

ALCALOÏDES DES ANNONACÉES, 84.<sup>1</sup> BISAPORPHINOÏDES  
DE L'*UNONOPSIS SPECTABILIS*

OLIVIER LAPRÉVOTE, FRANÇOIS ROBLOT, REYNALD HOCQUEMILLER, et ANDRÉ CAVÉ\*

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

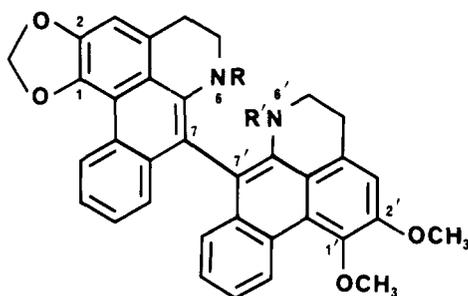
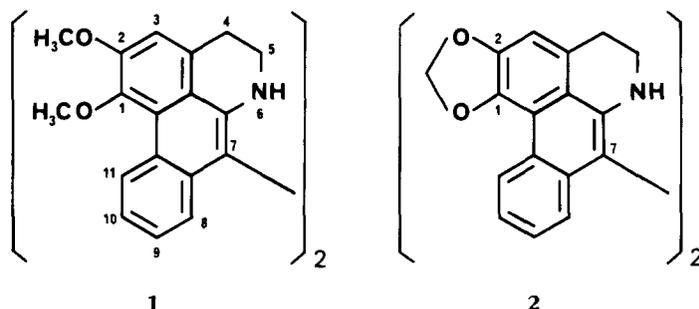
Le genre *Unonopsis* appartient, parmi les Annonacées, à la sous-famille des Annonoïdées, tribu des Unonées. Les écorces de l'espèce *Unonopsis spectabilis* Diels, appelé "icoja negro" au Pérou, sont utilisées en médecine locale en infusion contre les rhumatismes (P.J.M. Maas, Université d'État d'Utrecht, communication personnelle, 1984).

Dans le cadre d'une étude de la composition chimique des Annonacées, la séparation des constituants "neutres" effectuée à partir d'un extrait éthéropé-

rosés azotés. Il s'agit de trois bis-7,7' déhydronoraporphines, l'urabaine [1], l'unonopsine [2], et l'heteropsine [3], les deux derniers étant des alcaloïdes nouveaux.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'alcaloïde 1 a été obtenu sous forme d'une poudre microcristalline. Son spectre uv indique un système déhydroaporphinique (1-3), ce qui est confirmé par l'étude du spectre de  ${}^1\text{H}$  (cf. Tableau 1). Le spectre de masse montre un pic moléculaire à  $m/z$  556



- 3 R=R'=H  
3a R=CH<sub>3</sub>, R'=H  
3a' R=H, R'=CH<sub>3</sub>  
3b R=R'=CH<sub>3</sub>

*tabilis* a conduit à l'isolement de stérols et de triterpènes ( $\beta$ -sitostérol, stigmas-térol, polycarpol) et de 5,5% de com-

(67%) et ne présente aucune fragmenta-tion dans la région  $m/z$  556-279, ce qui suggère une structure dimère (4-7). L'absence en  ${}^1\text{H}$  du signal corres-pondant au proton en 7 d'une déhydro-aporphine, vers 6,60 ppm, révèle la

<sup>1</sup>Alcaloïdes des Annonacées, 83; A. Jossang, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Heterocycles*, **26**, 2191 (1987).

TABLEAU 1. Déplacements Chimiques en  $\text{rnm}^1\text{H}$  des Composés **1**, **2**, et **3**<sup>a</sup>

Atomes	Composés		
	1	2	3
H-3 . . . . .	} 7,12 s(2H)	} 7,04 s(2H)	7,05 s(1H)
H-3' . . . . .			7,14 s(1H)
H-4, 4', 5 et 5' . . . . .	3,16-3,34 m(8H)	3,10-3,40 m(8H)	3,07-3,40 m(8H)
H-8 . . . . .	} 7,14 $\text{dd}^b$ (2H)	} 7,13 $\text{dd}^b$ (2H)	7,11 $\text{dd}^b$ (1H)
H-8' . . . . .			et 7,15 $\text{dd}^b$ (1H)
H-9 et 9' . . . . .	7,24 $\text{td}^b$ (2H)	7,23 $\text{td}^b$ (2H)	7,21-7,29 m(2H)
H-10 . . . . .	} 7,36 $\text{td}^b$ (2H)	} 7,36 $\text{td}^b$ (2H)	7,34 $\text{td}^b$ (1H)
H-10' . . . . .			et 7,36 $\text{td}^b$ (1H)
H-11 . . . . .	} 9,64 $\text{dd}^b$ (2H)	} 9,07 $\text{dd}^b$ (2H)	9,06 $\text{dd}^b$ (1H)
H-11' . . . . .			9,67 $\text{dd}^b$ (1H)
OCH <sub>2</sub> O-1,2 . . . . .	} 3,99 s(6H)	} 6,29 s(4H)	6,27 s(2H)
OCH <sub>2</sub> O-1',2' . . . . .			
OCH <sub>3</sub> -1 . . . . .	} 3,99 s(6H)		4,00 s(3H)
OCH <sub>3</sub> -1' . . . . .			
OCH <sub>3</sub> -2 . . . . .	} 4,06 s(6H)		4,06 s(3H)
OCH <sub>3</sub> -2' . . . . .			

<sup>a</sup>250 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm/TMS.<sup>b</sup> $J_0=8$  Hz,  $J_m=1,5$  Hz.

liaison en 7,7' des deux unités déhydroaporphiniques. Les valeurs des déplacements chimiques données par le spectre de  $\text{rnm}^1\text{H}$  ainsi que les constantes physiques de l'alcaloïde **1** sont identiques à celles observées pour l'urabaine, *bis*-7,7' déhydronoraporphine précédemment isolée dans notre laboratoire à partir d'*Oxandra xylopioides* Diels (5).<sup>2</sup>

Les spectres uv, de masse et de  $\text{rnm}^1\text{H}$  des alcaloïdes **2** et **3** présentent de nombreuses analogies avec ceux de l'urabaine, prouvant leur nature *bis*-7,7' déhydronoraporphinique.

L'unonopsine [**2**] montre en sm un pic moléculaire à  $m/z$  524 (100%) et un pic de demi-masse à  $m/z$  262 (46%) sans fragmentation intermédiaire. La substitution en 1, 2, 1' et 2' par deux groupes méthylènedioxyyle est indiquée, sur le spectre de  $\text{rnm}^1\text{H}$ , par un singulet de quatre protons à 6,29 ppm, les protons en 3 et 3' résonnant en singulet à

7,04 ppm (cf Tableau 1). Les autres protons aromatiques présentent les signaux caractéristiques de cycles D et D' non substitués. Ceci permet d'attribuer à l'unonopsine [**2**] la structure de la *bis*-7,7' déhydroanonaine.

La structure de l'heteropsine [**3**] a été déterminée par analogie avec celle des alcaloïdes **1** et **2**. Il s'agit également d'une *bis*-7,7' déhydronoraporphine non substituée sur les cycles D et D'. La substitution différente des deux unités monomères, en 1, 2 et en 1', 2', est déduite du spectre de  $\text{rnm}^1\text{H}$  où l'on retrouve les signaux d'un méthylènedioxyyle et de deux méthoxyyles, les protons en 3 et 3' apparaissant sous forme de deux singulets à 7,05 et 7,12 ppm (cf Tableau 1). L'heteropsine est donc constituée d'une unité déhydroanonaine liée par un pont C-7, C-7' à une unité déhydronor-nuciferine.

La N-méthylation des alcaloïdes **1** et **2**, effectuée par MeI dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, a permis d'obtenir les dérivés mono N-méthylés [**1a**, **2a**] et N,N'-diméthylés [**1b**, **2b**]. A partir de

<sup>2</sup>Le nom d'*O. xylopioides* doit remplacer celui d'*Oxandra* cf *major* utilisé dans (5) (identification effectuée par le Professeur P.J.M. Maas).

l'alkaloïde **3**, le produit *N,N'*-diméthylé **3b** a été isolé à côté de deux dérivés **3a** et **3a'**, mono *N*-méthylés respectivement sur la moitié déhydroanonaine ou déhydro-nornuciferine du dimère.

Sur les spectres de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  des alcaloïdes mono *N*-méthylés, les groupements  $\text{NCH}_3$  apparaissent en singulet à 2,49 ppm, déplacement chimique beaucoup plus faible que dans le cas des déhydroaporphines monomères (2,95 à 3,10 ppm) (1-3). L'étude des modèles de Dreiding montre un empêchement de rotation autour de la liaison 7-7' et la possibilité de liaisons hydrogène dans le cas des *bis*-déhydroaporphines non méthylées ou mono *N*-méthylées, entre le groupe NH d'une moitié de la molécule et le doublet de l'azote de l'autre moitié. L'existence de ces liaisons intramoléculaires explique la très faible basicité de ces molécules qui se traduit à la fois par leur extraction en milieu neutre et par une polarité beaucoup plus faible, observée en ccm, que celle des dérivés *N,N'*-diméthylés. Chez ces derniers, la perte des liaisons hydrogène, associée à l'augmentation de l'angle dièdre entre les deux plans de la molécule, conduit à un blindage plus important des  $\text{NCH}_3$  qui résonnent vers 2,30 ppm. Dans tous les cas, les déplacements chimiques à champ particulièrement fort des groupes  $\text{NCH}_3$  s'expliquent à la fois par la perturbation du système  $\pi$  de la liaison 7-7' et par la conformation pseudoaxiale du  $\text{NCH}_3$ . Cette position est due à l'existence de ces liaisons hydrogène et à l'encombrement stérique.

La position pseudoaxiale du  $\text{NCH}_3$  est confirmée en  $\text{rmn } ^{13}\text{C}$  par un effet  $\gamma$  observé sur le C-4, comme en témoignent les valeurs publiées pour la déhydroglaucine (C-4 à 31,2 ppm), la méthyl-7 déhydroglaucine et la *bis*-7,7' déhydroglaucine (C-4 à 24,9 et 26,7 ppm respectivement) (8). Pour l'urabaine [**1**], les carbones 4 et 4' résonnent à 31,3 ppm, pour la *N,N'*-diméthylurabaine

[**1b**], à 27,0 ppm et pour la *N*-méthylurabaine [**1a**], à 31,4 ppm (C-4) et 27,1 ppm (C-4') (5).<sup>3</sup>

Les premiers bisaporphinoïdes naturels, de structure *bis*-4,7' aporphinique, ont été isolés chez une Annonacée, *Polyalthia cauliflora* var. *beccarii* (6). Puis, à partir de deux autres Annonacées, *Popowia pisocarpa* (4) et *O. xylopioides* (5), les premières *bis*-7,7' déhydroaporphines naturelles ont été mises en évidence. Il est important de souligner que dans le cas d'*U. spectabilis* comme dans celui d'*O. xylopioides*, les alcaloïdes ont été isolés à partir d'extraits éthéropétroliques et non à partir des alcaloïdes totaux. Deux des trois alcaloïdes isolés de *U. spectabilis* sont nouveaux, l'unonopsine [**2**] et l'heteropsine [**3**]. L'étude spectrale de ces composés et de leurs produits de *N*-méthylation a permis de prouver leur conformation et l'existence de liaisons intramoléculaires permettant d'expliquer leur faible basicité et les conditions particulières de leur extraction.

#### PARITE EXPERIMENTALE

Les spectres ont été enregistrés sur les appareils suivants: uv, Unicam SP 1800; ir, Perkin-Elmer 257;  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (dans  $\text{CDCl}_3$ ), Bruker (90 MHz) et Bruker WM 250 (250 MHz); sm, Nermag R-10-10-C.

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—Les écorces de tronc d'*U. spectabilis* ont été récoltées au Pérou par P.J.M. Maas en Novembre 1984. Un échantillon d'herbier est déposé à Utrecht (cf collection Maas et coll. 6229).

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.—Les écorces de tronc (1,5 kg) ont été pulvérisées puis extraites dans un appareil de Soxhlet par de l'éther de pétrole. L'extrait, mené à sec par évaporation sous pression réduite, a donné un résidu de 5,2 g. La séparation de ses constituants a été faite par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pur puis des mélanges  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de polarité croissante. Parmi les produits neutres ont été isolés le polycarpol (40 à 50% de l'extrait total), le  $\beta$ -sitostérol (0,5%) et le stigmastérol (0,5%). Les alcaloïdes **1** (2%), **2** (1,5%), et **3** (2%) ont été

<sup>3</sup>Dans Arango *et al.* (5) les valeurs des C-4 et 4' à 29,8 ppm sont erronées et doivent être remplacées par celles indiquées ci-dessus.

séparés et purifiés par ccm préparative (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 98:2).

#### IDENTIFICATION DES COMPOSÉS ISOLÉS.—

Le polycarpol a été identifié après analyse de ses sm et de rmn <sup>1</sup>H (9) par comparaison avec un témoin (F mélangé, co-ccm). Le β-sitostérol et le stigmastérol ont été identifiés, après examen de leur spectre de rmn <sup>1</sup>H, par cpq comparativement à des témoins.

*Urabaine* [1], identifiée par ses données spectrales (5) et comparaison à un échantillon authentique.

#### N-MÉTHYLATION DE L'URABAINÉ [1].—

L'urabaine (19 mg) est mise en solution dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) additionné de 10% MeOH et laissée une nuit à température ambiante en présence d'un large excès de MeI (1 ml). Après évaporation du solvant, le résidu est soumis à une ccm préparative (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 98:2). Deux produits ont été obtenus, la N-méthyl urabaine [1a] (80%) et la N,N'-diméthyl urabaine [1b] (15%). Ces produits sont en tous points identiques à ceux décrits dans (5).

*Unonopsine* [2].—C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, obtenue amorphe; uv λ max (EtOH) nm (log ε) 256 ép. (4,50), 270 (4,59); ir (KBr) ν cm<sup>-1</sup> 3360, 2900, 2820, 1620, 1600, 1580, 1495, 1450, 1380, 1330, 1300, 1210, 1115, 1085, 950, 930; rmn <sup>1</sup>H voir Tableau 1; smie m/z (%) 524 (M<sup>+</sup>, 100), 263 (46), 262 (46), 261 (41), 232 (22), 202 (11).

#### N-MÉTHYLATION DE L'UNONOPSINE [2].—

Par la méthode utilisée pour 1, ont été obtenues la N-méthyl unonopsine [2a] (25%, Rf ≈ 0,75) et la N,N'-diméthyl unonopsine [2b] (75%, Rf ≈ 0,25).

*N-Méthyl unonopsine* [2a].—C<sub>35</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, obtenue amorphe; uv λ max (EtOH) nm (log ε) 235 ép. (4,12), 249 ép. (4,19), 255 (4,25), 261 (4,28), 267 (4,31), 284 ép. (4,02), 335 (3,72), 400 (3,38); rmn <sup>1</sup>H (90 MHz) δ 2,49 (3H, s, NCH<sub>3</sub>-6'), 3,10-3,40 (8H, m, CH<sub>2</sub>-4, 4', 5 et 5'), 6,27 (4H, s, OCH<sub>2</sub>O-1, 2 et 1', 2'), 7,04 (1H, s, H-3), 7,07 (1H, s, H-3'), 7,10-7,40 (6H, m, H-8, 8', 9, 9', 10 et 10'), 9,07 (2H, d, J=8 Hz, H-11 et 11'); smie m/z (%) 538 (M<sup>+</sup>, 100), 276 (34), 269 (17), 263 (22).

*N,N'-Diméthyl unonopsine* [2b].—C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, obtenue amorphe; uv λ max (EtOH) nm (log ε) 235 (4,15), 256 ép. (4,22), 261 (4,23), 276 ép. (4,00), 336 (3,59); rmn <sup>1</sup>H (90 MHz) δ 2,30 (6H, s, NCH<sub>3</sub>-6 et 6'), 3,10-3,40 (8H, m, CH<sub>2</sub>-4, 4', 5 et 5'), 6,27 (4H, s, OCH<sub>2</sub>O-1, 2 et 1', 2'), 7,07 (2H, s, H-3 et 3'), 7,10-7,40 (6H, m, H-8, 8', 9, 9', 10 et 10'), 9,11 (2H, d, J=8 Hz, H-11 et 11'); smie m/z (%) 552 (M<sup>+</sup>, 33), 290 (100), 276 (21).

*Heteropsine* [3].—C<sub>35</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, obtenue amorphe; uv λ max (EtOH) nm (log ε) 256 ép. (4,36), 263

(4,39), 329 (3,75); ir (KBr) ν cm<sup>-1</sup> 3360, 2900, 2840, 1590, 1580, 1490, 1450, 1380, 1330, 1300, 1210, 1120, 1040, 1015, 760; rmn <sup>1</sup>H voir Tableau 1; smie m/z (%) 540 (M<sup>+</sup>, 51), 270 (49), 263 (100), 232 (24).

#### N-MÉTHYLATION DE L'HETEROPSINE [3].—

Par la méthode utilisée pour 1, ont été obtenus trois composés, le mélange des mono N-méthyl heteropsines [3a et 3a'] (40%, Rf ≈ 0,70) et la N,N'-diméthyl heteropsine [3b] (60%, Rf ≈ 0,20).

*N-Méthyl heteropsines* [3a et 3a'].—Ces produits possèdent le même Rf et n'ont pu être séparés. L'analyse du spectre de rmn du mélange indique que les deux composés existent en pourcentage équivalent, le méthoxyle en 1' de chacun des produits apparaissant différencié. Rmn <sup>1</sup>H de 3a (90 MHz) δ 2,49 (3H, s, NCH<sub>3</sub>-6), 3,10-3,40 (8H, m, CH<sub>2</sub>-4, 4', 5 et 5'), 3,98 ou 3,99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1'), 4,07 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-2'), 6,24 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O-1, 2), 7,05-7,10 (2H, m, H-3 et 3'), 7,11-7,45 (6H, m, H-8, 8', 9, 9', 10 et 10'), 9,07 (1H, d, J=8 Hz, H-11), 9,66 (1H, d, J=8 Hz, H-11'). Le spectre de rmn de 3a' (NCH<sub>3</sub>-6') est absolument identique à l'exception de la valeur de résonance du OCH<sub>3</sub> en 1'.

*N,N'-Diméthylheteropsine* [2b].—C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, obtenue amorphe; uv λ max (EtOH) nm (log ε) 242 (4,43), 248 ép. (4,55), 254 (4,61), 259 (4,65), 265 (4,66), 285 ép. (4,37), 331 (4,06); rmn <sup>1</sup>H (90 MHz) δ 2,27 (6H, s, NCH<sub>3</sub>-6 et 6'), 3,05-3,45 (8H, m, CH<sub>2</sub>-4, 4', 5 et 5'), 4,00 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1'), 4,06 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-2'), 6,24 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O-1, 2), 7,07 (1H, s, H-3), 7,13 (1H, s, H-3'), 7,10-7,45 (6H, m, H-8, 8', 9, 9', 10 et 10'), 9,11 (1H, d, J=8 Hz, H-11), 9,68 (1H, d, J=8 Hz, H-11'); smie m/z (%) 568 (M<sup>+</sup>, 68), 553 (11), 306 (72), 290 (100), 284 (28).

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur gratitude au Professeur P.J.M. Maas de l'Institut de Botanique Systématique de l'Université d'État d'Utrecht, pour la récolte et l'identification du matériel végétal ainsi que pour les renseignements ethnopharmacologiques.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275 (1975).
2. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **42**, 325 (1979).
3. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **46**, 761 (1983).
4. A. Jossang, M. Leboeuf, A. Cavé, et T. Sévenet, *J. Nat. Prod.*, **49**, 1028 (1986).
5. G. Arango, D. Cortes, et A. Cavé, *Phytochemistry*, **26**, 1227 (1987).

6. A. Jossang, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5147 (1982).
7. A. Jossang, M. Leboeuf, A. Cavé, T. Sévenet, et K. Padmawinata, *J. Nat. Prod.*, **47**, 504 (1984).
8. L. Castedo, R. Riguera, et F.J. Sardina, *An. Chim. Univ. Al. I. Cuza Iași*, **28**, 103 (1982).
9. M. Hamonnière, A. Fournet, M. Leboeuf, A. Bouquet, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci. Paris. Série C*, **282**, 1045 (1976).

Received 6 May 1987