

**ALCALOÏDES DES ANNONACÉES. XLIII (\*) :**  
**ALCALOÏDES DU *XYLOPIA FRUTESCENS* AUBL. (\*\*)**

par M. LEBOEUF (1), A. CAVÉ (1), J. PROVOST (2),  
P. FORGACS (2) et H. JACQUEMIN (3)

- (1) Laboratoire de Pharmacognosie, E.R.A. 317 C.N.R.S.,  
Faculté de Pharmacie, 92290 Châtenay-Malabry.
- (2) Centre de Recherches des Laboratoires Roger Bellon,  
90, rue Marcel-Bourdarias, 94140 Alfortville.
- (3) Centre O.R.S.T.O.M., B.P. 165, Cayenne, Guyane.

MOTS-CLÉS

Annonacées. *Xylopiia frutescens*. Alcaloïdes. Aporphinoïdes. Benzyltétrahydroisoquinoléine. Activité biologique.

RÉSUMÉ

A partir de différents organes du *Xylopiia frutescens*, onze alcaloïdes isoquinoléiques ont été isolés et identifiés. Dix d'entre eux sont des aporphinoïdes, principalement des noraporphines ; l'alcaloïde majeur est la nornanténine. L'activité biologique des alcaloïdes totaux et de plusieurs extraits obtenus à partir du *X. frutescens* est indiquée.

SUMMARY

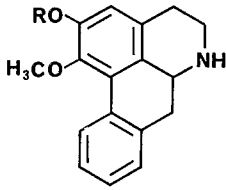
From diverse parts of *Xylopiia frutescens*, eleven known isoquinoline alkaloids have been isolated and identified. Among them, ten alkaloids are aporphinoids, especially noraporphines ; nornantenine is the main alkaloid. The biological activity of crude alkaloids and several extracts from *X. frutescens* is reported.

INTRODUCTION

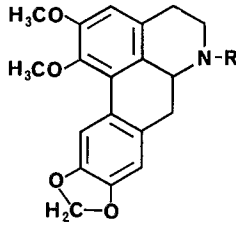
Les *Xylopiia* forment au sein des Annonacées un genre important par le nombre des espèces, de 100 à 150 environ selon les auteurs [1], répandues

(\*) Alcaloïdes des Annonacées XLII : A. JOSSANG, M. LEBOEUF et A. CAVÉ, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 5147.

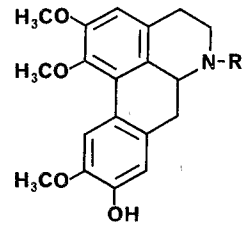
(\*\*) Une partie de ce travail a fait l'objet du stage industriel effectué au Laboratoire Roger Bellon par Mme C. TRÉMILLON-LEGUEUT, étudiante de 5<sup>e</sup> année option Industrie à la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry.



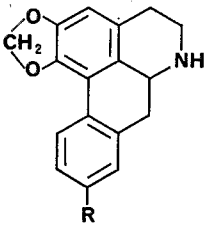
R = H : Asimilobine  
R = CH<sub>3</sub> : Nornuciférine



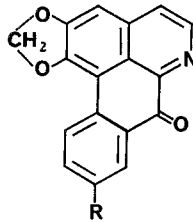
R = H : Nornanténine  
R = CH<sub>3</sub> : Nanténine



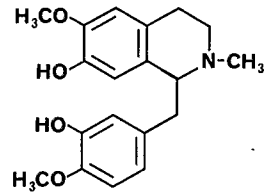
R = H : Laurotétanine  
R = CH<sub>3</sub> : N-méthyl laurotétanine



R = H : Anonaïne  
R = OCH<sub>3</sub> : Xylopine



R = H : Liriodénine  
R = OCH<sub>3</sub> : Lanuginosine



Réticuline

dans toutes les régions tropicales du globe, particulièrement en Afrique continentale et en Amérique [2]. Le genre *Xylopia* appartient à la sous-famille des *Annooideae*, tribu des *Unoneae* ; FRIES [3] le classe, avec dix autres genres, dans le groupe des *Xylopia*, tandis que A. LE THOMAS [4], à la suite d'autres botanistes, le range dans la sous-tribu des *Xylopi-neae*.

Selon LEMÉE [5], le genre *Xylopia* est représenté en Guyane française par cinq espèces. Parmi elles, le *Xylopia frutescens* est un arbre de taille moyenne, parfois buissonnant, que l'on trouve depuis l'Amérique centrale (Guatémala, Honduras) jusqu'au sud du Brésil (Rio de Janeiro, Minas Geraës) [6, 7].

Plusieurs espèces guyanaises de *Xylopia* sont morphologiquement très voisines du *X. frutescens* ; c'est le cas de *X. sericea* St. Hil., *X. frutescens* var. *ferruginea* R.E. Fr. (qui doit peut-être être élevé au rang d'espèce) et surtout *X. discreta* (L. fil.) Sprague et Hutchins. qu'il est difficile de distinguer de *X. frutescens*. Chez *X. frutescens*, les jeunes rameaux sont recouverts de poils longs dressés et les inflorescences comptent jusqu'à 5 fleurs. Chez *X. discreta*, les poils sont plus courts ; les fleurs sont le plus souvent solitaires ou rarement groupées par 2 au maximum ; les feuilles sont un peu plus étroites [7].

Au cours de recherches systématiques entreprises dans notre Laboratoire sur la composition chimique et l'activité biologique des Annonacées, nous nous sommes intéressés au contenu alcaloïdique du *Xylopiia frutescens* qui, à notre connaissance, n'a fait l'objet d'aucune étude chimique antérieure. Notre étude a porté sur les organes suivants de la plante : écorces de tiges, racines et écorces de racines, bois de racines, feuilles. Le matériel végétal a été récolté en Guyane française, près de Cayenne, en octobre 1978 ; des échantillons sont conservés, sous la référence H.J. 2236, dans l'herbier du Centre O.R.S.T.O.M. de Cayenne, ainsi que dans celui du Museum National d'Histoire Naturelle de Paris. A notre connaissance, le *Xylopiia frutescens* n'est l'objet d'aucune utilisation en médecine traditionnelle guyanaise.

## RÉSULTATS

Des essais phytochimiques préliminaires ont permis de mettre en évidence la présence d'alcaloïdes, de saponines et de tanins condensés dans tous les organes ; les feuilles renferment de plus quatre hétérosides flavoniques dérivés du quercétol (génine dominante) et du kaempférol. L'absence de quinones, de stérols, de cardénolides et d'iridoïdes est notée.

L'étude phytochimique a porté principalement sur le contenu alcaloïdique du *Xylopiia frutescens*. Les alcaloïdes totaux de chaque organe ont été extraits selon un procédé classique : alcalinisation de la poudre végétale par du carbonate disodique et lixiviation par du chloroforme ; purification des alcaloïdes par passage à l'état de sulfates en solution aqueuse acide ; alcalinisation de la solution aqueuse et extraction des bases par du chloroforme. Les rendements, exprimés en g d'alcaloïdes totaux par kg de drogue sèche, sont les suivants :

- écorces de tiges : 5,0
- racines et écorces de racines : 10,4
- bois de racines : 4,1
- feuilles : 0,13

### *Alcaloïdes des écorces de tiges.*

Les alcaloïdes extraits à partir des écorces de tiges ont été séparés par plusieurs chromatographies sur colonne de silice, puis purifiés éventuellement par CCM préparative et, chaque fois que cela a été possible, par cristallisation.

Dix alcaloïdes ont été identifiés ; tous sont connus, ce sont des isoquinoléines rattachées à trois types structuraux habituellement rencontrés

chez les Annonacées [1]. Leur structure a été établie par analyse de leurs différents spectres [8], par comparaison de leurs constantes physiques et de leurs données spectrales à celles précédemment décrites [9] et par comparaison directe avec des témoins. Ce sont :

— sept aporphines et noraporphines : la nornanténine (environ 17 % des alcaloïdes totaux), la laurotétanine (6 %), la N-méthyl laurotétanine (10 %), l'anonaine (5 %), la xylopine (9 %), l'asimilobine (3 %) et la nornuciférine (2 %) ;

— deux oxoaporphines : la lanuginosine (13 %) et la liriodénine (10 %), oxoaporphines correspondant respectivement à la xylopine et à l'anonaine ;

— une benzyltétrahydroisoquinoléine, la réticuline (2 %).

Les difficultés rencontrées pour séparer certains de ces alcaloïdes doivent être soulignées : leur structure, leur polarité et donc leur comportement chromatographique sont souvent très proches ; c'est le cas en particulier pour la paire xylopine-anonaine qui ne diffèrent l'une de l'autre que par la présence ou l'absence d'un méthoxyle en 9. De plus, bon nombre de ces alcaloïdes sont rendus fragiles par leur structure noraporphinique.

Pour ces raisons, nous avons eu recours dans plusieurs cas à une séparation de ces noraporphines après transformation en dérivés N-acétylés (anonaine), ou mieux N-trifluoroacétylés (asimilobine, laurotétanine, xylopine) permettant plus facilement de régénérer par hydrolyse alcaline douce les noraporphines originelles [10, 11]. En dépit de ces efforts, la nornuciférine et la réticuline, qui n'existent qu'en faible quantité, n'ont pas pu être obtenues parfaitement pures.

#### *Alcaloïdes des autres organes:*

Le contenu alcaloïdique des autres organes étudiés n'a pas été analysé en détail, mais seulement comparé à celui des écorces de tiges.

Qualitativement, le contenu des racines et écorces de racines d'une part, du bois de racines d'autre part, est semblable à celui des écorces de tiges ; dans tous les cas la nornanténine constitue l'alcaloïde légèrement majoritaire.

Dans le cas des feuilles, la composition est également comparable ; toutefois, on y note la présence d'une aporphine supplémentaire, la nanténine (environ 5 % des A.T.), qui curieusement n'existe pas dans les autres organes étudiés.

## DISCUSSION

Plusieurs remarques peuvent être faites à propos du contenu alcaloïdique du *Xylopiya frutescens*.

Il faut d'abord souligner l'homogénéité structurale de la composition alcaloïdique : sur les onze alcaloïdes isolés, dix sont des aporphinoïdes, chez lesquels le cycle D est soit non substitué, soit monosubstitué en 9, soit disubstitué en 9,10. Parmi ces alcaloïdes, on note la prédominance des noraporphines sur les aporphines ; cette prédominance est encore accentuée si l'on prend en compte les deux oxoaporphines qui proviennent biogénétiquement des noraporphines correspondantes.

Avant le présent travail, huit espèces seulement de *Xylopiya* ont été étudiées pour leur contenu alcaloïdique [1] : *X. brasiliensis*, *X. buxifolia*, *X. danguyella*, *X. discreta*, *X. pancheri*, *X. papuana*, *X. lemurica* et *X. vielana*, ces deux dernières de façon très fragmentaire. Chez six de ces espèces, tout comme chez *X. frutescens*, la xylopine est présente, seule ou accompagnée de son dérivé oxydé, la lanuginosine. Autre point commun : dans toutes les espèces de *Xylopiya* comportant une majorité d'aporphinoïdes, les noraporphines l'emportent nettement sur leurs dérivés N-méthylés.

Enfin, si le *Xylopiya frutescens* et le *X. discreta* sont morphologiquement difficiles à distinguer, par contre leur contenu alcaloïdique apparaît bien différent : en effet le *X. discreta* contient principalement des tétrahydroprotoberbérynes [12] qui sont totalement absentes chez *X. frutescens*.

## ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

Un triage pharmacologique a été réalisé, d'une part sur les alcaloïdes totaux des écorces des tiges, d'autre part sur différentes fractions obtenues à partir des drogues par extraction aqueuse ou alcoolique, fixation sur résine Amberlite XAD<sub>2</sub> et élution par l'éthanol à 80° (« éluat éthanologique XAD<sub>2</sub> »), selon un procédé décrit antérieurement [13].

Les alcaloïdes totaux des écorces de tiges présentent une activité légèrement sédative du S.N.C. et analgésique (test de SIEGMUND). On observe également une modeste activité antibactérienne vis-à-vis de souches de Staphylocoques, de Streptocoques et de *Bacillus subtilis*, mais une activité antifongique ni antiamibienne.

L'« éluat éthanologique XAD<sub>2</sub> » obtenu à partir des racines présente des propriétés relativement différentes selon que l'extraction a été réalisée par l'eau ou par l'alcool : dans le premier cas, on note une action anti-

inflammatoire vis-à-vis de l'œdème à la carragénine, une légère action antispasmodique sur organes isolés et dans le domaine cardiovasculaire des effets inotrope et chronotrope positifs ; dans le second cas, ces effets cardiaques n'existent pas, mais on observe une modeste activité antisécrétoire gastrique de type anti-H<sub>2</sub>.

Enfin, l'« éluat éthanolique XAD<sub>2</sub> » préparé à partir d'un macérat aqueux des feuilles présente une modeste activité antifongique vis-à-vis de *Microsporium canis* et de *Cryptococcus neoformans*, mais aucune activité antibactérienne ni antiamibienne.

Au total, les activités décrites sont peu intenses et n'ont pas justifié la poursuite d'une étude approfondie.

## DESCRIPTION DES PRODUITS NOUVEAUX

Les alcaloïdes isolés au cours de ce travail étant connus, on ne donnera pas ici leur description, mais seulement celle de trois dérivés N-trifluoroacétylés nouveaux.

N-trifluoroacétyl asimilobine : C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>3</sub> ; cristallise du méthanol, F 192-193° ; SM (ionisation chimique) : m/z 363 (M<sup>+</sup> ; 89 %), 281 (14 %), 238 (M-125 par Retro-Diels-Alder ; 20 %), 237 (M-126 par McLafferty ; 100 %), 223 (16 %) ; <sup>1</sup>H RMN (60 MHz, CD Cl<sub>3</sub>) : 3,54 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>-1), 4,95 (m, 1H, H-6a), 6,73 (s, 1H, H-3), 7,20-7,45 (m, 3H, H-8, 9, 10), 8,30 (m, 1H, H-11).

N-trifluoroacétyl laurotétanine : C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>NF<sub>3</sub> ; cristallise du méthanol, F 179-181° ; SM : m/z 423 (M<sup>+</sup> ; 74 %), 298 (M-125 ; 19 %), 297 (M-126 ; 100 %), 283 (15 %) ; <sup>1</sup>H RMN : 3,64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-1), 3,88 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>-2 et -10), 5,00 (m, 1H, H-6a), 6,60 (s, 1H, H-3), 6,80 (s, 1H, H-8), 8,11 (s, 1H, H-11).

N-trifluoroacétyl xylopiné : C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>NF<sub>3</sub> ; cristallise du méthanol-dichlorométhane, F 230° ; [α]<sub>D</sub>-309° (chloroforme ; c = 0,7) ; IR : 1 605 et 1 685 cm<sup>-1</sup> ; SM : m/z 391 (M<sup>+</sup> ; 57 %), 361 (M-30 ; 6 %), 266 (M-125 ; 20 %), 265 (M-126 ; 100 %), 235 (12 %) ; <sup>1</sup>H RMN : 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 5,98 et 6,15 (2 d ; J = 1,5 Hz ; 2H ; OCH<sub>2</sub>O-1,2), 6,58 (s ; 1H ; H-3), 6,80-7,00 (m ; 2H ; H-8 et -10), 8,11 (m ; 1H ; H-11).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] LEBOEUF (M.), CAVÉ (A.), BHAUMIK (P. K.), MUKHERJEE (B.) et MUKHERJEE (R.). — *Phytochemistry*, 1982, **21**, 2783 (et références citées).  
[2] HEYWOOD (V. H.). — *Flowering Plants of the World*, Oxford, University Press, 1978.

- [3] FRIES (R. E.). — Annonaceae, in Die Natürlichen Pflanzenfamilien de ENGLER (A.) et PRANTL (R.). 17 a II Berlin, Duncker et Humblot, 1959.
- [4] LE THOMAS (A.). — La Famille des Annonacées, in Flore du Gabon de AUBREVILLE (A.), 16, Paris, 1969.
- [5] LEMÉE (A.). — Flore de la Guyane française, tome 1, Paris, Lechevalier, 1955.
- [6] FRIES (R. E.). — *Acta Horti Bergiani*, 1930, 10, 96.
- [7] FRIES (R. E.). — Annonaceae, in Flora of Suriname de PULLE (A.), vol. II, part 2, Amsterdam. Vereeniging Koloniaal Instituut, 1940.
- [8] a) SHAMMA (M.). — The Isoquinoline Alkaloids, New York, Academic Press-Verlag Chemie, 1972.
- b) SHAMMA (M.) et MONIOT (J. L.). — Isoquinoline Alkaloids Research 1972-1977, New York, Plenum Press, 1978.
- [9] GUINAUDEAU (H.), LEBOEUF (M.) et CAVÉ (A.). — *Lloydia*, 1975, 38, 275 ; *J. Nat. Prod.* 1979, 42, 325 (et références citées).
- [10] CASAGRANDE (C.) et FERRARI (G.). — *Farmaco, Ed. Sci.*, 1975, 30, 479.
- [11] LEBOEUF (M.), BEVALOT (F.) et CAVÉ (A.). — *Planta Medica*, 1980, 38, 33.
- [12] SCHMUTZ (J.). — *Helv. Chim. Acta*, 1959, 42, 335.
- [13] LEBOEUF (M.), CAVÉ (A.), TOUCHÉ (A.), PROVOST (J.) et FORGACS (P.). — *J. Nat. Prod.*, 1981, 44, 53.
-