

(Z, Z') DILIGUSTILIDE, NOUVEAU PHTALIDE DIMERE

ISOLE DE LIGUSTICUM WALLICHII FRANCH.

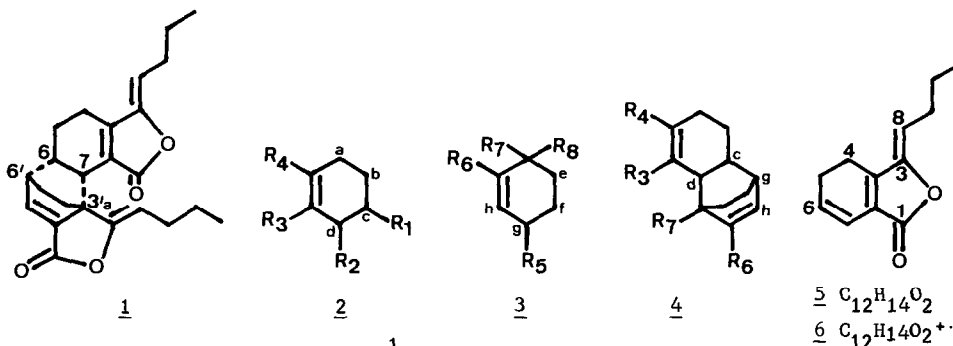
Mourad Kaouadji*, Henri Reutenauer**, Albert J. Chulia* et Alain Marsura***

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

Laboratoire de Résonance Magnétique (CGRM)**
 Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, 85 X, F-38041 Grenoble Cédex

Abstract: Diligustilide, a new dimeric compound isolated from Ligusticum wallichii rhizome, has been identified as (Z, Z'), 6,7-cis, 6.6', 7.3'a-di(3-butylidene 4,5-dihydrophthalide) by spectral analysis and thermolysis to ligustilide.

Outre les phtalides et apparentés, rencontrés habituellement chez les Apiées et les Peucedanées, au sein des Ombellifères (1), l'extrait hexanique du rhizome de Ligusticum wallichii Franch., obtenu à température ambiante sous agitation, renferme un composé nouveau 1 d'une teneur approximative de 0,03% et de formule brute C₂₄H₂₈O₄ (spectrométrie de masse en haute résolution). Après fractionnement de l'extrait hexanique sur colonne de silice par le benzène, ce produit naturel, que nous proposons de dénommer diligustilide 1, est purifié par GLHP semi-préparative sur Lichrosorb Si 60. Liquide à température ambiante, ([α]_D²⁰ = 0° ; CHCl₃ ; c = 0,137), (DC, CHCl₃, c = 0,274, 370-250 nm : (θ)₃₆₀ = 0, (θ)₃₃₅ = +320, (θ)₃₁₀ = 0 (θ)₂₆₅ = -1648, (θ)₂₅₅ = -1419), il est caractérisé par deux absorptions fortes en IR à 1775 et 1790 cm⁻¹ représentant deux fonctions esters.



L'analyse du spectre de RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) permet de mettre en évidence par double irradiation :

- deux enchaînements butylidène $\boxed{\text{CH}_3 - \text{CH}_2(\text{A}) - \text{CH}_2(\text{B}) - \dot{\text{C}}\text{H} = \dot{\text{C}} -}$; CH₃ : δ 0,92 ppm - t - J 7 Hz ; CH₂(A) : δ 1,45 ppm - m - J 7,5 et 7 Hz ; CH₂(B) : δ 2,18 ppm - m - J 7,5 et 7,5 Hz ; CH : δ 5,00 ppm - t - J 7,5 Hz et $\boxed{\text{CH}_3 - \text{CH}_2(\text{A}') - \text{CH}_2(\text{B}') - \dot{\text{C}}\text{H} = \dot{\text{C}} -}$; CH₃ : δ 0,92 ppm - t - J 7 Hz ; CH₂(A') : δ 1,45 ppm - m - J 7,5 et 7 Hz ; CH₂(B') : δ 2,30 ppm - m - J 8 et 7,5 Hz ; CH : δ 5,08 ppm - t - J 8 Hz.

- et deux enchaînements cycliques, ainsi définis :

$\text{= } \overset{\cdot}{\text{C}} - \text{CH}_2(\text{a}) - \text{CH}_2(\text{b}) - \overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}(\text{c}) - \overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}(\text{d}) - \overset{\cdot}{\text{C}}\text{=}$; $\text{CH}_2(\text{a}_1)$: δ 2,06 ppm - m - J 10 et 5 et 2 Hz ;
 $\text{CH}_2(\text{a}_2)$: δ 2,02 ppm - dd - J 10 et 4 Hz ; $\text{CH}_2(\text{b}_1)$: δ 1,58 ppm - dd élargi - J 12 et 6,5 Hz ;
 $\text{CH}_2(\text{b}_2)$: δ ca. 1,40 ppm - m ; $\text{CH}(\text{c})$: δ 2,56 ppm - ddd élargi - J 9 et 6,5 et 2,5 Hz ;
 $\text{CH}(\text{d})$: δ 3,27 ppm - d élargi - J 9 Hz ; et $\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{-CH}_2(\text{e}) - \text{CH}_2(\text{f}) - \overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}(\text{g}) - \overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}(\text{h})\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{-}$;
 $\text{CH}_2(\text{e}_1)$: δ 1,95 ppm - m - J 13 et 3 et 1,5 Hz ; $\text{CH}_2(\text{e}_2)$: δ 1,87 ppm - m - J 13 et 4 et 2,5 Hz ;
 $\text{CH}_2(\text{f}_1)$: δ 1,56 ppm - d élargi - J 12 Hz - $\text{CH}_2(\text{f}_2)$: δ 1,33 ppm - m - J 12 et 4 et 2,5 Hz ;
 $\text{CH}(\text{g})$: δ 3,00 ppm - m - J 6,5 et 2,5 et 2,5 et 2,5 Hz ; $\text{CH}(\text{h})$: δ 7,36 ppm - d - J 6,5 Hz. Chacun de ces deux derniers enchaînements correspond à un noyau cyclohexène tétrasubstitué défini en 2 et 3 respectivement, toute autre possibilité étant exclue par les couplages mis en jeu et les déplacements chimiques enregistrés.

Compte-tenu du nombre d'atomes de carbone et d'hydrogène, répertoriés jusqu'à présent dans cette molécule, les trois groupements méthine $\text{CH}(\text{c})$, $\text{CH}(\text{d})$ et $\text{CH}(\text{g})$ doivent obligatoirement participer à une liaison entre les deux noyaux 2 et 3. Effectivement, le couplage de 2,5 Hz observé entre $\text{H}(\text{c})$ et $\text{H}(\text{g})$ situe ceux-ci, sans ambiguïté, sur deux carbones voisins. D'autre part, la valeur de déplacement chimique à δ 3,27 ppm de $\text{CH}(\text{d})$ ne permet de fixer ce méthine que sur un carbone quaternaire non éthylénique, comme indiqué en 4. Cela est confirmé en spectrométrie de masse du diligustilide 1 dont le pic de base est à m/z 190 : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2^+$ 6. Cet ion, obtenu par une fragmentation rétro-Diels-Alder affectant le noyau bicyclo(2.2.2)octène, précise en plus la nature des substituants R_3 , R_4 et R_7 , R_8 ; il permet en effet d'identifier chaque couple à une lactone pentagonale porteuse d'une chaîne butylidène, justifiant d'ailleurs l'absorption UV à λ_{max} 270 nm (ϵ 12200) du produit naturel. Cette analyse est appuyée par la thermolyse du diligustilide, sous reflux dans le toluène (c ca. 0,25%), qui conduit partiellement au Z-ligustilide 5 identifié par CLHP, avec un rendement voisin de 60% au bout de dix heures de réaction.

La constante de couplage de 9 Hz, enregistrée entre $\text{H}(\text{c})$ et $\text{H}(\text{d})$, indiquant une orientation axiale-axiale, il convient d'attribuer la configuration cis-6,7 au diligustilide. D'autre part, le blindage apparent des deux protons éthyléniques des doubles liaisons latérales (δ 5,08 et 5,00 ppm) est significatif de formes Z (2, 3).

L'ensemble de ces résultats montre clairement que le diligustilide dérive de deux unités Z-ligustilide par condensation de Diels-Alder en 6.6' et 7.3'a, contrairement à ce qui est noté pour l'angéolide issu du E-ligustilide après dimérisation en 8.6' et 3.3'a chez Angelica glauca (3).

Bibliographie

- (1) M. Kaouadji, M. Puech-Baronnat et A. M. Mariotte, Actes du Cinquième Congrès International consacré aux Plantes Médicinales, Angers (1983), sous presse.
- (2) M. J. M. Gijbels, J. J. C. Scheffer et A. Baerheim Svendsen, *Planta Medica*, 44, 207 (1982).
- (3) S. K. Banerjee, B. D. Gupta, W. S. Sheldrick et G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* 699 (1982).

(Received in France 9 July 1983)