

ALCALOÏDES DES ANNONACÉES, 78¹.
ALCALOÏDES DES ÉCORCES D'UN *DUGUETIA SPIXIANA* DE BOLIVIE

S. RASAMIZAFY, R. HOCQUEMILLER, A. CAVÉ,

Laboratoire de Pharmacognosie, UA 496 CNRS, Faculté de Pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

et A. FOURNET

Instituto Boliviano de Biología de Altura, casilla 824, La Paz, Bolivia

ABSTRACT.—The bark of Bolivian *Duguetia spixiana* (Annonaceae) has yielded 19 isoquinoline alkaloids, 6 of which are new. The main alkaloids belong to the 7-hydroxyaporphine type, among them, the previously undescribed roemerolidine, norruciferidine, rurrebanine, and rurrebanidine. The other new alkaloids, spiguetine and spiguetidine, belong to the novel azahomoaporphine type. The different alkaloid composition of *D. spixiana* from Colombia and Bolivia is discussed.

Dans le cadre d'une étude systématique des alcaloïdes des Annonacées, nous avons étudié les écorces d'un *Duguetia spixiana* Mart. originaire de Colombie, travail qui a permis d'isoler 18 alcaloïdes dont plusieurs originaux (1). Ayant en un échantillon de feuilles et d'écorces de *D. spixiana* en provenance de Bolivie, il a semblé intéressant de les examiner du point de vue de leur composition alcaloïdique eu comparaison avec le précédent. De façon surprenante, l'examen rapide a montré l'absence d'alcaloïdes dans les feuilles et une certaine différence dans la composition alcaloïdique des écorces. Pour cette raison, l'étude approfondie des écorces du *Duguetia* bolivien a été entreprise.

Après extraction des alcaloïdes totaux par utilisation d'une méthode classique, les alcaloïdes ont été séparés par chromatographies sur colonnes ou sur plaques de silice. Au cours de ces séparations, nous avons isolé, parmi les alcaloïdes, une substance neutre qui a été identifiée à l'asaronaldéhyde (2). Dix neuf alcaloïdes, dont six nouveaux, ont été isolés et identifiés (voir Tableau 1). Ils sont tous de nature isoquinoléique et leur structure a été déterminée par analyse de leurs données physiques et spectrales (3-5) avec, pour les alcaloïdes connus, comparaison avec des échantillons authentiques. Ces alcaloïdes figurent dans le Tableau 1 avec leur type structural et leur pourcentage par rapport aux alcaloïdes totaux.

Les hydroxy-7 aporphines constituent la majorité des alcaloïdes (64%); elles présentent toutes la configuration 6a,7 *trans* caractérisée sur le spectre de ^1H par la présence d'un système AB, $J = 12$ Hz, vers 3,60 et 4,60 ppm correspondant aux protons 6a et 7 et la même configuration absolue déduite de l'effet Cotton négatif vers 235 nm sur leurs spectres de dc. Quatre d'entre elles sont des alcaloïdes nouveaux; elles ont été dénommées roemerolidine [1], norruciferidine [2], rurrebanine [3], et rurrebanidine [4]. L'examen de leurs spectres de ^1H permet de proposer leur structure.

La nature phénolique de la roemerolidine [1] est suggérée par le déplacement bathochrome accompagné d'un effet hyperchrome en milieu alcalin sur son spectre uv, cette dernière caractéristique indiquant la position 3 ou 9 pour l'hydroxyle phénolique (6,7). Le spectre de ^1H de la roemerolidine [1] présente un singulet de trois protons attribuable à un groupement N-méthyle et un système caractéristique d'un méthylènedioxy en 1,2. La partie aromatique est caractérisée par un singulet de un proton à 6,46 ppm qui, en raison de sa position blindée, est attribuable à un proton en 3 et par un système classique de trois protons situés en 8, 10, et 11. On peut donc postuler pour la roemerolidine [1] la structure d'une méthylènedioxy-1,2 dihydroxy-7,9 apor-

¹Pour la partie 77 voir Debourges *et al.* (1).

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 26.693 ex 1

Cote : B

P145

13 SEP. 1989

TABLEAU 1. Alcaloïdes des Écorces de Tronc de *Duguetia spixiana*
 (Exprimés en Pourcentage par rapport aux Alcaloïdes Totaux)

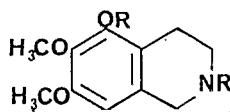
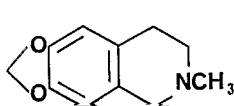
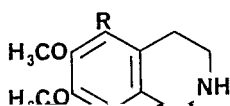
Type structural	Alcaloïdes	Teneur
Tétrahydroprotoberbérines	(-)-xylopinine	4,0
	(-)-tétrahydropalmatine	0,5
Noraporphines	(-)-anonaïne	0,5
	(-)-nornuciferine	0,3
	(-)-hydroxy-3 nornuciferine	0,5
	(-)- <i>O</i> -méthylisopiline	0,2
Oxoaporphines	lysicamine	4,0
	lanuginosine	6,0
	<i>O</i> -méthylmoschatoline	6,0
Hydroxy-7 aporphines	(-)-noroliveridine	0,4
	(-)-oliveridine [5]	40,0
	(-)- <i>N</i> -oxyoliveridine	2,0
	(-)-duguexine	1,0
	(-)-roemerolidine ^a [1]	7,0
	(-)-nornuciferidine ^a [2]	0,3
	(-)-rurrebanine ^a [3]	12,0
	(-)-rurrebanidine ^a [4]	1,0
Azahomoaporphines	spiguetine ^a [6]	0,8
	spiguetidine ^a [7]	4,0

^aAlcaloïdes nouveaux.

phine. La confirmation de cette structure a été apportée par une réaction de *O*-méthylation sur la roemerolidine [1] conduisant à l'oliveridine [5], alcaloïde majoritaire du *D. spixiana* bolivien.

Les spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$ de la nornuciferidine [2], de la rurrebanine [3] et de la rurrebanidine [4] sont typiques des noraporphines dont le cycle D est non substitué.

Le spectre de la nornuciferidine [2] montre un proton blindé à 6,68 ppm attribu-



able au proton en 3 et deux singulets de trois protons à 3,66 et 3,90 ppm correspondant à deux méthoxyles en 1 et 2. Ainsi, la norruciferidine est la diméthoxy-1,2 hydroxy-7 noraporphine [2].

Le spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$ de la rurrebanine [3] montre l'absence de tout signal vers 6,60 ppm, caractéristique d'un proton en 3, indiquant ainsi une trisubstitution du noyau A par trois méthoxyles dont les signaux sont observables à 3,75, 3,93 et 4,00 ppm. La rurrebanine est donc la triméthoxy-1,2,3 hydroxy-7 noraporphine [3].

La rurrebanidine [4] est un alcaloïde phénolique, comme l'indique son spectre uv enregistré en milieu alcalin. Son spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$ diffère de celui de la rurrebanine par l'absence d'un méthoxyle et la présence d'un proton supplémentaire échangeable par D_2O appartenant vraisemblablement à un hydroxyle phénolique. Ceci est confirmé par *O*-méthylation par le CH_2N_2 de la rurrebanidine qui conduit à un dérivé identique à la rurrebanine [3]. La rurrebanidine est donc une hydroxy-7 noraporphine monophénolique et diméthoxylée sur le noyau A. Le champ relativement fort (3,71 ppm) auquel résonne l'un des deux méthoxyles suffit à le placer en 1. L'effet hyperchrome noté sur le spectre uv enregistré en milieu alcalin permet de postuler pour l'hydroxyle phénolique la position 3 (6). La confirmation de cette hypothèse est apportée par l'étude du spectre de masse de la triacétylrurrebanidine [8] qui présente les fragmentations typiques des acétoxy-3 *N*-acétyl noraporphines (8).

Les deux derniers alcaloïdes nouveaux appartiennent à un groupe nouvellement décrit, celui des azahomoaporphines (9). Ils ont été dénommés spiguetine [6] et spiguetidine [7].

La spiguetine [6] répond à la formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$ déduite du sm. Son pouvoir rotatoire est très faiblement négatif. Les principaux signaux observés sur le sm sont comparables à ceux observés sur le spectre de la dragabine [9] (9) mais augmentés de 30 unités de masse. Les spectres uv et ir de la spiguetine mettent en évidence une fonction imine par le déplacement bathochrome en milieu acide et par la bande d'absorption à 1650 cm^{-1} . L'examen du spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$ confirme sa parenté avec la dragabine [9]. On note à 2,60 ppm un singulet attribuable à un groupement *N*-méthyle, à 5,84 et 6,06 ppm les deux doublets caractéristiques d'un méthylènedioxy en 1,2, à 6,71 ppm le signal du proton en 3 et à 4,38 et 8,37 ppm un système AB ($J=2,4\text{ Hz}$) attribuable aux protons en 6a et 7 (4,37 et 8,42 ppm pour la dragabine). Le reste du spectre est un peu différent puisque l'on note la présence d'un méthoxyle qui apparaît sous forme d'un singulet à 3,91 ppm et un système AMX à 7,03 ppm ($d, J_{\text{meta}}=3\text{ Hz}$), 7,12 ppm (dd, $J_{\text{ortho}}=9\text{ Hz}, J_{\text{meta}}=3\text{ Hz}$), 7,90 ppm ($d, J_{\text{ortho}}=9\text{ Hz}$) correspondant aux protons du cycle D et indiquant que le méthoxyle est porté par le carbone 9 ou 10.

Si l'on part du principe que, comme chez les aporphines, le proton le plus déblindé est le proton 11, on peut déduire que la spiguetine [6] est méthoxylée en 9. Mais il est difficile d'extrapoler en raison de la différence apportée par l'azote supplémentaire dans le noyau C; pour cette raison des études plus approfondies de $\text{rmn } ^1\text{H}$ ont été effectuées. L'examen des spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$ à haut champ et des spectres de différence nOe a permis d'assigner les protons aromatiques. L'irradiation effectuée entre autre sur le signal à 8,37 ppm correspondant au proton 7 conduit à des effets sur le proton résonnant à 7,03 ppm. Cette expérience montre que le doublet à 7,03 ppm qui présente un couplage *meta* est attribuable au proton 8 et permet ainsi de placer le méthoxyle en 9. La spiguetine [6]

tion phénolique. Ces données permettent de postuler que la spiguetidine est le dérivé *O*-déméthylé de la spiguetine, ce qui a été prouvé par l'obtention de la spiguetine [6] par *O*-méthylation à l'aide du CH_2N_2 en milieu Et_2O de la spiguetidine [7]. Afin de vérifier que ces alcaloïdes n'étaient pas des artefacts liés à l'utilisation de NH_4OH , une nouvelle extraction a été effectuée en alcalinisant la poudre par Na_2CO_3 et en utilisant le même agent alcalin pour l'alcalinisation de la solution acide lors des opérations de purification. Par cette technique, la spiguetine [6] et la spiguetidine [7] ont été à nouveau retrouvées dans les alcaloïdes totaux.

Plusieurs remarques intéressantes sont à formuler à la suite de l'examen des alcaloïdes des écorces du *D. spixiana* d'origine bolivienne, la présence d'hydroxy-7 aporphines de configuration 6a,7 *trans* comme alcaloïdes majoritaires et celle d'azahomoaporphines, nouveau type d'alcaloïdes qui vient d'être signalé chez *Guatteria sagotiana* Fries et chez *Meiogyne virgata* (Bl.) Miq. (9). La parenté entre les deux genres *Duguetia* et *Guatteria* s'en trouve encore renforcée. Il faut également noter que certains types structuraux rencontrés chez certains *Duguetia* et en particulier chez le *D. spixiana* originaire de Colombie sont ici absents: par exemple les dérivés *N*-formylés, les aporphines *meta*-dihydroxyées sur la norme *D* et les dérivés méthylés en 7.

Roemerolidine [1], $C_{18}H_{17}O_4N$; $[\alpha]_D = -23^\circ$ (EtOH, $c=0,24$); uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 220 (4,26), 240 ep. (4,07), 284 (4,18), 322 (3,58); λ (EtOH+NaOH) 316 (4,25); sm ie m/z (%) 311 (M^+ , 100), 310 (44), 281 (9), 280 (9), 269 (30), 268 (67), 267 (29), 253 (15), 252 (18), 251 (12); rmn 1H ($CDCl_3$) δ ppm 2,57 (3H, s, NCH_3), 3,65 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 4,62 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 5,90 et 6,03 (2 \times 1H, 2d, $J=1,2$ Hz, $OCH_2O-1,2$), 6,46 (1H, s, H-3), 6,80 (1H, dd, $J=9$ Hz, $J'=2,1$ Hz, H-10), 7,23 (1H, d, $J=2,1$ Hz, H-8), 7,88 (1H, d, $J=9$ Hz, H-11); dc (MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (300), +3,2 (275), 0 (265), -36,5 (236), 0 (223).

O-METHYLATION DE LA ROEMEROLIDINE [1]: OLIVERIDINE [5].—12 mg de **1** sont dissous dans 1,5 ml de MeOH. On ajoute un excès de CH_2N_2 en solution Et_2O et on laisse en contact une nuit. Après évaporation du milieu réactionnel, on obtient quantitativement la *O*-méthylroemerolidine identique à l'oliveridine [5] (ccm, sm, rmn).

Nornuciferidine [2], $C_{18}H_{19}O_3N$; $[\alpha]_D = -80^\circ$ (EtOH, $c=0,16$); uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 230 (4,19), 263 ep. (4,04), 273 (4,10), 282 ep. (4,06), 310 (3,67); sm ie m/z (%) 297 (M^+ , 82), 296 (30), 281 (8), 280 (13), 268 (21), 267 (68), 266 (100), 253 (14), 248 (15), 238 (13), 237 (18); rmn 1H ($CDCl_3$) δ ppm 3,66 (3H, s, OCH_3-1), 3,78 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 3,90 (3H, s, OCH_3-2), 4,87 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 6,68 (1H, s, H-3), 7,30 (2H, m, H-9 et -10), 7,72 (1H, m, H-8), 8,33 (1H, m, H-11); dc (MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (300), +7 (272), 0 (250,5), -43,1 (234,5), 0 (220,5).

Rurrebanine [3], $C_{19}H_{21}O_4N$; $[\alpha]_D = -43^\circ$ (EtOH, $c=0,72$); uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 220 (4,41), 232 ep. (4,24), 278 (4,24); sm ie m/z (%) 327 (M^+ , 27), 312 (15), 298 (17), 297 (65), 296 (100), 268 (13), 267 (14); rmn 1H ($CDCl_3$) δ ppm 3,48 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 3,75 (3H, s, OCH_3-1), 3,93 (3H, s, OCH_3-3), 4,00 (3H, s, OCH_3-2), 4,56 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 7,31 (2H, m, H-9 et -10), 7,70 (1H, m, H-8), 8,25 (1H, m, H-11); dc (MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (305), +1,1 (275), 0 (253), -42 (238), 0 (224).

Rurrebanidine [4], $C_{18}H_{19}O_4N$; $[\alpha]_D$ négatif (EtOH); uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 243 ep. (4,07), 285 (4,22); λ max (EtOH+NaOH) nm 230 ép., 298, 316 ép.; sm ie m/z (%) 313 (M^+ , 34), 312 (26), 298 (10), 297 (9), 296 (16), 284 (18), 283 (61), 282 (100), 268 (9), 267 (11), 254 (12), 253 (12), 252 (8), 209 (11), 208 (39); rmn 1H (CD_3OD) δ ppm 3,71 (3H, s, OCH_3-1), 3,90 (3H, s, OCH_3-2), 3,71 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 4,73 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 7,30 (2H, m, H-9 et -10), 7,61 (1H, m, H-8), 8,18 (1H, m, H-11); (C_5D_5N) δ ppm 3,73 (3H, s, OCH_3-1), 3,87 (3H, s, OCH_3-2), 4,41 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 5,60 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 7,63 (2H, m, H-9 et -10), 8,15 (1H, m, H-8), 8,47 (1H, m, H-11); dc (MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (300), +2,5 (282), 0 (265), -38 (239), 0 (225).

O-METHYLATION DE 4: RURREBANINE [3].—10 mg de **4** sont dissous dans 1,5 ml de MeOH. On ajoute un excès de CH_2N_2 en solution Et_2O et on laisse en contact une nuit. Après évaporation du milieu réactionnel, on obtient quantitativement la *O*-méthylrurrebanidine identique à la rurrebanine [3] (ccm, sm, rmn).

ACÉTYLATION DE 4: O, O, N-TRIACÉTYLRURREBANIDINE [8].—L'acétylation de 5,2 mg de **4** par Ac_2O en milieu pyridinique, donne 6,1 mg de triacétylrurrebanidine; sm ie m/z (%) 439 (M^+ , 4), 397 (4), 396 (6), 395 (8), 380 (41), 379 (68), 355 (8), 354 (17), 338 (25), 337 (50), 295 (23); rmn 1H ($CDCl_3$) δ ppm 2,18 (3H, s, NAc), 2,27 et 2,38 (3H, chacun, s, $OAc-3$ ou (et) -7), 3,77 (3H, s, OCH_3-1), 3,96 (3H, s, OCH_3-2), 4,80 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 6,25 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 7,33 (3H, m, H-8 et -9 et -10), 8,36 (1H, m, H-11).

Spiguetine [6], $C_{19}H_{18}O_3N_2$; $[\alpha]_D = -2^\circ$ (EtOH, $c=0,15$); uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 232 (4,33) 266 (3,50), 310 (3,37); λ (EtOH+HCl) 246 (4,09), 330 (3,64), 374 (3,58); ir ($CHCl_3$) ν cm^{-1} 1650; sm ie m/z (%) 322 (M^+ , 100), 321 (18), 307 (40), 295 (52), 294 (62), 293 (61), 280 (42), 279 (35), 265 (37), 253 (43), 252 (51), 149 (43); rmn 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 2,60 (3H, s, NCH_3), 2,73 (1H, dd, $J=15,75$ Hz, $J'=2,25$ Hz, $H_{eq}-4$), 2,90 (1H, m, $H_{eq}-5$), 3,16 (1H, m, $H_{ax}-4$), 3,49 (1H, m, $H_{ax}-5$), 3,91 (3H, s, OCH_3-9), 4,38 (1H, d, $J=2,4$ Hz, H-6a), 5,84 et 6,06 (2 \times 1H, 2 d, $J=1,5$ Hz, $OCH_2O-1,2$), 6,71 (1H, s, H-3), 7,03 (1H, d, $J=3$ Hz, H-8), 7,12 (1H, dd, $J=9$ Hz, $J'=3$ Hz, H-10), 7,90 (1H, d, $J=9$ Hz, H-11), 8,37 (1H, d, $J=2,4$ Hz, H-7).

Spiguetidine [7], $C_{18}H_{16}O_3N_2$; uv λ max (EtOH) nm 230, 274, 292; λ max (EtOH+NaOH) nm 236, 292, 350; λ (EtOH+HCl) 254, 290, 324, 350, 378; ir ($CHCl_3$) ν cm^{-1} 1645; sm ie m/z (%) 308 (M^+ , 100), 307 (87), 281 (25), 280 (63), 279 (31), 278 (41), 266 (12), 265 (21), 264 (18), 252 (9), 251 (9), 239 (13), 238 (51); rmn 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 2,63 (3H, s, NCH_3), 4,40 (1H, d, $J=2,25$ Hz, H-6a), 5,80 et 6,00 (2 \times H, 2 d, $J=1,5$ Hz, $OCH_2O-1,2$), 6,66 (1H, s, H-3), 6,89 (1H, d, $J=3$ Hz, H-8), 6,96 (1H, dd, $J=9$ Hz, $J'=3$ Hz, H-10), 7,74 (1H, d, $J=9$ Hz, H-11), 8,19 (1H, d, $J=2,25$ Hz, H-7).

O-METHYLATION DE 7: SPIGUETINE [6].—4,3 mg de spiguetidine **7** sont *O*-méthylés par une solu-

tion saturée de CH_2N_2 dans Et_2O . La *O*-méthylspiguetidine obtenue est en tout point identique à la spiguetine [6] (ccm, sm, rmn).

BIBLIOGRAPHIE

1. D. Debourges, F. Roblot, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **50**, 664 (1987).
2. N.A. Starkovsky, *J. Org. Chem.*, **27**, 3733 (1962).
3. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275 (1975).
4. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **42**, 325 (1979).
5. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **46**, 761 (1983).
6. M.H. Abu Zarga et M. Shamma, *J. Nat. Prod.*, **45**, 471 (1982).
7. M. Shamma, S.Y. Yao, B.R. Pai, et R. Charubala, *J. Org. Chem.*, **36**, 3253 (1971).
8. H. Achenbach, C. Renner, et I. Addae-Mensah, *Liebigs Ann. Chem.*, 1623 (1982).
9. B.K. Cassels, A. Cavé, D. Davoust, R. Hocquemiller, S. Rasamizafy, et D. Tadic, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1481 (1986).
10. C. Casagrande et G. Ferrari, *Farmaco Ed. Sci.*, **25**, 442 (1970).
11. M. Shamma, "The Isoquinoline Alkaloids: Chemistry and Pharmacology," Academic Press, New York, 1972.

Received 11 November 1986