

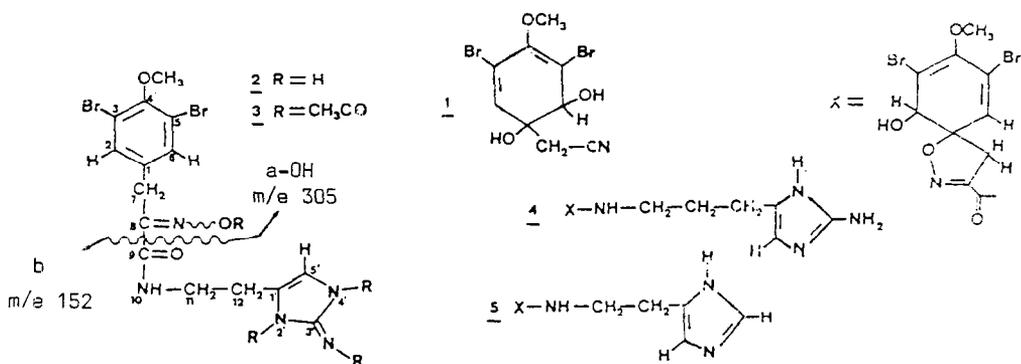
IANTHELLINE, UN NOUVEAU DERIVE DE LA DIBROMO-3,5 TYROSINE, ISOLE DE  
 L'EPONGE IANTHELLA ARDIS (BAHAMAS)

Marc LITAUDON et Michèle GUYOT

Laboratoire de Chimie appliquée aux Corps organisés, UA 401 CNRS, Muséum  
 National d'Histoire Naturelle, 63 rue Buffon, 75231-Paris Cedex 05 (France)

Summary: From the sponge *Ianthella ardis*, collected in Bahamas, a new antibiotic and anti-fungal derivative of 3,5-dibromo-tyrosine was isolated as the major compound. The structure has been established by spectral data.

*Ianthella ardis* (Desmosponge), éponge jaune citron, violette dès le contact à l'air, a été collectée en plongée scaphandre aux Bahamas, entre 15 et 25 m de profondeur. Les spécimens, séchés à l'air froid et broyés, ont été extraits par un mélange  $\text{CHCl}_3$ -MeOH. L'extrait présente une activité notable vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*. Le fractionnement de cet extrait sur colonne de gel de silice:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (0-100 %) conduit à deux fractions actives:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (95-5) et  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (80-20). Ces fractions, purifiées sur Sephadex LH20, conduisent respectivement à deux produits actifs: l'aéroplysine-1: 1 (0,01 %) déjà décrite (1) et un nouveau produit dibromé, l'ianthelline 2, composé majoritaire (1,2 % du poids sec), poudre jaune pâle, F: 113-115°C, formule  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{Br}_2$  (analyse élémentaire)(2), qui présente un pic moléculaire  $\text{M}^+$ : 477, 475, 473 (E.I.), confirmé par ionisation chimique  $(\text{MH})^+$ : 478, 476, 474.



La présence de 2 Br et la RMN  $^1\text{H}$  suggèrent une parenté avec l'aérophobine-1: 5 et l'aérophobine-2: 4 (3) et d'autres composés proches isolés de diverses Vérongidées (4).

Cependant la présence de deux protons à 7,46 ppm indique l'existence d'un noyau aromatique tétrasubstitué et symétrique et le signal à 3,81 ppm, s, suggère un groupement  $\text{CH}_2$  sur le noyau aromatique. L'enchaînement  $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  est indiqué par le couplage entre le NH amide et le  $\text{CH}_2$  d'une part et le couplage  $\text{CH}_2-12-\text{CH}_2-13$  d'autre part.

Le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  confirme la présence d'un noyau aromatique tétrasubstitué et présente des signaux à 153,8, 110,7 et 137,2 ppm en faveur d'un noyau iminoimidazolidine (6).

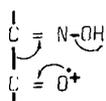
Tableau - RMN  $^1\text{H}$  des composés 2 et 3 ( $\delta$  ppm, 80 MHz)

	NH-10	H-2/H-6	H-4'	CH <sub>2</sub> -7	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -12	CH <sub>2</sub> -13
<u>2</u> (CH <sub>3</sub> OD)	-	7,46 2H s	6,50 1H s	3,81 2H s	3,81 3H s	3,47 2H t	2,69 2H t
<u>2</u> (DMSO)(a)	8,09 t	7,44 2H s	6,50 1H s	3,75 2H s	3,75 2H s	3,36 2H m	2,58 2H t
<u>3</u> (CDCl <sub>3</sub> )(b)	-	7,43 2H s	7,17 1H s	3,91 2H s	3,85 3H s	3,63 2H t	2,82 2H t

(a): NH-2',3',4':7,37 ; 4,67      (b): Acétyl: 2,50 3H; 2,27 6H; 2,24 3H

RMN  $^{13}\text{C}$  (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm, 20,115 MHz): C-1 126,0 s; C-2 134,4 d; C-3 118,5 s; C-4 148,6 s; C-5 118,5 s; C-6 134,4 d; C-7 28,8 t; C-8 152,1 s; C-9 165,6 s; C-11 38,9 t; C-12 25,7 t; C-13 61,0 q; C-1' 137,2 s; C-3' 153,8 s; C-5' 110,7 d.

L'ianthelline traitée par un mélange anhydride acétique-pyr (50°C) conduit à un tétraacétate 3: RMN  $^1\text{H}$ : 1 OAc, 3 NAc (cf.tabl.). La présence d'un groupement OAc et les absorptions en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1675  $\nu_{\text{C=O}}$  (amide); 1650  $\nu_{\text{C=N}}$ ; 1625  $\nu_{\text{C=C}}$  (arom) et 985  $\nu_{\text{N-O}}$  confirment les fonctions proposées et suggèrent une fonction oxime.



La spectrométrie de masse indique deux ions principaux:  $m/e$  305 (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NOBr<sub>2</sub>) et 152 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O) (5) correspondants aux fragments a-OH et b, résultant de la coupure au niveau C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>, selon le schéma ci-contre.

L'ensemble de ces données conduisent à assigner à l'ianthelline la formule 2.

Le composé 2 présente une activité antibiotique modeste vis-à-vis de *S. aureus* 209 P:  $\varnothing_{\text{inh}}$  15mm (50  $\mu\text{g}$ ), 19 mm (100  $\mu\text{g}$ ) et une activité antifongique vis-à-vis de *C. albicans*  $\varnothing_{\text{inh}}$  13 mm (200  $\mu\text{g}$ ) L'activité antibiotique de l'aéroplysinine-1 1 avait déjà été mentionnée ( $\varnothing_{\text{inh}}$  15 mm (20  $\mu\text{g}$ )/*S. aureus* dans nos essais). Il est intéressant de noter que parmi les dérivés de la dibromotyrosine plusieurs présentent une activité antibiotique (7) ou cytotoxique (8).

L'investigation chimique des Spongiaires, grâce à l'élucidation de nombreuses structures apporte un paramètre supplémentaire parmi les critères taxonomiques existants dans l'étude de la systématique. C'est ainsi que de nombreux dérivés bromés s'apparentant biogénétiquement à la dibromo-tyrosine semblent caractéristiques de la famille des Vérongidées. L'espèce *Ianthella ardis* également nommée *Aiolochoxia crassa* ou *Pseudoceratina crassa* qui a été parfois classée dans la famille des Dysididées (9) doit donc être définitivement classée dans les Vérongidées en accord avec les caractères morphologiques (10).

Remerciements: Nous remercions N.Boury-Esnault pour la détermination de l'éponge, M.T.Martin pour les spectres de RMN, J.P.Brouard pour les spectres de masse, J.Mercier pour ceux de masse haute résolution.

#### Références

- 1 - W.Fulmer, G.E.Van Lear, G.O.Morton, R.D.Mills, Tetrahedron Lett., 1970, 4551.
- 2 - Trouvé: C 34,8; H 3,7; N 13,1; O 11,9 calc. (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>) C 37,8; H 3,5; N 14,7; O 10,1.
- 3 - G.Cimino, S.de Rosa, S.de Stephano, R.Self, G.Sodano, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 3029
- 4 - K.Moody, R.H.Thompson, E.Fatarusso, L.Minale, G.Sodano, J.C.S.Perkin I, 1971, 18.
- 5 - H.R.M.S. Trouvé 304,887, calc. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NOBr<sub>2</sub>: 304,8875. Tr. 152,0695, calc. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O: 152,0698.
- 6 - G.C.Harbour, A.A.Tymiak, K.L.Rinehart Jr., J.Am.Chem.Soc., 1981, 103, 5804.
- 7 - G.M.Sharma, B.Vig, P.R.Burkholder, J.Org.Chem., 1970, 35, 2823.
- 8 - Y.Gopichand, F.J.Schmitz, Tetrahedron Lett., 1979, 3921.
- 9 - G.Cimino, S.de Stephano, L.Minale, G.Sodano, Comp.Biochem.Physiol., 1975, 50B, 279.
- 10 - N.Boury-Esnault, Communication personnelle.

(Received in France 13 July 1986)