

EPOXYELEGANOLONE ET ELEGANEDIOL, DEUX NOUVEAUX DITERPENES DE BIFURCARIA BIFURCATA
ROSS (CYSTOSEIRACEES)

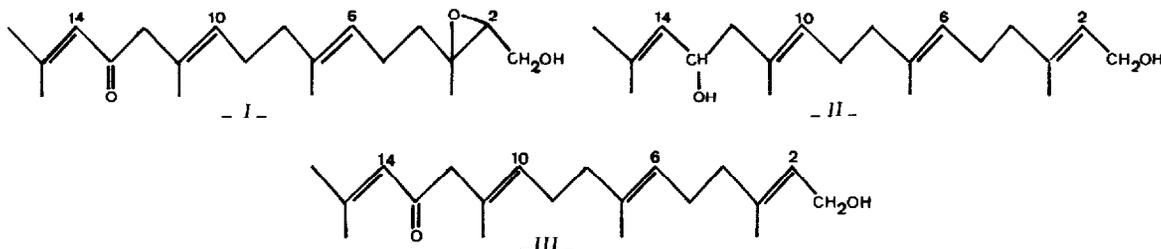
BIARD JF^{*}₍₁₎, VERBIST JF₍₁₎, FLOCH R₍₂₎ et LETOURNEUX Y₍₃₎.

Groupe de Recherche "Principes Actifs des Algues Marines et d'Intérêt Thérapeutique".
Laboratoires de Matière Médicale (1), Pharmacie Chimique (2) et Chimie Organique (3),
U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, Nantes (France).

Abstract: UV, IR, NMR (¹H and ¹³C) and mass spectra show that epoxyelegantolone and elegantediol, isolated from Bifurcaria bifurcata Ross, are two linear diterpenes related with elegantolone previously shown up in this alga.

Certaines espèces de la famille des Cystoseiracées contiennent des diterpènes acycliques : crinitol chez Cystoseira crinita Bory (1), éléganolone chez Cystoseira elegans (2) et Bifurcaria bifurcata Ross (3). Cette dernière espèce contient -outre l'éléganolone- une série de composés voisins. Deux d'entre eux font l'objet de cette étude : l'époxyéléganolone (I) et l'éléganediol (II).

Bifurcaria bifurcata Ross a été récoltée dans la zone intertidale à Piriac, Loire-Atlantique (France). L'extraction par l'éther éthylique de l'algue lyophilisée fournit, après purification, une huile dont on sépare, par CLHP préparative (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 90:10), I et II (respectivement 0,06% et 0,28% du poids sec de l'algue). La numérotation utilisée pour ces structures est conforme à celle déjà choisie pour l'éléganolone (III) :



EPOXYELEGANOLONE (I) :

Le spectre de masse montre un pic moléculaire $M^+ = 320$, $C_{20}H_{32}O_3$ (m/e calculée: 320,2351, trouvée : 320,2353).

La comparaison des spectres UV, IR, RMN et de masse de l'éléganolone et de cet époxyde indique une structure partiellement identique de C 16 à C 4 :

- la partie $C(CH_3)_2=CH-CO-$ (C 16 à C 13) fournit un pic de base à 83 sur le spectre de masse. La conjugaison du carbonyle et de la double liaison est mise en évidence par le spectre UV (éthanol à 95%, $\lambda_1 \text{ max.} = 239,5 \text{ nm}$, $\epsilon \approx 12000$ et $\lambda_2 \text{ max.} = 331 \text{ nm}$, $\epsilon \approx 760$) et le spectre IR (film mince, bande à 1685 cm^{-1}). Un couplage $J = 1,1 \text{ Hz}$ est observé sur le spectre RMN (1H , 250 MHz, $CDCl_3$) entre le proton éthylénique ($6,11 \cdot 10^{-6}$, heptuplet) et les protons des méthyles terminaux ($1,88$ et $2,14 \cdot 10^{-6}$, doublets réduits en singulets par double irradiation à $6,11 \cdot 10^{-6}$),

- les doubles liaisons de la partie suivante (C 12 à C 4): $-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-CH_2-$ contribuent à la bande 1620 cm^{-1} du spectre IR. On retrouve sur le spectre RMN les valeurs déjà observées pour les protons de l'éléganolone : $-CH_2-$ (C 12) ($3,03 \cdot 10^{-6}$, 2H, singulet), $-C(CH_3)=$ ($1,61 \cdot 10^{-6}$, 6H, singulet) et $=CH-$ ($5,11$ et $5,23 \cdot 10^{-6}$, 1H chaque, triplets, $J = 6,9 \text{ Hz}$). Les protons des quatre méthylènes résonnent dans la zone $2,0$ à $2,2 \cdot 10^{-6}$: leurs signaux sont indiscernables de ceux des méthyles de la molécule.

La persistance d'une fonction alcool dans la partie C 1 - C 3 est indiquée par une bande large à 3400 cm^{-1} sur le spectre IR. Le remplacement de la double liaison C 2 - C 3 par la fonction époxyde blinde les protons vicinaux; ceux du méthyle apparaissent à $1,31 \cdot 10^{-6}$ (singulet), le proton en C 2 forme, avec les deux protons $-CH_2OH$, un système ABM absent du spectre de l'éléganolone, et dont l'analyse fournit les déplacements : H_m (proton en C 2) : $2,98 \cdot 10^{-6}$, H_a et H_b ($-CH_2OH$) respectivement : $3,83$ et $3,69 \cdot 10^{-6}$, et les valeurs de couplage : $J_{ab} = \pm 11,95 \text{ Hz}$, $J_{am} = 4,34 \text{ Hz}$ et $J_{bm} = 6,68 \text{ Hz}$. L'existence d'un tel système suppose la non-équivalence des protons H_a et H_b ($-CH_2OH$). Ceci peut être dû à une liaison hydrogène intramoléculaire qui, associée à la présence d'un carbone asymétrique en α , différencie les protons (4). Les valeurs de couplage observées correspondraient alors à des angles dièdres de 125° pour $H_a-C-C-H_m$ et de 50° pour $H_b-C-C-H_m$ (5) ce qui est compatible avec les modèles moléculaires.

Le spectre RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) (Tableau A) montre que les déplacements chimiques des carbones C 7 et C 16 sont voisins de ceux de l'éléganolone : ceci confirme la configuration E des doubles liaisons C 6 - C 7 et C 10 - C 11.

Le remplacement de la double liaison C 2 - C 3 de l'éléganolone par la fonction époxyde modifie les déplacements des autres carbones. Nous avons étudié ces changements par analogie avec des résultats de RMN du ^{13}C obtenus sur des chaînes latérales de dérivés du cholestérol (6,7) : dans ces composés, lorsque l'on passe de l'alcène 20-22 (configuration E) à l'époxyde 20 R, 22 R, on observe un déplacement vers les champs forts du C 17 adjacent (effet β à partir de l'oxygène). Par contre, le déplacement du méthyle 21 n'est que très peu modifié ($-0,5 \cdot 10^{-6}$ de l'alcène à l'époxyde). Le passage de l'éléganolone à son époxyde s'accompagne de modifications du même ordre: on note un blindage du C 4 ($39,6 \cdot 10^{-6} \rightarrow 37,9 \cdot 10^{-6}$) et une très faible variation

$(-0,5.10^{-6})$ du méthyle en 3 : $15,9.10^{-6} \longrightarrow 15,4.10^{-6}$.

La valeur absolue du déplacement de ce dernier est elle-même en faveur d'une configuration cis de ce $-CH_3$ par rapport au $-CH_2OH$: le produit naturel peut alors correspondre à l'un des deux diastéréoisomères : 2R, 3R ou 2S, 3S.

L'époxyde provoque d'autre part un blindage de C 5 et un déblindage de C 6 par rapport au produit insaturé. Les déplacements observés dépendent de la position dans l'espace des hydrogènes de ces carbones par rapport à la configuration de l'époxyde (8).

Enfin les déplacements attribués aux carbones 1, 2 et 3 ne sont que probables, du fait de leur faible différence en valeur absolue : la confirmation de ces attributions est actuellement en étude sur des modèles synthétiques.

ELEGANEDIOL (II) :

Le pic moléculaire correspondant à $C_{20}H_{34}O_2=306$ est absent du spectre de masse. Par contre on y observe un pic m/e 288 ($M^+ - H_2O$).

Les spectres UV (méthanol, $\lambda_{max}=237nm$, $\epsilon \approx 2000$) et IR (absence de bande à 1685 cm^{-1} , film mince) montrent la disparition de la fonction carbonyle présente dans l'éléganolone. En RMN (1H , 250 MHz, $CDCl_3$), les protons des méthyles terminaux résonnent à 1,73 et $1,76.10^{-6}$ (3H chaque, doublets, $J=1,3\text{ Hz}$), le méthylène en 12 voit son signal se confondre avec ceux des autres $-CH_2-$ dans la zone 2,0 à $2,2.10^{-6}$: il y a donc bien disparition des effets paramagnétiques qui, dans l'éléganolone, étaient dus au carbonyle.

L'intensité relative de la bande à 3400 cm^{-1} du spectre IR permet d'envisager l'existence d'une fonction alcool secondaire. Sa position est déduite de l'analyse du spectre RMN : le proton $-CH(OH)-$ ($4,41.10^{-6}$), couplé avec un méthylène, apparaît sous forme d'un triplet ($J=6,8\text{ Hz}$) lui-même dédoublé par un proton éthylénique ($J=8,2\text{ Hz}$). Ce dernier résonne à $5,16.10^{-6}$ sous forme d'un heptuplet (couplage avec les deux méthyles terminaux, $J=1,3\text{ Hz}$) dédoublé par le couplage avec le proton $-CH(OH)-$ ($J=8,2\text{ Hz}$) : seule la situation sur le carbone 13 de la fonction alcool est compatible avec un tel mode de couplage.

Le pic de base observé sur le spectre de masse (m/e 85) provient alors de la rupture de la liaison C 12 - C13 : cette fragmentation était déjà à l'origine du pic de base (m/e 83) de l'éléganolone et de son époxyde.

Le reste de la molécule (carbones 1 à 11) est semblable à la partie correspondante de l'éléganolone : sur le spectre RMN, les résonances des méthyles apparaissent à 1,64, 1,69 et $1,71.10^{-6}$ (3H chaque, singulets), les trois protons éthyléniques à 5,12, 5,22 et $5,42.10^{-6}$ (triplets, $J=7,0\text{ Hz}$) et les deux protons $-CH_2OH$ à $4,15.10^{-6}$ (doublet, $J=7,0\text{ Hz}$). Les protons des méthylènes, ainsi que les deux protons hydroxyle, donnent dans la zone 2,0 à $2,2.10^{-6}$, des signaux masqués par ceux des méthyles de la molécule.

La structure ainsi envisagée est confirmée par réduction du carbonyle de l'éléganolone à l'aide de $NaBH_4$ (méthanol, $-10^\circ C$). Le produit de réaction, purifié par CCM (silice, dichlorométhane/acétate d'éthyle 80:20) montre un spectre RMN (1H , 250 MHz, $CDCl_3$) et un spectre IR iden-

tiques à ceux de II.

Le spectre RMN du ^{13}C de l'éléganediol (CDCl_3) est en accord avec la structure proposée (Tableau A). Comme dans le cas de l'époxyéléganolone, les doubles liaisons C 6 - C 7 et C 10 - C 11 sont de configuration E.

$\delta^{13}\text{C}$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	62,2	60,8	60,5	37,9	29,0	122,8	134,9	38,7	26,1	122,3
II	59,3	123,6	135,0	39,5	25,7	124,3	134,7	39,4	26,2	127,5
III	58,8	124,5	137,6	39,6	26,5	124,4	134,6	39,4	26,8	122,9

$\delta^{13}\text{C}$	11	12	13	14	15	16	Me ₃	Me ₇	Me ₁₁	Me ₁₅
I	128,4	54,7	198,9	129,1	155,1	27,1	15,4	15,9	16,2	20,1
II	131,6	48,2	65,8	128,4	139,3	26,4	15,9	16,2	16,3	18,2
III	129,5	55,3	198,8	129,1	155,1	27,5	15,9	16,2	16,3	20,5

Tableau A : déplacements chimiques (^{13}C RMN, découplage protonique total, référence TMS) de l'époxyéléganolone (I), de l'éléganediol (II) et de l'éléganolone (III).

REFERENCES

- 1- E. Fattorusso, S. Magno, L. Mayol, S. Santacrose, D. Sica, V. Amico, G. Oriente, M. Piattelli et C. Tringali, *Tetrahedron Lett.*, 937 (1976).
- 2- C. Francisco, G. Combaut, J. Teste et M. Prost, *Phytochemistry*, 17, 1003 (1978).
- 3- J.F. Biard, J.F. Verbist, Y. Letourneux et R. Floch, *Planta Med.*, en impression.
- 4- J.L. Pierre, R. Perraud, P. Chautemps et P. Arnaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1325 (1969).
- 5- G.S. Reedy et J.M. Goldstein, *J. Mol. Spectr.*, 8, 475 (1962).
- 6- Y. Letourneux, Q. Khuong-Huu, M. Gut et G. Lukacs, *J. Org. Chem.*, 40, 1674 (1975).
- 7- W.G. Anderson, Chang Y. Byon, M. Gut et F. Bissett, *Tetrahedron Lett.*, 2193 (1976).
- 8- K. Tori, T. Komeno, M. Sangaré, B. Septe, B. Delpéch, A. Ahond et G. Lukacs, *Tetrahedron Lett.*, 1157 (1974).

(Received in France 8 March 1980)