

2-NORLIMACUSINE, NOUVELLE BISBENZYLISOQUINOLEINE ISOLEE DE *SCIADOTENIA EICHLERIANA*

P. DAMAS, J. BRUNETON,

CEPM, Faculté de Pharmacie, 16 boulevard Daviers, 49000 Angers, France

A. FOURNET,

IBBA, CP824 La Paz, Bolivie

et H. GUINAUDEAU

Faculté de Médecine et de Pharmacie, 87032 Limoges, France

ABSTRACT.—(+)-Coclaurine, (+)-stepharine, (−)-grisabine, and a new bisbenzylisoquinoline alkaloid, (+)-2-norlimacusine (**1**), have been isolated from *Sciadotenia eichleriana*. The structure of **1** has been determined by spectral data and *N*-methylation into (+)-limacusine.

Le genre *Sciadotenia* Miers est un genre amazonien de la famille des Ménispermacées; divisé en trois sections, il compte dix huit espèces (1). Botaniquement il se rapproche du genre *Chondodendron* par son périanthe mais en diffère par le grand développement des carpophores après l'anthèse. La structure du carpophore de *Sciadotenia* se rapproche en fait de celle de *Curarea* bien que ce dernier genre soit, lui, différent par son nombre plus réduit de carpelles. La forme et la texture de l'endocarpe permet également de différencier les trois genres.

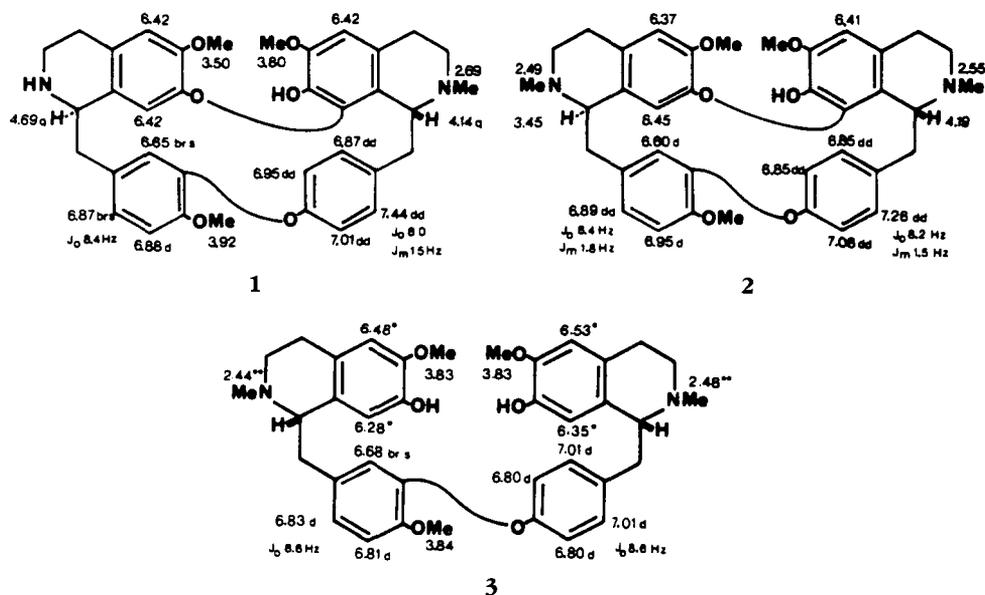
Si le genre *Chondodendron* est chimiquement bien connu (2,3), le genre *Sciadotenia* n'a été, à ce jour, que peu étudié; une seule espèce, *Sciadotenia toxifera* a été analysée (4-6). Il en est de même pour les quatre espèces du genre *Curarea* (7, 8) dont un seul représentant a fait l'objet d'une étude approfondie (9). Il nous a donc semblé intéressant de préciser la composition chimique du *Sciadotenia eichleriana* Moldenke (Menispermaceae) afin de voir si quelques différences chimiques significatives pouvaient être dégagées.

L'extraction des alcaloïdes non quaternaires à partir des tiges et des racines est conduite de façon classique; les alcaloïdes totaux (tiges: 0,04%, racines: 0,1%) sont fractionnés par une suite de chromatographies sur colonnes d'alumine et de colonnes de silice, puis purifiés par cristallisation ou chromatographie préparative sur couche mince de silice.

L'alcaloïde **1**, $C_{36}H_{38}N_2O_6$, est uniquement présent dans les racines. Son spectre de masse présente un intense pic moléculaire à m/z 594 ainsi qu'un pic de base à m/z 593. Ces valeurs ainsi qu'un déplacement bathochromique en milieu alcalin du spectre uv montrent qu'il s'agit d'un dimère bisbenzylisoquinoléique phénolique à deux ponts éther; ceci est confirmé par la présence dans le spectre de masse d'une fragmentation importante à m/z 367 correspondant à la partie supérieure du dimère après élimination des deux cycles benzyliques (10).

Les déplacements chimiques observés sur le spectre de rmn de cet alcaloïde sont indiqués autour de la formule **1**; on remarque la présence d'un seul pic dû à un N-méthyle ce qui montre que **1** est un dérivé Nor. Le spectre de rmn du dérivé N-méthylé **2** (HCHO/HCOOH) présente deux singulets de trois protons chacun à 2,49 et 2,55 ppm; la proximité de ces deux signaux dûs aux deux N-méthyles ($\Delta\delta=0,1$ ppm) permet de reconnaître que les deux unités de type coclaurine constituant le dimère sont reliées au niveau des cycles A et A' par un pont éther 7-8'. L'absence d'un signal de un proton vers 5,5 ppm indique que la configuration absolue ne peut être que RR ou SS (11), ce que laissait prévoir le déplacement chimique du singulet du méthoxyle en 6, 3,5 ppm (12). Le pouvoir rotatoire positif de **1** et de son dérivé N-méthylé **2** indique que dans les deux

cas la configuration absolue est RR. L'ensemble des données spectrales et constantes physiques du dérivé N-méthylé **2** sont identiques à celles de la (+)-limacusine. Afin de déterminer la position en 2 ou en 2' du seul N-méthyle présent dans **1**, il a été procédé à une comparaison systématique des déplacements chimiques observés sur les spectres *rmn* à 360 MHz de **1** et de la (+)-limacusine (les attributions des signaux du spectre de cette dernière ayant été faites par étude des effets NOEDS). Il ressort de cette analyse que le proton en **1** qui apparaît en multiplet à 3,45 ppm dans le spectre de la (+)-limacusine subit un déplacement chimique vers les champs faibles d'environ 1,20 ppm dans le spectre de **1** alors que le signal du proton en 1' est pratiquement inchangé à 4,14 ppm. Ceci montre sans ambiguïté que **1** est la (+)-2-norlimacusine (**11**).



Les autres alcaloïdes isolés sont des produits connus. Les deux composants majoritaires, tant des tiges que des racines, sont des alcaloïdes monomères. Le premier est la (+)-coclaurine identifié par comparaison directe avec un échantillon authentique; l'autre montre en *rmn* un système AB, A'B' caractéristique d'une spirodiénone non substituée et appartient à la série des proaporphines. Ses données spectrales (uv, *rmn*, ir, Masse) et constantes physiques ont permis de l'identifier à la (+)-stépharine fréquemment rencontrée chez les Ménispermacées.

Le dernier alcaloïde, constituant minoritaire des racines, est une bisbenzylisoquinoléine monopontée (M⁺ 610 (0,4%); pic de base à *m/z* 192 (100%)), phénolique et substituée par trois méthoxyles. L'examen du spectre de *rmn* dans la région des champs faibles indique clairement l'existence d'un pont éther 11-12' et la présence de deux fonctions phénol en 7 et 7' (protons 8 et 8' à 6,28 et 6,35 ppm). Le pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D$: -70° (C=1, CHCl₃) indique que la configuration estr SR (**13**). Cet alcaloïde est donc la grisabine **3** déjà isolée d'une Ménispermacée, *Abuta grisebachii* (**14**).

En conclusion, la mise en évidence de ces quatre alcaloïdes fréquemment rencontrés dans les Ménispermacées ne fait pas ressortir de particularités chimiques propres à *S. eichleriana*. Etant donné la présence de (+)-coclaurine et de (+)-stépharine, l'absence de mise en évidence d'aporphine dans cette espèce peut être étonnante. Une seconde étude portant sur un nouvel échantillon récolté à une période différente du cycle végétatif sera donc nécessaire avant toute remarque définitive. Par contre, l'analyse préliminaire de

Sciadotenia cayenensis a permis de mettre en évidence de (+)-launobine associée à de la (+)-actinodaphnine. Contrairement au *S. toxifera* dans lequel seuls des alcaloïdes bisbenzylisoquinoléines bipontés "tête à queue" ont été isolés, aucun alcaloïde de ce type n'a pu être mis en évidence dans notre échantillon de *S. eichleriana*.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Le matériel végétal étudié a été récolté à Saül (Guyane) le 9-2-1981, un échantillon de référence est conservé dans l'herbier du Centre O.R.S.T.O.M. de Cayenne (n° AF84). Les données spectrales des composés isolés sont obtenues comme suit: les spectres uv (MeOH), λ max nm ont été enregistrés sur un appareil Beckman 530; les spectres ir (KBr, ν cm⁻¹) ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 580; les spectres de rmn ¹H (CDCl₃, TMS δ =0 ppm) ont été réalisés sur appareil Varian EM 360 (60 MHz) et sur Bruker WB 360 (360 MHz); les spectres de masse ont été enregistrés sur appareil AEI-MS 902.

EXTRACTION ET CHROMATOGRAPHIES.—La drogue pulvérisée est épuisée (CHCl₃) après alcalinisation (NH₄OH) en soxhlet. Les alcaloïdes sont extraits de la phase organique (HCl 1%); la solution acide est alcalinisée (NH₄OH) et extraite par CH₂Cl₂ qui après évaporation donne les alcaloïdes totaux. Le fractionnement des alcaloïdes est réalisé par chromatographie sur colonne d'alumine désactivée (6% de H₂O). Un fractionnement ultérieur par chromatographie sur colonne de silice pour ccm avec pour éluant les mélanges suivants CHCl₃-MeOH (95:5) et (90:10) ou C₆H₆-EtOAc (90:10).

IDENTIFICATION DES CONSTITUANTS ISOLÉS.—Les constantes des produits connus, décrits par ailleurs, ne sont pas repris ici. La (+)-coclaurine, (+)-stéphanine, et **2** sont identifiés par comparaison directe avec des échantillons authentiques (pf et ir mélangés, Rf en ccm, rmn); les données spectrales de **3** (rmn, sm,) et constantes physiques [α]_D, pf) sont en complet accord avec les données décrites (14).

2-Norlimacusine.—F 172° (MeOH); D+ 167° (CHCl₃, c=0,7; uv max (log ϵ) 210 (4,70), 224 ep. (4,52), 279 (3,72) et 291 ep. (3,71); ms *m/z* 594 (M⁺, 88) 593 (100), 487 (14), 367 (82), 353 (20), 351 (21), 192 (52), 184 (88), 161 (27).

Méthylation de la 2-Norlimacusine.—5 mg de **1** sont dissous dans 1 ml de HCOOH; on ajoute 1 ml de HCHO. Après 4 h de reflux à 100-110° le mélange est refroidi, dilué (H₂O) et extrait par les méthodes classiques. L'alcaloïde **2** est identifié à la (+)-limacusine [α]_D, ir, rmn, Rf mélangés.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier le Docteur Shamma et A. Freyer, Department of Chemistry, The Pennsylvania State University, USA, pour l'enregistrement des spectres de rmn à 360 MHz de **1**, **2** et **3**.

BIBLIOGRAPHIE

1. B.A. Krukoff et R.C. Barneby, *Mem. N.Y. Bot. Gard.*, **22**, 1 (1970).
2. K.P. Guha, B. Mukherjee, et R. Mukherjee, *J. Nat. Prod.*, **42**, 1 (1979).
3. P.L. Schiff, *J. Nat. Prod.*, **46**, 1 (1983).
4. K. Takahashi et M.P. Cava, *Heterocycles*, **5**, 367 (1976).
5. K. Takahashi, M.J. Mitchell, et M.P. Cava, *Heterocycles*, **4**, 471 (1976).
6. C. Galeffi, R. La Bua, I. Messana, R.Z. Alcazar, et G.B. Marini-Bettolo, *Gazz. Chim. Ital.*, **108**, 97 (1978).
7. J.A. Bartrop et J.A.O. Jeffreys, *J. Chem. Soc.*, 159 (1954).
8. H. King, *J. Chem. Soc.*, 737 (1940).
9. M. Lavault, A. Fournet, H. Guinaudeau, et J. Bruneton, (à paraître).
10. J. Baldas, I.R.C. Bick, T. Ubuka, R.S. Kapil, et Q.N. Porter, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, 592 (1972).
11. H. Guinaudeau, A.J. Freyer, et M. Shamma, *J. Am. Chem. Soc.* (sous presse).
12. I.R.C. Bick, J. Harley-Mason, N. Sheppard et M.J. Vernengo, *J. Chem. Soc.*, 1896 (1961).
13. B.K. Cassels et M. Shamma, *Heterocycles*, **14**, 211 (1980).
14. R. Ahmad et M.P. Cava, *J. Org. Chem.*, **42**, 2271 (1977).

Received 27 June 1984