

LE LIMÉOLIDE, NOUVEAU SESQUITERPÈNE DE TYPE DRIMANE
ISOLÉ DE *LIMEUM PTEROCARPUM*

KHALID IKHIRI,* IBRAHIM MAHAMAN,

Faculté des Sciences, Département de Chimie, BP 10662, Niamey, Niger

ALAIN AHOND,* ANGÈLE CHIARONI, CHRISTIANE POUPAT, CLAUDE RICHE, et PIERRE POTIER

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

ABSTRACT.—A new drimane-type compound has been isolated from *Limeum pterocarpum* and its structure determined from spectroscopic and X-ray crystallographic analyses.

Poursuivant nos recherches sur les plantes médicinales utilisées en pharmacopée traditionnelle au Niger (1–4), l'étude de *Limeum pterocarpum* (Gay) Heimerl. (Aizoaceae) a été entreprise. Cette plante est utilisée en médecine traditionnelle dans le traitement de l'hypertension artérielle et du paludisme. *L. pterocarpum* n'a fait l'objet d'aucune étude chimique antérieure. Le premier constituant caractérisé est un nouveau sesquiterpène de type drimane dont la structure a été déterminée par les méthodes usuelles d'analyse et confirmée par diffraction des rayons X.

La plante entière (3,2 kg) a été traitée selon les techniques usuelles d'extraction des alcaloïdes: l'extrait brut obtenu (4,32 g) a été chromatographié. Contre toute attente, le produit majoritaire séparé **1** n'est pas alcaloïdique (test de Mayer négatif). Son spectre ir (KBr) montre des bandes à 3350 cm^{-1} (hydroxyle) et à 1770 cm^{-1} (γ -lactone) (5). L'examen du spectre de masse (ie) indique un pic moléculaire à M^+ 268 ainsi qu'un pic à m/z 250 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$) confirmant la présence d'au moins un hydroxyle.

Les spectres de rmn du ^{13}C , spectres de bruit et de découplage ^1H - ^{13}C (HMQC)

montrent les signaux de quinze carbones qui se répartissent en trois quaternaires (dont un $\text{C}=\text{O}$), cinq CH (dont deux sont liés à des hydroxyles), quatre CH_2 (dont un lié à un oxygène) et trois méthyles tertiaires. Les spectres de rmn du ^1H (dont un spectre COSY ^1H - ^1H) montrent les deux sous-structures suivantes A et B (Figure 1).

L'ensemble de ces données, résumé dans le Tableau 1, permet de poser comme hypothèse de structure celle d'une 3,6-dihydroxydihydroconfertifoline **1**.

La confertifoline **2** est insaturée en position 8,9 (5,6) alors que le drimèn-12,11-olide (7) ou cinnamolide **3** (8–10) est insaturé en position 7,8: l'hydrogénation catalytique des deux composés (5,7) conduit à la même *cis*-dihydroconfertifoline; celle-ci se transforme en *trans*(*iso*)-dihydroconfertifoline (5,7) en milieu basique.

La confirmation de l'hypothèse de structure a été obtenue par diffraction des rayons X d'un monocristal. La jonction des différents cycles est *trans*. Si l'on admet que le méthyle C-13 porté par l'atome C-10 est en position β par rapport au plan moyen de la molécule, les deux groupements hydroxyles apparais-

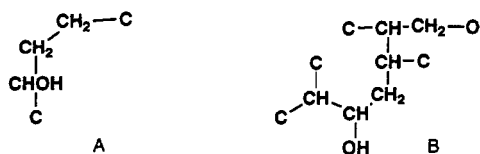
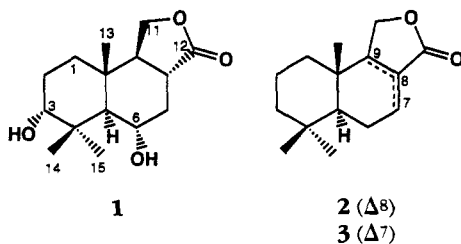


FIGURE 1



sent situés du même côté, en position 3α et 6α . La molécule apparaît en perspective sur la Figure 2, en configuration relative.

Le composé **1**, appelé liméolide, est donc la $3\alpha,6\alpha$ -dihydroxy-8,9-*trans*-dihydroconfertifoline.

Une extraction conduite sans NH_4OH a écarté l'hypothèse d'une isomérisie *cis-trans* due aux conditions initiales d'extraction puisque le produit majoritaire isolé s'est avéré identique au liméolide qui vient d'être décrit.

alcalinisée et extraite en continu (Soxhlet) par le chlorure de méthylène; puis l'extrait a été soumis à un passage acide-base. L'extrait brut des alcaloïdes totaux (4,32 g) a été chromatographié sur colonne de silice dans le CH_2Cl_2 additionné de quantités croissantes de MeOH: le liméolide représente 25 à 30% de l'extrait brut.

Liméolide [**1**].— $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$; $[\alpha]^{22}_D -10^\circ$ (MeOH, $c=0,21$); $F=216^\circ$ (MeOH); ν_{max} 3350, 2950, 1770, 1480, 1435, 1385 cm^{-1} ; smie ($T^\circ 160$) m/z $[M]^+$ 268, $[M-\text{H}_2\text{O}]^+$ 250; rnmn^1H et ^{13}C , voir Tableau 1.

DONNÉES CRISTALLOGRAPHIQUES¹.— $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$, $M=268,35$, système orthorhombique, groupe

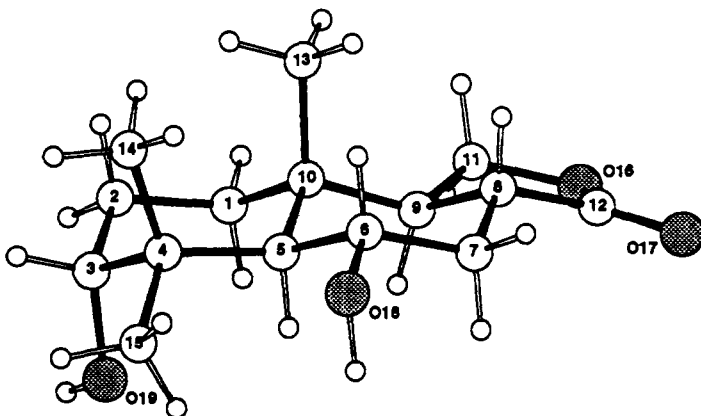


FIGURE 2

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRALITÉS.—Le spectre ir a été enregistré après pastillage avec KBr, le sm a été enregistré en impact électronique; les spectres de rnmn ont été enregistrés dans le CD_3OD sur appareil Bruker AM300 (^1H : 300, 13 MHz; ^{13}C : 75,47 MHz).

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—La plante a été récoltée dans la région de Bonkougou et de Niamey; un échantillon d'herbier (No. 3655) est conservé dans le département de biologie de la Faculté des Sciences de Niamey.

EXTRACTION ET ISOLEMENT.—La plante entière séchée (3,2 kg) a été broyée, dégraissée,

spatial P 2,2,2, $Z=4$, $a=7,577(4)$, $b=7,610(4)$, $c=24,654(12)$ Å, $V=1421,6$ Å³, $d_c=1,25$ g cm^{-3} , $F(000)=584$, $\lambda(\text{CuK}\alpha)=1,5418$ Å, $\mu=0,69$ mm^{-1} ; 2619 intensités mesurées dont 1453 indépendantes.

Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre Nonius CAD-4 équipé d'une

¹Les données cristallographiques pour cette structure ont été déposées au "Cambridge Crystallographic Data Centre" et peuvent être obtenus par demande adressée au Dr. Olga Kennard, University Chemical Laboratory, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK.

TABLEAU 1. Rmn du ^1H (300 MHz, CD_3OD) et du ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) pour 1.

Position	δ ^1H (ppm)	Multiplicité	J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
1	1,77 1,20	ddd ddd	11, 11, 4 11, 4, 4	32,65
2	2,0 1,61	m dddd		26,05
3	3,33	m	13, 4, 4, 4	78,70
4 ou 10	—	—		37,10
5	1,50	d	11	54,70
6	3,94	ddd	11, 11, 4	70,15
7	2,34	ddd	12, 4, 4	37,35
	1,41	dd	12, 11	
8	2,59	ddd	11, 11, 4	38,95
9	2,06	dd	11, 7	56,20
10 ou 4	—	—	—	38,80
11	4,25 4,03	dd dd	8, 7 11, 8	69,35
12	—	—	—	179,65
13 β	1,05	s		15,75
14 β	1,05	s		22,50
15 α	1,26	s		32,0

anticathode de cuivre, selon la méthode de balayage (θ -2 θ) jusqu'à $\theta=66^\circ$. 923 intensités telles que $I > 2,5 \sigma(I)$ ont été considérées comme observées et conservées dans les calculs d'affinement, $\sigma(I)$ étant dérivé des méthodes statistiques de comptage. La structure a été résolue par les méthodes directes avec le programme SHELXS86 (11), et affinée par la méthode des moindres-carrés minimisant la fonction $\sum w(\text{Fo}-|\text{Fc}|)^2$ avec le programme SHELX76 (12). Les atomes d'hydrogène, tous localisés sur des séries de Fourier différence, ont été ajustés en position théorique ($d \text{C-H}$ ou $\text{O-H} = 1,00 \text{ \AA}$) et affectés d'un facteur de température isotrope équivalent à celui de l'atome porteur, plus 10%. Le facteur résiduel final est de 0,056 ($R_w = [\sum w(\text{Fo}-|\text{Fc}|)^2 / \sum w\text{Fo}^2]^{1/2} = 0,065$ où $w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}) + 0,0010 \text{Fo}^2]$). Pas de densité résiduelle supérieure à 0,22 e \AA^{-3} dans la série différence finale. Dans le cristal, deux types de liaisons hydrogène intermoléculaires peuvent s'observer établies à partir des deux groupements hydroxyles O18-H et O19-H de chaque molécule (distances O18-H...O19 ($1-x, -0.5+y, 0.5-z$) = 2,857 (6), H...O = 1,86 \AA , angle O-H...O = 175,6°; O19-H...O18 ($x, 1+y, z$) = 2,883 (7), H...O = 1,89 \AA , angle O-H...O = 174,8°).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Dr. Saâdou Mahamane du Département de Biologie, Université Abdou Moumouni, Niamey, pour l'identification de l'échantillon de *L. pterocarpum*, Dr. Amadou Tidjani Ilagouma pour la relecture du manuscrit, le CELTHO (Centre d'Études Linguistiques et Historiques pour la Tradition Orale) et l'UNICEF (représentation Niamey, Niger) pour leur appui matériel.

RÉFÉRENCES

1. K. Ikhiri, M. Saâdou, et M. Garba, Recherche sur la Pharmacopée Traditionnelle au Niger, O.U.A CELTHO, Niamey, Niger 1984.
2. K. Ikhiri, D.D. Dan Koulodo, M. Garba, M. Saâdou, A. Ahond, C. Poupat, et P. Potier, *J. Nat. Prod.*, **50**, 152 (1987).
3. B. Diarra, K. Ikhiri, et D.D. Dan Koulodo, *Int. J. Pharmacog.*, **30**, 251 (1992).
4. K. Ikhiri et A. Ilagouma, *Fitoterapia*, sous presse.
5. H.H. Appel, J.D. Connolly, K.H. Overton, et R.P.M. Bond, *J. Chem. Soc.*, 4685 (1960), et références citées.
6. W. Vichnewski, P. Kulanthaivel, et W. Herz, *Phytochemistry*, **25**, 1476 (1986).
7. C.S. Barnes et J.W. Loder, *Aust. J. Chem.*, **15**, 322 (1962).
8. L. Canonica, A. Corbella, G. Jommi, J. Krepinsky, G. Ferrari, et C. Casagrande, *Tetrahedron Lett.*, 2137 (1967).
9. L. Canonica, A. Corbella, P. Gariboldi, G. Jommi, J. Krepinsky, G. Ferrari, et C. Casagrande, *Tetrahedron*, **25**, 3895 (1969).
10. Y. Asakawa et T. Aratani, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1469 (1976).
11. G.M. Sheldrick, SHELXS86. Programme pour la résolution des structures cristallines. Université de Göttingen, Allemagne (1986).
12. G.M. Sheldrick, SHELX76. Programme pour la détermination des structures cristallines. Université de Cambridge, Angleterre (1976).

Received 26 January 1995