

STRUCTURE CRISTALLINE DE LA GUATTESCINE ; REVISION DE STRUCTURE

Angèle CHIARONI et Claude RICHE⁺

Reynald HOCQUEMILLER, Sabine RASAMIZAFY et André CAVÉ⁺⁺

⁺Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.
91190 - GIF-SUR-YVETTE, France

⁺⁺Laboratoire de Pharmacognosie, ERA 317, C.N.R.S.,
Faculté de Pharmacie, 92290 - CHATENAY-MALABRY, France

(Received in UK 30 March 1983)

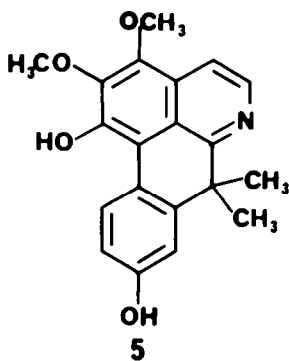
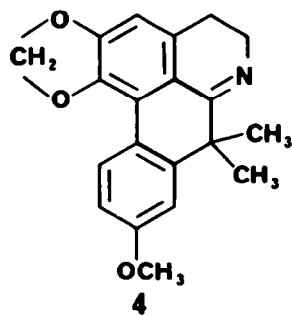
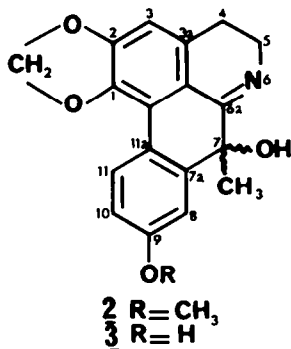
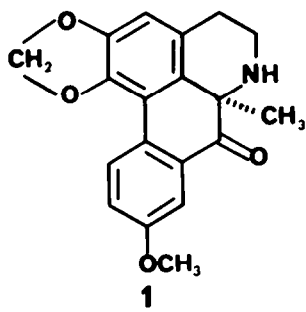
Abstract : Structure of guattescine, an alkaloid isolated from *Guatteria scandens* has been revised by X-ray analysis. The unexpected acetylation of guattescine can be explained by a concerted mechanism involving the imino group.

Une structure de méthyl-6a oxo-7 aporphine 1 a été proposée pour la guattescine, alcaloïde isolé du *Guatteria scandens*, déduite, en particulier de l'examen approfondi de ses spectres de masse et de RMN (¹H et ¹³C)¹. Toutefois, à la suite de l'isolement de certains alcaloïdes de même type à partir d'autres *Guatteria*^{2,3,4}, à côté de la melosmine, 5, ou d'alcaloïdes de type dihydromelosmine, comme la guadiscine 4⁵, nous avons été amenés à reconsidérer la structure de la guattescine et à réenvisager l'hypothèse de structure 2 qui avait été écartée⁶.

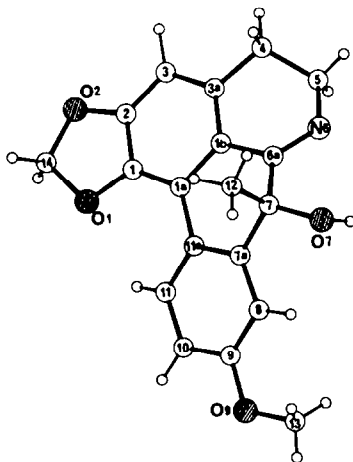
En ¹H RMN, le signal du méthylènedioxyde de la guattescine apparaît sous forme d'un système AB, ce qui exclut *a priori* l'hypothèse d'une molécule plane. Or, en présence d'une fonction imine, comme dans la guadiscine 4, le méthylènedioxyde apparaît sous forme d'un singulet, impliquant donc une certaine planéité ; ce singulet se transforme en système AB, dans la dihydroguadiscine par perte de la planéité. D'autre part, l'aspect des protons en 4 et

5, différents chez guadiscine (2 triplets) et guattescine (multiplet complexe) est défavorable à l'hypothèse de structure 2, ainsi que les déplacements chimiques observés pour les protons 8 et 11 par effet de solvant, avant et après réduction.

L'intensité relativement faible de l'absorption à 1648 cm⁻¹ observée sur le spectre IR de la guattescine est plutôt en faveur d'un groupement imine. Mais l'obtention d'un dérivé acétylé 6, par (Ac)₂O en milieu MeOH-CH₂Cl₂, exclut, *a priori*, la présence d'un hydroxyle alcoolique, de surcroît tertiaire, bien que la valeur de l'absorption du C=O de ce dérivé (1740 cm⁻¹) soit en faveur d'une fonction ester. De plus, la dihydroguattescine, 7, obtenue par réduction (NaBH₄), traitée elle-même par l'anhydride acétique en milieu pyridine, ne conduit qu'à un dérivé monoacétylé, 8, comme dans la guattescine de départ. Toutefois, l'échec de la N-méthylation, tant par le formolborohydrure⁷ que par l'intermédiaire d'une N-formylation⁸, nous a amenés à recourir à la diffraction des rayons X pour lever l'ambiguïté.



Ce dimère, formé par deux molécules de chiralité différente, est racémique⁹.



La guattescine cristallise dans le groupe spatial centrosymétrique $P2_1/n$, avec deux molécules dans l'unité asymétrique de la maille élémentaire. Les distances interatomiques et les angles de valence sont identiques dans les deux molécules indépendantes. On observe par contre quelques différences dans les angles de torsion (Tableau 2) dues probablement aux contraintes cristallines. La molécule de guattescine est représentée en perspective sur la figure.

Cette molécule n'est pas plane : l'angle dièdre entre les deux cycles aromatiques est de $20,5^\circ$. Le groupement méthyle en C-7 est en position axiale, l'hydroxyle en position équatoriale.

Dans le cristal, les deux molécules de l'unité asymétrique constituent un dimère par l'intermédiaire de deux liaisons hydrogène N6-07' et N6'-07 dont les caractéristiques sont :

N-6	...	O-7'	2,824 Å
N-6	...	H-(07')	2,05 Å
N-6'	...	O-7	2,819 Å
N-6'	...	H-(07)	2,05 Å

La guattescine possède donc la structure 2 comportant une fonction imine et, en 1, des groupes géminés méthyle et hydroxyle. Par voie de conséquence, la structure de la guattescidine¹ doit également être révisée, elle correspond à la structure 3. A la suite de l'établissement de ces structures, le comportement de la guattescine et de la dihydroguattescine lors des réactions d'acétylation reste à expliquer. L'acétylguattescine, traitée par la potasse méthanolique normale à reflux, redonne la guattescine de départ alors que, traité dans les mêmes conditions, le dérivé acétylé de la dihydroguattescine reste inchangé, ce qui est en faveur d'un groupe O-acétylé pour 6 et N-acétylé pour 8.

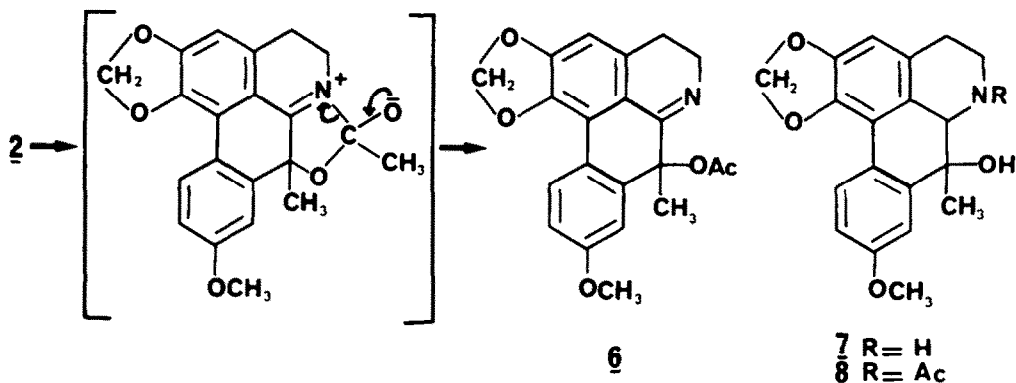
L'acétylation, inattendue, de l'hydroxyle tertiaire de la guattescine

Tableau 1 : Coordonnées $\times 10^4$. Ecart-type moyen sur x : 3, y : 1, z : 2

	x	y	z		x	y	z
C-1	986	238	3001	C-1'	9963	2788	-1538
C-2	1699	593	2500	C-2'	10706	3146	-2013
C-3	3180	586	2087	C-3'	12159	3131	-2463
C-3A	4007	198	2243	C-3A'	12951	2734	-2382
C-4	5662	138	1870	C-4'	14565	2669	-2825
C-5	5885	-322	1446	C-5'	14744	2207	-3240
N-6	5454	-644	2334	N-6'	14338	1885	-2339
C-6A	4256	-552	2931	C-6A'	13158	1979	-1724
C-7	3764	-851	3911	C-7'	12671	1681	-739
C-7A	1987	-914	3819	C-7A'	10898	1628	-809
C-8	1349	-1317	4069	C-8'	10239	1229	-526
C-9	-259	-1368	4052	C-9'	8633	1184	-518
C-10	-1235	-1022	3823	C-10'	7659	1532	-756
C-11	-601	-622	3569	C-11'	8315	1927	-1039
C-11A	1017	-562	3547	C-11A'	9932	1982	-1072
C-1A	1737	-155	3152	C-1A'	10679	2389	-1455
C-1B	3310	-156	2775	C-1B'	12234	2380	-1857
C-12	4201	-639	5091	C-12'	13122	1880	445
C-13	-51	-2127	4445	C-13'	8845	424	-191
C-14	-693	794	3042	C-14'	8436	3366	-1287
O-1	-551	336	3245	O-1'	8459	2899	-1245
O-2	650	932	2437	O-2'	9705	3495	-2009
O-7	4573	-1249	3907	O-7'	13451	1277	-754
O-9	-1005	-1753	4269	O-9'	7891	800	-272

Tableau 2 : Comparaison des principaux angles de torsion ($^{\circ}$).
Ecart-type moyen : $0,2^{\circ}$

O-1	C-1	C-2	O-2	1,6	1,3
C-1	C-2	O-2	C-14	6,6	12,0
C-2	O-2	C-14	O-1	-12,0	-20,3
O-2	C-14	O-1	C-1	12,9	20,9
C-14	O-1	C-1	C-2	-8,9	-13,8
C-6A	C-1B	C-3A	C-4	0,6	3,2
C-1B	C-3A	C-4	C-5	35,2	32,0
C-3A	C-4	C-5	N-6	-55,4	-53,9
C-4	C-5	N-6	C-6A	38,3	39,1
C-5	N-6	C-6A	C-1B	0,5	-0,6
N-6	C-6A	C-1B	C-3A	-21,6	-21,9
C-11A	C-1A	C-1B	C-6A	-7,9	-8,8
C-1A	C-1B	C-6A	C-7	-25,2	-25,1
C-1B	C-6A	C-7	C-7A	47,1	47,2
C-6A	C-7	C-7A	C-11A	-40,7	-40,2
C-7	C-7A	C-11A	C-1A	10,5	-0,2
C-7A	C-11A	C-1A	C-1B	15,6	21,7



peut s'expliquer par la participation de la fonction imine, donnant un intermédiaire acylimine qui forme, avec l'hydroxyle en 7, un cycle à 5 de type oxazolidine¹⁰ dont l'ouverture conduit au dérivé O-acétylé 6. Par contre, la fonction amine secondaire de la dihydroguattescine, 7, s'acétyle aisément,

excluant une réaction de même type pouvant mener à l'acylation concertée de l'hydroxyle en 7.

Remerciements

Nous remercions Sir Derek BARTON, I.C.S.N., Gif-sur-Yvette, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

PARTIE EXPERIMENTALE

Guattescine, 2

Les constantes physiques et données spectrales ont été précédemment publiées¹. En ¹H et ¹³C RMN, les attributions des valeurs suivantes doivent être changées : ¹H RMN : δ ppm 1,47 (3H, s, Me en 7) ; ¹³C RMN : δ ppm 169,6 (C-6a), 72,7 (C-7), 34,2 (Me en 7).

Guattescidine, 3¹

En ¹H RMN, l'attribution de la valeur suivante doit être modifiée : 1,45 ppm (3H, s, Me en 7) ; ¹³C RMN (CDCl₃ + MeOD 5% ; 25,2 MHz, Varian CFT 20) δ ppm, C-1 : 143,4, C-1a : 114,3, C-1b : 117,1, C-2 : 151,8, C-3 : 106,0, C-3a : 133,4, C-4 : 26,0, C-5 : 44,6, C-6a : 172,6, C-7 : 73,1, C-7a : 141,7, C-8 : 111,3, C-9 : 157,9, C-10 : 114,7, C-11 : 129,0, C-11a : 117,9, O-CH₂-O en 1,2 : 101,3, Me en 7 : 33,6.

Acétylation de la guattescine :

O-acétylguattescine, 6

A 15 mg de 2, dissous dans 1 ml de mélange MeOH-CH₂Cl₂, 50-50, est ajouté 1 ml de (Ac)₂O. Après 24 heures à température ambiante, on jette dans l'eau et extrait au CH₂Cl₂. On obtient 17 mg de 6 qui cristallise du MeOH. F : 153° ; $[\alpha]_D^{20} = +163^\circ$ (CHCl₃, c=0,5) ; IR : 1740 cm⁻¹ : OAc ; ¹H RMN : δ ppm 1,65 (3H, s, Me en 7), 2,17 (3H, s, OAc), 3,85 (3H, s, OMe en 7), 6,09 et 6,16 (2H, 2d, J_{AB}=1,5 Hz, O-CH₂-O), 6,63 (1H, s, H-3), 6,89 (1H, dd, J=8,5 Hz, J'=2,5 Hz, H-10), 7,27 (1H, d, J'=2,5 Hz, H-8), 8,34 (1H, d, J=8,5 Hz, H-11) ; ¹³C RMN : δ ppm, C-1 : 142,1, C-2 : 150,2, C-3 : 106,6, C-3a : 133,3, C-4 : 26,2, C-5 :

46,5, C-6a : 169,0, C-7 : 79,3, C-7a : 142,9, C-8 : 109,6, C-9 : 159,9, C-10 : 112,6, C-11 : 129,1, C-11a : 119,9, O-CO-CH₃ : 21,7, O-CO-CH₃ : 165,1, Me en 7 : 41,1, OMe en 9 : 55,3, OCH₂-O en 1,2 : 101,1.

Acétylation de la dihydroguattescine : N-acétyl dihydroguattescine, 8

20 mg de dihydroguattescine sont dissous dans 2 ml de pyridine - (Ac)₂O, 50-50. Après contact 24 heures et traitement habituel, 22 mg de 8 sont obtenus et cristallisent du MeOH. F : 269-270° ; $[\alpha]_D^{20} = +286^\circ$ (CHCl₃, c=1) ; IR : 1640 cm⁻¹ : NAc ; ¹H RMN : δ ppm, 1,13 (3H, s, Me en 7), 2,23 (3H, s, NAc), 3,83 (3H, s, OMe en 9), 5,50 (1H, s, H-6a), 5,93 et 6,03 (2H, dd, J_{AB}=1,5 Hz, O-CH₂-O), 6,47 (1H, s, H-3), 6,82 (1H, dd, J=8,5 Hz, J'=2,5 Hz, H-10), 7,39 (1H, d, J'=2,5 Hz, H-8), 7,97 (1H, d, J=8,5 Hz, H-11).

Hydrolyse alcaline de l'acétylguattescine : 6 → 2

26 mg de 6 sont dissous dans 10 ml de KOH méthanolique N et portés à reflux 15 minutes au bain-marie. Après extraction, 20 mg de produit sont récupérés et identifiés à la guattescine, 2 (CCM, RMN).

Essai d'hydrolyse alcaline de l'acétyl dihydroguattescine, 8

30 mg de 8 ont été traités dans les mêmes conditions (Cf 6 → 2). Après 30 minutes à reflux, le produit 8 a été récupéré intégralement inchangé (CCM, RMN).

Structure cristalline de la guattescine, 2

Les cristaux de guattescine, $C_{10}H_{17}NO_4$, $M^+ 323$, $F : 160^\circ$, appartiennent au système monoclinique, groupe spatial $P2_1/n$, $Z=8$, soit deux molécules indépendantes dans l'unité asymétrique : $a=8,557 (6)$, $b=30,929 (10)$, $c=11,348 (8) \text{ \AA}$, $\beta=91,64 (5)^\circ$, $V=3002,12 \text{ \AA}^3$, $d_c=1,42$. Les intensités ont été mesurées selon la méthode $\theta-2\theta$, sur un diffractomètre Philips PW 1100, utilisant la radiation $K\alpha$ du cuivre ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) et un monochromateur de graphite. Sur un total de 4381 réflexions enregistrées, 3590 répondant au critère $I > 3\sigma(I)$ ont été considérées comme observées. La structure a été résolue par les méthodes directes

(logiciel DEVIN¹¹) et affinée par blocs, par la méthode des moindres carrés (logiciel SHELX 76¹²) minimisant la fonction $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$, jusqu'à une valeur finale du facteur résiduel R , de 0,0573 ; $R_w=0,0527$ avec $w=1/\sigma^2(F_o)$. Tous les atomes d'hydrogène ont été localisés sur une série de Fourier différence et affinés. Les coordonnées finales des atomes C, N, O sont données dans le Tableau 1. Les listes : des coordonnées des atomes d'hydrogène ; des facteurs de température anisotropes des atomes C, N, O ; des distances et angles de valence ; des facteurs de structure observés et calculés, ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Centre, Lensfield Road, Cambridge, England.

REFERENCES

- 1 R. HOCQUEMILLER, S. RASAMIZAFY et A. CAVÉ, *Tetrahedron*, 1982, 38, 911.
- 2 M. LEBŒUF, D. CORTES, R. HOCQUEMILLER et A. CAVÉ, *C.R. Acad. Sc. Paris Série II*, 1982, 295, 191.
- 3 M. LEBŒUF, D. CORTES, R. HOCQUEMILLER et A. CAVÉ, *Planta Medica*, 1983, à paraître.
- 4 R. HOCQUEMILLER, C. DEBITUS, R. ROBLLOT, A. CAVÉ et H. JACQUEMIN, à paraître.
- 5 R. HOCQUEMILLER, C. DEBITUS, F. ROBLLOT et A. CAVÉ, *Tetrahedron Letters*, 1982, 23, 4247.
- 6 Nous remercions le Pr. D.V. SLATKIN, School of Pharmacy, University of Pittsburgh, pour une intéressante discussion à ce sujet.
- 7 S. KUBOTA, T. MATSUI, E. FUJITA et S.M. KUPCHAN, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 516.
- 8 V. du VIGNEAUD et O.J. IRISH, *J. Biol. Chem.*, 1937, 122, 358.
- 9 La guattescine est un mélange de l'isomère dextrogyre et du racémique. Par cristallisations successives le produit racémique a été obtenu pur.
- 10 A. CHIARONI, L. RANDRIAMBOLA, C. RICHE et H.-P. HUSSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5921.
- 11 C. RICHE, 7th European Crystallographic Meeting, Jerusalem, 1982, Abstract p. 25.
- 12 G. SHELDRICK - SHELX 76 - A Program for Crystal Structure Determination, University of Cambridge, England.