

ALCALOÏDES DE L' *ISOPYRUM THALICTROÏDES*—BASES QUATERNAIRES DES FEUILLES—ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DE QUATRE PSEUDOPROTOBERBERINES

C. MOULIS, J. GLEYE and E. STANISLAS

Laboratoire de Matière Médicale, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 31 allées Jules-Guesde, 31 400 Toulouse, France

(Received 11 February 1977)

Key Word Index—*Isopyrum thalictroides*; Ranunculaceae; quaternary alkaloids; pseudoprotoberberines.

Abstract—Besides the known magnoflorine, four new protoberberines were isolated from leaves of *Isopyrum thalictroides*. Their structures were deduced from spectral data. The names pseudoberberine, pseudocoptisine, pseudocolumbamine and dehydropseudocheilanthifoline are proposed for them.

L' *Isopyrum thalictroides* est une Renonculacée dont l'aire géographique s'étend des Pyrénées à la Sibérie. C'est, en Europe, l'unique représentant d'un genre qui groupe plus de soixante espèces. Ses gîtes sont rares en France. Toutes nos récoltes ont été effectuées dans les Pyrénées occidentales, au mois d'avril. La présence d'alcaloïdes dans ses racines a été d'abord signalée en 1872, par Hartsen [1] qui en isole deux composés mal définis: l' isopyrine et la pseudoisopyrine. En 1966, Frenzel *et al.* [2, 3] séparèrent de la plante deux bases quaternaires et cinq bases tertiaires. Parmi elles, seule la magnoflorine des racines fut identifiée. En 1975, [4] deux d'entre nous ont montré la présence, dans les feuilles et dans les racines, de quatre alcaloïdes quaternaires dont la magnoflorine.

Les essais préliminaires qualitatifs nous avaient révélé que les feuilles contiennent, en abondance, des cires, des pigments et, parmi les composés intéressants, des flavones et des alcaloïdes tertiaires ou quaternaires. Ces différents groupes de constituants ont été séparés suivant le protocole décrit dans la partie expérimentale. La solution méthanolique obtenue au terme de cette extraction nous a fourni deux fractions après passage sur colonne de silice: l'une formée par la magnoflorine déjà identifiée dans les feuilles [4]; l'autre groupant quatre alcaloïdes quaternaires dont la séparation et l'identification font l'objet de la publication.

Par chromatographie sur colonne de silice, d'alumine neutre, basique puis acide et élution par des gradients de chloroforme-méthanol, furent isolés et purifiés les quatre alcaloïdes quaternaires 1–4.

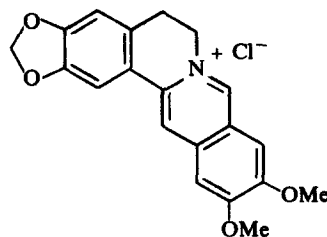
Alcaloïde 1

La détermination de la structure du composé 1 repose sur les données suivantes: l'analyse élémentaire du chlorhydrate de 1 donne pour formule brute $C_{20}H_{18}NO_4^+Cl^-$. Le pic moléculaire n'apparaît pas dans le spectre de masse. Le pic de base à m/e 149 (100%) et un pic secondaire à m/e 164 (10%) suggèrent une

structure de protoberberine à cycle D diméthoxylé [5]. Une telle formule implique une structure dans laquelle N, somme des nombres de cycles et des doubles liaisons [6], est égal à 13; en effet, pour une molécule $C_xH_yNO_z^*$, N est égal à $x - y/2 + 2(+)$. Or, dans le noyau protoberberine, N = 12.

Le spectre de RMN n'est pas interprétable à cause de l'insolubilité du composé. Le spectre UV s'apparente à ceux des rétroprotoberberines [7]; l'absence de déplacement en milieu alcalin exclut l'hypothèse d'une fonction phénolique (cf. Partie Expérimentale). La structure de l'alcaloïde 1 pourrait comporter un hétérocycle; celui-ci serait oxygéné et il serait formé par un groupement dioxyméthylénique rattaché au cycle A.

Le spectre UV indique que les deux OMe du cycle D ne sont pas en 9–10 mais très probablement en 10–11 [7]: l'alcaloïde 1 serait donc une pseudoprotoberberine. Cette structure de pseudoprotoberberine présentée par l'alcaloïde 1 est démontrée de la manière suivante: la réduction de 1 par $NaBH_4$ donne une base tertiaire racémique 1' de formule brute $C_{20}H_{21}NO_4$ dont le spectre UV présente les caractères des tétrahydroprotoberberines [8]. Son spectre de masse présente un pic moléculaire M^+ à 339 (100%) et des pics secondaires à m/e 174 (17%), 164 (79%) et 149 (15%). Le spectre de RMN de la base 1' montre quatre singulets dus à quatre protons aromatiques non couplés, un singulet (6 H) à $\delta = 3,84$ ppm dû à deux $-OMe$ équivalents, enfin un singulet (2 H) à $\delta = 5,89$ ppm dû à un groupe dioxyméthylénique dont les deux protons sont équivalents.



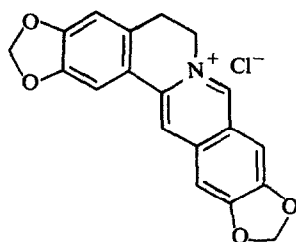
1 pseudoberberine

* A condition que la molécule ne comporte pas d'eau de cristallisation.

Dans le DMSO D6, les deux protons méthyléniques de C-8 apparaissent sous forme d'un large singulet vers 4,10 ppm, ceci est caractéristique des protoberbéries substituées en 10-11 [9]. Ces résultats impliquent que les deux -OMe sont en 10-11 et que le groupement -O-CH₂-O- est en 2-3. Le produit de réduction 1' est la tétrahydropseudoberbérine; l'alcaloïde 5, composé nouveau, est nommé 'pseudo berbérine'.

Alcaloïde 2

L'analyse élémentaire de 2 donne pour formule brute C₁₉H₁₄NO₄⁺Cl⁻. Le fragment à *m/e* 148 du spectre de masse est caractéristique d'un cycle D porteur d'un groupement dioxyméthylénique qui pourrait se situer en 10-11, ce qui est confirmé par le spectre UV. La valeur de N est 14. Ceci implique six cycles, donc un second groupement dioxyméthylénique rattachable au cycle A. La réduction de l'alcaloïde 2 confirme la structure de pseudoprotoberbérine: traité par NaBH₄, le composé 2 donne la base tertiaire 2' de formule brute C₁₉H₁₇NO₄. Son spectre UV est caractéristique des tétrahydroprotoberbéries; le spectre de masse présente un pic moléculaire M⁺ à 323 (100%) et des fragments à *m/e* 174 (14%) et 148 (51%). La RMN montre quatre protons aromatiques non couplés et deux singulets correspondant à 2 fois 2H à δ = 5,88 et 5,86 ppm dûs aux deux groupements dioxyméthyléniques. Dans le DMSO D6, les deux protons portés par C-8 apparaissent sous forme d'un large singulet vers 4,10 ppm caractéristique des protoberbéries substituées en 10-11 [9].

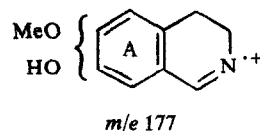


2 pseudocoptisine

La base 2' est la tétrahydropseudocoptisine. L'alcaloïde 2 est une pseudoprotoberbérine; nous le nommons pseudocoptisine. Il est trouvé pour la première fois. Sa structure a été précédemment proposée pour un produit impur, nommé isocoptisine [10], qui était un mélange de coptisine et de berbérine [11].

Alcaloïde 3

L'analyse élémentaire du chlorhydrate de 3 donne pour formule brute C₂₀H₂₄NO₆⁺Cl⁻; son spectre UV est voisin de ceux des pseudoprotoberbéries 1 et 2 en milieu neutre (cf. Partie Expérimentale) mais, alors que l'on n'observe pas de modification avec NaHCO₃, un déplacement très important apparaît avec NaOH 2N, suggérant une structure phénolique. Le spectre de masse de 3 présente un pic de base à *m/e* 149 (100%) et des fragments à *m/e* 177 (15%) et 164 (10%), le pic moléculaire n'est pas apparent. Les fragments à *m/e* 149 et 164 sont caractéristiques des protoberbéries à cycle D diméthoxylé par contre le fragment à *m/e* 177 pourrait être représenté par la formule ci-dessous où la fonction phénol serait portée par le cycle A:



m/e 177

La réduction de 3 par NaBH₄ donne une base tertiaire 3' de formule brute C₂₀H₂₃NO₄ (PM 341) présentant des caractères de tétrahydroprotoberbérine (spectres UV et IR). Le spectre de masse de 3' présente un pic de base à *m/e* 164 (100%), un pic moléculaire M⁺ à 341 (64%) et des fragments à *m/e* 340 (34%), 326 (9%), 177 (9%), 176 (18%) et 149 (10%). Le spectre de RMN de 3' présente 3 groupes OMe, un proton échangeable avec D₂O (fonction phénol) et quatre protons aromatiques non couplés (Table 1).

Tableau 1. Spectre de RMN de 3'

déplacement δ en ppm/TMS	multiplicité intégration	attribution
dans CDCl ₃		
6,79	s (1H)	proton aromatique 'a' H ₁
6,61	s (1H)	proton aromatique 'b' H ₉
6,58	s (1H)	proton aromatique 'c' H ₄
6,54	s (1H)	proton aromatique 'd' H ₁₂
3,88	s (3H)	OMe en 10 ou 11
3,875	s (3H)	OMe en 11 ou 10
3,85	s (3H)	OMe en 2 ou 3
3,70	t (1H)	proton en 13a
2,70	m (2H)	2 protons en 5
2,58	s (1H)	OH phénolique en 3 ou 2
dans DMSO-D6		
8,64	s (1H)	OH phénolique en 2 ou 3
6,71	s (1H)	proton aromatique 'a' H ₁
6,68	s (1H)	proton aromatique 'b' H ₉
6,65	s (1H)	proton aromatique 'c' H ₄
6,62	s (1H)	proton aromatique 'd' H ₁₂
3,74	s (3H)	OMe en 3 ou 2
3,725	s (3H)	OMe en 10 ou 11
3,72	s (3H)	OMe en 11 ou 10

Les signaux des protons en 6, 8 et 13 n'ont été identifiés; ils apparaissent sous forme de multiplets centrés entre δ = 2,70 ppm et δ = 3,70 ppm. Ces résultats impliquent que 2 groupes OMe sont portés par le cycle D. Le troisième OMe, ainsi que la fonction OH sont portés par le cycle A. La base 3' répond à la formule ci-dessous où les groupes OMe et OH sont en 2 et 3 (ou inversement). L'alcaloïde 3 en est le dérivé insaturé de formule C₂₀H₂₀NO₄⁺Cl⁻; son analyse élémentaire montre qu'il cristallise avec deux molécules d'eau:

Alcaloïde 4

L'analyse élémentaire du chlorhydrate de 4 donne pour formule brute C₁₉H₁₈NO₅⁺Cl⁻; son spectre UV est très voisin de celui de 3 et suggère une structure de pseudoprotoberbérine phénolique (cf. Partie Expérimentale). Le spectre de masse de 4 ne présente pas de pic moléculaire net mais un fragment à *m/e* 148 (pic de base) caractéristique d'une structure de protoberbérine à cycle D porteur d'un groupe dioxyméthylénique et un fragment à *m/e* 177 (15%) (cf. spectre de masse de 3). Traité par NaBH₄, 4 donne la base 4' racémique de

formule brute $C_{19}H_{19}NO_4$ (PM 325) et dont le spectre UV ne diffère de celui de 3' que par un léger effet bathochrome de 4 nm que pourrait expliquer la présence d'un groupe dioxy-méthylénique à la place des deux groupes OMe portés par le cycle D; cet effet a été déjà rapporté par Snatzke [12] dans la série des tétra-hydroprotoberbélines.

Le spectre de masse de 4' présente un pic de base à m/e 325 (M^+ ; 100%) et des fragments à m/e 324 (5,6%), 310 (M-Me) (15%), 177 (8,4%), 176 (21%) et 148 (93%). Le spectre de RMN de 4' montre un groupement dioxy-méthylénique dont les protons sont magnétiquement équivalents, un -OMe, une fonction phénol et quatre protons aromatiques non couplés (Table 2).

Tableau 2. Spectre de RMN de 4'

déplacement δ en ppm/TMS	multiplicité intensité	attribution
dans $CDCl_3$		
6,79	s (1H)	proton aromatique 'a' H_1
6,60	s (1H)	proton aromatique 'b' H_9
6,58	s (1H)	proton aromatique 'c' H_4
6,53	s (1H)	proton aromatique 'd' H_{12}
5,88	s (2H)	-O-CH ₂ -O- en 10-11
3,88	s (3H)	-OMe en 2 ou 3
3,70	t (1H)	H en 13a
2,70	m (2H)	2 H en 5
2,58	s (1H)	OH en 3 ou 2
dans DMSO D6		
8,65	s (1H)	OH en 2 ou 3
6,71	s (1H)	proton aromatique 'a' H_1
6,68	s (1H)	proton aromatique 'b' H_9
6,64	s (1H)	proton aromatique 'c' H_4
6,62	s (1H)	proton aromatique 'd' H_{12}
5,90	s (2H)	-O-CH ₂ -O- en 10-11
3,74	s (3H)	-OMe en 3 ou 2

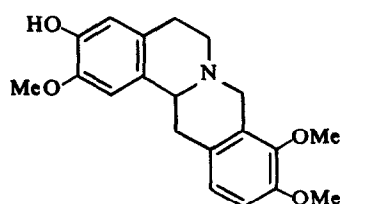
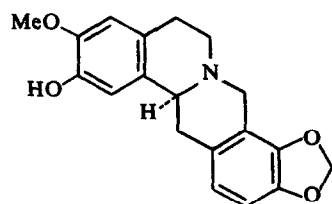
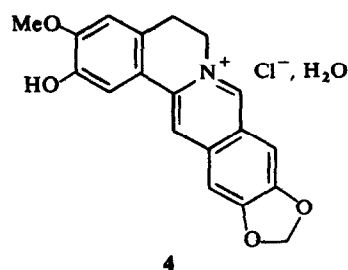
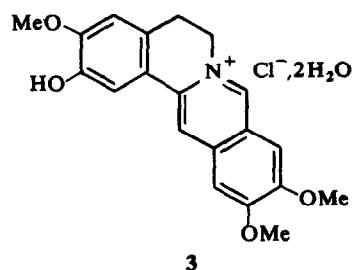
Les signaux des protons en 6, 8 et 13 apparaissent sous forme de multiplets entre $\delta = 2,70$ et $\delta = 3,70$ ppm. La base 4' diffère de 3' par un groupe dioxy-méthylénique en 10-11 au lieu de deux groupes -OMe. L'alcaloïde 4 est son dérivé insaturé, de formule $C_{19}H_{16}NO_4^+ Cl^-$ et dont l'analyse élémentaire indique qu'il cristallise avec une molécule d'eau.

La localisation des groupes OMe et OH du cycle A a d'abord été étudiée sur la base 4' par la technique du Noe et, le fait que les quatre protons aromatiques non couplés apparaissent sous forme de quatre singulets (a, b, c et d), nous a imposé, dans un premier temps, d'identifier les protons H_1 et H_4 parmi les quatre signaux: par irradiation des protons de C5 à $\delta = 2,70$ ppm, dans $CDCl_3$, l'intensité du signal du proton 'c' est augmentée de 12%: celui-ci est donc le proton situé en 4 (proton H_4); l'irradiation du proton en 13a à $\delta = 3,70$ ppm se traduit par une augmentation de l'intensité du signal de 'a' de 24%: celui-ci est donc le proton situé en 1 (proton H_1). On remarque simultanément une augmentation de 11% de l'intensité du signal du proton 'd': tout porte à croire que les protons en 13 ont été irradiés, avec le proton en 13a, à $\delta = 3,70$ ppm et, dans ces conditions, le proton aromatique en 12 subit un effet d'Overhauser dû à la résonance des 2H en 13: le signal 'd' serait alors dû au proton H_{12} . Par irradiation des protons du -OMe à $\delta = 3,88$ ppm, dans $CDCl_3$, on observe une augmentation de plus de 17% du signal de H_4 (proton 'c'). Par contre l'irradiation du OH à $\delta = 8,26$ ppm, dans le DMSO, accroît l'intensité du signal de 'a' de 17%: les pics 'a' et 'a'' sont produits par le même proton: H_1 .

Dans le cas de la base 3', la présence de 3 groupes -OMe à des champs très voisins ne nous a pas permis d'irradier sélectivement les protons du seul -OMe porté par le cycle A. Cependant, le fait que les protons 'a' et 'c' résonnent à des champs identiques à ceux observés pour la base 4' laisse prévoir que le cycle A est substitué de façon identique: ceci a été vérifié par l'irradiation du OH, dans le DMSO, à $\delta = 8,65$ ppm: celle-ci augmente de 26% l'intensité du signal du proton H_1 (proton 'a'). La fonction OH est donc, dans les deux cas en 2 et le groupe -OMe doit être rattaché en 3.

L'alcaloïde 3 est une pseudocolumbamine. L'alcaloïde 4 est une déhydropseudochéilanthisoline. Ces deux structures sont nouvelles.

Il est intéressant de remarquer que les valeurs de $\delta = 6,79$ ppm pour H_1 et 6,58 ppm pour H_4 dans les bases 3' et 4' sont en accord avec celles signalées pour l'apocavidine (5) (ou la chéilanthisoline) [13]; au



contraire, la tétrahydrojatrorrhizine (6) donne les valeurs de $\delta = 6,68$ ppm pour H_1 et 6,65 ppm pour H_4 [14].

D'autre part, la présence du OH en 2 explique les faibles changements de colorations obtenus avec des solutions des alcaloïdes 3 et 4 en milieu alcalin: il se forme alors une bétaine; si le groupe OH était en 3, une forme quinonique apparaîtrait, comme cela se produit avec la jatrorrhizine [15] dès un pH faiblement alcalin (NaHCO_3).

A ce jour, seules quelques tétrahydropseudoprotobérines naturelles ont été signalées. Elles ont été extraites d'espèces appartenant aux seules familles suivantes: Papavéracées, Ménispermacées et Annonacées. Les pseudoprotobérines naturelles quaternaires étaient encore inconnues. La présence d'alcaloïdes de ce type dans l'*Isopyrum thalictroides* établit un lien nouveau entre les Renonculacées et ces familles.

D'autre part, il a été signalé que, chez les végétaux, les groupes dioxyméthyléniques sont formés à partir de phénols ortho-méthoxylés [16]; la présence de ces substituants dans nos quatre produits semblerait dès lors revêtir une signification d'ordre biogénétique: le produit 1 pourrait être un dérivé de 3 et, de la même façon, 2 pourrait être considéré comme dérivant de 4.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les microanalyses ont été réalisées au Centre de Microanalyse du CNRS de Thiais; les spectres de RMN sur un spectromètre Bruker W. H. 90 (les déplacements chimiques sont mesurés en δ ppm par rapport au TMS).

Extraction. 2 kg de poudre de feuilles d'*Isopyrum thalictroides* sont épuisés par le MeOH; après concentration, l'extrait est trituré avec 400 g poudre épuisée, imbibés par 200 ml d'eau; les cires et les chlorophylles sont éliminées par l' Et_2O (6×11); après addition de 400 ml aqueuse d'acide acétique à 7,5%, les flavones sont extraites par l' EtOAc (5×11); la phase aqueuse est alcalinisée par addition de 250 ml d' NH_4OH à 20% et les bases tertiaires sont extraites par l' Et_2O ($5 \times 1,51$). Enfin la phase aqueuse résiduelle est acidifiée à pH 6 par HCl. Les bases quaternaires sont extraites par le méthanol qui est débarrassé des composés non alcaloïdiques par passage sur une colonne d'alumine (alumine neutre Merck 1077).

Séparation. La chromatographie des alcaloïdes sur colonne de silice, éluée par le mélange CHCl_3 -MeOH- H_2O (65:25:4), fournit la fraction 'A' constituée par quatre alcaloïdes quaternaires; la magnosflorine est ensuite éluée par les mêmes solvants dans les proportions (13:7:2). Par chromatographies successives sur des colonnes de silice (Merck 7731), d'alumine basique (Merck 150) et d'alumine acide (Merck 90), éluées par des gradients de MeOH et de CHCl_3 , nous obtenons à partir de la fraction 'A', et à l'état pur, les alcaloïdes 1-4 (respectivement 200, 265, 305 et 400 mg).

Alcaloïde 1. Aiguilles jaune-pâle à fluorescence jaune vif à 254 nm, $\text{pf} > 300^\circ$ (décomposition). $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$. Solubilité: nulle dans l'éther éthylique, faible dans CHCl_3 , faible dans CH_3OH à froid et dans l'eau à neutralité. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+ \text{Cl}^-$; PM = 371,5. Trouvé: C 64,24%; H 4,94%; N 3,80%; O 16,98%; Cl 8,48% (calculé: C 64,60%; H 4,95%; N 3,73%; O 17,23%; Cl 9,56%). Spectre UV: (dans l'alcool à 96%) λ_{max} (log ϵ): 236 (4,29), 267 (4,39), 287,5 (4,65), 315 (4,42), 342 (4,25). Pas de déplacement avec HCl 0,01N et NaOH 2N. Spectre de masse: pic de base à m/e 149, pic secondaire à m/e 164.

Réduction de l'alcaloïde 1. 100 mg 1 sont dissous dans 50 ml MeOH chaud et réduits par 500 mg NaBH_4 ajoutés par petites fractions. Le produit est passé sur une colonne d'alumine neutre (4 g d'alumine Merck 1077) éluée par l' Et_2O . La base 1' recueillie est cristallisée dans un minimum de MeOH: on obtient 73 mg cristaux (racémique). Analyse élémentaire:

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. PM = 339; trouvé: C 71,01%; H 6,31%; N 4,21%; O 17,82% (calculé: C 70,80%; H 6,19%; N 4,13%; O 18,88%). Spectre de masse: pic de base 339 (100%) (M^+), autres pics caractéristiques: m/e 174 (17%), 164 (79%) et 149 (15%). Spectre de RMN (dans CDCl_3): 4 s à $\delta = 6,70$, 6,61, 6,56 et 6,54 ppm (protons aromatiques). s à $\delta = 5,89$ ppm ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$); s à $\delta = 3,895$ ppm ($-\text{OMe}$); s à $\delta = 3,89$ ppm ($-\text{OMe}$).

Alcaloïde 2. Cristaux jaune vif à fluorescence intense à 254 nm; point de fusion $> 300^\circ$ (décomp.); $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$; solubilité: nulle dans l' Et_2O , très faible dans CHCl_3 et MeOH froid, faible dans MeOH bouillant, peu soluble dans l'eau à neutralité assez soluble dans le mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ à parties égales. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_4^+ \text{Cl}^-$; PM = 355,5; trouvé: C 63,69%; H 3,86%; N 3,96%; O 18,63%; Cl 9,86% (calculé: C 64,14%; H 3,94%; N 3,94%; O 18,00%; Cl 9,99%). Spectre UV (dans l'alcool à 96%) λ_{max} (nm) (log ϵ): 237 (4,34), 265 (4,45), 287,5 (4,63) 315 (4,44), 342 (4,26). Pas de déplacement avec HCl 0,01 N et NaOH 2N. Spectre de masse: pic de base à m/e 148.

Réduction de l'alcaloïde 2 la réduction de 140 mg 2 par NaBH_4 fournit, par la technique précédemment utilisée, 96 mg de base 2' cristallisée (racémique). Analyse élémentaire: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. PM = 323; trouvé: C 70,09%; H 5,19%; N 4,92%; O 19,80% (calculé: C 70,59%; H 5,26%; N 4,33%; O 19,81%). Spectre de masse: pic de base M^+ 323 (100%), autres pics caractéristiques à m/e 174 (14%) et 148 (51%). Spectre de RMN: (dans CDCl_3) 4 s à $\delta = 6,69$; 6,57; 6,56 et 6,51 ppm (protons aromatiques); 2 s à $\delta = 5,89$ et 5,87 ppm, d'intensité 2, dus à 2 groupes $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$.

Alcaloïde 3. Aiguilles jaune vif à fluorescence jaune-brun à 254 nm; $\text{pf} > 300^\circ$ (décomp.). $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$. Solubilité: nulle dans l' Et_2O , faible dans CHCl_3 , MeOH et l'eau à neutralité. Par addition de NaHCO_3 à une solution aqueuse de 3, pas de changement de coloration; léger brunissement par addition de NaOH 2N. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_6^+ \text{Cl}^-$ (PM = 409,5); trouvé: C 58,47%; H 5,88%; N 3,44%; O 23,39%; Cl 8,82% (calculé: C 58,60%; H 5,86%; N 3,41%; O 23,44%; Cl 8,67%). Spectre UV: (dans l'alcool à 96%) λ_{max} (nm) (log ϵ): 241 (4,42); 266 (4,46), 289 (4,79), 315 (4,52), 342 (4,35). Pas de modification avec HCl 0,01 N ou NaHCO_3 , spectre fortement modifié avec NaOH 2N. Spectre de masse: pic de base à m/e 149 (100%), fragments à m/e 177 (15%) et 164 (10%). Le produit de NaBH_4 réduction, 3', cristallisé dans un minimum de MeOH: on obtient ainsi 69 mg cristaux sous forme de racémique. Analyse élémentaire: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (PM = 341), trouvé: C 70,36%; H 6,73%; N 4,16%; O 18,75% (calculé: C 70,36%; H 6,74%; N 4,11%; O 18,77%). Spectre de masse: pic de base à m/e 164 (100%), autres fragments à 341 (M^+) (64%), 340 (33%), 326 (9%), 177 (8,7%), 176 (18%) et 149 (10%).

Alcaloïde 4. Cristaux jaune vif en aiguilles à $\text{pf} > 300^\circ$ (décomp.), présentant une fluorescence jaune brun à 254 nm. $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$. Solubilité: nulle dans l' Et_2O , faible dans CHCl_3 , MeOH et l'eau à neutralité. Par addition de NaHCO_3 à une solution aqueuse de 4, pas de changement de coloration mais léger brunissement par addition de NaOH 2N. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_5^+ \text{Cl}^-$ (PM = 375,5); trouvé: C 59,21%; H 4,81%; N 3,73%; O 21,73%; Cl 10,25% (calculé: C 60,71%; H 4,79%; N 3,72%; O 21,30%; Cl 9,45%). Spectre UV: (dans l'alcool à 96%) λ_{max} (nm) (log ϵ): 240 (4,38); 264 (4,42), 289, 5 (4,71), 316 (4,47), 342 (4,29). Pas de modification avec HCl 0,01 N ou NaHCO_3 ; spectre fortement modifié avec NaOH 2N. Spectre de masse: pic de base à m/e 148 (100%), fragment secondaire à m/e 177 (15%).

Réduction de 4. 110 mg 4 donnent, par la technique précédemment décrite, 93 mg de la base 4' (racémique). $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (PM = 325), trouvé: C 70,12%; H 5,84%; N 4,22%; O 19,83% (calculé: C 70,15%; H 5,84%; N 4,30%; O 19,69%). Spectre de masse: pic base M^+ à 325 (100%), autres fragments à m/e 324 (5,6%), 310 (15%), 177 (8,4%), 176 (21,5%) et 148 (93,5%).

Remerciements.—Nous remercions Mrs Tran le Trang et D'all Ava du service commun de RMN de l'Université Toulouse III à qui nous devons les spectres de RMN.

REFERENCES

1. Hartsen, F. A. (1872) *Chem. Centr.* 523.
2. Frencel, I. M. (1966) *Planta Med.* 14, 204.
3. Frencel, I. M. et Macher, Z. (1967) *Ann. Pharm. Pozan* 6, 17.
4. Moulis, C. et Gleye, J. (1975) *Toulouse Pharmaceutique* 23, 10.
5. Ohashi, M. et Shamma, M. (1963) *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2807.
6. Brewster, J. H. Comm. personnelle, citée par Mc Lafferty (1966) *Interpretation of Mass Spectra*. Benjamin, New York.
7. Preininger, V., Hruban, L., Simanek, V. et Santavy, F. (1970) *Coll. Czech. Chem. Commun.* 35, 124.
8. Sangster, A. W. (1965) *Chem. Rev.* 65, 1.
9. Chen, C. Y. et McLean, D. B. (1968) *Can. J. Chem.* 46, 2501.
10. Cooper, S. F., Mockle, J. A. et Beliveau J. (1970) *Planta Med.* 19, 23.
11. Cooper, S. F., Mockle, J. A. et Santavy F. (1972) *Planta Med.* 21, 313.
12. Snatzke, G., Wollenberg, G. et Santavy, F. (1967) *Tetrahedron* 25, 5059.
13. Yu, C. K. et McLean, D. B. (1970) *Can. J. Chem.* 48, 3673.
14. Preininger, V. et Santavy, F. (1969) *Coll. Czech. Chem. Commun.* 34, 875.
15. Cava, M. P. et Reed, T. A. (1965) *Lloydia* 28, 73.
16. Barton, D. H. R. (1963) *Proc. Chem. Soc. London* 293.