

(Z) LIGUSTILIDIOL, NOUVEAU PHTALIDE HYDROXYLE

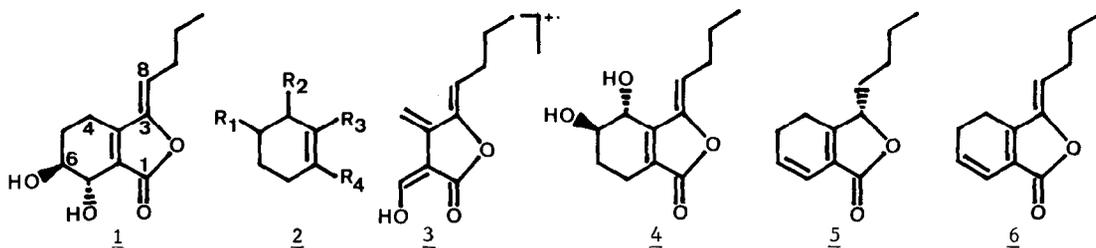
ISOLE DE LIGUSTICUM WALLICHII FRANCH.

Mourad Kaouadji, Madeleine Puech-Baronnat et Anne-Marie Mariotte

Laboratoire de Pharmacognosie, UER de Pharmacie, Université Scientifique  
 et Médicale de Grenoble, Domaine de La Merci, F-38700 La Tronche

**Abstract:** the title compound, a new diol isolated from Ligusticum wallichii rhizome, has been identified by spectral analysis as (Z) 3-butylidene 4,5-dihydro 6,7-trans-dihydroxy phthalide.

En plus de l'hydroxy-5 et du dihydroxy-4,5 butylidène phtalides (1), un composé nouveau, que nous proposons d'appeler ligustilidiol, est isolé du rhizome de Ligusticum wallichii Franch. (Ombellifères). D'une teneur approximative de 0,6%, ce produit naturel est issu de l'extrait chloroformique (4,3%) obtenu à température ambiante après épuisements successifs, sous agitation, du rhizome dégraissé à l'hexane, par le chloroforme. Après fractionnement et purification par CC de polyamide utilisant un gradient de méthanol dans le benzène, cette molécule est identifiée à la structure 1 sur la base de ses caractéristiques spectrales.



Composé liquide, ( $[\alpha]_D = 0^\circ$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,1$ ), (DC,  $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,254$ , 370-250 nm :  $(\theta)_{360} = 0$ ,  $(\theta)_{330} = +145$ ,  $(\theta)_{310} = 0$ ,  $(\theta)_{270} = -1310$ ,  $(\theta)_{255} = -1106$ ), retrouvé dans l'huile essentielle de L. wallichii, le ligustilidiol présente la formule brute  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$  m/z 224 et son dérivé di-TMSi m/z 368 montre l'existence de deux -OH libres.

L'analyse du spectre de RMN  $^1\text{H}$  (pyridine- $\text{D}_5$  ; 350 MHz), avant et après expérience de double irradiation, permet de mettre en évidence deux enchaînements ainsi définis :

•  $\boxed{\text{CH}_3 - \text{CH}_2(\text{a}) - \text{CH}_2(\text{b}) - \text{CH} = \dot{\text{C}} -}$  ;  $\text{CH}_3$  :  $\delta$  0,82 ppm - t - J 7,5 Hz ;  $\text{CH}_2(\text{a})$  :  $\delta$  1,37 ppm - m - J 7,5 et 7,5 Hz ;  $\text{CH}_2(\text{b})$  :  $\delta$  2,25 ppm - m - J 7,5 et 7,5 Hz ; CH :  $\delta$  5,22 ppm - t - J 7,5 Hz.

•  $\boxed{= \dot{\text{C}} - \dot{\text{C}}(\text{c}) - \dot{\text{C}}(\text{d}) - \text{CH}_2(\text{e}) - \text{CH}_2(\text{f}) - \dot{\text{C}} =}$  ; CH(c) :  $\delta$  5,03 ppm - d - J 3,5 Hz  
 CH(d) :  $\delta$  4,59 ppm - m - J 4,6 3,5 et 1,4 Hz ;  $\text{CH}_2(\text{e}_1)$  :  $\delta$  2,17 ppm - m - J 13,5 3,5 1,4 et 1,4 Hz ;  $\text{CH}_2(\text{e}_2)$  :  $\delta$  2,36 ppm - m - J 13,5 9,8 6,3 et 4,6 Hz ;  $\text{CH}_2(\text{f}_1)$  :  $\delta$  2,44 ppm - m - J 18,2 6,3 et 1,4 Hz ;  $\text{CH}_2(\text{f}_2)$  :  $\delta$  2,78 ppm - m - J 18,2 9,8 et 3,5 Hz. Cela conduit à un

noyau cyclohexène 1,2,5,6-tétrastitué 2. Par la valeur de leurs déplacements chimiques, CH(c) et CH(d) sont O-liés ( $R_1 = R_2 = -OH$ ) ; la constante de couplage de 3,5 Hz enregistrée entre ces deux protons indiquant une orientation axiale-équatoriale, il convient de définir H(c) axial et H(d) équatorial, compte-tenu des couplages vicinaux observés entre H(d) et les deux protons méthyléniques  $e_1$  et  $e_2$ .

Pour justifier l'absorption UV du ligustilidiol à  $\lambda_{\max}$  270 nm ( $\epsilon$  8400), l'insaturation endocyclique doit participer à un système de doubles liaisons conjuguées représentées en outre, par l'enchaînement butyridène et une fonction ester. Celle-ci est indiquée en IR par une bande forte à  $1755\text{ cm}^{-1}$ , correspondant de surplus à une lactone pentagonale  $\alpha, \beta$  insaturée (1). Une confirmation est apportée par la présence, dans le spectre de masse du produit naturel, de l'ion à  $m/z$  180 figurant le pic de base et pour lequel la mesure de masse en haute résolution attribue la formule brute  $C_{10}H_{12}O_3$  3. Cet ion, obtenu par une fragmentation de type rétro-Diels-Alder, présente d'ailleurs un correspondant dans le spectre du dérivé di-TMSi à  $m/z$  252.

Il existe cependant, deux possibilités de substitution du cyclohexène par le noyau lactonique ; celle, définie en 4 est à éliminer au vu du déplacement chimique de  $CH_2-4$  du ligustilidiol à 31,9 ppm en RMN  $^{13}C$ , comparativement à celui du sédanénolide 5 qui apparaît au même champ, dans des conditions opératoires identiques (2). D'autre part, d'un point de vue biogénétique, on peut considérer que le ligustilidiol dérive du ligustilide 6 après hydratation en 6,7 suivie d'une hydroxylation en 7.

La détermination de l'isomérisation au niveau de la double liaison latérale tient compte du déplacement chimique en RMN  $^1H$  de CH-8. D'après les données relatives au ligustilide 6, on observe un blindage de ce méthine à  $\delta$  5,23-5,28 ppm ( $CDCl_3$ ), contrairement au résultat enregistré pour l'isomère E à  $\delta$  5,73 ppm, dans les mêmes conditions (3, 4). Par les valeurs de déplacement chimique à  $\delta$  5,25 ppm ( $CDCl_3$ ) et 5,22 ppm ( $Py-D_5$ ) de CH-8, il est clairement indiqué que le ligustilidiol se présente sous la forme Z.

Ce composé naturel constitue le premier dérivé hydroxylé non aromatique de la classe des alkyl- et alkylidène-3 phtalides et semble témoigner du rôle d'intermédiaire de biosynthèse tenu par le ligustilide.

#### Bibliographie

- (1) M. Puech-Baronnat, M. Kaouadji et A. M. Mariotte, *Planta Medica*, sous presse.
- (2) L. F. Bjeldanes et I. S. Kim, *J. Org. Chem.*, 42, 2333 (1977).
- (3) M. J. M. Gijbels, J. J. C. Scheffer et A. Baerheim Svendsen, *Planta Medica*, 44, 207 (1982).
- (4) S. K. Banerjee, B. D. Gupta, W. S. Sheldrick et G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.*, 699 (1982).

(Received in France 23 June 1983)