

Alcaloïdes des Annonacées XLIX¹: alcaloïdes d'*Isolona hexaloba*, *I. zenkeri* et *I. pilosa*

R. Hocquemiller², P. Cabalion³, A. Fournet⁴ et A. Cavé²

Abstract: From *Isolona hexaloba*, *I. zenkeri* and *I. pilosa*, thirteen alkaloids have been isolated. Four of them are bisbenzylisoquinolines, the other ones are proaporphines or aporphines. Two aporphines, zenkerine, **9**, and isopiline, **13**, are new. Their structures have been established by examination of their spectral data and preparation of derivatives.

Introduction

Dans le cadre de l'étude phytochimique des Annonacées entreprise dans notre laboratoire, nous avons examiné la composition alcaloïdique de trois *Isolona*, *I. hexaloba*, *I. zenkeri* et *I. pilosa*. La première de ces trois espèces, *I. hexaloba* (Engler), pousse dans les forêts denses et humides du Nord de l'Angola, dans celles de la République Centrafricaine et dans celles du sud-ouest du Nigéria. La seconde espèce, *I. zenkeri* (Engler), se répartit en Afrique centrale du Cameroun au Gabon et au Congo, toujours en forêts denses et humides. Quant à *Isolona pilosa* (Diels), il est rencontré au Gabon et au Cabinda, dans le même type de forêts.

Les synonymes d'*I. hexaloba* sont *I. brunelii* De Wild., *I. sereti* De Wild., *I. sereti* var. *grandifolia* et *I. solheidii* De Wild. (1, 2). L'espèce *I. congolana* (De Wild et Th. Dur.) Engl. et Diels est très affine d'*I. pilosa* (1). De même, *I. cooperi* Hutchinson et Dalziel est à rapprocher d'*I. zenkeri* (3).

En médecine traditionnelle, les écorces de tronc d'*Isolona hexaloba* servent de purgatif au Zaïre (2). Cette indication se retrouve au Congo (4, 5) où le décocté d'écorces de tronc est administré en lavements contre la constipation, mais aussi utilisé par voie externe pour le traitement des plaies. Selon des informations recueillies au Congo par l'un de nous (P. C.), les écorces de tronc utilisées en fumigations calmeraient les „courbatures d'effort“. *I. cooperi*, proche d'*I. zenkeri*, est présent au Libéria, en Côte d'Ivoire et au Ghana où il est considéré comme contre-poison d'usage plus ou moins magique (6, 7). Pour *Isolona pilosa*, il n'y a pas d'indication médicinale connue; pourtant, les graines d'une espèce très affine (1), *I. congolana*, servaient de savon au Zaïre (2). Enfin, l'usage du genre *Isolona* en décoction de racines est également signalé contre les rhumatismes et les maladies respiratoires (8).

Résultats

Des essais préliminaires ont indiqué la présence d'alcaloïdes dans tous les organes d'*Isolona hexaloba* et d'*I. zenkeri* ainsi

que dans les écorces de tronc, écorces de racine et feuilles d'*I. pilosa*. Des échantillons de chacun des lots sont déposés au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris.

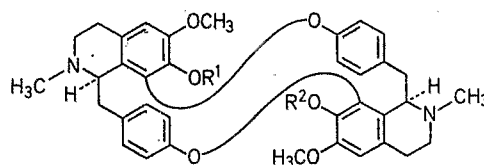
Les alcaloïdes totaux ont été extraits selon les procédés habituels (21). Leur séparation a été réalisée par des chromatographies sur colonne de gel de silice Merck, suivies de chromatographies préparatives sur couche mince de silice ou sur colonne de gel de silice Merck H pour C.C.M. Ils possèdent tous un noyau isoquinoléique; leur structure a été établie par analyse de leurs données physiques et spectrales (9, 10) et, chaque fois que cela était possible, par comparaison directe à des témoins (C.C.M., I.R., R.M.N.).

Tableau I. Alcaloïdes des trois espèces d'*Isolona* exprimés en pourcentage par rapport aux alcaloïdes totaux (A.T.)

	I. hexaloba Ecorces de racine, 6,97 % d'A.T.	I. zenkeri Feuilles, 1,8 % d'A.T.	I. pilosa Ecorces de tronc, 1,98 % d'A.T.
Cycleanine	1 83	—	—
Norcycleanine	2 4	—	—
Isochondodendrine	3 3	—	3
Curine	4 —	—	77
N-méthylcrotosparine	5 —	9	—
Pronuciferine	6 —	—	0,05
Caaverine	7 —	7	0,8
Liridine	8 —	1,5	—
Zenkerine	9 —	66	0,07
Roemerine	10 —	—	0,07
Anonaïne	11 —	—	0,1
Nornuciferine	12 —	—	0,05
Isopiline	13 —	—	0,7

Isolona hexaloba

L'alcaloïde majoritaire, **1**, isolé des écorces de tronc et des écorces de racine, représente jusqu'à 83 % des alcaloïdes totaux. Il a été identifié à la (–)-cycleanine par analyse de ses données physiques et spectrales (10) et comparaison à un échantillon authentique (11).



- 1** Cycleanine : R¹ = R² = CH₃
2 Norcycleanine : R¹ = CH₃, R² = H
3 Isochondodendrine : R¹ = R² = H

¹ Pour la partie XLVIII, voir Hocquemiller, R., Debitus, C., Roblot, F., Jacquemin, H. et Cavé, A., J. Nat. Prod., sous presse

² Laboratoire de Pharmacognosie, ERA 317 CNRS, Faculté de Pharmacie, 92290 Châtenay-Malabry, France

³ Centre ORSTOM, BP 76, Port-Vila, Vanuatu

⁴ Centre ORSTOM, BP 165, Cayenne, Guyane

Les deux autres alcaloïdes, **2** et **3**, sont également des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines de type tête à queue. Le spectre de $^1\text{H RMN}$ de **2**, très proche de celui de la cycleanine **1**, montre un méthoxyle de moins que celui de **1**; le spectre $^1\text{H RMN}$ de **3**, également très voisin, ne montre la présence que de deux groupements méthoxyle. L'action du diazométhane sur **2** d'une part et sur **3** d'autre part, conduit à un même dérivé en tout point identique à la cycleanine **1** (C.C.M., F., I.R., R.M.N., S.M. et α_D), et qui correspond, comme en témoignent les spectres de masse, à l'addition de 14 unités de masse pour **2** et de 28 u. m. a., pour **3**. L'analogie des données spectrales de **2** et de **3** avec celles de la norcycleanine et de l'isochondodendrine permet de conclure à leur structure, ce qui a été confirmé par comparaison avec des échantillons authentiques.

Isolona zenkeri

La caaverine **7** (hydroxy-1, méthoxy-2 noraporphine) et la lirinidine **8** (hydroxy-1, méthoxy-2 aporphine), alcaloïdes décrits à maintes reprises (9), ont été facilement identifiés parmi les alcaloïdes des feuilles d'*I. zenkeri*.

L'alcaloïde **9** obtenu amorphe est nouveau. Nous lui avons donné le nom de zenkerine (12). Son spectre U.V. (λ max, EtOH): 222, 264, 274 et 307, fait penser à une aporphine trisubstituée en 1,2 et 10 (13); le net déplacement bathochrome observé en milieu alcalin indique la présence d'au moins un hydroxyle, ce qui est confirmé par la présence d'une bande à 3520 cm^{-1} sur le spectre IR. L'analyse des spectres de masse (M^+ : 297, 282, 280, 267, 266 (100%), 252, 250, 238, 236, et 223) et de $^1\text{H RMN}$ montre que **9** est une noraporphine trisubstituée en 1,2 et 10 par deux méthoxyles et un hydroxyle. On observe en effet un singulet à 6,57 ppm attribuable au proton en 3 et un système caractéristique d'un cycle D monosubstitué en 10 (8,04 ppm, d, $J = 2,5\text{ Hz}$, H-11; 6,73 ppm, dd, $J = 2,5\text{ Hz}$ et $J' = 9\text{ Hz}$, H-9; 7,13 ppm, d, $J' = 8\text{ Hz}$, H-8). Le déplacement chimique vers les champs forts des deux groupements méthoxyles (3,87 et 3,90 ppm) montre qu'ils sont situés en 2 et 10. La zenkerine **9** a donc une structure d'hydroxy-1 diméthoxy-2,10 noraporphine ce qui est confirmé par préparation du dérivé N-méthylé dont les données spectrales sont identiques à celles publiées pour la pulchine (14).

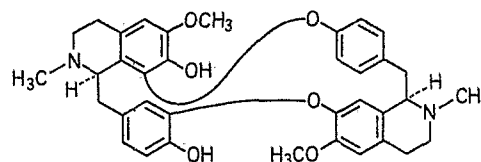
Le dernier alcaloïde, **5**, isolé de l'*Isolona zenkeri* présente un ensemble de données spectrales caractéristiques d'une proaporphine de type spirocyclohexadiénone. En particulier, le spectre de $^1\text{H RMN}$ montre les quatre protons oléfiniques apparaissant sous la forme de deux multiplets centrés l'un à 6,33 ppm (H-9 et H-11) et l'autre à 6,94 ppm (H-8 et H-12) ainsi que trois singulets à 2,40 ppm (NCH_3), 3,82 ppm (OCH_3 en 2) et 6,60 ppm (H-3). Ces données, liées au signe négatif de son pouvoir rotatoire [$\alpha_D = -110^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,5$)], permettent d'attribuer à **5** la structure de la N-méthylcrotsparine (15), ce qui a été confirmé par comparaison avec un échantillon authentique.

Isolona pilosa

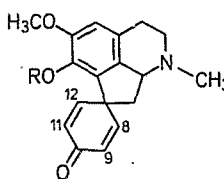
Parmi les neuf alcaloïdes isolés des écorces de tronc d'*Isolona pilosa*, les deux premiers sont des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines, la (-)-isochondodendrine, **3**, déjà décrite cidessus chez *I. hexaloba* et la (-)-curine, **4**, (77% des alcaloïdes totaux). Bien que les données physiques et spectrales de cette dernière soient identiques à celles de la littérature (16), pour apporter une preuve supplémentaire, une corrélation chimique a été effectuée par méthylation à l'aide de diazométhane conduisant à la (-)-O,O diméthylcurine également décrite (17). Cinq autres alcaloïdes ont été facilement identifiés à la pronuci-

ferine **6**, caaverine **7**, roemerine **10**, anonaïne **11** et nornuciferine **12** (9).

L'alcaloïde **13** ou isopiline est nouveau et a déjà fait l'objet d'une publication (12); il s'agit de l'hydroxy-1 diméthoxy-2,3 noraporphine. Sa structure, établie par analyse de ses données spectrales, a été confirmée par préparation et analyse de quatre dérivés, la N-méthylisopiline, la O-méthylisopiline, la O,N-diméthylisopiline et la O,N-diacétylisopiline (12). Il est à noter que l'isopiline et la O-méthylisopiline ont été isolées, très récemment, de deux Annonacées, *Polyalthia acuminata* (18) et *Gutteria ouregou* (19).

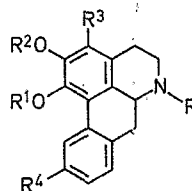


4 (-)-Curine



5 N-Méthylcrotsparine : R = H

6 Pronuciferine : R = CH_3



	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
7 Caaverine	H	H	CH_3	H	H
8 Lirinidine	CH_3	H	CH_3	H	H
9 Zenkerine	H	H	CH_3	H	OCH_3
10 Roemerine	CH_3	— CH_2 —	H	H	H
11 Anonaïne	H	— CH_2 —	H	H	H
12 Nornuciferine	H	CH_3	CH_3	H	H
13 Isopiline	H	H	CH_3	OCH_3	H

Les deux derniers alcaloïdes, isolés en faible quantité, n'ont pu être séparés et obtenus à l'état pur. L'étude des spectres de masse et de $^1\text{H RMN}$ montre que l'on est en présence d'un mélange, à parties égales, de zenkerine **9** et de caaverine **7**. Grâce aux spectres de $^1\text{H RMN}$ réalisés sur les zenkerine et caaverine, isolées pures d'*Isolona zenkeri*, les différents signaux du mélange de **9** et **7** ont pu être attribués sans ambiguïté.

Conclusions et Commentaires

Sur les 20 espèces d'*Isolona*, 4 seulement ont été étudiées. Il est donc difficile de tirer de ces études des conclusions d'ordre taxonomique. Toutefois, certaines remarques peuvent d'ores et

déjà être formulées. On note une grande diversité de composition mais une relative simplicité de types structuraux (bisbenzylisoquinoléines et aporphines). *Isolona hexaloba* ne contient que des bisbenzylisoquinoléines, *Isolona pilosa* des bisbenzylisoquinoléines et des aporphines, *Isolona zenkeri* les mêmes aporphines et *Isolona campanulata* des hydroxy-7 aporphines. Un parallèle apparaît avec le genre *Guatteria* où l'on note le même type de diversité; *Guatteria megalophylla* contient les mêmes bisbenzylisoquinoléines qu' *Isolona hexaloba* et *I. pilosa*; l'isopiline et ses dérivés constituent les alcaloïdes principaux de *Guatteria ouregou* et certains *Guatteria* sont caractérisés par la présence d'hydroxy-7 aporphines.

Bibliographie

- (1) Le Thomas, A. (1969) La famille des Annonacées, in Flore du Gabon de A. Aubreville, vol. 16, Paris.
- (2) Boutique, (1951) Annonacées, in Flore du Congo Belge et du Ruanda-Urundi, vol. II, 260.
- (3) Keay, R. W. J. (1954) Annonaceae in Flora of West Tropical Africa, J. Hutchinson et J. M. Dalziel, 2^e ed., I, 34.
- (4) Sandberg, F. (1965) Etude sur les plantes médicinales et toxiques d'Afrique équatoriale, Cahiers de la Maboké, 3, 5.
- (5) Bouquet, A. (1969) Féticheurs et médecines traditionnelles du Congo (Brazzaville), Orstom, n° 36.
- (6) Cooper, G. P. (1931) The evergreen forests of Liberia, Yale Univ. School of Forestry, 31, 15.
- (7) Irvine, F. R. (1961) Woody plants of Ghana, Oxford Univ. Press, 11.
- (8) De Wit, H. (1963) Les plantes du monde, 1, 86.
- (9) Guinaudeau, H., Leboeuf, M., Cavé, A. (1975) Lloydia, 38, 275; (1979) J. Nat. Prod., 42, 325.
- (10) Guha, K. P., Mukherjee, B. et Mukherjee, R. (1979) J. Nat. Prod., 42, 1.
- (11) Bouquet, A., Cavé, A. (1971) Pl. Med. et Phytoth., V, 131.
- (12) Hocquemiller, R., Cabalion, P., Bouquet, A., Cavé, A. (1977) C. R. Acad. Sci. Paris, Série C, 285, 447.
- (13) Shamma, M. (1972) The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press, Inc., New York.
- (14) Hara, H., Hoshino, O., Ishige, T., Umezawa, B. (1981) Chem. Pharm. Bull., 29, 1083.
- (15) Bhakuni, D. S., Dhar, M. M. (1968) Experientia, 24, 10.
- (16) Baldas, J., Porter, Q. N., Bick, I. R. C., Vernengo, M. J. (1966) Tetrahedron Lett., 2059.
- (17) Galeffi, C., Marini-Bettolo, G. B., Vecchi, D. (1975) Gazz. Chim. Ital., 105, 1207.
- (18) Abu Zarga, M. H., Shamma, M. (1982) J. Nat. Prod., 45, 471.
- (19) Leboeuf, M., Cortes, D., Hocquemiller, R., Cavé, A. (1983) Planta Med., 48, 234.
- (20) Hocquemiller, R., Cabalion, P., Bruneton, J., Cavé, A. (1978) Pl. Med. et Phytother., XII, 230.
- (21) Leboeuf, M., Cavé, A., Forgacs, P., Tiberghien, R., Provost, J., Touché, A., Jacquemin, H. (1982) Pl. Med. et Phytother., XII, 169.



Planta Medica

Journal of Medicinal Plant Research

Sonderdruck

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlags

Georg Thieme Verlag · Rüdigerstraße 14
Postfach 732 · 7000 Stuttgart 1

Thieme-Stratton Inc. · 381 Park Avenue
South · New York, NY 10016

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 32.155 ex 1

Cote : B