

ALCALOÏDES DES ANNONACÉES, LIII¹. ALCALOÏDES DU *PSEUDOXANDRA* AFF. *LUCIDA* ETUDE DE L'ANTIOQUINE ET DE SES DÉRIVÉS

DIEGO CORTES, JAIRO SAEZ,² REYNALD HOCQUEMILLER, ANDRÉ CAVÉ

Laboratoire de Pharmacognosie, ERA 317 CNRS Faculté de Pharmacie, 92290 Chatenay-Malabry, France

et ADRIEN CAVÉ

Centre de Pharmacologie et Endocrinologie, INSERM-CNRS, 34033 Montpellier, France

ABSTRACT.—The structure of antioquine (**2**), a new bisbenzylisoquinoline alkaloid with a C-C bond isolated from *Pseudoxandra* aff. *lucida*, was established by spectroscopic and degradative studies.

Parmi les Annonacées, le genre *Pseudoxandra* est assez peu représenté puisque, selon Fries (1), il ne comporte que six espèces. Dans le cadre d'une étude systématique des alcaloïdes des Annonacées, nous nous sommes intéressés à une espèce colombienne appartenant à ce genre, espèce chez laquelle des tests chimiques préliminaires ont montré la présence d'alcaloïdes en quantité notable. L'espèce étudiée a été récoltée à San Luis (Antioquia), Colombie. Il s'agit d'un *Pseudoxandra* aff. *lucida* Fries (2).

Des écorces de ce *Pseudoxandra* aff. *lucida*, après dégraissage préalable à l'éther de pétrole, ont été extraits de façon classique les alcaloïdes avec un rendement de 1,5%. Un examen par chromatographie sur couche mince montre la présence de nombreux alcaloïdes dont deux sont très fortement majoritaires.

Une chromatographie sur colonne de silice a été réalisée en vue d'isoler ces deux alcaloïdes. Le premier, constituant environ 25% des alcaloïdes totaux, a été identifié suite à l'examen de ses données physiques et spectrales (F, $[\alpha]_D$, sm, rmn, uv, ir) à une bisbenzyltétrahydroisoquinoléine connue, l'obaberine (**1**) (3).

Le deuxième alcaloïde majoritaire, qui existe à une teneur approximativement égale à celle de l'obaberine, est un alcaloïde nouveau que nous avons appelé antioquine (**2**). Au cours de cet isolement, deux alcaloïdes minoritaires de polarités proches de celle de l'obaberine et de l'antioquine ont été obtenus purs, la seco-obaberine (**3**) (environ 0,2% des A.T.) et la sécantioquine (**4**) (environ 0,6% des A.T.).

L'antioquine (**2**) cristallise du MeOH sous forme d'aiguilles blanches, F=197°, $[\alpha]_D + 214^\circ$ (CHCl₃, c=0,9). La formule brute, C₃₇H₄₀N₂O₆, a été déduite de son spectre de masse. Le spectre uv de **2** est caractéristique d'une structure bisbenzyltétrahydroisoquinoléine (4) et ne présente aucune modification en milieu alcalin. Le spectre de ¹H rmn indique la présence de trois méthoxyles et de deux N-méthyles. L'existence de deux groupements phénoliques a été mise en évidence par l'acétylation en milieu pyridiné qui conduit à la diacétylantioquine (**5**). Toutefois, l'un des deux hydroxyles phénoliques est fort peu réactif comme le montrent les essais de O-méthylation par le CH₂N₂. En effet, en 24 h, on obtient la O-méthyl-7 antioquine (**6**) alors qu'un contact de dix jours avec un excès de CH₂N₂ est nécessaire pour obtenir la diméthylantioquine (**7**).

L'antioquine ne possède donc qu'une liaison diaryléther. Le spectre de masse, M⁺ 608, m/z 416 (M⁺ - 192) et m/z 381 (M⁺ - 227), est caractéristique d'une bisbenzyltétrahydroisoquinoléine Tête/Tête à deux ponts (5, 6). L'antioquine appartient donc au type IV des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines (3), caractérisé par une liaison biphénylique, ce que confirme un examen approfondi des spectres de rmn.

¹Pour la partie LII, voir Cortes *et al.* (13).

²Adresse permanente: Universidad de Antioquia, Departamento de Quimica, AA 1226 Medellín, Colombia.

La preuve de cette liaison biphenylique a été apportée par le traitement de la O-méthyl-7 antioquine **6** par le sodium dans l'ammoniac liquide qui conduit à une nouvelle bisbenzyltétrahydroisoquinoléine (**8**) ayant gagné deux uma et ne possédant qu'un seul pont. Le mauvais rendement de la réaction se justifie par la nature biphenylique du produit de départ (7, 8). La coupure oxydante par le nitrate de cerium ammoniacal (**9**) sur la diméthylantioquine (**7**) a permis de fixer sans ambiguïté la position des substituants et des liaisons aryléther et biphenylique. Lorsque cette oxydation est suivie d'une réduction par $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, on obtient la diamine (**9**) et une fraction non azotée constituée par le mélange du diacétal (**10**) et du diol (**11**). Il est à noter que la simple acidité de la silice permet d'obtenir à partir du diacétal (**10**) le dialdéhyde (**12**) par agitation. Le dialdéhyde (**12**) et le diol (**11**) ont été identifiés à des produits préparés antérieurement par synthèse (10). La diamine (**9**) est identique à celle préparée à partir de l'obabérine (**1**) dans les mêmes conditions (Figure 1). L'antioquine (**2**) est donc un isomère de la tiliagéine et de la phlébicine (**3**) dont elle diffère par l'emplacement de l'un ou des deux hydroxyles phénoliques.

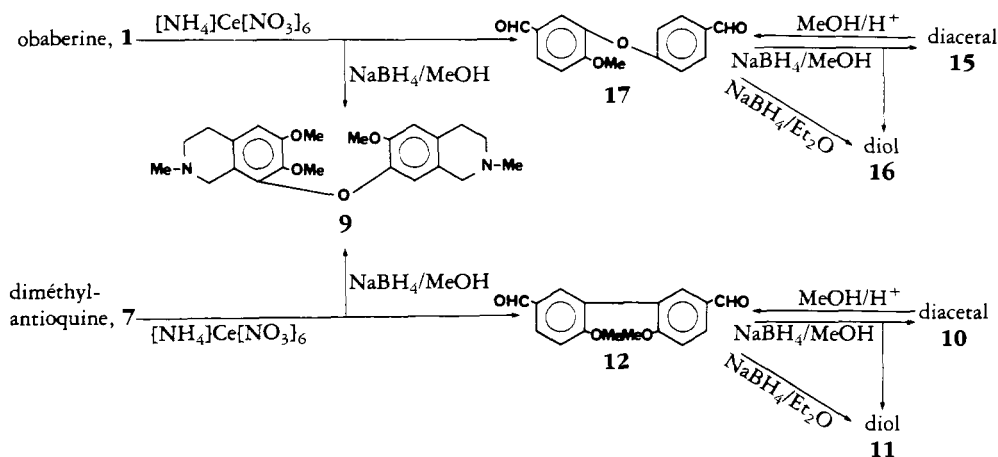


FIGURE 1. Dégradation oxydative de l'obabérine, (**1**) et de la diméthylantioquine (**7**) par $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$.

Le position de ces hydroxyles a été fixée en 7 et 12' suite à l'examen des spectres de ^1H -rnm effectués à 360 MHz avec l'aide d'expériences de découplages, de nOe (Figure 2) et de COSY (Figure 3). Tous les protons ont pu ainsi être attribués.

Cette structure explique la difficulté que nous avons observée pour obtenir le dérivé O-méthylé en 12' et l'aspect des spectres de ^1H rnm de la diméthylantioquine (**7**) et de la diacétylantioquine (**5**) sur lesquels tous les signaux apparaissent doublés à température ambiante. Des essais d'enregistrement du spectre de ^1H -rnm à température variable ont été réalisés sur la diacétylantioquine (**5**). Si le dédoublement des signaux est toujours observé à basse température (-45°), lorsque le spectre est enregistré à 90° en pyridine- d_5 , on constate une normalisation du spectre. Ceci s'explique par la difficulté de rotation de la molécule quand s'introduisent des groupes dans les positions 7 et 12'. Un effet semblable a été observé chez la thalsimine (**11**) justifié par l'existence de deux conformations à température ambiante.

Une preuve supplémentaire de la position de ces hydroxyles phénoliques a été apportée par la corrélation effectuée entre l'antioquine et la sécantioquine (**4**) l'un des alcaloïdes minoritaires isolé. En effet, la coupure par le $\text{KMnO}_4\text{-Me}_2\text{CO}$ (**12**) effectuée sur la diacétylantioquine (**5**) fournit un produit en tout point identique à la diacétylsécantioquine (**13**). La structure de la sécantioquine (**4**) a été précédemment décrite (**13**) et établie par examen des diverses données spectrales (uv, ir, dc, pmr, sm).

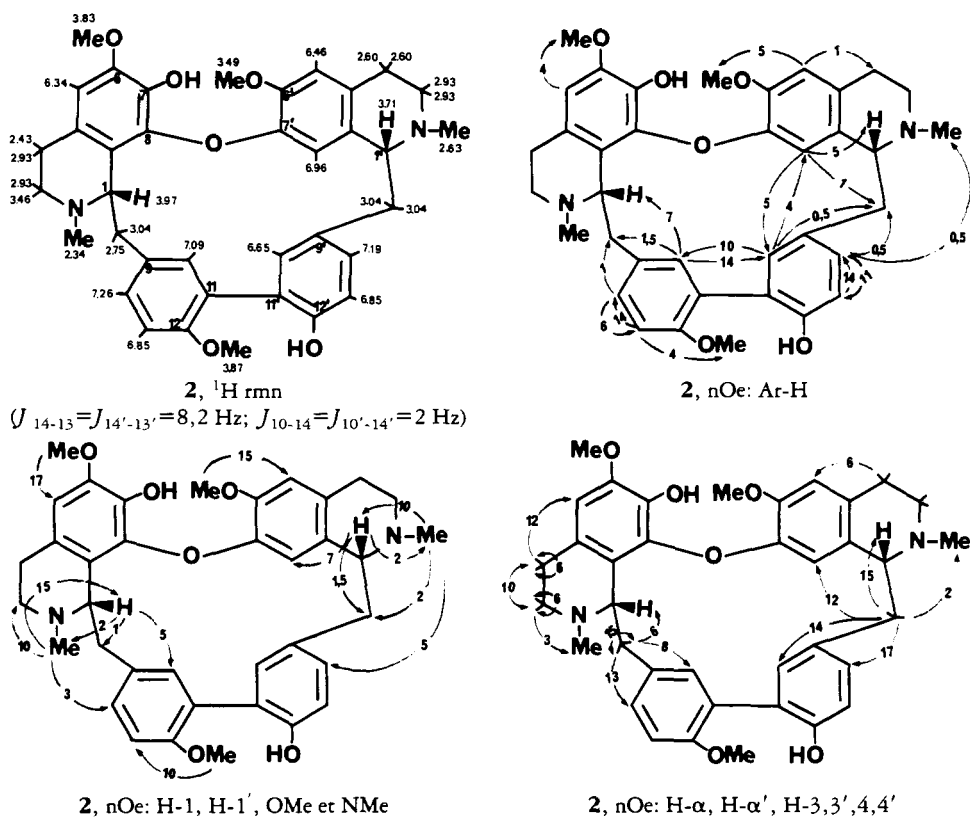


FIGURE 2. ^1H rnm et nOe (360 MHz) de l'antioquinone (2).

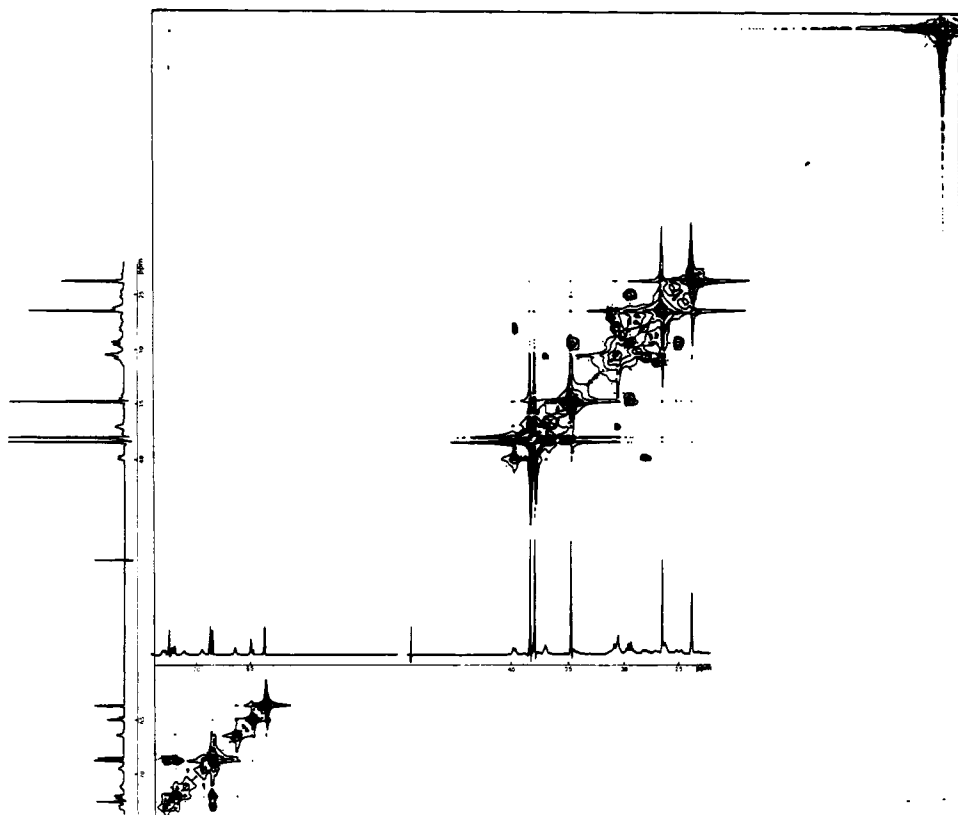
La relation a également été établie entre la diméthylantioquinone (7) et la diméthylsécantioquinone (14).

Les spectres de ^{13}C rnm ont été enregistrés et les différents signaux attribués en utilisant, entre autre, des expériences de découplage ^{13}C - ^1H (Tableau 1 et Figure 4).

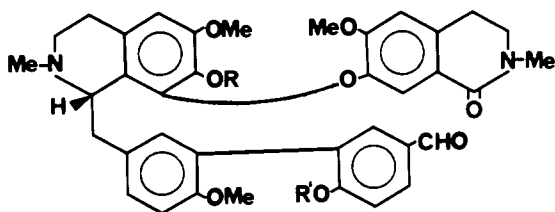
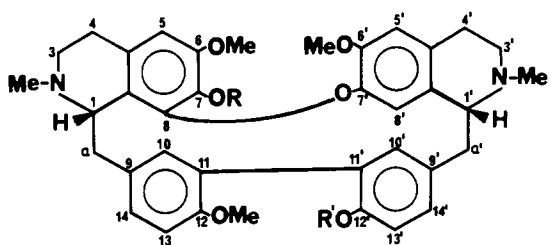
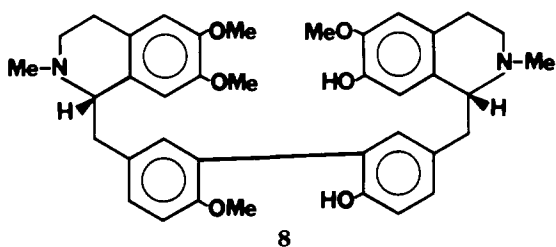
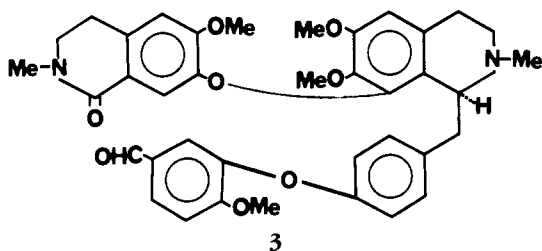
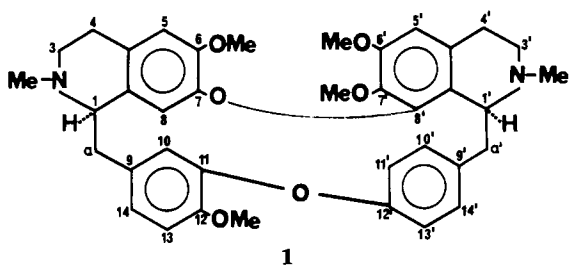
A ce stade, il reste à établir la stéréochimie au niveau des carbones 1 et 1' de l'antioquinone (2). En raison de la rigidité de la molécule apportée par la présence du système biphenyle, la prise en compte de la valeur de $l'[\alpha]_D$ (14) et de la courbe de dichroïsme circulaire en comparaison avec les bisbenzyltétrahydroisoquinoléines classiques est sans objet. La stéréochimie au niveau du carbone 1 peut être déduite de celle de la sécantioquinone (4): 1-(S) prouvée par examen de sa courbe de dichroïsme circulaire (13). Pour fixer la configuration en 1', nous avons comparé la courbe de dichroïsme circulaire de l'antioquinone à celle de la funiferine (7), 1-(S), 1'-(R), isomère de la monométhylantioquinone, dont la stéréochimie a été établie par relation biogénétique avec la tiliagine (15). On remarque une différence au niveau de la région 225-210 nm (valeur négative importante chez l'antioquinone).

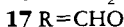
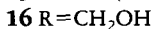
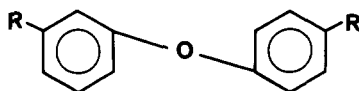
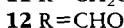
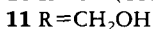
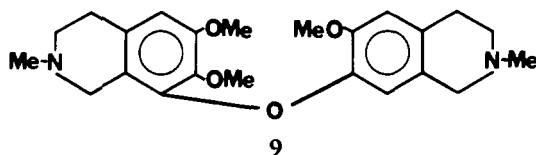
D'autre part, la courbe de dichroïsme circulaire enregistrée sur le produit d'ouverture (8) est semblable à celle des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines à un seul pont des types I, II et III (3) de configuration absolue 1-(S), 1'-(S). On pourrait postuler une configuration absolue 1-(S), 1'-(S) pour l'antioquinone.

Ces arguments ne pouvant être considérés comme probants, nous avons eu recours, pour fixer la stéréochimie en 1', à l'étude cristallographique par Rayons X d'un monocristal de *O,O*-diacétylantioquinone (5). Cette étude nous a permis d'établir définitivement la configuration de l'antioquinone: 1-(S), 1'-(R) (16).

FIGURE 3. Spectre rmn 2D ^1H - ^1H (COSY 45) de l'antioquine (2) (360 MHz).TABLEAU 1. ^{13}C rmn de 2, 9, et 14

	2	9	14		2	9	14
C-1	62,6	52,3	60,6	C-1'	64,7	56,9	164,2
C-3	44,2	52,1	44,2	C-3'	48,9	52,5	48,1
C-4	22,3	28,4	22,8	C-4'	27,1	28,9	27,4
C-4a	121,9	121,2	125,5	C-4'a	127,8	129,4	132,5
C-5	104,5	108,8	109,4	C-5'	112,4	112,4	110,6
C-6	145,7	151,8	151,3	C-6'	148,0	147,4	155,0
C-7	134,3	144,8	140,0	C-7'	142,5	145,6	146,5
C-8	141,7	147,2	145,2	C-8'	119,0	111,8	110,0
C-8a	123,7	126,2	123,7	C-8'a	125,3	126,7	121,8
C- α	39,5	—	39,8	C- α'	38,0	—	—
C-9	130,3	—	129,3	C-9'	137,8	—	132,9
C-10	135,1	—	133,3	C-10'	135,1	—	131,7
C-11	130,3	—	129,8	C-11'	129,5	—	129,8
C-12	152,7	—	152,0	C-12'	151,7	—	162,2
C-13	116,6	—	113,2	C-13'	110,5	—	110,4
C-14	129,2	—	130,0	C-14'	131,0	—	130,9
NMe-2	42,2	45,5	42,1	NMe-2'	43,3	45,7	34,8
OMe-6	56,0	56,2	55,6	OMe-6'	55,6	55,9	55,6
OMe-12	56,2	—	55,8	OMe-12'	—	—	55,8
OMe-7	—	60,7	60,3	CHO-9'	—	—	190,9





L'antioquine (**2**) ne constitue pas un type d'alcaloïde original puisque environ 20 alcaloïdes présentant une liaison biphenyle et une ou plusieurs liaisons aryléther ont jusqu'ici été décrits (3, 17). Mais, c'est seulement le deuxième exemple dans la famille des Annonacées, le premier étant la phlebicine isolée de *Crematosperma polyphlebium* (18). Toutefois, il faut signaler l'existence de bisbenzyltetrahydroisoquinoléines à un seul pont biphenyle récemment isolées d'une Annonacée le *Popowia pisocarpa* (19), qui peuvent être considérées comme les précurseurs biogénétiques d'alcaloïdes de type antioquine (15).

La sécantioquine (**4**) quant à elle, constitue le premier exemple de secobisbenzyltetrahydroisoquinoline à liaison biphenylique. La sécantioquine dérive biogénétiquement de l'antioquine par coupure oxydante. Il est intéressant de noter que dans ce même *Pseudoxandra* aff. *lucida* existe le couple obaberine (**1**), seco-obaberine (**3**), ce dernier alcaloïde résultant, de façon similaire, d'une coupure oxydante de l'obaberine. La seco-obaberine (**3**) qui avait précédemment été décrite comme produit d'oxydation de l'obaberine (12) est ici isolée pour la première fois en tant que composé naturel.

PARTIE EXPERIMENTALE

Points de fusion déterminés sur microscope Reichert. Pouvoirs rotatoires mesurés sur polarimètre Schmidt-Haensch, type Polartronic I. Spectres enregistrés sur les appareils suivants: uv, Unicam SP 1800; ir, Perkin-Elmer 257; ¹H rnm: Varian EM 390 (90 MHz), Cameca (250 MHz) et Bruker (360 MHz); ¹³C rnm: Varian CFT 20 (25, 2 MHz); sm, VG Micromass 70; dichroïsme circulaire, Auto-Dichograph Mark V. Chromatographies sur colonne réalisées sur Kieselgel 60 (Merck 7734) ou 60 H (Merck 7736); ccm analytiques sur DC Alufolien Kiesel-gel 60 F254 (Merck 554) et ccm préparatives sur Kieselgel 60 GF254 (Merck 7730).

MATERIEL VEGETAL.—Les écorces de tiges de *Pseudoxandra* aff. *lucida* ont été récoltées à San Luis (Antioquia), Colombie, en Juillet 1982. Un échantillon d'herbier est déposé sous le numéro SH et JB 425 à l'Université d'Antioquia ainsi qu'au Museum d'Histoire Naturelle de Paris et à la RIJKS Universiteit à Utrecht.

EXTRACTION DES ALCALOÏDES.—La poudre sèche des écorces de *Pseudoxandra* aff. *lucida* (22 kg) est dégraissée par l'éther de pétrole 40-65° (résidu non alcaloïdique 0.65%) et ensuite alcalinisée par NH₄OH 5% et extraite par CH₂Cl₂ jusqu'à réaction de Mayer négative. Après purification, on obtient un résidu d'alcaloïdes totaux non quaternaires (1, 5%).

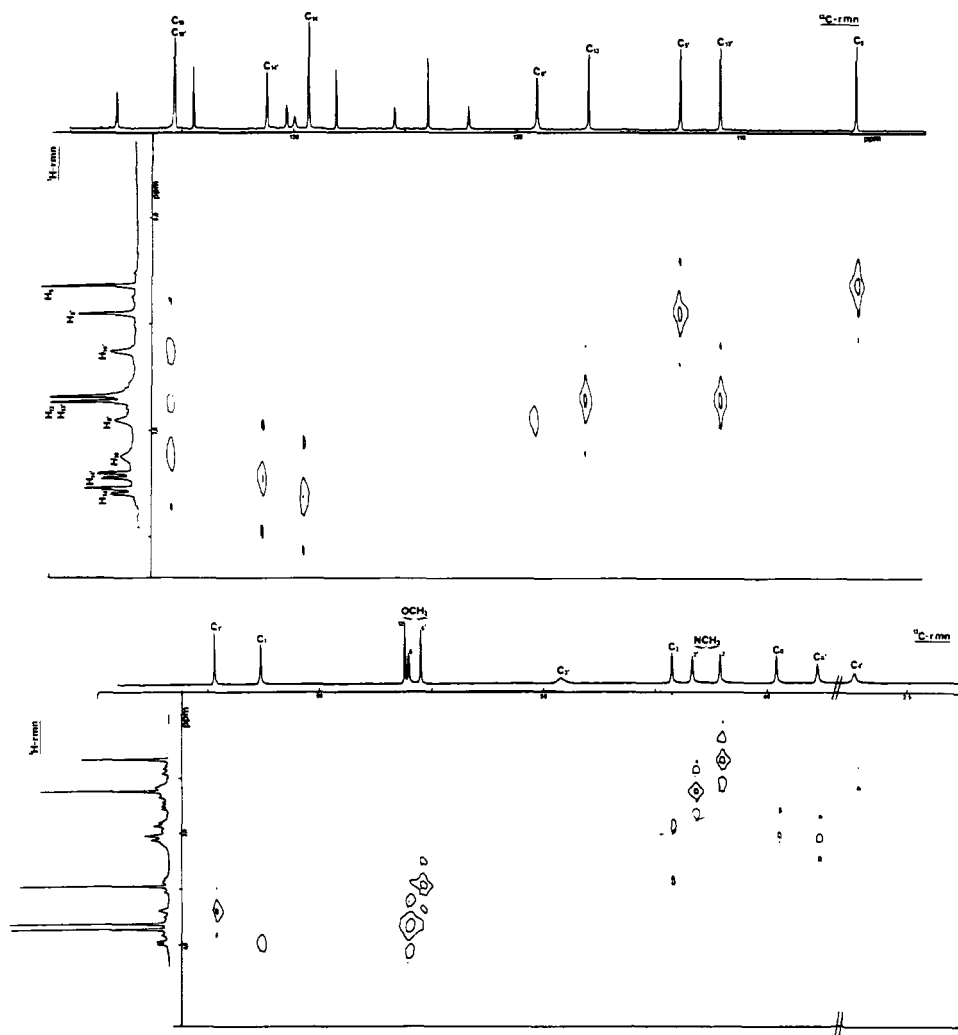


FIGURE 4. Spectre rmn 2D de corrélation de déplacement chimique ^1H - ^{13}C de l'antioquine, (2).

ISOLEMENT DE L'ANTIOQUINE (2).—Les alcaloïdes totaux ont été chromatographiés sur colonne de Kieselgel 60. L'éluion par le mélange CH_2Cl_2 -MeOH (95:5) fournit l'antioquine, **2** (25% des A.T.). F 197° (MeOH); $[\alpha]_D^{25} + 214^\circ$ (c=0,9, CHCl_3); $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$; uv λ_{max} , EtOH, nm (log ϵ) 212 (4,28), 236 ép. (3,84), 290 (3,38); ir film, ν_{max} 3300, 2900, 2810, 2750, 1615, 1585, 1500, 1455, 1410, 1325, 1295, 1275, 1230, 1110, 1055, 1015, 940, 860, 815, 800 cm^{-1} ; dc, MeOH, $3,9 \cdot 10^{-4}$, $\Delta\epsilon$ (nm) 0(310), +12,6(283), +31,6(244), 0(230), -49(218); ^1H rmn 360 MHz, CDCl_3 , voir Figure 2; ^{13}C rmn 25,2 MHz, CDCl_3 , voir Tableau 1; sm m/z (%) M^+ 608(100), 607(67), 416(4), 381(98), 367(31), 191,5(19), 191(59), 175,5(2), 175(6), 174(11).

***o,o*-DIACÉTYL ANTIOQUINE (5).**—100 Mg de **2** sont acétylés selon la méthode habituelle en employant Ac_2O et pyridine à t.a. sous agitation, 24 h. Le produit diacétylé, **5**, 83 mg (73%), cristallise du MeOH en aiguilles blanches, F 164-166° (non corrigé); $[\alpha]_D^{25} 150^\circ$ (c=0,2, CHCl_3); $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8$; uv λ_{max} , EtOH, nm (log ϵ): 210(4,82), 287(3,91); ir film, ν_{max} 1770 cm^{-1} ; ^1H rmn 90 MHz, CDCl_3 (signaux dédoublés) δ (déplacements chimiques moyens des deux conformères): 1,51 (s, 3H) OAc-7, 2,04 (s, 3H) OAc-12', 2,34 (s, 3H) NMe-2, 2,57 (s, 3H) NMe-2', 3,47 (s, 3H) OMe-6', 3,70 (s, 3H) OMe-6, 3,76 (s, 3H) OMe 12, 6,20-7,60 (m, 9H) Ar-H; sm m/z (%) M^+ 692(87), 691(49), 650(9), 649(12), 633(5), 424(26), 423(83), 381(11), 349(9), 212(49), 191(100), 175(13), 174(31), 145(15).

***o*-METHYL-7 ANTIOQUINE (6).**—150 Mg de **2** sont dissous dans 30 ml de CH_2N_2 - Et_2O . Le mélange est laissé 24 h en contact à t.a. et sous agitation magnétique. L'excès de CH_2N_2 est éliminé sous vide. On

obtient le produit **6**, amorphe, 145 mg (95%), $[\alpha]_D + 168^\circ$ ($c=0,3$, CHCl_3); $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$; uv λ_{max} , EtOH, nm (log ϵ) 210(4,86), 282(4,04); ir film, ν_{max} , 1605, 1500 cm^{-1} ; ^1H rmn 250 MHz, CDCl_3 , δ 2,34 (s, 3H) NMe-2, 2,64 (s, 3H) NMe-2', 3,38 (s, 3H) OMe-7, 3,49 (s, 3H) OMe-6', 3,80 (s, 3H) OMe-6, 3,87 (s, 3H) OMe-12, 6,15-7,66 (m, 9H) Ar-H; sm m/z M^+ 622, 396, 395, 334, 229, 198, 191, 175, 174.

o,o-DIMETHYL ANTIOQUINE (**7**).—120 Mg de **2** sont dissous dans 200 ml de CH_2N_2 -Et₂O pendant 10 jours (addition de 20 ml chaque jour), sous agitation et à t.a. Après élimination de CH_2N_2 , on obtient 117 mg (93%) du produit **7**, $[\alpha]_D + 78^\circ$ ($c=0,9$, CHCl_3); $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$; uv λ_{max} , EtOH, nm (log ϵ) 210(4,79), 286(3,88); ir ν_{max} 1605, 1580 cm^{-1} ; ^1H rmn, 90 MHz, CDCl_3 (signaux dédoublés) δ (déplacements chimiques moyens des deux conformères) 2,43 (s, 3H) NMe-2, 2,68 (s, 3H) NMe-2', 3,29 (s, 3H) OMe-7, 3,51 (s, 3H) OMe-6', 3,76 (s, 3H) OMe-6, 3,80 (s, 6H) OMe-12 et OMe-12', 6,18-7,72 (m, 9H) Ar-H; sm m/z (%) M^+ 636(20), 395(69), 381(20), 379(10), 364(4), 198(100), 175(32), 174(23).

COUPURE PAR Na/NH_3 DE LA *o*-METHYL-7 ANTIOQUINE (**6**).—160 Mg de **6** sont dissous dans une solution de 10 ml de THF et 60 ml de NH_3 liquide. Quelques petits morceaux de Na sont ajoutés sous agitation à basse température (carboglace- Me_2CO). Le mélange est laissé sous agitation jusqu'à l'obtention d'une couleur bleue foncée persistante pendant 30 min. Le NH_3 est évaporé et l'excès de Na est détruit par l'addition de 15 ml de MeOH. La solution est évaporée sous vide et reprise par 10 ml de HCl à 2%, alcalinisée par le NH_3 et extraite par CH_2Cl_2 . Le résidu obtenu, 145 mg, est purifié par ccm préparative (système de solvant CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , 95:5:1); on obtient 37 mg (23%) du produit **8**, amorphe, $[\alpha]_D + 60^\circ$ ($c=0,07$, CHCl_3); $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$; uv λ_{max} , EtOH, nm (log ϵ) 209(4,69), 230 ép. (4,38), 286(3,97); uv λ_{max} , EtOH+NaOH, nm (log ϵ) 220(4,70), 294(4,24); ir ν_{max} , film 3310, 1610, 1510 cm^{-1} ; dc, MeOH, $1,6 \cdot 10^{-5}$, $\Delta\epsilon(\text{nm})$ 0(293), +1,1(282), 0(256), +3,6(238), +10,2(214); ^1H rmn, 250 MHz, CDCl_3 , δ 2,56 et 2,57 (2s, 6H) NMe-2 et NMe-2', 3,52, 3,80 et 3,84 (3s, 12H) 4 OMe, 6,02 et 6,28 (2s, 2H) H-8 et H-8', 6,55 et 6,57 (2s, 2H) H-5 et H-5', 6,82-7,17 (m, 6H), deux systèmes AMX cycles C et C'; sm m/z (%) M^+ 624(0,6), 432(3), 418(0,4), 312(1), 226(1), 206(100), 194(7), 193(58), 192(100), 190(31).

DEGRADATION OXYDATIVE DE LA DIMETHYLANTIOQUINE (**7**) PAR $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$.—A 110 mg de **7** (0,17 mmole) dissous dans 17 ml de HOAc à 50% est ajoutée goutte à goutte une solution contenant 0,76 g (1,39 mmole) de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ et 83,6 mg (1,02 mmole) de NaOAc dans 17 ml de AcHO à 50%. Le mélange est chauffé au bain marie, sous agitation, pendant 5 min. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite. Après addition de 15 ml de H_2SO_4 à 10%, la solution obtenue est extraite par CH_2Cl_2 (3 \times 30 ml); après évaporation, le résidu est réduit par $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$; le produit de la réaction est extrait par CH_2Cl_2 ; la phase; CH_2Cl_2 est lavée par NaHCO_3 , puis par H_2O , séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide. Le résidu, 41 mg (81%), contient les produits **10** (3/4) et **11** (1/4). Après purification par ccm préparative en utilisant comme solvant CH_2Cl_2 -MeOH 17:1 on obtient 12 mg du dialdéhyde (**12**); celui-ci est réduit en diol (**11**) par NaBH_4 dans l'Et₂O. Dialdéhyde (**12**) uv λ_{max} , EtOH, nm (log ϵ) 205(4,12), 234(4,18), 278(4,29); ir ν_{max} , 2710, 1685 cm^{-1} ; ^1H rmn 250 MHz, CDCl_3 , δ : 3,85 (s, 6H) 2 Ome, 7,08 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J'=2,8$ Hz), 7,89 (dd, 2H, $J=8$ Hz, $J'=2,8$ Hz) deux systèmes AMX identiques, 9,87 (s, 2H) CHO; sm m/z (%), M^+ 270(100), 269(52), 268(2), 168(3), 134, 5 (8), 134(22). Diacétal, **10**, ^1H rmn 90 MHz, CDCl_3 , δ 3,33 (s, 12H) ($-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{OMe} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OMe} \end{smallmatrix} \text{)}_2$, 5,36 (s, 2H) ($-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{)}_2$. Diol **11**, ^1H rmn 90 MHz, CDCl_3 , δ 4,60 (s, 4H), $(\text{CH}_2\text{OH})_2$. La solution aqueuse acide est alcalinisée par NH_4OH . Après l'addition de MeOH (10 ml), on ajoute lentement NaBH_4 et on porte à reflux pendant 0,5 h. La solution refroidie est acidifiée par l'addition de H_2SO_4 à 20%, filtrée, lavée par CH_2Cl_2 , alcalinisée par le NH_3 et extraite par CH_2Cl_2 jusqu'à épuisement. La phase organique, séchée sur Na_2SO_4 anhydre et concentrée sous pression réduite, laisse un résidu de 37 mg (54%), amorphe (**9**) identifiée par ccm, ir, uv, ^1H rmn, et sm à celui obtenu lors de la dégradation de la tetrandrine (**9**) et de l'obaberine selon la même méthode (voir ci dessous et Figure 1).

OXYDATION DE DIACÉTYLANTIOQUINE (**5**) PAR KMnO_4 DANS LA Me_2CO .—40 Mg de KMnO_4 dissous dans 100 ml de Me_2CO sont ajoutés, goutte à goutte, pendant 45 min à une solution de 117 mg de diacétylantioquine, **5** dans 150 ml de Me_2CO . Le mélange est laissé sous agitation, à t.a. pendant 6 h. Après filtration et concentration, le résidu obtenu (110 mg) est purifié par chromatographie sur colonne de silice H (élution par le mélange CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , 18:1:0,1). On obtient 20 mg (17%) de diacétylsécantioquine (**13**) amorphe, $[\alpha]_D - 4^\circ$ ($c=0,6$, CHCl_3), $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{10}$; uv λ_{max} , EtOH, nm (log ϵ) 210(4,66), 220(4,68), 270(4,06), 290(3,90); uv λ_{max} , EtOH+NaOH, nm (log ϵ) 222(5,29) 300(4,27), 346(4,33); ir film, ν_{max} 1760, 1690, 1640 cm^{-1} ; ^1H rmn 250 MHz, CDCl_3 , δ 1,98 (s, 3H) OAc-7, 2,01 (s, 3H) OAc-12', 2,24 (s, 3H) NMe-2, 3,06 (s, 3H) NMe-2', 3,70, 3,71 et 3,79 (3s, 9H) OMe-6', OMe-12 et OMe-6, 6,56 (s, 1H) H-5, 6,60 (s, 1H) H-5', 6,81 (d, 1H, $J=8,5$ Hz) H-13, 6,96

(d, 1H, J' = 2 Hz) H-10, 7,20 (dd, 1H, J = 8,5 Hz et J' = 2 Hz) H-14, 7,33 (s, 1H) H-8', 7,32 (d, 1H, J = 8,5 Hz) H-13', 7,75 (d, 1H, J' = 2 Hz) H-10', 7,88 (dd, 1H, J = 8,5 Hz et J' = 2 Hz) H-14', 9,96 (s, 1H) CHO-9'; sm m/z (%) Ionisation chimique (CH_4), M^+ + 1-723 (18), 681(8), 665(7); Impact électronique, 439(100), 397(44), 351(6), 241(4), 234(8), 192(8), 191(9).

OXYDATION DE LA DIMETHYLANTIOQUINE (7) PAR KMnO_4 DANS LA Me_2CO .—La diméthylantioquine, 7 (1,0 g) est oxydée par KMnO_4 dans la Me_2CO selon la méthode employée pour l'oxydation de la diacétylantioquine (5). On obtient 150 mg (15%) de diméthylsécantioquine, 14, amorphe, $[\alpha]_D + 32$ ($c=0,4$, CHCl_3), $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$; uv λ_{max} , EtOH, nm (log ϵ) 210(4,64), 224(4,70), 272(4,20), 282(4,18); ir film, ν_{max} 1685, 1640, 1600 cm^{-1} ; ^1H rmn 90 MHz, CDCl_3 , δ 2,35 (s, 3H) NMe-2, 3,03 (s, 3H) NMe-2', 3,63 (s, 3H) OMe-7, 3,70 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) 4-OMe en 6', 12', 12 et 6, 6,55 (s, 1H) H-5, 6,60 (s, 1H) H-5', 6,81 (d, 1H, J = 8,5 Hz) H-13, 6,96 (d, 1H, J' = 2 Hz) H-10, 7,20 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J' = 2 Hz) H-14, 7,23 (s, 1H) H-8', 7,06 (d, 1H; J = 8,5 Hz) H-13', 7,63 (d, 1H, J = 2 Hz) H-10', 7,86 (dd, 1H, J = 8,5 Hz et J' = 2 Hz) H-14', 9,90 (s, 1H) CHO-9'; sm, m/z (%): M^+ 666 (1), 411(100), 397(1), 395(1), 365(2), 256(7), 178(2); ^{13}C rmn 25,2 MHz, CDCl_3 , voir Tableau 1.

ISOLEMENT DE LA SECANTIOQUINE (4).—La sécantioquine a été isolée par chromatographie sur colonne de gel de silice des alcaloïdes totaux (solvant CH_2Cl_2 -MeOH, 96:4). Après purification par ccm préparative (solvant CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , 15:1:0,1) on obtient 4 (0,6% des A.T.). Partiellement décrite précédemment (13), ir film, ν_{max} 3250, 2970, 2910, 2810, 1680, 1640, 1600, 1500, 1450, 1340, 1280, 1240, 1200, 1115, 1030, 810 cm^{-1} ; ^1H rmn voir (13) et δ 6,52 (s, 1H) H-5, 6,60 (s, 1H) H-5', 7,24 (s, 1H) H-8'.

0,0-DIACETHYLSECANTIOQUINE (13).—5 Mg de sécantioquine (4) ont été acétylés (Ac_2O /pyridine). Le produit de la réaction, 13 est identique (ccm, ir, uv, ^1H rmn, sm) à celui obtenu par oxydation avec KMnO_4 dans la Me_2CO de la diacétylantioquine (5).

0,0-DIMETHYLSECANTIOQUINE (14).—5 Mg de sécantioquine (4) ont été méthylés (CH_2N_2). Le produit de la réaction, 14 est identique (ccm, ir, uv, ^1H rmn, sm) à celui obtenu par oxydation avec KMnO_4 dans la Me_2CO de la diméthylantioquine (7).

ISOLEMENT DE L'OBABERINE (1).—L'obaberine a été isolée par chromatographie sur colonne de gel de silice des alcaloïdes totaux (solvant CH_2Cl_2 -MeOH, 98:2); elle représente environ 25% des A.T. L'obaberine, 1 a été identifiée par comparaison avec un témoin pur (ccm, $[\alpha]_D$, ir, ^1H rmn, sm).

DEGRADATION OXYDATIVE DE L'OBABERINE (1) PAR $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$.—La dégradation oxydative a été réalisée selon la méthode employée avec la diméthylantioquine, 7. On obtient la diamine, 9 (rendement 73%), déjà décrite précédemment [voir (9) et Tableau 1] et le diol (16) (rendement 99%), voir Figure 1.

ISOLEMENT DE SECO-OBABERINE (3).—La seco-obaberine a été isolée par chromatographie sur colonne de gel de silice des alcaloïdes totaux (solvant CH_2Cl_2 -MeOH, 98:2), 0,2% des A.T., amorphe, $[\alpha]_D - 5^\circ$ ($C=0,2$, CHCl_3); $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$, uv λ_{max} , EtOH, nm (log ϵ) 204(4,62), 224(4,57), 262 ép. (4,11), 272(4,13), 298 ép. (4,06); ir film, ν_{max} 1685, 1640, 1600 cm^{-1} ; dc, MeOH, $3,06 \cdot 10^{-4}$, $\Delta\epsilon$ (nm) 0(286), +0,11(264), 0(247); -1,1(230), 0(216); ^1H rmn 250 MHz, CDCl_3 , δ 2,32 (s, 3H) NMe-2', 3,07 (s, 3H) NMe-2, 3,68 (s, 3H) OMe-7', 3,86, 3,96, 3,97 (3s, 9H) OMe-6, OMe-12 et OMe-6', 6,51 (s, 1H) H-5', 6,69 (s, 1H) H-5, 6,80 (d, 2H, J = 8,5) H-11' et H-13', 7,11 (d, 2H, J = 8,5 Hz) H-10' et H-14', 7,24 (s, 1H) H-8, 7,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz), H-13, 7,34 (d, 1H, J' = 2 Hz) H-10, 7,58 (dd, 1H, J = 8,5 Hz et J' = 2 Hz) H-14, 9,76 (s, 1H) CHO-9'; sm m/z (%) M^+ 652 (ionisation chimique), 411 (100), 365(21), 241(6), 206(6), 204(13), 192(6), 191(3), 190(7).

OXYDATION DE L'OBABERINE (1) PAR KMnO_4 DANS LA Me_2CO .—L'oxydation de l'obaberine (1) a été faite selon la méthode employée pour l'obtention de la diacétylsécantioquine (13) à partir de la diacétylantioquine (5). A partir de 100 mg d'obaberine (14) on obtient 30 mg (30%) de seco-obaberine (3) identique (ccm, uv, ir, ^1H rmn, sm) à celle, naturelle, isolée de *Pseudoxandra* aff. *lucida*.

BIBLIOGRAPHIE

1. R.E. Fries, Annonaceae in die Natürlichen Pflanzenfamilien, A. Engler et K. Prantl, (eds.) 2nd ed., Vol. 17aII, Berlin: Dunker et Humblot, 1959.
2. Une identification définitive est en cours dans le cadre du groupe "Système des Annonacées néotropicales," Paris-Utrecht, Rijks Universiteit Utrecht et Laboratoire de Cytomorphologie de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, Paris.
3. K.P. Guha, B. Mukherjee et R. Mukherjee, *J. Nat. Prod.*, **42**, 1(1979).

4. M. Shamma, "The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology," New York: Academic Press, 1972.
5. M. Tomita, T. Kikuchi, K. Fujitani, A. Kato, H. Furukawa, Y. Aoyagi, M. Kitano et T. Ibuka, *Tetrahedron Lett.*, 857 (1966).
6. J. Baldas, I.R.C. Bick, T. Ibuka, R.S. Kapil et Q.N. Porter, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 592 (1972).
7. A.N. Tackie, D. Dwuma-Badu, J.E. Knapp et P.L. Schiff, Jr., *Lloydia*, **36**, 66 (1973).
8. K.C. Chan, M.T.A. Evans, C.H. Hassall et A.M.W. Sangster, *J. Chem. Soc. (C)*, 2479 (1967).
9. I.R.C. Bick, J.B. Bremner, M.P. Cava et P. Wiriyaichitra, *Aust. J. Chem.*, **31**, 321 (1978).
10. E. Fujita, K. Fuji et K. Tanaka, *J. Chem. Soc. (C)*, 205 (1971).
11. J.M. Saa, M.V. Lakshmikantham, M.J. Mitchell et M.P. Cava, *Tetrahedron Lett.*, 513 (1976).
12. M. Shamma et J.E. Foy, *Tetrahedron Lett.*, 2249 (1975).
13. D. Cortes, J. Saez, R. Hocquemiller et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci., Paris*, **298**, série II, 591 (1984).
14. B.K. Cassels et M. Shamma, *Heterocycles*, **14**, 211 (1980).
15. D.S. Bhakuni et A.N. Singh, *Tetrahedron*, **34**, 1409 (1978).
16. C. Riche et A. Chiaroni, à paraître.
17. P.L. Schiff, Jr., *J. Nat. Prod.*, **46**, 1 (1983).
18. M.P. Cava, K. Wakisaka, I. Noguchi, D.L. Edie et A.I. daRocha, *J. Org. Chem.*, **39**, 3588 (1974).
19. A. Jossang, M. Leboeuf et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci., Paris*, **297**, série II, 853 (1983).

Received 9 July 1984