

Chalandre 2163

55 → 201
Journ in
123

Étude des Hernandiaceés. XII.¹ Dimères aporphine-benzylisoquinoléine originaux isolés de *Hernandia peltata*

M. C. CHALANDRE ET J. BRUNETON²

Centre d'études des plantes médicinales, Unité d'enseignement et de recherche des sciences médicales et pharmaceutiques, 49000 Angers, France

P. CABALION

Office de la recherche scientifique et technique d'outre-mer, B.P. 76, Port-Vila, Vanuatu

ET

H. GUINAUDEAU

Faculté de médecine et de pharmacie, 87032 Limoges Cédex, France

Reçu le 17 juin 1985

M. C. CHALANDRE, J. BRUNETON, P. CABALION et H. GUINAUDEAU. Can. J. Chem. 64, 123 (1986).

En plus d'une aporphine, les écorces de *Hernandia peltata* Meissner (Hernandiaceés) ont fourni deux nouvelles bisréticulines et 10 dimères aporphine-benzylisoquinoléine. Quatre d'entre eux sont nouveaux: la (+) northalicarpine-6 6, la (+) *N*-oxythalicarpine-2' 10, la (+) hébridamine 11 et la (+) vilaportine 12. L'hébridamine est le premier exemple de benzylisoquinoléine-phénanthrène et la vilaportine est un dimère comportant une moitié zwitterionique. La déhydrothalmélatine-6a,7 9 est isolée ici pour la première fois à l'état naturel. La possibilité d'une relation biogénétique entre la (+) vanuatine et la (+) thalicarpine est envisagée.

M. C. CHALANDRE, J. BRUNETON, P. CABALION, and H. GUINAUDEAU. Can. J. Chem. 64, 123 (1986).

The bark of *Hernandia peltata* Meissner (Hernandiaceae) has yielded four new dimeric alkaloids, namely (+)-6-northalicarpine 6, (+)-thalicarpine 2'-*N*-oxide 10, (+)-hebridamine 11, and (+)-vilaportine 12. Hebridamine is the first example of a benzylisoquinoline-phenanthrene dimer and (+)-vilaportine is a dimer with an oxoaporphinium zwitterionic moiety. The 6a,7-dehydrothalmelatine 9, previously known as a synthetic compound, has been isolated from a natural source for the first time. The possibility of a biogenetic relationship between (+)-vanuatine and (+)-thalicarpine 7 is considered.

Il est connu que la (+) réticuline conduit, via un couplage oxydatif intramoléculaire, à de nombreuses structures monomériques (2, 3). Or récemment nous avons pu isoler de *Hernandia peltata* Meissner trois alcaloïdes dimères qui constituent le premier exemple connu d'un couplage oxydatif intermoléculaire de deux unités dérivées de la (+) réticuline (4). L'un d'entre eux, la (+) vanuatine 1 pourrait s'inscrire dans un schéma biogénétique conduisant à la (+) thalicarpine 7, alcaloïde aporphine-benzylisoquinoléine dimère cytotatique présent en particulier chez *Hernandia ovigera* (5) et dont la présente note rapporte l'isolement en quantité notable dans *H. peltata*. Avant d'envisager une étude spécifique de cette biosynthèse, il importait d'approfondir la connaissance de la composition en alcaloïdes dimères de cette espèce. Nous rapportons ici l'isolement et l'identification de 13 alcaloïdes, 1 aporphine et 12 dimères, obtenus lors d'une étude sur un nouvel échantillon de cette plante. Six des molécules isolées sont originales: deux bisbenzylisoquinoléines de type bisréticuline et quatre dimères aporphine-benzylisoquinoléine.

L'extraction est conduite selon le procédé déjà décrit (4): une séparation préliminaire des monomères et des dimères est réalisée par filtration moléculaire sur gel de Sephadex LH 20; la fraction des alcaloïdes dimères est scindée en bases phénoliques et non phénoliques par partage entre une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium diluée et du chlorure de méthylène.

Le fractionnement des basés phénoliques conduit à l'isolement de la (+) malékulatine 2 (0,2%) (4) et de deux nouveaux alcaloïdes bisbenzylisoquinoléiques de type bisréticuline, la (+) ambrimine 3 et la (+) éfatine 4; la structure de ces deux

dimères diphenoliques monopontés "tête à queue" a fait l'objet d'une autre note (1). Une suite de chromatographies sur colonnes de silice et de chromatographies sur couche mince préparatives a permis d'isoler neuf alcaloïdes à partir du mélange de bases non phénoliques. Un seul monomère, la (-) laetine a été isolé (6c); les autres alcaloïdes obtenus sont des dimères: la (+) thalicarpine 7 qui représente l'alcaloïde majoritaire de cette fraction (0,1%), accompagnée de (+) vanuatine 1 (4), de (+) northalicarpine-2' 5 et de (+) thalmélatine 8.³ Le cinquième alcaloïde isolé est la (+) déhydrothalmélatine-6a,7 9 qui n'était jusqu'alors connue qu'à l'état de produit synthétique (5, 7).

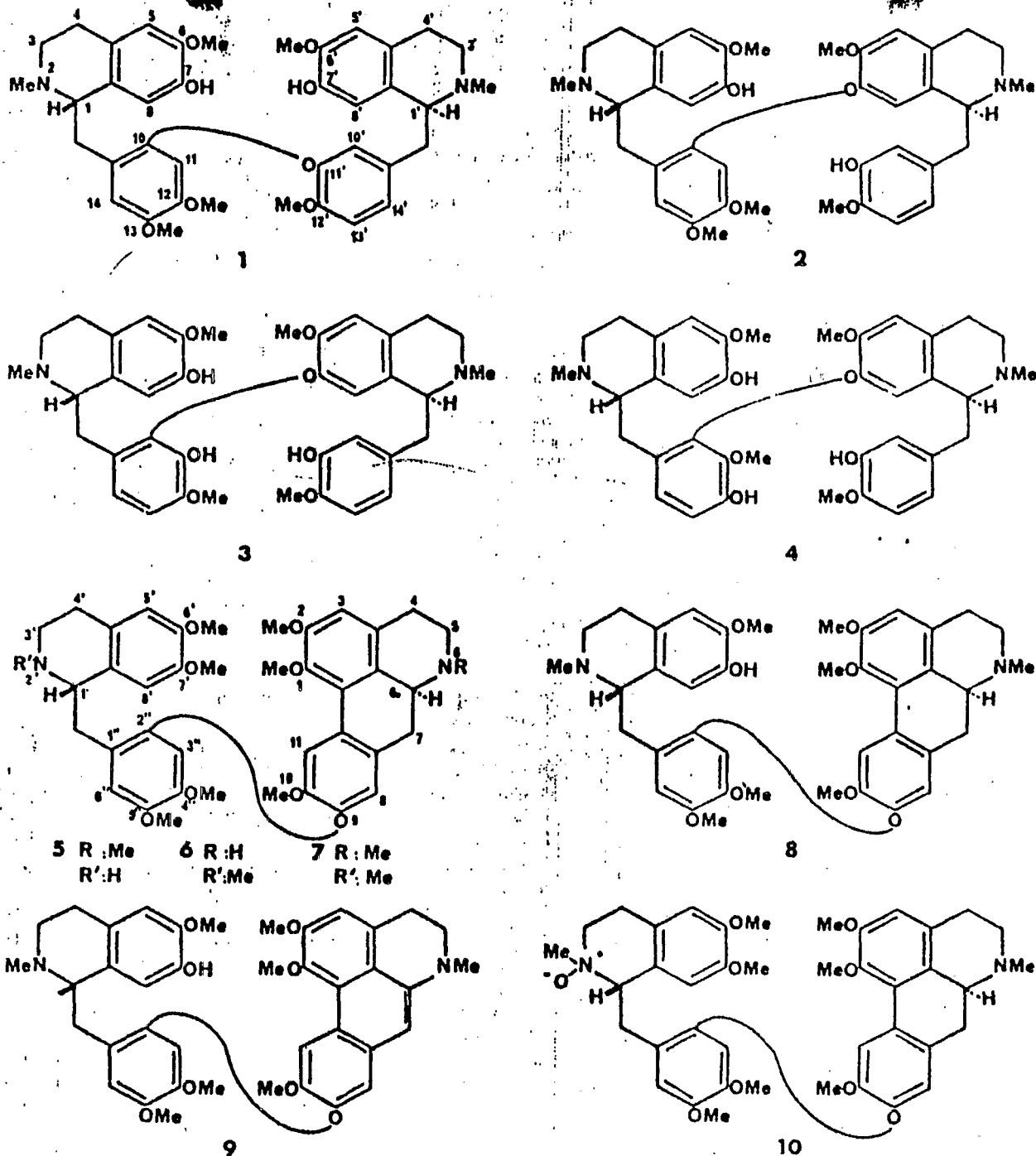
La (+) northalicarpine 6, C₄₀H₄₆N₂O₈, est un isomère structural de la (+) northalicarpine-2' 5 (5). Le spectre de masse de 6 est très proche de celui de 5, mais il présente un pic de base à *m/z* 206 au lieu de 192 comme dans le spectre de 5. Le spectre de rmn du proton de 6 présentant un seul singulet dû à un *N*-méthyle est également très proche de celui de 5, avec cependant deux différences sensibles; le singulet dû au méthoxyle en 7' apparaît à δ 3,54 ppm comme dans le cas de la (+) thalicarpine (3,58 ppm) ou de la (+) pennsylvanine (3,56 ppm) (15), au lieu de 3,72 ppm comme dans le spectre de 5, ce qui permet de dire que l'azote 2' de 6 est engagé dans une amine tertiaire. La substitution de N-2' par un méthyle est confirmée par la deuxième particularité du spectre de rmn de 6, c'est-à-dire par la position relativement blindée du singulet dû au proton 8' à 6,14 ppm. De même, le pic de base présenté par le spectre de masse de 6 à *m/z* 206, résultant de la coupure de la liaison

³Pour une liste complète des aporphines-benzylisoquinoléines dimères, voir la référence 5. Pour une liste complète des alcaloïdes aporphiniques, voir la référence 6.

¹Pour la partie XI de la série, voir la référence 1.
²Auteur à qui adresser la correspondance.

ORSTOM Fonds Documentaire

M
N° : 24215 ex. 1
39 cote : B



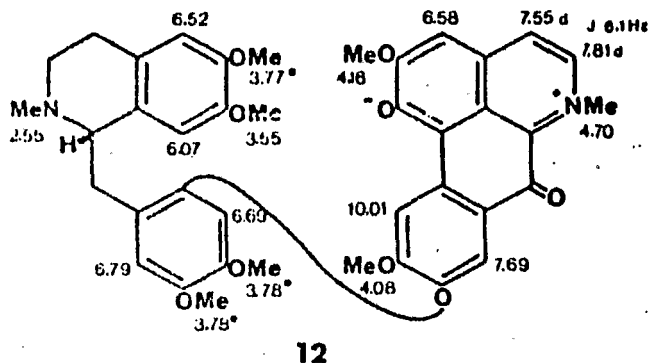
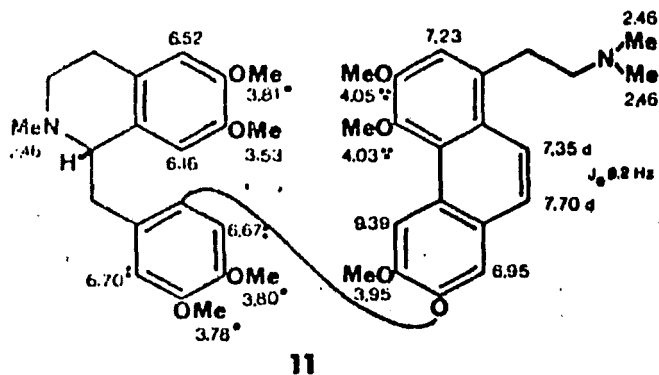
benzylique 1'- α , est en faveur d'une amine tertiaire en 2' et d'une amine secondaire en 6, c'est-à-dire du côté aporphinique de la molécule. La (+) nortalicarpine-6 est le premier exemple connu d'aporphine-benzylisoquinoléine déméthylée sur l'azote aporphinique, les seuls dimères "nor" connus dans cette série portant l'amine secondaire du côté de la partie benzylisoquinoléine ((+) nortalicarpine-2' et (+) noradiantifoline-2')

La (+) thalicarpine *N*'-oxyde 10, $C_{41}H_{49}N_2O_9$, présente dans son spectre de masse un très faible pic moléculaire à m/z 712 (0,1), traduisant l'incorporation d'un oxygène supplémentaire par rapport à la (+) thalicarpine 7 (5). Les spectres de rmn du proton de 7 et de 10 sont voisins bien que un des singulets dû à un *N*-méthyle de 10 soit déplacé vers les champs faibles à 8

3,39 ppm au lieu de 2,50 ppm, ainsi que le signal donné par le proton 1' (4,87 au lieu de vers 3,80 ppm). L'ensemble de ces données et le fait que la réduction de 10 par le zinc chlorhydrique conduit à la (+) thalicarpine 7, indiquent que 10 est la *N*-oxythalicarpine-2'.

Les positions respectives des signaux du proton 1' et du *N*-méthyle-2' (δ 4,81 et 3,39 ppm, respectivement) laissent penser qu'ils sont en position *trans* l'un par rapport à l'autre et donc que 10 serait la (+) β -*N*-oxythalicarpine-2'; cependant, une étude plus approfondie serait nécessaire pour confirmer la configuration de la fonction *N*-oxyde (8).

Peu de dimères porteurs d'une fonction *N*-oxyde ont été décrits jusqu'alors; 11 bisbenzylisoquinoléines de ce type ont



été rapportées (8), mais il semble que la (+) *N*-oxythalicarpine-2' soit la première aporphine-benzylisoquinoléine *N*-oxyde à être isolée.

La (+) hébridamine 11, $C_{42}H_{50}N_2O_8$, est un dimère dont le spectre de masse présente un pic moléculaire à m/z 710 (0,1%). Son spectre de masse présente les caractéristiques d'un groupement phénanthrène, en particulier un pic de forte intensité à m/z 58. Le pic de base à m/z 206 et le pic moléculaire très faible à m/z 710 indiquent que 11 est un dimère avec une moitié benzylisoquinoléique.

Le spectre de rnm du proton de 11 est également en faveur d'une structure de ce type présentant, à 2,46 ppm, un singulet de 9 protons résultant de la superposition d'un signal dû à un *N*-méthyle et d'un signal dû à un groupement diméthylamino d'un phénanthrène. Le système AB de deux protons à 7,35 (d) et 7,70 (d) ppm ($J = 9,2$ Hz), dû aux protons 6a et 7, ainsi que la présence d'un singulet fortement déblindé à 9,39 ppm, dû au proton en 11, sont des indications caractéristiques dans la série des phénanthrènes dérivés d'une moitié aporphinique (6). Les autres signaux présentés par le spectre de rnm sont identiques à ceux observés pour la (+) thalicarpine 7, permettant donc d'attribuer à la (+) hébridamine la structure 11.

Le dernier alcaloïde, la (+) vilaportine 12, $C_{40}H_{44}N_2O_9$, est fortement coloré en vert. Son spectre uv (EtOH, λ_{max} : 227, 257, 326 et 392) est proche de celui des oxoaporphines et pratiquement superposable à celui des zwitterions type bétaïne des oxoaporphiniums comme l'alcaloïde PO-3, la corunnine, la mandazurine ou l'arosimine (16); pour ces derniers comme pour 12, le spectre uv est fortement modifié en milieu acide (pour 12; λ_{max} : 227, 255, 187 et 379), ce qui résulte de la tautomérie possible pour ces molécules (9). Le spectre de masse de la (+) vilaportine 12 indique qu'il s'agit d'une molécule dimère, présentant un pic moléculaire à m/z 692 (10%) et un pic de base à m/z 206, caractéristique d'une moitié benzylisoquinoléine. Le spectre de rnm du proton, résumé autour de la formule 12, est

en accord avec cette hypothèse; il est à noter tout particulièrement la position, dans les champs faibles à 4,70 ppm, du singulet de trois protons donnés par le *N*-méthyle de la moitié oxoaporphinium ainsi que la présence de six singulets dus à des méthoxyles; la présence de neuf oxygènes dans la molécule et de seulement six méthoxyles montre l'existence d'une fonction phénolique, ce qui confirme le type bétaïne de la (+) vilaportine et non d'un sel d'ammonium quaternaire comme dans la thailandine ou l'uthongine (6). La coloration verte et la position normale du signal correspondant au proton en 3 impliquent que l'hydroxyle soit en 1 (10). La comparaison des spectres de rnm de la (+) thalicarpine 7, de la (+) thalmélatine 8 et de la (+) vilaportine 12 montre que la substitution sur la moitié benzylisoquinoléine reste la même.

Il n'existe qu'une seule structure dimère possédant une moitié oxoaporphinium vrai, le beccapolinium, un bisaporphinoïde isolé de l'Annonacée *Polyalthia cauliflora* (5). La (+) vilaportine constitue donc le premier exemple de dimère possédant une structure benzylisoquinoléine-oxoaporphine.

Au terme de cette étude, il convient de procéder à un certain nombre de remarques. La première concerne la différence de composition alcaloïdique observée entre notre première étude réalisée sur un lot récolté en juillet et cette présente analyse effectuée sur un échantillon récolté en novembre. Il apparaît alors que si la (+) malékulatine 2 est présente dans les deux échantillons, la vanuatine 1, qui représentait environ 2,5% des alcaloïdes de l'échantillon précédent, n'est présente ici qu'à l'état de traces; au contraire, la (+) thalicarpine 7 que nous n'avions pas pu mettre en évidence lors de la première étude, représente ici 4% des alcaloïdes totaux. En première approximation, tout semble se passer comme si une "balance biogénétique" existait entre la (+) thalicarpine 7 et la (+) vanuatine 1. Une telle affirmation, cependant, doit être vérifiée par l'étude des variations saisonnières et par élimination, à la suite de prélèvements multiples, des possibilités de variations liées à des conditions édaphiques, écologiques ou climatiques. De plus, si une telle balance existe, on peut s'interroger sur la disparition, dans le lot de novembre, de la (+) vatéamine sans qu'apparaissent pour autant des dimères du type (+) foetidine. Il conviendrait enfin d'étudier les variations éventuelles de la composition en monomères; *H. peltata* est en effet riche en aporphines monomères (11) et donc rien n'exclut l'hypothèse que la (+) thalicarpine soit formée par couplage de la (+) réticuline avec une aporphine-1,2,9,10 tétrasubstituée (12).

Une autre remarque souligne l'homogénéité des structures décrites ici, toutes dimères de la (+) réticuline, ne variant que par leur état d'oxydation. Bien que les quantités isolées soient souvent faibles (quelques milligrammes ou dizaines de milligrammes par kilogramme de plante sèche), l'absence de stockage ainsi que les conditions de dessiccation et d'extraction permettent d'exclure l'hypothèse que ces composés soient des artéfacts. De plus, des dérivés oxydés comme la (+) oxothalicarpine et la (+) déhydrothalicarpine-6a,7 (5) ont déjà été mis en évidence dans des *Hernandia*. Enfin, il est intéressant de remarquer que *Hernandia peltata* livre presque tous les intermédiaires postulés pour le passage des aporphines aux oxoaporphines (13).

Partie expérimentale

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le $CHCl_3$, à l'aide d'un polarimètre Schmidt Haensch; les spectres uv sont enregistrés sur un appareil Beckman 530 et les spectres ir sur Perkin Elmer 580. Les spectres de rnm ont été réalisés sur des appareils Varian EM 360 et

Bruker WB 360 (CDCl₃, TMS = 0 ppm); les spectres de masse, sur AEI MS 902.

Extraction des alcaloïdes totaux, purification

L'échantillon étudié (3,5 kg) a été récolté en novembre 1982 (réf PCNH-1079) et l'extraction est conduite selon le procédé déjà décrit (4). Les alcaloïdes totaux (105 g) sont filtrés sur Sephadex LH-20 (CHCl₃-MeOH, 30:70) ce qui conduit à recueillir une fraction enrichie en dimères de 31 g. La fraction d'alcaloïdes dimères est dissoute dans CHCl₃-Et₂O et la solution organique extraite par une solution diluée de NaOH (5%) pour séparer les bases phénoliques (17 g) et non phénoliques (11 g).

Fractionnement des alcaloïdes

Les bases phénoliques sont chromatographiées sur alumine désactivée par addition de 6% d'eau. L'élué par des solvants de polarité croissante permet d'isoler la (+) maléculatine 2 (3,2 g) (élue par CHCl₃-C₆H₆, 50:50) et un mélange de 2, 3, 4 et de produits polaires (élue par CHCl₃-MeOH, 95:1, 95:5, 90:10); 1,8 g du mélange est rechromatographié sur colonne de gel de silice pour cem (chromatographie en couche mince) (CHCl₃-MeOH, 88:12) et fournit 2 (306 mg) ainsi que la (+) ambrimine 3 (172 g) et la (+) éfatine 4 (298 mg).

Les bases non phénoliques sont séparées par chromatographie sur silice. L'élué est conduite avec un gradient de MeOH (de 0,5 à 20%) dans CHCl₃. Sont successivement isolés: 780 mg d'épimagnoline, lignane déjà décrit chez *H. peltata* (14), 3,5 g de (+) thalicarpine 7, 1,3 g d'un mélange complexe, 1,1 g de 2 et 0,78 g de produits non identifiés. Le mélange élué après 7 est purifié par passage sur colonne de silice pour cem (CHCl₃-MeOH, 95:5) et séparé en quatre groupes. Les groupes 1 (350 mg), 2 (165 mg) et 3 (105 mg) sont rechromatographiés sur colonne de silice pour cem (pour 1, CHCl₃-C₆H₁₂-DEA, 40:55:5; pour 2 et 3, CHCl₃-AcOH-MeOH-NH₄OH, 79:10:10:1). Le groupe 4 est traité en cem préparative (CH₃CN-C₆H₆-EtOAc-MeOH-NH₄OH, 40:30:20:5:5). Le groupe 1 fournit la (+) hébridamine 11 (7 mg), les northalicarpine 5 (1,4 mg) et 6 (6,5 mg) ainsi que la (+) thalmélatine 8 (17 mg) et son dérivé déhydro-6a,7,9 (2,2 mg). Le groupe 2 livre la lactine (1,1 mg), la (+) vanuatine 1 (3,2 mg) et la (+) vilaportine 12 (6 mg). Du groupe 3 sont isolés des produits en cours d'étude et le groupe 4 fournit 4,4 mg de (+) *N*-oxythalicarpine 10.

Les produits 1, 2 (4), 3, 4 (1), 5, 7, 8, 9 (5) ayant déjà été décrits, leurs constantes ne seront pas reprises ici. Pour 1, 2 et 7, ils sont identiques à des échantillons authentiques (f, ir, rmn, R_f en cem); pour 5 et 9, les constantes et données spectrales sont en bon accord avec les valeurs publiées.

(+) *Northalicarpine-6* 6: rmn (240 MHz (FT), CDCl₃): 2,45 (2'-NMe), 3,55 (7-OMe), 3,71 (1-OMe), 3,77 (6'-OMe), 3,78 et 3,83 (12'-OMe et 13'-OMe), 3,90 (2-OMe), 3,92 (10-OMe), 6,16 (H-8'), 6,47, 6,55, 6,58, 6,60, 6,62 (H-5', H-3, H-11', H-14' et H-8), 8,21 (H-11); *m/z*: 680 (1), 490 (8), 324 (20), 322 (27), 206 (49), 192 (100).

(+) *N-Oxythalicarpine-2'* 10: [α]_D²⁰ +15° (0,14, CHCl₃); uv (MeOH) λ_{max}: 215, 280, 300 sh (log ε 4,36, 3,98, 3,86); rmn (200 MHz (FT), CDCl₃): 2,53 (6-NMe), 3,39 (2'-NMe), 3,70, 3,73, 3,74, 3,77, 3,85, 3,86, 3,90 (7-OMe), 4,81 (m, H-1'), 6,50, 6,51, 6,54, 6,58, 6,62, 6,64 (6H), 8,18 (H-11); *m/z*: 712 (0,1), 696 (0,3), 695 (0,8), 505 (1,5), 490 (4), 340 (7,3), 206 (100).

(+) *Hébridamine 11*: [α]_D²⁰ positif; uv (MeOH) λ_{max}: 220, 260, 315. rmn (200 MHz (FT), CDCl₃): *m/z*: 710 (0,2), 708 (0,8), 504 (0,1), 503 (0,2), 206 (100), 58 (65).

(+) *Vilaportine 12*: uv (MeOH) λ_{max}: 297 sh, 257 sh, 320, 392 (log ε 4,57, 4,30, 4,45, 3,67); de Δε (nm): +0,25 (286), +2 (257 sh), +11 (246), 0 (220), fin de courbe positive; *m/z*: 692 (40), 648 (20), 647 (40), 632 (12), 487 (6), 486 (4), 324 (13), 206 (100).

Remerciements

Les auteurs remercient Monsieur A. J. Freyer et Monsieur le professeur M. Shamma (The Pennsylvania State University) pour l'enregistrement des spectres de rmn à 360 MHz (FT) ainsi que pour l'échantillon de (+) thalicarpine.

1. M. C. CHALANDRE, H. GUINAUDEAU et J. BRUNETON. C.R. Acad. Sci. 301, 1185 (1985).
2. M. SHAMMA. The isoquinoline alkaloids. Academic Press, New York, 1972, et références citées.
3. M. SHAMMA et J. L. MONIOT. Isoquinoline alkaloids research 1972-1977. Plenum Press, New York, 1978, et références citées.
4. J. BRUNETON, M. SHAMMA, R. D. MINARD, A. J. FREYER et H. GUINAUDEAU. J. Org. Chem. 48, 3957 (1983).
5. H. GUINAUDEAU, M. LEBOEUF et A. CAVÉ. J. Nat. Prod. 42, 133 (1979); 47, 565 (1984).
6. H. GUINAUDEAU, M. LEBOEUF et A. CAVÉ. (a) Lloydia, 38, 275, 1975; (b) J. Nat. Prod. 42, 325 (1979); (c) 46, 761 (1983).
7. H. B. DUTSCHEWSKA et N. M. MOLIOV. Chem. Ber. 100, 3135 (1967).
8. M. LAVAULT, A. FOURNET, H. GUINAUDEAU et J. BRUNETON. J. Chem. Res. (S), 248 (1985).
9. I. RIBAS, J. SUERAS et L. CASTEDO. Tetrahedron Lett. 3093 (1971).
10. V. PREININGER, J. HRBEKJUN, Z. SAMEK et F. SANTAVY. Arch. Pharm. (Paris), 302, 808 (1969).
11. M. LAVAULT, P. CABALION et J. BRUNETON. Planta Med. 46, 119 (1980).
12. A. T. SIDJIMOV et N. L. MAREKOV. Phytochemistry, 21, 871 (1982).
13. M. SHAMMA et H. GUINAUDEAU. Tetrahedron, 40, 4795 (1984).
14. P. RICHOMME, P. CABALION, M. M. DEBRAY et J. BRUNETON. J. Nat. Prod. 47, 879 (1984).
15. M. SHAMMA et L. MONIOT. Tetrahedron Lett. 2291 (1974).