

ALCALOÏDES DES ANNONACÉES, 68<sup>1</sup>: ALCALOÏDES DES  
FEUILLES DE *GUATTERIA OUREGOU*

DIEGO CORTES, REYNALD HOCQUEMILLER, MICHEL LEOEUF, ANDRÉ CAVÉ,

Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, UA 496 CNRS, 92296 Cbâtenay-Malabry Cedex, France

et CHRISTIAN MORETTI

Centre ORSTOM, BP 165, Cayenne, Guyane Française

**ABSTRACT.**—Leaves of the Guyanese annonaceous plant *Guatteria ouregou* have yielded 22 isoquinoline alkaloids; six of which are new substances and three were only known as synthetic products. With the exception of one tetrahydroprotoberberine, all these alkaloids are aporphinoids belonging to several structural types. Among them, five are unusual types: dehydronoraporphine, *N*-formylnoraporphine, *N*-formyldehydronoraporphine, 4,5-dioxonoraporphine, and 1,11-methyleneoxy bridged noraporphine. Finally, the phytochemical significance of the isolated alkaloids is discussed with emphasis on the similarities and differences between the alkaloidal contents of barks and leaves in this species.

Regroupant environ 250 espèces, le genre *Guatteria* est numériquement le plus important parmi les Annonacées; son aire de répartition est limitée à l'Amérique tropicale, en particulier dans le bassin amazonien (1,2).

L'étude du contenu alcaloïdique des *Guatteria*, qui n'a porté jusqu'ici que sur un nombre limité d'espèces, s'est révélée particulièrement fructueuse en raison de la variété et de l'originalité structurale des alcaloïdes isoquinoléiques isolés (3).

Dans le cadre de notre contribution à l'étude systématique des alcaloïdes des Annonacées, nous avons précédemment décrit les alcaloïdes des écorces de tiges du *Guatteria ouregou* Dun. (4-6), l'une des onze espèces de *Guatteria* présentes en Guyane française (7). Ces alcaloïdes sont, pour l'essentiel, des aporphines dont les plus remarquables sont des alkyl-7 aporphinoïdes (*gem*-diméthyl-7 et hydroxy-7 méthyl-7 aporphinoïdes), ainsi qu'un *gem*-diméthyl- $\alpha$  clularinoïde, squelette original dérivant biogénétiquement de façon probable d'un aporphinoïde (5,6). Il paraissait dès lors intéressant d'étendre cette étude aux feuilles de cette espèce; c'est l'objet de la présente publication.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Notre travail a porté sur un lot de feuilles de *G. ouregou* récolté par l'un de nous (C.M.) à Cabassou, en Guyane française. Les alcaloïdes totaux (0,39%), extraits selon la méthode habituelle, ont été séparés en bases phénoliques (12% des A.T.) et non phénoliques (88% des A.T.). Par chromatographies successives de chacun des deux groupes d'alcaloïdes sur colonnes de silice, au total 22 alcaloïdes, tous isoquinoléiques, ont été isolés, dont 9 phénoliques et 13 non phénoliques.

Mis à part une tétrahydroprotoberbéline, la (-)-coreximine (1) (0,4% des A.T.), les vingt et un autres alcaloïdes possèdent un squelette aporphinique et appartiennent à 8 types structuraux apparentés: Noraporphines: (-)-nornuciférine (2) (18,7% des A.T.), (-)-isopiline (3) (0,6%), (-)-*O*-méthylisopiline (4) (37,6%), (-)-hydroxy-3 nornuciférine (5) (3,9%), et (-)-oureguattine (6) (0,3%). Aporphines: (-)-nuciférine (7) (0,04%), (-)-lirinidine (8) (0,1%), (-)-hydroxy-3 nuciférine (=lirinine) (9) (0,15%) (-)-méthoxy-3 nuciférine (=O-méthyllirinine) (10) (0,4%), et (-)-*N*-

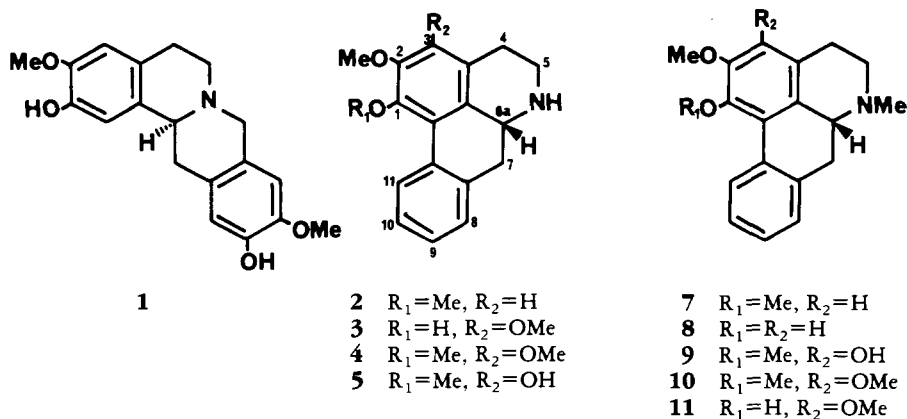
<sup>1</sup>Alcaloïdes des Annonacées, 67, voir: D. Cortes, G.P. Wannigama, J. Saez, et A. Cavé, *Phytochemistry*, 1986 (sous presse).

méthylisopiline (**11**) (0,06%). Déhydronoraporphines: déhydronornuciférine (**12**) (0,3%) et *O*-méthyl déhydroisopiline (**13**) (0,6%). *N*-formylnoraporphines: (-)-*N*-formylnornuciférine (**14**) (0,1%) et (-)-formouregine (**15**) (1,3%). *N*-formyldéhydronoraporphine: déhydroformouregine (**16**) (0,2%). Oxoaporphines: lysicamine (**17**) (8,5%), *O*-méthylmoschatoline (**18**) (10,3%), et subsessiline (**19**) (0,8%). Dioxo-4,5 noraporphines: norcepharadione B (**20**) (0,1%) et ouregidione (**21**) (1,5%). Méthylèneoxy-1,11 noraporphine: (-)-pentouregine (**22**) (0,4%).

Parmi tous ces alcaloïdes, six sont nouveaux; trois autres sont décrits ici pour la première fois à l'état naturel, mais ils avaient déjà été préparés par synthèse; les treize autres ont été précédemment isolés à partir de diverses sources végétales, ils ont été identifiés par leurs constantes physiques et leurs données spectrales (8), ainsi que par comparaison à des témoins.

**NORAPORPHINES ET APORPHINES.**—La nornuciférine (**2**), l'isopiline (**3**), et la *O*-méthylisopiline (**4**) étaient également présentes dans les écorces de *G. ouregou* (**6**). Dans les feuilles, la *O*-méthylisopiline, qui représente près de 40% des alcaloïdes totaux, est l'alcaloïde principal. L'alcaloïde **5**, noraporphine trisubstituée sur le cycle A par deux méthoxyles et un phénol, a été identifié à l'hydroxy-3 nornuciférine découverte en 1982 (9-11); la position en 3 du phénol est déduite, d'une part de l'effet hyperchrome sur le spectre uv en milieu alcalin (10), d'autre part du blindage (0,11 ppm) du méthoxyle en 2 en  $\text{rnm}^1\text{H}$  lorsque le spectre est enregistré dans  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  par rapport à celui dans  $\text{CDCl}_3$ , tandis que le méthoxyle en 1 ne subit aucun déplacement; dans ces conditions, on note également, comme cela a déjà été observé (6), un déblindage modéré (0,19 ppm) du proton en 11.

L'oureguattine (**6**) a été identifiée à la *O*-méthyl-1 oureguattidine; antérieurement préparée par hémisynthèse (6), elle est ici décrite pour la première fois à l'état naturel. Sa structure a été déterminée par analyse de ses données spectrales et par comparaison au produit hémisynthétique; elle a été corroborée par l'obtention de la même noraporphine lors de la réduction de la subsessiline (**19**) par le zinc chlorhydrique, confirmant ainsi la position en 9 de l'hydroxyle phénolique. Il a été précédemment noté (6) que la *O*-méthylation de l'oureguattidine, dihydroxylée en 1 et 9, se faisait préférentiellement en 1; cette observation est à rapprocher du fait que, dans les feuilles de *G. ouregou*, on ne détecte aucune trace ni du dérivé mono-*O*-méthylé en 9, ni de celui di-*O*-méthylé en 1 et 9.

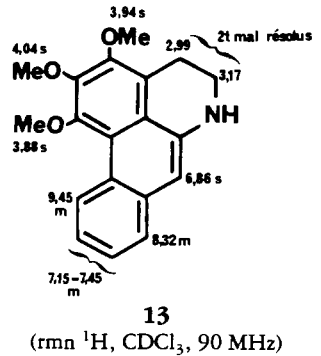
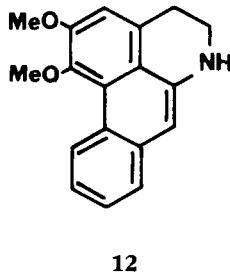
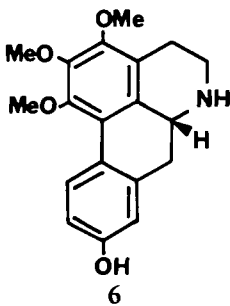


La nuciférine (**7**), la lirinidine (**8**), l'hydroxy-3 nuciférine (ou lirinine) (**9**), et la méthoxy-3 nuciférine (ou *O*-méthyllirinine) (**10**) ont déjà été décrites à plusieurs reprises (8); les structures de **9** et de **10** ont été confirmées par corrélations chimiques res-

pectivement avec **5** et **4** (*N*-méthylation par  $\text{HCHO/KBH}_4$ ). La *N*-méthylisopiline (**11**) est un alcaloïde non encore isolé dans la nature, mais qui a été précédemment préparé par hémisynthèse (**12**); sa structure a été confirmée par *N*-méthylation de l'isopiline (**3**).

Il est à noter que dans les feuilles de *G. ouregou*, les cinq aporphines isolées représentent ensemble moins de 1% des alcaloïdes totaux, alors que les cinq noraporphines en constituent environ 60%.

DÉHYDRONORAPORPHINES.—Deux déhydronoraporphines ont été isolées en assez faible quantité des feuilles de *G. ouregou*. La première a été identifiée à la déhydronornuciférine (**12**), récemment synthétisée par Lenz et Koszyk (**13**), mais non encore rencontrée à l'état naturel. La seconde n'a pas été isolée parfaitement pure, mais la structure **13** a pu lui être attribuée sans ambiguïté. Son spectre uv est typique d'une déhydroaporphine (**8**); son spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (voir formule) indique l'absence de *N*-méthyle et de toute substitution du cycle D, et la présence de trois méthoxyles à 3,88, 3,94, et 4,04 ppm, respectivement en 1,3, et 2; on observe de plus le déblindage caractéristique du proton en 11 à 9,45 ppm, tandis que les méthylènes en 4 et 5 résonnent sous forme de deux triplets à 2,99 et 3,17 ppm. L'alcaloïde **13** est donc la triméthoxy-1,2,3 déhydro-6a,7 noraporphine; c'est un produit nouveau auquel est donné le nom de *O*-méthyl déhydroisopiline.

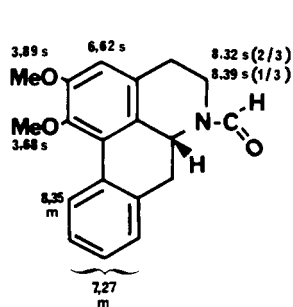


Les alcaloïdes **12** et **13** constituent les deux premiers exemples de déhydronoraporphines naturelles, si l'on excepte la déhydroanonaïne dont la présence dans *Nelumbo nucifera* a été suggérée par couplage cpg/sm, mais n'a pas été confirmée par isolement (**14**). Les déhydronoraporphines sont instables et très réactives; in vivo, elles peuvent conduire à des oxoaporphines ou à des alkyl-7 aporphinoïdes (**3**), ou même se dimériser en bis-7,7' aporphinoïdes (**15**).

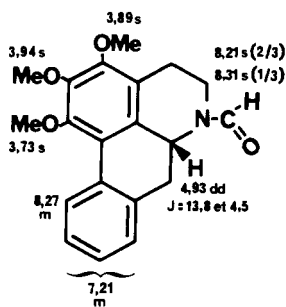
N-FORMYLNORAPORPHINES ET N-FORMYLDÉHYDRONORAPORPHINES.—La (-)-*N*-formylnornuciférine (**14**) et la (-)-formouregine (**15**) sont deux alcaloïdes nouveaux. Elles présentent toutes les caractéristiques spectrales des *N*-formylnoraporphines (**8**, **9**, **16**, **17**): en ir, bande large d'amide à  $1660\text{ cm}^{-1}$ ; en sm, pic important à  $m/z = M-58$  par perte d'un ion  $\text{CH}_2 = \text{N}^+\text{H}-\text{CHO}$  consécutive à une fragmentation du cycle B selon un mécanisme identique à celui noté dans le cas des *N*-acétylnoraporphines; en  $\text{rmn } ^1\text{H}$ , présence du proton du groupe *N*-formyle sous forme de deux singulets vers 8,30 et 8,40 ppm, en proportions respectivement environ 2/3-1/3, correspondant à l'existence de deux rotamères *Z* (le plus abondant, *H* le plus blindé) et *E* (le moins abondant, *H* le plus déblindé). Les données  $\text{rmn } ^1\text{H}$ , portées sur les formules **14** et **15**, sont en parfait accord avec ces structures dans lesquelles le cycle D n'est pas substitué, tandis que le cycle A comporte deux (**14**) ou trois (**15**) méthoxyles. Ces structures

ont été confirmées par obtention de produits identiques aux produits naturels, par *N*-formylation (HCOOH/Ac<sub>2</sub>O) respectivement de la norruciférine (2) et de la *O*-méthylisopiline (4).

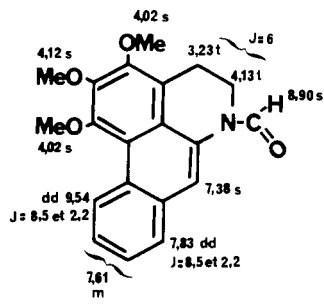
La déhydroformouregine (16), [α]<sub>D</sub>=0, est également un alcaloïde nouveau. Elle se distingue de 15 par son squelette déhydroaporphinique mis en évidence par le spectre uv. Le spectre ir comporte à 1675 cm<sup>-1</sup> la bande du carbonyle amidique. Le spectre rmn <sup>1</sup>H (voir formule) présente trois éléments caractéristiques: les méthylènes 4 et 5 résonnent en deux triplets à 3,23 et 4,13 ppm; le proton oléfinique en 7 sous forme d'un singulet déblindé à 7,38 ppm; le proton du groupe formyle en un seul singulet à 8,90 ppm, indiquant que contrairement à 14 et 15 la déhydroformouregine (16) existe sous une seule forme, par suite de l'insaturation en 6a,7. Le même fait a été précédemment observé dans le cas de la duguespexine (18,19) et de la trichoguattine (19) qui sont également des *N*-formyl-déhydronoraporphines, mais comportant un méthyle supplémentaire en C-7. Le produit 16 a été également préparé par *N*-formylation de la *O*-méthyl déhydroisopiline (13); le produit naturel et le produit hémisynthétique sont identiques (co-ccm, ir, sm, rmn <sup>1</sup>H). Il est à noter que la présence d'un groupe formyle confère à 16 une stabilité supérieure à celle des déhydronoraporphines telles que 12 et 13, ou même des déhydroaporphines.



14

(rmn <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)

15

(rmn <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)

16

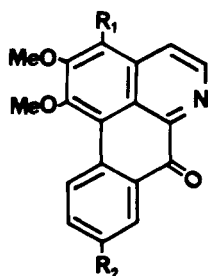
(rmn <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

Très peu de *N*-formylnoraporphines naturelles sont connues, et aucune *N*-formyl déhydronoraporphine naturelle n'a été décrite si l'on met à part les deux méthyl-7 *N*-formyl déhydroaporphines particulières signalées ci-dessus. On doit noter que tous ces alcaloïdes n'ont été isolés jusqu'à présent que d'espèces appartenant à trois genres seulement d'Annonacées: *Hexalobus*, *Duguetia*, et *Guatteria*. Il est trop tôt pour attribuer une valeur taxonomique à ces *N*-formylnoraporphines; ce fait est toutefois à rapprocher d'autres ressemblances structurales observées chez des alcaloïdes des *Duguetia* et des *Guatteria* (20). Les *N*-formylnoraporphines existent peut-être en nombre plus important qu'il n'y paraît; elles peuvent en effet échapper à l'attention des phytochimistes lors de l'extraction des autres alcaloïdes en raison de leur comportement assez différent (très faible basicité, réaction de Dragendorff peu nette). Enfin, il est intéressant de noter la présence simultanée, dans les feuilles de *G. ouregou*, de noraporphines, aporphines et *N*-formylnoraporphines, substituées de façon identique sur le cycle A (2, 7, et 14; 4, 10, et 15).

**OXOAPORPHINES ET DIOXO-4,5 NORAPORPHINES.**—Trois oxoaporphines, la lysicamine (17), la *O*-méthylmoschatoline (18), et la subsessiline (19), déjà isolées des écorces de *G. ouregou* (6), ont été retrouvées dans les feuilles où les deux premières existent en quantité importante.

Deux dioxo-4,5 noraporphines ont été également extraites. La première a été identifiée à la norcepharadione B (20), isolée ici pour la première fois à partir d'une An-

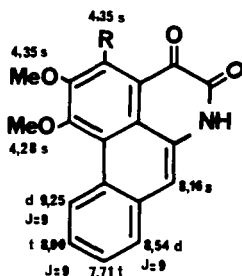
nonacée (8). La seconde est nouvelle; elle a été nommée ouregidione et la structure **21** lui a été attribuée. Elle se présente sous forme d'une poudre rouge microcristalline,  $[\alpha]_D=0$ , insoluble dans les solvants usuels. Son spectre uv est typique d'une structure fortement conjuguée; les spectres ir (bandes à 1630 et 1665  $\text{cm}^{-1}$ ) et de masse (fragment à  $m/z=M-28$ ) sont en accord avec la structure proposée, de même que le spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ; voir formule) qui indique la substitution du cycle A par trois méthoxyles.



**17**  $R_1=R_2=\text{H}$

**18**  $R_1=\text{OMe}, R_2=\text{H}$

**19**  $R_1=\text{OMe}, R_2=\text{OH}$



**20**  $R=\text{H}$

**21**  $R=\text{OMe}$

(les valeurs  $\text{rmn } ^1\text{H}$  sont pour **21**;  
 $\text{CF}_3\text{COOD}$ , 250 MHz)



**22**

**MÉTHYLÈNEOXY-1,11 NORAPORPHINE.**—Le dernier alcaloïde isolé des feuilles de *G. ouregou* appartient au type structural rare des aporphinoïdes comportant un pont méthylèneoxy entre les carbones 1 et 11; la structure **22** de cet alcaloïde nouveau, nommé pentouregine, a fait l'objet d'une publication antérieure (21). Par rapport aux quelques autres méthylèneoxy-1,11 aporphines connues (8), elle présente les particularités de posséder la configuration 6a-R, de comporter un méthoxyle en 3 et de ne pas être substituée sur le cycle D. La pentouregine est le premier aporphinoïde de ce type trouvé dans une Annonacée.

En conclusion, la composition alcaloïdique de *G. ouregou* apparaît complexe par le nombre élevé des alcaloïdes présents et la diversité de leurs types structuraux. Il s'en dégage toutefois une évidente homogénéité si l'on considère les faits suivants en relation avec leurs liens biogénétiques évidents: vingt et un des vingt-deux alcaloïdes ont un squelette aporphinique et ceux qui comportent un centre chiral en 6a possèdent la même configuration 6a-R; quatorze d'entre eux ont un cycle A trisubstitué en 1, 2 et 3; enfin, si l'on met à part la structure particulière de la pentouregine (**22**), deux aporphinoïdes seulement sont substitués sur le cycle D, en position 9. On peut noter également que les dérivés trisubstitués en 1, 2, et 3 existent ici toujours à des teneurs supérieures à celles de leurs homologues substitués en 1 et 2 seulement.

La comparaison du contenu alcaloïdique des écorces (6) et des feuilles de *G. ouregou*, récoltées au même endroit et à la même époque, est particulièrement intéressante. Il s'agit dans les deux cas en majorité d'aporphinoïdes, avec une fréquence élevée de substitutions en 1, 2, 3 et quelques substitutions en 1, 2, 3, 9. Mais les écorces sont caractérisées par la présence d'alkyl-7 aporphinoïdes, totalement absents des feuilles. En revanche, les feuilles renferment des N-formylnoraporphines, des aporphines, des déhydronoraporphines, des dioxo-4,5 noraporphines et une méthylèneoxy-1,11 noraporphine types structuraux non représentés dans les écorces.

Les méthyl-7 aporphinoïdes, signalés à ce jour seulement dans quelques *Guatteria* et un *Duguetia*, sont donc ici présents dans les écorces et absents dans les feuilles; ce fait est d'autant plus remarquable que le même phénomène a été observé dans le cas de *Guatteria scandens* (22) et de *Guatteria discolor* (23). Les déhydronoraporphines présentes

dans les feuilles, organes jeunes, peuvent être considérées comme des précurseurs biogénétiques probables de méthyl-7 aporphinoïdes présents dans les écorces, organes âgés.

Il n'existe donc pas, chez ces *Guatteria*, d'homogénéité de la composition alcaloïdique au niveau de l'espèce, ce qui oblige à procéder à l'étude chimique des différents organes de chaque plante, avant de tenter d'établir des relations chimiotaxonomiques au sein de ce genre original et important.

### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Points de fusion déterminés sur microscope Reichert. Pouvoirs rotatoires mesurés sur polarimètre Schmidt-Haensch, type Polarrtronic I. Spectres enregistrés sur les appareils suivants: uv, Unicam 1800; ir, Perkin-Elmer 257; rmn  $^1\text{H}$ , Varian T60 (60 MHz), Varian EM 390 (90 MHz), Cameca (250 MHz) et prototype expérimental, Université d'Orsay (400 MHz); sm, VG Micromass 70 et Nermag-Sidar. Chromatographies analytiques (ccm) sur DC Alufolien Kieselgel 60 F254 (Merk 5554); ccm préparatives sur Kieselgel 60 GF254 (Merck 7730); chromatographies sur colonne réalisées sur Kieselgel 60 (Merck 7734) ou 60H (Merck 7736).

**MATÉRIEL VÉGÉTAL.**—Les feuilles de *G. ouregou* ont été récoltées en Guyane française, à Cabassou, en Novembre 1979. Un échantillon d'herbier est conservé sous la référence Moretti 1085, au Centre ORSTOM de Cayenne, Section des Plantes Médicinales.

**EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.**—La poudre de feuilles séchées de *G. ouregou* (1,18 kg) a été extraite de la même façon que les écorces de la plante (6). Les alcaloïdes totaux (4,63 g; 0,39%) ont été séparés en bases phénoliques (0,55 g; 12% des A. T.) et non phénoliques (4,08 g; 88% des A. T.). Chacun des deux groupes d'alcaloïdes a été chromatographié sur colonne de Kieselgel 60 (30 fois le poids d'alcaloïdes), l'élution étant réalisée par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pur, puis renfermant des quantités croissantes (1 à 10%) de MeOH. Des chromatographies ultérieures de certaines fractions sur colonnes de silice et sur couches préparatives de silice (solvant d'élution:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  renfermant de 4 à 20% de MeOH et de 0,1 à 0,5% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) ont permis d'isoler 22 alcaloïdes.

Les alcaloïdes suivants ont été décrits précédemment: (–)-coreximine (**1**) (6), (–)-nornuciférine (**2**) (6, 8, 9), (–)-isopiline (**3**) (6, 8, 12), (–)-*O*-méthylisopiline (**4**) (6, 8), (–)-nuciférine (**7**) (8), (–)-lirinidine (**8**) (8), déhydronornuciférine (**12**) (13), lysicamine (**17**) (6, 8), *O*-méthylmoschatoline (**18**) (6, 8), subsessiline (**19**) (6, 8), norcepharadione B (**20**) (8), et (–)-pentouregine (**22**) (21).

(–)-*Hydroxy-3 nornuciférine* (**5**).— $[\alpha]_{\text{D}} -88^\circ$  (EtOH,  $c=0,1$ ); rmn  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et autres données (8-11); rmn  $^1\text{H}$  (60 MHz)  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ : 3,73 (s, OMe-1), 3,83 (s, OMe-2), 7,20 (m, H-8, 9, 10), 8,42 (m, H-11).

(–)-*Oureguattine* (= *O-méthyl-1 oureguattidine*) (**6**).—Uv  $\lambda$  max EtOH (log  $\epsilon$ ) 207 (4,24), 222 ép. (4,17), 281 (3,78). Autres données décrites précédemment (6, 8).

**Hémisynthèse de 6 à partir de 19.**—A 19 mg de subsessiline (**19**) en solution dans 2 ml de AcOH-H<sub>2</sub>O (2:1), on ajoute 3 g de poudre de Zn et 6 ml de HCl 10N. Le mélange est maintenu sous agitation 16 h à 100°, puis 34 h à température ambiante. Après alcalinisation par  $\text{NH}_4\text{OH}$ , on extrait par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  qui est lavé à l'eau, puis séché et évaporé; la noraporphine (**6**) obtenue (10 mg) est identique au produit naturel (co-ccm, sm, rmn  $^1\text{H}$ ).

(–)-*Hydroxy-3 nuciférine* (= lirinine) (**9**).—Décrite précédemment (8, 10); identique (co-ccm, sm, rmn  $^1\text{H}$ ) au produit obtenu par *N*-méthylation de **5** (16 mg de **5** en solution dans 4 ml de MeOH, traités par 1 ml de HCHO à 30% et 0,1 ml de HCOOH, 45 min. à reflux; après refroidissement, addition de 120 mg de  $\text{NaBH}_4$  et reflux 45 min.; destruction de l'excès de  $\text{NaBH}_4$  par AcOH; alcalinisation par  $\text{NH}_4\text{OH}$  et extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 15 mg du produit *N*-méthylé sont obtenus).

(–)-*Méthoxy-3 nuciférine* (= *O-méthyllirinine*) (**10**).—Décrite précédemment (8, 9); identique (co-ccm, sm, rmn  $^1\text{H}$ ) au produit obtenu par *N*-méthylation de **4**, selon la technique indiquée ci-dessus.

(–)-*N-méthylisopiline* (**11**).—Uv (EtOH) 214 (4,52), 271 (4,29), 301 ép. (3,99); (EtOH + NaOH) 233 (4,31), 253 ép. (4,23), 279 ép. (4,10), 341 (3,91). Autres données décrites précédemment (8, 12); identique (co-ccm, sm, rmn  $^1\text{H}$ ) au produit obtenu par *N*-méthylation de **3**.

*O-méthyl déhydroisopiline* (**13**).— $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; obtenue imparfaitement pure; uv (EtOH) 214 (4,48), 260 (4,69), 327 (3,96). rmn  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz) voir formule; sm 309 ( $\text{M}^{+}$ ).

(–)-*N-formylnornuciférine* (**14**).— $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}$  négatif; uv (EtOH) 212 (4,48), 226 ép. (4,32), 269 (4,26), 312 ép. (3,74); ir (film)  $\nu$  max 2910, 2840, 1660, 1590, 1450, 1410; sm (ie) 309 ( $\text{M}^{+}$ ), 280, 251; rmn  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz) voir formule.

*Hémisynthèse de 14 à partir de 2.*—A 50 mg de nornuciférine (**2**) en solution dans 1,5 ml de pyridine, on ajoute 1 ml d'une solution de 0,7 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$  dans 1,95 ml de  $\text{HCOOH}$  (solution préparée 2 h auparavant et maintenue à 5°). Après 30 min. de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau, alcalinisé par  $\text{NH}_4\text{OH}$  et extrait par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  qui est lavé à l'eau, séché, évaporé; la *N*-formyl-noraporphine obtenue **14** (40 mg) est identique (co-ccm, ir,  $\text{rmn } ^1\text{H}$ ) au produit naturel.

(-)-*Formouregine* (= *N*-formyl *O*-méthylisopiline) (**15**).— $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ;  $[\alpha]_{\text{D}} -146^\circ$  (EtOH,  $c=0,02$ ); uv (EtOH) 222 (4,27), 233 ép. (4,12), 274 (4,05); ir (film) 2930, 2860, 1660, 1580, 1435, 1405, 1345, 1200, 1180, 1155, 1120, 1085, 1050, 1030, 1000, 760; sm (ie) 339 ( $\text{M}^+$ , 16), 307 (100), 281 (61), 266 (24);  $\text{rmn } ^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz) voir formule. Identique (co-ccm, ir,  $\text{rmn } ^1\text{H}$ , sm) au produit obtenu par *N*-formylation de **4**, selon la technique indiquée ci-dessus.

*Déhydroformouregine* (**16**).— $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ; F 120-122° (MeOH);  $[\alpha]_{\text{D}} 0$ ; uv (EtOH) 221 (3,92), 251 ép. (4,29), 263 (4,32), 310 (3,67); ir (film) 3380, 2920, 2850, 1675, 1625, 1455, 1390, 1305, 1240, 1130, 1100, 1070, 1025; sm (ie) 337 ( $\text{M}^+$ , 100), 322 (22), 309 (6), 294 (12);  $\text{rmn } ^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) voir formule. Identique (co-ccm, ir,  $\text{rmn } ^1\text{H}$ , sm) au produit obtenu par *N*-formylation de **13**, selon la méthode indiquée ci-dessus.

*Ouregidione* (**21**).— $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ , F >280°;  $[\alpha]_{\text{D}}=0$  (EtOH); uv (EtOH) 228 (4,21), 256 (4,50), 270 ép. (4,26), 488 (3,80). Ir (film): 1665, 1630, 1590, 1530; sm (ie) 337 ( $\text{M}^+$ ; 22%), 336 (100), 322 (12), 321 (58), 309 (6);  $\text{rmn } ^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ , 250 MHz) voir formule.

## BIBLIOGRAPHIE

1. R.E. Fries, *Acta Horti Bergiani*, **12**, 289 (1939).
2. R.E. Fries, "Annonaceae," in: A. Engler and K. Prantl, "Die Natürlichen Pflanzenfamilien," 17aII, Duncker und Humblot Ed., Berlin, 1959.
3. A. Cavé, M. Leboeuf, et P.G. Waterman, "The Aporphinoids of the Annonaceae," in: S.W. Pelletier, "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives," vol. 5, John Wiley and Sons, New York, (in press).
4. M. Leboeuf, D. Cortes, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **295**, Sér. II, 191 (1982).
5. M. Leboeuf, D. Cortes, R. Hocquemiller, A. Cavé, A. Chiaroni, et C. Riche, *Tetrahedron*, **38**, 2889 (1982).
6. M. Leboeuf, D. Cortes, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *Planta Med.*, **48**, 234 (1983).
7. A. Lemée, "Flore de la Guyane française," tome I, P. Lechevalier Ed., Paris, 1955.
8. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **38**, 275 (1975); *ibid.*, **42**, 325 (1979); *ibid.*, **46**, 761 (1983); et références citées.
9. H. Achenbach, C. Renner, et I. Addae-Mensah, *Liebigs Ann. Chem.*, 1132 (1982); *ibid.*, 1623 (1982).
10. M.H. Abu Zarga, et M. Shamma, *J. Nat. Prod.*, **45**, 471 (1982).
11. S. Abd-El-Arti, H.A. Ammar, C.H. Phoebe Jr., J.E. Knapp, P.L. Schiff Jr., et D.J. Slatkin, *J. Nat. Prod.*, **45**, 476 (1982).
12. R. Hocquemiller, P. Cabalion, A. Bouquet, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **285**, Sér. C, 447 (1977).
13. G.R. Lenz, et F.J. Koszyk, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1273 (1984).
14. J. Kunitomo, Y. Yoshikawa, S. Tanaka, Y. Imori, K. Isoi, Y. Masada, K. Hashimoto, et T. Inoue, *Phytochemistry*, **12**, 699 (1973).
15. A. Jossang, M. Leboeuf, A. Cavé, et C. Moretti, *J. Nat. Prod.*, (sous presse).
16. F. Roblot, R. Hocquemiller, A. Cavé, et C. Moretti, *J. Nat. Prod.*, **46**, 862 (1983).
17. D. Cortes, A. Ramahatra, A. Cavé, J. De Carvalho Bayma, et H. Dadoun, *J. Nat. Prod.*, **48**, 254 (1985).
18. D. Debourges, R. Hocquemiller, A. Cavé, et J. Levy, *J. Nat. Prod.*, **48**, 310 (1985).
19. R. Hocquemiller, S. Rasamizafy, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.* (submitted).
20. A. Cavé, "Annonaceae Alkaloids," in J.D. Phillipson, M.F. Roberts, and M.H. Zenk, "The Chemistry and Biology of Alkaloids," vol. 2, Springer-Verlag, Berlin, 1985.
21. D. Cortes, R. Hocquemiller, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Phytochemistry*, **24**, 2776 (1985).
22. R. Hocquemiller, S. Rasamizafy, A. Cavé, et C. Moretti, *J. Nat. Prod.*, **46**, 335 (1983).
23. M. Leboeuf, M. El Tohami, et A. Cavé, à publier.