

ALCALOÏDES BISBENZYLISOQUINOLÉIQUES BIPHENYLIQUES
DE *GUATTERIA GUIANENSIS*

S. BERTHOU, A. JOSSANG, H. GUINAUDEAU, M. LEBCEUF et A. CAVÉ

Laboratoire de Pharmacognosie, U.A. 496 C.N.R.S., Faculté de Pharmacie,
92296 Châtenay-Malabry Cedex, France.

(Received in Belgium 27 January 1988)

Abstract-A complete study of the bisbenzylisoquinolines with an ether and a biphenyl bridge isolated from *Guatteria guianensis* enable us to establish rules to correlate spectral data and absolute configuration in this type of dimer. Six new dimers have been isolated, (+)-2'-norfuniferine 1, (+)-2'-nortiliageine 3, (+)-guattamine 5, (+)-2'-norguattaguanine 6, (+)-2,2'-bisnorguattaguanine 8, and (+)-guattaminone 9.

Résumé-L'isolement à partir de *Guatteria guianensis* de six nouvelles bisbenzylisoquinoléines possédant un pont biphenyle et un pont oxygéné a conduit à la détermination de règles permettant, à partir des données spectrales, de définir la configuration absolue de ce type de dimères. Les six nouveaux alcaloïdes sont la (+)-2'-norfuniferine 1, la (+)-2'-nortiliageine 3, la (+)-guattamine 5, la (+)-2'-norguattaguanine 6, la (+)-2,2'-bisnorguattaguanine 8 et la (+)-guattaminone 9.

Parmi les alcaloïdes isoquinoléiques, les dimères bisbenzylisoquinoléiques constituent un important sous-groupe puisqu'ils sont au nombre d'environ 300 (1). Les deux moitiés benzylisoquinoléiques de ces dimères sont en général reliées par des ponts éther-oxyde. Une vingtaine d'entre eux comportent un pont biphenyle entre les cycles benzéniques C et C'. Parmi ces derniers, une dizaine possèdent une liaison aryl-éther (8-7') entre les deux noyaux isoquinoléiques tandis que les autres incorporent deux ponts oxygénés (8-7', 7-6'). Récemment, ont été décrits sept dimères ne comportant qu'un pont biphenyle 11-11' (1) (2).

Le groupe de bisbenzylisoquinoléines possédant un pont biphenyle et un seul pont éther-oxyde est assez mal connu en ce qui concerne les données spectrales de rmn du proton, et aucune relation n'a encore été établie entre le pouvoir rotatoire, la courbe de dichroïsme circulaire et la configuration absolue de ce type de dimère. Chaque sous-groupe de bisbenzylisoquinoléines présente des caractéristiques physiques et spectrales particulières et aucune règle permettant d'établir la structure d'une molécule d'un sous-groupe ne peut être extrapolée à un autre.

A la suite de l'étude du contenu alcaloïdique des écorces de tiges de *Guatteria guianensis*, arbre de la famille des Annonacées, sept bisbenzylisoquinoléines appartenant à ce dernier groupe ont été isolées. Leur étude approfondie conduit à énoncer certaines règles permettant de déterminer par l'analyse des données spectrales la configuration absolue des dimères possédant un pont biphenyle et un pont oxygéné.

Parmi les sept alcaloïdes isolés, six sont nouveaux.

Le premier produit nouveau est un alcaloïde phénolique, la (+)-2'-norfuniferine 1, $C_{37}H_{40}N_2O_6$.

Le spectre de masse présente un pic moléculaire important à m/z 608 (76%) accompagné d'un pic à m/z 607 $(M-1)^+$ qui constitue le pic de base. Un pic à m/z 381 (49%) correspond à la partie bisisoquinoléique de la molécule résultant de la facile coupure des liaisons benzyliques. Ce type de fragmentation est caractéristique d'une bisbenzylisoquinoléine possédant une fonction amine secondaire (3). Le spectre de rmn du proton à 360 MHz dans $CDCl_3$ présente de grandes ressemblances avec le spectre de la (+)-antioquine, seul dimère de ce type dont les données spectrales et la configuration absolue sont parfaitement définies (4). Deux différences sont cependant à noter entre le spectre de rmn de 1 et celui de l'antioquine; le spectre de 1 présente un singulet supplémentaire dû à un méthoxyle à 3,48 ppm alors que le singulet à 2,64 ppm correspondant au N-méthyle en 2' dans le spectre de la (+)-antioquine est absent. L'existence de l'amine secondaire en 2' est confirmée par le déplacement vers les champs faibles du multiplet dû au proton en 1' (d 4,34 ppm). La présence sur le spectre de masse de la (+)-antioquine et sur celui de 1 d'un ion à m/z 381 de forte intensité est due au fait que le méthoxyle supplémentaire de 1 est porté par la partie supérieure du dimère. Le problème restant est celui de la position respective de l'hydroxyle phénolique et du méthoxyle sur les cycles benzéniques C et C'. Un découplage sélectif des protons aromatiques et aliphatiques suivi d'une étude complète des effets NOE indiquent que l'hydroxyle est porté par le C-12 et le méthoxyle est en 12'.

La N-méthylation de la (+)-2'-norfuniferine (formaldéhyde/ $NaBH_4$) conduit à la (+)-funiferine 2, alcaloïde connu et précédemment isolé de *Tiliacora funifera* (5) et de *T. dinklagei* (6).

Le deuxième alcaloïde nouveau isolé, également phénolique, est la (+)-2'-nortiliageine 3, de formule brute $C_{36}H_{38}N_2O_6$. Le spectre de masse présente le même type de fragmentation que celui de 1, mais chaque pic important est inférieur de 14 uma [m/z 594 (M^+ , 58%), 593(88%), 367 (100%)]. Le spectre de rmn est également très voisin de celui de 1; la présence d'un seul singulet dû à un N-méthyle à 2,41 ppm suggère l'existence d'une amine secondaire en 2' et l'absence d'un singulet vers 3,45 ppm correspondant au déplacement chimique attendu pour un méthoxyle en C-7 permet de placer sur ce carbone l'une des fonctions phénoliques.

Le dérivé obtenu par N-méthylation de 3 (formaldéhyde/ $NaBH_4$) est identique à la (+)-tiliageine 4 isolée au cours de ce même travail et précédemment obtenue de *Tiliacora dinklagei* (6)(7).

Le pouvoir rotatoire de 1 et de 3 ainsi que celui de leurs dérivés de N-méthylation 2 et 4 sont positifs et leur valeur absolue est de l'ordre de 180° . Leurs courbes de dichroïsme circulaire sont superposables. Ces données ($[\alpha]_D$, DC) sont analogues à celles de la (+)-antioquine ($[\alpha]_D = +214^\circ$). Donc 1, 2, 3 et 4 possèdent une configuration identique à celle de la (+)-antioquine, c'est à dire 1-S,1'-R. Cette configuration est celle qui a été également déterminée pour la (+)-tiliageine au cours d'une étude de biosynthèse à l'aide de précurseurs marqués (8).

La (+)-guattamine 5 est un dimère nouveau comportant une fonction imine, comme le montre l'important effet bathochrome subi par le spectre uv en milieu acide. Sur le spectre de rmn du proton, le singulet de trois protons, attribuable à un N-méthyle, est situé dans les champs forts à 2,32 ppm, déplacement chimique correspondant à une fonction N-méthyle en 2. La fonction imine est donc située dans la moitié droite de la molécule. Le spectre de masse de la (+)-guattamine présente un schéma de fragmentation caractéristique des imines avec un pic moléculaire intense à m/z 606 (94%), $C_{37}H_{38}N_2O_6$, accompagné d'un pic de base à m/z 605 (3). L'existence d'un pic correspondant à l'ion moléculaire doublement chargé (m/z 303) d'intensité supérieure à 10% est également typique d'une bisbenzylisoquinoléine possédant une fonction imine. Une étude

complète du spectre de rnm avec découplage sélectif des protons aromatiques et aliphatiques et mesure des effets NOE permet de placer les quatre méthoxyles de la (+)-guattamine 5 en 6, 7, 6', 12' et l'hydroxyle en 12. La présence de la fonction imine en 2' se traduit par un déplacement important vers les champs faibles du proton en 8' (d 7,77 ppm) et du proton en 10' (d 7,60 ppm).

Il est à noter que, en solution dans le CDCl_3 , la (+)-guattamine 5 présente un spectre de rnm dédoublé, indiquant que la molécule en solution existe sous deux conformations différentes A et B. Ces deux conformations existent dans un rapport de 70/30. Le spectre ne subit aucune modification lorsqu'il est enregistré à une température de 60°C.

Le pouvoir rotatoire positif de la (+)-guattamine 5 implique qu'elle possède la configuration 1-S.

La réduction de 5 par le borohydrure de sodium conduit aux deux diastéréoisomères, la (+)-2'-norguattaguanine 6 de configuration 1S,1'S et la (+)-2'-norfuniferine 1 de configuration 1S,1'R. Ces deux alcaloïdes sont obtenus dans un rapport de 70/30 déjà observé pour les deux conformations de l'imine en solution. Il est donc possible de supposer que la conformation A conduit au composé 6 et la conformation B à l'alcaloïde 1.

Le dimère nouveau suivant, la (+)-2'-norguattaguanine 6, est un alcaloïde nouveau de formule brute $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$. Son spectre de masse est identique à celui de la (+)-2'-norfuniferine 1. Il présente un pic moléculaire à m/z 608, le pic de base étant à m/z 607. Une fragmentation à m/z 381 (51%) correspond à la partie supérieure de la molécule. Les deux composés 1 et 6 présentent par contre des spectres de rnm du proton différents l'un de l'autre dans la région des protons aromatiques; ceux-ci résonnent entre 6,39 et 7,32 ppm dans le cas de 1, alors qu'ils résonnent entre 6,41 et 7,55 ppm sur le spectre de 6. En particulier, le signal dû au proton en 10 est fortement déplacé vers les champs faibles (7,55 ppm) sur le spectre de 6.

Une étude complète du spectre de la (+)-2'-norguattaguanine 6 par irradiation des protons aromatiques et aliphatiques ainsi que l'analyse des effets NOE permettent de situer les quatre méthoxyles en 6, 7, 6' et 12', et l'hydroxyle phénolique en 12. Le seul groupement N-méthyle présent dans la molécule résonne à 2,40 ppm et doit donc être placé en 2. Cette substitution est semblable à celle de la (+)-2'-norfuniferine.

La (+)-2'-norguattaguanine 6 est identique au produit de réduction par le borohydrure de sodium de la (+)-guattamine 5. Cette identité confirme d'une part la présence en 2' de la fonction amine secondaire ainsi que la position des substituants; elle indique d'autre part que la configuration en 1 de 6 est S.

En raison des différences observées au niveau des courbes de dichroïsme circulaire et des spectres de rnm de la (+)-2'-norfuniferine 1 et de la (+)-2'-norguattaguanine 6, la configuration absolue de ces deux alcaloïdes doit être différente. Or, la configuration absolue de la (+)-2'-norfuniferine est 1S,1'R; donc celle de la (+)-2'-norguattaguanine est 1S,1'S. Cette différence de configuration absolue se manifeste également au niveau du pouvoir rotatoire; la valeur absolue est faible dans le cas de 6 ($\approx 20^\circ$) alors qu'elle est relativement élevée dans le cas de 1 ($\approx 190^\circ$).

La N-méthylation de la (+)-2'-norguattaguanine 6 fournit la (+)-guattaguanine 7 ($\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$), alcaloïde nouveau qui constitue un diastéréoisomère de la (+)-funiferine 2. Son spectre de masse est similaire à celui de 2; par contre le spectre de rnm du proton de 7 est très différent de celui de 2 alors que, par rapport au spectre de 6, seuls sont observables les changements attendus, dus au remplacement de l'amine secondaire par une amine tertiaire (3).

La (+)-2,2'-bisnorguattaguanine 8, autre dimère isolé de *Guatteria guianensis*, présente un spectre de masse compatible avec la formule brute $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$. Les pics correspondant aux principaux fragments sont inférieurs de 14 uma à ceux présentés par le spectre de la (+)-2'-norguattaguanine 6. L'absence de signal dû à un N-méthyle sur le spectre de rnm du proton et l'apparition sur le spectre de masse d'un fragment

bis-isoquinoléique à m/z 367 indiquent que la molécule comporte deux fonctions amine secondaire et trois groupements méthoxyle sur sa partie supérieure, tandis que la partie benzylque est substituée par un méthoxyle et par un hydroxyle phénolique. L'examen du spectre de rmn montre que l'alcaloïde **8** correspond au dérivé N,N' -déméthylé de la (+)-guattaguianine **7**. La N -méthylation de **8** conduit d'ailleurs au composé **7**. La présence d'une amine secondaire en **2** se manifeste sur le spectre de rmn par le déplacement vers les champs faibles du multiplet dû au proton en **1** (d 4,44 ppm).

Le dernier alcaloïde nouveau isolé au cours de ce travail est la (+)-guattaminone **9** qui possède une fonction carbonyle comme l'indique le spectre ir qui présente une bande à 1660 cm^{-1} . Sa formule brute, déduite du spectre de masse, est $C_{37}H_{36}N_2O_7$. Le pic moléculaire, m/z 620 (67), est accompagné d'un pic à m/z 604 ($M-16$, 22%). Le spectre de rmn du proton est assez proche de celui de la (+)-guattamine **5**, avec cependant un déplacement vers les champs faibles de certains signaux dus à la proximité du carbonyle, en particulier ceux des protons en $10'$ (d 7,66 ppm) et en $14'$ (d 8,36 ppm). Une étude complète avec irradiation sélective des protons aromatiques et aliphatiques ainsi qu'une analyse des effets NOE permettent de placer la fonction imine en **2'** comme dans la (+)-guattamine et le carbonyle sur le carbone α' . La (+)-guattaminone **9** présentant un pouvoir rotatoire positif possède la même configuration absolue 1-S que la (+)-guattamine **5**.

Ce travail a donc permis de décrire sept bisbenzylisoquinoléines naturelles ou hémisynthétiques, possédant le même type de liaisons (pont éther-oxyde 8-7', pont biphenyle 11-11'). Quatre d'entre elles (**1**, **2**, **3**, **4**) présentent la configuration 1S,1'R, les trois autres (**6**, **7**, **8**) sont de configuration 1S,1'S.

L'analyse de leurs spectres de rmn ainsi que de celui de la (+)-antioquine et de la (+)-rodiasine (Tableau 1) permet de dégager les déplacements chimiques particuliers qui caractérisent chacun des deux types de configurations, série *syn* (1S,1'R ou 1R,1'S), série *anti* (1R,1'R ou 1S,1'S). Dans le cas des dimères *anti* les protons aromatiques résonnent dans la région comprise entre 6,40 et 7,60 ppm, alors que dans le cas des dimères *syn* cette même région est plus étroite et comprise entre 6,35 et 7,35 ppm. Tandis qu'aucun changement notable n'est observable pour le déplacement chimique des protons en **5**, **5'** et **8'** entre les deux séries, les protons des deux systèmes ABX des cycles C et C' résonnent à des champs différents pour chaque type de dimères; le proton en **14** résonne vers 7,30 ppm dans la série *syn* et vers 7,20 ppm dans la série *anti*.

Dans le cas des dérivés N,N' -diméthylés, le proton en **10** résonne entre 6,90 et 7,15 ppm pour les dimères de la série *syn* alors que son signal est fortement déplacé vers les champs faibles (7,55 ppm) dans la série *anti*; de même le signal du proton en $10'$ subit un déplacement d'environ 0,30 ppm vers les champs faibles entre la série *syn* (6,50-6,72 ppm) et la série *anti* (6,98 ppm). Les déplacements chimiques des méthoxyles en **7** et **6'** sont pratiquement inversés; dans la série *syn*, le méthoxyle en **7** résonne vers 3,40 ppm et celui en **6'** vers 3,50 ppm; dans la série *anti*, ils résonnent respectivement à 3,50 ppm et 3,35 ppm.

En revanche, le méthoxyle en **6** résonne vers 3,80 ppm dans les deux séries de dimères, quelle que soit la substitution sur l'azote **2** ou **2'**.

Le remplacement d'une amine tertiaire par une amine secondaire provoque, en plus des changements attendus concernant les protons en **1**, **1'** et **8'**, un déplacement vers les champs faibles de 0,3 ppm environ du signal dû au proton en $10'$ dans les deux séries. Un autre changement doit être noté concernant le déplacement chimique du proton en **10** qui subit dans la série *syn* un glissement vers les champs forts de l'ordre de 0,15 ppm, alors qu'il ne semble pratiquement pas modifié dans la série *anti*.

Les deux séries se différencient également par la valeur absolue de leur pouvoir rotatoire qui est plus élevée ($\approx 190^\circ$) pour la série *syn*, alors qu'elle n'est que de l'ordre de 30° dans le cas de la série *anti*.

Les courbes de dichroïsme circulaire de ces deux séries de dimères sont assez complexes entre 300 et 200

	NMe-2	NMe-2'	H-1	H-1'	H-5	H-5'	H-8'	H-10	H-13	H-14
+ (1S,1'R)										
antioquine	2,26	2,64	4,01	3,71	6,36	6,48	6,97	7,14	6,85	7,28
rodiasine	2,36	2,67	3,99	3,72	6,36	6,56	6,80	6,90	6,85	7,27
tiliagine	2,41	2,69	4,09	3,79	6,37	6,47	7,00	6,96	6,87	7,30
funiferine	2,41	2,68	4,06	3,75	6,37	6,48	7,09	6,89	6,88	7,33
2'-nortiliagine	2,39	NH	3,90	4,44	6,38	6,48	7,29	6,74	6,89	7,34
2'-norfuniferine	2,40	NH	3,90	4,34	6,39	6,45	7,21	6,77	6,89	7,32
+ (1S,1'S)										
guattaguanine	2,40	2,67	3,49	4,09	6,41	6,45	7,06	7,54	6,87	7,20
2'-norguattaguanine	2,39	NH	4,21	4,40	6,41	6,42	7,28	7,55	6,86	7,20
2,2'-bisnorguattaguanine	NH	NH	4,44	4,50	6,41	6,43	7,20	7,55	6,88	7,18
+ (1S, //)										
guattamine	2,32	-	4,21	-	6,43	6,53	7,77	7,58	6,87	7,19
guattaminone	2,25	-	4,28	-	6,42	6,66	7,31	7,35	6,84	7,09
	H-10'	H-13'	H-14'	6-OMe	6'-OMe	7-OMe	12-OMe	12'-OMe		
+ (1S,1'R)										
antioquine	6,67	6,86	7,21	3,83	3,50	OH	3,89	OH		
rodiasine	6,50	6,90	7,22	3,82	3,51	3,38	3,89	OH		
tiliagine	6,72	6,88	7,20	3,86	3,52	OH	OH	3,91		
funiferine	6,68	6,86	7,22	3,82	3,51	3,40	OH	3,91		
2'-nortiliagine	7,14	6,86	7,23	3,86	3,51	OH	OH	3,90		
2'-norfuniferine	7,09	6,88	7,24	3,83	3,50	3,48	OH	3,90		
+ (1S,1'S)										
guattaguanine	6,98	6,88	7,34	3,83	3,35	3,50	OH	3,90		
2'-norguattaguanine	7,24	6,88	7,31	3,83	3,37	3,56	OH	3,93		
2,2'-bisnorguattaguanine	7,22	6,90	7,38	3,83	3,36	3,57	OH	3,90		
+ (1S, //)										
guattamine	7,60	6,86	7,33	3,84	3,56	3,48	OH	3,92		
guattaminone	7,66	7,16	8,36	3,83	3,55	3,51	OH	4,05		

TABLEAU 1: Spectres de ${}^1\text{H}$ des dimères biphényles étudiés (CDCl_3 , 360 MHz).

nm. La différence la plus marquée existant entre les deux séries se situe au niveau de l'extremum vers 220 nm qui est positif dans la série *anti* et négatif dans la série *syn*.

Ces caractéristiques étant clairement établies, il est possible de préciser la configuration absolue des bisbenzylisoquinoléines déjà décrites appartenant à ce groupe, à partir du moment où leur pouvoir rotatoire est connu, ainsi que les valeurs limites des déplacements chimiques observés sur le spectre de rmn dans la région des protons aromatiques.

La configuration absolue de l'ensemble des dimères à un pont biphényle 11,11' et à un pont éther-oxyde 8,7' et possédant les deux centres asymétriques 1 et 1' est reportée dans le tableau 2, ainsi que leur pouvoir rotatoire et les valeurs extrêmes de leur résonance en rmn ^1H dans la région des protons aromatiques.

(+)-antioquine (4)	+214°(CHCl ₃)	6,36-7,28ppm	1S,1'R
(+)-2'-norfuniferine 1	+196°(CHCl ₃)	6,39-7,32	1S,1'R
(+)-funiferine 2 (5)	+184°(CHCl ₃)	6,37-7,33	1S,1'R
(+)-2'-nortiliageine 3	+203°(CHCl ₃)	6,38-7,34	1S,1'R
(+)-tiliageine 4 (6)(7)(8)	+180°(CHCl ₃)	6,37-7,30	1S,1'R
(+)-phlebicine (9)	+182°(CHCl ₃)	6,20-7,28	1S,1'R
(+)-rodiasine (10)(11)(12)	+157°(CHCl ₃)	6,35-7,25	1S,1'R
(+)-2'-norguattaguanine 6	+ 18°(CHCl ₃)	6,41-7,55	1S,1'S
(+)-guattaguanine 7	+ 40°(CHCl ₃)	6,41-7,55	1S,1'S
(+)-2,2'-bisnorguattaguanine 8	+ 40°(CHCl ₃)	6,41-7,55	1S,1'S
(+)-N-méthylcocotine (10)	+ 75°(CHCl ₃)	6,40-7,65	1S,1'S
(+)-ocotine (10)(12)	+ 40°(CHCl ₃)	6,40-7,65	1S,1'S

TABLEAU 2: Configuration absolue des dimères biphényliques à pont éther-oxyde 8,7' (d'après leur pouvoir rotatoire et les valeurs limites de leur résonance en rmn dans la région des protons aromatiques).

PARTIE EXPERIMENTALE

L'échantillon étudié a été récolté à Trois-Sauts (Guyane).

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans CHCl₃ à l'aide d'un polarimètre Polartronic I. Les spectres uv sont enregistrés dans le méthanol sur un spectromètre Unicam SP 1800 et les courbes de dichroïsme circulaire, également dans le méthanol, sur un spectromètre Dichrograph Mark V. Les spectres de rmn du proton sont réalisés à 360 MHz sur un appareil Bruker WB 360 et Varian EM 360 dans CDCl₃ (TMS:0ppm). La mesure des effets NOE a été réalisée après dégazage préalable de l'échantillon par l'argon.

Extraction et isolement des alcaloïdes. Les écorces de tiges (2,2 Kg), broyées, ont été traitées par l'éther de pétrole (percolation), puis extraites par CH₂Cl₂ en appareil de soxhlet après alcalinisation par l'ammoniaque. Après purification selon la méthode classique, l'extrait sec obtenu après évaporation du solvant (111g) est presque exclusivement alcaloïdique. Un premier fractionnement de ces AT est obtenu par passage sur gel de Sephadex LH 20 (éluant: CHCl₃/MeOH:3/7). Chacune des cinq fractions obtenues est chromatographiée sur colonne de silice (Merck 60 H pour CCM). La purification ultérieure des alcaloïdes est obtenue par CCM préparatives. Parmi les alcaloïdes isolés, sept appartiennent au groupe des bisbenzylisoquinoléines biphényliques faisant l'objet de cette note. Ils ont été obtenus avec les rendements suivants (exprimés par rapport à l'extrait alcaloïdique total: (+)-2'-norfuniferine 1 (2%), (+)-2'-nortiliageine 3 (0,5 %), (+)-tiliageine 4 (0,001 %), (+)-guattamine 5 (8 %), (+)-2'-norguattaguanine 6 (1,5 %), (+)-2,2'-bisnorguattaguanine 8 (0,1

%), (+)-guattaminone 9 (4 %).

(+)-2'-Norfuniferine 1. Sm: m/z 608 (M^+) ($C_{37}H_{40}N_2O_6$) (76), 607 (100), 381 (49), 365 (30), 191 (54); uv: λ_{max} nm (log ϵ) 218 (4,42), 290 (3,38); dc: $\Delta\epsilon$ (nm): 0 (300), +13,2 (277), 0 (255), +37 (240), 0 (218), -4,80 (215); $[\alpha]_D$ +196° (c=0,17, $CHCl_3$).

Principaux effets NOE: OMe-6 vers H-5 (16%), H-5 vers OMe-6 (16%), OMe-6' vers H-5' (16%), H-5' vers OMe-6' (16%), OMe-12' vers H-13' (19%), H-13' vers OMe-12' (16%), H-1 vers NMe-2 (6%), NMe-2 vers H-1 (13%), H-1' vers H-8' (3,5%), H-8' vers H-1' (3%), H-1' vers H-10' (6%), H-10' vers H-1' (5,5%), H-10 vers H-10' (6%), H-10' vers H-10 (5,5%), H- α_a vers H-10 (8%), H-10 vers H- α_a (5%), H- α_a vers H-10' (7%), H-10' vers H- α_a (3%), H-8' vers H- α_a (14%), H- α_a vers H-8' (7%), H- α_a vers H- α_b (24%), H- α_b vers H- α_a (18%).

(+)-Funiferine 2. Sm: m/z 622 (M^+) ($C_{38}H_{42}N_2O_6$) (87), 621 (73), 396 (30), 395 (100), 381 (41), 198 (87), 174 (50); uv: λ_{max} 228ép. (4,39), 285 (3,85); dc: $\Delta\epsilon$ (nm): 0 (310), +1,02 (280), +2,9 (245), 0 (233), -2,9 (221); $[\alpha]_D$: +104° (c=0,15, $CHCl_3$).

(+)-2'-Nortiliageine 3. Sm: m/z 594 (M^+) ($C_{36}H_{38}N_2O_6$) (58), 593 (88), 367 (100), 353 (17), 184 (56); uv: λ_{max} 230 (4,60), 285 (3,86); $[\alpha]_D$: +203° (c=0,18, $CHCl_3$).

(+)-Tiliageine 4. Sm: m/z 608 (M^+) ($C_{37}H_{40}N_2O_6$) (36), 607 (40), 381 (100), 191 (70); uv: λ_{max} 232ép. (4,58), 290 (3,90); dc: $\Delta\epsilon$ (nm): 0 (300), +6,1 (285), 0 (265), +21,4 (249), 0 (232), -41 (217); $[\alpha]_D$: +180° (c=0,15, $CHCl_3$).

(+)-Guattamine 5. Sm: m/z 606 (M^+) ($C_{37}H_{38}N_2O_6$) (94), 605 (100), 379 (2), 303 (13), 190 (7); uv: λ_{max} 213 (4,58), 282 (3,76), 296 (3,70); [(H⁺) 213 (4,55), 298 (3,71), 346 (3,70)]; $[\alpha]_D$ +142° (c=0,67, $CHCl_3$).

Principaux effets NOE: OMe-6 vers H-5 (26%), H-5 vers OMe-6 (17%), OMe-6' vers H-5' (18%), H-5' vers OMe-6' (17%), OMe-12' vers H-13' (24%), H-13' vers OMe-12' (10%), NMe-2 vers H-1 (11%), H-1 vers NMe-2 (7,5%), H-1 vers H-10 (15%), H-10 vers H-1 (15%), H-10' vers H- α_a (11%), H- α_a vers H-10' (15%), H- α_b vers H-14' (4%), H-14' vers H- α_b (3%), H-8' vers H-10' (14%), H-10' vers H-8' (10%).

(+)-2'-Norguattaguianine 6. Sm: m/z 608 (M^+) ($C_{37}H_{40}N_2O_6$) (73), 607 (100), 380 (51), 191 (48); uv: λ_{max} 220 (4,64), 290 (3,70); dc: $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (320), +5,9 (296), 0 (285), -2,3 (276), 0 (265), +12,9 (254), 0 (243), +45,9 (227); $[\alpha]_D$ +18° (c=0,12, $CHCl_3$).

Principaux effets NOE: OMe-6 vers H-5 (18%), H-5 vers OMe-6 (13%), OMe-6' vers H-5' (18%), H-5' vers OMe-6' (13%), OMe-12' vers H-13' (15%), H-13' vers OMe-12' (13%), H-1' vers H-8' (4%), H-8' vers H-1' (3%), H-1 vers H-10 (5%), NMe-2 vers H-1 (4%).

(+)-Guattaguianine 7. Sm: m/z 622 (M^+) ($C_{38}H_{42}N_2O_6$) (68), 396 (29), 395 (100), 381 (39), 198 (94), 174 (53); uv: λ_{max} 228ép. (3,96), 281 (3,38); dc: $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (310), +1 (300), 0 (292), -1,3 (277), 0 (262), +0,9 (255), 0 (250), -2,9 (245), 0 (240), +24,8 (225); $[\alpha]_D$ +40° (c=0,09, $CHCl_3$).

(+)-2,2'-Bisnorguattaguianine 8. Sm: m/z 594 (M^+) ($C_{36}H_{38}N_2O_6$) (2), 593 (5), 592 (10), 367 (100), 365 (17), 184 (19); uv: λ_{max} 230ép. (3,86), 283 (3,42); dc: $\Delta\epsilon$ (nm) 0 (310), +2,7 (295), 0 (289), -5,5 (275), 0 (261), +4,6 (255), 0 (250), -5,5 (245), 0 (242), +73 (224), 0 (215); $[\alpha]_D$ +40° (c=0,8, $CHCl_3$).

(+)-Guattaminone 9. Sm: m/z 620 (M^+) ($C_{37}H_{36}N_2O_7$) (67), 619 (92), 618 (100), 617 (81), 604 (22), 603 (41), 381 (26), 189 (27); uv: λ_{max} 235ép (4,20), 290 (3,80); [(HCl) 235 (4,20), 290 (3,80), 360 (3,70)]; $[\alpha]_D$ +78° (c=0,26, $CHCl_3$).

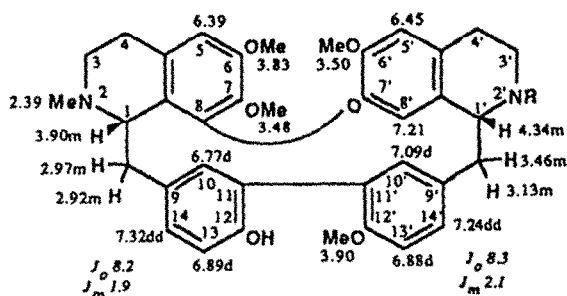
Principaux effets NOE: OMe-6 vers H-5 (17%), H-5 vers OMe-6 (13%), OMe-6' vers H-5' (20%), H-5' vers OMe-6' (16%), OMe-12' vers H-13' (22%), H-13' vers OMe-12' (13%), NMe-2 vers H-1 (11%), H-1 vers NMe-2 (6%), H-1 vers H-10 (12%), H-10 vers H-1 (6%), H-10 vers H-10' (20%), H-10' vers H-10 (8%), H-14' vers H-13' (11%), H-13' vers H-14' (24%).

Réduction des fonctions imine: emploi de $NaBH_4$ dans le méthanol.

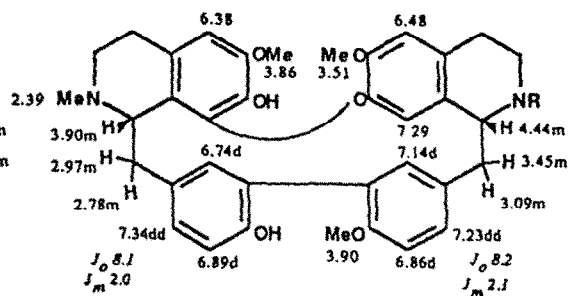
N-méthylation des amines secondaires: emploi de HCHO / $NaBH_4$ selon la méthode de Kubota et coll.(13).

REMERCIEMENTS

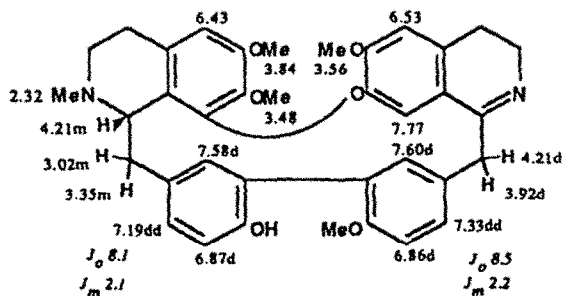
Les auteurs remercient le Dr. H. Jacquemin (centre O.R.S.T.O.M. de Cayenne) pour la récolte de l'échantillon étudié, ainsi que les Drs. M. Shamma et A.J. Freyer (Pennsylvania State University, U.S.A.) et Ad. Cavé (CCIPE, Montpellier, France) pour l'enregistrement de spectres à 360 MHz.

1 R=H ($^1\text{H RMN}$)

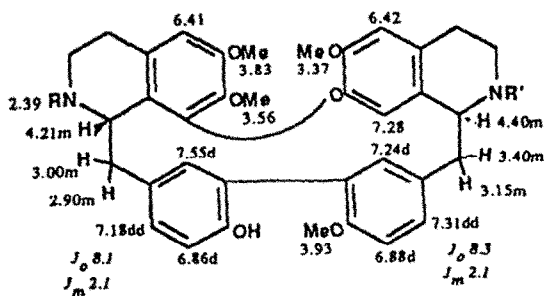
2 R=Me

3 R=H ($^1\text{H RMN}$)

4 R=Me

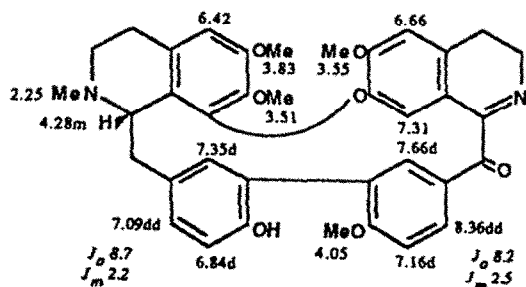


5

6 R=Me, R'=H ($^1\text{H rmn}$)

7 R=R'=Me

8 R=R'=H



9

RÉFÉRENCES

1. P.L. Schiff Jr, *J. Nat. Prod.*, **46**, 1 (1983), et références citées.
2. A. Jossang, M. Leboeuf et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **49**, 1018 (1986).
3. H. Guinaudeau, A. J. Freyer et M. Shamma, *Nat. Prod. Rep.*, **3**, 478 (1986).
4. D. Cortes, J. Saez, R. Hocquemiller, A. Cavé et Ad. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **48**, 76 (1985).
5. A. N. Tackie, D. Dwuma-Badu, J. E. Knapp et P. L. Schiff Jr., *Lloydia*, **36**, 66 (1973).
6. A. N. Tackie, D. Dwuma-Badu, J. S. K. Ayim, T. T. Dabra, J. E. Knapp, D. J. Slatkin et P. L. Schiff Jr, *Lloydia*, **38**, 210 (1975).
7. A. N. Tackie, D. Dwuma-Badu, T. T. Dabra, J. E. Knapp, D. J. Slatkin, et P. L. Schiff Jr., *Experientia*, **30**, 847 (1974).
8. D. S. Bhakuni et A. N. Singh, *Tetrahedron*, **34**, 1409 (1978).
9. M. P. Cava, K. Wakisaka, I. Noguchi, D. L. Edie et A. I. Da Rocha, *J. Org. Chem.*, **39**, 3588 (1974).
10. K. C. Chan, M. T. A. Evans, C. H. Hassall et A. M. W. Sangster, *J. Chem. Soc., (C)*, 2479 (1967).
11. P. J. Hearst, *J. Org. Chem.*, **29**, 466 (1964).
12. M. F. Grundon et J. E. B. McGarvey, *J. Chem. Soc.*, 2739 (1960).
13. S. Kubota, T. Matsui, E. Fujita et S. M. Kupchan, *J. Org. Chem.*, **31**, 516 (1966).