

→ Bondy

CHIMIE VÉGÉTALE. — *L'isopiline, nouvel alcaloïde aporphinique isolé de l'Isolona pilosa Diels, Annonacées.* Note (\*) de **Reynald Hocquemiller, Pierre Cabalion, Armand Bouquet et André Cavé**, présentée par M. Maurice-Marie Janot.

Des écorces de tronc de *l'Isolona pilosa* ont été isolés neuf alcaloïdes; deux bisbenzylisoquinoléines, curine et isochondodendrine, une proaporphine, pronuciférine et six aporphines, anonaine, roémérine, caavérine, norruciférine, zenkérine (méthoxy-10 caavérine), isopiline (hydroxy-1 diméthoxy-2,3 nor aporphine). Ces deux dernières sont des alcaloïdes nouveaux.

*From trunk barks of Isolona pilosa, Annonaceae, nine alkaloids have been isolated. Seven of them are known, curine, isochondodendrine, pronuciferine, norruciferine, anonaine, roemerine and caaverine; two are new, zenkerine (10-methoxy-caaverine) and isopiline (1-hydroxy 2,3-dimethoxy noraporphine).*

*Isolona pilosa* Diels<sup>(1)</sup> est une Annonacée de la sous-famille des Monodoroidées, originaire des forêts denses et humides de l'Afrique centrale. Cet arbuste de 10 à 15 m de hauteur se reconnaît aisément au caractère pileux de ses fleurs, de ses feuilles et de ses rameaux jeunes. Il se rencontre au Cabinda, au Congo et au Gabon, dans les massifs du Mayombe et du Chaillu. On ne possède aucun renseignement sur les usages traditionnels de *l'Isolona pilosa sensu stricto*, au contraire on sait que les graines d'*Isolona congolana*, espèce très affine, représentée au Zaïre et en Centrafrique, servent comme savon et que le bois tendre est employé en menuiserie<sup>(2)</sup>.

Des tests préliminaires ayant montré la présence de terpènes et d'alcaloïdes [(3), (4)], nous avons entrepris l'étude des alcaloïdes de cette espèce, ce qui fait l'objet de la présente Note.

Le travail a porté sur deux échantillons d'écorces de tronc (n° d'herbier PC 133 et Paul Sita 3899, Laboratoire de Phanérogamie du Museum national d'Histoire naturelle).

Les alcaloïdes ont été extraits de manière classique, dégraissage à l'éther de pétrole, extraction par le chloroforme après alcalinisation, purification par passage à l'état de sels. Ils ont été obtenus avec des rendements de 1,98 % (PC 133) et de 1,50 % (PS 3899).

Les différents alcaloïdes constituant le mélange ont été isolés par chromatographies successives sur colonnes d'alumine ou de silice, et par chromatographie préparative sur couche mince de silice. Neuf alcaloïdes ont ainsi été séparés. Sept sont connus et ont été identifiés par analyse de leurs données spectrales et comparaison avec des échantillons authentiques. Deux sont des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines, la curine constituant de très loin l'alcaloïde majoritaire (75 % des alcaloïdes totaux) et l'isochondodendrine [(5), (6), (7)]. Les autres alcaloïdes qui existent tous à une teneur inférieure à 2 % des alcaloïdes totaux appartiennent au groupe des aporphines ou alcaloïdes proches; cinq d'entre eux ont été identifiés<sup>(8)</sup> à la caavérine<sup>(9)</sup>, la roémérine, l'anonaine, la norruciférine et la pronuciférine [(10), (11)]; les deux derniers sont nouveaux, la zenkérine ou méthoxy-10 caavérine tout récemment extraite d'un autre *Isolona*, *l'Isolona zenkeri* Engler<sup>(12)</sup> et *l'isopiline*.

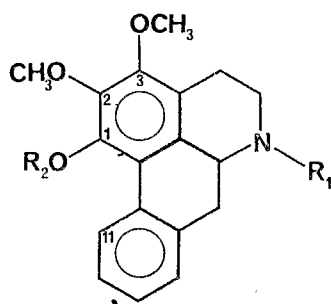
L'isopiline, I, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N, (M<sup>+</sup> 297), constitue environ 0,7 % des alcaloïdes totaux. Elle cristallise de l'éther ou du chloroforme, en petits prismes, F 153° (éther), [α]<sub>D</sub> - 55° (méthanol, c = 1,06), spectre de masse M<sup>+</sup> 297 (94 %) m/e 296 (100 %), 282 (30 %), 268 (21 %), 266 (21 %), 165 (16 %), 151 (18 %). Son spectre ultraviolet [éthanol, λ (nm) (log ε)] : 220 (4,39), 275 (4,15), 292 ép. (3,91), 310 (3,78) ainsi que le spectre de RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS = 0) (voir tableau) suggèrent son appartenance au groupe des aporphines<sup>(13)</sup>. Le spectre ultraviolet subit en milieu alcalin un déplacement bathochrome qui indique l'existence dans la molécule

O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 16 709

35 Cote : B

d'un ou plusieurs groupements phénoliques, ce qui est confirmé par la présence dans le spectre infrarouge d'une bande d'absorption à  $3\,500\text{ cm}^{-1}$  attribuable à un groupe OH libre.



1  $R_1=R_2=H$  isopiline,    2  $R_1=CH_3$ ,  $R_2=H$ ,    3  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$ ,  
4  $R_1=R_2=CH_3$ ,    5  $R_1=R_2=COCH_3$ .

TABLEAU

Spectres de RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta TMS=0$ )

	1	2	3	4	5
$OCH_3$ 1 .....	—	—	3,74 (s)	3,73 (s)	—
$OCH_3$ 2 .....	3,95 (s)	3,97 (s)	3,96 (s)	3,95 (s)	3,89 (s)
$OCH_3$ 3 .....	3,88 (s)	3,89 (s)	3,92 (s)	3,91 (s)	3,89 (s)
$NCH_3$ 6 .....	—	2,57 (s)	—	2,53 (s)	—
H 11 .....	8,30 (m)	8,27 (m)	8,24 (m)	8,20 (m)	7,89 (m)
H 8, 9 et 10 .....	7,24 (m)	7,22 (m)	7,20 (m)	7,23 (m)	7,24 (m)
NAc 6 .....	—	—	—	—	2,18 (s)
OAc 1 .....	—	—	—	—	2,32 (s)

L'observation du spectre de RMN de l'isopiline, **1**, montre l'absence de signal attribuable à un groupe N-méthyle, ce qui classe l'isopiline parmi les nor-aporphines. On note de surcroît la présence de deux protons échangeables par deutériation, attribués au groupe phénolique et au groupe amine secondaire, ce qui est confirmé par l'obtention d'un dérivé O,N-diacétylé, **5**. L'examen des signaux habituels en série aporphinique [ $^{13}C$ , ( $^{13}C$ )] permet de postuler une hypothèse de structure. Le noyau D n'est pas substitué, le proton 11 apparaissant sous forme d'un multiplet centré à  $8,30 \cdot 10^{-6}$  et les protons 8, 9 et 10 sous forme d'un massif centré sur  $7,24 \cdot 10^{-6}$ . Le cycle A est donc trisubstitué par le groupement phénol et deux méthoxyles, ce qui est confirmé par l'absence de signal vers  $6,60 \cdot 10^{-6}$  attribuable au proton 3 des aporphines. Le champ relativement faible ( $3,88$  et  $3,95 \cdot 10^{-6}$ ) auquel résonnent les deux groupes méthoxyle, fait placer le groupement phénol en 1, il est en effet connu [ $^{13}C$ , ( $^{13}C$ )] qu'un méthoxyle en 1 résonne à champ plus fort compris entre 3,4 et 3,7. Ceci sera d'ailleurs confirmé par examen du spectre de RMN des dérivés **3** et **4** ayant subi une O-méthylation.

On peut donc dès à présent postuler pour l'isopiline la structure d'une hydroxy-1, diméthoxy-2.3 noraporphine.

Afin de confirmer cette hypothèse et d'établir une corrélation avec la O-méthyl-liridinine ( $^{15}$ ), quatre différents dérivés de l'isopiline ont été préparés.

La N-méthylation par la méthode au formol-borohydrure de sodium fournit la N-méthylisopiline, **2**, cristallisant du méthanol en prismes blancs, F 220-222° (décomposition),  $[\alpha]_D - 56^\circ$  (méthanol,  $c=0,2$ ), spectre de masse en accord avec la formule attendue,  $C_{19}H_{21}O_3N$ ,  $M^+$  311, pics remarquables à  $m/e$  310 (100 %), 296 (45 %), 280 (25 %), 268 (34 %), 165 (9 %) et 153 (8 %). Le spectre infrarouge présente les bandes d'absorption caractéristiques des groupes N-CH<sub>3</sub> à 2 800-2 798 cm<sup>-1</sup> et OH à 3 500 cm<sup>-1</sup>. Le spectre ultraviolet est comparable à celui de l'isopiline, y compris le déplacement bathochrome en milieu alcalin. Le spectre de RMN ne diffère de celui de l'isopiline que par la présence d'un singulet à  $2,57 \cdot 10^{-6}$  attribuable au NCH<sub>3</sub>.

La O-méthylisopiline, **3**, a été obtenue par action du diazométhane. Elle n'a pu être obtenue cristallisée. Spectre de masse :  $M^+$  311 (70 %) et  $m/e$  310 (100 %), 296 (27 %), 294 (24 %), 282 (16 %), 280 (50 %), 165 (16 %) et 152 (22 %). L'examen des spectres ultraviolet et infrarouge confirment la disparition de la fonction phénolique et l'on note sur le spectre de RMN l'apparition d'un singulet à  $3,74 \cdot 10^{-6}$  caractéristique d'un groupement OCH<sub>3</sub> en 1 sur un noyau aporphine.

La O,N-diméthylisopiline, **4**, a été préparée à partir des dérivés **2** et **3**. Les deux produits sont identiques et n'ont pu être obtenus cristallisés,  $M^+$  325 (90 %),  $m/e$  324 (100 %), 310 (65 %), 294 (71 %), 282 (37 %), 165 (26 %) et 152 (26 %).

L'examen du spectre infrarouge de **4** montre que ce dérivé est O,N-diméthylé : absence de  $\nu$  (OH) à 3 500 cm<sup>-1</sup> et présence d'une  $\nu$  (N-C) (NCH<sub>3</sub>) à 2 800-2 798 cm<sup>-1</sup>.

Les diverses données spectrales du dérivé **4** sont en tous points compatibles avec la structure proposée pour l'isopiline. Il s'agit de la O-méthyl-liridinine (<sup>15</sup>) ou méthoxy-3 nuciférine (<sup>16</sup>), ou encore triméthoxyaporphine (<sup>17</sup>).

Cependant les données spectrales de RMN de **4** diffèrent de celles de (<sup>16</sup>) d'une façon encore inexpliquée.

La O,N-diacétylisopiline, **5**, a été obtenue par action de l'anhydride acétique dans la pyridine. Elle cristallise de l'éther ou du chlorure de méthylène en fines aiguilles blanches, F 196°,  $[\alpha]_D - 316^\circ$  (éthanol,  $c=0,22$ ), spectre de masse  $M^+$  381,  $m/e$  350 (17 %), 338 (7 %), 307 (83 %), 267 (100 %), 165 (17 %) et 152 (27 %). Le spectre infrarouge présente deux bandes d'absorption intenses et fines à 1 765 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{C=O}$  ester) et 1 630 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{C=O}$  amide). Sur le spectre de RMN on note l'apparition de deux singulets correspondant aux acétyles d'amide et d'ester. De plus on note l'influence du groupe O-acétyle blindant le proton en 11 de  $0,40 \cdot 10^{-6}$ , ce qui confirme encore la position en 1 de l'hydroxyle phénolique de l'isopiline.

L'isopiline vient donc avec la zenkérine augmenter le nombre des aporphines substituées en 3, groupe encore peu fourni jusqu'à présent. Dans cet *Isolona*, les aporphines ne constituent toutefois que des alcaloïdes mineurs, les produits majoritaires étant des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines, type d'alcaloïdes encore peu décrit chez les Annonacées. C'est à notre connaissance la première fois que la curine est isolée d'une Annonacée. Quant à l'isochondodendrine, elle a été récemment isolée de *Guatteria megalophylla* Diels (<sup>18</sup>) et d'un autre *Isolona*, l'*Isolona hexaloba* (Pierre) Engl. et Diels (<sup>19</sup>) qui ne contient d'ailleurs que des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines.

(\*) Séance du 17 octobre 1977.

(<sup>1</sup>) A. LE THOMAS, *La famille des Annonacées*, in *Flore du Gabon*, A. AUBREVILLE, Paris, 1969, p. 16.

(<sup>2</sup>) R. BOUTIQUE, *La famille des Annonacées*, in *Flore du Congo Belge et du Ruanda-Burundi*, II, 1951, p. 256.

- (<sup>3</sup>) A. BOUQUET et A. FOURNET, *Fitoterapia*, 4, 1975, p. 175.  
(<sup>4</sup>) P. CABALION, A. FOURNET, P. MANGENEY et A. BOUQUET (à paraître).  
(<sup>5</sup>) I. R. C. BICK, J. HARLEY-MASON, N. SHEPPARD et M. J. VERNENGO, *J. Chem. Soc.*, 1961, p. 1896.  
(<sup>6</sup>) H. KING, *J. Chem. Soc.*, 1940, p. 737.  
(<sup>7</sup>) J. BALDAS, Q. N. PORTER, I. R. C. BICK et M. J. VERNENGO, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 2059.  
(<sup>8</sup>) H. GUINAUDEAU, M. LÉBOEUF et A. CAVÉ, *Lloydia*, 1975, p. 275.  
(<sup>9</sup>) Échantillon-témoin aimablement fourni par le Professeur C. Casagrande de Milan.  
(<sup>10</sup>) K. BERNAUER, *Helv. Chim. Acta*, 1963, p. 1783.  
(<sup>11</sup>) T. KAMETANI et H. YAGI, *J. Chem. Soc.*, (C), 1967, p. 2182.  
(<sup>12</sup>) A. CAVÉ, A. FOURNET, P. CABALION et A. BOUQUET (à paraître).  
(<sup>13</sup>) M. SHAMMA, *The Isoquinoline Alkaloids*, Academic Press., 1972.  
(<sup>14</sup>) W. H. BAARSCHERS, R. R. ARNIT, K. PACHLER, J. A. WEISBACH et B. DOUGLAS, *J. Chem. Soc.*, 1964, p. 4778.  
(<sup>15</sup>) A. ABDUSAMATOV, R. ZIYAEV et S. Y. YUNUSOV, *Khim. Prirodn. Soedin*, 6, 1975, p. 813.  
(<sup>16</sup>) P. WIRIACHITRA et M. CAVA, *J. Org. Chem.*, 42, n° 13, 1977, p. 2274.  
(<sup>17</sup>) I. R. C. BICK et G. K. DOUGLAS, *Aust. J. Chem.*, 18, 1965, p. 1997.  
(<sup>18</sup>) C. GALEFFI, G. B. MARINI-BETTOLO et D. VECCHI, *Gaz. Chim. Ital.*, 105, 1975, p. 1207.  
(<sup>19</sup>) R. HOCQUEMILLER, P. CABALION et A. CAVÉ (à paraître).

R. H., P. C. et A. C. :  
*Laboratoire de Matière médicale,*  
*U.E.R. de Chimie thérapeutique,*  
*rue Jean-Baptiste Clément,*  
*92290 Chatenay-Malabry;*

A. B. :  
*Centre O.R.S.T.O.M.,*  
*B. P. n° 181,*  
*Brazzaville,*  
*Congo.*