

ALCALOÏDES DES ANNONACEES LXXII,¹ ALCALOÏDES DU
GUATTERIA SAGOTIANA

S. RASAMIZAFY, R. HOCQUEMILLER, A. CAVÉ,

Laboratoire de Pharmacognosie, UA 496 CNRS, Faculté de Pharmacie, F 92290 Châtenay-Malabry, France

et H. JACQUEMIN

Centre Orstom, BP 165 Cayene, Guyane

ABSTRACT.—Thirty-two isoquinoline alkaloids have been isolated from the trunk bark and leaves of *Guatteria sagotiana*. With the exception of two benzyltetraisoquinolines, they are aporphinoids. Five of them are new: an aporphine, *N*-methylelmerrillicine (**16**); a 7-hydroxy-aporphine, nuciferidine (**23**); a dehydroaporphine, dehydrostephalagine (**29**); a 7-methyl-dehydroaporphine, trichoguattine (**31**); and an alkaloid of the novel azahomoaporphine type, dragabine (**32**).

Le genre *Guatteria* est au sein des Annonacées le genre le plus représenté puisqu'il comporte 250 espèces. C'est un genre botaniquement assez homogène dont l'aire de répartition est limitée à l'Amérique tropicale du sud du Mexique au sud du Brésil et particulièrement dans le bassin amazonien (1).

La classification à l'intérieur du genre est assez délicate et il nous a semblé que la chimiotaxonomie pourrait être d'un apport intéressant. Jusqu'à 1981, très peu d'espèces avaient été étudiées (2) et les résultats ne semblaient apporter aucun élément commun à ces diverses espèces. Par la suite, la découverte d'aporphines d'un type original, les méthyl-7 aporphines, dans plusieurs espèces et uniquement chez des *Guatteria* (3) a augmenté l'intérêt porté à ce genre aussi bien pour des raisons taxonomiques que biogénétiques.

C'est dans le cadre de cette étude des *Guatteria* que nous nous sommes intéressés à *Guatteria sagotiana* Fries, espèces de la Guyane française, espèces botaniquement assez proche de deux autres *Guatteria* étudiés précédemment dans notre laboratoire, *Guatteria ouregou* Dun. (4,5) et *Guatteria chrysopetala* Miq. (6), également originaires de Guyane française.

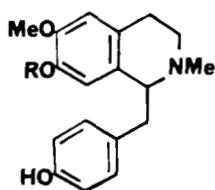
G. sagotiana est un petit arbre à jeunes extrémités pubescentes et à entrenœuds cylindriques de 2 à 2,5 cm, en faible zig-zag. L'écorce est plutôt brune et non nettement crevassée. Les feuilles sont elliptiques rapidement glabrescentes puis glabres, à limbe très faiblement discolore, plus terne dessus que dessous, à sommet acuminé et base brièvement aiguë. La nervure médiane est glabre dessus et sans relief, on note la présence de 10 à 13 paires de nervures secondaires fines et moyennement ascendantes et des fines nervilles moyennement apparentes. Le pétiole, long de 4 à 7 cm est à canal non tout à fait glabre. Les fruits sont glabres, axillaires, d'une longueur totale de 44 mm, à pédoncule plutôt grêle, de 20 mm avec une articulation à 5 mm au dessus de la base, à réceptacle de 4 à 5 mm de diamètre, stipes de méricarpes rouge vif, grêles, longs de 9 à 10 mm, méricarpes brun verdâtre, ovoïdes de 7 à 8 mm de long et 5 mm de diamètre et munis d'un net apicule de moins de 0,5 mm.

Les alcaloïdes des écorces de tronc et des feuilles ont été étudiés. Ceux ci ont été extraits par des méthodes classiques. Leur teneur est de 0,3% pour les écorces et de 2,3% pour les feuilles. Séparés en alcaloïdes phénoliques et non phénoliques, ils ont été isolés par chromatographies successives sur colonnes et sur plaques préparatives de silice. Les alcaloïdes des feuilles sont caractérisés par un pourcentage important de composés non phénoliques (80% des alcaloïdes totaux).

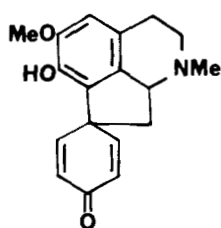
¹Pour la partie LXXI, voir Cassels *et al.* (17).

Dix huit alcaloïdes ont été obtenus à partir des écorces et vingt trois à partir des feuilles. Neuf alcaloïdes sont communs à ces deux parties de la plante, ce qui amène à trente deux le nombre d'alcaloïdes mis en évidence dans le *G. sagotiana* (voir Tableau 1).

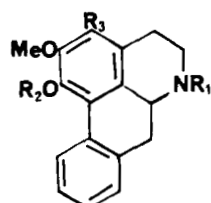
Ces alcaloïdes, tous de nature isoquinoléique, appartiennent aux groupes des benzyloisoquinoléines, proaporphines, noraporphines, aporphines, hydroxy-7 aporphines, oxoaporphines, déhydroaporphines, et méthyl-7 aporphines. Le dernier appartient à un type nouveau, les azahomoaporphines.



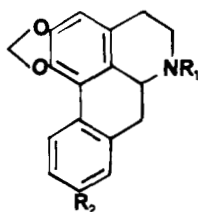
- 1 R = H
2 R = Me



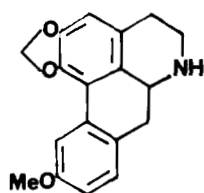
3



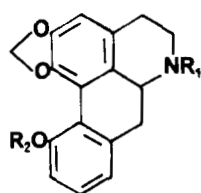
- 4 $R_1 = R_3 = H, R_2 = Me$
5 $R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = OH$
12 $R_1 = Me, R_2 = R_3 = H$



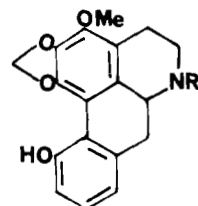
- 6 $R_1 = H, R_2 = OH$
7 $R_1 = H, R_2 = OMe$
13 $R_1 = Me, R_2 = H$



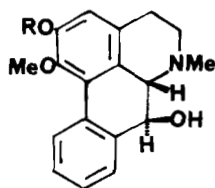
11



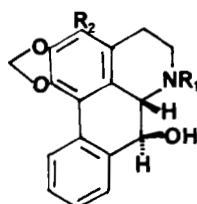
- 8 $R_1 = R_2 = H$
9 $R_1 = H, R_2 = Me$
14 $R_1 = Me, R_2 = H$
15 $R_1 = R_2 = Me$



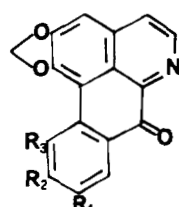
- 10 R = H
16 R = Me



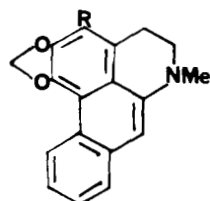
- 22 R = H
23 R = Me



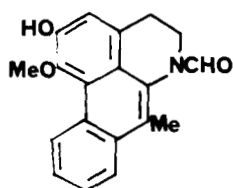
- 17 $R_1 = R_2 = H$
18 $R_1 = Me, R_2 = H$
19 $R_1 = + < \begin{matrix} O^- \\ | \\ Me \end{matrix}, R_2 = H$
20 $R_1 = Me, R_2 = OMe$
21 $R_1 = + < \begin{matrix} O^- \\ | \\ Me \end{matrix}, R_2 = OMe$



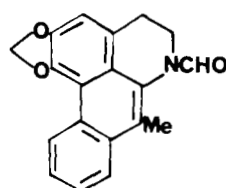
- 24 $R_1 = R_2 = R_3 = H$
25 $R_1 = OH, R_2 = R_3 = H$
26 $R_1 = R_3 = H, R_2 = OMe$
27 $R_1 = R_2 = H, R_3 = OMe$



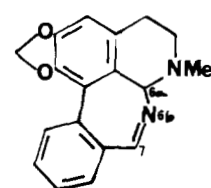
- 28 R = H
29 R = OMe



30



31



32

TABLEAU 1. Alcaloïdes des Ecorces de Tronc et des Feuilles de *Guatteria sagotiana*^a

Type structural	Alcaloïde	écorces	feuilles	
Benzyltétrahydroisoquinoléines	(-) <i>N</i> -méthylcoclaurine (1)	—	1,6	
	(+) armépavine (2)	—	0,2	
Proaporphine	(-) glaziovine (3)	—	0,06	
Noraporphines	(-) nornuciferine (4)	—	0,2	
	(-) hydroxy-3 nornuciferine (5)	—	0,2	
	(-) anolobine (6)	2,0	—	
	(-) xylopine (7)	—	0,2	
	(-) obovanine (8)	21,9	0,5	
	(-) putérine (9)	15,6	0,2	
	(-) elmerrillicine (10)	1,3	0,1	
	(-) norlaureline (11)	7,8	—	
	Aporphines	(-) lirindine (12)	—	0,04
		(-) roemerine (13)	—	0,05
		(-) pukateine (14)	0,4	—
(-) <i>O</i> -méthylpukateine (15)		0,6	—	
Hydroxy-7 aporphines	(-) <i>N</i> -méthylelmerrillicine ^b (16)	0,5	—	
	(-) noroliveroline (17)	2,5	5,0	
	(-) oliveroline (18)	6,3	57,0	
	(-) <i>N</i> -oxyoliveroline (19)	1,0	4,0	
	(-) guatterine (20)	—	0,2	
	(-) <i>N</i> -oxyguatterine (21)	0,4	0,1	
	(-) pachyconfine (22)	—	0,7	
Oxoaporphines	(-) nuciferidine ^b (23)	0,1	—	
	(-) liriodenine (24)	2,2	3,0	
	oxoanolobine (25)	0,2	—	
	oxolaureline (26)	12,5	—	
	oxoputérine (27)	0,3	—	
Déhydroaporphines	déhydroroemerine (28)	—	0,1	
	déhydrostephalagine ^b (29)	—	0,05	
Méthyl-7 aporphines	duguespixine (30)	—	0,06	
	trichoguatine ^b (31)	—	0,4	
Azahomoaporphine	dragabine ^b (32)	1,5	0,4	

^aExprimés en pourcentage par rapport aux alcaloïdes totaux.^bAlcaloïdes nouveaux.

BENZYL-TÉTRAHYDROISOQUINOLÉINES.—Deux benzyltétrahydroisoquinoléines, la *N*-méthylcoclaurine (1) et l'armépavine (2) ont été isolées en faible quantité des feuilles. Leur structure, établie par analyse de leurs spectres uv, de masse, et de ¹H rmn, a été confirmée par comparaison à des témoins.

PROAPORPHINE.—La glaziovine (3) constitue un alcaloïde très minoritaire des feuilles. Elle a été identifiée par comparaison à un échantillon authentique après avoir pressenti sa structure par analyse spectrale. La glaziovine est le premier cas de proaporphine isolé chez un *Guatteria*.

NORAPORPHINES.—La nornuciferine (4), l'hydroxy-3 nornuciferine (5), l'anolobine (6), et la xylopine (7) ont été aisément identifiées par analyse de leurs données physiques et spectrales (7-9) et comparaison à des témoins.

Bien que constituant les alcaloïdes majoritaires des écorces, l'obovanine (8) et la putérine (9) n'ont pu être séparées par chromatographies. Ils ont pu être isolés sous forme de dérivés *N*-trifluoroacétylés, méthode extrêmement intéressante pour résoudre les mélanges de noraporphines, puisque les amides *N*-trifluoroacétylés redonnent aisément par hydrolyse les amines de départ (10). Ainsi, les *N*-trifluoroacétates d'obovanine

et de putérine ont pu être obtenus purs cristallisés et ont, par hydrolyse, fourni l'obovanine (**8**) et la putérine (**9**) identifiées par comparaison avec des témoins.

Obtenu cristallisé du mélange MeOH/CH₂Cl₂, f 207-208°, [α]_D = -26° (EtOH), l'alcaloïde **10** présente toutes les données spectrales (uv, ¹H rmn, et sm) d'une noraporphine. Le spectre de ¹H rmn est caractéristique d'une noraporphine tétrasubstituée en 1, 2, 3, et 11 (absence de signal de proton aromatique blindé et déblindé), les positions 1 et 2 étant substituées par un méthylènedioxy. La comparaison des spectres de ¹H rmn enregistrés dans le MeOH et dans le MeOH en présence de NaOD (**11**) a permis de fixer la présence de l'hydroxyle phénolique en 11 et donc, du méthoxyle en 3. L'alcaloïde **10** est donc la méthylènedioxy-1,2 méthoxy-3 hydroxy-11 noraporphine ou elmerrillicine (**10**).

Cet alcaloïde a été précédemment décrit sous forme de son dérivé *N*-acétylé (**12**). Les valeurs obtenus pour le dérivé acétylé de l'alcaloïde **10** sont en accord avec cells données par Cleaver *et al.* (**12**). L'elmerrillicine est donc ici décrite pour la première fois sous sa forme naturelle, c'est également la première fois qu'elle est décrite chez une Annonacée.

L'alcaloïde **11** obtenu amorphe possède également les caractéristiques spectrales d'une noraporphine. La présence sur son spectre de ¹H rmn de signaux aromatiques blindé à 6,56 ppm et déblindé à 7,71 ppm ainsi que les multiplicités des signaux des protons aromatiques du noyau D permettent de postuler pour l'alcaloïde **11** la structure d'une méthylènedioxy-1,2 méthoxy-10 noraporphine donc, celle de la norlauréline **11**. Tout comme l'elmerrillicine précédemment vue, la norlauréline a été décrite sous sa forme *N*-acétylée (**13**). Elle est ici décrite pour la première fois sous sa forme naturelle. Son dérivé *N*-acétylé a été préparé; il présente les mêmes caractéristiques spectrales que celles publiées par Hsu *et al.* (**13**).

APORPHINES.—Quatre aporphines simples ont été isolées et identifiées. Ce sont la lirinidine (**12**) et la roemerine (**13**), à partir des feuilles, la pukateïne (**14**) et la *O*-méthylpukateïne (**15**) à partir des écorces. Ces aporphines sont assez couramment rencontrées chez les Annonacées et ont été identifiées par comparaison avec des témoins.

La cinquième aporphine est nouvelle et sa structure a été établie comme étant la *N*-méthylelmerrillicine (**16**). L'ensemble des données spectrales de l'alcaloïde (**16**) le rapproche de l'elmerrillicine isolée du même *Guatteria*, la différence évidente étant la présence sur le spectre de ¹H rmn d'un signal attribuable à un *N*-méthyle. La corrélation a été établie avec l'elmerrillicine (**10**) par *N*-méthylation de cette dernière par la méthode au formol-NaBH₄.

HYDROXY-7 APORPHINES.—Sept hydroxy-7 aporphines ont été isolées des écorces ou des feuilles de *G. sagotiana*. Il s'agit plus précisément d'hydroxy-7 aporphines présentant une configuration 6a,7 *trans*.

Cette caractéristique est aisément notée sur le spectre de rmn du proton où les deux protons en 6a et 7 apparaissent sous forme d'un système AB vers 3,50 et 4,60 ppm avec une constante de couplage de 12 Hz.

Six des alcaloïdes ont été identifiés à des produits connus, la noroliveroline (**17**), l'oliveroline (**18**) (alcaloïde de très loin majoritaire des feuilles) et la *N*-oxyoliveroline (**19**); la guatterine (**20**) et son dérivé *N*-oxy (**21**), et la pachyconfine (**22**).

La septième hydroxy-7 aporphine (**23**) présente de très grandes analogies avec la pachyconfine (**22**). Elle n'en diffère que par 14 uma de plus en sm, l'absence d'effet bathochrome en milieu alcalin en uv et la présence d'un groupe méthoxyle aromatique supplémentaire en ¹H rmn. L'hypothèse d'une pachyconfine *O*-méthylée en 2 a été posée et vérifiée par l'obtention du même produit à partir de la pachyconfine (**22**) par action du CH₂N₂ en milieu Et₂O. Cet alcaloïde nouveau ou hydroxy-7 nuciferine a été

dénommé nuciféridine. La présence d'hydroxy-7 aporphines avec la configuration *trans* dans le *G. sagotiana* est intéressante à noter. En effet, depuis la guatterine elle-même, un des premiers alcaloïdes de ce type (14), aucune hydroxy-7 aporphine de configuration 6a,7 *trans* n'avait été isolée d'un *Guatteria*, ni même d'une Annonacée américaine.

Ces alcaloïdes, isolés pour l'instant uniquement d'Annonacées (7-9), l'avaient été essentiellement d'espèces africaines appartenant aux genres *Polyalthia* et *Pachypodanthium* (2).

OXOAPORPHINES.—Quatre oxoaporphines ont été isolées, la liriodénine (24) des écorces et des feuilles, l'oxoanolobine (25), l'oxolaureline (26), et l'oxoputerine (27) des écorces. Si pour trois d'entre elles les noraporphines correspondantes existent dans la plante, ce n'est pas le cas pour la liriodénine (24). La noraporphine, anonaine, n'a pas été mise en évidence dans le *G. sagotiana* mais l'aporphine correspondante, la roemerine (13).

DÉHYDROAPORPHINES.—Les alcaloïdes 28 et 29 présentent une grande similitude et sont caractérisés par leur spectre uv typique des déhydroaporphines. Le premier a été identifié à la déhydroroemerine (28). Le second n'en diffère que par la présence d'un méthoxyle supplémentaire et l'absence d'un proton aromatique blindé, c'est à dire du proton en 3. Toutes les valeurs de ^1H rmn sont en parfait accord avec une structure de méthylènedioxy-1,2 méthoxy-3 déhydroaporphine pour l'alcaloïde 29. Celui ci est un alcaloïde nouveau que nous nommons déhydrostephalagine (29).

MÉTHYL-7 APORPHINES.—L'alcaloïde 30 a été identifié à un produit récemment isolé des écorces de *Duguetia spixiana* Mart., la duguespixine ou méthoxy-1 hydroxy-2 méthyl-7 *N*-formyl déhydronoraporphine (15). L'alcaloïde 31 présente de très grandes analogies avec la duguespixine (30). Il présente en ir une bande à 1635 cm^{-1} attribuable à un groupement formyle, groupe formyle dont la présence est confirmée par un signal à 8,25 ppm en ^1H rmn. Le signal à 3,30 ppm peut être attribué à un groupement méthyle en 7, celui ci étant déblindé par l'influence du groupement *N*-formyle. La principale différence avec la duguespixine est en ^1H rmn la présence d'un singulet de deux protons à 6,13 ppm, attribuable à un méthylène dioxyle-1,2 chez une déhydroaporphine, à la place du méthoxyle à 3,66 ppm chez la duguespixine (30).

La structure d'une méthylènedioxy-1,2 méthyl-7 *N*-formyl-déhydro noraporphine peut donc être attribuée à l'alcaloïde 31. Il s'agit d'un alcaloïde nouveau pour lequel nous proposons le nom de trichoguattine. La trichoguattine constitue le troisième exemple de méthyl-7 déhydroaporphine, le premier étant la bélémine (16), méthyl-7 déhydroaporphine et le second la duguespixine (30). On ne peut toutefois comparer la bélémine avec les deux autres car, si la bélémine peut raisonnablement être considérée comme un intermédiaire vers la biosynthèse des gemdiméthyl-7 et des hydroxy-7 méthyl-7 aporphines (16), la duguespixine et la trichoguattine doivent plutôt être prises pour des cul de sac métaboliques provenant de déhydronoraporphines (15). Il est également à noter que, jusqu'à présent, aucune méthyl-7 aporphine n'avait été isolée de feuilles, toutes ayant été isolées d'écorces de *Guatteria*, à l'exception de la duguespixine, isolée des écorces d'un *Duguetia* avant de l'être des feuilles du *G. sagotiana*.

AZAHOMOAPORPHINE.—Le dernier alcaloïde isolé des écorces et des feuilles est un alcaloïde nouveau qui a été dénommé dragabine (32). De masse 292, il répond à la formule brute $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ déterminée par sm à haute résolution et par microanalyse élémentaire. Son spectre de ^1H rmn le rapproche fortement des aporphines. Son spectre uv, compatible avec un spectre d'aporphine, montre en milieu acide un effet bathochrome laissant envisager que l'un des deux azotes est impliqué dans un groupement imine, ce que conforte une bande à 1665 cm^{-1} en ir, un signal à 8,42 ppm en ^1H rmn et

à 161,7 en ^{13}C rmn. La structure de la dragabine (**32**) a été définitivement prouvée par étude approfondie en ^1H rmn à 500 MHz ainsi que par étude de ses dérivés (17).

La composition alcaloïdique de *G. sagotiana* s'avère donc assez complexe. Certains éléments, toutefois, méritent d'être soulignés.

Il faut tout d'abord noter la présence d'hydroxy-7 aporphines à configuration 6a-7 *trans* en pourcentage important en particulier dans les feuilles. Ce type d'aporphine, spécifique des Annonacées, semblait marquer certains genres africains, en particulier *Polyalthia* et *Pachypodanthium*. Toutefois les premiers exemples avaient été rapportés à partir d'un *Guatteria*, *Guatteria psilopus* Mart. et d'un *Duguetia* sud américain d'espèce non déterminée. Cette caractéristique est donc un élément qui pourrait permettre de relier certains *Guatteria* entre eux et de noter la relation existant entre les genres *Duguetia* et *Guatteria*.

En effet d'autres points viennent à l'appui de cette thèse. Outre des substitutions particulières du cycle D métadisubstitué (3) (non rencontrées dans *G. sagotiana*), les substitutions 1,2,11 sont presque exclusivement rencontrées chez des *Duguetia* et des *Guatteria*. C'est les cas notamment de la putérine et de la pukatéine spécifique jusqu'ici de ces deux genres botaniques.

Deuxième fait intéressant, l'absence de dérivés méthylés en 7 de type mélosmine ou guattescine. Ces structures n'ont jusqu'à présent été relatées que chez des *Guatteria* et peuvent être prises comme élément chimiotaxonomique pour subdiviser ce genre très important. L'absence de ces alcaloïdes dans *G. sagotiana* d'une part suffit à différencier de *G. ouregon* dont il est botaniquement proche mais d'autre part amène à le classer dans un groupe différent. Quatre groupes de *Guatteria* semblent se dessiner marqués par la présence d'hydroxy-7 aporphines à configuration *trans*, de méthyl-7 aporphines, de bis-benzyltétrahydroisoquinoléines, le dernier ne possédant aucun élément spécifique.

Le dernier point à noter est la présence de la dragabine, à squelette original azahomoaporphinique. Ce type d'alcaloïdes est ici rencontré pour la première fois. Récemment ce même type d'alcaloïdes a été trouvé chez *D. spixiana* renforçant ainsi la parenté entre *Guatteria* et *Duguetia*.

PARTIE EXPERIMENTALE

MATERIEL VEGETAL.—D'écorces de tronc (1,05 kg) de feuilles (0,54 kg) ont été utilisées. Ils ont été récoltés à Cacao, Guyane, en 1979 (échantillon d'herbier ORSTOM HJ 2280).

ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.—Les alcaloïdes, dont les données physiques et spectrales ont été publiées, ne sont pas décrits ici.

N-TRIFLUOROACÉTYLATION DES NORAPORPHINES.—*Obovanine* (**8**) et *puterine* (**9**).—A 280 mg du mélange de noraporphines dissous dans 1 ml de $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$, on ajoute 0,5 ml d'anhydride trifluoroacétique. Après 24 h à température ambiante, la solution est diluée par 30 ml d' H_2O ; on extrait par du CH_2Cl_2 , sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide. Le résidu de trifluoroacétamides est chromatographié sur plaque préparative de silice.

N-Trifluoroacetylobovanine.— $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{NF}_3$. Cristaux ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); f 136-138°; $[\alpha]_{\text{D}} -415^\circ$ ($c=0,86$, CHCl_3); ir ν max 1690 cm^{-1} ; ^1H rmn δ 6,00 et 6,15 (1H chacun, d, $J=1,5$ Hz, $\text{OCH}_2\text{O}-1,2$), 6,65 (1H, s, H-3), 6,80-7,31 (3H, m, H-8,9 et 10); sm m/z 391 (M^+).

N-Trifluoroacetylputerine.— $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NF}_3$. Cristaux (MeOH), f 140-141°; $[\alpha]_{\text{D}} -480^\circ$ ($c=0,6$, CHCl_3); ir ν max 1685 cm^{-1} ; ^1H rmn δ 3,85 (3H, s, OCH_3-11), 5,84 et 6,00 (1H chacun, d, $J=1,5$ Hz, $\text{OCH}_2\text{O}-1,2$), 6,54 (1H, s, H-3), 6,80-7,33 (3H, m, H-8, 9 et 10); sm m/z 405 (M^+).

HYDROLYSE DES N-TRIFLUOROACÉTYLNORAPORPHINES.—Trifluoroacétamide (120 mg) dissous dans 15 ml d' EtOH , sont additionnés de 3 ml d'une solution éthanolique de soude à 20%; on agite pendant 16 h sous azote à température ambiante. Après neutralisation par de l' AcOH , l' EtOH est évaporé sous vide. La solution, diluée par de l'eau et alcalinisée par de NH_4OH , est extraite par du CH_2Cl_2 , qui après lavage à H_2O , séchage sur Na_2SO_4 , distillation sous vide, fournit la noraporphine correspondante.

(-)-*Elmerrillicine* (**10**).— $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$. Cristaux ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); f 207-208°; $[\alpha]_{\text{D}} -268^\circ$

($c=0, 12$, EtOH); uv λ max (log ϵ) 224 (4,41), 240 ép. (4,23), 268 ép. (4,16), 276 (4,20), 298 (4,02); ^1H rmn (CDCl_3) δ 4,04 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-O-3}$), 5,91 et 6,07 (1H chacun, d, $J=1,5$ Hz, $\text{OCH}_2\text{O-1,2}$), 6,70-7,18 (3H, m, H-8,9 et 10); ^1H rmn (MeOD) δ 4,10 (3H, s, OCH_3), 5,96 et 6,10 (1H chacun, d, OCH_2O), 6,86 (2H, m, H-8, 10); 7,15 (H, t mal résolu, H-9); ^1H rmn (MeOD-NaOD) δ 4,00 (3H, s, OCH_3), 5,82 et 6,07 (1H chacun, d, OCH_2O), 6,32 (1H, d, $J=7,5$ Hz, H-8), 6,60 (1H, d, $J=7,5$ Hz, H-10), 6,93 (1H, t, $J=7,5$ Hz, H-9); sm m/z (%) 311 (M^+ , 100), 296 (14), 282 (14), 281 (18), 224 (14), 181 (16), 165 (23), 152 (59).

N-ACÉTYLATION DE L'ELMERRILLICINE.—(–) *N-Acétylelmerrillicine*.—L'acétylation de 7,1 mg d'elmerrillicine par l' Ac_2O dans le MeOH donne 8,3 mg de *N-acétylelmerrillicine*; $[\alpha]_D$ négatif (EtOH); ir ν max 1625 cm^{-1} (NAc); uv λ max 224, 240 ép., 269 ép., 277, 298; ^1H rmn δ 2,19 (3H, s, NAc), 4,05 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-3}$), 5,96 et 6,12 (1H chacun, d, OCH_2O), 6,80-7,23 (3H, m, H-8,9 et 10); sm m/z (%) M^+ 353 (21), 321 (51), 310 (6), 294 (5), 281 (100), 279 (17), 266 (8).

(–) *Norlaureline* (11).— $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$. Obtenue amorphe; $[\alpha]_D -97^\circ$ ($c=0,2$, MeOH), uv (EtOH) λ max (log ϵ) 218 (4,28), 232 ép., (4,24), 265 (4,03), 275 (4,06), 305 (3,81); ^1H rmn (CDCl_3) δ 3,85 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-10}$), 5,96 et 6,10 (1H chacun, d, $J=1,5$ Hz, $\text{OCH}_2\text{O-1,2}$), 6,56 (1H, s, H-3), 6,85 (1H, dd, $J'=8$ Hz, $J''=2,3$ Hz, H-9), 7,18 (1H, d, $J'=8$ Hz, H-8), 7,71 (1H, d, $J''=2,3$ Hz, H-11); sm m/z (%) 295 (M^+ , 52), 294 (100), 278 (10), 265 (8), 264 (6), 263 (13).

N-ACÉTYLATION DE LA NORLAURELINE.—(–) *N-Acétynorlaureline*.—L'acétylation de 9,6 mg de norlaureline par l' Ac_2O dans le MeOH donne 10,7 mg du dérivé *N-acétylé*; $[\alpha]_D -325^\circ$ ($c=0,16$, MeOH); ir ν max 1632 cm^{-1} (NAc); uv λ max 221, 230 ép., 266, 276, 308; ^1H rmn δ 2,19 (3H, s, NAc), 3,83 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-10}$), 5,96 et 6,08 (1H chacun, d, OCH_2O), 6,56 (1H, s, H-3), 6,80 (1H, dd, $J'=8$ Hz, $J''=2,3$ Hz, H-9), 7,17 (1H, d, $J'=8$ Hz, H-8), 7,68 (1H, d, $J''=2,3$ Hz, H-11); sm m/z M^+ 337, 294, 279, 278, 267, 266, 265 (base), 165.

(–) *N-Méthylelmerrillicine* (16).— $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$. Obtenue amorphe; $[\alpha]_D -73^\circ$ ($c=0,26$ EtOH); uv λ max (log ϵ) 222 (4,46), 240 ép., (4,23), 268 ép., (4,12), 276 (4,15), 298 (3,98); ^1H rmn δ 2,58 (3H, s, NMe), 4,04 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-3}$), 5,90 et 6,07 (1H chacun, d, $J=1,5$ Hz, $\text{OCH}_2\text{O-1,2}$), 6,78-7,17, (3H, m, H-8, 9 et 10); sm m/z 325 (M^+), 324, 310, 308, 294, 181, 165, 152.

N-METHYLATION DE L'ELMERRILLICINE.—(–) *N-Méthylelmerrillicine*.—D'elmerrillicine (6,8 mg) sont dissous dans 0,5 ml de MeOH. Après addition de 0,2 ml de formol à 30% on agite 1 h, puis on ajoute 50 mg de NaBH_4 et on agite de nouveau pendant 1 h. On acidifie pour éliminer l'excès de borohydrure. Après évaporation du MeOH, le produit est extrait par du CH_2Cl_2 en milieu alcalin. On obtient 7,2 mg de *N-méthylelmerrillicine*. ^1H rmn δ 2,55 (3H, s, NCH_3), 4,07 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-3}$), 5,94 et 6,10 (1H chacun, d, $J=1,3$ Hz OCH_2O), 6,82-7,21 (3H, m, H-8, 9 et 10).

(–) *Noroliveroline* (17).— $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$. Cristaux (CH_2Cl_2), f 140-142° $[\alpha]_D -48^\circ$ (cm^{-1} 0,24, EtOH).

(–) *Nuciferidine* (23).— $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$. Obtenue impure; $[\alpha]_D$ négatif (CHCl_3); uv λ max (log ϵ) 230 ép., (4,29), 272 (4,16), 305 ép., (3,84); ^1H rmn δ 2,68 (3H, s, NCH_3), 3,42 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 3,66 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-1}$), 3,88 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-2}$), 4,65 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 6,63 (1H, s, H-3), 7,31 (2H, m, H-9, 10), 7,70 (1H, m, H-8), 8,25 (1H, m, H-11); sm m/z 311 (M^+), 310, 296, 281, 280 (base), 206.

HEMISYNTHESE DE 23 A PARTIR DE 22.—De pachyconfine (13 mg) sont méthylés par le CH_2N_2 en solution Et_2O . Le produit *O-méthylé* obtenu est identique à la nuciferidine (23); ^1H rmn δ 2,56 (3H, s, NCH_3), 3,33 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 3,68 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-1}$), 3,88 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-2}$), 4,57 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 6,65 (1H, s, H-3), 7,35 (2H, m, H-9, 10), 7,76 (1H, m, H-8), 8,30 (1H, m, H-11).

Dehydrostephalagine (29).— $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$. Obtenue amorphe; uv λ max (log ϵ) 264 (4,72), 330 (4,09); ^1H rmn δ 3,06 (3H, s, NCH_3), 3,23 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-4}$, 5), 4,06 (3H, s, $\text{OCH}_3\text{-3}$), 6,20 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{O-1,2}$), 6,57 (1H, s, H-7), 7,16-7,73 (3H, m, H-8, 9, 10), 8,83 (1H, dd, $J=7,5$ Hz, $J'=2$ Hz, H-11); sm m/z (%) 307 (M^+ , 100), 292, (6), 291 (6), 279 (26), 277 (6), 276 (5), 275 (12).

Trichoguttine (31).— $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$. Obtenue amorphe; ir ν max 1635 cm^{-1} ; uv λ max (log ϵ), 234 (4,19), 249 (4,21), 267 (4,04), 279 (4,01), 292 ép. (3,74), 3,04 ép. (3,67), 340 (3,40), 430 (3,68), 450 ép., (3,62); ^1H rmn δ 3,09 (2H, pseudo triplet, $\text{CH}_2\text{-4}$), 3,30 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-7}$), 3,66 (2H, pseudo triplet, $\text{CH}_2\text{-5}$), 6,13 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{O-1,2}$), 6,70 (1H, s, H-3), 7,44 (1H, td, $J=8$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-9), 7,63 (1H, td, $J=8$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-10), 8,25 (1H, s, NCHO), 8,51 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-8), 8,76 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-11); sm m/z (%) 305 (M^+ , 100), 295 (49), 294 (34), 291 (21), 280 (25), 277 (15), 264 (19), 262, (29), 252 (26), 165 (33), 152 (18).

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Docteur N. Hallé du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris et le Docteur J.J. de Grandville du Centre ORSTOM de Cayenne, Guyane, pour la description et l'identification du matériel végétal.

BIBLIOGRAPHIE

1. R.E. Fries, "Annonaceae," in: "Die Natürlichen Pflanzenfamilien" de A. Engler et R. Prantl, 17a II, Duncker und Humbolt, Berlin, 1959.
2. M. Leboeuf, A. Cavé, P.K. Bhaumik, B. Mukherjee, et R. Mukherjee, *Phytochemistry*, **21**, 2783 (1982).
3. A. Cavé, "Annonaceae Alkaloids," in: "The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids." Ed. by J.D. Phillipson, M.F. Roberts, and M.H. Zenk, Springer Verlag, Berlin, 1985.
4. M. Leboeuf, D. Cortes, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *Planta Med.*, **48**, 234 (1983).
5. D. Cortes, R. Hocquemiller, M. Leboeuf, A. Cavé, et C. Moretti, *J. Nat. Prod.*, **49**, 878 (1986).
6. R. Hocquemiller, S. Rasamizafy, C. Moretti, et A. Cavé, *Pl. Med. Phytoth.*, **18**, 165 (1984).
7. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275 (1975).
8. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **42**, 325 (1979).
9. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **46**, 761 (1983).
10. M. Leboeuf, F. Bévalot, et A. Cavé, *Planta Med.*, **38**, 33 (1980).
11. F. Roblot, R. Hocquemiller, C. Moretti, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **46**, 862 (1983).
12. L. Cleaver, S. Nimgirawath, E. Ritchie, et W.C. Taylor, *Aust. J. Chem.*, **29**, 2003 (1976).
13. C.C. Hsu, R.H. Dobberstein, G.A. Cordell, et N.R. Farnsworth, *Lloydia*, **40**, 505 (1977).
14. W.M. Harris et T.A. Geissman, *J. Org. Chem.*, **30**, 432 (1965).
15. D. Debourges, R. Hocquemiller, A. Cavé, et J. Levy, *J. Nat. Prod.*, **48**, 310 (1985).
16. D. Cortes, A. Ramahatra, H. Dadoun, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **299**, série II, 311 (1984).
17. B.K. Cassels, A. Cavé, D. Davoust, R. Hocquemiller, S. Rasamizafy, et D. Tadic, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1481 (1986).

Received 23 June 1986