

La guattégaumérine, nouvel alcaloïde bisbenzylisoquinoléinique de *Guatteria gaumeri*

Guattegaumerine, New Bisbenzylisoquinoline Alkaloid from *Guatteria gaumeri*

Hélène Dehaussy, Monique Tits et Luc Angenot

Laboratoire de Pharmacognosie, Institut de Pharmacie, Université de Liège

Travail dédié à la mémoire du Dr PIERRE CLERCX, décédé accidentellement le 18.10.1982

Received: November 15, 1982; accepted: January 30, 1983

Key Word Index:

Guatteria gaumeri; Annonaceae; Bisbenzylisoquinoline Alkaloids; Guattegaumerine; Cholesterol-lowering plant.

Abstract

The aqueous-alcoholic extract of the bark of *Guatteria gaumeri* (Mexican Annonaceae) is used for the treatment of cholelithiasis and hypercholesterolemia. Therefore it seems very interesting to perform a phytochemical study of this drug in order to know its composition and to determine, if possible, all the active principles. We describe now the isolation of the main alkaloid named guattegaumerine. This new bisbenzylisoquinoline alkaloid has been assigned structure 1, on the basis of spectroscopic, chemical and chromatographic evidence.

Introduction

Guatteria gaumeri GREENMAN est un arbre de la famille des Annonacées et constitue une des 250 espèces du genre *Guatteria* répandues du Sud du Mexique jusqu'au Brésil y compris [1].

Cet arbre est connu au Yucatan sous le nom vernaculaire maya "Eklemuy". L'écorce du tronc sert à préparer un extrait hydroalcoolique utilisé sous la dénomination de Teinture de Yumel* pour le traitement des cholelithiases et de l'hypercholestérolémie [2, 3, 4].

L'étude de la composition chimique de *Guatteria gaumeri* a permis jusqu'à présent l'isolement de 4 constituants aromatiques: l'asaraldehyde, l' α -asarone, la *trans*-isoélémicine et la *trans*-myristicine [3]. D'autre part, certains tests phytochimiques préliminaires ont révélé la présence d'alcaloïdes dont un nettement majoritaire [4]. Il nous a donc semblé intéressant de poursuivre l'étude des principaux constituants de la teinture susmentionnée, d'autant plus que son efficacité thérapeutique semblait confirmée par les premiers essais du Centre Médical St Martin à Liège [5]. Le présent travail est consacré à l'isolement et à la détermination de structure de l'alcaloïde majoritaire.

Resultats et Discussion

La teinture d'écorces de troncs renferme un alcaloïde principal que nous avons appelé guattégaumérine 1.

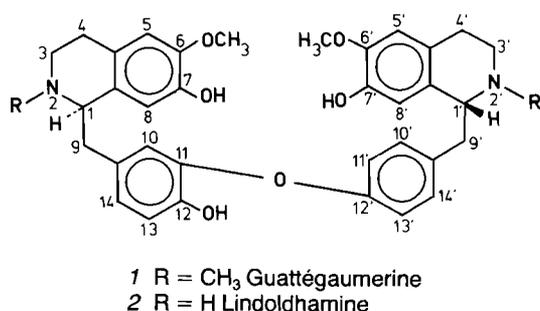
La formule brute $C_{36}H_{40}N_2O_6$ a été déterminée par spectrométrie de masse à haute résolution.

Le spectre UV (avec ses maximums à 227 et 286 nm) est caractéristique des alcaloïdes de la série des bisbenzylisoquinoléines. Le déplacement bathochrome observé en milieu alcalin traduit le caractère phénolique de la molécule dont le spectre IR (KBr) montre par ailleurs une bande à 3400 cm^{-1} , attribuable à un groupement phénolique non associé.

Le spectre RMN indique la présence de 2 méthoxyyles aromatiques à δ 3,81 et 3,82, de deux groupements méthylamino à δ 2,42 et 2,46 et d'un groupe de 11 protons aromatiques situés dans la zone de δ 6,23 à 7,04.

Le spectre de masse est typique de celui d'une bisbenzylisoquinoléine contenant un seul pont éther

* anagramme des 5 lettres terminales du nom vernaculaire



entre les parties benzyles du dimère [6]. En effet, l'ion moléculaire à m/z 596 est particulièrement faible tandis que les 2 fragments isoquinoléiniques identiques ont formé le pic de base à m/z 192 [6].

L'analyse des protons aromatiques sur le spectre RMN permet d'attribuer les signaux à champs plus élevés (6,23; 6,29; 6,47; 6,53 δ) aux protons 8, 8', 5 et 5', d'une part, et le doublet ($J = 2$ Hz) à δ 6,61 au proton 10, d'autre part.

Le mode de substitution et la stéréochimie de la molécule ont été déduits de la similitude des spectres RMN et des courbes de dichroïsme circulaire (DC) de la guattégaumérine et d'une molécule de synthèse épimère de la magnoline et de la berbaminine [7].

L'examen de la courbe de dichroïsme circulaire et des valeurs d'ellipticité moléculaire est particulièrement important pour la détermination de la stéréochimie; l'existence d'un dichroïsme très négatif à 251 nm et 281 nm, et d'une valeur faiblement positive à 251 nm nous a permis de préciser que les deux centres asymétriques (1 et 1') ont une configuration semblable (R).

La guattégaumérine doit avoir une configuration (RR), ce qui en fait un diastéréoisomère de la magnoline (SR) et de la berbaminine (RS). Ceci a pu être confirmé par corrélation chimique entre la guattégaumérine et le produit de méthylation de la lindoldhamine. Rappelons que la lindoldhamine 2 est un alcaloïde précédemment isolé des feuilles de *Lindera oldhamii* (Lauracées) [8]. En effet, l'identité de comportement chromatographique dans différents systèmes ainsi que la similitude des spectres UV et IR suggèrent une identité structurale entre la guattégaumérine et le produit de méthylation de la lindoldhamine (cf partie expérimentale).

La guattégaumérine n'avait jamais été rencontrée au préalable dans la nature et *a fortiori* dans une espèce du genre *Guatteria* mais elle avait été décrite comme dérivé semi-synthétique de la lindoldhamine [8].

Avant la présente étude, les espèces de *Guatteria* étudiées ont permis l'isolement d'alcaloïdes appartenant soit au groupe de l'aporphine soit à la série bisbenzylisoquinoléine à 2 ponts éther reliant les parties isoquinoléine et benzyle.

C'est donc la première fois qu'un alcaloïde de la série bisbenzylisoquinoléine avec un seul pont éther est trouvé dans le genre *Guatteria*.

L'existence de diastéréoisomères et d'analogues de la guattégaumérine dans les familles des Berbériacées, Magnoliacées, Lauracées et Renonculacées constitue un exemple supplémentaire de la parenté chimiotaxinomique entre ces différentes familles et celle des Annonacées à laquelle appartient le *Guatteria gaumeri*.

Nous espérons maintenant pouvoir comparer l'activité hypocholestérolémiante de l'extrait total à celle des substances majoritaires que sont l'asarone et la guattégaumérine.

De surcroît, une éventuelle activité antitumorale devrait également être recherchée pour cette dernière molécule, puisqu'il s'est avéré que certaines bisbenzylisoquinoléines étaient actives dans ce domaine.

Partie Expérimentale

Matériel

Les écorces de troncs de *Guatteria gaumeri* ont été récoltées à Merida, dans le Yucatan (specimen Voucher n° 7071, disponible à l'herbarium IMEPLAM) et ont servi de matière première aux Laboratoires Propulsora Homeopathica, Mirto n° 26, Mexico 4 D.F., pour la préparation de la "Teinture de Yumel".

Pour ce faire, les écorces pulvérisées sont mises à macérer dans l'éthanol 70 %, dans les proportions de 1 partie d'écorce pour 5 parties d'éthanol (v/v), pendant 17 jours, en agitant 3 fois par jour. Au bout de ce délai, la macération est filtrée sur un papier Whatman n° 1.

Extraction et purification de la guattégaumérine

Dans un premier temps, on élimine des substances peu polaires dont l'asarone, par épuisement de 2 litres de teinture, par une quantité équivalente d'hexane. On concentre ensuite la phase hydroalcoolique par évaporation de l'alcool à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. La solution aqueuse est alors acidifiée par l'acide acétique puis filtrée sur papier; le filtrat après alcalinisation par du carbonate de sodium est épuisé par du chloroforme. Après séparation, la phase chloroformique est lavée à l'eau distillée, déshydratée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. L'extrait obtenu (1 g), renfermant les alcaloïdes tertiaires, est soumis à une séparation chromatographique à l'échelle préparative sur silicagel en utilisant le système suivant:

Toluène: 45 - acétone: 45 - éthanol: 7 - ammoniacque concentrée: 3.

La bande alcaloïdique majoritaire, repérée aux UV courts, est éluée par du méthanol et purifiée par passage dans une solution bouillante d'hexane.

Identification et étude structurale

Guattégaumérine 1 C₃₆H₄₀N₂O₆ PM 596 mes 596,2807.

Poudre blanc-jaunâtre. CCM - Rf: 0,28 (dans le système susmentionné).

SM (abondance en % du pic de base): $m/z = 596$ (0,1); 404 (0,3), C₂₅H₂₆NO₄ mes. 404,1878; 192 (100%), C₁₁H₁₄NO₂ mes 192,1040; 177 (19 %).

UV λ nm (ϵ) (MeOH) = 212 (41,760), 227 (31,200), 286 (9,360). λ nm (MeOH + NaOH): 245 et 305.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3400, 1600, 1505, 1370, 1260, 1100, 1020, 870, 825, 760.

RMN¹H (270 MHz) = 7,04 à 6,74 (6 protons aromatiques); 6,61 (d, J = 2 Hz, H₁₀); 6,53 et 6,47 (s, H₅ et H₅); 6,29 et 6,23 (s, H₈ et H₈); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,70 et 3,60 (t, H₁ et H₁); 2,46 (s, 3H, NMe); 2,42 (s, 3H, NMe) (CDCl₃-TMS = 0). DC (MeOH) [θ]₂₈₇ = - 18500; [θ]₂₅₁ = + 2500; [θ]₂₃₅ = - 48000.

Hémisynthèse de 1 à partir de la lindoldhamine 2

A une solution de 2 (20 mg) dans le chloroforme (2 ml), MeOH (2 ml), on ajoute 50 mg de formaldéhyde en agitant. Après 1 heure, le mélange est refroidi dans la glace et traité par un excès de borohydrure sodique ajouté par petites portions. Après avoir agité durant 1 heure supplémentaire, le solvant est évaporé et le résidu repris par l'eau. La phase aqueuse est alors extraite au chloroforme; le produit formé peut finalement être purifié en CCM dans le système susmentionné pour donner un produit semblable à la guattegaumerine 1 (Rendement 80 %). L'identité des 2 produits a été vérifiée à l'aide de divers systèmes chromatographiques (S₁ à S₄) par la technique de l'étalon interne (S₁ = Toluène: 45 - Acétone: 45 - EtOH: 7 - NH₄OH_{conc.}: 3) (S₂ = Hexane: 10 - Methyl-éthyl-cétone: 8 - Diéthylamine: 3) (S₃ = Acétate d'éthyle: 9 - Isopropanol: 7 - NH₄OH_{conc.}: 1) (S₄ = Toluène: 7 - Acétate d'éthyle: 2 - Diéthylamine: 1).

Remerciements

Les auteurs remercient vivement le Prof. S. T. Lu, School of Pharmacy, Kaoshiung Medical College, Taiwan, qui a mis à leur disposition, un échantillon de lindoldhamine.

Bibliographie

- (1) Willis, J. C.: A dictionary of flowering plants and ferns, Cambridge 1973, University Press.
- (2) Sanchez Resendiz, J. et A. Lerdo de Tejada: Ethnopharmacology 6, 239 (1982).
- (3) Enriquez, R. G., M. A. Chavez and F. Jauregui: Phytochemistry 19, 2024 (1980).
- (4) Dehaussy, H., "Guatteria gaumeri - Etude préliminaire d'une nouvelle teinture-mère homéopathique", Mémoire. Certificat d'ho-

méopathie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille (1981).

(5) Clercx, P.: Centre Médical St Martin, Liège 1980-82, Communications personnelles.

(6) De Jongh, D. C., S. R. Shradet et M. P. Cava: J. Am. Chem. Soc. 88, 1052 (1966).

(7) Kametani, T., H. Ida, K. Sakurai, S. Kano et M. Ihara: Chem. Pharm. Bull. 17, 2120 (1969).

(8) Lu, S. T. et I. S. Chen: Heterocycles 4, 1073 (1976).

Adresse: Prof. L. Angenot,
Service de Pharmacognosie,
Institut de Pharmacie de
l'Université de Liège,
Rue Fusch, 5,
B-4000 Liège (Belgique)



Hippokrates

Suchtgefahren in unserer Zeit

Herausgegeben von V. FAUST, Weissenau

1983. 224 Seiten, 5 Abbildungen, 40 Tabellen,
17,8 × 26,5 cm, kartoniert DM 54,—
ISBN 3-7773-0638-X

Erscheint in der Reihe „Compendium Psychia-
tricum“, herausgegeben von V. Faust

Praxisbezogene Übersichtsarbeiten und neue Forschungsergebnisse über Alkoholkrankheit, Medikamentenmißbrauch, Nikotinabusus, Rauschdrogenkonsum und Politoxikomanie — unter besonderer Berücksichtigung der sonst präventiv eher vernachlässigten Suchtformen. Ein inhaltreicher Sammelband von klinisch und praktisch tätigen Ärzten, Psychologen, Sozialarbeitern, Apothekern, Diplom-Pädagogen, Kriminalbeamten u. a. für ihre Kollegen in Klinik, Ambulanz, Praxis, Beratungsstellen, Schulen usw.

Ich bestelle aus dem Hippokrates Verlag Stuttgart durch die Buchhandlung:

..... Expl. FAUST (Hrsg.), Suchtgefahren in
unserer Zeit. DM 54,—
ISBN 3-7773-0638-X

.....
Unterschrift

.....
Name (möglichst Stempel)

.....
Straße

.....
Ort

.....
Datum

(Preisänderung vorbehalten)

Hippokrates Verlag Stuttgart

62