

ALCALOÏDES DES ANNONACEES XX () : COMPOSITION
DU MEIOCARPIDIUM LEPIDOTUM ENGLER ET DIELS

par M. LEBOEUF, A. FOURNET, A. BOUQUET et A. CAVE
(laboratoires de Matière Médicale de la Faculté de
Pharmacie de Châtenay-Malabry et de la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Besançon, France ;
Centre O.R.S.T.O.M. de Brazzaville, République
populaire du Congo).

RESUME : A partir des écorces de racines et de tiges du
Meiocarpidium lepidotum, Annonacées, deux alcaloïdes dérivés de
l' amino-éthyl-phénanthrène ont été isolés : l' alcaloïde
principal a été identifié à la méthoxyathérosperminine ; le
second, qui est nouveau, est la N-oxy méthoxyathérosperminine.

SUMMARY : From root and stem-barks of Meiocarpidium
lepidotum, Annonaceae, two amino-ethyl-phenanthrene
alkaloids have been isolated ; the main alkaloid is
methoxyatherosperminine the other, a new compound, is
N-oxy methoxyatherosperminine.

MOTS CLES : Meiocarpidium lepidotum ; Annonacées ;
alcaloïdes ; amino-éthyl-phénanthrènes ; méthoxyathérosperminine ;
N-oxy athérosperminine.

() Alcaloïdes des Annonacées XIX : R. HOCQUEMILLER, P. CABALION,
A. BOUQUET et A. CAVE, C.R. Acad. Sci., 1977, série C,
285, (sous presse).

7 MARS 1979
O. R. S. T. O. M.

Collection de Référence
n° M.9559 B.B.V.

Créé par ENGLER et DIELS (6), le genre monospécifique Meiocarpidium appartient à la famille des Annonacées, sous-famille des Annonoideae, tribu des Unoneae, sous-tribu des Xylopineae. Voisin des Polyceratocarpus, il s'en distingue essentiellement par la présence de poils écailleux peltés (14). Il est endémique de l'Afrique équatoriale ; on le signale dans les forêts primaires denses humides ou semi-décidues du sud du Cameroun, de la Guinée équatoriale, du Gabon, du Congo (7, 14). Dans ce dernier pays, nous l'avons rencontré dans la Sangha (Herbier Paul Sita 3337) et dans le Mayombe maritime (Herbier P.S. 3628).

Le Meiocarpidium lepidotum est un arbuste ou un petit arbre, remarquable par l'aspect argenté de ses feuilles. Rameilles et feuilles sont couvertes de poils écailleux peltés ; la face inférieure du limbe, argentée, se caractérise par la présence d'écailles fauves. Les fleurs sont jaunes, solitaires, oppositifoliées. Les fruits sont pédicellés ; ils sont formés de méricarpes cylindriques, jaunâtres, couverts d'écailles fauves. Les graines, nombreuses, sont elliptiques-oblongues, aplaties, noyées dans une pulpe juteuse légèrement sucrée (7, 14).

Localement, le bois sert à fabriquer divers ustensiles : cuillers, pagaies, avirons (16). Au Congo, où il est connu sous le nom de Begué (Bekwil), le Meiocarpidium lepidotum n'est pas à notre connaissance utilisé en médecine traditionnelle. Cependant, dans le cadre d'une étude systématique de la composition chimique, en particulier alcaloïdique, des Annonacées, nous nous sommes intéressés à cette espèce.

Différents tests phytochimiques préliminaires pratiqués sur les écorces de tiges et de racines (3) se sont avérés négatifs en ce qui concerne les flavonoïdes, les saponosides, les tanins et les quinones ; par contre, ils ont révélé la présence de dérivés terpéniques ou stéroïdiques (réaction de LIEBERMANN légèrement positive) et surtout d'alcaloïdes (réactions de MAYER et de DRAGENDORFF nettement positives).

L'étude chimique des constituants neutres nous a déjà permis d'isoler et de déterminer la structure d'un nouveau triterpène dérivé du lanostatriène - 7, 9 (11), 24, le polycarpol ou hydroxy-15x agnostérol, découvert simultanément chez deux autres Annonacées africaines, Polyalthia oliveri Engl. et Pachypodanthium confine Engl. et Diels (9). Il est intéressant de noter que la présence de polycarpol vient récemment d'être reconnue chez une quatrième Annonacée, Isolona campanulata Engl. et Diels (11).

L'étude de la composition alcaloïdique du Meiocarpidium lepidotum fait l'objet de la présente publication. L'extraction des alcaloïdes, réalisée séparément sur les écorces de tiges et de racines, est menée de la façon suivante :

- extraction au Soxhlet par l'éther de pétrole, concentration de l'extrait, épuisement par une solution aqueuse d'acide sulfamique à 5 %; alcalinisation de la phase aqueuse par l'ammoniaque et extraction par le chloroforme ;

- alcalinisation du marc par l'ammoniaque à 50 % et extraction au Soxhlet par le chloroforme ; l'extrait chloroformique est traité de la même façon que l'extrait éthero-pétrolique.

Il est à noter qu'une partie des alcaloïdes est extraite par l'éther de pétrole sans alcalinisation préalable de la drogue, ce qui témoigne de leur faible basicité. La teneur en alcaloïdes est la suivante : pour les écorces de racines 1,94 % (dont 0,14 % extraits par l'éther de pétrole et 1,80 % par le chloroforme) ; pour les écorces de tiges 0,48 % (dont respectivement 0,08 % et 0,40 %). Le marc ainsi extrait présente encore une réaction de Mayer positive ; il semble que des bases ammoniums quaternaires sont présentes, mais il n'a pas été pour l'instant possible de les séparer.

L'analyse par C.C.M. (gel de silice alcaline ; solvant : chloroforme-méthanol 95:5) montre que les quatre extraits alcaloïdiques sont qualitativement identiques et peuvent être réunis ; les chromatogrammes révèlent la présence de deux alcaloïdes : l'un, peu polaire, est largement majoritaire,

le second, peu abondant, est nettement plus polaire. Par chromatographie sur colonne (alumine Merck, activité II-III), ces deux alcaloïdes, désignés par A et B, ont été séparés.

L'alcaloïde A est élué par du benzène renfermant des quantités croissantes d'éther (99:1 ; 95:5, 90:10, 75:25), sous forme d'une huile au sein de laquelle apparaissent spontanément après plusieurs semaines quelques cristaux, F 60°, (x)D = 0. Il donne un chlorhydrate, F 179 - 180° (méthanol-éther) et un picrate, F 161 - 162° (méthanol-acétone) ; par action de l'iodure de méthyle dans l'acétone, il fournit un iodométhylate cristallisant spontanément dans le solvant, F 256 - 257°.

De formule brute C₂₁ H₂₅ O₃ N = 339,18, l'alcaloïde A présente des caractéristiques spectrales qui permettent de le considérer comme un dérivé de l'amino-éthyl-phénanthrène ou "aporphine ouverte" (15). Le spectre U.V. [éthanol, λ_{max} (log ε) : 216nm (4,48), 260 (4,79), 284 (ép. 4,10), 296 (4,08), 308 (4,10)] suggère la nature phénanthrénique du squelette. Le spectre de masse présente, outre le pic moléculaire M⁺ = 339, des fragmentations notables à m/e 281 (M-58), 266, 251, 229, 199, 180, 165, 152 et 58 ; cette dernière, qui constitue le pic de base, correspond à la perte d'un groupement CH₂ : N⁺ (CH₃)₂ et indique la présence du groupement azoté sur une chaîne diméthylamino-éthyle. Le spectre de RMN (CDCl₃, δ TMS = 0) est caractéristique des amino-éthyl-phénanthrènes et permet de proposer pour l'alcaloïde A la structure diméthylaminoéthyl-1 triméthoxy-2, 3, 4 phénanthrène ; ce spectre présente en effet : un singulet (6 H) à 2,42 ppm et deux multiplets symétriques (2 H chacun) centrés sur 2,65 et 3,28 ppm, attribuables à la chaîne (CH₃)₂-N-CH₂-CH₂- en 1 ; trois singulets (3 H chacun) à 3,98, 4,02 et 4,07 ppm, provenant de trois méthoxy aromatiques ; un ensemble de multiplets complexes (5 H) entre 7,48 et 7,98 ppm et un multiplet (1 H) centré sur 9,58 ppm, correspondant à six aromatiques dont le dernier, en raison de son fort déplacement

vers les champs faibles; ne peut être que porté que par le C-5 ; de plus, la complexité des couplages des autres protons aromatiques indique que le cycle C du noyau phénanthrénique n'est pas substitué, ce qui amène à placer les trois méthoxy en 2, 3 et 4 ; ceci est confirmé par l'absence de signal vers 7,10 - 7,20 ppm; prouvant que la position 2 est bien substituée.

Cette structure, ainsi établie, de l'alcaloïde A, correspond à celle de la méthoxyathérosperminine, alcaloïde découvert en 1965 chez une Monimiacée, Atherosperma moschatum (2), et qui ne semble pas avoir été retrouvé depuis chez d'autres plantes. La comparaison des constantes physiques et données spectrales de l'alcaloïde A et de son picrate avec celles décrites lors de l'isolement de la méthoxyathérosperminine confirment leur identité.

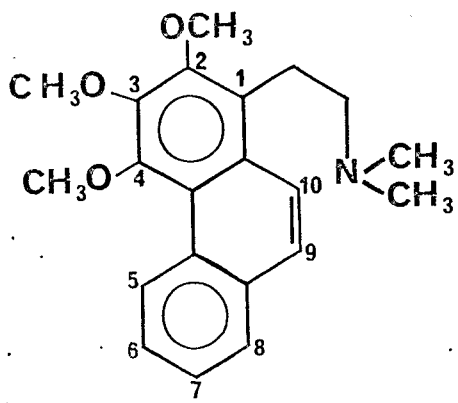
L'alcaloïde B, beaucoup plus polaire et moins abondant que A, est élué de la colonne d'alumine par le mélange éther-méthanol 95:5, sous forme d'une huile ne cristallisant pas dans les solvants usuels, mais dont le picrate cristallise du méthanol, F 189°. La formule brute de la base B, C₂₁ H₂₅ O₄N, ne diffère de celle de A que par un oxygène supplémentaire. Le spectre U.V. de B [éthanol, λ_{\max} (log ϵ) : 216nm (4,40), 260 (4,80), 284 (ép., 4,16), 296 (4,05), 308 (4,16)] est pratiquement superposable à celui de A. Sur le spectre de masse, l'ion moléculaire M⁺ = 355 est très peu abondant ; on note par contre deux fragmentations importantes à m/e 339 (M-16) et à 294 (pic de base), cette dernière correspondant à un fragment vinylique provenant d'une élimination de la fonction aminée de type Cope ; ces deux fragmentations suggèrent une fonction N-oxyde sur un squelette diméthylamino-éthyl-phénanthrénique (13). Le spectre de RMN de B (CDCl₃) présente une nette ressemblance avec celui de A, sauf en ce qui concerne la chaîne diméthylaminoéthyle : N (CH₃)₂, singulet de 6 H

déplacé vers les champs faibles à 3,40 ppm, -CH₂-CH₂-, singulet élargi de 4 H à 3,63 ppm ; on note de plus deux singulets, l'un de 3 H à 3,94 et l'autre de 6 H à 4,01 ppm correspondant aux trois méthoxy ; un ensemble complexe de multiplets des 5 H aromatiques entre 7,47 et 8,10 ppm ; un multiplet de 1 H centré sur 9,45 ppm attribuable au proton aromatique porté par le C-5.

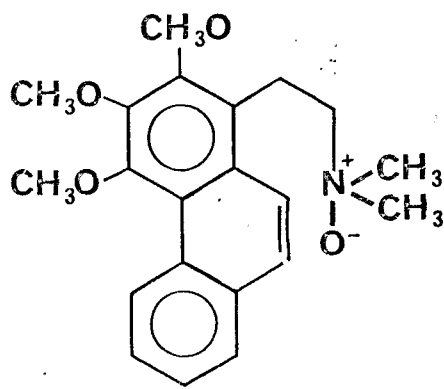
L'ensemble de ces données permet de penser que l'alcaloïde B doit être le dérivé N-oxy de la méthoxyathérosperminine. La preuve en a été apportée en oxydant un échantillon de méthoxyathérosperminine par l'eau oxygénée dans le méthanol à reflux ; le produit de cette réaction présente les mêmes données spectrales que la base B qui est donc bien la N-oxy méthoxyathérosperminine. A notre connaissance, cet alcaloïde n'avait jamais été isolé auparavant.

La composition en alcaloïdes non quaternaires du Meiocarpidium lepidotum apparaît donc remarquablement simple, puisque constituée seulement de méthoxyathérosperminine et de son dérivé N-oxy. Une quinzaine seulement d'alcaloïdes de ce groupe des "aporphines ouvertes" est actuellement connue. Ils ont été isolés à partir d'Annonacées appartenant aux genres Annona (1), Enantia (10), Monodora (12), Uvariopsis (4, 5, 13) et à partir de plantes appartenant à des familles voisines ou apparentées : Monimiacées, Lauracées, Renonculacées, Aristolochiacées (8).

Les propriétés pharmacologiques de ce type d'alcaloïdes ont été encore peu explorées ; aussi nous a-t-il paru intéressant de soumettre le chlorhydrate de méthoxyathérosperminine à un triage pharmacodynamique (17). Seules les activités suivantes ont été dégagées : action anticonvulsivante et sédative du système nerveux central ; action antiarythmique ; action anesthésique locale ; action antifongique in vitro vis à vis de Trichophyton mentagrophites. Toutes ces activités sont de faible intensité, inférieure à celle des produits de référence utilisés dans les différents tests.



A: Methoxyathérosperminine



B: N-oxy méthoxyathérosperminine

Bibliographie

- (1) AGUILAR-SANTOS (G.), LIBREA (J.R.) et SANTOS (A.C.). - Philipp. J. Sci., 1967, 96, p.399
- (2) BICK (I.R.C.) et DOUGLAS (G.K.). - Aust. J. Chem., 1965, 18, p.1997
- (3) BOUQUET (A.) et FOURNET (A.). - Fitoterapia, 1975, 46, p.175
- (4) BOUQUET (A.), CAVE (ad.), CAVE (A.) et PARIS (R.R.). - C.R. Acad. Sci., 1970, 271, série C, p.1100
- (5) BOUQUET (A.) et FOURNET (A.). - Pl. méd. Phytoth., 1972, 6, p.149
- (6) ENGLER (A.) et DIELS (L.). - Notizbl. Bot. Gart. Berlin, 1900, 3, p.54
- (7) FRIES (R.). - Annonaceae, in ENGLER (A.), Natur. Pfl. Familien, 1960, 17 a II, p.91
- (8) GUINAUDEAU (H.), LEBOEUF (M.) et CAVE (A.). - Lloydia, 1975, 38, p.275
- (9) HAMONNIERE (M.), FOURNET (A.), LEBOEUF (M.), BOUQUET (A.) et CAVE (A.). - C.R. Acad. Sci., 1976, 282, série C, p.1045
- (10) HAMONNIERE (M.), LEBOEUF (M.), CAVE (R.) et PARIS (R.R.). - Pl. méd. Phytoth., 1975, 9, p.296
- (11) HOCQUEMILLER (R.), CABALION (P.), BRUNETON (J.) et CAVE (A.). - A paraître
- (12) LEBOEUF (M.) et CAVE (A.). - Pl. méd. Phytoth., 1974, 8, p.147
- (13) LEBOEUF (M.) et CAVE (A.). - Phytochemistry, 1972, 11, p.2833
- (14) LE THOMAS (A.). - Famille des Annonacées, in AUBREVILLE (A.), Flore du Gabon, Paris, 1969, 16, p.9 et 265

- (15) SHAMMA (M.). - The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press, Verlag Chemic, 1972, p.259
- (16) WALKER (A.) et SILLANS (R.). - Les Plantes utiles du Gabon, Paris, 1961, p.67
- (17) L'essai pharmacodynamique de la méthoxyathérosperminine a été réalisé par le Service de Recherches des Laboratoires Joullié, sous la direction de M. Ch. XAROLIN auquel les auteurs expriment leur reconnaissance
-

Tirés à part à l'adresse suivante : A . CAVE, Laboratoire de Matière Médicale, Centre d'Etudes pharmaceutiques, 92290 Châtenay-Malabry.