

ISOTHIOCYANATES, THIOUREES ET THIOCARBAMATES ISOLES DE *PENTADIPLANDRA BRAZZEANA*

S. EL. MIGIRAB, Y. BERGER* et J. JADOT

Université de Liège, Laboratoire de Chimie Organique, Sart Tilman par 4000 Liège1, Belgique

(Revised received 29 April 1977)

Key Word Index—*Pentadiplandra brazzeana*; Pentadiplandraceae; isothiocyanates; thioureas; thiocarbamates.

Abstract—The isolation of isothiocyanates, thioureas and thiocarbamates from *Pentadiplandra brazzeana* is described. The structures of these compounds were established by IR, ^1H -NMR and MS. The thiocarbamates have bactericidal properties.

INTRODUCTION

Dans le cadre de nos recherches sur les plantes africaines à activité thérapeutique, nous avons étudié *Pentadiplandra brazzeana* Baillon, la seule variété africaine des Pentadiplandraceae [1-3], rencontrée au Zaïre, au Cameroun et au Gabon. Les guérisseurs de la forêt équatoriale du Haut-Zaïre la connaissent sous le nom d'*Efunda* (Basoko) et l'utilisent, entre autres, comme remède au lumbago, aux hémorroïdes et aux maux de ventre.

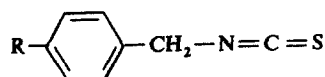
A partir de l'extrait chloroformique des substances contenues dans les tubercules de ce végétal, nous avons identifié des isothiocyanates, des thiourées et des thiocarbamates (thiouréthanés ou thiocarbanilides). L'identification d'isothiocyanates dans les tubercules de *Pentadiplandra brazzeana* est particulièrement intéressante d'un point de vue chimiotaxonomique car les isothiocyanates sont une classe de produits naturels apparaissant dans une grande variété de plantes supérieures appartenant à un nombre restreint de familles botaniques [4]. Vu l'intérêt thérapeutique de cette plante et l'activité parasiticide de composés analogues à ceux isolés [5-8], nous avons testé les propriétés antibiotiques et antifongiques des thiocarbamates isolés.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

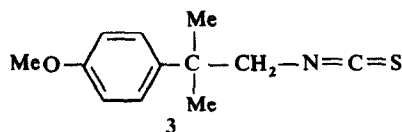
L'extraction chloroformique des tubercules lyophilisés et broyés de *Pentadiplandra brazzeana* Baill. conduit à une huile à odeur piquante et aux propriétés lacrymogènes. Cette huile, par résolution par PLC sur Si gel, conduit à onze substances pouvant être classées en trois groupes chimiques distincts.

Les spectres IR des trois premiers composés, de formules moléculaires $\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}$ (1), $\text{C}_9\text{H}_9\text{NOS}$ (2) et $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (3), présentent vers 2075 cm^{-1} une absorption large indiquant la présence d'une fonction isothiocyanate [8]. Les absorptions dans la région $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ permettent de préciser que nous sommes en présence d'isothiocyanates aromatiques. A partir des SM [9] et des spectres ^1H -RMN, les composés 1 et 2 sont identifiés comme étant le benzylisothiocyanate et le méthoxy-4 benzylisothiocyanate, respectivement.

Contrairement à 1 et 2, la cisison α du groupe iso-

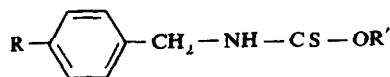


1 R = H
2 R = OMe



thiocyanate conduisant à $\text{M}^+ - \text{NCS}$ n'est pas un processus préférentiel de fragmentation de 3. Le pic de base du SM de 3, m/e 149, provient d'une fission avec perte de CH_2NCS . L'existence d'un pic m/e 73 correspondant à $\{\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}=\text{S}\}^+$ permet de confirmer que le carbone en β de la fonction isothiocyanate est substitué [9]. Le spectre ^1H -RMN de 3 montre la présence de quatre protons aromatiques formant un système AA'BB', un NH, un OMe, un CH_2 isolé et déblindé et de deux Me isolés et magnétiquement équivalents. Les arguments précédents permettent d'identifier 3 comme étant le (méthoxy-4' phényl)-2 diméthyl-2,2 éthylisothiocyanate, un nouvel isothiocyanate.

Les composés 4-7 sont des liquides visqueux de formules moléculaires $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NOS}$, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOS}$,



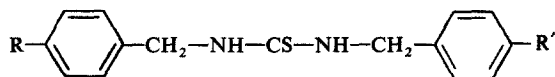
4 R = H R' = Me
5 R = H R' = Et
6 R = OMe R' = Me
7 R = OMe R' = CHMe₂

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ et $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$. Les spectres IR de ces substances exhibent des absorptions caractéristiques de noyaux aromatiques entre 1600 et 1500 cm^{-1} , des bandes de vibration NH (associé et libre) à 3250 et 3210 cm^{-1} et une bande thiouréide à 1500 cm^{-1} . A partir des

spectres ^1H -RMN de ces thiocarbamates, il est manifeste que les conformères E et Z coexistent. Dans ces conformères, les groupes esters et *N*-méthylène présentent une non-équivalence magnétique [10]. Les thiocarbamates sont identifiés comme étant le *N*-benzylthiocarbamate de méthyle (4), le *N*-benzylthiocarbamate d'éthyle (5), le *N*-(méthoxy-4 benzyl)thiocarbamate de méthyle (6) et le *N*-(méthoxy-4 benzyl)thiocarbamate d'isopropyle (7). Les SM sont en accord avec les formules proposées.

L'isolement des thiocarbamates 4-7, comme produits naturels, peut paraître surprenant du fait que ces composés pourraient être les produits de réaction entre les isothiocyanates 1 ou 2 et MeOH, EtOH ou *i*-PrOH. L'examen du procédé d'isolement utilisé permet de conclure que nous ne sommes pas en présence d'artéfacts, composés dont la vitesse de formation serait, d'ailleurs, extrêmement lente [11].

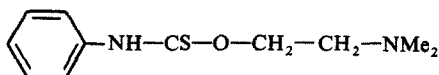
Les composés 8, 9 et 10, de formules moléculaires $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ et $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, sont des solides se présentant sous forme de plaquettes incolores. Les spectres IR de ces métabolites présentent les bandes



- 8 R = H R' = H
9 R = H R' = OMe
10 R = OMe R' = OMe

aromatiques et NH habituelles. Les autres bandes peuvent être difficilement attribuées de façon non-ambiguë. Les principales fragmentations observées dans les SM sont celles généralement rencontrées dans les thiourées *N,N'*-disubstituées [12-14]. Le clivage thermique de la liaison NH-CS conduit à la formation de l'amine et de l'isothiocyanate correspondant. Cette fragmentation a une valeur diagnostique dans la détermination de la structure de ces composés et, en accord avec les spectres ^1H -RMN, permet d'identifier les composés 8, 9 et 10 comme étant la *N,N'*-dibenzylthiourée, la *N*-benzyl *N'*-(méthoxy-4 benzyl) thiourée et la *N,N'*-di(méthoxy-4 benzyl)thiourée, respectivement.

Le spectre IR du composé 11, de formule moléculaire $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$, présente les mêmes caractéristiques que les spectres IR des composés 4-7. Le spectre ^1H -RMN montre la présence de cinq protons aromatiques, un NH, deux Me couplés entre eux et de deux Me isolés et magnétiquement équivalents. Les éléments précédents permettent d'identifier 11 comme étant le *N*-phénylthiocarbamate de diméthylamino-2 éthyle, un nouveau thiocarbamate.



Vu l'intérêt thérapeutique de *Pentadiplandra brazzeana*, nous avons testé les propriétés antibiotiques et antifongiques des thiocarbamates 4, 5 et 6. Ces composés, testés selon la méthode des dilutions en bouillon nutritif, sont actifs sur *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*

aeruginosa et *Candida albicans* [5-8, 15]. Ces résultats permettent de rendre compte de la prescription, par les guérisseurs du Haut-Zaïre, d'extraits des tubercules de ce végétal contre les maux de ventre.

Au point de vue taxonomique, le classement de *Pentadiplandra brazzeana* dans la famille des Cappariaceae [1] étant aberrant, Hutchinson et Dalziel [16] ont considéré le monotype *Pentadiplandra brazzeana* comme une famille en soi, les Pentadiplandraceae. L'identification d'isothiocyanates dans les tubercules de ce végétal appuie l'idée selon laquelle les Pentadiplandraceae Hutch. et Dalz. sont probablement reliées aux Cappariaceae [2].

PARTIE EXPERIMENTALE

Matériel. Les tubercules de *Pentadiplandra brazzeana* ont été récoltés dans la région de Kisangani. Ils ont été identifiés par le Professeur John F. Carrington de la Faculté d'Agronomie de l'Université de Kisangani (Zaïre).

Méthode d'analyse. Les tubercules frais ont été lyophilisés et ensuite broyés. La poudre est extraite par CHCl_3 . L'huile obtenue par évaporation du CHCl_3 est résolue par PLC sur Si gel 1 mm (Merck F 254). Le premier système développant utilisé $\text{C}_7\text{H}_{16}-\text{C}_6\text{H}_6$ (3:1), conduit à cinq bandes de R_f : 0,86 (1), 0,75 (2), 0,63 (3), 0,42, 0,25 et 0,10 (11). La bande de R_f 0,42, rechromatographiée avec $\text{C}_7\text{H}_{16}-\text{C}_6\text{H}_6-\text{EtOAc}$ (5:4:1), est résolue en 4 bandes de R_f 0,55 (4), 0,47 (5), 0,39 (6) et 0,33 (7), tandis que celle de R_f 0,25, rechromatographiée avec $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CHCl}_3-\text{EtOAc}$ (6:3:1), conduit à des bandes de R_f 0,54 (8), 0,41 (9) et 0,35 (10). Les différentes bandes ont été recueillies et éluées par CHCl_3 . Après évaporation du solvant, des échantillons analytiques des composés 1-7 et 11 ont été obtenus par microdistillation et leur pureté a été vérifiée par CPV. Les composés 8 et 10 ont été purifiés par recristallisation dans EtOH.

Identification. *Benzylisothiocyanate* (1): Eb: 233-234°. C 63,98, H 5,03, N 9,51, S 20,94; calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}$: C 64,42, H 4,73, N 9,39, S 21,46. IR(KBr) ν_{max} 3038, 2930, 2080, 1445, 1350, 700 cm^{-1} . ^1H -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,16 (5H, s), 4,52 (2H, s). SM (70 eV) m/e 149 (9), 91 (100), 77 (4), 65 (18), 51 (2). *Méthoxy-4 benzylisothiocyanate* (2): Eb: 122° sous 0,5 mm Hg. C 60,21, H 5,23, N 7,99, S 17,91; calculé pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{NOS}$: C 60,33, H 5,06, N 7,82, S 17,84. IR(KBr) ν_{max} 2990, 2840, 2160, 2075, 1601, 1503, 1454, 1432, 1340, 1294, 1247, 1169, 1032 cm^{-1} . ^1H -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,15 (2H, m), 6,80 (2H, s), 4,52 (2H, s), 3,71 (3H, s). SM (70 eV) m/e 179 (9), 121 (100), 91 (12), 77 (4), 65 (5), 51 (2). *(Méthoxy-4' phényl)-2 diméthyl-2,2 éthylisothiocyanate* (3): Eb: 130° sous 0,5 mm Hg. C 64,86, H 6,66, N 6,29, S 14,60; calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOS}$: C 65,14, H 6,83, N 6,33, S 14,48. IR(KBr) ν_{max} 3000, 2958, 2930, 2832, 2170, 2075, 1600, 1580, 1501, 1452, 1433, 1339, 1295, 1242, 1167, 1107, 1024, 810, 746, 711, 668 cm^{-1} . ^1H -RMN (60 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,16 (2H, m), 6,80 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,62 (2H, s), 1,19 (6H, s). SM (70 eV) m/e 221 (2), 206 (5), 149 (100), 121 (31), 91 (11), 73 (13), 72 (38), 65 (5), 51 (2). *N-Benzylthiocarbamate de méthyle* (4): Eb: 152° sous 0,7 mm Hg. C 59,41, H 6,10, N 7,80, S 18,00; calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NOS}$: C 59,66, H 6,12, N 7,73, S 17,67. IR(KBr) ν_{max} 3350, 3250, 2980, 2930, 1510, 1449, 1390, 1335, 1246, 1182, 1132, 1015, 695 cm^{-1} . ^1H -RMN (100 MHz, CDCl_3): conformère (a) δ (ppm) 7,21 (5H, s), 7,09 (1H, m), 4,23 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,91 (3H, s); conformère (b) δ (ppm) 7,21 (5H, s), 6,47 (1H, m), 4,59 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,80 (3H, s). SM (70 eV) m/e 181 (26), 166 (90), 149 (13), 106 (48), 91 (100), 77 (4), 65 (18), 51 (2). *N-Benzylthiocarbamate d'éthyle* (5): Eb: 160° sous 1 mm Hg. C 61,59, H 6,58, N 7,20, S 16,60; calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NOS}$: C 61,52, H 6,71, N 7,18, S 16,42. IR(KBr) ν_{max} 3350, 3260, 3020, 2933, 1508, 1440, 1380, 1330, 1245, 1180, 1134, 1065, 975, 732, 690 cm^{-1} . ^1H -RMN (100 MHz, CDCl_3) conformère (a) δ (ppm) 7,23 (5H, s), 7,09 (1H, m), 4,23 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4,47 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), conformère (b) δ (ppm) 7,23 (5H, s), 6,47 (1H, m), 4,67 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4,43

(2H, *q*, *J* = 7,2 Hz), 1,23 (3H, *t*, *J* = 7,2 Hz). SM (70 eV) *m/e* 195 (28), 166 (85), 149 (18), 106 (72), 91 (100), 77 (5), 51 (3). *N*-(Méthoxy-4 benzyl)thiocarbamate de méthyle (6): Eb: 168° sous 0,7 mm Hg. C 56,90, H 6,20, N 6,54, S 15,23; calculé pour C₁₀H₁₃NO₂S, C 56,87, H 6,20, N 6,63, S 15,18. IR(KBr) ν_{\max} 3356, 3262, 3022, 2989, 2938, 1493, 1443, 1384, 1328, 1234, 1200, 1131, 1100, 1058, 1012, 959, 889, 712, 691 cm⁻¹. ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) conformère (a) δ (ppm) 7,05 (4H, *m*), 6,46 (1H, *m*), 4,65 (2H, *d*, *J* = 6 Hz), 3,95 (3H, *s*), 3,70 (3H, *s*); conformère (b) δ (ppm) 7,16 (1H, *m*), 7,05 (4H, *m*), 4,35 (2H, *d*, *J* = 6 Hz), 4,05 (3H, *s*), 3,70 (3H, *s*). SM (70 eV) *m/e* 211 (22), 196 (75), 173 (22), 136 (64), 121 (100), 91 (8), 65 (4), 60 (18). *N*-(Méthoxy-4 benzyl)thiocarbamate d'isopropyle (7): Eb: 165° sous 0,4 mm Hg. C 60,35, H 7,03, N 6,01, S 13,50; calculé pour C₁₂H₁₇NO₂S, C 60,24, H 7,16, N 5,85, S 13,41. IR(KBr) ν_{\max} 3300, 2975, 2930, 2830, 1605, 1502, 1450, 1380, 1337, 1300, 1240, 1188, 1170, 1080, 1024, 912, 808, 750 cm⁻¹. ¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) conformère (a) δ (ppm) 7,17 (1H, *m*), 6,97 (4H, *m*), 5,47 (1H, *m*), 4,22 (2H, *d*, *J* = 6 Hz), 3,75 (3H, *s*), 1,29 (6H, *s*); conformère (b) δ (ppm) 6,97 (4H, *m*), 6,35 (1H, *m*), 5,51 (1H, *m*), 4,55 (2H, *d*, *J* = 6 Hz), 3,71 (3H, *s*), 1,27 (6H, *s*). SM (70 eV) *m/e* 239 (18), 196 (36), 180 (17), 179 (39), 137 (15), 136 (42), 121 (100), 91 (9), 60 (10). *N,N'*-Dibenzylthiourée (8): F 146° (à partir de EtOH). C 70,23, H 6,28, N 11,06, S 12,91; calculé pour C₁₅H₁₆H₂S, C 70,29, H 6,29, N 10,93, S 12,88. IR(KBr) ν_{\max} 3280, 2920, 1548, 1500, 1449, 1338, 1299, 1282, 1265, 1211, 1184, 1110, 1072, 1025, 955, 762, 740, 696, 638 cm⁻¹. ¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,19 (10H, *s*), 6,45 (2H, *m*), 4,54 (4H, *d*, *J* = 5,5 Hz). SM (70 eV) *m/e* 256(61), 223 (2), 165 (34), 149 (5), 106 (90), 91 (100), 65 (32). *N*-Benzyl *N'*-(méthoxy-4 benzyl)thiourée (9): F: 105° (à partir de EtOH). C 67,02, H 6,28, N 9,86 S 11,09; calculé pour C₁₆H₁₈N₂OS, C 67,11, H 6,36, N 9,78, S 11,20. IR(KBr) ν_{\max} 3298, 3210, 3040, 2902, 2818, 1605, 1580, 1540, 1503, 1450, 1420, 1382, 1312, 1291, 1247, 1218, 1170, 1130, 1102, 1070, 1028, 930, 832, 818, 743, 690, 652, 557 cm⁻¹. ¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,23 (5H, *m*), 6,94 (4H, *m*), 6,46 (2H, *m*), 4,57 (2H, *d*, *J* = 5,5 Hz), 4,49 (2H, *d*, *J* = 5,5 Hz), 3,73 (3H, *s*). SM (70 eV) *m/e* 286 (55), 253 (4), 195 (7), 179 (3), 165 (12), 149 (3), 136 (91), 121 (92), 106 (92), 91 (100), 77 (6), 65 (5). *N,N'*-Di-(méthoxy-4 benzyl)thiourée (10): F: 149° (à partir de EtOH). C 64,49, H 6,10, N 8,74, S 10,26; calculé pour C₁₇H₂₀N₂O₂S, C 64,54, N 8,67, S 10,20. IR(KBr) ν_{\max} 3282, 3200, 3021, 2918, 2820, 1601, 1578, 1542, 1503, 1420, 1382, 1310, 1290, 1240, 1213, 1193, 1162, 1097, 932, 908, 816, 801, 740, 652, 589, 550, 500 cm⁻¹. ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,93 (8H, *m*), 6,45 (2H, *m*), 4,47 (4H, *d*, *J* = 5,5 Hz), 3,73 (6H, *s*). SM (70 eV) *m/e* 316 (24), 283 (3), 195 (16), 179 (5), 136 (87), 121 (100), 91 (10),

77 (6). *N*-Phénylthiocarbamate de diméthylamino-2 éthyle (11): Eb: 186° sous 0,7 mm Hg C 59,11, H 7,22, N 12,39, S 14,00; calculé pour C₁₁H₁₆N₂OS, C 58,91, H 7,19, N 12,49, S 14,28. IR(KBr) ν_{\max} 3210, 2952, 2805, 2783, 1600, 1525, 1500, 1450, 1379, 1338, 1292, 1200, 1170, 1158, 1040, 952, 753, 694 cm⁻¹. ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,22 (5H, *m*), 7,04 (1H, *m*), 3,53 (2H, *t*, *J* = 4 Hz), 2,55 (2H, *t*, *J* = 4 Hz), 2,09 (6H, *s*).

Remerciements—Nous remercions vivement Monsieur le Professeur John F. Carrington de la Faculté d'Agronomie de l'Université de Kisangani (Zaïre) pour la récolte, l'identification et l'envoi des tubercules de *Pentadiplandra brazzeana*.

REFERENCES

1. Flore du Congo Belge et du Ruanda-Urundi (1951) Vol. II, p. 480. INEAC, Bruxelles.
2. Willis, J. C. (1966) *A Dictionary of the Flowering Plants and Ferns*, p. 845. Cambridge University Press, Cambridge.
3. Villiers, J. (1973) *Flore du Cameroun* Vol. 5, p. 163. Muséum National d'Histoire Naturelle, Laboratoire de Phanérogamie, Paris.
4. Kjaer, A. (1960) *Fortchr. Chem. Org. Naturstoffe* 18, 122.
5. Das, B. R., Kurup, P. A. et Narasimha, P. L. (1957) *Indian J. Med. Res.* 45, 191.
6. Weuffen, W. et Mentel, R. (1968) *Pharmazie* 23, 579.
7. Weuffen, W. et Martin, D. (1963) *Pharmazie* 18, 544.
8. Weuffen, W., Martin, D. et Theus, K. (1963) *Pharmazie* 18, 549.
9. Kjaer, A., Ohashi, M., Wilson, J. M. et Djerassi, C. (1963) *Pharmazie* 17, 2143; Williams, D. (1940) *J. Chem. Phys.* 8, 513.
10. El Migirab, S., Jadot, J., Laszlo, P. et Stockis, A. (1976) *Org. Magn. Res.* 8, 115.
11. Rao, C. N. R. et Venkataraghavan, R. (1962) *Tetrahedron* 18, 531.
12. Baldwin, M. A., Kivkrien-Konasiewicz, A. M., London, A. G., Maccoll, A. et Smith, D. (1968) *J. Chem. Soc. (B)* 34.
13. Shapiro, R., Serum, J. W. et Duffield, A. M. (1968) *J. Org. Chem.* 33, 243.
14. Baldwin, M. A., Kirkien, A. M., London, A. G. et Maccoll, A. (1970) *Org. Mass Spectrometry* 4, 81.
15. El Migirab, S. (1975) Thèses annexe de doctorat, Université de Liège.
16. Hutchinson, J. et Dalziel (1927) *West Tropical African Flora*, Vol. I, p.461.