

ALCALOÏDES DES ANNONACÉES, 77¹.
ALCALOÏDES DE *DUGUETIA SPIXIANA*

DOMINIQUE DEBOURGES, FRANÇOIS ROBLLOT, REYNALD HOCQUEMILLER, et ANDRÉ CAVÉ*

Laboratoire de Pharmacognosie, UA 496 CNRS, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

ABSTRACT.—A Colombian member of the Annonaceae, *Duguetia spixiana*, yielded 18 alkaloids, 8 of which are new: codamine *N*-oxide, a benzyloisoquinoline; spiduxine, a retroprotoberberine; norpachyconfine, pachyconfine *N*-oxide, spixianine, spixianine *N*-oxide, duguexine and duguexine *N*-oxide, all representative of the 7-hydroxyaporphines; and duguespixine, a 7-methyldehydroaporphine. The alkaloid content is characterized by the large number and high concentration of *N*-oxides and oxidized products.

Le genre *Duguetia* comprend de nombreuses espèces et n'a pas encore fait l'objet de beaucoup d'études chimiques. Cinq espèces seulement, sur les 70 que comprend ce genre, ont, à ce jour, été étudiées (1). Ces espèces ont montré des caractéristiques intéressantes. En effet, d'une espèce non définie du genre *Duguetia*, Casagrande a isolé en 1970 le deuxième exemple d'hydroxy-7 aporphine à configuration 6a, 7 *trans* (2), de *Duguetia eximia* Diels (3) ont été isolées des aporphines monohydroxylées sur le cycle D en position 11, caractère peu fréquent, enfin de *Duguetia calycina* R. Benoist et *Duguetia*

TABLEAU 1. Alcaloïdes de *Duguetia spixiana*

Alcaloïdes	% des A.T.
Benzyltétrahydroisoquinoléine <i>N</i> -Oxycodamine ^a [1]	0,3
Tétrahydroprotoberbérine Spiduxine ^a [2]	0,3
Phénanthrènes	
Athérosperminine [3]	0,6
<i>N</i> -Oxyathérosperminine [4]	0,3
Méthoxyathérosperminine [5]	0,3
Aporphines	
-Aporphine sensu stricto <i>N</i> -Méthylasimilobine [6]	2,0
-Oxoaporphine Lanuginosine [7]	6,0
-Hydroxy-7 aporphines	
Norolivéridine [8]	0,3
Olivéridine [9]	8,0
<i>N</i> -Oxyolivéridine [10]	21,5
Norpachyconfine ^a [11]	0,3
Pachyconfine [12]	5,5
<i>N</i> -Oxypachyconfine ^a [13]	17,0
Spixianine ^a [14]	10
<i>N</i> -Oxyspixianine ^a [15]	0,9
Duguexine ^a [16]	7,0
<i>N</i> -Oxyduguexine ^a [17]	0,2
-Méthyl-7 aporphine Duguespixine ^a [18]	11,5

^aAlcaloïdes nouveaux.¹Alcaloïdes des Annonacées 76, voir Debourges *et al.* (8).

obovata R. E. Fries ont été isolées des aporphines *meta*-disubstituées sur le noyau D, substitution très originale (4-7).

Il nous a donc semblé intéressant d'étudier d'autres espèces de *Duguetia* de façon à voir si ces éléments pouvaient constituer un caractère spécifique et éventuellement permettre une classification à l'intérieur du genre. Dans le cadre de ce programme, nous avons étudié un *Duguetia* originaire de Colombie, *Duguetia spixiana* Mart.

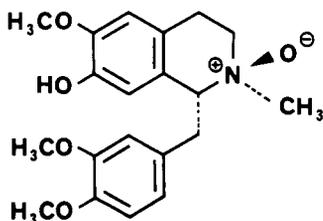
D. spixiana est un arbre de taille moyenne qui est répandu dans l'Amazonie ainsi que dans l'ouest du Pérou et de la Colombie. Ses peuplements sont faibles et dispersés. Les écorces de cet arbre qui font l'objet de ce travail ont été récoltées en Colombie à San Luis (Antioquia), en Mars 1982.

Les alcaloïdes ont été obtenus de façon classique, après dégraissage de la drogue pulvérisée par l'éther de pétrole, par extraction de la poudre, alcalinisée par l'ammoniaque, au CH_2Cl_2 , suivie d'une purification sous forme de sels en milieu aqueux.

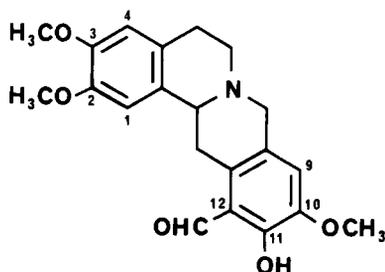
Le résidu d'alcaloïdes bruts est obtenu avec un rendement de 0,3%. Les alcaloïdes ont été ensuite séparés en bases phénoliques et non phénoliques par partage entre une solution de NaOH 1N et l' Et_2O . Les alcaloïdes purs ont été obtenus par chromatographies successives sur colonnes ou sur plaques de silice, suivies éventuellement de cristallisations. Dix-huit alcaloïdes ont ainsi été obtenus dont neuf sont nouveaux. Leurs pourcentages par rapport au poids d'alcaloïdes totaux sont exprimés dans le Tableau 1.

BENZYLÉTÉTRAHYDROISOQUINOLÉINE.—L'alcaloïde **1**, isolé en très faible quantité de la fraction phénolique des alcaloïdes totaux, possède un poids moléculaire de 359 pour une formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. L'ensemble de ses données spectrales confirme la nature benzyltétrahydroisoquinoléine *N*-oxyde de l'alcaloïde **1**, mais ne permet pas de lui attribuer avec certitude une structure. Quatre hypothèses possibles biogénétiquement ont été formulées et la synthèse de ces produits a été entreprise. Finalement, après synthèse de ce composé, la structure de la *cis* *N*-oxycodamine [**1**] a été attribuée à l'alcaloïde **1** (8).

TÉTRAHYDROPROTOBERBÉRINE.—L'alcaloïde **2** a été isolé en faible quantité. Il présente la particularité de se révéler en vert au réactif de Dragendorff. C'est un alcaloïde nouveau auquel nous avons donné le nom de spiduxine. De masse 369, il répond à la formule brute $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ déterminée par smhr. Son spectre uv présente des maximums d'absorption à 237, 268, et 336 nm et ne subit pas de modification en milieu alcalin. Du spectre de rnm^1H , on déduit la présence de trois méthoxyles



1



2

aromatiques qui résonnent sous forme de trois singulets de trois protons à 3,83, 3,86, et 3,91 ppm et de trois protons aromatiques résonnant en un singulet de deux protons à 7,25 ppm et un singulet de un proton à 6,41 ppm. On peut également envisager la présence d'un groupement aldéhydique porté par un carbone aromatique ou éthylénique de par l'existence d'un singulet de un proton à 10,25 ppm. La présence de

ce groupement carbonylé est confortée par l'existence d'une bande d'absorption à 1670 cm^{-1} sur le spectre ir.

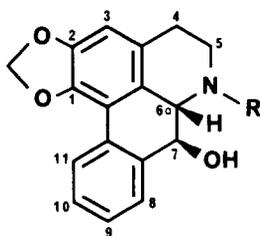
A ce stade, on peut envisager l'hypothèse d'une tétrahydroprotoberbérine substituée par trois méthoxyles, un hydroxyle et un groupement aldéhydique. Toutefois, l'absence d'effet bathochrome sur le spectre uv en milieu alcalin et le sm restent à expliquer. Ce sm ne montre en effet pas les coupures classiques des tétrahydroprotoberbérines mais il présente un fragment important à $M-46$ qui peut s'expliquer si les fonctions phénolique et aldéydique sont portées par des carbones voisins. En effet, la présence d'un groupe aldéydique en *ortho* d'un phénol peut induire l'élimination d'une molécule d'acide formique conduisant à un intermédiaire de type benzyne qui bloquerait toute autre fragmentation de cette tétrahydroprotoberbérine. Ce type de fragmentation a déjà été signalé pour des molécules comme l'acide salicylique (9). L'absence d'effet bathochrome en milieu alcalin sur le spectre uv peut alors s'expliquer par l'existence d'une liaison hydrogène entre la fonction aldéydique et le groupement phénol.

Pour des raisons biogénétiques, le groupement aldéydique a été placé en 12 et la spiduxine [2] a été rattachée au groupe des rétroprotoberbérines (10-12) pour lesquelles Shamma *et al.* ont proposé des hypothèses biogénétiques (13). La spiduxine [2], possède donc la fonction phénol en 11 et les trois groupements méthoxyle en 2, 3, et 10. Le type de substitution du cycle D est tout à fait compatible avec le déplacement chimique du proton 9 sur le spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$ (6,41 ppm) puisque dans le cas de la déméthyl-11 mécambridine, qui possède un méthoxyle en 10, un hydroxyle en 11, et une chaîne hydroxyméthylène en 12, ce proton 9 résonne à 6,43 ppm (12).

PHÉNANTHRÈNES.—Les alcaloïdes 3, 4, et 5 ont été rattachés au groupe des phénanthrènes suite à l'examen de leurs spectres uv et de masse très caractéristiques (13). L'analyse de leur spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$ a permis de postuler pour eux les structures de athérosperminine [3], *N*-oxyathérosperminine [4], et méthoxyathérosperminine [5] (14, 15) qui ont été confirmées par comparaison avec des échantillons authentiques.

APORPHINES.—Tous les autres alcaloïdes du *D. spixiana* sont des aporphines. L'alcaloïde 6 a été aisément identifié à la *N*-méthylasimilobine par analyse de ses données spectrales (14) et comparaison à un témoin. Il en a été de même pour l'alcaloïde 7 identifié à une oxoaporphine, la lanuginosine.

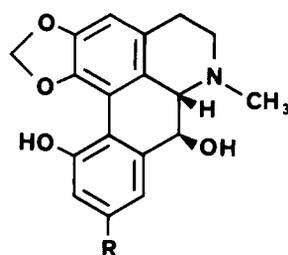
Les alcaloïdes 8 à 17 appartiennent au groupe des hydroxy-7 aporphines et plus précisément d'hydroxy-7 aporphines possédant une configuration 6a, 7 *trans*. Ceci est facilement mis en évidence par examen du spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$ où les protons 6a et 7 apparaissent sous forme d'un système AB vers 3,50 et 4,60 ppm avec une constante de couplage de 12 Hz. Quatre de ces alcaloïdes ont été identifiés à des produits connus, la



- 8 R=H
9 R=Me
10 *N*-oxyde de 9



- 11 $R_1=R_2=H$
11a $R_1=R_2=Ac$
12 $R_1=Me, R_2=H$
13 *N*-oxyde de 12



- 14 R=OMe
15 *N*-oxyde de 14
16 R=H
17 *N*-oxyde de 16

norolivéridine [8], l'olivéridine [9], la *N*-oxyolivéridine [10], alcaloïde majoritaire et la pachyconfine [12].

L'alcaloïde **11** est nouveau. Il a été isolé de la fraction phénolique; son sm et celui de *rmn* du proton indiquent sa nature noraporphinique, l'absence de substitution sur le cycle D et la présence d'un méthoxyle qui, vu sa position sur le spectre de *rmn*, peut être placé en 1. Une acétylation par l'Ac₂O en milieu pyridiné conduit à un dérivé triacétylé [11a], confirmant ainsi la présence du groupe NH et de deux hydroxyles. L'alcaloïde **11** est donc une méthoxy-1 dihydroxy-2,7 noraporphine, donc une norpachyconfine. Une réaction de *N*-méthylation par la méthode au formol-borohydrure conduit à un dérivé identique à la pachyconfine [12]. Le pouvoir rotatoire lévogyre, la présence d'un effet Cotton négatif vers 230-235 nm sur la courbe de *dc* (16) et la stéréochimie 6a,7 *trans* permettent d'attribuer à la norpachyconfine [11] la configuration 6a-*S*, 7-*S*. Cette configuration a d'ailleurs été retrouvée pour toutes les hydroxy-7 aporphines isolées de ce *Duguetia*.

L'alcaloïde **13** isolé de la fraction phénolique possède un smie rigoureusement identique à celui de la pachyconfine [12]. Toutefois sur le smic, apparaît un pic à 314 u.m.a., ce qui laisse supposer un poids moléculaire de 313. La différence de 16 u.m.a. par rapport au spectre en impact électronique est en faveur d'un alcaloïde *N*-oxyde. En effet dans ce cas, le pic moléculaire est souvent non visible ou sinon de très faible intensité (17). Cette hypothèse est confirmée par l'examen du spectre de *rmn* ¹H qui montre des signaux peu différents de celui de la pachyconfine [12], certains étant nettement déplacés vers les champs faibles (singulet du groupement *N*-méthyle à 3,26 ppm et doublets des protons 6a et 7 à 4,28 et 5,11 ppm). La structure de la *N*-oxypachyconfine [13] a été définitivement prouvée par obtention de la pachyconfine [12] par réduction de cet alcaloïde par le zinc chlorhydrique.

L'alcaloïde **14** existe en pourcentage important mais n'a jamais pu être obtenu pur, étant toujours en mélange avec l'alcaloïde **16**. Tous les essais de purification par chromatographies dans différents solvants, par passage sur des gels de Sephadex LH 20 ou par cristallisation sont restés infructueux. L'analyse du spectre de *rmn* ¹H du mélange de **14** et **16** permet de rattacher ces deux alcaloïdes au groupe des hydroxy-7 aporphines et également de distinguer les signaux attribuables à chacun d'entre eux en raison de la différence de pourcentage des deux alcaloïdes dans le mélange. L'alcaloïde **14**, qui est nouveau et a été dénommé spixianine, a été identifié au produit de réduction par le zinc chlorhydrique d'un autre alcaloïde isolé de ce même *Duguetia*, la *N*-oxy-spixianine [15].

La *N*-oxyspixianine [15] est un alcaloïde nouveau dont l'examen des spectres uv et de masse indique qu'il s'agit d'un *N*-oxyde d'aporphine phénolique. Sur le spectre de *rmn* ¹H, enregistré dans le CDCl₃, on note un singulet de trois protons à 3,25 ppm caractéristique dû *N*-méthyle d'une *N*-oxyaporphine, un singulet de trois protons à 3,78 ppm dû à un méthoxyle aromatique, le système AB caractéristique d'une hydroxy-7 aporphine de configuration 6a,7 *trans* (deux doublets de un proton à 4,23 et 4,88 ppm avec une constante de couplage de 12 Hz) et les signaux caractéristiques d'un méthylènedioxy en 1,2 (deux doublets à 5,93 et 6,10 avec une constante de couplage de 1,5 Hz). L'examen des signaux des protons aromatiques permet de déterminer les emplacements des substituants. En effet, à 6,64 ppm apparaît un singulet de un proton dont la position à champ fort montre qu'il est dû au proton en 3. D'autre part, les autres protons aromatiques apparaissent sous forme de deux doublets de un proton à 6,55 et 7,05 ppm avec une constante *J*=2,4 Hz caractéristique d'un couplage *meta*. Ces données permettent de les placer en 8 et 10 étant donné qu'un proton en 11 résonnerait à champ plus faible. A ce stade, il est démontré que l'alcaloïde **15** est le *N*-oxyde d'une méthylènedioxy-1,2 hydroxy-7 aporphine substituée en 9 et 11 par un méthoxyle et un

hydroxyle. La position respective de ces deux substituants a été déterminée par examen du produit de réduction de la *N*-oxyspixinine [15] par le zinc chlorhydrique. Le spectre $\text{rmn } ^1\text{H}$ de la spixianine obtenue [14], enregistré à 500 MHz, confirme les éléments ci-dessus énoncés. Le couplage *meta* est confirmé et en plus on peut noter que le proton 8 présente un second couplage de faible valeur (0,75 Hz) certainement dû à un couplage longue distance avec un proton du méthoxyle qui, de ce fait, peut être placé en 9. Une seconde preuve de cette position en 9 du méthoxyle est apportée par l'examen du spectre uv qui ne présente pas, en milieu alcalin, l'effet bathochrome et hyperchrome caractéristique des hydroxy-9 aporphines (18). Ceci a d'ailleurs été mis en évidence chez deux aporphines *meta*-disubstituées-9,11 isomères, la calycinine [19] (méthoxy-9 hydroxy-11) et l'isocalycinine [21] (hydroxy-9 méthoxy-11) (19). Enfin, les déplacements chimiques des protons 8 et 10 du produit de réduction de l'alkaloïde 15 ou spixianine [14] sont eux aussi en faveur d'une substitution de type calycinine. A cet effet, une comparaison des déplacements chimiques de ces protons a été faite entre la calycinine [19], la *N*-méthylcalycinine [20], l'isocalycinine [21] et la spixianine [14] (voir Tableau 2) qui confirme la présence en 11 de l'hydroxyle. Le déblindage du proton en 8 chez la spixianine peut s'expliquer par la proximité de l'hydroxyle en 7 et le déplacement chimique du proton en 10 montre une substitution de type calycinine, c'est à dire méthoxy-9 hydroxy-11.

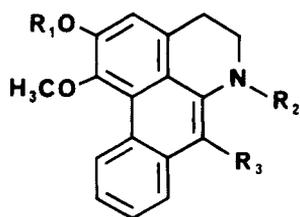
TABLEAU 2. Valeurs Comparées en $\text{rmn } ^1\text{H}$ des Protons Aromatiques du Noyau D chez les Aporphines *Meta*-Disubstituées (δ ppm)

	H-8	H-10
Isocalycinine [21]	6,42	6,32
Calycinine [19]	6,50	6,50
<i>N</i> -Méthylcalycinine [20]	6,51	6,51
Spixianine [14]	6,95	6,51

L'alkaloïde 16 a été obtenu en mélange avec la spixianine [14]. Grâce à l'obtention d'une spixianine pure par réduction de la *N*-oxyspixinine [15], il a été possible à partir du spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$ du mélange de déterminer tous les signaux correspondant à l'alkaloïde 16. Ce dernier est un alkaloïde nouveau et nous lui avons donné le nom de duguexine. La duguexine [16] est une aporphine phénolique. Son spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$ présente toutes les caractéristiques d'une hydroxy-7 aporphine monosubstituée sur le noyau D, en position 11 (absence de proton déblindé). Il s'agit donc d'une méthylènedioxy-1,2 dihydroxy-7,11 aporphine ou hydroxy-7 pukatéine.

L'alkaloïde 17 est également isolé de la fraction phénolique. Son sm est caractéristique d'un *N*-oxyde, ce que confirme la position déblindée (3,26 ppm) du signal correspondant au *N*-méthyle. Le reste du spectre de rmn montre que cet alkaloïde possède un groupement méthylène dioxyle en 1,2, une substitution en 7 par un hydroxyle et la position 11 substituée. L'alkaloïde 17 correspond donc à la *N*-oxyduguexine. Il s'agit également d'un alkaloïde nouveau.

L'alkaloïde 18 est un des alkaloïdes majoritaires et a été isolé de la fraction phénolique. Il possède la caractéristique de se colorer en vert sous l'effet du réactif de Dragendorff. Obtenu non cristallisé, il est sans effet sur la lumière polarisée laissant supposer l'absence de centre asymétrique dans cette molécule. La smhr permet de lui attribuer la formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ pour un poids moléculaire de 307. C'est un alkaloïde nouveau que nous avons dénommé duguespixinine. Sur le smie, on observe très peu de fragmentations. Le spectre uv ressemble à celui d'une oxoaporphine (maximums à 208, 222, 254, 278, et 430 nm) mais ne présente aucun effet bathochrome en milieu



- 18** $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CHO}, R_3 = \text{Me}$
18a $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{CHO}$
22 $R_1 = R_3 = \text{Me}, R_2 = \text{CHO}$
23 $R_1 = R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{CHO}$
24 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Me}$



- 19** $R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = \text{Me}$
20 $R_1 = R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$
21 $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Me}$

acide, ce qui fait envisager une nature déhydroaporphinique. Par contre, on observe un effet bathochrome en milieu alcalin confirmant la présence d'une fonction phénol. Le spectre ir quant à lui montre la présence d'un groupe carbonyle ($\nu \text{C}=\text{O}$ à 1630 cm^{-1}).

Sur le spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$, on peut voir un singulet de trois protons à 3,28 ppm attribuable à un groupement méthyle déblindé, deux pseudo-triplets de deux protons à 3,08 et 3,61 ppm attribuables à deux groupements méthylène. Un singulet de trois protons à 3,70 ppm indique un méthoxyle qui, vu son blindage, peut être placé en 1. La partie aromatique indique que le carbone 3 ainsi que le cycle D ne sont pas substitués. L'absence de signal correspondant à un proton en 7 d'une déhydroaporphine prouve la substitution de cette position. Enfin, à 8,13 ppm existe un signal attribuable au proton d'un groupe formyle. Après analyse de ces résultats, la duguespexine [**18**] apparaît comme une méthoxy-1 hydroxy-2 déhydroaporphine dont le carbone 7 est substitué soit par un groupe formyle [**18a**], soit par un méthyle [**18**]. En effet, le groupement méthyle de la duguespexine résonne à champ particulièrement faible ($\delta = 3,28 \text{ ppm}$) alors que le méthyle en 7 sur une déhydroaporphine résonne vers 2,60 ppm comme cela a été montré chez la bélémine (20) et la trichoguattine (21), tandis que le déplacement chimique du *N*-méthyle des déhydroaporphines résonne généralement vers 3 ppm (14, 15, 22). Ce méthyle pourrait donc être placé sur l'azote, le déblindage étant alors dû à l'influence du groupe formyle en 7; cependant, le proton aldéhydique de **18** résonne à 8,13 ppm, ce qui est davantage en faveur d'un formyle porté par l'azote. Le spectre ir ne permet pas non plus de trancher entre les deux hypothèses, l'absorption du groupe carbonyle à 1630 cm^{-1} étant compatible avec les deux structures envisagées.

Différents essais de réduction de l'alcaloïde naturel par le borohydrure ou par le cyanoborohydrure de sodium ont échoué, les produits de réaction se dégradant soit au cours de la réaction soit au cours de la purification.

Pour lever l'ambiguïté, une hémisynthèse de la diméthoxy-1,2 formyl-7 déhydro-6a,7 aporphine [**23**] a été réalisée à partir de la nuciférine selon la méthode de Saa et Cava (23) et ce produit a été comparé à la *O*-méthylduguespexine [**22**] obtenue par action du CH_2N_2 sur la duguespexine [**18**]. Les deux produits ne se sont pas avérés identiques et leur comparaison a montré des différences spectrales, notamment au niveau du spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$. En particulier sur le spectre de **23** le proton aldéhydique résonne à champ plus faible (10,16 ppm) et le méthyle est plus déblindé (3,35 ppm). La duguespexine possède donc la structure **18**.

Une réduction au cyanoborohydrure de sodium à pH 3 de **23** a permis d'obtenir la diméthoxy-1,2 méthyl-7 déhydroaporphine [**24**] possédant le type de substitution rencontré chez la bélémine, alcaloïde récemment isolé de *Gutteria schomburgkiana* Mart. Il a été intéressant de comparer les données spectrales de $\text{rmn } ^1\text{H}$ des trois produits différemment substitués en position 7 et sur l'azote: **23** (*N*-méthyl formyl-7), **22** (*N*-for-

myl méthyl-7), **24** (*N*-méthyl méthyl-7). Les déplacements chimiques des protons 4, 5, 8, 9, 10, et 11 de ces produits ont été déterminés après expériences de découplage et sont rassemblés dans le Tableau 3. Les déplacements chimiques des protons aromatiques des composés **22** et **23** porteurs d'un formyle sont sensiblement différents de ceux du produit **24** (blindage du proton 8, déblindage du proton 11 et proton 9 plus déblindé que le proton 10). La présence d'un groupement formyle induirait une délocalisation électronique rompant la rigidité du système phénanthrénique existant dans le cas des déhydroaporphines simples de type bélémine.

TABLEAU 3. Valeurs Comparées en τ H de Déhydroaporphines Disubstituées en 2 et 7 (δ ppm)

Composé	H-4 (τ)	H-5 (τ)	H-8 (dd)	H-9 (td)	H-10 (td)	H-11 (dd)
22	3,13	3,63	8,46	7,33	7,51	9,16
23	2,96	3,58	8,63	7,28	7,46	9,23
24	3,11	3,35	7,93	7,53	7,41	9,63

Au niveau biogénétique, la duguespexine [**18**] présente un intérêt tout particulier. Elle pourrait être un intermédiaire de la genèse d'alcaloïdes aporphiniques porteurs de cycle oxazinique comme la duguénaine, précédemment isolée d'une plante appartenant au même genre botanique, *D. calycina* (6) ou, étant au même stade d'oxydation, dériver d'un précurseur commun. C'est ainsi que, partant de cette hypothèse, nous avons réalisé l'hémisynthèse de la duguénaine (24) en même temps que Lenz et Koszyck(25) par action du formaldéhyde sur une déhydronoraporphine.

La composition alcaloïdique de *D. spixiana* est intéressante. Les types d'alcaloïdes qui y ont été trouvés possèdent des caractéristiques qui ont déjà été notées précédemment chez d'autres espèces appartenant au genre *Duguetia*. En effet, les alcaloïdes des *Duguetia* sont essentiellement des aporphines et jusqu'à présent à l'exception de *Fissistigma oldhamii* (Hemsl.) Merr. (26,27) dans ce seul genre ont été trouvées des aporphines *meta*-disubstituées sur le cycle D. D'autre part, la substitution de l'azote isoquinoléique par un formyle semble elle aussi être un caractère notable du genre. Enfin, la présence d'hydroxy-7 aporphines à configuration 6a,7-*trans*, constituant les alcaloïdes majoritaires, est un élément à signaler. Ce caractère, spécifique des Annonacées, signalé initialement chez un *Guatteria* et un *Duguetia* américains n'avait ultérieurement été noté que chez des Annonacées africaines appartenant aux genres *Polyalthia* et *Pachypodanthium* (1). Toutefois, récemment, en plus du *Guatteria psilopus* Diels (28), il a été retrouvé chez *Guatteria sagotiana* Fries (21). Cet élément concourt à rapprocher les genres *Guatteria* et *Duguetia* en plus d'autres caractéristiques, non retrouvées ici, telles que la substitution en 7 par un *gem*-diméthyle ou par un hydroxyle et un méthyle (29). Toutefois, la duguespexine [**18**], méthyl-7 déhydroaporphine, peut être considérée comme un composé précurseur de ce type d'alcaloïdes et elle est à rapprocher de la bélémine du *G. schomburgkiana* et de la trichoguattine du *G. sagotiana* ces derniers toutefois ne présentant pas de formyle sur l'azote mais un méthyle. Une dernière remarque est également à faire, mais qui ne concerne que *D. spixiana*, c'est la teneur particulièrement élevée en dérivés *N*-oxy. Ces derniers sont largement majoritaires au sein des alcaloïdes, d'autres alcaloïdes en pourcentage notable se trouvant également à un stade important d'oxydation. Le matériel végétal ayant été travaillé moins de trois mois après sa collecte, ce caractère ne peut pas s'expliquer par une oxydation au cours de la conservation.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—Les écorces de tronc de *D. spixiana* ont été récoltées à San Luis (Antioquia),

Colombie, en Mars 1982, par J. Hernandez et S.E. Hoyos. Un échantillon d'herbier est déposé sous le numéro 18112, U. Nacional (Medellin), ainsi qu'au Museum d'Histoire Naturelle de Paris.

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.—Les écorces de tronc pulvérisées (1 kg) ont été traitées par de l'éther de pétrole. La poudre séchée a ensuite été alcalinisée par une solution d'ammoniaque au demi puis extraite par du CH_2Cl_2 dans un appareil de type Soxhlet. La solution organique a été épuisée par une solution aqueuse de HCl à 10%. La solution de chlorhydrates d'alcaloïdes, alcalinisée par de l'ammoniaque, a ensuite été extraite par du CH_2Cl_2 et a livré les alcaloïdes totaux (3 g) soit un rendement de 0,3%. Les alcaloïdes ont été séparés en alcaloïdes phénoliques et non phénoliques par partage entre une solution de NaOH N et de l' Et_2O . La solution aqueuse de phénates d'alcaloïdes acidifiée par de l'HCl normal, alcalinisée à l'ammoniaque et extraite par du CH_2Cl_2 a fourni les alcaloïdes phénoliques avec un rendement de 0,18%. La solution étherée lavée par une solution aqueuse de Na_2CO_3 , séchée sur Na_2SO_4 anhydre et évaporée a fourni les alcaloïdes non phénoliques avec un rendement de 0,12%. Les différents alcaloïdes ont été isolés par chromatographies successives sur colonnes ou sur plaques de silice et éventuellement cristallisations.

Les alcaloïdes dont les données physiques et spectrales ont été publiées ne sont pas décrits ici.

Spiduxine [2], $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$; smhr: 369, 1592. (calculé 369, 1576); obtenue amorphe; uv λ max nm (log ϵ) 237 (4,21), 268 (4,22), 336 (3,88); ir ν C=O 1670 cm^{-1} ; smie m/z (%) 369 (M^+ , 100), 351, 337, 323 (24), 305, 275, 184, 5; rmn ^1H (CDCl_3) δ ppm 3,83, 3,86, 3,91 (3 \times 3H, 3s, OCH_3 -2, -3, -10), 6,41 (1H, s, H-9), 7,25 (2H, s, H-1, H-4), 10,25 (1H, s, CHO-12); (CD_3OD) δ ppm 3,78, 3,91 (3H+6H, 2s, OCH_3 -2, -3, -10), 6,66, 7,23 (1H+2H, 2s, H-1, H-4, H-9), 10,18 (1H, s, CHO-12); (C_6D_6) δ ppm 3,18, 3,25, 3,30 (3 \times 3H, 3s, OCH_3 -2, -3, -10), 7,10, 7,43 (1H+2H, 2s, H-1, H-4, H-9), 10,56 (1H, s, CHO-12).

Norpachyconfine [11], $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$; obtenue amorphe; [α] D -281° ($c=0,07$, CHCl_3); uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 230 (4,22), 272 (4,15), 312 (3,59); λ max (EtOH+NaOH) 248 (4,21), 278 (4,08), 334 (3,59); smie m/z (%) 283 (M^+ , 49), 266, 248, 234, 192, 178 (100), 165, 152; rmn ^1H (CDCl_3 +1 gtte de CD_3OD) δ ppm 3,48 (2H, s, NH, OH), 3,56 (3H, s, OCH_3 -1), 3,76 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 4,60 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 6,66 (1H, s, H-3), 7,35 (2H, m, H-9, H-10), 7,63 (1H, m, H-8), 8,25 (1H, m, H-11); dc (MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm) +0,56 (215), -1,56 (233), +0,24 (275).

ACÉTYLATION DE LA NORPACHYCONFINE: 0,0,N-TRIACÉTYLNORPACHYCONFINE [11a].—L'acétylation de 4 mg de norpachyconfine [11] par l' Ac_2O dans la pyridine anhydre donne 6 mg de **11a**; smie m/z (%) 409 (M^+), 366, 349 (100), 338, 324, 307; rmn ^1H (CDCl_3) 2,08 (6H, s, NCOCH_3 et OCOCH_3 -7), 2,35 (3H, s, OCOCH_3 -2), 3,58 (3H, s, OCH_3 -1), 3,91 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 4,75 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 6,91 (1H, s, H-3), 7,35 (2H, m, H-9, H-10), 7,76 (1H, m, H-8), 8,20 (1H, m, H-11).

N-METHYLATION DE LA NORPACHYCONFINE [11]: PACHYCONFINE [12].—4 mg de **11** sont dissous dans 2 ml de MeOH. Après addition de 0,5 ml de HCHO à 30% dans le MeOH, on chauffe à reflux 30 mn. Après refroidissement, on ajoute lentement environ 30 mg de NaBH_4 . On chauffe 45 mn à reflux. L'excès de réactif est détruit par acidification. Le milieu réactionnel est noyé à l'eau, alcalinisé par NH_4OH et extrait par CH_2Cl_2 . On obtient alors 5 mg d'un dérivé identique à **12** (ccm, sm, rmn).

N-Oxypachyconfine [13], $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, F176-180° (MeOH); [α] D -164° ($c=0,41$, CHCl_3); uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 232 (4,27), 276 (4,19), 310 (3,44); λ max (EtOH+NaOH) 256 (4,42), 280 (4,14), 336 (3,63); smie m/z (%) 297 (M-16), 296, 266, 248, 192 (100), 165, 152; smic 314 (M+1), 298, 297, 280, 266, 192; rmn ^1H (CDCl_3 + CD_3OD , 1/1) δ ppm 3,26 (3H, s, NCH_3), 3,58 (3H, s, OCH_3 -1), 4,28 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 5,11 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 6,60 (1H, s, H-3), 7,26 (2H, m, H-9, H-10), 7,73 (1H, m, H-8), 8,21 (1H, m, H-11).

REDUCTION DE 13: PACHYCONFINE [12].—30 mg de **13** sont dissous dans 5 ml de MeOH. On ajoute 0,5 ml d'HCl concentré et 15 mg de Zn pulvérisé. On chauffe à reflux 5 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est noyé à l'eau, alcalinisé par NH_4OH et extrait par CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée. On obtient après purification 15 mg de produit réduit identique à la pachyconfine [12] (ccm, ir, rmn).

N-Oxypixianine [15], $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$, obtenue amorphe, [α] D -84° ($c=0,68$, CHCl_3); uv λ max (EtOH) nm (log ϵ) 278 (4,05), 320 (3,95), 338 (3,85); λ max (EtOH+NaOH) 254 (4,28), 276 (4,08), 362 (3,95); ir ν cm^{-1} 3200, 1610, 1460, 1410, 1230; smie m/z (%) 341 (M-16; 100), 340, 326, 324, 310, 298, 152, 105; rmn ^1H (CDCl_3) δ ppm 3,25 (3H, s, NCH_3), 3,78 (3H, s, OCH_3 -9), 4,23 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 4,88 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 5,93 et 6,10 (1H chacun, d, $J=1,5$ Hz, OCH_2O -1,2), 6,55 (1H, d, $J=2,4$ Hz, H-10), 6,64 (1H, s, H-3), 7,05 (1H, d, $J=2,4$ Hz, H-8); dc (MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (359), +45 (275), 0 (253,6), -142 (239), 0 (226), +68,5 (216,6).

REDUCTION DE 15: SPIXIANINE [14].—10 mg de **15** sont réduits selon la méthode utilisée pour **13**. On obtient 4 mg de spixianine [**14**], $C_{19}H_{19}NO_5$; $\nu \lambda$ max (EtOH) nm 278,300; λ (EtOH+NaOH) 276,332 (sans effet hyperchrome); smie m/z (%) 341 (M^+), 340, 326, 310, 298, 190, 165, 149; rnm 1H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ ppm 2,62 (3H, s, NCH_3), 3,29 (1H, d, $J=11,5$ Hz, H-6a), 3,86 (3H, s, OCH_3 -9), 4,38 (1H, d, $J=11,5$ Hz, H-7), 5,99 et 6,10 (1H chacun, d, $J=2$ Hz, OCH_2O -1,2), 6,51 (1H, d, $J=3$ Hz, H-10), 6,60 (1H, s, H-3), 6,95 (1H, dd, $J=3$ Hz, $J'=0,75$ Hz, H-8).

Spixianine [**14**]. Cet alcaloïde n'a pas pu être obtenu pur autrement que par réduction de **15**. A partir des alcaloïdes totaux, il est toujours en mélange avec l'alcaloïde **16**.

Duguxine [**16**], $C_{18}H_{17}NO_4$. La duguxine a été isolée en mélange avec la spixianine [**14**]. Les valeurs de sm et de rnm ont été obtenues par soustraction de celles de la spixianine à partir des spectres sm et rnm du mélange **14**+**16**. Smie m/z 311 (M^+), 310, 268, 190; rnm 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 2,62 (3H, s, NCH_3), 3,27 (1H, d, $J=11,5$ Hz, H-6a), 4,41 (1H, d, $J=11,5$ Hz, H-7), 6,00 et 6,12 (1H chacun, d, $J=2$ Hz), OCH_2O -1,2), 6,66 (1H, s, H-3), 7,13 (1H, dd, $J=6$ Hz, $J'=3$ Hz, H-10), 7,33 (2H, m, H-8, H-9).

N-Oxyduguxine [**17**], $C_{18}H_{17}NO_5$; $\nu \lambda$ max (EtOH) nm 235, 275, 302; λ (EtOH+NaOH) 252, 278, 314, 348; smie m/z 327 (M^+), 311, 310, 296, 268, 190; rnm 1H ($CDCl_3$ + CD_3OD , 1/1) δ ppm 3,26 (3H, s, NCH_3), 4,28 (1H, d, $J=12$ Hz, H-6a), 4,95 (1H, d, $J=12$ Hz, H-7), 5,96 et 6,15 (1H chacun, d, $J=1,5$ Hz, OCH_2O -1,2), 6,65 (1H, s, H-3), 6,93 (1H, m, H-10), 7,30 (2H, m, H-8, H-9).

Duguespixinine [**18**], $C_{19}H_{17}NO_3$; smhr 307, 1225 (calculé 307, 1209); obtenue amorphe; $\nu \lambda$ max (EtOH) nm (log ϵ) 208 (4,19), 222 (4,16), 254 (4,17), 278 ep. (4,00), 430 (3,64); λ (EtOH+NaOH) 218 (4,23), 258 (4,25), 312 (3,90), 480 (3,42); ν cm^{-1} 1630; smie m/z (%) 307 (M^+), 100, 292, 264; rnm 1H ($CDCl_3$, 90 MHz) δ ppm 3,08 (2H, t, H-4), 3,61 (2H, t, H-5), 3,28 (3H, s, CH_3 -7), 3,70 (3H, s, OCH_3 -1), 6,80 (1H, s, H-3), 7,43 (1H, td, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-9), 7,63 (1H, td, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-10), 8,13 (1H, s, $NCHO$), 8,41 (1H, dd, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-8), 8,98 (1H, dd, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-11); ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 2,95 (2H, t, H-4), 3,33 (2H, t, H-5), 3,12 (3H, s, CH_3 -7), 3,48 (3H, s, OCH_3 -1), 6,73 (1H, s, H-3), 6,90 (1H, td, $J=8$ Hz, $J'=1$ Hz, H-9), 7,05 (1H, td, $J=8$ Hz, $J'=1$ Hz, H-10), 7,50 (1H, s, $NCHO$), 7,79 (1H, d, $J=8$ Hz, H-8), 8,25 (1H, d, $J=8$ Hz, H-11); rnm ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm 144,2 (C-1), 126,3¹ (C-1a), 127,3¹ (C-1b), 60,0 (OCH_3 -1), 145,9 (C-2), 116,6 (C-3), 132,7 (C-3a), 36,0 (C-4), 55,3 (C-5), 152,1 ($NCHO$), 139,7 (C-6a), 106,3 (C-7), 47,8 (CH_3 -7), 133,1 (C-7a), 131,9 (C-8), 127,1² (C-9), 127,0² (C-10), 126,9² (C-11), 126,3¹ (C-11a).^{1,2}

O-METHYLATION DE 18: O-METHYLDUGUESPIXINE[22].—10mg de duguespixinine [**18**] sont dissous dans 1,5 ml de MeOH. On ajoute un excès de CH_2N_2 en solution Et_2O et on laisse en contact une nuit. Après évaporation du milieu réactionnel, on obtient quantitativement **22**; smie m/z (%) 321 (M^+), 306, 263, 149, 50 (100); ν cm^{-1} 1630; rnm 1H ($CDCl_3$) δ ppm 3,13 (2H, t, H-4), 3,28 (3H, s, CH_3 -7), 3,63 (2H, t, H-5), 3,75 (3H, s, OCH_3 -1), 3,91 (3H, s, OCH_3 -2), 6,76 (1H, s, H-3), 7,33 (1H, td, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-9), 7,51 (1H, td, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-10), 8,10 (1H, s, $NCHO$), 8,46 (1H, dd, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-8), 9,16 (1H, dd, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-11).

HEMISYNTHÈSE DE LA DIMETHOXY-1, 2 FORMYL-7 DEHYDRO-6a, 7 APORPHINE [23].—*Déhydronuciférine*, 90 mg de nuciférine sont solubilisés dans 10 ml d'acétonitrile. On ajoute 100 mg de charbon palladié à 5%. Le mélange est porté à reflux 1 h. Après filtration, l'évaporation du milieu réactionnel conduit à 88 mg de déhydronuciférine (14).

Formyl-7 déhydronuciférine [**23**], 50 mg de déhydronuciférine sont dissous dans 1,5 ml de $CHCl_3$. On ajoute trois gouttes de bromure de *N*-tétrabutylammonium à 30% dans l'eau et 0,2 ml de NaOH 5N. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 h. à 55-65° puis noyé à l'eau et extrait par CH_2Cl_2 . Après purification sur plaque préparative de silice (solvant: CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5+vapeurs de NH_3), on obtient 30 mg de **23**; smie m/z (%) 321 (M^+), 100, 304, 292, 272, 153; ν cm^{-1} 1625; rnm 1H ($CDCl_3$) δ ppm 2,96 (2H, t, H-4), 3,58 (2H, t, H-5), 3,35 (3H, s, NCH_3), 3,75 (3H, s, OCH_3 -1), 3,96 (3H, s, OCH_3 -2), 6,93 (1H, s, H-3), 7,28 (1H, td, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-9), 7,46 (1H, td, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-10), 8,63 (1H, dd, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-8), 9,23 (1H, dd, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-11), 10,16 (1H, s, CHO -7).

REDUCTION DE 23: DIMETHOXY-1,2 METHYL-7 DEHYDROAPORPHINE [24].—40 mg de **23** sont dissous dans 10 ml de MeOH. On ajoute du cyanoborohydrure de sodium en excès. Le milieu réactionnel est maintenu à pH 3 avec EtOH-HCl (90:10). Après agitation pendant une nuit, le milieu est noyé à l'eau, alcalinisé par NH_4OH et extrait par CH_2Cl_2 . On obtient 32,5 mg de **24**; rnm 1H ($CDCl_3$) δ ppm 2,65

^{1,2}Ces signaux peuvent être échangés.

(3H, s, NCH₃), 2,75 (3H, s, CH₃-7), 3,11 (2H, t, H-4), 3,35 (2H, t, H-5), 3,85 (3H, s, OCH₃-1), 3,96 (3H, s, OCH₃-2), 7,01 (1H, s, H-3), 7,41 (1H, td, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-10), 7,53 (1H, td, $J=7,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, H-9), 7,93 (1H, m, H-8), 9,63 (1H, m, H-11).

BIBLIOGRAPHIE

1. M. Leboeuf, A. Cavé, P.K. Bhaumik, B. Mukherjee, et R. Mukherjee, *Phytochemistry*, **21**, 2783 (1982).
2. C. Casagrande et G. Ferrari, *Farmaco Ed. Sci.*, **25**, 442 (1970).
3. O.R. Gottlieb, A.F. Magalhaes, E.G. Magalhaes, J.G.S. Maia, et A.J. Marsaioli, *Phytochemistry*, **17**, 837 (1978).
4. F. Roblot, R. Hocquemiller, A. Cavé, et C. Moretti, *J. Nat. Prod.*, **46**, 862 (1983).
5. F. Roblot, R. Hocquemiller, H. Jacquemin, et A. Cavé, *Plant. Méd. Phytother.*, **12**, 259 (1978).
6. F. Roblot, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci., Paris, Série II*, **293**, 373 (1981).
7. F. Roblot, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, II, 139 (1984).
8. D. Debourges, F. Roblot, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, in press.
9. A. Cornut et R. Massot, Index des spectres de masse, Heyden 1966, p. 38c.
10. V. Preininger, V. Simanek, et F. Santavy, *Tetrahedron Lett.*, 2109 (1969).
11. V. Novak et J. Slavik, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 883 (1974).
12. A. Shafiee, I. Lalezari, P. Nasseri-Nouri, et R. Asgharian, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1570 (1975).
13. M. Shamma, "The Isoquinoline Alkaloids: Chemistry and Pharmacology," Academic Press, New York, 1972.
14. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275 (1975).
15. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **46**, 761 (1983).
16. B. Ringdahl, R.P.K. Chan, J.C. Craig, M.P. Cava, et M. Shamma, *J. Nat. Prod.*, **44**, 80 (1981).
17. J.D. Phillipson et S.S. Handa, *Lloydia*, **41**, 385 (1978).
18. M. Shamma, S.Y. Yao, B.R. Pai, et R. Charubala, *J. Org. Chem.*, **36**, 3253 (1971).
19. R. Hocquemiller, C. Debitus, F. Roblot, A. Cavé, et H. Jacquemin, *J. Nat. Prod.*, **47**, 353 (1984).
20. D. Cortes, A. Ramahatra, H. Dadoun, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci., Paris, Série II*, **299**, 311 (1984).
21. S. Rasamizafy, R. Hocquemiller, A. Cavé, et H. Jacquemin, *J. Nat. Prod.*, **49**, 1078 (1986).
22. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **42**, 325 (1979).
23. J.M. Saa et M.P. Cava, *J. Org. Chem.*, **42**, 347 (1977).
24. D. Debourges, R. Hocquemiller, A. Cavé, et J. Lévy, *J. Nat. Prod.*, **48**, 310 (1985).
25. G.R. Lenz et F.J. Koszyck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1273 (1984).
26. S.T. Lu et Y.C. Wu, *Heterocycles*, **20**, 813 (1983).
27. C. Xu, P. Xie, Y. Zhu, N. Sun, et X. Liang, *Zhongcaoyao*, **14**, 148 (1983); *Chem. Abstr.*, **99**, 19659 (1983).
28. W.M. Harris et T.A. Geissman, *J. Org. Chem.*, **30**, 432 (1965).
29. A. Cavé, M. Leboeuf, et P.G. Waterman, in: "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives" Vol. **5**. Ed. by S.W. Pelletier, John Wiley, New York, 1987.

Received 11 November 1986