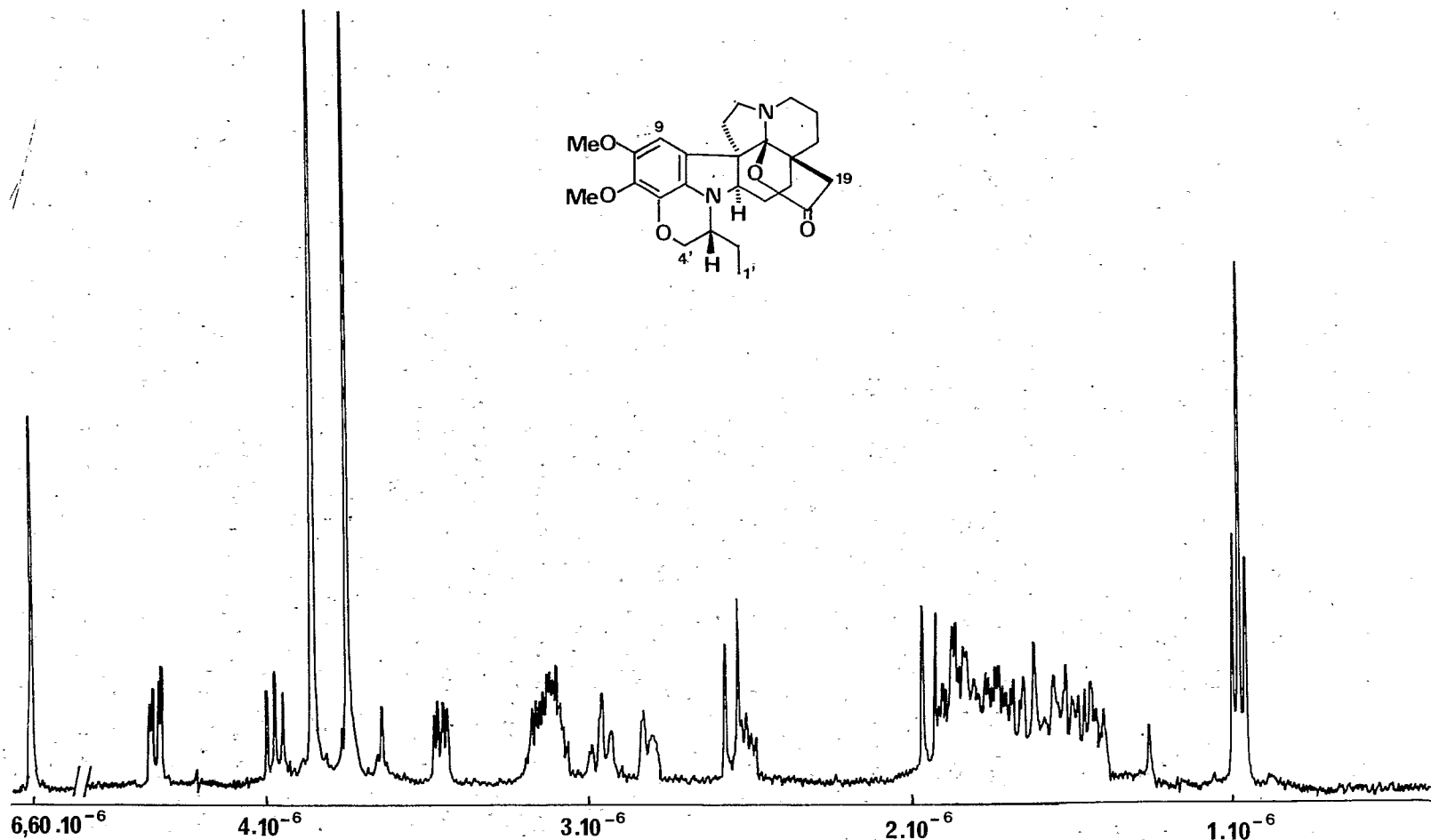
Si de nombreuses espèces du genre *Aspidosperma* (3) ont déjà été étudiées, peu l'ont été pour leurs fruits (4). Or, il a été fréquemment observé que les graines d'Apocynacées étaient plus riches en alcaloïdes que les autres parties de la même plante tout en renfermant un nombre moindre de composés. Ainsi, les graines de *A. fendleri* (4 a) renferment quatre alcaloïdes parmi lesquels la (+) fendlérine 1a est majoritaire tandis que dans celles de *A. exaltatum* (4 b) on en compte huit, le plus abondant étant la (+) O-déméthylpalosine 2a. Si le ou les alcaloïdes majoritaires ont un intérêt pharmacologique ou constituent un intermédiaire de synthèse, les graines deviennent une matière première de choix.

Aspidosperma album (alalaka, en langue Wayapi) a fait l'objet de peu de travaux : seules les écorces de tiges ont été étudiées (5). Dix alcaloïdes en ont été séparés. Contre toute attente, des graines, récoltées en Guyane française (6) (Trois Sauts, Haut-Oyapock), nous avons isolé vingt-cinq alcaloïdes, le péricarpe des fruits n'en contenant pas. L'extraction a été faite, après dégraissage, selon un procédé déjà décrit (7), en continu, par l'éther d'abord (rendement : 37,5 g/kg), puis par le chloroforme (rendement : 1,5 g/kg). Les différents alcaloïdes ont été isolés et purifiés par chromatographies successives sur colonnes et sur couche épaisse de gel de silice. Quatorze alcaloïdes ont été identifiés à des composés connus grâce à leurs constantes physiques et leurs données spectrales, voire par comparaison directe avec des échantillons de référence (8) : déjà séparés des écorces de tiges de *Aspidosperma album* (5) : (-) québrachamine 4; (+) aspidolimidine 1c, (+) fendlérine 1a, isolés d'autres espèces d'*Aspidosperma* (3) : (+) aspidospermidine 2b, (+) limaspermine 2c, (+) méthoxy-11 limaspermine 2d, (-) déméthoxy-12 aspidospermine 2e, (+) oxo-18 O-méthyl aspidoalbine 3a et nouveaux dans le genre *Aspidosperma* (3) : (+) vincadiformine 5, (+) condylocarpine 6a, (+) tubotaiwine 6c, (±) vincamine 7, (±) andranginine 8 et (-) isositsirikine 9a. Vincadiformine et fendlérine représentent respectivement 13,3 g et 7,9 g/kg, les douze autres, ensemble, 1,1 g/kg. Les résultats obtenus en RMN du carbone pour certains d'entre eux, seront donnés plus loin.

Onze alcaloïdes n'ont pu être identifiés à des composés déjà décrits : purifiés, ils représentent environ 0,1 g/kg. Ces faibles quantités ont empêché l'élucidation de la structure de huit d'entre eux.

Les trois autres, deux de type corynane, la (+) sitsirikine et un de ses épimères, et un de type aspidospermane, sont isolés pour la première fois.

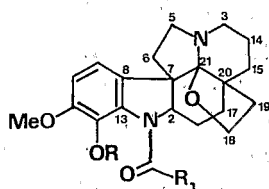
Des deux premiers (colorés en vert clair par le C.A.S. (9) en anglais Ceric Ammonium Sulfate), le plus polaire est la (+) sitsirikine 9b : la (-) sitsirikine a probablement été isolée par G. Spiteller (10) et décrite, mélangée à la (-) dihydro-18, 19 sitsirikine, par



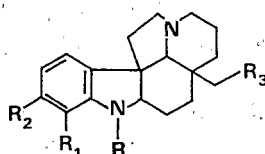
Spectre de R.M.N. ¹H de l'alalakinine enregistré à 400 MHz. I.E.F. (Orsay)

J.-P. Kutney ⁽¹¹⁾: Le composé isolé de *A. alba*, pur, F 218-20° (CHCl₃) a un pouvoir rotatoire positif $[\alpha]_D + 23^\circ$ (MeOH). La réduction par le borohydrure de sodium de la (-) déméthylcorynanthéine ⁽¹²⁾ donne un produit identique au composé isolé de la plante au pouvoir rotatoire près.

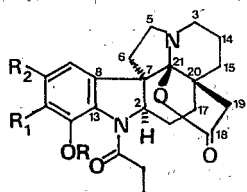
Le deuxième alcaloïde, amorphe, $[\alpha]_D + 218^\circ$ (MeOH), présente un spectre ultraviolet de type indolique et un spectre infrarouge de composé à jonction C-D transquinolizidine (bandes de Bohlmann, 2 920, 2 850, 2 820 et 2 760 cm⁻¹; CHCl₃) où l'on remarque également



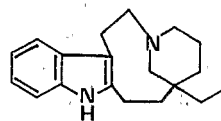
1a R=H R₁=Et
1b R=Me R₁=Et
1c R=H R₁=Me



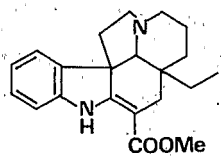
2a R=COEt R₁=OH R₂=H R₃=Me
2b R=R₁=R₂=H R₃=Me
2c R=COEt R₁=OH R₂=H R₃=CH₂OH
2d R=COEt R₁=OH R₂=OMe R₃=CH₂OH
2e R=COMe R₁=R₂=H R₃=Me



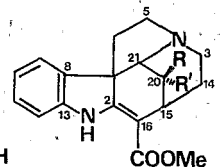
3a R=Me R₁=R₂=OMe
3b R=R₁=R₂=H



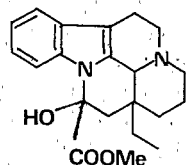
4



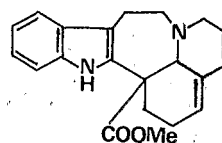
5



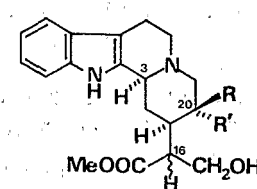
6a R + R' = éthylidène
6b 6a dihydro-2,16
6c R' = H R = Et



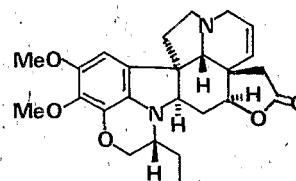
7



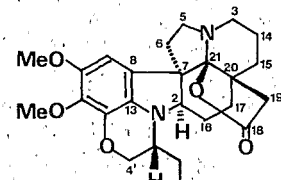
8



9a R + R' = éthylidène (19,18)
9b R=H R' = vinylidène (19,18)



10



11

la présence d'un hydroxyle et d'une fonction carbonyle d'ester (1 725 cm⁻¹; 1 710 cm⁻¹ pour la (+) sitsirikine). Le spectre de masse ⁽¹³⁾ montre les mêmes fragmentations que la (+) sitsirikine. Le spectre de RMN (acétone-D₆; 90 MHz) : 10, 17.10⁻⁶ (s épais) H-N; 7,39.10⁻⁶ et 7,02.10⁻⁶ (2 m) 4 H aromatiques; 5,72.10⁻⁶ (ddd, J = 16,9 et 8 Hz) H-C-19; 5,24.10⁻⁶ (dd, J = 16 et 3 Hz) H trans-C-18; 5,18.10⁻⁶ (dd, J = 9 et 3 Hz) H cis-C-18; 3,69.10⁻⁶ (s) H₃O-CO est également proche de celui de la (+) sitsirikine; dans le spectre de celle-ci, le méthoxyle est à 3,64.10⁻⁶ et les deux protons de l'alcool sont facilement observables à 3,87.10⁻⁶ (m) [4,40.10⁻⁶ (m) dans le cas de l'acétate d'alcool]. Le dichroïsme circulaire $[\theta]_{270}^{EtOH} + 2 950$ indique une position α du proton en C-3.

L'ensemble de ces données spectrales nous permet d'identifier ce composé à la (+) épi-16 sirsirikine **9 b**.

Le dernier composé isolé, $F = 195^\circ$ (acét.-hex.), $[\alpha]_D^{25} -38^\circ$ (CHCl_3), présente un spectre ultraviolet de type obscurinervine **10** ⁽¹⁴⁾ sans changement en milieu acide ou alcalin $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ) : 221 (4,53), 250 (3,18), 256 (3,97), 261 ép (3,89), 310 (3,66). Sur le spectre infrarouge on remarque une double bande à $1775-1755 \text{ cm}^{-1}$ attribuable à une lactone cyclopentanique du type de l'oxo-18 O-méthyl-aspidalbine **3 a** ⁽¹⁵⁾ ou de la cimicine **3 b** ⁽¹⁶⁾. Le spectre de masse M^+ 440 (100 %) présente des pics généralement de faible intensité ($< 10\%$) m/e 425, 411, 396, 260, 244, 237 (28 %), 236 (28 %), 206, 174 (17 %), 161 (65 %), 160 (90 %), 136, 132. Certains de ces pics (260 et 244) sont caractéristiques de la partie indolique type obscurinervine, tandis que d'autres (174, 161, 136 et 132) le sont de la partie pipéridinique de l'oxo-18 O-méthyl aspidalbine. L'étude du spectre de RMN (CDCl_3 , 240 et 400 MHz) ⁽¹⁷⁾ montre la présence d'un proton aromatique à $6,60 \cdot 10^{-6}$ (s) H-C-9, de deux protons à $4,36 \cdot 10^{-6}$ (dd, $J = 12$ et 3 Hz) et $3,93 \cdot 10^{-6}$ (dd, $J = 12$ et 12 Hz) H_2 -C-4', de deux méthoxyles à $3,84 \cdot 10^{-6}$ et $3,75 \cdot 10^{-6}$, d'un système AB à $2,56 \cdot 10^{-6}$ et $1,95 \cdot 10^{-6}$ (2 d, $J = 18$ Hz) H_2 -C-19 et d'un méthyle à $0,98 \cdot 10^{-6}$ (t, $J = 8$ Hz) H_3 -C-1'.

Un spectre de ce même produit a été enregistré pour la première fois à 400 MHz (fig.).

L'ensemble de ces données spectrales nous permet de proposer la formule **11** pour ce nouvel alcaloïde dihydroindolique, que nous avons appelé l'alalachine.

Enfin et afin de compléter les études par RMN du carbone des alcaloïdes de type aspidospermane [⁽¹⁶⁾, ⁽¹⁸⁾], les spectres de la fendlérine **1 a**, l'oxo-18 O-méthylaspidalbine **3 a**, la condylocarpine **6 a**, la tubotaïwine **6 c** ainsi que deux composés hémisynthétiques **1 b** et **6 b**, ont été enregistrés ⁽¹⁹⁾.

1 a : (10^{-6}), 69,4 (C-2), 43,8 (C-3), 48,7 (C-5), 32,8 (C-6), 57,4 (C-7), 136,9 (C-8), 114,5 (C-9), 110,2 (C-10), 149,2 (C-11), 132,4 (C-12), 128,2 (C-13), 20,9 (C-14), 34,4 (C-15), 24,9 (C-16), 26,3 (C-17), 65,1 (C-18), 36,3 (C-19), 39,6 (C-20), 101,6 (C-21), 172,3 (N-C=O), 28,2 (CH_2), 9,7 (CH_3 -), 56,3 (CH_3 -O-C-11); **3 a** : (10^{-6}), 67,9 (C-2), 43,6 (C-3), 48,7 (C-5); 33,6 (C-6), 59,6 (C-7), 134,1 (C-8), 104,1 (C-9), 151,8 (C-10), 141,8 (C-11), 144,6 (C-12), 127,2 (C-13), 20,4 (C-14), 34,2 (C-15), 24,3 (C-16), 25,3 (C-17), 176,5 (C-18), 42,7 (C-19), 40,5 (C-20), 108,1 (C-21), 174,9 (N-C=O), 27,6 (CH_2), 9,9 (CH_3), 56,3 (CH_3 -O-C-10), 60,3 et 61,3 (CH_3 -O-C-4 et C-12); **6 a** : (10^{-6}), 167,3 (C-2), 45,2 (C-3), 52,9 (C-5), 45,9 (C-6), 59,9 (C-7), 137,4 (C-8), 120,5 (C-9), 119,6 (C-10), 127,0 (C-11), 109,2 (C-12), 144,0 (C-13), 28,4 (C-14), 29,0 (C-15), 101,0 (C-16), 12,9 (C-18), 116,5 (C-19), 135,0 (C-20), 68,6 (C-21), 168,7 (C=O), 50,8 (CH_3 -O); **6 c** : (10^{-6}), 170,3 (C-2), 43,6 (C-3), 53,7 (C-5), 45,2 (C-6), 54,8 (C-7), 136,7 (C-8), 121,2 (C-9), 119,6 (C-10), 127,4 (C-11), 109,8 (C-12), 143,6 (C-13), 28,5 (C-14), 30,6 (C-15), 95,7 (C-16), 11,6 (C-18), 23,8 (C-19), 40,9 (C-20), 65,5 (C-21), 168,8 (C=O), 51,2 (CH_3 -O); **1 b** : (10^{-6}), 58,4 (C-7), 134,4 (C-8), 119,5 (C-9), 108,9 (C-10), 152,3 (C-11), 139,0 (C-12), 134,7 (C-13), 174,6 (N-C=O) 59,9 (CH_3 -O-C-12); les déplacements chimiques des autres carbones sont identiques à ceux de **1 a**; **6 b** : (10^{-6}), 75,0 (C-2), 43,8 (C-3), 54,8 (C-5), 46,0 (C-6), 57,1 (C-7), 135,9 (C-8), 121,2 (C-9), 118,8 (C-10), 127,1 (C-11), 109,0 (C-12), 149,3 (C-13), 32,8 (C-14), 27,6 (C-15), 38,2 (C-16), 12,6 (C-18), 117,0 (C-19), 133,0 (C-20), 64,7 (C-21), 173,9 (C=O) 51,9 (CH_3 -O). C. KAN (Communication personnelle).

(*) Séance du 3 juillet 1978.

(1) Adresse actuelle : Centre O.R.S.T.O.M. de Cayenne, B.P. n° 165, 97301 Cayenne Cedex, Guyane.

(2) Adresse actuelle : Institut d'Électronique fondamentale, 91405 Orsay.

(3) B. GILBERT, *The Alkaloids*, R. H. F. MANSKE, ed., Academic Press, New York, 8, 1965, p. 335; D. GANZINGER et M. HESSE, *Lloydia*, 39, 1976, p. 326.

(4) (a) R. H. BURNELL, J. D. MEDINA et W. A. AYER, *Chem. and Ind.*, London, 1964, p. 235; *Canad. J. Chem.*, 44, 1966, p. 28; (b) J. D. MEDINA et J. A. HURTADO, *Planta Medica*, 32, 1977, p. 130.

(5) (a) C. DJERASSI, L. D. ANTONACCIO, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON et B. GILBERT, *Tetrahedron Letters*, 1962, p. 1001; (b) C. FERRARI et L. MARION, *Canad. J. Chem.*, 42, 1964, p. 2705.

- (⁶) Un échantillon d'herbier a été déposé au Muséum national d'Histoire naturelle de Paris sous le n° H. J. 1713.
- (⁷) C. POUPAT et T. SÉVENET, *Phytochemistry*, 14, 1975, p. 1881.
- (⁸) Échantillons de référence aimablement fournis par M^{mes} A. Henriquez, C. Kan, N. Langlois et MM. M. Damak, J. P. Paccioni et C. Thal.
- (⁹) N. F. FARNSWORTH, R. N. BLOOMSTER, D. DAMRATOSKI, W. A. MEER et L. V. CAMMARATO, *Lloydia*, 27, 1964, p. 302.
- (¹⁰) G. SPITELLER et M. SPITELLER-FRIEDMANN, *Monatsh. Chem.*, 94, 1963, p. 779.
- (¹¹) J. P. KUTNEY et R. T. BROWN, *Tetrahedron Letters*, 1963, p. 1815; *Tetrahedron*, 22, 1966, p. 321.
- (¹²) Échantillon de (-) O-déméthyl corynanthéine aimablement donné par M^{lle} M. Pais et M. R. Goutarel.
- (¹³) Spectre enregistré sur appareil « I.M.S. » 50 à 70 eV par J.-P. Cosson.
- (¹⁴) K. S. BROWN et C. DJERASSI, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 1964, p. 2451.
- (¹⁵) K. S. BROWN, W. E. SANCHEZ, A. de A. FIGUEIREDO et J. M. FERREIRA-FILHO, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 1966, p. 4984.
- (¹⁶) M. P. CAVA, M. V. LAKSHMIKANTHAM, S. K. TALAPATRA, P. YATES, I. D. RAE, M. ROSENBERGER, A. G. SZABO, B. DOUGLAS et J. A. WEISSBACH, *Canad. J. Chem.*, 51, 1973, p. 3102.
- (¹⁷) S. K. KAN, P. GONORD, C. DURET, S. SALSET et C. VIBEL, *Revi Sc. Instrum.*, 44, 1973, p. 1725; M. D. SAUZADÉ et S. K. KAN, *Advances in Electronics and Electron Physics*, 34, 1973, p. 1.
- (¹⁸) E. WENKERT, D. W. COCHRAN, E. W. HAGAMAN, E. M. SCHELL, N. NEUSS, A. S. KATNER, P. POTIER, C. KAN, M. PLAT, M. KOCH, H. MEHRI, J. POISSON, N. KUNESCH et Y. Y. ROLLAND, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 1973, p. 4990; R. GOUTAREL, M. PAIS, H. E. GOTTLIEB et E. WENKERT, *Tetrahedron Letters*, 1978, p. 1235 et réf. (⁶).
- (¹⁹) Les spectres de découplage total et de découplage partiel ont été enregistrés sur appareil « Bruker HX 90E » (22,3 MHz) et « WP 60 » (15,08 MHz) en solution dans le chloroforme deutérié, le tétraméthylsilane servant de référence, par M^{me} C. Fontaine et MM. G. Berenger et B. Septe.

Institut de Chimie des Substances naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette.