

PHENOLS BROMES D'UNE ALGUE ROUGE, *HALOPYTIS INCURVUS*: ACIDES CARBOXYLIQUES

JEAN-MARIE CHANTRAINE, GEORGES COMBAUT et JEAN TESTE

Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles Marines, Centre Universitaire de Perpignan, France

(Revisée Reçu le 20 décembre 1972. Accepté le 10 janvier 1973)

Key Word Index—*Halopytis incurvus*; Rhodomelaceae; 3,5-dibromo 4-hydroxyphenylacetic acid; 3,5-dibromo-4-hydroxyphenylpyruvic acid.

Abstract—Extracts of *Halopytis incurvus* yielded, after methylation, the esters of 3,5-dibromo -4-methoxyphenylacetic acid and 2-methoxy-3-(3',5'-dibromo-4'-methoxyphenyl)acrylic acid.

Résumé—Les extraits de *Halopytis incurvus* ont conduit, après méthylation, aux esters méthyliques des acides dibromo-3,5-méthoxy-4 phénylacétique et méthoxy-2 (dibromo-3',5' méthoxy-4'-phényl)-3 acrylique.

INTRODUCTION

AUGIER *et al.*¹ ont extrait des composés phénoliques bromés à partir de Floridées Rhodomélacées, et ont essayé de dégager une signification taxinomique de la présence ou de l'absence de tels composés dans ces algues. Mais la détection et l'identification même de ces composés phénoliques bromés sont restées un problème jusqu'aux travaux de Saito et Ando² puis de Craigie *et al.*³ et de Irie.⁴ Cependant, à ce jour, peu d'espèces d'algues ont été étudiées sous ce rapport. Nous présentons ici les résultats obtenus à partir de *Halopytis incurvus* (Hud.) Batt., Rhodomélacée Amansinée.

RESULTATS

Les extraits hydro-éthanoliques de l'algue sont soumis à une hydrolyse acide. L'extraction à l'éther sépare une fraction phénolique qui est traitée par le diazométhane: on isole par chromatographie sur couche mince deux composés *A* et *B*.

Le composé *A*, C₁₀H₁₀Br₂O₃, (*m/e* 336, 338, 340; 1:2:1), présente en IR une bande d'absorption à 1735 cm⁻¹ (ester), et en RMN les déplacements chimiques δ(CDCl₃): 3,53 (2H, *s*, ArCH₂); 3,70 et 3,86 (3H chacun, *s*, MeO); 7,42 (2H, *s*, ArH). En RMN, le singulet δ 3,53 ppm est attribuable à un groupement méthylène de type phénylacétique; le singulet δ 7,42 ppm à deux protons aromatiques équivalents ce qui impose une distribution symétrique sur le noyau. La comparaison du spectre de RMN avec celui du méthoxy-4 phénylacétate de méthyle (*I*), jointe au fait connu qu'un atome de brome déplace les

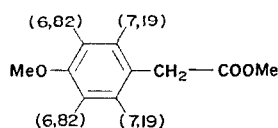
¹ (a) MASTAGLI, P. et AUGIER, J. (1949) *Compt. Rend.* **229**, 775; (b) AUGIER, J. et HENRY, M. H. (1950) *Bull. Soc. Bot. Fr.* **97**, 29; (c) AUGIER, J. et HOFFMANN, G. (1952) *Bull. Soc. Bot. Fr.* **99**, 80; (d) AUGIER, J. (1953) *Rev. Gén. Bot.* **60**, 257; (e) AUGIER, J. et MASTAGLI, P. (1956) *Compt. Rend.* **242**, 190.

² SAITO, T. et ANDO, Y. (1955) *Nippon Kagaku Zasshi* **76**, 478.

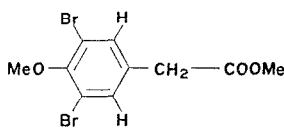
³ (a) HODGKIN, J. H., CRAIGIE, J. S. et MCINNIS, A. G. (1966) *Can. J. Chem.* **44**, 74; (b) CRAIGIE, J. S. et GRUENIG, D. E. (1967) *Science* **157**, 1058.

⁴ (a) IRIE, T., KATSUI, N., SUZUKI, Y. et KITAMURA, S. (1967) *Tetrahedron* **23**, 1185; (b) IRIE, T. (1969) *J. Chem. Soc. Jap.* **90**, 1179; (c) IRIE, T., SUZUKI, M., KUROSAWA, E. et MASAMUNE, T. (1970) *Tetrahedron* **26**, 3271.

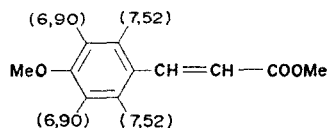
signaux des protons en ortho de 0,25 ppm environ vers les champs faibles, nous permet de prévoir pour *A* la formule (II).



(I)



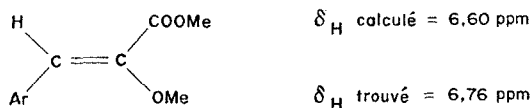
(II)



(III)

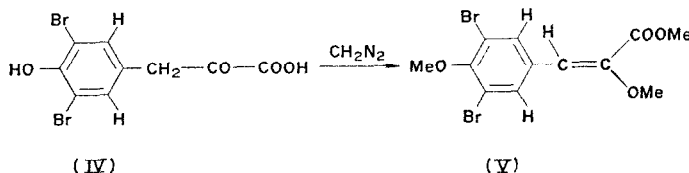
La bromation en deux étapes de l'acide méthoxy-4 phénylacétique par le brome dans l'acide acétique, conduit à l'acide dibromo-3,5 méthoxy-4 phénylacétique. L'action du diazométhane sur cet acide conduit à l'ester méthylique correspondant dont les caractéristiques (RMN, IR, CCM, analyse élémentaire) sont identiques à celles du composé *A*.

Le composé *B*, $C_{12}H_{12}Br_2O_4$, (*m/e* 378, 380, 382; 1:2:1), présente en IR deux bandes d'absorptions: 1725 cm^{-1} et 1635 cm^{-1} (ester α,β -éthylénique), et en RMN les déplacements chimiques $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,82, 3,87 et 3,93 (3H chacun, *s*, MeO); 6,76 (1H, *s*, éthylénique); 7,91 (2H, *s*, ArH). Plusieurs structures sont possibles: chaque combinaison formée avec les substituants H, MeO, COOMe et Ar sur le squelette de l'éthylène. Cependant le calcul *a priori* du déplacement chimique δ_H du proton vinylique permet d'envisager la plus probable:⁵



Les deux atomes de brome sont situés de façon symétrique sur le noyau aromatique. La comparaison du spectre de RMN avec celui du méthoxy-4 cinnamate de méthyle (III), compte tenu des déplacements occasionnés par un atome de brome, suggère que la formule la plus probable est (V).

La synthèse de (V) a été réalisée en soumettant l'acide dibromo-3,5 hydroxy-4 phénylpyruvique (IV) à l'action du diazométhane:



(IV)

(V)

(V) est identique au composé *B* (F. du mélange RMN, IR, analyse élémentaire).

DISCUSSION

L'extrait étheré brut a été soumis à l'action du diazométhane afin d'éviter la dégradation des composés phénoliques sensibles à l'oxydation. On peut alors se demander quel est l'état natif des composés isolés. Il est possible qu'ils se trouvent dans l'algue à l'état d'acides-phénols, les fonctions hydroxylées pouvant être bloquées à l'état d'esters sulfuriques,^{3a} les

⁵ MATTER, U. E., PASCUAL, C., PRETSCH, E., PROSS, A., SIMON, W. et STERNHELL, S. (1969) *Tetrahedron* 25, 691.

fonctions carboxyliques à l'état de sels. Nous nous proposons précisément dans la poursuite de ce travail, d'essayer de mettre en évidence l'état natif de ces substances.

Le produit natif ayant conduit au composé *A* appartient très probablement à la série phénylacétique, série très rarement rencontrée chez les végétaux.⁶ Cependant signalons que des composés présentant une certaine analogie avec cette structure ont été extraits d'éponges marines.^{7,8}

Le composé *B* appartient à la série cinnamique mais présente un groupement méthoxyle en α de la fonction carboxylique. La synthèse de ce composé à partir de l'acide dibromo-3,5 hydroxy-4 phénylpyruvique nous suggère qu'il est présent dans l'algue à l'état de dérivé de l'acide phénylpyruvique. Nous observons en effet dans le spectre IR de l'extrait brut étheré avant l'action du diazométhane, une faible bande d'absorption à 1790 cm^{-1} en accord avec les valeurs des fréquences de vibration de valence du groupement carboxyle observées en série pyruvique.⁹

Pour les algues récoltées en Rade de Brest, il semble que la concentration en ces deux composés soit plus élevée en octobre qu'en mars. Ces composés sont également présents dans le lot provenant de la Mer Adriatique. Nous nous proposons d'ailleurs de suivre systématiquement les variations du taux de ces composés dans l'algue en fonction de la saison et des lieux de développement.

EXPERIMENTALE

Des lots de l'ordre de 3 kg d'algues ont été récoltés dans l'Océan Atlantique (Rade de Brest) en mars et en octobre, et aussi en Mer Adriatique (environs de Trieste).

Extraction. L'algue aussitôt récoltée, est lavée *in situ* à l'eau de mer, rapidement triée et essorée; elle est immédiatement fixée dans l'EtOH aq. à 80%, à ébullition pendant 0,25 hr. On porte à reflux pendant 3 hr et l'on sépare le marc. Ce marc est ensuite soumis à 2 nouvelles extractions. On utilise 3 fois 3 l. de solvant par kg d'algue. Les solutions hydro-éthanoliques sont réunies et filtrées à chaud, puis concentrées complètement sous vide. L'extrait sec est repris par HCl 1 N (330 cm^3 par kg d'algue) et la solution obtenue est portée à reflux pendant 0,50 hr. On filtre: le filtrat est épuisé à l'Et₂O. La solution étherée ainsi obtenue est lavée à H₂O, séchée sur Na₂SO₄, concentrée sous vide, puis soumise à l'action d'une solution étherée normale de CH₂N₂ (75 mmol de diazométhane par g d'extrait étheré) pendant une nuit sous agitation.

Séparation des composés A et B. L'extrait étheré (5 g) obtenu par traitement de 5 kg d'algue est saponifié par KOH 0,5 N à reflux pendant 3 hr. On épuise à l'Et₂O pour éliminer l'insaponifiable.* La solution aqueuse est acidifiée jusqu'à pH 2 par H₂SO₄ 7 N. L'extraction à l'Et₂O permet d'isoler 1,5 g de substances acides. L'action du diazométhane conduit à un mélange d'esters qui est chromatographié sur plaques préparatives de silicagel (Merck F 254). L'éluant est CHCl₃-MeOH (99:1). On découpe les zones de *R_f* moyens 0,9 et 0,6, les extrait au CHCl₃ et recristallise les résidus dans le MeOH à -25°: on obtient respectivement les produits *A* (F 36°, 165 mg) et *B* (F 96°, 136 mg) sous forme de paillettes incolores.

Acide bromo-3-méthoxy-4-phénylacétique. 5 g d'Acide méthoxy-4 phénylacétique sont dissous dans 12,5 cm³ HOAc. On verse 3,6 cm³ Br₂ dissous dans 10,5 cm³ HOAc. On agite 30 min et chauffe au bain-marie 1 hr. Après avoir éliminé les dernières traces de brome par un léger courant d'air, on ajoute après refroidissement 16,5 cm³ d'eau distillée. L'acide cristallise (4,6 g: F 118°). Recristallisé dans le benzène, il fond à 119° (Litt.¹⁰ F 114°). RMN: $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,56 (2H, s, CH₂); 3,86 (3H, s, MeO); 6,82 (1H, *d* J 8Hz, ArH); 7,20 (1H, *q* J 2Hz et 9Hz, ArH); 7,48 (1H, *d* J 2Hz, ArH).

Dibromo-3,5-méthoxy-4-phénylacétate de méthyle. L'action du brome sur l'acide monobromé dans les mêmes conditions que ci-dessus, permet d'obtenir l'acide dibromé (F 46°). RMN: $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,57 (2H, s, CH₂); 3,86 (3H, s, MeO); 7,42 (2H, s, ArH). L'estérification par le diazométhane conduit à l'ester méthylique correspondant.

* Un produit bromé cristallisé (F 222°) a été isolé de cette fraction; son étude est en cours.

⁶ RIBEREAU-GAYON, P. (1968) *Les Composés Phénoliques des Végétaux*, p. 16, Dunod, Paris.

⁷ (a) FATTORUSSO, E., MINALE, L. et SODANO, G. (1972) *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I*, 16; (b) MOODY, K., THOMSON, R. H., FATTORUSSO, E., MINALE, L. et SODANO, G. (1972) *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I*, 18.

⁸ SHARMA, G. M. et BURKHOLDER, P. R. (1967) *Tetrahedron Letters* 42, 4147.

⁹ ANATOL, J. et MEDETE, A. (1972) *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1), 189.

¹⁰ AROYAN A. A. (1964) *Izv. Akad. Nauk. Arm. SSR, Khim. Nauk.* 17(5), 532.

Acide dibromo-3,5-hydroxy-4-phénylpyruvique. Le dibromo-3,5-hydroxy-4-benzaldéhyde¹¹ (F 184°) est condensé avec l'hydantoïne en appliquant une méthode due à Billek¹²: on obtient l'acide dibromo-3,4-hydroxy-4-phénylpyruvique: F = 248° (H₂O-HCl).

Méthoxy-2 (dibromo-3',5'-méthoxy-4'-phényl)-3 acrylate de méthyle. On fait agir pendant 12 hr 17 cm³ d'une solution étherée normale de CH₂N₂ sur une solution étherée de 1 g de l'acide précédent. Après évaporation du CH₂N₂ en excès et du solvant, on obtient une huile orangée. Celle-ci est reprise par le minimum de MeOH et refroidie à -25°. Le méthoxy-2 (dibromo-3',5'-méthoxy-4'-phényl)-3 acrylate de méthyle cristallise (F 96°).

Remerciements—Nous remercions bien vivement le Dr. Pierre Potier, Directeur de recherches au C.N.R.S. pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail; le Centre National pour l'Exploitation des Océans pour la bourse de formation accordée à J. M. Chantraine pendant la poursuite de ce travail; le Professeur G. Giaccone, de l'Université de Trieste et le Dr. M. Aubert, Directeur du C.E.R.B.O.M. de Nice, pour l'envoi de lots d'algue.

¹¹ LINDEMANN, A. (1923) *Ann. Chem.* **431**, 283.

¹² BILLEK, G. (1963) *Organic Syntheses*, Vol. 43, p. 49, Wiley, New York.