

HERPETRIONE, LIGNOÏDE TRIMERE ISOLE

D'HERPETOSPERMUM CAUDIGERUM

Mourad Kaouadji et Jean Favre-Bonvin

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

et Laboratoire de Mycochimie, Département de Biologie Végétale, Université
 Claude Bernard, 43, Bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne

The title compound, a new trimer of coniferyl alcohol, has been isolated from defatted seeds of Herpetospermum caudigerum Wall. (Cucurbitaceae). Its structure was elucidated by spectroscopic means as rel-(7'S, 8'S, 7''S, 8''S)-4,9,4',4''-tetrahydroxy-5,5',5''-trime-thoxy-7-oxo-8.3',7'.0.9'',8'.8'',9'.0.7''-lignoid.

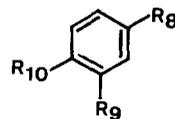
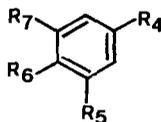
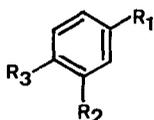
Poursuivant l'analyse des graines d'Herpetospermum caudigerum Wall. (Cucurbitacées) nous avons isolé un troisième lignoïde trimère 1 pour lequel nous proposons la dénomination herpétrione. Apparenté à l'herpétriol (1) par les couplages oxydatifs d'unités alcool coniférylique en 8.8' et 8.3', il s'en différencie par les noyaux formés. D'une teneur approximative de 0,02%, ce produit est issu de l'extrait méthanolique des graines préalablement épuisées, à température ambiante, par l'hexane puis le chloroforme. Après fractionnement par CC de polyamide utilisant un gradient de méthanol dans le benzène, la purification est assurée par CC de silice à l'aide de 2% de méthanol dans le benzène.

Composé amorphe, (F = 141-143°C, $[\alpha]_D = +140^\circ$, MeOH, c = 0,2), l'herpétrione, de formule brute $C_{30}H_{32}O_{10}$, présente l'ion de plus haute masse à m/z 534 (M-H₂O)⁺ en impact électronique, alors qu'avec la technique "FABMS" on observe MH⁺ à m/z 553. L'absence de l'ion moléculaire est enregistrée également pour le dérivé acétylé (perte instantanée d'une molécule d'acide acétique) dont le spectre de RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz) montre quatre acétyles à δ 1,98 2,32 2,35 et 2,42 ppm correspondant à un -OH alcoolique et trois -OH phénoliques.

L'analyse du spectre de RMN ¹H (pyridine-D₅; 250 MHz) de ce composé, complétée par des expériences de double irradiation, permet de mettre en évidence :

- trois -OCH₃ à δ 3,78 3,74 et 3,70 ppm,
- trois noyaux aromatiques :

Ar ₁	Ar ₂	Ar ₃
δ 8,33 ppm - dd - J 8 et 2 Hz	δ 7,51 ppm - d - J 1,5 Hz	δ 7,28 ppm - dd - J 8 et 2 Hz
δ 8,22 ppm - d - J 2 Hz	δ 7,14 ppm - d - J 1,5 Hz	δ 7,03 ppm - d - J 8 Hz
δ 7,11 ppm - d - J 8 Hz		δ 7,12 ppm - d - J 2 Hz

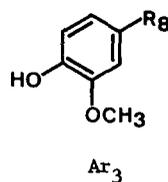
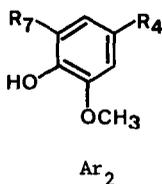
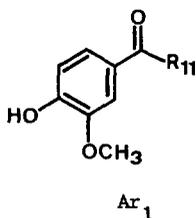


- et trois enchaînements, ainsi définis :

- $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}(a)} - \overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}(b)} - \text{CH}_2(c) -$; CH(a) : δ 4,86 ppm - d - J 4,5 Hz ; CH(b) : δ 3,16 ppm - m ; CH₂(c₁) : δ 4,20 ppm - dd - J 8,5 et 4,5 Hz ; CH₂(c₂) : δ 3,94 ppm - m.
- $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}(a')} - \overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}(b')} - \text{CH}_2(c') -$; CH(a') : δ 4,90 ppm - d - J 4,5 Hz ; CH(b') : δ 3,16 ppm - m ; CH₂(c'₁) : δ 4,30 ppm - dd - J 8,5 et 4,5 Hz ; CH₂(c'₂) : δ 3,94 ppm - m.
- $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}(d)} - \text{CH}_2(e) -$; CH(d) : δ 6,29 ppm - dd - J 9 et 4,5 Hz ; CH₂(e₁) : δ 5,14 ppm - dd - J 10 et 9 Hz ; CH₂(e₂) : δ 4,46 ppm - dd - J 10 et 4,5 Hz.

Pour justifier le déblindage des deux protons méta-couplés du noyau Ar₁ (δ 8,33 et 8,22 ppm), une double liaison doit être située dans leur voisinage ; la bande IR à 1660 cm⁻¹ et le signal ¹³C à 197,3 ppm l'identifient à un carbonyle. Cela permet d'expliquer l'absorption de l'herpétrione à λ_{max} 305 nm. En outre le déplacement bathochrome de 40 nm observé en milieu alcalin caractérise un hydroxyle phénolique acide, situé donc en para de ce carbonyle. L'enregistrement enfin des ions fragments à m/z 151, 150 (193-43), 165 et 223, correspondant aux pics de base respectifs du produit naturel et de ses dérivés acétylé, perméthylé et -TMSi, montre clairement R₂ = -OCH₃.

L'équivalence des trois -OCH₃ à δ 3,83 ppm dans le dérivé acétylé, confirme la proximité des deux types de groupements (-OH et -OCH₃) sur le noyau Ar₁ et démontre le même mode de substitution sur Ar₂ et Ar₃. Ces résultats et l'effet identique de la pyridine sur les déplacements chimiques des deux protons isolés (δ 7,14 et 7,12 ppm) conduisent à représenter les trois noyaux ainsi :



La valeur des déplacements chimiques de H(a), H(a') et leur équivalence, à la fois, dans le produit naturel (δ 4,90 et 4,86 ppm) et le dérivé acétylé (δ 4,72 et 4,69 ppm), impliquent l'engagement des deux enchaînements correspondants, dans des liaisons identiques, avec les noyaux aromatiques. Cela permet de les assimiler, sans ambiguïté, à R₄ et R₈.

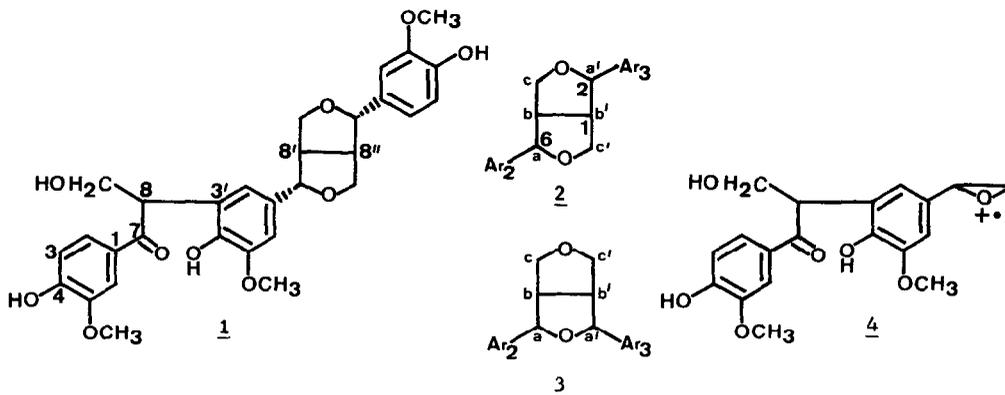
Le déblindage apparent en RMN ¹H de CH(a), CH(a'), CH₂(c) et CH₂(c'), indique que ces quatre C sont O-liés. Cela est confirmé par le spectre de RMN ¹³C de l'herpétrione qui fait apparaître un doublet relatif à deux C isochrones à δ 84,9 ppm et deux triplets à δ 70,5 et 70,4 ppm significatifs de deux groupements -CH₂O- endocycliques (2-4). L'ensemble de ces résultats conduit à un noyau dioxo-3,7 bicyclo(3.3.0)octane diaryl-2,6-substitué 2, la possibilité définie en 3 étant éliminée, en raison de l'ion à m/z 360 présent dans le spectre de masse du produit naturel et auquel la structure 4 est attribuée.

Par l'existence, enfin, d'un triplet à δ 63,0 ppm signalant un -CH₂OH (5), dans le spectre de RMN ¹³C de l'herpétrione, il est clairement établi que CH(d) assure la liaison

Spectre de RMN ^{13}C de l'herpétrione
(pyridine- D_5 ; 25,2 MHz ; δ ppm/TMS)

CO	197,3
C quat. O-liés	151,8 - 147,4 - 146,2 146,2 - 143,1 - 143,1
C quat.	131,6 - 131,5 - 128,4 - 124,0
CH arom.	122,8 - 118,2 - 116,9 - 114,9 114,6 - 111,3 - 109,6 - 107,7
OCH	84,9 - 84,9
OCH ₂	70,5 - 70,4 - 63,0
OCH ₃	54,6 - 54,6 - 54,3
CH	53,4 - 53,3 - 47,6

entre Ar_1 et Ar_2 , ce qui aboutit à la structure 1 de l'herpétrione.

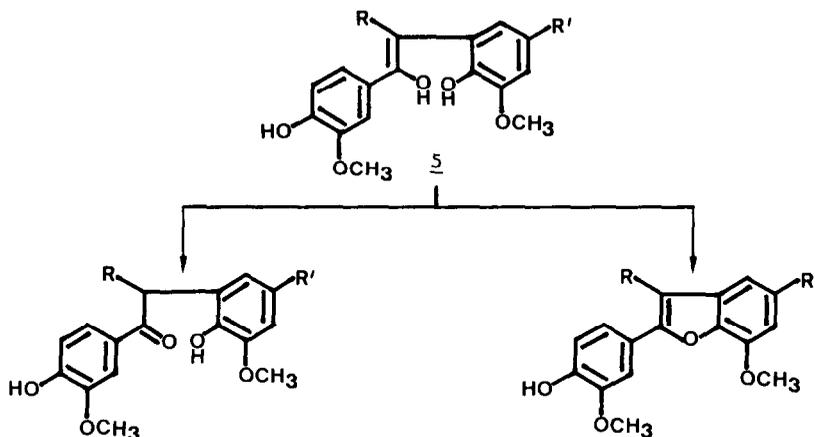


La stéréochimie du noyau dioxo bicyclo octane peut être définie par RMN. Les deux noyaux Ar_2 et Ar_3 présentent la même configuration puisque CH(a) et CH(a') sont équivalents, simultanément en RMN ^1H et ^{13}C . En outre le déblindage apparent des protons méthyléniques c et c', exercé par Ar_2 et Ar_3 , ne peut s'expliquer que par une orientation équatoriale de la part de ces substituants. Cette analyse est en accord avec les données spectrales en ^{13}C qui montrent, par une étude systématique (2, 3), que le carbone porteur d'un aromatique axial est situé à un champ plus élevé (δ 81,1-84,0 ppm ; CDCl_3) que celui lié à un aromatique équatorial (δ 85,6-87,7 ppm ; CDCl_3). Par les valeurs de déplacements chimiques identiques de CH(a) et CH(a') à δ 84,9 ppm (Py- D_5) et δ 86,9 ppm (MeOH- D_4), il est tout à fait clair que ces deux protons benzyliques occupent la position axiale. De ce fait, $J_{ab} = J_{a'b'} = 4,5$ Hz permet de déduire que b et b' sont équatoriaux. Il en résulte l'attribution de la configuration relative S aux quatre centres a, a', b et b'.

Les résultats obtenus jusqu'à présent ne permettent pas de déterminer la configuration de H(d).

Compte-tenu de la nomenclature proposée pour les lignanes et néolignanes (6) et que nous adoptons pour les oligomères, l'herpétrione est identifiée au rel-(7'S, 8'S, 7''S, 8''S)-tetrahydroxy-4,9,4',4''-trimethoxy-5,5',5''-oxo-7-8.3',7'.0.9'',8.8',9'.0.7''-lignoïde.

La présence simultanée, chez Herpetospermum caudigerum, de ce dérivé de la diphényl propanone et d'un dimère à squelette benzofuranne (7), tous deux engendrés par couplage oxydatif 8.3' d'unités C₆-C₃, semble indiquer un intermédiaire de biosynthèse commun 5 pour ces deux types de noyaux. La même hypothèse peut être formulée pour les deux néolignanes carinatone et carinatine de Viola carinata (Myristicacées) (8), construits également sur ces modèles.



Bibliographie

- (1) M. Kaouadji, J. Favre-Bonvin et A. M. Mariotte, *Z. Naturforsch.*, **34c**, 1129 (1979).
- (2) A. Pelter, R. S. Ward, E. V. Rao et K. Sastry, *Tetrahedron*, **32**, 2783 (1976).
- (3) A. Pelter et R. S. Ward in *Chemistry of Lignans* (C. B. S. Rao ed., Andhra University Press, Waltair, India), p. 241 (1978).
- (4) M. Chiba, S. Hisada, S. Nishibe et H. Thieme, *Phytochemistry*, **19**, 335 (1980).
- (5) J. Favre-Bonvin, M. Kaouadji et A. M. Mariotte, *Tetrahedron Letters*, 4111 (1978).
- (6) O. R. Gottlieb, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **35**, 1 (1978).
- (7) M. Kaouadji, J. Favre-Bonvin et A. M. Mariotte, *Phytochemistry*, **17**, 2134 (1978).
- (8) K. Kawanishi, Y. Uhara et Y. Hashimoto, *Phytochemistry*, **21**, 929 (1982).

(Received in France 27 September 1983)