

PLANTA MEDICA

ZEITSCHRIFT FÜR ARZNEIPFLANZENFORSCHUNG

Organ der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung e. V.

Unter Mitwirkung von: Prof. Dr. Auterhoff, Tübingen; Prof. Dr. Baerheim Svendsen, Leiden; Dr. Békésy, Budapest; Prof. Dr. Borkowski, Warschau; Prof. Dr. Duquénois, Strasbourg; Prof. Dr. Esdorn, Hamburg; Prof. Dr. Fairbairn, London; Prof. Dr. Flück, Zürich; Prof. Dr. Hegnauer, Leiden; Dr. A. Hofmann, Basel; Prof. Dr. Kaiser, Stuttgart; Dr. E. Meyer, Seeshaupt/Obb.; Prof. Dr. Mothes, Halle; Dr. B. Mukerji, Calcutta (India); Prof. Dr. van Os, Groningen; Prof. Dr. Paris, Paris; Prof. Dr. Poethke, Jena; Prof. Dr. Rowson, Bradford; Prof. Dr. Šantavý, Olomouc; Prof. Dr. W. Schmid, Marburg; Prof. Dr. O. E. Schultz, Kiel; Prof. Dr. Shoji Shibata, Tokio; Prof. Dr. Soehring, Hamburg; Prof. Dr. Sokolow, Leningrad; Prof. Dr. Trease, Nottingham; Prof. Dr. Tyler, Lafayette

Schriftleitung: Prof. Dr. E. Schratz, Münster/Westf., Martin-Luther-Straße 7

HIPPOKRATES VERLAG STUTTGART

Band 21

Februar 1972

Heft 1

Sonderdruck

Faculté de Médecine, Institut de Pharmacie, Université de Liège, Liège, Belgique

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ALCALOIDES
DU *STRYCHNOS USAMBARENSIS*¹

Par L. Angenot et A. Denoël

1^{ère} partie – Introduction

Depuis plus de deux siècles, des recherches chimiques et pharmacologiques ont été consacrées à des représentants du genre *Strychnos*. Aussi n'entre-t-il pas dans nos intentions de reprendre dans le détail le déroulement de toutes ces recherches.

Le genre *Strychnos* contient 150 à 200 espèces toutes tropicales, qui sont classées suivant la localisation géographique en trois zones:

1. les espèces asiatiques et océaniques (environ 50)
2. les espèces africaines (au nombre de 75)
3. les espèces américaines (environ 70)

Cette classification est basée sur le fait que chaque espèce n'est localisée que sur une des trois aires précitées (à l'exception toutefois du *Strychnos potatorum* que l'on retrouve communément en Asie et en Afrique) (Leeuwenberg, 1969).

Cette répartition était d'autant plus justifiée que des différences chimiques et physiologiques marquées existaient entre les alcaloïdes isolés tantôt des *Strychnos* asiatiques tantôt des *Strychnos* sud-américains. En effet, les espèces américaines tendent à former des bases quaternaires (monomères ou dimères symétriques) douées de propriétés curarisantes mises en valeur par les anesthésistes lors de certaines interventions chirurgicales, tandis que les espèces asiatiques forment des bases tertiaires possédant une activité tétanisante due à la présence de strychnine: ce poison violent utilisé principalement dans la destruction d'animaux nuisibles ou malades.

Les *Strychnos* africains sont dans la littérature assimilés assez curieusement aux *Strychnos* asiatiques, vraisemblablement parce que les alcaloïdes isolés jusqu'il y a peu des *Strychnos* d'Afrique étaient tous tertiaires et apparentés à la strychnine. D'autre part, bien qu'une activité curarisante fut mise en évidence en 1951 dans un *Strychnos* africain: le *Strychnos angolensis* (Denoël, 1951), les auteurs se complaisent toujours à passer sous silence cette information et à diviser catégoriquement les *Strychnos* en américains à propriétés curarisantes d'une part et en asiatiques et africains à propriétés tétanisantes d'autre part.

¹ Extrait de la communication présentée le 9 septembre 1971 par L. Angenot au colloque: „Progrès récents en Sciences botaniques“ – Sart Tilman (Université de Liège).

Bien que les recherches aient déjà débuté au XVIII^e siècle, les travaux furent laborieux et les *Strychnos* ne livrèrent que peu à peu leurs secrets.

En effet, quoique Pelletier et Caventou isolèrent dès 1818 la strychnine et la brucine de la noix-vomique² (*S. nux-vomica*), de la fève de St Ignace (*S. ignatii*) et du bois de couleuvre (racines ligneuses du *S. colubrina* ou du *S. nux-vomica*), la structure de la strychnine ne fut cependant élucidée qu'en 1954 à la suite des brillants travaux de Woodward.

Quant aux espèces sud-américaines, on savait depuis 1827 qu'elles entraient dans la préparation de certains „curares“ amazoniens (curare en calebasse), cependant il fallut attendre 1937, pour que Wieland isolât les premiers alcaloïdes à l'état pur. Quelques années plus tard, Karrer et Schmid en isolèrent davantage au terme de travaux de longue haleine et grâce à l'amélioration des techniques chromatographiques. Cependant seules les structures de certains de ces alcaloïdes sont jusqu'à présent connues.

Les *Strychnos* africains ne constituèrent pas dans le passé le même centre d'intérêt que leurs semblables d'Asie et d'Amérique. Néanmoins entre 1860 et 1870 eurent lieu une série de travaux consacrés à l'étude d'un poison d'ordalies: le m'boundou à base de *S. icaja*. Ensuite ce fut le désintéressement quasi complet jusqu'en 1948, époque où Denoël et ses collaborateurs entreprirent une série de recherches chimiques et physiologiques sur les *Strychnos* du Congo belge.

Parmi les résultats obtenus, les plus intéressants paraissent être les suivants:

1° Si certaines espèces de *Strychnos* congolais (notamment le *S. icaja*) exercent une activité tétanisante, il y en a davantage qui présentent au contraire une activité paralysante et dans le cas du *S. angolensis* une activité curarisante nette, ce qui constituait le premier exemple de *S. curarisant* en dehors de l'Amérique du Sud. Cette existence de *S. curarisant* en Afrique a été confirmée par nos résultats dans l'étude du *S. usambarensis* (Angenot, Denoël et Goffart, 1970) ainsi que par les travaux de Sandberg (1969).

2° Les racines de *S. icaja* semblent renfermer de la strychnine, mise en évidence par colorimétrie (Denoël, 1950). Cette supposition émise par Denoël vient d'être confirmée par Sandberg, (1968) qui a réussi à isoler cet alcaloïde au moyen de la chromatographie sur couche mince. Des feuilles de ce même *Strychnos*, Jaminet, (1953) isola trois alcaloïdes dont la structure a été élucidée récemment par Bisset (1968).

3° Du *Strychnos henningssii* (à l'époque *S. holstii* var. *reticulata* f. *condensata*) Bosly (1951) a isolé quatre alcaloïdes nouveaux dont des structures ont été proposées pour trois d'entre eux.

4° Enfin le „screening“ révélait que de nombreuses espèces de *Strychnos* contenaient des alcaloïdes vraisemblablement nouveaux, ce qui incitait le Prof. Denoël (1953) à écrire en guise de conclusion:

² A noter que *S.* signifie *Strychnos* dans toute la publication.

„Il faudra des années pour explorer à fond une telle question, mais nous pensons sincèrement que les *Strychnos* africains réserveront aux chercheurs une très belle moisson de résultats scientifiques, malgré le caractère ingrat de telles études systématiques...“.

Dans une publication plus récente, Koch (1969) et ses collaborateurs faisaient état des résultats obtenus jusqu'en 1968 dans l'étude des *Strychnos* africains:

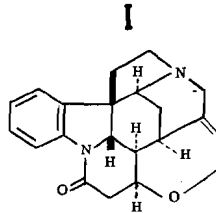
Pour le *S. icaia*, sont renseignés les résultats obtenus par Bisset qui identifia les alcaloïdes préalablement isolés par Jaminet et isola 8 nouveaux alcaloïdes à partir d'un autre lot de feuilles de ce *Strychnos*.

Pour le *S. henningsii*, sont renseignées à côté des travaux réalisés sur les alcaloïdes isolés par Bosly, les recherches de Grossert, Warren et collaborateurs sur le *S. henningsii* originaire d'Afrique du Sud.

Enfin sont relatés les résultats obtenus par Koch, Plat et Le Men sur le *S. splendens* de la Côte d'Ivoire.

Cette publication n'était pas encore parue que Sandberg (1968) isolait la strychnine et la 4-hydroxystrychnine des racines de *S. icaia*. Depuis ce moment, Sarfati (1970) et ses collaborateurs de Gif-sur-Yvette ont isolé de nouveaux alcaloïdes de *S. henningsii* d'origine malgache.

Tous ces alcaloïdes sont du type biogénétique de la strychnine (I)



Enfin cette année, Verpoorte et Sandberg (1971) ont isolé du *S. camptoneura* du Cameroun, la serpentine (XIX) et l'alstonine (XX), alcaloïdes jadis isolés de diverses espèces de *Rauwolfia*, de *Vinca rosea* et d'*Alstonia constricta*.

II^{ème} partie: Matériel végétal étudié (Botanique et ethnobotanique)

Le *Strychnos usambarensis* Gilg a été décrit pour la première fois en 1894, à partir d'un échantillon récolté par Holst dans les Monts Usambara, d'où le nom de l'espèce *usambarensis*. Les Monts Usambara sont situés dans le N. E. de la Tanzanie (anciennement Territoire du Tanganyika), à peu de distance du Kenya.

Bien que le nom pourrait faire penser que cette espèce est localisée dans une région bien déterminée d'Afrique, il n'en est rien. Le *S. usambarensis* est en effet

un des trois *Strychnos* les plus répandus en Afrique (avec le *S. innocua* et le *S. spinosa* (Leeuwenberg, 1969).

Description: En Afrique occidentale, le *S. usambarensis* Gilg se présente sous forme d'une liane énorme pouvant atteindre 70 m de long. A l'Est et dans le Nord de l'Afrique australe, il peut aussi se présenter sous cette forme, mais plus souvent il s'agit d'arbres de 5 à 15 m de haut, à l'écorce du tronc grise, lisse et de section orange; aux branches dépourvues de cirrhes (à la différence des lianes de la même espèce); aux feuilles glabres, mucronées au sommet et arrondies à la base, présentant la nervation caractéristique des Strychnées (dimensions: 3–8 cm x 1,5–3,5 cm); aux inflorescences axillaires beaucoup plus courtes que les feuilles; aux fleurs pentamères; aux sépales vert pâle très courts; corolle blanche quatre fois plus longue que le calice; au pistil glabre. Le fruit est une baie de la grosseur d'une prune; non mûr, il est vert pâle et recouvert d'un duvet glauque; à maturité il est orangé, ne contenant qu'une graine sise dans une pulpe orange.

Habitat: surtout au bord des rivières, dans des galeries forestières et des forêts toujours vertes du niveau de la mer, jusqu'à 2000 m.

Les échantillons que nous avons récoltés proviennent de tels arbres peuplant une forêt située au Sud du lac Ihema (alt. 1150 m) dans le Parc National de l'Akagera (Rwanda). Des échantillons d'herbier ont été déposés en plusieurs herbariums, notamment au Jardin Botanique de l'Etat à Bruxelles et à Wageningen.

Ethnobotanique

Le *S. usambarensis* (nom Kinyarwanda: UMUHOKO) entre dans la préparation d'un poison de flèche utilisé par les Banyambo, petite tribu située dans la dépression marécageuse de l'Akagera (à mi-distance du lac Kivu et du lac Victoria) ainsi que par certains Banyarwanda du Gisaka (partie S. E. du Rwanda) (Angenot, 1971 a)³. La mise en évidence des propriétés curarisantes des alcaloïdes quaternaires du *S. usambarensis* – constituant de base de ce poison – a fait l'objet de plusieurs publications (Angenot, Denoël et Goffart, 1970; Angenot, 1971 a):

Aucune autre observation concernant l'utilisation par les indigènes du *S. usambarensis* ne se trouve dans la littérature, si ce n'est une information toxicologique relatant le cas de deux enfants empoisonnés en Zambie (l'ancienne Rhodésie du Nord) après avoir mangé des fruits de ce *Strychnos*, les symptômes étant vomissements, extrême faiblesse, incapacité d'avaler et coma (Bisset, 1970; Watt et Breyer-Brandwijk, 1962).

³ Communication présentée à l'Internationales Symposium für Pharmakognosie und Phytochemie, München, 20–25/7/1970.

III^{ème} partie: Isolement des alcaloïdes

Des essais préliminaires nous ont indiqué que les alcaloïdes étaient principalement localisés dans les écorces de racines (présence d'alcaloïdes tertiaires et quaternaires) ainsi que dans les feuilles (alcaloïdes tertiaires). Des essais physiologiques sur grenouilles ont fait ressortir la grande toxicité des écorces de racines. Munis de ces renseignements, nous avons commencé nos recherches sur cette partie de la plante.

Afin de fractionner les alcaloïdes en tertiaires et quaternaires, nous nous sommes inspirés des procédés utilisés tantôt par Karrer et Schmid (1965) tantôt par Marini-Bettolo et ses collaborateurs (1970) dans leurs recherches sur les *Strychnos* sud-américains.

Nous ne reprendrons pas dans le détail les tableaux I et II, ils sont basés sur les principes d'extraction bien connus des phytochimistes. Les diverses fractions obtenues étaient chromatographiées et les fractions semblables rassemblées.

Nous avons apporté quelques modifications aux techniques précitées (Muller, 1965, Rossi Cartoni, 1970):

1° les liqueurs extractives aqueuses et acétiques étaient lyophilisées au lieu d'être concentrées sous vide à 45 °C. Les conditions opératoires étaient les suivantes: température du plateau: - 40 à - 45 °C; température du condenseur: - 55 °C; vide: 100 microns de Hg (début de lyophilisation) et 40 à 50 microns de Hg (fin de lyophilisation). Le lyophilisateur EDWARDS Milano Model E1 PTC⁴ n'est pas équipé d'un système de réfrigération permettant la lyophilisation des solutions alcooliques ou organiques; aussi avons-nous évaporé les solutions organiques à l'évaporateur rotatif en opérant sous vide et à la température de 45 °C.

2° en suivant à la lettre ces techniques, les alcaloïdes tertiaires ne se trouvaient en quantité appréciable que dans les liqueurs ethero-chloroformiques provenant des extractifs aqueux et méthanoliques (tableau I); par contre, ces chercheurs n'étudiaient que les alcaloïdes quaternaires extraits par l'acide acétique à 2% (tableau II). Or, nous avons eu la surprise de constater, dans le cas du *S. usambarensis*, que nous obtenions deux fois plus de picrates d'alcaloïdes quaternaires à partir des solutions hydro-méthanoliques (tableau I) et que les alcaloïdes tertiaires étaient aussi abondants dans les extractions par l'HAc à 2% (tableau II). Quirin et ses collaborateurs (1965) avaient déjà observé un phénomène semblable lors de l'extraction des alcaloïdes tertiaires des feuilles de *S. nux-vomica*. A côté de ces considérations sur l'aspect quantitatif de l'extraction des alcaloïdes, nous devons envisager l'aspect qualitatif qui est encore plus important. Or les alcaloïdes tertiaires initiaux observables lors de chromatogra-

⁴ Nous tenons à remercier vivement Monsieur le Professeur F. Jaminet (Service de Pharmacie Galénique) qui nous a autorisés à utiliser le lyophilisateur mentionné, ainsi que Mr. J. Tonka, préparateur technicien, qui a surveillé les opérations de lyophilisation.

Tableau I

Extraction des alcaloides contenus dans les écorces de racines du *Strychnos usambarensis*

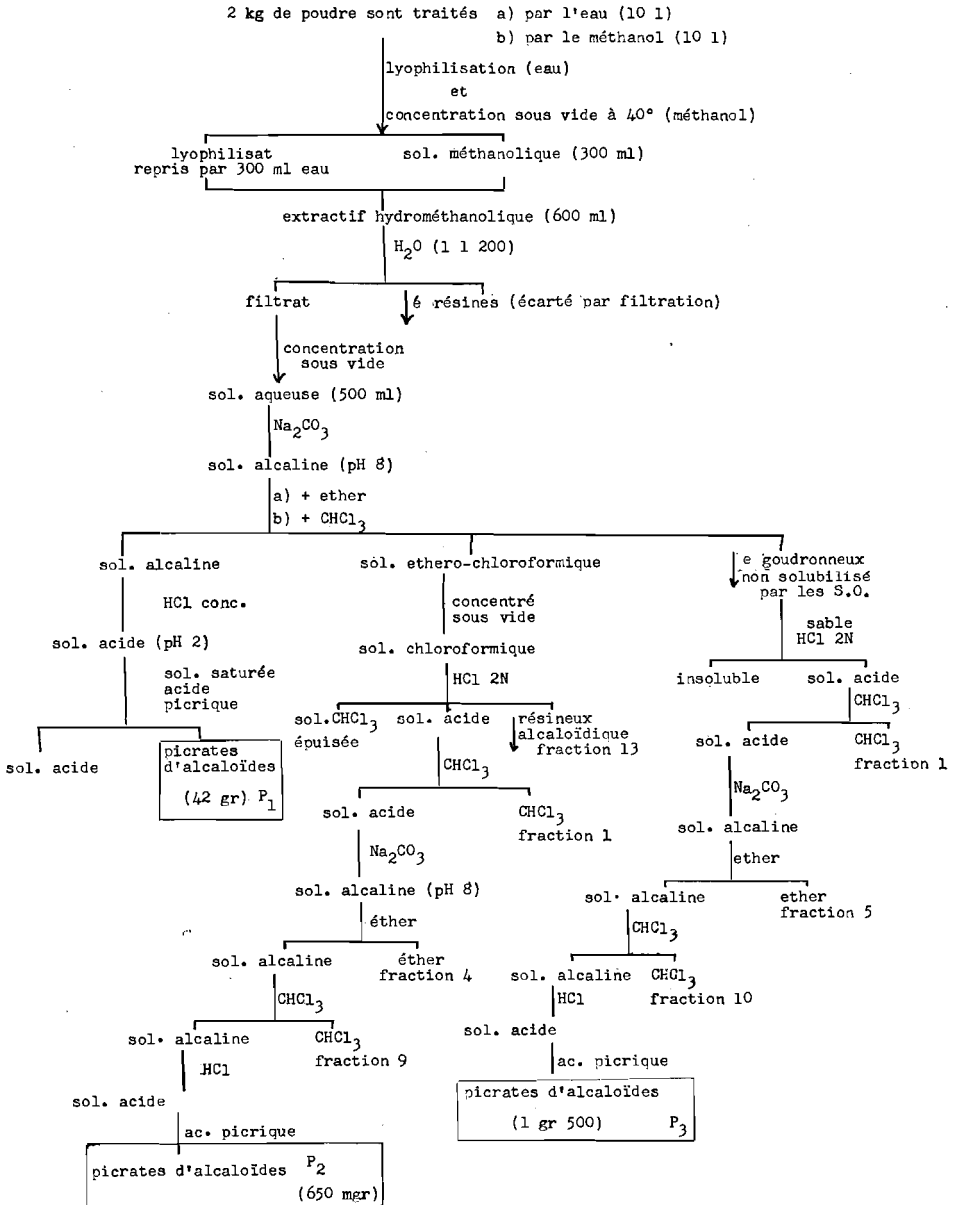


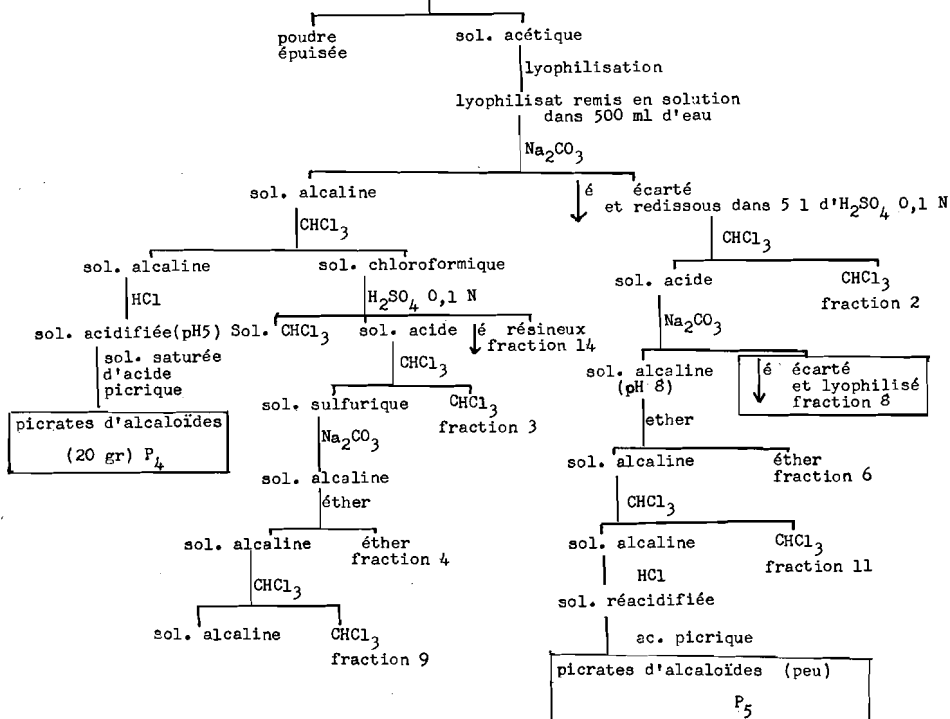
Tableau II

P. S. Les fractions organiques sont lavées à l'eau. Ces eaux de lavage donnent une réaction de Mayer positive et révèlent lors de chromatographies la présence d'alcaloïdes très polaires, vraisemblablement des quaternaires, qui seraient ainsi entraînés partiellement lors des extractions par les solvants organiques.

Ex. F₇: eaux de lavage de la fraction éthérée 6

F₁₂: eaux de lavage de la fraction chloroformique 11.

2 kg de poudre préalablement extraits par H₂O et CH₃OH sont traités par HAc à 2 % (10 l)



phies d'une teinture d'écorces de racines – ne se retrouvent pas dans les fractions organiques obtenues (CHCl₃ et éther – Tableaux I et II), et inversement, les alcaloïdes de ces fractions ne figurent pas sur les chromatogrammes précités. Ce sont vraisemblablement des „artefacts“ ou alcaloïdes de laboratoire. Les alcaloïdes initiaux ne se rencontrent que dans la fraction 8 (ce précipité à pH 8 a été écarté et lyophilisé au lieu de subir l'action néfaste des solvants organiques dans des extracteurs liquide/liquide) et dans les fractions 13 et 14 (les sels d'alcaloïdes ayant précipité par addition d'ion commun) à condition que ces précipités ne restent pas en contact prolongé avec les solvants organiques précités (CHCl₃ et éther). Une preuve supplémentaire de la dégradation de ces alcaloïdes

a été apportée lorsque nous avons soumis une partie de la fraction 8 (voir tableau II) à la distribution à contre-courant avec le chloroforme comme phase organique. Après 60 passages, nous notions la présence de 12 alcaloïdes nouveaux à côté des 4 alcaloïdes initiaux.

Les alcaloïdes naturels du *S. usambarensis* peuvent être divisés en 3 groupes:

groupe I: Ces alcaloïdes précipitent en milieu alcalin; ils migrent aisément sur silicagel dans le système A: acétate d'éthyle, isopropanol, $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{conc.}}$: 90:8:2.

groupe II: Ces alcaloïdes précipitent aussi en milieu alcalin mais ils sont beaucoup moins solubles dans le chloroforme et la pétroléine; ils ne migrent pas dans le système A renseigné ci-avant, mais bien dans un système plus polaire: le système B: acétate d'éthyle, isopropanol, $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{dilué}}$ (dilution de 17 ml $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{conc.}}$ dans 100 ml H_2O distillée) 60:25:15.

groupe III: Ces alcaloïdes ne précipitent pas en milieu alcalin. Ils sont isolés sous forme de picrates et transformés en chlorures par passage sur résine échangeuse d'ions. En chromatographie sur papier, ils ont le même comportement que les alcaloïdes diquatéraux classiques et présentent d'ailleurs des colorations violettes, bleues ou jaunes avec le réactif au sulfate cérique (Schmid, 1952). L'étude des alcaloïdes de ce groupe n'entre pas dans le cadre de cette communication.

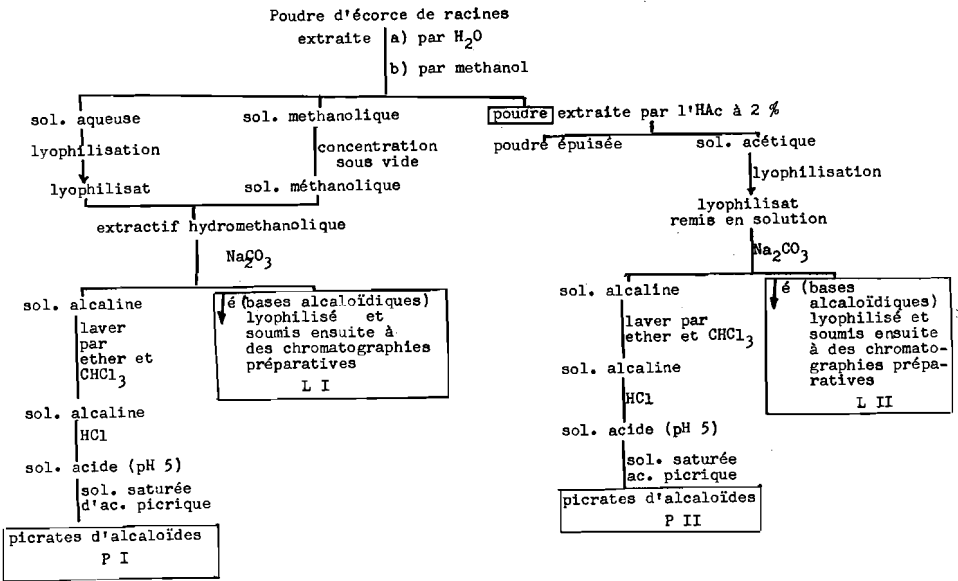
Les chromatographies réalisées témoignent de l'absence des alcaloïdes naturels dans les fractions organiques 1 à 6 et 9 à 11 (voir tableaux I et II). Les alcaloïdes des groupes I et II émettent une fluorescence bleue ou verte sous l'action des rayonnements U. V. longs (360 nm) ce qui facilite leur détection. Les alcaloïdes artefacts ne fluorissent pas, excepté l'harmane retrouvé dans les fractions étherées – mais ils peuvent être observés aux U. V. courts (254 nm) et dans le visible après révélation par le réactif iodoplatinique ou le réactif de Dragendorff.

La fraction 8 contient les alcaloïdes des groupes I et II. Nous sommes parvenus à les isoler par chromatographie préparative sur couche mince de silicagel. Après de nombreux essais infructueux, des systèmes efficaces furent choisis (systèmes A et B renseignés ci-dessus) car ils permettent une migration rapide, une séparation sans dégradation des différents alcaloïdes. L'élution se fait par le méthanol. Les éluats sont concentrés immédiatement sous vide et les fractions obtenues sont purifiées par précipitation répétée dans de la pétroléine ou du benzène. Nous obtenons de la sorte des alcaloïdes de ces deux groupes dont l'étude de structure suit (4^{ème} partie).

Toutes ces considérations nous incitent à proposer un mode opératoire valable pour les écorces de racines du *S. usambarensis* = tableau III. La lyophilisation

constitue en effet une technique élégante qui préserve ces alcaloïdes très sensibles à la plupart des solvants.

Tableau III
Proposition de mode opératoire



IV^{ème} partie: Structure des alcaloïdes isolés des racines du *S. usambarensis*

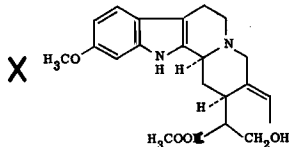
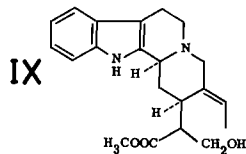
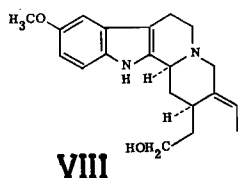
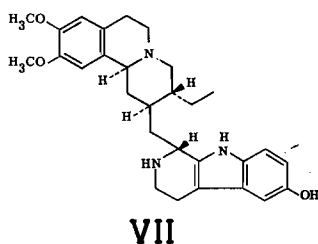
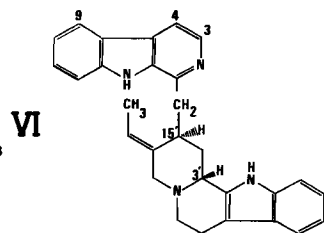
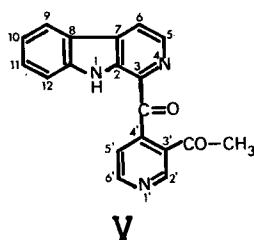
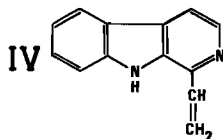
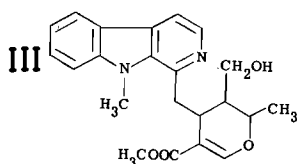
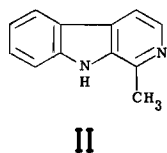
Nous ne reprendrons pas dans ces colonnes les détails de la détermination des structure des alcaloïdes isolés jusqu'à présent. Le lecteur intéressé trouvera ces renseignements dans une publication précédente (Angenot et Bisset, 1971b).

Les structures avancées ont été déduites d'une étude comparative des spectres U. V., I. R., R. M. N. et de masse de nos alcaloïdes et d'un grand nombre d'autres alcaloïdes cités dans la littérature.

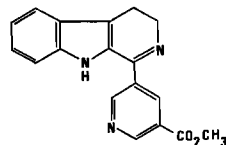
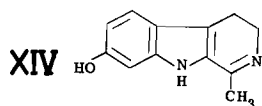
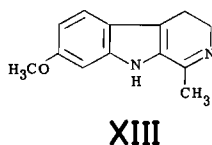
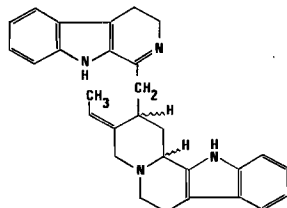
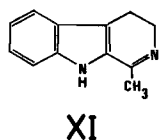
Alcaloïdes du groupe I

- L'usambarensine (C₂₉H₂₈N₄) est le premier alcaloïde isolé et identifié (VI). Cet alcaloïde dimère non oxygéné est caractérisé par la présence d'une partie harmane (II), identifiée par les spectres U. V., R. M. N. et de masse. Nous notons la présence de signaux semblables dans les spectres de l'alstonidine (III), (Crow, 1970), de la pavettine (IV) (Jordaan, 1968) et de la pauridianthine (V) (Pousset, 1971). La 2^{ème} partie de la molécule est du type tetrahydro-β-carbo-

line (cf. spectres de la tubulosine (VII) et alcaloïdes dérivés). Cette partie a également un squelette très proche de celui du 10-méthoxygeissoschizol (VIII) isolé de divers *Aspidosperma*, de l'isotsisirikine (IX) extraite de *Vinca rosea*, et de l'hervine (X) obtenue de *Vinca herbacea*, toutes plantes de la famille des Apocynacées (Hesse, 1968).



Le second alcaloïde de ce groupe est semblable au premier, à l'exception de l'harmane qui y est remplacé par l'harmalane ou 3-4 dihydro-harmane (XI). Il s'agit donc de la 3-4 dihydro-usambarensine (XII) ($C_{29}H_{30}N_4$). Il faut rappeler que les 3-4 dihydro- β -carboline représentent un état d'oxydation rarement signalé parmi les produits naturels. A notre connaissance, l'harmaline (XIII), l'harmalol (XIV) et un alcaloïde (XV) extrait du *Nauclea diderrichii* constituent les seuls exemples connus (Hesse, 1968; Mc Lean, 1970).



Alcaloïdes du groupe II

Les alcaloïdes de ce groupe sont directement dérivés du groupe I. Il s'agit d'alcaloïdes possédant un groupe méthyle greffé sur l'atome d'azote de la partie quinolizidine de la molécule (N^b), ce qui constitue un nouveau type d'alcaloïdes possédant à la fois une fonction amine tertiaire et une fonction ammonium quaternaire. Cette caractéristique confère à ces alcaloïdes des propriétés spéciales déjà signalées dans la 3^{ème} partie de cette publication (précipitation en milieu alcalin; très faible solubilité dans les solvants organiques; comportement chromatographique intermédiaire entre les bases tertiaires et quaternaires).

Nous avons isolé la N^b-methyl-usambarensine (C₃₀H₃₁N₄) et la N^b-methyl-3-4 dihydro-usambarensine (C₃₀H₃₃N₄). Ces alcaloïdes présentent en effet les mêmes spectres U. V., I. R. et de masse que les produits de méthylation de l'usambarensine et de la 3-4-dihydro-usambarensine. De plus le comportement chromatographique (R_f et fluorescence) concorde également.

Les quatre alcaloïdes que nous avons obtenus sont donc des alcaloïdes dimères asymétriques. Ils constituent un nouveau type d'alcaloïdes se distinguant nettement des alcaloïdes précédemment isolés des *Strychnos* (Hesse, 1968; Pelletier, 1970; Raffauf, 1970). Les essais physiologiques n'ont pas encore été réalisés mais en plus de l'activité curarisante, il sera intéressant de rechercher une éventuelle activité hallucinogène (harmane) et hypotensive (corynanthéine).

V^{ème} partie: Chimiotaxonomie

5. 1. Nous avons vu dans l'introduction (1^{ère} partie) que les alcaloïdes isolés des *S. africains*: *S. icaia*, *S. henningsii* et *S. splendens* étaient du type biogénétique de la strychnine (I).

La plupart des alcaloïdes isolés de *Strychnos* sud-américains et de certains „curares“ sont des dimères symétriques diquaternaires, oxygénés ou non (Hesse, 1964 et 1968).

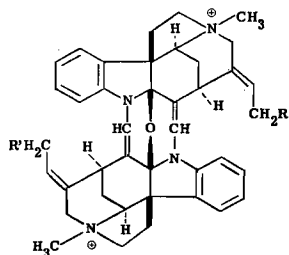
Un exemple en est la formule de la C-Curarine (XVI) où R = R' = H. Ces alcaloïdes sont également du type biogénétique de la strychnine et donc classés dans le groupe d'alcaloïdes indoliques de type *Strychnos*.

Ce type n'est pas spécifique des Loganiacées, puisqu'on le rencontre dans des alcaloïdes isolés des genres suivants: *Alstonia*, *Aspidosperma*, *Geissospermum*, *Diplorrhynchus*, *Hunteria*, *Picalima*, *Pleiocarpa*, *Tabernaemontana* (f. Apocynacées).

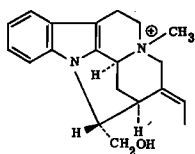
5. 2. Des curares et de certains *Strychnos* sud-américains, ont été isolées la C-Mavacurine (XVII) et la C-Fluorocurine (XVIII). Il faut se rappeler que la C-Mavacurine a été extraite des graines de *S. nux-vomica* (graines d'Indochine semées au Guatemala). Des alcaloïdes de ces 2 types (C-Mavacurine et C-

Fluorocurine) ont été retrouvés dans des *Hunteria*, *Alstonia*, *Gonioma*, *Pleiocarpa*, *Vallesia* (f. Apocynacées) (Hesse, 1968).

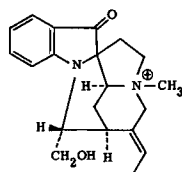
Après ces types d'alcaloïdes fréquemment rencontrés dans les *Strychnos*, examinons des types d'alcaloïdes usuels des Apocynacées et des Rubiacées (ajmalicine, corynanthéine, sarpagine, yohimbine et oxindole).



XVI

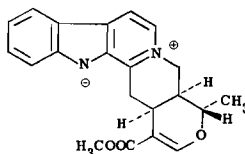


XVII

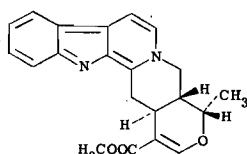


XVIII

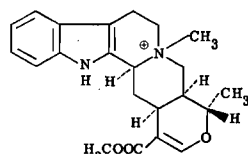
5. 3. Verpoorte et Sandberg (1971) viennent d'isoler du *Strychnos camptoneura*, l'alstonine (XIX) et la serpentine (XX). Ces alcaloïdes de type ajmalicine ont été trouvés jadis dans des *Alstonia*, *Rauwolfia*, *Vinca*, *Aspidosperma* (f. Apocynacées) ainsi que dans des *Mitragyna* et *Pseudocinchona* (f. Rubiacées). La mélinonine A (XXI) isolée en 1952 du *S. melinoniana* de Guyane hollandaise appartient également à ce groupe (Schlittler et Hohl, 1952).



XIX

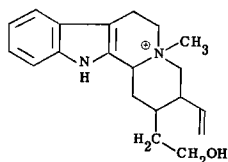


XX

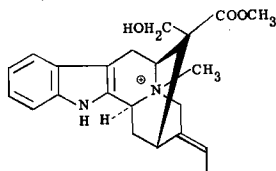


XXI

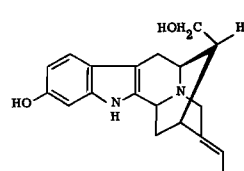
5. 4. Les alcaloïdes isolés du *S. usambarensis* paraissent donc contenir dans leur molécule, une partie de type corynanthéine. Des alcaloïdes de cette classe ont été isolés aussi bien des Rubiacées (*Corynanthe*, *Pseudocinchona*, *Pausinystalia*, *Mitragyna* et *Uncaria*) que des Apocynacées (*Aspidosperma*, *Hunteria*, *Vinca*, *Ochrosia* et *Pleiocarpa*). La mélinonine B (XXII) isolée également du *S. melinoniana* est de ce type (Schlittler et Hohl, 1952).



XXII



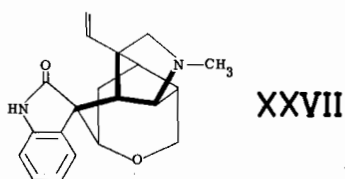
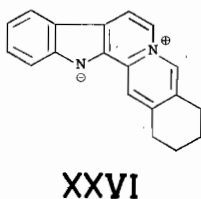
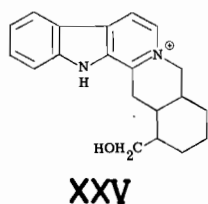
XXIII



XXIV

5. 5. Du *Strychnos toxifera* ont été isolées les macusines A, B et C qui sont des alcaloïdes du type Sarpagine (ex.: la macusine A (XXIII). Des alcaloïdes fort voisins – telle la gardnérine (XXIV) ont été isolés de *Gardneria* (Loganiacées) ainsi que de nombreux genres de la f. des Apocynacées (*Rauwolfia*, *Catharanthus*, *Geissospermum*, *Aspidosperma*, *Voacanga*, *Tabernaemontana*, *Alstonia*, *Diplorrhynchus*, *Pleiocarpa* et *Peschiera*) (Hesse, 1968).

5. 6. Des recherches furent reprises en 1957 sur le *S. melinoniana* et aboutirent à l'isolement de la melinonine E (XXV), alcaloïde du type de la yohimbine (Bachli, 1957). Des alcaloïdes de ce type sont fréquents chez les Rubiacées (*Corynanthe*, *Uncaria Gambir*), et les Apocynacées (*Hunteria*, *Rauwolfia*). Ils furent aussi trouvés dans d'autres Loganiacées (*Gelsemium* et *Mostuea*, p. ex.: la sempvirine (XXVI)



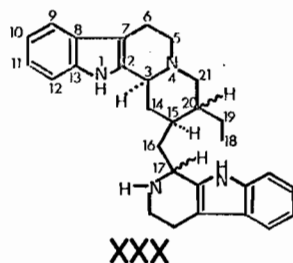
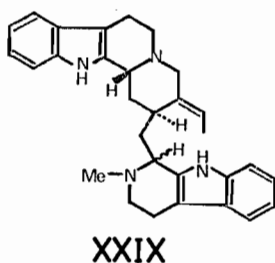
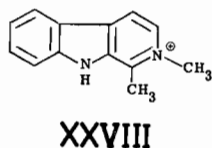
5. 7. Il convient de citer les alcaloïdes oxindoliques qui, s'ils n'ont jamais été signalés dans un *Strychnos*, le furent cependant dans des Loganiacées (p. ex.: la Gelsemine (XXVII) extraite de *Gelsemium sp.*). Des alcaloïdes de ce type ont été isolés des Rubiacées (*Mitragyna*, *Uncaria*) et des Apocynacées (*Tabernanthe*, *Rauwolfia* et *Vinca*).

5. 8. Nous avons démontré que les alcaloïdes des groupes I et II du *S. usambarensis* étaient constitués d'une partie harmane ou 3-4-dihydroharmane. D'autre part, on isola encore et toujours du *S. melinoniana*, la mélinonine F (XXVIII) qui n'est autre que la N_b-methyl-harmane (Bachli et collaborateurs 1957). L'harmane et ses dérivés ont été surtout isolés d'autres familles que celles qui nous concernent (Rutacées: *Peganum harmala*; Malpighiacées: *Banisteria caapi*; Passifloracées: *Passiflora sp.*, etc.) mais également dans la famille des Apocynacées (*Aspidosperma*) et celle des Rubiacées (*Pauridiantha*, *Nauclea*, *Pogonopus*) (Hesse, 1968; Pousset, 1971; McLean, 1970).

5. 9. Deux publications parues après le colloque submentionné confirment d'une part le nouveau genre d'alcaloïdes présents dans le *S. usambarensis* et d'autre part, toutes nos considérations chimiotaxonomiques.

Koch et Plat (1971) font en effet état de l'isolement des feuilles de *S. usambarensis* d'un alcaloïde nommé usambarine (XXIX). Il s'agit de la N_b-methyl-1,3,4 trihydro-usambarensine, alcaloïde ditertiaire (le méthyle n'est pas greffé sur l'azote de la partie quinolizidine) du même type que l'usambarensine (VI) et autres alcaloïdes isolés par nous.

La seconde publication rapporte la mise en évidence dans une Apocynacée originaire de Nouvelle Calédonie: l'*Ochrosia lifuana*, de deux alcaloïdes isomères, les Ochrolifuanines A et B (XXX) dont la structure est très proche de l'usambarensine, exceptions faites du groupe ethylidène remplacé par un groupe ethyle, et de l'harmane remplacé par un tétrahydro-β-carboline (Peube-Locou, 1971).



5. 10. Ce rapide survol des différents types d'alcaloïdes isolés aussi bien des Loganiacées que des Apocynacées et des Rubiacées démontre une nouvelle fois les relations étroites existant entre ces familles.

D'autre part, les *Strychnos* africains font preuve d'une grande diversité chimique, ce qui justifie plus que jamais l'intérêt de la poursuite des recherches dans ce domaine.

Résumé

Les écorces de racines de *S. usambarensis* constituent la base d'un poison de flèche curarisant utilisé en Afrique Centrale. Les auteurs rapportent l'extraction – à partir de ces racines – de 4 alcaloïdes d'un type nouveau: il s'agit de dimères asymétriques non oxygénés, très instables dans les solvants organiques habituellement utilisés pour les extractions (CHCl₃ et éther). L'instabilité de ces alcaloïdes a incité les auteurs à proposer un mode opératoire permettant grâce à la lyophilisation et la C. C. M. préparative, d'obtenir les alcaloïdes initiaux et d'éviter ainsi la formation d'alcaloïdes „artefacts“.

Enfin des considérations chimiotaxonomiques font ressortir d'une part la diversité chimique des *S. africains* (type de la Strychnine dans *S. icaia*, *S. henningsii*, *S. splendens*; type de l'ajmalicine: *S. camptoneura*; types de la corynanthéine et de l'harmane: *S. usambarensis*) et d'autre part les relations étroites existant entre les alcaloïdes des Loganiacées, des Apocynacées et des Rubiacées.

Bibliographie

- Angenot, L., Denoël, A., et Goffart, M.: J. Pharm. Belg. n° 1, p. 73 (1970)
Angenot, L.: Ann. Pharm. Franç. 29, 353 (1971 a)
Angenot, L., et Bisset, N. G.: J. Pharm. Belg. n° 5-6, 585 (1971 b)
Bachli, E., Vamvacas, C., Schmid, H., et Karrer, P.: Helv. Chim. Acta 40, 1167 (1957)
Bisset, N. G.: Thesis, University of London (1968)
Bisset, N. G.: Lloydia 33, 201 (1970)
Bosly, J.: J. Pharm. Belg. 5-6, 7-8, 1 (1951)
Crow, W. D., Hancox, N. C., Johns, S. R., et Lamberton, J. A.: Austr. J. of Chem. 23, 2489 (1970)
Denoël, A.: J. Pharm. Belg. 3-4, 1 (1950)
Denoël, A., Jaminet, F., Philippot, E., et Dallemagne, M. J.: Arch. Intern. Physiol. 59, 341 (1951)
Denoël, A., Jaminet, F., Detilleux, G., Van Sumsen, M., et Merveille, L.: Contribution à l'étude chimique des *Strychnos* du Congo belge - Ministère des Colonies - Direction de l'Agriculture Bruxelles (1953)
Hesse, M.: Indolalkaloïde in Tabellen, vol. I (1964), vol. II (1968) Springer Verlag Berlin
Jaminet, F.: J. Pharm. Belg. 7-8, 339 et 9-10, 449 (1953)
Jordaan, A., Du Plessis, L. M., et Joynt, V. P., J. of the South African Chem. Inst. 21, 22 (1968)
Koch, M., Plat, M., Das, B. C., Fellion, E., et Le Men, J.: Ann. Pharm. Franç. 3, 229 (1969)
Koch, M., et Plat, M.: C. R. Acad. Sc. Paris 273, 753-4 (1971)
Leeuwenberg, A. J. M.: The Loganiaceae of Africa VIII, *Strychnos* III Mededelingen Landbouwhogeschool, Wageningen (The Netherlands) (1969)
McLean, S., et Murray, D. G.: Canad. J. of Chem., 867 (1970)
Muller, H., Hesse, M., Waser, P., Schmid, H., et Karrer, P.: Helv. Chim. Acta 48, 320 (1965)
Pelletier, S. W.: Chemistry of the Alkaloids - Van Nostrand Reinhold Co., New York (1970)
Peube-Locou, N., Koch, M., Plat, M., et Potier, P.: C. R. Acad. Sc. Paris 273, 905-6 (1971)
Pousset, J. L., Bouquet, A., Cave, André, Cave, Adrien, et Paris, R. R.: C. R. Acad. Sc. Paris 272, 665 (1971)
Quirin, M., Levy, J., et Le Men, J.: Ann. Pharm. Franç.: 23, 93 (1965)
Raffauf, R. F.: A Handbook of Alkaloids and Alkaloid-Containing Plants, Wiley Interscience, New York (1970)
Rossi Carloni, C., Carpi, A., et Marini-Bettolo, G.: Lloydia 33, 279 (1970)
Sandberg, F., Roos, K., Ryrberg, K. J., et Kristianson, K.: Tetrahedron Letters 59, 6217 (1968)
Sandberg, F., Lunell, E., et Ryrberg, K. J.: Acta Pharm. Suecica 6, 79 (1969)
Sarfati, R., Païs, M., et Jarreau, F. X.: Phytochemistry 9, 1107 (1970)
Schlittler, E., et Hohl, J.: Helv. Chim. Acta, 35, 29 (1952)
Schmid, H., Kebrle, J., et Karrer, P.: Helv. Chim. Acta 35, 1864 (1952)
Verpoorte, R., et Sandberg, F.: Acta Pharm. Suecica 8, 119 (1971)
Watt, J. M., et Breyer-Brandwijk, M. G.: Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa, Livingstone Ltd., London (1962)

Adresse des auteurs: Dr. L. Angenot et Prof. Dr. A. Denoël, Institut de Pharmacie, Université de Liège, rue Fusch, 5, 4000-LIEGE (Belgique)