

UN NOUVEAU TYPE D'ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES, LES BISAPORPHINES (1)

Akino JOSSANG, Michel LEBŒUF et André CAVÉ*

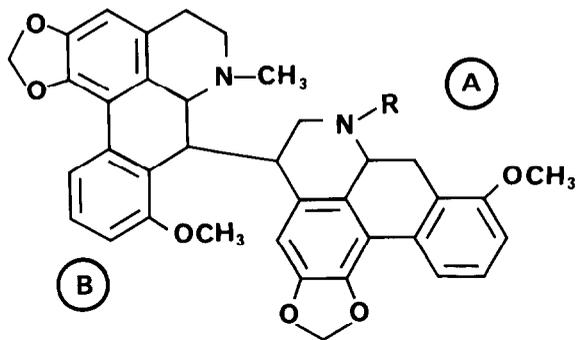
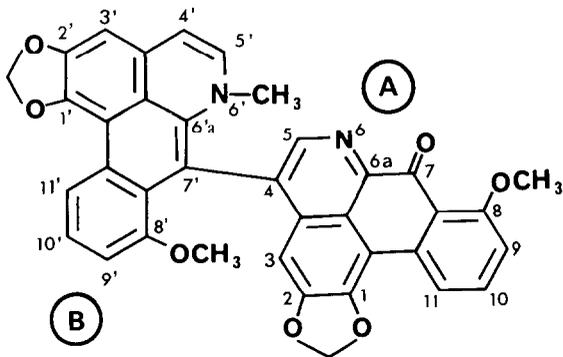
Laboratoire de Pharmacognosie, E.R.A. 317 C.N.R.S.,
Faculté de Pharmacie, 92290 CHATENAY-MALABRY, France

Summary : The structures of Beccapoline and Beccapolinium, two new isoquinoline alkaloids from Polyalthia beccarii, Annonaceae, have been elucidated by spectroscopic analysis. They are the first examples of natural bisaporphines.

A partir des écorces de tronc du Polyalthia beccarii Kimf., Annonacée d'origine indonésienne, une douzaine d'alcaloïdes isoquinoléiques, en particulier de type aporphinique, ont été extraits (2). Nous décrivons ici la structure de deux d'entre eux, originaux, la beccapoline 1 et le beccapolinium 2, isolés en très faible quantité [à partir de 3,5 kg d'écorces séchées : 150 mg de 1 (0,004%) et 260 mg de 2 (0,007%)] grâce à des chromatographies répétées sur gel de silice. Beccapoline et beccapolinium constituent les deux premiers exemples connus de bisaporphines naturelles.

La beccapoline 1, poudre verte très peu soluble dans les solvants usuels, est obtenue du méthanol à l'état amorphe, $F > 280^\circ$ (déc.), $[\alpha]_D = 0$ (MeOH-AcOH 10%). Sa formule brute $C_{37}H_{24}N_2O_7$ est déduite de son SM haute résolution (M^+ 608,1589, calc. 608,1584), l'absence de fragmentation dans l'intervalle m/z 562-305 suggère une structure de dimère. Le spectre UV [λ_{max} nm, MeOH ($\log \epsilon$) : 218 ép. (4,52), 231 (4,63), 250 ép. (4,53), 279 (4,40), 310 (4,01), 366 ép. (4,07), 428 (4,22), 440 (4,21)] indique un système fortement conjugué, l'effet bathochrome observé en milieu acide (MeOH-HCl, λ_{max} nm : 223 ép., 234, 265, 279, 339, 384, 486) évoque une oxoaporphine, ce qui est étayé par le spectre IR (KBr : carbonyle conjugué à 1650 cm^{-1}).

L'examen du spectre de ^1H RMN (tableau) permet de proposer la structure 1. Il montre que la beccapoline est constituée de deux unités aporphinoides, A et B, unies par une liaison C-C. Dans chacune de ces unités, le cycle A est substitué en 1,2 par un méthylènedioxy, tandis que le cycle D est monosubstitué par un méthoxy qui, compte-tenu des couplages observés entre les protons aromatiques des cycles D, se trouve dans les deux cas en position 8. L'unité A est donc la méthylènedioxy-1,2 méthoxy-8 oxoaporphine, ou oxostéphanine 3 (3,4), dont on retrouve en RMN tous les signaux sur le



1 : Beccapoline

2 : Beccapolinium : N-6 méthyl[⊕] 1, OH⁻

5 : R=H

6 : R=CH₃

SPECTRES DE ¹H RMN (δ ppm, TMS=0, J Hz)

	<u>1</u> (a)		<u>2</u> (b)		<u>3</u> (c)	<u>6</u> (d)	
	Unité A	Unité B	Unité A	Unité B		Unité A	Unité B
OCH ₂ O-1,2	6,27 s	6,15 d 6,18 d J=1	6,48 s	6,20 s 6,22 s	6,34 s	5,22 d 5,25 d J=1	5,27 d 5,42 d J=1
H-3	7,16 s	6,68 s	6,76 s	6,53 s	7,31 s	6,13 s	6,48 s
H-4	-	5,90 d J=7,5	-	6,08 d J=7	7,70 d J=5	3,49 dd J=4 et 7	2,17 ddd J=15, 12 et 4 2,68 ddd J=15, 4 et 4
H-5	8,75 s	6,12 d J=7,5	8,64 s	6,45 d J=7	8,66 d J=5	2,90 dd J=9 et 7	2,23 ddd J=15, 4 et 4 4,93 dd J=9 et 4
NCH ₃	-	2,34 s	4,92 s	2,71 s	-	2,52 s	2,51 s
H-6a	-	-	-	-	-	4,17 dd J=15 et 4	4,32 d J=11
H-7	-	-	-	-	-	2,78 dd J=15 et 14	2,42 d J=11
						3,19 dd J=14 et 4	
OCH ₃ -8	4,06 s	2,95 s	4,09 s	3,05 s	4,06 s	3,39 s	2,85 s
H-9	7,13 dd J=8 et 1	6,70 dd J=8 et 1	7,21 d J=8	6,73 d J=8	7,06 d J=8	6,57 d J=8	6,38 d J=8
H-10	7,70 t J=8	7,19 t J=8	7,78 t J=8	7,22 t J=8	7,58 t J=8	7,26 t J=8	7,18 t J=8
H-11	8,39 dd J=8 et 1	8,56 dd J=8 et 1	8,29 d J=8	8,57 d J=8	8,23 d J=8	8,06 d J=8	8,13 d J=8

(a) Enregistré dans CDCl₃ + 10% CD₃OD, à 250 MHz ; (b) dans CDCl₃ à 400 MHz ; (c) dans CDCl₃ + 10% CD₃OD, à 60 MHz ; (d) dans C₆D₆, à 250 MHz.

spectre de 1, à l'exception toutefois du H-4, absent, le H-5 résonnant pour sa part sous forme d'un singulet à 8,75 ppm et non d'un doublet ; on en déduit que l'oxostéphanine est liée par l'intermédiaire de son C-4 à l'unité B (5,6).

Les autres signaux du spectre de ^1H RMN de 1 appartiennent nécessairement à l'unité B, de formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_3$; elle a été identifiée à une tétradéhydro-4,5,6a,7 stéphanine 4, privée d'un hydrogène par suite de sa liaison avec l'unité A. En effet, un système AB (2 d à 5,90 et 6,12 ppm, $J=7,5$ Hz) correspond aux 2H en 4' et 5' (7) et le déblindage du H-11' (8,56 ppm) confirme la présence de la double liaison en 6'a-7' (8). De plus, un singulet de un proton, à 6,68 ppm, est attribuable soit au H-7', soit au H-3', selon que la liaison avec l'unité A se fait par l'intermédiaire du C-3' ou du C-7' de l'unité B. C'est cette dernière hypothèse qui doit être retenue : le blindage observé pour le N-méthyle (s, 2,34 ppm) et surtout pour le méthoxyle en 8' (s, 2,95 ppm) est provoqué par l'effet d'écran exercé sur ces deux groupements par le noyau isoquinoléique de l'unité oxostéphanine liée au C-7' de 4 (9,10).

La structure 1 a été confirmée par réduction de la beccapoline (Zn/HCl) (3). On obtient ainsi une désoxydécahydrobeccapoline 5, $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ ($M^+ = 602$), F 178-182° (MeOH), dont le spectre IR ne comporte plus de bande carbonyle et dont le spectre UV est identique à celui de la stéphanine (3). Son SM comporte, à m/z 294 et 308, les fragmentations provenant respectivement de la norstéphanine (unité A) et de la stéphanine (unité B). La présence, sur le spectre de ^1H RMN de 5 (3), de la totalité des protons aromatiques de la norstéphanine et de la stéphanine, confirme que c'est bien le C-7, et non le C-3, de cette dernière qui est engagé dans la liaison C-C avec l'autre partie de la molécule. Ce mode de liaison est corroboré par le spectre de ^{13}C RMN de 1 sur lequel les carbones C-4 et C-7' résonnent tous deux sous forme de singulets, respectivement à 128,3 et 111,2 ppm (6).

La beccapoline 1 est donc une bisaporphine, constituée d'une unité oxostéphanine liée par son C-4 au C-7 d'une unité tétradéhydrostéphanine, l'examen du modèle Dreiding montre que la rotation autour de la liaison C-4 - C-7' se trouve empêchée par le N-méthyle et le méthoxyle en 8' de la partie tétradéhydrostéphanine.

Le beccapolinium 2 (anion : OH^-) a été isolé sous forme d'une poudre, F 250° (déc.), $[\alpha]_D = 0$ (MeOH), sa formule brute $\text{C}_{38}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ ($M^+ = 623$) se différencie de celle de 1 par l'addition d'un CH_3 . Le spectre de ^1H RMN de 2 (tableau) est comparable à celui de 1 ; mais il comporte un singulet supplémentaire de 3H à 4,92 ppm, attribuable au N-méthyle d'un oxoaporphinium du type de la thaïlandine (11) ; la nature ammonium quaternaire de 2 est d'ailleurs confortée par sa polarité élevée. Le spectre IR de 2 présente également une

bande carbonyle conjugué à 1650 cm^{-1} , et son spectre UV [MeOH, λ_{max} nm (log ϵ) : 218 (4,71), 235 ép. (4,67), 262 (4,57), 280 ép. (4,50), 338 ép. (3,97), 384 (4,18), 440 ép. (4,05), 480 ép. (3,90)] ressemble à celui de 1 enregistré en milieu acide.

Toutes ces données conduisent à proposer pour le beccapolinium la structure bisaporphinique 2, dans laquelle une unité thailandine est liée par son C-4 au C-7 d'une unité tétradéhydrostéphanine. Par réduction (Zn/HCl) (3) de 2 est obtenu le dimère C-4 - C-7' de la stéphanine, 6 : $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (SM : M^+ 616), F $136-140^\circ$ (MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$ (CHCl_3), UV (EtOH, λ_{max} nm : 225, 279, 308 ép., 334 ép.) ; son spectre de ^1H RMN (tableau) est en accord avec la structure proposée. Des expériences de découplage en ^1H RMN (C_6D_6 , 250 MHz) confirment la liaison des deux unités stéphanine par les carbones 4 et 7' ; on observe en effet, d'une part un système AX_2 (1 H-4, 2 H-5) et un système A_2X_2 (2 H-4', 2 H-5'), et d'autre part un autre système AX_2 (H-6a, 2 H-7) et un autre système AX (H-6'a, 1 H-7'). Enfin, la N-méthylation de 5 (HCHO, NaBH_4 , température ambiante) (12) fournit un dimère identique à 6.

Quelques dimères aporphiniques de différents types ont été décrits récemment (9,10,13,14), mais ils ont tous été obtenus par voie synthétique. La beccapoline et le beccapolinium constituent les deux seuls exemples connus à ce jour de bisaporphinoïdes naturels.

Références

- (1). Partie 42 dans la série "Alcaloïdes des Annonacées" ; partie 41 : M. LEBŒUF, D. CORTES, R. HOQUEMILLER et A. CAVÉ, C.R. Acad. Sci. Paris, sous presse.
- (2). A. JOSSANG, M. LEBŒUF et A. CAVÉ, Travaux en cours, à paraître.
- (3). Y. WATANABE, M. MATSUI, M. IIBUCHI et S. HIROE, Phytochemistry, 1975, 14, 2522.
- (4). L'oxostéphanine elle-même est présente parmi les alcaloïdes isolés de ce Polyalthia beccarii.
- (5). La comparaison des spectres de ^1H RMN de 1 et de 3, enregistrés dans CF_3COOD , confirme la nature de l'unité A (oxostéphanine) et de son carbone lié à l'unité B (C-4).
- (6). Les différents spectres de 1, de 2 et de leurs dérivés seront décrits en détail dans une publication ultérieure.
- (7). R. GOTTLIEB et J.L. NEUMEYER, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 7108.
- (8). M. SHAMMA, The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press, New-York, 1972.
- (9). M. GERECHE, R. BORER et A. BROSSI, Helv. Chim. Acta, 1975, 58, 185.
- (10). L. CASTEDO, R. RIGUERA, J.M. SAA et R. SUAUI, Heterocycles, 1977, 6, 677.
- (11). H. GUINAUDEAU, M. SHAMMA, B. TANTISEWIE et K. PHARADAI, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1981, 1118.
- (12). C. CASAGRANDE et G. FERRARI, Farmaco, Ed. Sci., 1970, 25, 442.
- (13). K.L. STUART et A. CALLENDER, Rev. Latinoam. Quim., 1972, 3, 19.
- (14). S.M. KUPCHAN, O.P. DHINGRA, V. RAMACHANDRAN et C.K. KIM, J. Org. Chem., 1978, 43, 105.

(Received in France 2 August 1982)