

## ALCALOÏDES DES ECORCES DE L'*UVARIOPSIS GUINEENSIS*

M. LEBOEUF et A. CAVÉ

Laboratoires de Matière Médicale, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 25-Besançon, et Faculté de Pharmacie, 75-Paris, France

(Reçu le 26 janvier 1972)

**Key Word Index**—*Uvariopsis guineensis*; Anonaceae; aporphine alkaloids; uvariopsin; liriodenin.

**Résumé**—Huit alcaloïdes ont été isolés des écorces d'*Uvariopsis guineensis* Keay. Cinq sont des dérivés de l'aminoéthyl-phénanthrène ou 'aporphines ouvertes': l'uvariopsine vient d'être découverte dans *U. solheidii*; les quatre autres, méthoxy-8 uvariopsine, uvariopsamine, noruvariopsamine, N-oxyuvariopsamine, sont nouveaux et leur structure a été établie. Les trois derniers alcaloïdes sont des oxoaporphines: la liriodénine a été identifiée; elle est accompagnée d'un dérivé méthoxylé et d'un autre diméthoxylé, vraisemblablement en 9 et en 8,9.

**Abstract**—Eight alkaloids have been isolated from bark of *Uvariopsis guineensis* Keay. Five of them are derivatives of aminoethylphenanthrene or 'open aporphines': uvariopsin has been found in *U. solheidii*; the other four, 8-methoxyuvariopsin, uvariopsamin, noruvariopsamin, N-oxyuvariopsamin, are new compounds and their structure has been determined, the last three being oxoaporphines. Liriodenin has also been identified along with a methoxy and a dimethoxy derivative, probably the 9 and 8,9 respectively.

LE GENRE *Uvariopsis*, créé en 1933 par Robyns et Ghesquiere<sup>1</sup> appartient à la famille des Annonacées parmi lesquelles il se distingue en particulier par ses fleurs dimères et ses pétales réduits à 4. Ce genre comporte une douzaine d'espèces, toutes de l'Afrique tropicale, parmi lesquelles *U. guineensis*, créé par Keay en 1952<sup>2</sup> lors de sa révision de la flore de l'Afrique occidentale. Son habitat s'étend en Guinée, Sierra-Leone, Libéria et Côte d'Ivoire.

Keay en donne une description détaillée.<sup>2,3</sup> C'est un petit arbre de la région forestière mesurant jusqu'à une douzaine de mètres de hauteur. Les fleurs, fasciculées, très odorantes, sont directement insérées sur le tronc; elles sont unisexuées; les pétales extérieurs sont verdâtres, les pétales intérieurs jaunâtres. Les fruits sont fortement pédicellés. Les feuilles, oblongues à oblongues-lancéolées, progressivement acuminées, mesurent 10–25 cm de long, 5–9 de large et comportent une dizaine de paires de nervures latérales.

*U. guineensis* ne paraît pas jusqu'ici avoir fait l'objet d'une étude chimique. Or l'étude récente<sup>4,5</sup> d'une espèce voisine originaire du Congo-Brazzaville, *U. solheidii*, a révélé la présence d'une classe structurale d'alcaloïdes non encore rencontrée dans cette famille botanique, celle des dérivés de l'amino-éthyl-phénanthrène ou aporphines ouvertes; elle vient s'ajouter aux trois types structuraux connus chez les alcaloïdes déjà isolés des Annonacées: dérivés de l'aporphine, de la benzylisoquinoléine et de la berbérine. Il nous a donc paru intéressant d'étudier la composition alcaloïdique de l'*U. guineensis*.

Les écorces de tronc étudiées ont été récoltées sur des arbres poussant dans la forêt secondaire, en Guinée, près de Sérédou, à une altitude voisine de 1000 m. Les alcaloïdes en ont été extraits selon une technique classique; les bases totales ont été séparées en bases

<sup>1</sup> W. ROBYNS et J. GHESQUIERE, *Ann. Soc. Sci. Brux.* **53B**, 312 (1933).

<sup>2</sup> R. W. J. KEAY, *Revision of the Flora of West Tropical Africa*, *Kew Bull.* (2) 149 (1952).

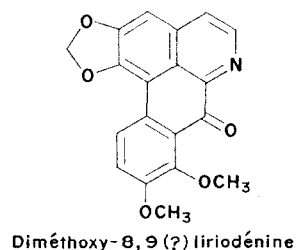
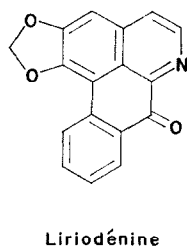
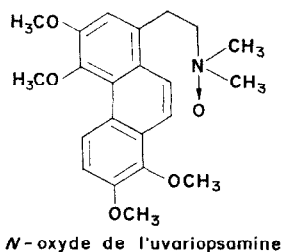
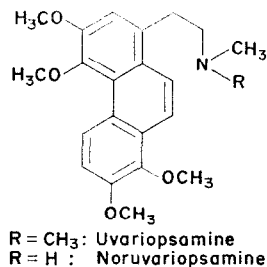
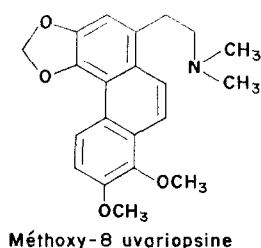
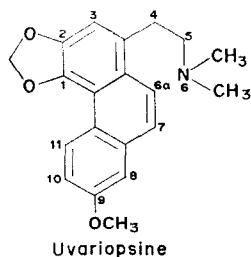
<sup>3</sup> J. HUTCHINSON et J. M. DALZIEL, *Flora of West Tropical Africa* (edited by R. W. J. KEAY) 2nd Edition Rev., Vol. I, p. 50 (1954).

<sup>4</sup> A. BOUQUET, AD. CAVÉ, A. CAVÉ et R. R. PARIS, *Compt. Rend.* **271C**, 1100 (1970).

<sup>5</sup> A. BOUQUET, Thèse Doct., Pharmacie Université, Paris (1970).

non phénoliques (rdt. 5,5 g%), seules étudiées pour l'instant, et en bases phénoliques, n'existant qu'à la très faible teneur de 0,3 g%.

Le totum alcaloïdique non phénolique, analysé par CCM sur gel de silice, semble contenir une dizaine de produits; certaines des taches sont pratiquement confondues. Par chromatographies sur colonne d'alumine et sur plaques préparatives ainsi que par cristallisations fractionnées, huit alcaloïdes, désignés par les lettres *A* à *H*, ont été isolés et leur structure déterminée.



L'alcaloïde *A* n'existe qu'à une faible teneur; ses constantes physiques et ses caractéristiques spectrales ont permis de l'identifier à l'uvariopsine, alcaloïde majeur précédemment isolé des écorces de racines de l'*U. solheidii*.<sup>4,5</sup> C'est le diméthylaminoéthyl-1 méthylènedioxy-3,4 méthoxy-7 phénanthrène.\*

La base *B* est un dérivé méthoxylé de l'uvariopsine qui a été isolé en même temps de l'*U. solheidii* et de l'*U. guineensis*; dans les deux cas sa teneur est faible et nous le décrivons ici pour la première fois.

Cristallisant difficilement dans l'hexane, la base *B* se présente en fines aiguilles incolores, mais devenant rapidement brun-rosé à l'air, 99–100°F; elle fournit un chlorhydrate cristallisant dans le méthanol-éther, 265°F (décomposition). Elle est optiquement inactive. Elle répond à la formule brute C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N; le spectre de masse confirme M = 353; deux pics à m/e = 295 et m/e = 58 correspondent à la perte d'un groupement CH<sub>2</sub> = N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et confirment ainsi la présence du groupement azoté sur la chaîne diméthylaminoéthyle.

L'examen du spectre de RMN de la base *B* montre sa parenté avec l'uvariopsine et permet de placer sans ambiguïté le deuxième groupe méthoxy en position 8. Les signaux relatifs au groupe méthylènedioxy-1,2 (singulet de 2 protons à 6,20 ppm), au proton en 3 (singulet déplacé vers les champs forts à 7,10 ppm), à la chaîne diméthylaminoéthyle

\* Dans un but de simplification, la numérotation adoptée ici pour ces dérivés de l'amino-éthyl-phénanthrène (=aporphines ouvertes) est celle qui est communément utilisée pour le noyau aporphine lui-même: on peut alors considérer l'uvariopsine comme étant la méthylènedioxy-1,2 méthoxy-9 diméthylamino séco-6, 6a aporphine.

(singulet de 6 protons à 2,40 ppm et deux multiplets symétriques, 4 protons, à 2,72 et 3,25 ppm), au méthoxy en 9 (singulet de 3 protons à 3,96 ppm), sont identiques dans les spectres de l'uvariopsine et de la base *B*; on note dans ce dernier cas un méthoxy supplémentaire (singulet de 3 protons à 3,94 ppm) obligatoirement situé sur le cycle *D* du noyau. Or le proton en 11, facilement identifiable car très déplacé vers les champs faibles,<sup>6,7</sup> apparaît toujours sous forme d'un doublet ( $J = 10$  Hz) à 8,95 ppm; ceci implique que la position 10 n'est pas substituée et, de fait, le proton aromatique en 10 apparaît sous forme d'un doublet ( $J = 10$  Hz) à 7,26 ppm. Par conséquent le deuxième groupe méthoxy de la molécule ne peut être qu'en position 8 et la base *B* est donc bien la méthoxy-8 uvariopsine.

La base *C* est l'alcaloïde le plus abondant des écorces de tronc de l'*U. guineensis*; c'est un alcaloïde nouveau pour lequel nous proposons le nom d'uvariopsamine. L'uvariopsamine cristallise très difficilement à l'état de base et aucun point de fusion valable ne peut être indiqué. Elle a été isolée et purifiée à l'état de picrate, se présentant en aiguilles jaune-orangé, 181–182°F. Par passage du picrate sur une colonne d'alumine, on obtient la base sous forme d'une huile incolore brunissant rapidement à l'air, optiquement inactive. L'uvariopsamine donne également un iodométhylate cristallisé dans l'acétone, 230°F, (décomposition).

La parenté de l'uvariopsamine avec les deux alcaloïdes précédents se déduit de l'examen des spectres de masse et de RMN. L'uvariopsamine répond à la formule brute  $C_{22}H_{27}O_4N$ ; le poids moléculaire, 369, est confirmé par le spectre de masse qui, en plus du pic moléculaire, présente des fragmentations remarquables à  $m/e = 339$  (M-30), 311 (M-58), 281 (M-30-58), 58 (pic de base). La structure de l'uvariopsamine découle de l'analyse du spectre de RMN. Celui-ci présente: à 2,36 ppm un singulet (6 protons) et à 2,70 et 3,20 ppm deux multiplets symétriques (4 protons), provenant de la chaîne  $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ ; à 3,83 et 3,97 ppm deux singulets (respectivement 3 et 9 protons) attribuables à quatre groupes méthoxy; à 7,10 ppm le singulet du proton en 3; à 7,23 et 9,30 ppm les deux doublets ( $J = 10$  Hz) correspondant respectivement aux deux protons aromatiques en 10 et 11; enfin, à 7,76 et 7,90 ppm le système *AB* ( $J = 10$  Hz) formé par les deux protons en 6a et 7. On voit donc que la seule différence entre l'uvariopsamine et la méthoxy-8 uvariopsine provient du remplacement du groupe méthylènedioxy-1,2 par deux groupes méthoxy en 1 et 2. On remarquera seulement que ce changement entraîne en RMN un déplacement du signal du proton en 11 vers les champs faibles (9,30 ppm au lieu de 8,95); de plus le méthoxy en 1 s'individualise bien car, parmi les quatre, il est le plus déplacé vers les champs forts, ce qui est prévisible.<sup>6</sup> L'uvariopsamine est donc la tétraméthoxy-1,2,8,9 diméthylamino séco-6, 6a aporphine.

Lorsque le spectre de RMN est effectué dans  $CDCl_3$  sur le picrate d'uvariopsamine, et non sur la base, des différences notables sont relevées: le singulet du groupe N  $(CH_3)_2$  apparaît à 3,02 ppm; les deux méthylènes de la chaîne amino-éthyle sont regroupés en un singulet élargi centré sur 3,51 ppm; les quatre méthoxy donnent trois singulets respectivement à 3,88 (3 protons), 4,01 (3 protons) et 4,04 ppm (6 protons); les doublets des deux protons en 10 et 11 sont peu déplacés (7,30 et 9,30 ppm); par contre le singulet du proton en 3 est nettement repoussé vers les champs faibles (singulet à 7,26 ppm) et le système *AB* des deux protons en 6a et 7, à 7,65 et 8,00 ppm ( $J = 10$  Hz) est plus étalé. Lorsque ce spectre du picrate est réalisé dans le diméthyl-sulfoxyde, il y a coalescence des signaux du système *AB* et les deux protons en 6a et 7 donnent un seul singulet à 7,92 ppm.

<sup>6</sup> W. J. BAARSCHERS, R. R. ARNDT, K. PACHLER, J. A. WEISBACH et B. DOUGLAS, *J. Chem. Soc.* 4778 (1964).

<sup>7</sup> S. R. JOHNS, J. A. LAMBERTON et A. A. SIOUMIS, *Austral. J. Chem.* 19, 2339 (1966).

La base *D* n'existe qu'en très faible quantité; comme dans le cas de l'uvariopsamine, elle ne cristallise pas bien et elle a été isolée et purifiée grâce à sa transformation en picrate, 224–225°F. Le spectre de masse indique son poids moléculaire,  $M = 355$ ; de plus, à la place du pic à  $m/e = 58$ , apparaît une fragmentation à  $m/e = 44$  correspondant au groupement  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{HCH}_3$ ; il semble donc que la base *D* est une noruvariopsamine.

Cette hypothèse est confirmée par le spectre de RMN: il présente les mêmes signaux que celui de l'uvariopsamine, à l'exception du singulet du groupe  $\text{NCH}_3$  qui ne représente plus que 3 protons au lieu de 6. La base *D* ou nor-uvariopsamine est donc la tétraméthoxy-1,2,8,9 méthylamino séco-6, 6a aporphine.

La base *E* constitue, avec l'uvariopsamine, le deuxième alcaloïde important des écorces de l'*U. guineensis*. Cet alcaloïde, nettement plus polaire, cristallise très difficilement dans l'acétone additionnée d'éther. Sa formule brute est  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ . Il fournit un picrate cristallisant bien dans le méthanol et l'acétone, 184–185°F; les tentatives pour réobtenir la base à partir du picrate par passage sur alumine sont restées infructueuses.

Sur le spectre de masse, le pic moléculaire ( $M = 385$ ) n'est pas visible; mais ce spectre présente deux pics importants à  $m/e = 369$  ( $M-16$ ) et 324, ce dernier correspondant à un fragment vinylique provenant d'une élimination de la fonction aminée de type Cope. Ces fragmentations suggèrent une fonction *N*-oxyde; cette hypothèse est renforcée par la présence d'une bande à  $965\text{ cm}^{-1}$  dans le spectre IR de l'alcaloïde *E*.<sup>8</sup>

Le spectre de RMN de la base *E* apporte des précisions intéressantes par sa ressemblance très grande avec celui du picrate d'uvariopsamine. La chaîne diméthylaminoéthyle apparaît ici sous forme de deux singulets élargis, l'un de 6 protons à 3,35 ppm et l'autre de quatre protons à 3,62 ppm; quatre méthoxy donnent quatre singulets à 3,85, 3,90, 3,97 et 3,98 ppm; les autres signaux sont identiques à ceux donnés par le picrate d'uvariopsamine. La base *E* possède donc une structure très proche de celle de l'uvariopsamine, la seule modification se situant au niveau du groupe diméthylamino.

La preuve définitive de sa structure *N*-oxy est apportée par sa synthèse à partir de l'uvariopsamine: celle-ci, oxydée par l'eau oxygénée dans le méthanol à reflux, fournit quantitativement la base *E* qui est donc bien la *N*-oxyuvariopsamine.

D'après le spectre de RMN effectué sur les solutions-mères de cristallisation, il semble que la *N*-oxyuvariopsamine soit accompagnée d'une très faible quantité de *N*-oxyuvariopsine, mais celle-ci n'a pas pu être isolée et son existence n'est donc pas démontrée.

Les trois derniers alcaloïdes isolés (*F*, *G* et *H*) de l'*U. guineensis* n'existent qu'en très faible pourcentage; ils appartiennent au groupe des oxo-aporphines. Outre leurs données spectrales (IR et UV), ces alcaloïdes présentent plusieurs caractéristiques rendant leur détection aisée: faible solubilité dans la plupart des solvants; fluorescence des solutions; coloration rouge-vif donnée en présence d'un acide minéral dilué ( $\text{HCl}$  ou  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ); coloration noire des taches en CCM après révélation par le réactif de Dragendorff.

La chromatographie sur colonne n'a pas permis de séparer les bases *F*, *G* et *H* l'une de l'autre. Le mélange présente dans l'IR une bande intense à  $1660\text{ cm}^{-1}$  (carbonyle conjugué) et dans l'UV des maximums à 249, 271 et 312 nm. Le spectre de masse indique les poids moléculaires des trois constituants du mélange: 275, 305 et 335, suggérant la présence de liriodénine accompagnée d'un dérivé monométhoxylé et d'un dérivé diméthoxylé.

Cette hypothèse est corroborée par l'examen du spectre de RMN du mélange, effectué dans l'acide trifluoroacétique; les signaux provenant de la liriodénine sont très nets: singulet élargi à 6,69 ppm du méthylène-dioxy-1,2, singulet à 7,58 ppm du proton en 3; multiplets

<sup>8</sup> R. MATHIS-NOEL, R. WOLF et F. GALLAIS, *Compt. Rend.* **242**, 1873 (1956).

complexes des protons aromatiques entre 7,63 et 8,92 ppm. Mais ce spectre présente également des signaux à 4,10 et 4,45 ppm, d'intensité très inférieure à celle du méthylène-dioxy, et provenant de groupes méthoxy.

Après des cristallisations successives dans le chloroforme et le méthanol, la liriiodénine a pu être isolée à l'état pur et identifiée avec certitude.<sup>9-11</sup> L'examen des solutions-mères semble indiquer la présence de méthoxy-9 liriiodénine ou oxoxylopine,<sup>12,13</sup> ainsi que du dérivé diméthoxy-8,9. Cette assertion repose sur l'étude, difficile, de la partie complexe du spectre de RMN correspondant aux protons aromatiques, et d'autres part sur des considérations biogénétiques, du fait de l'existence conjointe d'autres alcaloïdes diméthoxylés en 8 et 9. Mais la preuve définitive ne peut être actuellement donnée, ces alcaloïdes n'ayant pu être séparés en raison de leur faible quantité et de la similitude de leur comportement chromatographique.

Au total, cinq aporphines ouvertes ont été isolées des écorces de tronc de l'*U. guineensis*: les deux premières, l'uvariopsine et la méthoxy-8 uvariopsine, venaient d'être découvertes dans *U. solheidii*; les trois autres, l'uvariopsamine, la nor-uvariopsamine et la *N*-oxy-uvariopsamine, très proches l'une de l'autre, sont nouvelles et leur structure a été établie. A côté de ces alcaloïdes existent de petites quantités d'oxoaporphines: la liriiodénine a été isolée; elle est accompagnée d'un dérivé monométhoxylé et d'un autre diméthoxylé, vraisemblablement en 9 et en 8,9.

L'existence de ces alcaloïdes dans *U. guineensis* appelle quelques remarques. La plupart de ces alcaloïdes sont diméthoxylés en position 8 et 9; or ceci est très rare en série aporphinique où les positions 8 et 9 sont rarement substituées, la plupart des substitutions sur le noyau *D* se faisant en 9, 10 et 11. Les seuls exemples apparemment décrits sont ceux de la stéphanine (méthylènedioxy-1,2 méthoxy-8 aporphine) et de la crébanine (méthylènedioxy-1,2 diméthoxy-8,9 aporphine), isolées il y a une vingtaine d'années à partir de divers *Stephania*<sup>14-17</sup> et dont la structure, longtemps discutée, a été prouvée par synthèse.<sup>18,19</sup>

La classe des alcaloïdes dérivant de l'amino-éthyl-phénanthrène ou aporphines ouvertes, qui ne compte jusqu'ici que peu de représentants, se trouve enrichie de quatre nouveaux membres. Des dérivés de ce type ont déjà été décrits chez *Cryptocarya angulata*<sup>20</sup> (Lauracées), *Thalictrum thumbergii*<sup>21</sup> (Renonculacées), *Atherosperma moschatum*<sup>11</sup> (Monimiacées), *Aristolochia argentina*,<sup>22</sup> et dans la famille des Annonacées uniquement chez *Uvariopsis solheidii*.<sup>4,5</sup>

D'un point de vue biogénétique, il semble que ces dérivés aminés de l'éthyl-phénanthrène se forment à partir des aporphines correspondantes;<sup>11</sup> d'autre part, les oxoaporphines sont

<sup>9</sup> M. A. BUCHANAN et E. E. DICKEY, *J. Org. Chem.* **25**, 1389 (1960).

<sup>10</sup> W. I. TAYLOR, *Tetrahedron* **14**, 42 (1961).

<sup>11</sup> I. R. C. BICK et G. K. DOUGLAS, *Austral. J. Chem.* **18**, 1997 (1965).

<sup>12</sup> S. M. KUPCHAN, M. I. SUFFNESS et E. M. GORDON, *J. Org. Chem.* **35**, 1682 (1970).

<sup>13</sup> C. CASAGRANDE et G. MEROTTI, *Farmaco, Ed. sci.* **25**, 799 (1970).

<sup>14</sup> M. TOMITA et H. SHIRAI, *J. Pharm. Soc. Japan*, **62**, 381 (1942).

<sup>15</sup> H. SHIRAI, *J. Pharm. Soc. Japan* **64**, 44 (1944).

<sup>16</sup> M. TOMITA, *J. Pharm. Soc. Japan* **59**, 207 (1939).

<sup>17</sup> M. TOMITA et H. SHIRAI, *J. Pharm. Soc. Japan* **63**, 233 (1943).

<sup>18</sup> M. TOMITA et K. HIRAI, *J. Pharm. Soc. Japan* **77**, 290 (1957).

<sup>19</sup> (a) T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN et C. V. RAMADAS, *J. Chem. Soc.* 983 (1958); (b) M. TOMITA et K. HIRAI, *J. Pharm. Soc. Japan* **78**, 733 (1958).

<sup>20</sup> R. G. COOKE et H. F. HAYNES, *Austral. J. Chem.* **7**, 99 (1954).

<sup>21</sup> E. FUGITA et T. TOMIMATSU, *J. Pharm. Soc. Japan* **79**, 1252 (1959).

<sup>22</sup> H. A. PRIESTAP, E. A. RUVEDA, S. M. ALBONICO et V. DEULOFEU, *Chem. Commun.* 754 (1967).

sans doute formées par oxydation des mêmes aporphines.<sup>1,2</sup> On est donc étonné de trouver dans la même plante, d'une part les amino-éthyl-phénanthrènes, d'autre part les oxo-aporphines, mais pas les aporphines correspondantes; ce fait a déjà été rencontré chez *Atherosperma moschatum*.<sup>11</sup> De plus la substitution du noyau en 8 et 9 pose également un problème biogénétique non encore résolu.

Enfin la liriodénine, alcaloïde connu depuis une douzaine d'années,<sup>9,10</sup> est l'oxo-aporphine qui est le plus souvent isolée. Dans la famille des Annonacées, elle a déjà été rencontrée chez des espèces variées: *Annona reticulata*,<sup>23</sup> *Asimina triloba*,<sup>24</sup> *Xylopija brasiliensis*<sup>13</sup> (où elle est accompagnée de méthoxy-9 liriodénine), *Pseuduvaria grandifolia*,<sup>25</sup> *Schefferomitra subaequalis*,<sup>25</sup> *Annona glabra*.<sup>26</sup>

Il sera intéressant de voir si des aporphines ouvertes seront retrouvées dans d'autres espèces appartenant au genre *Uvariopsis* ou à d'autres genres de la famille des Annonacées.

## EXPERIMENTALE

**Extraction des bases totales.** 1 kg de poudre d'écorces de tronc d'*U. guineensis* est laissé en contact pendant 48 hr, sous agitation et à froid, avec 5 l. d'éther de pétrole. Après filtration, l'éther de pétrole est distillé et laisse un résidu non alcaloïdique pesant 9,40 g qui est éliminé.

Le marc est alcalinisé par 800 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d' $\text{NH}_3$  au demi. On extrait (Soxhlet) par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 l.) jusqu'à réaction de Mayer négative. Les solutions  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sont rassemblées, concentrées sous vide à 250 ml et agitées à  $5 \times 150$  ml HOAc à 10%; les solutions HOAc sont réunies. La phase  $\text{CHCl}_3$ , tirée à sec, laisse un résidu goudronneux qui est repris par de l'EtOH que l'on agite, puis évapore sous pression réduite, en présence de 100 cm<sup>3</sup> HOAc à 10%; cette opération est recommencée  $5 \times$  de suite, jusqu'à réaction de Mayer négative du résidu goudronneux qui est éliminé. L'ensemble des solutions HOAc est alcalinisé par de l' $\text{NH}_3$  diluée et extrait par 1,5 l. de  $\text{CHCl}_3$ . La solution  $\text{CHCl}_3$  des alcaloïdes totaux bruts est concentrée à 200 ml, puis elle est agitée plusieurs fois en présence de lessive de NaOH à 10% de façon à séparer les alcaloïdes phénoliques des non phénoliques.

La solution aqueuse alcaline est acidifiée à pH 2 par de l'HCl dilué, puis alcalinisée à pH 9 par  $\text{NH}_4\text{OH}$  et extraite par du  $\text{CHCl}_3$ ; celui-ci, lavé, séché, distillé, laisse un résidu d'alcaloïdes phénoliques pesant 300 mg (rendement 0,3 g%). La solution  $\text{CHCl}_3$  est lavée à l'eau et séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ); après évaporation du solvant, on obtient 5,5 g d'alcaloïdes non phénoliques (rendement 5,5 g%).

**Isolement des alcaloïdes. Traitement des bases totales non phénoliques.** Les alcaloïdes bruts non phénoliques sont difficilement dissous dans du benzène et chromatographiés sur colonne de 175 g d'alumine Merck standard (activité II-III). L'élution est faite par fractions de 150 cm<sup>3</sup> avec des solvants de polarité croissante comme il est indiqué dans le Tableau 1. Le résidu de chaque fraction est analysé par CCM sur plaques de gel de silice alcaline, le solvant de développement étant le mélange  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (94:6) et le révélateur le réactif de Dragendorff.

**Base A: uvariopsine.** Les fractions 5-6, reprises par de l'hexane, laissent cristalliser 120 mg d'uvariopsine qui est purifiée par recristallisation et identifiée par comparaison avec un échantillon authentique. 95-96°F;  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N} = 323,38$ ; MS:  $M^+ = 323$ ;  $m/e = 265$  (M-58), 58 (pic de base). Spectre de RMN (Varian A 60;  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  en ppm,  $\delta$  du TMS = 0):  $s$  à 2,40 (6 H):  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;  $2m$  à 2,73 et 3,25 (4 H):  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$ ;  $s$  à 3,96 (3 H):  $\text{OCH}_3$  en 9;  $s$  à 6,20 (2 H):  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$  en 1,2;  $s$  à 7,10 (1 H): H en 3; signaux entre 7,15 et 7,30 (2 H): H en 8 et en 10; système AB ( $J = 10$  Hz) à 7,52 et 7,83 (2 H): H en 6a et en 7;  $d$  ( $J = 10$  Hz) à 9,00 (1 H): H en 11.

**Base B: méthoxy-8 uvariopsine.** Les solutions-mères de cristallisation de l'uvariopsine sont évaporées et reprises par du méthanol chlorhydrique; en ajoutant de l'éther, le chlorhydrate de la base B cristallise, 265°F (décomp.). Le chlorhydrate est transformé en base par alcalinisation et extraction par le chloroforme; la méthoxy-8 uvariopsine cristallise difficilement dans l'hexane. 99-100°F;  $[\alpha]_D = 0$ ;  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N} = 353,40$ ; MS:  $M^+ = 353$ ;  $m/e = 323, 295, 58$  (pic de base). Spectre de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  à 2,40 (6 H):  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;  $2m$  à 2,72 et 3,25 (4 H):  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$ ;  $2s$  à 3,94 et 3,96 (6 H):  $\text{OCH}_3$  en 8 et 9;  $s$  à 6,20 (2 H):  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$  en 1,2;  $s$  à 7,10 (1 H): H en 3;  $2d$  ( $J = 10$  Hz) à 7,26 et à 8,95 (2 H): H en 10 et en 11; système AB ( $J = 10$  Hz) à 7,85 et 7,93 (2 H): H en 6a et en 7.

<sup>23</sup> B. ANJANEYULU, V. B. RAO, A. K. GANGULY, T. R. GOVINDACHARI, B. S. JOSHI, V. N. KARMAI, A. H. MANMADE, P. A. MOHAMED, A. D. RAHMITULA, A. K. SAKSANA, D. S. VARDE et N. VISWANATHAN, *Indian J. Chem.* **3**, 237 (1965).

<sup>24</sup> M. TOMITA et M. KOZUKA, *J. Pharm. Soc. Japan* **85**, 77 (1965).

<sup>25</sup> S. R. JOHNS, J. A. LAMBERTON, C. S. LI et A. A. SIOUMIS, *Austral. J. Chem.* **23**, 423 (1970).

<sup>26</sup> D. WARTHEN, E. L. GOODEN et M. JACOBSON, *J. Pharm. Sci.* **58**, 637 (1969).

**Base C: uvariopsamine. Picrate d'uvariopsamine.** Les fractions 7–13 de la chromatographie renferment en majorité la base C, mais ne cristallisent pas. Elles sont dissoutes dans du méthanol et additionnées d'une solution méthanolique d'acide picrique: le picrate d'uvariopsamine précipite et il est purifié par cristallisations successives dans l'acétone: aiguilles jaune-orangé, 181–182°F. Spectre de RMN du picrate ( $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  à 3,02 (6 H):  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;  $s$  élargi à 3,51 (4 H):  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$ ;  $s$  à 3,88 (3 H):  $\text{OCH}_3$  en 1;  $2 s$  à 4,01 (3 H

TABLEAU 1.

Fractions	Solvants	Volume utilisé ( $\text{cm}^3$ )	Poids du résidu (mg)	Alcaloïdes majoritaires présents
1–4	$\text{C}_6\text{H}_6$	600	210	Huile non alcaloïdique éliminée
5–6	$\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (1:1)	300	260	$A + B (+C)$
7–10	$\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (1:1)	600	980	} $(A + B) + C$
11–13	$\text{CHCl}_3$	450	540	
14–18	$\text{CHCl}_3$	750	390	$(C) + F + G + H$
19–23	$\text{CHCl}_3-\text{EtOH}$ (99:1)	750	320	$D (+E)$
24–30	$\text{CHCl}_3-\text{EtOH}$ (19:1)	1050	1260	$(D) + E$
31–34	$\text{CHCl}_3-\text{EtOH}$ (19:1)	600	920	} Mélange non résolu de plusieurs alcaloïdes très polaires
35–37	$\text{EtOH}$	450	240	

et 4,04 (6 H): 3  $\text{OCH}_3$  en 2,8 et 9;  $s$  à 7,26 (1 H): H en 3;  $2 d$  ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) à 7,30 et 9,30 (2 H): H en 10 et en 11; système  $AB$  ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) à 7,65 et 8,00 (2 H): H en 6a et en 7. Spectre de RMN du picrate ( $\text{DMSO } d_6$ ):  $s$  à 2,95 (6 H):  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;  $s$  élargi à 3,45 (4 H):  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$ ;  $s$  à 3,84 (3 H):  $\text{OCH}_3$  en 1;  $3 s$  à 3,92, 4,00 et 4,01 (9 H): 3  $\text{OCH}_3$  en 2,8 et 9;  $s$  à 7,43 (1 H): H en 3;  $2 d$  ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) à 7,48 et 9,30 (2 H): H en 10 et en 11;  $s$  à 7,92 (2 H) en 6a et en 7.

**Iodométhylate d'uvariopsamine.** 225 mg des fractions 7–13, dissous dans l'acétone, sont additionnés de 10 gouttes de  $\text{ICH}_3$ ; on chauffe doucement ( $35^\circ$ ) pendant quelques minutes, puis porte à la glacière; l'iodométhylate d'uvariopsamine cristallise: cristaux blanc-crème,  $230^\circ\text{F}$  (décomp.), homogènes en CCM. Spectre de RMN ( $\text{DMSO } d_6$ ):  $s$  à 3,27 (9 H):  $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  $s$  élargi à 3,60 (4 H):  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}\equiv$ ;  $4 s$  à 3,82, 3,90, 3,98 et 4,01 (3 H chacun): 4  $\text{OCH}_3$  en 1, 2, 8 et 9;  $s$  à 7,52 (1 H): H en 3;  $2 d$  ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) à 7,48 et 9,30 (2 H): H en 10 et en 11;  $s$  à 7,91 (2 H): H en 6a et en 7.

**Uvariopsamine base.** 500 mg de picrate sont dissous dans  $15 \text{ cm}^3$  de chloroforme et agités 1 hr au contact de 5 g d'alumine Merck standard; puis le mélange est versé au sommet d'une colonne renfermant 10 g d'alumine dans du chloroforme. L'élution par le chloroforme fournit, après évaporation du solvant, un résidu d'uvariopsamine-base pesant 295 mg. Divers essais de cristallisation sont infructueux; dans l'acétone additionnée d'éther, on obtient au bout de plusieurs jours des aiguilles pateuses se colorant rapidement à l'air et à la lumière (F incertain).  $[\alpha]_D = 0^\circ$ ;  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N} = 369,44$ ; MS:  $\text{M}^+ = 369$ ;  $m/e = 339, 311, 281, 58$  (pic de base),  $224-225^\circ\text{F}$ . Spectre de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  à 2,36 (6 H):  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;  $2 m$  symétriques à 2,70 et 3,20 (4 H):  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$ ;  $s$  à 3,83 (3 H):  $\text{OCH}_3$  en 1;  $s$  à 3,97 (9 H): 3  $\text{OCH}_3$  en 2,8 et 9;  $s$  à 7,10 (1 H): H en 3;  $2 d$  ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) à 7,23 et 9,30 (2 H): H en 10 et en 11; système  $AB$  ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) à 7,76 et 7,90 (2 H): H en 6a et en 7.

**Base D: noruvariopsamine. Picrate de noruvariopsamine.** Les fractions 19–23 de la chromatographie renferment en majorité la base D; celle-ci est purifiée par chromatographie préparative sur plaque de gel de silice avec comme solvant le mélange  $\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$  (9:1). La noruvariopsamine ne cristallisant pas, on l'isole sous forme de picrate, cristallisé d'abord dans le méthanol, puis dans l'acétone: cristaux cotonneux bistre-jaune,  $224-225^\circ\text{F}$ . Spectre de RMN du picrate ( $\text{DMSO } d_6$ ):  $s$  à 2,68 (3 H):  $\text{NHCH}_3$ ;  $s$  élargi à 3,32 (4 H):  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$ ;  $4 s$  à 3,83 (3 H), 3,90 (3 H) et 3,99 (6 H): 4  $\text{OCH}_3$  en 1, 2, 8, et 9;  $s$  à 7,36 (1 H): H en 3;  $2 d$  ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) à 7,47 et 9,30 (2 H): H en 10 et en 11;  $s$  à 7,90 (2 H): H en 6a et en 7.

**Noruvariopsamine base.** La nor-uvariopsamine base est obtenue, pure, à partir du picrate après passage sur colonne d'alumine, comme il a été indiqué pour l'uvariopsamine; laque légèrement jaunâtre ou cristaux pâteux.  $[\alpha]_D = 0^\circ$ ;  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N} = 355,42$ ; MS:  $\text{M}^+ = 355$ ;  $m/e = 312, 297, 44$  (pic de base). Spectre de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  à 2,52 (3 H):  $\text{NHCH}_3$ ;  $m$  étalé entre 2,75 et 3,55 (4 H):  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$ ;  $s$  à 3,88 (3 H):  $\text{OCH}_3$  en 1;  $2 s$  à 4,00 (3 H) et 4,02 (6 H): 3  $\text{OCH}_3$  en 2,8 et 9;  $s$  à 7,17 (1 H): H en 3;  $2 d$  ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) à 7,29 et 9,35 (2 H): H en 10 et en 11; système  $AB$  ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) à 7,89 et 8,00 (2 H): H en 6a et en 7.

**Base E: N-oxyuvariopsamine. N-oxyuvariopsamine base.** Les fractions 24–30 de la chromatographie renferment la base E majoritaire; celle-ci est purifiée par une nouvelle chromatographie sur une colonne d'alumine désactivée par 6% d'eau et élution par le chloroforme; la base E ainsi obtenue est homogène en

CCM, mais cristallise très difficilement (cristaux pâteux dans le mélange acétone-éther).  $C_{22}H_{27}O_5N = 385,44$ ; MS: pic moléculaire non observé; pics à  $m/e = 369, 324, 294, 277, 61, 60$ . Spectre de RMN ( $CDCl_3$ ):  $s$  élargi à 3,35 (6 H):  $N(CH_3)_2$ ;  $s$  élargi à 3,62 (4 H):  $-CH_2-CH_2-N<$ ; 4  $s$  à 3,85, 3,90, 3,97 et 3,98 (3 H chacun): 4  $OCH_3$  en 1, 2, 8, et 9;  $s$  à 7,22 (1 H): H en 3; 2  $d$  ( $J = 10$  Hz) à 7,20 et 9,30 (2 H): H en 10 et en 11; système  $AB$  ( $J = 10$  Hz) à 7,82 et 7,94 (2 H): H en 6a et en 7.

*Picrate de N-oxyuvariopsamine.* A partir de la *N*-oxyuvariopsamine base, le picrate est préparé dans le méthanol, puis recristallisé dans l'acétone: cristaux jaune-orangé, 184–185°F. Spectre de RMN ( $DMSO-d_6$ ):  $s$  à 3,58 (6 H):  $N(CH_3)_2$ ; les 4 H du  $-CH_2-CH_2-N<$  ne sont pas nettement identifiés; 3  $s$  à 3,82 (3 H), 3,90 (3 H) et 3,98 (6 H):  $OCH_3$  en 1, 2, 8, et 9;  $s$  à 7,46 (1 H): H en 3; 2  $d$  ( $J = 10$  Hz) à 7,48 et 9,30 (2 H): H en 10 et en 11;  $s$  à 7,90 (2 H): H en 6a et en 7.

*Oxydation de l'uvariopsamine en N-oxyuvariopsamine.* A 190 mg d'uvariopsamine en solution dans 15  $cm^3$  d'un mélange à parties égales de chloroforme et de méthanol, est ajouté 0,5  $cm^3$  d'eau oxygénée à 110 vol. Après 2 hr de reflux, puis refroidissement, l'excès d'oxydant est détruit par du charbon palladié et la solution est filtrée sur kieselghur. Le filtrat est évaporé à siccité; le résidu, 200 mg, est repris par du benzène et purifié par chromatographie sur 6 g d'alumine désactivée (6% d'eau) et élution par du chloroforme. Après évaporation du solvant, le résidu (165 mg) présente un  $R_f$  et des caractéristiques spectrales identiques à ceux de la *N*-oxyuvariopsamine naturelle.

*Bases F, G et H: liriodénine et dérivés méthoxylés.* Les fractions 14–18 de la chromatographie initiale renferment en majorité les alcaloïdes oxoaporphiniques qui sont isolés en bloc du fait de leur insolubilité dans le chloroforme. Après plusieurs cristallisations successives dans le méthanol, la liriodénine est isolée à l'état pur et identifiée par comparaison avec un échantillon; aiguilles jaune-vif, 282–284°F,  $[\alpha]_D = 0^\circ$ . Spectre de RMN ( $CF_3COOH$ ):  $s$  à 6,69 (2 H):  $O-CH_2-O$ ;  $s$  à 7,58 (1 H): H en 3; système complexe entre 7,63 et 8,92 (6 H): protons aromatiques. Les solutions-mères de cristallisation de la liriodénine renferment encore de la liriodénine accompagnée d'une méthoxy et d'une diméthoxyliriodénine: Spectre UV:  $\lambda_{max}$  à 249, 271, 312 nm. MS:  $M = 335, 305, 275$ . Spectre de RMN ( $CF_3COOH$ ): en plus des signaux communs avec la liriodénine: 2  $s$  à 4,10 et 4,45 (moins de 3 protons chacun): groupes  $OCH_3$ .

*Remerciements*—Nous remercions M. J. Renard, Directeur de l'Omnium Chimique Belge à Bruxelles, qui nous a fourni la matière première nécessaire à cette étude. Nous exprimons également notre reconnaissance au Service de Recherche des Laboratoires Joullié qui nous a apporté son aide matérielle pour la réalisation de ce travail.