

Alcaloïdes du *Limaciopsis loangensis*

Alkaloids of *Limaciopsis loangensis*

A. Cavé, M. Lebœuf, R. Hocquemiller, A. Bouquet et A. Fournet

Laboratoires de Matière Médicale, Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry et Faculté de Médecine et de Pharmacie de Besançon, France; Centre O.R.S.T.O.M. de Brazzaville, République du Congo.

Key Word Index: Menispermaceae; *Limaciopsis loangensis*; Bisbenzyltetrahydroisoquinoline Alkaloids; Isotetrandrine; Nor-2' isotetrandrine; N-oxy-2' isotetrandrine.

Abstract

A study of the non quaternary alkaloids of roots, stems, leaves and fruits of *Limaciopsis loangensis* ENGL. (Menispermaceae), resulted in the isolation of thirteen alkaloids. The alkaloidal content is typical for a menispermaceous plant. Most of alkaloids are bisbenzyltetrahydroisoquinolines, specially of the berbamine type; isotetrandrine is the main alkaloid. Two new alkaloids have been isolated, 2'-nor-isotetrandrine and 2'-N-oxyisotetrandrine. An oxoaporphine and a protoberberine derivative are present.

Introduction

Le genre *Limaciopsis*, monospécifique, appartient, parmi les Ménispermacées, à la tribu des *Menispermeae* (ex *Cocculaeae*), sous-tribu des *Menisper-*

minae (ex *Cocculinae*) [1, 2]. Cette sous-tribu regroupe une quinzaine de genres, parmi lesquels *Cocculus*, *Legnephora*, *Limacia*, *Menispermum*, *Sinomenium*, dont des représentants ont été étudiés du point de vue de leur contenu alcaloïdique. Il en est de même, au sein des *Menispermeae*, pour certains membres des deux autres sous-tribus: *Stephania* chez les *Stephaniinae*, *Cissampelos* et *Cyclea* chez les *Cissampelinae*.

Le *Limaciopsis loangensis* ENGL. est une espèce typique de l'Afrique centrale, présente au Gabon, en République Centrafricaine, au Zaïre, en République du Congo [3]. C'est une liane atteignant 8 cm de diamètre, fréquente dans les sous-bois de la forêt dense humide de basse altitude, poussant aussi bien dans les formations primitives ou remaniées que dans les flots forestiers, les galeries et les savanes proches de la forêt. En République du Congo, la médecine traditionnelle utilise le décocté des feuilles

ou des tiges, prescrit en boisson, à raison de trois verres par jour, pour traiter les maux de ventre [4].

Des essais phytochimiques préliminaires ont indiqué la présence d'alcaloïdes en quantité abondante dans les racines (tubercules), un peu moindre dans les tiges, très faible dans les feuilles et les fruits. Dans une communication préliminaire [5], deux d'entre nous ont rapporté l'isolement de cinq alcaloïdes dont l'identité n'a pas alors été établie; l'étude de la composition alcaloïdique du *Limaciopsis loangensis* a été poursuivie et les résultats obtenus font l'objet de la présente publication.

Résultats

Ce travail a porté sur plusieurs lots d'organes végétaux récoltés à diverses époques de l'année et en divers lieux de la République du Congo. Les alcaloïdes totaux ont été extraits selon les pro-

cédes usuels; seules les bases non quaternaires ont pour l'instant été étudiées. 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 HI pour CCM. Selon les lieux et les époques de la récolte, la teneur en alcaloïdes totaux varie entre 1,65 et 2,35 % dans les racines et entre 0,56 et 0,70 % dans les tiges; il convient de noter que la totalité des organes est utilisée pour l'extraction, et non pas seulement les écorces. Au total, treize alcaloïdes, désignés par les lettres A à M, ont été isolés, mais trois d'entre eux en quantité trop faible pour permettre une étude structurale approfondie. Ces alcaloïdes possèdent un noyau isoquinoléique; ils appartiennent, pour la plupart, au groupe des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines; une oxoaporphine et une protoberbérine ont également été isolées. Leur répartition

Tableau I

Répartition des alcaloïdes dans les différents organes (en pourcentage par rapport aux alcaloïdes totaux)

| | Alcaloïdes isolés | Racines | Tiges | Feuilles | Fruits |
|---|----------------------------------|---------|-------|----------|--------|
| A | Isotétrandrine | 70-80 | 45 | 30-50 | - |
| B | Thalrugosine | 3 | - | - | - |
| C | Nor-2' isotétrandrine | 0,2 | - | - | - |
| D | N-oxy-2' isotétrandrine | 0,2 | - | - | - |
| E | N-chlorométhyl-2' isotétrandrine | 15 | 15 | - | - |
| F | Berbamine | 0,1 | - | - | - |
| G | Thalrugosamine | 0,1 | - | - | - |
| H | Cycléanine | 0,1 | - | - | - |
| I | Liriodénine | 0,2 | 0,5-2 | 20-30 | 10 |
| J | Oxy-8 palmatine | 0,1 | - | - | - |
| K | | - | 15 | - | 30 |
| L | | 1,5 | - | - | - |
| M | | 0,5 | - | - | - |

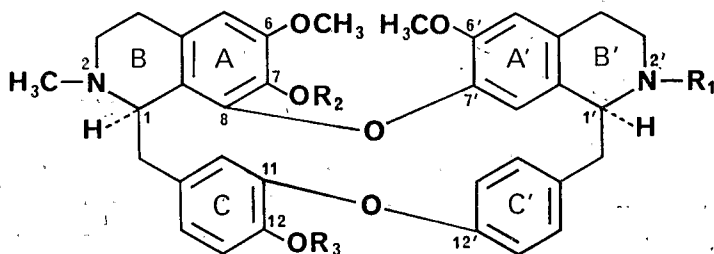
dans les différents organes de la plante est indiquée dans le tableau.

Alcaloïde A: Isotétrandrine

Il constitue l'alcaloïde principal des tiges, des feuilles et surtout des racines, mais n'a pas été retrouvé dans les fruits. Sa formule brute $C_{38}H_{42}O_6N_2$, ainsi que ses spectres de masse et de RMN, indiquent qu'il s'agit d'une bisbenzyl-tétrahydroisoquinoléine. Le spectre de masse présente, outre le pic moléculaire $M^+ = 622$, des fragmentations caractéristiques des bisbenzyl-tétrahydroisoquinoléines à deux ponts éther de type berbamine ou oxyacanthine, à m/e 198 (ion doublement chargé, pic de base) et 396, provenant de la perte des cycles benzyles C et C' de la molécule, ainsi que les ions qui en dérivent, à m/e 395, 381, 364, 349 et 175; on note également un pic à 431 ($M-191$) correspondant à l'élimination de l'unité tétrahydroisoquinoléique A'B'; de plus, la présence d'un pic à m/e 485 ($M-137$), expliquée par la perte du cycle benzyle C', indique une structure de type berbamine; ce même mécanisme de fragmentation

conduirait, dans le cas d'une structure de type oxyacanthine, à un ion à $m/e = M-107$ [6, 7, 8]:

Le type berbamine de l'alcaloïde A est confirmé par le spectre de RMN [9] sur lequel les singulets des deux N-méthyle, à 2,25 et 2,57 ppm, sont distants d'environ 0,30 ppm. Ce spectre présente également quatre singulets de quatre méthoxy à 3,15, 3,60, 3,75 et 3,90 ppm, dont les déplacements chimiques sont caractéristiques de leur position respectivement en 7, 6', 6 et 12, ainsi que les signaux de dix protons aromatiques résonnant entre 6,00 et 7,25 ppm. De plus, le déplacement chimique à 3,60 ppm du méthoxy en 6' indique pour l'alcaloïde A une configuration absolue R-S ou S-R (le même méthoxy résonnerait à champ plus élevé, vers 3,35 ppm, dans le cas d'une configuration R-R ou S-S) [9]. Les constantes physiques de l'alcaloïde A ($F = 184^\circ$; $[\alpha]_D = +144^\circ$), par comparaison aux données bibliographiques [10, 12], permettent de l'identifier à l'isotétrandrine, de configuration absolue 1-R, 1'-S. L'isotétrandrine a précédemment été



A: Isotétrandrine: $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$

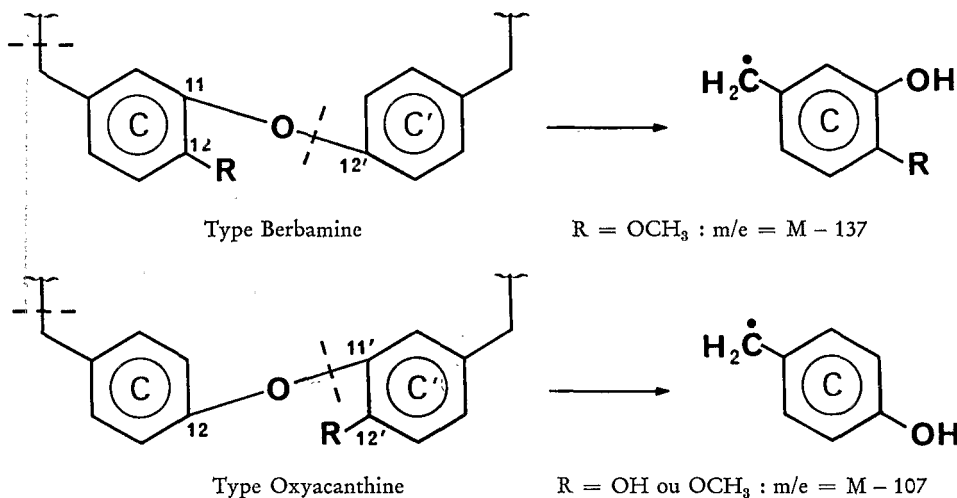
B: Thalrugosine: $R_1 = R_3 = CH_3$; $R_2 = H$

C: Nor-2' isotétrandrine: $R_1 = H$; $R_2 = R_3 = CH_3$

D: N-oxy-2' isotétrandrine: $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$; $N^{2'}(O) CH_3$

E: N-chlorométhyl-2' isotétrandrine: $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$; $N^{2'}(CH_2 Cl) CH_3$

F: Berbamine: $R_1 = R_2 = CH_3$; $R_3 = H$



isolée à partir de plusieurs Ménispermacées appartenant notamment aux genres *Triclisia*, *Stephania*, *Cyclea*, *Tiliacora*, *Pycnarrhena*, et également, mais de façon plus rare, chez des plantes rattachées à des familles voisines, telles que Monimiacées et Berbéridacées [10, 11, 12].

Alcaloïde B : *Thalrugosine*

L'examen de son spectre de masse indique, outre sa formule brute C₃₇H₄₀O₆N₂ (M⁺ = 608), sa nature de type berbamine: pics à m/e 382, 381, 191 (pic de base), 471 (M-137), confirmée par les déplacements chimiques en RMN des singulets des deux N-méthyle, à 2,30 et 2,50 ppm. Le spectre de RMN révèle la présence de trois méthoxy résonnant à 3,78 (3H) et 3,90 ppm (6H), tandis que le déplacement bathochrome observé sur le spectre UV en milieu alcalin suggère l'existence d'une fonction phénolique. La O-méthylation de l'alcaloïde B par le diazométhane conduit à un produit en tous points identique à l'isotétrandrine : B est donc une O-dé-

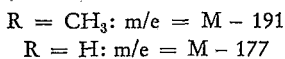
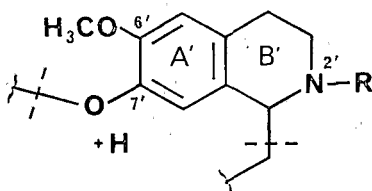
méthyl isotétrandrine. L'emplacement de l'hydroxyle phénolique se déduit de l'examen du spectre de RMN : en effet l'absence de singulet entre 3 et 3,20 ppm signifie que la position 7 n'est pas substituée par un méthoxy [9] ; ce signal apparaissant après méthylation de B, on en déduit que l'hydroxyle phénolique se trouve bien en 7. Cette structure de la base B correspond à celle de la thalrugosine, de configuration absolue 1-R, 1'-S, découverte chez une Renonculacée, *Thalictrum rugosum* [13] et retrouvée récemment chez une Ménispermacée, *Tiliacora funifera* [14].

Alcaloïde C : *Nor-2' isotétrandrine*

L'alcaloïde C ne semble pas avoir été précédemment isolé. Présent en très faible quantité dans les racines, il ne cristallise pas dans les solvants usuels ; [α]_D = + 26° (chloroforme). Son spectre UV (éthanol) présente un maximum à 282 nm (log ε 4,11). L'examen des spectres UV, de RMN et de masse de C suggère sa parenté avec l'isotétrandrine. La comparaison des spect-

res de RMN des deux alcaloïdes révèle la similitude des signaux des dix protons aromatiques (entre 6,00 et 7,35 ppm), des singulets des quatre méthoxy (en 7 : à 3,20 ppm ; en 6' : à 3,63 ; en 6 : à 3,75 ; en 12 : à 3,92) et du singulet à 2,30 ppm d'un N-méthyle ; seul le singulet à 2,57 ppm, caractéristique du N-méthyle en 2' [9, 15], est absent sur le spectre de C, ce qui permet de postuler pour cet alcaloïde la structure d'une nor-2' isotétrandrine.

Cette hypothèse est corroborée par le spectre de masse de C : le pic moléculaire à m/e 608 confirme la formule brute envisagée $C_{37}H_{40}O_6N_2$; on retrouve également les fragmentations caractéristiques d'un alcaloïde de type berbamine à m/e 471 (M-137), 381, 367, 191 (pic de base) ; mais on observe de plus la présence d'un ion à m/e 431 (M-177), dû à la perte de l'unité tétrahydroisoquinoléique A' B', ce qui confirme que le seul N-méthyle de l'alcaloïde C est bien en position 2 [7, 8] :



Enfin, la N-méthylation de C par le formol et le borohydrure de sodium conduit à un dérivé dont le spectre de RMN présente le singulet d'un N-méthyle supplémentaire à 2,57 ppm, déplacement chimique caractéristique de la position 2'. Ce dérivé présente les

mêmes constantes physiques et données spectrales que l'isotétrandrine ; l'alcaloïde C, qui est nouveau, est donc bien la nor-2' isotétrandrine.

Alcaloïde D : N-oxy-2' isotétrandrine

L'alcaloïde D ne semble pas connu. Il cristallise du méthanol (F = 191-192°, $[\alpha]_D = +94^\circ$, chloroforme). Son spectre UV est très semblable à ceux des alcaloïdes précédents : λ_{\max} 282 nm (log ϵ 3,98). De formule brute $C_{38}H_{42}O_7N_2$, il comporte un oxygène de plus que l'isotétrandrine. Son spectre de masse présente, outre le pic moléculaire ($M^+ = 638$), une coupure importante à m/e 622 (M-16), suggérant l'existence d'une fonction N-oxyde, ce qui d'ailleurs s'accorde bien avec le caractère fortement polaire de D ; son spectre de masse comporte également les fragmentations classiques des alcaloïdes de type berbamine, identiques à celles observées chez l'isotétrandrine, à m/e 585 (622-137), 431 (622-191), 396, 395, 381, 198, 175. Sur le spectre de RMN, les signaux des dix protons aromatiques et ceux des quatre méthoxy (singulets à 3,15, 3,61, 3,77 et 3,92 ppm) sont identiques à ceux de l'isotétrandrine ; il en est de même pour le singulet à 2,25 ppm du N-méthyle en 2 ; par contre, le singulet du deuxième N-méthyle est ici très fortement déblindé et résonne à 3,28 ppm, ce qui s'expliquerait par la présence en 2' de la fonction N-oxyde.

La réduction de l'alcaloïde D par le zinc chlorhydrique conduit bien en effet à la formation d'un dérivé chez lequel le deuxième N-méthyle revient en RMN de 3,28 à 2,57 ppm et qui est en tous points identique à l'isotétrandrine. L'alcaloïde D, qui est nouveau, est donc

bien la N-oxy-2' isotétrandrine. Celle-ci a d'ailleurs été préparée par oxydation de l'isotétrandrine par l'eau oxygénée dans le méthanol à reflux. Il est à noter que le seul produit isolé lors de cette réaction est le N-oxyde en 2', à l'exclusion de son isomère N-oxyde en 2 et du bis-N-oxy-2,2'. Ce fait s'explique par la réactivité du N-2' nettement supérieure à celle du N-2 [16, 17] ; cette différence de réactivité, qui a été justifiée par une différence de conformation entre le N-méthyle-2 pseudo-axial peu accessible et le N-méthyle-2' pseudo-équatorial facilement accessible, a été cependant contredite par des résultats récemment obtenus par divers auteurs [15, 18].

Alcaloïde E : N-2' chlorométhyl isotétrandrine.

L'alcaloïde E, très fortement polaire, répond à la formule brute $C_{39}H_{44}O_6N_2Cl_2$. Les spectres de RMN et de masse présentent des ressemblances avec ceux de l'isotétrandrine. Sur le spectre de masse, on retrouve en particulier les pics caractéristiques de l'isotétrandrine : m/e 622, 485, 396, 198, 175 ; si l'on n'observe pas de pic moléculaire correspondant à la formule brute indiquée précédemment, on note par contre un pic important à m/e 636 ($C_{38}H_{42}O_6N_2$), ainsi qu'un autre à m/e 499 (636-137). Ces divers éléments, ainsi que les données bibliographiques, font penser que E pourrait être le chlorure d'un ammonium quaternaire chloré d'un type particulier, la N-chlorométhyl isotétrandrine, résultant de l'action connue de solvants chlorés tels que le dichlorométhane sur une des fonctions amine tertiaire de l'isotétrandrine [19,

20, 21] ; un produit présentant des caractéristiques similaires, mais dérivé de la tétrandrine, a été en effet isolé du *Cyclea peltata* chez lequel la tétrandrine est l'alcaloïde majoritaire [16].

Cette hypothèse a été vérifiée par une double corrélation chimique : d'une part, le traitement de l'isotétrandrine par du dichlorométhane à reflux 24 heures conduit à un produit en tous points identique à l'alcaloïde E ; d'autre part, la déalkylation de E (terbutylate de potassium et propanethiol dans le diméthylacétamide, selon la méthode de KUPCHAN et coll. [16]), suivie d'une méthylation par le formol-borohydrure de sodium [16], conduit bien à l'isotétrandrine. La présence, sur le spectre de RMN de E, du singulet inchangé à 2,29 ppm du N-méthyle en 2 indique que la quaternarisation s'est faite sur l'azote 2', ce qui semble logique si l'on admet la plus grande réactivité de cet azote par rapport à l'autre. L'alcaloïde E est donc la N-2' chlorométhyl isotétrandrine ; on doit le considérer, bien entendu, comme un artefact et non comme un produit naturel.

Alcaloïde F : Berbamine

De formule brute $C_{37}H_{40}O_6N_2$, l'alcaloïde F présente en spectrométrie de masse les fragmentations caractéristiques des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines de type berbamine à cycle C phénolique, à m/e 608 (M^+), 485 ($M-123$), 396, 395, 381, 198 (pic de base), 175. La présence d'un hydroxyle phénolique est confirmée par le déplacement bathochrome observé sur le spectre UV en milieu alcalin. L'examen du spectre de RMN indique la présence de deux N-méthyle (2 singulets à 2,25 et 2,61

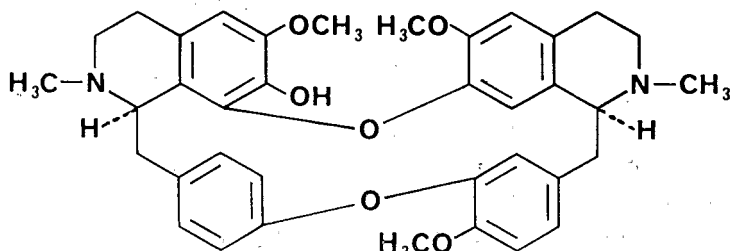
ppm) et de trois méthoxy (3 singulets à 3,12, 3,58 et 3,75 ppm. L'absence de singulet vers 3,90 ppm, caractéristique d'un méthoxy en 12; suggère que la fonction phénolique se trouve portée par le C-12; ceci est d'ailleurs en accord avec les fragmentations observées sur le spectre de masse qui indiquent que l'hydroxyle phénolique ne peut pas se trouver sur les parties isoquinoléïques de la molécule. La O-méthylation par le diazométhane de F conduit à un produit tétraméthoxylé totalement identique à l'isotétrandrine; l'alcaloïde F est donc la O-déméthyl-12 isotétrandrine, c'est-à-dire la berbamine elle-même, dont les constantes physiques et données spectrales sont en effet identiques à celles de F [10, 12]. La berbamine a déjà été isolée à partir de diverses sources végétales, notamment chez les Ménispermacées à partir de *Stephania cepharantha* [22].

Alcaloïde G : *Thalrugosamine*

Son spectre de masse indique qu'il s'agit cette fois d'une bisbenzyltétrahydroisoquinoléine de type oxyacanthine; il présente en effet, outre les pics à m/e 608 (pic moléculaire, $C_{37}H_{40}O_6N_2$), 382, 381, 367, 191 (pic de base), 175, une fragmentation à m/e 501 (M-107)

caractéristique de ce type structural [6, 7, 8]; ceci est d'ailleurs confirmé par l'examen du spectre de RMN sur lequel les deux N-méthyle résonnent ensemble sous forme d'un seul singulet de 6 protons à 2,57 ppm [26]. La présence d'une fonction phénolique est établie par le déplacement observé sur le spectre UV en milieu alcalin; cet hydroxyle, compte tenu du pic à m/e 191 observé sur le spectre de masse, ne peut se trouver que sur l'un des noyaux isoquinoléïques de la molécule. Le spectre de RMN présente, en plus des deux N-méthyle et des signaux de dix protons aromatiques, trois singulets de trois méthoxy à 3,63, 3,78 et 3,91 ppm; l'absence de méthoxy résonnant entre 3 et 3,20 ppm indique que le C-7 ne porte pas de méthoxy, mais vraisemblablement l'hydroxyle phénolique; ceci est prouvé par l'apparition d'un singulet à 3,20 ppm, dû à un méthoxy en 7, sur le spectre de RMN du dérivé O-méthylé de G.

De plus, ce dérivé O-méthylé est en tous points identique à la O-méthyl oxyacanthine, de configuration 1-R, 1'-S; de ce fait, l'alcaloïde G est identifié à la thalrugosamine, découverte chez une Renonculacée, *Thalictrum rugosum* [23]. On peut remarquer que la présence conjointe de la thalrugosine et de la

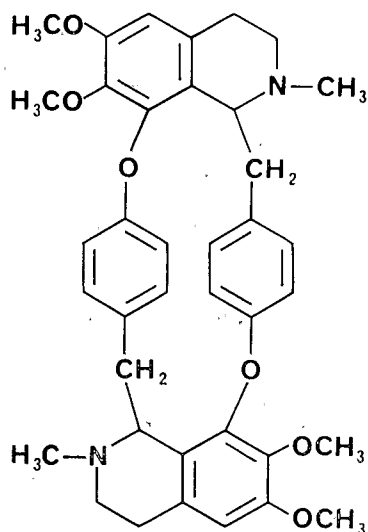


G: Thalrugosamine

thalrugosamine chez *Limaciopsis loan-gensis* a été également observée chez ce *Thalictrum rugosum*.

Alcaloïde H : Cycléanine

Cet alcaloïde, de formule brute $C_{38}H_{42}O_6N_2$, présente un spectre de



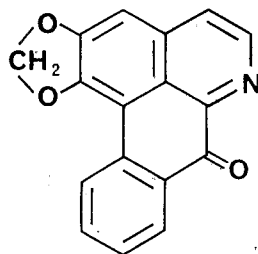
H: Cycléanine

RMN caractéristique d'une bisbenzyl-tétrahydroisoquinoléine symétrique de type isochondodendrine ; il indique la présence de deux N-méthyle en un seul singulet à 2,52 ppm (6H) et de quatre méthoxy en deux singulets (6H chacun) à 3,41 et 3,82 ppm. Le spectre de masse est également caractéristique, par la présence de deux pics d'intensité à peu près égale à m/e 622 (pic moléculaire) et 312 [6]. Ces données spectrales, ainsi que les constantes physiques de H, font envisager pour cet alcaloïde la structure de la cycléanine, ce qui est prouvé par comparaison directe de H avec un échantillon authentique de cycléanine. La cycléanine est un alcaloïde fréquem-

ment rencontré chez les Ménispermacées, où elle a été isolée, notamment à partir de plantes appartenant aux genres *Chondodendron*, *Epinetrum*, *Cissampelos*, *Stephania* [10, 12].

Alcaloïde I : Liriodénine

Cet alcaloïde est le seul à avoir été isolé à partir de tous les organes étudiés : racines, tiges, feuilles et fruits, mais sa proportion par rapport aux alcaloïdes totaux varie fortement d'un organe à un autre. De formule brute $C_{17}H_9O_3N$ = 275, sa nature oxoaporphinique est facilement soupçonnée par



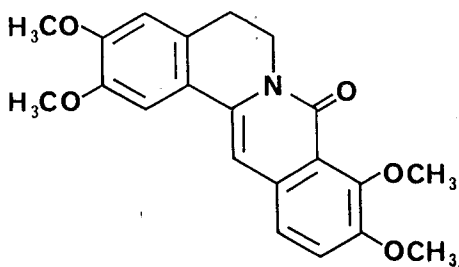
I: Liriodénine

sa coloration rouge en milieu acide, ainsi que par ses diverses données physiques et spectrales, qui permettent de l'identifier à la liriodénine ; cette identification est confirmée par comparaison avec un échantillon authentique. La liriodénine, alcaloïde très banal chez de nombreuses Annonacées, Lauracées, Magnoliacées, Monimiacées, ne semble avoir été que très rarement isolée à partir de Ménispermacées [24].

Alcaloïde J : Oxy-8 palmatine

Présent en très faible quantité dans les racines, cet alcaloïde de formule brute $C_{21}H_{21}O_5N$ a pu être facilement identifié, par examen de ses données

physiques et spectrales et par comparaison directe, à l'oxy-8 palmatine, isolée peu de temps auparavant au laboratoire à partir d'une Annonacée, *Enantia polycarpa* [25]. L'oxypalmatine peut



J: Oxy-8 palmatine

provenir de l'action d'une base sur la palmatine [26] ; il est difficile dans le cas présent de savoir si elle existe réellement dans les racines ou si elle constitue un artefact formé à partir de la palmatine lors de l'extraction. Son isolement ici permet tout au moins de penser que de la palmatine doit être présente parmi les bases quaternaires non étudiées du *Limaciopsis loangensis*.

Alcaloïdes K, L, M

Ces alcaloïdes n'ont été extraits qu'en faible quantité et leur purification s'est avérée très laborieuse. De ce fait, leur structure n'a pas pu être déterminée et seules certaines de leurs données physiques et spectrales sont indiquées ici. Ce sont des produits apparemment nouveaux et tous trois doivent appartenir à la même série; mais, il n'a pas été possible de les rattacher à un type structural connu.

Alcaloïde K

Isolé seulement à partir de certains échantillons de tiges et de fruits, il cristallise du chloroforme, $F = 249-250^\circ$,

$[\alpha]_D = -36^\circ$ (méthanol) ; UV (éthanol) : $\lambda_{\max} 246$ nm (ép., $\log \epsilon 3,89$), 300 (3,58) ; inchangé en milieu alcalin ; IR (KBr) : bande d'absorption à 1665 cm^{-1} ; RMN (δ en ppm, TMS = O) : t à 1,70 (J = 12 Hz, 1H) ; s à 3,27 (3H) ; s à 3,96 (3H) ; s élargi à 5,57 (1H) ; s à 6,79 (1H) ; s à 8,15 (1H) ; 2 signaux à 6,20 et 7,70 disparaissant par deutériation ; SM : m/e 328, 313, 297, 269, 255 (pic de base).

Alcaloïde L

Amorphe. UV : 248, 262 (ép.), 358 nm ; IR : 1660 cm^{-1} ; RMN : s à 4,02 (6H) ; m à 5,95 (2H) ; d à 7,65 (J = 5 Hz, 1H) ; d à 8,30 (J = 5 Hz, 1H) ; SM : m/e 342, 341 (pic de base), 327, 326, 312, 298, 282, 268.

Alcaloïde M

Amorphe. UV : 236 (ép.), 248, 344 nm ; IR : 1660 cm^{-1} ; RMN : s à 3,97 (3H) ; s à 4,02 (3H), m à 5,95 (2H) ; s à 6,98 (1H) ; d à 7,38 (J = 5 Hz, 1H) ; d à 8,32 (J = 5 Hz, 1H) ; SM : m/e 343, 341, 328, 326, 315, 311, 300, 296, 287, 282, 272, 268 (pic de base).

Discussion

La composition alcaloïdique du *Limaciopsis loangensis* est parfaitement classique pour une Ménispermacée [11, 27]. En effet, les alcaloïdes appartiennent, pour leur majorité, au groupe des bisbenzyltetrahydroisoquinoléines, accompagnées d'une oxoaporphine et d'une protoberbérine. Toutes les bisbenzyltetrahydroisoquinoléines sont ici, à deux exceptions près (thalrugosamine et cycléanine), des alcaloïdes de type berbamine, de configuration 1-R, 1'-S :

ils sont représentés par l'isotétrandrine, largement majoritaire dans les racines, les tiges et les feuilles, et par de très proches dérivés de l'isotétrandrine. La liriodénine, seul alcaloïde aporphinique isolé, n'existe qu'en faible quantité, mais elle est présente de façon constante dans tous les organes étudiés.

Au niveau des alcaloïdes mineurs, il existe d'indéniables différences de composition entre les divers lots de racines récoltés : en effet, dans un échantillon récolté près de Brazzaville et étudié de façon très approfondie, la thalrugosine, la nor-2' isotétrandrine et la cycléanine sont absentes, alors qu'elles ont été trouvées dans deux échantillons récoltés en d'autres lieux. Ces différences peuvent être dues à l'existence de races chimiques, ou bien provenir de la non concordance des époques de récolte.

Deux nouvelles bisbenzyltétrahydroisoquinoléines ont été découvertes : la nor-2' isotétrandrine et la N-oxy-2' isotétrandrine. On connaît des exemples de plus en plus nombreux de N-oxydes d'alcaloïdes, notamment isoquinoléiques, et l'on sait que ce sont, pour la plupart, de véritables produits naturels et non des artéfacts. Il semble que ces N-oxydes sont des intermédiaires biogénétiques permettant le passage des alcaloïdes à fonction amine tertiaire aux amines secondaires correspondantes ; dans cette optique, la N-oxy-2' isotétrandrine pourrait constituer l'intermédiaire entre l'isotétrandrine et la nor-2' isotétrandrine, la déméthylation, se faisant sélectivement sur l'azote 2' considéré comme plus réactif. Mais, à cet égard, il faut toutefois noter que l'on connaît autant de bisbenzyltétrahydroisoquinoléines nor-2 que nor-2' ; et,

par ailleurs, il a été récemment montré que, dans le cas de la tétrandrine, la N-déméthylation par voie microbiologique s'effectue sélectivement, soit sur le N-2, soit sur le N-2', selon la nature du microorganisme utilisé [15].

Enfin, d'un point de vue pharmacologique, des propriétés antiinflammatoires, analgésiques et antipyrétiques ont été rapportées tant pour l'isotétrandrine que pour la cycléanine [12] ; il n'a pas été possible de retrouver ces propriétés, seule une faible action spasmolytique musculotrope a été mise en évidence chez l'isotétrandrine [28]. D'autre part, alors que les propriétés antitumorales de la tétrandrine sont bien connues [16], il a été constaté que l'isotétrandrine est dépourvue d'activité cytotoxique *in vitro* (cellules KB) et antileucémique *in vivo* (L 1218 souris) [29], ce qui confirme l'importance de la configuration absolue des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines vis-à-vis de leur activité antitumorale [30].

Bibliographie

1. Diels, L.: Menispermaceae, in A. Engler: Das Pflanzenreich, 1910.
2. Engler, A.: Syllabus der Pflanzenfamilien. Berlin, 1964, Gebrüder Borntraeger.
3. Troupin, G.: Monographie des Ménispermacées africaines, Mém. Acad. Roy. Sci. Outre-Mer, 13, n° 2 (1962).
4. Bouquet, A.: Féticheurs et Médecine traditionnelle du Congo-Brazzaville, Mémoire O.R.S.T.O.M. n° 36, Paris, 1969.
5. Bouquet, A. et A. Fournet: Pl. Méd. Phytoth., 6, 50 (1972).
6. Tomita, M., T. Kikuchi, K. Fujitani, A. Kato, H. Furukawa, Y. Aoyagi, M. Kitano et T. Ibuka: Tetrah. Letters, 857 (1966).
7. Dejongh, D. C., S. R. Shrader et M. P. Cava: J. Amer. Chem. Soc., 88, 1052 (1966).

8. Baldas, J., Q. N. Porter, I. R. C. Bick et M. J. Vernengo: *Tetrah. Letters*, 2059 (1966); *Chem. Commun.*, 132 (1971).
9. Bick, I. R. C., J. Harley-Mason, N. Shepard et M. J. Vernengo: *J. Chem. Soc.*, 1896 (1961).
10. Kametani, T.: *The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids*, vol. 1 (1969), vol. 2 (1974) (et références citées).
11. Thornber, C. W.: *Phytochem.* 9, 157 (1970).
12. Manske, R. H. F.: *The Alkaloids*: vol. 9, 133—174 (1967); vol. 13, 303—350 (1971); vol. 16, 249—317 (1977); et références citées.
13. Mitscher, L. A., W. N. Wu, R. W. Doskotch et J. L. Beal: *Lloydia* 35, 167 (1972).
14. Ayim, J. S. K., D. Dwuma-Badu, N. Y. Fiagbe, A. M. Ateya, D. J. Slatkin, J. E. Knapp et P. L. Schiff Jr.: *Lloydia* 40, 561 (1977).
15. Davis, P. J., D. R. Wiese et J. P. Rosazza: *Lloydia* 40, 239 (1977).
16. Kupchan, S. M., A. J. Liepa, R. L. Baxter et H. P. J. Hintz: *J. Org. Chem.* 38, 1846 (1973).
17. Gilmore, C. J., R. F. Bryan et S. M. Kupchan: *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 1947 (1976).
18. Dahmen, K., P. Pachaly et F. Zymalkowski: *Arch. Pharm.* 310, 95 (1977).
19. Wright, D. A. et C. A. Wulff: *J. Org. Chem.* 35, 4252 (1970).
20. Besselièvre, R., N. Langlois et P. Potier: *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1477 (1972).
21. Phillipson, J. D. et N. G. Bisset: *Phytochem.* 11, 2547 (1972).
22. Tomita, M. et M. Kozuka: *J. Pharm. Soc. Japan* 87, 1203 (1967).
23. Mitscher, L. A., W. N. Wu et J. L. Beal: *Experientia* 28, 500 (1972).
24. Guinaudeau, H., M. Lebœuf et A. Cavé: *Lloydia* 38, 275 (1975).
25. Jössang, A., M. Lebœuf et A. Cavé: *Planta Medica* 32, 249 (1977).
26. Shamma, M.: *The Isoquinoline Alkaloids*, Academic Press (1972).
27. Andrade da Mata Rezende, C. M., O. R. Gottlieb et M. C. Marx: *Biochem. Systematics Ecology* 3, 63 (1975).
28. Essais pharmacologiques réalisés par le Centre de Recherches des Laboratoires Joulilié, 92803 Puteaux.
29. Essais réalisés à l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique, 94800 Villejuif.
30. Kuroda, H., S. Nakazawa, K. Katagiri, O. Shiratori, M. Kozuka, K. Fujitani, M. Tomita: *Chem. Pharm. Bull.* 24, 2413 (1976).

*Adresse: Prof. A. Cavé
Faculté de Pharmacie
92290 Chatenay-Malabry, France*

Planta medica

Journal of Medicinal Plant Research

Editor - in - Chief

E. Reinhard, Univ. Tübingen
Pharmazeutisches Institut
Auf der Morgenstelle
7400 Tübingen

Editorial Board

H. P. T. Ammon, Tübingen
W. Barz, Münster
E. Reinhard, Tübingen
O. Sticher, Zürich
H. Wagner, München
M. H. Zenk, Bochum

Hippokrates Verlag
Stuttgart

No. 1

Advisory Board

N. Anand, Lucknow; R. Anton, Strasbourg; H. Auterhoff, Tübingen; A. Baerheim-Svendsen, Leiden; F. Bohlmann, Berlin; A. M. Debelmas, Grenoble †; C. Estler, Erlangen; J. Fairbairn, London; N. Farnsworth, Chicago; H. Floss, Lafayette; H. Friedrich, Münster; O. Gottlieb, Sao Paulo; R. Hegnauer, Leiden; W. Herz, Tallahassee; H. Inouye, Kyoto; M. A. Iyengar, Manipal; F. Kaiser, Mannheim; W. Kukowetz, Graz; I. Lemli, Leuven; H. Menßen, Köln; F. van Os, Groningen; J. M. Rowson, Mablethorpe; F. Šantavý, Olomouc; M. v. Schantz, Helsinki; K. Sewing, Tübingen; S. Shibata, Tokyo; Ch. v. Szczepanski, Berlin; Ch. Tamm, Basel; W. Voelter, Tübingen

SONDERDRUCK

© Printed in Germany

- 9 AVR. 1979

J. R. S. T. O. M.

Collection de Référence

no. 9583 BBU