

Révision Structurale de la Taxine B, Alcaloïde Majoritaire des Feuilles de l'If d'Europe, *Taxus baccata*

L. Ettouati, A. Ahond, C. Poupat, and P. Potier

J. Nat. Prod., **1991**, 54 (5), 1455-1458 • DOI:
10.1021/np50077a044 • Publication Date (Web): 01 July 2004

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on April 4, 2009

More About This Article

The permalink <http://dx.doi.org/10.1021/np50077a044> provides access to:

- Links to articles and content related to this article
- Copyright permission to reproduce figures and/or text from this article



ACS Publications
High quality. High impact.

Journal of Natural Products is published by the American
Chemical Society, 1155 Sixteenth Street N.W., Washington,
DC 20036

RÉVISION STRUCTURALE DE LA TAXINE B, ALCALOÏDE MAJORITAIRE DES FEUILLES DE L'IF D'EUROPE, *TAXUS BACCATA*

L. ETTOUATI, A. AHOND,* C. POUPAT,* et P. POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

ABSTRACT.—The structure of taxine B, the main alkaloid of leaves of European yew, *Taxus baccata*, has been revised by means of ^1H detected multiple bond heteronuclear multiple quantum coherence (HMBC) experiment.

L'étude des alcaloïdes des feuilles de l'if d'Europe, *Taxus baccata* L. (Taxacées), est relativement ancienne. En effet, dès 1856, Lucas isole pour la première fois de l'if d'Europe, un alcaloïde mal défini appelé taxine (1). Graf, en 1956 (2), est le premier à reconnaître que la taxine est, en fait, un mélange d'alcaloïdes. Il isole plusieurs "taxines" dont trois sont partiellement identifiées: la taxine A, la taxine B, ainsi que la taxine C.

Mais il faudra attendre 1986 pour que Graf *et al.* (3) établissent la structure de l'alcaloïde majoritaire des feuilles de l'if d'Europe, la taxine B [1]. Celle-ci avait été étudiée parallèlement par Lythgoe (4) sous le nom de taxine I, décrite sous sa forme acétylée et désaminée, la triacétylcinnamoyltaxine I [2].

La taxine B [1] possède le squelette taxane [3] des composés trouvés dans les différentes espèces de *Taxus* (1) et des alcaloïdes décrits chez *Austrotaxus spicata* Compton (5,6). C'est à la suite de l'étude de ces derniers que nous avons été amenés à nous intéresser aux alcaloïdes de *Taxus baccata* dans la perspective d'y trouver une matière première abondante et facilement accessible qui nous permette de réaliser l'hémisynthèse projetée d'analogues du taxol [4], connu lui-même pour son activité antitumorale remarquable (7).

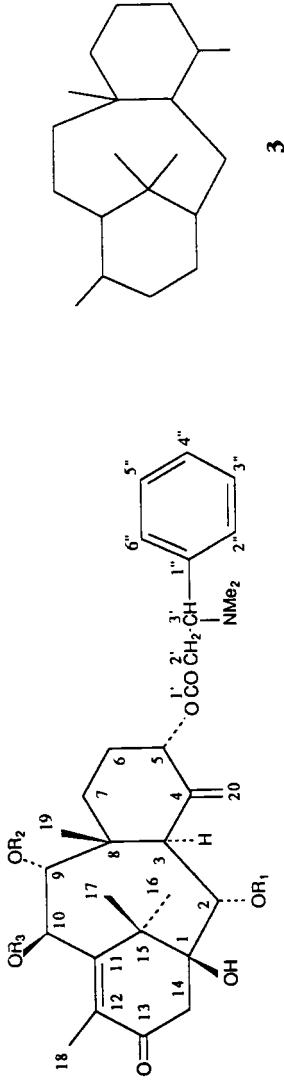
L'extraction des alcaloïdes totaux des feuilles d'if par la même technique que celle utilisée pour les alcaloïdes d'*A. spicata* nous a permis de résoudre la taxine B [1]. Ce composé, comme l'ont noté de nombreux auteurs dans le passé, est rela-

tivement instable du fait, principalement, de la présence d'un ester 3-diméthylamino-3-phénylpropionique qui se désamine assez facilement en dérivé cinnamoylé (1,3,4).

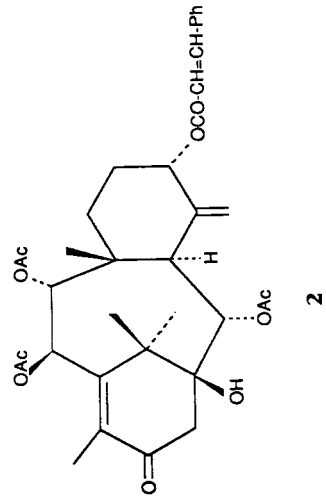
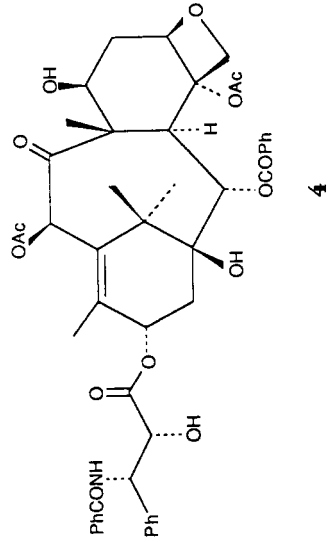
Les données spectrales de la taxine B sont identiques à celles décrites par Graf *et al.* (3); mais, la position de l'unique acétate peut prêter à discussion. [On peut remarquer que les valeurs des constantes de couplage $J_{\text{H-H}}$ données par Graf *et al.* (3) et Weinandy (8) pour la taxine B sont systématiquement la moitié de celles mesurées dans ce travail.]

En effet, ces auteurs (3) indiquent que le spectre ^1H - ^{13}C à longue distance (ou COLOC: "correlated spectroscopy via long range couplings") de la taxine B [1], ne montre pas de corrélation à longue distance entre le carbonyle de l'acétate et l'un des protons en 2, 9 ou 10, corrélation qui aurait permis de placer l'acétate sans ambiguïté: ils proposent de placer l'acétate en position 2 α du fait de l'absence de variation de déplacement chimique du C_2 entre 1 et la diacétyltaxine B [5].

Pourtant, au vu des valeurs de rnm^1H de la diacétyltaxine B [5] préparée par acétylation de 1 (Ac_2O /pyridine) et comparables à celles décrites par Graf *et al.* (8), on constate que le signal du H-2 résonne à 5,58 ppm pour 5 au lieu de 3,98 ppm pour 1. Graf *et al.* (3) et Weinandy (8) ne commentent pas cette variation importante de déplacement chimique ($\Delta\delta = 1,60$ ppm); celle-ci pourrait s'expliquer si l'acétate est situé



- 1** $R_1 = \text{Ac}, R_2 = R_3 = \text{H}$
- 5** $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Ac}$
- 6** $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Ac}$



ailleurs qu'en C-2 où il y aurait alors un hydroxyle acétylable.

Pour vérifier cette hypothèse, il a été réalisé sur la taxine B une expérience ^1H - ^{13}C à longue distance en détection inverse [ou ^1H detected multiple bond heteronuclear multiple quantum coherence (HMBC) (9)], plus sensible que le spectre COLOC: on peut noter sur ce spectre, une tache de corrélation correspondant à un couplage entre le carbonyle (δ MeC=O = 170,2 ppm) et le H-10 (5,85 ppm, d, J = 9,5 Hz). Le tableau 1 indique les autres corrélations observées.

Une dernière ambiguïté demeurait au niveau de l'attribution des δ des méthyles 16 et 17: une expérience d'E.O.N.-différence permet d'attribuer le signal résonnant à 1,52 ppm (3H, s) au Me-16, car on observe une réponse au niveau des protons H-2 β et H-9 β (Figure 1) et par soustraction le signal 1,25 ppm (3H, s) au méthyle en 17.

Tous ces résultats nous amènent à proposer pour la taxine B, la nouvelle structure 6.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRALITÉS.—Les points de fusion ont été pris sur un banc Koffler. Les spectres uv ont été enregistrés en solution dans EtOH sur un appareil Perkin-Elmer Lambda 5 et les spectres ir sur un appareil Nicolet 205 ou Perkin-Elmer 257 en solution dans le CHCl_3 . Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ ont été mesurés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer 141MC dans le MeOH. Les spectres de rmn ont été enregistrés dans le CDCl_3 sur appareil Bruker WM 400 (^1H : 400, 13 MHz; ^{13}C : 100,61 MHz) ou AC200 (^1H : 200, 13 MHz;

^{13}C : 50,32 MHz). Les sm ont été enregistrés en ionisation chimique sur spectrographe AEI MS9 avec l'isobutane comme gaz vecteur.

EXTRACTION, SÉPARATION, ET ISOLEMENT DE LA TAXINE B.—L'extraction a été réalisée par macération dans le CH_2Cl_2 de feuilles d'if (28 kg) séchées et broyées, préalablement alcalinisées avec de l'ammoniaque. La phase organique a été ensuite soumise à un passage acide-base afin d'extraire sélectivement les alcaloïdes totaux (192 g, Rdt = 0,69%). La taxine B a été ensuite isolée par deux chromatographies successives sur colonne de silice en "flash chromatography" (10) [CH_2Cl_2 -MeOH (9:1)].

Taxine B [6].— $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_8$; F = 115° [litt. (3) 109°]; $[\alpha]^{25}_D$ + 116° (c = 1,16) [litt. (8) $[\alpha]^{20}_D$ + 117,3°, c = 0,46, MeOH] uv λ max nm (ϵ) 210 (8500), 277 (5000); ir ν max cm^{-1} 3578 (OH), 2959, 1730 (esters), 1673 (cétone s-trans), 1370, 1251, 1012; smic (T = 200°) m/z [MH]⁺ 584, [MH - PhCH(NMe₂)CH₂COOH]⁺ 391, [391 - H₂O]⁺ 373, [391 - AcOH]⁺ 331, [331 - H₂O]⁺ 313, [PhCH(NMe₂)CH₂COOH₂]⁺ 194, [194 - NMe₂]⁺ 149; rmn ^1H et ^{13}C voir Tableau 1.

Diacétyltaxine B [5].— $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{NO}_{10}$; F = 156–158° (EtOH) [litt. (3) 162°, EtOH]; $[\alpha]^{25}_D$ + 107° (c = 0,88 [litt. (8) $[\alpha]^{20}_D$ + 105,7°, c = 0,128, MeOH]; uv λ max nm (ϵ) 205 (11000), 273 (3500); ir ν max cm^{-1} 1730 (esters), 1665 (cétone s-trans), 1360, 1220; smic (T = 210°) m/z [MH]⁺ 668, [MH - H₂O]⁺ 650, [MH - AcOH]⁺ 608, [MH - PhCH(NMe₂)CH₂COOH]⁺ 475, [475 - AcOH]⁺ 415, [415 - AcOH]⁺ 355, [355 - AcOH]⁺ 295, [PhCH(NMe₂)CH₂COOH₂]⁺ 194, [194 - H₂O]⁺ 176, [PhCH = NMe₂]⁺ 134; rmn ^1H et ^{13}C voir Tableau 1.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier le Pr E. Graf d'avoir eu l'obligeance de nous communiquer la thèse du Dr S. Weinandy (8) et Mme C. Fontaine qui a enregistré le spectre ^1H - ^{13}C à longue distance en détection inverse.

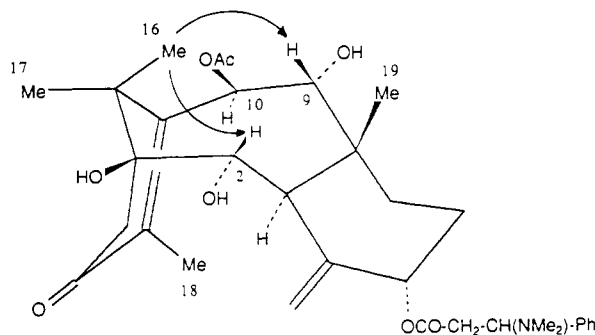


FIGURE 1. Expérience d'EON différence sur 6.

TABLEAU 1. Rmn ^1H et ^{13}C de 5 et 6.

| Carbone | Composé | | | | | | |
|------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|---|
| | 5 | | | 6 | | | |
| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | multiplicité en/en Hz | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | multiplicité et/en Hz | Corrélation ^1H - ^{13}C longue distance (HMBC, $J = 8$ Hz) |
| 1 | 78,7 | — | — | 77,9 | — | — | 3,98;3,17;2,65;1,52;1,25 |
| 2 | 72,0 | 5,58 | d, $J = 7$ | 71,6 | 3,98 | d, $J = 7$ | 3,17;2,65 |
| 3 | 45,9 | 3,32 | d, $J = 7$ | 46,8 | 3,17 | d, $J = 7$ | 5,40;5,35;3,98 |
| 4 | 142,0 | — | — | 144,0 | — | — | 5,40;5,35;3,17 |
| 5 | 77,9 | 5,10 | s ép. $W^{1/2} = 5$ | 78,2 | 5,10 | s ép. $W^{1/2} = 5$ | 5,40;5,35 |
| 6 | 27,6 | 1,53 | m | 29,1 | 1,57 | m | — |
| 7 | 28,5 | 1,60 | m | 26,4 | 1,78 | m | 5,10;4,28;1,13; |
| | | | | | 1,37 | m | |
| 8 | 44,7 | — | — | 45,6 | — | — | 4,28;3,17;1,13 |
| 9 | 75,5 | 5,90 | d, $J = 10$ | 75,3 | 4,28 | d, $J = 9,5$ | 5,85;1,13 |
| 10 | 73,0 | 6,08 | d, $J = 10$ | 76,6 | 5,85 | d, $J = 9,5$ | 4,28 |
| 11 | 152,2 | — | — | 153,5 | — | — | 5,85;2,15;1,52;1,25 |
| 12 | 139,8 | — | — | 139,1 | — | — | 5,85;2,15 |
| 13 | 198,8 | — | — | 199,9 | — | — | 2,65;2,15 |
| 14 | 43,8 | 2,78 | d, $J = 20$ | 44,5 | 2,65 | s | — |
| | | 2,65 | d, $J = 20$ | | | | |
| 15 | 42,9 | — | — | 42,3 | — | — | 5,85;1,52;1,25 |
| 16 | 19,9 | 1,70 | s | 20,5 | 1,52 | s | 1,25 |
| 17 | 34,4 | 1,22 | s | 34,2 | 1,25 | s | 1,52 |
| 18 | 14,0 | 2,27 | s | 13,9 | 2,15 | s | — |
| 19 | 17,5 | 0,88 | s | 17,9 | 1,13 | s | 4,28;3,17 |
| 20 | 117,3 | 5,28 | s | 118,1 | 5,40 | s | 3,17 |
| | | 4,68 | s | | 5,35 | s | — |
| 1' | 171,7 | — | — | 171,3 | — | — | 3,85;2,92;2,53 |
| 2' | 38,5 | 2,95 | dd, $J = 15,5$ et 7 | 38,3 | 2,92 | dd, $J = 16$ et 7 | 3,85 |
| | | 2,55 | dd, $J = 15,5$ et 7 | | 2,53 | dd, $J = 16$ et 7 | 3,85 |
| 3' | 66,5 | 3,80 | t, $J = 7$ | 66,5 | 3,85 | t, $J = 7$ | 2,92;2,53 |
| COMe | 170,9 | — | — | 170,2 | — | — | 5,85;2,22 |
| | 169,9 | — | — | — | — | — | — |
| | 169,8 | — | — | — | — | — | — |
| MeCO | 21,2 | 2,08 | s | 21,2 | 2,22 | s | — |
| | 20,9 | 2,08 | s | — | — | — | — |
| | 20,7 | 2,13 | s | — | — | — | — |
| NMe ₂ | 42,3 | 2,23 | s | 42,3 | 2,22 | s | 3,85 |
| 1" | 138,9 | — | — | 138,5 | — | — | 7,32;3,85;2,92;2,53 |
| 2" et 6" | 128,1 | 7,30 | m | 128,2 | 7,32 | m | 7,32;3,85 |
| 3" et 5" | 128,7 | 7,30 | m | 128,7 | 7,32 | m | 7,32 |
| 4" | 127,5 | 7,30 | m | 127,6 | 7,32 | m | 7,32 |

BIBLIOGRAPHIE

- R.W. Miller, *J. Nat. Prod.*, **40**, 425 (1980).
- E. Graf, *Angew. Chem.*, **68**, 249 (1956).
- E. Graf, S. Weinandy, B. Koch, et E. Breitmaier, *Liebigs Ann. Chem.*, 1147 (1986).
- B. Lythgoe, dans: "The Alkaloids." Ed. par R.H.F. Manske, Academic Press, New York, 1968, Vol. 10, pp. 597-625.
- L. Ettouati, A. Ahond, O. Convert, D. Laurent, C. Poupat, et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 749 (1988).
- L. Ettouati, A. Ahond, O. Convert, C. Poupat et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 687 (1989).
- M. Suffness et G.A. Cordell, dans: "The Alkaloids." Ed. par A. Brossi, Academic Press, New York, 1985, Vol. 25, pp. 6-18 et 280-288.
- S. Weinandy, "Neue Untersuchungen der Alkaloide aus *Taxus baccata* L.," Dissertation, Universität Karls Eberhard, Tübingen, R.F.A., 1988.
- A. Bax et M.F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2093 (1986).
- W.C. Still, M. Kahn, et A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).

Received 17 April 1991