

ALCALOÏDES DES ANNONACÉES, 65.^{1, 2} ALCALOÏDES DE *POPOWIA PISOCARPA*, PREMIÈRE PARTIE: NOUVELLES BISBENZYLISOQUINOLÉINES

AKINO JOSSANG, MICHEL LEBOEUF, ANDRÉ CAVÉ,

Laboratoire de Pharmacognosie, UA 496 CNRS, Faculté de Pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France
et THIERRY SÉVENET

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

ABSTRACT.—Seventeen bisbenzylisoquinoline alkaloids have been isolated from the Indonesian annonaceous plant *Popowia pisocarpa* and fully characterized by spectral analysis and chemical reactions. Among them, fourteen were not previously known. Seven new alkaloids, **3-7**, **9**, and **10**, belong to the dauricine-type dimers. The seven other novel coclaurine dimers, **11-17**, are the first examples where the two moieties are linked exclusively by a tail-to-tail carbon-carbon biphenyl bond without any diaryl ether coupling.

Le genre *Popowia* appartient, parmi les Annonacées, à la sous-famille des Annoideae, tribu des Mitrephoreae (1). Ce genre ne regroupe plus actuellement qu'une cinquantaine d'espèces, depuis que tous les *Popowia* d'origine africaine ont été rattachés au genre *Monanthotaxis* (2). En dehors de quelques espèces malgaches, tous les *Popowia* sont originaires de l'Australasie.

Popowia pisocarpa (Bl.) Endl. est un petit arbre parfois buissonnant, répandu dans toute l'Asie du Sud-Est, en particulier en Malaisie d'où provient l'échantillon étudié ici. Avant le début de ce travail, le contenu alcaloïdique d'une seule espèce de *Popowia* avait été étudié: à partir des écorces d'une espèce de Nouvelle-Guinée non identifiée avec certitude, *Popowia* cf. *cyanocarpa*, Johns *et al.* (3) en 1970, ont isolé quatre alcaloïdes isoquinoléiques: trois noraporphines (wilsonirine, asimilobine, et norcorydine) et une bisbenzylisoquinoléine (O-méthylauricine).

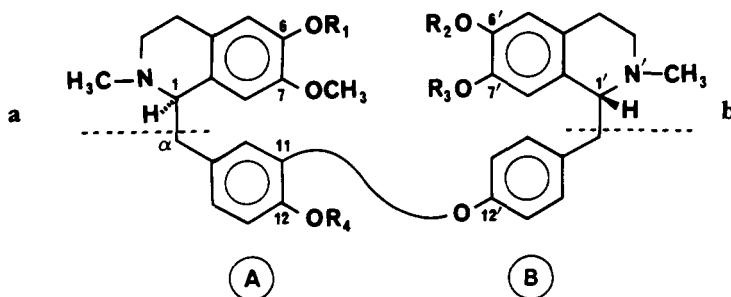
RESULTATS ET DISCUSSION

Notre travail a porté sur des écorces de tronc et sur des feuilles de *P. pisocarpa*, récoltées par l'un de nous (T.S.) sur la côte Ouest de Sumatra en Janvier 1980. Les alcaloïdes totaux (2,62% dans les écorces, 0,21% dans les feuilles) ont été extraits selon les méthodes usuelles. Ces alcaloïdes totaux ont été ensuite séparés en alcaloïdes dimères et monomères, par passage sur colonne de Sephadex LH 20 (éluant: $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$, 3:7). Trois groupes d'alcaloïdes (dimères, dimères + monomères, monomères) ont été ainsi obtenus et ont été, ensuite, chromatographiés séparément sur colonne et sur couches minces de silice qui ont permis d'isoler au total 35 alcaloïdes isoquinoléiques appartenant à divers types structuraux. Dix-sept d'entre eux sont des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines; ils sont décrits dans cette première partie et leur répartition dans les écorces et les feuilles de *P. pisocarpa* figure dans le Tableau 1. Les 18 autres alcaloïdes isolés feront l'objet d'une publication ultérieure.

Les bisbenzyltétrahydroisoquinoléines de *P. pisocarpa* sont toutes des biscoclaurines dont les deux unités monomères constitutives sont liées "queue-à-queue", mais elle se répartissent en deux groupes distincts selon la nature de cette liaison: liaison de type

¹Alcaloïdes des Annonacées 64, voir: D. Cortes, R. Hocquemiller, A. Cavé, et J. Saez, *J. Nat. Prod.*, **49**, 854 (1986).

²Travail réalisé dans le cadre d'une mission CNRS en janvier 1980 en Indonésie, avec le concours des botanistes du BIOTROP de Bogor.



- 1** *O*-méthylauricine: $R_1=R_2=R_3=R_4=CH_3$
2 dauricine: $R_1=R_2=R_3=CH_3$, $R_4=H$
3 popisine: $R_1=R_2=R_4=CH_3$, $R_3=H$
4 popisidine: $R_1=R_3=R_4=CH_3$, $R_2=H$
5 popidine: $R_1=H$, $R_2=R_3=R_4=CH_3$
6 popisopine: $R_1=R_3=H$, $R_2=R_4=CH_3$
7 popisonine: $R_1=R_2=H$, $R_3=R_4=CH_3$
8 dauricoline: $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=CH_3$
9 *N*-oxy *O*-méthylauricine: **1**, N^+-O^-
10 *N'*-oxy *O*-méthylauricine: **1**, N'^+-O^-

diaryléther C-11—O—C-12' pour le premier groupe, liaison de type biphenylique C-11—C-11' pour le second.

Parmi les 10 alcaloïdes du premier groupe, trois sont connus; ils ont été identifiés à la *O*-méthylauricine (**1**), la dauricine (**2**), et la dauricoline (**8**) par examen de leurs données spectrales et de leurs constantes physiques (**4,5**) et par comparaison à des témoins. Les 7 autres dimères sont nouveaux; ce sont la popisine (**3**), la popisidine (**4**), la popidine (**5**), la popisopine (**6**), la popisonine (**7**), la *N*-oxy *O*-méthylauricine (**9**), et son isomère *N'*-oxy *O*-méthylauricine (**10**). Les données rmn ¹H de ces alcaloïdes figurent dans le Tableau 2 et les données rmn ¹³C de **1** et de **7** sont reportées dans le Tableau 3.

TABLEAU 1. Bisbenzyltétrahydroisoquinoléines de *Popovia pisocarpa*

Bisbenzyltétrahydroisoquinoléines	Teneur (pour mille)	
	dans les écorces	dans les feuilles
<i>Bisbenzyltétrahydroisoquinoléines à un pont diaryléther</i>		
<i>O</i> -méthylauricine (1)	2,77	0,014
dauricine (2)	0,06	0,001
popisine (3)	0,03	—
popisidine (4)	2,80	0,004
popidine (5)	0,03	—
popisopine (6)	2,16	0,077
popisonine (7)	0,16	0,005
dauricoline (8)	0,04	0,003
<i>N</i> -oxy <i>O</i> -méthylauricine (9)	—	—
<i>N'</i> -oxy <i>O</i> -méthylauricine (10)	—	—
<i>Bisbenzyltétrahydroisoquinoléines à un pont biphenylique</i>		
pisopowine (11)	0,04	—
pisopowidine (12)	0,03	—
pisopowiarine (13)	0,11	—
pisopowertine (14)	0,02	—
pisopowiaridine (15)	0,07	—
pisopowamine (16)	0,02	—
nor-2' pisopowiaridine (17)	0,01	—

TABLEAU 2. R_{MN} ¹H des Bisbenzyltétrahydroisoquinoléines à un Pont Ether-Oxyde: 3-7, 9, 10

Prottons	Alcaloïdes				
	3 ^a	4+5 ^b	6 ^a	7 ^a	9+10 ^{a,d}
N'-CH ₃ (s)	2,44	2,43	2,44	2,48	2,53; 3,32
N-CH ₃ (s)	2,48	2,49	2,48	2,54	3,27; 2,50
OCH ₃ en 7 et 7' (s) . .	3,57 (3H)	3,56; 3,57	3,56 (3H)	3,58 (6H)	3,51; 3,51; 3,58; 3,59
OCH ₃ en 6, 6' et 12 (s)	3,80 (9H)	3,74; 3,76 (6H) (6H)	3,80 (6H)	3,82	3,76-3,82
H en 5 et 5' ^d (s)	6,48; 6,52	5,88; 6,00; 6,03; 6,08	6,42; 6,50	6,47; 6,56	6,55; 6,47; 6,57; 6,53
H en 8 et 8' ^d (s)	5,98; 6,08	6,4	6,05; 6,28	5,98; 6,00	6,04; 6,09; 6,26; 6,30
H en 10 (d) ^c	6,79		6,56	6,53	
H en 13 (d)	6,80		6,83	6,85	
H en 14 (dd)	6,67		6,76	6,77	
H en 11' et 13' (d) ^c . .	6,80		6,74	6,56	
H en 10' et 14' (d) . .	6,98	7,1	7,01	6,97	7,2

^aCDCl₃, 250 MHz.^bCDCl₃, 60 MHz.^cJ *ortho*=8 Hz, J *meta*=2 Hz.^dLes valeurs correspondent à l'une ou l'autre des positions indiquées.

La popisine (**3**), amorphe, [α]²⁰D = 148° (MeOH), répond à la formule brute C₃₈H₄₄N₂O₆ (M⁺ 624). Le spectre de r_{MN} ¹H indique la présence de deux N-méthyle (2s à 2,44 et 2,48 ppm) et de quatre méthoxyles en 2 singulets, l'un à 3,57 ppm (3H, OCH₃-7 ou 7') et l'autre à 3,80 ppm (9H, OCH₃-6, -6' et -12); on note de plus la présence des systèmes ABX (H en 10, 13, 14) et AA'BB' (H en 10', 11', 13', 14') caractéristiques des protons aromatiques des cycles benzyliques dans les dimères du type de la dauricine. Les pics importants observés sur le sm à *m/z* 206 et 192 correspondent respectivement aux fragments **a** et **b** (**4**). La présence d'une fonction phénolique est indiquée par l'obtention d'un dérivé monoacétylé, et la O-méthylation de **3** conduit à la O-méthyldauricine (**1**), confirmant ainsi le squelette de **3** et établissant sa configuration absolue 1-*R*, 1'-*R*. Enfin, la coupure réductrice du dérivé O-éthylé de la popisine (**3**) par le sodium dans l'ammoniac liquide (4, 6, 7) fournit deux monomères, identifiés respectivement à la *R*-(−)-O-méthylarmépavine et à la *R*-(−)-O-éthyl-7 N-méthylcoclaurine, ce qui permet de placer en 7' l'hydroxyle phénolique de la popisine (**3**) et de confirmer sa configuration absolue 1-*R*, 1'-*R*.

Les structures des quatre dimères **4**, **5**, **6**, et **7** ont été établies de la même manière, d'une part par O-méthylation conduisant dans tous les cas à la O-méthyldauricine (**1**), d'autre part par coupure réductrice au moyen du sodium dans l'ammoniac liquide permettant, après identification des monomères formés, de placer les hydroxyles phénoliques de ces dimères et de confirmer leur configuration absolue 1-*R*, 1'-*R*. Il est à noter qu'il n'a pas été possible de séparer l'un de l'autre les deux isomères **4** (popisidine) et **5** (popidine) dans lesquels l'hydroxyle phénolique est respectivement en 6' et en 6, et la coupure réductrice par Na/NH₃ liquide a dû être réalisée sur leur mélange (proportions approximatives déterminées par r_{MN} ¹H et sm, **4**:**5**=1:2).

La N-oxy O-méthyldauricine (**9**) et la N'-oxy O-méthyldauricine (**10**) ont été également isolées en mélange (proportions approximatives déterminées par r_{MN} ¹H: **9**:**10**=10:7 ou 7:10). La présence de la fonction N-oxy est attestée par le sm (ic) qui

TABLEAU 3. Rmn ^{13}C des Bisbenzyltétrahydroisoquinoléines à un Pont Ether-Oxyde **1** et **7** (CDCl_3 , 25,2 MHz)

Carbones	Alcaloïdes			
	1^a		7^a	
	A	B	A	B
C-1	64,1	64,2	64,4	64,4
C-3	46,2	46,4	46,0	46,2
C-4	24,9	24,9	24,4	24,4
C-4a	125,6	125,2	125,8	125,6
C-5	110,7	110,4	114,6	114,6
C-6	146,7	145,8	144,1	144,1
C-7	146,7	145,8	144,4	144,4
C-8	110,7	110,4	110,6	110,6
C-8a	128,4	128,5	127,2	127,2
C- α	39,5	39,7	39,9	39,9
C-9	132,3	133,1	132,5	133,4
C-10	116,0	130,2	116,6	130,5
C-11	143,8	112,0	144,3	112,3
C-12	149,1	155,8	149,3	155,8
C-13	116,0	122,0	116,6	121,9
C-14	125,6	130,2	125,6	130,5
N-méthyle	42,0 (2)		41,8 (2)	
0-méthyle	55,0 (2)		55,2 (2)	
	55,1 (2)		55,8	
	55,4			

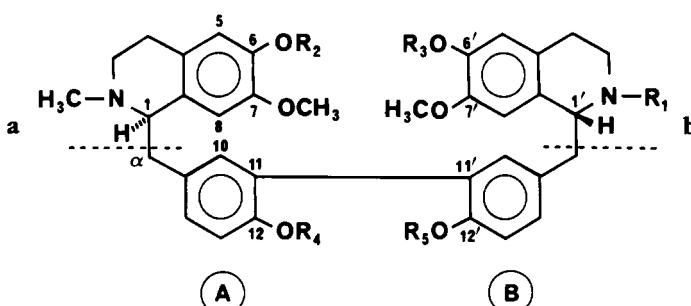
^aPour les carbones numérotés de C-1 à C- α , il y a indétermination quant à l'attribution des valeurs entre les parties **A** et **B** du dimère.

présente un pic moléculaire à 16 u.m.a. de plus que celui de la 0-méthyldauricine (**1**), et confirmée par la réduction du mélange **9+10** au moyen du zinc chlorhydrique fournit un seul produit identique à la 0-méthyldauricine. Du fait de la présence du N-oxy, on observe sur le spectre de rmn ^1H du mélange la présence de deux N-méthyle à position normale et de deux autres N-méthyle fortement déblindés, à 3,27 et 3,32 ppm; de même, on observe les multiplets des H-1' de **9** et H-1 de **10** à 4,01 et 3,94 ppm, tandis que les H-1 de **9** et H-1' de **10**, en α des groupes N-oxy, sont déblindés à 4,64 et 4,71 ppm. Dans **9** et dans **10**, le fort déblindage ($\approx 0,8$ ppm) observé pour les deux N-méthyle des groupes N-oxy pourrait indiquer que, dans les deux cas, les H-1' et H-1 sont du côté opposé aux N-oxy (8).

Le deuxième groupe de bisbenzyltétrahydroisoquinoléines isolées de *P. pisocarpa* est représenté par 7 alcaloïdes nouveaux: pisopowine (**11**), pisopowidine (**12**), pisopowiarine (**13**), pisopowertine (**14**), pisopowiaridine (**15**), pisopowamine (**16**), et nor-2' pisopowiaridine (**17**). Ils appartiennent à un type structural original de dimère dans lequel deux unités cochlaurine sont liées "queue-à-queue" par une seule liaison biphenylique entre C-11 et C-11', sans aucun pont éther supplémentaire comme c'est le cas dans des alcaloïdes connus du type de la funiférine ou de la tiliacorine (4,5). Les spectres uv de ces 7 alcaloïdes révèlent un squelette benzyltétrahydroisoquinoléique, par des maximums d'absorption vers 208, 228 ép., et 286 nm. Les sm indiquent des masses moléculaires comprises entre 652 et 596, avec des pics de base à *m/z* 206 et/ou 192, et sont caractéristiques de bisbenzyltétrahydroisoquinoléines à un seul pont. Les spectres de rmn ^1H montrent la présence de un ou deux N-méthyle vers 2,6 ppm, de deux protons en 5 et 5' vers 6,6 ppm et de deux protons en 8 et 8'; on observe de sur-

croît six protons aromatiques en deux systèmes ABX (H en 10, 13, et 14; 10', 13', et 14') et un nombre variable de méthoxyles. L'acétylation indique le nombre d'hydroxyles phénoliques présents dans ces molécules. La nature biphenylique de la liaison entre les carbones 11 et 11' est déduite de la formule brute de ces dimères et des données précédentes, ainsi que des spectres de rmn ^{13}C (voir Tableaux 4 et 5).

La description de la pisopowine (**11**) a fait l'objet d'une note préliminaire (9); c'est une bisbenzyltétrahydroisoquinoléine *N,N'*-diméthylée symétrique, liée en C-11—C-11', comportant six méthoxyles en 6, 6', 7, 7', 12 et 12'. Sa structure a été déduite de ses données spectrales et confirmée par dégradation oxydative. Traitées par le nitrate de cérium et d'ammonium dans AcOH à chaud (10), la pisopowine (**11**) est en effet scindée au niveau de ses deux liaisons benzyliques et l'on isole d'une part le diméthoxy-2,2' diphényldicarboxaldéhyde-5' (11-13), d'autre part la diméthoxy-6,7 *N*-méthyltétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (10).



- 11** pisopowine: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=\text{CH}_3$
12 pisopowidine: $R_1=R_3=R_4=R_5=\text{CH}_3$, $R_2=\text{H}$
13 pisopowiarine: $R_1=R_4=R_5=\text{CH}_3$, $R_2=R_3=\text{H}$
14 pisopowetine: $R_1=R_2=R_3=\text{CH}_3$, $R_4=R_5=\text{H}$
15 pisopowiariidine: $R_1=R_4=\text{CH}_3$, $R_2=R_3=R_5=\text{H}$
16 pisopowamine: $R_1=R_4=R_5=\text{H}$, $R_2=R_3=\text{CH}_3$
17 nor-2' pisopowiariidine: $R_1=R_2=R_3=R_5=\text{H}$, $R_4=\text{CH}_3$

Les alcaloïdes dimères **12-17** ne diffèrent de la pisopowine (**11**) que par la non-méthylation de certaines de leurs fonctions oxygénées ou azotées. Traitées par le CH_2N_2 , la pisopowidine (**12**), la pisopowiarine (**13**), la pisopowetine (**14**), et la pisopowiariidine (**15**) donnent un dérivé 0-méthylé identique à la pisopowine (**11**). La position des hydroxyles phénoliques (**12**: OH en 6; **13**: OH en 6 et 6'; **14**: OH en 12 et 12'; **15**: OH en 6, 6', et 12') est déduite des fragmentations observées en sm et des données rmn. La pisopowamine (**16**) et la nor-2' pisopowiariidine (**17**) sont transformées par *N*-méthylation (HCHO , NaBH_4) respectivement en pisopowetine (**14**) et en pisopowiariidine (**15**). Dans le cas de (**17**), les données de rmn ^1H et de masse ont montré qu'un méthoxyle était présent en 12 ou en 12', l'autre position étant occupée par une fonction phénolique; l'observation d'effets nucléaires Overhauser a permis de placer le méthoxyle en 12, sur l'unité coclaurine *N*-méthylée ($6,57 \text{ ppm} \leftrightarrow 3,73, 4,14$ et $6,28 \text{ ppm}$; $6,28 \rightarrow 6,57$; $5,41 \rightarrow 3,25$; $3,92 \rightarrow 6,98$).

La pisopowine (**11**) et les six autres dimères du même type, **12-17**, possèdent la même configuration absolue; leurs pouvoirs rotatoires sont tous de même signe (négatif) et de valeurs absolues assez proches, et leurs courbes de dc présentent des caractéristiques identiques. La configuration absolue au niveau des carbones 1 et 1' ne peut pas être ici déterminée par la méthode classique de coupure réductrice par Na/NH_3 liquide en raison de la présence de la liaison biphenyle. Les courbes de dc des dimères **11-17** sont comparables à celles de la série de la 0-méthyldauricine (**1**), de configuration ab-

TABLEAU 4. R_{MN}¹H des Bisbenzyltétrahydroisoquinoléines à un Pont Biphenylique: 11-17

Protons	Alcaloïdes						
	11 ^a	12 ^a	13 ^b	14 ^c	15 ^c	16 ^d	17 ^e
N-CH ₃ , en 2 et 2' (s)	2,61 (6H)	2,57 (6H)	2,62 (6H)	2,45 (6H)	2,70; 2,73 (3H) (3H)	2,54 (3H)	2,64 (3H) —
OCH ₃ , en 6 et 6' (s)	3,83 (6H)	3,82 (3H)	—	3,74 (6H)	—	3,81; 3,85 (3H) (3H)	—
OCH ₃ , en 7 et 7' (s)	3,51 (6H)	3,39; 3,52 (3H) (3H)	3,42 (6H)	3,43 (6H)	3,39; 3,47 (3H) (3H)	3,46; 3,66 (3H) (3H)	3,25; 3,73 (3H) (3H)
OCH ₃ , en 12 et 12' (s)	3,73 (6H)	3,71; 3,74 (3H) (3H)	3,71 (6H)	—	3,90 (3H)	—	3,92 (3H) (3H)
H en 5 et 5' (s)	6,56 (2H)	6,58; 6,65 (2H)	6,62 (2H)	6,50 (2H)	6,62 (2H)	6,59; 6,63 (2H)	6,57; 6,67 (2H)
H en 8 et 8' (s)	5,94 (2H)	5,69; 6,00 (2H)	5,71 (2H)	5,98 (2H)	5,47; 5,52 (2H)	5,88; 6,53 (2H)	5,41; 6,57 (2H)
H en 10 (d) ^f	6,98 (2H)	6,54 (2H)	6,52 (2H)	6,93 (2H)	6,27 (2H)	6,79 (2H)	6,37 (2H)
H en 13 (d)	6,82 (2H)	6,90 (2H)	6,78 (2H)	6,69 (2H)	6,91 (2H)	6,88 (2H)	6,98 (2H)
H en 14 (dd)	6,96 (2H)	7,14 (2H)	6,98 (2H)	6,86 (2H)	7,04 (2H)	6,98 (2H)	7,23 (2H)
H en 10' (d) ^f	6,98 (2H)	6,81 (2H)	6,52 (2H)	6,93 (2H)	6,37 (2H)	6,88 (2H)	6,28 (2H)
H en 13' (d)	6,82 (2H)	6,75 (2H)	6,78 (2H)	6,69 (2H)	6,95 (2H)	6,86 (2H)	6,99 (2H)
H en 14' (dd)	6,96 (2H)	6,85 (2H)	6,98 (2H)	6,86 (2H)	7,10 (2H)	7,04 (2H)	7,19 (2H)

^aCDCl₃, 250 MHz.^bCDCl₃, 90 MHz.^cCDCl₃-CD₃OD 5%, 250 MHz.^dCDCl₃-CD₃OD 10%, 250 MHz; H-1': m à 4,14 ppm.^eCDCl₃, 500 MHz; H-1': m à 4,14 ppm.

^fJ_{ortho}=8 MHz, J_{meta}=2 Hz; pour 15 et 16 les valeurs de H-10, H-13, H-14 sont interchangeables avec celles de H-10', H-13', H-14', respectivement; pour 11, 12, et 17 ces valeurs ont été attribuées à la suite d'expérimentations nOe.

TABLEAU 5. R_{MN} ¹³H des Bisbenzyltétrahydroisoquinoléines à un Pont Biphenylique: 11, 12, 13, 15

Carbones	Alcaloïdes					
	11 ^a		12 ^{a,c}		13 ^a	
	A=B	A	B	A=B	A	B
C-1	64,6	65,2		64,9	65,0	64,5
C-3	46,2	46,0		46,6	45,7	44,8
C-4	24,8	24,2		25,3	23,9	23,3
C-4a	124,8	126,5		124,7	125,5	124,4
C-5	111,0	111,5		111,2	111,1	111,2
C-6	146,1	144,4		146,7	144,2	144,3
C-7	147,3	144,7		147,8	144,4	144,4
C-8	111,0	110,8		111,4	110,7	111,0
C-8a	128,1	128,4		128,5	127,9	126,8
C- α	39,9	41,4		39,9	40,6	39,6
C-9	130,9	131,6		131,5	131,4	131,8
C-10	132,4	133,7		132,9	133,5	133,2
C-11	127,5	127,5		127,7	126,9	125,3
C-12	155,4	155,8		155,7	155,6	154,0
C-13	111,0	115,2		111,6	115,0	114,8
C-14	129,7	129,8		129,9	129,6	129,7
NCH ₃	42,0		42,6 (2)	41,5	40,7 (2)	
OCH ₃	55,5 (2)	55,2	55,6	55,8	55,7	54,7
	55,2		55,9 (2)	56,0	54,6	

^aCDCl₃, 25,2 MHz.^bCDCl₃+CD₃OD 5%, 25,2 MHz.^cPour les carbones numérotés de C-1 à C- α , il y a indétermination quant à l'attribution des valeurs entre les parties **A** et **B** du dimère.

solue 1-*R*, 1'-*R*. Bien qu'il ne soit pas possible d'extrapoler avec certitude de la série C-11—O—C-12' à la série C-11—C-11', ces faits constituent une forte présomption en faveur d'une configuration identique 1-*R*, 1'-*R*, des dimères **11-17**. Cette configuration est confirmée par comparaison de leurs courbes de dc avec celle du dimère biphenylique obtenu à partir de l'antioquine, dont la configuration 1-*S*, 1'-*R*, a été établie de façon certaine par corrélation chimique et étude cristallographique (14).

Les structures de la pisopowine (**11**) et des six dimères apparentés sont intéressantes car ce sont les premières bisbenzyltétrahydroisoquinoléines naturelles dont les deux unités monomères constitutives ne sont unies l'une à l'autre que par une liaison carbone-carbone. Il est à noter que ces alcaloïdes, présents dans les écorces de *P. pisocarpa*, n'ont pas été trouvés dans les feuilles. D'un point de vue biogénétique, il a été suggéré en 1957 par Barton et Cohen (15) que des unités de type cochlaurine pouvaient conduire, par dimérisation, à des biphenyl-bisbenzylisoquinoléines de squelette identique à celui de la pisopowine. On peut considérer que des dimères biphenyliques du même type que ceux de *P. pisocarpa* seraient des intermédiaires—non encore isolés dans d'autres espèces—menant, d'abord par couplage oxydatif intramoléculaire à des alcaloïdes de type funiférine, chez lesquels la perte d'un méthoxyle engendrerait ensuite un système dibenzodioxine conduisant ainsi aux alcaloïdes de type tiliacorine (16, 17).

PARTIE EXPERIMENTALE

Points de fusion déterminés sur microscope Reichert. Pouvoirs rotatoires mesurés sur polarimètre Schmidt-Haensch, type Polartronic I (raie D du sodium, 20°). Spectres enregistrés sur les appareils suivants: uv, Unicam SP 1800; ir, Perkin-Elmer 257; rmn ^1H Varian 90 MHz ou Cameca 250 MHz; rmn ^{13}C Varian CFT 20 (25,2 MHz); sm, VG Micromass 70; dc, Auto-Dichrograph Mark V. Chromatographies sur colonne réalisées sur Kieselgel 60 (Merck 7734) ou 60 H (Merck 7736); ccm analytiques sur DC Alufolien Kieselgel 60 F 254 (Merck 554); ccm préparatives sur Kieselgel 60 GF 254 (Merck 7730).

MATERIEL VEGETAL.—Les écorces et les feuilles de *P. pisocarpa* ont été récoltées à Sungai Kuyung, près d'Indrapura, sur la côte ouest de Sumatra, en Janvier 1980, sur des plantes en fleurs et en fruits, à une altitude 100 m environ. Des échantillons d'herbier sont déposés sous la référence Sévenet 1871 SK 7, à l'Herbarium de Bogor et au Museum National d'Histoire Naturelle de Paris.

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.—**Écorces.**—La poudre sèche des écorces de *P. pisocarpa* (1,71 kg) est dégraissée par l'éther de pétrole 40-65° (résidu non alcaloïdique). Le marc, alcalinisé par NH_4OH 10%, est extrait en Soxhlet par CH_2Cl_2 jusqu'à réaction de Mayer négative. L'extrait concentré est épuisé par HCl 5%. Les phases aqueuses, alcalinisées par NH_4OH , sont extraites par CH_2Cl_2 . Après lavage par H_2O , séchage sur Na_2SO_4 , évaporation de CH_2Cl_2 , on obtient les alcaloïdes totaux (45 g; 2,62%). Les alcaloïdes totaux, par fractions de 6 g, sont dissous dans 150 ml de $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (3:7) et déposés sur une colonne de Sephadex LH 20 (250 g) préparée dans le même mélange de solvants. Les fractions élues par $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (3:7) sont réunies en trois groupes contenant respectivement des dimères, des dimères et des monomères, des monomères. Chaque groupe est ensuite chromatographié plusieurs fois de suite sur colonnes de silice et sur couches préparatives de silice (solvant d'élution: CHCl_3 renfermant de 1 à 10% de MeOH et de 0,5 à 1% de NH_4OH) jusqu'à séparation de tous les alcaloïdes. Seules sont décrites ici les bisbenzyltétrahydroisoquinoléines.

Feuilles.—Les feuilles broyées (1,44 kg) subissent un traitement identique et fournissent 3,0 g d'alcaloïdes totaux (0,21%); la séparation des alcaloïdes est réalisée de la même manière que dans le cas des écorces.

0-METHYLDauricine (1**), Dauricine (**2**), Dauricoline (**8**).**—Les données spectrales et les constantes physiques sont conformes à celles déjà décrites (4,5).

Popisine (3**).**— $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$; amorphe $[\alpha]_D -148^\circ$ (MeOH, $c=1$); uv λ max EtOH (log ϵ) 208 (4,64), 228 ép. (4,36), 285 (3,91); sm (ic- NH_3) m/z (%) 625 ($\text{M}^+ + 1$, 51), 434 (21), 420 (25), 206 (100), 192 (77); dc $\Delta\epsilon$ MeOH (λ nm) -33,2 (212), -24,2 (226), 0 (248), +0,6 (252), 0 (275), -6,2 (290).

Dérivé monoacétyle.—Sm (ic- NH_3) m/z 667 ($\text{M}^+ + 1$, 51), 625 (7), 476 (7), 234 (57), 206 (100), 192 (24).

0-Ethyl-7' Popisine.—16 mg de **3** traités par le diazoéthane selon la technique usuelle (7) fournissent 17 mg du dérivé 0-éthyl-7': rmn ^1H : 1,33, t, CH_3 ; 3,85, q, CH_2 .

COUPURE DE LA *O*-ETHYL-7' POPISINE PAR Na/NH_3 LIQUIDE.—A une solution de 17 mg de *O*-éthyl-7' popisine dans 1 ml de THF sec et 20 ml de NH_3 liquide, à -40° , on ajoute petit à petit sous agitation 0,2 g de Na (persistance de la coloration bleue du milieu réactionnel pendant 30 min à -40°), puis on laisse évaporer NH_3 à température ambiante. Le traitement habituel du résidu (6) fournit 5,7 mg de *R*($-$)-*O*-méthylarmépavine ($[\alpha]_D = -76^\circ$, MeOH, $\epsilon = 0,5$) et 2 mg de *R*($-$)-*O*-éthyl-7 *N*-méthylcoclaurine ($[\alpha]_D = -60^\circ$, MeOH, $\epsilon = 0,17$) après purification sur ccm.

MÉLANGE POPISIDINE (4)-POPIDINE (5).— $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$; amorphe, $[\alpha]_D = -128^\circ$ (MeOH, $\epsilon = 1$); uv (EtOH) 208, 228 ép., 282; sm (ic- NH_3) m/z 625 ($\text{M}^+ + 1$; 61), 434 (4), 420 (3), 206 (100), 192 (88). La coupure du mélange des dérivés 0-éthylés (80 mg) de 4 et de 5, en solution dans le THF (4 ml), par le Na (0,5 g) dans NH_3 liquide (40 ml), fournit d'une part le mélange des bases non phénoliques (33,8 mg): *R*($-$)-*O*-méthylarmépavine et *R*($-$)-*O*-éthyl-6 *N*,*O*-4'-diméthylisococlaurine, d'autre part le mélange des bases phénoliques (35,5 mg): *R*($-$)-armépavine et *R*($-$)-*O*-éthyl-6 *N*-méthylisococlaurine (identification par mesure de l' $[\alpha]_D$ et par sm).

POPISOPINE (6).— $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$; amorphe, $[\alpha]_D = -119^\circ$ (MeOH, $\epsilon = 1$); uv (EtOH) 208 (4,65), 228 ép. (4,37), 286 (3,92); sm (ic- NH_3) 611 ($\text{M}^+ + 1$; 71), 420 (19), 192 (100); dc (MeOH) $-25,4$ (213), $-19,7$ (227), 0 (246), $+1,7$ (251), 0 (277), $-4,4$ (290). Le traitement de 19 mg du dérivé 0,0-diéthylé de 6 par Na dans NH_3 liquide fournit 4,6 mg de *R*($-$)-*O*-éthyl-6 *N*,*O*-4'-diméthylisococlaurine ($[\alpha]_D = -67^\circ$, MeOH, $\epsilon = 0,4$) et 2 mg de *R*($-$)-*O*-éthyl-7 *N*-méthylcoclaurine ($[\alpha]_D = -50^\circ$, MeOH, $\epsilon = 0,17$).

POPISONINE (7).— $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9$; amorphe, $[\alpha]_D = -118^\circ$ (MeOH, $\epsilon = 1$); uv (EtOH) 208 (4,66), 229 ép. (4,44), 286 (3,93); sm (ic- NH_3) 611 ($\text{M}^+ + 1$; 54), 420 (12), 192 (100), 177 (5); dc (MeOH) $-12,5$ (222), $-13,2$ (230), 0 (247), $+2,7$ (254), $+3,7$ (282), 0 (292), $-1,5$ (298). Le traitement de 57 mg du dérivé 0,0-diéthylé de 7 par Na/ NH_3 liquide donne 22 mg de *R*($-$)-*O*-éthyl-6 *N*,*O*-4'-diméthylisococlaurine ($[\alpha]_D = -90^\circ$, MeOH, $\epsilon = 1$) et 25 mg de *R*($-$)-*O*-éthyl-6 *N*-méthylisococlaurine ($[\alpha]_D = -92^\circ$, MeOH, $\epsilon = 1$).

MÉLANGE *N*-OXY 0-METHYLD AURICINE (9)-*N'*-OXY 0-METHYLD AURICINE (10).— $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7$; amorphe, $[\alpha]_D = -138^\circ$ (MeOH), $\epsilon = 0,5$; uv (EtOH) 209 (4,41), 230 ép. (4,20), 285 (4,13); sm (ic- NH_3) 655 ($\text{M}^+ + 1$; 1), 654 ($\text{M}^+ + 2$), 653 (5), 640 (12), 639 (28), 448 (4), 434 (5), 206 (100), 204 (12), 192 (15), 190 (14).

REDUCTION DU MÉLANGE 9+10.—Une solution de 21 mg du mélange de 9+10 dans 3 ml de MeOH est agitée, 15 h à température ambiante, en présence de 30 mg de poudre de Zn et 0,5 ml de HCl concentré. Après évaporation du MeOH et alcalinisation par NH_4OH , on extrait par CH_2Cl_2 ; on obtient 14 mg d'un seul produit identique à la 0-méthylauricine (1) (ccm, rmn ^1H et $[\alpha]_D$).

PISOPOWINE (11).— $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6$; amorphe, $[\alpha]_D = -152^\circ$ (MeOH, $\epsilon = 0,4$); uv (EtOH) 209 (4,68), 228 ép. (4,49), 288 (4,03); sm (ie) 652 ($\text{M}^+ + 0,1$), 651 (0,2), 446 (0,2), 445 (0,3), 206 (100), 192 (3); sm haute résolution $\text{M}^+ - 1$: 651, 3450; calc. 651, 3434; dc (MeOH) $-27,0$ (217), 0 (254), $+0,9$ (275), 0 (280), $-5,0$ (292).

COUPURE OXYDATIVE DE LA PISOPOWINE (11) PAR LE NITRATE DE CÉRIUM ET D'AMMONIUM.—A une solution de 30,8 mg (0,045 mmol) de 11 dissous dans 5 ml de AcOH à 50%, on ajoute goutte à goutte, en chauffant au bain-marie, une solution contenant 0,225 g (0,41 mmol) de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ et 30 mg de AcONa dans 5 ml de AcOH à 50%. Le mélange est chauffé sous agitation au bain-marie pendant 5 min. Après évaporation du solvant, on ajoute 3 ml de H_2SO_4 à 10%, puis on extrait par CHCl_3 . L'extrait, lavé à l' H_2O , séché sur Na_2SO_4 , évaporé à sec, donne 15 mg du dialdéhyde. La phase aqueuse acide précédente, alcalinisée par l'ammoniaque, puis diluée par MeOH (5 ml), est réduite par NaBH_4 (20 mg). Le MeOH est évaporé, puis extrait par CHCl_3 . L'extrait CHCl_3 , après traitement usuel, livre 14 mg de la *N*-méthyltétrahydroisoquinoléine.

DIMETHOXY-2,2' DIPHENYLDICARBOXALDEHYDE-5,5'.—Cristallise de l'hexane; F 130-132°, litt. 130° (11), 134-136° (13); ir (KBr): 1680 cm^{-1} ; uv (EtOH) 234 (4,18), 278 (4,29); sm 270 ($\text{M}^+ + 100$), 269 (52), 134,5 (8), 134 (22); rmn ^1H (CDCl_3) 3,83, s, 6H, 2 OMe; 7,03, d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3 et H-3'; 7,70 d, $J = 2,4$ Hz, 2H, H-6 et H-6'; 7,84, dd, $J = 8,4$ et 2,4 Hz, 2H, H-4 et H-4'; 9,85, s, 2H, 2 CHO (12).

DIMETHOXY-6,7 *N*-METHYL TETRAHYDRO-1,2,3,4 ISOQUINOLEINE.—Cristallise de l'hexane; F 55-60°, litt. 83-84° (10), rmn ^1H (CDCl_3) 2,42, s, 3H, NMe; 2,5-3,0, m, 4H aliphatiques; 3,48, s, 2H, CH_2 -1; 3,80, s, 6H, 2 OMe; 6,47 et 6,56, 2s, 2H, H-5 et H-8 (10).

PISOPOWIDINE (12).— $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$; amorphe, $[\alpha]_D = -137^\circ$ (MeOH, $\epsilon = 1,2$); uv (EtOH) 208 (4,49), 228 ép. (4,19), 287 (3,73); sm (ic- NH_3) 639 ($\text{M}^+ + 1$; 27), 206 (60), 192 (100); dc (MeOH)

−23,5 (218), 0 (248), +2,0 (277), 0 (285), −4,0 (294). L'acétylation pyridinée de **12** conduit à une *O*-acétylpisopowidine; sm (ic-NH₃) 681 (M⁺ + 1; 80), 639 (20), 476 (4), 234 (47), 206 (100), 192 (63); rmn ¹H (CDCl₃) 2,23, s, 3H, OCOMe.

PISOPOWIARINE (13).—C₃₈H₄₄N₂O₆; F 187–188° (Me₂CO); [α]_D −112° (MeOH, *c*=1); uv (MeOH) 209 (4,58), 226 ép. (4,36), 288 (3,91); sm (ic-NH₃) 625 (M⁺ + 1; 0,9), 434 (19), 192 (100); dc (MeOH) −33,2 (220), 0 (252), +1,2 (255), +4,7 (280), 0 (288), −5,7 (296). Par acétylation de **13** dans la pyridine, on obtient une *O,O*-diacétylpisopowarine; sm (ic-NH₃) 709 (M⁺ + 1; 32), 667 (25), 476 (4), 434 (2), 234 (87), 192 (100); rmn ¹H (CDCl₃) 2,23, s, 6H, 2 OCOMe.

PISOPOWETINE (14).—C₃₈H₄₄N₂O₆; amorphe, [α]_D −80° (MeOH, *c*=0,2); uv (EtOH) 210 (4,74), 232 ép. (4,54), 284 (4,19); sm (ic-NH₃) 625 (M⁺ + 1; 4), 420 (10), 206 (100), 192 (18). L'acétylation de **14** est très lente et demeure incomplète après 24 h; le dérivé *O,O*-diacétyle est néanmoins isolé; sm (ic-NH₃) 709 (M⁺ + 1; 22), 667 (5), 504 (9), 462 (4), 206 (100); rmn ¹H (CDCl₃) 2,01, s, 6H, 2 OCOMe.

PISOPOWIARIDINE (15).—C₃₇H₄₂N₂O₆; F 184–185° (MeOH); [α]_D −78° (MeOH, *c*=1); uv (MeOH, *c*=1) 209 (4,75), 226 ép. (4,55), 288 (4,15); sm (ic-NH₃) 611 (M⁺ + 1; 12), 420 (21), 192 (100); dc (MeOH) −20,9 (213), −18,3 (229), 0 (248), +1,3 (253), +1,5 (275), 0 (279), −3,5 (289). Dérivé *O,O,O*-triacétyle; rmn ¹H (CDCl₃) 2,03, 2,22, 2,23, 3s, 3×3H, 3 OCOMe.

PISOPOWAMINE (16).—C₃₇H₄₂N₂O₆; amorphe, [α]_D −68° (MeOH, *c*=0,15); uv (EtOH) 208 (4,69), 228 ép. (4,38), 288 (3,92); sm (ic-NH₃) 611 (M⁺ + 1; 20), 420 (18), 406 (24), 206 (100), 192 (64). 13 mg de **16** en solution dans 1 ml de MeOH sont traités par 0,1 ml de HCHO 30% puis on réduit par NaBH₄; on obtient 11,3 mg de *N*-méthylpisopowamine identique à la pisopowetine (**14**).

NOR-2' PISOPOWIARIDINE (17).—C₃₆H₄₀N₂O₆; amorphe, [α]_D −46° (MeOH, *c*=0,33); uv (EtOH) 209 (4,30), 230 ép. (4,18), 289 (3,73); sm (ic-NH₃) 597 (M⁺ + 1; 100), 596 (4), 420 (4), 406 (4), 192 (96), 178 (65); dc (MeOH) −12,9 (226), 0 (247), +1,8 (253), 0 (264), +1,8 (280), 0 (288), −3,2 (296). 4 mg de **17**, traités comme indiqué ci-dessus pour **16**, donnent 3 mg de dérivé *N*-méthylé identique à la pisopowiaridine (**15**).

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur gratitude aux Dr. Ad. Cavé (INSERM-CNRS, Montpellier) et D. Davoust (UA 455 CNRS, Paris) pour la réalisation d'expérimentations nOe, à M.C. Mérienne (Faculté des Sciences d'Orsay) et Mme J. Mahuteau (UA 496 CNRS, Châtenay-Malabry) pour l'enregistrement de spectres rmn ¹H et ¹³C.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. Sinclair, *Gard. Bull. (Singapore)*, **14**, part 2, 149 (1955).
2. B. Verdcourt, *Kew Bull.*, **25**, 1 (1971).
3. S.R. Johns, J.A. Lamberton, C.S. Li, et A.A. Sioumis, *Aust. J. Chem.*, **23**, 363 (1970).
4. K.P. Guha, B. Mukherjee, et R. Mukherjee, *J. Nat. Prod.*, **42**, 1 (1979) (et références citées).
5. P.L. Schiff Jr., *J. Nat. Prod.*, **46**, 1 (1983) (et références citées).
6. S.T. Lu et I.S. Chen, *J. Chin. Chem. Soc.*, **24**, 187 (1977).
7. J.A. Marshall et J.J. Partridge, *J. Org. Chem.*, **33**, 4094 (1968).
8. M. Lavault, A. Fournet, H. Guinaudeau, et J. Bruneton, *J. Chem. Research (S)*, 248 (1955).
9. A. Jossang, M. Leboeuf, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **297**, Série II, 853 (1983).
10. I.R.C. Bick, J.B. Bremner, M.P. Cava, et P. Wiriyachitra, *Aust. J. Chem.*, **31**, 321 (1978).
11. L. Gattermann, *Liebigs Ann. Chem.*, **357**, 313 (1907).
12. M.P. Cava, K. Wakisaka, I. Noguchi, D.L. Edie, et A. Darocha, *J. Org. Chem.*, **39**, 3588 (1974).
13. E. Fujita, K. Fuji, et K. Tanaka, *J. Chem. Soc. (C)*, 205 (1971).
14. D. Cortes, J. Saez, R. Hocquemiller, A. Cavé, et Ad. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **48**, 76 (1985).
15. D.H.R. Barton et T. Cohen, "Festchrift A. Stoll," Birkhäuser, Basel, 1957, p. 177.
16. D.S. Bhakuni et A.N. Singh, *Tetrahedron*, **34**, 1409 (1978).
17. D.S. Bhakuni, A.N. Singh, et S. Jain, *Tetrahedron*, **37**, 2651 (1981).

Received 24 February 1986