

BISBENZYLISOQUINOLEINES NON PHENOLIQUES DE L' *ISOPYRUM THALICTROIDES*

C. MOULIS

Laboratoire de Matière Médicale, Faculté des Sciences Pharmaceutiques,
31, Allées Jules-Guesde — 31 400 Toulouse

RÉSUMÉ.—Outre les alcaloïdes quaternaires se rattachant au groupe des protoberbérines et des aporphines, et dont l'identification a déjà été rapportée, l' *Isopyrum thalictroides* L. contient des bases tertiaires, principalement dans ses organes souterrains.

Le présent travail concerne la séparation et l'identification de bisbenzylisoquinoléines non phénoliques extraites de la racine de cette espèce. Il s'agit de la SS-tétrandrine, la RS-tétrandrine, la (=) tétrandrine et la O-méthylrépandine.

ABSTRACT.—Quaternary alkaloids belonging to the group of protoberberines and aporphines have been previously reported in *Isopyrum thalictroides* L. This work deals with the tertiary alkaloids isolated from the root of this species. Four non-phenolic bisbenzylisoquinolines have been isolated and identified as: SS-tetrandrine, RS-tetrandrine, (=)-tetrandrine and O-methylrepandine.

Isopyrum thalictroides L., petite Renonculacée assez rare en France, est la seule espèce d'*Isopyrum* rencontrée en Europe. On l'a signalée en Suisse, en Italie du nord et, plus au nord, de la Belgique jusqu'en Russie occidentale.

L'espèce présente des caractères botaniques voisins de ceux des *Thalictrum* où la présence fréquente de bisbenzylisoquinoléines a été révélée par de nombreux travaux, en particulier ceux de MOLLOV (3).

Les recherches antérieures, relatives aux constituants d'*Isopyrum thalictroides* (4, 5, 6), n'avaient pas abouti à l'identification des alcaloïdes tertiaires qui sont tous des bisbenzylisoquinoléines.

Les alcaloïdes de la fraction étherée obtenue à partir de la poudre de racine d'*Isopyrum thalictroides*, ainsi qu'il est indiqué dans la partie expérimentale, ont été isolés par chromatographies sur colonne de silice additionnée de AcONa et sur colonnes d'alumine. Des sept composés isolés, quatre (A, B, C et D) ne sont pas phénoliques; ils font l'objet de cette publication.

Les résultats des analyses élémentaires et les données spectrales (uv, ir, masse, rmn et dichroïsme circulaire) révèlent qu'il s'agit de bisbenzylisoquinoléines à deux ponts éther, de formule brute $C_{38}H_{42}N_2O_6$ (3), (7 à 13).

Les spectres de rmn et les fragmentations en spectrométrie de masse de A, B et C révèlent un couplage en 8-7' et en 11-12' du type berbamine avec quatre groupes méthoxyles respectivement situés en 6, 7, 6' et 12. Ces trois produits diffèrent uniquement par la configuration des deux centres asymétriques, décelable par les caractères optiques de ces produits ($[\alpha]_D$ et dichroïsme circulaire) et par la rmn.

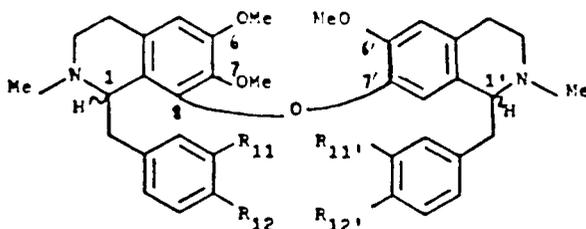
A est ainsi identifié à la SS-tétrandrine, B à la RS-tétrandrine, C à la (=)-tétrandrine (13, 14, 15).

L'alcaloïde D à couplage en 8-7' et en 12-11', du type oxyacanthine, présente quatre groupes méthoxyles en 6, 7, 6' et 12'; sa configuration SS permet de l'identifier à la O-méthylrépandine.

La SS-tétrandrine, la RS-tétrandrine et la (=)-tétrandrine ont été signalées dans des Ménispermacées. La RS-tétrandrine a été signalée dans des Berbériacées. La RS-tétrandrine et la O-méthylrépandine ont été signalées dans des

Monimiacées (14, 15, 16). Ces identifications sont en accord avec les liens phylogéniques reconnus entre ces familles et les Renonculacées.

Parmi les quatre alcaloïdes identifiés, un seul, l'isotétrandrine (**B**), par ailleurs assez largement répandu dans ces familles, avait été signalé dans un *Thalictrum* (3). La plupart des bisbenzyloisoquinoléines signalées chez les *Thalictrum* apparaissent en effet dans ce seul genre; l'individualité qui était reconnue au genre *Isopyrum* de point de vue botanique, vis à vis du genre *Thalictrum*, se trouve ainsi confirmée.



	1	1'	R11	R12'	R11'	R12
alcaloïde A	S	S	O		H	OMe
alcaloïde B	R	S	O		H	OMe
alcaloïde C	dl		O		H	OMe
alcaloïde D	S	S	H	OMe		O

PARTIE EXPERIMENTALE

EXTRACTION.—Les échantillons de racines d'*Isopyrum thalicroides* ont été récoltés dans es Hautes-Pyrénées (France) entre la fin février et le mois d'avril, vers 500 mètres d'altitude. Après dessiccation à 20° dans la pénombre, 1,4 kg de racines a été pulvérisé. La poudre a été dégraissée par de l'éther de pétrole (8 fois 9 litres) puis par de l'éther éthylique (5 fois 8 litres), après imbibition par 200 ml de HCl à 2%. Les alcaloïdes tertiaires ont été extraits par l'éther éthylique (20 fois 8 litres) après addition, à la poudre dégraissée, de 400 ml d'une solution aqueuse ammoniacale à 10%. La phase étherée a été évaporée. Les constituants non phénoliques du résidu d'évaporation (28 g) ont été fragmentés sur colonne de silice G Merck 7731 (1,5 kg) additionnée de NaOH (2,5 g), (solvant MeOH de 0 à 2% dans CHCl₃). Chaque fraction a été purifiée sur colonnes d'alumine neutre Merck 90 réf. 1077 (solvant éther éthylique). Les alcaloïdes **C** et **D** sont ainsi isolés, les alcaloïdes **A** et **B** sont séparés par formation de leurs picrates (contact de deux heures dans de l'acétone saturée en acide picrique). Le dérivé obtenu avec **A** précipite; il est recueilli par essorage et séparé du picrate de **B** qui est très soluble dans l'acétone.

Les picrates sont décomposés par NH₄OH à 10%; les alcaloïdes bases sont extraits par l'éther éthylique après élimination de l'acétone.

Les produits **A**, **B**, **C** et **D** sont recristallisés dans l'éther éthylique.

Quantités obtenues: **A** environ 1 g; **B** et **D**: 20 mg; **C**: 30 mg.

IDENTIFICATION.¹

SS-tétrandrine ou (+)-tétrandrine (alcaloïde A): pf 220°, picrate 254°; analyse élémentaire %: C 73.2; H 6.8; O 15.2; N 4.5; C₃₅H₄₂N₂O₆; uv λ max (log ε): 282 nm (3.93) dans MeOH; ir (1% dans KBr): pics principaux à 843, 1024, 1067, 1124, 1236, 1272, 1508, 1517, 1582, 2837, 2923 cm⁻¹; rnm (CDCl₃): 2.32, 2.60 (2s, 3H, NMe); série berbamine (8); 2.9 (multiplets, groupes CH₂); 3.18, 3.35, 3.73, 3.91 (4s, 3H, OMe en 7, 6', 6, 12): configuration identique des deux centres asymétriques (8); 6-7.5 (10 protons aromatiques); sm (%): M⁺. 622 (100), 396 (67), 395 (74), 381 (73), 364 (10), 349 (7), 334 (7), 198 (55), 175 (28), 174 (38); signal à 431 (M-191) supérieur à celui de 485 (M-137), respectivement 28 et 8%; série berbamine (13); [α]_D²⁰+254° dans CHCl₃; dc:

extremums à 235 (+), 272 (+), 288 (+); intensités relatives: 10, 1, 2 (série berbamine, configuration SS, réf. 3 et 9).

RS-tétrandrine ou (+)-isotétrandrine (alcaloïde B): pf 180-182°; analyse élémentaire $C_{35}H_{42}N_2O_6$; uv λ max (log ϵ): 283 nm (3.70) dans MeOH; ir (1% dans KBr): pics principaux à 842, 1032, 1072, 1118, 1131, 1234, 1270, 1506, 1517, 1585, 2832, 2933 cm^{-1} ; rmn ($CDCl_3$): 2.28, 2.60 (2s, 3H, NMe): noyau berbamine; 2.85 (multiplets, groupes CH_2); 3.16, 3.65, 3.80, 3.95 (4s, 3H, OMe en 7, 6', 6, 12): configuration inverse des 2 centres asymétriques (8); 5.95 à 7.5 (10 protons aromatiques); sm (%): M^- : 622 (100), 607 (19), 396 (17), 395 (45), 381 (26), 198 (15), 175 (7), 174 (10), signal à 431 (M-191, 10%) et à 485 (M-131, 3%): série berbamine (13); $[\alpha]^{20} + 139^\circ$ dans $CHCl_3$; dc: extremums à 295 (+) et 235 (+); intensités relatives 4, 5: configuration RS (9).

(=)-*tétrandrine (alcaloïde C)*: pf 252°; il s'agit de la forme racémique du précédent: mêmes données spectrales; $[\alpha]^{20} = 0^\circ$.

(-)-*O-méthylrépandine (alcaloïde D)*: pf 210°; analyse élémentaire $C_{35}H_{42}N_2O_6$; uv λ max (log ϵ): 262 nm (3.9) dans MeOH; ir (1% dans KBr): pics principaux à 841, 1011, 1027, 1116, 1266, 1507, 1583, 1606, 2797, 2933 cm^{-1} ; rmn ($CDCl_3$): 2.51, 2.53 (2s, 3H, NMe): série oxyacanthine; 3.02, 3.40, 3.71, 3.94 (4s, 3H, OMe en 7, 6', 6, 12): configuration identique des deux centres asymétriques (8); sm (%): M^+ : 622 (100), 607 (12), 396 (24), 395 (83), 381 (45), 198 (100), 175 (36), 174 (33), signal à 515 (M-107, 10%) supérieur à celui à 431 (M-191, 2%): série oxyacanthine (13); $[\alpha]^{20} - 70^\circ$; dc: un extremum à 285 nm (effet Cotton +): configuration SS.

Received 6 May 1980

BIBLIOGRAPHIE

1. C. Moulis, J. Gleye et E. Stanislas, *Phytochemistry*, **16**, 1283 (1977).
2. C. Moulis, E. Stanislas et J. C. Rossi, *ORD*, **11**, 8, 398 (1978).
3. N. M. Molloy, *Thalictrum Alkaloids*, Akadémiai Kiadó, Budapest (1971).
4. I. M. Frenzel, *Planta Medica*, **14**, 204 (1966).
5. Z. Macher, I. Frenzel et A. Krupinska, *Ann. Pharm. Poznan*, **6**, 17 (1967).
6. I. M. Frenzel, *Diss. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 303 (1968).
7. H. Corrodi et E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 889 (1956).
8. I. R. C. Bick, J. Harley-Mason, N. Sheppard et M. J. Vernengo, *J. Chem. Soc.*, 1896 (1961).
9. A. R. Battersby, I. R. C. Bick, W. Klyne, J. P. Jennings, P. M. Scopes et M. J. Vernengo, *J. Chem. Soc.*, 2239 (1965).
10. J. Baldas, Q. N. Porter, I. R. C. Bick et M. J. Vernengo, *Tetrahedron Letters*, 2059 (1966).
11. J. Baldas, Q. N. Porter, I. R. C. Bick, G. K. Douglas, M. R. Falco, J. X. Devries et S. Yu Yunusov, *Tetrahedron Letters*, 6315 (1968).
12. T. Kametani, H. Iida, K. Sakurai, S. Kano et M. Ihara, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2120 (1969).
13. M. Shamma, *The Isoquinoline Alkaloids*, Chemistry and Pharmacology, Academic Press, vol. 25 (1972).
14. O. N. Tolkachev, E. P. Makova et R. P. Evstigneeva, *Chemistry of Natural Compounds*, **13**, 4, 382 (1977).
15. K. P. Guha et B. Mukherjee, *Jour. Nat. Prod.*, **42**, 1, 1 (1979).
16. R. H. F. Manske, *The Alkaloids*, Academic Press, 4, 7, 9 et 13.

¹Les points de fusion ont été déterminés sur microscope Reichert; les $[\alpha]_D$ sur polarimètre Perkin-Elmer 141; les spectres de DC ont été enregistrés sur dichrographe Roussel-Jouan II à lampe au Xe; les spectres uv sur spectromètre Unicam SP 800, ir sur spectromètre Unicam SP 200; la masse sur spectromètre ms 50; la rmm sur spectromètre Bruker W90, les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm/TMS.