

ISOLEMENT DU VERNODALIN ET DU VERNOLEPIN A PARTIR DE *VERNONIA GUINEENSIS*: AUTHENTICITÉ DU SQUELETTE ELEMANE

RAOUL TOUBIANA*, BERNARD MOMPON, CHI MAN HO et MARIE-JOSÈPHE TOUBIANA

Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190, Gif-sur-Yvette, France

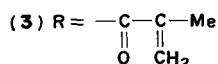
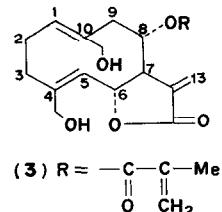
(Revisé reçu le 6 juillet 1974)

Key Word Index—*Vernonia guineensis*; Compositae; germacranolides; elemanolides; sesquiterpene lactones.

Abstract—The isolation of vernoladin and vernolepin is reported. The authenticity of the occurrence of the elemene skeleton in nature is discussed, and a biosynthetic scheme concerning the genus *Vernonia* is proposed.

INTRODUCTION

A partir d'un extrait chloroformique de *Vernonia guineensis* Benth. (Côte d'Ivoire), deux élémanolides: le vernodalin **1**, $C_{19}H_{20}O_7$, produit amorphe, $M^+ = 360$, $[\alpha]_D + 124^\circ$ (*c* 1, $CHCl_3$), Spectre de RMN superposable à celui d'un échantillon authentique, et le vernolépin **2**, $C_{15}H_{16}O_5$, $F = 182, 184^\circ$, $M^+ = 276$, $[\alpha]_D + 77^\circ$ (*c* 0,49, acétone), pas de dépression du point de fusion pris en mélange, ont été isolés et caractérisés par comparaison avec les deux mêmes composés obtenus à partir de deux espèces éthiopiennes: *V. amygdalina* Del. [1], et *V. hymenolepis* A. Rich [2].



Les discussions quant à l'existence réelle de ce type de produits nous ont amenés à faire un bilan des élémanes récemment isolés dont l'existence ne présente pas d'ambiguité, et qui concourent à authentifier nos résultats.

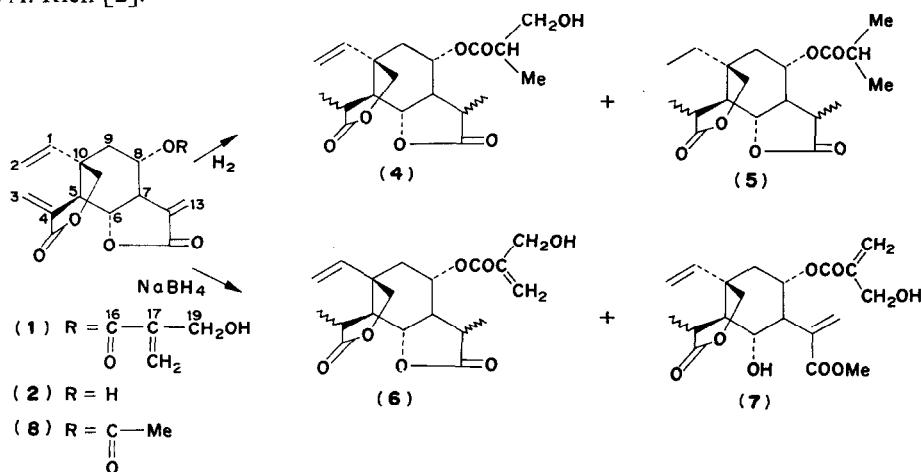


Schéma 1

* Auteur à qui demander les tirés à part.

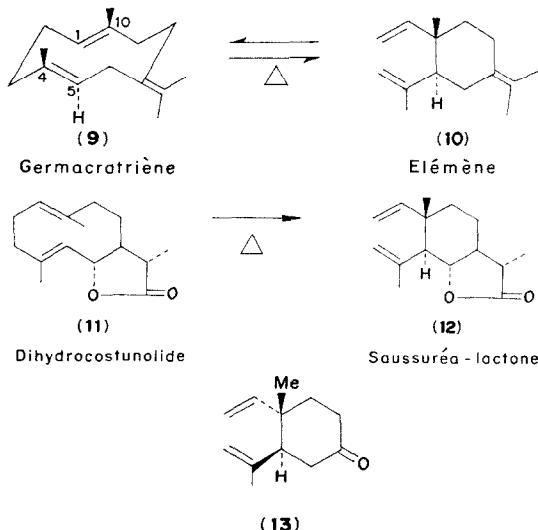
D'autre part, l'isolement récent au laboratoire [3] à partir d'une autre espèce de *Vernonia* (famille des Composées) du pectorolide 3 nous conduit à proposer ce produit comme un précurseur possible des deux élémanolides.

RESULTATS

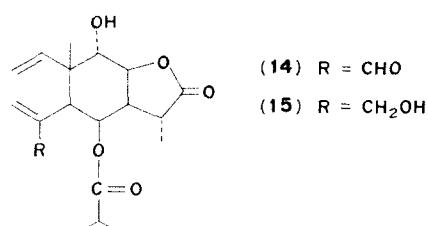
La préparation de divers dérivés a été nécessaire pour identifier avec certitude ces deux composés, compte tenu des difficultés de purification rencontrées, et du caractère amorphe de vernodalin 1: (Schéma 1). Les données physiques et chimiques des composés 4, 5 et 8 sont en accord avec celles relatées dans la littérature; deux dérivés nouveaux ont été préparés: le tétrahydrovernodalin 6, $C_{19}H_{24}O_7$, produit amorphe, $[\alpha]_D + 79^\circ$ (c 1,19, $CHCl_3$), $M^+ 364$; le spectre de R.M.N. ne met en évidence qu'un isomère, et le dérivé de transestérification 7, $C_{20}H_{26}O_8$, $F 110-113^\circ$, $[\alpha]_D = + 55^\circ$ (c 0,51, $CHCl_3$); pas de pic moléculaire, pic à m/e 292: perte de $HOOC-C(=CH_2)-CH_2OH$.

DISCUSSION

La suspicion quant à l'authenticité des produits de type élémane est liée à la relative facilité avec laquelle un réarrangement de Cope peut être induit *in vitro* à partir du cyclodécadiène 1 [10], 4 approprié [4, 5].*



Les années 1950-1965 voient contesté le titre de produit naturel pour les élémanes; la reconnaissance de la saussurea lactone 12 comme un artefact dû à la thermolyse du dihydrocostunolide 11 [6] concourt à faire douter de l'authenticité de ces produits. Les discussions les plus complètes dans ce domaine sont dues à M.D. Sutherland [8-10] favorable à la notion d'artefact: mais son argumentation est nuancée, et laisse persister des ambiguïtés quant à l'authenticité de ces substances. A l'heure actuelle, l'obtention d'élémanes plus sophistiqués, et la vigilance présidant à leur extraction cautionnent l'existence naturelle de ce squelette (sans pour autant valider les produits précédemment cités). En particulier, la mise en évidence par A. F. Thomas de la geijérone 13 également active ($[\alpha]_D = + 27,8^\circ$) est à signaler [11]. Un réarrangement de Cope thermiquement induit à partir de la prégeijérone aurait conduit au racémique correspondant [12].

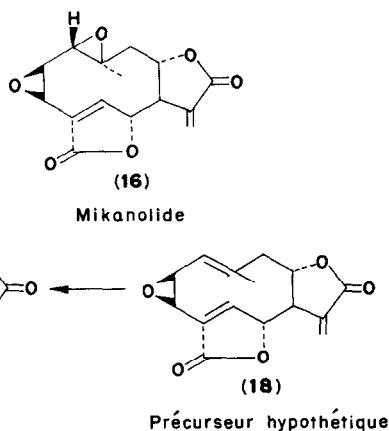


On note aussi l'obtention par J. Romo [13] et W. Herz [14, 15] de divers élémanolides. A partir de *Zinnia acerosa* le zinarosin 14 et le dihydrozinarosin 15 ont été isolés, et l'accent est mis par ces auteurs [13] sur les précautions adoptées lors de l'extraction. Dans le même sens, W. Herz [14] signale l'isolement à partir de deux lots différents d'*Eriophyllum confertiflorum* du germacradienolide l'ériofertin, et de l'élémanolide le consertiphyllide; le même réarrangement *in vitro* exige une température de 230° exclue lors de l'extraction. Un précurseur hypothétique 18 du type ci-dessous pourrait aussi être évoqué pour le miscandénin 17, produit isolé de la même plante que cinq autres germacranolides dont le mikanolide 16 [15]:

La mise en évidence de ces derniers élémanolides fait suite à l'isolement par S. M. Kupchan du vernodalin 1 et du vernolépin 2: cet auteur a montré la constance du rendement en vernolépin lors d'extractions menées à chaud et à froid [2]. Ce sont ces deux mêmes élémanolides qui ont été

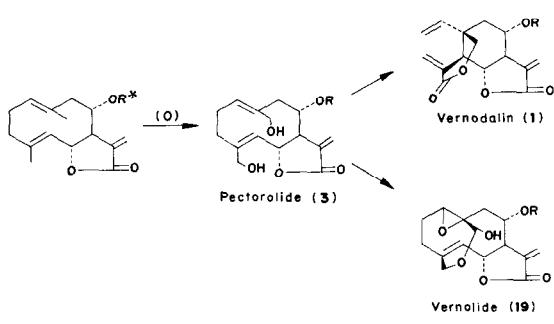
* Il a été démontré que des températures modérées utilisées au cours des extractions suffisent à induire ce réarrangement [7].

isolés à partir de *Vernonia guineensis* Benth. au laboratoire, au cours d'une extraction effectuée par percolation, sans aucun chauffage.



L'isolement du vernodalin **1**, du vernolépin **2**, et celui du pectorolide **3** [3]—isolé à partir de *Vernonia pectoralis* Baker—ainsi que l'obtention antérieure du vernolide **19** [16]—à partir de *V. colorata* Drake et de *V. pectoralis* Baker—nous a permis de relier leurs existences dans un schéma de biogénèse possible du genre *Vernonia*:

La configuration absolue du vernodalin **1** est connue [1] ainsi que la configuration absolue du vernolide [17]. Une corrélation de structure entre le pectorolide **3** et le vernolide **19** a été effectuée qui a permis de représenter le pectorolide comme sur le schéma ci-dessus; par analogie avec les autres composés de ce type [10] une orientation trans anti-parallèle des doubles liaisons est probable pour ce produit. On remarque que l'élémanolide formé *in vivo* a la même configuration que celui obtenu *in vitro*.



* Pour plus de commodité la nature de l'ester n'est pas précisée sur le schéma.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les points de fusion sont corrigés. Les analyses ont été effectuées dans le laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. à Gif-sur-Yvette. Les spectres de RMN ont été mesurés avec CDCl_3 comme solvant. Les déplacements chimiques δ sont exprimés à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence sont exprimés en ppm, *s* = singulet; *d* = doublet; *t* = triplet; *m* = multiplet; *e* = élargi. Les séparations ont été exécutées sur colonne de gel de silice Davison avec hexane, C_6H_6 , CHCl_3 , Me_2CO et MeOH ; et les chromatographies sur couches minces ont été exécutées sur gel de silice Camag (0,25 mm) avec $\text{CHCl}_3\text{--Me}_2\text{CO}$.

Isolément du vernodalin 1 et du vernolépin 2. 500 g de feuilles broyées de *Vernonia guineensis* Benth. sont délipidées à l'éther de pétrole puis extraites au CHCl_3 . Le résidu (23,6 g) est dissous dans 150 cm^3 EtOH et 150 cc d'eau à 60° sont progressivement ajoutés; 1 g de charbon végétal est additionné et le mélange est agité pendant quelques heures. Après filtration, la partie hydroalcoolique est concentrée sous vide et successivement épuisée à l'éther de pétrole, à l'éther de pétrole- C_6H_6 (1:1), au C_6H_6 et au CHCl_3 .

Hydrogénéation du vernodalin 1. L'agitation pendant 1 hr, sous atmosphère d'hydrogène de 120 mg de vernodalin dissous dans 20 cm^3 HOAc , en présence de 120 mg de PtO_2 fournit 108 mg de produit qui après chromatographie livrent respectivement 65 mg de désoxooctahydrovernodalin **4** ($\text{C}_6\text{H}_6\text{--CHCl}_3$, 11:9) et 13 mg d'octahydrovernodalin **3** ($\text{CHCl}_3\text{--Me}_2\text{CO}$, 9:1).

Réduction de vernodalin 1 par NaBH_4 . 45 mg **1** sont dissous dans $0,6 \text{ cm}^3$ MeOH et 4 mg NaBH_4 sont ajoutés. Le mélange est abandonné 15 min à -5° . Après élimination du solvant, addition d'eau glacée et de quelques gouttes d' HOAc , on extrait au CHCl_3 . La solution CHCl_3 est lavée avec NaCl aq., séchée et évaporée. La réaction répétée 3 fois fournit 120 mg de produit qui après chromatographie livrent 64 mg de tétrahydrovernodalin **6** ($\text{CHCl}_3\text{--Me}_2\text{CO}$, 9:1) et 20 mg du dérivé **7** ($\text{CHCl}_3\text{--Me}_2\text{CO}$, 9:1).

Tétrahydrovernodalin 6: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7$; produit amorphe; $[\alpha]_D + 79^\circ$ ($c = 1,19$; CHCl_3); UV λ_{max} 208 nm ($\epsilon = 6380$ EtOH); IR (CHCl_3) 3600, 1790, 1745, 1640 cm^{-1} ; RMN: $\underline{\text{H}}_{18}$ (2H 6,36 *m*, et 5,75 *m*) $\underline{\text{H}}_2$, $\underline{\text{H}}_2$, $\underline{\text{H}}_1$ (système ABX: 5,26 *d*, *J* 19 Hz, 5,30 *d*, *J* 9 Hz, 5,86 *dd*, *J* 19 et 9 Hz) $\underline{\text{H}}_8$ (5,12 *m* recouvert par $\underline{\text{H}}_2$ et $\underline{\text{H}}_2$) $-\text{CH}_2\text{O}$ (2H, système AB: 4,40 *d*, *J* 11 Hz et 3,98 *d*, *J* 11 Hz), CH_2OH (4,30 *m*) $\underline{\text{H}}_6$, (4,30 *m* recouvert par $-\text{CH}_2\text{OH}$ et $-\text{CH}_2\text{O}$) CH_3 — C_4 (1,43 *d*, *J* 7 Hz) CH_3 — C_{11} (1,26 *d*, *J* 7 Hz); spectre de masse: *m/e* 364 (M^+), 346, 334, 278, 262, 232, 85 et 57.

Dérivé 7: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_8$; F 110–113° (CHCl_3 –hexane). $[\alpha]_D + 55^\circ$ ($c = 0,51$; CHCl_3); UV λ_{max} 206 nm ($\epsilon = 19280$ éthanol); IR (CHCl_3) 3600, 3450, 1730 (large bande) 1632 cm^{-1} ; RMN: $\underline{\text{H}}_{18}$ (2H 6,36 *m*, et 5,75 *m*) $\underline{\text{H}}_{13}$ (2H 6,14 *m* et 5,80 *d*, *J* 2 Hz) $\underline{\text{H}}_2$, $\underline{\text{H}}_2$, $\underline{\text{H}}_1$ (système ABX: 5,24 *d*, *J* 18,5 Hz; 5,27 *d*, *J* 9 Hz; 5,80 *dd*, *J* 18,5 et 9 Hz) $\underline{\text{H}}_8$ (5,25 *m*, recouvert par $\underline{\text{H}}_2$ et $\underline{\text{H}}_2$) $-\text{CH}_2\text{O}$, CH_2OH , $\underline{\text{H}}_6$, (signaux se recouvrant entre 4,70 et 3,80) $-\text{O--CH}_3$ (3,78 *s*) CH_3 — C_4 (1,41 *d*, *J* 7 Hz); spectre de masse: *m/e* 292, 260, 219, 187, 85, 57. (calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_8$: C 60,90; H 6,64. Trouvé: C 60,38; H 6,93 %).

Remerciements—Nous remercions M. le Professeur E. Lederer pour l'intérêt porté à ce travail, ainsi que M. le Professeur W. Herz (Florida, State University, Tallahassee) et A. F. Thomas (Firmenich S.A. Genève) pour une lecture critique du manuscrit et d'utiles suggestions. Nous remercions M. P. Boiteau qui nous a permis d'obtenir les plantes et les a identifiées, ainsi que la Ligue Nationale Française contre le Cancer pour l'attribution d'une bourse (B. Mompon). Nous remercions le Dr. Kupchan

pour le spectre de R.M.N. du vernodalin, et pour un échantillon de vernolépin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kupchan, S. M., Hemingway, R. J., Karim, A. et Werner, D. (1969) *J. Org. Chem.* **34**, 3908.
2. Kupchan, S. M., Hemingway, R. J., Werner, D., Karim, A., McPhail, A. T. et Sim, G. A. (1968) *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3596; Kupchan, S. M., Hemingway, R. J., Werner, D. et Karim, A. (1969) *J. Org. Chem.* **34**, 3903; McPhail, A. T. et Sim, G. A. (1971) *J. Chem. Soc. (B)*, 198.
3. Mompon, B., Ho, C. M. et Toubiana, R. (1973) *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C* **276**, 1799.
4. Brour, E. D., Solomon, M. D., Sutherland, J. K. et Torre, A. (1967) *Chem. Commun.* 3.
5. Takeda, K., Tori, K., Horibe, I., Ohtsuru, M. et Minato, H. (1970) *J. Chem. Soc. (C)*, 2697.
6. Rao, A. S., Paul, A., Sadgopal et Bhattacharyya, S. C. (1961) *Tetrahedron* **13**, 319.
7. Benesova, V., Samek, Z., Herout, V. et Sorm, F. (1970) *Tetrahedron Letters*, 5017.
8. Sutherland, M. D. (1964) *Australian J. Chem.* **17**, 75.
9. Jones, R. V. H. et Sutherland, M. D. (1968) *Australian J. Chem.* **21**, 2255.
10. Jones, R. V. H. et Sutherland, M. D. (1968) *Chem. Commun.*, 1229.
11. Thomas, A. F. (1972) *Helv. Chim. Acta* **55**, 2429.
12. Thomas, A. F., Vial, C., Ozainne, M. et Ohloff, G. (1973) *Helv. Chim. Acta* **56**, 2270.
13. Romo, J., Romo de Vivar, A. et Ortega, A. (1973) Terpenoids. Structure, Biogenesis and distribution. *Recent Adv. in Phytochemistry* **6**, 21.
14. Saitoh, T., Geissman, T. A., Waddell, T. G., Herz, W. et Bhat, S. V. (1971) *Rev. Latinoamericana Quim.* **2**, 68.
15. Herz, W., Subramaniam, P. S., Santhanam, P. S., Aota, K. et Hall, A. L. (1970) *J. Org. Chem.* **35**, 1453.
16. Toubiana, R. et Gaudemer, A. (1967) *Tetrahedron Letters*, 1333; Ho, C. M. et Toubiana, R. (1970) *Tetrahedron* **26**, 941.
17. Toubiana, R. et McPhail, A. T. Résultats en cours de rédaction.