

STRUCTURE DU VERNOLIDE, NOUVEL ESTER
SESQUITERPENIQUE ISOLE DE VERNONIA COLORATA.

Raoul Toubiana et Alain Gaudemer

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

(Received 24 January 1967)

Vernonia colorata est une composée d'Afrique noire (région d'Adiopodoumé). A partir d'un extrait chloroformique des graines, nous avons pu isoler une substance cristallisée F: 180-183° (avec décomposition), $[\alpha]_D = +230^\circ$ (CHCl₃), C₁₉H₂₂O₇* que nous avons appelée vernolide et pour laquelle nous proposons les formules 1a ou 1b** . Son spectre UV présente un maximum à 208 mμ (ε = 20 000) et son spectre IR des bandes à 1780, 1721 et 1665 cm⁻¹ et une bande OH à 3380 cm⁻¹. La présence d'un seul hydroxyle dans le vernolide est prouvée par l'obtention, par acétylation, d'un monoacétate 1c, C₂₁H₂₄O₈, F: 175-177°, dont le spectre IR est dépourvu de bande OH.

Le spectre de RMN*** du vernolide présente à 1,96 ppm le singulet élargi d'un méthyle vinylique; à 3,65 et 4,60 ppm sont centrés deux doublets dédoublés (J=13,5 Hz) attribuables aux 2 protons d'un groupement -CH₂O-, le dédoublement de chaque raie étant dû, comme nous le verrons, à un couplage avec un proton vinylique. A 4,56 ppm on observe (après échange avec D₂O) le singulet d'un proton, qui apparaît à 5,41 ppm dans le spectre du monoacétate de vernolide 1c: il s'agit du proton d'un groupement -CHOH-. Entre 5,10 et 6,40 ppm on trouve les signaux de 7 protons: deux d'entre eux apparaissent sous forme de deux doublets centrés à 5,90 et 6,33 ppm; l'allure et la position de ces signaux sont tout à fait comparables à celles observées pour les protons de groupements $\text{>C} = \text{CH}_2$ conjugués à une γ-lactone (1,2).

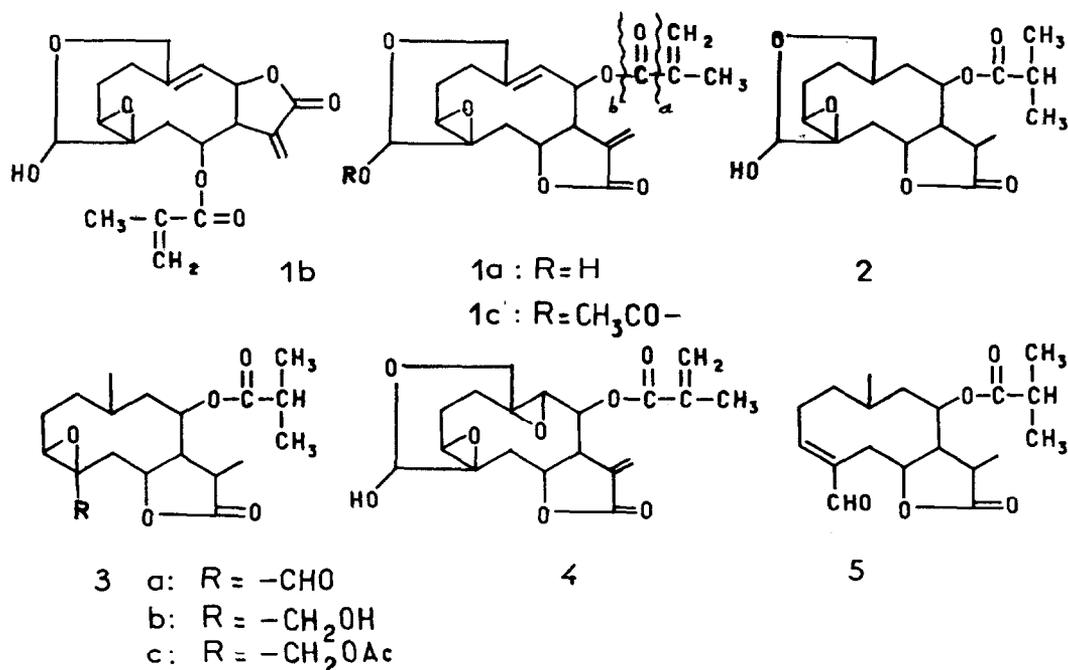
La nature des autres groupements fonctionnels du vernolide a été déduite des réactions d'hydrogénation et d'époxydation.

L'hydrogénation catalytique du vernolide (Pd/CO₃Sr, acétate d'éthyle) fournit deux substances cristallisées: le tétrahydrovernolide 2, C₁₉H₂₆O₇, F: 185-188° et l'aldéhyde

* Les formules brutes de tous les dérivés décrits ont été confirmés par spectrométrie de masse. Nous remercions vivement le Dr. B.C. Das pour la mesure des spectres et leur interprétation.

** Pour plus de clarté nous exposerons les résultats en ne considérant que la formule 1a.

*** Les spectres de RMN ont été mesurés à 60 MHz en solution dans CDCl₃ par Mme Alais que nous remercions vivement. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ (ppm) par rapport à la raie du T.M.S.



3a $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6$, F: 146-151°.

Tétrahydrovernolide 2. Son spectre de RMN présente à 1,20 ppm le doublet (6H, $J=7\text{Hz}$) d'un groupement isopropyle et à 1,42 ppm le doublet (3H, $J=7\text{Hz}$) d'un groupement méthyle secondaire. Par contre, il ne montre plus le signal du méthyl vinylique et on constate la disparition dans la région 5,10 à 6,40 ppm des deux doublets mentionnés précédemment et de deux multiplets centrés à 5,70 et 6,12 ppm. Ces modifications impliquent l'hydrogénation de deux groupements $>\text{C}=\text{CH}_2$: l'un est situé en α de la γ -lactone, l'autre est engagé en fait dans un groupement ester méthyl-acrylique. La présence de cet ester est indiquée par le spectre de masse du vernolide 1a qui présente des pics à m/e 276, m/e 41, m/e 69 provenant respectivement de la perte de l'acide méthyl-acrylique et des coupures a et b. Le spectre de masse du tétrahydrovernolide 2 présente des pics correspondants à m/e 278 (perte de l'acide isobutyrique) m/e 43 et m/e 71. D'ailleurs la saponification du tétrahydrovernolide fournit l'acide isobutyrique dont l'ester méthylrique a été identifié par chromatographie en phase gazeuse.

Ces résultats montrent que le vernolide est l'ester méthyl-acrylique d'un composé de base de formule $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$.

Aldéhyde 3a Son spectre de RMN comparé à celui du tétrahydrovernalide se caractérise par la présence d'un doublet à 9 ppm ($J = 1,5$ Hz) attribuable à un proton aldéhydique, par celle d'un deuxième doublet de méthyle secondaire à 1 ppm et par l'absence des signaux provenant des groupements $-CHOH-$ et $-CH_2-O-$. Ces modifications suggèrent que lors de la transformation du vernolide 1a en aldéhyde 3a il y a eu hydrogénolyse d'un hémiacétal alhylique du type $-C=C-CH_2-O-CHOH-C-$ avec formation d'un méthyle secondaire et d'une fonction aldéhyde (3).

Cette hydrogénolyse implique la présence dans le vernolide d'une troisième double liaison dont les résultats suivants montrent qu'elle est trisubstituée: l'action de l'acide para-nitro-perbenzoïque sur le vernolide 1a fournit l'époxyde 4 $C_{19}H_{22}O_8$, F: 243-245°, dont le spectre de RMN, comparé à celui du vernolide, montre l'apparition d'un doublet centré à 2,86 ppm ($\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ O \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \end{array}$) et la disparition du doublet d'un proton centré à 5,58 ppm (H vinylique). L'hydrogénation catalytique (Pd/CO₃Sr) de 4 fournit un dérivé tétrahydrogéné $C_{19}H_{26}O_8$ F: 227-230°, qui possède comme le composé 2 un méthyle secondaire et un groupement isopropyle.

La réduction par Na BH₄ de l'aldéhyde ^{3a} fournit l'alcool 3b $C_{19}H_{30}O_8$, F: 150-153°, obtenu par ailleurs par hydrogénation catalytique du vernolide en présence de platine dans l'acide acétique. L'acétylation de ce composé fournit un monoacétate 3c $C_{21}H_{32}O_8$, F: 126-129°, dépourvu d'OH et dont le spectre de RMN montre le quadruplet du groupement CH₂ OAc centré à 4,30 ppm ($J = 12$ Hz).

L'obtention du composé monohydroxylé 3b par réduction de l'aldéhyde 3a par NaBH₄ exclut la présence dans le vernolide d'une fonction cétone. Le septième oxygène du vernolide est donc engagé dans une fonction éther-oxyde, et plus précisément dans un groupement époxyde. En effet, le traitement à chaud du composé 3b par l'acide perchlorique dans le dioxane aqueux fournit l'aldéhyde α - β insaturée 5 présentant à l'UV un maximum à 230 m μ ($\epsilon = 11200$). Son spectre de RMN ne montre plus le système AB du groupement $-CH_2OH$ mais à 9,56 ppm on observe un singulet ($-CHO$) et à 6,70 ppm on observe un singulet élargi ($-CHO$) et à 6,70 ppm un quadruplet attribuable à un proton vinylique du type $-CH_2-\overset{H}{\underset{|}{C}}=C-CHO$. L'obtention de ce dérivé montre que le groupement époxyde est situé en α de l'alcool primaire dans le composé 3b.

La position relative du groupement époxyde et de la double liaison trisubstituée a été établie par oxydation selon Lemieux (1, 4) (MnO₄K - IO₄Na) du vernolide 1a. A partir du mélange d'acides obtenus, on a pu isoler l'acide succinique dont l'ester diméthylique a été identifié par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse.

La formule brute du vernolide et les éléments structuraux définis plus haut impliquent que celui-ci contient en plus des trois hétérocycles (lactone, héli-acétal, époxyde) un seul cycle carbone à 10 atomes de carbone. Si l'on suppose que le vernolide possède le squelette d'un germacranolide, on est conduit à envisager pour ce dernier une formule du type

1a ou 1b.

Une expérience de double résonance effectuée à 100 MHz sur le vernolide par le Dr. Feeney (Varian, Londres) et dont le détail sera publié ultérieurement, nous a permis de confirmer la formule proposée.

Nous remercions M. le Professeur E. Lederer de nous avoir suggéré l'étude de cette plante et Mme J. Polonsky pour de nombreux échanges de vue au cours de ce travail. Nous remercions MM. J. Parello et J. Feeney ainsi que M. H. Kagan et le Service de RMN du Collège de France pour des expériences de double résonance et des discussions fructueuses. Nous remercions le Capitaine Debray de l'O.R.S.T.O.M. d'Abidjan pour un envoi de graines.

REFERENCES

1. H. Immer, J. Polonsky, R. Toubiana et Hô Dac An, Tetrahedron, 21, 2117 (1965).
2. S. M. Kupchan, Y. Aynehchi, J. M. Cassady, A. T. Mc Phail, G. A. Sim, H. K. Schnoes et A. L. Burlingame, J. Amer. Chem. Soc., 88, 3674 (1966).
3. A. J. Birch, D. J. Collins, S. Muhammad et J. P. Turnbull, J. Chem. Soc., 2762 (1963).
4. R. U. Lemieux et E. Von Rudloff, Can. J. Chem., 33, 1701 (1955).