

ISOLEMENT, DETERMINATION DE STRUCTURE ET ACTIVITE ANTIMALARIQUE DE LA 10'-HYDROXYUSAMBARENSINE: UN NOUVEL ALCALOÏDE BISINDOLIQUE PROVENANT DES RACINES DU *STRYCHNOS USAMBARENSIS*.

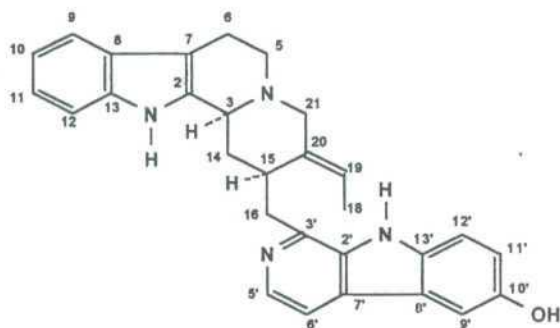
M. Frédéricich^{1,2}, M. Tits¹, M.P. Hayette², V. Brandt¹, J. Penelle¹, P. DeMol², G. Llabrès³, and L. Angenot¹.

1. Laboratory of Pharmacognosy, Institute of Pharmacy, University of Liège, CHU, Tour 4, Avenue de l'Hôpital 1, B-4000 Liège, Belgium, 2. Laboratory of Medical Microbiology, University of Liège, CHU, Tour 3, Avenue de l'Hôpital 1, B 4000 Liège, Belgium, and 3. Laboratory of NMR, Institute of Physics, Sart Tilman, B 4000 Liège, Belgium.

Le *Strychnos usambarensis* Gilg (Loganiaceae) est un arbre que l'on retrouve dans toute l'Afrique tropicale et qui était utilisé par les tribus "Banyambo" du Rwanda comme poison de flèche curarisant¹. Cette activité est essentiellement due à des alcaloïdes dimères quaternaires. Cependant, parmi les alcaloïdes tertiaires présents dans les racines, un certain nombre (dont notamment l'usambarensine et la dihydrousambarensine) présentent d'importantes propriétés antimalariques, antiamebiotiques et antimittotiques^{2,3}. C'est en poursuivant nos recherches² sur la présence de nouvelles substances antimalariques dans diverses espèces de *Strychnos* que nous avons isolé ce nouvel alcaloïde antimalarique: la 10'-hydroxyusambarensine (1).

La 10'-hydroxyusambarensine a été extraite par l'acétate d'éthyle dans un appareil Soxhlet et ensuite purifiée par chromatographie liquide et CCM préparative. La structure moléculaire et la stéréochimie de la molécule ont été déterminés à l'aide de méthodes spectroscopiques diverses. (UV, CD, IR, ESI and HRFAB MS, ¹H and ¹³C 1D and 2D NMR).

La 10'-OH-usambarensine et l'usambarensine furent alors testées sur deux souches de *Plasmodium falciparum* en comparaison avec la quinine et la chloroquine. Les résultats sont repris dans la table ci dessous. On a observé que la 10'-Hydroxyusambarensine est légèrement plus active que l'usambarensine sur les deux souches (IC₅₀ < 0.5 µg/mL). Les deux composés sont aussi plus actifs sur la souche chloroquinorésistante, ce qui exclu une résistance croisée. L'activité sur la souche résistante du composé 1 est comparable à celle de la quinine et de la chloroquine.



10'-hydroxyusambarensine

Références :

- (1) Angenot, L. *Ann. Pharm. Franç.* 1971, 29, 353.
- (2) Wright, C.W.; Allen, D.; Cai, Y.; Zhenping, Ch.; Phillipson, D.; Kirby, G.C.; Warhurst, D.; Tits, M. and Angenot, L. *Phytother. Res.* 1994, 8, 149-152.
- (3) Bonjean, K.; De Pauw, MC; Quetin-Leclercq, J.; Angenot, L. and Bassleer, R. *Anticancer Res.* 1996, 16, 1129-1138.

Valeurs d'IC₅₀ déterminées pour la 10'-OH-usambarensine et l'usambarensine sur deux clones de *Plasmodium falciparum*.

	FCA 20 GHANA (souche sensible à la chloroquine)	W2 INDOCHINA (souche résistante à la chloroquine)
10'-Hydroxy-usambarensine	0.480 ± 0.014 µg/mL	0.160 ± 0.016 µg/mL
Usambarensine	0.655 ± 0.013 µg/mL	0.265 ± 0.023 µg/mL