

12'-HYDROXYSTRYCHNOBILINE, NOUVEL ALCALOÏDE
BISINDOLINIQUE DU *STRYCHNOS VARIABILIS*

MONIQUE TITS, LUC ANGENOT

Laboratoire de Pharmacognosie, Institut de Pharmacie de l'Université de Liège,
rue Fusch, 5, B-4000 Liège, Belgium

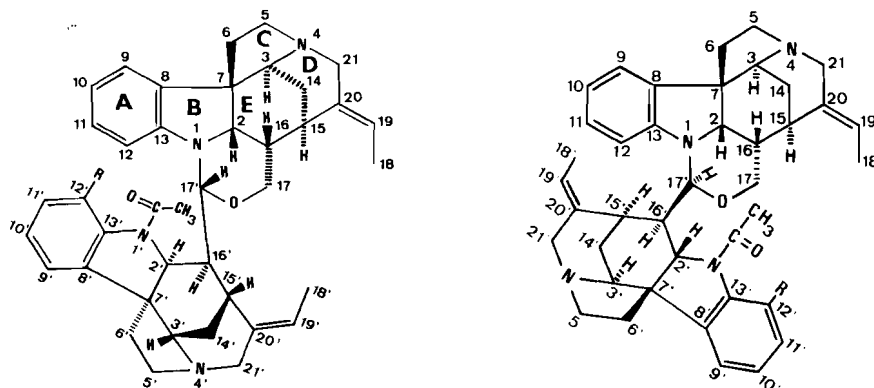
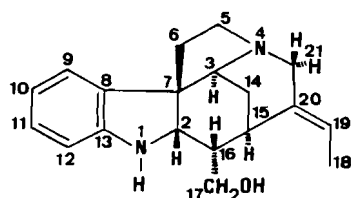
et DIRK TAVERNIER

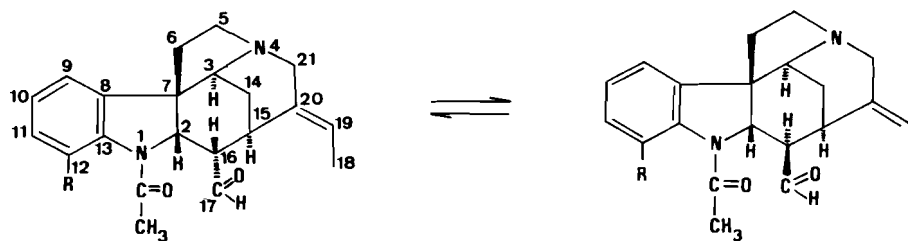
Department of Organic Chemistry, NMR Spectroscopic Unit, Rijksuniversiteit Gent,
Krijgslaan, 281 (4bis), B-9000 Ghent, Belgium

ABSTRACT.—12'-hydroxystrychnobiline (**2**), a new unsymmetrical bisindole alkaloid was isolated from the root barks of *Strychnos variabilis*. Its structure was established by acid hydrolysis and by spectral analysis, especially by ¹H-nmr at 360 MHz. We compare its absolute stereochemistry with that of other alkaloids (**1,3,4,10**), that contain an oxazine ring.

L'étude de *Strychnos variabilis*, plante toxique abondante dans la région de Kinshasa au Zaïre, a été entreprise depuis quelques années dans le laboratoire de Pharmacognosie de l'Université de Liège. Ces recherches ont déjà abouti à l'isolement et à l'identification d'une vingtaine d'alcaloïdes mono ou bisindoliques (1-9).

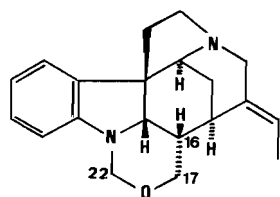
Nous relatons dans cette publication l'isolement et la détermination de la structure complète d'un nouvel alcaloïde, la 12'-hydroxystrychnobiline (**2**), un des constituants minoritaires des racines de ce *Strychnos*. De surcroît, cette découverte nous a permis d'établir plus facilement la stéréochimie de son homologue non substitué, la strychnobiline (**1**), alcaloïde majoritaire dont la structure plane fut précisée antérieurement (2). Enfin, nous avons comparé les configurations et conformations des molécules à cycle oxazinique isolées à partir du *S. variabilis* (**1 à 4 et 10**).

**1** strychnobiline (R=H)**2** 12'-hydroxystrychnobiline (R=OH)**3** isostrychnobiline (R=H)**4** 12'-hydroxyisostrychnobiline (R=OH)**5** désacétylrétuline



6 réétulinal (R=H) \rightleftharpoons 7 isoréétulinal (R=H)

8 12-hydroxyréétulinal (R=OH) \rightleftharpoons 9 12-hydroxyisoréétulinal (R=OH)



10 rosibiline

RESULTATS ET DISCUSSION

STRUCTURE ET STÉRÉOCHIMIE DE LA 12'-HYDROXYSTRYCHNOBILINE.—

L'analyse des différents spectres (uv, sm, ir et ^1H -rmn) nous a permis d'établir pour ce nouvel alcaloïde de PM 630, une structure plane identique à celle de la 12'-hydroxyisostrychnobiline (4). On y distingue en effet les même éléments structuraux.

Sur le sm à haute résolution, la formule brute $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_3$ et la fragmentation sont similaires. On note surtout un pic à m/z 160 caractéristique d'un fragment comprenant le noyau indole où le cycle benzénique est substitué par un hydroxyle.

Cette fonction phénolique est confirmée sur le spectre ^1H -rmn par un singulet à δ 10.4; elle est située d'après l'analyse des protons aromatiques en position 9 ou 12 (ou bien 9' ou 12'). On observe également sur ce spectre, la présence de deux chaînes éthyliéniques, d'une seule fonction acétamide et d'un doublet à δ 4.9 correspondant à un proton porté par un carbone situé entre des atomes d'oxygène et d'azote (fonction carbinolamineéther).

Le spectre uv ne subit pas de modifications en milieu alcalin ce qui suggère, comme pour la 12'-hydroxyisostrychnobiline, la présence d'une fonction cryptophénolique provenant d'une liaison hydrogène entre le phénol et l'amide. Cette liaison explique sur le spectre ir le déplacement de la bande amide vers des fréquences inférieures à celles observées pour les alcaloïdes de même type non phénolique ($\bar{\nu}$ 1635 cm^{-1} pour le nouvel alcaloïde et 1660 cm^{-1} pour la strychnobiline) et sur le spectre ^1H -rmn la présence d'un seul rotamère, le rotamère α (oxygène de l'acétyle orienté vers le phénol avec formation d'un pont hydrogène).

Il s'agit donc d'un alcaloïde bisindolinique asymétrique constitué de deux unités de type strychnane dont une porte une fonction acétamide et une fonction phénolique, les deux unités étant reliées entre-elles par un cycle oxazinique.

En fonction de cette structure plane et de l'étude détaillée de sa stéréochimie, ce nouveau produit naturel a été baptisé 12'-hydroxystrychnobiline.

L'hydrolyse acide de cette molécule conduit à la désacétylréétuline (5) d'une part et à un mélange de diastéréoisomères en équilibre 12-hydroxyréétulinal (8) et 12-hydroxyisoréétulinal (9) d'autre part. Ces monomères ont des configurations 2β (2S), 7β (7R), 3α (3S) et 15α (15R). Nous admettons donc ces configurations pour chaque partie du dimère par rapport au plan du noyau indole qui y correspond.

Il nous reste à déterminer les configurations des carbones 16, 16' et 17' de cet alcaloïde bisindolinique.

L'isolement de la désacétylrétuline permet d'établir celle du C-16 en α ou S . Par contre, celle du C-16' ne peut être précisée par hydrolyse acide puisque l'autre produit d'hydrolyse, de nature aldéhydique, s'épimérise au niveau du C-16 avec une facilité extraordinaire en formant des diastéréoisomères en équilibre, comme nous l'avons démontré naguère (6).

L'étude du spectre ^1H -rmn à champ élevé réalisé sur la molécule non hydrolysée permet heureusement d'établir la configuration du C-16' et aussi du C-17'.

Le C-16' possède une configuration S analogue à celle du C-16. Cette conclusion découle principalement de l'aspect des couplages au niveau de la chaîne éthylidénique et des valeurs des constantes de couplages entre les protons 2' et 16'.

Qu'il s'agisse d'une ou de l'autre moitié du dimère, on remarque: qu'il n'y a pas de couplage allylique et homoallylique du H-21 β avec H-19 et Me 18 mais un couplage du H-15 avec Me 18 qui se présente sous forme d'un doublet élargi; que la largeur du pic à mi-hauteur du H-21 α est plus importante que celle du H-21 β ; que les constantes de couplage $J_{14A,14B}$ et $J_{21\alpha,21\beta}$ sont proches de 14.5 Hz.

Ces différents points ont été observés pour les alcaloïdes de ce type ayant le cycle D en bateau. Jusqu'à présent, chaque fois que nous avons rencontré une telle conformation, le substituant le plus encombrant sur le C-16, se situait en α de la molécule (ex. rétuline). Par contre, lorsque ce substituant se trouve en β (ex. isorétuline) le cycle D prend une conformation chaise vraisemblablement par encombrement stérique entre ce groupement et la chaîne éthylidénique (10).

Les couplages cités ci-dessus pour la 12'-hydroxystrychnobiline sont en faveur d'une conformation bateau pour le cycle D des deux parties du dimère. Nous pouvons donc conclure que le substituant le plus encombrant sur le C-16 et le C-16' se situe en α par rapport à chaque partie du dimère considérée isolément (16 S et 16' S).

Examinons à présent la valeur de $J_{2',16'}$, qui égale à 8.2 Hz, est proche de celles observées pour les alcaloïdes monomères de la série "rétuline" (6, 10), ce qui confirme la configuration 16' S . Rappelons que dans le cas de la 12'-hydroxyisostrychnobiline (4) de configuration 16' R , $J_{2',16'}$ est beaucoup plus importante (10 Hz) (4).

Par contre, la constante de couplage $J_{2,16}$ est anormalement élevée pour une configuration 16 S établie par d'autres procédés (hydrolyse, couplage au niveau de la chaîne éthylidénique) puisqu'elle atteint 9.2 Hz. Cette valeur s'explique par une conformation un peu différente du cycle E qui serait, dans ce cas, une chaise très aplatie du côté du noyau indole. Ces considérations s'appliquent également à la 12'-hydroxyisostrychnobiline.

Discutons maintenant de la configuration du C-17'. A cette fin nous disposons de deux données importantes: la valeur de $J_{16',17'} = 8.4$ Hz signifiant que H-16' et H-17' sont *anti* (nous écartons l'hypothèse d'une conformation *éclipse*) et surtout la position anormalement blindée du H-12 situé à $\delta = 5.64$.

Grâce à ces renseignements, nous avons construit le stéréomodèle Dreiding de la molécule en respectant la valeur de $J_{16',17'}$, et en faisant subir au H-12 l'influence blindante du noyau aromatique de l'autre partie du dimère. De cette façon, nous avons constaté que le cycle oxazinique avait une conformation bateau et que le H-17' était situé en β (17' R).

Nous proposons donc pour la 12'-hydroxystrychnobiline, les configurations 2 S , 3 S , 7 R , 15 R , 16 S et 2' S , 3' S , 7' R , 15' R , 16' S , 17' R .¹ A noter toutefois que la configura-

¹Si l'on exprime les configurations par rapport au plan de toute la molécule, nous ne pouvons plus écrire 2' β , 7' β , 3' α , 15' α et 16' β mais bien 2' α , 7' α , 3' β , 15' β et 16' α . Par contre, la nomenclature R et S ne varie pas quel que soit le plan choisi.

tion 17'*R* est basée sur un seul critère et est donc moins solidement étayée que celle des autres centres asymétriques.

STÉRÉOCHIMIE DE LA STRYCHNOBILINE.—L'étude détaillée ci-dessus nous a permis de préciser la stéréochimie de la strychnobiline dont seule la structure plane avait été publiée (2). L'hydrolyse acide de cette molécule conduit également à la désacétylrétuline (5) et à une paire de diastéréoisomères aldéhydiques en équilibre, le rétininal (6) et l'isorétininal (7), qui ne permettait pas de préciser la configuration du C-16'.

C'est à nouveau l'étude approfondie du spectre ¹H-rmn de la molécule non hydrolysée qui nous a permis de résoudre le problème et d'affirmer la parenté étroite entre la strychnobiline et son dérivé 12'-hydroxy.

Cependant, le spectre ¹H-rmn de la strychnobiline fut beaucoup plus complexe à interpréter car, à température ordinaire, on y observe la présence de deux rotamères dans les proportions essentiellement identiques: $\approx 50\%$ de rotamère *a* et $\approx 50\%$ de rotamère *b* alors que dans la 12'-hydroxystrychnobiline, nous avons vu que le pont hydrogène entre l'amide et le phénol stabilise le rotamère *a* à l'exclusion du rotamère *b*, ce qui a simplifié son spectre et ensuite son interprétation.

Il existe, entre les spectres ¹H-rmn de la strychnobiline et de la 12'-hydroxystrychnobiline, des analogies importantes aussi bien au niveau des déplacements protoniques qu'au niveau de leurs constantes de couplage, ce qui indique bien que ces deux alcaloïdes présentent une stéréochimie identique ou très proche.

On observe également, sur le spectre de la strychnobiline, un blindage important du proton 12 rot. *a* et rot. *b* situé à δ 5.56 et δ 5.58. La position inhabituelle de ce signal sur les spectres de ces deux dimères est une preuve convaincante de la similitude de leur conformation.

COMPARAISON DE LA CONFORMATION DES MOLÉCULES À CYCLE OXAZINIQUE.—Jusqu'à présent, nous avons donc établi la structure plane et la stéréochimie de cinq alcaloïdes du *S. variabilis* contenant un cycle oxazinique et ayant les mêmes configurations pour les carbones 2, 3, 7, 15 et 16. Il s'agit de quatre alcaloïdes bisindoliniques, la strychnobiline (1), l'isostrychnobiline (3) et leurs dérivés phénoliques (2 et 4) et d'un alcaloïde monoindolinique, la rosibiline (10) (4,5).

Nous avons remarqué certaines différences entre les dimères et la rosibiline au niveau des constantes de couplage des protons des cycles E et oxazinique; elles peuvent s'expliquer par une différence de conformations de ces cycles (tableau 1).

TABLEAU 1. Comparaison de la rosibiline et des dimères "type strychnobiline" au niveau des cycles E et oxazinique

	Rosibiline (10)	Dimères "type strychnobiline" (1, 2, 3, 4)
Configuration de C-16	16 <i>S</i>	16 <i>S</i>
Conformation du cycle oxazinique	chaise	bateau
Conformation du cycle E	bateau	chaise aplatie
$J_{2, 16}$	6.3 Hz	≈ 9 Hz
$J_{16, 17A}$	6.8 Hz	4 Hz
$J_{16, 17B}$	3.6 Hz	≈ 11 Hz

Lorsqu'on construit le stéréomodèle de la rosibiline, on constate qu'il existe deux possibilités de conformation pour ces cycles: soit le cycle oxazinique en chaise et le cycle E en bateau, soit le cycle oxazinique en bateau et le cycle E en chaise.

Pour respecter les valeurs des constantes de couplage reprises dans le tableau 1, il faut opter pour la première possibilité.

Par contre, pour les dimères, une conformation bateau du cycle oxazinique est nécessaire pour donner à la molécule une conformation permettant d'expliquer les éléments apportés par l'analyse du spectre $^1\text{H-rmn}$, notamment le blindage du méthyle 18 dans le cas de l'isostrychnobiline et de la 12'-hydroxyisostrychnobiline (4) et le blindage anormal du H-12 présenté par la strychnobiline et la 12'-hydroxystrychnobiline. Cette conformation est en accord avec les valeurs des constantes de couplage $J_{16, 17A}$ et $J_{16, 17B}$ (tableau 1), différentes de celles de la rosibiline.

Le cycle E quant à lui aurait une forme chaise assez aplatie du côté du noyau indole.

Signalons enfin qu'une conformation bateau du cycle oxazinique a également été observée lors d'une étude par rayons X de la geissospermine, alcaloïde bisindolique de type différent puisque comprenant une moitié indolique et une moitié indolinique (11).

En conclusion, les quatre dimères "type strychnobiline" identifiés dans ce *Strychnos* présentent une conformation bateau au niveau de leur cycle oxazinique, tandis que la rosibiline est dotée d'un cycle oxazinique ayant une conformation chaise.

La strychnobiline (1) et la 12'-hydroxystrychnobiline (2) se différencient de l'isostrychnobiline (3) et de la 12'-hydroxyisostrychnobiline (4) non seulement par les deux carbones asymétriques C-16' et C-17' mais également par la position spatiale des deux monomères l'un par rapport à l'autre.

PARTIE EXPERIMENTALE²

MATÉRIEL.—Il s'agit des écorces de racines du *S. variabilis* De Wild (specimen Voucher Evrard 6592—Herbarium du Jardin Botanique de Belgique à Meise). Elles furent récoltées dans la région de Kinshasa au Zaïre.

EXTRACTION ET PURIFICATION.—Le schéma d'extraction et de fractionnement de ces alcaloïdes est similaire à celui décrit précédemment (2). Cependant, nous n'avons pas utilisé d'HAc lors de la percolation puisque l'on sait à présent qu'il existe dans la plante des monomères acétylés à fonction aldéhydrique (6 à 9) (6) et de la désacétylrétuline (5) (1) qui peuvent se condenser en milieu acétique.

Puisque certains mettent en doute l'authenticité des dimères dans la plante et pensent qu'ils pourraient se former par condensation de ces monomères lors de l'extraction (12), nous avons pour répondre à ces objections, effectué une extraction chloroformique après avoir humidifié la poudre par de l'ammoniaque à 10%. Les acides éventuellement présents dans la plante, qui pourraient jouer le même rôle que l'acide acétique, sont ainsi neutralisés et il n'existe donc plus de facteur favorisant la formation de ces dimères. Une chromatographie de cet extrait dans la phase mentionnée ci-dessous, nous a indiqué que les alcaloïdes bisindoliniques étaient toujours majoritaires et qu'ils n'étaient pas des artéfacts de laboratoire.

La purification finale a été effectuée par ccm sur silicagel dans la phase—acétate d'éthyle:isopropanol:ammoniaque 4.25%/60:25:15 (cuve saturée 2 h). Deux migrations sont nécessaires pour séparer la strychnobiline de la 12'-hydroxystrychnobiline car leurs Rf sont très proches: 0.48 pour la strychnobiline et 0.51 pour la 12'-hydroxystrychnobiline.

Rappelons que la 12'-hydroxystrychnobiline est un alcaloïde minoritaire des racines du *S. variabilis* (1

²Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur Kieselgel 60 PF 254 Merck; les proportions des mélanges éluants sont indiquées en volume. Le réactif $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ est une solution à 1% de $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ dans H_2SO_4 à 10% et le $\text{FeCl}_3/\text{HClO}_4$, une solution de FeCl_3 0,2 M dans HClO_4 à 35%.

Le spectre uv (MeOH, λ max, nm, log ϵ) a été réalisé sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 124 et la courbe dc (MeOH, λ max nm ($\Delta\epsilon$)) sur un auto-dichrographe Jobin-Yvon Mark V. Le sm a été enregistré sur un spectrographe AEI MS 902 en introduction directe à 70 eV et sous tension d'ionisation plus faible. La position des ions principaux est désignée par m/z (rapport masse sur charge). L'ion le plus intense du spectre (pic de base) est affecté de la valeur 100 et les autres ions d'une valeur relative calculée par rapport à ce dernier. On utilise l'abréviation M^+ pour l'ion moléculaire. Le spectre ir (KBr, ν max, cm^{-1}) a été réalisé sur Perkin-Elmer 297 et les spectres $^1\text{H-rmn}$ (CDCl_3 , 20°) sur un appareil Varian HR 300 MHz pour la strychnobiline et sur un Bruker 360 MHz pour la 12'-hydroxystrychnobiline. Les déplacements chimiques des protons sont exprimés en δ ppm par rapport à une substance de référence, le tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage entre deux protons x et y sont désignées par $J_{x,y}$ et leurs valeurs sont calculées en Hz. Enfin, les lettres s, d, t et q désignent respectivement les singulets, doublets, triplets et quadruplets, tandis que $W_{1/2}$ indique la largeur du pic à mi-hauteur.

à 2% de l'extrait alcaloïdique tertiaire) alors que la strychnobiline représentant environ 25% de cet extrait est l'alcaloïde majoritaire de la plante.

IDENTIFICATION.—*Coloration.* Ces alcaloïdes sont révélés d'une part par le $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ qui produit directement sur le chromatogramme une coloration pourpre intense mais fugace et d'autre part, par le $\text{FeCl}_3/\text{HC}10_4$ qui colore également ces alcaloïdes en pourpre. Après un chauffage de 5 à 10 minutes à 110° , cette coloration s'intensifie puis vire au brun-pourpre. Nous avons constaté qu'avec ce réactif, les alcaloïdes portant une fonction phénolique en 12', conservaient toujours une nuance pourpre même après plusieurs jours, ce qui n'est pas le cas des autres alcaloïdes non substitués sur le cycle benzénique.

Etude spectrale.—12'-hydroxystrychnobiline (2) sm : 631 (6), 630 (13), $[\text{M}^+\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_3]$ mes.

TABLEAU 2. Comparaison de certaines données ^1H -rmn

	Strychnobiline (1)	12'-hydroxy- strychnobiline (2)	Isostrychnobiline (3)	12'-hydroxy-iso- strychnobiline (4)	Rosibiline (10)
9	6.97 (d)	7.11 (d) $^3J=7.5$ Hz	b	7.11 (d)	7.11 (d) $^3J=7.5$ Hz
10	6.64 (t)	6.74 (t) $^2J_1=7.5$ Hz $^2J_2=7.5$ Hz	6.66 (t)	6.81 (t)	6.76 (t) $^3J_1=7.4$ Hz $^3J_2=7.4$ Hz
11	6.91 (t)	7.00 (t) $^2J_1=7.5$ Hz $^2J_2=7.5$ Hz	b	7.15 (t)	7.12 (t) $^3J_1=7.5$ Hz $^3J_2=7.5$ Hz
12	5.56 rot a (d)	5.64 (d) $^3J=7.9$ Hz	b	6.57 (d)	6.53 (d) $^3J=7.6$ Hz
	5.54 rot b (d)				
2	3.93 (d) $^3J=8$ Hz	3.93 (d) $^3J=9.2$ Hz	3.71 rot a (d) $^3J=8.7$ Hz 3.90 rot b (d)	3.82 (d) $^3J=8.7$ Hz	3.65 (d) $^3J=6.3$ Hz
16	b	2.62	2.27 rot a 2.31 rot b 2.36	2.26	2.08
15	2.41	2.59	2.36	2.39	2.73
Me 18	1.65 rot a (d) $^3J=7$ Hz 1.60 rot b (d)	1.70 (d)	1.39 rot a (d)	1.44 (d)	1.64 (d) $^3J=6.8$ Hz
19	5.37 (q)	5.64 (q)	5.38 (q)	5.36 (q)	5.33 (q)
21 α	3.62 $^2J=14.5$ Hz	3.86 $^2J=14.5$ Hz	b	3.64 $^2J=14.4$ Hz	3.63 $^2J=14.9$ Hz
21 β	2.85	2.98	b	2.97	3.05
17A	$W_{1/2} 21\alpha > W_{1/2} 21\beta$ 3.23 $^2J=11$ Hz $^3J=4$ Hz	$W_{1/2} 21\alpha > W_{1/2} 21\beta$ 3.39 (dd) $^2J=11.4$ Hz $^3J=4$ Hz	3.37 (dd) $^2J=11$ Hz $^3J=4$ Hz	$W_{1/2} 21\alpha > W_{1/2} 21\beta$ 3.38 (dd) $^2J=11.5$ Hz $^3J=4$ Hz	$W_{1/2} 21\alpha > W_{1/2} 21\beta$ 3.80 $^2J=11$ Hz $^3J=6.8$ Hz
17B	3.13 $^3J=12$ Hz	3.26 (t) $^3J=12$ Hz	3.24 (t) $^3J=11$ Hz	3.25 (t) $^3J=11$ Hz	3.63 $^3J=3.6$ Hz
17'	4.85 rot a (d) $^3J=8.8$ Hz 4.78 rot b (d)	4.90 (d) $^3J=8.4$ Hz	5.12 rot a (d) $^3J=9.5$ Hz 5.27 rot b (d) $^3J=6$ Hz	5.11 (d) $^3J=9.2$ Hz	
22A					5.19 $^2J=9.0$ Hz
22B					4.55
9'	b	6.77 (dd) $^3J=7.4$ Hz $^4J=0.8$ Hz	6.54 (d)	6.70 (d)	
10'	7.14 (t)	7.20 (t) $^3J_1=8.2$ Hz $^3J_2=7.4$ Hz	b	7.18 (t)	
11'	7.27 (t)	6.91 (d) $^3J=8.2$ Hz $^4J=0.8$ Hz	6.79 (t)	6.92 (d)	
12'	8.17 rot a (d)	10.38 (OH)(s)	7.84 rot a (d) 6.33 rot b (d)	9.97 (OH)(s)	
N-Ac	2.38 rot a (s) 2.32 rot b (s)	2.34 (s)	2.05 rot a (s) 2.31 rot b (s)	2.09 (s)	
2'	4.17 rot a $^3J=6.6$ Hz 4.70 rot b	4.19 $^3J=7.2$ Hz	4.22 rot a (d) $^3J=10.6$ Hz 5.14 rot b (d) $^3J=10$ Hz	4.22 (d) $^3J=10$ Hz	
16'	2.97 rot a 3.25 rot b	2.94	2.10 rot a 2.03 rot b	2.09	

TABLEAU 2. Continued

	Strychnobiline (1)	12'-hydroxy-strychnobiline (2)	Isostrychnobiline (3)	12'-hydroxy-isostrychnobiline (4)	Rosibiline (10)
15'	b	3.00	3.37	3.36 $^3J_{15',16'}=3.5$ Hz	
Me18'	1.79 rot a (d) $^3J=7$ Hz 1.77 rot b (d)	1.80 (d)	1.71 rot a (dd)	1.69 (dd)	
19'	5.48 (q)	5.64 (q)	1.67 rot b (dd) 5.66 rot a (q) 5.52 rot b (q)	5.65 (q)	
21'α	3.73 $^2J=15$ Hz	3.90 $^2J=14.5$ Hz	b	3.67 $^2J=14$ Hz	
21'β	2.80	3.14	b	3.21 $^4J_{21'β-19'}=2$ Hz $^2J_{21'β-18'}=2$ Hz	
	$W_{1/2} 21'α > W_{1/2} 21'β$	$W_{1/2} 21'α > W_{1/2} 21'β$		$W_{1/2} 21'α < W_{1/2} 21'β$	

^aLes spectres ont été effectués à 20°C dans CDCl₃

^bValeur non déterminée

630.3536, calc. 630.3567], 629 (2), 628 (3), 615 (3), 614 (5), 602 (1), 601 (1), 599 (2), 587 (3), 585 (3), 583 (1), 481 (2), 480 (3), 479 (4), 478 (2), 477 (2), 466 (2), 464 (2), 450 (1), 448 (1), 363 (3), 337 (4), 335 (4), 321 (5), 320 (5), 319 (5), 309 (11), 308 (28), 307 (100), 305 (7), 296 (6), 293 (9), 279 (5), 277 (4), 166 (15), 164 (9), 160 (13), 146 (10), 144 (32), 143 (11), 137 (6), 136 (7), 135 (9), 130 (11), 122 (10), 121 (16), 109 (7), 108 (8), 107 (12), 106 (9); uv: 212 (4.28), 252 (3.83), 298 (3.41). Le spectre ne se modifie pas en milieu alcalin. dc: 266 (+2.12), 292 (+1.57); ir: 3450 (OH), 2930 (C-H), 1634 (amide), 1605 (C=C), 1480, 1445, 1385, 1260, 1130, 1030, 782 (benzène trisubstitué 1,2,3), 755, 740 (benzène ortho-disubstitué), 730; ¹H-rmn: 10.38 (s, OH), 7.20 (t, H10'), $^3J=8.2$ Hz et 7.4 Hz), 7.11 (d, H9, $^3J=7.5$ Hz), 7.00 (t, H11, $^3J=2 \times 7.5$ Hz), 6.91 (dd, H11', $^3J=8.2$ Hz, $^4J=0.8$ Hz), 6.77 (dd, H9', $^3J=7.4$ Hz et $^4J=0.8$ Hz), 6.74 (t, H10, $^3J=2 \times 7.5$ Hz), 5.64 (d, H12, $^3J=7.9$ Hz), 5.64 et 5.64 (2q, H19 et H19' Hz), 4.90 (d, H17', $^3J_{17',16'}=8.4$ Hz), 4.19 (d, H2', $^3J_{2',16'}=7.2$ Hz), 4.18 (H3), 4.11 (H3'), 3.93 (d, H2, $^3J_{2,16}=9.2$ Hz), 3.90 (H21'α, $^2J_{21'α,21'β}=14.5$ Hz, $W_{1/2} H21'α > W_{1/2} H21'β$), 3.86 (H21α, $W_{1/2} H21α > W_{1/2} H21β$), 3.39 (dd, H17A, $^2J_{17A,17B}=11.4$ Hz, $^3J_{17A,16}=4$ Hz), 3.26 (t, H17B, $^3J_{17B,16}=12$ Hz), 3.14 (H21β), 3 (H15'), 2.98 (H21'β), 2.94 (H16'), 2.62 (H16), 2.59 (H15), 2.34 (s, 3H, N-Ac), 1.99 (H14'A, $^2J_{14'A,14'B}=14.4$ Hz), 1.99 (H14A, $^2J_{14A,14B}=14.4$ Hz), 1.80 (d, 3H, Me18'), 1.70 (d, 3H, Me18), 1.51 (H14'B), 1.42 (H14B) (CDCl₃, TMS=0).

Strychnobiline (1). Les spectres uv, dc, ir, sm et ¹H-rmn (90 MHz) ont été décrits antérieurement (2); ¹H-rmn (≈50% de rotamère a dont le carbonyle est orienté vers le cycle benzénique et ≈50% de rotamère b) 8.17 (d, H12' rot. a), 7.27 (t, H11'), 7.14 (t, H10'), non calc. (H9'), 6.97 (d, H9), 6.91 (t, H11), 6.64 (t, H10), 5.56 et 5.54 (d, H12 rot. a et rot. b), 5.48 (q, H19', $^3J_{19',Me18'}=7$ Hz), 5.37 (q, H19, $^3J_{19,Me18}=7$ Hz), 4.85 (d, H17' rot. a, $^3J_{17',rot.a,16'}=8.8$ Hz), 4.78 (d, H17' rot. b, $^3J_{17',rot.b,16'}=8.8$ Hz), 4.70 (d, H2' rot. b, $^3J_{2',rot.b,16'}=6.6$ Hz), 4.17 (d, H2' rot. a, $^3J_{2',rot.a,16'}=6.6$ Hz), 3.98 (H3), 3.93 (d, H2, $^3J_{2,16}=8$ Hz), 3.73 (H21'α, $W_{1/2}=8$ Hz, $^2J_{21'α,21'β}=15$ Hz), 3.62 (H3' et H21α), 3.25 (H16' rot. b), 2.97 (H16' rot. a), 2.85 (H21β), 2.80 (H21'β), 2.38 et 2.32 (N-Ac rot. a et rot. b), 1.79 et 1.77 (Me18' rot. a et rot. b), 1.65 et 1.60 (Me18 rot. a et rot. b) (CDCl₃, TMS=0).

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement le Pharmacien M. Franz pour la récolte de la plante, et l'IRSIA pour l'octroi d'une bourse post-doctorale à l'un d'entre nous (M. T.).

BIBLIOGRAPHIE

1. L. Angenot, N.G. Bisset, et M. Franz, *Phytochemistry*, **14**, 2519 (1975).
2. M. Tits, L. Angenot, *Planta Med.*, **34**, 57 (1978).
3. M. Tits, D. Tavernier, *Plant Méd. Phytother*, **12**, 92 (1978).
4. M. Tits, D. Tavernier, et L. Angenot, *Phytochemistry*, **18**, 515 (1979).
5. M. Tits, D. Tavernier, et L. Angenot, *Phytochemistry*, **19**, 1531 (1980).
6. M. Tits, L. Angenot, et D. Tavernier, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2439 (1980).
7. M. Tits, M. Franz, D. Tavernier, et L. Angenot, *Planta Med.*, **42**, 371 (1981).
8. M. Tits et L. Angenot, *Plant Méd. Phytother.*, **14**, 213 (1980).
9. M. Tits, "Contribution à l'étude chimique du *Strychnos variabilis*, plante toxique du Bas-Zaïre." Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université de Liège, 1982.

10. D. Tavernier, M.J.O. Anteunis, M. Tits, et L. Angenot, *Bull. Soc. Chem. Belg.*, **87**, 595 (1978).
11. A. Chiaroni et C. Riche, *Acta Crystallogr.*, **B35**, 1820 (1979).
12. J.E. Saxton, "The Alkaloids, vol. 10," Royal Society of Chemistry, Burlington House, London, 1979, p 194.

Received 27 September 1982