

# Nouveaux alcaloïdes bisbenzylisoquinoléiques biphenyliques de *Crematosperma* sp.<sup>1</sup>

JAIRO SAEZ ET ESTELLA FERNANDEZ

Universidad de Antioquia, Departamento de Quimica, AA 1226 Medellin, Colombia

AKINO JOSSANG ET ANDRÉ CAVÉ<sup>2</sup>

Laboratoire de pharmacognosie, Unité associée 496 du Centre national de la recherche scientifique, Faculté de pharmacie, Université Paris-Sud, 92296 Châtenay-Malabry CEDEX, France

ET

ADRIEN CAVÉ

Centre de pharmacologie et endocrinologie, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre national de la recherche scientifique, 34033 Montpellier CEDEX, France

Reçu le 14 juillet 1988

JAIRO SAEZ, ESTELLA FERNANDEZ, AKINO JOSSANG, ANDRÉ CAVÉ et ADRIEN CAVÉ. Can. J. Chem. **66**, 275 (1988).

Quatre nouveaux alcaloïdes : la (-)-cordobine **1**, la (-)-montérine **2**, la (-)-granjine **3** et la (-)-cordobimine **4** ont été isolés d'une Annonacée de Colombie, *Crematosperma* sp. Leurs structures ont été élucidées par analyse des données spectrales et par réactions chimiques. Ils constituent les premiers alcaloïdes possédant la configuration absolue 1R, 1'S dans les groupe des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines liées par un pont diaryléther 8,7' et par un pont biphenylique 11,11'.

**Mots clés** : Annonaceae, *Crematosperma*, alcaloïdes, biphenylbisbenzylisoquinoléines.

JAIRO SAEZ, ESTELLA FERNANDEZ, AKINO JOSSANG, ANDRÉ CAVÉ, and ADRIEN CAVÉ. Can. J. Chem. **66**, 275 (1988).

Four new alkaloids, (-)-cordobine **1**, (-)-monterine **2**, (-)-granjine **3**, and (-)-cordobimine **4** have been isolated from a Colombian Annonaceous plant, *Crematosperma* sp. Structures were elucidated from spectral data and chemical reactions. These alkaloids are the first 1R, 1'S bisbenzyltétrahydroisoquinolines including 8,7' ether and 11,11' biphenyl linkages.

**Key words**: Annonaceae, *Crematosperma*, alkaloids, biphenylbisbenzylisoquinolines.

Le genre *Crematosperma*, Annonacées, est représenté, selon Fries, par 17 espèces sud-américaines (1). Jusqu'ici une seule d'entre elles, *C. polyphlebium*, a été étudiée; un alcaloïde bisbenzylisoquinoléique biphenylique, la phlebicine, en a été isolé (2). L'espèce étudiée ici, *Crematosperma* sp., est originaire de Colombie et a été récoltée à Urao.

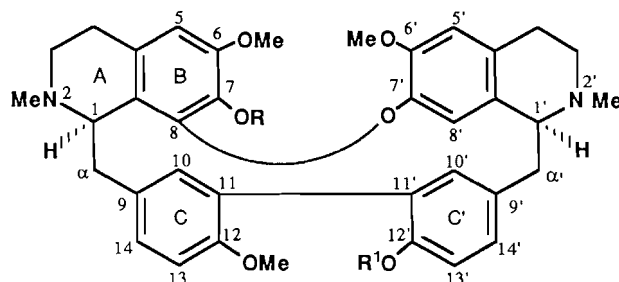
Des écorces de ce *Crematosperma*, quatre alcaloïdes nouveaux ont été isolés, la (-)-cordobine **1**, la (-)-montérine **2**, la (-)-granjine **3** et la (-)-cordobimine **4**. Les spectres uv de ces alcaloïdes sont caractéristiques des benzyltétrahydroisoquinoléines, et leurs spectres de masse, avec le pic moléculaire entre *m/z* 592 et 636, indiquent une structure de dimère (3, 4).

La (-)-cordobine **1**, obtenue amorphe,  $[\alpha]_D^{20} -140(\text{CHCl}_3)$ , répond à la formule brute  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$  ( $M^{++} 608$ ) déduite de son spectre de masse. Un léger effet bathochrome en milieu alcalin sur le spectre uv indique la présence d'une fonction phénolique. Le spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (360 MHz) (Tableau 1) indique la présence de deux groupements N-méthyle à 2,42 et 2,64 ppm, trois groupes méthoxyle et neuf protons aromatiques. Les fragmentations du spectre de masse résultant d'une coupure 1- $\alpha$  et 1'- $\alpha'$ , pics à *m/z* 382, 381 et 191, correspondent aux ions mono-chargés et doublement chargés d'une N,N'-diméthylbistétrahydroisoquinoléine diméthoxylée et hydroxylée comportant un pont éther-oxyde (5). Le troisième méthoxyle est donc porté par la partie benzylque.

Les six protons aromatiques résonnant en deux systèmes ABX, 3H en 13, 14, 10 et 3H en 13', 14', 10', révèlent surtout la présence d'une liaison biphenylique C-11, C-11' entre les cycles C et C' et les substitutions en C-12 et C-12'. Les positions des trois méthoxyles en 6, 6' et 12 et des deux fonctions phénol

en 7 et 12' ont été établies grâce à des mesures de nOe. La structure plane de la (-)-cordobine **1** est ainsi établie et se révèle identique à celle de la (+)-antioquine (6).

La valeur du pouvoir rotatoire de la (-)-cordobine **1** ( $[\alpha]_D^{20} -140$ ) est de valeur comparable à celle de l'antioquine mais de signe opposé ( $[\alpha]_D +214$ ). De plus la courbe de dichroïsme circulaire de la (-)-cordobine **1** est l'inverse de celle de la (+)-antioquine. La configuration absolue de la (-)-cordobine **1** est donc 1R,1'S, énantiomère de la (+)-antioquine dont la stéréochimie a été établie comme étant 1S,1'R par une étude de diffraction de rayons X (6). Le spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  de la (-)-cordobine **1** est en accord avec cette conclusion. On observe en effet que l'ensemble des protons aromatiques résonnent entre 6,36 et 7,44 ppm, ce qui est caractéristique des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines possédant ce type de liaison (pont éther-oxyde 8,7', pont biphenyle 11,11') et ayant la configuration «syn» (8). La position du signal correspondant au proton en 10 à 7,17 ppm corrobore également cette configuration, le proton en 10 des produits de configuration «anti» résonnant à des champs nettement plus faibles, vers 7,55 ppm (8).



(-)-Cordobine **1** : R = R' = H

(-)-Montérine **2** : R = H, R' = Me

(-)-Granjine **3** : R = R' = Me

1. Partie 90 dans la série «Alcaloïdes des Annonacées». Pour la partie 89 voir: S. Berthou, M. Lebœuf, A. Cavé et H. Guinaudeau. J. Nat. Prod. Sous presse.

2. Auteur à qui adresser toute correspondance.

TABLEAU 1. Spectres de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  des composés 1-6 ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)

	2		3		4	5	6	
	1	a	b	a				b
$\text{NCH}_3$ -2	2,42	2,27	2,38	2,31	2,42	2,28	2,38	2,34
$\text{NCH}_3$ -2'	2,64	2,56	2,62	2,60	2,67	—	NH	NH
$\text{CH}_3\text{O}$ -6	3,82	3,79	3,77	3,78	3,80	3,82	3,83	3,83
$\text{CH}_3\text{O}$ -6'	3,52	3,46	3,44	3,50	3,45	3,42	3,49	3,33
$\text{CH}_3\text{O}$ -7	OH	OH	OH	3,27	3,42	OH	OH	OH
$\text{CH}_3\text{O}$ -12	3,89	3,73	3,76	3,74	3,76	3,94	3,88	3,88
$\text{CH}_3\text{O}$ -12'	OH	3,80	3,70	3,81	3,71	OH	OH	OH
H-1m	4,16	4,26	3,92	4,26	3,90	4,09	3,97	4,13
H-1'm	3,80	3,52	3,75	3,55	—	—	4,45	4,37
H-5	6,36	6,31	6,30	6,33	6,26	6,37	6,37	6,38
H-5'	6,50	6,57	6,30	6,57	6,33	6,43	6,48	6,40
H-8'	6,84	6,36	7,15	6,33	7,08	7,77	7,15	7,28
H-10 d	7,17	7,67	6,60	7,66	6,60	7,64	6,91	7,62
H-13 d	6,87	6,70	6,78	6,72	6,78	6,88	6,88	6,86
H-14 dd	7,44	7,10	7,25	7,10	7,27	7,26	7,42	7,27
H-10' d	6,53	6,15	6,80	6,16	6,75	7,41	6,85	7,09
H-13' d	6,89	6,90	6,68	6,90	6,68	6,79	6,86	6,84
H-14' dd	7,23	7,20	7,18	7,21	7,19	7,15	7,20	7,21

$J_o = 8,5 \text{ Hz}; J_m = 2,2 \text{ Hz}.$

TABLEAU 2. Spectres de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  de 2 et 3 à température variable (pyridine- $d_5$ , 250 MHz)

	Montérine 2		Granjine 3	
	21°C	90°C	21°C	90°C
$\text{NCH}_3$ -2	2,28 et 2,48	2,46	2,28 et 2,45	2,49
$\text{NCH}_3$ -2'	2,53 et 2,56	2,63	2,58 et 2,60	2,64
$\text{CH}_3\text{O}$ -6	3,68	3,75	3,72	3,76
$\text{CH}_3\text{O}$ -6'	3,34 et 3,43	3,49	3,48 et 3,54	3,55
$\text{CH}_3\text{O}$ -7	—	—	3,32 et 3,43	3,44
$\text{CH}_3\text{O}$ -12	3,55	3,56	3,57	3,66
$\text{CH}_3\text{O}$ -12'	3,72	3,78	3,74	3,78
9 H ar.	6,33-7,70	6,30-7,60	6,35-7,67	6,30-7,45

La (-)-montérine 2, obtenue amorphe,  $[\alpha]_D^{20} -135$ , a une structure apparentée à celle de la (-)-cordobine 1. Son spectre de masse montre un pic moléculaire à  $m/z$  622 ( $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ ) indiquant 14 uma supplémentaires et des fragments à  $m/z$  382, 381 et 191, correspondant à la partie bisoquinoléique, identiques à ceux observés sur le spectre de la (-)-cordobine 1. Donc, le méthoxyle supplémentaire doit se trouver en position 12'. La parenté avec la (-)-cordobine ainsi que la position du méthoxyle supplémentaire en 12' sont confirmées par l'examen du spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$ . Celui-ci présente des signaux dédoublés à température ambiante dus à l'existence de conformères stables *a* et *b* dans une proportion égale. Ceci est confirmé par la simplification du spectre enregistré à 90°C dans la pyridine- $d_5$  (Tableau 2). Une attribution complète des signaux des protons a été effectuée par une étude des découplages sélectifs et des nOe. La configuration 1*R*, 1'*S* de la (-)-montérine 2 est déduite de sa courbe de dc superposable à celle de la (-)-cordobine 1.

La (-)-granjine 3, également obtenue amorphe,  $[\alpha]_D^{20} -63$ , possède une masse moléculaire  $M^+$  à  $m/z$  636 compatible avec la formule brute  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$ . Les fragments à  $m/z$  396, 395 et 198 montrent que la (-)-granjine 3 comporte 14 uma de plus que la (-)-montérine 2. Son spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  est très voisin de

celui de la (-)-montérine 2 et également dédoublé en raison de la présence de conformères *a* et *b* dans une proportion 2 : 1. Il comporte un signal dédoublé à 3,27 et 3,42 ppm correspondant au méthoxyle en 7, en plus de ceux figurant sur le spectre de la (-)-montérine 2. Les signaux correspondant aux protons de la (-)-granjine 3 ont été attribués par une étude de découplage sélectif et par comparaison aux valeurs déterminées pour la (-)-montérine 2. Le spectre de dc, identique à celui de la (-)-cordobine 1, indique la même configuration 1*R*, 1'*S* pour la (-)-granjine.

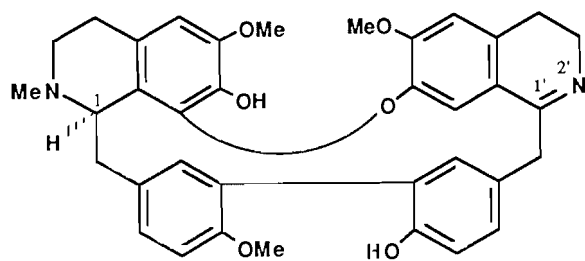
Il est à noter que les alcaloïdes biphenyliques, lorsque la position 7 ou les deux positions 12 et 12' sont substituées par un méthoxyle, donnent lieu à l'existence de conformères stables, ceci étant lié à l'encombrement stérique de la molécule. Les règles établies pour fixer les configurations en 1 et 1' (8) présentent alors des exceptions pour l'un des deux conformères (6).

La corrélation entre ces trois alcaloïdes a été effectuée par O-méthylation de la (-)-cordobine 1 et de la (-)-montérine 2, qui a fourni la *O,O*-diméthylcordobine et la *O*-méthylmontérine en tous points identiques à la (-)-granjine 3.

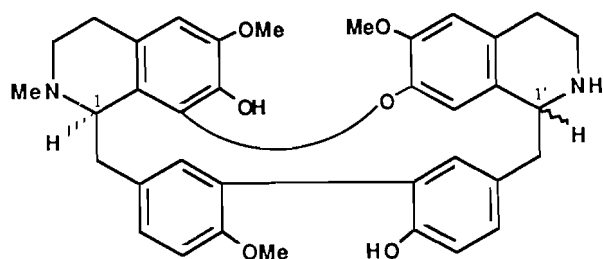
La (-)-cordobimine 4, amorphe,  $[\alpha]_D^{20} -185$ , est un alcaloïde nouveau, de formule brute  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$  déduite de son

spectre de masse ( $M^{++}$  592). Le spectre uv, caractéristique de celui des benzylisoquinoléines, montre un épaulement supplémentaire à 308 nm et présente un important effet bathochrome en milieu acide à 346 nm caractéristique d'une dihydro-3,4 isoquinoléine, indiquant ainsi la présence d'une fonction imine. Le spectre ir confirme la présence d'une fonction imine conjuguée (bande à  $1620\text{ cm}^{-1}$ ).

Le spectre de rnm  $^1\text{H}$  montre la présence de trois groupes méthoxyle et présente un seul signal de N-méthyle à 2,28 ppm, donc en 2, indiquant que la fonction imine se trouve sur la partie droite de la molécule, en 1',2'. Par conséquent le singulet déblindé à 7,77 ppm est attribué au proton en 8'. La présence de deux autres singulets à 6,37 et 6,43 ppm et de deux systèmes ABX de six protons appartenant aux cycles C et C', indique que la (-)-cordobimine **4** possède également une structure de bisbenzyltétrahydroisoquinoléine, comportant un pont étheroxyde 8,7' et un pont biphenylique 11,11'. Un découplage sélectif et une étude des nOe a permis de placer les trois groupes méthoxyle dans les positions 6, 6' et 12 et par suite les deux hydroxyles en 7 et 12'.



(-)-Cordobimine **4**



(-)-Dihydrocordobimine **5** : 1'S

(-)-Dihydrocordobimine **6** : 1'R

Le signe négatif du pouvoir rotatoire indique que la (-)-cordobimine possède la configuration 1R, ce que confirme la courbe de dichroïsme circulaire. La réduction de la (-)-cordobimine **4** par  $\text{NaBH}_4$  donne naissance à deux amines secondaires nouvelles, la dihydrocordobimine 1'S **5** et la dihydrocordobimine 1'R **6**, en proportion 1 : 2. Le composé **5**,  $F$  205–209°C (MeOH),  $[\alpha]_D^{20} -215$ , présente une courbe de dichroïsme circulaire superposable à celle de la (-)-cordobimine **1**. Le dérivé N'-méthylé de **5** s'est révélé identique à la (-)-cordobimine **1**, 1R, 1'S. La configuration 1R de la (-)-cordobimine est ainsi doublement confirmée. Le composé **6**,  $F$  185–190°C (MeOH),  $[\alpha]_D^{20} -9$ , doit donc avoir la configuration absolue 1R, 1'R, ce que montre la courbe de dc bien différente de celles de la (-)-cordobimine **1**, de la (+)-antioquina et inverse de celle de la (+)-guattaguianine 1S, 1'S (8).

Trois autres Annonacées sud-américaines, *Crematosperma polyphlebium* (2), *Pseudoxandra sclerocarpa* (7) et *Guatteria*

*guianensis* (8) contiennent le même type de bisbenzylisoquinoléines biphenyliques, mais avec la configuration 1S, 1'R ou 1S, 1'S. *Crematosperma* sp. RC 3110 se caractérise par la configuration 1R de ses alcaloïdes, la (-)-cordobimine **1**, la (-)-montérine **2** et la (-)-granjine **3**, qui constituent ainsi les premiers alcaloïdes possédant la configuration absolue 1R, 1'S dans le groupe des bisbenzyltétrahydroisoquinoléines liées par un pont diaryléther 8,7' et un pont biphenylique 11,11'. Par contre, cette configuration a été trouvée dans le cas de bisbenzyltétrahydroisoquinoléines biphenyliques comportant deux ponts diaryléther telles la tiliacorine (9) et la dinklacorine (10) isolées d'une Ménispermacée. La (-)-cordobimine **4** est également le premier alcaloïde présentant une configuration 1R du groupe des imino-bisbenzylisoquinoléines biphenyliques.

## Partie expérimentale

Points de fusion déterminés sur microscope Reichert. Pouvoirs rotatoires mesurés sur polarimètre Schmidt-Haensch, type Polartronic 1. Spectres enregistrés sur les appareils suivants : uv, Unicam SP 1800; ir, Perkin-Elmer 257; rnm  $^1\text{H}$ , Cameca (250 MHz) et Bruker (360 MHz); sm, VG Micromass 70; dc, Auto-Dichrograph Mark V. Chromatographies sur colonne réalisées sur Kieselgel 60 (Merck 7734) ou 60H (Merck 7736); ccm analytiques sur DC Alufolien Kieselgel 60 F 254 (Merck 554); ccm préparatives sur Kieselgel 60 GF 254 (Merck 7730).

### Matériel végétal

Les écorces de tiges de *Crematosperma* sp. ont été récoltées à Urrao (Antioquia), Colombie, en décembre 1986. Un échantillon d'herbier est déposé sous le numéro RC 3110 à l'Université d'Antioquia à Medellin et à Rijks Universiteit à Utrecht (en cours d'identification par le Pr. P. J. M. Maas; espèce nouvelle?).

### Extraction et isolement des alcaloïdes

La poudre sèche des écorces de *Crematosperma* (1,07 kg) a été dégraissée par l'éther de pétrole. Le marc a été extrait au MeOH contenant 3% d'acide citrique par percolation jusqu'à réaction de Mayer négative. Après l'évaporation du MeOH, l'extrait alcaloïdique a été extrait par HCl à 2%. Les phases aqueuses ont été alcalinisées par l'ammoniaque et extraites au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après évaporation du solvant, on obtient les alcaloïdes totaux non quaternaires (21,4 g; 2%).

Les alcaloïdes totaux ont été chromatographiés sur colonne de silice. L'éluion par le mélange hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -diéthylamine (6 : 3 : 1) a fourni 2,00 g de (-)-granjine **3**, 5,35 g de (-)-montérine **2**, 3,20 g de (-)-cordobimine **1** et, à la fin, 6,40 g de (-)-cordobimine **4**.

### (-)-Cordobimine **1**

$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ , amorphe;  $[\alpha]_D^{20} -140$  (c 0,7,  $\text{CHCl}_3$ ); uv,  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH) : 213 (log  $\epsilon$  4,60), 238 (log  $\epsilon$  4,32) (épaule), 285 (log  $\epsilon$  3,99); dc (MeOH) :  $\Delta\epsilon_{218} +31,6$ ,  $\Delta\epsilon_{231} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{246} -12,8$ ,  $\Delta\epsilon_{260} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{285} -4,9$ ,  $\Delta\epsilon_{305} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{320} +0,9$ ,  $\Delta\epsilon_{335} 0$ ; rnm  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , nOeds (la solution a été dégazée sous pression réduite à la température de l'azote liquide, puis saturée par de l'argon) : NMe-2  $\rightarrow$  H-1 (10%), H-1  $\rightarrow$  NMe-2 (2), H-1  $\rightarrow$  H-10 (5), H-5  $\rightarrow$  OMe-6 (5), OMe-6  $\rightarrow$  H-5 (14), H-5'  $\rightarrow$  OMe-6' (5), OMe-6'  $\rightarrow$  H-5' (9), NMe-2'  $\rightarrow$  H-1' (6), OMe-12  $\rightarrow$  H-13 (7), H-13  $\rightarrow$  OMe-12 (3); sm (ie),  $m/z$  (%): 608 ( $M^{++}$ , 21), 607 (21), 593 (3), 577 (2), 382 (30), 381 (70), 367 (21), 353 (13), 192 (47), 191 (100), 174 (26).

### O,O-Diméthylcordobimine

Composé **1** (10 mg) dans 3 mL MeOH a été traité par 5 mL de  $\text{CH}_2\text{N}_2$ - $\text{Et}_2\text{O}$  pendant 24 h. Après évaporation de l'éther, le résidu a été purifié sur ccm préparative (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH-ammoniaque (95 : 5 : 0,1)) et on a obtenu 9 mg d'un produit identique à la (-)-granjine **3** (ccm, sm, rnm  $^1\text{H}$ ,  $[\alpha]_D$ , dc).

### (-)-Montérine **2**

$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ , amorphe;  $[\alpha]_D^{20} -135$  (c 0,4,  $\text{CHCl}_3$ ); uv,  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH) : 213 (log  $\epsilon$  4,53), 238 (log  $\epsilon$  4,16) (épaule), 285 (log  $\epsilon$  3,75); dc (MeOH) :  $\Delta\epsilon_{225} +37,1$ ,  $\Delta\epsilon_{233} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{246} -44,2$ ,  $\Delta\epsilon_{264} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{283} -14,5$ ,  $\Delta\epsilon_{305} 0$ ; rnm  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 0°C, nOeds (% du conformère a est

souligné) : NMe-2  $\rightarrow$  H-1 (8%, 13%), NMe-2'  $\rightarrow$  H-1' (6), H-1  $\rightarrow$  H-10 (6), H-10  $\rightarrow$  H-1 (6), H-10  $\rightarrow$  H-10' (5), H-10  $\rightarrow$  H-8' (4), H-10'  $\rightarrow$  H-10 (3, 7), H-10'  $\rightarrow$  H-8' (4), H-1'  $\rightarrow$  H-8' (4), CH<sub>3</sub>O-12  $\rightarrow$  H-13 (12, 12), CH<sub>3</sub>O-12'  $\rightarrow$  H-13' (16), NMe-2  $\rightarrow$  H-14 (4), H-14  $\rightarrow$  H-13 (6), NMe-2'  $\rightarrow$  H-14' (5), H-14'  $\rightarrow$  H-13' (7), CH<sub>3</sub>O-6  $\rightarrow$  H-5 (6), CH<sub>3</sub>O-6'  $\rightarrow$  H-5' (9, 6); sm (ie),  $m/z$ : 622 ( $M^{+}$ , 47), 621 (34), 607 (7), 591 (4), 382 (37), 381 (100), 367 (30), 192 (14), 191 (53), 175 (5), 174 (10).

#### O-Méthylmontérine

Composé **2** (10 mg) dans 3 mL de MeOH a été traité par 5 mL de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O pendant 48 h. Après purification du résidu comme indiqué ci-dessus, on a obtenu 8 mg d'une substance identique à la (-)-granjine **3** (ccm, sm,  $m/z$ : 622 ( $M^{+}$ , 47), 621 (34), 607 (7), 591 (4), 382 (37), 381 (100), 367 (30), 192 (14), 191 (53), 175 (5), 174 (10)).

#### (-)-Granjine **3**

C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, amorphe; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -63 (c 0,6, CHCl<sub>3</sub>); uv,  $\lambda_{\max}$  (MeOH) : 211 (log  $\epsilon$  4,61), 238 (log  $\epsilon$  4,28) (épaule), 284 (log  $\epsilon$  3,92); dc (MeOH) :  $\Delta\epsilon_{227} +22$ ,  $\Delta\epsilon_{235} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{246} -30,0$ ,  $\Delta\epsilon_{282} -10,4$ ,  $\Delta\epsilon_{310} 0$ ; sm, ie,  $m/z$ : 636 ( $M^{+}$ , 27), 635 (16), 621 (3), 396 (21), 395 (54), 381 (17), 199 (30), 198 (100), 175 (34), 174 (30).

#### (-)-Cordobimine **4**

C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>; amorphe; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -185 (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>); uv,  $\lambda_{\max}$  (MeOH) : 218 (log  $\epsilon$  4,64), 284 (log  $\epsilon$  4,07), 308 (log  $\epsilon$  3,85) (épaule); MeOH-NaOH : 230, 302; MeOH-HCl : 218, 245 ép., 288, 346; dc (MeOH) :  $\Delta\epsilon_{215} +20,0$ ,  $\Delta\epsilon_{226} -35,5$ ,  $\Delta\epsilon_{250} -35,2$ ,  $\Delta\epsilon_{260} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{269} +10,4$ ,  $\Delta\epsilon_{279} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{301} -36,0$ ,  $\Delta\epsilon_{337} 0$ ; ir,  $\nu$  (KBr): 1620 cm<sup>-1</sup>;  $m/z$ : 622 ( $M^{+}$ , 47), 621 (34), 607 (7), 591 (4), 382 (37), 381 (100), 367 (30), 192 (14), 191 (53), 175 (5), 174 (10).

#### Reduction de la (-)-cordobimine **4**

Composé **4** (130 mg) dans du MeOH a été réduit par 80 mg de NaBH<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant, le résidu a été acidifié par HCl, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le résidu soumis à une ccm préparative sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-ammoniaque (90 : 10 : 0,5)) a fourni 25 mg de dihydrocordobimine 1'S **5** et 54 mg de dihydrocordobimine 1'R **6**.

#### Dihydrocordobimine 1'S **5**

C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>,  $F$  205-209°C (MeOH); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -215 (c 1, CHCl<sub>3</sub>); uv,  $\lambda_{\max}$  (MeOH) : 215 (log  $\epsilon$  4,44), 238 (log  $\epsilon$  4,16) (épaule), 286 (log  $\epsilon$  3,83); dc (MeOH) :  $\Delta\epsilon_{217} +18,4$ ,  $\Delta\epsilon_{225} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{244} -26,3$ ,  $\Delta\epsilon_{284} -8,9$ ,  $\Delta\epsilon_{315} 0$ ;  $m/z$ : 594 ( $M^{+}$ , 42), 593 (44), 580 (4), 579 (9), 559 (7), 368 (36), 367 (68), 353 (43), 208 (16), 192 (62), 191 (36), 190 (25), 184 (100).

#### N-Méthyl-dihydrocordobimine 1'S = (-)-cordobine **1**

Composé **5** (15 mg) dans 1 mL de MeOH a été traité par 0,1 mL de

HCHO à 30% à 20°C, 30 min, puis réduit par NaBH<sub>4</sub>. Après extraction, on a obtenu 13 mg d'alcaloïde identique à la (-)-cordobine **1** (sm,  $m/z$ : 622 ( $M^{+}$ , 47), 621 (34), 607 (7), 591 (4), 382 (37), 381 (100), 367 (30), 192 (14), 191 (53), 175 (5), 174 (10)).

#### Dihydrocordobimine 1'R **6**

C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>,  $F$  185-190°C (MeOH); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -9 (c 1, CHCl<sub>3</sub>); uv,  $\lambda_{\max}$  (MeOH) : 220 (log  $\epsilon$  4,60), 238 (log  $\epsilon$  4,40) (épaule), 286 (log  $\epsilon$  4,05); dc (MeOH) :  $\Delta\epsilon_{226} -38,0$ ,  $\Delta\epsilon_{238} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{243} +3,5$ ,  $\Delta\epsilon_{246} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{254} -13,3$ ,  $\Delta\epsilon_{273} 0$ ,  $\Delta\epsilon_{296} -5,1$ ,  $\Delta\epsilon_{320} 0$ ;  $m/z$ : 594 ( $M^{+}$ , 42), 593 (44), 580 (4), 579 (9), 563 (3), 368 (36), 367 (64), 353 (40), 208 (13), 192 (43), 191 (22), 190 (15), 184 (100).

### Remerciements

Les auteurs expriment leur vive gratitude à M. R. Callejas (Université d'Antioquia, Colombie) pour la récolte du matériel végétal et à M. C. Mérienne (Faculté des Sciences d'Orsay, France) pour l'enregistrement des spectres de  $m/z$  du proton à 250 MHz.

- R. E. FRIES. Annonaceae, in die Natürlichen Pflanzen Familien. 2<sup>e</sup> ed., Vol. 17 a II. *Éditeurs* : A. Engler and K. Prantl. Dunker and Humbolt, Berlin. 1959.
- M. P. CAVA, K. WAKISAKA, I. NOGUCHI, D. L. EDIE et A. I. DAROCHA. *J. Org. Chem.*, **39**, 3588 (1974).
- K. P. GUHA, B. MUKHERJEE et R. MUKHERJEE. *J. Nat. Prod.* **42**, 1 (1979), et références citées.
- P. L. SCHIFF, JR. *J. Nat. Prod.*, **50**, 529 (1987), et références citées.
- M. TOMITA, T. KIKUCHI, K. FUJITANI, A. KATO, H. FURUKAWA, Y. AOYAGI, M. KITANO et T. IBUKA. *Tetrahedron Lett.* 857 (1966).
- D. CORTES, J. SAEZ, R. HOCQUEMILLER, A. CAVÉ et AD. CAVÉ. *J. Nat. Prod.*, **48**, 76 (1985).
- D. CORTES, R. HOCQUEMILLER, A. CAVÉ et J. SAEZ. *J. Nat. Prod.* **49**, 854 (1986).
- S. BERTHOU, A. JOSSANG, H. GUINAUDEAU, M. LEBOEUF et A. CAVÉ. *Tetrahedron*, **44**, 2193 (1988).
- D. S. BHAKUNI, A. N. SINGH, S. JAIN et R. S. KAPIL. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 226 (1978).
- D. DWUMA-BADU, S. F. WITHERS, S. A. AMPOFO, M. M. EL-AZIZI, D. J. SLATKIN, P. L. SCHIFF, JR. et J. E. KNAPP. *J. Nat. Prod.* **42**, 116 (1979).