

## OXYMITRONE ET 9a-O-MÉTHYL-OXYMITRONE, NOUVEAUX DÉRIVÉS HEXAHYDROXANTHÉNIQUES ISOLÉS DE OXYMITRA KINGII

P. RICHOMME,\*

*Laboratoire de Pharmacognosie, C.E.P.M., U.F.R. des Sciences Médicales et Pharmaceutiques,  
16, Bd. Daviers, 49000 Angers, France*

S. SINBANDHIT,

*C.R.M.P.O., Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France*

B. DAVID,

*I.C.S.N., 91190 Gif-sur-Yvette, France*

A. HAMID A. HADI,

*Department of Chemistry, The University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia*

et J. BRUNETON

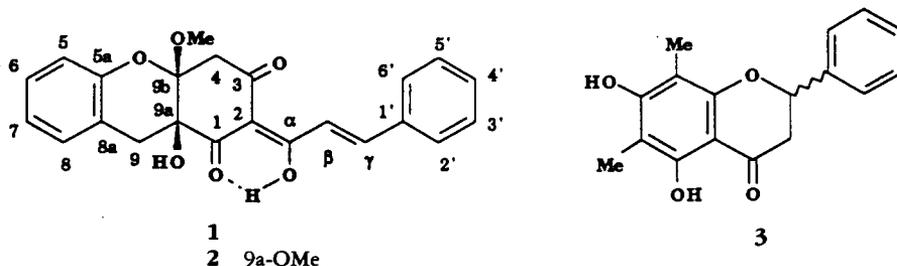
*Laboratoire de Pharmacognosie, C.E.P.M., U.F.R. des Sciences Médicales et Pharmaceutiques,  
16, Bd. Daviers, 49000 Angers, France*

ABSTRACT.—(±)-Oxymitrone [1] and (±)-9a-O-methyl-oxymitrone [2] were obtained from *Oxymitra kingii* and shown to be new natural hexahydroxanthenic derivatives.

Le genre *Oxymitra* (syn. *Friesodielsia*), au sein de la grande famille pantropicale des Annonacées, appartient à la tribu des Mitrephorées, sous-famille des Annonoïdées. Dans le cadre d'un programme de collaboration C.N.R.S., Université de Malaisie, sur les plantes de la forêt malaise, nous avons eu l'occasion d'étudier la composition chimique d'*Oxymitra kingii* J. Sinclair, récolté par l'un d'entre nous à Kuala Lipis, dans le district de Pahang-Malaisie.

Une étude préliminaire des alcaloïdes de cette espèce a déjà démontré la présence de dérivés isoquinoléiques, essentiellement de types aporphinique et protoberbérinique.<sup>1</sup> L'extrait hexanique obtenu à partir des mêmes écorces de tiges nous a de plus permis de caractériser, à côté d'une flavanone précédemment décrite, le déméthoxymatteucinol [3], deux nouveaux dérivés polyphénoliques originaux pour lesquels nous proposons les noms de (±)-oxymitrone [1] et de (±)-9a-O-méthyl-oxymitrone [2], et dont nous décrivons ici les caractéristiques structurales.

La formule brute en  $C_{23}H_{20}O_6$  du composé majoritaire 1 ( $[\alpha]_D^{20}$  ( $c = 1, CHCl_3$ ); pf 174°) est déduite de son spectre de masse haute résolution (calculé 392,12598;



<sup>1</sup>M.C. Chalandre, travaux non publiés.

trouvé 392, 1251). Les bandes d'absorption à 3520, 1670, et 1630  $\text{cm}^{-1}$  du spectre ir suggèrent la présence au sein de la molécule d'un système 1-3 dicétoénolique, ce que confirme en  $\text{rmn}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, Figure 1) la présence d'un singulet élargi d'un hydrogène à 18,46 ppm caractéristique d'un hydroxyle énolique chélaté (1). Deux protons éthyléniques apparaissent aussi très déblindés à 8,18 (d,  $J = 16,0$  Hz) et 7,99 ppm (d,  $J = 16,0$  Hz), d'une façon analogue à celle rencontrée dans le cas des hydrogènes *E*-cinnamyliques des chalcones (2). Quatre protons méthyléniques sont également localisés sous forme de deux systèmes AB individualisés à 3,00 et 3,54 ppm (2d,  $J = 16,0$  Hz) d'une part, 3,21 et 3,23 ppm (2d,  $J = 18,0$  Hz) d'autre part. Neuf protons aromatiques résonnent enfin entre 6,75 et 7,65 ppm, un méthoxyle aliphatique à 3,47 ppm alors que le singulet du proton échangeable d'un hydroxyle peut être caractérisé à 1,59 ppm.

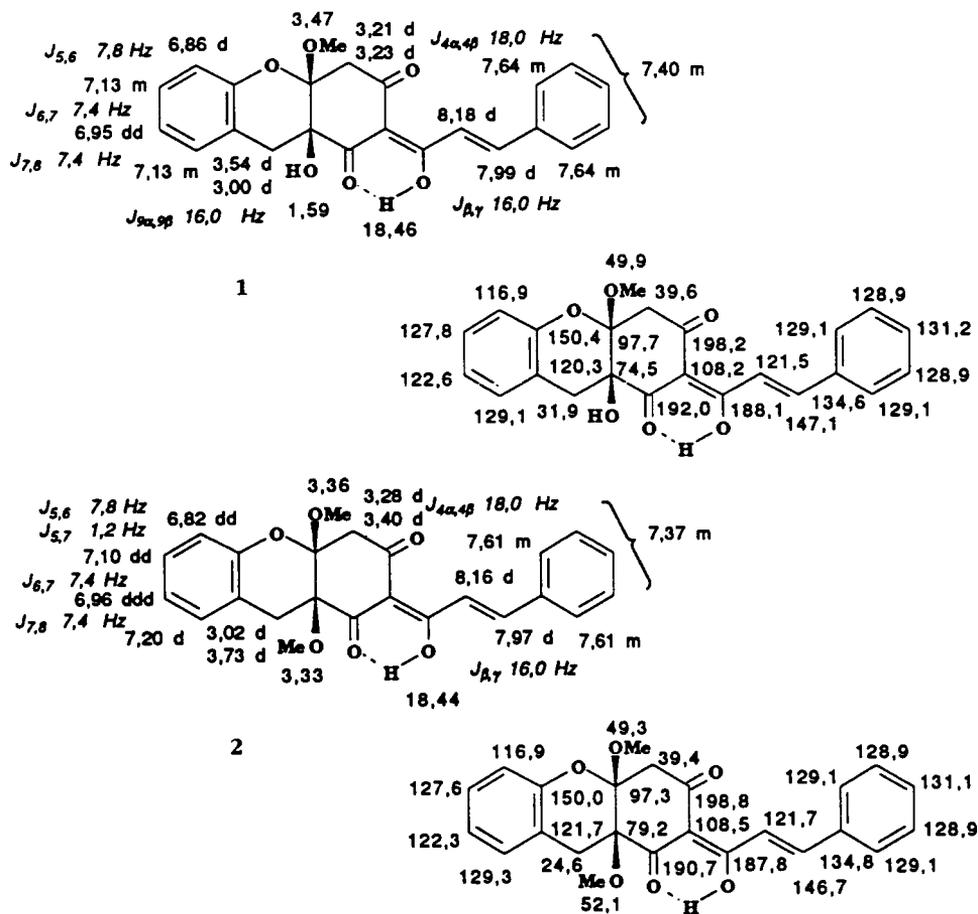


FIGURE 1. RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **1** et **2**.

Le système 1-3 dicéto-énolique est définitivement identifié par la  $\text{rmn}$  du  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) qui confirme l'existence de deux carbonyles ( $\delta$  192,0 et 198,2 ppm) et d'un carbone énolique ( $\delta$  188,1 ppm) dans le squelette de **1**. L'atome d'oxygène restant semble de plus engagé dans une liaison de type cétalique puisque deux carbones quaternaires que l'on peut supposer éléments de cette fonction apparaissent à 97,7 et 150,4 ppm tandis que le spectre ir présente à 1260  $\text{cm}^{-1}$  l'absorption caractéristique du vibreur associé.

L'ensemble de ces résultats conduit ainsi à envisager pour le dérivé **1** une structure d'hexahydroxanthène méthoxylé et hydroxylé, porteur de deux fonctions carbonyle en positions 1 et 3 et substitué en 2 par un groupement  $\alpha$ -hydroxycinnamylidène. L'enregistrement du spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  dans  $\text{CDCl}_3$  additionné de pyridine deutériée (5%) entraîne une meilleure résolution des signaux aromatiques et permet, après étude des différents effets Overhauser observés (cf. partie expérimentale), de placer l'hydroxyle et le méthoxyle respectivement en positions 9a et 9b du squelette hexahydroxanthénique. En  $\text{rmn } ^{13}\text{C}$  l'analyse exhaustive des déplacements chimiques et corrélations C-H déduites des constantes de couplages relevées vient finalement corroborer cette hypothèse de structure et conduit aux attributions présentées autour des formules dans la Figure 1.

Le composé **1** est donc l' [ $\alpha$  hydroxy cinnamylidène-2] trihydro-4,9a,9b hydroxy-9a méthoxy-9b dioxo-1,3 1H, 2H, 3H xanthène pour lequel nous proposons le nom d'oxymitrone. La courbe de dichroïsme circulaire de **1** présentant un effet Cotton positif à 233 nm, la structure entièrement originale de ce dérivé est confirmée par l'analyse en rayons X d'un monocristal qui permet en outre d'établir une configuration (9aS, 9bR) de la molécule (3).

Le spectre de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, Figure 1) du composé **2** ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} (c = 1, \text{CHCl}_3)$ ;  $\text{pf} = 212^\circ$ ) est pratiquement identique à celui précédemment décrit pour l'oxymitrone, la présence d'un méthoxyle supplémentaire à 3,33 ppm permettant cependant de distinguer les spectres des deux composés. La spectrométrie de masse haute résolution vient confirmer cette observation par l'établissement de la formule brute de ce dérivé en  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_6$  (calculé 406,14163, trouvé 406,1424), soit un déplacement de 14 u.m.a. du pic moléculaire par rapport à celui de **1**. Ce composé polyphénolique correspond donc au produit d'éthérification de l'oxymitrone dont les attributions des spectres de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) et de  $\text{rmn } ^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) sont également résumées autour des formules dans la Figure 1. Le composé **2** ne semble pas constituer un artefact d'isolement puisque 25 mg d'oxymitrone traités sous reflux dans le MeOH durant 2 h ne subissent, après contrôle (ccm, ir, et  $\text{rmn } ^1\text{H}$ ), aucune modification.

Le dernier composé, **3**, ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ , calculé 284,10485, trouvé 284,1042;  $\text{pf} = 202^\circ$ ) est une flavanone déjà connue, le déméthoxymatteucinol, notamment décrite chez *Agonis spathulata* Schau. et identifiée par comparaison de ses caractéristiques spectrales avec celles de la littérature (4). Nous reportons toutefois ici le premier isolement de ce composé sous forme racémique,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} (c = 1, \text{CHCl}_3)$ .

Biogénétiquement, l'oxymitrone et la méthoxy oxymitrone semblent donc étroitement apparentées aux chalcones, flavanones, et terpènes C-benzylés isolés depuis une dizaine d'années chez différentes espèces d'*Uvaria* (5-7). L'angoluarine correspond ainsi au plus récent exemple décrit de ces dérivés *ortho*-substitués de façon inhabituelle par une fonction hydroxyle (8). La ( $\pm$ )-oxymitrone serait donc vraisemblablement issue de l'addition d'une unité C-6-C-1 *ortho*-hydroxylée sur un intermédiaire phloroglucinolique substitué résultant de la condensation d'un cinnamate activé avec trois molécules de malonyl CoA. La fonction hydroxyle serait finalement engagée dans une réaction de cétilisation conduisant à la formation de l'hétérocycle xanthénique.

## PARTIE EXPERIMENTALE

**MATÉRIEL VÉGÉTAL ET APPAREILLAGE UTILISÉS.**—Le matériel végétal a été récolté en janvier 1986, à Kuala Lipis (Pahang) en Malaisie. Un échantillon d'herbier est conservé à l'ISN de Gif-sur-Yvette sous la référence KL 258.

Les points de fusion sont mesurés en tube capillaire et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur polarimètre Schmidt-Haensch. Les spectres sont enregistrés sur les appareils suivants: uv, Beckman 530; ir, Perkin-Elmer 580;  $\text{rmn } ^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , Bruker AC 300 TF (300 MHz) ou WB 360 (360

MHz); sm, Varian MAT 311. Les chromatographies sur colonnes sont réalisées sur Kieselgel 60 (Merck 7734) ou 60 H (Merck 7736) et les ccm sur DC Alufolien 60 F 254 (Merck 5554).

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES POLYPHÉNOLS.—Les écorces de tiges (1,2 kg) sont broyées et traitées par l'hexane dans un appareil de type Soxhlet. L'extrait obtenu est concentré, alcalinisé par KOH (2%), et finalement additionné d'eau. Les phases aqueuses sont ensuite réunies et réextraites par  $\text{CHCl}_3$ . Le résidu sec obtenu ( $R = 0,56\%$ ) est alors chromatographié sur gel de silice et les produits successivement élués purifiés par cristallisations dans MeOH. On isole ainsi 930 mg de ( $\pm$ )-oxymitrone [1], 450 mg de ( $\pm$ )-9a-O-methyl-oxymitrone [2], et 80 mg de déméthoxymatteucinol [3]. Les caractéristiques spectrales de ce dernier—déjà publiées (5)—ne sont pas reprises ici.

( $\pm$ )-OXYMITRONE [1].—Pf 174°;  $[\alpha]_D^{20}$  ( $c = 1, \text{CHCl}_3$ ); uv  $\lambda$  max (EtOH) 277, 354 (log  $\epsilon$  3,47; 4,13); dc (MeOH)  $\Delta\epsilon$  (nm) +0,35 (233); ir  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CCl}_4$ ) 3520, 1670, 1630, 1520; sm (ie)  $m/z$  (%)  $[\text{M}]^+$  392 (7), 375 (15), 374 (74), 361 (4), 344 (17), 343 (32), 259 (10), 258 (100), 257 (12), 243 (77), 239 (6), 216 (11), 197 (8), 182 (55,5), 181 (14), 178 (10), 177 (10), 154 (85), 131 (90), 129 (5); rnm  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) voir Figure 1; rnm  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) voir Figure 1; rnm  $^1\text{H}$  [360 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  (5%)] 3,41 (d,  $J = 15,4$  Hz, H-9 $\beta$ ), 3,45 (d,  $J = 17,0$  Hz, H-4 $\beta$ ), 3,49 (s, 3H, 9b-OMe), 3,63 (d,  $J = 17,0$  Hz, H-4 $\alpha$ ), 3,83 (d,  $J = 15,4$  Hz, H-9 $\alpha$ ), 6,96 (dd,  $J_o = 7,8$  Hz,  $J_m = 1,2$  Hz, H-5), 7,03 (ddd,  $J_o = J_o' = 7,8$  Hz,  $J_m = 1,2$  Hz, H-7), 7,19 (dd,  $J = J' = 7,5$  Hz), 7,25 (d,  $J = 7,5$  Hz, H-8), 7,42 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7,65 (m, 2H, H-2', H-6'), 8,00 (d,  $J = 15,8$  Hz, H- $\gamma$ ); 8,30 (d,  $J = 15,8$  H- $\beta$ ). Les effets Overhauser significatifs—mesurés dans un mélange identique de solvants deutériés—sont enregistrés entre H-5 et 9b-OMe (9%), H-7 et H-8 (9%), H-8 et H-9 $\alpha$  (3%), H-9 $\alpha$  et H-8 (4%), 9b-OMe et H-5 (3%), H- $\beta$  et H-2'/H-6' (8%), H- $\gamma$  et H-2'/H-6' (4,5%), H-2'/H-6' et H- $\beta$  (22%), H-2'/H-6' et H- $\gamma$  (22%).

( $\pm$ )-9a-O-METHYL-OXYMITRONE [2].—Pf = 212°;  $[\alpha]_D^{20}$  ( $c = 1, \text{CHCl}_3$ ); uv  $\delta$  max (EtOH) 290, 335 (log  $\epsilon$  4,19; 3,45); dc (MeOH)  $\Delta\epsilon$  (nm) +0,55 (230); ir  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CCl}_4$ ) 3510, 1670, 1625, 1575; sm (ie)  $m/z$  (%)  $[\text{M}]^+$  406 (6), 375 (4), 374 (27), 343 (14), 300 (18), 284 (38), 277 (53), 196 (14), 181 (18), 172 (26), 145 (41), 144 (59), 129 (100); rnm  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) voir Figure 1; rnm  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) voir Figure 1.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. K. Ishiguro, M. Yamaki, S. Takagi, Y. Yamagata, et K. Tomita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 26 (1985).
2. K.R. Markham et T.J. Mabry, in: "The Flavonoids." Éd. par J.B. Harborne, T.J. Mabry, et H. Mabry, Chapman and Hall, London, 1975, p. 69.
3. L. Toupet, T. Sévenet, P. Richomme, et J. Bruneton, *Acta Crystallogr.*, à paraître.
4. J.R. Cannon et P.F. Martin, *Aust. J. Chem.*, **30**, 2099 (1977).
5. M. Leboeuf, A. Cavé, P.K. Bhaumik, B. Mukherjee, et R. Mukherjee, *Phytochemistry*, **21**, 2783 (1982).
6. P.G. Waterman, *Rev. Latinoam. Quim.*, **15**, 90 (1984).
7. P.G. Waterman, *Phytochemistry*, **25**, 3 (1986).
8. C.D. Hufford, B.O. Oguntimein, et J.N. Schoolery, *J. Org. Chem.*, **52**, 5286 (1987).

Received 18 May 1989