

TRIVALVONE, UNE NOUVELLE BIS-APORPHINE DES ECORCES DE
*TRIVALVARIA MACROPHYLLA*¹DIEGO CORTES,* DANIEL DAVOUST,²*Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Université de Rouen, 76800 Saint Etienne du Rouvray, France*

A. HAMID A. HADI,

Department of Chemistry, University of Malaya, 59100 Kuala Lumpur, Malaisie

SAW HLA MYINT, REYNALD HOCQUEMILLER, et ANDRÉ CAVÉ

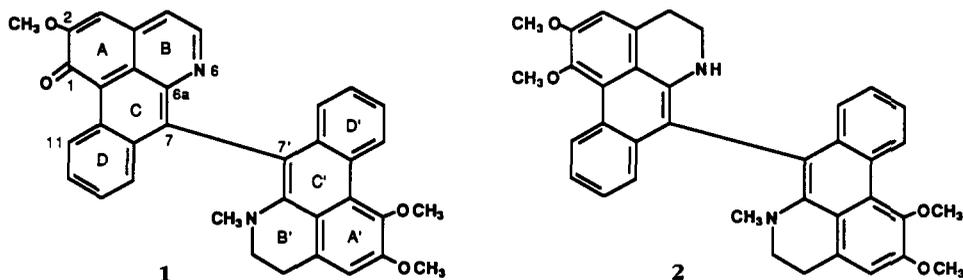
*Laboratoire de Pharmacognosie, URA 496 CNRS, Faculté de Pharmacie,
Université Paris-Sud, 92290 Châtenay-Malabry, France*

ABSTRACT.—Trivalvone [1] is the first example of a bis-aporphine dimer alkaloid with only one 1-oxoquinoid monomer. The structure of trivalvone [1] has been definitively elucidated by ¹H nmr at 400 MHz and ¹³C nmr at 100 MHz. In addition, 11 isoquinoline alkaloids have been isolated from *Trivalvaria macrophylla*: 1 known bis-dehydroaporphine (*N*-methylurabaine), 1 new (norisocorytuberine [3]) and 6 known aporphines (isocorytuberine, norcorydine, lauroitsine, boldine, anonaine, and nornuciferine), and 3 known oxoaporphine alkaloids (liriodenine, lysicamine, and oxostephanine). We also report some diagnostic chemical shift data (¹H nmr) for 6 tetrasubstituted aporphine alkaloids in CDCl₃ and C₅D₃N.

Le genre *Trivalvaria* (Annonaceae), est constitué par six espèces originaires du sud-est asiatique (1). Nous avons récolté les écorces de *Trivalvaria macrophylla* (Bl.) Miq., arbre de 6 m de haut, dans la forêt humide de l'île de Bornéo dans le cadre d'un programme de collaboration entre le CNRS (ICSN/Gif) et l'Université de Malaisie (2). Cette espèce, localisée uniquement sur les îles de Java et Bornéo, est la plus abondante du genre (1, 3). Nous avons étudié la composition alcaloïdique des écorces de tiges de *T. macrophylla*. Jusqu'à présent, aucune espèce de ce genre n'a fait l'objet d'une étude chimique.

RESULTATS ET DISCUSSION

A partir des écorces de *T. macrophylla*, nous avons procédé classiquement à l'obtention des alcaloïdes totaux sous forme de bases (2, 18%). Douze alcaloïdes différents ont été isolés et purifiés par des méthodes chromatographiques (Tableau 1); leurs structures



¹Partie 95 dans la série "Alcaloïdes des Annonacées." Pour la partie 94, voir D. Cortes, M. Y. Torrero, M. P. D'Ocon, M. L. Candenias, A. Cavé, et A. H. A. Hadi, *J. Nat. Prod.*, **53**, 503 (1990).

²Laboratoire de Chimie Organique, Service RMN, URA 464 CNRS, Université de Rouen, 76134 Mont Saint-Aignan, France.

TABLEAU 1. Alcaloïdes de *Trivalvaria macrophylla*.

Type	Alcaloïde	Teneur ^a
Bis-aporphines	trivalvone [1] ^b	0,2
	N-méthylurabaïne [2]	0,1
Aporphines tétrasubstituées	norisocorytubérine [3] ^b	23,5
	isocorytubérine [4]	1,5
	norcorydine [5]	7
	laurolitsine (norbaldine) [6]	25
	boldine [7]	20
Aporphines disubstituées	anonaïne	1
	nornuciférine	0,5
Oxoaporphines	liriodénine	4
	lysicamine	5
	oxostéphanine	0,5

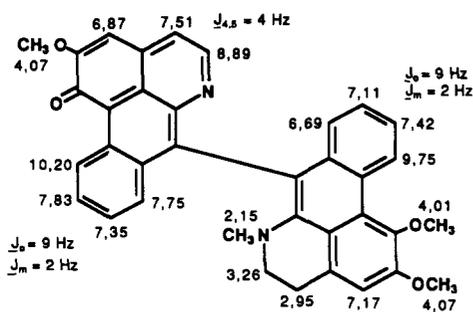
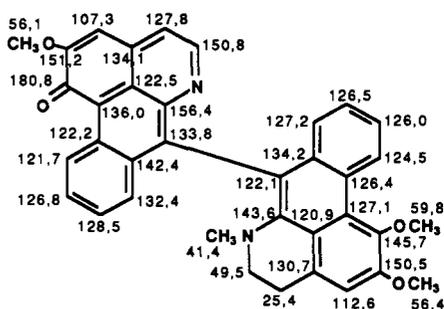
^aTeneur exprimée en % par rapport aux alcaloïdes totaux.

^bAlcaloïdes nouveaux.

ont été déterminées par des méthodes spectroscopiques. Un des alcaloïdes dimères identifiés, la trivalvone [1], est un alcaloïde isoquinoléique nouveau. Les autres alcaloïdes isoquinoléiques isolés sont connus, à l'exception de la norisocorytubérine [3]. D'autre part, nous avons confirmé la localisation des substituants sur le squelette des aporphines tétrasubstituées, par l'étude des différences entre les déplacements chimiques, en δ en ^1H , des spectres enregistrés en CDCl_3 et en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

La trivalvone [1], un des alcaloïdes minoritaires isolés des écorces de *T. macrophylla* (Tableau 1), a une structure originale. Dans son spectre de masse en impact électronique, on peut déjà s'apercevoir qu'il s'agit d'une structure dimère d'aporphine, puisqu'on constate un pic à m/z 552 et l'absence de fragments importants entre 552 et 292 (4). L'existence dans le sm en ionisation chimique (NH_3), d'un pic à m/z 553 (100%) $[\text{M} + 1]^+$, confirme la masse moléculaire de la trivalvone: 552. D'autre part, le spectre uv de 1 est compatible avec un squelette 6a,7-déhydroaporphine substituée en position 7 (5,6). Une bande à 1625 cm^{-1} dans le spectre ir, ainsi qu'un signal de carbonyle en δ en ^{13}C (voir plus loin), permettent d'envisager pour 1 une structure oxoquinoïde du type bipowinone (7). Cependant, l'étude des spectres de δ en ^1H et ^{13}C montre qu'il s'agit d'une structure non symétrique, donc différente de celle de la bipowinone; bis-1-oxoquinoïde-aporphine.

En effet, sur le spectre de ^1H - δ (voir 1, ^1H δ), on observe trois singulets à champ fort: deux de trois protons chacun à δ 2,15 et δ 4,01 et un troisième de six protons à δ 4,07, correspondants à trois OMe et un NMe. Le reste des signaux fait penser

1 ^1H δ , CDCl_3 (400 MHz, Bruker)1 ^{13}C δ , CDCl_3 (100 MHz, Bruker)

aux protons aromatiques d'une bis-aporphine asymétrique (4), non substituée sur le cycle D (6). Par découplage ^1H - ^1H des signaux des protons aromatiques, on peut mettre en évidence trois systèmes différents. Un système AB (2d, à δ 8,89 et δ 7,51), avec une constante de couplage de 4 Hz, peut être attribué aux protons α,β de l'azote du noyau pyridinique d'une aporphine 1-oxoquinoïde du type bipowinone (7). Deux autres systèmes de quatre protons chacun sont facilement assignés aux protons aromatiques des deux monomères aporphiniques non substitués sur les cycles D et D' (6). La trivalvone [1] a donc un squelette du type 7,7'-bisaporphine constitué par un monomère 1-oxoquinoïde-2-méthoxyaporphine du type bipowinone (7), et un autre monomère 1,2-diméthoxy-*N*-méthyl-6a,7-déhydroaporphine, du type *N*-méthylurabaïne [2], alcaloïde isolé pour la première fois des écorces d'*Oxanda xylopioides* Diels (6) et trouvé aussi dans les écorces de *T. macrophylla*. L'assignation correcte des protons aromatiques des noyau D et D' a pu être établie grâce à l'observation d'un effet nOe entre le OMe le plus blindé, donc celui qui est en position 1' (à δ 4,01), et qui appartient à la partie non quinoïde de la molécule (6), et son proton voisin qui est en position 11' (à δ 9,75). La corrélation déjà établie entre le H-11' et le reste des protons du cycle D', permet d'attribuer sans ambiguïté les signaux de la totalité du spectre du ^1H de 1.

Le spectre de rmn du ^{13}C confirme l'hypothèse d'une structure bis-aporphine (36 carbones). L'assignation des carbones a été effectuée, d'une part par comparaison avec les données de la littérature (4,6,7), et d'autre part grâce à l'enregistrement des spectres du ^{13}C SPIN ECHO et de corrélation ^1H - ^{13}C à longue distance (COLOC) qui permet l'assignation des carbones quaternaires (voir 1, ^{13}C -rmn). On peut remarquer la présence d'un signal de carbonyle conjugué à δ 180,8 ainsi que l'absence des signaux vers δ 103 caractéristiques du C-7 chez les 6a,7-déhydroaporphines non substituées en position 7 (7,8), remplacés par deux signaux (δ 122,1 et δ 133,8) correspondant aux carbones quaternaires C-7 et C-7'.

La trivalvone [1] est donc une bis-aporphine originale formée par un monomère oxo-1 quinoïde méthoxylé en 2 et un autre monomère déhydroaporphinique, diméthoxylé en 1' et en 2'.

Par ailleurs, les cinq aporphines majoritaires des écorces de *T. macrophylla* sont des aporphines tétrasubstituées mono- et diphénoliques. Pour placer correctement les OH sur les cycles A et D de ces produits, nous avons mesuré les différences de déplacements chimiques en rmn du ^1H , entre les spectres enregistrés dans CDCl_3 et dans la pyridine- d_5 (voir Figure 1). Grâce à l'effet de solvant induit par la pyridine- d_5 , des différences significatives avaient-été trouvées dans les déplacements chimiques des protons situés en ortho, meta, et para des hydroxyles phénoliques (9-11). Après les résultats obtenus (voir Figure 1) avec trois aporphines 1,2,10,11-tétrasubstituées 3, 4 et 5 et avec trois aporphines 1,2,9,10-tétrasubstituées 6, 7, et 8 nous pouvons constater notamment que: (a) D'une manière générale, la pyridine provoque un déblindage des protons en ortho des OH phénoliques. Lorsque les OH sont "bloqués," le déblindage est moins important (OH méthylés) ou presque inexistant (OH acétylés). Le déblindage observé sur le H-11 (6, 7, et 8) n'est pas dû uniquement à l'effet ortho, mais aussi aux substituants en position 1 (effet para) et 9 (effet meta). (b) Si le H-9 n'est pas substitué (produits 3, 4, et 5), on remarque l'existence d'un système AB (2d, H-8 et H-9) caractéristique des aporphines 1,2,10,11-tétrasubstituées, non hydroxylées en position 11 (12).

PARTIE EXPERIMENTALE

ISOLEMENT D'ALCALOÏDES DES ECORCES DE *T. MACROPHYLLA*.—Les écorces de tiges ont été récoltées en Malaisie, sur l'île de Bornéo, dans la région de Sabah à Lahad Datu en Juin 1984. Un échantillon d'herbier est conservé au Museum de l'Université de Malaya à Kuala Lumpur en Malaisie. Les alcaloïdes to-

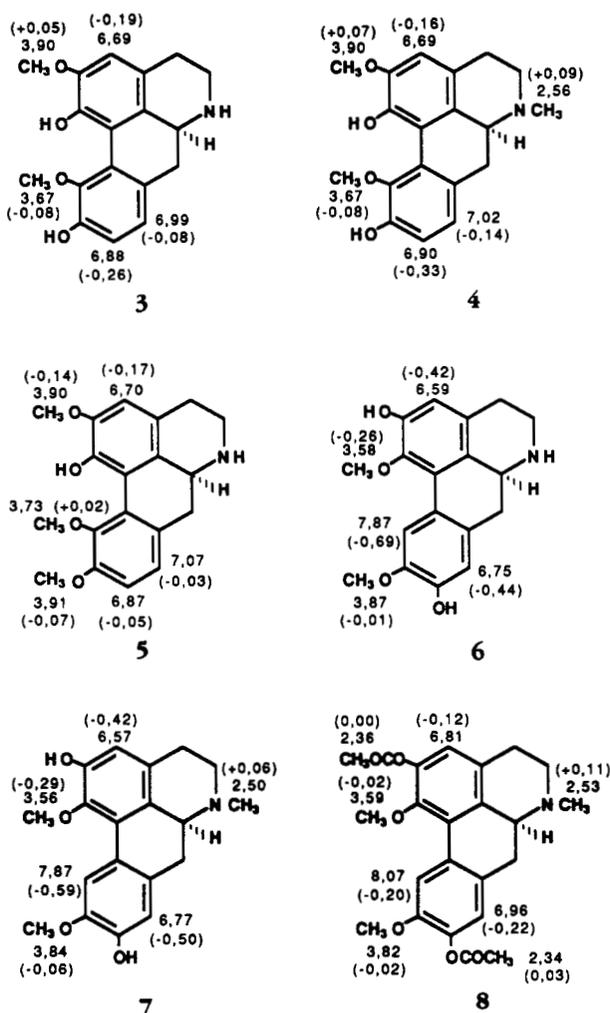


FIGURE 1. Données ^1H rmn, CDCl_3 , 200 MHz Bruker, des aporphines tétrasubstituées: Effets de solvant induits par la pyridine; entre parenthèses: (δ CDCl_3 - δ $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$). $J_o = 7,85$ Hz, système AB (produits 3, 4, et 5).

taux (2,18%) ont été obtenus de façon habituelle (10), séparés par chromatographie sur colonne et identifiés par des méthodes spectroscopiques. Douze alcaloïdes ont été identifiés (voir Tableau 1).

TRIVALVONE [1].— $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$; uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 230 (4,78), 262 (4,74), 276 ép (4,70), 326 (4,13), 388 (4,06), 462 (4,08); ir ν max (film) 2910, 1625, 1590, 1450, 1300, 1265, 1230, 1115, 1065, 745 cm^{-1} ; sm ic (NH_3) 553 $[\text{M} + 1]^+$; sm ie m/z (%) 552 (32), 538 (2), 292 (6), 291 (15), 277 (24), 275 (67), 261 (60), 260 (100), 246 (74), 232 (33), 217 (25); ^1H rmn et ^{13}C rmn voir 1, ^1H et ^{13}C .

(+)-NORISOCORYTUBERINE [3].— $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$; $[\alpha]_D + 170$ ($c = 0,03$, EtOH); uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 220 (4,50), 264 ép (4,06), 273 (4,08), 305 (3,82); (EtOH + NaOH) 228 (4,47), 252 ép (4,29), 278 ép (3,92), 330 (3,71); ir ν max (film) 2920, 1580, 1450, 1425, 1225, 1115, 1020, 745 cm^{-1} ; sm ie (%) $[\text{M}]^+$ 313 (100), 312 (54), 298 (27), 296 (33), 284 (13), 282 (66); ^1H rmn voir Figure 1.

REMERCIEMENTS

Nous remercions J. R. Deverre et T. Sévent (ICSN-CNRS/Gif sur Yvette) pour la récolte et la fourniture du matériel végétal.

BIBLIOGRAPHIE

1. R.E. Fries, in: "Die natürlichen Pflanzenfamilien." Ed. par A. Engler et K. Prantl, 2ème éd., Dunker et Humbolt, Berlin, 1959, pp. 140-141.
2. L.E. Teo, G. Pachiaper, K.C. Chan, H.A. Hadi, J.F. Weber, J.R. Deverre, B. David, et T. Sévenet, *J. Ethnopharmacol.*, **28**, 63 (1990).
3. J. Sinclair, *Garden's Bulletin (Singapore)*, **14**, 149 (1955).
4. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **51**, 1025 (1988).
5. D. Cortes, A. Ramahatra, H. Dadoun, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci., Ser. 2*, **299**, 311 (1984).
6. G. Arango, D. Cortes, et A. Cavé, *Phytochemistry*, **26**, 1227 (1987).
7. A. Jossang, M. Leboeuf, A. Cavé, et T. Sévenet, *J. Nat. Prod.*, **49**, 1028 (1986).
8. G.R. Lenz et F.J. Koszyk, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1297 (1984).
9. G. Severini Ricca et C. Casagrande, *Gazz. Chim. Ital.*, **109**, 1 (1979).
10. M. Leboeuf, D. Cortes, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci., Ser. 2*, **295**, 191 (1982).
11. M. Leboeuf, D. Cortes, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *Planta Med.*, **48**, 234 (1983).
12. S.F. Hussain, M.T. Siddiqui, H. Guinaudeau, et M. Shamma, *J. Nat. Prod.*, **52**, 428 (1989).

Received 15 December 1989