

## **Alcaloïdes des Annonacées, 96. Déhydroxylophine et Déhydrocorytenchine, Nouveaux Alcaloïdes Isoquinoléiques Isolés de *Xylophia vieillardi***

Akino Jossang, Michel Lebœuf, André Cavé, and Jacques Pusset

*J. Nat. Prod.*, **1991**, 54 (2), 466-472 • DOI:

10.1021/np50074a018 • Publication Date (Web): 01 July 2004

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on April 4, 2009

### **More About This Article**

---

The permalink <http://dx.doi.org/10.1021/np50074a018> provides access to:

- Links to articles and content related to this article
- Copyright permission to reproduce figures and/or text from this article



**ACS Publications**  
High quality. High impact.

Journal of Natural Products is published by the American  
Chemical Society, 1155 Sixteenth Street N.W., Washington,  
DC 20036

## ALCALOÏDES DES ANNONACÉES, 96. <sup>1</sup> DÉHYDROXYLOPINE ET DÉHYDROCORYTENCHINE, NOUVEAUX ALCALOÏDES ISOQUINOLÉIQUES ISOLÉS DE *XYLOPIA VIEILLARDI*

AKINO JOSSANG, MICHEL LEBCEUF, ANDRÉ CAVÉ,\*

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

et JACQUES PUSSET

Laboratoire des Plantes médicinales du CNRS, Parc Montravel, Noumea, Nouvelle-Calédonie

**ABSTRACT.**—From the New Caledonian *Xylophia vieillardii*, two new isoquinoline alkaloids, dehydroxylophine [1], a dehydroaporphine, and dehydrocorytenchine [2], a protoberberine, have been isolated and characterized, in addition to twenty-five known isoquinoline, benzyloisoquinoline, aporphinoid, and protoberberine type alkaloids. The structures of the new compounds were determined by spectroscopic analysis. Unambiguous <sup>1</sup>H-nmr assignments of 2,3,10,11-substituted phenolic tetrahydroprotoberberines in CF<sub>3</sub>COOD are also reported.

Les *Xylophia* constituent au sein des Annonacées un genre important par le nombre des espèces, environ 150, présentes dans les régions tropicales de l'ancien et du nouveau monde (1). Appartenant à la sous-famille des Annonoideae, tribu des Unoneae, le genre *Xylophia* est classé par Fries (1) en compagnie de dix autres genres dans le "groupe des *Xylophia*," tandis que d'autres botanistes le rangent dans la sous-tribu des *Xylophineae* (2).

Deux espèces de *Xylophia*, *Xylophia pancheri* Baill. et *Xylophia vieillardii* Baill. (3), sont endémiques de Nouvelle-Calédonie. Le contenu alcaloïdique de la première espèce a été étudié il y a quelques années (4); la composition de *X. vieillardii*, non encore décrite, fait l'objet de la présente publication.

### RÉSULTATS ET DISCUSSION

Notre étude a porté sur un échantillon d'écorces de tronc. Les alcaloïdes bruts, extraits de façon classique à partir des écorces séchées et pulvérisées, sont constitués à la fois par des alcaloïdes secondaires et tertiaires (teneur 0,33%) et par des bases quaternaires (teneur 0,14%). Par des chromatographies successives sur colonne et sur plaques préparatives de silice, 27 alcaloïdes possédant tous un squelette isoquinoléique ont été séparés.

Deux de ces alcaloïdes, la déhydroxylophine [1] et la déhydrocorytenchine [2], ont été isolés ici pour la première fois à l'état naturel. Les vingt-cinq autres sont des alcaloïdes connus et ils ont été identifiés par analyse de leurs données spectrales et par comparaison à des témoins: (a) isoquinoléines simples: corypalline, pycnarrhine, et backebergine (6,7-diméthoxyisoquinoléine) (5); (b) benzyltétrahydroisoquinoléines: (-)-*N*-méthylcoclaurine et (+)-reticuline (6); (c) aporphines: (-)-xylophine, (-)-anolobine, (+)-norglaucine, (+)-nornantenine, (-)-calycinine, (+)-isoboldine, (+)-corytuberine, et (+)-magnoflorine (7-9); (d) oxoaporphines: lanuginosine et oxoglaucine (7); (e) protoberbérines: déhydrodiscretine et pseudopalmatine (10); et (f) tétrahydroprotoberbérines: (-)-corydalmine, (-)-corypalmine, (-)-tétrahydropalmatine, (-)-corytenchine, (-)-discretine, (-)-coreximine, (-)-11-déméthyl discretine, et (-)-xylopinine (6, 11-13).

\*Pour Partie 95, voir D. Cortes, D. Davoust, A.H.A. Hadi, S.H. Myint, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **53**, 862 (1990).

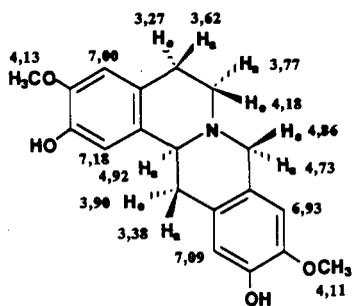


hypochrome dû à la présence de l'ion phénate dans la bétaine (15). Le spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  de **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz) est en accord avec un squelette protoberbérinique substitué par des groupes oxygénés en 2, 3, 10, et 11; outre trois singulets de méthoxyles, il comporte deux triplets de 2 protons à 3,18 et 4,54 ppm,  $J = 6$  Hz (5- et 6- $\text{CH}_2$ ) et six singulets de un proton correspondant aux protons aromatiques en 1, 4, 8, 9, 12, et 13, dont les deux plus fortement déblindés, à 8,62 et 7,93 ppm, sont attribuables respectivement aux protons en 8 et en 13. Les mesures d'effets nucléaires Overhauser, indiqués autour de la formule **2A**, ont permis d'attribuer tous les signaux et d'identifier ainsi l'alcaloïde **2** à la déhydrocorytenchine. Cette structure a été confirmée par réduction de **2** au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , conduisant à la corytenchine, elle-même isolée de ce *X. vieillardi* et également préparée par synthèse (voir ci-après). La déhydrocorytenchine [**2**] a été précédemment synthétisée (16), mais elle n'avait pas été auparavant isolée à l'état naturel. Il est à noter que sur le spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  de la déhydrocorytenchine sous sa forme bétaine **2A**, la présence de l'anion phénate en 11 entraîne un certain blindage des protons en 8, 9, 12, et 13 par rapport aux valeurs observées pour les protoberbérines sous forme phénolique en 11 (17). Lorsque le spectre de  $\text{rmn}$  de la déhydrocorytenchine est enregistré dans l'acide trifluoroacétique, la protonation du phénate en phénol entraîne une normalisation de la position de ces signaux.

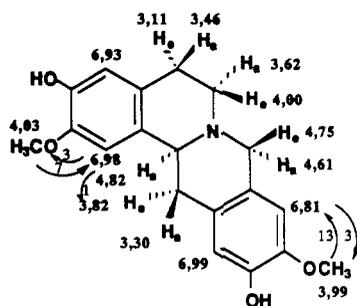
La composition alcaloïdique de ce *X. vieillardi* apparaît particulièrement complexe par le nombre des alcaloïdes isolés. Comme dans le cas des autres espèces de *Xylophia* précédemment étudiées, les aporphinoïdes sont largement représentés, tout particulièrement les noraporphines; mais on doit noter ici la présence de calycinine, noraporphine meta-9,11-disubstituée rare, jamais encore signalée dans un *Xylophia*. De plus, la présence de nombreuses protoberbérines et tétrahydroprotoberbérines dans ce *X. vieillardi* le distingue nettement de l'autre espèce néo-calédonienne, *X. pancheri*, dans laquelle ce type structural d'alcaloïde isoquinoléique est totalement absent (4).

La détermination de la structure des alcaloïdes tétrahydroprotoberbériniques mono ou diphenoliques est souvent délicate en l'absence de témoins authentiques. En effet, ces alcaloïdes, à l'état cristallisé, ne sont en général pas suffisamment solubles dans  $\text{CDCl}_3$  pour permettre l'enregistrement de leurs spectres de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  à basse résolution. Cette difficulté peut être surmontée par addition de  $\text{CD}_3\text{OD}$  au  $\text{CDCl}_3$ ; mais, selon la proportion de  $\text{CD}_3\text{OD}$  contenue dans la solution, ou la quantité de solvant de cristallisation éventuellement retenu par l'alcaloïde, les déplacements chimiques de certains des protons aromatiques varient de façon notable, rendant aléatoire l'identification du produit et amenant ultérieurement à des révisions de structure (11, 18). Depuis peu seulement, les attributions certaines des résonances des protons aromatiques de quelques tétrahydroprotoberbérines phénoliques substituées en 2, 3, 10, et 11 ("pseudotétrahydroprotoberbérines") ont pu être effectuées par étude des effets nucléaires Overhauser et des couplages à longue distance en  $\text{rmn } ^1\text{H}$  à haute résolution (19, 20).

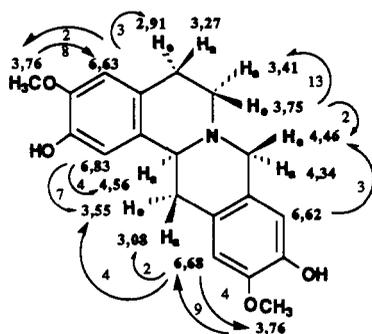
Il nous a paru utile d'enregistrer systématiquement le spectre des alcaloïdes tétrahydroprotoberbériniques en solution dans l'acide trifluoroacétique deutérié; dans ces conditions, les déplacements chimiques des protons sont stables et reproductibles, ce qui permet de surmonter les difficultés indiquées précédemment. C'est ainsi qu'ont été enregistrés les spectres de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  de six tétrahydroprotoberbérines, monophénoliques ou diphenoliques, substituées en 2, 3, 10, et 11. Deux d'entre elles, la coreximine [**3**] et la discretine [**8**], sont des témoins authentiques d'alcaloïdes naturels isolés antérieurement; les quatre autres, la 11-*O*-déméthyl discretine [**4**], la govadine [**5**], la 10-*O*-déméthyl discretine [**6**], et la corytenchine [**7**] ont été synthétisées, selon un schéma réactionnel classique (12, 18, 21, 22), par condensation de Mannich entre le formaldéhyde et les benzyltétrahydroisoquinoléines appropriées, celles-ci étant elles-mêmes obtenues à partir des phényléthylamines et des acides phénylacétiques convenablement



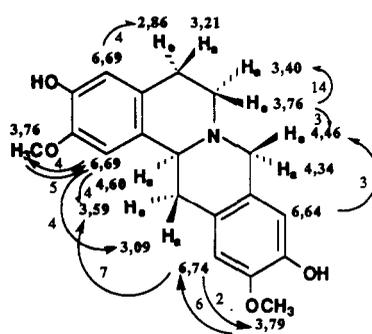
3  
( $\text{rmn } ^1\text{H}$ , TFA, COSY LR, 200 MHz)



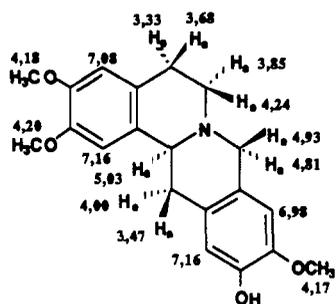
4  
( $\text{rmn } ^1\text{H}$ , TFA, nOe, 360 MHz)



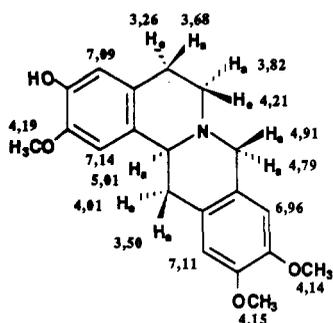
5  
( $\text{rmn } ^1\text{H}$ , TFA, nOe, 360 MHz)



6  
( $\text{rmn } ^1\text{H}$ , TFA, nOe, 360 MHz)



7  
( $\text{rmn } ^1\text{H}$ , TFA, COSY LR, 200 MHz)



8  
( $\text{rmn } ^1\text{H}$ , TFA, COSY LR, 200 MHz)

substitués, via une réaction de Bischler-Napieralski (schéma 1). Par des mesures d'effets nucléaires Overhauser pour les alcaloïdes **4**, **5**, et **6**, et par une étude de  $\text{rmn } ^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  mettant en évidence les couplages à longue distance (COSY LR) pour les alcaloïdes **3**, **7**, et **8**, la totalité des signaux des protons a pu être attribuée de façon certaine. Ces attributions sont reportées autour des formules correspondantes **3-8**.

### PARTIE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRAL.—Les spectres ont été enregistrés sur les appareils suivants: uv, Unicam SP 1800; ir, Perkin-Elmer 257; sm, VG Micromass 70;  $\text{rmn } ^1\text{H}$ , Varian EM 390 à 90 MHz ou Bruker à 200 ou à 360 MHz.

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—Les écorces de tronc de *X. vieillardi* ont été récoltées en mars 1983 en

Nouvelle-Calédonie, le long de la Douthio, sur micaschistes en forêt humide, à environ 150 m d'altitude. Un échantillon d'herbier est déposé sous la référence Pusset-Chauvière 490 au Centre ORSTOM de Noumea.

**EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.**—Le matériel végétal pulvérisé (3,4 kg) est extrait par l'éther de pétrole en Soxhlet, puis le marc est alcalinisé par  $\text{NH}_4\text{OH}$  à 50% et extrait en Soxhlet par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis par MeOH.

L'extrait chlorométhylénique concentré est épuisé par une solution aqueuse de HCl à 2%, puis la phase aqueuse est alcalinisée et extraite par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  jusqu'à réaction de Mayer négative. Après lavage à l'eau des solutions organiques, puis séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre, l'évaporation à sec du solvant sous pression réduite fournit 11,1 g (rendement 0,33%) d'alcaloïdes bruts non quaternaires. Ce mélange alcaloïdique est chromatographié sur colonne [Kieselgel 60 Merck 7734; élution par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  (95:5:0,5)]. L'isolement et la purification des alcaloïdes sont réalisés par des chromatographies successives sur colonne et sur plaques préparatives de Kieselgel 60, avec élution par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  contenant de 3 à 20% de MeOH et 1% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

L'extrait méthanolique est évaporé et le résidu repris par une solution aqueuse de HCl à 5% et, par addition de réactif de Mayer concentré, les alcaloïdes quaternaires sont précipités sous forme d'iodomercures (8,7 g). Ceux-ci sont dissous dans un mélange  $\text{Me}_2\text{CO}$ -MeOH- $\text{H}_2\text{O}$  (6:2:1) et transformés en chlorures par passage à travers une colonne d'Amberlite IRN 78 ( $\text{Cl}^-$ ); le mélange des bases quaternaires (4,9 g; rendement 0,14%) est ainsi obtenu. L'isolement et la purification de ces alcaloïdes sont réalisés par des chromatographies successives sur colonne et sur plaques préparatives de Kieselgel 60, en utilisant comme solvant d'élution un mélange de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  (80:20:0,5 et 70:30:5).

Les alcaloïdes connus, dont les données physiques et spectrales ont été précédemment publiées, ne sont pas décrits ici.

**Déhydroxylopine [1].**—Produit amorphe; teneur exprimée par rapport au matériel végétal 0,001%;  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ; uv  $\lambda$  max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ) 208 (4,13), 244 ép. (4,13), 258 ép. (4,17), 267 (4,20), 290 ép. (3,62), 338 (3,47), 380 ép. (3,20); uv  $\lambda$  max (MeOH + HCl) nm 208, 240 ép., 254, 272, 292, 324 ép., 370 ép.; smic- $\text{NH}_3$   $m/z$  (%)  $[\text{M} + 1]^+$  294 (100); smie  $m/z$  (%)  $[\text{M}]^+$  293 (100), 292 (14), 291 (12), 250 (11), 191 (18), 149 (38); rmn  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz) voir autour de la formule 1.

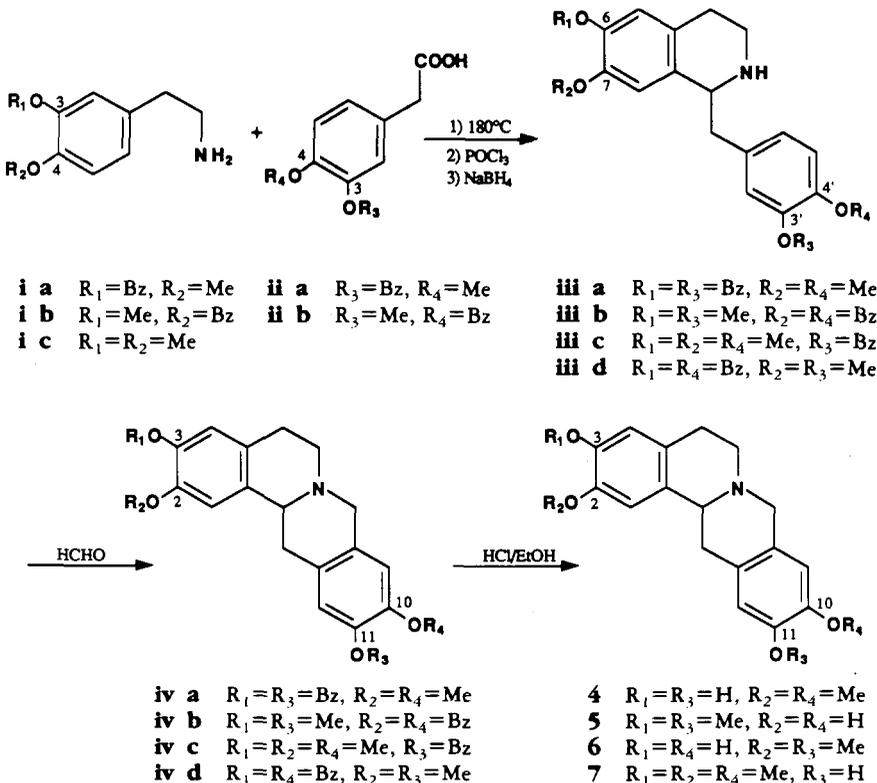


SCHÉMA 1. Synthèse des tétrahydroprotoberbéries 4-7.

**Déhydrocorytenchine [2].**—Isolée sous forme bêtaïne **2A**: cristaux jaunes,  $f$  256–258° (MeOH); teneur exprimée par rapport au matériel végétal 0,003%;  $C_{20}H_{19}NO_4$ ;  $uv \lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ) 208 (3,91), 233 (3,91), 290 (4,27), 318 (4,22), 344 ép. (3,81), 383 (3,76);  $uv \lambda_{max}$  (MeOH + HCl) nm (log  $\epsilon$ ) 240 (3,94), 266 ép. (3,93), 288 (4,29), 313 (4,13), 340 ép. (3,85), 376 (3,48); smie  $m/z$  (%)  $[M + 1]^+$  338 (3),  $[M]^+$  337 (6), 336 (6), 280 (8), 192 (36), 178 (100), 163 (22);  $rmn^1H$  ( $CD_3OD$ , 360 MHz,  $nOe$ ) voir autour de la formule **2A**. Par acidification, la déhydrocorytenchine bêtaïne **[2A]** donne la déhydrocorytenchine phénolique **[2]**:  $rmn^1H$  (TFA, 90 MHz) voir autour de la formule **2**.

**Réduction de la déhydrocorytenchine [2].**—La déhydrocorytenchine **[2]** (6 mg), en solution dans MeOH (2 ml), est réduite par  $NaBH_4$  (20 mg). Après traitement usuel, on obtient la corytenchine (5 mg), identique au produit **7** obtenu par synthèse.

**Synthèse de la 11-O-déméthyl discretine [4].**—La 3-benzyloxy-4-méthoxyphényléthylamine **[i a]** (0,40 g) et l'acide 2-benzyloxy-4-méthoxyphénylacétique **[ii a]** (0,43 g) sont mélangés et chauffés 1 h à 180°. Après traitement usuel (18), l'amide formé (0,43 g) est cyclisé selon Bischler-Napieralski, par chauffage 1 h à reflux dans 10 ml de  $C_6H_6$  avec 1 ml de  $POCl_3$ , puis l'imine formée est réduite par  $NaBH_4$  dans MeOH pour conduire à la 6-benzyloxy-7-méthoxy-1-(3'-benzyloxy-4'-méthoxybenzyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **[iii a]** (0,42 g) (18). La benzyltétrahydroisoquinoléine **iii a** (0,40 g) est chauffée 3 h à reflux avec une solution de HCHO à 30% (12 ml) dans HCl (0,5 ml) et AcOH (12 ml). Après traitement usuel (18), le produit réactionnel est chromatographié sur une colonne de Kieselgel 60; les premières fractions éluées par le mélange  $CH_2Cl_2$ -MeOH- $NH_4OH$  (98:2:0,1) fournissent la tétrahydroprotoberbérine **[iv a]** (0,15 g), dont l'hydrolyse, par chauffage à reflux dans EtOH/HCl concentré (18), conduit à la 11-O-déméthyl discretine **[4]** (92 mg) qui cristallise du MeOH:  $f$  229–231° [lit. (12) 232–233°]; spectre de  $rmn^1H$  (TFA, 360 MHz,  $nOe$ ) voir autour de la formule **4**.

**Synthèse de la govadine [5], de la 10-O-déméthyl discretine [6], et de la corytenchine [7].**—Par un schéma réactionnel identique à celui décrit ci-dessus pour l'obtention de **4**, ces alcaloïdes sont synthétisés: la govadine **[5]** (21, 22) à partir de l'amine **i b** et de l'acide **ii b**, via la benzyltétrahydroisoquinoléine **iii b** et la tétrahydroprotoberbérine **iv b**; la 10-O-déméthyl discretine **[6]** (12, 22) à partir de l'amine **i a** et de l'acide **ii b**, via la benzyltétrahydroisoquinoléine **iii d** et la tétrahydroprotoberbérine **iv d** (12); la corytenchine **[7]** (13, 23, 24) à partir de l'amine **i c** et de l'acide **ii a**, via la benzyltétrahydroisoquinoléine **iii c** et la tétrahydroprotoberbérine **iv c**. Pour les spectres de  $rmn^1H$  (TFA, 360 MHz,  $nOe$ ; ou TFA, 200 MHz,  $^1H$ - $^1H$  COSY LR;  $\delta$  TMS = 0 ppm) voir autour des formules **5**, **6**, et **7**; pour les produits synthétiques **4**–**7**, un des énantiomères est représenté.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur gratitude aux Docteurs Ad. Cavé, CNRS-INSERM, Montpellier, et C. Mérienne, Université de Paris-Sud, Faculté des Sciences d'Orsay, pour l'enregistrement de certains spectres de  $rmn$  ( $nOe$ ,  $^1H$ - $^1H$  COSY LR), ainsi qu'à T. Bécue, S.A.M.M., Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry, pour l'enregistrement de spectres de masse.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. R.E. Fries, in: "Die Natürlichen Pflanzenfamilien." Éd. par A. Engler et K. Prantl, Duncker & Humblot, Berlin, 1959, Vol. 17aII, pp. 108–113.
2. A. Le Thomas, in: "Flore du Gabon." Éd. par A. Aubréville, Museum National d'Histoire Naturelle, Paris, 1969, Vol. 16, pp. 22–25.
3. H. Baillon, *Adansonia*, **8**, 202 (1867–68).
4. M. Niéto, T. Sévenet, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Planta Med.*, **30**, 48 (1976).
5. M.D. Menachery, G.L. Lavanier, M.L. Wetherly, H. Guinaudeau, et M. Shamma, *J. Nat. Prod.*, **49**, 745 (1986).
6. T. Kametani, "The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids," Hirokawa, Tokyo, and Elsevier, Amsterdam-London-New York, 1969.
7. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **38**, 275 (1975).
8. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **42**, 325 (1979).
9. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **46**, 761 (1983).
10. C.H. Chen, T.M. Chen, et C. Lee, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1061 (1980).
11. F.C. Ohiri, R. Verpoorte, et A. Baerheim Svendsen, *Planta Med.*, **49**, 162 (1983).
12. M. Tomita et J. Kunitomo, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **80**, 1245 (1960).
13. T. Kametani, K. Nyu, S. Ikeda, T. Tominaga, et R. Iwaki, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **93**, 1120 (1973).
14. A. Jossang, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Heterocycles*, **26**, 2191 (1987).
15. S.R. Hemingway, J.D. Phillipson, et R. Verpoorte, *J. Nat. Prod.*, **44**, 67 (1981).
16. T. Kametani, M. Takeshita, F. Satoh, et K. Nyu, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **94**, 478 (1974).

17. K. Pachler, R.R. Arndt, et W.H. Baarschers, *Tetrahedron*, **21**, 2159 (1965).
18. E. Brochmann-Hanssen et H.-C. Chiang, *J. Org. Chem.*, **42**, 3588 (1977).
19. A. Cavé, B.K. Cassels, R. Hocquemiller, M. Leboeuf, S. Rasamizafy, F. Roblot, D. Davoust, J.R. Deverre, K.C. Khan, et A.H.A. Hadi, *J. Nat. Prod.*, **49**, 602 (1986).
20. A. Patra, C.T. Montgomery, A.J. Freyer, H. Guinaudeau, M. Shamma, B. Tantisewie, et K. Pharadai, *Phytochemistry*, **26**, 547 (1987).
21. M. Tomita et J. Kunitomo, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **80**, 1238 (1960).
22. H.-C. Chiang et E. Brochmann-Hanssen, *J. Org. Chem.*, **42**, 3190 (1977).
23. S.-T. Lu, T.-L. Su, T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara, et K. Fukumoto, *Heterocycles*, **3**, 459 (1975).
24. S.-T. Lu, T.-L. Su, T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara, et K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 63 (1976).

Received 1 August 1990

### **American Society of Pharmacognosy Research Achievement Award**

The American Society of Pharmacognosy Research Achievement Award is awarded annually if there are candidates of sufficient merit. Candidates must be members of the American Society of Pharmacognosy and must have made distinguished contributions to natural product research. The award consists of a special honorarium of \$2,500 and travel expenses to present the award lecture at an annual meeting of the society.

Nominations of candidates for this award are now being received. A nomination may be made by any member of the ASP and must include a curriculum vitae of the nominee, a list of publications, and a statement emphasizing the nominee's accomplishments and their significance. Attachment of representative reprints may be helpful.

Nominations and inquiries should be received no later than 1 April 1991, and be directed to:

John P.N. Rosazza  
Research Achievement Award Committee  
College of Pharmacy, University of Iowa  
Iowa City, Iowa 52242  
(319)-335-8842