

ALCALOÏDES DE *ANNONA HAYESII*¹

SABINE RASAMIZAFY, REYNALD HOCQUEMILLER, BRUCE K. CASSELS, et ANDRÉ CAVÉ*

Laboratoire de Pharmacognosie, UA 496 CNRS, Faculté de Pharmacie,
rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

Dans le cadre de l'étude systématique des alcaloïdes des Annonacées, nous avons extrait et identifié les alcaloïdes d'une Annonacée colombienne, *Annona hayesii* Saff. Des écorces de tronc de ce petit arbre ont été isolés quinze alcaloïdes dont un seul est nouveau (voir Tableau 1).

Les structures des alcaloïdes connus ont été déterminées par analyse de leurs données physiques et spectrales, suivie de comparaison avec des échantillons authentiques lorsque cela était possible. La litseferine est décrite ici pour la première fois sous forme de base, son isolement ayant été effectué antérieurement sous forme de son dérivé *O,N*-diacétylé. La structure de la litseferine a été déduite de

l'examen de son spectre rmn, qui indique une noraporphine substituée en 1,2 par un méthylènedioxy et en 9 et 10 par des groupements hydroxyle et méthoxyle (1-3). L'hydroxyle a été placé en 10, d'une part, en raison de l'absence d'effet hyperchrome en milieu alcalin sur le spectre uv (4), d'autre part en raison de la différence de comportement, en ccm, de l'alcaloïde, avec l'actinodaphnine, aporphine isomère hydroxylée en 9 et méthoxylée en 10.

L'alcaloïde nouveau isolé à partir de cette plante possède la formule brute $C_{16}H_{15}NO_2$ (sm hr) et en sm, l'ion moléculaire perd successivement deux groupes méthyle, la perte du premier donnant le pic de base. Son spectre uv est

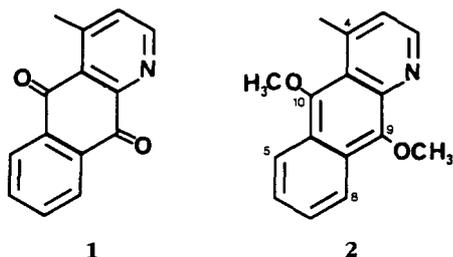
TABEAU 1. Alcaloïdes Isolés de *Annona hayesii*,
Exprimés en Pourcentage par rapport aux Alcaloïdes Totaux

| Type structural | Alcaloïde | % |
|-------------------------------|------------------------------|-----|
| Proaporphine | (-) stepharine | 1 |
| Noraporphines | (-) asimilobine | 5 |
| | (-) norruciferine | 25 |
| | (-) anonaine | 9 |
| | (-) hydroxy-3 norruciferine | 1 |
| | (+) nordomesticine | 4 |
| | (+) litseferine | 0,5 |
| Aporphines | (-) roemerine | 0,2 |
| | (-) nuciferine | 1 |
| Oxoaporphines | lysicamine | 6 |
| | liriodenine | 30 |
| Dioxo-4,5 aporphine | norcépharadione A | 1 |
| Hydroxy-7 aporphine | (-) norushinsunine | 5 |
| Azaanthracènes | cleistopholine [1] | 0,5 |
| | annopholine [2] ^a | 0,2 |

^aAlcaloïde nouveau.

¹Partie 81 de la série "Alcaloïdes des Annonacées." Pour la partie 80, voir G. Arango, D. Cortes, B.K. Cassels, A. Cavé, et C. Mérienne, *Phytochemistry* (1987) **26**, 2093 (1987).

assez complexe et compatible avec une structure aromatique fortement conjuguée. Son spectre ir ne donne aucun renseignement important, par contre,



son spectre de ${}^1\text{H}$ montre clairement la présence d'un noyau pyridinique dont les positions α et β ne sont pas substituées et portant en γ un groupe méthyle. Le spectre ${}^1\text{H}$ indique également la présence de deux méthoxyles qui résonnent à champs assez faibles (3,99 et 4,26 ppm) et de quatre protons aromatiques attribuables à un noyau benzénique *ortho*-disubstitué. Des expériences de e.n.O. ont montré que le méthyle en γ du noyau pyridinique est voisin du méthoxyle résonnant à 3,99 ppm qui, lui-même, est proche du proton aromatique résonnant à 8,29 ppm sous forme de multiplet. Le deuxième méthoxyle est, selon une expérience analogue, à proximité du proton aromatique résonnant, également sous forme de multiplet, à 8,44 ppm. Cet alcaloïde est donc l'aza-1 diméthoxy-9, 10 méthyl-4 anthracène. Il peut être considéré comme le produit de réduction et de *O*-méthylation de l'aza-anthraquinone, la cleistopholine [1] (5), qui se trouve également dans les écorces d'*A. hayesii*. Cet alcaloïde nouveau a été dénommé annopholine [2].

Tous ces alcaloïdes, sauf l'annopholine, sont connus. Toutefois, certaines remarques méritent d'être faites. Parmi les aporphines, deux sont isolées pour la première fois d'une Annonacée, la nor-domesticine, signalée précédemment chez une Lauracée, *Cassipouita pubescens* R. Br. (6) et chez une Monimiacée, *Hedyocarpus parvifolius* Perkin et Schlechter (7) et la litseferine décrite précédemment chez *Litsea sebifera* Perf. (8), de la famille des Lauracées. La nor-cépharadione est isolée ici pour la deuxième fois, son isolement initial

ayant été réalisé à partir d'une autre Annonacée, *Oncodistigma monosperma* (Hk. f. et Th.) J. Sinclair (9). La présence de la cleistopholine [1] et de l'annopholine [2], deux azaanthracènes, est également intéressante à noter. Ce type d'alcaloïde, représenté jusqu'ici uniquement par la cleistopholine, est nouveau et a été rencontré récemment chez trois Annonacées, *Cleistopholis patens* (Benth.) Engl. et Diels (5), *Guatteria dielsiana* R.E. Fr. (10), et *Meiogyne virgata* (B.L.) Miq. (11). Sa découverte a permis de postuler une hypothèse biogénétique, rattachant les alcaloïdes à squelette méthylazaffluorénone, telle l'onychine, aux aporphinoïdes (11).

PARTIE EXPERIMENTALE

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—Les écorces de tronc ont été récoltées à Turbo, route de Tapon del Darien, Colombie, en Mars 1984. Un échantillon d'herbier est conservé et déposé sous le numéro J.B. 1058 à l'Université d'Antioquia, Colombie.

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.—Les écorces pulvérisées (1,2 kg), ont été dégraissées à l'éther de pétrole et les alcaloïdes ont été extraits de façon classique (2,8 g) (rendement 0,23%). Les alcaloïdes ont été obtenus par chromatographies sur colonne ou sur plaque de silice suivies éventuellement de cristallisations. Les alcaloïdes ont été identifiés par l'analyse de leurs spectres ${}^1\text{H}$, sm, uv, et confirmation éventuelle par comparaison avec des échantillons authentiques (co-ccm, spectre ir superposable). La confirmation de la structure de l'hydroxy-3 nuciférine a été apportée par l'analyse du spectre de masse de son dérivé *O,N*-diacétylé selon (12). Nous donnons ici les valeurs de la litseferine qui n'ont pas fait l'objet d'une publication antérieure et celles de l'annopholine [2], alcaloïde nouveau.

(+)-*Litseferine*.— $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$; obtenue amorphe; $[\alpha]_D$ positif (EtOH), uv (EtOH), λ max nm (log ϵ) 233 (4,36), 283 (4,11), 308 (4,09); uv (EtOH+NaOH) λ max nm 239, 288, 342; ${}^1\text{H}$ (90 MHz) ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ 5% + TMS) δ ppm 3,89 (3H, s, OCH_3 -9), 5,93 et 6,05 (2 \times 1H, 2 d, $J=1,2$ Hz, OCH_2O -1,2), 6,51 (1H, s, H-3), 6,75 (1H, s, H-8), 7,62 (1H, s, H-11).

Annopholine [2].—Obtenue amorphe, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, sm hr m/z (%) 253,1101 (M^+ , masse théorique 253,1103) (25), 139 (16), 239 (100), 224 (9), 223 (7), 209 (23), 195 (7), 180 (5), 167 (9), 166 (6), 139 (7), 91 (7), 77 (7); uv (EtOH) λ max nm (log ϵ) 230 ép. (4,25), 260

(4,63), 290 (4,07), 330 (3,68); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (500 MHz) ($\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$) δ ppm 3,03 (3H, s, CH_3 -4), 3,99 (3H, s, OCH_3 -10), 4,26 (3H, s, OCH_3 -9), 7,15 (1H, d, $J=4,1$ Hz, H-3), 7,54 (1H, m, H-6 ou H-7), 7,56 (1H, m, H-7 ou H-6), 8,29 (1H, m, H-5), 8,44 (1H, m, H-8), 8,81 (1H, d, $J=4,1$ Hz, H-2); en irradiant à la fréquence du CH_3 -4, on observe des e.n.O. sur les H-3 et OCH_3 -10; l'irradiation à la fréquence du OCH_3 -10 conduit à une augmentation d'intensité des signaux du CH_3 -4 et du H-5; l'irradiation à la fréquence du OCH_3 -9 donne une e.n.O. sur le H-8.

Les détails d'isolement et de détermination de structures des alcaloïdes connus peuvent être obtenus auprès de l'auteur principal.

BIBLIOGRAPHIE

1. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275 (1975).
2. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **42**, 325 (1979).
3. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **46**, 761 (1983).
4. M. Shamma, S.Y. Yao, B.R. Pai, et R. Charubala, *J. Org. Chem.*, **36**, 3253 (1971).
5. P.G. Waterman et I. Muhammad, *Phytochemistry*, **24**, 523 (1985).
6. S.R. Johns, J.A. Lamberton, et A.A. Siouis, *Aust. J. Chem.*, **19**, 2331 (1966).
7. M. El Tohami, Thèse de Doctorat d'Etatès-Sciences Pharmaceutiques, Paris-Sud, 1985.
8. M. Sivakumaran et K.W. Gopinath, *Indian J. Chem. (sect B)*, **14B**, 150 (1976).
9. A. Cavé, S. Rasamizafy, R. Hocquemiller, J.R. Deverre, et A.H.A. Hadi, *Planta Med. Phytoth.*, **20**, 251 (1986).
10. M.O.F. Goulart, A.E.G. Sant'ana, A.B. de Oliveira, G.G. de Oliveira, et J.G.S. Maia, *Phytochemistry*, **25**, 1691 (1986).
11. D. Tadic, B.K. Cassels, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Phytochemistry*, **26**, 537 (1987).
12. H. Achenbach, C. Renner, J. Worth, et I. Addae-Mensah, *Liebigs Ann. Chem.*, 1132 (1982).

Received 9 February 1987