

## OXYDATIONS DE L'EPI-19 HEYNEANINE

R. JARRAYA et M. DAMAK\*

Laboratoire de Chimie de Substances Naturelles  
Faculté des Sciences de Sfax. 3038 SFAX (Tunisie)

### RESUME :

L'oxydation de l'épi-19 héynéanine **1** par l'iode et par l'eau oxygénée a permis d'isoler et d'identifier quatre produits dont trois nouveaux : l'oxo-3 épi-19 héynéanine **3** ; l'hydroxy-7 indoléline de l'épi-19 héynéanine **5** ; l'hydroxy-7 indoléline de l'épi-19 héynéanine N-oxyde **6** et le 3,19 R oxydo-coronaridine **4**.

### ABSTRACT :

Three new products have been prepared by oxydation of 19 epi heyneanine **1**. These are : 3 oxo 19 epi heyneanine **3** ; 7 hydroxy-indolenine 19 epi heyneanine **5** and 7 hydroxy-indolenine 19 epi heyneanine N-oxyde **6**.

### 1/ INTRODUCTION :

Lors des extractions et purifications des alcaloïdes indoliques des plantes de la famille des Apocynacées (1-7), nous avons constaté la présence de quelques alcaloïdes du même type sous forme Oxo-, N-oxyde, époxy-, hydroxy- ou même couplés sous forme d'éthers, dont quelques uns sont obtenus par simple dissolution dans un solvant tel que le chloroforme (2 a, 2 b).

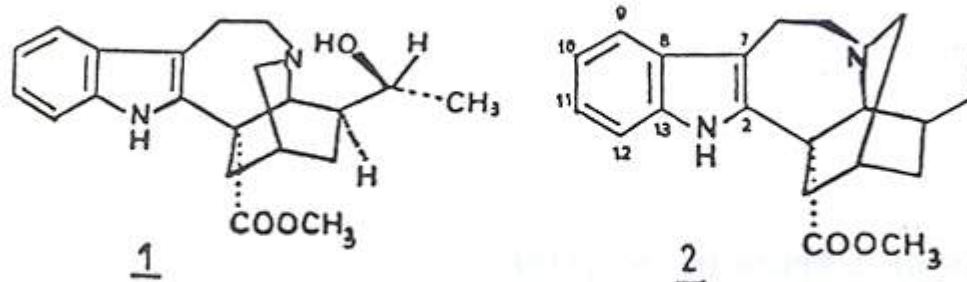
Ces composés ont été considérés par plusieurs spécialistes tantôt comme des artéfacts, tantôt comme naturels (2,5).

Pour élucider ces considérations et afin d'introduire une nouvelle fonction au sein de ces molécules, nous avons réalisé différentes oxydations sur un alcaloïde indolique : l'épi-19 héynéanine **1** extrait en grande quantité d'*Anartia olivacea*. (5). Pour cela, nous avons utilisé différents agents oxydants : l'iode ( $I_2$ ), l'eau oxygénée ( $H_2O_2$ , 110 V), le dioxyde de sélénium ( $SeO_2$ ) et enfin le permanganate de potassium ( $KMnO_4$ ) à chaud et à température ambiante.

Les réactions d'oxydation ont donné lieu à plusieurs produits dont la structure de certains a pu être déterminée grâce aux différentes méthodes spectroscopiques : U.V., I.R, spectrométrie de masse, R.M.N. du  $^1H$  et R.M.N. du  $^{13}C$ .

A notre connaissance, ce genre de travail n'a été réalisé que sur un nombre limité d'alcaloïdes indoliques (8), et notamment sur la coronaridine **2** (9).

\* Responsable des travaux.



## II/ RESULTATS ET DISCUSSIONS :

### 1) Oxydations de l'épi-19 héynéanine **1** par l'iode :

L'oxydation de l'épi-19 héynéanine **1** en solution dans l'éther par l'iode sous reflux fournit après extraction et purification du milieu réactionnel, deux composés **3** et **4** amorphes avec des rendements respectifs de 21.2 % et 30.3 % ainsi que le produit de départ. L'expérience montre que les rendements dépendent de la concentration en  $I_2$ .

#### 1- a) Structure du composé **3** :

C'est un composé amorphe, se révélant en jaune à contour bleu au C.A.S. (11).

Son spectre de masse présente un pic moléculaire à  $M^{+*} = 368$  contre 354 pour l'épi-19 héynéanine **1**. Il présente également des fragments à  $m/z = 352$  (M-16), 350 (M-H<sub>2</sub>O), 309 (M-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 154 et 168.

La comparaison de son spectre U.V. à celui de l'épi-19 héynéanine **1** montre que la partie aromatique, chromophore responsable de l'absorption, n'a subi aucune modification et reste du type indolique quel que soit le milieu (neutre, acide ou basique). Ceci montre qu'aucune modification structurale n'a eu lieu au niveau de la partie indolique.

Le spectre I.R. du composé **3** montre une bande large et intense à 3700- 3100  $cm^{-1}$  (OH et (ou) NH associés), une bande intense et large à 1710  $cm^{-1}$  attribuable à un carbonyle d'ester et une autre plus intense à 1640  $cm^{-1}$  pouvant être attribuée à une fonction amide, cette dernière bande n'existe pas sur le spectre I.R. du composé de départ **1**.

Son spectre de R.M.N. du <sup>1</sup>H à 400 MHz dans  $\pi D_5$  montre en particulier un doublet de trois protons à 1.18 ppm et un quadruplet d'un proton à 4.73 ppm suggérant la présence d'un enchainement de type  $CH_3-CH-O$  comme dans **1**. On note également la présence d'un singulet de trois protons à 3.43 ppm correspondant aux protons d'un méthoxy-carbonyle  $CH_3O-CO$  et des signaux entre 7.0 et 7.6 ppm attribués aux quatre protons aromatiques.

Les renseignements fournis par la S.M., l'U.V., l'I.R. et la R.M.N. du <sup>1</sup>H montrent une grande analogie entre les composés **1** et **3** du point de vue squelette mais ne permettent pas de localiser le centre d'oxydation.

La comparaison des spectres de masse des deux composés montre que l'oxydation de l'épi-19 héynéanine **1** a permis d'introduire dans celle-ci un oxygène avec élimination de deux hydrogènes, ce qui peut correspondre à la formation d'un groupement Oxo (C = O) ou d'une fonction éther.

Pour choisir entre ces deux hypothèses, nous avons réalisé les spectres de R.M.N. du <sup>13</sup>C par découplage total et par spin-écho du composé **3** à 100 MHz dans  $\pi D_5$ .

Par comparaison de ces spectres avec celui du composé initial **1**, nous avons pu tirer les renseignements suivants :

- Ces spectres montrent qu'il y'a en tout 21 carbones.

- Les déplacements chimiques des 8 carbones (2, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13) de la partie indolique sont pratiquement inchangées (tableau n° 1).

Tableau n° 1 : Déplacements chimiques des carbones aromatiques des Alcaloïdes 1, 3, 2 et 8.

	Epi-19 hégyné- anine <u>1</u> dans CD Cl <sub>3</sub>	Alcaloïde <u>3</u> dans π D <sub>5</sub>	Coronaridine <u>2</u> dans CD Cl <sub>3</sub>	Oxo-3 coro- naridine <u>8</u> dans CD Cl <sub>3</sub>
C <sub>2</sub>	135,8	137,6	136,0	135,7
C <sub>7</sub>	109,9	109,3	110,0	109,7
C <sub>8</sub>	128,7	128,8	128,0	127,7
C <sub>9</sub>	118,6	118,9	117,9	118,3
C <sub>10</sub>	119,6	119,6	118,7	119,9
C <sub>11</sub>	122,4	122,2	121,4	122,2
C <sub>12</sub>	110,6	111,7	109,7	110,6
C <sub>13</sub>	135,6	137,2	135,0	133,9

Tableau n°2: Déplacements chimiques des carbones saturés des Alcaloïdes 1, 3, 2 et 8.

	Epi-19 hégyné- anine <u>1</u> dans CD Cl <sub>3</sub>	Alcaloïde <u>3</u> dans π D <sub>5</sub>	Coronaridine <u>2</u> dans CD Cl <sub>3</sub>	Oxo-3 coro- naridine <u>8</u> dans CD Cl <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	50,8	173,5	51,5	172,9
C <sub>5</sub>	52,2	42,95	53,0	42,7
C <sub>6</sub>	21,6	21,8	22,0	21,0
C <sub>14</sub>	27,0	39,1	27,3	39,9
C <sub>15</sub>	28,7	28,6	31,9	35,4
C <sub>16</sub>	54,0	56,7	54,9	55,5
C <sub>17</sub>	36,7	36,2	36,4	35,7
C <sub>18</sub>	22,3	21,4	11,9	11,3
C <sub>19</sub>	70,9	68,6	26,7	27,5
C <sub>20</sub>	40,1	42,91	39,0	38,1
C <sub>21</sub>	54,3	54,4	57,2	56,1
CH <sub>2</sub> O-CO	52,0	52,9	52,3	52,9
CH <sub>3</sub> O-CO	175,0	175,9	175,0	175,8

Le groupement ester -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> garde ses deux déplacements chimiques à 175.9 ppm pour >C=O et à 52.9 ppm pour CH<sub>3</sub>O CO-.

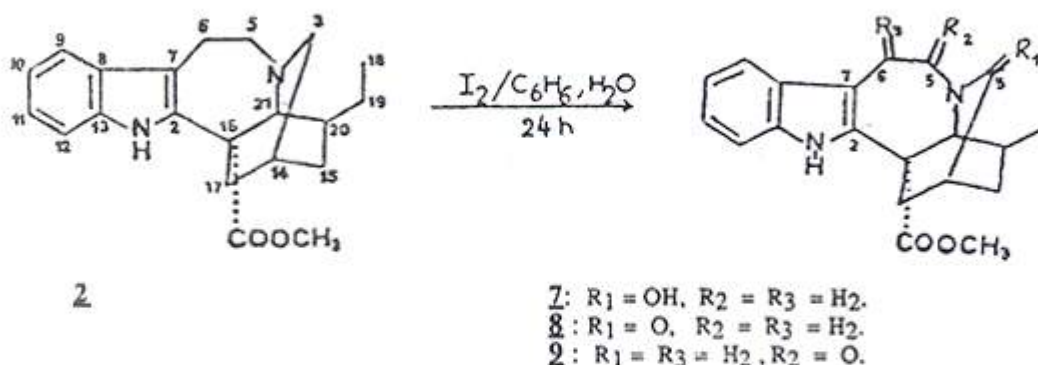


L'apparition d'un nouveau carbonyle à 173.5 ppm permet de dire que le composé **3** ne contient pas de fonction éther.

De plus, la partie saturée (tableau n° 2) présente quelques modifications. En effet, le spectre spin-écho montre :

- La disparition d'un CH<sub>2</sub> apparaissant à 50.8 ppm dans l'épi-19 héynéanine **1**.
- Le carbone C<sub>5</sub> subit un blindage de 9.3 ppm et résonne à 42.95 ppm dans **3** au lieu de 52.2 ppm dans **1**. Il a donc subi l'effet d'un substituant en β pouvant être sur les carbones C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>21</sub>.
- Le C<sub>6</sub> ne subit pratiquement pas de variation, il résonne 21.8 ppm pour **3** et à 21.6 ppm pour l'épi-19 héynéanine **1**.
- Le déplacement chimique de C<sub>14</sub> passe de 27.0 à 39.1 ppm, il a donc subi un déblindage de 12.1 ppm provenant de l'effet d'un substituant situé sur un carbone voisin tel que C<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> ou C<sub>17</sub>. Mais comme les carbones C<sub>15</sub> et C<sub>17</sub> concernent leur déplacement chimique, le substituant ne peut être que sur le carbone C<sub>3</sub>.

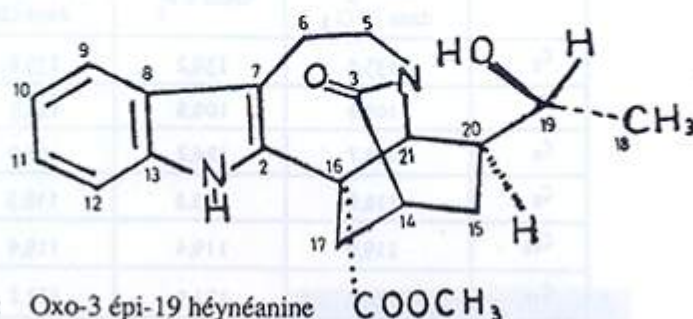
D'ailleurs, la disparition de la raie à 50.8 ppm relative à C<sub>3</sub> de l'épi-19 héynéanine **1** ainsi que la variation des déplacements des carbones C<sub>5</sub> et C<sub>14</sub> sont en faveur de cette proposition et nous amènent à attribuer la raie à 173.5 ppm au carbone C<sub>3</sub> du produit **3**; il faut remarquer par ailleurs, que le même phénomène est rencontré au niveau de la coronaridine **2** (9a) lors de son oxydation par l'iode. Cette oxydation donne lieu à trois produits (9a) : l'hydroxy-3 coronaridine **7**, l'oxo-3 coronaridine **8** (10) et l'oxo-5 coronaridine **9**.



L'attribution des déplacements chimiques des carbones de l'oxo-3 coronaridine **8** nous amène à relever une anomalie au niveau des carbones C<sub>14</sub> et C<sub>15</sub> et ce par rapport aux résultats que nous avons obtenus.

En effet, dans notre cas, et grâce au spectre spin-écho, on peut distinguer facilement le CH en 14 et le CH<sub>2</sub> en 15. Par contre Perera et Collaborateurs (10) n'ont utilisé qu'un spectre par découplage total (BB) et de ce fait, nous pensons qu'il y'a eu permutation des déplacements chimiques des C<sub>14</sub> et C<sub>15</sub> et qu'il y'a lieu de corriger cette attribution.

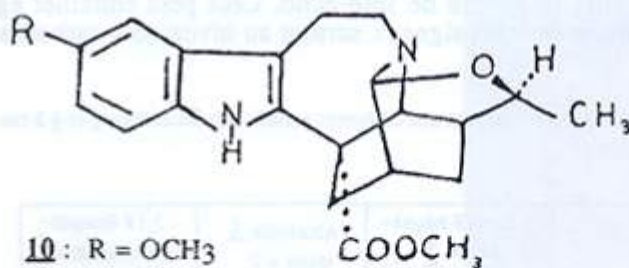
Ainsi et sur la base de toute cette étude spectrale, nous proposons pour le composé 3, la structure de l'oxo-3 épi-19 héynéanine qui à notre connaissance, est un nouveau produit.



1- b) Structure du composé 4 :

C'est un produit amorphe, de masse moléculaire  $M^{+•} = 352$ . Il se révèle en vert à contour orangé au C.A.S. (11).

Son spectre de masse montre plusieurs analogies avec celui de l'héynéatine 10 (13) extrait d'Ervatamia heyneana. Les fragments des deux spectres montrent une différence de 30 unités de masse, (tableau n° 3). Ceci laisse supposer l'absence du groupement méthoxy en C<sub>10</sub>.



Les données spectrales U.V., I.R. et S.M. du composé 4 concordent avec celles du 3.19 R oxydo-coronaridine extrait par Perera et coll. (10) des écorces de racines et des écorces de tiges de Tabernamontana dichotoma.

Tableau n° 3 : Comparaison de deux spectres de masse du composé 4, et de l'héynéatine 10.

<u>4</u>	m/z(%)	352 (74)	337 (11)	—	308 (11)	293 (7)
<u>10</u>	m/z(%)	382(100)	367 (12)	352 (14)	338 (28)	323 (27)
<u>4</u>		270 (37)	229 (31)	214 (77)	195 (8)	182 (13) 154 (40)
<u>10</u>		300(37)	259 (32)	244 (62)	225 (18)	212 (18) 184 (56)



Tableau n° 4 : Comparaison des déplacements chimiques des carbones aromatiques des alcaloïdes **1**, **4**, à ceux du 3,19 R-Oxydo-coronaridine.

	Epi-19 héné- anine <b>1</b> dans CDCl <sub>3</sub>	Alcaloïde <b>4</b> dans πD <sub>5</sub>	3,19 Rxydo- Coronaridine dans CDCl <sub>3</sub>
C <sub>2</sub>	135,8	139,2	135,6
C <sub>7</sub>	109,9	109,6	110,5
C <sub>8</sub>	128,7	124,2	127,9
C <sub>9</sub>	118,6	118,8	118,3
C <sub>10</sub>	119,6	119,4	119,4
C <sub>11</sub>	122,4	121,9	122,2
C <sub>12</sub>	110,6	111,5	110,5
C <sub>13</sub>	135,6	137,6	132,0

Alors que le composé **4** est monotache dans différents éluants, ses spectres de R.M.N. du <sup>1</sup>H et du <sup>13</sup>C sont très complexes et comparables à ceux d'un mélange de produits.

Les différences qu'on a relevé entre nos spectres de R.M.N. du <sup>13</sup>C et ceux de Perera et coli. (10) proviennent du fait qu'on a utilisé des solvants différents (πD<sub>5</sub> dans notre cas et CDCl<sub>3</sub> dans l'autre). De plus, ils n'ont pas réalisé le spectre de spin-écho. Ceci peut entraîner également quelques ambiguïtés dans l'attribution de leurs signaux surtout au niveau des carbones saturés. (tableaux n°4 et 5).

Tableau n° 5 : Comparaison des déplacements chimiques des carbones saturés des alcaloïdes **1** et **4** à ceux du 3,19 R-Oxydo-coronaridine.

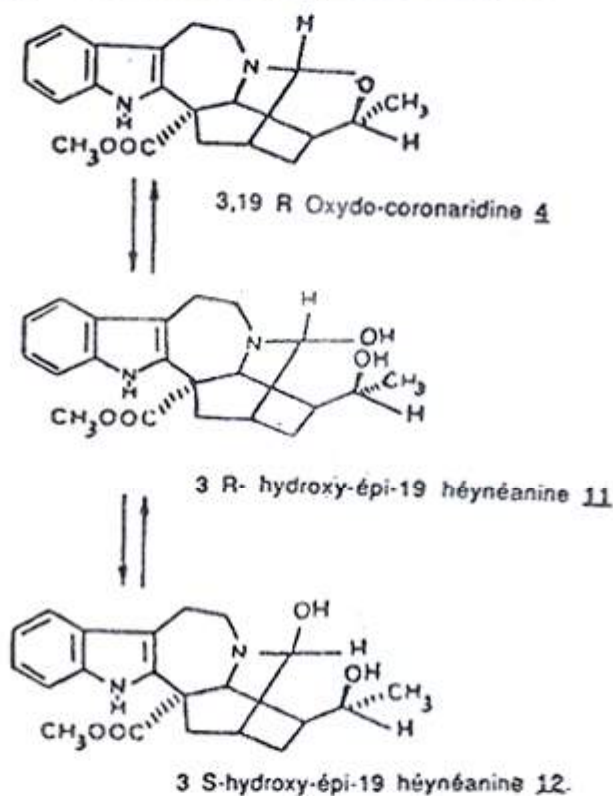
	Epi-19 héné- anine <b>1</b> dans CDCl <sub>3</sub>	Alcaloïde <b>4</b> dans πD <sub>5</sub>	3,19 Rxydo- Coronaridine dans CDCl <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	50,8	92,6	85,6/89,9/95,9
C <sub>5</sub>	52,2	52,1	49,8 <sup>(a)</sup> /50,6 <sup>(a)</sup>
C <sub>6</sub>	21,6	22,5	21,8 <sup>(b)</sup>
C <sub>14</sub>	27,0	32,3	31,4/34,4/34,9 <sup>(d)</sup>
C <sub>15</sub>	28,7	29,4	22,7
C <sub>16</sub>	54,0	55,1	52,8 <sup>(a)</sup> /51,2 <sup>(a)</sup>
C <sub>17</sub>	36,7	35,9	35,7 <sup>(d)</sup>
C <sub>18</sub>	22,3	21,8	17,4/22,0 <sup>(b)</sup>
C <sub>19</sub>	70,9	68,4	70,2/71,5
C <sub>20</sub>	40,1	44,5	40,3 <sup>(c)</sup> /41,0 <sup>(c)</sup>
C <sub>21</sub>	54,3	54,5	53,9 <sup>(a)</sup> /53,3 <sup>(a)</sup>
CH <sub>3</sub> O-CO	52,0	52,6	52,8 <sup>(a)</sup>
CH <sub>3</sub> O-CO	175,0	175,0	174,9

- (a), (b), (c) et (d) :  
interchangeables.

La quantité importante de produit 4 isolé par l'équipe de Perera leur a permis une étude approfondie de sa structure. Ils ont déduit qu'il n'existe pas tout seul mais en équilibre avec deux formes ouvertes 11 et 12.

Ce mélange donne toujours un spot unique sur les plaques de C.C.M. quelque soit l'éluant utilisé. De notre côté, nous avons remarqué le même phénomène.

L'équilibre entre 4, 11 et 12 a été schématisé de la manière suivante (10) :



Pour expliquer cet équilibre, Perera et coll. ont avancé quelques arguments :

- Le spectre de masse peut expliquer simultanément la présence du 3 R-hydroxy-épi-19 héynéanine 11 et du 3 S-hydroxy-épi-19 héynéanine 12. Les pics à  $m/z = 368(M-2)$ ,  $354(M-16)$  et  $353(M-17)$  sont typiques pour un hydroxy-3 iboga alcaloïde.

Le pic intense à  $m/z = 352$  peut être expliqué par un pont éther interne dans la structure du 3,19 R Oxydo-coronaridine 4 qui est majoritaire.

- La réduction de cet extrait avec le borohydure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) réalisée par Perera et coll. (10) a donné uniquement l'épi-19 héynéanine 1. Pour cela, ils ont supposé que cet extrait peut correspondre soit au 3 R ou 3 S hydroxy-épi-19 héynéanine, soit au 3,19 R-Oxydo-coronaridine, soit au mélange de ces trois qui donnent tous le même produit de réduction avec  $\text{NaBH}_4$ .

Cette réaction représente en fait le chemin inverse à notre réaction d'oxydation de l'épi-19 héynéanine 1 en 4 et confirme que l'alcaloïde 4 peut être un artefact.

Nous pouvons avoir également l'équilibre du produit 4 avec les deux formes ouvertes 11 et 12 vu la similitude des résultats.

## 2) Oxydation de l'épi-19 héynéanine 1 par $\text{H}_2\text{O}_2$ :

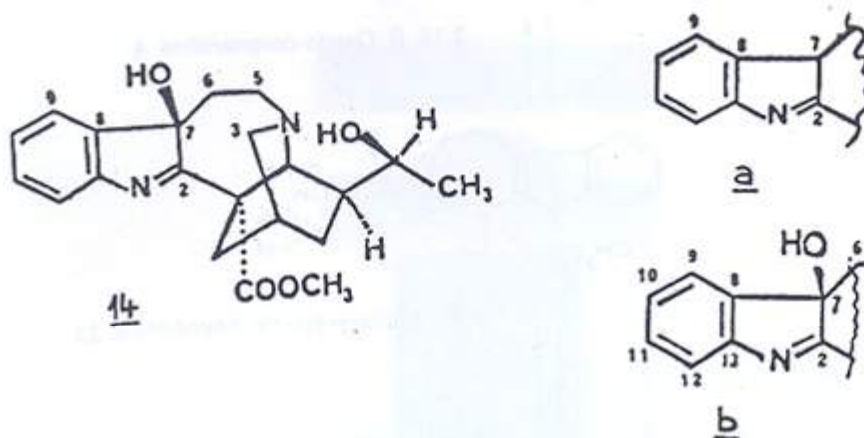


L'oxydation de l'épi-19 héynéanine **1** en solution dans le méthanol par  $H_2O_2$  (110 V) à température ordinaire, fournit un mélange complexe dont l'extraction et la purification a permis d'isoler deux composés **5** et **6** avec des rendements respectifs de 17.5 et 21.2 %.

2- a) Structure du composé **5** :

C'est un produit amorphe de masse moléculaire  $M^{++} = 370$ , incolore au C.A.S. (11) au début de la pulvérisation et devient jaune après un moment.

Son spectre U.V. montre une différence remarquable par rapport à celui du produit de départ indiquant une transformation au niveau de la partie aromatique. Les maximums d'absorption sont en faveur d'un chromophore type indolénine **a** subissant un léger déplacement bathochrome en milieu acide.



La liaison  $>C=N$  apparaît en I.R. sous forme d'épaulement vers  $1700\text{ cm}^{-1}$  avec la bande du carbonyle d'ester apparaissant à  $1720\text{ cm}^{-1}$ .

Le spectre de R.M.N. du  $^1H$  à 400 MHz dans  $\pi D_5$  du composé **5** montre un doublet de trois protons à 1.23 ppm et un quadruplet de un proton à 3.98 ppm relatif à l'enchaînement  $CH_3CH-O-$  identique à celui du composé **1**. Il montre également l'existence des quatre protons aromatiques fortement déblindés par rapport à ceux de l'épi-19 héynéanine **1**. Les spectres de R.M.N. du  $^{13}C$  (type BB et type spin-écho) du composé **5** à 100 MHz dans  $\pi D_5$ , comparés à celui de l'épi-19 héynéanine **1**, montrent un déblindage important au niveau des carbones aromatiques 2, 8, 9, 10, 11, 12 et 13. L'étude de ces déplacements chimiques confirme l'existence d'un noyau indolénine comparable à celui de l'hydroxy-7 indolénine de l'héynéanine **14** (2a) ce qui corrobore avec les données U.V.

Le  $C_7$  qui résonnait à 109.9 ppm de l'épi-19 héynéanine **1** ne figure plus dans cette région. Par contre, on remarque la présence d'un carbone quaternaire qui résonne à 88.3 ppm dans **5** et qui peut être attribué à un C-OH. La fixation d'un -OH sur un carbone a pour effet de déblindier les carbones ipso,  $\alpha$  et  $\beta$ .



Tableau n° 6 : Déplacements chimiques des carbones aromatiques des alcaloïdes 1, 5 et 14.

	Epi-19 héyné- anine <u>1</u> dans CDCl <sub>3</sub>	Alcaloïde <u>5</u> dans πD <sub>5</sub>	Alcaloïde <u>14</u> dans CDCl <sub>3</sub>
C <sub>2</sub>	135,6*	192,0	188,8
C <sub>7</sub>	109,9	88,3	87,9
C <sub>8</sub>	128,7	144,0	142,2
C <sub>9</sub>	118,6	126,7	127,2
C <sub>10</sub>	119,6	122,2	121,1
C <sub>11</sub>	122,4	129,2	129,6
C <sub>12</sub>	110,6	120,8	121,6
C <sub>13</sub>	135,6*	152,5	151,4

\* : Interchangeables.

Tableau n° 7 : Déplacements chimiques des carbones saturés des alcaloïdes 1, 5, 13 et 14.

	Epi-19 héyné- anine <u>1</u> dans CDCl <sub>3</sub>	Alcaloïde <u>5</u> dans πD <sub>5</sub>	héynéanine <u>13</u> dans CDCl <sub>3</sub>	Alcaloïde <u>14</u> dans CDCl <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	50,8	48,9	51,3	48,0
C <sub>6</sub>	52,2	49,3	52,2	48,3
C <sub>6</sub>	21,6	34,2	21,4	33,7
C <sub>14</sub>	27,0	27,6	26,7	26,6
C <sub>15</sub>	28,7	29,1	23,0	23,0
C <sub>16</sub>	54,0	58,4	54,2	57,7
C <sub>17</sub>	36,7	37,3	36,9	35,7
C <sub>18</sub>	22,3	21,8	20,4	20,5
C <sub>19</sub>	70,9	69,0	71,3	71,4
C <sub>20</sub>	40,1	43,5	39,5	38,4
C <sub>21</sub>	54,3	52,4	59,7	60,1
CH <sub>2</sub> -CO	52,0	53,9	52,9	53,6
CH <sub>2</sub> -CO	175,0	173,4	174,5	173,0

Par ailleurs, les déplacements chimiques des carbones saturés du composé 5 sont pratiquement les mêmes que ceux de l'épi-19 héynéanine 1. Seuls les carbones C<sub>6</sub> et C<sub>16</sub> ont subi un déblindage remarquable (tableau n° 7).

En effet, la transformation du noyau indolique en noyau indolénine se traduit par la formation d'une double liaison  $>C=N$  entre le  $N_1$  et le  $C_2$ . Comme le  $C_{16}$  est en  $\alpha$  de cette double liaison, il subit un déblindage (de 4.4 ppm) et résonne à 58.4 ppm dans  $\underline{5}$  au lieu de 54.0 ppm dans  $\underline{1}$ .

De plus, le carbone  $C_6$  qui résonne à 34.2 ppm dans  $\underline{5}$  au lieu de 21.6 ppm dans  $\underline{1}$ , subit l'effet des carbones  $C_7$  et (ou)  $C_5$ .

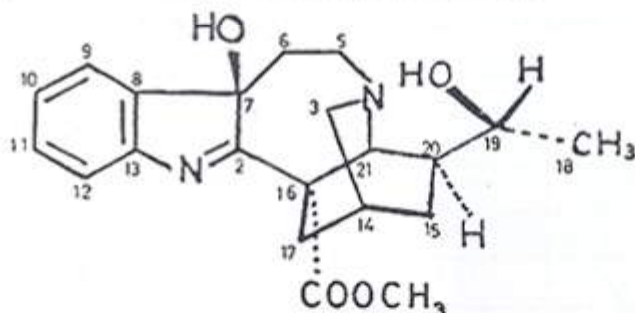
Comme le déplacement chimique de  $C_5$  n'a varié que très légèrement, c'est donc le  $C_7$  qui est responsable des déblindages du  $C_6$  et en même temps du  $C_8$  dont le déplacement chimique passe de 128.7 à 144.0 ppm. Dans ces conditions, la raie à 88.3 ppm relative à un carbone quaternaire est attribuée à  $C_7-OH$  du noyau indolénine ( $\underline{b}$ ).

Toutes ces données spectrales montrent que la partie aromatique de l'alcaloïde  $\underline{5}$  est une hydroxy-7 indolénine ( $\underline{b}$ ).

Ceci nous amène à comparer notre alcaloïde  $\underline{5}$  à l'hydroxy-7 indolénine de l'héynéanine  $\underline{14}$  (2a,12) (voir tableaux n° 6 et n° 7).

Du point de vue R.M.N. du  $^{13}C$ , les déplacements chimiques des carbones aromatiques sont comparables. Les petites variations au niveau des déplacements chimiques des carbones saturés proviennent du fait que la configuration au niveau du carbone  $C_{19}$  est différente (R ou S).

Sur cette base, nous proposons à l'alcaloïde  $\underline{5}$  la structure de l'hydroxy-7 indolénine de l'épi-19 héynéanine qui à notre connaissance est un produit nouveau.



$\underline{5}$  : Hydroxy- 7 indolénine de l'épi-19 héynéanine.

Remarque : Une récente publication de Gordell et coll. (12) a mentionné que l'hydroxy-7 indolénine de l'héynéanine  $\underline{14}$  est un nouvel alcaloïde isolé de *Ervatamia coronaria*. En fait, ce même alcaloïde a été isolé par Damak (2a) depuis 1976.

2- b) Structure du composé  $\underline{6}$  :

C'est un produit amorphe de masse moléculaire  $M^{++} = 386$  obtenu avec un rendement de 21.2%. Il se révèle en rouge au C.A.S. puis vire au jaune.

Son spectre U.V. est du type indolénine, légèrement différent de celui de l'alcaloïde  $\underline{5}$ . Il présente des absorptions à  $\lambda_{max}$  (nm) = 228, 235, 274 et 295. Il ne subit aucun changement en milieu acide mais subit un déplacement hypsochrome en milieu basique ( $\lambda_{max}$  passe de 274 à 260 nm) donc la partie aromatique de l'alcaloïde  $\underline{1}$  s'est transformée.

Son spectre I.R. dans KBr montre deux bandes larges à  $3420\text{ cm}^{-1}$  et  $3250\text{ cm}^{-1}$ , relatifs à  $\nu_{OH}$  liés, une bande intense à  $1720\text{ cm}^{-1}$  attribuée à un carbonyle d'ester  $-CO_2CH_3$  avec un épaulement à  $1695\text{ cm}^{-1}$  relatif à  $\nu_{C=N}$ .

Son spectre de masse montre entre autres des pics à :  $m/z(\%) = 386(10), 370(44), 353(18)$



(M-OH) et 311(14) (M-CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>).

Son spectre de R.M.N. du <sup>1</sup>H à 400 MHz dans πD<sub>5</sub> montre entre autres deux signaux relatifs à l'enchaînement CH<sub>3</sub>CH-O-. Les quatre protons aromatiques résonnent entre 7.1 et 7.6 ppm.

La raie relative au -NH indolique de l'épi-19 héynéanine 1 a disparu. Ceci confirme encore la formation du noyau indoléine (2).

Son spectre de R.M.N. du <sup>13</sup>C dans πD<sub>5</sub> comparé à celui de l'épi-19 héynéanine 1, présente une différence au niveau des déplacements chimiques des carbones aromatiques et des carbones saturés.

Pour la partie aromatique, les déplacements chimiques des carbones de l'alcaloïde 6 sont analogues à ceux du composé 5 (tableau n° 8).

Tableau n° 8 : Déplacements chimiques des carbones du noyau indolique de 1 et des noyaux indoléines de 5 et 6.

	Epi-19 héyné- anine <u>1</u> dans CDCl <sub>3</sub>	Alcaloïde <u>5</u> dans πD <sub>5</sub>	Alcaloïde <u>6</u> dans πD <sub>5</sub>
C <sub>2</sub>	135,8*	192,0	188,2
C <sub>7</sub>	109,9	88,3	85,7
C <sub>8</sub>	128,7	144,0	143,1
C <sub>9</sub>	118,6	126,7	127,5
C <sub>10</sub>	119,6	122,2	122,8
C <sub>11</sub>	122,4	129,2	129,8
C <sub>12</sub>	110,6	120,8	121,5
C <sub>13</sub>	135,6*	152,5	152,6

\* : Interchangeables.

Tableau n° 9 : Déplacements chimiques des carbones saturés des alcaloïdes 1, 5 et 6.

	Epi-19 héyné- anine <u>1</u> dans CDCl <sub>3</sub>	Alcaloïde <u>5</u> dans πD <sub>5</sub>	Alcaloïde <u>6</u> dans πD <sub>5</sub>
C <sub>3</sub>	50,8	48,9	70,8
C <sub>5</sub>	52,2	49,3	70,8
C <sub>6</sub>	21,6	34,2	34,4
C <sub>14</sub>	27,0	27,6	26,7
C <sub>15</sub>	28,7	29,1	27,6
C <sub>16</sub>	54,0	58,4	56,3
C <sub>17</sub>	36,7	37,3	36,1
C <sub>18</sub>	22,3	21,8	23,5
C <sub>19</sub>	70,9	69,0	67,8
C <sub>20</sub>	40,1	43,5	44,2
C <sub>21</sub>	54,3	52,4	67,8
CH <sub>3</sub> O-CO	52,0	53,9	53,3
CH <sub>3</sub> O-CD	175,0	173,4	171,6

Ceci confirme la présence d'un chromophore hydroxy-7 indolénine dans l'alkaloïde **6**.  
Quant à la partie saturée, (tableau n° 9), on constate surtout l'apparition de deux CH- résonnant à 67.8 ppm et deux CH<sub>2</sub> à 70.8 ppm par rapport à l'épi-19 héynéanine **1**.

De plus, le C<sub>18</sub> garde le même déplacement chimique à 23.5 ppm que dans **1**. Il est relatif à  $\text{CH}_3\text{-CH-O}$ , donc le C<sub>19</sub> n'a subi aucun changement.

D'un autre côté, le C<sub>20</sub> qui est en  $\alpha$  de C<sub>19</sub> subit un léger déblindage par rapport au C<sub>20</sub> de **1**. Ceci est probablement dû à un groupement déblindant non lointain.

Le C<sub>21</sub> est encore plus déblindé que C<sub>20</sub>. Il résonne à 67.8 ppm dans **6** au lieu de 54.3 ppm dans **1**. Ce qui montre que C<sub>21</sub> est proche du groupement déblindant.

En comparant les deux parties saturées de l'épi-19 héynéanine **1** et de l'alkaloïde **6**, (tableau n°9), on voit qu'on a 5CH<sub>2</sub> et 4CH pour les deux produits. Ceci prouve qu'il n'y a pas eu de formation de groupement  $\text{>C=O}$  ou de  $\text{>CH-O-CH<}$  ou de OH- sur l'un des carbones saturés.

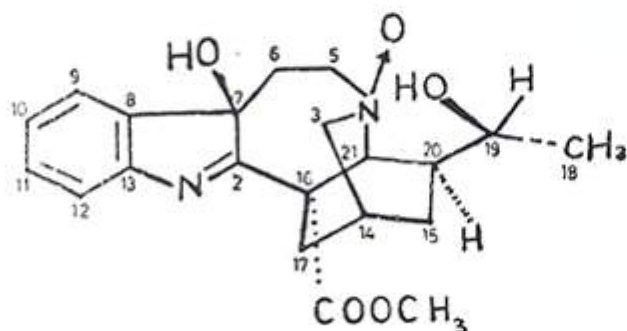
Le groupement méthoxy-carbonyl garde ses déplacements chimiques inchangés = 53.3 ppm pour  $\text{CH}_3\text{O-CO-}$  et 171.6 ppm pour le  $\text{>C=O}$ .

En spectrométrie de masse, la raie peu intense à  $m/z = 386$  peut être en faveur de la présence d'un N-oxyde au niveau de l'azote N<sub>4</sub>. Les C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub> étant de part et d'autre de ce N $\rightarrow$ O pourront résonner au même déplacement chimique égal à 70.8 ppm.

Quant aux deux CH résonnant à 67.8 ppm, ils doivent être déblindés par un oxygène ou un azote. Le C<sub>19</sub> portant la fonction alcool atteint facilement cette valeur et le deuxième CH en 21 est en  $\alpha$  de N $\rightarrow$ O et sera probablement déblindé de la même façon.

Le carbone quaternaire qui résonne à 85.7 ppm ne peut être attribué qu'au C<sub>7</sub>, portant le groupement hydroxy, alors que le pic à 56.3 ppm est attribué au carbone quaternaire C<sub>16</sub> légèrement déblindé par le groupement C=N- du noyau indolénine situé en  $\alpha$ .

L'ensemble de ces données spectrales nous amène à proposer pour l'alkaloïde **6** la structure de l'hydroxy-7 indolénine de l'épi-19 héynéanine N-oxyde qui à notre connaissance, est isolé pour la première fois.



**6** : Hydroxy-7 Indolénine de l'épi-19 héynéanine N-Oxyde.



## PARTIE EXPERIMENTALE

### Appareillage utilisé :

\* Les chromatographies analytiques sur couche mince (C.C.M) ont été faites sur plaque Merck de gel de silice 60F<sub>254</sub> (e = 0.25 mm).

\* Les chromatographies sur couche épaisse (C.C.E) ont été réalisées sur plaques préparatives Merck de gel de silice 60F<sub>254</sub> (e = 1 mm).

\* La révélation a été réalisée grâce au réactif C.A.S. (11) le sulfate d'ammonium cérique: Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 2(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>O qui donne des colorations caractéristiques avec de nombreux alcaloïdes .

\* Les spectres de masse ont été exécutés sur un spectrographe A.E.I type M.S 50 à 70 e.V.

\* Les spectres I.R ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer, type 177 en pastille de KBr.

\* Les spectres U.V. ont été enregistrés sur un appareil Beckman en solution dans l'éthanol.

\* Les spectres de R.M.N du <sup>1</sup>H à 400 MHz et du <sup>13</sup>C à 100 MHz ont été effectués sur un appareil Bruker de 400 MHz en solution dans la pyridine deutériée πD<sub>5</sub> en utilisant le T.M.S comme référence interne (δ = 0).

### Oxydations et séparations :

#### 1) Oxydation de l'épi-19 héynéanine 1 par I<sub>2</sub> :

On dissout 160 mg d'épi-19 héynéanine 1 dans 20 ml d'éther à chaud, puis on ajoute 15 ml d'eau distillée. Le mélange est mis sous agitation dans un bain-marie (t ≅ 44 °C).

Sur ce mélange, on ajoute petit à petit 150 mg d'iode dissouts dans 200 ml d'éther. Ensuite, tout le mélange est porté à reflux pendant 24 h.

La réaction a été suivie par CCM (gel de silice 60 F<sub>254</sub>). Une fois la réaction est arrêtée, on sépare la phase aqueuse de la phase étherée par décantation.

Cette dernière, légèrement acide (pH = 5 à 6), est lavée par 5 ml d'une solution de Na HCO<sub>3</sub> à 5% puis avec 5 ml de thiosulfate de sodium Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> à 5 % pour détruire l'excès d'iode.

On extrait les produits de la réaction par 3 x 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont alors rassemblées, déshydratées par Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis filtrées sous vide.

Finalement, après évaporation sous vide, le résidu est purifié par C.C.E. Ainsi, deux composés 3 et 4 amorphes ont été isolés à côté de l'épi-19 héynéanine 1 avec des rendements respectifs de 21.2 % et 30.3 %.

#### 2) Oxydation de l'épi-19 héynéanine 1 par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 110 V/MeOH :

A une solution de 200 mg d'épi-19 héynéanine 1 dans 5 ml de méthanol, on ajoute graduellement et à température ambiante 10 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (110 V).

L'agitation est maintenue pendant 45 h à température ambiante. Après quoi, on ajoute 20 ml d'eau et on extrait avec 6 fois 20 ml d'acétate d'éthyle.

La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> anhydre et concentrée sous pression réduite pour donner 226 mg de mélange complexe renfermant plus de dix produits, difficilement séparables les uns des autres.

Après, plusieurs opérations de séparations par C.C.E. sur gel de silice 60 F<sub>254</sub>, on n'a pu purifier que deux produits amorphes 5 et 6 avec les rendements respectifs 17.5 % et 21.2 % .

### Oxo - 3 épi-19 héynéanine : 3

c'est un composé amorphe de masse moléculaire  $M^{++} = 368$ , obtenu avec un rendement de 21.2%. Il se révèle en jaune à contour bleu au C.A.S (11), U.V. qualitatif(éthanol)  $\lambda_{\max}(\text{nm}) = 227, 280, 288$  et 297 sans changement en milieu acide ou basique, I.R.(pastille de KBr)  $\gamma(\text{cm}^{-1}) = 3700 - 3100$  (OH associé et NH associé), 1710 (C=O - OCH<sub>3</sub>) et 1640 (C=O - NH-), S.M.i.e:  $m/z(\%) = 368(100)$  ( $M^{++}$ ), 352(10.5) ( $M - 16$ ), 350(10) ( $M - H_2O$ ), 309(10) ( $M - CO_2CH_3$ ), 227(36), 228(42), 214(37), 197(58), 195(53), 168(47), 167(42), 140(79), 123(26), R.M.N du <sup>1</sup>H à 400 MHz dans  $\pi D_5$  ( $\delta$  en ppm), 1.18(d, CH<sub>3</sub>-CH-O); 4.73(q, CH<sub>3</sub>-CH-O); 3.43 (s, CH<sub>3</sub>OCO); 7.05 (t, J = 8 Hz, C<sub>10</sub>-H); 7.10(t, J = 8 Hz, C<sub>11</sub>-H); 7.36(d, J = 8 Hz, C<sub>12</sub>-H); 7.53 (d, J = 8 Hz, C<sub>9</sub>-H); 12(s, NH du noyau indolique), R.M.N du <sup>13</sup>C (voir tableaux n° 1 et n° 2).

### 3.19 R oxydo-coronaridine 4

C'est un produit amorphe de masse moléculaire  $M^{++} = 352$ , obtenu avec un rendement égal à 30.3 %. il se révèle en vert à contour orangé au C.A.S. (11), R.f = 0.24 dans un mélange CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH à 15 %, U.V. qualitatif(éthanol absolu)  $\lambda_{\max}(\text{nm}) = 212, 228, 288$  et 298. Il est du type indolique et ne subit aucun changement en milieu acide ou basique, I.R.(pastille de KBr)  $\gamma(\text{cm}^{-1}) = 3600 - 3100$  (OH lié ou/et NH lié), 1710 (C=O d'ester), 1650, S.M.i.e:  $m/z(\%) = 368(3), 354(7), 353(20), 352(74), 337(11), 308(11), 293(7), 229(31), 214(77), 195(8), 182(13)$  et 154(40), R.M.N du <sup>13</sup>C à 100 MHz dans  $\pi D_5$  : ( $\delta$  en ppm). (voir tableaux n° 4 et 5), 92.6(C<sub>3</sub>); 52.1(C<sub>5</sub>); 22.5(C<sub>6</sub>); 32.3(C<sub>14</sub>); 29.4(C<sub>15</sub>); 55.1(C<sub>16</sub>); 35.9(C<sub>17</sub>); 21.8(C<sub>18</sub>); 68.4(C<sub>19</sub>); 44.5(C<sub>20</sub>); 54.5(C<sub>21</sub>); 52.6(CH<sub>3</sub>OCO-); 175.0(CH<sub>3</sub>OCO); 139.2(C<sub>2</sub>); 109.6(C<sub>7</sub>); 124.2(C<sub>8</sub>); 118.8(C<sub>9</sub>); 119.4(C<sub>10</sub>); 121.9(C<sub>11</sub>); 111.5(C<sub>12</sub>); 137.6(C<sub>13</sub>).

### Hydroxy-7 indolénine de l'épi-19 héynéanine 5

C'est un produit amorphe de masse moléculaire  $M^{++} = 370$ , obtenu avec un rendement de 17.5%, il est incolore au C.A.S. (11) au début de la pulvérisation puis devient jaune, R.f = 0.85 dans CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH à 15 %, U.V. qualitatif dans EtOH absolu,  $\lambda_{\max}(\text{nm}) = 228, 264$  et 290 sans changement en milieu basique, en milieu acide, on observe un léger déplacement bathochrome, I.R (pastille de KBr à 1,3 %),  $\gamma(\text{cm}^{-1}) = 3600 - 3100$  (-OH), 1720 (>C=O d'ester), 1700 (>C=N-), S.M. i.e :  $m/z(\%) = 370(50)$  ( $M^{++}$ ), 353(50) (M-OH), 325 (20) (M - 45), 311(8)(M-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), R.M.N du <sup>1</sup>H à 400 MHz dans  $\pi D_5$  : 1.23(d, CH<sub>3</sub>-CH-O); 3.98(q, CH<sub>3</sub>-CH-O); deux raies larges et intenses à 4.86 ppm et 5.93 ppm disparaissant par D<sub>2</sub>O (deux -OH),

7.04(t, J = 8 Hz, C<sub>10</sub>-H); 7.18(t, J = 8 Hz, C<sub>11</sub>-H); 7.33(d, J = 8 Hz, C<sub>12</sub>-H); 7.53(d, J = 8 Hz, C<sub>9</sub>-H), R.M.N. du <sup>13</sup>C à 100 MHz dans  $\pi D_5$  (voir tableaux n° 6 et n° 7).



Hydroxy-7 indolénine de l'épi-19 héynéanine N-oxyde **6**

C'est un produit amorphe de masse moléculaire  $M^{++} = 386$ , obtenu avec un rendement de 21.2%. R.f = 0.24 dans  $CHCl_3-CH_3OH$  à 15 %, Il se révèle en rouge au C.A.S. (11) puis vire

au jaune, U.V. qualitatif (EtOH)  $\lambda_{max}$  (nm) = 228, 235, 274 et 295, il ne subit aucun changement en milieu acide mais subit un déplacement hypsochrome en milieu basique  $\lambda_{max}$  passe de 274 à 260 nm, I.R (en pastille de KBr à 1.93 %)  $\gamma$ ( $cm^{-1}$ ) = 3420 (-OH lié) ; 3250(OH lié) ; 1720(>C=O) ; 1695 (>C=N-), S.M. i.e : m/z(%) = 386(10) ; 370(44) ; 353(18) ; 311(14), R.M.N du  $^1H$  à 400 MHz dans  $\pi D_5$ , 1.26(d,  $CH_3-CH-O$ ) ; 3.28(s,  $CH_3OCO-$ ) ; 3.95 (q,  $CH_3CHO$ ) ; 7.1(t,  $C_{10}-H$ ) ; 7.2(t,  $C_{11}-H$ ) ; 7.36(d,  $C_{12}-H$ ) ; 7.56(d,  $C_9-H$ ), R.M.N du  $^{13}C$  (voir tableaux n° 8 et 9).

Soumis en septembre 1990  
Accepté en novembre 1990

REFERENCES :

- 1- M. Damak, A. Ahond, H. Doucerain et C. Riche, J. Chem. Soc. ; Chem. Comm. , 1976 p. 510.
- 2- a) M. Damak, C. Poupat et A. Ahond, Tetrahedron Letters, 1976, p. 3531.  
b) B. Hwang, J.A. Weisbach, B. Douglas, R. Raffauf, M.P. Cava et K. Bessho, J. Org. Chem., 1969, **34**, 412.  
c) D.W. Thomas et K. Biemann, Lloydia, 1968, **31**, 1.  
d) D.W. Thomas et K. Biemann, Tetrahedron, 1968, **24**, 4223.  
e) C. Niemann et J. W. Kessel, J. Org. Chem. , 1966, **31**, 2265.
- 3- F. Ladhar, N. Ghorbel et M. Damak, J. Soc. Chim. de Tunisie, 1981, n° 5 ,p. 43.
- 4- N. Ghorbel, M. Damak, A. Ahond, E. Philogene, C. Poupat, H. Jacquemin et P. Potier, J. Nat. Prod. , 1981, **44**, 717.
- 5- a) F. Ladhar, Thèse de 3<sup>ème</sup> cycle, Sfax, Avril 1980.  
b) N. Ghorbel, Thèse de 3<sup>ème</sup> cycle, Sfax, Octobre 1980.  
c) M. Damak, Thèse de Doctorat es-sciences physiques, Orsay, Mai 1977.
- 6- F.W Walter, C.H.S. Andrade, R.F. Braz et F.J. Matas, Acta Amazonica, 1985, **15**, 193.
- 7- T.A. Van Beek et R. Verpoorte, Fitoterapia, 1985, **5**, 304.
- 8- C. Ouannès et C. Thal, Tetrahedron Letters ,1981, **22**, 951 .
- 9- a) Kamesh Rastogi, Randhir S. Kapil et Satya, P. Popli, Heterocycles, 1983, **20**, 2001.  
b) L. Le Men-Olivier, J. Le Men, G. Massiot, B. Richard, T. Mulamba, P. Potier, H.P. Husson, T. Van Beek et R. Verpoorte. Bull. Soc. Chim. . France, 1985, **11**, p. 94.  
c) J. Le Men, P. Potier, L. Le Men-Olivier, J.M. Panas, B. Richard et C. Potron. Bull. Soc. Chim, France, 1974 p. 1369.  
d) H. Achenbach, B. Raffelsberger et G.U. Brillinger, Phytochemistry, 1980, **19**, 2185.
- 10- P. Perera, F. Sandberg, T.A. Van Beek et R. Verpoorte, Phytochemistry, 1985, **24**, 2097.
- 11- C.A.S. Le Sulfate d'ammonium cérique  $Ce(SO_4)_2 \cdot 2(NH_4)_2 SO_4 \cdot 2H_2O$  donne des colorations caractéristiques avec de nombreux alcaloïdes, N.F. Farnsworth, R.N. Bloomster, D. Damratoski, W.A. Meer et L.V. Commarato, Lloydia ,1964, **27**, 302.
- 12- P. Sharma et G.A. Ghordell, J. Nat. Prod. 1988, **51**, 528.
- 13- S.P. Gunasekera, G.A. Gordell, N.R. Farnsworth, Phytochemistry 1980, **19**, 1213, idem. J. Nat. Prod., 1979, **42**, 687.