

ALCALOIDES APORPHINIQUES ET COMPOSÉS TERPÉNIQUES DU *POLYALTHIA OLIVERI**

MICHÈLE HAMONNIÈRE, MICHEL LEBOUF et ANDRÉ CAVÉ

Laboratoires de Matière Médicale, Faculté de Pharmacie 92290 Chatenay-Malabry et Faculté de Médecine et de Pharmacie 25000 Besançon, France

(Received 1 October 1976)

Key Word Index—*Polyalthia oliveri*; Annonaceae; triterpene; polycarpol; indolosesquiterpene; polyalthenol; aporphine alkaloids; 7-substituted aporphines; *N*-oxyaporphines; oliveridine; oliveroline; oliverine; pachygodantine.

Abstract—The West-African plant *Polyalthia oliveri* has yielded a new triterpene polycarpol, an indolosesquiterpene of a new structural type polyalthenol, and eleven aporphine alkaloids, six of which are novel. The major alkaloids from leaves and stem-barks are 7-hydroxy- and 7-methoxyaporphines, oliveridine, oliveroline, oliverine; there are also two alkaloids which are *N*-oxy-7-substituted aporphines. NMR characteristics and the phytochemical significance of these alkaloids are discussed.

INTRODUCTION

Le *Polyalthia oliveri* Engl. est un arbuste ou un petit arbre de la famille des Annonacées, abondant dans les forêts denses côtières d'Afrique occidentale, de la Sierra-Leone au Gabon et tout particulièrement en Côte d'Ivoire [1, 2].

Le genre *Polyalthia* appartient à la sous-famille des Annonoideae, tribu des Unonae, sous-tribu des Xylopinae. Comportant environ 150 espèces, c'est l'un des rares genres d'Annonacées communs aux parties tropicales de l'Afrique, de Madagascar, de l'Asie et de l'Australie. Madagascar et le sud-est de l'Asie comptent de nombreuses espèces, tandis qu'en Afrique il n'est représenté que par une espèce orientale (*P. stuhlmannii*) et deux espèces de la côte occidentale et de la forêt équatoriale (*P. suaveolens* et *P. oliveri*) [2]. Engler et Diels ont créé pour ces deux espèces ouest-africaines la section *Afropolyalthia*; en 1969, Verdcourt [3] a transformé cette section en un genre nouveau *Greenwayodendron* caractérisé par la polygamie des fleurs, le connectif des étamines et la position des pétales. Il n'existe cependant pas d'arguments systématiques décisifs pour adopter ce genre nouveau dont l'introduction risque de masquer l'affinité existante entre ce groupe ouest-africain et les *Polyalthia* asiatiques et malgaches [2]. Toutefois il convient de noter qu'une étude récente du pollen des Annonacées [4, 5] a mis en évidence la différence de structure de l'exine existante entre le *Polyalthia capuronii* Cav. et Ker. malgache (couche infratectale à structure columellaire) et le *Polyalthia suaveolens* Engl. et Diels ouest-africain (= *Greenwayodendron suaveolens* Verdc.: couche infratectale à structure grenue); ceci pourrait constituer un élément nouveau en faveur de la validité du genre *Greenwayodendron* [5]: *Polyalthia oliveri* serait alors *Greenwayodendron oliveri* (Engl.) Verdcourt. Notre observation

récente [6] d'un cas de concordance entre structure exinique et composition alcaloïdique renforce à nos yeux l'intérêt taxinomique de cette analyse palynologique.

Quelle que soit leur origine géographique, le bois des *Polyalthia* est utilisé en menuiserie et en ébénisterie [2, 7]; mais, contrairement au *Polyalthia suaveolens*, le *P. oliveri* ne semble pas avoir d'emploi thérapeutique local; il participerait cependant à la préparation de certaines compositions utilisées par les sorciers de la région du Téké en Côte d'Ivoire [8].

Très peu de travaux chimiques ont été consacrés jusqu'ici aux *Polyalthia*. La présence de diacétyle, responsable d'une forte odeur de beurre frais, a été signalée dans les fleurs du *P. canangioides* var. *angustifolia* [9]; d'autre part un alcaloïde oxo-aporphinique, la liriodéline, a été isolé des écorces du *P. nitidissima* [10]. Mais à notre connaissance, *P. oliveri* n'a fait l'objet d'aucune étude chimique, seuls certains tests phytochimiques préliminaires ont été pratiqués et ont révélé la présence d'alcaloïdes [11].

Dans le cadre de l'étude systématique des alcaloïdes des Annonacées, le but de ce travail a été d'isoler et d'identifier les alcaloïdes du *Polyalthia oliveri*; l'investigation a porté sur deux organes, écorces de tronc et feuilles, récoltées en Côte d'Ivoire (forêt du Téké). Au cours de cette étude, deux composés terpéniques originaux ont également été isolés.

RESULTATS

Composés terpéniques

Deux produits neutres nouveaux de nature terpénique, nommés polycarpol et polyalthenol, ont été isolés des extraits étheropétroliques du *Polyalthia oliveri*; le premier n'existe que dans les écorces de tronc, le second se trouve à la fois dans les écorces de tronc et dans les feuilles. La détermination de leur structure a été précédemment rapportée [12, 13]. Le polycarpol [12] est un diol triterpénique

*Partie 15 dans la série 'Alcaloïdes des Annonacées'; pour la publication 14, voir réf. [6].

tétracyclique à squelette lanostane comportant un système diénique 7, 9 (11); c'est l'hydroxy- 15α -agnostérol ou dihydroxy- 3β , 15α -lanostatriène-7, 9 (11), 24. Le polyalthérol [13] est, lui, un indolosesquiterpène d'un type nouveau dont la structure a été établie par étude de ses spectres de RMN ^1H et ^{13}C .

Alcaloïdes

La teneur en alcaloïdes totaux, extraits de façon classique, est de 0,62% (dont 0,09% d'ammonium quaternaire) pour les écorces de tronc et 0,25% pour les feuilles. Par des chromatographies répétées et cristallisation, 5 alcaloïdes ont été isolés à partir des écorces de tronc et 9 à partir des feuilles; trois sont communs aux deux organes; tous ces alcaloïdes possèdent un squelette aporphinique. Leur répartition dans les deux organes étudiés est indiquée dans le tableau 1.

Des onze alcaloïdes isolés au total, cinq étaient déjà connus et ont été identifiés, soit par comparaison directe avec des échantillons isolés précédemment au laboratoire à partir d'autres sources, soit par comparaison de leurs constantes physiques et données spectrales avec celles décrites par d'autres chercheurs [14]. La nor-aporphine anonaïne (10) et les oxo-aporphines liriodénine (8) et lanuginosine (méthoxy-9 liriodénine) (9) sont bien connues [14]. La N-méthyl corydine (11) ne semble avoir été isolée jusqu'ici qu'une seule fois, à partir d'une Rutacée, *Fagara nigrescens* Fries [15]; sa structure est déduite de l'examen des spectres UV, de masse et de RMN, et confirmée par comparaison de (11) avec de la N-méthyl corydine. Enfin, la pachypodanthine (5) est une méthoxy-7 nor-aporphine; elle a été découverte peu de temps auparavant au Laboratoire chez une autre Annonacée des forêts d'Afrique tropicale, *Pachypodanthium staudtii* Engl. et Diels, et sa structure a été alors déterminée [16].

Les six autres alcaloïdes isolés du *Polyalthia oliveri* sont nouveaux. La structure de l'olivéridine (1), hydroxy-7

aporphine et de l'olivérine (4), méthoxy-7 aporphine, a été rapportée dans une communication préliminaire [17]*. Les déterminations structurales ne seront donc discutées ici que pour les quatre derniers alcaloïdes, inconnus jusqu'ici.

L'olivéroline (3), $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$, F 152°, $[\alpha]_{\text{D}} -64^\circ$ (CHCl_3), est l'alcaloïde principal des feuilles, mais n'existe qu'en très faible quantité dans les écorces de tronc. Son spectre UV est en accord avec une aporphine substituée en 1, 2 [18]. Le spectre de RMN (tableau 2) révèle la parenté de l'olivéroline (3) avec l'olivéridine (1): on observe en particulier la présence de deux doublets à 3,46 et 4,61 ppm présentant sensiblement le même déplacement chimique et la même constante de couplage $J = 12 \text{ Hz}$ que ceux de l'olivéridine et attribuables aux H en 6a et 7, *trans* l'un par rapport à l'autre, le C-7 portant un OH alcoolique; de plus, le cycle A présente les mêmes substitutions ($\text{OCH}_2\text{O}-1, 2$), mais par contre le cycle D n'est pas substitué. L'olivéroline (3) est donc une déméthoxy-9 olivéridine (épi-7 ushinsunine); sa configuration absolue, déterminée par examen de sa courbe de DC (effet Cotton négatif à 233 nm) [19, 20], est la même que celle de l'olivéridine: 6a S, 7 S.

La nor-olivéridine (2), $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$, isolée très faible quantité à partir des feuilles, se présente en poudre non cristallisée brunissant rapidement à l'air. Son spectre de RMN (tableau 2) est très semblable à celui de l'olivéridine (1), si ce n'est l'absence de signal du NCH_3 ; la structure de la nor-olivéridine ainsi suggérée est confirmée par N-méthylation de (2) conduisant à un produit identique à l'olivéridine naturelle (1).

La N-oxy olivéroline (6), $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$, F 138°, nettement plus polaire que les alcaloïdes précédents, a été isolée à partir des feuilles. Son spectre de masse présente un pic moléculaire faible et une fragmentation importante à $m/e = M-16$, suggérant une fonction N-oxy, ce qui est en accord avec le caractère fortement polaire de cet alcaloïde et la présence sur son spectre IR d'une bande d'absorption à 960 cm^{-1} . Cette hypothèse est étayée par l'examen du spectre de RMN de (6) (tableau 2): celui-ci présente de grandes analogies avec celui de l'olivéroline (3); seuls sont déplacés vers les champs faibles le singulet du NCH_3 et les doublets des protons en 6a et 7; les autres signaux occupent des positions comparables à ceux donnés par l'olivéroline. Ces données permettent d'attribuer à l'alcaloïde (6) la structure N-oxy olivéroline. Cette structure est prouvée: d'une part par la réduction de (6) (zinc chlorhydrique) qui conduit bien à l'olivéroline attendue; d'autre part par N-oxydation (H_2O_2) d'un échantillon d'olivéroline (3) qui fournit une N-oxy olivéroline identique à l'alcaloïde naturel (6). Il est à noter que lors de la N-oxydation de l'olivéroline, il ne se forme qu'un seul N-oxy et non pas deux isomères comme on pourrait s'y attendre [21].

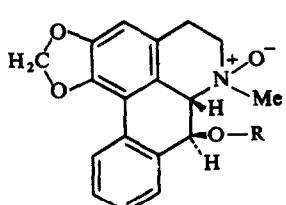
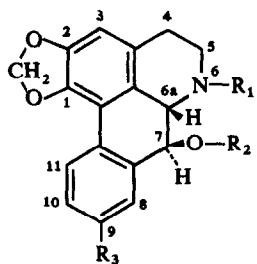
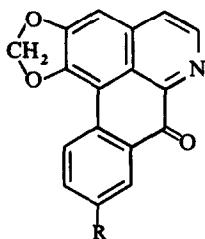
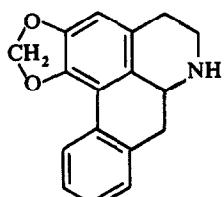
La N-oxy N-méthyl pachypodanthine (7), $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$, a été isolée, à l'état de laque non cristallisée, en faible quantité à partir des feuilles. Sa polarité, ses spectres de masse et IR suggèrent ici encore la présence d'une fonction N-oxy. L'observation du spectre de RMN indique

Tableau 1. Répartition des alcaloïdes du *Polyalthia oliveri*

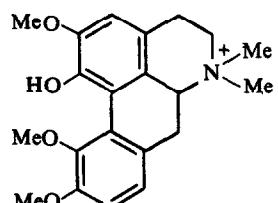
Alcaloïdes	Ecorces de tronc (en % des A.T.)	Feuilles (en % des A.T.)
Hydroxy-7 aporphines et nor-aporphines:		
Olivéridine (1)*	40%	9%
Nor-olivéridine (2)*	—	1%
Olivéroline (3)*	3%	42%
Méthoxy-7 aporphines et nor-aporphines:		
Olivérine (4)*	38%	1%
Pachypodanthine (5)*	—	7%
Hydroxy-7 et méthoxy-7 N-oxy aporphines:		
N-oxy olivéroline (6)*	—	13%
N-oxy N-méthyl pachypodanthine (7)*	—	1%
Oxo-aporphines:		
Liriodénine (8)	—	1%
Lanuginosine (9)	10%	—
Nor-aporphine:		
Anonaïne (10)	—	2%
Aporphinium quaternaire:		
N-méthyl corydine (11)	3%	—

* Alcaloïde nouveau

* Lorsque les dénominations d'olivérine et d'olivéridine ont été attribuées à ces alcaloïdes, nous n'avions pas encore eu connaissance de la description, sous ces mêmes noms, de deux alcaloïdes d'origine monoterpéنية, de formules respectives $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2$ et $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$, isolés de *Gentiana oliveri* [22, 23].

(1) $R_1 = Me$; $R_2 = H$; $R_3 = OMe$ (2) $R_1 = R_2 = H$; $R_3 = OMe$ (3) $R_1 = Me$; $R_2 = R_3 = H$ (4) $R_1 = R_2 = Me$; $R_3 = OMe$ (5) $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = Me$ (6) $R = H$ (7) $R = Me$ (8) $R = H$
(9) $R = OMe$ 

(10)



(11)

Tableau 2. Données RMN* des hydroxy-7 et méthoxy-7 aporphines de configuration 6a S, 7 S

Alcaloïdes	NMe†	OMe-7†	H-6a‡	H-7‡	Δ_{H7-H6a}
Hydroxy-7 aporphines:					
Olivéridine (1)	2,50	—	3,40	4,55	1,15
Olivéroline (3)	2,57	—	3,46	4,61	1,15
Guattérine ^{a, b}	2,52	—	3,47	4,57	1,10
Pachyconfine ^b	2,58	—	3,38	4,60	1,22
Duguétine ^c	2,66	—	3,76	5,04	1,28
Méthoxy-7 aporphines					
Olivérine (4)	2,53	3,65	3,65	4,29	0,64
<i>N</i> -méthyl pachypodanthine ^d	2,56	3,68	3,63	4,33	0,70
Hydroxy-7 nor-aporphine					
Nor-olivéridine (2)	—	—	3,76	4,61	0,85
Méthoxy-7 nor-aporphine:					
Pachypodanthine (5)	—	3,73	3,79	4,25	0,46
Hydroxy-7 N-oxyaporphines:					
<i>N</i> -oxy olivéridine ^e	3,33	—	4,43	5,22	0,79
<i>N</i> -oxy olivéroline (6)	3,30	—	4,43	5,20	0,77
<i>N</i> -oxy guattérine ^b	3,28	—	4,37	5,13	0,76
Méthoxy-7 N-oxy aporphines:					
<i>N</i> -oxy olivérine ^e	2,82	3,57	4,48§	5,15§	0,67
<i>N</i> -oxy <i>N</i> -méthyl pachypodanthine (7)	2,88	3,56	4,53§	5,13§	0,60

* Spectres de RMN enregistrés à 60 MHz, en solution dans $CDCl_3$, sauf indication contraire; δ TMS = 0

† singulet

‡ doublet, $J = 12$ Hz, sauf indication contraire§ doublet, $J = 5$ Hz^a voir référence [24]^b voir référence [27]^c voir référence [28]; spectre RMN dans C_5D_5N ^d voir référence [16]^e voir référence [25]

clairement que le cycle D n'est pas substitué; le cycle A porte en 1,2 un groupe méthylénedioxy et le C-7 est ici méthoxylé. Ces données spectrales suggèrent que l'alcaloïde (7) est une *N*-oxy *N*-méthylpachypodanthine; cette structure est confirmée par comparaison avec le produit résultant de la *N*-oxydation (H_2O_2) d'un échantillon de *N*-méthyl pachypodanthine; ici encore, un seul dérivé *N*-oxy est obtenu.

Caractéristiques RMN des hydroxy-7 aporphines

Les données RMN principales des alcaloïdes aporphiniques substitués en 7 par une fonction alcool ou éther méthylique, isolés au cours du présent travail, ou découverts précédemment et possédant la même configuration 6a S, 7S sont résumés dans le tableau 2. Plusieurs remarques peuvent être formulées, en dépit du petit nombre d'exemples connus.

Le déplacement chimique des H en 6a et 7 est caractéristique du substituant porté par le C-7; dans le cas des hydroxy-7 aporphines, H-6a résonne vers 3,40-3,45 ppm et H-7 vers 4,55-4,60 ppm, la différence Δ_{H7-H6a} est de l'ordre de 1,15 ppm; dans le cas des méthoxy-7 aporphines, H-6a résonne vers 3,65 ppm, H-7 vers 4,30 ppm, et la différence Δ_{H7-H6a} est donc ici beaucoup plus faible, de l'ordre de 0,65 ppm seulement. Ces valeurs ne sont pas valables pour les noraporphines substituées en 7, chez lesquelles le H-6a subit un certain déplacement vers les champs faibles; cependant, même dans ce cas, la différence Δ_{H7-H6a} est plus élevée chez une hydroxy-7 nor-aporphine que chez une méthoxy-7 nor-aporphine (0,85 ppm et 0,46 ppm, respectivement pour la nor-olivéridine et la pachypodanthine). Enfin, il en va de même pour les *N*-oxy aporphines substituées en 7, bien qu'ici la différence Δ_{H7-H6a} soit de peu supérieure chez une hydroxy-7 (de l'ordre de 0,77 ppm) à celle d'une méthoxy-7 *N*-oxy aporphine (de l'ordre de 0,64 ppm).

D'autre part, il existe plusieurs différences remarquables en RMN entre le spectre de la *N*-oxy olivéroline (6) et celui de la *N*-oxy *N*-méthyl pachypodanthine (7). En effet, dans ce dernier, le NCH_3 résonne à champ moins faible (2,88 ppm au lieu de 3,30 ppm); le méthylénedioxy-1,2 résonne, non plus sous forme de deux doublets, mais d'un singulet élargi à 6,11 ppm; enfin la constante de couplage des doublets des H en 6a et 7 est ici plus faible ($J = 5$ Hz au lieu de 12). Ces modifications indiquent que la molécule tend vers une certaine planéité, due sans doute à l'encombrement spatial plus important du méthoxy-7 que de l'hydroxy-7; de plus, la présence sur le spectre de RMN de (7) d'un pic à 2,66 ppm disparaissant par deutérialisation semble indiquer une solvatation par une molécule d'eau formant un chélate par liaisons hydrogène avec le *N*-oxy et le méthoxy-7; ce chélate semble ne se former que chez les méthoxy-7 *N*-oxy aporphines et intervient dans la pseudo-planéité de leur molécule. Le même phénomène a été observé dans le cas de la *N*-oxy olivérine qui n'a pas été isolée de ce *Polyalthia oliveri*, mais a été découverte récemment au Laboratoire chez *Enantia pilosa* Exell. [25]. Il semble donc que ces particularités du spectre de RMN, qui n'existent pas chez les *N*-oxy hydroxy-7 aporphines, soient caractéristiques des *N*-oxy méthoxy-7 aporphines; mais elles n'ont été observées que dans un nombre restreint de cas connus et devront être confirmées par la suite.

DISCUSSION

L'isolement du polycarbol est intéressant car ce nouveau

triterpène constitue un représentant du groupe des dérivés hydroxy-15 du lanostane qui ne comporte que très peu de membres connus, tous isolés à partir de champignons; le polycarbol est donc le premier exemple de ces dérivés rencontrés chez des végétaux supérieurs. De plus, l'existence de ce triterpène a été mise en évidence, dans notre Laboratoire, chez trois autres Annonacées: *Meiocarpidium lepidotum* Engl. et Diels [12], *Pachypodanthium confine* Engl. et Diels [12] et *Isolona campanulata* [travaux en cours]. Il sera intéressant de rechercher si ce polycarbol présente un intérêt chimiotaxonomique.

La structure indolosesquiterpénique du polyalthérol est également intéressante par sa nouveauté et pose la question de son origine biogénétique. On peut poser l'hypothèse de l'union d'une molécule de tryptophane à un pyrophosphate de drimanyle, avec perte de déhydroalanine ou de sérine, l'indolosesquiterpène ainsi formé subissant enfin un réarrangement acido-catalysé pour donner le polyalthérol.

Enfin plusieurs remarques peuvent être faites à propos de la composition alcaloïdique du *Polyalthia oliveri*. Tout d'abord, cette composition présente une grande homogénéité structurale: tous les alcaloïdes isolés possèdent un squelette aporphinique; la majorité d'entre eux sont substitués en 7 par une fonction oxygénée, (leur configuration absolue étant 6a S, 7 S); cette structure leur confère une certaine originalité: l'olivérine et la pachypodanthine sont les deux seuls exemples connus de méthoxy-7 aporphines et les hydroxy-7 aporphines isolées sont encore peu nombreuses. Il est curieux de constater que les alcaloïdes des écorces de tronc du *Polyalthia oliveri* sont en majorité substitués sur le cycle D (par un méthoxy-9), alors que ceux des feuilles ne le sont pas. Les alcaloïdes communs aux écorces de tronc et aux feuilles le sont dans des proportions très différentes: l'olivéroline représente à elle seule près de la moitié des alcaloïdes totaux des feuilles alors qu'elle est très minoritaire dans les écorces de tronc; réciproquement, l'olivérine et l'olivéridine qui sont les alcaloïdes principaux des écorces de tronc n'existent qu'en très faible quantité dans les feuilles. De plus, la découverte dans les feuilles de deux nouvelles *N*-oxy aporphines doit être notée. Ces *N*-oxydes ne semblent pas être des artefacts: en effet, dans les conditions d'extraction et d'isolement mises en œuvre, l'olivéroline et la *N*-méthylpachypodanthine ne s'oxydent pas en leurs dérivés *N*-oxy; d'ailleurs l'absence de dérivés *N*-oxy dans les écorces de tronc renforce cette assertion. Il est remarquable que jusqu'ici très peu de *N*-oxy aporphines aient été isolées [14]; il a été suggéré [21] que les alcaloïdes *N*-oxydes, qui jusqu'à un passé récent étaient surtout connus en série pyrrolizidinique, sont probablement beaucoup plus répandus dans le règne végétal que ne le laissent supposer les publications existantes. Notre expérience va dans ce sens puisque, en plus des deux exemples décrits ici, d'autres *N*-oxy isoquinoléines (aporphines et tétrahydrobenzylisoquinoléines) ont été isolées au Laboratoire à partir d'autres Annonacées: *Uvariopsis guineensis* Keay [30], *Xylopia pancheri* Baill. [26], *Enantia pilosa* Exell [25], *Pachypodanthium confine* Engl. et Diels [27]; des travaux récents ont d'ailleurs décrit aussi l'isolement de nouveaux *N*-oxy alcaloïdes appartenant à des types structuraux variés [21, 31].

L'étude du second *Polyalthia* uest-africain, *P. suaveolens* (= *Greenwayodendron suaveolens*) actuellement en cours, révèle une assez grande similitude de la composition

alcaloïdique, mais on y note aussi la présence de nouveaux produits azotés non isoquinoléiques n'existant pas dans le *P. oliveri*; la comparaison avec d'autres *Polyalthia* sera intéressante d'un point de vue chimiotaxonomique.

L'originalité structurale et la nature aporphinique de l'olivérine, de l'olivéridine et de l'olivéroline, alcaloïdes principaux du *Polyalthia oliveri*, nous ont incités à entreprendre leur étude pharmacodynamique; les résultats feront l'objet d'une publication séparée dans une autre revue [32].

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés; les pouvoirs rotatoires sont déterminés sur un polarimètre Schmidt-Haensch Polartronic I à 589 nm; les spectres de RMN sont enregistrés dans CDCl_3 , déplacements chimiques exprimés en unités δ ppm, δ TMS = 0.

Extraction et isolement des composés terpéniques. La poudre de feuilles, et celle d'écorces de tronc, sont extraites séparément par éther de pétrole au Soxhlet pendant 12 hr. L'extrait des feuilles, après évaporation du solvant, est chromatographié sur colonne de gel de Sephadex LH 20 (45 fois le poids du dépôt) dans MeOH- CHCl_3 (7:3); les fractions riches en polyalthénoïl sont purifiées par une deuxième chromatographie sur une colonne de gel de Silice Merck 60 (50 fois le poids de dépôt); l'élution par $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (1:1) fournit le polyalthénoïl pur (rendement: 0,2% du matériel végétal sec). L'extrait des écorces de tronc, après évaporation de l'éther de pétrole, est chromatographié deux fois de suite sur une colonne de gel de silice (50 fois le poids de dépôt); l'élution par $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (1:1) fournit d'abord du polyalthénoïl, puis le polycarpol (rendement: 0,5% du matériel végétal sec). Chacun des deux produits est ensuite purifié par cristallisation.

Polycarpol. Cristallise du méthanol en fines aiguilles incolores; $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_2 = 440,68$; F 173-174°; $[\alpha]_D + 90^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$). L'ensemble des données spectrales du polycarpol et de ses dérivés diacétyle et dicétone sont indiquées dans la réf. [12].

Polyalthénoïl. Cristallise de l'exane en fines aiguilles beige-clair; $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ON} = 337,51$; F 149-150°; $[\alpha]_D + 50^\circ$ (EtOH ; $c = 0,4$). La description des différents spectres est donnée dans la réf. [13].

Extraction et isolement des alcaloïdes. La technique d'extraction utilisée est la même pour les feuilles et pour les écorces de tronc. La poudre, préalablement extraite par l'éther de pétrole en milieu neutre, est alcalinisée par NH_4OH au demi, puis époussetée par CH_2Cl_2 18 hr au Soxhlet; l'extrait CH_2Cl_2 , après concentration sous pression réduite, est épousseté par une solution aqueuse d'acide sulfamique à 10%; celle-ci est alcalinisée par NH_4OH et extraite par CHCl_3 ; les solutions CHCl_3 réunies sont lavées à l'eau, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées à sec sous pression réduite; le rendement en alcaloïdes bruts est de 0,25% pour les feuilles (résidu A), 0,53% pour les écorces de tronc (résidu B). Seul le marc des écorces de tronc présente encore une réaction de Mayer positive; il est alors extrait par MeOH au Soxhlet jusqu'à réaction de Mayer négative; après élimination du MeOH, le résidu est repris par HCl à 2%; la solution acide est filtrée; au filtrat est ajouté du réactif de Mayer jusqu'à fin de précipitation; le précipité d'iodomécurate est lavé à l'eau froide, recueilli, dissous dans $\text{Me}_2\text{CO}-\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ (12:4:1) et la solution est passée sur une colonne de résine Amberlite IRA 400 en phase chlorure; le filtrat, évaporé à sec, laisse un résidu pulvérulent brunâtre (résidu C: chlorure d'ammonium quaternaire; rendement 0,09%); ce résidu est constitué d'un seul alcaloïde (CCM sur gel de silice Merck G avec MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ 8:1:3).

Le résidu A (alcaloïdes totaux des feuilles) est chromatographié en colonne sur 40 fois son poids d'alumine Merck activité II-III. L'isolement des divers alcaloïdes se fait de la manière suivante: l'élution par C_6H_6 fournit la pachypodanthine (5); le $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (19:1), l'anonaïne (10); le $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (9:1), l'olivéroline (3); le $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (3:1), un mélange qui après nouvelle chromatographie sur colonne d'alumine

livre de nouveau de l'olivéroline (3), puis la liriodénine (8); le $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (1:1), d'abord l'olivérine (4), puis l'olivéridine (1); enfin le CHCl_3 pur, un mélange qui est rechromatographié sur gel de silice et fournit d'abord la nor-olivéridine (2), puis la N-oxy olivéroline (6). Les pourcentages des divers alcaloïdes isolés sont indiqués dans le tableau 1.

Le résidu B (alcaloïdes totaux non quaternaires des écorces de tronc) est également chromatographié sur colonne d'alumine. L'élution par C_6H_6 fournit l'olivérine (4); par $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (19:1), un mélange qui, rechromatographié deux fois successives sur alumine, livre de nouveau de l'olivérine (4), l'olivéroline (3) et l'olivéridine (1); par $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (9:1), de nouveau de l'olivéroline (3); par $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3$ (1:1) et par CHCl_3 pur, un mélange fourni après nouvelle chromatographie sur alumine de nouveau de l'olivéridine (1), puis la lanuginosine (9). Pour les pourcentages des divers alcaloïdes, se reporter au tableau 1.

Olivéridine (1). Cristallise du MeOH en aiguilles incolores; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N} = 325,36$; F 95-100° (peu net); $[\alpha]_D - 23^\circ$ (EtOH ; $c = 0,7$). Les données spectrales de l'olivéridine et de son dérivé O-acétyle sont indiquées dans la réf. [17].

Nor-Olivéridine (2). Poudre amorphe non cristallisée, instable à l'air et à la lumière (brunissement rapide); $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{H} = 311,34$; SM: m/e 311, 310, 281, 280, 176, 149. RMN: δ 3,76 (1H, d , $J = 12$ Hz, H 6a), 3,86 (3H, s, OMe 9), 4,61 (1H, d , $J = 12$ Hz, H 7), 5,93 et 6,07 (2H, 2d, $J = 1,6$ Hz, OCH_2O 1,2), 6,57 (1H, s, H 3), 7,23 (1H, dd, $J = 9$ Hz et 2,6 Hz, H 10), 7,37 (1H, d , $J = 2,6$ Hz, H 8), 8,03 (1H, d , $J = 9$ Hz, H 11).

N-méthylation de la nor-olivéridine (2). 14 mg de (2) sont dissous dans 5 ml de MeOH; après addition de 1 ml de solution de HCHO à 30%, on chauffe 30 min. à reflux. Après refroidissement, on ajoute lentement 100 mg de KBH_4 et chauffe 45 min. à reflux. L'excès de réactif est détruit par HCl, le milieu réactionnel est concentré sous vide, puis alcalinisé par NH_4OH ; l'extraction par CHCl_3 fournit 10 mg de dérivé N-méthylé identique à l'olivéridine naturelle (1).

Olivéroline (3). Cristallise du MeOH en cristaux chamois-clair; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N} = 295,12$; F 152°; $[\alpha]_D - 64^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,5$). UV (EtOH), λ_{max} (log ϵ): 235 (4, 03), 275 (4,08), 315 (3,56). SM: m/e 295, 294, 277, 252, 190, 165, 130, 105, 91. RMN: δ 2,57 (3H, s, NMe), 3,46 (1H, d , $J = 12$ Hz, H 6a), 4,61 (1H, d , $J = 12$ Hz, H 7), 5,93 et 6,06 (2H, 2d, $J = 1,8$ Hz, OCH_2O 1,2), 6,56 (1H, s, H 3), 7,23-7,87 (3H, m, H 8, 9, 10), 8,03 (1H, m, H 11).

Olivérine (4). Laque incolore ne cristallisant pas; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} = 339,38$. Le chlorhydrate cristallise du MeOH-Et₂O; F 250° (decomp.); $[\alpha]_D^{20} + 70^\circ$ (EtOH ; $c = 0,7$). Les données spectrales de l'olivérine se trouvent dans la réf. [17].

Pachypodanthine (5). Cristallise de l'Et₂O en cristaux beige-chamois; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N} = 295,32$; F 128°; $[\alpha]_D + 38^\circ$ (EtOH ; $c = 0,8$). Les données spectrales de la pachypodanthine et de ses dérivés N-méthylé et N acétyle sont indiquées dans la réf. [16].

N-oxy olivéroline (6). Poudre microcristalline incolore (MeOH); $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N} = 311,34$; F 138°. $[\alpha]_D - 154^\circ$ (EtOH ; $c = 0,4$). UV (EtOH), λ_{max} (log ϵ): 237 (4,14), 274 (4,05), 314, (3,53). SM: m/e 311, 295, 294, 192, 122, 106, 85, 83. RMN: δ 3,30 (3H, s, NMe), 4,43 (1H, d , $J = 12$ Hz, H 6a), 5,20 (1H, d , $J = 12$ Hz, H 7), 5,98 et 6,17 (2H, 2d, $J = 1,8$ Hz, OCH_2O 1,2), 6,57 (1H, s, H 3), 7,20-7,80 (3H, m, H 8, 9, 10), 7,98 (1H, m, H 11).

Réduction de (6). 50 mg de (6), dissous dans 10 ml de MeOH, sont additionnés de 25 mg de poudre de zinc et de 0,5 ml de HCl concentré; on chauffe 4 hr à reflux. Après refroidissement et alcalinisation par NH_4OH , le milieu est extrait par CHCl_3 ; la solution CHCl_3 est lavée à l'eau, séchée, évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine; on obtient 29 mg d'un produit pur, identique à l'olivéroline (3).

N-oxydation de l'olivéroline (3). A 50 mg d'olivéroline (3) en solution dans 10 ml de $\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$ (1:1), on ajoute 0,5 ml de H_2O_2 à 110 volumes. Après 2 hr de reflux, puis refroidissement, l'excès d'oxydant est détruit par du charbon palladié et la solution est filtrée sur céléite. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine; la N-oxy olivéroline obtenue est identique à l'alcaloïde naturel (6).

N-oxy N-méthyl pachypodanthine (7). Laque incolore non cristallisée; $C_{19}H_{19}O_4N = 325,23$. SM: m/e 325, 309, 308, 307, 294, 280, 266, 251. RMN: δ 2,66 (élargi disparaissant par D_2O), 2,88 (3H, s, NMe), 3,56 (3H, s, OMe 7), 4,53 (1H, d, $J = 5$ Hz, H 6a), 5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz, H 7), 6,11 (2H, s large, OCH₂O 1, 2), 6,68 (1H, s, H 3), 7,20–7,60 (3H, m, H, 8, 9, 10), 8,16 (1H, m, H 11). En utilisant la même technique que celle décrite à propos de l'olivéroline (3), de la *N*-méthyl pachypodanthine (préparée par *N*-méthylation de pachypodanthine; voir réf. [16]) est oxydée par H_2O_2 concentrée en *N*-oxy *N*-méthyl pachypodanthine identique à l'alcaloïde naturel (7).

Liriodénine (8), *Lanuginosine* (9), *Anonaine* (10). Les constantes physiques et données spectrales de ces alcaloïdes bien connus sont semblables à celles déjà rapportées à plusieurs reprises [14].

N-méthyl corydine (11). Le résidu C (chlorure d'ammonium quarternaire provenant des écorces de tronc) est additionné de KI en solution dans le MeOH; l'iode de *N*-méthyl corydine cristallise en fines aiguilles chamois, F 204° (décomp.), $[\alpha]_D + 133^\circ$ (éthanol aqueux 50%; $c = 0,5$); aporphinium $C_{21}H_{26}O_4N^+ = 356,19$. Test de Gibbs négatif [29]. UV (EtOH), λ_{max} (log ϵ): 224 (4,70), 267 (4,10), 273 (4,09), 306 (2,80); (EtOH + NaOH), λ_{max} 229, 248, 351. SM: m/e 356, 355, 341, 298, 270, 256, 58. RMN (acide TFA): δ 3,17 et 3,55 (6H, 2s, N⁺(Me)₂), 3,82 (3H, s, OMe 11), 4,04 et 4,10 (6H, 2s, OMe 2 et 10), 7,03 (1H, s, H 3), 7,20 et 7,33 (2H, système AB, $J_{AB} = 9$ Hz, H 8 et 9).*

N-méthylation de la corydine. 21 mg de corydine, en solution dans 2 ml Me₂CO, sont additionnés de quelques gouttes de MeI; l'iodométhylate de corydine cristallise immédiatement; il est identique à l'iode de l'alcaloïde (11).

Remerciements—Les auteurs expriment leur gratitude envers l'Omnium Chimique de Bruxelles, pour la fourniture du matériel végétal récolté en Côte d'Ivoire; ils remercient vivement le Pr. S. R. Johns de l'Université de Melbourne et le Pr. P. G. Waterman de l'University de Strathclyde à Glasgow, qui leur ont aimablement envoyé des échantillons de corydine et de *N*-méthyl isocorydine.

REFERENCES

- Aubréville, A. (1959) *La Flore forestière de la Côte d'Ivoire*, 2ème éd., 1, p. 146. Centre Technique Forestier Tropical, Paris.
- Le Thomas, A. (1969) Famille des Annonacées, in *Flore du Gabon* (Aubréville, A. ed.) p. 199, Paris.
- Verdcourt, B. (1969) *Adansonia* 9, 87.
- Le Thomas, A. et Lugardon, B. (1976) *Adansonia* 15, 543.
- Le Thomas, A. et Lugardon, B. (1976) *Structure Exinique chez quelques Genres d'Annonacées*, in *The Evolutionary Significance of the Exine* (Ferguson, I. K. et Muller, J. eds.) pp. 309. Linnean Society Symposium.
- Leboeuf, M. et Cavé, A. (1976) *Lloydia* 39, sous presse.
- Normand, D. (1955) *Atlas des Bois de Côte d'Ivoire*. Centre Technique Forestier Tropical, Paris.
- Koissy-Ba, M. Communication personnelle.
- De Vries, J. (1953) *Nature* 172, 412.
- Johns, S. R., Lamberton, J. A., Li, C. S. et Sioumis, A. A. (1970) *Australian J. Chem.* 23, 423.
- Bouquet, A. et Debray, M. (1974) *Plantes médicinales de la Côte d'Ivoire* p. 20. O.R.S.T.O.M., Paris.
- Hamonnier, M., Fournet, A., Leboeuf, M., Bouquet, A. et Cavé, A. (1976) *C.R. Acad. Sci. Paris* 282 série C, 1045.
- Leboeuf, M., Hamonnier, M., Cavé, A., Gottlieb, H. E., Kunesc, N. et Wenkert, E. (1976) *Tetrahedron Letters* 3559.
- Guinaudeau, H., Leboeuf, M. et Cavé, A. (1975) *Lloydia* 38, 275 (et références citées).
- Kuck, A. M. (1966) *Chem. Industry* p. 118.
- Bévalot, F., Leboeuf, M. et Cavé, A. (1976) *C.R. Acad. Sci. Paris* 282 série C, 865.
- Hamonnier, M., Leboeuf, M. et Cavé, A. (1974) *C.R. Acad. Sci. Paris* 278, série C, 921.
- Shamma, M. (1972) *The Isoquinoline Alkaloids* p. 194. Academic Press—Verlag Chemie.
- Craig, J. C. et Roy, S. K. (1965) *Tetrahedron* 21, 395.
- Kotera, K., Hamada, Y. et Mitsui, R. (1968) *Tetrahedron* 24, 2463.
- Phillipson, J. D., Handa, S. S. et El-Dabbas, S. W. (1976) *Phytochemistry* 15, 1297 (et références citées).
- Rakhmatullaev, T. U., Akramov, S. T. et Yunusov, S. Y. (1969) *Khim. Prir. Soedin.* 5, 608.
- Sadritdinov, F. (1971) *Farmakol. Alkaloidov Serdechnykh Glikozidov*, p. 146.
- Harris, W. M. et Geissman, T. A. (1965) *J. Org. Chem.* 30, 432.
- Nièto, M., Leboeuf, M. et Cavé, A. (1976) *Lloydia* 39, 350.
- Nièto, M., Sévenet, T., Leboeuf, M. et Cavé, A. (1976) *Planta Medica* 30, 48.
- Bévalot, F., Leboeuf, M., Bouquet, A. et Cavé, A. (1977) *Ann. pharm. Fr.* 35.
- Casagrande, C. et Ferrari, G. (1970) *Farmaco Ed. Sci.* 25, 442.
- King, F. E., King, T. J. et Manning, L. C. (1957) *J. Chem. Soc.* 563.
- Leboeuf, M. et Cavé, A. (1972) *Phytochemistry* 11, 2833.
- Bruneton, J., Sévenet, T. et Cavé, A. (1972) *Phytochemistry* 11, 3075.
- Queauviller, A. et Hamonnier, M. (1977) *C.R. Acad. Sci. Paris* 284, série D, 93.

* Lors du premier isolement de la *N*-méthyl corydine [15], il a été indiqué que les 2H 8 et 9 résonnent sous forme de 2 singulets à δ 7,27 et 7,35.