

N-OXYCODAMINE, ALCALOÏDE DE *DUGUETIA SPIXIANA*,¹ SYNTHÈSE ET RMN ¹H DE N-OXYDES DE BENZYLÉTÉTRAHYDROISOQUINOLÉINES

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

*Laboratoire de Pharmacognosie, UA 496 CNRS, Faculté de Pharmacie, rue J.B. Clément,
92296 Châtenay-Malabry Cedex, France*

ABSTRACT. — From the trunk bark of *Duguetia spixiana* a benzyltetrahydroisoquinoline *N*-oxide was isolated (9 ppm) and shown to be codamine *cis-N*-oxide [**4a**] by comparison of its spectra with those of a synthetic sample. Preparation of a number of *cis*- and *trans-N*-oxides of benzyltetrahydroisoquinolines allowed their high field ¹H nmr spectra to be compared and discussed. The *cis-N*-oxides exist as two stable forms, apparently independent of the mode of preparation.

Au cours de l'étude des alcaloïdes des écorces de tronc de *Duguetia spixiana* Mart. (Annonacées) récoltées en Colombie, a été isolée en très faible quantité une *N*-oxy benzyltétrahydroisoquinoléine. La détermination de sa structure a nécessité la synthèse de plusieurs produits correspondant aux différentes hypothèses structurales formulées suite à l'analyse de ses données spectrales. Ceci nous a permis d'identifier l'alcaloïde naturel à la *cis-N*-oxycodamine [**4a**] et de formuler certaines remarques générales concernant l'influence de la configuration des *N*-oxydes et de la conformation des cycles sur les déplacements chimiques en rmn ¹H.

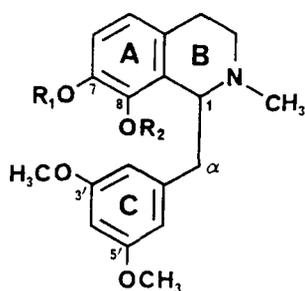
L'alcaloïde répond à la formule brute C₂₀H₂₅NO₅. Son spectre uv, compatible avec un noyau benzyltétrahydroisoquinoléique, subit un déplacement bathochrome en milieu alcalin, indiquant la présence d'une fonction phénolique. Son spectre de masse présente un pic moléculaire de faible intensité à 359 suivi d'un fragment à M-16 en faveur d'un composé *N*-oxyde (1). Le pic de base est caractéristique d'une benzyltétrahydroisoquinoléine *N*-méthylée, substituée sur le cycle A par un hydroxyle et un méthoxyle. On note également un pic de faible intensité à 151 u.m.a. indiquant un cycle C porteur de deux groupements méthoxyles.

Sur le spectre de rmn ¹H, enregistré à 90 MHz, apparaissent un singulet de trois protons à 3,13 ppm attribuable à un groupe *N*-méthyle dont l'azote est également lié à un oxygène, un singulet de trois protons à 3,61 ppm et un autre de six protons à 3,73 ppm correspondant à trois méthoxyles aromatiques; cinq protons aromatiques apparaissent sous formes de trois singulets à 6,43 ppm (2H), 6,51 ppm (1H), et 6,61 ppm (2H), ce qui semble indiquer une substitution inhabituelle de la benzyltétrahydroisoquinoléine.

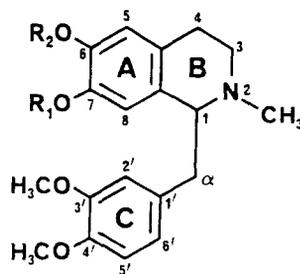
Sur le spectre de rmn enregistré à 400 MHz, certains signaux sont un peu décalés du fait d'une modification de la concentration; deux des protons aromatiques apparaissent nettement sous forme de doublets avec une constante de couplage de 8 Hz, correspondant à un couplage *ortho*.

L'ensemble des données spectrales de cet alcaloïde ne permet pas de lui attribuer avec certitude une structure. Huit hypothèses sont envisageables et biogénétiquement acceptables, correspondant à quatre couples de *N*-oxydes diastéréoisomères, **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **3a**, **3b** et **4a**, **4b**. Afin de pouvoir conclure, la préparation de ces produits a été envisagée.

¹Partie 76 de la série "Alcaloïdes des Annonacées." Pour la partie 75, voir D. Tadic, G.P. Waningama, B.K. Cassels et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, sous presse.



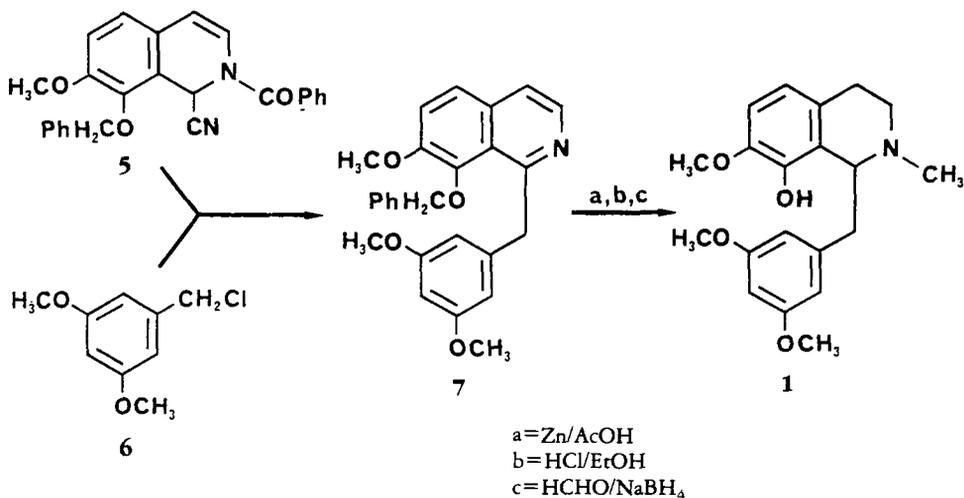
- 1** R₁=Me, R₂=H
1a *cis*-N-oxyde de **1**
1b *trans*-N-oxyde de **1**
2 R₁=H, R₂=Me
2a *cis*-N-oxyde de **2**
2b *trans*-N-oxyde de **2**



- 3** R₁=Me, R₂=H
3a *cis*-N-oxyde de **3**
3b *trans*-N-oxyde de **3**
4 R₁=H, R₂=Me
4a *cis*-N-oxyde de **4**
4b *trans*-N-oxyde de **4**
12 R₁=R₂=Me
12a *cis*-N-oxyde de **12**
12b *trans*-N-oxyde de **12**

La synthèse de **1a** et **1b** a tout d'abord été réalisée. En effet, au vu des données spectrales, l'hypothèse d'une substitution en 7, 8 semblait la plus probable, en raison de l'absence, sur le spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$, d'un signal blindé vers 6 ppm, valeur classique pour un proton en 8. De plus, une substitution *meta* du cycle C était concevable, cette caractéristique inhabituelle ayant été notée assez fréquemment chez des aporphines isolées d'espèces appartenant au genre *Duguetia* (2,3) et plus particulièrement au *D. spixiana* (4). Enfin, toutes les benzyltetrahydroisoquinolines disubstituées en 7, 8 isolées à ce jour sont méthoxy-7, hydroxy-8.

La partie isoquinoléique de **1** a été préparée selon une variante de la synthèse de Fritsch-Pomeranz décrite par Jackson *et al.* (5). La condensation du dérivé de type Reissert **5** avec le chlorure de benzyle **6** préparé classiquement, conduit à la benzyltetrahydroisoquinoléine **7** selon le Schéma 1. L'oxydation par l'acide *meta*-chloroperbenzoïque (6) permet d'obtenir les deux N-oxydes diastéréoisomères désignés *cis* et *trans* en fonction des configurations relatives du N-méthyle et du groupement benzyle (7). Par oxydation de **1**, les deux N-oxydes **1a** et **1b** ont été obtenus. L'examen par ccm a



SCHEMA 1. Synthèse de la benzyltetrahydroisoquinoléine **1**

montré qu'aucun des deux produits ne correspondait à l'alcaloïde naturel. Après isolement des deux diastéréoisomères et purification, l'analyse de leurs spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$ a confirmé les conclusions précédentes. Par analyse détaillée de ces spectres, il n'est pas possible de fixer les configurations des deux produits. On peut toutefois suggérer que **1b** dont la polarité est moindre possède la configuration *trans* (6). L'étude des spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$ a également permis d'observer les caractéristiques des protons aromatiques d'un cycle C *meta*-disubstitué et par là même d'éliminer les hypothèses structurales **2a** ou **2b** pour l'alcaloïde naturel.

La synthèse des produits possédant les autres structures possibles, les *N*-oxypseudolaudanines **3a** et **3b** et *N*-oxycodamines **4a** et **4b**, présentant les substitutions en 6, 7, 3', et 4', a alors été entreprise.

La pseudolaudanine [**3**] a été préparée par condensation du chlorhydrate d'hydroxy-3 méthoxy-4 β -phényléthylamine pour la partie isoquinoléique et du chlorure de diméthoxy-3, 4 phénylacétyle pour la partie benzylique, suivie d'une cyclisation selon la méthode de Bischler-Napieralski. Après réduction de l'imine par NaBH_4 puis *N*-méthylation par $\text{HCHO}/\text{NaBH}_4$, la pseudolaudanine racémique **3** obtenue a été oxydée par l'acide *meta*-chloroperbenzoïque. Les deux diastéréoisomères **3a** et **3b** ont été obtenus et isolés à l'état pur par ccm préparative (CH_2Cl_2 , MeOH, vapeurs d'ammoniac), l'isomère *trans* étant le moins polaire. Ils se différencient essentiellement en $\text{rmn } ^1\text{H}$ par les déplacements chimiques du *N*-méthyle, du proton 1 et des protons 8 et 6' particulièrement blindés dans l'isomère *trans* (Figure 1).

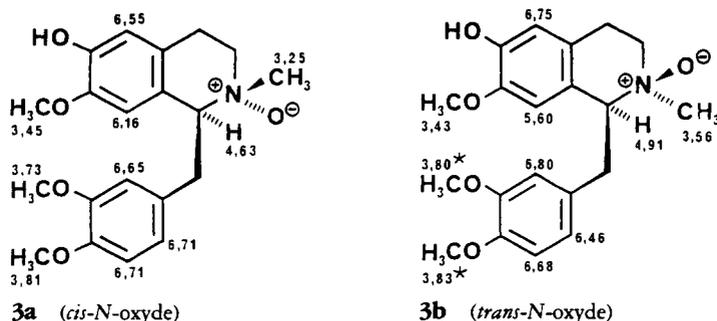


FIGURE 1. $\text{Rmn } ^1\text{H}$ (δ ppm, 90 MHz, CDCl_3) de la *N*-oxypseudolaudanine en fonction de la configuration du *N*-oxyde. (Les configurations représentées doivent être inversées dans le cas des énantiomères.)

Pour différencier avec certitude les deux diastéréoisomères, nous avons identifié en $\text{rmn } ^1\text{H}$ l'ensemble des protons aliphatiques par irradiations sélectives puis déterminé par $n\text{Oe}$ la proximité du groupement N-CH_3 et du proton en 1; cet effet n'est observé que dans le cas de l'isomère *trans* dans lequel ils sont situés sur la même face de la molécule.

La comparaison en $\text{rmn } ^1\text{H}$ et en ccm des deux isomères **3a** et **3b** à l'alcaloïde naturel ayant montré que ces produits étaient différents, la synthèse des *N*-oxy codamines **4a** et **4b** a donc été entreprise. La synthèse de la codamine **4** a été réalisée à partir de la papavérine selon la méthode de Cassels et Deulofeu (8). Par fusion, le chlorhydrate de papavérine subit une *trans*-méthylation conduisant à la protopapavérine [**8**] sous forme de zwitterion, qui peut être *O*-méthylée en position 6 puis réduite pour fournir la codamine [**4**]. Les eaux-mères de cristallisation de la protopapavérine contiennent des dérivés isoquinoléiques quaternaires **9**, **10**, et **11** (Figure 2) qui, après réduction par NaBH_4 , fournissent respectivement la pseudolaudanine [**3**],

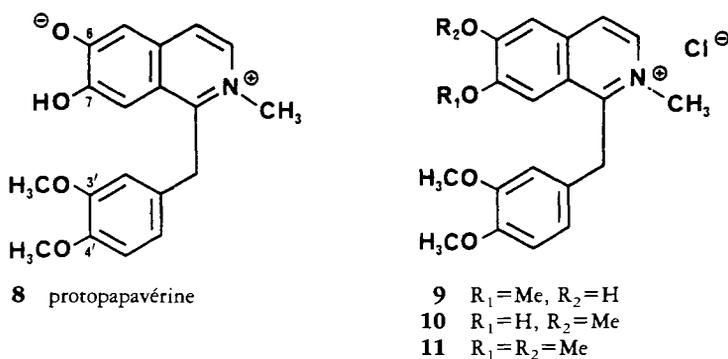


FIGURE 2. Intermédiaires de synthèse de la codamine

la codamine [4] et la laudanosine [12]. Les deux *N*-oxydes de la codamine [4a et 4b] ont été préparés par oxydation, puis isolés et purifiés. L'examen en ccm ainsi que les spectres de rmn^1H enregistrés à 500 MHz dans CDCl_3 et à 400 MHz dans CD_3OD ont permis d'identifier le *N*-oxyde de benzyltétrahydroisoquinoléine isolé des écorces de *D. spixiana* à la *cis*-*N*-oxycodamine [4a]. Sa configuration absolue n'a pas été déterminée, faute de quantité suffisante de *N*-oxycodamine naturelle purifiée.

Ayant été amenés synthétiser à plusieurs reprises certains des alcaloïdes ou à les re-purifier pour enregistrer les spectres dans des conditions identiques, nous avons noté que les *cis*-*N*-oxydes pouvaient exister sous deux formes différents **a**₁ et **a**₂ malgré des conditions de préparation ou de purification rigoureusement identiques. Ces différences se manifestent au niveau de tous les protons de la molécule, principalement du *N*-méthyle, du proton 1, de la plupart des protons aliphatiques et aromatiques ainsi que du méthoxyle en 3'. Les formes **a**₁ présentent un *N*-méthyle vers 3,30 ppm correspondant à une position pseudo axiale, le groupement benzylique équatorial étant proche du cycle A. Il en résulte un blindage des protons 8 et 2' ainsi que des méthoxyles en 3' et 7 par anisotropie réciproque entre les cycles A et C. Le proton en 1, en position axiale, apparaît vers 4,60 ppm comme cela est décrit (6) pour la *cis*-*N*-oxylaudanosine [12a₁]. Cette conformation est confirmée par l'effet Overhauser observé en saturant le *N*-méthyle qui résonne à 3,39 ppm de la *cis*-*N*-oxycodamine [4a₁]; celui-ci se manifeste sur les signaux à 2,73 et 2,99 ppm correspondant respectivement au proton 4 axial et au proton benzylique le plus éloigné du *N*-oxyde, qui ne peuvent se trouver à proximité du *N*-méthyle que si ce dernier est axial.

Dans les autres formes [a₂], on remarque principalement le déblindage d'environ 1 ppm du proton 1 et du proton en 3 α , proche du *N*-oxyde, qui apparaissent respectivement vers 5,50 et 4,50 ppm, le *N*-méthyle et les autres signaux du spectre étant également affectés. Le déplacement chimique du proton 1, voisin de celui observé par Bremner pour le chlorhydrate de la *cis*-*N*-oxylaudanosine (6), laisse présumer que l'on ait affaire à des formes salifiées, ce que confirment les déplacements chimiques du chlorhydrate de *cis*-*N*-oxycodamine préparé à partir de la forme 4a₁. La présence de sels est cependant difficile à expliquer sachant que les produits ont été purifiés à plusieurs reprises en milieu alcalin.

Dans le cas des *N*-oxydes *trans*, on observe un nOe important entre le *N*-méthyle et le proton 1 du fait de leur proximité. Le *N*-méthyle apparaît entre 3,45 et 3,70 ppm et le proton 1 entre 4,60 et 5,10 ppm, valeurs différentes de celles décrites pour la *trans*-*N*-oxylaudanosine (6) et permettant d'envisager une nouvelle fois des formes salifiées. Du fait de la répulsion stérique entre le *N*-méthyle et le CH₂ benzylique, tous deux équatoriaux, le cycle C est fortement rapproché du proton 8 dont le signal est toujours

TABLEAU 1. Spectres de Rmn ^1H (CDCl_3) de *cis*-*N*-Oxydes

Atomes	<i>N</i> -oxyseudolaudanine		<i>N</i> -oxycodamine		<i>N</i> -oxylauidanosine
	$3a_1^a$	$3a_2^b$	$4a_1^b$	$4a_2^b$	$12a^c$
N-CH ₃ (β) ^d . . .	3,25	3,52	3,39	3,56	3,42
H-1 (α)	4,63	5,46 (J:10;2,5)	4,70 ^f	5,50 (J:7)	4,99 (J:8)
H- α (α)		3,89 (J:14;2,5)	3,47 (J:15)	3,80	3,97 (J:13,3)
H- α (β)		2,91 (J:14;10)	2,99 (J:15;6)	3,04 ^f	2,86 (J:13,3;8)
H-3 (α)		4,29	3,33	4,56	3,95
H-3 (β)		3,85	3,62	3,80	3,80
H-4 (α)		2,99	3,33	3,04	3,04
H-4 (β)		3,27	2,73	3,38	3,29
H-5	6,55	6,69	6,56	6,60	6,61
H-8	6,16	6,38	6,61	6,74	6,39
H-2'	6,65	6,87	6,35 (J:2)	6,82	
H-5'	6,71	6,82 (J:8)	6,73 (J:8)	6,82	6,77-6,80
H-6'	6,71	6,78 (J:8)	6,62 (J:8;2)	6,82	
OCH ₃ -6			3,84 ^e	3,89 ^e	3,86 ^e
OCH ₃ -7	3,45	3,55			3,54
OCH ₃ -3'	3,73	3,84 ^e	3,66	3,84 ^e	3,82 ^e
OCH ₃ -4'	3,81	3,87 ^e	3,83 ^e	3,88 ^e	3,84 ^e

^aSpectre enregistré à 90 MHz.^bSpectre enregistré à 500 MHz.^cSpectre enregistré à 250 MHz.^dLes configurations doivent être inversées dans le cas de l'énantiomère.^eCes valeurs peuvent être permutées au sein de la même colonne.^fConstante de couplage non mesurable.

déplacé à champ très fort (5,60-6,00 ppm), de même que celui du méthoxyle en 7 (3,40 ppm) et celui du proton en 6' (6,45-6,50 ppm).

Outre l'intérêt d'isoler un alcaloïde nouveau, ce travail nous a conduits à synthétiser, par des voies différentes, quatre benzyltétrahydroisoquinoléines diversement substituées et à préparer une série de dérivés *N*-oxydes *cis* ou *trans* presque tous originaux. La comparaison de leurs spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$ à haut champ apporte une contribution intéressante dans le domaine encore peu exploré des *N*-oxybenzyltétrahydroisoquinoléines phénoliques; seule la *N*-oxyroemecarine possède une structure de ce type, mais avec un hydroxyle supplémentaire en 4β par rapport à la *N*-oxyseudolaudanine (9).

En outre nous avons montré que ces *N*-oxydes existent sous deux formes, la nature exacte de l'une d'entre elles n'ayant pu être précisée.

La règle couramment utilisée pour déterminer la configuration *cis* ou *trans* d'un *N*-oxyde, selon laquelle le proton en 1 résonne entre 4,00 et 4,30 ppm pour un *N*-oxyde *trans* et entre 4,50 et 4,70 pour l'isomère *cis* (6,9), semble remise en cause par les valeurs que nous avons observées (vers 4,50 ou 5,50 ppm pour les isomères *cis* et vers 4,60 ou 5,10 ppm pour les formes *trans*).

Par contre, il semble que le déplacement chimique du proton en 8 soit moins affecté par les différences de forme ou de substitution (6,20 à 6,70 ppm pour l'isomère *cis*; 5,60 à 6,00 ppm pour le *trans*) et puisse être un élément plus sûr de détermination de la configuration des *N*-oxydes de benzyltétrahydroisoquinoléines non substituées en position 8.

PARTIE EXPERIMENTALE

CONDITIONS EXPERIMENTALES.—Les pouvoirs rotatoires sont déterminés sur polarimètre Schmidt-Haensch Polartronic 1. Les spectres uv sont enregistrés sur spectrophotomètre Unicam SP 1800, les spectres ir sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les spectres de masse sont effectués en désorption

de champ sur spectrographe Nermag R 1010 C. Les spectres de ${}^1\text{H}$ sont enregistrés, sauf spécification, dans CDCl_3 en présence de TMS, à 90 MHz sur spectromètre Varian EM 390, à 250 MHz sur Bruker WM 250, à 400 MHz sur Bruker WM 400 ou à 500 MHz sur Bruker WM 500.

MATERIEL VEGETAL.—Les écorces de tronc de *D. spixiana* ont été récoltées à San Luis, Antioquia, Colombie, en Mars 1982, par J.J. Hernandez et S.E. Hoyos. Un échantillon d'herbier est déposé à l'Université Nationale de Medellin sous le numéro 18112.

EXTRACTION ET ISOLEMENT.—Les alcaloïdes totaux (0,3% des écorces de tronc) ont été extraits de façon classique. La *cis*-N-oxycodamine [4a], isolée et purifiée par chromatographies sur colonnes et plaques de silice, représente 0,3% des alcaloïdes totaux.

cis-N-Oxycodamine [4a].—L'alcaloïde naturel n'a pu être cristallisé; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,16$, CHCl_3); uv (EtOH) λ max nm (log ϵ) 228 (4,31), 282 (3,85); (EtOH+NaOH) 252 (4,28), 320 (3,98); ir (film) ν max cm^{-1} 3350, 2920, 2820, 1620, 1605, 1525, 1470, 1270, 1245, 1165, 1150, 1120, 1030, 735; smie (%) 359 (M^+ , 0,4), 343 (3), 341 (5), 326 (5), 300 (7), 192 (100), 178 (32), 151 (10); smic 360 (6), 344 (100), 342 (50), 330 (39), 192 (39), 178 (19); ${}^1\text{H}$ 90 MHz (CDCl_3) δ 3,13 (3H, s, NCH_3 , forme 4a₁), 3,61 (3H, s, OCH_3 -3'), 3,73 (6H, s, OCH_3 -6 et -4'), 4,40 (1H, m, H-1), 6,43 (2H, s, Ar-H), 6,51 (1H, s, Ar-H), 6,61 (2H, s, Ar-H); 400 MHz (CDCl_3) δ 2,80 (1H, m, H-4 β), 2,95 (1H, m, H- α β), 3,30 (3H, s, NCH_3 , forme 4a₁), 3,67 (3H, s, OCH_3 -3'), 3,81 (6H, s, OCH_3 -6 et -4'), 4,72 (1H, m, H-1), 6,48 (1H, s, H-2'), 6,54 (1H, s, H-5), 6,62 (1H, s, H-8), 6,63 (1H, d, $J=8$ Hz, H-6'), 6,72 (1H, d, $J=8$ Hz, H-5'); 500 MHz (CDCl_3) δ 3,05 (2H, m, H- α β et H-4 α), 3,38 (1H, m, H-4 β), 3,57 (3H, s, NCH_3 , forme 4a₂), 3,70 (2H, m, H-3 β et H- α α), 3,84 (3H, s, OCH_3 -3'), 3,89 et 3,90 (6H, 2s, OCH_3 -6 et -4'), 4,52 (1H, m, H-3 α), 5,49 (1H, m, H-1), 6,62 (1H, s, H-5), 6,74 (1H, s, H-8), 6,81 (1H, d large, $J=8$ Hz), H-6'), 6,82 (1H, s large, H-2'), 6,84 (1H, d, $J=8$ Hz, H-5'); 400 MHz (CD_3OD) δ 3,30 (3H, s, NCH_3), 3,68 (3H, s, OCH_3 -3'), 3,79 et 3,82 (6H, 2s, OCH_3 -6 et -4'), 6,15 (1H, s, H-8), 6,51 (1H, s large, H-2'), 6,68 (1H, d, $J=8$ Hz, H-6'), 6,70 (1H, s, H-5), 6,81 (1H, d, $J=8$ Hz, H-5').

Benzoyloxy-8 méthoxy-7 benzoyl-2 dihydro-1, 2 carbonitrile-1 isoquinoléine [5].—Benzoyloxy-8 méthoxy-7 isoquinoléine (2,5 g) préparée classiquement sont traités par le chlorure de benzoyle et le cyanure de potassium selon le protocole décrit par Jackson (5). La réaction fournit 3,4 g (91%) du dérivé de Reissert attendu [5] sous forme d'une masse cristalline brune, hygroscopique: ir (film) ν max cm^{-1} 2240 (CN), 1660 (C=O); ${}^1\text{H}$ 90 MHz (CDCl_3) δ 3,90 (3H, s, OCH_3 -7), 5,18 (2H, s, OCH_2Ph), 5,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz, H-4), 6,43 (1H, d large, $J=7,5$ Hz, H-3), 6,66 (1H, s, H-1), 6,86 (2H, s, H-5 et H-6), 7,20-7,50 (10H, m, Ar-H).

Chlorure de diméthoxy-3, 5 benzyle [6].—L'acide diméthoxy-3, 5 benzoïque est réduit par AlLiH_4 en alcool diméthoxy-3, 5 benzylique (74%): liquide jaune pâle; ir (film) ν max cm^{-1} 3360 (OH); ${}^1\text{H}$ 90 MHz (CDCl_3) δ 2,28 (1H, s large, OH), 3,78 (6H, s, OCH_3 -3 et -5), 4,61 (2H, s, CH_2OH), 6,35 (1H, t, $J=2,5$ Hz, H-4), 6,50 (2H, d, $J=2,5$ Hz, H-2 et H-6). L'action de SOCl_2 dans C_6H_6 en présence de $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$ (10) fournit le chlorure de diméthoxy-3, 5 benzyle [6] (87%): liquide orange; ${}^1\text{H}$ 90 MHz (CDCl_3) δ 3,83 (6H, s, OCH_3 -3 et -5), 4,56 (2H, s, CH_2Cl), 6,45 (1H, t, $J=2,5$ Hz, H-4), 6,58 (2H, d, $J=2,5$ Hz, H-2 et H-6).

(Diméthoxy-3', 5' benzyl)-1 benzoyloxy-8 méthoxy-7 isoquinoléine [7].—Le dérivé de Reissert [5] (0,65 g) et le chlorure de diméthoxy-3, 5 benzyle [6] (0,325 g) sont mis en réaction selon la technique de Jackson (5). Après traitement, on obtient 0,69 g de la benzylisoquinoléine 7 (90%) utilisée sans autre purification: ${}^1\text{H}$ 90 MHz (CDCl_3) δ 3,75 (6H, s, OCH_3 -3' et -5'), 3,98 (3H, s, OCH_3 -7), 4,47 et 4,87 (2H, 2d, $J=10$ Hz, CH_2 - α), 5,23 (2H, s, OCH_2Ph), 6,10-6,50 (3H, m, H-2', H-4' et H-6'), 7,20-7,56 (8H, m, OCH_2Ph , H-4, H-5 et H-6), 8,36 (1H, d, $J=6$ Hz, H-3).

(Diméthoxy-3', 5' benzyl)-1 hydroxy-8 méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 N-méthyl isoquinoléine [1].—L'isoquinoléine 7 (0,65 g), dissoute dans 50 ml de MeOH, est portée 2h 45 à reflux dans 40 ml de HOAc en présence de 60 g de Zn. Après traitement habituel, on obtient 0,38 g (56%) de la tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine correspondante: ${}^1\text{H}$ 90 MHz (CDCl_3) δ 3,68 (3H, s, OCH_3 -3'), 3,73 (3H, s, OCH_3 -5'), 3,78 (3H, s, OCH_3 -7), 4,43 (1H, d, $J=5$ Hz, H-1), 4,96 (2H, s, OCH_2Ph), 6,13-6,51 (3H, m, H-2', H-4' et H-6'), 6,73 et 6,80 (2H, 2d, $J=9$ Hz, H-5 et H-6), 7,28 (5H, s large, OCH_2Ph).

La tétrahydroisoquinoléine précédente, chauffée à reflux dans un mélange EtOH-HCl (50:50), fournit 94% de tétrahydroisoquinoléine débenzylée: uv (EtOH) λ max nm (log ϵ) 211 (4,50), 228 ép. (4,15), 280 (3,43); (EtOH+NaOH) 217 (4,64), 254 (4,01), 296 ép. (3,61); ir (film) ν max cm^{-1} 3400 (OH et NH); smie 329 (M^+ , 19), 328 (100), 268 (32), 152 (32), 151 (62); ${}^1\text{H}$ 90 MHz (CDCl_3) δ 3,76 (6H, s, OCH_3 -3' et -5'), 3,83 (3H, s, OCH_3 -7), 4,41 (1H, m, H-1), 6,33 (1H, t, $J=1,5$ Hz, H-4'), 6,41 (2H, d, $J=1,5$ Hz, H-2' et H-6'), 6,56 (1H, d, $J=9$ Hz, H-6), 6,73 (1H, d, $J=9$ Hz, H-5).

La N-méthylation de l'alcaloïde précédent par HCHO/ NaBH_4 fournit la N-méthyl tétrahydro-

droisoquinoléine **1**: uv (EtOH) λ max nm (log ϵ) 212 (4,51), 230 ép. (4,14), 280 (3,51); (EtOH+NaOH) 218 (4,64), 254 ép. (4,01), 294 ép. (3,72); ir (film) ν max cm^{-1} 3400 (OH); smie 343 (M^+ , 1), 342 (1), 192 (100), 177 (34); rnm ^1H 90 MHz (CDCl_3) δ 2,35 (3H, s, NCH_3), 3,70 (6H, s, OCH_3 -3' et -5'), 3,81 (3H, s, OCH_3 -7), 4,16 (1H, m, H-1), 5,60 (1H, s large, éch. D_2O , OH-8), 6,25 (1H, t, $J=1,5$ Hz, H-4'), 6,43 (2H, d, $J=1,5$ Hz, H-2' et H-6'), 6,53 (1H, d, $J=8$ Hz, H-6), 6,67 (1H, d, $J=8$ Hz, H-5).

N-OXYDATION DE **1**.—L'alcaloïde **1** (45 mg) dissous dans CHCl_3 (5 ml) est agité à 0-5° sous azote. Une solution d'acide *meta*-chloroperbenzoïque (25 mg) dans CHCl_3 (5 ml) est ajoutée lentement, puis le mélange est ramené à température ambiante sous agitation. Après 20 h de réaction, l'excès d'acide est éliminé par passage sur colonne d'alumine basique. Le mélange (42 mg, 90%) des *N*-oxydes *cis* **1a** (40%) (Rf=0,50) et *trans* **1b** (35%) (Rf=0,60) est séparé par ccm préparatives sur silice (CH_2Cl_2 /10% MeOH/vapeurs de NH_3).

cis-*N*-Oxyde **1a**.—Smic 360 ($M+1$, 6), 344 (100), 342 (45), 284 (26), 192 (17); rnm ^1H 500 MHz (CDCl_3) δ 3,34 (3H, s, NCH_3), 3,67 (6H, s, OCH_3 -3' et -5'), 3,81 (3H, s, OCH_3 -7), 5,27 (1H, m, H-1), 6,27 (1H, t, $J=2$ Hz, H-4'), 6,31 (2H, d, $J=2$ Hz, H-2' et H-6'), 6,60 (1H, d, $J=9$ Hz, H-6), 6,73 (1H, d, $J=9$ Hz, H-5).

trans-*N*-Oxyde **1b**.—Smic 360 ($M+1$, 15), 344 (100), 342 (95), 284 (29), 192 (37); rnm ^1H 500 MHz (CDCl_3) δ 3,37 (3H, s, NCH_3), 3,62 (3H, s, OCH_3 -3'), 3,68 (3H, s, OCH_3 -5'), 3,86 (3H, s, OCH_3 -7), 5,11 (1H, m, H-1), 6,14 (2H, d, $J=2$ Hz, H-2' et H-4'), 6,23 (1H, t, $J=2$ Hz, H-6'), 6,65 (1H, d, $J=9$ Hz, H-6), 6,83 (1H, d, $J=9$ Hz, H-5).

O-METHYLATION DU *CIS*-*N*-OXYDE **1a**.—Le *cis*-*N*-oxyde **1a** (3 mg) dissous dans MeOH est méthylylé par CH_2N_2 dans Et_2O . On obtient après purification 1 mg de (diméthoxy-3', 5' benzyl)-1 diméthoxy-7, 8 tétrahydro-1,2,3,4 *N*-méthylisoquinoléine *cis*-*N*-oxyde: smic 374 ($M+1$, 3), 358 (76), 356 (100), 344 (29), 325 (73), 284 (24); rnm ^1H 500 MHz (CDCl_3) δ 3,56 (3H, s, NCH_3), 3,71 (6H, s, OCH_3 -3' et -5'), 3,89 (3H, s, OCH_3 -7), 4,05 (3H, s, OCH_3 -8), 5,62 (1H, m, H-1), 6,19 (2H, d, $J=2$ Hz, H-2' et H-4'), 6,33 (1H, t, $J=2$ Hz, H-6'), 6,89 (1H, d, $J=8,5$ Hz, H-6), 6,93 (1H, d, $J=8,5$ Hz, H-5).

N-OXYDATION DE LA PSEUDOLAUDANINE **3**.—La pseudolaudanine (90 mg), traitée comme précédemment par l'acide *meta*-chloroperbenzoïque, fournit après purification sur alumine basique 80 mg (85%) de *N*-oxydes. Ceux ci sont séparés dans les mêmes conditions que **1a** et **1b**: on obtient les *cis*-*N*-oxyde **3a** (30%) (Rf=0,25) et *trans*-*N*-oxyde **3b** (50%) (Rf=0,35).

cis-*N*-Oxypseudolaudanine **3a**.—F=132-133° (CHCl_3); uv (EtOH) λ max nm (log ϵ) 210 (4,62), 234 (4,22), 282 (3,89); (EtOH+NaOH) 220 (4,97), 252 (4,54), 304 ép. (3,98); ir (KBr) ν max cm^{-1} 3360, 2980, 2850, 1610, 1590, 1515, 1460, 1445, 1260, 1235, 1155, 1140, 1115, 1020; smie 359 (M^+ , 1), 343 (6), 341 (3), 300 (15), 192 (100), 178 (22), 151 (13); rnm ^1H voir Tableau 1.

trans-*N*-Oxypseudolaudanine **3b**.—F=152-153° (CH_2Cl_2); uv (EtOH) identique à celui de **3a**; ir (KBr) ν max cm^{-1} 3380, 1600, 1515, 1465, 1440, 1260, 1220, 1150, 1130, 1115, 1015; smie 359 (M^+ , 11), 343 (16), 341 (6), 300 (56), 192 (100), 178 (24), 151 (19); rnm ^1H 90 MHz (CDCl_3) δ 3,43 (3H, s, OCH_3 -7), 3,56 (3H, s, NCH_3), 3,80 et 3,83 (6H, 2s, OCH_3 -3' et -4'), 4,11 (1H, m, H- α), 4,91 (1H, m, H-1), 5,60 (1H, s, H-8), 6,46 (1H, d large, $J=9$ Hz, H-6'), 6,68 (1H, d, $J=9$ Hz, H-5'), 6,75 (1H, s, H-5), 6,80 (1H, s large, H-2'); 500 MHz (CDCl_3) δ 2,57 (1H, dd, $J=12,5$ et 10 Hz, H- α β), 3,13 (2H, m, H-4), 3,44 (3H, s, OCH_3 -7), 3,45 (3H, s, NCH_3), 3,64 (1H, m, H-3 α), 3,80 et 3,84 (6H, 2s, OCH_3 -3' et -4'), 3,85 (1H, m, H-3 β), 4,30 (1H, dd, $J=12,5$ et 2 Hz, H- α α), 4,62 (1H, dd, $J=10$ et 2 Hz, H-1), 5,58 (1H, s, H-8), 6,49 (1H, dd, $J=8,2$ et 1,8 Hz, H-6'), 6,73 (1H, d, $J=8,2$ Hz, H-5'), 6,78 (1H, s, H-5), 6,83 (1H, d, $J=1,8$ Hz, H-2').

N-OXYDATION DE LA CODAMINE **4**.—La codamine (62 mg) traitée comme précédemment fournit 52 mg (80%) de *N*-oxydes. Les dérivés **4a** (Rf=0,30) (50%) et **4b** (Rf=0,40) (25%) sont obtenus par ccm préparatives en utilisant le solvant employé précédemment.

cis-*N*-Oxycodamine **4a**.—Obtenue non cristallisée; ir (film) superposable au spectre de l'alcaloïde naturel; rnm ^1H (CDCl_3) voir Tableau 1; à 400 MHz (CD_3OD) δ 3,27 (3H, s, N-CH_3), 3,67 (3H, s, OCH_3 -3'), 3,79 et 3,83 (6H, 2s, OCH_3 -6 et -4'), 6,11 (1H, s, H-8), 6,52 (1H, d, $J=2$ Hz, H-2'), 6,70 (1H, dd, $J=8,5$ et 2 Hz, H-6'), 6,79 (1H, s, H-5), 6,89 (1H, d, $J=8,5$ Hz, H-5').

Chlorhydrate de *cis*-*N*-oxycodamine.—Préparé par action du MeOH chlorhydrique sur la *cis*-*N*-oxycodamine [**4a**]; rnm ^1H 250 MHz (CDCl_3) δ 3,05 (2H, m, H-4 α et H- α β), 3,37 (1H, m, H-4 β), 3,62 (3H, s large, NCH_3), 3,75-3,85 (2H, m, H-3 β et H- α α), 3,81 (3H, s, OCH_3 -3'), 3,86 (6H, s, OCH_3 -4' et 6), 4,46 (1H, m, H-3 α), 5,44 (1H, m, H-1), 6,61 (1H, s, H-5), 6,70 (1H, s, H-8), 6,80 (3H, s large, H-2', 5' et 6').

trans-N-Oxycodamine [4b].—Non cristallisée; ir (film) identique à celui de 4a; rmn ¹H 500 MHz (CDCl₃) δ 2,86 (1H, dd, *J*=13,5 et 8,8 Hz, H-α β), 3,16 (2H, m, H-4), 3,69 (3H, s, NCH₃), 3,82 et 3,85 (6H, 2s, OCH₃-3' et -4'), 3,86 (1H, m, H-3 α), 3,89 (3H, s, OCH₃-6), 3,95 (1H, m, H-3 β), 3,96 (1H, dd, *J*=13,5 et 2,5 Hz, H-α α), 5,08 (1H, dd, *J*=8,8 et 2,5 Hz, H-1), 6,01 (1H, s, H-8), 6,50 (1H, dd, *J*=8 et 2 Hz, H-6'), 6,63 (1H, s, H-5), 6,73 (1H, d, *J*=8 Hz, H-5'), 6,85 (1H, d, *J*=2 Hz, H-2').

O-METHYLATION DE LA *CIS*-N-OXYCODAMINE [4a].—A 4a (15 mg), dissous dans MeOH (10 ml), on ajoute 20 ml d'une solution de CH₂N₂ dans Et₂O. Après 72 h, on isole 6 mg de *cis*-N-oxy laudanosine [12a], Rf=0,45; rmn ¹H voir Tableau 1.

O-METHYLATION DE LA *TRANS*-N-OXYCODAMINE [4b].—Composée 4b (14 mg) traité comme précédemment fournit après purification 5 mg de *trans*-N-oxylaundanosine [12b], Rf=0,50; rmn ¹H 250 MHz (CDCl₃) δ 2,62 (1H, dd, *J*=12,5 et 10 Hz, H-α β), 3,20 (2H, m, H-4), 3,42 (3H, s, OCH₃-7), 3,61 (3H, s, NCH₃), 3,83, 3,85 et 3,86 (9H, 3s, OCH₃-6, -3' et -4'), 3,90 (2H, m, H-3), 4,23 (1H, d, *J*=12,5 Hz, H-α α), 4,98 (1H, d, *J*=10 Hz, H-1), 5,63 (1H, s, H-8), 6,45 (1H, dd, *J*=8 et 2 Hz, H-6'), 6,63 (1H, s, H-5), 6,71 (1H, d, *J*=8 Hz, H-5'), 7,00 (1H, d, *J*=2 Hz, H-2').

BIBLIOGRAPHIE

1. J.D. Phillipson et S.S. Handa, *Lloydia*, **41**, 385 (1978).
2. F. Roblot, R. Hocquemiller, H. Jacquemin, et A. Cavé, *Plant. Med. Phytotber.*, **12**, 259 (1978).
3. F. Roblot, R. Hocquemiller, A. Cavé, et C. Moretti, *J. Nat. Prod.*, **46**, 862 (1983).
4. D. Debourges, F. Roblot, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, sous presse.
5. A.H. Jackson, G.W. Stewart, G.A. Charnock, et J.A. Martin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1911 (1974).
6. J.B. Bremner et L. van Thuc, *Aust. J. Chem.*, **33**, 379 (1980).
7. W.H. Whaley et T.R. Govindachari, *Org. React.*, **6**, 74 (1951).
8. B.K. Cassels et V. Deulofeu, *Tetrahedron* (sup. 8, II), 485 (1966).
9. T. Gözler, B. Gözler, N. Tanker, A.J. Freyer, H. Guinaudeau, et M. Shamma, *Heterocycles*, **24**, 1227 (1986).
10. J.W. Skiles et M.P. Cava, *J. Org. Chem.*, **44**, 409 (1979).

Received 27 January 1987