

C-GLUCOSYLATION DES DIHYDROXY-5, 7 FLAVONES

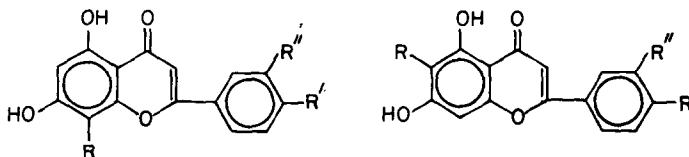
J. CHOPIN, A. DURIX et M. L. BOUILLANT

Laboratoire de Chimie biologique
 Faculté des Sciences de Lyon

(Received 17 May 1966)

Les C-glycoflavonofides ¹ constituent un type particulier de glycosides d'origine végétale dans lesquels le sucre est attaché à l'aglycone par une liaison carbone-carbone résistante à l'hydrolyse acide.

Les plus fréquemment rencontrés sont la vitexine (I) et l'iso-vitexine ou saponarétine (II) dérivées de l'apigénine (trihydroxy-5, 7, 4' flavone), l'orientine (III) et l'iso (ou homo)-orientine (IV) dérivées de la lutéoline (tétrahydroxy-5, 7, 3', 4' flavone). Les travaux récents de HOROWITZ et GENTILI ² et de KOEPPEN ³ ont permis de leur attribuer la structure de β -D-glucoopyranosides-8 et 6, et d'interpréter leur isomérisation acide comme la conséquence d'une transposition de WESSELY-MOSER, analogue à celle que subissent dans les mêmes conditions les méthyl-6 et méthyl-8 apigénines ⁴.



I	R = β -D-glucoopyranosyl,	R' = OH, R'' = H	II
III	"	R' = R'' = OH	IV
V	"	R' = OCH ₃ , R'' = H	VI

Il apparaissait dès lors que ces quatre C-glycoflavones ne différaient des O-glucosides que par la position du reste glucose.

Or, la C-méthylation des polyhydroxyflavones est une réaction connue depuis longtemps et les nombreux travaux dont elle a été l'objet ⁵ ont permis de montrer qu'elle s'effectue en position 6 dans les dihydroxy-5, 7 flavones lorsqu'on opère en présence de potasse en milieu aqueux ou de méthylate de sodium en milieu méthanolique.

On pouvait donc espérer observer une C-glucosylation en 6 en utilisant l'acétobromoglucose dans les mêmes conditions et en présence d'une trace d'iodure alcalin, à la suite de l'observation par CHOPIN et ROUX ⁶ de l'influence favorable de ce facteur sur la C-benzoylation de la phloracétophénone.

C'est effectivement ce que l'expérience nous a montré dans le cas de l'acacétine (dihydroxy-5, 7 méthoxy-4' flavone) de la benzyl-4' apigénine ⁷, de l'apigénine, de la dibenzyl-3', 4' lutéoline ⁷ et de la lutéoline.

Du fait des réactions concurrentes : O-glucosylation et surtout solvolysse de l'acétobromoglucose, le rendement en C-glucosides est extrêmement faible (<1%) et leur isolement nécessite l'élimination des O-glucosides par hydrolyse acide, ce qui s'accompagne d'une isomérisation partielle donnant naissance à une petite quantité de C-8-glucosides. La séparation finale des deux isomères a été effectuée par chromatographie préparative sur papier ou sur couches minces.

Après divers essais, nous avons adopté la technique générale suivante : la flavone (1 à 2 g) en solution dans le méthanol anhydre est additionnée de méthylate de sodium (6 moles), d'iodure de sodium (150 mg), puis d'acétobromoglucose (6 moles). Après une nuit d'agitation à la température ordinaire, on évapore sous vide la moitié du méthanol et sépare les précipités éventuellement formés (glucoside-7 ou flavone). On ajoute à la solution résiduelle un égal volume d'acide chlorhydrique 2N et porte au reflux 4 h. . Après refroidissement, on sépare le précipité de flavone, neutralise, extrait la flavone par

l'éther et les glucosides par le n-butanol. Dans le cas des flavones benzylées, avant l'hydrolyse acide, on procède à la débenzylation par hydrogénation catalytique en présence de palladium.

Les extraits butanoliques sont évaporés à sec sous vide et le résidu repris dans le minimum de méthanol à 50 % est fixé sur une colonne de polyamide qu'on lave ensuite à l'eau pure. On élue les C-glucosides par le méthanol 50 % et on les sépare par chromatographie préparative. Les éluats des bandes obtenues sont ensuite purifiés par passage sur polyamide.

A partir de 3 g de dibenzyl-3', 4' lutéoline, nous avons obtenu par chromatographie sur papier Whatman 3 dans l'acide acétique 20 % 5 mg d'orientine (R_f 0,30) et 10 mg d'homo-orientine (R_f 0,50), dont le passage sur polyamide donne 5 mg de cristaux jaunes identiques (F, UV, IR, R_f) à un échantillon naturel.

A partir de 2 g d'apigénine, le même procédé nous a permis d'isoler 10 mg de saponarétine (R_f 0,48) amorphe identique à un échantillon préparé par hydrolyse acide de la saponarine et séparé dans les mêmes conditions. La vitexine (R_f 0,34) est souillée de glucoside-7 d'apigénine résiduel.

A partir de 6,6 g d'acacétine, par chromatographie sur gel de silice (H) dans le mélange acétate d'éthyle-pyridine-eau-méthanol (80:12:10:5 V/V), nous avons obtenu 7 mg de cytoside (V) (R_f 0,54) identique à un échantillon naturel⁸ et 60 mg d'isocytoside (VI) (R_f 0,37) identique au produit préparé à partir du cytoside⁸ par reflux de 50 h. dans méthanol-HCl 2N (1:1) et séparé dans les mêmes conditions : F 225-227° (Kof.) α_D -22°7 (pyridine, c 0,23) ; λ_{\max} 274 (log ϵ 4,07) et 332 m μ (log ϵ 4,07) (EtOH); 281, 303 (infl.) et 368 m μ (AcoNa) ; 283, 304 et 340 m μ (AlCl₃) ; $\nu_{C=O}$ 1656 cm⁻¹ (KBr).

Nous avons précédemment montré⁸ que le cytoside était la 0-méthyl-4' vitexine (V) et supposé que l'isocytoside était l'isomère 6 correspondant (VI). Cette hypothèse se trouve vérifiée par la comparaison des spectres de RMN à 60 Mc dans le diméthylsulfoxyde.

Le déplacement chimique par rapport au tétraméthylsilane du proton H-3 est $\delta = 6,81$ ppm pour l'isocytoside et le cytoside, contre 6,77 pour la vitexine et l'isovitexine ², celui du proton H-8 est $\delta = 6,57$ ppm pour l'isocytoside, contre 6,56 pour l'isovitexine, tandis que celui du proton H-6 est $\delta = 6,31$ ppm pour le cytoside contre 6,29 pour la vitexine.

En conclusion, la C-glucosylation des dihydroxy-5,7 flavones conduit, comme la C-méthylation, aux dérivés 6-substitués, permettant de réaliser ainsi la première synthèse, à notre connaissance, de l'isovitexine, de l'isoorientine et de l'isocytoside.

Si ce mode de synthèse est d'un intérêt pratique limité par son rendement très faible, il a du moins l'avantage de confirmer la structure proposée pour la partie glucidique et d'apporter quelques données intéressantes dans la discussion du processus de biogenèse de ces composés.

En effet, bien que la mobilité des H-6 et 8 des dihydroxy-5,7 flavones en milieu alcalin ait été mise en évidence par échange avec le deutérium ^{9,10}, nous n'avons pas observé la présence de C-8-glucosides avant, ni de diglucosides-6,8 ¹¹ après hydrolyse acide. L'existence de glucosyl-8 dihydroxy-5,7 flavones et de glucosyl-8 hydroxy-7 flavones comme la bayine ¹², alors que les hydroxy-7 flavones ne subissent pas de C-méthylation dans les conditions décrites, paraît donc plus conforme à une C-glucosylation à un stade antérieur à la formation de l'hétérocycle, au stade chalcone par exemple. Il ne faut cependant pas oublier que le phénol lui-même peut être C-alcoylé de façon prépondérante dans certaines conditions expérimentales ¹³.

Nous remercions le Prof. D. GAGNAIRE pour les spectres de RMN, le Prof. HÖRHAMMER et le Dr. KOEPPEN pour des échantillons d'orientine et d'isoorientine.

References

- 1 - J. CHOPIN, Les C-glycoflavonofides, dans Actualités de Phytochimie fondamentale. C. MENTZER éd., 2, 44, MASSON Paris 1966
- 2 - R. M. HOROWITZ et B. GENTILI, Chem. and Ind., 498 (1964)
- 3 - B. H. KOEPPEN, Zeitschr. für Naturforsch., 196, 173 (1964)
B. H. KOEPPEN et D. G. ROUX, Biochem. J., 97, 444 (1965)
- 4 - J. CHOPIN et M. CHADENSON, Compt. Rend., 262, 662 (1966)
- 5 - A. C. JAIN et T. R. SESHADRI, J. Sci. Ind. Res. India, 14 A, 227 (1955)
- 6 - J. CHOPIN et B. ROUX, Compt. Rend., 257, 176 (1963)
- 7 - R. TEOULE, J. CHOPIN et C. MENTZER, Bull. Soc. Chim. France, 2116 (1960)
- 8 - J. CHOPIN, M. L. BOUILLANT et A. DURIX, Compt. Rend., 260, 4850 (1965)
- 9 - E. S. HAND et R. M. HOROWITZ, J. Amer. Chem. Soc., 86, 2084 (1964)
- 10 - J. MASSICOT, Communication personnelle
- 11 - M. K. SEIKEL et T. J. MABRY, Tetrahedron Letters, 1105 (1965)
- 12 - R. A. EADE, I. SALASOO et J. J. H. SIMES, Chem. and Ind., 1720 (1962)
- 13 - N. KORNBLUM, P. J. BERRIGAN et W. LENOBLE, J. Amer. Chem. Soc., 85, 1141 (1963)