

ALCALOÏDES DES ANNONACÉES¹: ALCALOÏDES MINEURS DES
ÉCORCES DE *PSEUDOXANDRA SCLEROCARPA*²

DIEGO CORTES, REYNALD HOCQUEMILLER, ANDRÉ CAVÉ,

Laboratoire de Pharmacognosie, UA 496 CNRS, Faculté de Pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

et JAIRO SAEZ

Universidad de Antioquia, Departamento de Química, AA 1226 Medellín, Colombia

ABSTRACT.—A new secobisbenzylisoquinoline alkaloid, secolucidine, has been isolated from the bark of *Pseudoxandra sclerocarpa*. Three other bisbenzylisoquinoline alkaloids, berbaminine, thaligrisine, and homoaromoline, and an aporphine alkaloid, ushinsunine, were also isolated from this species.

Peu d'Annonacées jusqu'ici ont été signalées contenir des alcaloïdes bisbenzyltétrahydroisoquinoléiques (3,4). Le *Pseudoxandra sclerocarpa* Maas, espèce colombienne nouvelle (2), est caractérisée par une forte teneur en ce type d'alcaloïdes. De ses écorces quatorze alcaloïdes ont été isolés (voir Tableau 1). Ceux-ci sont pour la plupart originaux et certains d'entre eux ont fait l'objet de publications antérieures (5-8).² Nous décrivons ici cinq alcaloïdes mineurs non encore signalés. Parmi eux, la secolucidine, alcaloïde nouveau, constitue le deuxième exemple de secobisbenzyltétrahydroisoquinoléine biphénylique.

RESULTATS ET DISCUSSION

La berbaminine (1) et la thaligrisine (2) ont été obtenues amorphes. Les éléments apportés par les divers spectres (masse, ¹H rmn, ir, et uv) et par les courbes de dc de ces deux alcaloïdes, sont en accord avec ceux de la littérature (9-13). La O-méthylation de 1 et de 2 conduit au même dérivé, 3, qui n'a jamais été décrit auparavant. La berbaminine a été précédemment isolée chez diverses espèces de *Berberis* (9, 11, 13), tandis

TABLE 1. Alcaloïdes de *Pseudoxandra sclerocarpa*

Type d'alcaloïde	Nom	A.T. ^a (%)
bisbenzyltétrahydroisoquinoléines	berbaminine (1)	4
	thaligrisine (2)	5
	homoaromoline (4)	15
	obabérine (5) (6)	25
	antioquine (6)	25
	medelline (7)	0,1
céto-bisbenzyltétrahydroisoquinoléines	pseudoxandrine (8)	1
	pseudoxandrinine (8)	0,1
	oxandrine (8)	1
	oxandrinine (8)	0,1
séco-bisbenzyltétrahydroisoquinoléines	secolucidine (6)	0,1
	sécoobabérine (6)	0,2
	sécantioquine (5)	0,6
	ushinsunine (11)	0,2
hydroxy-7 aporphine		

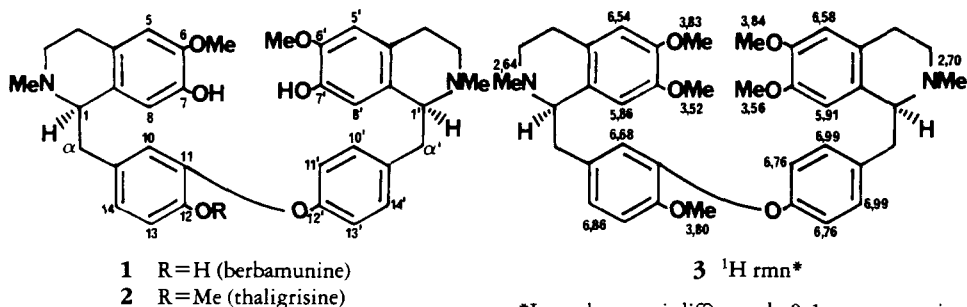
^aA.T. Alcaloïdes totaux non quaternaires [rendement 1,5% (4,6)].

¹Partie 64 dans la série: "Alcaloïdes des Annonacées." Pour la partie 63, voir A. Cavé et al. (1).

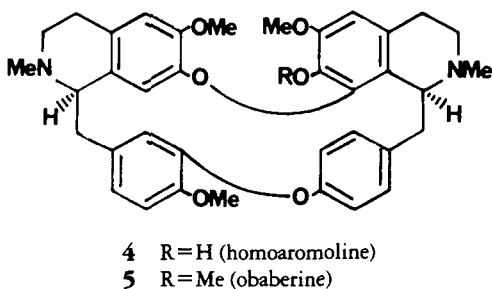
²Le nom *Pseudoxandra sclerocarpa* doit maintenant remplacer celui de *Pseudoxandra* aff. *lucida* utilisé dans ces précédentes publications.

que la thaligrisine a été récemment isolée pour la première fois d'une Renonculacée, *Thalictrum minus* var. *microphyllum* (12). C'est la première fois que ces deux alcaloïdes sont trouvés dans une Annonacée.

L'homoaromoline (4) bisbenzyltétrahydroisoquinoléine à deux ponts diaryléther, conduit par *O*-méthylation à l'obaberine (5) (9,14,15) alcaloïde majoritaire du *P. sclerocarpa* (6). L'homoaromoline a été précédemment isolée chez les Monimiacées, Ménispermacées, et Renonculacées (9,12,14,15). Cet alcaloïde est ici décrit pour la première fois chez une Annonacée.



*Les valeurs qui diffèrent de 0,1 ppm ou moins peuvent être inversées.

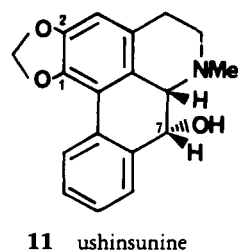
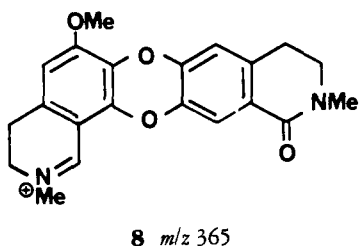
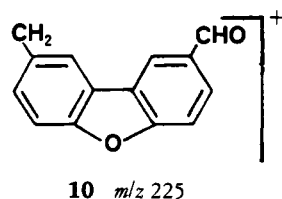
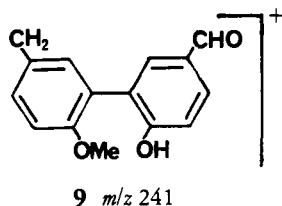
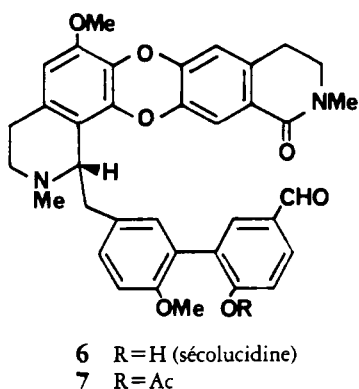


L'alcaloïde 6 est une sécobisbenzyltétrahydroisoquinoléine, a notre connaissance nouvelle, pour laquelle nous proposons le nom de sécolucidine.

Le spectre ir présente deux bandes à 1680 cm^{-1} (C=O, aldéhyde conjugué) et à 1640 cm^{-1} (C=O, lactame), caractéristiques de sécobisbenzyltétrahydroisoquinoléines (16). Le sm présente le pic de base 8 à m/z 365, caractéristique de la présence d'un noyau dibenzodioxine dans la partie bisisoquinoléique (10,17), qui ne subit aucune coupure ultérieure. Les autres fragments 9 à m/z 241 et 10 à m/z 225 sont caractéristiques des sécobisbenzyltétrahydroisoquinoléines à pont biphenylique de type sécantioquine (5). Ces éléments rattachent donc l'alcaloïde 6 au petit groupe des sécobisbenzyltétrahydroisoquinoléines naturelles à trois ponts (18-20), dont la sécolucidine constitue la première qui présente à la fois un noyau *p*-dibenzodioxine et une liaison biphenylique. Le noyau *p*-dibenzodioxine est mis en évidence par une réaction d'oxydation sous l'action du mélange $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-HNO}_3$ (9:1) au contact duquel il se développe une coloration bleue intense (15). Le spectre uv montre un important effet bathochrome en milieu alcalin, justifié par l'existence d'un hydroxyle en *para* d'un groupement aldéhydique (21). Le spectre de ^1H rmn est caractéristique, le déplacement chimique du H-8' (δ 7,23: s) montre que celui-ci est à proximité du groupe lactame, comme dans le cas de la sécantioquine (δ 7,24) (5), et des autres sécobisbenzyltétrahydroisoquinoléines décrites auparavant (16,18). L'acétylation de 6, conduit à l'acétylsécolucidine (7), le sm de 7 présente le même pic de base (m/z 365) que celui de 6, ce qui confirme la présence du groupe hydroxyle dans la partie biphenylique (placé en 12' d'après l'examen du

spectre uv), Il ne reste qu'à établir la configuration absolue en C-1 de la sécolucidine. L'existence d'une terminaison ascendante dans sa courbe de dc (entre 225-210 nm), permet d'établir sa configuration comme étant *1S* (18). Sa configuration est identique à celle de la (1*S*)-sécantioquine, et à celle de la (1*S*)-sécoobaberine, trouvées dans la même plante; et elle est opposée à celle de la (1*R*)-sindamine (22). La (1*S*)-sécolucidine (**6**) est un épimère de la (1*R*)-sécotiliacorine, obtenue par synthèse (23) à partir de 1a (1*R*, 1'*S*)-tiliacorine (24). La sécolucidine (**6**) est la première secobisbenzyltétrahydroisoquinoléine naturelle comportant un système *p*-dibenzodioxine et une liaison biphenylique.

La structure de l'ushinsunine (**11**) a été prouvée par examen des différentes données spectrales et par comparaison avec un échantillon authentique (25,26).



CONCLUSION

A part la présence d'une hydroxy-7 aporphine, l'ushinsunine, fréquente chez les Annonacées, la composition alcaloïdique des écorces de *P. sclerocarpa* ne comporte que des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines, celles-ci étant pour l'essentiel de type tête-à-tête, queue-à-queue. Une caractéristique importante est le mode de liaison au niveau de leur partie benzylique de type biphenylique. Ce type de liaison biphenylique est relativement rare jusqu'à présent et la presque totalité des alcaloïdes nouveau du *P. sclerocarpa* possèdent cette caractéristique (5-8).

Un élément intéressant à signaler est le degré d'oxydation variable de ces bisbenzyltétrahydroisoquinoléines. En effet, outre des alcaloïdes comme l'obaberine et l'antioquine, on trouve des produits qui correspondent à leurs dérivés d'oxydation céto α ou céto α' tels l'oxandrine et la pseudoxandrine (8), sécobisbenzyltétrahydroisoquinoléines tels la sécoobaberine, la sécantioquine (5), et la sécolucidine.

La présence simultanée de bisbenzyltétrahydroisoquinoléines à un, deux ou trois ponts à des degrés divers d'oxydation pose le problème de leur biogénèse. S'il est admis que la liaison aryléther au niveau de la partie isoquinoléine est postérieur à la liaison aryléther ou biphenylique au niveau de la partie benzylique, la question se pose de

savoir si les céto α ou α' bisbenzyltétrahydroisoquinoléines sont des intermédiaires vers les sécobisbenzyltétrahydroisoquinoléines ou si ces deux types d'alcaloïdes se forment indépendamment lors des processus oxydatifs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les écorces du tronc de *P. sclerocarpa* ont été récoltées à San Luis (Antioquia), Colombie, en Juillet 1982. Un échantillon d'herbier est déposé à l'Université d'Antioquia ainsi qu'au Museum d'Histoire Naturelle de Paris et à la Rijks Universiteit à Utrecht. L'identification et la description de cette nouvelle espèce a été récemment effectuée par le Pr. P.J.M. Maas de la Rijks Universiteit à Utrecht (2). L'extraction des alcaloïdes a été antérieurement décrite (6); rendement d'alcaloïdes totaux non quaternaires, 1,5% (les données spectrales des alcaloïdes antérieurement décrites, ne seront pas redonnées ici).

Berbamunine (1).—($C_{36}H_{40}N_2O_6$; uv λ max EtOH nm (log ϵ) 208 (4,81), 230 ép (4,42), 228 (3,95); EtOH+NaOH 222 (4,86), 250 ép (4,56), 300 (4,37); ir ν film 3350, 1600, 1500 cm^{-1} ; sm ic m/z 597 [M^+ + 1]; sm ie m/z (%) 192 (100), 177 (7), 175 (3); 1H rmn voir (11) et (13); dc voir (11).

Thaligrisine (2).—Décrite précédemment, voir (12).

Triméthyl-7,7',12 berbamunine ou diméthyl-7,7' thaligrisine (3).—Préparée à partir de 1 ou 2 (CH_2N_2/Er_2O). $C_{39}H_{46}N_2O_6$; [α]D +60° ($c=0.1$, $CHCl_3$), uv λ max EtOH nm (log ϵ) 230 (4,42), 280 (3,96); dc MeOH ($c=1,9 \cdot 10^{-4}$) $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (353), +3 (282), +4 (245), +9 (208); sm ic (CH_4) 639 [M^+ + 1]; sm ie m/z 206 (100), 204 (25), 190 (18); 1H rmn 250 MHz (Cameca) $CDCl_3$, δ voir 3 1H rmn.

Homoaromoline (4).— $C_{37}H_{40}N_2O_6$; [α]D +278° ($C=0,54$, MeOH), Litt. [α]D +280 (MeOH) et 425 ($CDCl_3$) (9); uv λ max EtOH log ϵ (nm) 222 (4,59), 282 (3,96); EtOH+NaOH 223 (4,90), 291 (3,90); dc EtOH ($c=2.0 \cdot 10^{-4}$) Δ (nm) 0 (350), +11 (293), +46 (240), +90 (221); sm ie m/z (%) 608 (29) [M^+ + 1]; 607 (16), 594 (2), 501 (3), 487 (1), 382 (7), 381 (27), 367 (18), 191 (100), 168 (32), 167 (9); 1H rmn 400 MHz $CDCl_3$ δ 2,41 et 2,55 (2s, 6H, NMe-2 et NMe-2'), 3,61 (s, 3H, OMe-6), 3,80 et 3,90 (2s, 6H, OMe-6' et OMe-12), 5,56 (s, 1H, H-10), 6,31 et 6,36 (2s, 2H, H-5 et H-5'), 6,41-7,40 (m, 7H, ArH); ^{13}C rmn 25,2 MHz (Varian) $CDCl_3$ δ 64,2 (C-1), 44,9 (C-3), 28,2 (C-4), 130,4^a (C-4a), 111,1^b (C-5), 148,5 (C-6), 143,9 (C-7), 117,0 (C-8), 127,9 (C-8a), 38,2 (C- α), 137,8 (C-9), 117,0 (C-10), 146,7 (C-11), 148,7 (C-12), 110,9^b (C-13), 123,7 (C-14), 43,5^c (NMe-2), 55,8^d (OMe-6), 55,8^d (OMe-12), 60,7 (C-1'), 50,9 (C-3'), 24,6 (C-4'), 122,7 (C-4'a), 104,6 (C-5'), 147,2 (C-6'), 133,5 (C-7'), 142,0 (C-8'), 122,9 (C-8'a), 38,8 (C- α'), 130,9^a (C-9'), 128,4 (C-10'), 121,8 (C-11'), 152,9 (C-12'), 121,0 (C-13'), 131,4 (C-14'), 41,5^c (NMe-2'), 55,2 (OMe-6'). ^{a-d} Valeurs interchangeables.

O-méthylhomoaromoline (5=obaberine).—Préparée à partir de 4 (CH_2N_2/Er_2O). Décrite précédemment, voir [6,9,14,15]; dc MeOH ($c=1,7 \cdot 10^{-5}$) $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (300), +4 (291), +27 (237), +49 (215).

Sécolucidine (6).— $C_{36}H_{34}N_2O_7$; [α]D +82° ($c=0,5$, $CHCl_3$); uv λ max; EtOH nm (log ϵ) 222 (4,63), 254 ép (4,32), 284 (4,12); EtOH+NaOH 220 (4,66), 292 (3,98), 346 (4,10); ir ν film 1680, 1640, 1620, 1580, 1500 cm^{-1} ; dc MeOH ($c=3,46 \cdot 10^{-4}$) $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (331), + (298), 0 (284), -8 (243), 0 (228), +5 (219); sm ic 607 [M^+ + 1]; sm ie m/z 365 (100%), 242, 241, 225; 1H rmn 250 MHz $CDCl_3$ δ 2,37 (s, 3H, NMe-2), 3,11 (s, 3H, NMe-2'), 3,80 et 3,86 (2s, 6H, OMe-6 et OMe-12), 6,30 (s, 1H, H-5), 6,70 (s, 1H, H-5'), 7,23 (s, 1H, H-8'), 6,94-7,87 (6H, ArH), 9,90 (s, 1H, CHO).

O-acétylsécolucidine (7).—Préparée à partir de 6 (Ac_2O /pyridine); [α]D -35° ($c=0,6$, $CHCl_3$); ir ν film 1765, 1695, 1645, 1620, 1585 cm^{-1} ; sm ie m/z (%) 648 (6, [M^+]), 606 (11), 365 (100), 242 (7), 225 (2); 1H rmn 400 MHz $CDCl_3$ δ 2,03 (s, 3H, OAc-12'), 2,61 (s, 3H, NMe-2), 3,11 (s, 3H, NMe-2'), 3,68 (s, 3H, OMe-12), 3,88 (s, 3H, OMe-6), 6,36 (s, 1H, H-5), 6,68 (s, 1H, H-5'), 7,27 (s, 1H, H-8'), 6,95-7,86 (6H, ArH), 9,98 (s, 1H, CHO).

Ushinsunine (11).—décrite précédemment, voir (26).

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur gratitude au Dr. C. Merienne, de l'Institut d'Electronique fondamentale d'Orsay, pour l'enregistrement des spectres de 1H rmn à 250 et 400 MHz et au Pr. P.J.M. Maas de l'Institut de Botanique Systématique de l'Université d'Utrecht pour l'identification du matériel végétal.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Cavé, B.K. Cassels, R. Hocquemiller, M. Leboeuf, S. Rasamizafy, F. Roblot, D. Davoust, J.R. Deverre, K.C. Chan, et A.H.A. Hadi, *J. Nat. Prod.*, (1986) sous presse.
2. P.J.M. Maas, *Acta Bot. Neerl.*, (sous presse) (1986).
3. M. Leboeuf, A. Cavé, P.K. Bhaumik, B. Mukherjee, et R. Mukherjee, *Phytochemistry*, **21** 2783 (1982).

4. J. Saez, Thèse de Doctorat de l'Université Paris-Sud, 1985.
5. D. Cortes, J. Saez, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sc. Paris*, **298**, Série II, 591 (1984).
6. D. Cortes, J. Saez, R. Hocquemiller, A. Cavé et Ad. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **48**, 76 (1985).
7. D. Cortes, J. Saez, R. Hocquemiller, A. Cavé, et Ad. Cavé, *Heterocycles*, **24**, 607 (1986).
8. D. Cortes, R. Hocquemiller, A. Cavé, J. Saez, et Ad. Cavé, *Can. J. Chem.*, **64**, 1390 (1986).
9. K.P. Guha, B. Mukherjee, et R. Mukherjee, *J. Nat. Prod.*, **42**, 1 (1979).
10. J. Baldas, I.R.C. Bick, T. Ibuka, R.S. Kapil, et Q.N. Porter, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 592 (1972).
11. H. Guinaudeau, B.K. Cassels, et M. Shamma, *Heterocycles*, **19**, 1009 (1982).
12. H. Guinaudeau, A.J. Freyer, M. Shamma, et K.H.C. Baser, *Tetrahedron*, **40**, 1975 (1984).
13. J.E. Lee, V. Elango, S.F. Hussain, et M. Shamma, *Heterocycles*, **20**, 425 (1983).
14. P.L. Schiff, Jr., *J. Nat. Prod.*, **46**, 1 (1983).
15. M. Leboeuf, M.L. Abouchacra, T. Sevenet, et A. Cavé, *Plant. Méd. et Phytob.*, **16**, 280 (1982).
16. M. Shamma, J.E. Foy, et G.A. Miana, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7809 (1974).
17. D. Dwuma-Badu, S.F. Withers, S.A. Ampofo, M.M. El-Azizi, D.J. Slatkin, P.L. Schiff, Jr., et J.E. Knapp, *J. Nat. Prod.*, **42**, 116 (1979).
18. J.E. Lee, S.F. Hussain, R.D. Minard, et M. Shamma, *Heterocycles*, **19**, 2355 (1982).
19. H. Ishii, E. Kawanabe, H. Seki, K. Yamaguchi, M. Akasu, K. Kodama, J.I. Kunitomo, H. Furukawa, M. Suzuki, K.I. Harada, N. Takeda, A. Tatematsu, N. Fukasaku, T. Yorkoshima, Y. Watanabe, et M. Matsui, Tennen Kukikagoabutsu toronkai Koen yoshinshu, 26th, 102-108 (1983), Japan.
20. J.I. Kunitomo, Y. Murakami, M. Oshikata, M. Akasu, K. Kodama, N. Takeda, K.I. Harada, M. Suzuki, A. Tatematsu, E. Kawanabe, et H. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 135 (1985).
21. A.I. Scott, "Interpretation of the UV Spectra of Natural Products," New York, Macmillan, 1964.
22. A. Cavé, "Annonaceae Alkaloids," in: "The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids." Ed. by J.D. Phillipson, M.H. Roberts, et M.H. Zenk, Berlin, Springer-Verlag, 1985, pp. 79-101.
23. M. Shamma, J.E. Foy, T.R. Govindachari, et N. Viswanathan, *J. Org. Chem.*, **41**, 1293 (1976).
24. D.S. Bhakuni, A.N. Singh, S. Jain, et R.S. Kapil, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 226 (1978).
25. M. Shamma, "The Isoquinoline Alkaloids. Chemistry and Pharmacology," New York, Academic Press, 1972.
26. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275 (1975).

Received 24 February 1986