

# ALCALOÏDES DU MOSTUBA BRUNONIS

M. ONANGA (CONGO)

## I - INTRODUCTION

A la suite d'un rapport de l'Abbé WALKER en mission au GABON, Auguste CHEVALIER publia en 1946 un article révélant les propriétés éveillantes et aphrodisiaques d'une drogue obtenue à partir d'écorces de racines des MOSTUBA M. STIMULANS et M. GABONICA espèces de la famille des LOGANIACEES.

Cela suscita un intérêt pour l'étude chimique de quelques espèces de MOSTUBA dont ne furent isolés que la sempervirine et la gelsemine, alcaloïdes connus, car isolés auparavant du gelsemium Sempervirens, et réputés toxiques. Les recherches dans cette famille ont été poursuivies surtout pour le genre STRYCHNOS, genre le plus nombreux et d'une grande utilisation en médecine traditionnelle ; cela amena à la découverte de la STRYCHNINE notamment qui est utilisée dans la pharmacopée comme tonique nerveux et musculaire.

L'étude chimique sur le genre MOSTUBA s'est par contre très peu développée, aussi nous sommes intéressés à l'étude des alcaloïdes de l'espèce MOSTUBA brunonis forma angustifolia ; récoltée en République Populaire du CONGO et dont les racines sont utilisées par mastication pour leurs propriétés stimulantes.

Les résultats de nos travaux sont présentés ici en deux parties principales :

- dans la première partie nous traiterons de l'isolement et de la détermination de structure des alcaloïdes ;

- dans la deuxième partie nous parlerons de la synthèse de l'un des alcaloïdes.

## II - ETUDE DES STRUCTURES

Les alcaloïdes extraits par lixiviation à l'éthanol aqueux ont été séparés par chromatographie sur colonne.

Nous avons isolé cinq alcaloïdes indoliques des différentes parties de la plante :

- Des racines : la sempervirine

- Des tiges : la gelsemine (alcaloïde principal), l'hydroxy-14 gelsemine, la déhydrogelsemine et la mostuëine

- Des feuilles : la mostuëine (alcaloïde principal) la gelsemine et la déhydrogelsemine figure 1.

Deux de ces alcaloïdes sont nouveaux, ce sont la déhydrogelsemine et la mostuëine.

La détermination de leur structure a été faite par les méthodes physico-chimiques (IR, Masse, UV, RMN) complétées par les méthodes physiques pour ceux des produits connus. Les données spectrales diverses de la mostuëine, bien qu'en accord avec la structure proposée, ne permettaient pas d'exclure d'emblée la structure isomère.

## III - SYNTHÈSE DE LA MOSTUEINE

La synthèse de la mostuëine était donc intéressante pour trois raisons :

1) Confirmer sa structure et déterminer sa configuration relative

2) Réaliser la première synthèse d'un composé nouveau, dans cette famille

3) Contribuer au développement des synthèses des alcaloïdes indolo-pyridiniques.

Toutes les voies de synthèse envisagées reposent sur un schéma théorique de rétrosynthèse déduit du mode de fragmentation observé en spectrométrie de Masse.

La stratégie retenue était donc de réaliser une réaction de Pictet-Spengler entre un synthon pyridinique convenable et la Nb-Méthyl tryptamine, de procéder ensuite à des aménagements fonctionnels adéquats pour réaliser la deuxième cyclisation sur l'azote indolique.

Après quelques essais infructueux, le synthon pyridinique a été obtenu par action du formiate

d'éthyle sur la cyano-3 méthyl-4 pyridine. L'énamine puis la tétrahydro-carboline ont été ensuite obtenues sans trop de difficultés ; il convient cependant de noter que la réaction de cyclisation doit être soigneusement contrôlée car une durée excessive ou un échauffement important conduisent majoritairement au dérivé de réarrangement.

Une analyse cristallographique aux Rayons X de l'alcool majoritaire, a permis de lui attribuer la configuration relative 3 (SR), 19 (RS).

La séparation des alcools diastéréoisomères ainsi que la détermination de leur configuration relative ont constitué dans cette synthèse des résultats très positifs car l'un des alcools donnerait uniquement la mostuëine racémique de configuration relative facile à déduire.

La cyclisation finale sur l'azote indolique a été faite à partir des mésylates préparés à  $-20^{\circ}$  c et non isolés, par déprotection de cet azote par le tertibutylate de potassium en excès en présence d'éther-couronne.

Ainsi à partir de l'alcool majoritaire 3 (SR) 19 (RS) nous avons obtenu la ( $\pm$ ) mostuëine de configuration relative déduite 3 (SR) 19 (SR), étant acquis le mécanisme SN2 lors de la cyclisation.

Il convient de signaler qu'au cours de cette cyclisation finale il se forme également selon le cas d'autres produits dus à trois réactions prévisibles :

1) la cyclisation sur l'azote tertiaire basique conduisant à un sel d'ammonium quaternaire.

2) la réaction conduisant à un dérivé vinylique.

3) la cyclisation sur le carbone en conduisant au dérivé ci-après.

#### IV - CONCLUSION

En conclusion, nous retiendrons que les travaux de recherche que nous avons effectués sur les alcaloïdes du MOSTUBA M. BRUNONIS forma angustifolia, en provenance de la République Populaire du CONGO, nous ont permis d'une part d'isoler et de déterminer la structure de cinq alcaloïdes : la sempervirine, la gelsémicine, l'hydroxy-14 gelsémicine (dérivés connus) ; la déhydro-20 (N-4) gelsémicine et la mostuëine (dérivés nouveaux), et d'autre part de réaliser la synthèse totale de la ( $\pm$ ) mostuëine et d'en déterminer la configuration relative. Au cours de cette synthèse nous avons obtenu plusieurs intermédiaires intéressants pouvant servir pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse d'alcaloïdes indolo-pyridiniques, relativement peu nombreuses.

#### BIBLIOGRAPHIE

1) M. ONANGA et F. KHUONG-HUU, C.R. Acad. sci. Paris Série C 291,191 (1980).

2) M. ONANGA et F. KHUONG-HUU Tetrahedron Lettres Vol. 24 n° 33 3627-3630, (1983).

