

ALCALOÏDES DES ANNONACEES, LVIII. <sup>1</sup>ALCALOÏDES DES ECORCES  
DE *GUATTERIA SCHOMBURGKIANA*

DIEGO CORTES, ANNIE RAMAHATRA, ANDRÉ CAVÉ,

*Laboratoire de Pharmacognosie, ERA 317 CNRS, Faculté de Pharmacie, 92290 Chatenay-Malabry, France*

JOACHIM DE CARVALHO BAYMA, et HENRI DADOUN

*Faculdade de Farmacia, UFMG, 30.000 Belo Horizonte, Brazil*

ABSTRACT.—Seventeen alkaloids have been isolated from the bark of *Guatteria schomburgkiana*. Two of them are new in this species and are interesting biogenetically: belemine (17) and dehydroguattescine (15). The other alkaloids are known: four tetrahydroprotoberberines, six aporphines, three oxoaporphines, and two 7-methylaporphines.

Une caractéristique chimique, la présence d'aporphines méthylées en 7, s'est retrouvée chez un certain nombre d'espèces de *Guatteria* et, jusqu'ici, seulement chez des espèces appartenant à ce genre (2-5), à l'exception d'une méthyl-7 *N*-formyl-déhydro-noraporphine récemment découverte chez un *Duguetia* (1). Cet élément taxonomique important pourrait permettre de subdiviser le genre *Guatteria* qui comporte environ 250 espèces (6,7).

Le *Guatteria schomburgkiana* Mart. qui fait l'objet de ce travail se présente sous forme d'arbres ou d'arbrisseaux, parfois grimpants. L'échantillon étudié a été récolté au Brésil, près de Belem en bordure de la forêt amazonienne.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Les écorces broyées, ont été traitées de manière classique (4), et ont fourni les al-

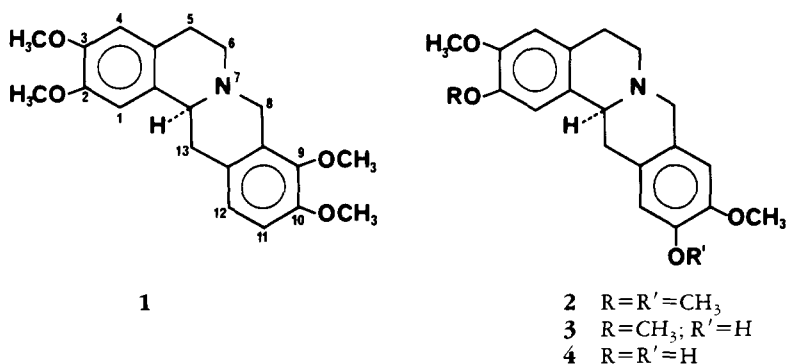
TABLEAU 1. Alcaloïdes des Écorces de *Guatteria schomburgkiana*;  
Teneurs Exprimées en Pourcentage des Alcaloïdes Totaux

Alcaloïde	%
Tétrahydroprotoberberines	
(-)-Tétrahydropalmatine (1) . . . . .	1,6
(-)-Xylopinine (2) . . . . .	0,8
(-)-Coryténchine (3) . . . . .	0,5
(-)-Coreximine (4) . . . . .	0,8
Aporphines ( <i>sensu stricto</i> )	
(-)-Anonaine (5) . . . . .	5,2
(-)-Xylopine (6) . . . . .	5,2
(-)-Anolobine (7) . . . . .	5,9
(-)-Putérine (8) . . . . .	55
(-)- <i>N</i> -formylputérine (9) . . . . .	1
(-)- <i>N</i> -méthylputérine (10) . . . . .	0,4
Oxoaporphines	
Liriodénine (11) . . . . .	1,2
Lanuginosine (12) . . . . .	1,2
Oxoputérine (13) . . . . .	1,3
Méthyl-7-aporphines	
Guattescine (14) . . . . .	0,4
Déhydroguattescine (15) . . . . .	0,05
Guadiscine (16) . . . . .	0,08
Bélemine (17) . . . . .	0,3

<sup>1</sup>See Debourges *et al.* (1).

caloïdes totaux avec un rendement de 0,4%. Les alcaloïdes ont ensuite été séparés par chromatographies sur colonne de silice et chromatographies préparatives sur plaque de silice. 17 alcaloïdes ont ainsi été isolés (voir Tableau 1).

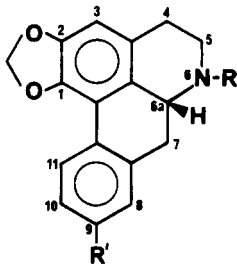
**TETRAHYDROPROTOBERBERINES.**—La structure des quatre tétrahydroprotoberberines isolées a été déterminée par analyse de leur spectre de masse (8) et de  $^1\text{H}$ -rmn (9). L'identité de la tétrahydropalmatine (1) et de la xylopinine (2) a été confirmée par comparaison avec un échantillon authentique. Les deux autres tétrahydroprotoberberines sont des alcaloïdes phénoliques substitués en 2,3,10,11 qui par O-méthylation mènent à la xylopinine (2). Elles ont été identifiées à la coreximine (4) et à la corytenchine (3). La coreximine, alcaloïde relativement courant, a été isolée de plusieurs Annonacées (10) et en particulier d'un *Guatteria*, le *Guatteria ouregou* (4). La corytenchine, initialement préparée par synthèse (11), a été ultérieurement isolée d'une Fumariacée, le *Corydalis ochotensis* (12). Elle est donc ici mise en évidence pour la première fois dans une Annonacée.



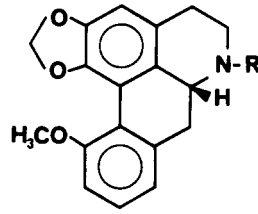
**APORPHINES (*sensu stricto*).**—Six aporphines simples ont été isolées et identifiées par analyse spectrale (13-15) et comparaison avec des échantillons authentiques. Ce sont l'anonaine (5) la xylopine (6) l'anolobine (7) alcaloïdes assez répandus chez les Annonacées, et la putérine (8) et ses dérivés: la *N*-formulputérine, (9) et la *N*-méthylputérine (10) ou *O*-méthylpukatérine. La putérine (8) constitue l'alcaloïde principal du *G. shomburgkiana* puisqu'il représente plus de la moitié des alcaloïdes totaux. La corrélation chimique a été établie par *N*-formylation et *N*-méthylation entre la putérine et les alcaloïdes 9 et 10. La putérine a jusqu'ici été isolée uniquement d'espèces appartenant aux genres *Guatteria* et *Duguetia* (5, 10). Quant à la *N*-formylputérine, elle a été récemment décrite chez le *Duguetia calycina* (16). Peu de *N*-formylnoraporphines ont été signalées jusqu'à présent (13-15). Leur présence chez les *Duguetia* et chez les *Guatteria* est un élément supplémentaire permettant de rapprocher ces deux genres sur le plan taxonomique.

**OXOAPORPHINES.**—Trois oxoaporphines ont été isolées, la liriodénine, 11, la lanuginosine, 12, et l'oxoputérine, 13. La liriodénine et la lanuginosine ont été isolées en mélange, leur identification a été confirmée par réduction du mélange par le zinc chlorhydrique qui a permis d'obtenir les aporphines correspondantes, l'anonaine (5) et la xylopine, 6. La structure de l'oxoputérine a été établie grâce à ses données spectrales et par comparaison à un échantillon authentique (17).

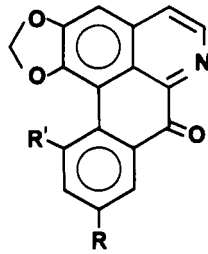
**METHYL-7-APORPHINES.**—Les alcaloïdes 14, 15, 16, et 17 appartiennent au groupe des méthyl-7-aporphines, groupe de découverte récente, qui semble jusqu'ici spécifique du genre *Guatteria*, à une exception près chez un *Duguetia*. L'alcaloïde, 14, a été identifié à la guattescine, isolée initialement de *Guatteria scandens* (3, 18, 19). Par ses



- 5 R=R'=H  
 6 R=H; R'=OCH<sub>3</sub>  
 7 R=H; R'=OH  
 20 R=CH<sub>3</sub>; R'=OH  
 21 R=CH<sub>3</sub>; R'=OCH<sub>3</sub>



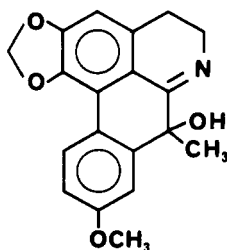
- 8 R=H  
 9 R=CHO  
 10 R=CH<sub>3</sub>



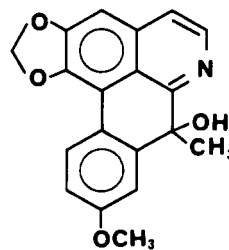
- 11 R=R'=H  
 12 R=OCH<sub>3</sub>; R'=H  
 13 R=H; R'=OCH<sub>3</sub>

différents spectres, l'alcaloïde **15** montre qu'il possède une structure très proche de celle de la guattescine (**14**): Son spectre de masse présente un pic moléculaire à deux u. m. a. de moins que celui de la guattescine (**14**) et sur le spectre de <sup>1</sup>H-rmn de **15** on peut constater la présence d'un système AB [δ7,44 et δ8,38; J=6Hz; H-4 et H-5] inexistant chez la guattescine (**14**) (18). Ceci amène à postuler pour l'alcaloïde **15** une structure de déhydro-4,5-guattescine, ce qui a été prouvé par corrélation chimique: l'oxydation par l'acide *m*-chloroperbenzoïque de la *O*-méthylbélémine (**18**) mène à la déhydroguattescine (**15**) (20). Cet alcaloïde est au même degré d'oxydation que la melosmine, **22**. Il est donc son homologue dans la série hydroxy-7-méthyl-7-aporphine. La guadiscine (**16**) *gem*-diméthyl-7-déhydro-6,6a-aporphine, a été identifiée par comparaison avec un échantillon témoin (5).

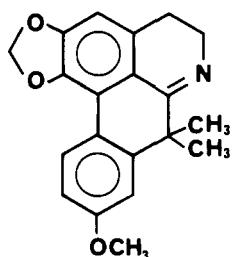
Le dernier alcaloïde isolé de *G. schomburgkiana* est nouveau et a été appelé bélémine (**17**). Son spectre uv est caractéristique d'une déhydroaporphine (13-15). Son spectre de <sup>1</sup>H-rmn comporte deux singulets de 3H à 2,78 et 2,57 ppm: le premier est attribuable au N-méthyle et le second à un méthyle porté par le C-7, permettant ainsi d'envisager une structure de méthyl-7-déhydroaporphine. Il constitue un nouveau type structural,



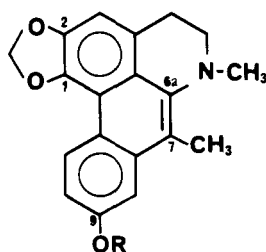
14



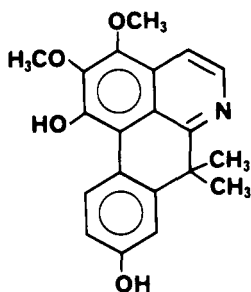
15



16



17 R=H

18 R=CH<sub>3</sub>19 R=COCH<sub>3</sub>

22

celui des méthyl-7-déhydro-6a,7-aporphines, qui peut être considéré comme l'intermédiaire biogénétique entre les aporphines et les aporphinoïdes 7,7-disubstitués (20). La structure de la bélémine a été confirmée par hémisynthèse de la *O*-méthylbélémine (18) à partir de l'anolobine, 7, selon une technique décrite par Mollov et Philipov (21).

### CONCLUSION

La composition alcaloïdique des écorces du *G. schomburgkiana* amène à quelques considérations intéressantes sur le plan chimiotaxonomique. La présence de méthyl-7-aporphines doit désormais être considérée comme un élément taxonomique important. A une exception près, chez un *Duguetia*, ce type structural n'a jusqu'à présent été signalé que chez certains *Guatteria*. Il pourrait donc être pris en compte pour subdiviser ce genre, le plus important des Annonacées.

D'autre part, une parenté apparaît de façon très nette entre le genre *Guatteria* et le genre *Duguetia*. Il faut noter ici la présence, comme alcaloïde majoritaire, de la putérine et de ses dérivés et celle d'aporphines *N*-formylées, jusqu'ici signalées surtout chez les *Duguetia*.

La présence de bélémine dans *G. schomburgkiana* est venue conforter une hypothèse que nous avons précédemment envisagée, selon laquelle ce type structural devait exister et constituer un stade intermédiaire entre les aporphines, telles que la xylopine (6) et l'anolobine (7) et les alcaloïdes de type déhydroguattescine (15) et melosmine (22) *via* guadiscine (16) et guattescine (14) (20).

### PARTIE EXPERIMENTALE

Points de fusion déterminés sur microscope Reichert. Pouvoirs rotatoires mesurés sur polarimètre Schmidt-Haensch, type Polartronic I. Spectres enregistrés sur les appareils suivants: uv, Unicam SP 1800; ir, Perkin-Elmer 257; <sup>1</sup>H rnm: Varian T60 (60 MHz), Varian EM 390 (90 MHz), Cameca (250 MHz) et à 400 MHz; sm, VG Micromass 70.

MATERIEL VEGETAL. — Les écorces de tiges de *G. schomburgkiana* ont été récoltées à Belem (Brésil) en 1982. Un échantillon d'herbier est déposé à la Faculté de Pharmacie de Belo Horizonte (Brésil).

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.—L'extraction menée de façon habituelle (4) fournit 0,4% d'alcaloïdes totaux.

La séparation et la purification des alcaloïdes ont été réalisées par chromatographies sur colonnes sur Kieselgel 60 (Merck 7734) ou 60 H (Merck 7736), puis par ccm préparatives sur Kieselgel 60 GF254 (Merck 7730) et cristallisation quand cela était possible; ccm analytiques sur DC Alufolien Kieselgel 60 F254 (Merck 554).

IDENTIFICATION DES ALCALOÏDES.—Les alcaloïdes connus ont été identifiés par examen de leurs données physiques et spectrales (F,  $[\alpha]_D$ , sm,  $^1\text{H}$  rnm, uv, ir) et comparaison avec des échantillons authentiques quand cela était possible.

Les constantes physiques et données spectrales des alcaloïdes, antérieurement décrites, ne seront pas redonnées ici.

*Oxoputérine* (**13**).— $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ ;  $^1\text{H}$  nmr, 60 MHz,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ : 4,17 (s, 3H) OMe-11, 6,62 (s, 2H)  $\text{O} > \text{CH}_2$ -1,2, 7,57 (s, 1H) H-3, 7,69 (dd, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J'=2\text{Hz}$ ) H-10, 7,80 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ) H-9, 8,20 (dd, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J'=2\text{Hz}$ ) H-8, 8,45 (d, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ) H-4, 8,80 (d, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ) H-5.

*Déhydroguattescine* (**15**).— $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ; uv  $\lambda$  max (EtOH) nm (log  $\epsilon$ ) 206 (4,39), 245 (4,44), 263 ép. (4,32), 306 (3,76), 320 (3,80), 362 (3,65); uv  $\lambda$  max (EtOH+HCl) nm (log  $\epsilon$ ) 208 (4,35), 257 (4,42), 280 (4,36), 400 (3,50); ir  $\nu$  max film 2950, 2910, 2830, 1605, 1495, 1435, 1415, 1310, 1270, 1235, 1210, 1175, 1150, 1040, 955, 850  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  rnm 400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1,60 (s, 3H) Me-7, 3,93 (s, 3H) OMe-9, 6,21 et 6,29 (dd, 2H,  $J=1,5\text{Hz}$ )  $\text{O} > \text{CH}_2$ -1,2, 6,95 (dd, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J'=3\text{Hz}$ ) H-10, 7,52 (d, 1H,  $J'=3\text{Hz}$ ) H-8, 8,35 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ) H-11, 7,44 (d, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ) H-4, 8,38 (d, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ) H-5; sm  $m/z$  (%)  $\text{M}^+$  321 (10), 306 (100), 291 (3).

*Bélémine* (**17**).— $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ; uv  $\lambda$  max EtOH nm (log  $\epsilon$ ) 224 (4,25), 270 (4,47), 290 ép. (4,05), 323 (3,82), 375 ép. (2,78); uv  $\lambda$  max (EtOH+NaOH) nm (log  $\epsilon$ ) 212 (4,69), 290 (4,64), 324 ép. (3,76), 364 (3,48), 384 (3,39); ir  $\nu$  max film 3300, 2930, 2850, 1610, 1540, 1490, 1460, 1410, 1400, 1380, 1365, 1350, 1300, 1260, 1215, 1155, 1110, 1070, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  rnm 90 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  2,57 (s, 3H) Me-7, 2,78 (s, 3H) NMe-6, 3,08 (t, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ) 2H-4, 3,32 (t, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ) 2H-5, 6,17 (s, 2H)  $\text{O} > \text{CH}_2$ -1,2, 6,93 (s, 1H) H-3, 7,06 (dd, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J'=2,4\text{Hz}$ ) H-10, 7,33 (d, 1H,  $J=2,4\text{Hz}$ ) H-8, 8,89 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ) H-11; sm  $m/z$  (%)  $\text{M}^+$  307 (100), 306 (9), 292 (82), 290 (5), 278 (9), 264 (3), 262 (6), 248 (2).

O-Méthylation de la bélémine (**17**).—La bélémine (**17**) (5 mg) traitée par  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , 24 h à température ambiante, fournit quantitativement la O-méthylbélémine, **18**,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; cristallise de EtOH, F 137-138°;  $^1\text{H}$  rnm 90 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  2,64 (s, 3H), Me-7, 2,78 (s, 3H) NMe-6, 3,11 (t, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ) 2H-4, 3,35 (t, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ) 2H-5, 3,96 (s, 3H) OMe-9, 6,18 (s, 2H)  $\text{O} > \text{CH}_2$ -1,2, 6,97 (s, 1H) H-3, 7,14 (dd, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J'=2,4\text{Hz}$ ) H-10, 7,35 (d, 1H,  $J'=2,4\text{Hz}$ ) H-8, 9,02 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ) H-11; sm  $m/z$  (%)  $\text{M}^+$  321 (100), 306 (53), 290 (2).

O-Acétylation de la bélémine (**17**).—La bélémine (**17**) (9 mg) traitée par  $\text{Ac}_2\text{O}$ /pyridine, 24 h à température ambiante, fournit quantitativement la O-acétylbélémine (**19**):  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ; ir  $\nu$  max film 2920, 2850, 1755, 1610  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  rnm 90MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  2,38 (s, 3H)  $\text{OCOCH}_3$ -9, 2,65 (s, 3H) Me-7, 2,80 (s, 3H) NMe-6, 3,12 (t, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ) 2H-4, 3,36 (t, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ) 2H-5, 6,20 (s, 2H)  $\text{O} > \text{CH}_2$ -1,2, 7,01 (s, 1H) H-3, 7,24 (dd, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J'=2,4\text{Hz}$ ) H-10, 7,65 (d, 1H,  $J'=2,4\text{Hz}$ ) H-8, 9,09 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ) H-11; sm  $m/z$  (%)  $\text{M}^+$  349 (100), 334, 307, 292, 278, 262.

Hemisynthèse de la O-méthylbélémine (**18**).—N-Méthylanolobine (**20**): Obtenue à partir de l'anolobine, **7** avec HCHO 30% et  $\text{NaBH}_4$  quantitativement. N,O-Diméthylanolobine (**21**): Obtenue à partir de **20** avec  $\text{CH}_2\text{N}_2$  quantitativement. O-Méthylbélémine (**18**): 1g de N,O-diméthylanolobine (**21**) dans 25 ml de MeOH et 25 ml de HCHO 30%, est chauffé à 105° sous pression pendant 72 h (21,22). Le produit de la réaction, chromatographié sur colonne (hexane-AcOEt, 95:5), fournit la O-méthylbélémine (**18**) 120 mg: F 137-138° (identique à la O-méthylbélémine obtenue par O-méthylation de la bélémine extraite de *G. schomburgkiana*: ir,  $^1\text{H}$  rnm, sm, ccm).

Oxydation de la O-méthylbélémine (**18**): déhydroguattescine (**15**).—27 mg (0,084 mmol) de O-méthylbélémine (**18**) sont dissous dans quelques ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec, auquel on ajoute du  $\text{NaCO}_3\text{H}$ . On ajoute ensuite goutte à goutte, en agitant, 4 équivalents d'acide *m*-chloro-perbenzoïque à 90%, 66 mg (0,336 mmol) en solution dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec, en maintenant la température à 5° pendant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu, à la température ambiante, 2 h sous agitation. La solution est ensuite lavée avec une solution aqueuse de  $\text{NaCO}_3\text{H}$  à 2% puis avec  $\text{H}_2\text{O}$  distillée, séchée et évaporée à sec. Par ccm préparative (système  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 85:15), on obtient la déhydroguattescine (**15**) (rendement 15%), identique au produit naturel (ccm, ir, sm,  $^1\text{H}$  rnm).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Partie LVII de la série Alcaloïdes des Annonacées: D. Debourges, R. Hocquemiller, A. Cavé, et J. Lévy, *J. Nat. Prod.*, **48** (1985) sous presse.
2. V. Zabel, W.H. Watson, C.H. Phoebe Jr., J.E. Knapp, P.L. Schiff, Jr., et D.J. Slatkin, *J. Nat. Prod.*, **45**, 94 (1982).
3. R. Hocquemiller, S. Rasamizafy, A. Cavé, et C. Moretti, *J. Nat. Prod.*, **46**, 335 (1983).
4. M. Leboeuf, D. Cortes, R. Hocquemiller, et A. Cavé, *Planta Med.*, **48**, 234 (1983).
5. R. Hocquemiller, C. Debitus, F. Roblot, A. Cavé, et H. Jacquemin, *J. Nat. Prod.*, **47**, 353 (1984).
6. A. Takhtajan, "Flowering Plants, Origin and Dispersal," Edinburgh: Oliver and Boyd, 1969.
7. R.E. Fries, "Annonaceae," in: "Die Natürlichen Pflanzenfamilien." Ed. by A. Engler et K. Prantl, 17aII, Berlin: Duncker und Humblot, 1959.
8. W.J. Richter et E. Brochmann-Hanssen, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 203 (1975).
9. F.C. Ohiri, R. Verpoorte, et A. Baerheim Svendsen, *Planta Med.*, **49**, 162 (1983).
10. M. Leboeuf, A. Cavé, P.K. Bhaumik, B. Mukherjee, et R. Mukherjee, *Phytochemistry*, **21**, 2783 (1982).
11. T. Kametani, K. Nyu, S. Ikeda, T. Tominaga, et R. Iwaki, *Yakugaku Zasshi*, **93**, 1116 (1973).
12. S.T. Lu, T.L. Su, T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara, et K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 63 (1976).
13. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275 (1975).
14. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **42**, 325 (1979).
15. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **46**, 761 (1983).
16. F. Roblot, R. Hocquemiller, A. Cavé, et C. Moretti, *J. Nat. Prod.*, **46**, 862 (1983).
17. F. Roblot, R. Hocquemiller, H. Jacquemin, et A. Cavé, *Plant. Méd. Phytother.*, **12**, 259 (1978).
18. R. Hocquemiller, S. Rasamizafy, et A. Cavé, *Tetrahedron*, **38**, 911 (1982).
19. A. Chiaroni, C. Riche, R. Hocquemiller, S. Rasamizafy, et A. Cavé, *Tetrahedron*, **39**, 2163 (1983).
20. D. Cortes, A. Ramahatra, H. Dadoun, et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci. Paris, Série II*, **299**, 311 (1984).
21. N. Mollov et S. Philipov, *Chem. Ber.*, **112**, 3737 (1979).
22. K.M. Kerr et P.J. Davis, *J. Org. Chem.*, **48**, 928 (1983).

Received 30 July 1984