

UN GLUCO-ALCALOÏDE DE CONFIGURATION INHABITUELLE ISOLE DE *PAURIDIANTHA LYALLII*: L'ISOPAURIDIANTHOSIDE

JOEL LEVESQUE, ROSE JACQUESY,*

Faculté de Pharmacie et Laboratoire de Chimie XII (E.R.A. 556), Faculté des Sciences,
Université de Poitiers, France

et CLAUDE MERIENNE

Faculté des Sciences d'Orsay, France

ABSTRACT.—The structure of isopauridianthoside, a compound isolated from the leaves of *Pauridiantha lyallii* Brem., has been determined by spectroscopic methods. This gluco-alcaloid is the C-21 epimer of pauridianthoside. The unusual configuration of the terpenic part of the molecule is discussed. Isopauridianthoside represents the first example of a naturally occurring epimer of secologanoside.

La biogénèse des gluco-alcaloïdes indoliques fait intervenir le couplage d'une unité tryptamine et d'une unité monoterpénique: le sécologanoside (1,2) dont la configuration des carbones asymétriques est α, α, β (3).

L'étape initiale de la formation des alcaloïdes indolomonoterpéniques de la famille des hétéroyohimbines est l'hydrolyse enzymatique du gluco-alcaloïde conduisant à un aglycone instable qui s'ouvre et se recyclise pour former les divers épimères isolés dans les plantes (2,4).

En l'absence de l'étape initiale de l'hydrolyse enzymatique, la partie monoterpénique doit conserver sa stéréochimie initiale. Effectivement les nombreux gluco-iridoïdes, gluco-alcaloïdes¹ reportés dans la littérature possèdent les mêmes configurations que le sécologanoside (5-9).

Dans le présent mémoire nous décrivons l'isolement et la détermination de la structure d'un gluco-alcaloïde isolé de *Pauridiantha lyallii* Brem. et possédant une unité monoterpénique de configuration inhabituelle.

RESULTATS

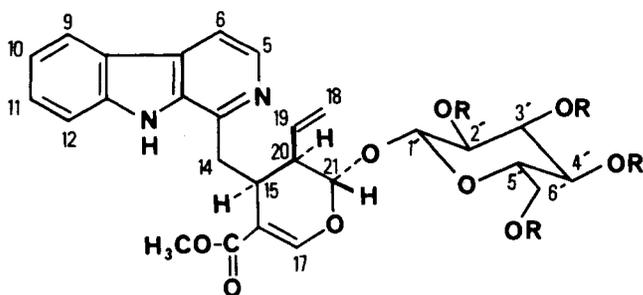
A coté des gluco-alcaloïdes précédemment isolés des feuilles de *Pauridiantha lyallii*, le lyalosite **1a** (10), les alcoyls lyalosite (8), le pauridianthoside **2a** (11) nous avons isolé après acétylation, un gluco-alcaloïde minoritaire (0.002%), l'isopauridianthoside **3a** dont la structure a été déterminée (fig. 1).

Les spectres ultra-violet et infra-rouge du composé **3b** sont tout à fait analogues à ceux décrits (11) pour le pauridianthoside **2b**. De même les spectres de masse de ces composés présentent des fragmentations caractéristiques à partir d'un pic moléculaire à 708 um: pics à 377 et 361 (aglycone), 331 (glucose acétylé), 167 (β -carboline). L'absence d'un fragment à 182 um (harmane) confirme la fonctionnalisation du méthylène en position 14 présent dans le lyalosite **1** et ses dérivés alcoylés (8).

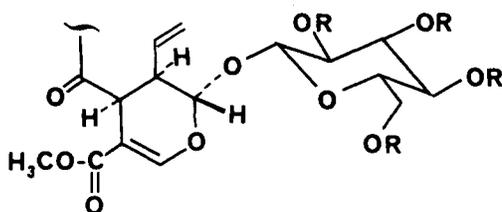
Résonance magnétique nucléaire du proton. Le tableau 1 montre que les déplacements chimiques et les constantes de couplage des protons résonnant à champs faibles (proton de la β -carboline et H-17) sont tout à fait comparables, ce qui confirme l'identité de cette partie des molécules.²

¹La configuration proposée pour le lyalosite et le pauridianthoside dans la référence (17) doivent être modifiées (8, ce travail).

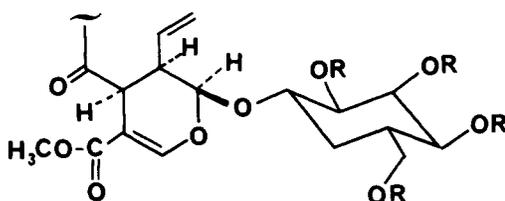
²L'addition de benzène dans le deutéro-chloroforme (25%) se traduit par des déplacements vers les hauts champs, différents pour chacun des protons aromatiques et permet l'individualisation des signaux attribués à chacun de ces protons. Le proton vinylique en position 17 n'est pas affecté par cet effet de solvant.



- 1a:** R=H lyaloside
1b: R=Ac acetyl lyaloside



- 2a:** R=H pauridianthoside
2b: R=Ac acetyl pauridianthoside



- 3a:** R=H isopauridianthoside
3b: R=Ac acetyl isopauridianthoside

FIGURE 1

Par contre, les déplacements chimiques et/ou les constantes de couplage des protons de la partie terpénique sont très différents dans les spectres de l'acétyl pauridianthoside **2b** et de l'acétyl isopauridianthoside **3b** (tableau 1).

On observe pour le pauridianthoside, des constantes de couplage J_{15-20} et J_{20-21} analogues à celles reportées pour le lyaloside et correspondant à une configuration des hydrogènes en position 15, 20 et 21 α, α, β . Ces valeurs sont proches de celles observées pour l'akuammigine (12).

Par contre les constantes de couplage correspondantes observées dans l'isopauridianthoside, beaucoup plus faibles (tableau 1), ne sont compatibles qu'avec une configuration α, α, α , analogue à celles observées pour la 3-isoraunicine. Le cycle terpénique, relativement flexible par suite de la présence de 2 carbones sp^2 et d'un oxygène, permet aux 3 hydrogènes en position 15, 20 et 21 d'être pratiquement éclipsés. La projection de Newman (fig. 2B) effectuée le long de l'axe C-20-C-21 montre que l'oxygène de la liaison hétérosidique est alors proche de la double liaison vinylique dont les hydrogènes devraient être déblindés par rapport à ceux du pauridianthoside, ce qui est observé (tableau 1), les protons en position 18 étant normalement plus affectés que le proton en position 19.

TABLEAU 1. Déplacement chimique des protons en τ en ppm a 250 MHz (CDCl_3 , TMS) $\delta=0$.

1H	Pauridianthoside 2b	Isopauridianthoside 3b
5	8,54	8,46
6	8,12	8,11
9	8,12	8,13
10	7,24	7,30
11	7,52	7,60
12	7,52	7,70
15	5,44	4,90
17	7,58	7,68
18a	4,96	5,45
18b	4,63	5,28
19	5,56	5,86
20	3,53	3,61
21	5,48	5,28
COOMe	3,68	3,69
1'	4,96	4,86
2'	5,08	4,70
3'	à	5,10
4'	5,34	4,90
5'	3,76	3,60
6'a	4,34	4,34
6'b	4,14	3,97
Ac	2,03	1,98
	2,05	2,04
	2,12	2,37

Inversement l'hydrogène en position 15 et l'oxygène de la liaison hétérosidique se trouvent, dans le pauridianthoside, en position approximativement 1-3 diaxiale (fig. 2A). Dans ce composé, l'hydrogène en position 15 devrait donc être plus déblindé que l'hydrogène correspondant de l'isopauridianthoside. Une différence de 0,54 ppm est effectivement observée (tableau 1).

L'attribution des signaux des protons en position 15 et 21 dans le spectre de l'acétyl pauridianthoside **2b** a été faite par comparaison avec les signaux correspondants de l'acétyl lyaloside **1b** (8) qui ont été différenciés, sans ambiguïté dans ce dernier, en raison du couplage du proton en position 15 avec les protons méthyléniques en position 14. On observe, dans les spectres des composés **1b** et **2b**, les mêmes constantes de couplage J_{15-20} et J_{20-21} ; de plus, le doublet du proton en position 21 présente, dans les deux composés, le même élargissement dû à un couplage en MJ_{21-17} . Dans le spectre de l'acétyl isopauridianthoside, par contre, nous observons un faible couplage allylique J_{15-17} (0,6 Hz) (13), mais pas de couplage J_{17-21} , l'angle dièdre entre ces deux hydrogènes étant de l'ordre de 70° .

Dans les dérivés du sécologanoside (iridoïdes, gluco-alcaloïdes), les protons en posi-

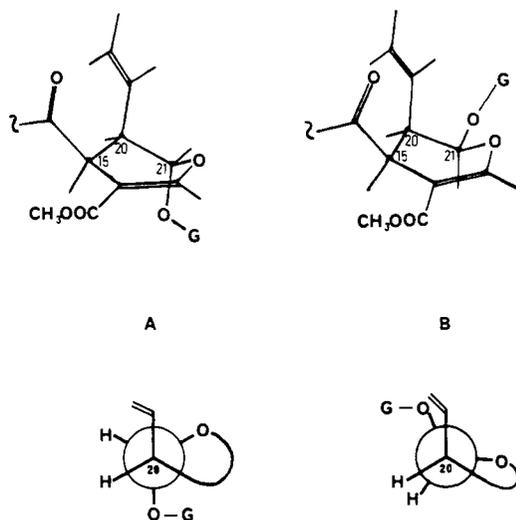


FIGURE 2. Modèles de Dreiding et projections de Newman de la partie terpénique du pauridianthoside **2** (A) et de l'isopauridianthoside **3** (B).

tion 2', 3' et 4' du glucose, acétylé ou non, résonnent sous forme d'un massif complexe dont les éléments sont difficilement interprétables, même à 250 MHz. C'est ce que nous observons, aussi bien dans le cas du lyaloside (8) que dans celui du pauridianthoside (tableau 1). L'inversion de configuration en position 21 dans l'isopauridianthoside se traduit, comme nous l'avons vu, par un changement dans la position relative des substituants possédant une forte anisotropie diamagnétique. La conséquence en est une individualisation des signaux de tous les hydrogènes glucosidiques de l'acétyl isopauridianthoside **3b** qui peuvent être alors identifiés, ainsi que les constantes de couplage correspondantes, par irradiation séquentielle en commençant par le proton 1' qui résonne sous forme de doublet de constante de couplage $J_{1'-2'} = 8$ Hz caractéristique d'un β -D-glucose. On note également, en ce qui concerne cette partie de la molécule, le déplacement important vers les champs faibles d'un des groupements acétyles, que nous n'avons pas identifié (tableau 1).

Etant donné le nombre important de groupes anisotropes présents dans la molécule, il est impossible de déterminer précisément l'origine des effets observés sur le déplacement chimique des protons de la partie osidique. On peut cependant mentionner que l'hydrogénation spécifique de la double liaison C-18-C-19 de l'isopauridianthoside n'affecte pratiquement pas les déplacements chimiques de ces protons.

Résonance magnétique nucléaire du carbone 13. Nous avons procédé à l'attribution non ambiguë de chacun des signaux des carbones non quaternaires par la méthode de corrélation entre les spectres du proton et du carbone 13 (14).

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 2. Comme attendu, les variations de déplacement chimique sont peu significatifs pour les parties β -carboline et glucosidique des deux isomères. Plus surprenantes sont les faibles variations observées pour la partie monoterpénique dont les carbones apparaissent peu affectés par le changement de configuration en position 21.

CONCLUSION

L'isolement d'un gluco-alcaloïde indolique dans lequel la partie terpénique possède un carbone asymétrique de configuration inverse par rapport à celle des composés isolés jusqu'à présent (position 21 des gluco-alcaloïdes, position 1 des iridoïdes), pose le problème de la biogénèse de ce nouveau type de substances.

TABLEAU 2. Déplacement chimique des carbones rmn du ^{13}C A 62,86 MHz (CDCl_3 , TMS) $\delta=0$.

C	2b	3b
2	135,36	135,82
3	141,09	141,71
5	138,21	137,52
6	121,55	121,71
7	120,52	120,62
8	131,32	131,67
9	119,03	118,79
10	120,52	120,41
11	129,05	129,12
12	112,12	112,59
13	135,02	134,79
14	201,78	199,45
15	38,99	41,64
16	108,96	106,51
17	150,89	151,21
18	119,55	118,13
19	132,53	134,79
20	42,42	41,39
21	95,82	95,04
COOMe	51,40	51,64
COOMe	167,00	167,29
1'	95,94	95,28
2'	70,69	70,52
3'	72,61	73,47
4'	68,18	67,73
5'	72,28	72,28
6'	61,71	61,69
Ac	20,69	21,64
	20,57	20,76
	20,57	20,76
	20,14	20,61

Il est bien connu maintenant que l'action de la β -glucosidase, sur, par exemple la strictosidine (1,2), fournit intermédiairement un dialdéhyde instable dont le groupe carbonyle en position 21 se condense d'abord avec l'azote en position 4 pour construire le cycle D des hétéroyohimbanes. Lorsque le cycle C est insaturé, comme c'est le cas pour les dérivés de l'harmane, cette condensation n'est plus possible et le dialdéhyde intermédiaire se recyclise en hémicétal avec isomérisation de la double liaison vinylique en éthylidène (15,16) (fig. 3).

Nous avons effectivement vérifié que l'action de la β -glucosidase sur le lyaloside la fournit un hémicétal possédant une fonction éthylidène (17). Il semble donc peu probable que la biogénèse de l'isopauridianthoside puisse s'expliquer par une hydrolyse en-

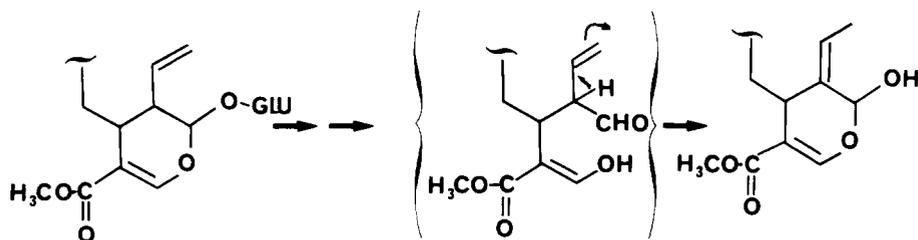


FIGURE 3

zymatique du glucoside suivie d'une épimérisation en position 21 après ouverture et recyclisation du cycle monoterpénique et se terminant par une glycosylation enzymatique *in vivo* de la génine. On s'attendrait alors à la formation d'un éthylidène glucoalacaloïde. On peut noter que quelques éthylidène iridoïdes ont été isolés et caractérisés récemment (18).

Une autre hypothèse impliquerait deux voies métaboliques parallèles à partir de l'iridodial; la voie principale conduisant au sécologanoside (19), et une voie très minoritaire conduisant à un isosécologanoside (fig. 4), non encore isolé, précurseur de l'isopauridianthoside.



isosécologanoside

FIGURE 4

Des études complémentaires sont à l'évidence nécessaires pour expliquer la biogenèse, dans *Pauridiantha lyallii*, de l'isopauridianthoside.

PARTIE EXPERIMENTALE

ANALYSES SPECTROSCOPIQUES.—Les spectres uv ont été effectués dans l'éthanol sur appareil Beckman et les spectres ir dans le KBr sur appareil Beckman.

Les spectres de masse ont été effectués en ionisation chimique (NH₃) et en impact électronique sur appareil VG Micromass 30 F à 70 eV.

Les spectres *rmn* du proton ont été effectués dans le deutéro-chloroforme à 250 MHz sur appareil Cameca avec transformée de Fourier et les spectres de *rmn* du carbone 13 sur le même appareil à 62,86 MHz.

L'extraction a déjà été décrite dans notre précédente publication (8).

SEPARATION.—*Acétylation*.—L'acétylation de la fraction contenant l'isopauridianthoside, est effectuée à température ambiante pendant 24 h par un mélange de pyridine et d'anhydride acétique redistillée. Après évaporation sous vide le résidu est chromatographié sur colonne de silice (H 60 Merck) et élué par le chloroforme-méthanol (98:2), le dérivé acétylé **3b** cristallise en fines aiguilles blanches dans le mélange éther-méthanol. Le point de fusion est pris sur microscope Reichert, *pf* = 167-169°C; uv (EtOH) λ_{max} (ϵ): 218 (4,56), 284 (4,17) et 382 (3,80); ir (KBr): ν_{max} , cm⁻¹: 1760, 1745, 1715; sm: *m/z* 708, 377, 361, 167; *rmn* du proton (tableau 1); *rmn* du carbone 13 (tableau 2). Les spectres de découplage JC-H ont été effectués selon la méthode décrite par Werhli et Wirthlin (14) avec un pas de 200 Hz.

Hydrogénation catalytique. L'acétate **3b** (5 mg) est mis en solution dans l'éthanol et en présence de Pt O₂ sous atmosphère d'hydrogène pendant 12 h, puis la solution est filtrée sur silice et évaporée. Le résidu (5 mg) est chromatographié sur plaque de silice fine (G60 Merck) avec le mélange chloroforme-méthanol (98:2). Le produit majoritaire est l'acétate d'isopauridianthoside hydrogéné en 18-19; sm: *m/z* 710, 377, 363, 167; *rmn* du proton (250 MHz, CDCl₃): δ = 1,24 (t, CH₃ 19); 1,60 (m, CH₂ 18); 1,97 1,99; 2,05; 2,38 (4s, OCOCH₃); 2,70 (m, 20); 3,68 (s, COOCH₃); 3,94 (m, 6'b); 4,16 (dd, 6'a); 4,70 (dd, 2'); 4,78 (s, 15); 4,86 (d, 1'); 4,92 (dd, 4'); 5,08 (dd, 3'); 5,22 (s, 21); 7,30 (dd, 10); 7,60 (dd, 11); 7,64 (d, 12); 8,08 (d, 6); 8,12 (d, 9); 8,41 (d, 5); 10,32 (s, NH).

BIBLIOGRAPHIE

1. J. Stockigt, H.P. Husson, C. Kan-Fan, et M.H. Zenk, *Chem. Comm.*, 164 (1977).
2. J. Stockigt, M. Rueffer, M.H. Zenk, et G.A. Hoyer, *Planta Med.*, **33**, 188 (1978).
3. G.A. Cordell, *Lloydia*, **37**, 219 (1974).
4. A.R. Battersby, A.R. Burnett, et P.G. Parsons, *Chem. Comm.*, 1193 (1969).
5. S.R. Jensen, B.J. Nielsen, et R. Dahlgren, *Bot. Not.*, **28**, 148 (1975).
6. H. Inouye, Y. Kabeda, S. Uesato, K. Uobe, T. Hashimoto, et T. Shingu, *Tetrahedron Lett.*, 1059 (1980).

7. The Alkaloids, Chemistry and Physiology, Vol. 17. Ed. by R.H.F. Manske, Academic Press, New York, 1979.
8. J. Levesque, R. Jacquesy et J.P. Foucher, *Tetrahedron*, **38**, 1417 (1982).
9. L.J. El-Naggar, Thèse de Doctorat, Ohio State University, 1980.
10. J. Levesque, J.L. Pousset, et A. Cave, *C.R. Acad. Sci., Sér C*, **280**, 593 (1975).
11. J. Levesque, J.L. Pousset, et A. Cave, *Fitoterapia*, **48**, 5 (1977).
12. M. Lounasmaa et S.K. Kan, *Tetrahedron*, **36**, 1607 (1980).
13. S. Uesato, E. Ali, H. Nishimura, I. Kawamura, et H. Inouye, *Phytochemistry*, **21**, 353 (1982).
14. F.W. Werhli et T. Wirthlin, *Interprétation of Carbon-13 NMR, Spectra*, Heyden, London, 1976.
15. R.T. Brown, C.L. Chapple, et A. Charalambides, *Chem. Comm.*, 756 (1974).
16. R.T. Brown, C.L. Chapple, R. Platt, et H. Spencer, *Chem. Comm.*, 929 (1974).
17. J. Levesque, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Poitiers, 1977.
18. K. Inouye, T. Tanashi, H. Inouye, F. Murai, et M. Tagaeva, *Phytochemistry*, **21**, 359 (1982).
19. H. Inouye, S. Ueda, et S. Uesato, *Phytochemistry*, **16**, 1669 (1977).

Received 11 August 1982