

ISOLEMENT ET STRUCTURE DE NOUVEAUX ALCALOÏDES EXTRAITS DU STRYCHNOS USAMBARENSIS. GILG DU RWANDA

par

L. ANGENOT et N.G. BISSET

Extrait de la communication présentée le 9 septembre 1971 par L. ANGENOT
au colloque : « Progrès récents en sciences botaniques »
Sart Tilman (Université de Liège) (*)

Les racines de *Strychnos usambarensis* ont des propriétés curarisantes et entrent, en Afrique Centrale, dans la préparation d'un poison de flèche (1).

Des écorces de racines, ont été isolés quatre alcaloïdes précipitant en milieu alcalin. Ces alcaloïdes ont été séparés par chromatographie préparative sur silicagel, tantôt dans le système A = acétate d'éthyle-isopropanol-ammoniaque conc. 90:8:2, tantôt dans le système B = acétate d'éthyle-isopropanol-ammoniaque dil. 60:25:15. (8).

Le premier alcaloïde, que nous nommons usambarensine, est une poudre blanche donnant en C.C.M. (système A) un spot de Rf 0,35.

La formule brute obtenue par spectrométrie de masse correspond à $C_{26}H_{28}N_4$ pour PM 432 (M^+ tr. = 432,2304; calc. = 432,2314). Cette formule indique l'absence d'oxygène et la présence de 18 insaturations.

Le spectre U.V. λ_{max} . nm (log ϵ) 233 (4,57), 291 (4,20), 337 (3,53) et 349 (3,53) peut être considéré comme la somme des chromophores de l'harmane et de l'indole.

Le spectre I.R. (KCl) est caractérisé par des bandes à ν 3.415 (NH), 2.928 (CH), 2.854, 2.810 et 2.750 (bandes de Bohlmann?), 1.634 (C = N et noyau aromatique), 1.580 (C = C), 742 (indole non substitué) cm^{-1} .

Le spectre de masse fait apparaître des pics à - m/e (intensité relative) 182 (28), 181 (10) et 154 (12) correspondant à la partie harmane (ion à m/e 182 = $C_{12}H_{10}N_2$ tr. : 182,0845; calc. : 182,0844) comprenant 6 doubles liaisons et 3 cycles - et m/e 251 (100 = pic de base), 250 (49), 249 (62), 235 (5), 233 (7), 221 (13), 185 (21), 171 (8), 169 (16), 156 (8), 144 (10), 143 (6) correspondant à une partie de type tétrahydro- β -carboline. Cette seconde série de pics — caractéristique des tétrahydro- β -carboline — se rencontre aussi dans la tubulosine et alcaloïdes dérivés (2 et 3). Le pic de base (m/e 251 tr. : 251,1553; calc. : 251,1548) répond à la formule $C_{17}H_{19}N_2$ qui comprend 4 cycles et 5 doubles liaisons (indole et groupe éthylidène).

(*) Depuis lors, d'autres recherches ont confirmé les résultats de nos travaux :

- 1) C.R. Acad. Sc. (1971), **273** (C), 753-4.
- 2) C.R. Acad. Sc. (1971), **273** (C), 905-6.

Dans le spectre de R.M.N., on retrouve les éléments du groupe harmane : les protons des C_3 et C_4 sous forme de doublets à δ 8,52 et δ 7,86 (J 5 Hz) et le proton du C_9 sous forme de « doublet » à δ 8,08 (J 7 à 8 Hz). Ces signaux se rencontrent dans les spectres de la pavettine (4) et de la pauridianthine (5). D'autre part, on observe en dehors d'un massif de 7 à 8 protons aromatiques et d'une « forêt » de 11 à 12 protons aliphatiques, un quadruplet à δ 5,43 ($J_1 = 14$ Hz; $J_2 = 7$ Hz) correspondant à un proton vinylique et un doublet à δ 1,67 ($J = 7$ Hz) attribué à un méthyle d'un radical éthylidène, deux signaux à δ 4,35 et δ 3,80 correspondant chacun à un proton et enfin deux singulets à δ 8,09 et δ 10,8 disparaissant après agitation de la solution deutérochloroformique avec de l'eau deutériée (2 fonctions NH).

Tous les renseignements précédents nous permettent de proposer pour cette nouvelle base, la structure I, dont il nous faut préciser la stéréochimie.

Les résultats actuels suggèrent que l'hydrogène en C_3 , de la partie tétrahydro- β -carboline est probablement en position β : l'oxydation de l'usambarensine par l'acétate mercurique, suivie de la réduction par le zinc et l'acide chlorhydrique (6), conduit à la formation de l'épimère en C_3 , dont le Rf dans le système A est de 0,66, tandis que l'usambarensine possède un Rf de 0,35. Cela laisse supposer un rapport cis entre l'hydrogène en C_3 , et la paire d'électrons libres de l'atome d'azote voisin dans la molécule d'usambarensine originale. Dans cette configuration, la molécule est pliée de telle sorte que la paire d'électrons est plus disponible aux liaisons en C.C.M. - d'où une valeur de Rf basse; d'autre part, les bandes de Bohlmann ne devraient plus être présentes dans le spectre I.R.

Toutefois, cela implique aussi que la molécule est moins stable et que la conformation au niveau de l'atome d'azote peut être retournée une partie du temps, ce qui donne alors une configuration trans qui laissera apparaître des bandes de Bohlmann dans le spectre I.R. Lors des configurations trans, la molécule est plus plate, ce qui rend la paire d'électrons libres de l'atome d'azote moins disponible aux liaisons, d'où une valeur de Rf en C.C.M. plus élevée (Rf de 0,66 pour l'épimère C_3 , α trans). Si l'hydrogène en C_{15} , est en position α , ainsi que dans la quasi totalité des alcaloïdes indoliques (7), le substituant volumineux (harmane) en cette position sera équatorial dans le conformère C_3 , β cis et axial (configuration moins favorable) dans le conformère C_3 , β trans. Des expériences supplémentaires sont en cours pour tester la validité de cette tentative de conclusions.

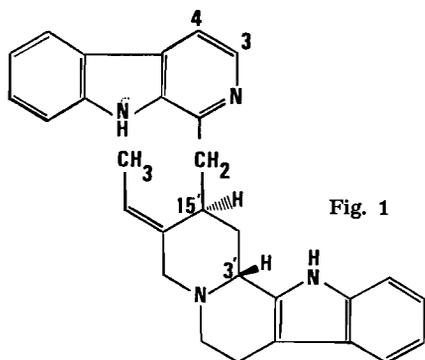


Fig. 1

USAMBARENSINE $C_{29}H_{28}N_4$

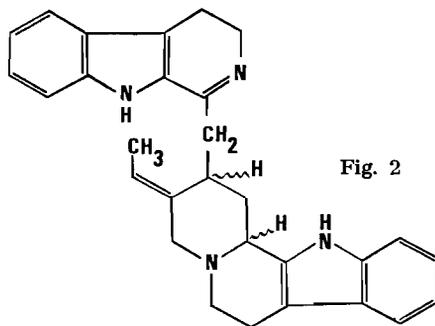


Fig. 2

3-4 DIHYDRO-USAMBARENSINE $C_{29}H_{30}N_4$

Le second alcaloïde est une poudre jaune donnant en C.C.M. (système A) un spot de Rf 0,25.

La formule obtenue par spectrométrie de masse correspond à $C_{29}H_{30}N_4$ (PM 434) (M^+ tr. : 434,2466; calc. : 434,2470). Cette formule indique à nouveau l'absence d'oxygène et la présence de 7 cycles et 10 doubles liaisons.

Le spectre U.V. λ_{max} . nm (log. ϵ) 229 (4,49), 284 (3,92) 291 (3,96) et 318 (3,94) peut être considéré comme la somme des chromophores de l'indole et de l'harmalane.

Le spectre I.R. (KCl) est très proche de celui de l'usambarensine et présente des bandes à ν 3.390 (NH), 2.935 (CH), 2.850, 2.810 et 2.754 (bandes de Bohlmann?), 1.673, 1.620 (C=N et noyau aromatique), 1.583 (C=C) et 742 (indole non substitué) cm^{-1} .

Le spectre de masse présente une fragmentation proche de celle de l'usambarensine M^+ 434 (9), m/e 250 (100), 249 (98), 235 (22), 212 (17), 185 (14), 184 (15), 183 (16), 182 (8), 171 (10), 169 (22), 156 (12), 155 (14), 154 (16), 144 (14), 143 (13).

L'ion m/e 183 (tr. : 183,0923; calc. : 183,0922) correspond à la partie harmalane ($C_{12}H_{11}N_2$) tandis que l'ion m/e 250 (tr. : 250,1451; calc. : 250,1470) représente la partie de la molécule de type tétrahydro- β -carboline ($C_{17}H_{18}N_2$). Dans le spectre de R.M.N. n'apparaissent plus les signaux des protons pyridiniques en 3 et 4. Par contre, le massif de protons aliphatiques est plus important. De ces données, nous proposons pour ce nouvel alcaloïde — nommé la 3-4 dihydro-usambarensine — la structure II, dont la stéréochimie reste à préciser.

Le troisième alcaloïde, isolé dans le système B, présente des spectres U.V. et I.R. quasi identiques à ceux de l'usambarensine.

Le spectre de masse montre à côté de l'ion moléculaire M^+ à 447 (5), et M^+-1 à 446 (12), des pics à m/e 403 (8), 265 (18), 264 (12), 261 (27), 251 (14), 249 (16), 248 (41), 247 (20), 233(16,) 199 (20), 186 (28), 185 (100 = pic de base), 182 (28), 169 (9), 156 (8), 154 (9), 144 (17), 143 (15.)

D'autre part, le produit de méthylation de l'usambarensine présente des spectres U.V., I.R. et de masse superposables à ceux de ce 3e alcaloïde. Spectre de masse du produit de méthylation de l'usambarensine : 447 [M^+] (3), 446 [M^+-1] (10), 403 (6), 265 (12), 264 (8), 261 (30), 251 (15), 249 (15), 248 (29), 247 (15), 233 (10), 199 (13), 186 (23), 185 (100 = pic de base), 182 (18), 169 (6), 156 (6), 154 (6), 144 (11), 143 (19).

De plus, le comportement chromatographique concorde également. Cet alcaloïde est donc la N'b-méthyl-usambarensine ($C_{30}H_{31}N_4$). La stéréochimie du groupe N- CH_3 n'est pas encore déterminée.

Le dernier alcaloïde n'a pu être isolé qu'en traces. Il n'est pas pur puisque l'on décèle dans le spectre de masse, la présence de pics caractéristiques de l'alcaloïde précédent (ions 446 et 447).

m/e (intensité relative) 449 [M^+] (2), 448 [M^+-1] (7), 447 (1), 446 (3), 264 (21), 263 (21), 261 (9), 251 (15), 250 (46), 249 (27), 235 (15), 234 (17), 199 (15), 186 (18), 185 (100), 184 (12), 183 (27), 156 (12), 155 (13), 154 (14), 144 (15), 143 (12).

Cet alcaloïde présente les mêmes comportement chromatographique et spectre U.V. que le produit de méthylation de la 3-4-dihydro-usambarensine. Ces données nous permettent de conclure à la présence de la N^b-méthyl-3-4-dihydro-usambarensine (C₃₀H₃₃N₄).

Adresses des auteurs :

L. ANGENOT
Institut de Pharmacie
Université de Liège
Rue Fusch, 5
B-4000 LIÈGE

N.G. BISSET
Chelsea College of Science
University of London
Manresa Road
LONDON SW3

Remerciements. Nous tenons à remercier vivement MM. les Professeurs A. DENOËL et C.L. LAPIÈRE (Liège) ainsi que Mr le Professeur E.J. SHELLARD et le Dr J.D. PHILLIPSON (Londres) pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, de même que le Dr MILLARD (Londres) qui a réalisé les spectres de masse cités ci-dessus. L'un de nous (L.A.) exprime toute sa gratitude au Professeur E.J. SHELLARD qui l'a accepté dans les laboratoires de Pharmacognosie du Chelsea College, durant les mois de mai et juin 1971, ainsi qu'au Fonds National de la Recherche Scientifique qui a subventionné ce séjour.

Résumé

Nous avons donc isolé 2 alcaloïdes ditertiaires et 2 monoquatéraires. Ces alcaloïdes dimères asymétriques sont constitués d'une partie de type harmane (ou 3-4-dihydroharmane) reliée à une partie de type tétrahydro-β-carboline. Il s'agit d'un nouveau genre d'alcaloïdes se distinguant nettement des alcaloïdes précédemment isolés des Strychnos (3).

Samenvatting

Wij hebben dus 2 ditertiaire en 2 monoquatéraire alkaloiden afgezonderd. Deze asymetrische dimere alkaloiden zijn gevormd uit een gedeelte van het harmane-type (of 3-4 dihydroharmane) dat verbonden is aan een deel van het type tetrahydro-β-carboline. Het gaat om een nieuwe soort van alkaloiden die zich scherp onderscheiden van die welke vroeger van de Strychnos werden geïsoleerd (3).

Bibliographie

- (1) L. ANGENOT, *Ann. Pharm. Franç.*, **29**, 353 (1971).
- (2) H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI et D.H. WILLIAMS, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*, Vol. I : Alcaloïds, Holden-Day, San Francisco (1964).
- (3) M. HESSE, *Indotalkaloïde in Tabellen*, Vol. I (1964), Vol. II (1968), Springer Verlag, Berlin.
- (4) A. JORDAAN, L.M. DU PLESSIS et V.P. JOYNT, *J. of the South African Chem. Inst.*, **21**, 22 (1968).
- (5) J.L. POUSSET, A. BOUQUET, AN. CAVÉ, Ad. CAVÉ et R.R. PARIS, *C.R. Acad. Sci.*, Paris, T. 272, 665 (1971).
- (6) W.F. TRAGER, J.D. PHILLIPSON et A.H. BECKETT, *Tetrahedron*, **24**, 2681 (1968).
- (7) E. WENKERT et N.V. BRINGI, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1474 (1959).
- (8) Le texte intégral de la communication présentée au colloque sera publié ultérieurement.