

CHERIMOLINE ET DIHYDROCHERIMOLINE: DEUX NOUVELLES γ -LACTONES
BIS-TETRAHYDROFURANNIQUES POSSEDANT UNE ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

Diego CORTES*¹, José Luis RIOS², Angel VILLAR² et Serafin VALVERDE³ [1]

¹Laboratoire de Pharmacognosie, ERA 317 C.N.R.S., Faculté de Pharmacie,
92290 CHATENAY-MALABRY, France.

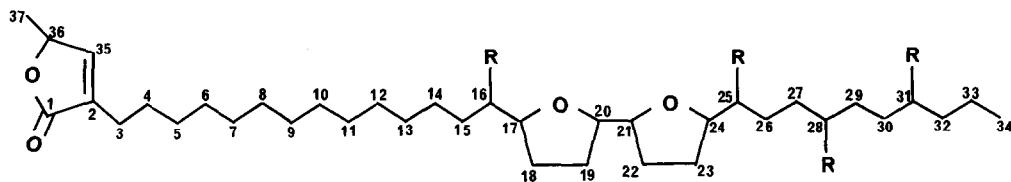
²Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia, Facultad de Farmacia,
Avd. Blasco Ibañez-13, VALENCIA-10, Espagne.

³Instituto de Química Organica (C.S.I.C.), Juan de la Cierva-3,
MADRID-6, Espagne.

ABSTRACT: The structures of Cherimolin and Dihydrocherimolin, two new anti-microbial γ -lactone-bis-tetrahydrofuranes from Annona cherimolia Mill., Annonaceae, have been elucidated by spectroscopic analysis.

Récemment, une γ -lactone bis-tétrahydrofurannique dérivée d'acides gras, l'uvaricine, a été obtenue à partir des racines d'Uvaria acuminata (Annonaceae) [2]. La cherimoline, 1 et la dihydrocherimoline, 2 appartiennent au même groupe structural que l'uvaricine; elles ont montré une activité antimicrobienne sur des bactéries Gram - [3] et sur des Candida [4].

La cherimoline, 1, a été isolée à partir des graines d'Annona cherimolia, provenant du sud de l'Espagne, Granada. Les graines triturées sont extraites par l'éther de pétrole; les produits neutres obtenus en mélange sont séparés, puis purifiés par chromatographie sur colonne et CCM préparative. La cherimoline, 1, est un produit amorphe, $[\alpha]_D^{+64}$ (c=0,3 MeOH). Le SM en impact électronique (70 et 10 ev) ne donne pas la masse moléculaire de 1, mais un fragment important à m/z 449. Les SM d'ionisation chimique (CH₄) et de désorption (NH₃) ont permis d'établir la masse M⁺ 638, correspondant à C₃₇H₆₆O₈ (microanalyse [5]). D'après le spectre IR, on peut noter la présence d'un carbonyle de γ -lactone α, β insaturée (1750 cm⁻¹). Une structure dérivée d'acides gras peut être postulée d'après les spectres de ¹H-RMN et ¹³C-RMN. En effet, par couplage ¹H-¹H, on peut localiser les protons correspondant à une γ -lactone α, β insaturée (δ 7,20, d, J=2 Hz, H-35; δ 5,06, dq, J=2 Hz, J'=6 Hz, H-36; δ 1,43, d, J'=6 Hz, CH₃-37), huit protons géminés à fonctions oxygénées (δ 3,40 et 3,80) et des protons méthyléniques à "champ fort" (entre δ 2,40 et 0,88) (voir Tableau-I). On observe un blindage important des protons de la

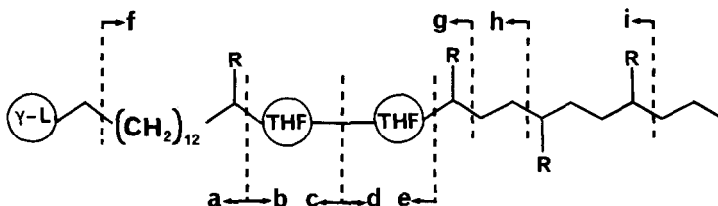


CHERIMOLINE	<u>1</u>	R	DIHYDROCHERIMOLINE	<u>2</u>	R
	<u>1a</u>	OH	[⁻² CH - ⁻³⁵ CH ₂ -]	<u>2a</u>	OH
	<u>1b</u>	OAc			OAc
	<u>1c</u>	OMe			
		=O			

Tableau-I.- Déplacements chimiques de ¹H-RMN^{**} (1, 400 MHz et 2, 90 MHz) et ¹³C-RMN^{***} (25,5 MHz; les valeurs qui diffèrent de 1 ppm ou moins peuvent être inversées). Spectres enregistrés dans CDCl₃, δ.

	<u>1</u> ^{**}	<u>1</u> ^{***}	<u>2</u> ^{**}	<u>2</u> ^{***}	<u>1</u> ^{**}	<u>1</u> ^{***}	<u>2</u> ^{**}	<u>2</u> ^{***}
1 - ---	175,0	---	174,4	24 - 3,80 (m)	82,2	3,78 (m)	82,2	
2 - ---	131,1	2,54 (m)	43,7	25 - 3,40 (m)	74,7	3,39 (m)	74,6	
3 - 2,40 (t)	25,2	1,24 (m)	23,3	26 - 1,30 (m)	31,9	1,24 (m)	31,2	
4 - 1,69 (m)	25,5	1,24 (m)	29,5	27 - 1,30 (m)	32,3	1,24 (m)	31,8	
5-14 - 1,26 (m)	29,5	1,24 (m)	29,5	28 - 3,40 (m)	69,8	3,39 (m)	71,5	
15 - 1,30 (m)	33,3	1,24 (m)	32,4	29 - 1,30 (m)	32,5	1,24 (m)	32,2	
16 - 3,40 (m)	74,4	3,39 (m)	74,3	30 - 1,30 (m)	35,6	1,24 (m)	35,5	
17 - 3,80 (m)	83,2	3,78 (m)	83,2	31 - 3,40 (m)	71,5	3,39 (m)	73,4	
18 - 1,69 (m)	26,0	1,60 (m)	25,2	32 - 1,30 (m)	37,4	1,24 (m)	35,8	
19 - 1,69 (m)	28,4	1,60 (m)	27,5	33 - 1,26 (m)	22,6	1,24 (m)	22,6	
20 - 3,80 (m)	79,2	3,78 (m)	81,8	34 - 0,88 (t)	14,1	0,86 (t)	14,0	
21 - 3,80 (m)	81,9	3,78 (m)	82,5	35 - 7,20 (d)	151,5	2,33 (m)	28,5	
22 - 1,69 (m)	26,1	1,60 (m)	26,0	36 - 5,06 (dq)	77,8	4,46 (m)	79,8	
23 - 1,69 (m)	28,6	1,60 (m)	27,6	37 - 1,43 (d)	19,1	1,32 (d)	18,0	

γ-lactone lorsque le spectre est enregistré dans C₆D₆ (H-35, +0,83 ppm et H-36, +0,73 ppm); et un déblindage de protons géminés aux fonctions oxygénées lorsque le spectre est enregistré dans C₅D₅N (-0,40 ppm pour les protons 16, 25, 28, 31 et -0,28 ppm pour les protons 17, 20, 21, 24). A l'examen du spectre de ¹³C-RMN (Tableau-I), on note les déplacements chimiques du carbonyle (δ175,0), des carbones oléfiniques (δ131,1 et 151,5) et de 9 carbones liés à des atomes d'oxygène. Les autres signaux du spectre correspondent aux carbones CH₂ et CH₃ de chaînes hydrocarbonées. La structure 1 est confirmée grâce à l'étude détaillée des SM en impact électronique et ionisation chimique (Tableau-II). On remarque des fragmentations importantes en α des cycles tétrahydrofuranniques [m/z 449 (C₂₇H₄₅O₅), m/z 379 (C₂₃H₃₉O₄) et m/z 309 (C₁₉H₃₃O₃)], la fragmentation du noyau bis-THF (m/z 141) et la fragmentation en β de la lactone (L-CH₂⁺, m/z 111). Ceci confirme la présence d'une chaîne à 14 carbones entre la γ-lac-

Tableau-II.- Fragmentations de masse de 1, 2 et dérivés.

	<u>M⁺</u>	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>
<u>1</u>	638 620 602 584	m*309 291 281(b)	329	m*379 361(a)	259 241(a) 223(a) 205(a)	m*449 431(a) 413(a) 395(a)
<u>2</u>	640 622 604 586	311 293 283(b) m*275(a) (a)	329	381 m*363 345(a)	259 241(a) 223(a) 205(a)	451 m*433 415(a) 397(a)
<u>1b</u>	694 680 662	323 309	393	463	509 495(c) 477(a)	537 523(c) 505(a)
<u>1a</u>	806 747(d) 687(d) 627(d) 567(d)	764(e) 705(e) 645(e) 585(e)	351 291(d)	654 594(d) 533(d) 473(d) 413(d)	343 283(d)	
<u>2a</u>	808 749(d) 689(d) 628(d) 568(d)	765(e) 706(e) 646(e) 586(e)	353 293(d)	654 594(d) 533(d) 473(d) 413(d)	343 283(d)	

γ -L: γ -lactone; THF: Tétrahydrofuranne; m*: pic métastable; (a) perte de H₂O; (b) perte de CO; (c) perte de CH₂; (d) perte de OCOCH₃; (e) perte de COCH₃.

tone et les noyaux THF, et d'une autre chaîne à 10 carbones portée par le deuxième cycle THF. L'existence de 4 OH alcooliques a été confirmée par la préparation de trois dérivés de la cherimoline [6]. La localisation des OH en α des cycles THF (positions 16 et 25) est confirmée sur le SM par la présence de deux fragmentations entre les C₁₆-C₁₇ et C₂₄-C₂₅ de 1 et de ses dérivés 1a et 1b. La disposition en γ des OH dans la chaîne décyle est déduite grâce aux SM des dérivés acétylé et méthylé de la cherimoline (Tableau-II) [7].

La dihydrocherimoline, 2, ne présente pas d'absorption en UV au-delà de 210 nm. Le spectre IR montre la présence d'un carbonyle de γ -lactone saturée (1770 cm⁻¹). La dihydrocherimoline comporte deux unités de masse de plus que la cherimoline (M⁺640) [8]. Les spectres de ¹H et ¹³C-RMN indiquent le parenté structurale entre 2 et 1 (Tableau-I). Par analyse du SM de 2 et de son dérivé acétylé, 2a [8] (Tableau-II), on peut déduire la structure de la dihydrocheri-

moline. La corrélation chimique entre 1 et 2 a été établie par hydrogénation catalytique (obtention de 2 à partir de 1 avec H_2/Pd).

REFERENCES

- [1] Les auteurs expriment leur gratitude au Prof. André Cavé (Directeur du Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, Université de Paris-Sud) pour avoir mis à leur disposition les installations de son laboratoire nécessaires pour ce travail. L'un des auteurs (D.C.) remercie le Ministère espagnol de l'Education et de la Science pour l'attribution d'une bourse de "Formación del Personal Investigador en el Extranjero".
- [2] S.D.Jolad, J.J.Hoffmann, K.H.Schram, J.R.Cole, M.S.Tempesta, G.R.Kriek, and R.B.Bates, *J.Org.Chem.*, **47**, 3151 (1982).
- [3] D.Cortes, Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Valencia, Espagne, 1980.
- [4] A.Villar, D.Cortes et J.L.Rios, "Cinquième colloque International consacré aux Plantes Médicinales", Angers, Mai 1983.
- [5] Cherimoline, 1, M^+ 638,4757. Analyse: Calc.pour $C_{37}H_{66}O_8$: C, 69,55; H, 10,42; Trouvé: C, 69,48; H, 10,41. $[\alpha]_D^{20} +64$ (c=0,3 MeOH). UV, λ_{max} , EtOH, nm(log ϵ): 224(3,74). IR, ν_{max} , $CHCl_3$, cm^{-1} : 3590, 3000, 2930, 2856, 1750, 1460, 1405, 1375, 1320, 1290, 1220, 1120, 1070, 1030, 955, 880, 850, 800.
- [6] Tétracétylcherimoline, 1a. Préparée à partir de 1 (Ac_2O/Py). IR, 1730 cm^{-1} (C=O, ester), 1750 cm^{-1} (C=O, γ -lactone). 1H -RMN, 90 MHz, 4 $OCOCH_3$: δ 2,02, 2,03, 2,07 et 2,07.
Tétraméthylcherimoline, 1b. Préparée à partir de 1 (NaH/IME). 1H -RMN, 90 MHz, 4 OCH_3 : δ 3,48.
Tétracétocherimoline, 1c. Préparée à partir de 1 ($CrO_3/Ac\acute{e}tone$). IR, 1715 cm^{-1} (C=O, γ -dicétone), 1755 cm^{-1} (C=O, γ -lactone).
- [7] Cette disposition des OH explique la non formation de l'acétonide, caractéristique des OH en α (avec le diméthoxy-2,2-propane/Ac. p-toluènesulfonique ou avec acétone/Ac. perchlorique) et la présence dans l'IR de 1c d'une bande de C=O de γ -dicétone et non de α ou β -dicétone.
- [8] Dihydrocherimoline, 2, M^+ 640;4913. Analyse: Calc.pour $C_{37}H_{68}O_8$: C, 69,33; H, 10,69; Trouvé: C, 69,02; H, 10,61. IR, ν_{max} , $CHCl_3$, cm^{-1} , 3590, 2930, 2870, 1770, 1465, 1405, 1385, 1370, 1240, 1190, 1070, 1050, 960, 880, 810. Tétracétyldihydrocherimoline, 2a. Préparée à partir de 2 (Ac_2O/Py). IR, 1740 cm^{-1} (C=O, ester), 1770 cm^{-1} (C=O, γ -lactone saturée). 1H -RMN, 60 MHz, 4 $OCOCH_3$: δ 1,97, 2,00, 2,00 et 2,03.

(Received in France 2 May 1984)