

Aryl-2 et alkyl-2 quinoléines nouvelles isolées d'une Rutacée bolivienne: *Galipea longiflora*

ALAIN FOURNET

Office de la recherche scientifique et technique d'outre-mer — Institut bolivien de biologie d'altitude, CP 824, La Paz, Bolivie

ET

BEATRICE VAGNEUR, PASCAL RICHOMME ET JEAN BRUNETON¹

Centre d'études des plantes médicinales, Unité d'enseignement et de recherche des sciences médicales et pharmaceutiques, 16, Bd. Daviers, 49000-Angers, France

Reçu le 6 juin 1989

ALAIN FOURNET, BEATRICE VAGNEUR, PASCAL RICHOMME et JEAN BRUNETON. Can. J. Chem. 67, 2116 (1989).

Cinq aryl-2 et alkyl-2 quinoléines nouvelles ont été isolées des écorces de tiges de *Galipea longiflora* Krause (Rutacées): la phényl-2 quinoléine 1, la (méthylènedioxy-3',4') phénéthyl-2 quinoléine 2, la (diméthoxy-3',4') phénéthyl-2 quinoléine 3, la (méthylènedioxy-3',4') styryle-2 méthoxy-4 quinoléine 4 et la (pentèn-1',2' yl)-2 méthoxy-4-quinoléine 6. Ces alcaloïdes sont accompagnés de trois quinoléines substituées en 2, la *n*-amyl-2 méthoxy-4 quinoléine 5, la (méthylènedioxy-3',4') phénéthyl-2 méthoxy-4 quinoléine (cusparine) 7 et la phényl-2 méthoxy-4 quinoléine 8, et de deux furo[2,3*b*]quinoléines déjà connues, l'évolitrine et la skimmianine.

Mots clés: *Galipea longiflora*, Rutacées, quinoléines nouvelles.

ALAIN FOURNET, BEATRICE VAGNEUR, PASCAL RICHOMME, and JEAN BRUNETON. Can. J. Chem. 67, 2116 (1989).

Five new 2-aryl and 2-alkyl quinoline alkaloids were obtained from *Galipea longiflora* Krause (Rutaceae). These are 2-phenylquinoline 1, 2-(3',4'-methylenedioxyphenethyl)quinoline 2, 2-(3',4'-dimethoxyphenethyl)quinoline 3, 2-(3',4'-methylenedioxy-styryl)-4-methoxyquinoline 4, and 2-(1',2'-pentenyl)-4-methoxyquinoline 6. They are accompanied by three known 2-substituted quinolines, 2-*n*-amyl-4-methoxyquinoline 5, 2-(3',4'-methylenedioxyphenethyl)-4-methoxyquinoline 7, and 2-phenyl-4-methoxyquinoline 8, and by two known furo[2,3*b*]quinoline alkaloids: evolitrine and skimmianine.

Key words: *Galipea longiflora*, Rutaceae, new quinolines.

[Traduit par la revue]

Poursuivant l'étude de drogues végétales de l'Amazonie andine traditionnellement utilisées dans le traitement de diverses affections parasitaires (3) nous décrivons dans le présent travail l'isolement, à partir de *Galipea longiflora*, de quinoléines simples non encore décrites à ce jour à partir de sources naturelles.

Le genre *Galipea* Aubl. comprend plus de 20 espèces, toutes localisées en Amérique du Sud; parmi celles-ci seul *G. officinalis* Hancock. (= *G. cusparia* S^t Hill) a fait l'objet d'une étude chimique (4). *Galipea longiflora* Krause (5) est un grand arbre à longues feuilles trifoliolées localisé dans la partie de la forêt amazonienne commune au Sud du Brésil et au Nord-Est de la Bolivie. Les écorces de tiges brunâtres de la plante sont localement utilisées par voie orale pour le traitement d'affections liées à divers parasites. Il nous a donc semblé intéressant d'en étudier la composition.

La présente étude a conduit à l'isolement et à l'identification de dix alcaloïdes quinoléiques. Cinq étaient déjà connus: deux furo[2,3-*b*]quinoléines, la skimmianine (réf. 2) (7% des A.T.) et l'évolitrine (réf. 1) (0,1%) isolées à plusieurs reprises de nombreux genres de Rutacées (6), une alkyl-2 quinoléine, la *n*-amyl-2 méthoxy-4 quinoléine 5 (0,4%) anciennement caractérisée chez *Galipea officinalis* (4) ainsi que deux autres quinoléines substituées en 4, la (méthylènedioxy-3',4') phénéthyl-2 méthoxy-4 quinoléine 7 (0,6%) décrite sous le nom de cusparine chez le même *G. officinalis* et la phényl-2 méthoxy-4 quinoléine 8 (1,5%) déjà connue chez *Lunasia amara* (7). Tous ces composés connus — et pour certains synthétisés — ont été identifiés par comparaison de leurs constantes physiques et de leurs données spectrales avec celles préalablement publiées.

Les données de rmn à haut champ et de spectrométrie de

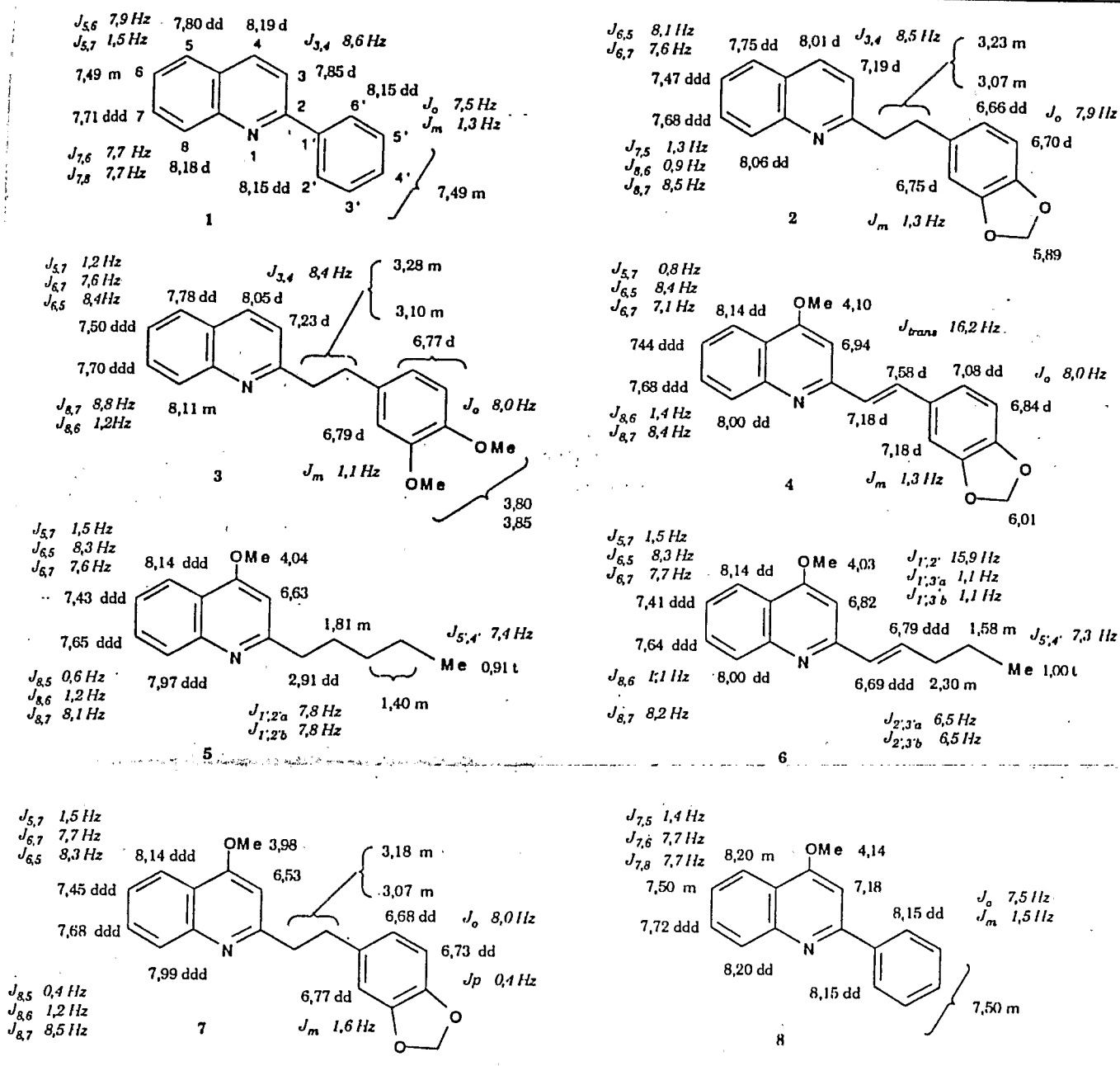
masse absentes de la littérature ont été déterminées et son énumérées autour des formules (cf. tableau 1) et dans la partie expérimentale.

Le composé majoritaire 1 (54,4%) cristallise de l'hexane. Sa formule brute: C₁₅H₁₁N (calc.: 205,0890; tr.: 205,0864) et l'absence, sur le spectre de rmn ¹H, de signaux en dessous de 7,3 ppm indiquent que 1 doit être une phényl quinoléine. La preuve finale de la structure de 1, jamais isolé à l'état naturel, es apportée par la comparaison directe avec le produit de synthès (Aldrich).

La formule du composé 2 (13,6%, PF = 65°C) s'établit er C₁₈H₁₅NO₂ (calc.: 277,1103; tr.: 277,1112). Le spectre de rmr. ¹H (CDCl₃, 300 MHz, tableau 1) est caractéristique d'un dérivé quinoléique substitué en 2 par un groupement de type phénéthyl-ique puisque deux multiplets de deux protons aliphatiques chacuns apparaissent à 3,07 et 3,23 ppm tandis que trois protons aromatiques résonnent à 6,66 (dd; *J*_m = 1,3 Hz, *J*_o = 7,9 Hz), 6,70 (d; *J*_o = 7,9 Hz) et 6,75 ppm (d; *J*_m = 1,3 Hz). Les déplacements chimiques des protons quinoléiques sont à leurs valeurs habituelles, entre 7,4 et 8,1 ppm, et l'attribution des signaux à 7,75 et 8,06 ppm — respectivement au H-5 et au H-8 — peut être effectuée sans ambiguïté après observation d'effets Overhauser réciproques entre le H-4 et le H-5 d'une part, le H-5 et le H-6 d'autre part. Un singulet de deux protons à 5,89 ppm permet finalement d'identifier le substituant situé en α de l'azote à un groupement (méthylènedioxy-3,4) phénéthyle, ce qui confirme sur le spectre de masse la présence d'un fragment intense (75%) à *m/z* 135 (C₈H₇O₂⁺). Ce composé original est ainsi identifié à la (méthylènedioxy-3',4') phénéthyl-2 quinoléine.

Le spectre de masse du composé suivant 3 (0,9%). (C₁₉H₁₉NO₂; calc.: 293,1416; tr.: 293,1406), est voisin de celui du dérivé précédent et semble indiquer que le noyau quinoléique n'est substitué qu'en position 2 par un groupement

¹Auteur à qui adresser toute correspondance.

TABLEAU 1. RMN ¹H des aryl-2 et alkyl-2 quinoléines isolées de *Galipea longiflora*.

(diméthoxy-3,4) phénéthyle, le pic de base étant ici déplacé à m/z 151 ($C_9H_{11}O_2^+$). La ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, tableau 1) confirme cette hypothèse puisque le spectre enregistré se révèle superposable avec celui de 2 à ceci près que le signal du méthylènedioxyle apparaissant à 5,89 est remplacé par deux singulets de trois protons chacun à 3,85 et 3,80 ppm qui correspondent donc aux deux méthoxyles phénéthyliques. Ces résultats permettent alors d'attribuer à cette nouvelle quinoléine une structure de (diméthoxy-3',4') phénéthyl-2 quinoléine.

Le composé 4 (0,7%), ($C_{19}H_{15}NO_3$; calc.: 305,1052; tr.: 305,1031), présente un spectre de ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, tableau 1) caractéristique d'une quinoléine disubstituée-2,4: un méthoxyle en position 4 apparaît ainsi très déblindé à 4,10 ppm tandis qu'un groupement de type (méthylènedioxy-3,4) styrylique est caractérisé par deux doublets de un proton chacun à

7,18 et 7,58 ppm ($J = 16,2$ Hz), trois signaux d'hydrogènes aromatiques à 6,84 (1H, d, $J_o = 8,0$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J_o = 8,0$ Hz, $J_m = 1,3$ Hz) et 7,18 ppm (1H, d, $J_m = 1,3$ Hz) et le singulet d'un méthylènedioxyle localisé à 6,01 ppm. Les attributions des protons quinoléiques découlent d'une comparaison directe de ce spectre avec celui d'un dérivé connu, la *n*-amyl-2 méthoxy-4 quinoléine. 5, pour lequel un effet Overhauser est enregistré entre le H-5 et le MeO-4 et dont une expérimentation de type COSY LR permet notamment de corréler le H-5 et le H-3. 4 est ainsi identifié à un nouveau dérivé naturel, la (méthylènedioxy-3',4') styryle-2 méthoxy-4 quinoléine.

Divers éléments sur le spectre de ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, tableau 1) du dernier composé 6 (2,5%), ($C_{15}H_{17}NO$, calc.: 227,1301; tr.: 227,1312), peuvent être attribués à la présence

d'un groupe pentèn-1,2 yle au sein de la molécule. Deux protons éthyléniques apparaissent en effet à 6,69 (1H, ddd, $J_{1',2'} = 15,9$ Hz, $J_{1',3'a} = 1,1$ Hz, $J_{1',3'b} = 1,1$ Hz) et 6,79 ppm (1H, ddd, $J_{2',1'} = 15,9$ Hz, $J_{2',3'a} = 6,5$ Hz, $J_{2',3'b} = 6,5$ Hz), deux protons méthyléniques à 1,58 (2H, m) et 2,30 ppm (2H, m), tandis qu'un méthyle résonne sous forme de triplet ($J_{5,4'} = 7,3$ Hz) à 1,00 ppm. L'étude de la séquence de substitution du noyau quinoléique montre que cette chaîne penténylique est placée en position 2 puisqu'un méthoxyle substituant le C-4 apparaît à 4,03 ppm et que les attributions des protons aromatiques de l'hétérocycle peuvent découler d'un raisonnement analogue à celui précédemment décrit. La spectrométrie de masse confirme finalement la structure envisagée par la présence d'ions fragments à m/z 212 ($[M - CH_3]^+$, 75%) et m/z 200 ($[M - C_2H_5]^+$, 16%). Ce composé original est donc la (pentèn-1',2' yl)-2 méthoxy-4 quinoléine.

La composition de cette espèce n'apparaît donc pas fondamentalement différente de celles des espèces du même genre ou de genres voisins tels que les *Lunasia* (4). Le nombre de *Galipea* ayant à l'heure actuelle fait l'objet d'études phytochimiques exhaustives apparaît cependant insuffisant pour pouvoir comparer, sur des critères chimiotaxonomiques, ce genre aux autres membres des Rutacées.

Partie expérimentale

Appareillage

Les points de fusion sont mesurés en tube capillaire et ne sont pas corrigés. Les spectres sont enregistrés sur les appareils suivants: uv, Beckman 530, éthanol (λ_{max} , (log ϵ)); ir, Perkin-Elmer 580, KBr (ν cm^{-1}); spectres de 1H et ^{13}C , Bruker AM 300, $CDCl_3$ (δ ppm, TMS = 0); spectres de masse, Varian MAT 311 (m/z (%)). Les chromatographies sur colonnes sont réalisées sur Kieselgel 60 (Merck 7734) ou 60 H (Merck 7736), et les ccm sur DC Alufolien 60 F 254 (Merck 5554).

Matériel végétal

Les écorces de tiges de *G. longiflora* ont été récoltées à Fatima de Chimane (Alto Beni, Bolivie) le 08-09-1987 et sont référencés sous le n° A.F. 790 dans l'herbier de référence du centre ORSTOM de La Paz.

Extraction et isolement des alcaloïdes

La drogue pulvérisée (1 kg) est épuisée par l'hexane en milieu neutre dans un appareil de Soxhlet; après distillation sous pression réduite de l'hexane on obtient un résidu de 22,4 g contenant essentiellement des alcaloïdes peu polaires (ccm). La poudre séchée est ensuite extraite selon un procédé classique (alcalinisation du marc suivi d'une extraction par le chloroforme et d'une purification par passage à l'état de sels): le rendement en alcaloïdes totaux est de 0,2%; l'analyse en ccm montre que ces A.T. ne sont pas différents du résidu provenant de l'extraction préliminaire par l'hexane. Le fractionnement des alcaloïdes totaux est obtenu par chromatographie sur colonne de silice pour ccm:

solvant hexane - acétate d'éthyle 85 : 15. La purification des différents constituants est obtenue par ccm préparative (support: silice; solvant: hexane - acétate d'éthyle 90 : 10, benzène - acétate d'éthyle 95 : 5, chloroforme - benzène - méthanol - ammoniac 50 : 50 : 0,5 : vap.) ou, quand cela est possible, par cristallisation.

Description des produits isolés

Les constantes physiques et données spectrales des composés antérieurement décrits ne seront pas redonnées ici. Les alcaloïdes furoquinoléiques ont été identifiés par comparaisons avec des échantillons authentiques. Les données spectrales mesurées pour les alcaloïdes 5, 7 et 8 sont en bon accord avec celles de la bibliographie.

Description des alcaloïdes nouveaux isolés

Phényl-2 quinoléine 1, PF 84°C (hexane); uv: 208 (4,49), 255 (4,56), 321 (2,84); sm m/z : 205, M^+ (100), 203 (59), 102 (12).

(Méthylènedioxy-3',4') phénéthyl-2 quinoléine 2, PF 65°C (méthanol); uv: 205 (4,59), 227 (4,58), 300 (3,66), 314 (3,51); sm m/z : 277 M^+ (99), 276 (100), 156 (18), 135 (75), 129 (15).

(Diméthoxy-3',4') phénéthyl-2 quinoléine 3, amorphe; uv: 206 (4,59), 228 (4,57), 256 (3,74), 276 (3,79), 302 (3,58) 315, (3,55); sm m/z : 293, M^+ (81), 292 (40), 278 (36), 156 (15), 152 (10), 151 (100), 129 (11).

(Méthylènedioxy-3',4') styryle-2 méthoxy-4 quinoléine 4, amorphe; uv: 206 (4,12), 236 (4,08), 250 (4,00), 285 (3,95), 310 (3,92), 344 (4,21); sm m/z : 305, M^+ (79), 304 (100), 290 (47), 289 (26), 274 (35), 262 (13), 261 (12), 232 (17), 204 (11), 202 (8).

(Pentèn-1',2' yl)-2 méthoxy-4 quinoléine 6, amorphe; uv: 230 (4,41), 250 (4,47), 289 (3,87); sm m/z : 227 M^+ (98), 212 (75), 199 (100), 198 (93), 184 (19), 173 (39), 154 (39).

Spectres de masse des produits connus (non décrits précédemment)

n-Amyl-2 méthoxy-4 quinoléine 5, sm m/z : 299, M^+ (2,5), 200 (14), 186 (21), 174 (12), 173 (100), 130 (10).

(Méthylènedioxy-3',4') phénéthyl-2 méthoxy-4 quinoléine (= cusparine) 7, sm m/z : 307 (100), 306 (56), 292 (41), 186 (36), 159 (24), 135 (32).

Phényl-2 méthoxy-4 quinoléine 8, sm m/z : 235 (100), 234 (38), 206 (26), 205 (34), 204 (28), 191 (7), 165 (8), 143 (10).

1. M. T. FAUVEL, J. GLEYE, C. MOULIS, F. BLASCO et E. STANISLAS. *Phytochemistry*, **20**, 2059 (1981).
2. A. AHOND, F. PICOT, P. POTIER, C. POUPAT et T. SEVENET. *Phytochemistry*, **17**, 166 (1978).
3. A. FOURNET, A. M. MANJON, V. MUNOZ, A. ANGELO, J. BRUNETON, R. HOCQUEMILLER, D. CORTES et A. CAVE. *J. Ethnopharmacol.* **24**, 337 (1988).
4. I. MESTER. *Fitoterapia*, **44**, 123 (1973).
5. K. KRAUSE. *Notizbl. K. Bot. Gart. Berlin*, **6**, 143, (1914).
6. I. MESTER. Structural diversity and distribution of alkaloids in the Rutales. *Dans Chemistry and chemical taxonomy of the Rutales*. Editeurs: P. G. Waterman et M. F. Grondon. Academic, Londres. 1983. pp. 31-96.
7. S. GOODWIN, A. F. SMITH, A. A. VELASQUEZ et E. C. HORNING. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6209 (1959).