

CHROMANONES DE L'ÉCORCE DE *CALOPHYLLUM RECEDENS*

E. GUERREIRO*, G. KUNESCH et JUDITH POLONSKY†

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91-Gif sur Yvette, France

(Reçu le 20 juin 1972. Accepté le 15 août 1972)

Key Word Index—*Calophyllum recedens*; Guttiferae; recedensolide; recedensic acid; isocalolongic acid.

Abstract—Three new compounds, recedensolide Ia, recedensic acid IIa and isocalolongic acid IIIa, have been isolated from *Calophyllum recedens* bark (Guttiferae) and their structures determined.

Résumé—Trois composés nouveaux ont été isolés des écorces du *Calophyllum recedens* (Guttifères): le recedensolide Ia, l'acide recedensique IIa et l'acide isocalolongique IIIa et leurs structures ont été déterminées.

INTRODUCTION

EN CONTINUANT nos recherches sur la structure¹ et la biosynthèse² des constituants de diverses espèces du genre *Calophyllum* (Guttiferae) nous avons étudié les constituants des écorces de *C. recedens*, Jumelle et Perrier, originaire de Madagascar. Cette étude nous a permis d'isoler cinq composés, dont deux ont été identifiés à l'acide isoapétalique¹ et à l'acide calolongique.³ Les trois autres, qui sont des composés nouveaux, ont été appelés recedensolide, acide recedensique, et acide isocalolongique. Les résultats obtenus permettent de leur attribuer les structures Ia, IIa et IIIa respectivement.

RESULTATS

Les écorces de *C. recedens* finement broyées sont extraites par du CHCl₃. La chromatographie de l'extrait brut sur acide silicique permet d'obtenir quatre fractions principales qui semblent homogènes d'après l'analyse par chromatographie en couche mince (CCM). Effectivement, les fractions 1, 2 et 4 conduisent à l'isolement des composés Ia, IIa et IIIa purs. Par contre, le spectre de RMN de la troisième fraction brute montre la présence de deux acides isomères que nous n'avons pu séparer qu'après lactonisation d'un des deux.

Recedensolide Ia. Son spectre de masse (SM) (pic moléculaire à *m/e* 372) est en accord avec la formule brute C₂₂H₂₈O₅. Son spectre de RMN (voir Tableau 1) suggère la présence d'une chaîne diméthylallyle et d'un cycle *trans*-diméthyl-2,3 chromanone dont le carbonyle est fortement lié à un hydroxyle phénolique (Cl₃ Fe positif). Les autres protons sont engagés dans un système *n*-propyl-4 dihydro-coumarine (confirmé par une bande C=O à 1780 cm⁻¹ dans le spectre IR)‡.

* Boursier du Centre International des Stages. Adresse actuelle: Facultad de Ciencias Fisico-Químico-Matemáticas, Universidad Nacional de Cuyo, San Luis, Argentine.

† Avec la collaboration technique de M.G. Henry.

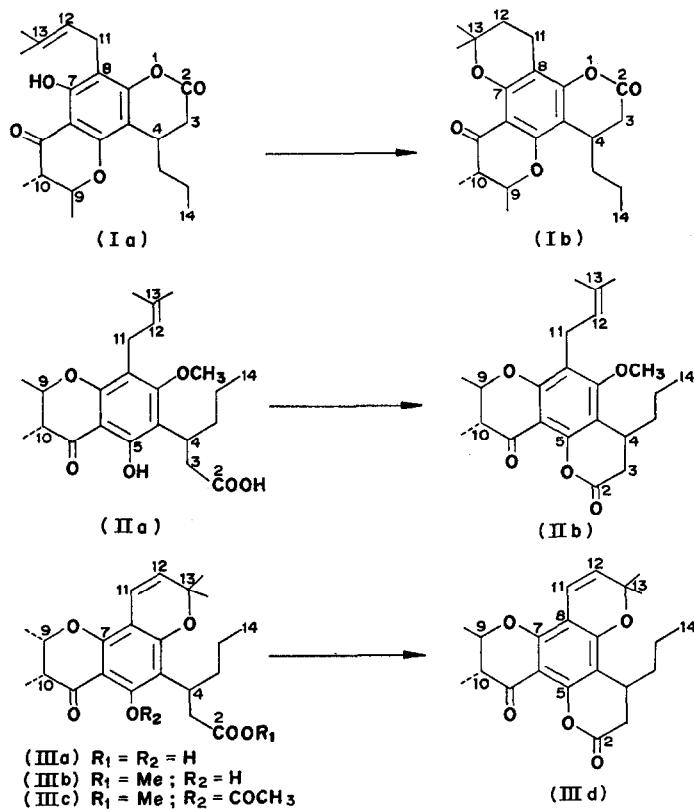
‡ L'analyse détaillée des données spectrales permettant l'attribution de ces éléments structuraux a fait l'objet d'une publication récente.¹

¹ E. GUERREIRO, G. KUNESCH et J. POLONSKY, *Phytochem.* **10**, 2139 (1971).

² J. GAUTIER, A. CAVE, G. KUNESCH et J. POLONSKY, *Experientia* **29**, 759 (1972).

³ G. D. BRECK, *Dissertation Abstracts International* **31**, 3909-B (1971).

Afin de distinguer entre les isomères possibles, nous avons déterminé la position relative de la chaîne diméthylallyle et du groupement hydroxyle phénolique par cyclisation acido-catalysée.⁴ Le spectre de RMN du composé Ib ainsi obtenu fait apparaître les signaux caractéristiques d'un cycle diméthyl-2,2 chromane, tandis que ceux correspondant à la chaîne diméthylallyle et au proton OH ont disparu.



L'ensemble de ces résultats permet d'attribuer au recedensolide la formule Ia. Il est, à notre connaissance, la première alkyl-4-dihydrocoumarine naturelle.

Acide recedensique IIa. La deuxième fraction provenant de la chromatographie de l'extrait brut cristallise dans l'éther de pétrole ($F = 110\text{--}111^\circ$). L'analyse centésimale et le SM (pic moléculaire à $m/e 404$) sont en accord avec la formule $C_{23}H_{32}O_6$. Son spectre de RMN montre également la présence d'une chaîne diméthylallyle, d'un cycle *trans*-diméthyl-2,3 chromanone et d'un OH phénolique fortement lié ($Cl_3 Fe$ positif); on constate, en plus, un signal de trois protons à $\delta = 3,74$ ppm dû à un groupement méthoxyle. Les autres nrotions sont engagés dans une chaîne d'acide hexanoïque (bande $C=O$ à 1710 cm^{-1}) fixé au poyau aromatique par le carbone en position β du groupement carboxyle, comme cela a été observé plusieurs fois parmi les constituants du genre *Calophyllum*.^{1,5,6} La structure de cet

⁴ L. CROMBIE, D. E. GAMES et A. McCORMICK, *J. Chem. Soc. C*, 2545 (1967); *J. Chem. Soc. C*, 2553 (1967).

⁵ G. H. STOUT, G. L. HICKERNELL et K. D. SEARS, *J. Org. Chem.* 33, 4191 (1968).

⁶ T. R. GOVINDACHARI, D. PRAKASH et N. VISWANATHAN, *Tetrahedron* 24, 6411 (1968).

enchaînement est confirmée par la fragmentation en spectrométrie de masse [perte de m/e 43 (C_3H_7) et m/e 59 (CH_2COOH)]. Afin de déterminer la position relative de la chaîne portant le groupement carboxyle et de l'hydroxyle chélatisé, nous avons traité cet acide par un mélange Ac_2O -pyridine à froid et nous avons obtenu la lactone IIb (bande C=O à 1780 cm^{-1}). Ces résultats confirment la formule IIa pour l'acide recedensique. Sa structure est donc très semblable à celle de l'acide papuanique, constituant de *C. papuanum*,⁵ qui possède une chaîne *n*-pentyle à la place d'une chaîne *n*-propyle.

TABLEAU 1. DEPLACEMENTS CHIMIQUES (ppm) ET CONSTANTES DE COUPLAGES (Hz) DU RECEDEN-SOLIDE, DES ACIDES RECEDENSIQUES ET ISOCALOLONGIQUES ET DE LEURS DERIVES

Compose	H ₃	H ₄	(a) OH (C ₇) (b) OAc(C ₇)	H ₉	H ₁₀	H ₁₁
Ia	2,7 <i>m</i>	3,30 <i>m</i>	(a) 12,2 <i>s</i> (b) 12,33 <i>s</i>	4,20 <i>m</i>	2,6 <i>m</i>	3,30 <i>d</i>
	2,7 <i>m</i>	3,30 <i>m</i>		$J_{1,2} = 11$ 4,13 <i>m</i>	2,5 <i>m</i>	$J_{4,5} = 7$ 2,65 <i>t</i>
Ib	2,87 <i>d</i>	3,6 <i>m</i>	(a) 12,33 <i>s</i>	4,17 <i>m</i>	2,5 <i>m</i>	3,22 <i>d</i>
	$J_{8,7} = 7$ 2,7 <i>m</i>	3,15 <i>m</i>		4,18 <i>m</i>	2,5 <i>m</i>	$J_{4,5} = 7$ 3,30 <i>d</i>
IIa	2,78 <i>m</i>	3,72 <i>m</i>	(a) 12,5 <i>s</i> (b) 12,6 <i>s</i>	4,56 <i>m</i>	2,5 <i>m</i>	$J_{4,5} = 7$ 6,53 <i>d</i>
	$J_{8,7} = 7$ 2,7 <i>m</i>	3,65 <i>m</i>		4,55 <i>m</i>	2,5 <i>m</i>	$J_{4,5} = 10$ 6,56 <i>d</i>
IIb	2,78 <i>d</i>	3,65 <i>m</i>	(a) 12,6 <i>s</i> (b) 2,37 <i>s</i>	4,57 <i>m</i>	2,5 <i>m</i>	$J_{4,5} = 10$ 6,58 <i>d</i>
	$J_{7,8} = 6,5$ 2,63 <i>d</i>	3,60 <i>m</i>		4,58 <i>m</i>	2,5 <i>m</i>	$J_{4,5} = 10$ 6,60 <i>d</i>
IIIc	$J_{7,8} = 7$ 2,7 <i>m</i>	3,25 <i>m</i>	$J_{1,2} = 3,2$ $J_{1,2} = 3,2$	4,58 <i>m</i>	2,5 <i>m</i>	$J_{4,5} = 10$ 6,60 <i>d</i>
				$J_{1,2} = 3,2$		$J_{4,5} = 10$
IIId						

Compose	H ₁₂	C ₍₁₄₎	C ₍₉₎	Groupes methyles		
				C ₍₁₀₎	C ₍₁₃₎	OMc
Ia	5,19 <i>t</i>	0,9 <i>t</i>	1,52 <i>d</i>	1,22 <i>d</i>	1,67	
	$J_{5,4} = 7$ 1,78 <i>t</i>	0,9 <i>t</i>	$J = 6,5$ 1,47 <i>d</i>	$J = 7$ 1,15 <i>d</i>	1,78 1,41 <i>s</i>	
Ib	$J_{5,4} = 6,5$ 5,15 <i>t</i>	0,9 <i>t</i>	1,48 <i>d</i>	1,18 <i>d</i>	1,35 <i>s</i>	
	$J_{5,4} = 7$ 5,15 <i>t</i>	0,9 <i>t</i>	1,48 <i>d</i>	1,13 <i>d</i>	1,68	3,74 <i>s</i>
IIa	$J_{5,4} = 7$ 5,43 <i>d</i>	0,85 <i>t</i>	1,38 <i>d</i>	1,18 <i>d</i>	1,74	
	$J_{5,4} = 10$ 5,47 <i>d</i>	0,87 <i>t</i>	1,39 <i>d</i>	1,17 <i>d</i>	1,67	3,78 <i>s</i>
IIb	$J_{5,4} = 10$ 5,50 <i>d</i>	0,82 <i>t</i>	1,33 <i>d</i>	1,18 <i>d</i>	1,75	
	$J_{5,4} = 10$ 5,52 <i>d</i>	0,92 <i>t</i>	1,39 <i>d</i>	1,13 <i>d</i>	1,42 <i>s</i>	
IIId	$J_{5,4} = 10$		$J = 6,5$	$J = 7$	1,44 <i>s</i>	3,59 <i>s</i>
					1,43 <i>s</i>	3,58 <i>s</i>
					1,45 <i>s</i>	

Identification de l'acide isoapetalique et de l'acide calolongique. Le spectre de RMN de la fraction 3 brute a révélé la présence d'un mélange (1:1) de deux composés possédant des

structures très voisines. Des chromatographies répétées (sous forme d'acides ou d'esters méthyliques) ne nous ont pas permis de séparer ces deux constituants. Par contre, le traitement par un mélange Ac_2O -pyridine à froid conduit à l'isolement de deux produits: un acide et une lactone. L'acide s'est avéré être identique à l'acide isoapetalique, constituant de *C. chapelieri*.¹ La fraction neutre contient une lactone qui semble être identique au composé obtenu à partir de l'acide calolongique isolé récemment du *C. longifolium*.³

Acide isocalolongique IIIa. Le spectre de RMN de cet acide ressemble à celui de l'acide apetalique⁶ (présence d'un cycle *cis*-diméthyl-2,3 chromanone, d'un OH phénolique fortement lié, d'un cycle diméthyl-2,2 chromène et d'une chaîne hexanoïque fixée en β du groupement carboxyle). La structure de ce composé a été déterminée de la manière suivante:

Contrairement à l'acide apetalique, le traitement avec Ac_2O -pyridine conduit à l'isolement d'une lactone IIId. En plus, son ester méthylique IIIb fournit après traitement à l' Ac_2O -pyridine à 100° un dérivé acétyle IIIc ne présentant pas le déplacement caractéristique des protons du cycle diméthyl-2,2 chromène.⁷ L'absence de lactonisation spontanée des acides IIa et IIIa s'expliquerait par la forte liaison hydrogène entre l'OH phénolique et le cycle diméthyl-2,3 chromanone.⁵

EXPERIMENTALE

Les spectres UV ont été mesurés dans l'EtOH et les spectres IR dans le CHCl_3 . Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés en solution dans le CHCl_3 . Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil Varian A-60A à 60 MHz en utilisant CDCl_3 comme solvant; les déplacements chimiques δ , sont exprimés en ppm par rapport à la raie du tétraméthylsilane; les abréviations utilisées sont: *s*, singulet; *s.e.*, singulet élargi; *d*, doublet; *t*, triplet; *m*, multiplet; *J*, constante de couplage en Hz. Les microanalyses des échantillons distillés dans des tubes à boules à 130-150° (T du bain d'air) sous 0,02 mm ont été déterminées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. (Gif). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur Kieselgel GF₂₅₄ de Merck et les révélations par fluorescence à la lumière UV, par pulvérisation de SO_4H_2 à 50% suivie de chauffage, ou par pulvérisation d'une solution alcoolique de Cl_3Fe à 1%. Les SM ont été mesurés sur un spectromètre MS-9 (AEG).

Extraction des écorces du Calophyllum recedens. 750 g d'écorces de *C. recedens* sont finement broyées et ensuite extraites par le CHCl_3 . On obtient ainsi 56 g d'un extrait huileux jaune. Cet extrait est chromatographié sur 1,5 kg d'un mélange acide silicique-céelite (3:1), le solvant étant l'éther de pétrole contenant des pourcentages croissants d'acétate d'éthyle. On sépare ainsi quatre fractions principales. Chacune d'elles est rechromatographiée en employant le même adsorbant et le même mélange de solvants.

Recedensolide Ia $[\alpha]_D = -140,5^\circ$ (*c* = 1,43) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$. SM: Pic moléculaire à *m/e* 372, autres pics à *m/e* 357 ($\text{M}^+ - \text{Me}$), *m/e* 329 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$), *m/e* 317 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$). UV: λ_{\max} à 216 nm ($\log \epsilon$ 4,43), 285 nm ($\log \epsilon$ 4,17), 350 nm ($\log \epsilon$ 3,48). IR (CHCl_3): ν (C=O) 1775 cm^{-1} (lactone), 1635 cm^{-1} (chromanone).

Cyclisation du recedensolide Ia. 66 mg de Ia dissous dans 2 ml d'acide acétique contenant une trace de H_2SO_4 sont chauffés à reflux pendant 5 min. Après le traitement habituel on obtient 52 mg de produit qui sont purifiés par chromatographie sur plaque préparative (solvent: benzène-acétate d'éthyle, 4:1). F = 169-171° $[\alpha]_D = -75^\circ$ (*c* 1,50). Il s'agit du composé Ib. (Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$: Calc.: C 70,94; H 7,58. Tr.: C 70,70; H 7,86%). SM: Pic moléculaire *m/e* 372, autres pics à *m/e* 329, *m/e* 317. UV: λ_{\max} à 282 nm ($\log \epsilon$ 4,18) et 336 nm ($\log \epsilon$ 3,65). IR (CHCl_3): ν (C=O) 1775 cm^{-1} (lactone). **Acide recedensique IIa:** F = 110-112° $[\alpha]_D = -51,6^\circ$ (*c* 3,0). (Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$: Calc.: C 68,29; H 7,97. Tr.: C 68,59; H 7,78%). SM: M^+ à *m/e* 404, autres pics à *m/e* 361 (- C_3H_7), *m/e* 345 (- CH_2COOH). UV: λ_{\max} à 286 nm ($\log \epsilon$ 4,10) et 358 nm ($\log \epsilon$ 3,66). IR: ν (C=O) 1710 cm^{-1} (COOH), ν (C=O) 1630 chromanone.

Lactonisation de l'acide recedensique IIa. 180 mg de IIa sont traités par un mélange de 3 ml d'anhydride acétique et 3 ml de pyridine pendant 0,5 hr (25°). L'isolement habituel fournit 105 mg de la lactone IIb. $[\alpha]_D = +28^\circ$ (*c* 1,9). $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$. SM: M^+ à *m/e* 386, autres pics à *m/e* 343 (- C_3H_7) et *m/e* 288. UV: λ_{\max} à 231 nm ($\log \epsilon$ 4,38) 271 nm ($\log \epsilon$ 4,03) et 327 nm ($\log \epsilon$ 3,62). IR: ν (C=O) 1790 cm^{-1} (δ -lactone) et 1690 (chromanone).

Acide isocalolongique IIIa: $[\alpha]_D = -48,3^\circ$ (*c* 1,8). $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$. SM: M^+ à *m/e* 388, autres pics à *m/e* 363 (- CH_3) et *m/e* 329 (- CH_2COOH). UV: λ_{\max} 275 nm ($\log \epsilon$ 4,55) 301 ($\log \epsilon$ 3,96) 314 ($\log \epsilon$ 3,96) 362 ($\log \epsilon$ 2,76). IR: ν (C=O) 1710 cm^{-1} , 1630 cm^{-1} (chromanone).

⁷ A. ARNONE, G. CARDILLO, L. MERLINI et R. MONDELLI, *Tetrahedron Letters* 4201 (1967).

Lactone IIIId: $[\alpha]_D -33^\circ$ (*c* 1,1). $C_{22}H_{26}O_5$. SM: M^+ à *m/e* 370, autres pics à *m/e* 355 ($-\text{CH}_3$), *m/e* 327 ($-\text{C}_3\text{H}_7$). UV: λ_{\max} 226 nm ($\log \epsilon$ 4,08) 248 ($\log \epsilon$ 3,98) 274 ($\log \epsilon$ 4,16) 303 ($\log \epsilon$ 3,98). IR: ν (C=O) 1780 cm^{-1} (lactone).

Compose IIIb*: $[\alpha]_D -32,6^\circ$ (*c* 1,2). (*Anal.* $C_{23}H_{30}O_6$, Calc.: C 68,63; H 7,51. Tr.: C 68,93; H 7,54 %.) SM: M^+ à *m/e* 402, autres pics à *m/e* 387 (M-15), *m/e* 359 (M- C_3H_7) et *m/e* 327 ($-\text{CH}_2\text{COOMe}$). UV: λ_{\max} 275 ($\log \epsilon$ 4,55) 300 ($\log \epsilon$ 3,97) 312 ($\log \epsilon$ 3,93) 366 ($\log \epsilon$ 3,38). IR: ν (C=O) 1730 cm^{-1} (ester).

Compose IIIc*: $[\alpha]_D -49,5^\circ$ (*c* 1,09). $C_{25}H_{32}O_7$. SM: M^+ à *m/e* 444, autres pics à *m/e* 402 ($-\text{CH}_2=\text{C=O}$) et *m/e* 487 (402 - Me). UV: λ_{\max} 269 ($\log \epsilon$ 4,36) 301 ($\log \epsilon$ 3,86) IR: ν (C=O) 1770 cm^{-1} (acétate), ν (C=O) 1735 (ester).

Remerciements—Nous adressons nos vifs remerciements au Dr. P. Boiteau (E.P.H.E.), Faculté de Médecine de Paris, pour nous avoir procuré des graines de *Calophyllum recedens*, à Mme L. Alais et A. Kornprobst pour les mesures des spectres de RMN et à MM. B. Bardey et J. P. Cosson pour l'obtention des SM dans le Service du Dr. B. C. Das.

* Préparation suivant Ref. 1.