

ALCALOÏDES DU LAURIER NOBLE, *LAURUS NOBILIS*

BRIGITTE PECH et JEAN BRUNETON

Laboratoire de Pharmacognosie, Centre d'Etudes des Plantes Médicinales,
16, boulevard Daviers, 49000 Angers, France

ABSTRACT.—Ten alkaloids have been isolated from leaves, stem bark and roots of *Laurus nobilis*. Nine of them are aporphines and nor-aporphines; actinodaphnine is the major component. Chemotaxonomic aspects of the subtribe Litseae are discussed.

Laurus nobilis L., seul représentant européen de la famille des Lauracées est originaire d'Anatolie et de la péninsule des Balkans. Spontané dans la région méditerranéenne, il est souvent cultivé à des fins ornementales. Très connu dans l'Antiquité c'est aujourd'hui un arbre apprécié pour l'intérêt condimentaire de ses feuilles.

Les feuilles ont été largement étudiées: une huile essentielle a été isolée et de nombreux auteurs se sont attachés à élucider sa composition (1) qui est d'ailleurs relativement stable (2). Par ailleurs des flavonols et des flavan-3,4 diols ont été identifiés (3). Des lactones sesquiterpéniques sont présentes dans les racines (4) et dans les feuilles (5,6), certaines sont responsables des propriétés allergisantes constatées pour cette espèce (7,8). Comme dans de nombreuses autres espèces de Lauracées (9) des alcaloïdes ont été mis en évidence dans les tiges (10) mais leur étude n'a pas été approfondie.

Compte tenu de la position botanique très particulière du *L. nobilis* liée à un type floral très éloigné de la trimérie habituelle des Lauracées (11) il était intéressant d'en préciser la composition alcaloïdique, de la comparer à celle d'autres Lauracées et de voir si, éventuellement, elle confirme la position du genre *Laurus* au sein des *Litseineae* (12) et le caractère évolutif que reconnaissent certains auteurs à cette espèce (13).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

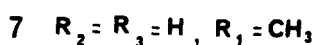
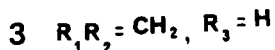
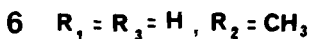
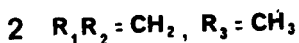
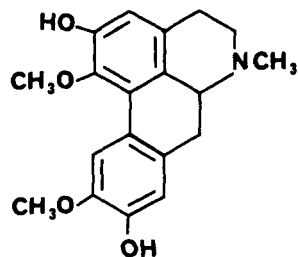
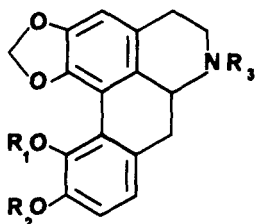
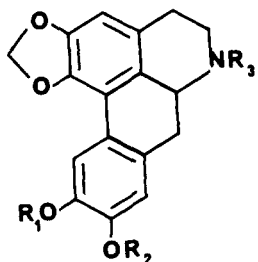
Les racines, écorces de tiges et de tronc et les feuilles proviennent du jardin botanique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Angers. Après séchage, les feuilles sont dégraissées, alcalinisées et extraites par l'éther; la purification se fait par passage à l'état de chlorhydrates et retour aux bases, le rendement en alcaloïdes totaux (A.T.) est d'environ 0,1%. Pour les écorces de tiges et les racines l'extraction est conduite sans dégraissage préalable, la solution étherée de bases étant soumise à un lavage par une solution de soude qui sépare les alcaloïdes phénoliques de ceux qui ne le sont pas; les deux groupes sont récupérés suivant les procédés habituels (21). Les rendements sont les suivants: 0,035% de non phénoliques et 0,26% de phénoliques pour les écorces de tiges, des traces de non phénoliques et 0,5% de phénols pour les racines. Le fractionnement des A.T. est réalisé par chromatographie sur colonne d'alumine désactivée à 6% et chromatographie préparative sur couches minces de silice. Les alcaloïdes déjà connus sont identifiés par examen de leurs constantes physiques et données spectrales et—quand cela est possible—par comparaison directe avec des échantillons authentiques (*).

—*Alcaloïdes des feuilles*: Dix alcaloïdes sont isolés et identifiés. En dehors de la (+) réticuline 1 (benzyltétrahydroisoquinoléine) (10% des A.T.), toutes les autres bases isolées sont des aporphines et des nor-aporphines: quatre aporphines: (+) boldine 8, (+) *N*-méthylactinodaphnine 4, (+) isodomecicine (10) et (+) néolitsine 2. Cinq nor-aporphines: (+) actinodaphnine 5, (+) nor-isodomecicine 9, (+) launobine 6, (+) nandigérine 7 et (+) cryptodoline 3.

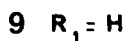
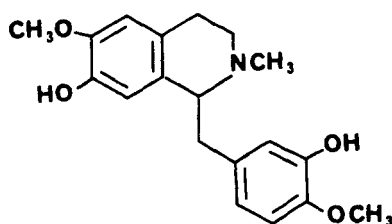
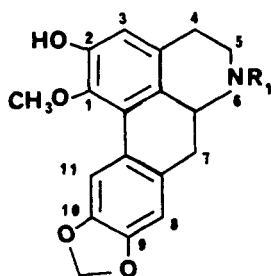
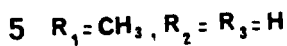
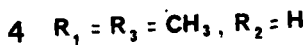
On remarquera que les alcaloïdes phénoliques sont largement prépondérants et que sept des bases isolées sont tétra-substituées en 1, 2, 9 et 10 alors que deux seulement ont une tétrasubstitution de type 1, 2, 10 et 11.

—*Alcaloïdes des tiges*: l'actinodaphnine est majoritaire (plus de 50%), la réticuline et la launobine sont isolées; des produits très polaires n'ont pu être séparés.

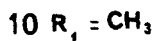
—*Alcaloïdes des racines*: l'actinodaphnine, très largement majoritaire, cristallise directement de la solution acétonique des A.T.; on isole dans les eaux-mères trois composés: (+) réticuline, (+) launobine et (+) nandigérine.



8



1



Il est à noter que la composition alcaloïdique du *Laurus nobilis* confirme du point de vue chimiotaxonomique ce que l'on sait des Lauracées (14) et de la distribution des alcaloïdes dans la tribu des Litsées (15, 9): absence d'aporphines substituées en 3 caractéristiques des Cuscutiformes parasites de la sous-famille des Cassythoïdées et de certaines Cinnamomées appartenant au genre *Ocotea*; rareté qualitative des benzyltétrahydroisoquinoléines fréquentes chez les Persées; absence de déhydroaporphines.

La présence d'hydroxy-7 aporphines et d'oxo-aporphines étant considérée comme un caractère archaïque (18), il n'est pas étonnant qu'elles soient absentes chez le *Laurus*, peu abondantes chez les Lauracées et pratiquement inexistantes chez les Litsées (16, 17): des travaux morphologiques et phylogénétiques ont en effet montré une évolution vers la spécialisation des Lauracées, Hernandiacees et Monimiacees (19).

Selon la classification de Kostermans (12), la tribu des Litsées est divisée en deux sous-tribus: Litseinées (*Litsea Neolitsea*) et Laurinées (*Lindera* et *Laurus*). La présente étude du *Laurus nobilis* est plutôt en désaccord avec cette subdivision. En effet, si sur les dix alcaloïdes isolés six sont communs aux quatre genres, un seul—la launobine 6—est commun aux *Lindera* et *Laurus*; ce dernier est par contre plus proche des *Litsea* (actinodaphnine, boldine et réticuline) et des *Neolitsea* (boldine, actinodaphnine et *N*-méthyl-actinodaphnine, nandigérine et néolitsine). De la même façon on constate que les alcaloïdes des *Lindera* sont surtout substitués en 1, 2, 10 et 11, type de substitution inconnu chez les *Neolitsea*, rare chez les *Litsea*, minoritaire chez les feuilles du *Laurus*. Sur le plan des alcaloïdes et abstraction faite de la présence—curieuse du fait de leur biogénèse différente (18)—d'aporphines non substituées sur le noyau D chez *Neolitsea sericea* (20) le genre *Laurus* semble donc beaucoup plus proche des Litseinées que du genre *Lindera*.

Une étude (en cours) des constituants non alcaloïdiques devrait permettre de préciser les similitudes et les différences entre ces quatre genres.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les alcaloïdes isolés sont identifiés par leurs constantes physiques et leurs caractéristiques spectrales: ir, uv, rnm, sm. Ces dernières, ayant été publiées ailleurs ne sont pas décrites ici. Les alcaloïdes 1, 4, 5, 7 et 8 ont pu être comparés avec des échantillons authentiques; les spectres de 9 et 10 sont superposables à ceux d'échantillons de référence.

FEUILLES.—10,8 kg de feuilles broyées sont extraites par l'éther de pétrole; séchées, elles sont alcalinisées (NH₄OH) et extraites dans un appareil de type Soxhlet (Et₂O). La solution organique est extraite à plusieurs reprises par une solution aqueuse HCl 3%. Les phases aqueuses réunies sont extraites (Et₂O) après alcalinisation (NH₄OH); la solution chloroformique des bases est séchée sur Na₂SO₄ anhydre et distillée à sec laissant un résidu de 10,56 g d'A.T.

FRACTIONNEMENT DES A.T.—10,5 g d'A.T. sont chromatographiés sur 500 g d'alumine Merck 90 (II-III) désactivée par addition de 6% d'eau:

| Fractions (500 ml) | Solvant d'éluion | poids (g.) | composés obtenus |
|-----------------------|---|---------------|---------------------|
| 1-2 | C ₆ H ₆ | 0,39 | non alcaloïdique |
| 3-8 | C ₆ H ₆ | 1,92 | 2, 3 |
| 9-17 | C ₆ H ₆ | 0,65 | 6 |
| 18-25 | C ₆ H ₆ -CHCl ₃ 95:5 | 0,13 | non étudié |
| 26-43 | " 9:1 et 5:5 | 0,88 | 7, 9, 10, 4 |
| 44-46 | CHCl ₃ | 0,91 | 4, 8 |
| 47-51 | " | 1,02 | 5, 4, 8 |
| 52-62 | CHCl ₃ -MeOH 99:1 | 0,87 | 5, 4, 8 |
| 63-69 | " | 0,74 | 1, 5 |
| 70-82 | " 95:5 | 0,75 | 1, 5 |
| 83-99 | " | 0,87 | produits polaires |

TRAITEMENT DES FRACTIONS.—La (+) cryptodrine 3 cristallise du méthanol à partir des fractions 3-8: (F 218°); les eaux-mères sont soumises à une chromatographie préparative sur couche mince de gel de silice Merck HF 254 (60), solvant: C₆H₆-AcOEt-MeOH-NH₄OH (86-4-10-0,2). On isole 3 et 2 = (+) néolitsine F 150° (MeOH), [α]_D = +56° (CHCl₃).

Les fractions 9-17 cristallisent dans le méthanol: (+) launobine 6, F 215° [α]_D = +205° (CHCl₃, c=1); par méthylation (HCHO/NaBH₄) 6 = bulbocapnine F 202°.

Les fractions 26-43 sont chromatographiées sous moyenne pression sur silice HF 254 (60) pour CCM, l'éluion se fait avec un mélange CH₂Cl₂-MeOH 90:10. Les dernières fractions fournissent successivement: (+) nandigérine 7, F 176°, [α]_D = 248° (EtOH) et (+) nor-isodomesticine, amorphe. Une nouvelle chromatographie des premières fractions sur le même

support (AcOEt-MeOH 95:5+NH₄OH 0,2%) conduit à l'isolement de la (+) isodomecicine **10**, amorphe et de la (+) *N*-méthyl actinodaphnine **4** 210°, [α]_D = +53° (CHCl₃).

Fractions 44-46: après cristallisation d'une nouvelle quantité de **4**, les eaux-mères sont chromatographiées sur silice HF 254 (60) Merck: **4** et (+) boldine **8**, F 161° [α]_D = +111° (EtOH, c=1).

La (+) actinodaphnine **5** cristallise de l'acétone à partir des fractions 47-51 F 205°, [α]_D +35° (CHCl₃, c=1). EM = **4** + **8** (CCM).

Les fractions 52-62 ont une composition identique: **5** (50%), **4** et **8** (séparés dans les mêmes conditions que pour les fractions 44-46).

Après dissolution des fractions 63-69 dans MeOH, on ajoute HClO₄+Et₂O: le perchlorate de (+) réticuline cristallise F 209°, [α]_D = +78° (EtOH c=1).

Les produits polaires des F 83-99 et des EM de F 70-82 n'ont pu être identifiés (benzylisoquinoléines phénoliques ?).

ECORCES DE TIGES.—2,96 kg d'écorces de tiges broyées sont extraites comme précédemment. La solution étherée (1, 5 litre) des bases est agitée à plusieurs reprises avec une solution aqueuse de NaOH à 5%. La solution étherée est ensuite évaporée, elle laisse un résidu de 1,05 g de fraction non phénolique. Les liqueurs alcalines réunies sont acidifiées (HCl) réalcalinisées (NH₄OH) et extraites (CHCl₃). Elles fournissent 7,73 g d'alkaloïdes phénoliques. La séparation est conduite comme pour les feuilles: **5** (50%), **6** et **1**.

RACINES.—Même méthode que pour les feuilles (p=1,140 kg AT=5,35 g R=0,5%). La solution acétonique des A.T. fournit 2,53 g de **5** cristallisée. Les EM sont chromatographiées sur alumine Merck II, III on isole la launobine **6** puis, après chromatographie préparative, la nandigérine **7**.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mm. A. Cavé et R. Hocquemiller pour la fourniture d'échantillons de référence.

Received 24 November 1981

BIBLIOGRAPHIE

1. B. M. Lawrence, *Perfumer and Flavorist*, **2**, 44, (1978); *ibid.*, **4**, 31, (1980); *ibid.*, **6**, 59, (1981) et références citées.
2. A. Zola, J. P. Le Vanda et F. Guthbrod, *Riv. Ital. Essenze profumi Piante officin. Aromi saponi Cosmet. aerosol.*, **59**, 374, (1977).
3. E. C. Bate-Smith, *J. Linn. Soc. London (Botany)*, **58**, 95, (1962).
4. H. Tada et K. Takeda, *Chem. Comm.*, 1391, (1971).
5. H. Tada et K. Takeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 667, (1976).
6. F. S. El Feraly et D. A. Benigni, *J. Natural Products*, **43**, 527 (1980).
7. J. Foussereau, J.-C. Muller et C. Benezra, *Contact dermatitis*, **1**, 223, (1975).
8. M. Larregue, J. P. Rat, P. Gallet, J.-M. Bressieux et J.-L. Pousset, *Ann. Dermatol. Venerol. (Paris)*, **105**, 547, (1978).
9. R. C. Bick et W. Sinchai, *Heterocycles*, **9**, 903, (1978).
10. M. Tomita, M. Kosuka, E. Nakagawa et Y. Mitsumori, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 763, (1963).
11. M. Chadefaud et L. Emberger, *Traité de Botanique*, **2**, 937, Masson, Paris (1960).
12. A. J. G. H. Kostermans, *Reinwardtia*, **4**, 193, (1957).
13. B. Kasapliligil, University of California, publications in Botany, Berkeley, **25**, 115, (1951).
14. O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, **11**, 1537, (1972).
15. H. Guinaudeau, M. Leboeuf et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275 (1975); *J. Nat. Prod.*, **42**, 325 (1979).
16. S. T. Lu, S. J. Wang et F. S. Lin, *J. Pharm. Soc. Jap.*, **89**, 1313 (1969); *ibid.*, **92**, 910 (1972).
17. N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton, J. W. Loder, A. Moorehouse, A. A. Sioumis et T. K. Smith, *Aust. J. Chem.*, **22**, 2259 (1969).
18. A. Urzua et B. K. Cassels, *Lloydia*, **41**, 98, (1978).
19. W. S. Stern, *Tropical woods*, **100**, 1, (1954).
20. T. Nakasato, S. Asada et Y. Kozuka, *J. Pharm. Soc. Jap.*, **86**, 129, (1966).
21. M. Leboeuf et A. Cavé, *Phytochemistry*, **11**, 2833, (1972).