

ALCALOIDES D'ARALIOPSIS SOYAUXXII. ISOLEMENT D'UN NOUVEL ALCALOÏDE, L'ARALIOPSISINE

J. VAQUETTE,* M. S. HIFNAWY,* J. L. POUSSET,* A. FOURNET,† A. BOUQUET† et A. CAVÉ*

*Laboratoire de Matière Médicale, Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Université Paris XI, 92290 Chatenay Malabry, France;

†Centre O.R.S.T.O.M. de Brazzaville, R.P. Congo

(Received 14 October 1975)

Key Word Index—*Araliopsis soyauxii*; Rutaceae; bark alkaloids; furoquinolines; araliopsine; hydroxyisopropyl dihydrofuro-2-quinolone.

Abstract—Six alkaloids have been isolated from root bark of *Araliopsis soyauxii*. Five are known, maculine, flindersiamine, skimmianine, (–) ribalinine, (+) isoplatydesmine and the sixth, araliopsine is new; its structure has been established as hydroxyisopropyl dihydrofuro-2-quinolone. From the trunk bark four alkaloids have been isolated: flindersiamine, kokusaginine (–) ribalinine, (+) isoplatydesmine.

INTRODUCTION

Genre typiquement africain, l'*Araliopsis*, famille des Rutacées, sous famille des Toddalioidées, tribu des Toddaliées, est caractérisé par des fleurs tétramères mal connues à ovaire formé de quatre carpelles, et par un fruit drupiforme, charnu, à quatre noyaux durs contenant chacun deux graines sans albumen; les feuilles sont pentafoiolées. Ce sont des grands arbres de la zone forestière humide d'Afrique Occidentale, en général assez rares et de répartition limitée [1]. Le genre comprend deux espèces voisines représentées par *Araliopsis tabouensis* Aubrev. et Pellegr. et *A. soyauxii* Engl. *Araliopsis soyauxii*, arbre de moyennes dimensions, est une espèce typiquement gabonaise, mais elle a été signalée dans la province de Calabar en Nigéria méridionale et sa présence est possible au Cameroun. Les tests chimiques [2,3] indiquent la présence d'alcaloïdes en quantité notable dans les écorces de racines et de tronc, ainsi que des terpènes. Des terpènes et des alcaloïdes ont été isolés de l'espèce voisine, *Araliopsis tabouensis* [4].

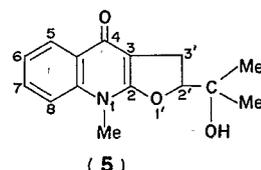
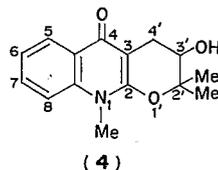
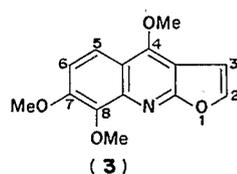
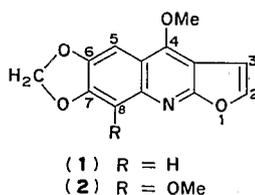
Ce travail concerne uniquement les alcaloïdes et a été effectué sur des échantillons (écorces de racines et de tronc) récoltés dans le Massif du Chaillu, à la frontière gabonaise (Herbier P. Sita n° 3332).

RESULTATS

Ecorces de racines

Extraction, isolement, identification des alcaloïdes. L'extraction, menée de manière classique, fournit les alcaloïdes totaux avec un rendement de 1,47%. L'examen en CCM de cet extrait, indique la présence de six alcaloïdes, dont un très nettement majoritaire; ces alcaloïdes sont séparés par plusieurs chromatographies sur colonnes d'alumine et de silice complétées par des chromatographies préparatives sur couche mince de silice. Parmi ces alcaloïdes, cinq sont connus; trois d'entre eux sont des furoquinoléines: la maculine 1 [5], la flindersiamine 2 [5] et la skimmianine 3 [6]; les deux autres sont des quinolones: une pyranno-4-quinolone, la (–) ribalinine 4 [7]

et une hydroxyisopropyl dihydrofuro-4-quinolone, la (+)-isoplatydesmine 5 [8]; cette dernière est l'alcaloïde majoritaire des écorces de racines (60% des alcaloïdes totaux); l'identification de ces alcaloïdes a été faite par l'étude de leurs constantes et données spectrales, complétée, pour la maculine et la skimmianine, par une comparaison avec des échantillons authentiques (F, F mélangé, IR, RMN).



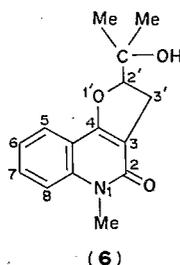
Le sixième alcaloïde est nouveau, et nous l'avons dénommé araliopsine. L'araliopsine cristallise dans le CHCl_3 sous forme de cristaux beiges, F 152°, $[\alpha]_D + 40^\circ$ (CHCl_3 , C = 1). Sa formule brute est $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$, confirmée par spectrométrie de masse, $\text{M}^+ 259$. Le spectre UV est caractéristique d'une quinolone. Il n'est pas modifié en milieu acide, ce qui est en faveur d'une 2-quinolone [9].

L'analyse du spectre de RMN indique la présence d'un N-méthyle (singulet de trois protons à 3,58 ppm); de deux méthyles (singulets de trois protons à 1,25 et 1,33 ppm); d'un hydroxyle (signal d'un proton à 2,81 ppm, échangeable par deutériation); de deux protons (doublet à 3,15 ppm, J = 9 Hz); d'un proton voisin (triplet à 4,85 ppm, J = 9 Hz); de quatre protons benzéniques (multiplets entre 6,96 et 7,83 ppm); le fait que le signal dû au proton benzénique en 5 (multiplet de 7,61 à 7,83 ppm) ne soit pas déplacé vers les champs faibles,

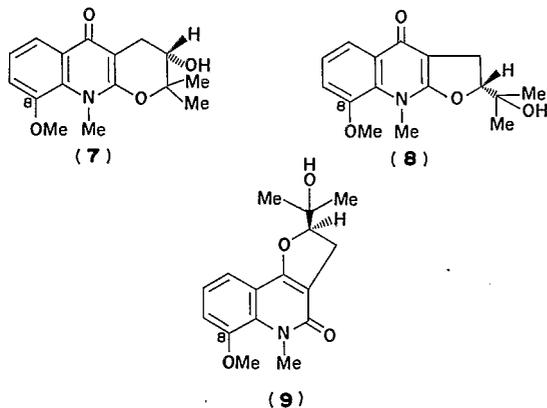
O. R. S. T. O. M.

indique qu'il n'est pas à proximité de la fonction carbonyle de la quinolone, et confirme que cette fonction carbonyle est bien située en 2.

Le groupement hydroxyle peut être alcoolique ou phénolique; l'absence d'effet bathochrome en milieu alcalin dans le spectre UV prouve qu'il s'agit d'un groupement alcool; l'impossibilité d'acétyle à froid par l'anhydride acétique en milieu pyridiné ce groupement alcool est en faveur d'un groupement alcool tertiaire; la présence, dans le spectre de masse, d'un pic important à M-59 (*m/e* 200), indique que ce groupement alcool est inclus dans une chaîne hydroxyisopropyle [10]. Donc, la position 2' ou 3' s'avère porter la chaîne hydroxyisopropyle. La proximité de l'oxygène du cycle furannique influe sur les protons en 2' en les déplaçant vers les champs faibles. Etant donné qu'un seul proton résonne à 4,85 ppm, on en déduit que la chaîne hydroxyisopropyle est fixée en 2'. La structure de l'araliopsine est donc la structure 6, celle d'un isomère angulaire de l'isoplatydesmine 5. Cette structure est d'ailleurs en parfait accord avec la biogenèse de ce type d'alcaloïdes [11].



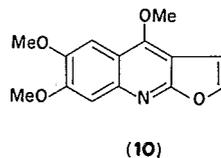
Configuration de la (-) ribalinine 4, la (+) isoplatydesmine 5 et la (+) araliopsine 6: La structure plane de ces alcaloïdes étant établie, il existe deux possibilités de position, en α ou β , pour les groupements hydroxyle de la (-) ribalinine 4 et hydroxyisopropyle de la (+) isoplatydesmine 5 et de la (+) araliopsine 6. L'étude des spectres de RMN de ces alcaloïdes et en particulier des constantes de couplage observées pour les protons en 3' de la (-) ribalinine 4 et en 2' de la (+) isoplatydesmine 5 et la (+) araliopsine 6, ne permettent pas de trancher en faveur d'une position α ou β pour ces protons [12]; en effet la ribalinine 4, l'isoplatydesmine 5 et l'araliopsine 6 ont des structures très proches de celles de l'isobalfouridine 7, la balfouridine 8 et la pseudobalfouridine 9 qui ne diffèrent des précédentes que par la présence d'un groupement méthoxy supplémentaire en position 8. La configuration absolue de ces produits a été déterminée par synthèse [13,14] et aucune différence



significative ne peut être observée entre les positions des signaux et les constantes de couplage en fonction des configurations [15].

Par contre, étant donnée la présence d'un seul carbone asymétrique dans ces six alcaloïdes, il n'existe que deux isomères optiquement actifs pour chacun d'entre eux; on peut donc raisonnablement penser que la (-) ribalinine 4, la (+) isoplatydesmine 5 et la (+) araliopsine 6 possèdent des configurations identiques à celles de la (-) isobalfouridine 7, la (+) balfouridine 8 et la (+) pseudobalfouridine 9; c'est à dire que le groupement hydroxyle de la (-) ribalinine 4 est en α , et que les groupements hydroxyisopropyle de la (+) isoplatydesmine 5 et de la (+) araliopsine 6 sont respectivement en α et en β . Ces hypothèses devront être confirmées par la synthèse de ces trois alcaloïdes, synthèse qui est actuellement en cours.

Ecorces de tronc. L'extraction, menée de manière classique, fournit les alcaloïdes totaux avec un rendement de 1%. L'examen en CCM de cet extrait révèle la présence de quatre alcaloïdes principaux; ces alcaloïdes sont séparés par chromatographie sur colonne de silice. L'étude des constantes et données spectrales de ces alcaloïdes a permis de les identifier à deux furoquinoléines, la flindersiamine 2 et la kokusaginine 10 [5], et à deux quinolones, la (-) ribalinine 4 et la (+) isoplatydesmine 5; cette dernière est l'alcaloïde majoritaire des écorces de tronc (30% des alcaloïdes totaux). Cette étude est complétée pour la kokusaginine 10, la (-) ribalinine 4 et la (+) isoplatydesmine 5 par la comparaison avec des échantillons authentiques (F, F mélangé, IR, RMN).



PARTIE EXPERIMENTALE

Ecorces de racines

Extraction et chromatographie des alcaloïdes. 650 g d'écorces de racines pulvérisées sont soumis à une extraction en Soxhlet par Ether de pétrole en milieu neutre, puis par CHCl_3 après alcalinisation par NH_4OH au 1/2. L'extrait CHCl_3 est concentré et fournit, après une extraction acide-base, 9,60 g d'alcaloïdes totaux (rendement de l'extraction: 14,70 g/kg). 9,60 g d'alcaloïdes totaux sont chromatographiés sur 280 g d'alumine Merck standard (activité I). L'élué est faite par fractions de 300 ml avec des solvants de polarité croissant (C_6H_6 - CHCl_3 et puis CHCl_3 - MeOH).

Isolement de la 1-3. 193 mg des fractions 4 à 8 éluées par le mélange C_6H_6 - CHCl_3 (9:1) sont séparés par chromatographie sur couche mince de Kieselgel GF 254 alcalin (NaOH 5%). Le solvant développant est le mélange Toluène-EtOAc- HCO_2H (5:4:1). **Maculine 1.** L'élué de la bande de R_f 0,70 par le mélange CHCl_3 - MeOH (3:1) donne 30 mg de produit qui cristallise dans Me_2CO sous forme de paillettes beiges, F 194°. Il n'y a pas de dépression du point de fusion par mélange avec un échantillon authentique de maculine. **Flindersiamine 2.** L'élué de la bande de R_f 0,50 par le mélange CHCl_3 - MeOH (3:1) donne 50 mg de produit qui cristallise dans C_6H_6 sous forme de cristaux blancs, F 215°. SM: M^+ 273 ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$); *m/e*: 258,244,228,213. $\text{UV}_{\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}}$ nm (log ϵ): 253 (4,53) et 311 (3,76). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3000, 2950, 1645, 1535, 1105, 990, 850. RMN (CDCl_3): 1 OMe en 8 (*s*,3*p*) à 4,25 ppm; 1 OMe en 4 (*s*,3*p*) à 4,36 ppm; 1 OCH_2O en 6-7 (*s*, 2*p*) à 6,05 ppm; 2 H furanniques en 3 et 2 (2*d*, 2*p*, J 3Hz) à 6,96 et 7,55 ppm; 1 H benzénique en 5 (*s*, 1*p*) à 7,25 ppm.

Skimmianine 3. L'élution de la bande de R_f 0,40 donne 90 mg de produit qui cristallise dans Et_2O sous forme de cristaux blancs, F 177°. Il n'y a pas de dépression du point de fusion par mélange avec un échantillon authentique de skimmianine.

Isolement de **6a**, **4** et **5**. Les fractions 22-35 (3,645 g) éluées par le mélange $\text{C}_6\text{H}_6\text{-CHCl}_3$ (6:4) sont chromatographiées sur 110 g de Kieselgel Merck 60 (70-230 mesh ASTM). L'élution est faite par fractions de 200 ml avec des solvants de polarité croissante. (+)-*Araliopsine* **6**. L'élution par CHCl_3 donne 342 mg d'un alcaloïde qui cristallise dans CHCl_3 sous forme de cristaux beiges, F 152°, $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$ (CHCl_3 , $C = 1$). SM: $M^+ 259$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$); m/e : 244, 226, 200, (100%), 188, 173, 144. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm) (log ϵ): 232 (4,41), 286 (3,87), 296 (3,94), 319 (3,88), 331 (3,80). Le spectre UV n'est modifié ni en milieu acide, ni en milieu alcalin. IR (CHCl_3) ν cm^{-1} : 3400, 1680, 1645, 1615, 1590. (-)-*Ribalinine* **4**, (+)-*isoplatydesmine* **5**. L'élution par le mélange $\text{CHCl}_3\text{-AcOEt}$ (4:1) donne un mélange de deux alcaloïdes (2g). Ce mélange est chromatographié sur 90 g de Kieselgel Merck 60 (70-230 mesh ASTM). L'élution par le mélange EtOAc-MeOH (49:1) donne successivement 400 mg de (-) ribalinine et 640 mg de (+)-isoplatydesmine. (-)-*Ribalinine* **4**. Cristallise dans MeOH sous forme de cristaux beiges, F 232°, $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (CHCl_3 , $C = 1$) SM: $M^+ 259$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$); m/e 244, 230, 226, 216, 200, 188 (100%), 134. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm) (log ϵ): 238 (4,41), 316 (3,97), 328 (3,95). $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH+HCl}}$ (nm) (log ϵ): 237 (4,58), 299 (4,02). $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH+NaOH}}$: le spectre n'est pas modifié. IR (CHCl_3) ν cm^{-1} : 3300, 2990, 1680, 1640, 1550. RMN (CDCl_3): 2 Me (2s, 6p) à 1,33 et 1,53 ppm; 2 H en 4' (d, 2p, J 5Hz) à 2,92 ppm; 1 N-Me (s, 3p) à 3,51 ppm; 1 H en 3' (t, 1p, J 5Hz) à 3,91 ppm; 1 OH alcoolique (s mal défini, 1p) à 4,51 ppm; 3 H benzéniques en 6, 7, 8 (m, 3p) de 7,10 à 7,70 ppm; 1 H benzénique en 5 (m, 1p) de 8,23-8,36 ppm. (+)-*Isoplatydesmine* **5**. Cristallise dans CHCl_3 sous forme de cristaux chamois, F 191°, $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ (CHCl_3 , $C = 1$). SM: $M^+ 259$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$); m/e 244, 226, 216, 200 (100%), 188, 134. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm) (log ϵ): 216 (4,39), 236 (4,35), 250 ép. (4,13), 298 ép. (3,89), 308 (4,01), 319 (3,97). $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH+HCl}}$ (nm) (log ϵ): 217 (4,43), 235 (4,52), 293 (4,05), 300 ép. (4,03), 312 ép. (3,82). $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH+NaOH}}$: le spectre n'est pas modifié. IR (CHCl_3) ν cm^{-1} : 3350, 2990, 1645, 1605, 1560, 1530, 1480. RMN (CDCl_3): 2 Me (2s, 6p) à 1,28 et 1,35 ppm; 2 H en 3' (d, 2p, J 9Hz) à 3,21 ppm; 1 N-Me (s, 3p) à 3,56 ppm; 1 OH alcoolique (s mal défini, 1p) à 3,83 ppm; 1 H en 2' (t, 1p, J 9Hz) à 4,83 ppm; 3 H benzéniques en 6, 7, 8 (m, 3p) de 7,03-7,66 ppm; 1 H benzénique en 5 (m, 1p) de 8,20 à 8,46 ppm. 1 g de (+)-isoplatydesmine est extrait également lors de la chromatographie sur colonne d'alumine par élution au CHCl_3 et au mélange $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (4:1).

Écorces de tronc

Extraction et chromatographie des alcaloïdes. 450 g d'écorces de tronc pulvérisés sont soumis à une Soxhlet extraction par CHCl_3 après alcalinisation par NH_4OH au 1/2. L'extrait chloroformique est concentré et fournit 4,60 g d'alcaloïdes totaux bruts (rendement de l'extraction: 10 g/kg). 2 g d'alcaloïdes totaux bruts sont chromatographiés sur 120 g de Kieselgel Merck 60 (70-230 mesh ASTM). L'élution est faite par fractions de 250 ml, avec des solvants de polarité croissante.

Isolement des alcaloïdes. L'élution par le mélange $\text{C}_6\text{H}_6\text{-AcOEt}$ (49:1) fournit successivement la flindersiamine **2** (40 mg) et la kokusaginine **10** (35 mg). Pour cette dernière, le mélange avec un échantillon authentique ne donne pas de dépression du point de fusion (F 165°). L'élution par le mélange AcOEt-MeOH (19:1) donne 45 mg de (-)-ribalinine **4**. L'élution par le mélange AcOEt-MeOH (1:1) donne 115 mg de (+)-isoplatydesmine **5**.

BIBLIOGRAPHIE

1. Letouzey, R. (1963) *Flore du Gabon*, Vol. 6. Muséum d'Histoire Naturelle, Paris.
2. Bouquet, A. et Debray, M. (1974) *Travaux et Documents de l'ORSTOM*, No. 32. ORSTOM, Paris.
3. Bouquet, A. et Fournet, A. (1972) *Recherches chimiques préliminaires sur les plantes médicinales du Congo* (3^e note). ORSTOM, Brazzaville.
4. Waterman, P. G. (1973) *Biochem. System.* **1**, 153.
5. Robertson, A. V. (1963) *Aust. J. Chem.* **16**, 451.
6. Fish, F. et Waterman, P. G. (1972) *Phytochemistry* **11**, 1866.
7. Corral, R. A. et Orazi, O. O. (1967) *Tetrahedron Letters* 583.
8. Higa, T. et Scheuer, P. J. (1974) *Phytochemistry* **13**, 1269.
9. Sangster, A. W. et Stuart, K. L. (1965) *Chem. Rev.* **69**.
10. Johns, S. R., Lamberton, J. A. et Sioumis, A. A. (1967) *Aust. J. Chem.* **20**, 1975.
11. Bowman, R. M., Collins, J. F. et Grundon, M. F. (1973) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 626.
12. Terasaka, M., Yamamoto, K. et Kawazoe, Y. (1963) *Chem. Pharm. Bull.* **11**, 108.
13. Collins, J. F. et Grundon, M. F. (1969) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1078.
14. Grundon, M. F. et James, K. J. (1970) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 337.
15. Corral, R. A. et Orazi, O. O. (1967) *Tetrahedron Letters* 583.