

GUATTESCINE ET GUATTESCIDINE, NOUVEAUX ALCALOÏDES
APORPHINIQUES DE Guatteria scandens, ANNONACEES (1)

Reynald HOCQUEMILLER, Sabine RASAMIZAFY et André CAVÉ

Laboratoire de Pharmacognosie, ERA 317, Faculté de Pharmacie
Rue J.B. Clément, 92290 CHATENAY-MALABRY, France

(Received in France 14 December 1981)

Abstract - Two new aporphinic alkaloids, guattescine, 1, and guattescidine, 2, were isolated from Guatteria scandens. Their structure are characterized by a quaternary méthyle at C-6a.

Parmi les nombreux alcaloïdes des écorces du Guatteria scandens (2), deux possèdent une structure aporphinique originale caractérisée par la présence d'un méthyle supplémentaire quaternaire. C'est la détermination de la structure de ces deux alcaloïdes, appelés guattescine, 1, et guattescidine, 2, qui fait l'objet de cette note.

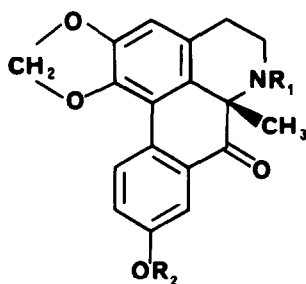
La guattescine, 1, cristallise du méthanol, sous forme de cristaux jaunes, F 160°C, $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ (CHCl₃, C=0,87). L'analyse élémentaire et la spectrométrie de masse permettent de lui attribuer la formule brute C₁₉H₁₇O₄N [SM M⁺ 323 (12%), m/z 309 (23%), 308 (100%), 294 (6%), 280 (5%)]. Le comportement de la guattescine en solution, ainsi que son spectre dans l'ultraviolet, pourraient faire envisager pour cet alcaloïde une structure oxoaporphinique, ce que contredit son action sur la lumière polarisée. Le spectre ultraviolet [EtOH, λ_{max} nm (log ε) 236 (4,14), 265 (4,37), 278 ép. (4,21), 302 (3,96), 324 (3,88), 344 (3,77), 358 (3,72)] ne subit aucun déplacement en milieu alcalin, mais par contre subit un net effet bathochrome en milieu acide [EtOH - HCl, λ_{max} nm

(log ε) 276 (4,45), 368 (3,92), 420 (3,65)]. Le spectre infrarouge présente à 1648 cm⁻¹ une bande d'absorption attribuable à un groupement carbonyle conjugué.

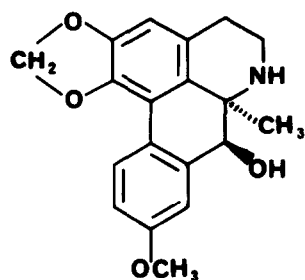
L'examen du spectre de H¹ RMN permet d'envisager pour la guattescine la structure 1. On note les signaux caractéristiques des aporphines substituées en 9 : d à 8,16 ppm, J=9 Hz : proton 11 ; d à 7,43 ppm, J=2,8 Hz : proton 8 ; dd à 6,89 ppm, J=9, J'=2,8 Hz : proton 10. Le noyau A est substitué par un groupement méthylène dioxyle 2d à 6,06 et 6,16 ppm, J=1,5 Hz ; proton 3 résonnant à 6,65 ppm. L'aspect du signal du groupement méthylène dioxyle et l'action sur la lumière polarisée montrent bien que l'on n'a pas affaire à une oxoaporphine. A 3,89 ppm on note le signal attribuable au méthoxyle en 9. L'absence de signal attribuable à un groupe N-méthyle, liée à la présence d'un signal vers 5 ppm, disparaissant par deutériation, montre qu'il s'agit d'une noraporphine. Enfin, on note un singulet intégrant pour 3 protons qui résonne à 1,47 ppm et qui ne peut donc être attribué qu'à un méthyle porté par le carbone sp³ C-6a.



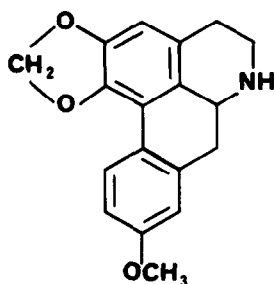
1 R = H
4 R = Ac



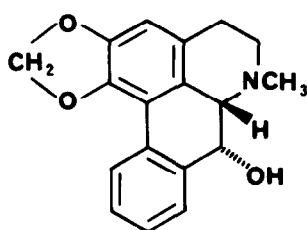
2 R₁ = H ; R₂ = H
6 R₁ = Ac ; R₂ = Ac



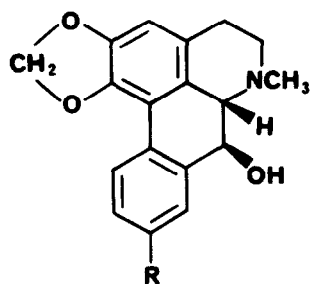
5



3



7



8 R = H
9 R = OCH₃

Mis à part ce signal, le spectre de RMN du proton de la guattescine ressemble beaucoup à celui de la xylopine, 2, enregistré dans CDCl₃ (2). Seul le proton 8 se trouve déblindé de 0,6 ppm en raison de la présence en 7 du groupe carbonyle.

Le spectre de masse de la guattescine est en accord avec cette hypothèse de structure. En effet, on n'observe pas la fragmentation importante à M-1 des noraporphines correspondant à la perte du proton en 6a, mais un fragment d'abondance relative 100% à m/z 308 (M-15) : ceci peut être attribué à la perte du méthyle porté par le carbone en α de l'azote, donnant l'ion immonium.

Le spectre de RMN de ¹³C (Voir Tableau 2) est en accord avec la structure proposée. On note en particulier la présence de deux singulets à 169,5 ppm correspondant au C-7 substitué par un carbonyle et à 72,7 ppm correspondant au C-6a substitué par le méthyle. Le carbone du méthyle aliphatique résonne quant à lui à 34,2 ppm.

Afin de confirmer la structure de la guattescine, deux dérivés ont été préparés, la N-acétylguattescine, 4, et la dihydroguattescine, 5.

La N-acétylguattescine est obtenue par action de l'anhydride acétique en milieu pyridinique. Elle cristallise du méthanol en cristaux jaune vert, F 153°C, [α]_D = +163° (CHCl₃, c=0,5) ; SM : M⁺ 365 (29%), m/z 308, 307, 306 (100%), 304. Le spectre RMN du proton (Voir Tableau 1) est caractérisé par la présence du signal du N-acétyle à 2,17 ppm et le déblindage du signal du méthyle 6a à 1,65 ppm. Par action du borohydrure de sodium sur 1, on obtient un seul produit, l'alcool secondaire, 5, résultant de la réduction du carbonyle en 7. Ce produit de masse M⁺ 325 n'a pu être obtenu cristallisé, [α]_D = +49° (EtOH, c=1), UV [EtOH, λ_{max} nm (log ε), 217 (4,45), 239 (4,21), 283 (4,31), 293 (4,29), 326 ép. (392)], SM M⁺ 325 (100%), m/z 324 (94%), 323 (19%), 308 (29%), 307 (39%), 306 (35%), 296 (17%), 295 (15%), 282 (48%), 253 (24%). Le spectre ¹H RMN (Voir Tableau

1) a été enregistré dans CDCl_3 et C_6D_6 de façon à pouvoir mettre en évidence le proton géminé à l'hydroxyle alcoolique, en effet l'enregistrement dans le C_6D_6 blinde le signal du méthoxyle en 9 de 0,36 ppm, permettant ainsi de distinguer le signal du proton en 7 qui apparaît sous forme d'un singulet à 3,89 ppm, confirmant ainsi la substitution du carbone 6a. On note de surcroît, dans CDCl_3 , un déplacement vers les champs forts des signaux attribués au méthyle 6a (0,32 ppm) et au proton 8 (0,21 ppm) parfaitement en accord avec la suppression de l'influence d'un carbonyle proximal. Le spectre de ^{13}C RMN (Voir Tableau 2) a été comparé à celui de la guattescine, 1, de la xylopine, 3, de l'ushinsunine, 7, de l'olivéroline, 8, et de l'olivéridine, 9 (3). Les valeurs sont en accord avec la structure proposée. Le blindage du signal du carbone 7 (61,4 ppm au lieu d'environ 70 ppm) s'explique par la position α diaxiale de l'OH-7 et du méthyle 6a (4). Ces valeurs sont également en accord avec celles trouvées (Voir Tableau 2) pour les carbones 7 de l'olivéroline, 8, et l'ushinsunine, 7, en 7 (configurations 6aS,7S et 6aS,7R).

Pour déterminer la configuration en 6a de la guattescine, les spectres de dichroïsme circulaire de la guattescine et de la dihydroguattescine ont été enregistrés. L'effet Cotton positif à 235 nm permet de situer le méthyle 6a en position α (5) et d'attribuer à la guattescine, 1, la configuration 6aR. Quant à la dihydroguattescine, 2, elle possède donc la configuration 6aR,7S.

Le second alcaloïde nouveau, la guattescidine, 2, n'a pu être obtenu cristallisé $[\alpha]_D = -165^\circ$ (CHCl_3 , $c=0,6$). La formule brute, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$, est déduite du spectre de masse : M^+ 309 (12%), m/z 295 (19%), 294 (100%), 293 (25%). Le spectre UV [EtOH, λ_{max} nm ($\log \epsilon$) 236 (4,16), 267 (4,40), 302 (3,93), 323 (3,83), 344 (3,75), 358 (3,72) présente en milieu alcalin un

effet bathochrome [EtOH, NaOH, λ_{max} nm ($\log \epsilon$) 286 (4,44), 318 (4,24), 380 (3,94)] suggérant la présence d'un groupement phénol. En milieu acide, le spectre UV de la guattescidine subit un effet bathochrome analogue à celui observé pour la guattescine [EtOH, HCl, λ_{max} nm ($\log \epsilon$) 276 (4,46), 367 (3,92), 420 (3,65)]. Ces différentes données spectrales, ainsi que l'examen du spectre de RMN, rapprochent fortement la guattescidine de la guattescine et permettent de lui attribuer la structure 2. Celle-ci est confirmée par la préparation de son dérivé O,N-diacétylé, 6, et de son dérivé O-méthylé. La diacétylguattescidine, SM : M^+ 393 (33%), m/z 351 (28%), 336 (21%), 335 (52%), 334 (28%), 294 (29%), 293 (90%), 292 (100%), 291 (39%), 290 (17%), 289 (22%), montre en ^1H RMN (Voir Tableau 1) l'apparition de deux singulets de trois protons à 2,16 ppm et 2,32 ppm correspondant respectivement à un acétyle d'amide et à un acétyle d'ester. Le dérivé O-méthylé de la guattescidine obtenu par action du diazométhane présente des données spectrales (SM, RMN, IR, UV) analogues à celles de la guattescine. Toutefois, le sens du pouvoir rotatoire est opposé : $[\alpha]_D = -128^\circ$ (CHCl_3 , $c=0,6$). Pour vérifier la stéréochimie en 6a, l'enregistrement de la courbe de dichroïsme circulaire a été effectué. Tout comme pour la guattescine, les valeurs du θ sont trop faibles pour être prises en compte. Pour cette raison, le dérivé dihydrogéné de la guattescidine a été préparé à partir de quelques mg. Le dérivé pur obtenu par CCM préparative présente en dichroïsme circulaire un effet Cotton négatif à 235 nm montrant ainsi que la configuration en 6a est inverse de celle de la dihydroguattescine.

Guattescine et guattescidine possèdent une structure intéressante. C'est la première fois que des alcaloïdes isoquinoléïques porteurs d'un groupement méthyle en α de l'azote isoquinoléïque sont mis en évidence. L'origine biogénétique de ceux-ci serait intéressante

TABLEAU 1 : Spectre RMN du proton*

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>5**</u>	<u>6</u>
OCH ₂ O 1,2	6,06 2d 6,16 J=1,5Hz	5,9 2d 6,08 2d	6,09 2d 6,16 2d	5,84 2d 5,96 2d	5,33 2d 5,46 2d	6,08 2d 6,15 2d
H ₃	6,65 s	6,53 s	6,63 s	6,40 s	6,39 s	6,68 s
CH ₃ 6a	1,47 s	1,45 s	1,65 s	1,15 s	1,30 s	1,68 s
H ₇	-	-	-	3,86 s	3,89 s	-
H ₈	7,43 d J=2,8Hz	7,43 d	7,27 d	7,22 d	7,60 d	7,31 d
OCH ₃ 9	3,89 s	-	3,85 s	3,78 s	3,42 s	-
H ₁₀	6,89 J=2,8Hz J'=9Hz	6,76 dd	6,89 dd	6,76 dd	6,90 dd	7,15 dd
H ₁₁	8,16 d, J'=9Hz	7,99 d	8,34 d	7,91 d	8,28 d	8,65 d
NaC	-	-	2,17 s	-	-	2,16 s
OAc (9)	-	-	-	-	-	2,32 s

* Spectres de RMN enregistrés sur appareil Varian T60 dans CDCl₃ ; les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million, Réf. TMS=0

** Dans C₆D₆

TABLEAU 2 : Spectre de RMN de ¹³C

	<u>1**</u>	<u>3***</u>	<u>4**</u>	<u>5**</u>	<u>7**</u>
C-1	141,8	140,0	142,1	141,9	142,0
C-1a	115,4*	114,4	-	114,5	115,5
C-1b	116,3*	124,8	-	124,4	122,4
C-2	150,5	144,9	150,2	146,8*	147,3
C-3	106,2	105,3	106,6	107,0	107,9
C-3a	132,8	125,5	133,3	128,0	128,8
C-4	26,4	27,4	26,2	29,6	29,1
C-5	46,3	41,5	46,5	42,5	53,5
C-6a	72,7	51,4	79,3	74,7	67,2
C-7	169,6	35,6	169,0	61,4	66,2
C-7a	144,9	135,2	142,9	145,9*	134,8
C-8	109,5	110,5	109,6	108,8	127,6
C-9	160,1	157,1	159,9	159,7	129,5*
C-10	113,7	111,9	112,6	112,9	130,0*
C-11	128,6	126,6	129,1	128,5	127,9
C-11a	119,6	122,2	119,9	121,4	130,5
OCH ₂ O (C-1) (C-2)	101,2	98,8	101,1	100,5	100,9
N-CH ₃	-	-	-	-	43,5
NCO-CH ₃	-	-	165,1	-	-
NCO-CH ₂	-	-	21,7	-	-
CH ₃ (C-6a)	34,2	-	41,1	22,2	-
OCH ₃ (C-9)	55,4	53,5	55,3	55,1	-

* Les signaux peuvent être inversés

** Spectres de RMN enregistrés sur appareil Brüker WP60 à 15,08 MHz dans CDCl₃

***Spectre enregistré sur appareil Varian CFT20 à 25,2 MHz dans CDCl₃.

à établir. Entre autres hypothèses, on peut envisager leur formation directement à partir de l'acide nor-laudanosoline carboxylique, intermédiaire connu de la biosynthèse des alcaloïdes isoquinoléiques (6). Il est également nouveau de trouver un carbonyle en 7 chez une aporphine naturelle dont le cycle azoté n'est pas aromatisé. Il est enfin étonnant de noter que ces deux alcaloïdes, de structure si voisine, possèdent une configuration inverse en 6a. La valeur absolue de la guattescine, 1, amène à penser que celle-ci n'est pas optiquement pure.

Bibliographie

- (1). Partie XXXIV dans la série "Alcaloïdes des Annonacées" ;
Partie XXXIII :
M. LEBŒUF, A. CAVE, P. FORGACS,
J. PROVOST, A. CHIARONI et
C. RICHE,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I
(sous presse).
- (2). R. HOCQUEMILLER, S. RASAMIZAFY et
A. CAVE,
J. Nat. Products, à paraître.
- (3). L.M. JACKMAN, J.C. TREWELLA, J.L.
MONIOT, M. SHAMMA, R.L. STEPHENS,
E. WENKERT, M. LEBŒUF et A. CAVE,
J. Nat. Products, 42, 439 (1979).
- (4). D.W. HUGHES, H.L. HOLLAND et
D.B. Mac LEAN,
Can. J. Chem., 54, 2252 (1976).
- (5). J.C. CRAIG, S.K. ROY,
Tetrahedron, 21, 395 (1965).
- (6). Biosynthese der Alkaloide, p. 367
ed. K. MOTHES et H.R. SCHÜTTE,
VEB Deutscher Verlag der
Wissenschaften, Berlin, 1969.