

## ALCALOIDES DES ANNONACÉES, 89<sup>1</sup>: BISBENZYLISOQUINOLÉINES DE *GUATTERIA GUIANENSIS*

Sylvie Berthou, Michel Lebœuf, André Cavé,\*

Laboratoire de Pharmacognosie, UA 496 CNRS, Faculté de Pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

et HÉLÈNE GUINAUDEAU

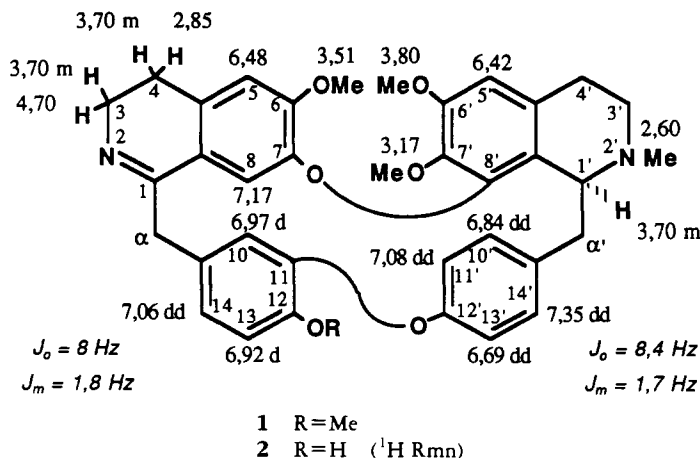
Laboratoire de Pharmacognosie, CEPM, UER des Sciences Médicales et Pharmaceutiques, 49045 Angers Cedex, France

**ABSTRACT.**—Eight bisbenzylisoquinoline alkaloids have been isolated from the stem bark of *Guatteria guianensis* (Annonaceae). One of them, 12-*O*-demethylcoclobine [**2**], is new. The NaBH<sub>4</sub> reduction of **2** afforded (–)-demerarine [**3**] and (+)-sepeerine [**4**] in a 1:2 ratio.

Le genre *Guatteria*, de la famille des Annonacées, est riche en alcaloïdes isoquinoléiques appartenant en particulier au groupe des aporphinoïdes (1). Cependant une espèce de ce genre, *Guatteria megalophylla*, contient des bisbenzylisoquinoléines appartenant au groupe de la curine et de la chondrodendrine (1).

L'étude des écorces de *Guatteria guianensis* (Aublet) R.E. Fries a permis l'isolement de trois types différents de bisbenzylisoquinoléines; l'un de ces groupes présente un pont biphényle en 11-11' et un pont éther en 8-7'; les alcaloïdes possédant ce type structural ont fait l'objet d'une publication antérieure (2). Les autres dimères isolés appartiennent, d'une part, au type structural à trois ponts éther 6-7', 7-8', 11-12', la (+)-apateline, la (+)-telobine, la (+)-déhydro-1,2 apateline et la (+)-déhydro-1,2 telobine et, d'autre part, au type structural à deux ponts éther 7-8', 11-12', la (+)-aromoline, la (+)-daphnoline, la (+)-daphnandrine, la (+)-coclobine [**1**] et la (+)-*O*-déméthyl-12 coclobine [**2**]. Ce dernier alcaloïde est nouveau.

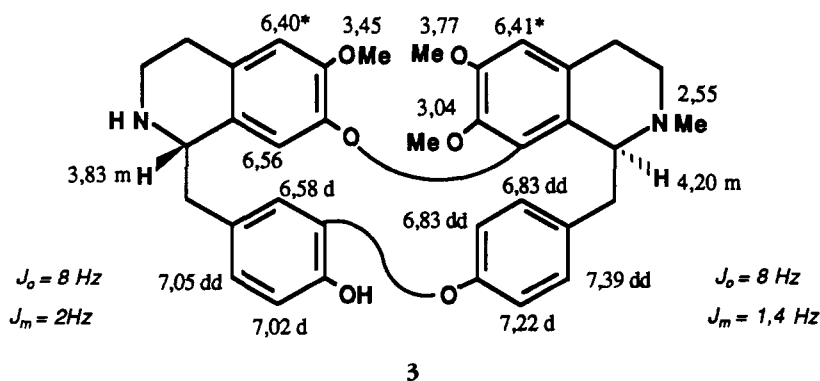
La (+)-*O*-déméthyl-12 coclobine [**2**], alcaloïde phénolique, répond à la formule brute C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> déduite de son sm. Celui-ci présente un pic moléculaire à *m/z* 592 (62%), accompagné du pic de base à *m/z* 591. Le spectre, par ailleurs très simple, présente un pic correspondant à l'ion moléculaire doublement chargé (*m/z* 296), ainsi qu'une fragmentation non négligeable à *m/z* [M – 107]<sup>+</sup> 485 (16%) due à la perte du cycle C'; cette fragmentation est en faveur d'une fonction imine en 2 dans un dimère



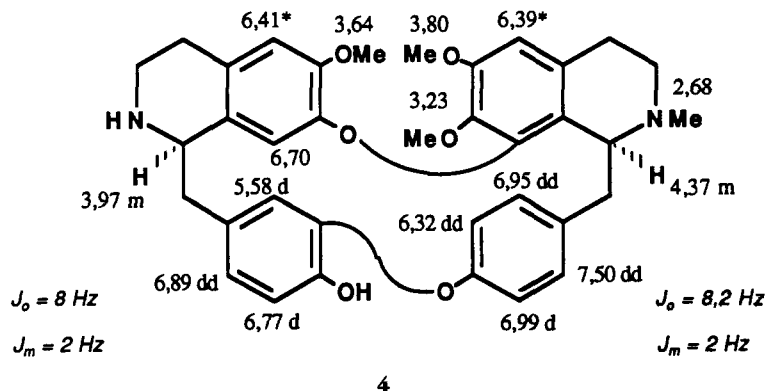
<sup>1</sup>Alcaloïdes des Annonacées, 88: O. Laprévotte, M. Lebœuf, A. Cavé, J. Provost, P. Forgacs et H. Jacquemin, *Plant. Med. Phytother.*, **22** (1988), sous presse.

comportant deux ponts éther en 7-8', 11-12' (3). Le spectre de rmn du  $^1\text{H}$  (indiqué autour de la formule 2) ne présente qu'un seul singulet de trois protons attribuable à un *N*-méthyle (2,60 ppm) et trois singulets dus à trois méthoxyles (3,17, 3,51, 3,80 ppm); leur déplacement chimique permet de les placer respectivement en 7', 6, et 6', le carbone 12 étant porteur de la fonction hydroxyle; en effet, un groupement méthoxyle en 12 résonnerait vers 3,90 ppm (3). Par *O*-méthylation par  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , l'alkaloïde 2 conduit à la (+)-coclobine [1] dont le spectre de rmn présente un quatrième singulet dû à un méthoxyle supplémentaire à 3,95 ppm. La (+)-coclobine [1] accompagne l'alkaloïde 2 dans la plante et a été isolée au cours de ce travail.

La réduction par  $\text{NaBH}_4$  dans MeOH de la (+)-*O*-déméthyl-12 coclobine [2] conduit à deux dérivés hydrogénés identifiés à la (-)-demerarine [3] et à la (+)-sepeerine



[4] [(+)-nor-2 oxyacanthine] de configuration opposée au niveau du carbone 1 (3,4). Ces deux dérivés sont obtenus dans des proportions respectivement de 1/3 et 2/3. Ils présentent un sm identique; le pic moléculaire est à  $m/z$  594, soit supérieur de 2 uma à celui présenté par 2, et le pic de base est constitué par l'ion  $[\text{M} - 1]^+$ . Ce schéma de fragmentation est observé dans le cas des bisbenzyltetrahydroisoquinoléines portant une fonction amine secondaire. Le sm de 3 et de 4 comporte également le pic dû à l'ion  $[\text{M} - 107]^+$  ( $m/z$  487) (3).



Le spectre de rmn du dérivé 3 (indiqué autour de la formule 3) présente les caractéristiques des dimères de configuration (1*S*, 1'*S*) ou (1*R*, 1'*R*) dans le type de pontage de la coclobine (7-8', 11-12') (3). Le signal du méthoxyle en 7' apparaît à 3,04 ppm et celui du méthoxyle porté par le carbone 6 à 3,45 ppm. Le proton en 10 résonne à champ relativement faible (6,58 ppm) sous forme d'un doublet de constante de couplage égale

à 2 Hz. Le singulet attribuable au proton en 8 est à 6,56 ppm. La valeur négative du pouvoir rotatoire confirme la configuration (1*S*, 1'*S*) de ce composé dont les données spectrales correspondent en tous points à celles données pour la (-)-demerarine (3,4).

Le dérivé **4** (dont le spectre de rmn est indiqué autour de la formule **4**) possède les caractéristiques spectrales présentées par les dimères de configuration (1*S*, 1'*R*) ou (1*R*, 1'*S*) (3). Le méthoxyle en 7' résonne dans ce cas à 3,23 ppm, tandis que le signal dû au méthoxyle en 6 apparaît à 3,64 ppm. Un signal isolé en forme de doublet ( $J = 2$  Hz) situé à champ fort (5,58 ppm) est caractéristique du proton porté par le carbone 10 dans ce type de pontage et de configuration. Enfin, le déplacement chimique du proton en 8 (6,70 ppm) est en accord avec ce type de configuration. La valeur positive et élevée du pouvoir rotatoire confirme la configuration (1*R*, 1'*S*) de l'alcaloïde **4** (5); cet alcaloïde a été décrit initialement sous le nom de (+)-sepeerine (4) et correspond à la (+)-nor-2 oxyacanthine. La configuration en 1' de la (+)-*O*-déméthyl-12 coclobine [**2**] est donc bien (1'*S*).

La réduction d'un alcaloïde bisbenzylisoquinoléique porteur d'une fonction imine conduit en général à un dérivé très largement majoritaire, le diastéréoisomère n'étant présent qu'à l'état de traces sinon absent. Dans le cas de la (-)-déhydro-1,2 nor-2 limacusine, la réduction semble stéréospécifique (6). Ceci est également vrai dans le cas des dimères tripontés comme la déhydrotelobine ou la déhydroapateline (7,8). Par contre, l'obtention de deux dérivés en proportions voisines a été observée lors de la réduction de la (+)-coclobine (9). Il faut cependant noter que les études comparatives menées sur différentes méthodes de réduction sont plutôt contradictoires: certains auteurs concluent à la stéréospécificité de la méthode par NaBH<sub>4</sub> (10), alors que d'autres présentent ce procédé comme non sélectif (11).

La réduction des iminobisbenzylisoquinoléines ne semble pas obéir à des règles dépendant de la nature du pontage du dimère; il paraît néanmoins probable que la réduction conduit toujours à la formation de deux isomères, mais en proportions très variables, l'un des stéréoisomères ne pouvant être présent qu'à l'état de traces plus ou moins décelables.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**GÉNÉRALITÉS.**—Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans CHCl<sub>3</sub> à l'aide d'un polarimètre Polartronic I. Les spectres uv sont enregistrés dans le méthanol sur un spectromètre Unicam SP 1800. Les spectres de rmn du <sup>1</sup>H sont réalisés à 200 MHz sur un appareil Bruker SY 200 dans CDCl<sub>3</sub> (TMS 0 ppm).

**MATÉRIEL VÉGÉTAL.**—Le matériel végétal étudié a été récolté à Trois-Sauts (Guyane). Un échantillon est conservé sous le numéro d'herbier HJ 2349 au Centre ORSTOM de Cayenne.

**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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en appareil de Soxhlet après alcalinisation par l'ammoniaque diluée au demi. La solution organique, concentrée, a été épuisée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1%. La solution aqueuse, après alcalinisation par l'ammoniaque, a été extraite par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. L'évaporation du solvant organique a fourni un résidu de 111 g d'alcaloïdes totaux (AT). Un premier fractionnement de ces AT est obtenu par passage sur gel de Sephadex LH 20 [éluant CHCl<sub>3</sub>-MeOH (3:7)]. Chacune des cinq fractions obtenues est chromatographiée sur colonnes de silice (Kieselgel Merck 60 H art. 7736) utilisant comme éluant des mélanges en proportions variables CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH. La purification finale des alcaloïdes est obtenue par des CCM préparatives sur gel de silice (plaques préétalées Kieselgel Merck 60 F-254: éluant mélanges en proportions variables toluène/CHCl<sub>3</sub>/diéthylamine). Parmi les alcaloïdes isolés, huit font l'objet de cette note et appartiennent au groupe des bisbenzylisoquinoléines. Ils ont été obtenus avec les rendements suivants (exprimés par rapport à l'extrait alcaloïdique total): (+)-aromoline (2%), (+)-daphnoline (25%), (+)-daphnandrine (5%), (+)-*O*-déméthyl-12 coclobine [**2**] (2%), (+)-coclobine [**1**] (2%), (+)-apateline (3%), (+)-telobine (5%), (+)-déhydro-1,2 apateline (10%), (+)-déhydro-1,2 telobine (9%).

**(+)-COCLOBINE [**1**].**—Le composé **1**: [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> + 130° ( $c = 0,5$ , CHCl<sub>3</sub>); uv  $\lambda$  max (MeOH) 230 (log  $\epsilon$  4,40), 275 (4,20), 300 (3,80); sm (ie)  $m/z$  (%) [M]<sup>+</sup> 606 (70), 605 (100), 591 (11), 575 (8), 499 (23), 379

(4),  $[M]^{++}$  303 (12), 280 (4); rmn (200 MHz,  $CDCl_3$ ) 2,62 (s, 3H, N-Me 2'), 3,17 (s, 3H, O-Me 7'), 3,53 (s, 3H, O-Me 6), 3,80 (s, 3H, O-Me 6'), 3,95 (s, 3H, O-Me 12), 6,43 (s, H-5'), 6,51 (s, H-5), 6,71 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 2,2$  Hz, H-13), 6,82 (dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J' = 2,2$  Hz, H-10'), 6,91 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J' = 2,2$  Hz, H-13), 7,00 (d,  $J = 2,2$  Hz, H-10), 7,08 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J' = 2,2$  Hz, H-14), 7,11 (dd,  $J = 8,3$  Hz,  $J' = 2,2$  Hz, H-13'), 7,19 (s, H-8), 7,34 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 2,2$  Hz, H-14').

(+)-O-DÉMÉTHYL-12 COCLOBINE [2].—Le composé 2:  $[\alpha]^{20}_D + 220^\circ$  ( $c = 0,25$ ,  $CHCl_3$ ); uv  $\lambda$  max (MeOH) 228 (log  $\epsilon$  3,22), 274 (4,20), 281 (3,80); (MeOH + HCl) 305 (3,60), 344 (3,58); (MeOH + NaOH) 234, 305, 381; sm (ie)  $m/z$  (%)  $[M]^+$  592 (62), 591 (100), 577 (9), 561 (4), 545 (9), 485 (16), 439 (4), 408 (2), 377 (7),  $[M]^{++}$  296 (13); rmn voir formule 2.

(-)-DEMERARINE [3].—Le composé 3:  $[\alpha]^{20}_D - 80^\circ$  ( $c = 0,25$ ,  $CHCl_3$ ); sm (ie)  $m/z$  (%)  $[M]^+$  594 (28), 593 (100), 587 (10), 381 (30), 191 (25); rmn voir formule 3.

(+)-SEPEERINE [4].—Le composé 4:  $[\alpha]^{20}_D + 200^\circ$  ( $c = 0,5$ ,  $CHCl_3$ ); sm (ie)  $m/z$  (%)  $[M]^+$  594 (30), 593 (100), 587 (9), 381 (30), 191 (25); rmn voir formule 4.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur gratitude au Dr. J. Jacquemin (Centre ORSTOM, Cayenne, Guyane) pour la récolte du matériel végétal, au Dr. T. Bécue (S.A.M.M., Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry) pour la réalisation des spectres de masse, et au Dr. A.J. Freyer (Pennsylvania State University, USA) pour l'enregistrement de certains spectres de rmn.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. A. Cavé, M. Leboeuf, et B.K. Cassels, in: "The Alkaloids." Éd. par A. Brossi, Academic Press, New York, 1989, Vol. 35 (sous presse).
2. S. Berthou, A. Jossang, H. Guinaudeau, M. Leboeuf et A. Cavé, *Tetrahedron*, **44**, 2193 (1988).
3. H. Guinaudeau, A.J. Freyer, et M. Shamma, *Nat. Prod. Rep.*, **5**, 477 (1986).
4. K.P. Guha, B. Mukherjee, et R. Mukherjee, *J. Nat. Prod.*, **42**, 1 (1979).
5. B.K. Cassels et M. Shamma, *Heterocycles*, **14**, 211 (1980).
6. M. Lavault, A. Fournet, H. Guinaudeau, et J. Bruneton, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1148 (1986).
7. I.R.C. Bick et S. Sotheeswaran, *Aust. J. Chem.*, **31**, 2077 (1978).
8. M. Leboeuf, M.L. Abouchacra, T. Sévenet, et A. Cavé, *Plant. Med. Phytoter.*, **16**, 280 (1982).
9. K. Ito, H. Furukawa, K. Sato, et J. Takahashi, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **89**, 1163 (1969).
10. Y. Watanabe, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **80**, 166 (1960).
11. Y. Inubushi, Y. Masaki, S. Matsumoto, et F. Takami, *J. Chem. Soc. C*, 1547 (1969).

Received 1 July 1988