

ALCALOÏDES DES ANNONACEES. XXX.¹ ALCALOÏDES DE *XYLOPIA BUXIFOLIA* ET DE *XYLOPIA DANGUYELLA*

R. HOCQUEMILLER and A. CAVÉ

*Laboratoire de Pharmacognosie, U E R de Chimie Thérapeutique,
rue J. B. Clément, 92290 Chatenay-Malabry*

and

A. RAHARISOLOLALAO

*Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, Etablissement d'Enseignement
Supérieur des Sciences, Ampasampito, B.P. 906,
Antananarivo, Madagascar*

ABSTRACT.—Two Malagasian *Xylopi*a species, *X. buxifolia* and *X. danguyella*, have been studied for their alkaloid content. *Xylopi*a *buxifolia* yielded twelve isoquinoline alkaloids, of which ten are known: xylopinine, discretamine, nor-*O*-methylarmepavine, liriodenine, lanuginosine, pronuciferine, *N*-methylasimilobine, xylopine, anonaine and pronuciferine. The two others are new aporphines, norstephalagine (1), and buxifoline (4). Nine isoquinoline alkaloids have been isolated from *Xylopi*a *danguyella*. Six of these are known, nornantenine, isoboldine, laurotetanine, norisocorydine, corydine and norcorydine. The remaining three are new aporphines, danguyelline (8 or 9), xyloguyelline (10 or 11) and norisodomesticine (6).

RÉSUMÉ.—Le contenu alcaloïdique de deux *Xylopi*a malgaches, *X. buxifolia* et *X. danguyella* a été étudié. De *X. buxifolia* ont été isolés douze alcaloïdes; dix sont connus, xylopinine, discrétamine, nor-*O*-méthylarmépavine, liriodénine, lanuginosine, pronuciférine, *N*-méthylasimilobine, xylopine, anonaine, norruciférine; deux sont des aporphines nouvelles, la norstéphalagine, 1 et la buxifoline, 4. De *X. danguyella* ont été isolés neuf alcaloïdes, six sont connus: nornanténine, isoboldine, laurotétanine, corydine, norcorydine, norisocorydine, trois sont des aporphines nouvelles appelées danguyelline, 8 ou 9, xyloguyelline, 10 ou 11 et norisodomesticine, 6.

Parmi les Annonacées, le genre *Xylopi*a s'avère être le plus important. Répandu dans la zone tropicale d'Amérique, d'Afrique, d'Asie et d'Océanie, il regroupe près de 160 espèces. Madagascar a elle seule possède 29 espèces de *Xylopi*a presque toutes endémiques (1). Malgré son importance, le genre *Xylopi*a a fait l'objet de peu de recherches chimiques et une seule des espèces malgaches, le *Xylopi*a *lemurica*, jusqu'à présent, a été étudié sur le plan de la composition alcaloïdique. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés à deux espèces endémiques malgaches, le *Xylopi*a *buxifolia* et le *Xylopi*a *danguyella*, espèces disséminées dans la forêt orientale humide, du village d'Ambalavoniho jusqu'aux confins de Mandena Fort Dauphin, dans la Forêt d'Ambre et dans la région argileuse d'Ambato Boéni. Ce sont des arbres à feuilles persistantes et à rameaux glabres qui sont exploités pour leur bois utilisé comme bois de chauffage ou de construction. Aucune utilisation en médecine populaire n'est relatée pour ces deux espèces. Leur description botanique a été donnée, pour le *Xylopi*a *buxifolia* par Baillon (3) et Grandidier (4) et pour le *Xylopi*a *danguyella* par Cavaco et Kéraudren (5). Les échantillons étudiés ont été récoltés dans la forêt d'Analazaoatra, Province de Tamatave.

Les alcaloïdes ont été extraits de façon classique, dégraissage de la drogue pulvérisée, extraction par le chloroforme après alcalinisation, purification par passage à l'état de sels.

Les différents alcaloïdes ont été isolés par chromatographies successives sur

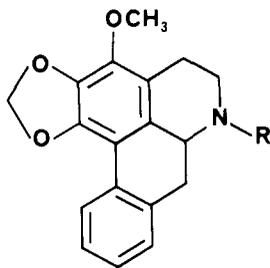
¹Alcaloïdes des Annonacées XXIX: Alcaloïdes de l'*Annona muricata* L.; M. Leboeuf, C. Legueur, A. Cavé, J. F. Desconclois, P. Forgacs et H. Jacquemin, *Planta Medica*, **42**, 37 (1981).

colonnes de silice et par chromatographies préparatives sur couche mince de silice. Les alcaloïdes connus ont été identifiés par analyse de leurs constantes physiques et données spectrales et comparaison avec des échantillons authentiques.

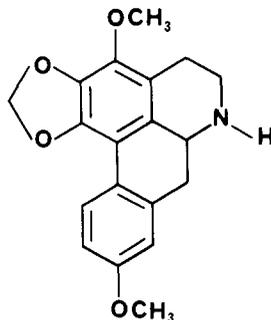
Le *Xylopiya buxifolia* contient 0,22% d'alcaloïdes dans les feuilles et 0,13% dans les écorces de tronc. Des feuilles ont été isolés 4 alcaloïdes en teneur relativement équivalente. Il s'agit d'alcaloïdes connus, deux oxoaporphines, la liriodénine et la lanuginosine, une proaporphine, la pronuciférine et une aporphine, la *N*-méthylasimilobine, (6) (7). Des écorces de tronc ont été isolés 9 alcaloïdes. Sept d'entre eux sont connus. Ce sont trois aporphines, (6) (7), la xylopine, alcaloïde majoritaire constituant environ 20% du total alcaloïdique, le couple anonaine-nornuciférine, en quantité à peu près équivalente, 20 à 25%, qui apparaît comme à l'accoutumée en mélange presque impossible à résoudre; une benzylisoquinoléine présente en pourcentage notable, la nor-*O*-méthylarmépavine (8) deux tétrahydroprotoberbérines, la xylopinine (9) relativement abondante et la discrétamine (10) en faible teneur; une oxoaporphine en petite quantité, la lanuginosine. Les deux autres alcaloïdes sont des aporphines nouvelles et nous les avons dénommées norstéphalagine (1), et buxifoline (4). La norstéphalagine existe en quantité relativement abondante alors que la buxifoline est très minoritaire.

La norstéphalagine (1) n'a pu être obtenue cristallisée dans les solvants usuels. De masse $M^+ = 295$, elle présente des données spectrales caractéristiques d'une noraporphine. Son spectre uv (EtOH, nm: 214, 241, 278, 293 ep.) ne présente aucune modification en milieu alcalin. Le spectre rmn^2 permet de postuler sa structure; outre l'absence de groupe *N*-méthyle indiquant l'appartenance au groupe des noraporphines, on note que le noyau D n'est pas substitué, le proton 11 apparaissant sous forme d'un multiplet à 8,03 ppm et les protons 8, 9 et 10 résonnant sous forme d'un massif centré sur 7,20 ppm. Le cycle A est trisubstitué par un méthoxyle en 3 (singulet de 3 protons à 4,03 ppm) et un groupement méthylène dioxy en position 1,2 (d de 1 proton à 5,96 ppm; d de 1 proton à 6,06 ppm; $J = 1,8$ Hz).

Cette structure a été confirmée par préparation du dérivé *N*-acétylé (2), (rmn: H en 11: m à 8,02; H en 8, 9 et 10: m entre 7,33 et 7,13; O-CH₂-O en 1,2: d à 6,05 et 5,90, $J = 1,8$ Hz; O-CH₃ en 3: s à 3,98; N-CO-CH₃: s à 2,16) et par préparation du dérivé *N*-méthylé (3), identique à la stéphalagine, alcaloïde isolé d'une Ménispermacée, le *Stephania dinklagëi* (10).



- 1 R = H: Norstéphalagine
- 2 R = COCH₃
- 3 R = CH₃: Stéphalagine



- 4: Buxifoline.

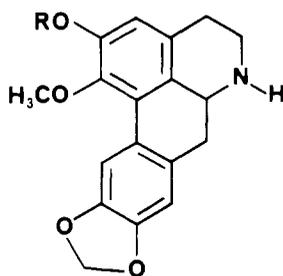
²Tous les spectres de rmn ont été enregistré sur Varian T 60 dans le CDCl₃.

La buxifoline (4) n'a pas été obtenue cristallisée. De formule brute $C_{19}H_{19}O_4N$, elle présente en spectrométrie de masse, outre le pic moléculaire à $M^+ = 325$ (11%) les fragmentations classiques des aporphines à m/z 324 (15%), 296 (20%), 294 (100%), 264 (39%) et 165 (20%). Le spectre ultraviolet enregistré dans l'éthanol possède deux maximum d'absorption à 240 et 278 nm et ne subit pas de déplacement en milieu alcalin. L'interprétation du spectre de rmn de la buxifoline est évidente et permet de déduire sans ambiguïté sa nature aporphinique et sa structure.

On note en effet sur le spectre les signaux suivants: 2 singulets de 3 protons à 3,86 et 4,03 ppm correspondant à 2 groupes méthoxyles, deux doublets à 5,93 et 6,08 ppm, $J = 1,8$ Hz correspondant à un groupe méthylène dioxy, trois signaux correspondant à 3 protons aromatiques. Les signaux de ces trois protons aromatiques sont caractéristiques d'un noyau D mono-substitué en position 9 par un groupe méthoxy: doublet de 1 proton à 8 ppm ($J = 9$ Hz), correspondant au proton 11 couplant au proton 10 qui apparaît sous forme de doublet dédoublé à 6,87 ppm ($J = 9$ Hz, $J' = 2,5$ Hz) singulet élargi à 6,80 ppm correspondant au proton 8. Le méthoxyle résonnant à 3,86 ppm est le méthoxyle en 9. Cette valeur est analogue à celle trouvée pour le méthoxyle de la xylopine lorsque le spectre est enregistré dans $CDCl_3$.

Le noyau A est donc trisubstitué par un groupement méthylènedioxy et par un groupe méthoxyle. Ce dernier, vu la position du signal à 4,03 ppm ne peut se trouver qu'en position 3. En effet un méthoxyle en 1 résonnerait à champ nettement plus élevé. La buxifoline (4) est donc la méthoxy-9-norstéphalagine ou méthylènedioxy-1,2-diméthoxy-3,9-noraporphine.

Le *Xylopi*a *danguyella* possède les alcaloïdes à des teneurs analogues, 0,20% dans les feuilles et 0,13% dans les écorces de tronc. Des feuilles ont été isolés 5 alcaloïdes tous de nature aporphinique. Quatre d'entre eux sont connus (6) (7), la nornanténine (5), largement majoritaire et laurotétanine, isoboldine, corydine, toutes trois en très faible teneur. Le cinquième alcaloïde est nouveau. Il existe en pourcentage notable de l'ordre de 10 à 15% des alcaloïdes totaux et sa structure a été établie comme étant celle de la norisodomeesticine (6).



5: R = CH₃: Nornanténine
6: R = H: Norisodomeesticine.

L'alcaloïde 6 n'a pu être obtenu cristallisé. Il présente des données spectrales caractéristiques d'une noraporphine. Son spectre uv (EtOH) λ à 220, 283 et 310 nm est en faveur d'une aporphine substituée en 1,2,9,10. Il subit en milieu alcalin un effet bathochrome indiquant la présence d'une fonction phénolique. Le spectre de rmn, très proche de celui de la nornanténine (5), alcaloïde principal des feuilles, permet de proposer pour l'alcaloïde 6 la structure de la norisodome-

cine (6). En effet, on observe un singulet de 3 protons résonnant à champ relativement fort (3,60 ppm) attribuable au méthoxy en 1, un singulet de 2 protons à 5,97 ppm correspondant au méthylène dioxy en 9,10 et trois singulets à 6,60, 6,78 et 7,86 ppm attribuables respectivement aux protons 3, 8 et 11. Cette hypothèse a été confirmée sans ambiguïté par la préparation du dérivé *N*-méthylé de 6 qui est en tous points comparable à l'isodomeesticine (6).

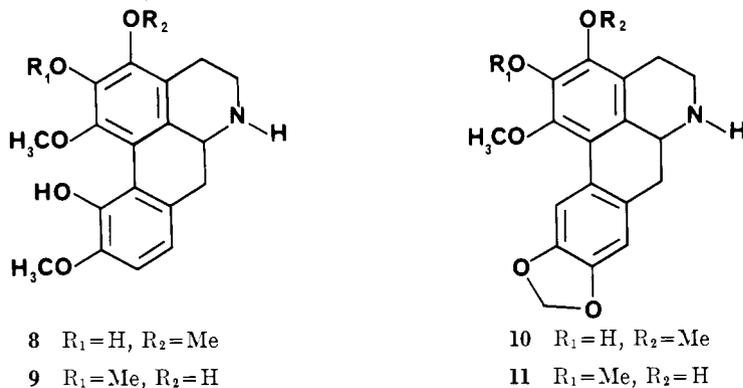
Des écorces de tronc de *Xylopia danguyella* ont été isolés six alcaloïdes. Les deux alcaloïdes majoritaires sont deux aporphines isomères, la norcorydine et la norisocorydine. On trouve en quantité notable une autre aporphine, la corydine et une tétrahydroprotoberbérine, la xylopinine (9). Les deux derniers alcaloïdes isolés existent en très faible teneur, ce sont des aporphines nouvelles que nous avons dénommées danguyelline et xyloguyelline. La danguyelline (8 ou 9) cristallise dans le méthanol, F 190°. Elle est peu stable et les cristaux noircissent rapidement. De formule brute $C_{19}H_{21}O_5N$, son spectre de masse présente des fragmentations importantes à m/z 343 (M^+) (63%), 342 ($M-1$) (39%), 328 ($M-15$) (100%), 326 (70%) et 312 ($M-31$) (93%). Le spectre uv (λ max, nm: 225, 278) subit un déplacement bathochrome en milieu alcalin indiquant la présence de groupement phénolique. Le spectre de rmn, outre la nature noraporphinique donne de nombreux renseignements sur la structure de la danguyelline. Ce spectre indique en effet que le noyau aporphine est pentasubstitué: 2 protons aromatiques résonnant sous forme d'un singulet à 6,81 ppm, trois groupes méthoxyles résonnant à 3,74, 3,91 et 3,99 ppm. La danguyelline est donc une noraporphine triméthoxylée, diphénolique, ce que confirme l'obtention d'un dérivé triacétylé par action de l'anhydride acétique en milieu pyridine. L'absence de signal de proton aromatique déplacé soit vers les champs forts soit vers les champs faibles indique que les positions 3 et 11 sont substitués (11). L'aspect des deux protons aromatiques sous forme d'un singulet permet de postuler que ces protons sont portés par les carbones 8 et 9 et que de plus l'un des deux hydroxyles se trouve en position 11 (11). La présence d'un signal de méthoxyle légèrement déplacé vers les champs forts à 3,74 ppm étant caractéristique de sa position en 1 ou 11, on peut donc à ce stade postuler pour la danguyelline la structure 2,11-dihydroxy-1,3,10-triméthoxynoraporphine (8) ou 3,11-dihydroxy-1,2,10-triméthoxynoraporphine (9). La présence du group phénolique en 11 a été prouvée par étude de la triacétyldanguyelline.

En effet l'argument selon lequel les protons 8 et 9 apparaissent sous forme d'un singulet chez les aporphines 11-hydroxy-10-méthoxy (11) ne semble pas rigoureux puisque récemment lors de la détermination de la structure de l'hernagine (10-hydroxy-1,2,11-triméthoxynoraporphine), il a été montré que les protons 8 et 9 résonnaient également sous forme d'un seul singulet (12). L'examen du spectre de rmn de la triacétyldanguyelline confirme notre hypothèse. Ce spectre montre trois singulets de 3 protons à 2,15, 2,23 et 2,37 ppm attribuables aux 3 groupes acétyle attendus. On observe de plus un net déplacement vers les champs forts des singulets des 3 méthoxy, de 3,99 à 3,90 ppm, de 3,91 à 3,85 ppm et de 3,74 à 3,44 ppm. L'importance de ce dernier déplacement (0,30 ppm) est en parfait accord avec une structure initiale 1-méthoxy-11-hydroxy, les interactions, nettes entre les substituants en position 1 et 11 étant bien connues (11). De plus, chez la triacétyldanguyelline les protons en 8 et 9 apparaissent sous forme d'un système AB (6,86 et 7,12 ppm; $J=8,5$ Hz), ce qui confirme la substitution en 11 par un phénol chez la danguyelline.

On ne peut, en l'état actuel, trancher entre les structures 8 ou 9 pour la

danguyelline. Toutefois la structure **8** est la plus vraisemblable. Une seule aporphine naturelle a jusqu'ici été décrite comme étant hydroxylée en 3 (13).

La xyloguyelline (**10** ou **11**), alcaloïde très minoritaire, n'a pu être obtenue cristallisée. De formule brute $C_{19}H_{19}O_5N$, elle présente des données spectrales caractéristiques d'une noraporphine penta substituée par un groupement méthylène dioxy, deux méthoxyes et un hydroxyle. Le spectre de masse comporte des



fragmentations importantes à m/z 341 (M^+) (84%), 340 ($M-1$) (100%), 326 (26%), 324 (31%), 309 (32%) et 294 (25%). Le spectre uv (λ max, nm: 222, 232ep., 282 et 317) présente un déplacement bathochrome en milieu alcalin confirmant la présence d'un groupement phénolique. Le spectre de rmn présente de nombreuses analogies avec celui de la norisodomeesticine (**6**) isolée des feuilles; en effet, on observe un singulet intégrant pour deux protons à 5,97 ppm attribuable à un groupe méthylènedioxy en 9,10, un singulet de 1 proton à 7,81 ppm dont le déplacement à champ faible permet de l'attribuer à un proton aromatique en position 11 et un singulet de 1 proton à 6,72 ppm attribuable au proton 8. Il est aisé de placer en 1 le méthoxye qui résonne à 3,64 ppm; par contre, le second méthoxye (singulet de 3 protons à 3,90 ppm) peut se situer en 2 ou en 3. La xyloguyelline est donc, soit la 9,10-méthylènedioxy-1,2-diméthoxy-3-hydroxy-noraporphine (**11**), soit la 9,10-méthylènedioxy-1,3-diméthoxy-2-hydroxynoraporphine (**10**).

Cette dernière hypothèse est la plus vraisemblable, comme dans le cas de la danguyelline. Elle est renforcée par le fait que les spectres de rmn de la xyloguyelline et de la norisodomeesticine (**6**), sont pratiquement superposables, ne différant que par l'absence, chez la première, du signal correspondant au proton 3, remplacé par un signal de méthoxye à 3,90 ppm. La présence conjointe chez *Xylopi*a danguyella de ces deux alcaloïdes liée à la similitude des spectres de rmn nous conduit à préférer l'hypothèse **10** pour la structure de la xyloguyelline.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr. J. E. Knapp, University of Pittsburgh, pour les spectres de rmn, masse, ir et uv de stéphalagine qu'il nous a aimablement envoyés.

Received 5 February 1981

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Cavaco et M. Keraudren, : Annonacées, in Flore de Madagascar et des Comores de H. Humbert, Paris 1958.
2. M. Nieto, M. Leboeuf et A. Cavé, *Phytochemistry*, **14**, 2699, (1975).
3. H. Baillon, *Adansonia*, **4**, 140, (1964).
4. A. Grandidier, *Hist. Nat. Mad.*, pl 9, (1886).

5. A. Cavaco, *Bull. Museum National Histoire Naturelle*, **29**, 351, (1957).
6. H. Guinaudeau, M. Leboeuf et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275, (1975).
7. H. Guinaudeau, M. Leboeuf et A. Cavé, *J. Natural Products*, **42**, 325, (1979).
8. M. Nieto, T. Sevenet, M. Leboeuf et A. Cavé, *Planta medica*, **30**, 48, (1976).
9. T. Kametani et M. Ihara, *J. Pharm. Soc. Japan*, **87**, 174, (1967).
10. A. N. Tackie, D. Dwuma-Badu, P. A. Lartey, P. L. Schiff, J. E. Knapp et D. J. Slatkin, *Lloydia*, **37**, 6 (1974).
11. M. Shamma, "The Isoquinoline alkaloids," Academic Press, New York, London, (1972).
12. K. Yakushijin, S. Sugiyama, Y. Mori, H. Murata et H. Furukawa, *Phytochemistry*, **19**, 161, (1980).
13. M. Hasegawa, M. Sojo, A. Lira et C. Marquez, *Acta Cient. Venez.*, **23**, 165, (1972).