

STRUCTURE DE LA GLAUCARUBINONE NOUVEAU PRINCIPE AMER ISOLE DE *SIMARUBA GLAUCA**

ALAIN GAUDEMER et JUDITH POLONSKY†

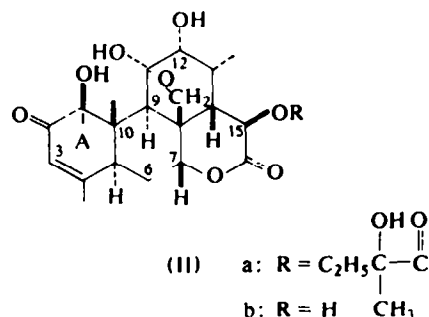
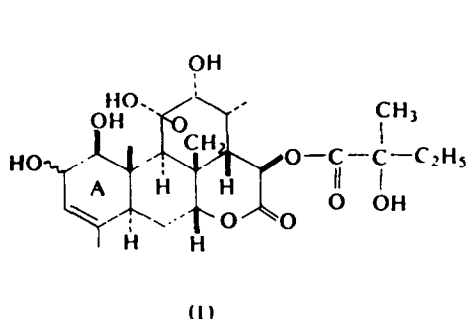
C.N.R.S., Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette (Seine-et-Oise), France

(Reçu 4 le juin 1964)

Résumé—Un nouveau principe amer, la Glaucarubinone, a été isolé des graines de *Simaruba glauca*. Il est montré que cette substance a la formule (IIa).

Abstract—A new bitter principle called Glaucarubinone has been isolated from the seeds of *Simaruba glauca*. This substance is shown to have formula (IIa).

LE PRINCIPAL constituant amer de *Simaruba glauca* (Simarubacée) est la Glaucarubine qui a été isolée en 1954¹ et dont la formule (I) a été récemment établie.² Une étude de la glaucarubine par rayons X a par ailleurs conduit à des résultats identiques.³ Dans la présente communication, nous décrivons l'isolement d'un deuxième constituant amer cristallisé F. 228–230°, $[\alpha]_D = +50^\circ$ que nous appelons *Glaucarubinone* et pour lequel nous proposons la formule (IIa).



Les analyses élémentaires de la glaucarubinone sont en accord avec la formule brute $C_{25}H_{34}O_{10}$. Son spectre infrarouge présente dans la région 1600 à 1800 cm^{-1} , en plus des bandes C=O des fonctions δ -lactone et ester (1720 cm^{-1} et 1740 cm^{-1}), une bande à 1690 cm^{-1} et une faible bande à 1630 cm^{-1} attribuables à une cétone conjuguée avec une double liaison. Son spectre ultraviolet présente un maximum à 240 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 11,500$) qui confirme la présence d'un tel groupement fonctionnel.

* 11-me communication sur les principes amers des Simarubacées; 10-me: voir².

† Avec la collaboration technique de Mme F. Prestat-Gaudemer.

¹ E. A. HAM, H. M. SCHAFER, R. G. DENKEWALTER et N. G. BRINK, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 6066 (1954).

² J. POLONSKY, CL. FOUQUEY et A. GAUDEMER, *Bull. Soc. chim. France* 1827 (1964).

³ G. KARTHA, D. J. HAAS, H. M. SCHAFER et K. K. KAISTHA, *Nature* **202**, 389 (1964).

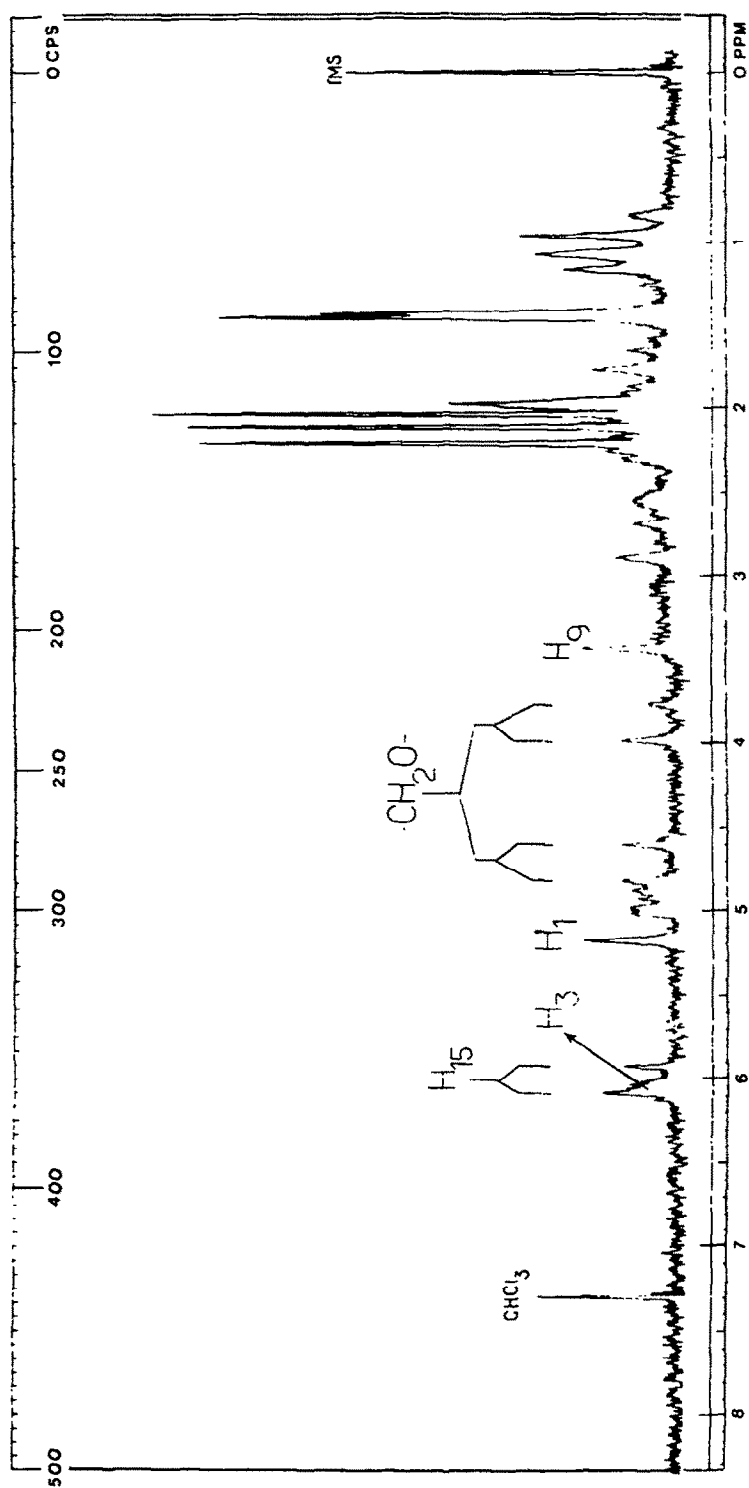
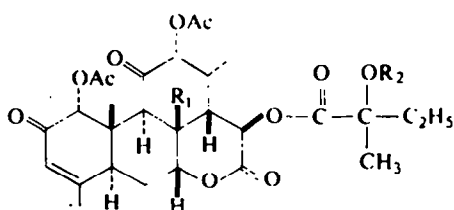


FIG. 1 SPECTRE DE RÉSONANCE NUCLÉAIRE DU IRACÉNOL DE GLAUCURBINONE (IIIb) (EN SOLUTION DANS CDCl₃).

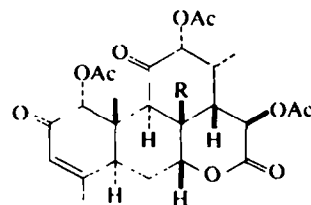
La présence de 4 hydroxyles dans la glaucarubinone est déduite des résultats de l'acétylation qui conduit à deux produits cristallisés: un *tétraacétate* (IIIa) F. 190–193°, $C_{30}H_{42}O_{14}$, dépourvu d'hydroxyle, et un *triacétate* (IIIb) F. 195–198°, $C_{28}H_{40}O_{13}$, dont le spectre i.r. présente une bande —OH.

L'hydrolyse alcaline de la glaucarubinone fournit, comme dans le cas de la glaucarubine, l'acide α -méthyl- α -hydroxybutyrique F.78–79° et un composé cristallisé (IIb), F.255–258°, $C_{20}H_{26}O_8$, que nous appelons *glaucarubolone* par analogie avec le glaucarubol, produit de saponification de la glaucarubine.¹ La glaucarubolone conduit par acétylation à un *tétraacétate* cristallisé (IV) F. 234–236°, $C_{28}H_{34}O_{12}$, dont le spectre i.r. ne présente pas de bandes —OH.



(III) a: $R_1 = CH_2OAc$, $R_2 = Ac$

b: $R_1 = CH_2OAc$; $R_2 = H$



(IV) $R = CH_2OAc$

Les spectres de R.M.N. de la glaucarubinone et de ses dérivés acétylés (IIIa) et (IIIb)* (Fig. 1) présentent de grandes analogies avec ceux des acétates de glaucarubine (I),² ce qui suggère des structures voisines pour ces composés. On retrouve ainsi dans ces spectres les pics caractéristiques d'un grand nombre de protons: protons du groupement α -méthyl- α -hydroxybutyrique, des méthyles secondaire, tertiaire et vinylique, du groupement —CH₂O— et protons H₇, H₉, H₁₂ et H₁₅ (voir Tableau 1).

Le proton vinylique en position 3 résonne vers 364 c/s dans les dérivés de la glaucarubinone, au lieu de 335 c/s dans les dérivés de la glaucarubine: ce déplacement chimique est compatible avec la présence d'un carbonyle en position 2.⁴ De plus, le singlet résonnant à 265 c/s dans le spectre de la glaucarubinone peut être assigné au proton H₁ qui n'est couplé avec aucun autre proton.

On constate de même que les spectres de R.M.N. des acétates de glaucarubol² et de glaucarubolone (IV) possèdent de nombreux pics communs mais qu'ils diffèrent dans la région 300–400 c/s.

L'ensemble de ces résultats montre que la glaucarubinone (IIa) est la 2-déshydro glaucarubine. Ceci a été confirmé par les résultats suivants: l'oxydation sélective de la glaucarubine par MnO₂⁵ a permis d'isoler en bon rendement un produit cristallisé identique en tous points à la glaucarubinone. La structure et la stéréochimie de ce composé se trouvent ainsi déterminées.

* Nous avons montré précédemment² que l'acétylation de la glaucarubine et du glaucarubol fournit des dérivés ayant un carbonyle en 11. L'examen des spectres de R.M.N. des composés (IIIa), (IIIb) et (IV) indique le même comportement pour la glaucarubinone et la glaucarubolone.

⁴ J. N. SHOOLERY et M. T. ROGERS, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 5121 (1958).

⁵ O. MANCERA, G. ROSENKRANZ et F. SONDHEIMER, *J. Chem. Soc.* 2189 (1953).

Plusieurs autres constituants amers de Simarubacées (samadérine B,⁶ cédrone,⁷ eurycomalactone⁸) ont sur le cycle A les mêmes substituants que la glaucarubine; ils se trouvent souvent accompagnés, dans une même plante, des composés qui possèdent dans le cycle A une fonction α -glycol à la place de la fonction α -céto.

TABLEAU 1. DÉPLACEMENTS CHIMIQUES (CS) DES PROTONS DE LA GLAUCARUBINONE ET DE SES DÉRIVÉS

Composés	Glaucarubine IIa*	Triacétate de glaucarubine IIIb†	Tétraacétate de glaucarubine IIIa†	Tétraacétate de glaucarubolone IV†
H ₁	265(s)	310(s)	310(s)	311(s)
H ₃	366(m)	364(m)	362(m)	363(m)
H ₇	286(t)	293(t)	301‡	287(t)
H ₉	225(s)	206(s)	200(s)	209(s)
H ₁₂	205.5(d)	300(d)	301‡	301(d)
(J _{12,13})	(3 cs)	(2 cs)		(2 cs)
H ₁₅	345.5(d)	360(d)	328(d)	369(d)
(J _{14,15})	(11.5 cs)	(10 cs)	(9 cs)	(10 cs)
—CH ₂ —O	233(q)	257(q)	257(q)	256(q)
CH ₃ (C ₁₀)	73.5(s)	86(s)	86(s)	86(s)
CH ₃ (C ₁₃)	66(d)	67(d)	73(d)	65(d)
CH ₃ —C—C	122	118	117	118
CH ₃ —CH ₂ — C ₂ H ₅	57(t)	59(t)	59(t)	—
CH ₃ —C—C— RO O	82.5(s)	87(s)	96(s)	—
O—Ac		122–126–132	122(6H)–124–129	122–127–131–132

Abbreviations: (s), singlet; (d), doublet; (t), triplet; (q), quadruplet; (m), multiplet.

* Spectre mesuré dans CD₃CO CD₃ après échange avec D₂O.

† Spectre mesuré dans CDCl₃.

‡ Les pics des protons H₇ et H₁₂ sont superposés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de R.M.N. ont été mesurés sur un appareil Varian A-60, en utilisant l'acétone ou le chloroforme deutériés comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en c/s par rapport à la raie du tétraméthylsilane prise comme référence.

Isolement de la Glaucarubine

Les graines de *Simaruba glauca*, préalablement broyées et dégraissées, ont été extraites selon Ham et coll.¹ La glaucarubine cristallise après concentration des extraits aqueux. Les eaux-mères de cristallisation de la glaucarubine sont extraites en continu par le chloroforme. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne d'acide

⁶ J. POLONSKY, J. ZYLBER et R. O. B. WIESEKERA, *Bull. Soc. chim. France*, 1715 (1962); J. ZYLBER, J. POLONSKY et C. MITRA, *Bull. Soc. chim. France* 1322 (1963); J. POLONSKY et J. ZYLBER, *I.U.P.A.C. Symp.*, Kyoto, Avril, 1964; *Bull. Soc. chim. France*, (1964), sous presse.

⁷ J. POLONSKY et Z. BASKEWITZ, résultats inédits.

⁸ LE-VAN-THOI et NGUYEN-NGOC-SUONG, *I.U.P.A.C. Symp.*, Kyoto, Avril, 1964.

silicique-célite (3:1). Le produit élué par le mélange chloroforme-méthanol (96:4) cristallise dans un mélange éther-acétone: on obtient la *glaucarubinone* F.228–230°, $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ ($c = 0,27$, méthanol). (Trouvé: C, 60,9; H, 6,9. Calc. pour $C_{25}H_{34}O_{10}$: C, 60,7; H, 6,9%).

Acétylation de la Glaucarubinone

Glaucarubinone (130 mg) ont été acétylés par action de 2 cm³ d'anhydride acétique dans 2 cm³ de pyridine pendant 36 h à température ordinaire. Après isolement de la manière habituelle et chromatographie du produit sur colonne de silicate de Mg:célite (2:1), on obtient, en éluant par le chloroforme, 69 mg de produit qui cristallise dans l'éther: il s'agit du *tétraacétate* (IIIa) F.190–193°, $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ ($c = 1,58$, méthanol) (Trouvé: C, 59,6; H, 6,5. Calc. pour $C_{33}H_{42}O_{14}$: C, 59,8; H, 6,3%).

Un mélange chloroforme-méthanol (99:1) élue 33 mg de *triacétate* (IIIb) F.195–198°, $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ ($c = 0,77$, méthanol). (Trouvé: C, 59,9; H, 6,4; Calc. pour $C_{31}H_{40}O_{13}$: C, 59,9; H, 6,5%).

Saponification de la Glaucarubinone

Glaucarubinone (375 mg) sont saponifiés par 4 cm³ de NaOH, N (une nuit, 25°). Après acidification, on extrait le produit réactionnel par le chloroforme et on le cristallise dans le méthanol; on obtient ainsi 100 mg de *glaucarubolone* (IIb) F.255–258° $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ ($c = 0,366$, pyridine), $\lambda_{\max} = 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11,500$). Trouvé: C, 61,1; H, 6,7. Calc. pour $C_{20}H_{26}O_8$: C, 60,9; H, 6,6%).

Les eaux-mères de glaucarubolone sont évaporées et le produit résiduel obtenu est distillé sous 15 mm à 90–100° (T du bain d'air) dans un tube à boules. On obtient ainsi des cristaux de l'acide α -méthyl- α -hydroxybutyrique F.78–79°.

L'acétylation de la glaucarubolone par l'anhydride acétique dans la pyridine pendant une nuit à 25° fournit le *tétraacétate* (IV) F. 234–236°, $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ ($c = 0,712$, méthanol). (Trouvé: C, 59,8; H, 6,0. Calc. pour $C_{28}H_{34}O_{12}$: C, 59,7; H, 6,0%).

Oxydation de la Glaucarubine par MnO_2

250 mg de glaucarubine, dissous dans 23 cm³ de dioxanne, sont agités au contact de 2,56 g de MnO_2 pendant 85 h à température ordinaire. Après filtration et évaporation du solvant, le produit de la réaction est chromatographié sur colonne d'acide silicique:célite (3:1). Un mélange chloroforme:méthanol (96:4) élue 122 mg de produit qui cristallise dans un mélange éther-acétone. On obtient ainsi un produit cristallisé F.228–230° qui est identique à la glaucarubinone authentique (mêmes spectres i.r. et de R.M.N.)

Remerciements—Nous remercions vivement M. E. Lederer pour l'intérêt témoigné à ce travail. Nous remercions Mme. L. Alais pour les mesures de spectres de R.M.N. et M. G. Henry pour l'extraction des graines. Nous remercions le Commissariat Général de l'Energie Atomique (Saclay) pour une subvention ayant facilité l'achat de deutéro-chloroforme. Ce travail a bénéficié de subventions du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (U.S.A.), Grant AI-04172-02.