

# NOUVEL IRIDOÏDE DES FRUITS DE *LONICERA ALPIGENA*

F. BAILLEUL

*Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,  
4 avenue de l'Observatoire, F-75270 Paris Cedex 06*

A. M. LEVEAU et M. DURAND

*Laboratoire de Pharmacognosie, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,  
2 bis Boulevard Tonnellé, F-37032 Tours Cedex*

ABSTRACT.—The new iridoid alpigénoside (3) has been found in the fruits of *Lonicera alpigena* L. (Caprifoliaceae), where it is accompanied by the known morroniside (1) and kingiside (2).

Le genre *Lonicera* L. (Caprifoliacées) a déjà fait l'objet de nombreux travaux (1) en particulier dans le domaine des iridoïdes: isolement du loganoside des écorces de douze espèces (2), de quatre iridoïdes du *L. morrowii* A. Gray (3), morroniside et kingiside des fruits, swéroside et sécoliganoside des feuilles et plus récemment de la xylostosidine du *L. xylosteuum* L. (4).

La présence de morroniside ayant été signalée dans les fruits de *L. alpigena* L. (1), il nous a paru intéressant d'approfondir l'étude de la composition en iridoïdes de ces baies. Tel est l'objet de la présente publication.

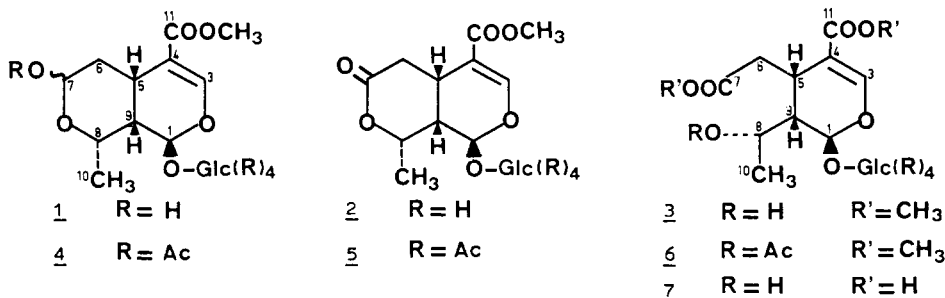
## RESULTATS ET DISCUSSION

Trois iridoïdes majoritaires ont été isolés par chromatographies successives d'un extrait méthanolique de fruits de *L. alpigena*. Deux d'entre eux sont connus: morroniside 1<sup>1</sup> (1, 3, 5, 6) et kingiside 2 (3, 5); leurs structures ont été établies sous forme libre et sous forme peracétylée par leurs constantes physiques et leurs caractéristiques spectrales, puis confirmées par comparaison à des échantillons authentiques.

Le troisième iridoïde isolé est un produit nouveau pour lequel nous proposons le nom d'alpigénoside 3. Sa structure a été établie essentiellement par étude du dérivé peracétylé 6. Le spectre uv présente une absorption à 233 nm caractéristique d'un chromophore de type iridoïde en accord avec le spectre ir. Le spectre de masse en ionisation chimique permet d'observer le pic moléculaire à  $MH^+ = 647$ . Le spectre de rmn du <sup>1</sup>H à haut champ diffère essentiellement de celui du tétraacétylkingiside 5 par la présence de deux signaux supplémentaires: l'un à 3,64 ppm (3H, s) correspondant à un groupement carbométhoxy et l'autre entre 1,96 et 2,07 ppm (3H, s) indiquant la présence d'un cinquième groupement acétyle situé sur la partie non glucosidique. Ceci permet d'envisager pour ce composé la structure 6 différant de celle du tétraacétylkingiside 5 par l'ouverture de la  $\delta$  lactone avec méthylation de la fonction acide carboxylique ainsi formée.

Cette hypothèse a été confirmée et la stéréochimie établie par corrélation chimique. Une saponification de pentaacétylalpigénoside 6 par une solution saturée de baryte méthanolique fournit 7 par perte des cinq groupements acétyle et des deux groupements méthyle en C-7 et C-11; puis une acétylation en milieu pyridiné permet, outre l'acétylation des hydroxyles de la partie osidique, la formation d'une  $\delta$  lactone entre le COOH en C-6 et l'OH en C-8; une méthylation par

<sup>1</sup>En solution le morroniside se présente sous forme d'un mélange des deux isomères 7 $\alpha$  OH et 7 $\beta$  OH (7, 8).



le diazométhane conduit ensuite au tétraacétylkingiside **5** identifié par comparaison à un témoin. L'obtention du tétraacétylkingiside **5** en configuration  $8\beta\text{H}$ —dont le point de fusion,  $f = 164\text{--}165^\circ$ , diffère de celui de l'épimère  $8\alpha\text{H}$ ,  $f = 112\text{--}113^\circ$  (**9**)—confirme la structure et la stéréochimie du pentaacétylalpigénoside **6** (**9**).

L'absence de groupement acétyle sur l'iridoïde naturel correspondant **3** a été établie essentiellement par étude du spectre de rmn du  $^1\text{H}$ .

Lors de la biosynthèse du kingiside et du morroniside à partir de l'aspéruloside, Inouye *et al.* (**8**) ont isolé un composé intermédiaire proche de l'alpigénoside: le dérivé déméthylé en C-7 du pentaacétylalpigénoside; ceci permet donc d'envisager pour cet iridoïde nouveau isolé des fruits de *Lonicera alpigena* un rôle de précurseur dans la biogenèse du kingiside et du morroniside.

## EXPERIMENTAL<sup>2</sup>

**MATÉRIEL VÉGÉTAL.**—Les fruits mûrs de *Lonicera alpigena* ont été récoltés par l'un de nous (A.M.L.) en septembre 1979 au Col du Grand Colombier (altitude: 1500 m)—département de l'Ain (01), France—. Un échantillon est déposé au Laboratoire de Pharmacognosie de la Faculté de Pharmacie, F—Tours.

**EXTRACTION ET ISOLEMENT DES IRIDOÏDES.**—Les fruits frais (180 g) sont extraits par le méthanol, ce qui fournit 8 g d'extrait sec riche en iridoïdes. Des chromatographies successives sur colonne de silice H permettent d'obtenir 60 mg de morroniside **1**, 100 mg de kingiside **2** et 18 mg d'alpigénoside **3**.

**MORRONISIDE (1).**—Non obtenu à l'état cristallisé;  $[\alpha]^{20\text{D}} = -70^\circ$  (MeOH); uv:  $\lambda$  MeOH max nm (log  $\epsilon$ ): 235 (4,06); ir:  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2920, 1740, 1715, 1645; rmn  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,40$  (3H, d,  $J = 8$  Hz, H-10), 3,75 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5,65 (1H, d, H-1), 5,70 (1H, m, H-7), 7,55 (1H, s, H-3). Produit identique à un échantillon authentique de morroniside ( $[\alpha]$ , ccm, ir).

**PENTAACÉTYLMORRONISIDE (4).**—30 mg de **1** fournissent après acétylation un résidu qui, après chromatographie, permet d'obtenir deux composés dont un majoritaire: **4** (32 mg) obtenu à l'état cristallisé (éther);  $f = 151\text{--}152^\circ$ ;  $[\alpha]^{20\text{D}} = -73^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ); uv:  $\lambda$  MeOH max nm (log  $\epsilon$ ): 237,5 (4,02); ir:  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1640; sm (ic):  $m/z$  (%): 634  $\lambda$  ( $\text{MNH}_4$ )<sup>+</sup> (26,3), 617 ( $\text{MH}^+$ ) (14,9), 574 (24,2), 391 (27,7), 331 (63,9), 279 (100), 209 (39,5), 205 (33,1); rmn  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,33$  (3H, d,  $J = 7$  Hz, H-10), 1,39 (1H, m, H-6 ax.), 1,66 (1H, m, H-9), 1,98 à 2,05 (15H, 5s, 5x $\text{COCH}_3$ ), 2,09 (1H, m, H-6 eq.), 2,79 (1H, m, H-5), 3,71 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,91 (1H, qd,  $J = 3$  Hz, H-8), 5,66 (1H, d,  $J = 9$  Hz, H-1), 5,73 (1H, dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 2$  Hz, H-7), 7,44 (1H, s, H-3). Produit identifié à l'isomère  $7\beta\text{H}$  du pentaacétylmorroniside **4** dont le point de fusion est différent de celui de l'isomère  $7\alpha\text{H}$  ( $f = 144\text{--}145^\circ$ ) (**10**). Le second composé minoritaire obtenu est identifié (ccm) à un échantillon de l'isomère  $7\alpha\text{H}$  du pentaacétylmorroniside **4**.

**KINGISIDE (2).**—Non obtenu à l'état cristallisé.  $[\alpha]^{20\text{D}} = -90^\circ$  (MeOH); uv:  $\lambda$  MeOH max nm (log  $\epsilon$ ): 232 (4,03); ir:  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ : 3480, 1745, 1715, 1650; rmn  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,45$  (3H, d, H-10), 3,75 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5,80 (1H, m, H-1), 7,50 (1H, s, H-3). Produit identique à un échantillon authentique de kingiside ( $[\alpha]$ , ccm, ir).

<sup>2</sup>Points de fusion (non corrigés) déterminés sur microscope Reichert. Spectres uv enregistrés sur un spectromètre Unicam sp 800; spectres ir (KBr) sur un Beckman ir 4250; pouvoirs rotatoires sur un Perkin Elmer 241; spectres de masse en ionisation chimique (+  $\text{NH}_3$ ) sur un vg Micromass 70-70F; spectres de rmn du  $^1\text{H}$  sur un Bruker hx 270 (270 MHz, TMS); spectres de rmn du  $^{13}\text{C}$  sur un Varian cft 20 (20 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS).

TÉTRAACÉTYLKINGISIDE (5).—70 mg de 2 fournissent après acétylation 90 mg de 5 obtenu sous forme cristallisée.  $f=164-165^\circ$ ;  $[\alpha]^{20}_D=-91^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); uv:  $\lambda$  MeOH max nm (log  $\epsilon$ ) 233 (4,03); ir:  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1755, 1715, 1655, 1450, 1400; sm (ic):  $m/z$  ( $\zeta$ ): 590  $\lambda$  (MNH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> (3,6), 573 (MH<sup>+</sup>) (15,2), 543 (28,5), 366 (18,9), 331 (100), 209 (50,2), 195 (71,6), 169 (22,7); rmn <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=1,50$  (3H, d,  $J=7$  Hz, H-10), 1,96 à 2,11 (12H, 4s, 4xCOCH<sub>3</sub>), 2,36 (1H, m,  $J=5$  Hz,  $J'=4,5$  Hz,  $J''=3$  Hz, H-9), 2,79 (2H, système AB dédoublé,  $J=17$  Hz,  $J'=8$  Hz,  $J''=5,5$  Hz, H-6), 3,26 (1H, m, H-5), 3,75 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 4,54 (1H, m, H-8), 5,48 (1H, d, H-1), 7,48 (1H, s, H-3); rmn <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=17,6$  (C-10), 26,0 (C-5), 33,0 (C-6), 38,5 (C-9), 51,4 (COOCH<sub>3</sub>), 61,5 (C-6'), 68,1 (C-8), 70,6 (C-4'), 72,1 (C-2'), 72,3 (C-3'), 74,3 (C-5'), 92,6 (C-1), 96,3 (C-1'), 110,6 (C-4), 151,9 (C-3), 165,9 à 170,7 (6xCO).

ALPIGÉNOSIDE (3).—Non obtenu à l'état cristallisé. uv:  $\lambda$  MeOH max nm (log  $\epsilon$ ) 235 (4,02); ir:  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 3300, 2900, 1720, 1680, 1640; rmn <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta=1,50$  (3H, d,  $J=7$  Hz, H-10), 2,60 (2H, système AB dédoublé,  $J=16$  Hz, H-6), 3,60 et 3,65 (2 x 3H, 2s, 2 x COOCH<sub>3</sub>), 7,35 (1H, s, H-3).

PENTAACÉTYLALPIGÉNOSIDE (6).—15 mg de 3 fournissent après acétylation un résidu qui, après chromatographie, permet d'obtenir 20 mg de 6 non obtenu à l'état cristallisé.  $[\alpha]^{20}_D=-95^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); uv:  $\lambda$  MeOH max nm (log  $\epsilon$ ) 233 (4,01); ir:  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1750, 1715, 1655, 1440, 1405; sm (ic):  $m/z$  ( $\zeta$ ): 664  $\lambda$  (MNH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> (27,5), 647 (MH<sup>+</sup>) (13,2), 587 (12,5), 331 (100), 299 (51), 239 (26); rmn <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=1,33$  (3H, d,  $J=6,5$  Hz, H-10), 1,96 à 2,07 (15H, 5s, 5 x COCH<sub>3</sub>), 2,16 (1H, m,  $J=6,5$  Hz, H-9), 2,58 (2H, système AB dédoublé,  $J=16,5$  Hz,  $J'=7,5$  Hz,  $J''=5,5$  Hz, H-6), 3,30 (1H, m, H-5), 3,64 et 3,69 (2 x 3H, 2s, 2 x COOCH<sub>3</sub>), 3,78 (1H, m, H-8), 5,60 (1H, d, H-1), 7,46 (1H, s, H-3).

TRANSFORMATION DU PENTAACÉTYLALPIGÉNOSIDE (6) EN TÉTRAACÉTYLKINGISIDE (5).—15 mg de 6 sont traités par une solution saturée de Ba(OH)<sub>2</sub>/MeOH pendant 12 h. La solution est ensuite amenée à pH 3 à l'aide d'une résine Amberlite IR120 puis filtrée et distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu est ensuite acétylé par Ac<sub>2</sub>O/Py pendant 48 h puis dilué par de l'eau glacée. La solution est distillée sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu est ensuite traité par CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>/éther. Après élimination de l'excédent de réactif, le tétraacétylkingiside 5, qui cristallise de l'éther (6 mg), est identifié par comparaison à un témoin (f-mélange, ccm, ir, rmn du <sup>1</sup>H).

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leurs remerciements au Professeur H. Inouye (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto, Japan) pour l'aimable envoi d'échantillons de morroniside et de kingiside, au Service central de RMN de l'Université Paris V (Professeur B. P. Roques) pour l'enregistrement des spectres de rmn du <sup>1</sup>H et au Service central de RMN de l'Université Paris XI (Professeur A. Rabaron, J. Mahuteau) pour l'enregistrement du spectre de rmn du <sup>13</sup>C.

Received 24 February 1981.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. A. M. Leveau, "Recherches sur des fruits de divers *Lonicera* (Caprifoliacées) et de *L'aucuba japonica* (Cornacées) réputés toxiques", Thèse Doct. es Sc. Pharm., Tours, 1978.
2. V. Plouvier, *C. R. Acad. Sc. Paris*, **253**, 3919 (1964).
3. I. Souzu et H. Mitsuhashi, *Tetrahedron Lett.*, 2725 (1969) et 191 (1970).
4. R. K. Chaudhuri, O. Sticher et T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1045 (1980).
5. L. J. El-Naggar et J. L. Beal, *J. Nat. Prod.*, **43**, 649 (1980).
6. H. Inouye, S. Tobita, Y. Akiyama, K. Ito et T. Shingu, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 846 (1973).
7. K. Bock, S. R. Jensen et B. J. Nielsen, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **30**, 743 (1976).
8. H. Inouye, T. Yoshida, S. Tobita, K. Tanaka et T. Nishioka, *Tetrahedron*, 201 (1974).
9. H. Inouye, T. Yoshida, S. Tobita, K. Tanaka et T. Nishioka, *Tetrahedron Lett.*, 2459 (1970).
10. S. R. Jensen et B. J. Nielsen, *Phytochemistry*, **13**, 517 (1974).