

STRUCTURE DU CONFERTOLIDE, NOUVEAU GERMACRANOLIDE

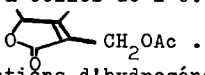
ISOLE DE VERNONIA CONFERTA (COMPOSEE).

M. Raoul TOUBIANA, Mme. Marie-Josèphe TOUBIANA et M. Bhupesh C. DAS

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

(Received in France 10 December 1971; received in UK for publication 16 December 1971)

L'intérêt biologique des lactones sesquiterpéniques - germacranolides ou eudesmanolides - isolées de la famille des Vernonia a été à plusieurs reprises mentionné dans la littérature (1). De Vernonia conferta une substance cristallisée de type sesquiterpénique, le confertolide 1, $C_{21}H_{28}O_9$, F 185-188°, $(\alpha)_D = -82^\circ$ ($CHCl_3$) a été isolée. Une première étude (1) permettait de lui attribuer un macrocycle à 10 atomes de carbone, une γ -lactone α, β insaturée, ainsi qu'un cycle époxydique et trois groupements acétyles dont un primaire et deux secondaires; la position de ces groupements fonctionnels restait à mettre en évidence:

Le spectre de R.M.N. (2) du confertolide fait, entre autres signaux, apparaître entre 4,8 et 5,45 cinq protons de type $H-C-O-$: l'un est attribuable à la γ -lactone, deux à des groupements $CHOAc$ (le couplage de l'un d'entre eux -4,95, d. (J=9)- avec un proton situé sur l'époxyde -2,85, d. (J=9)- a pu être mis en évidence par une expérience de double résonance), et deux enfin à un groupement CH_2OAc ; le signal relatif à ce dernier groupement qui apparaît comme un pic élargi à 4,90 serait en faveur d'un acétate allylique du type: $-O-C-C-CH_2OAc$ (3). Cette dernière donnée conjuguée à celles de l'U.V. et de l'I.R. suggère la présence du groupement fonctionnel suivant:  CH_2OAc . Cette hypothèse est rendue plausible par l'obtention, par des réactions d'hydrogénation diversement catalysées, de deux composés:

DESOXODESACETYL-CONFERTOLIDE 2

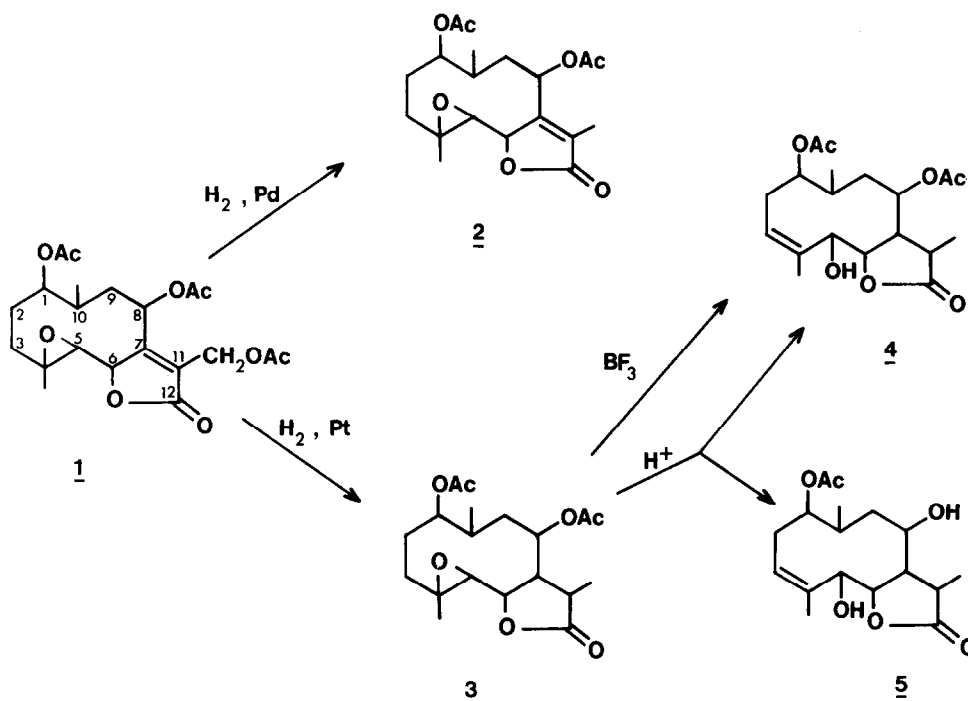
Le désoxodésacétyl-confertolide 2, $C_{19}H_{26}O_7$, F 160-162°, est obtenu par hydrogénation du confertolide dans l'éthanol en présence de palladium sur charbon à 5%, rendement 65% (4). Spectre U.V. : λ max. 215nm, $\epsilon=9000$ (EtOH); S.M.: m/e 366 (M^+), m/e 367 (M^++1), m/e 306 (M-60), m/e 246 (M-60x2). R.M.N.: CH_3-11 1,95, sd., (J=1) (5), CH_3OCO 2,08, s., 6H.

DIHYDRODESOXODESACETYL-CONFERTOLIDE 3

L'hydrogénation du confertolide dans l'éthanol en présence de platine conduit au composé 3, $C_{19}H_{28}O_7$, F 166-168°, rendement 44% (6). S.M.: m/e 368 (M^+), m/e 308 (M-60), m/e 248 (M-60x2). R.M.N.: entre 2,50 et 3 deux multiplets sont observa-

bles:

- l'un d'eux à 2,73 est attribué à H-11; en effet, l'irradiation de ce proton perturbe un des deux méthyles secondaires situé à 1,12 (δ du deuxième méthyle secondaire: 1,02),
 - le deuxième proton situé à 2,62 présente un déplacement chimique en faveur de H-7; son irradiation transforme en doublet - multiplicité prévisible - le quadruplet situé à 4,19 et perturbe le multiplet visible à 4,85, désignant ces signaux comme les protons l'un de la γ -lactone, l'autre d'un des acétates.

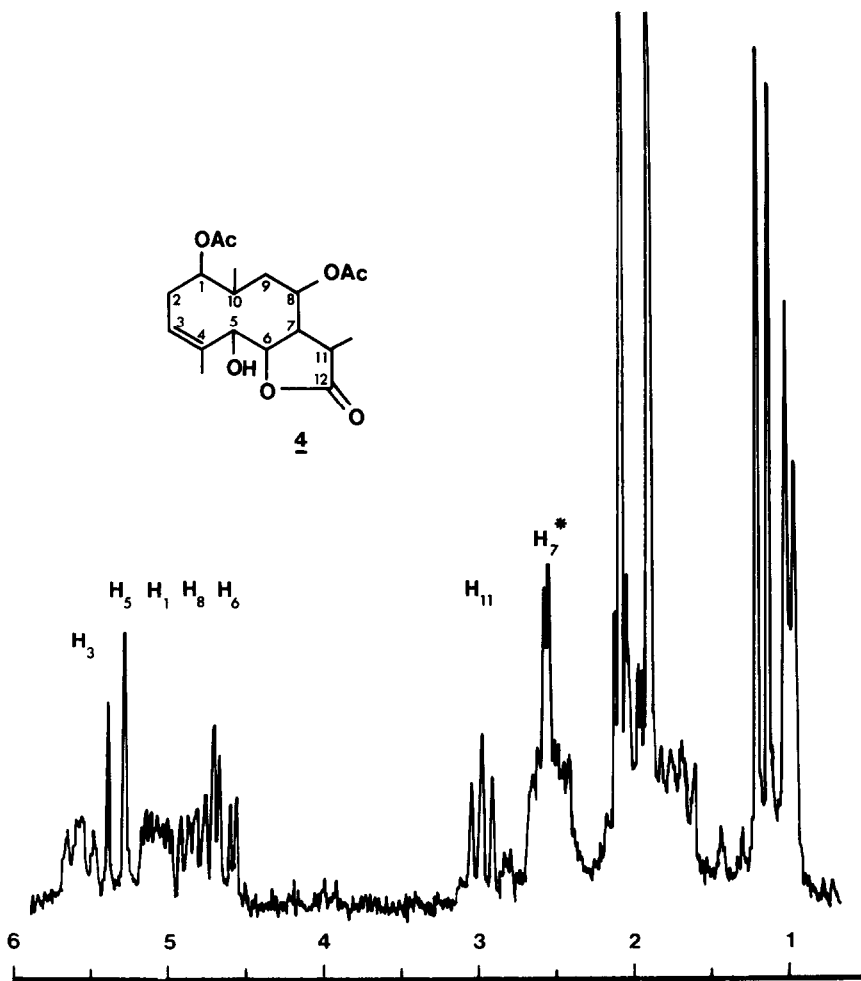


Afin de préciser la nature des deux hydrogènes voisins de H-7 et la position du dernier acétate, une hydrolyse a été entreprise: l'action du méthanol chlorhydrique sur le composé 3 fournit un mélange complexe dont deux produits ont été étudiés:

DERIVE MONOHYDROXYLE 4

Le dérivé monohydroxylé 4, $C_{19}H_{28}O_7$, F 196-205°, est aussi obtenu par l'action à température ambiante de l'éthérate de trifluorure de bore. S.M.: m/e 368 (M^+), m/e 308 (M-60), m/e 248 (M-60x2). Son spectre de R.M.N. (voir figure) confirme l'existence de deux groupements acétyles, et révèle la disparition des signaux du proton époxydique, ainsi que la présence à bas champs des signaux caractéristiques d'un alcool allylique (7), (8). On retrouve le quadruplet et le multiplet attribuables aux deux protons voisins de H-7 à 4,62 et 4,85; leurs couplages respectifs ont été confir-

més par double irradiation. Le multiplet situé à 5,1 (9) peut donc être attribué au proton lié au carbone du troisième acétate; ce composé permet d'exclure quant à la position de ce dernier groupement les carbones 2 et 3 (H-3, q). Les carbones 1 et 9 restent donc les derniers envisageables.



SPECTRE DE R.M.N. DU DERIVE MONOHYDROXYLE 4

* Entre 2,30 et 2,80 ppm l'intégration révèle 3 protons dont 2 attribuables à H₂ et H₂'

DERIVE DIHYDROXYLE 5

Le dérivé dihydroxylé 5, C₁₇H₂₆O₆, F 224-230°, est le produit majeur de la réaction; S.M.: m/e 326 (M⁺), m/e 308 (M-18), m/e 266 (M-60). Le spectre de R.M.N. de ce composé révèle lui aussi un seul acétate; ce spectre est à peu près semblable à

celui du dérivé 4, seul le multiplet présent dans ce dernier à 4,85 n'est plus observable, le proton correspondant se retrouve à 3,6; ce déplacement en faveur d'un alcool suggère l'hydrolyse d'un acétate. La confirmation du couplage de H-7 avec ce signal permet d'attribuer le quadruplet situé à 4,52 au proton lactonique, le couplage de H-5 avec ce dernier proton a été à nouveau mis en évidence sur ce composé. L'absence de couplage entre le proton situé à 3,6 et celui du deuxième acétate permet d'exclure pour ce dernier la position 9. La formule 1 peut donc être retenue pour le confertolide.

Nous remercions vivement M. le Pr. E. Lederer pour l'intérêt porté à ce travail, le Dr. G. Lucaks pour d'utiles discussions ainsi que pour les expériences de découplage, M. le Commandant Debray de l'ORSTOM pour les envois de plantes, ainsi que Mme. L. Alais pour l'exécution des spectres de R.M.N..

Nous remercions aussi M. le Pr. W. Herz (Florida State University, Tallahassee) pour une lecture critique du manuscrit et des suggestions déterminantes.

REFERENCES

- (1) R. TOUBIANA, M.J. TOUBIANA et B.C. DAS, C. R. Acad. Sci. Paris, série C, 270, 1033 (1970).
- (2) Les analyses centésimales ainsi que les spectres I.R. des différents dérivés sont en accord avec les formules proposées; les spectres de R.M.N. ont été enregistrés à la fréquence de 100 MHz en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne et le $CDCl_3$ comme solvant, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, et les constantes de couplage en Herz.
- (3) R. TOUBIANA, C.R. Acad. Sci. Paris, série C, 268, 82 (1969).
- (4) La même réaction fournit 24% du dérivé 3.
- (5) Y. KASHMAN, D. LAVIE and E. GLOTTER, Israel J. of Chem., 5, 23 (1967).
- (6) La même réaction fournit 25% du dérivé 2.
- (7) T.R. GOVINDACHARI, B. S. JOSHI and V.N. KAMAT, Tetrahedron, 21, 1509 (1965).
- (8) W. HERZ, P.S. SUBRAMANIAM, P.S. SANTHANAM, K. ASTA and A.L. HALL, J. Org. Chem., 35, 1453 (1970).
- (9) R.W. DOSKOTCH, F.S. EL-FERALY, J. Org. Chem., 35, 1928 (1970).