

Les alcaloïdes quaternaires majoritaires du *Strychnos variabilis* du Zaïre

The Major Quaternary Alkaloids of *Strychnos variabilis* from Zaire

M. Tits*, M. Franz**, D. Tavernier*** and L. Angenot*

* Laboratoire de Pharmacognosie, Université de Liège, Liège, Belgique

** Développement Pharmaceutique, Continental Pharma S.A., Machelen, Belgique

*** Department of Organic Chemistry, NMR Spectroscopic Unit, Rijksuniversiteit Gent, Gent, Belgium

Key Word Index: *Strychnos variabilis*; Loganiaceae; Quaternary Alkaloids; Mavacurine; Fluorocurine.

Abstract

Two quaternary alkaloids have been isolated from the root barks of *Strychnos variabilis* collected in Zaïre. The structure of these alkaloids (mavacurine and fluorocurine) could be deduced from spectral data: UV, MS, IR and ¹H NMR. Moreover, the stereochemistry could be assigned by ¹H NMR at 360 MHz.

Introduction

Les écorces des racines du *Strychnos variabilis* et les alcaloïdes tertiaires dihydroindoliques qu'elles contiennent furent décrits dans des publications précédentes [1–6].

De ces écorces, nous avons également extrait et isolé des alcaloïdes quaternaires bien que RICHARD et coll. n'en décelaient aucune trace [2]. Les deux alcaloïdes majoritaires que nous avons identifiés dans cette fraction sont la mavacurine et son dérivé pseudoinoxylique, la fluorocuri-

ne. Isolés il y a une trentaine d'années du curare en calebasse, on les a retrouvés depuis dans plusieurs espèces de *Strychnos* américains [7]. La présence de mavacurine dans l'écorce des racines du *Strychnos nux vomica*, l'espèce asiatique bien connue avait ensuite été démontrée [8]. Finalement, leur découverte dans le *Strychnos variabilis*, l'espèce africaine que nous étudions, démontre une nouvelle fois que la composition chimique des *Strychnos* n'est pas liée à leur répartition géographique contrairement à ce que l'on croyait il y a quelques années.

Resultat et Discussion

Les spectres UV, IR, SM que nous avons effectués sont en accord avec ceux décrits précédemment pour la mavacurine et la fluorocurine [9,10]. HESSE et al. ont publié, à partir du spectre ¹H NMR à 100 MHz, les déplacements des protons de la chaîne éthylidénique et du N-méthyle de la mavacurine et de la fluorocu-

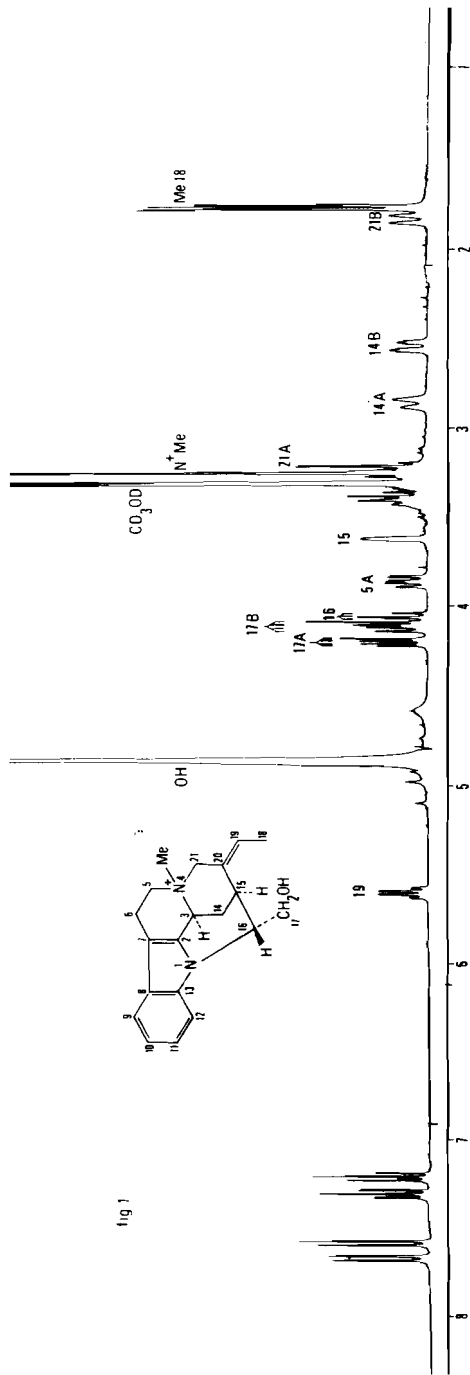


Fig. 1. Formule et spectre ¹H NMR à 360 MHz de la mavaurine

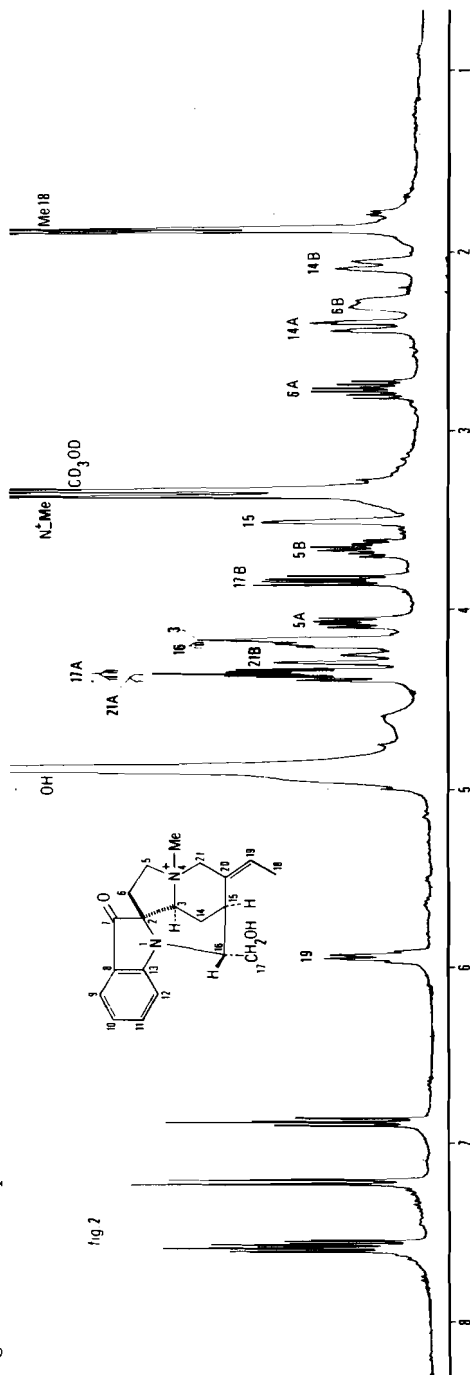


Fig. 2. Formule et spectre ¹H NMR à 360 MHz de la fluorouracine

rine. En comparant les spectres $^1\text{H NMR}$ de plusieurs alcaloïdes proches de la mavacurine, ils ont pu montrer que lorsque le proton 16 se situe en α de la molécule, la constante de couplage $J_{\text{H16-H15}}$ est de 4 Hz (ex: pleiocarpamine, pleiocarpaminol . . .) et que cette constante n'est plus que d'environ 1 Hz si ce proton 16 est en β (ex: mavacurine et fluorocurine) [10]. Cette constatation est basée sur l'hypothèse biogénétique déterminant la configuration du carbone 15 ($\text{H15}\alpha = 15\text{ S}$) dans les alcaloïdes du type corynanthe. Les deux types d'isomérisation au niveau du C16 étant possibles, la prise du spectre $^1\text{H NMR}$ nous était nécessaire pour préciser la configuration de nos deux alcaloïdes au niveau de ce carbone 16. Cette constante de couplage $J_{\text{H16-H15}}$ est de 1 Hz, dans nos spectres $^1\text{H NMR}$, pour les deux alcaloïdes que nous avons isolés du *Strychnos variabilis*. Nous pouvons donc conclure qu'il s'agit bien de mavacurine et de fluorocurine et non de leurs isomères au niveau de C16. Nous avons également construit les stéréo-modèles DREIDING de ces molécules et constaté que pour la fluorocurine seule la position C2-C6 en β est possible si l'on veut respecter le 15 S.

D'autre part, nos spectres $^1\text{H NMR}$ étant effectués à 360 MHz, presque tous les protons de la mavacurine et de la fluorocurine ont pu être attribués, ce qui n'avait pu être réalisé dans l'étude antérieure consacrée à ces alcaloïdes [10].

Partie expérimentale

Matériel

Nous avons utilisé les écorces de racines du *Strychnos variabilis* DE WILD (specimen voucher EVRARD 6592 – Herbarium du Jardin Botanique

de Belgique à Meise). Ces racines furent récoltées par l'un de nous (M. F.) dans la province de Kinsasa au Zaïre.

Extraction et purification

Les écorces de racines furent percolées par du méthanol puis par du méthanol contenant 1 % d'acide acétique. Après évaporation du méthanol, on ajoute un peu d'eau et la solution aqueuse est extraite au chloroforme à différents pH (extraction des alcaloïdes tertiaires: 2 %). Le filtrat est ensuite réacidifié par l'acide acétique et précipité par l'acide picrique (0,2 % d'alcaloïdes quaternaires). A ce stade, nous avons constaté que les écorces étaient toujours amères et nous avons continué la percolation en augmentant le pourcentage d'eau et d'acide acétique dans le méthanol. On répète les mêmes opérations que ci-dessus et on recueille à nouveau 0,2 % d'alcaloïdes.

Les picrates d'alcaloïdes quaternaires sont solubilisés dans un mélange: acétone-méthanol-eau (6:2:1) et passés sur résines échangeuses d'ions (Amberlite IRA400 – forme chlorure). Cette solution est évaporée à sec et le résidu dissous dans du méthanol est passé sur une petite colonne d'alumine jusqu'au moment où la réaction avec le réactif de Mayer est négative.

Fractionnement

Les alcaloïdes quaternaires sont fractionnés par passage sur colonne de cellulose en utilisant comme éluant la méthylethylcétone saturée d'eau. On obtient de cette façon divers alcaloïdes dont les principaux sont la mavacurine (36 % de l'extrait total passé sur la colonne) et la fluorocurine (12 % de cet extrait).

Analyse des alcaloïdes isolés

a) Mavacurine: poudre blanche donnant une coloration rouge carmin avec le réactif: $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ à 1 % dans H_2SO_4 2N. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 295 (3,6); 280 (3,67); 225 (4,26); 207 (4,11).

Il n'y a pas de modification en milieu acide.

En milieu alcalin, disparition de la bande absorbant à 207 nm.

SM: m/z (abondance relative en pourcentage du pic de base) 309 = M^+ (13); 308 (34) ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} = \text{M}^+$) [mes. 308, 1888, calc. 308, 1887]; 294 (56); 277 (24); 265 (56); 264 (36); 263 (88); 236 (44); 235 (26); 234 (68); 233 (23); 232 (34); 181 (33); 180 (100 %) ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}$ [mes. 180,

0813; calc. 180, 0811)]; fragment bien connu pour les alcaloïdes de ce type [10]; 167 (27); 154 (19); 122 (24).

IR: $\tilde{\nu}_{\text{KBr}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3330; 1450; 1050 et 750 sont les quatre bandes les plus importantes du spectre.

$^1\text{H NMR}$: 360 MHz, $\text{CD}_3\text{OD TMS} = \text{O}$ à $\delta = [7,67 \text{ ppm (d.)}; 7,59 \text{ (d.) (protons aromatiques 9 et 12)}]; [7,31 \text{ (t.)}; 7,21 \text{ (t.) (protons aromatiques 10 et 11)}]; 5,60 \text{ (d. q. } H_{19} J_{19-\text{Me}18} = 6,5\text{Hz, } J_{19-21\text{B}} \text{ non calculé)}; 4,20 \text{ (d. d. } H_{17\text{A}} J_{17\text{A}-17\text{B}} = 10\text{Hz, } J_{17\text{A}-16} = 5\text{Hz)}; 4,11 \text{ (d. d. } H_{17\text{B}} J_{17\text{B}-16} = 8\text{Hz)}; 4,06 \text{ (H}_{16} J_{16-15} = 1\text{Hz} \rightarrow H_{16} \text{ en } \beta); 3,86 \text{ (H}_{5\text{A}} J_{5\text{A}-5\text{B}} = 12\text{Hz, } J_{5\text{A}-6\text{A}} \text{ et } J_{5\text{A}-6\text{B}} \text{ non calculés, } \Sigma J = 22\text{Hz} = 12\text{Hz} + 8\text{Hz} + 2\text{Hz)}; 3,62 \text{ (H}_{15} J_{15-14\text{B}} = 2\text{Hz, } J_{15-14\text{A}} \text{ non calculé)}; 3,25 \text{ (N}^+ \text{-Me)}; 3,23 \text{ (H}_{21\text{A}}); 2,86 \text{ (H}_{14\text{A}} J_{14\text{A}-14\text{B}} = 15,5\text{Hz)}; 2,54 \text{ (H}_{14\text{B}} J_{14\text{B}-3} = 4\text{Hz)}; 1,82 \text{ (H}_{21\text{B}} J_{21\text{B}-21\text{A}} = 14,5\text{Hz, } J_{21\text{B}-\text{Me}18} = 2\text{Hz)}; 1,76 \text{ (d. d. Me}_{18}) \text{ (Fig. 1).}$

b) Fluorocurine: poudre jaune donnant une coloration brun-violet très fugace avec $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 / \text{H}_2\text{SO}_4$.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 415 (3,3); 262 (3,7); 240 (4,29); 206 (4,12).

SM: m/z (abondance relative en pourcentage du pic de base) 325 (0,43) $\text{M}^+ = \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$; 324 (1,18); 310 (30); 293 (11,6); 279 (23,6); 265 (13,3); 172 (10); 160 (8,5); 158 (10); 146 (9); 132 (12,5); 130 (13,4); 122 (23,6); 121 (100 %); 120 (10); 119 (10).

La fragmentation de cette molécule est également bien connue [10].

IR: $\tilde{\nu}_{\text{KBr}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3350; 1700; 1610; 1480; 1460; 1320; 755.

$^1\text{H NMR}$: 360 MHz, $\text{CD}_3\text{OD TMS} = \text{O}$ à $\delta = [7,58 \text{ ppm (d.)}; 7,55 \text{ (t.)}; 7,20 \text{ (d.)}; 6,87 \text{ (t.)}; \text{protons aromatiques}]; 5,93 \text{ (q. } H_{19} J_{19-\text{Me}18} = 7\text{Hz)}; 4,35 \text{ (d. } H_{21\text{A}} J_{21\text{A}-21\text{B}} = 14,8\text{Hz)}; 4,34 \text{ (d. d. } H_{17\text{A}} J_{17\text{A}-17\text{B}} = 11,5\text{Hz, } J_{17\text{A}-16} = 3,5\text{Hz)}; 4,26 \text{ (d. } H_{21\text{B}}); 4,18 \text{ (d. d. d. } H_{16} J_{16-15} = 1\text{Hz} \rightarrow H_{16} \text{ en } \beta, J_{16-17\text{B}} = 6,7\text{Hz)}; 4,15 \text{ (H}_3); 4,06 \text{ (d. d. } H_{5\text{A}} J_{5\text{A}-5\text{B}} = 12\text{Hz, } J_{5\text{A}-6\text{A}} = 7\text{Hz)}; 3,83 \text{ (d. d. } H_{17\text{B}}); 3,64 \text{ (H}_{5\text{B}} J_{5\text{B}-6\text{A}} = 13\text{Hz, } J_{5\text{B}-6\text{B}} = 7,2\text{Hz)}; 3,49 \text{ (H}_{15}); 3,34 \text{ (N}^+ \text{-Me)}; 2,75 \text{ (H}_{6\text{A}} J_{6\text{A}-6\text{B}} = 13,5\text{Hz)}; 2,41 \text{ (H}_{14\text{A}} J_{14\text{A}-14\text{B}} = 15,5\text{Hz, } J_{14\text{A}-3} \text{ et } J_{14\text{A}-15} = 2,5 \text{ et } 3,5\text{Hz)}; 2,28 \text{ (H}_{6\text{B}}); 2,07 \text{ (H}_{14\text{B}}); 1,85 \text{ (d. Me}_{18}). \text{ (Fig. 2).}$

Conclusion

La présence de mavacurine et de fluorocurine est mise en évidence pour la première fois dans un *Strychnos* africain: le *Strychnos variabilis*. Ces deux alcaloïdes quaternaires indoliques sont d'un type tout à fait différent des alcaloïdes tertiaires dihydroindoliques isolés antérieurement de ce *Strychnos*.

Bibliographie

1. Angenot, L., N. G. Bisset et M. Franz: *Phytochemistry*, **14**, 2519 (1975).
2. Richard, C., C. Delaude, L. Le Men-Olivier, J. Levy, et J. Le Men: *Phytochemistry*, **15**, 1805 (1976).
3. Tits, M. et L. Angenot: *Planta Medica*, **34**, 57 (1978).
4. Tits, M., D. Tavernier et L. Angenot: *Phytochemistry*, **18**, 515 (1979).
5. Tits, M., D. Tavernier et L. Angenot: *Phytochemistry*, **19**, 1531 (1980).
6. Tits, M., D. Tavernier et L. Angenot: *Tetrahedron Letters*, **21**, 2439 (1980).
7. Marini-Bettolo, G. B. et N. G. Bisset: *Lloydia*, **35**, 193 (1972).
8. Guggisberg, A., M. Hesse, H. Schmid et P. Karrer: *Helv. Chim. Acta*, **49**, 1 (1966).
9. Bickel, H., E. Giesbrecht, J. Kebrle, H. Schmid et P. Karrer: *Helv. Chim. Acta*, **37**, 553 (1954).
10. Hesse, M., W. von Philipsborn, D. Schumann, G. Spittler, M. Spittler-Friedmann, W. I. Taylor, H. Schmid et P. Karrer: *Helv. Chim. Acta*, **47**, 878 (1964).

Adresse: M. Tits, Prof. Dr. L. Angenot,
Service de Pharmacognosie,
Institut de Pharmacie de l'Université de Liège,
Rue Fusch 5, B-4000 LIEGE (Belgique)