

## 126. Sur la constitution de la bergénine<sup>1)</sup>

par Th. Posternak et K. Dürr.

(14 V 58)

La bergénine, substance découverte en 1880<sup>1a)</sup> dans les rhizomes de saxifrage, a été étudiée principalement par *Tchitchibabine* et coll.<sup>2)</sup>. Ils lui attribuèrent la structure I basée sur les observations suivantes: formule brute  $C_{14}H_{16}O_9$ ; présence d'un groupe lactonique, d'un méthoxyle et de 6 OH dont 2 OH phénoliques; dégradation, par fusion alcaline, en acide méthyl-4-gallique; obtention par oxydation permanganique, à partir de la diméthyl-bergénine, entre autre d'acide triméthoxy-4,5,6-isocoumarine-carboxylique-2 (II). Une autre structure (VII) de la bergénine a aussi été envisagée<sup>3)</sup>.

Nous avons entrepris des recherches sur la bergénine dans le but d'établir la configuration des groupes polyhydroxylés présents dans les formules I et VII. Nous constatâmes bientôt que ces dernières sont incompatibles avec certains faits. L'hydrolyse alcaline du groupe lactonique des substances I et VII devrait conduire à la formation d'une  $\alpha$ -hydroxycétone douée de propriétés réductrices; or la diméthylbergénine ne réduit pas la liqueur de *Fehling* à chaud<sup>4)</sup>, et d'autre part elle ne réagit pas instantanément avec le permanganate carbonato-sodique, alors que la substance I devrait être de caractère non saturé. Enfin, la substance I devrait fournir par oxydation périodique 1 mol. de formaldéhyde; en réalité, on n'en obtient, à partir de la bergénine, que 0,1–0,2 mol., ce qui rend peu probable la présence du groupement glycolique 1,2 –CHOHCH<sub>2</sub>OH.

Nous avons alors fini par attribuer à la bergénine la formule V d'une  $\delta$ -lactone d'un acide glycopyranosyl-2-(O-méthyl)-4-gallique en nous basant, en outre, sur les faits suivants:

En milieu acide, la diméthylbergénine ne consomme que 1 mol.  $HIO_4$ , conformément à la formule VI qui ne contient qu'un seul groupe glycolique 1,2.

Si après action sur la diméthylbergénine (VI), en milieu acide ou neutre, de 1 mol.  $NaIO_4$ , on traite par  $NaHCO_3$ , il précipite immédiatement une lactone non saturée  $C_{13}H_{12}O_6$  possédant 3 méthoxyles et un groupe carbonyle qui a été mis en évidence par la formation d'une phénylhydrazone. Si l'on considère la structure II de l'acide  $C_{13}H_{12}O_7$  formé par oxydation permanganique<sup>2)</sup>, on

<sup>1)</sup> Ce travail a été effectué en majeure partie en 1952–1953 à l'Institut de Pharmacie de Bâle.

<sup>1a)</sup> *Garreau & Machelart*, C. r. heb. Séances Acad. Sci. **91**, 942 (1880).

<sup>2)</sup> *A. E. Tchitchibabine, A. W. Kirsanow, A. J. Korelew & N. N. Woroschow*, Liebigs Ann. Chem. **469**, 93 (1929).

<sup>3)</sup> *M. Shimokoriyama*, Science (Japan) **20**, 576 (1950); Chem. Abstr. **46**, 8103 (1952).

<sup>4)</sup> La bergénine, qui contient 2 OH phénoliques, réduit par contre la liqueur de *Fehling*, à l'instar d'ailleurs de l'acide méthyl-4-gallique.

voit que le composé  $C_{13}H_{12}O_6$  doit représenter l'aldéhyde III correspondant (triméthoxy-4,5,6-formyl-2-isocoumarine). La solution-mère de III obtenue après l'attaque périodique donne des réactions de triose; nous avons transformé celui-ci au moyen de  $H_2SO_4$  à chaud en méthylglyoxal, qui a été isolé comme dinitro-2,4-phénylosazone.

Ces faits s'expliquent de la manière suivante: le produit dialdéhydique primaire VIII de l'oxydation périodique subit aisément en présence de base faible ( $NaHCO_3$ ) une réaction d'élimination avec formation, d'une part de triose (glycéraldéhyde), d'autre part du composé non saturé III. C'est par une réaction semblable que *Tchitchibabine*<sup>2)</sup> obtint, par oxydation permanganique alcaline, l'acide II dont dérive l'aldéhyde III.

L'étude des produits d'acétylation de la bergénine et de la diméthylbergénine conduit à quelques difficultés. Le dérivé acétylé de la bergénine, préparé comme décrit plus loin, contient 4 acétyles et 1 H actif, ce qui indique pour la bergénine, conformément à la formule V, 5 OH, en admettant que le H actif soit dû à un OH difficilement acétylable. Le dérivé acétylé de la diméthylbergénine contient, en accord avec la formule VI, 3 acétyles, mais son analyse indique en outre 1 H actif difficilement explicable pour l'instant (formation, par élimination, d'un groupe carboxyle au cours du dosage d'après *Zerewitinoff*?).

Nous cherchons actuellement à établir la configuration du reste glycopyranosyle contenu dans V; disons déjà que, vu la lenteur de leur attaque périodique, il est probable que les OH en C-3 et C-4 de ce reste sont disposés en *trans*, ce qui est confirmé par le fait que nous n'avons pu condenser la diméthylbergénine avec l'acétone, même dans des conditions énergiques<sup>5)</sup>.

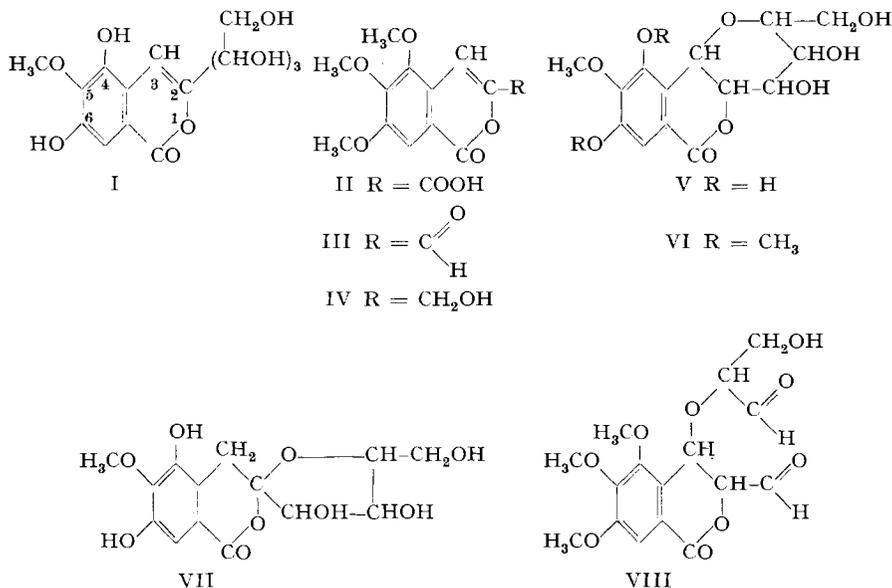
Par réduction au moyen de l'isopropylate d'aluminium, l'aldéhyde III a fourni l'alcool non saturé IV. En confirmation des structures V et VI, les spectres UV. (dans l'alcool) de la bergénine et de la diméthylbergénine diffèrent considérablement de ceux des substances III et IV qui contiennent, à l'instar de la formule I, une double liaison éthylénique conjuguée avec le noyau aromatique. Ces spectres ressemblent par contre à ceux resp. des esters méthyl-4- et triméthyl-3,4,5-galliques (Tableau I).

Tableau I.

Substances	$\lambda_{\max}$ en $m\mu$ ( $\log \epsilon_{\max}$ )	$\lambda_{\min}$ en $m\mu$ ( $\log \epsilon_{\min}$ )
Bergénine V . . . . .	272 (4,47); 215 (5,02)	241 (3,90)
Diméthylbergénine VI . . . . .	269 (3,89); 220 (4,46)	243 (3,54)
Triméthylgallate de méthyle . . . . .	266 (3,97); 215 (4,45)	235 (3,27)
Méthyl-4-gallate de méthyle . . . . .	259 (3,93); 212 (4,46)	234 (3,52)
Aldéhyde III . . . . .	337 (3,93); 248 (4,48)	298 (3,56)
Alcool IV . . . . .	338 (3,67); 246 (4,65)	300 (3,13)

<sup>5)</sup> Traitement en présence de chlorure de zinc et d'acide acétique; cf. *G. Dangschat*, *Naturwissenschaften* **30**, 146 (1942).

Rappelons l'existence d'un autre composé naturel, l'aloïne, qui comme la bergénine, contient un reste C-glycopyranosyle<sup>6)</sup>.



### Partie expérimentale.

Les F. ne sont pas corrigés.

*Extraction de la bergénine:* Effectuée au moyen d'acétone<sup>2)</sup> à partir d'une poudre de rhizomes de *Bergia crassifolia* contenant environ 0,4% de bergénine. Après recristallisation dans l'eau, F. de l'hydrate C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>9</sub>·H<sub>2</sub>O: 140°;  $[\alpha]_D^{24} = -45,3^\circ$  (c = 0,51 subst. anh. dans l'eau). Indiqué<sup>2)</sup>: F. 135–137°;  $[\alpha]_D = -47,4^\circ$  (eau).

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>9</sub>·H<sub>2</sub>O Calculé C 48,56 H 5,24% Trouvé C 48,29 H 5,38%

*Tétra-acétyl-bergénine:* Obtenue par 2 min. de traitement à l'ébullition en présence de 6 parties d'anhydride acétique et de chlorure de zinc anhydre; recristallisé dans l'alcool. F. 204–205°. On obtient le même produit en traitant 2½ h à l'ébullition.

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>13</sub> Calculé C 53,23 H 4,87 CH<sub>3</sub>CO 34,68 H act. 0,20%  
 Trouvé „ 53,34 „ 4,96 „ 35,24 „ 0,18%

*Triacétyl-diméthylbergénine:* La diméthylbergénine obtenue par traitement de la bergénine au moyen du diazométhane<sup>2)</sup> a été acétylée dans les conditions ci-dessus (traitement de 2 min ou de 2½ h à l'ébullition). Recristallisé dans l'alcool, F. 126–128°

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub> Calculé C 54,77 H 5,44 CH<sub>3</sub>CO 26,76 H act. 0,21%  
 Trouvé „ 54,44 „ 5,27 „ 27,44 „ 0,22%

*Oxydations périodiques:* a) *Formation de formaldéhyde.* On a opéré dans les conditions indiquées par Reeves<sup>7)</sup>. La bergénine n'a fourni que 0,1–0,2 mol. de combinaison dimédonique de formaldéhyde (F. 185–187°); à partir de la diméthylbergénine, on en obtient 0,4–0,5 mol.

<sup>6)</sup> H. Mühleemann, Pharm. Acta Helv. **27**, 17 (1952).

<sup>7)</sup> R. Reeves, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1476 (1941); cf. R. Jeanloz, Helv. **27**, 1509 (1944).

b) *Cinétique d'oxydation*. Opéré à température ordinaire en solution aqueuse avec les concentrations initiales suivantes: diméthyl-bergénine  $2,55 \cdot 10^{-3}$ -m.;  $H_2SO_4$   $6,7 \cdot 10^{-2}$ -n.;  $NaIO_4$   $1,7 \cdot 10^{-2}$ -m.

Temps en h	40	85	160
$NaIO_4$ consommé en mol.	0,60	1,10	1,10

Dans les mêmes conditions, la bergénine libre consomme en 180 h 4,8 mol.  $NaIO_4$  (oxydation probablement du noyau aromatique). En présence de  $NaHCO_3$   $2,5 \cdot 10^{-2}$ -m. ou de  $NaOH$   $5 \cdot 10^{-3}$ -n., la diméthylbergénine consomme en 180 h resp. 3,0 et 3,4 mol.  $NaIO_4$  (hydrolyse du groupe lactonique et rupture du pont oxydique).

c) *Isolement des produits de réaction*. 78,4 mg (0,2 mmol.) de diméthylbergénine (dihydrate) dissous dans 6 ml d'eau sont traités par 1 ml  $NaIO_4$  0,2-m. Au bout de 44 h, tout le periodate est consommé;  $[\alpha]_D = +42^\circ$ . On introduit 100 mg de  $NaHCO_3$  solide. De fines aiguilles se séparent immédiatement; on les essore après 1 h de repos: 38,5 mg (rendement 86%) de triméthoxy-4,5,6-formyl-2-isocoumarine (III). F. après recristallisation dans l'alcool,  $159-160^\circ$ . Réduit instantanément le réactif de Tollens et  $KMnO_4$  en solution acétique

$C_{13}H_{12}O_6$	Calculé C 59,09	H 4,58	$OCH_3$ 35,23%	gr. lactonique 1,0
Trouvé „	59,23	„ 4,66	„ 34,75%	„ „ 1,08

La phénylhydrazine de III précipite par addition, à sa solution alcoolique, de phénylhydrazine dans  $CH_3COOH$  à 50%. Après recristallisation dans l'alcool, F.  $210-211^\circ$

$C_{19}H_{18}O_5N_2$	Calculé C 64,47	H 5,08	N 7,86%
Trouvé „	64,40	„ 5,12	„ 7,91%

L'eau-mère du composé III est optiquement inactive. On acidule par  $CH_3COOH$  concentré dans le vide à 1 ml, introduit 180 mg de KI solide, acidifie par  $H_2SO_4$  et décolore, au moyen d'arsénite, l'iode libéré. La solution donne les réactions colorées de triose en présence de gaïacol et de codéine<sup>8</sup>). On dilue de 1 vol.  $H_2SO_4$  10-n. et distille à pression ordinaire en introduisant de l'eau, par un entonnoir à robinet, dans le ballon à distiller, au fur et à mesure de l'évaporation. Le distillat (3,5 ml), additionné de dinitro-2,4-phénylhydrazine dissoute dans  $HCl$  2-n., dépose des aiguilles rouges de dinitrophénylosazone de méthylglyoxal; F. et F. de mélange  $299-300^\circ$ .

Triméthoxy-4,5,6-hydroxyméthyl-2-isocoumarine (IV). 132 mg d'aldéhyde III sont dissous dans 2,5 ml d'une solution 0,25-m. d'isopropylate d'aluminium dans l'isopropanol anhydre. On distille lentement (bain à  $100-110^\circ$ ) en introduisant de l'isopropanol anhydre, par un entonnoir à robinet, dans le ballon à distiller. Au bout de 3 h, le distillat ne contient plus d'acétone (réaction à la dinitrophénylhydrazine). Le contenu du ballon, concentré à 1,5 ml, est repris par l'eau. On acidifie au congo et épuise à l'éther. La solution étherée dépose, par évaporation lente, des cristaux qu'on lave à l'éther (48 mg). Recristallisé dans le benzène, F.  $144-146^\circ$ . Le produit réduit à chaud la liqueur de Fehling et décolore instantanément le permanganate en solution acétique.

$C_{13}H_{14}O_6$	Calculé C 58,64	H 5,30	H act. 0,38%
Trouvé „	59,04	„ 5,35	„ „ 0,40%

Dérivé dinitro-3,5-benzoylé de IV: Préparé en traitant IV par le chlorure de dinitro-3,5-benzoylé, dans la pyridine; après recristallisation dans l'alcool, F.  $115^\circ$

$C_{20}H_{16}O_{11}N_2$	Calculé N 6,09%	Trouvé N 6,30%
-------------------------	-----------------	----------------

#### RÉSUMÉ.

La bergénine représente la  $\delta$ -lactone (V) d'un acide aldohexo-pyranosyl-2-(O-méthyl)-4-gallique.

Bâle, Institut de Pharmacie de l'Université,  
Genève, Laboratoires de Chimie biologique et  
organique spéciale de l'Université.

<sup>8</sup>) G. Denigès, C. r. hebdomadaire. Séances Acad. Sci. 148, 172, 282, 422 (1909)