

ALCALOÏDES DU *MUNTAFARA SESSILIFOLIA*J. M. PANAS, B. RICHARD, C. POTRON, R. S. RAZAFINDRAMBAO*,
M.-M. DEBRAY*, L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MEN

Faculté de Pharmacie, (E.R.A. no. 319), 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex-France

et

A. HUSSON et H.-P. HUSSON

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S.-91190-Gif-sur-Yvette France

(Reçu le 16 October 1974)

Key Word Index—*Muntafara sessilifolia*; Apocynaceae; indole alkaloids; (–)coronaridine; (–)isovoacangine; (–)jeglandine; (–)3,6-oxido isovoacangine; (–)tabernaemontamine; (–)apparicine; (–)jeglandulosine; (–)6-hydroxy 3-oxo isovoacangine; (–)dregamine; dimeric alkaloids.

Plante. Notre étude porte sur les feuilles, écorces de tige et de racine d'un échantillon de *Muntafara sessilifolia* (Bak.) Pichon, récolté dans l'île de Madagascar en 1968, dans les vestiges forestiers du Tampoketsa et dont l'herbier (M.-M. D 1223) a servi à l'identification†.

Extraction des alcaloïdes totaux. (A.T.) La même technique d'extraction est appliquée aux diverses parties de la plante = la poudre humectée par l'ammoniaque est lixiviée par l'éther. Une purification par passage en phase aqueuse acide des bases, suivie d'alcalinisation et une nouvelle extraction par l'éther, fournit les A.T. avec les rendements suivants (g/Kg): feuilles 36,5; écorces de tige 26; écorces de racine 29. La CCM des A.T. de feuilles révèle la présence d'une vingtaine d'alcaloïdes. Les compositions qualitatives des A.T. d'écorces de tige et de racine sont très voisines et présentent de grandes analogies avec celle des A.T. de feuilles sauf en ce qui concerne les bases très polaires.

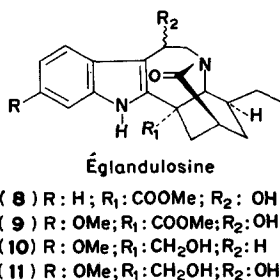
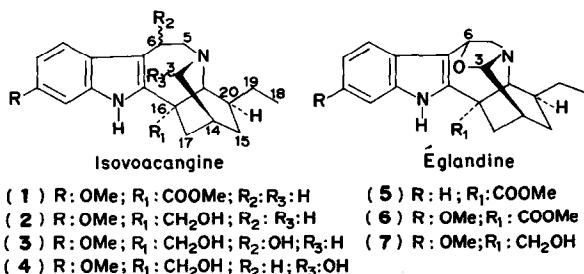
Isolement des alcaloïdes purs. Le fractionnement des A.T. des feuilles est d'abord réalisé par chromatographie sur colonne d'alumine en milieu benzénique. L'éluion progressive par: C_6H_6 , mélanges $C_6H_6-Et_2O$ (99:1 à 80:20), Et_2O , mélanges $Et_2O-MeOH$ (99:1 à 90:10) et MeOH conduit à des fractions qui sont regroupées en fonction de leur composition qualitative semblable repérée par CCM sur gel de silice GF 254; solvants de migration uti-

lisés en fonction de la polarité des fractions: $C_6H_6-Et_2O-MeOH$ (60:40:1 ou 5 ou 10). Les 18 alcaloïdes purs suivants rangés par ordre de polarité croissante, ont été isolés avec les rendements par rapport aux A.T. indiqués entre parenthèses; A(1,2%), B(1,2%), C(2%), D(1%), E(<1%), F(<1%), G(3%), H(4%), I(5%), J(4%), K(<1%), L(4%), M(2%), N(6%), O(7%), P(1%), Q(10%), R(10%). A partir des premières fractions benzéniques sont successivement isolés: sous forme de chlorhydrate: l'alcaloïde A; par cristallisation directe dans le MeOH: l'alcaloïde B; par cristallisation dans l'éther: l'alcaloïde D et par CCM préparative: les alcaloïdes C et D. A partir des dernières fractions benzéniques par cristallisation dans le MeOH et fractionnement des eaux mères sur colonne (h/φ 33) de séphadex LH 20, (éluant MeOH- $CHCl_3$, 7:3) sont séparés les alcaloïdes dimériques E,F,H,I,J. Les alcaloïdes dimériques N,O sont obtenus cristallisés dans le MeOH à partir des fractions C_6H_6 -éther (98:2) et les alcaloïdes dimériques P,Q,R amorphes par CCM préparative des fractions $Et_2O-MeOH$ (99:1 à 95:5). Par un procédé analogue les alcaloïdes suivants sont successivement isolés des A.T. d'écorces de tige: A(1,5%), B(1%), C(3%), D(<1%), E et F(<1%), G(17%), H(4%), I(10%), J(2%), K(1%), L et M(2%), N et O(5%), P(1%), Q(10%), R(15%), S(10%). Par rapport à la composition des A.T. feuilles, il faut noter quelques variations qualitatives notables (G,I), l'isolement d'un alcaloïde supplémentaire: S et la présence de bases surnuméraires, non encore isolées à l'état pur.

* Centre O.R.S.T.O.M. Tananarive, Madagascar.

† Nous remercions Monsieur Boiteau pour la récolte des échantillons et le Professeur Markgraf pour leur identification botanique.

Nature des alcaloïdes isolés. Sur les 19 alcaloïdes ainsi isolés, 10 E, F, I, J, N, O, P, Q et R sont des alcaloïdes dimériques (PM > 600 déterminé par SM) qui feront l'objet d'une publication ultérieure et 7 ont pu être identifiés par comparaison directe (CCM, F, $(\alpha)_D$, UV, IR, SM et RMN) à des alcaloïdes connus: A(-) coronaridine (sous forme de chlorhydrate), B(-) isovoacangine (1), C(-) églantine (5) (1), G(-) tabernaemontanine, K(-) apparicine, L(-) églantulosine (1) et S(-) drégamine; enfin, 2 alcaloïdes D et M sont nouveaux.



Structure des nouveaux alcaloïdes. D et M.

Alcaloïde D. (-)oxydo-3,6 isovoacangine 6: C₂₂H₂₆O₄N₂; cristallisé dans l'éther; F 162°; $(\alpha)_D -57^\circ$ (CHCl₃); UV λ_{max} 230, 280 et 327 nm; chromophore méthoxy-6 indolique semblable à celui de l'isovoacangine 1; IR 1720 cm⁻¹ CO(ester non conjugué); RMN en δ ppm: s(1H)7,89 (N-H indolique); m(3H aromatiques) entre 6,63 et 7,42; s(3H)3,83 (ArOMe); s(3H)3,70(COOMe); t(3H)0,92 (chaîne éthyle); SM: M⁺ = 382, principaux pics à m/e 368 (M⁺ - 14), 366 (M⁺ - 16), 353 (M⁺ - 29), 323 (M⁺ - 59), 283, 244, 208, 184, 160, 136, 124, 122 se divisant en un premier groupe de pics communs avec l'églantine 5 m/e 208, 184, 160, 136, 124, 122 correspondant à la partie non aromatique de la molécule et un second groupe de pics différents de 30 unités de masse par rapport à ceux du SM de l'églantine 5 comprenant la partie aromatique m/e 368, 366, 353, 323, 283, 244. Sur ces

bases, l'alcaloïde D apparaît posséder une structure 6 du type isovoacangine avec un pont oxygéné en 3,6 comme dans l'églantine 5.

Cette hypothèse de structure est confirmée par la corrélation chimique suivante: tout comme dans le cas de l'églantine (1), la réduction par LiAlH₄ dans le THF conduit à trois dérivés dont le plus abondant C₂₁H₂₈O₂N₂ (M⁺ = 340) est identique ($[\alpha]_D$, UV, IR, SM) à l'isovoacanginol (2) issu de la réduction par LiAlH₄ de l'isovoacangine (1). Les deux autres produits de réduction partielle de 6 repondent aux formules C₂₁H₂₆O₃N₂ (M⁺ = 354) et C₂₁H₂₈O₃N₂ (M⁺ = 356) et correspondent respectivement à l'oxydo-3,6 isovoacanginol (7) et au diol répondant à l'une des structures (3) ou (4).

Alcaloïde M. (-)hydroxy-6,oxo-3 isovoacangine 9: C₂₂H₂₆O₅N₂; non cristallisé; $[\alpha]_D -55^\circ$ (CHCl₃) UV λ_{max} 225, 275 et 297 nm; IR 1720 (COOMe) et 1660 cm⁻¹ (lactame); RMN: s(1H)8,00(N-H indolique), m(3H aromatiques) entre 6,67 et 6,95; s(3H)3,81 (ArOMe); s(3H)3,73 (COOMe); t 0,94 (chaîne éthyle); SM: M⁺ = 398, principaux pics à m/e 382 (M⁺ - 16), 368 (M⁺ - 30), 339(M⁺ - 59), 323, 299, 259, 227, 191, 173, 154, 138, 124, 122, se divisant en un premier groupe de pics communs avec l'églantulosine 8, m/e 207, 138, 124, 122 correspondant à la partie non aromatique de la molécule et un second groupe de pics différents de 30 unités de masse par rapport à ceux de l'églantulosine 8 comprenant la partie aromatique de la molécule à m/e 382, 368, 339, 323, 299, 259, 227, 173. Les analogies spectrales [1] (RMN et SM) entre alcaloïde M et l'églantulosine 8 conduisent à formuler pour le premier l'hypothèse de structure 9. Effectivement, par traitement au reflux dans le THF avec LiAlH₄, l'alcaloïde M fournit trois produits dont le plus abondant C₂₁H₂₆O₄N₂ (M⁺ = 340) correspondant à la réduction complète de la molécule, est identique à l'isovoacanginol (2). Les deux autres produits de formule C₂₁H₂₆O₃N₂ (M⁺ = 354) et C₂₁H₂₆O₄N₂ (M⁺ = 370) correspondant respectivement à l'alcool lactame (10) et au diol lactame (11).

Conclusion. Par sa richesse en alcaloïdes des types *iboga* et α -acylindole la composition alcaloïdique du *Munafara sessilifolia* rappelle celle de nombreuses espèces d'apocynacées malgaches appartenant au genre *Pandaca* [2-7].

EXPERIMENTALE

Réduction de l'alcaloïde D (oxydo-3,6 isovoacangine) VI par LiAlH_4 : isovoacanginol II oxydo-3,6 isovoacanginol 7 et diol 3 ou 4. 50 mg de l'alcaloïde D, 45 mg de LiAlH_4 et 15 ml de tétrahydrofurane anhydre sont chauffés au reflux pendant 5 hr. Après addition de 100 ml d' Et_2O humide et filtration, on obtient après élimination des solvants un résidu de 46 mg dont les trois constituants 2, 8 et 3 ou 4 rangés par ordre de polarité croissante sont séparés par CCM préparative; 2: (28 mg) est identique CCM, UV, IR, SM à l'isovoacanginol; 7 (5 mg) max 230 et 295, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO; SM: M^+ : 354, principaux pics à m/e 340 ($\text{M}^+ - 14$), 325 ($\text{M}^+ - 29$), 255, 216, 207, 180, 160, 149, 136, 124; 3 ou 4 (8 mg): UV max 230 et 295, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO; SM: M^+ : 356; principaux pics à m/e 339, 327, 311, 226, 210, 150, 124, 122.

Réduction de l'alcaloïde M (hydroxy-6 oxo-3 isovoacangine 9 par LiAlH_4 : isovoacanginol 2 alcool lactame 10 et diol lactame 11. Par la technique de réduction au moyen de LiAlH_4 décrite ci-dessus, 25 mg de l'alcaloïde M ont fourni 21 mg d'un mélange dont les trois constituants 2, 9 et 11 rangés par ordre de polarité croissante sont séparés par CCM préparative. 3 (11 mg) est identique (CCM, UV, IR, SM) à l'isovoacanginol; 10 (3 mg): UV_{max} 230 et 295 nm, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO

ester, bande CO lactame à 1670 cm^{-1} ; SM: M^+ : 354, principaux pics à m/e 325, 323, 311, 254, 216, 198, 152, 124, 122; 11 (3 mg): UV_{max} 230 et 295 nm, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO ester, bande CO lactame à 1670 cm^{-1} ; SM: M^+ : 370, principaux pics à m/e 354, 340, 325, 271, 196, 168, 124, 122.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le Men, J., Potier, P., Le Men-Olivier, L., Panas, J. M., Richard, B. et Potron, C. (1974) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1369.
2. Picot, F., Boiteau, P., Das, G. B., Potier, P. et Andriantsiferana, M. (1973) *Phytochemistry* **12**, 2517.
3. Le Men-Olivier, L., Richard, B. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry* **13**, 280.
4. Picot, F., Lallemand, F., Boiteau, P. et Potier, P. (1974) *Phytochemistry* **13**, 660.
5. Hoizey, M. J., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry* **13**, 1995.
6. Panas, J. M., Richard, B., Sigaut, C., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry* **13**, 1969.
7. Levy, M. C., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1975) *Phytochemistry* **14**, mémoire accepté.

Phytochemistry, 1975, Vol. 14, pp. 1122-1124, Pergamon Press, Printed in England.

ALCALOÏDES DU *PANDACA CADUCIFOLIA*

M. ZECHES, M.-M. DEBRAY*, G. LEDOUBLE,
L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MEN

Faculté de Pharmacie (E.R.A. No. 319) 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex, France

(Received 16 October 1974)

Key Word Index—*Pandaca caducifolia*; Apocynaceae; indole alkaloids: (+)pandoline; (+)pandine; (–)descarbo-methoxydihydroervatamine; (–)dregamine; new alkaloids.

Plante. Récoltés par l'un de nous (M.-M. D) à Sahafary, dans la région de Diego Suarez au Nord-Est de l'île de Madagascar, les échantillons ayant servi à ce travail ont été identifiés par comparaison directe avec l'holotype (Capuron 20127) de l'espèce nouvelle *Pandaca caducifolia* Mgf. (Apocynacées) récemment décrite par Markgraf [1].

Isolement des alcaloïdes. La même technique d'extraction, déjà décrite [2], appliquée aux divers organes de la plante, a conduit aux alcaloïdes totaux (A.T.) avec les rendements suivants: (g/Kg) feuilles 28, écorces de tige 62, écorces de racine 72.

Le fractionnement des A.T. de feuilles est réalisé par chromatographie sur colonne d'alumine en milieu cyclohexane (C_6H_{12}). L'éluion progressive par C_6H_{12} , mélanges C_6H_{12} - C_6H_6 (90:10 à 10:90), C_6H_6 et mélanges C_6H_6 - Et_2O (90:10 à 10:90), Et_2O pur conduit à des fractions qui sont regroupées en fonction de leur composition qualitative semblable repérée en CCM. Les alcaloïdes purs sont isolés, soit par CCM préparative sur gel de silice GF254 (éluant C_6H_6 - Et_2O -MeOH (60:40:10)), soit éventuellement par cristallisation. Onze alcaloïdes purs sont ainsi isolés, selon les pourcentages indiqués par rapport aux A.T. et par ordre de polarité croissante: A et B (<1%), C et D

* Centre O.R.S.T.O.M., Tananarive, Madagascar.