

**Nouveaux alcaloïdes isoquinoléiques isolés d'une Lauraceae bolivienne :  
*Aniba canelilla* H.B.K.**

JEAN-MICHEL OGER, AGNÈS FARDEAU, PASCAL RICHOMME ET HÉLÈNE GUINAUDEAU<sup>1</sup>  
*Centre d'études des plantes médicinales. Unité de formation et de recherche des Sciences médicales et  
pharmaceutiques, 16 Bd. Daviers, 49045 Angers CEDEX, France*

ET  
ALAIN FOURNET

*Office de la recherche scientifique et technique d'outre-mer — Institut bolivien de biologie d'altitude CP 824,  
La Paz, Bolivie<sup>2</sup>*

Reçu le 16 décembre 1992

JEAN-MICHEL OGER, AGNÈS FARDEAU, PASCAL RICHOMME, HÉLÈNE GUINAUDEAU et ALAIN FOURNET. *Can. J. Chem.* **71**, 1128 (1993).

Une série de 11 alcaloïdes, dérivés d'un nouveau type de benzyltétrahydroisoquinoléine de substitution originale, a été isolée de l'écorce de tronc d'*Aniba canelilla* H.B.K. (Lauraceae). L'examen de ces composés, par plusieurs techniques spectroscopiques de résonance magnétique nucléaire (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, nOe différence, COSY H-H et C-H, COLOC) a permis d'identifier : quatre benzylisoquinoléines monosubstituées sur le cycle C par un hydroxyle en position 11, la (-)-norcanelliline **2**, la (+)-canelliline **3**, l'anicanine **4** et la canellinoxine **5**; deux tétrahydroprotoberberines monosubstituées sur le cycle D en position 9, la (-)-anibacanine **6** et la (+)-manibacanine **8**; deux tétrahydroprotoberberines monosubstituées sur le cycle D en position 11, la (-)-pseudoanibacanine **7** et la (+)-pseudomanibacanine **9**; et trois protoberberines de la même série que les précédentes avec un substituant méthylique en position 8α ou 8β, la (-)-α-8-méthylpseudoanibacanine **10**, la (-)-β-8-méthylpseudoanibacanine **11** et la (-)-α-8-méthylanibacanine **12**. L'examen de l'ensemble des alcaloïdes isolés permet d'envisager chez *A. canelilla* l'existence de deux systèmes enzymatiques distincts, l'un permettant la bioconversion des alcaloïdes de type réticuline et coclaurine en proaporphines et aporphines classiques, l'autre conduisant à la biogenèse des protoberberines de type anibacanine et pseudoanibacanine à partir des benzyltétrahydroisoquinoléines de type canelliline.

JEAN-MICHEL OGER, AGNÈS FARDEAU, PASCAL RICHOMME, HÉLÈNE GUINAUDEAU, and ALAIN FOURNET. *Can. J. Chem.* **71**, 1128 (1993).

Eleven benzyltetrahydroisoquinoline alkaloids, with an original substitution pattern, were isolated from the stem bark of *Aniba canelilla* H.B.K. (Lauraceae). Structural studies of these compounds including <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, nOe difference, COSY H-H and C-H, and COLOC nuclear magnetic resonance spectroscopy led to the identification of four benzylisoquinolines, monosubstituted on ring C with an hydroxyl at C-11, (-)-norcanelliline **2**, (+)-canelliline **3**, anicanine **4**, and canellinoxine **5**; two tetrahydroprotoberberines monosubstituted on ring D at C-9, (-)-anibacanine **6** and (+)-manibacanine **8**; two tetrahydroprotoberberines monosubstituted on ring D at C-11, (-)-pseudoanibacanine **7** and (+)-pseudomanibacanine **9**; and three protoberberines with the same substitution pattern on rings A and D with a methyl substituent at the 8α or 8β position. (-)-α-8-methylpseudoanibacanine **10**, (-)-β-8-methylpseudoanibacanine **11**, and (-)-α-8-methylanibacanine **12**. An examination of all isolated alkaloids suggests the existence of two enzymatic systems in *A. canelilla*. In the first enzymatic system, reticuline- and coclaurine-type alkaloids are involved in the bioconversion of classical proaporphine and aporphine alkaloids. In the second system, canelliline-type alkaloids are intermediate in biosynthesis of anibacanine and pseudoanibacanine protoberberine alkaloids.

### Introduction

Poursuivant l'étude des drogues végétales à activité anti-parasitaire (1, 2), nous nous sommes intéressés à l'étude des constituants alcaloïdiques d'une Lauracée bolivienne, *Aniba canelilla* H.B.K. Cette espèce arborescente, originaire des régions tropicales de la Bolivie, possède un bois apprécié localement pour sa résistance aux attaques parasitaires ainsi que pour sa dureté.

Le genre *Aniba*, largement répandu en Amérique du Sud, comprend 41 espèces répertoriées. Ces espèces sont classées en plusieurs groupes et sous-groupes en fonction de l'anatomie des anthères et de l'épiderme inférieur des feuilles.

*Aniba canelilla* et *A. ferrea*, deux espèces du groupe des *Macroporantherae* (3) se différencient des autres espèces

d'*Aniba* par l'histologie de leur tronc qui se rapproche de celle du genre *Licaria*.

Un examen préliminaire de la fraction basique des écorces de tronc a permis l'isolement et l'identification de la (+)-noranicanine **1** (4). L'originalité de cette benzyltétrahydroisoquinoléine réside dans la présence d'un cycle C monosubstitué en *meta*. La structure inédite de ce nouvel alcaloïde, confirmée par synthèse totale, permet d'envisager l'existence d'une nouvelle série de dérivés isoquinoléiques.

La poursuite de l'étude de contenu alcaloïdique des écorces de tronc d'*A. canelilla* a conduit à l'identification de 20 alcaloïdes dont 11 sont apparentés à la noranicanine **1**. Les neuf composés connus sont cinq benzyltétrahydroisoquinoléines ((+)-réticuline, (-)-coclaurine, (+)-*N*-méthylcoclaurine, armépavine et (-)-norjuziphine), une proaporphine ((-)-glaziovine) et trois aporphines ((+)-apoglaziovine, (+)-norisocorydine et (+)-isoboldine). Ils ont été identifiés par comparaison de leurs données spectrales avec celles décrites dans la bibliographie et, quand cela a été possible, avec un échantillon authentique.

1. Auteur auquel adresser toute correspondance.

2. Adresse actuelle : Laboratoire de pharmacognosie, Laboratoire associé au CNRS, Faculté de pharmacie, rue J.B. Clément, 92296 Châtenay-Malabry CEDEX, France.

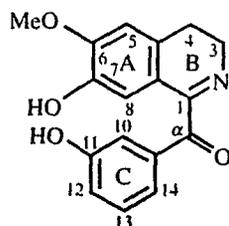
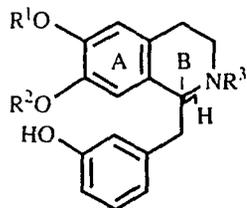
O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 43787

Cote : B ex 1.

Résultats et discussion

La (-)-norcanelliline **2**, de formule brute C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, présente un spectre de masse, obtenu par ionisation chimique (NH<sub>3</sub>), avec un ion M+1 à *m/z* 286 et un fragment intense à *m/z* 178. Le spectre de masse en impact électronique présente un pic moléculaire très faible (0,15%) et le pic de base à *m/z* 178 dû à la rupture de la liaison benzylique. La masse de ce fragment indique la présence d'un noyau isoquinoléique disubstitué par un hydroxyle et un méthoxyle et porteur d'une fonction amine secondaire, le singulet de trois protons caractéristique d'une fonction *N*-méthyle étant absent du spectre de *rmn* <sup>1</sup>H (cf. tableau 1). La présence d'un fragment à *m/z* 107 suggère l'existence d'un groupement benzylique monohydroxylé. La séquence de substitution des noyaux aromatiques, comme dans le cas de la noranicanine **1**, est aisément déduite de l'étude des principaux signaux du spectre de *rmn* <sup>1</sup>H. En effet le spectre de *rmn* du proton de la norcanelliline **2** présente de grandes similitudes avec celui de la noranicanine **1**, en particulier en ce qui concerne les signaux dus aux protons du



- 1 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H, /R
- 2 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, /S
- 3 R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, /S
- 4 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H

noyau benzylique (pseudotriplet dû au proton en 13 à δ 7,14 ppm), ainsi que la position dans les champs faibles du signal donné par le proton en 1: La présence d'un seul singulet de trois protons à δ 3,82 ppm confirme le type de substitution du cycle. A. Le singulet dû au proton en 8 (δ 6,77 ppm) étant déplacé vers les champs faibles, la fonction hydroxyle doit être portée par le carbone 7 alors que le groupe méthoxyle doit être en 6. Les positions des substituants du cycle A sont confirmées par deux expériences de type COSY C-H et COLOC. La première attribue les déplacements chimiques des protons et des carbones directement liés (cf. tableaux 1 et 2), et la seconde met notamment en évidence des corrélations <sup>3</sup>J entre : le carbone 1 à 56,4 ppm et le proton à 6,77 ppm (H-8); les protons du méthoxyle à 3,82 ppm et le carbone qui le porte à 145,7 ppm; ce même carbone et le proton à 6,77 ppm (H-8). Ces données permettent de positionner sans ambiguïté le méthoxyle en 6 et donc l'hydroxyle en 7. La (-)-norcanelliline correspond donc à la 1-(3'-hydroxybenzyl)-6-méthoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine. L'identité des données spectrales de la norcanelliline et du composé **2** obtenu par synthèse totale confirme cette structure (5).

L'attribution complète du spectre de *rmn* <sup>13</sup>C (cf. tableau 2) a été déduite d'une expérience de type DEPT et des expériences de corrélation carbone-proton à deux dimensions précédemment citées.

L'enregistrement de la courbe de dichroïsme circulaire de la noranicanine **1** (4) nous ayant montré que les règles empiriques énoncées par Leet et al. (6) semblaient respectées dans cette nouvelle série de benzyltétrahydroisoquinoléines, nous proposons une configuration 1-S de la (-)-norcanelliline sur la base de la mesure de son pouvoir rotatoire.

La (+)-canelliline **3** de formule brute C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> présente un spectre de masse très voisin de celui de la (-)-norcanelliline **2** avec un pic moléculaire, supérieur de 14 uma, très faible à *m/z* 299 (0,06%) et un pic de base à *m/z* 192, également supérieur de 14 uma, accompagné des ions caractéristiques d'un noyau tétrahydroisoquinoléique à *m/z* 177 et 162 (7).

La présence d'un pic à *m/z* 107 est compatible avec l'existence d'un noyau benzylique monosubstitué par un hydroxyle. Le spectre de *rmn* <sup>1</sup>H (cf. tableau 1) de la (+)-canelliline **3** met en évidence la présence d'une fonction *N*-méthyle (δ 2,47 ppm) et d'un méthoxyle (δ 3,84 ppm). Les protons aromatiques résonnent à δ 6,55 (H-5), 6,61 ppm (H-10), H-12 et H-14) et à δ 7,08 ppm (pseudotriplet, intégrant pour un proton, caractéristique du proton en 13). Un singulet d'un proton à δ 6,35 ppm correspond au proton en 8, son déplacement chimique caractéristique indique que le carbone 7 est porteur d'une fonction hydroxyle.

Le pouvoir rotatoire positif ([α]<sub>D</sub> +43) suggère une configuration absolue 1-S.

L'ensemble des attributions des résonances du spectre de *rmn* <sup>13</sup>C (cf. tableau 2) a été réalisé par analyse du spectre GASPE et par corrélation directe hétéronucléaire.

La dernière benzyltétrahydroisoquinoléine isolée au cours de ce travail est l'anicanine **4** de formule brute C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Présent à l'état de trace, cet alcaloïde n'a été isolé qu'en mélange avec l'armépavine dans une proportion de 1 : 2. Le spectre de masse du mélange (ic) ne permet pas de déceler la présence de deux composés, en effet les deux alcaloïdes sont de même nature et ne diffèrent que par la place de l'hydroxyle sur le cycle C. Les ions fragments observés, de mêmes masses, ne peuvent donc différer que par leur abondance relative. Les pics les plus importants sont observés à *m/z* 314 (100%) correspondant à l'ion M+1, et à *m/z* 206 (40%). La masse de ce dernier ion indique que les deux alcaloïdes sont porteurs sur le noyau isoquinoléique d'une fonction *N*-méthyle et de deux méthoxyles. La présence d'un pic de faible intensité à *m/z* 107 (3%) permet de déduire la monosubstitution du cycle C, dans les deux molécules, par un hydroxyle phénolique.

Les signaux dus aux deux alcaloïdes sont observables sur le spectre de *rmn* du proton. Les données spectrales (*rmn* <sup>1</sup>H, spectrométrie de masse) de l'alcaloïde en mélange avec l'armépavine sont en tous points identiques à ceux d'un échantillon d'anicanine **4** obtenu par hémisynthèse (voir partie expérimentale).

Le quatrième alcaloïde nouveau décrit dans ce travail est un dérivé phénolique benzylisoquinoléique oxydé et a été nommé la canellinoxine **5**. La formule brute C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> est déduite du spectre de masse qui présente un pic moléculaire à *m/z* 297 (32%) et un pic de base à *m/z* 269 (M - 28) flanqué d'un pic important à *m/z* 268 (90%) (M - 29) qui correspond à la perte d'un groupement C=O; un ion à *m/z* 121 est dû à une fragmentation entre le carbone 1 et le carbone α et correspond à la partie oxybenzylique de la molécule, indiquant la monosubstitution par une fonction hydroxyle du noyau benzénique. Le spectre infrarouge

TABLEAU 1. Données spectrales de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  des composés 2-5<sup>a</sup>

H n°	2 <sup>b,c</sup>	3 <sup>b,d</sup>	4 <sup>b,e</sup>	5 <sup>b,e</sup>
1	4,05 dd $J_{1-\alpha_1} = 3,0$ $J_{1-\alpha_2} = 10,0$	3,77 t $J_{1-\alpha} = 6,0$	4,00 dd $J_{1-\alpha_1} = 4,0$ $J_{1-\alpha_2} = 9,0$	
3 $\alpha$	2,75 m*	2,83 m*	3,00 m*	3,85 t
3 $\beta$	3,16 m*	3,21 m*	3,40 m*	$J_{3-4} = 7,5$
4 $\alpha$	2,75 m	2,61 m°	2,74 m°	2,79 t
4 $\beta$	2,75 m	2,83 m°	3,00 m°	$J_{4-3} = 7,5$
5	6,54 s	6,55 s	6,57 s	6,72 s
8	6,77 s	6,35 s	5,86 s	6,92 s
$\alpha_1$	3,16 m'	3,08 dd' $J_{gem} = 14,0$	3,40 m'	
$\alpha_2$	2,75 m'	2,83 m'	2,74 m'	
10	6,70 m	6,61 m	6,83 s él	7,38 s él
12	6,70 m	6,61 m	6,72 d él	7,01 d él
13	7,14 dd $J_{12-13} = 7,5$ $J_{13-14} = 7,5$	7,08 dd $J_{12-13} = 8,0$ $J_{13-14} = 8,0$	7,05 dd $J_{12-13} = 8,0$ $J_{13-14} = 8,0$	7,28 dd $J_{12-13} = 8,0$ $J_{13-14} = 8,0$
14	6,70 m	6,61 m	6,46 d	7,51 d
2-NMe		2,47 s	2,56 s	
6-OMe	3,82 s	3,84 s	3,83 s	3,95 s
7-OMe			3,46 s	

<sup>a</sup>Les déplacements chimiques avec le même exposant sont interchangeables.

<sup>b</sup> $\text{CDCl}_3$ .

<sup>c</sup>300 MHz.

<sup>d</sup>360 MHz.

<sup>e</sup>270 MHz.

TABLEAU 2. Données spectrales de  $\text{rmn } ^{13}\text{C}$  des composés 2-4<sup>a</sup>

C n°	2 <sup>b,c</sup>	3 <sup>b,d</sup>	4 <sup>b,c</sup>
1	56,4	64,4	64,6
2-NMe		42,0	41,0
3	40,3	46,3	45,4
4	28,7	24,4	23,4
4a	125,9	124,7	123,3
5	111,2	110,6	111,0
6	145,7	145,3	147,9
7	143,9	143,4	146,6
8	112,3	113,4*	111,0
8a	129,8	129,6	126,1
$\alpha$	41,7	41,5	41,3
9	139,5	141,2	139,8
10	116,1	116,3	116,6
11	157,4	156,1	156,9
12	114,5	113,7*	113,9
13	130,0	129,3	129,4
14	120,4	121,5	121,7
6-OMe	55,8	55,8	55,8
7-OMe			55,4

<sup>a</sup>Les déplacements chimiques avec le même exposant sont interchangeables.

<sup>b</sup> $\text{CDCl}_3$ .

<sup>c</sup>67 MHz.

<sup>d</sup>50 MHz.

présente une bande à  $1670 \text{ cm}^{-1}$  caractéristique d'une céto-imine (8). La présence, sur le spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (cf. tableau 1), de deux pseudotriplets de deux protons chacun à 2,79 et 3,85 ppm ( $J = 7,5 \text{ Hz}$ ) indique la nature dihydroisoquinoléique de la molécule; le déplacement vers les champs

faibles du deuxième triplet est caractéristique de la présence de la céto-imine (8). Dans la région des protons aromatiques, deux singulets ( $\delta$  6,72 ppm et 6,92 ppm) sont dus aux protons en 5 et 8 respectivement. La multiplicité des quatre autres signaux ( $\delta$  7,01 ppm d élargi,  $\delta$  7,28 ppm dd,  $\delta$  7,51 ppm d et  $\delta$  7,38 ppm s élargi) indique que le cycle C porte l'hydroxyle phénolique en position *meta* de la liaison benzylique comme pour les alcaloïdes 1, 2, 3, et 4. Le déplacement vers les champs faibles du signal du proton en 8 ( $\delta$  6,92 ppm, s) ainsi que de celui donné par le proton en 14 ( $\delta$  7,51 ppm, d) est dû également à la présence de la céto-imine. La canelillinoxine 5 est donc un dérivé oxydé de la (-)-norcanelilline 2.

Les sept alcaloïdes suivants appartiennent tous au groupe des protoberbérines.

L'alcaloïde 6, la (-)-anibacanine, et l'alcaloïde 7, la (-)-pseudoanibacanine, possèdent la même formule brute,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ , déduite de leur spectre de masse. Dans les deux cas, on observe un pic moléculaire important à  $m/z$  297 et le pic de base à  $m/z$  178, accompagné d'un pic intense à  $m/z$  176, résultant de la rupture des liaisons benzyliques du noyau C par un mécanisme de type rétro Diels-Alder. Ces deux derniers fragments sont indicatifs de la substitution de la partie tétrahydroisoquinoléique des deux molécules par une fonction hydroxyle et une fonction méthoxyle. La présence d'un ion de masse  $m/z$  120 dans les deux spectres suggère une monosubstitution du cycle D par un hydroxyle phénolique.

Le spectre de  $\text{rmn}$  du proton des deux molécules (cf. tableau 3) présente les caractéristiques générales des tétrahydroprotoberbérines, en particulier les deux doublets de un proton ( $J_{gem} = 15,5 \text{ Hz}$ ) dus au groupement

TABLEAU 3. Données spectrales de rnm <sup>1</sup>H des composés 6-11<sup>a</sup>

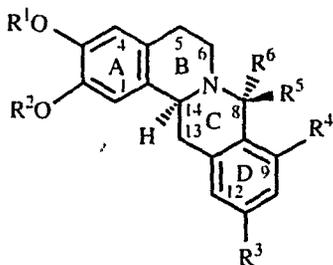
H n°	6 <sup>b,d</sup>	7 <sup>b,d</sup>	8 <sup>b,d</sup>	9 <sup>b,d</sup>	10 <sup>b,d</sup>	10 <sup>c,d</sup>	11 <sup>b,d</sup>	11 <sup>c,d</sup>	12 <sup>b,d</sup>	12 <sup>c,d</sup>
1	6,83 s	6,80 s	6,74 s	6,72 s	6,77 s	6,70 s	6,82s	6,77 s	6,79 s	6,70 s
1α	6,60 s	6,57 s	6,62 s	6,60 s	6,57 s	6,67 s	6,60 s	6,69 s	6,59 s	6,68 s
1β	2,66 m	2,60 m	3,18 m	3,12 m	2,83 m	2,80 m	2,43 m	2,66 m	3,03 m	2,80 m
2α	3,16 m	3,14 m	2,67 m	2,62 m	2,83 m	2,80 m	3,06 m	2,93 m	3,03 m	2,80 m
2β	2,66 m	2,60 m	3,18 m	3,12 m	2,83 m	2,80 m	2,78 m	2,32 m	3,03 m	2,80 m <sup>o</sup>
3α	3,16 m	3,14 m	2,67 m	2,62 m	2,83 m	2,80 m	3,38 m	3,37 m	3,03 m	2,96 m <sup>o</sup>
3β	3,49 d	3,61 d	4,21 d	3,94 d			3,69 m	3,57 m		
	<i>J</i> <sub>gem</sub> 15,5	<i>J</i> <sub>gem</sub> 14,5	<i>J</i> <sub>gem</sub> 15,5	<i>J</i> <sub>gem</sub> 15,5			<i>J</i> <sub>R-HMe</sub> 6,5	<i>J</i> <sub>R-HMe</sub> 6,0		
3β	4,19 d	3,93 d	3,51 d	3,63 d	4,11 q	4,04 q			4,35 q	4,21 q
					<i>J</i> <sub>R-HMe</sub> 7,0	<i>J</i> <sub>R-HMe</sub> 6,5			<i>J</i> <sub>R-HMe</sub> 6,5	<i>J</i> <sub>R-HMe</sub> 6,5
9		6,90 d		6,91 d	6,91 d	6,94 d	7,07 d	7,06 d		
		<i>J</i> <sub>9-10</sub> 8,0		<i>J</i> <sub>9-10</sub> 8,0	<i>J</i> <sub>9-10</sub> 8,5	<i>J</i> <sub>9-10</sub> 8,5	<i>J</i> <sub>9-10</sub> 8,5	<i>J</i> <sub>9-10</sub> 8,5		
10	6,57 d	6,67 dd	6,57 d	6,66 dd	6,59 d él	6,59 dd	6,69 dd	6,65 dd	6,54 d	6,63 d
	<i>J</i> <sub>10-11</sub> 8,0	<i>J</i> <sub>10-12</sub> 2,0	<i>J</i> <sub>10-11</sub> 8,0	<i>J</i> <sub>10-12</sub> 2,5		<i>J</i> <sub>10-12</sub> 2,5	<i>J</i> <sub>10-12</sub> 2,5	<i>J</i> <sub>10-12</sub> 2,0	<i>J</i> <sub>10-11</sub> 8,0	<i>J</i> <sub>10-11</sub> 8,0
1	7,03 dd		7,02 dd						7,02 dd	6,99 dd
	<i>J</i> <sub>11-12</sub> 8,0		<i>J</i> <sub>11-12</sub> 8,0						<i>J</i> <sub>11-12</sub> 8,0	<i>J</i> <sub>11-12</sub> 8,0
2	6,75 d	6,62 d	6,76 d	6,64 d	6,42 s él	6,51 d	6,58 d	6,58 d	6,70 d	6,62 d
3α	3,29 dd	3,14 m	2,90 dd	2,83 dd	2,83 m	3,02 dd	3,06 m	3,15 dd	3,13 dd	3,10 dd
	<i>J</i> <sub>13α-14</sub> 3,5	<i>J</i> <sub>13α-14</sub> 3,5	<i>J</i> <sub>13α-14</sub> 11,0	<i>J</i> <sub>13α-14</sub> 10,5	<i>J</i> <sub>13α-14</sub> 4,5	<i>J</i> <sub>13α-14</sub> 4,0		<i>J</i> <sub>13α-14</sub> 3,0	<i>J</i> <sub>13α-14</sub> 4,5	<i>J</i> <sub>13α-14</sub> 4,5
	<i>J</i> <sub>gem</sub> 16,0	<i>J</i> <sub>gem</sub> 15,5	<i>J</i> <sub>gem</sub> 16,0	<i>J</i> <sub>gem</sub> 16,0		<i>J</i> <sub>gem</sub> 16,5		<i>J</i> <sub>gem</sub> 16,0	<i>J</i> <sub>gem</sub> 16,0	<i>J</i> <sub>gem</sub> 16,0
3β	2,87 dd	2,79 dd	3,31 dd	3,23 dd	2,83 m	2,59 dd	2,78 m	2,66 m	2,79 dd	2,63 dd
	<i>J</i> <sub>13β-14</sub> 11,0	<i>J</i> <sub>13β-14</sub> 11,5	<i>J</i> <sub>13β-14</sub> 4,0	<i>J</i> <sub>13β-14</sub> 4,0	<i>J</i> <sub>13β-14</sub> 11,0	<i>J</i> <sub>13β-14</sub> 11,0			<i>J</i> <sub>13β-14</sub> 11,0	<i>J</i> <sub>13β-14</sub> 11,0
4	3,58 dd	3,53 dd	3,63 dd	3,57 dd	4,15 dd	4,12 dd	3,69 m	3,57 m	4,23 dd	4,19 dd
-OMe			3,87 s <sup>o</sup>	3,85 s <sup>o</sup>						
-OMe	3,88 s	3,84 s	3,89 s <sup>o</sup>	3,88 s <sup>o</sup>	3,84 s	3,81 s	3,87 s	3,83 s	3,87 s	3,82 s
α-Me					1,34 d	1,29 d			1,39 d	1,31 d
β-Me							1,52 d	1,44 d		

<sup>a</sup>Les déplacements chimiques avec le même exposant sont interchangeable.

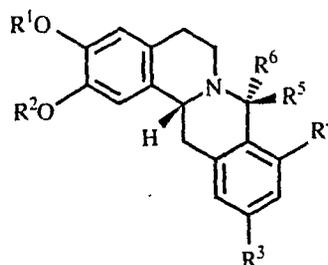
<sup>b</sup>CDCl<sub>3</sub>.

<sup>c</sup>CD<sub>3</sub>CN.

<sup>d</sup>270 MHz.



- 6 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>4</sup> = OH
- 7 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>3</sup> = OH
- 10 R<sup>1</sup> = R<sup>6</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>3</sup> = OH
- 11 R<sup>1</sup> = R<sup>5</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>6</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = OH
- 12 R<sup>1</sup> = R<sup>6</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OH



- 8 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>4</sup> = OH
- 9 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>3</sup> = OH

méthylénique en 8. Les déplacements chimiques de ces protons à δ 3,49 et 4,19 ppm dans le cas de la (-)-anibacanine 6 indiquent une substitution du carbone 9; ceux à δ 3,61 et 3,93 ppm dans le cas de la (-)-pseudoanibacanine 7 suggèrent la non substitution de ce même carbone (9, 10). Le groupement méthoxyle résonne dans des champs équivalents pour les deux alcaloïdes, vers 3,8 ppm. Les déplacements chimiques des protons en 1 et en 4 sont proches sur les deux spectres à δ ~6,8 ppm et ~6,6 ppm respectivement. La différence de 0,23 ppm entre ces deux déplacements chimiques permet de placer le groupement méthoxyle en 3 et l'hydroxyle phénolique en 2 (10). Ces éléments sont confirmés par une expérience de type COSY retardée qui, dans

un premier temps, permet d'identifier des couplages benzyls d'une part entre les signaux des proton en 4 et en 5 et d'autre part entre le singulet aromatique du proton en 1 et le doublet dédoublé du proton en 14. La corrélation longue-distance observée entre le singulet de 3 protons (OCH<sub>3</sub>) vers 3,8 ppm et celui vers 6,6 ppm autorise alors la localisation définitive de l'hydroxyle en position 2 et du méthoxyle en position 3 sur le cycle A. Les deux spectres diffèrent par la position des signaux dus aux protons du cycle D ce qui confirme la position différente de l'hydroxyle phénolique sur ce cycle.

Le spectre de rnm <sup>1</sup>H de la (-)-anibacanine 6 présente à δ 6,57 ppm et 6,75 ppm deux doublets (*J* = 8,0 Hz) et un

TABLEAU 4. Données spectrales de  $^{13}\text{C}$  des composés 6-12<sup>a</sup>

C n°	6 <sup>b,f</sup>	7 <sup>c,e</sup>	8 <sup>d,g</sup>	9 <sup>c,e</sup>	10 <sup>c,e</sup>	11 <sup>c,e</sup>	12 <sup>c,e</sup>
1	111,5	111,7	111,3 <sup>h</sup>	111,0 <sup>h</sup>	113,2	112,7	113,1
2	144,0	144,2	147,5*	147,0	145,1	145,0	145,1
3	145,7	145,4	147,4*	147,0	146,5	146,5	146,4
4	110,8	110,8	108,5 <sup>h</sup>	108,3 <sup>h</sup>	112,4	112,1	112,4
4a	125,1	125,7	126,7	126,4*	126,8	127,1	126,6
5	28,1	29,0	28,9	28,7	30,1	30,3	30,0
6	51,3	51,6	51,4	51,1	48,0	48,3	47,8
8	53,3	58,1	53,5	57,9	59,4	60,0 <sup>h</sup>	55,5
8a	120,9	125,2	121,7	124,8*	132,5	132,0*	121,1
9	152,9	127,0	152,0	126,7	128,8	128,5	153,8
10	111,6	113,7	112,2 <sup>h</sup>	113,5	114,1	114,3	112,9
11	126,6	155,8	126,8	155,9	155,7	155,5	127,5
12	119,5	115,1	120,9	114,8	115,3	115,1	121,1
12a	135,2	135,5	136,2	135,1	136,1	137,1	136,3
13	35,8	36,8	36,7	36,6	36,7	37,9	36,0
14	58,7	59,4	59,0	59,2	50,7	59,5 <sup>h</sup>	50,6
14a	129,4	130,4	129,4	129,6	132,5	131,9*	132,7
2-OMe			56,0°	55,7°			
3-OMe	55,5	55,8	55,8°	55,4°	56,2	55,8	56,5
8-Me					18,1	22,5	14,9

<sup>a</sup>Les déplacements chimiques avec de même exposant sont interchangeables.

<sup>b</sup> $\text{CDCl}_3$  + MeOD.

<sup>c</sup> $\text{CDCl}_3$  +  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ .

<sup>d</sup> $\text{CDCl}_3$ .

<sup>e</sup> $\text{CD}_3\text{CN}$ .

<sup>f</sup>125 MHz.

<sup>g</sup>67 MHz.

pseudotriplet à  $\delta$  7,03 ppm ( $J = 8,0$  Hz) ce qui indique que l'hydroxyle phénolique est porté par le carbone 9 ou 12.

L'analyse des résultats d'une expérience  $\text{rmn}$  de type  $n\text{Oe}$  (voir partie expérimentale) met en évidence en particulier une proximité spatiale du proton en 12 ( $\delta$  6,75 ppm) et d'un des protons en 13 ( $\delta$  3,29 ppm), ce qui est en faveur de la substitution du carbone 9 par l'hydroxyle phénolique comme l'indique la position des signaux des protons méthyléniques en 8. La confirmation de cette substitution est apportée par l'analyse de la corrélation hétéronucléaire C-H longue distance (COLOC) qui met en évidence un couplage  $^3J$  entre le carbone 13 ( $\delta$  35,8 ppm) et le proton en 12 ( $\delta$  6,75 ppm). Les attributions précises des signaux du spectre de  $\text{rmn}$   $^1\text{H}$  relatives aux protons 5, 6, 8 et 13 de cette tétrahydroprotoberbérine 6 et des composés 7, 8, 9, 10, 11, 12 ci-après décrits, ont été réalisées sur la base de la mesure de leurs déplacements chimiques et constantes de couplage, conformément aux travaux publiés par Tourwé et al. (11).

L'attribution complète des signaux de  $\text{rmn}$   $^{13}\text{C}$  (cf. tableau 4) a été réalisée à l'aide des spectres de corrélation hétéronucléaire directe et longue distance.

En ce qui concerne la (-)-pseudoanibacanine 7, les protons du cycle D résonnent sous forme d'un système ABX à 6,90 (d,  $J_o = 8,0$  Hz), 6,67 (dd,  $J_o = 8,0$  Hz;  $J_m = 2,0$  Hz) et 6,62 (d,  $J_m = 2,0$  Hz). L'hydroxyle phénolique est porté par le carbone 10 ou par le carbone 11. L'expérience de corrélation homonucléaire longue distance (réalisée dans  $\text{CDCl}_3$ - $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) montre un couplage entre les deux protons méthyléniques en 8 et le proton en 9 ( $\delta$  6,90 ppm) ainsi qu'entre les protons méthyléniques en 13 et le proton en 12 ( $\delta$  6,62 ppm); ces résultats permettent de placer l'hydroxyle en position 11.

L'attribution complète des signaux de  $\text{rmn}$   $^{13}\text{C}$  (cf. ta-

bleau 4) a été réalisée à l'aide des spectres de corrélation C-directe en longue distance.

La configuration absolue des protoberbérines pouvait être reliée au signe du pouvoir rotatoire de la molécule, nous proposons la configuration absolue 14-S pour la (-)-anibacanine 6 et la (-)-pseudoanibacanine 7.

Les deux tétrahydroprotoberbérines suivantes, la (+)-manibacanine 8 et la (+)-pseudomanibacanine 9, présentent des caractéristiques spectrales très proches de celles des deux alcaloïdes précédents. En effet, les spectres de masse de 8 et de 9 présentent un ion moléculaire à  $m/z$  311, supérieur de 14 uma à ceux des composés 6 et 7, correspondant à la formule brute  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ . Le pic de base à  $m/z$  190 accompagné d'un pic important à  $m/z$  192 est également de 14 uma supérieur au pic correspondant observé pour la (-)-anibacanine 6 et la (-)-pseudoanibacanine 7, le pic à  $m/z$  120 étant également présent. Ces valeurs suggèrent la présence de deux méthoxyles au lieu d'un hydroxyle et d'un méthoxyle sur la partie isoquinoléique des deux composés, la substitution du cycle D restant inchangée. Cette hypothèse est confirmée d'une part par la présence de deux signaux correspondant à deux méthoxyles sur le spectre de  $\text{rmn}$  du proton (cf. tableau 3) des deux alcaloïdes, et d'autre part par la différence des déplacements chimiques ( $\Delta\delta$ ) des protons en 1 et 4 qui est ici de 0,12 ppm (valeur caractéristique d'une telle substitution (9)). Les autres signaux ne sont pas modifiés. Le pouvoir rotatoire de ces deux alcaloïdes étant positif, la (+)-manibacanine 8 et la (+)-pseudomanibacanine 9 possèderaient une configuration 14-R (12).

Les trois dernières tétrahydroprotoberbérines isolées sont des dérivés, méthylés en 8, de la (-)-anibacanine 6 et de la (-)-pseudoanibacanine 7.

Les spectres de masse des trois nouveaux composés **10**, **11** et **12** présentent un schéma de fragmentation similaire. Le pic moléculaire à  $m/z$  311 est de faible intensité. Le pic de base à  $m/z$  296 correspond à la perte d'un groupement méthyle. Les deux autres fragments de fréquence non négligeable à  $m/z$  178 et à  $m/z$  134, observables sur le spectre, résultent de la rupture des liaisons benzyliques et correspondent au fragment isoquinoléique de la molécule pour le premier, et à la partie benzylique de la molécule portant le groupement méthyle du carbone 8 pour le deuxième. L'ensemble de ces fragmentations montre que ces trois alcaloïdes portent le même type de substitution que les alcaloïdes **6** et **7**.

Les spectres de rnm du proton de la (-)- $\alpha$ -8-méthylpseudoanibacanine **10** et de la (-)- $\beta$ -8-méthylpseudoanibacanine **11** (cf. tableau 3) sont semblables, dans la région des protons aromatiques et des méthoxyles, au spectre de la (-)-pseudoanibacanine **7**. De plus, un doublet de trois protons ( $\delta \sim 1,4$  ppm,  $J \sim 6,5$  Hz) est attribuable à un groupement méthyle placé en 8 ou en 13. La présence d'un quadruplet ( $J \sim 6,5$  Hz) correspondant à un proton géminé au groupement méthyle est observable à des champs différents sur les spectres de **10** ( $\delta$  4,11 ppm) et de **11** ( $\delta$  3,69 ppm) ce qui suggère que le groupement méthyle est porté par le carbone 8 dans des configurations différentes.

Afin d'obtenir une meilleure résolution des signaux donnés par les protons aliphatiques, le spectre de rnm  $^1\text{H}$  a également été enregistré dans l'acétonitrile deutérié (cf. tableau 3). Les protons portés par les carbones 13 et 14 apparaissent, dans ce cas, sous forme de trois doublets dédoublés à  $\delta$  3,02 ppm ( $J_{13\alpha,14}$  4,0 Hz  $J_{gem}$  16,5 Hz) et à  $\delta$  2,59 ppm ( $J_{13\beta,14}$  11,0 Hz,  $J_{gem}$  16,5 Hz) pour les protons en 13 et à  $\delta$  4,12 ppm ( $J_{13,14}$  4,0 et 11,0 Hz) pour le proton en 14 sur le spectre de la (-)- $\alpha$ -8-méthylpseudoanibacanine **10**; les signaux dus à ces protons sont plus difficilement observables sur le spectre de la (-)- $\beta$ -8-méthylpseudoanibacanine **11** étant donné la superposition de ces signaux avec ceux donnés d'une part par le proton en 8 et par les protons en 5 et 6 d'autre part. Seul le doublet dédoublé dû à un des protons en 13 est clairement visible à  $\delta$  3,15 ppm ( $J_{13\alpha,14}$  3,0 Hz,  $J_{gem}$  16,0 Hz), alors que le signal donné par le proton en 14 se superpose partiellement au signal du proton géminé au groupement méthyle en 8 à  $\delta$  3,57 ppm.

Le déplacement chimique vers les champs faibles du proton en 8 ainsi que du proton 14 dans le cas de la (-)- $\alpha$ -8-méthylpseudoanibacanine **10** est indicatif d'une relation *trans* de ces deux protons (13). Dans le cas de la (-)- $\beta$ -8-méthylpseudoanibacanine **11** ces mêmes protons résonnent à des champs plus forts indiquant une relation *cis*. Cette configuration respectivement *trans* pour le composé **10** et *cis* pour le composé **11** peut également être déduite de l'examen du spectre de rnm  $^{13}\text{C}$  (cf. tableau 4) de chacun des deux alcaloïdes. En effet, les deux spectres diffèrent essentiellement par le déplacement chimique du carbone 14 ainsi que par celui de groupement méthyle. Il est connu que dans le cas d'une configuration *trans* ces deux carbones résonnent dans des champs légèrement plus élevés ( $\delta$  50,7 et 18,1 respectivement pour le composé **10**) que dans le cas d'une configuration *cis* ( $\delta$  59,5 et 22,5 respectivement pour le composé **11**) (13). En effet cette différence de déplacement chimique est liée au type de jonction des deux cycles du noyau quinolizidine, dans le cas du composé **10** la jonction est *cis*, alors qu'elle est *trans* dans le cas de **11** (13).

Étant donné que le pouvoir rotatoire des deux composés

**10** et **11** est négatif la configuration du carbone 14 serait *S*. En effet, la synthèse des énantiomères de la *O*-méthylcoryténchirine et de la corydaldine a montré que seule la configuration du carbone 14 a une influence sur le signe du pouvoir rotatoire (14).

Les protons en 8 et en 14 de la (-)- $\alpha$ -8-méthylpseudoanibacanine **10** étant en relation *trans*, la configuration en 8 doit être *R*. Par contre cette relation étant *cis* dans le cas de la (-)- $\beta$ -8-méthylpseudoanibacanine **11**, la configuration du carbone 8 doit être *S*.

Le spectre de rnm du proton de la (-)- $\alpha$ -8-méthylpseudoanibacanine **12** (cf. tableau 3), troisième tétrahydroprotoberbérine méthylée sur le carbone 8, présente un ensemble de signaux dus aux protons aromatiques similaire à celui observé sur le spectre de la (-)-anibacanine **6**, permettant ainsi de placer l'hydroxyle phénolique du cycle D en 9. Le groupement méthyle et le proton géminé résonnent, comme dans le cas de la (-)- $\alpha$ -8-méthylpseudoanibacanine **10** sous forme respectivement d'un doublet à  $\delta$  1,39 ppm et d'un quadruplet à  $\delta$  4,35 ppm ( $J = 6,5$  Hz). La position de ce dernier signal, la présence du doublet dédoublé dû au proton en 14 ( $\delta$  4,23 ppm  $J_{13,14}$  4,5 et 11,0 Hz), ainsi que le pouvoir rotatoire négatif, suggèrent une configuration absolue *8R*, *14S* pour le composé **12**. Le groupement méthyle est donc en position  $\alpha$ .

À la suite de l'isolement de l'ensemble de ces alcaloïdes plusieurs remarques doivent être faites.

Il est tout d'abord intéressant de noter que les benzyltétrahydroisoquinoléines originales présenteraient les deux configurations possibles au niveau du carbone 1. La noranicanine **1** est de configuration *1-R* alors que la norcanelilline **2** et son dérivé *N*-méthylé, la canelilline **3**, seraient de configuration *1-S*.

Alors qu'une proaporphine et des aporphines dérivant des benzyltétrahydroisoquinoléines de substitution classique comme la coclaurine et la réticuline ont été isolées, aucune tétrahydroprotoberbérine tétrasubstituée (2,3,9,10 ou 2,3,10,11) n'a été isolée. Par contre, il est raisonnable de penser que les tétrahydroprotoberbérines décrites dans ce travail dérivent biogénétiquement de la (+)-noranicanine **1** (pour la (+)-manibacanine **8** et la (+)-pseudoanibacanine **9**) ou de la (-)-norcanelilline **2** (pour la (-)-anibacanine **6** et la (-)-pseudoanibacanine **7**).

L'hypothèse de la présence de deux systèmes enzymatiques différents dans *A. canelilla* peut donc être envisagée. Le premier transformant coclaurine, réticuline et leurs dérivés en aporphines, le second utilisant anicanine et canelilline comme substrat pur la biogenèse des protoberbérines (schéma 1).

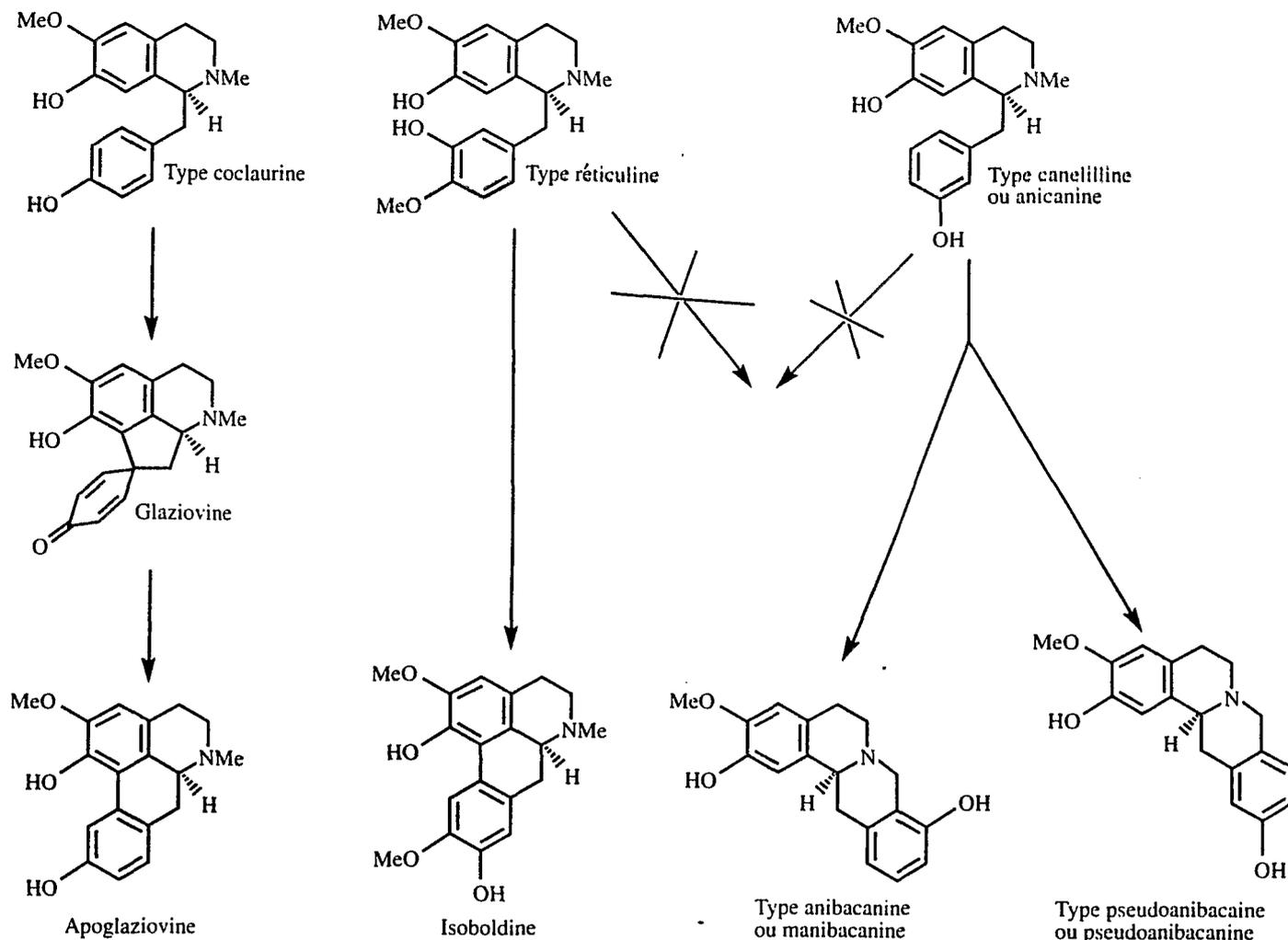
## Partie expérimentale

### Appareillage

Les spectres uv ont été effectués sur un spectrophotomètre Hitachi U-2000. Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 580. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à la longueur d'onde de la raie *D* du sodium à l'aide d'un polarimètre Schmidt-Haensch Polartronic I. Les spectres de rnm ont été effectués dans différents solvants deutériés à l'aide des spectromètres suivants : Jeol GSX 270 WB (270 MHz), Bruker AMWB 300 (300 MHz), Bruker AMWB 500 (500 MHz), Bruker AC 200 (200 MHz) et Bruker WB 360 (360 MHz).

### Matériel végétal

Les écorces de tronc d'*Aniba canelilla* ont été récoltées à Fatima de Chimanes (Département du Beni, Bolivie) en 1988. Un



SCHEMA 1. Hypothèse de biogenèse des alcaloïdes isoquinoléïques chez *Aniba canelilla*.

échantillon d'herbier est déposé à l'Herbier National de Bolivie à la Paz sous la référence A.F. 855.

#### Extraction et isolement des alcaloïdes

La drogue pulvérisée (3370 g) a été épuisée par l'hexane en milieu neutre dans un extracteur de type Soxhlet. Après élimination du solvant sous pression réduite un résidu de 58,8 g a été obtenu. Après alcalinisation par l'ammoniaque (15%), la poudre végétale a ensuite été extraite par le chloroforme dans un appareil de type Soxhlet. L'extrait brut résultant de l'évaporation partielle sous pression réduite du chloroforme a été épuisé par une solution aqueuse acide (HCl 4%). Après alcalinisation des eaux acides, les alcaloïdes ont été réextraits par le chloroforme. L'élimination du solvant sous pression réduite conduit à 34 g d'alcaloïdes. Le fractionnement des alcaloïdes totaux est réalisé sur colonnes de silice (Merck 0,040–0,063 mm) moyenne pression et ouverte, du chloroforme progressivement enrichi par du méthanol étant utilisé comme éluant. La purification des différents constituants est obtenue par ccm préparative ou par cristallisation. Ont ainsi été obtenus : (+)-réticuline (5231 mg), (–)-coclaurine (2245 mg), (+)-*N*-méthylcoclaurine (5131 mg), (–)-norjuziphine (20 mg), (–)-glaziovine (20 mg), (+)-apoglaziovine (10 mg), (+)-norisocorydine (175 mg) et (+)-isoboldine (1054 mg), (+)-noranicanine 1 (12 mg), (–)-norcanelliline 2 (373 mg), (+)-canelliline 3 (30 mg), anicanine 4 (1 mg), canellinoxine 5 (4,5 mg), (–)-anibacanine 6 (1886 mg), (–)-pseudoanibacanine 7 (2505 mg), (+)-manibacanine 8 (5 mg), (+)-pseudomanibacanine 9 (2 mg), (–)- $\alpha$ -8-méthylpseudoanibacanine 10 (539 mg), (–)- $\beta$ -8-méthyl-

pseudoanibacanine 11 (40 mg), (–)- $\alpha$ -8-méthylanibacanine 12 (47 mg).

(–)-Norcanelliline 2:  $C_{17}H_{19}NO_3$ ;  $[\alpha]_D -18$  (c 1,  $CHCl_3$ ); uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 226 épaulement (4,11), 283 (3,78); ir  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  (KBr): 3290, 3230, 1610, 1595; rmn  $^1H$  (cf. tableau 1); rmn  $^{13}C$  (cf. tableau 2); smie (70 eV)  $m/z$ : 285 ( $M^+$ , 0,15%), 282 (5%), 179 (14%), 178 (100%), 163 (20%), 107 (3%); smic ( $NH_3$ )  $m/z$ : 286 ( $[MH]^+$ , 100%), 179 (8%), 178 (39%), 163 (8%), 107 (3%).

(+)-Canelliline 3:  $C_{15}H_{21}NO_3$ ;  $[\alpha]_D +43$  (c 0,5, MeOH); uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 223 épaulement (4,05), 281 (3,79); rmn  $^1H$  (cf. tableau 1); rmn  $^{13}C$  (cf. tableau 2); smie (70 eV)  $m/z$ : 299 ( $M^+$ , 0,06%), 193 (19%), 192 (100%), 177 (21%), 107 (3%).

Anicanine 4:  $C_{19}H_{23}NO_3$ ; uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 222 épaulement (4,10), 281 (3,64); rmn  $^1H$  (cf. tableau 1); rmn  $^{13}C$  (cf. tableau 2); smic ( $NH_3$ )  $m/z$ : 314 ( $[MH]^+$ , 100%), 206 (47%), 107 (1%).

La *N*-méthylation de la 1-(3'-benzyloxybenzyl)-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (4) est réalisée par réaction avec l'aldéhyde formique en solution dans un mélange (1 : 1) de méthanol et de dichlorométhane; après refroidissement à  $-5^\circ C$  du mélange réactionnel, l'intermédiaire iminium est réduit en amine. La débenzylation de cette amine par chauffage à  $100^\circ C$  dans un mélange (1 : 1) d'acide acétique et d'acide chlorhydrique conduit à l'anicanine 4.

Canellinoxine 5:  $C_7H_{15}NO_4$ ; uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 265 (3,78), 324 (3,58); ir  $\nu_{max}$  (KBr): 3350–3200, 1670, 1610  $cm^{-1}$ ; rmn  $^1H$  (cf. tableau 1); smie  $m/z$ : 297 ( $M^+$ , 32%), 269 (100%), 268 (90%), 254 (7%), 253 (15%), 121 (47%), 93 (17%).

(-)-Anibacanine 6 :  $C_{18}H_{19}NO_3$ ;  $[\alpha]_D -129$  (c 0,3,  $CHCl_3$ ); uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ) : 224 (4,46), 281 (4,05); rnm  $^1H$  (cf. tableau 3); principaux effets Overhauser nucléaires (500 MHz,  $CDCl_3 + MeOD$ ) : {H-1} : H-14 (3%), H-13 $\alpha$  (5%); {3-OMe} : H-4 (4%); {H-4} : 3-OMe (11%), H-5 $\alpha$  (3%); {H-5 $\alpha$ } : H-4 (6%); {H-8 $\alpha$ } : H-8 $\beta$  (7%), H-14 (2%); {H-8 $\beta$ } : H-8 $\alpha$  (8%); {H-10} : H-11 (10%); {H-11} : H-10 (14%), H-12 (9%); {H-12} : H-11 (11%), H-13 $\alpha$  (2%); {H-13 $\alpha$ } : H-1 (5%), H-12 (2%), H-13 $\beta$  (8%); {H-13 $\beta$ } : H-13 $\alpha$  (10%); {H-14} : H-1 (3%), H-8 $\alpha$  (3%); rnm  $^{13}C$  (cf. tableau 4); smie (70 eV)  $m/z$  : 297 ( $M^+$ , 93%), 296 (92%), 294 (12%), 282 (15%), 178 (100%), 177 (30%), 176 (96%), 163 (22%), 162 (11%), 135 (10%), 121 (16%), 120 (33%), 92 (28%), 91 (63%), 65 (13%), 57 (10%), 43 (15%), 28 (21%).

(-)-Pseudoanibacanine 7 :  $C_{18}H_{19}NO_3$ ;  $[\alpha]_D -31$  (c 2, MeOH); uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ) : 225 épaulement (3,98), 287 (3,76); rnm  $^1H$  (cf. tableau 3); rnm  $^{13}C$  (cf. tableau 4); smie  $m/z$  : 297 ( $M^+$ , 94%), 296 (87%), 294 (11%), 282 (18%), 179 (11%), 178 (100%), 177 (34%), 176 (96%), 163 (23%), 162 (11%), 121 (22%), 120 (60%); smie ( $NH_3$ )  $m/z$  : 298 ( $[MH]^+$ , 1,6%), 297 (11%), 296 (11%), 179 (11%), 178 (100%), 177 (34%), 176 (89%), 163 (19%), 121 (18%), 120 (45%), 91 (12%).

(+)-Manibacanine 8 :  $C_{19}H_{21}NO_3$ ;  $[\alpha]_D +176$  (c 0,34, MeOH); uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ) : 226 épaulement (4,28), 281 (3,86); rnm  $^1H$  (cf. tableau 3); rnm  $^{13}C$  (cf. tableau 4); smie  $m/z$  : 311 ( $M^+$ , 90%), 310 (85%), 296 (20%), 294 (19%), 193 (16%), 192 (96%), 191 (20%), 190 (100%), 176 (23%), 156 (11%), 127 (11%), 120 (36%), 83 (18%), 73 (12%), 71 (21%), 59 (14%), 57 (34%), 56 (25%), 55 (12%), 43 (20%).

(+)-Pseudomanibacanine 9 :  $C_{19}H_{21}NO_3$ ;  $[\alpha]_D +182$  (c 0,22, MeOH); uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ) : 227 épaulement (4,36), 282 (4,04); rnm  $^1H$  (cf. tableau 3); rnm  $^{13}C$  (cf. tableau 4); smie  $m/z$  : 311 ( $M^+$ , 73%), 310 (70%), 296 (10%), 193 (10%), 192 (66%), 191 (26%), 190 (100%), 176 (11%), 121 (10%), 120 (27%), 57 (14%), 56 (25%), 55 (12%), 43 (20%).

(-)- $\alpha$ -8-Méthylpseudoanibacanine 10 :  $C_{19}H_{21}NO_3$ ;  $[\alpha]_D -61$  (c 1,1, MeOH); uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ) : 224 épaulement (4,03), 286 (3,71); rnm  $^1H$  (cf. tableau 3); rnm  $^{13}C$  (cf. tableau 4); smie  $m/z$  : 311 ( $M^+$ , 14%), 310 (9%), 297 (19%), 296 (100%), 178 (52%), 134 (26%), 133 (10%), 28 (27%), 18 (38%).

(-)- $\beta$ -8-Méthylpseudoanibacanine 11 :  $C_{19}H_{21}NO_3$ ;  $[\alpha]_D -62$  (c 0,3, MeOH); uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ) : 228 épaulement (3,91), 287 (3,68); rnm  $^1H$  (cf. tableau 3); rnm  $^{13}C$  (cf. tableau 4); smie  $m/z$  : 311 ( $M^+$ , 11%), 310 (10%), 297 (20%), 296 (100%), 294

(11%), 281 (10%), 178 (47%), 176 (10%), 134 (25%), 133 (13%), 129 (9%), 73 (23%), 69 (16%), 68 (23%), 67 (21%), 60 (10%), 57 (24%), 56 (13%), 55 (46%), 45 (9%), 44 (10%), 43 (37%), 42 (22%), 41 (56%), 39 (22%), 36 (22%), 32 (22%), 31 (28%), 30 (11%), 29 (30%), 28 (44%), 27 (21%), 18 (37%), 15 (15%).

(-)- $\alpha$ -8-Méthylanibacanine 12 :  $C_{19}H_{21}NO_3$ ;  $[\alpha]_D -60$  (c 0,7, MeOH); uv  $\lambda_{max}$  (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ) : 225 (3,98), 281 (3,61); rnm  $^1H$  (cf. tableau 3); rnm  $^{13}C$  (cf. tableau 4); smie  $m/z$  : 311 ( $M^+$ , 5%), 310 (6%), 297 (15%), 296 (100%), 178 (40%), 176 (15%), 134 (10%).

### Remerciements

J.-M. Oger remercie le Conseil Général du Maine et Loire pour son soutien financier.

1. A. Fournet, B. Vagneur, P. Richomme et J. Bruneton. *Can. J. Chem.* **67**, 2116 (1989).
2. P. Richomme, M.-C. Godet, F. Foussard, L. Toupet, T. Sévenet et J. Bruneton. *Planta Med.* **57**, 552 (1991).
3. A.J.G.H. Kostermans. *Recl. Trav. Bot. Néerl.* **35**, 834 (1938).
4. J.-M. Oger, O. Duval, P. Richomme, J. Bruneton et H. Guinaudeau. *Heterocycles*, **24**, 17 (1992).
5. A. Benosman, J.-M. Oger, O. Duval et P. Richomme. *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. II*, **316**, 465 (1993).
6. J.E. Leet, S.F. Hussein, R.D. Minard et M. Shamma. *Heterocycles*, **19**, 2355 (1982).
7. A. Patra, C.T. Montgomery, A.J. Freyer, H. Guinaudeau, M. Shamma, B. Tantisewie et K. Pharadai. *Phytochemistry*, **26**, 547 (1987).
8. M.H.A. Zarga, G.A. Miana et M. Shamma. *Heterocycles*, **18**, 63 (1982).
9. N. Ruangrongsii, G.L. Lange et M. Lee. *J. Nat. Prod.* **49**, 253 (1986).
10. M. Shamma. *Dans The isoquinoline alkaloids. Editeurs : A.T. Blomquist et H. Wasserman. Academic Press, New York.* 1972. pp. 292-293.
11. D. Tourwé, G. Van Binst et T. Kametani. *Org. Magn. Reson.* **9**, 341 (1977).
12. T. Kametani et M. Ihara. *J. Chem. Soc. (C)*, 1305 (1968).
13. T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara, K. Fukumoto et S.-T. Lu. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1218 (1976).
14. H. Bruderer, J. Metzger et A. Brossi. *Helv. Chim. Acta.* **58**, 1719 (1975).