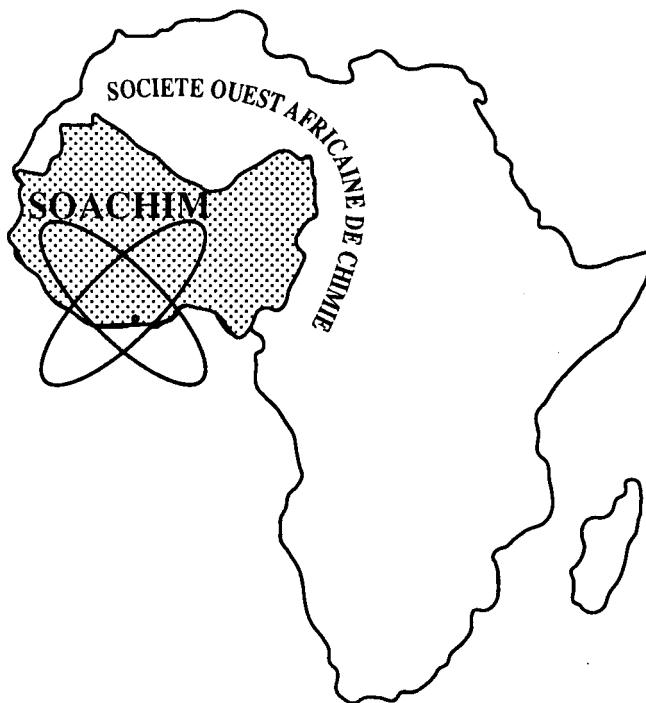


*Nouveaux sesterterpènes isolés d'une éponge
Marine de la côte sénégalaise, Ircinia sp.
(Irciniidae)*

**Abou Moussa Sow, Dominique Bonhomme,
Mohamed Mehiri et Ibrahima NDiaye**

Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie

J. Soc. Ouest-Afr. Chim.(2018), 046 : 36 - 40
23^{ème} Année, Décembre 2018



ISSN 0796-6687

Code Chemical Abstracts : JSOCF2
Cote INIST (CNRS France) : <27680>
Site Web: <http://www.soachim.org>

Nouveaux sesterterpènes isolés d'une éponge Marine de la côte sénégalaise, *Ircinia* sp. (Irciniidae)

Abou Moussa Sow¹, Dominique Bonhomme², Mohamed Mehiri² et Ibrahima NDiaye^{1*}

¹Département de Chimie, Faculté des Sciences et Techniques, Université Cheikh Anta Diop
BP: 5005, Dakar Fann, Sénégal

²Institut de Chimie de Nice, UMR 7272 CNRS, Université Nice Sophia Antipolis, Faculté des Sciences
28 avenue de Valrose, 06103 Nice, France

(Reçu le 21/09/2018 – Accepté après corrections le 20/12/ 2018)

Résumé : A partir d'une *Ircinia* sp. (Irciniidae) collectée au large de Ouakam (Dakar, Sénégal), nous avons isolé et identifié deux nouveaux sesterterpènes linéaires et deux métabolites déjà recensés auparavant, constitués par un groupement glycine lactame ou phénylethylamine lactame. Les différents métabolites ont été identifiés sur la base d'une analyse détaillée des données spectroscopiques RMN (1D et 2D) et de spectrométrie de masse.

Mots-clés: Eponge, *Ircinia*, Dictyocératide, sesterterpène, métabolites marins

New sesterterpenes isolated from Senegalese Marine Sponge, *Ircinia* sp. (Irciniidae)

Abstract : From a specimen of *Ircinia* sp. (Irciniidae), collected from Ouakam (Dakar, Senegal), we have isolated and identified two new linear sesterterpènes along with known metabolites containing a glycine lactam or a phenylethylamine lactam moiety. The structure of these metabolites were identified on the basis of extensive NMR spectroscopy and mass spectrometry analyses.

Keywords: Sponge, *Ircinia*, Dictyoceratida, Sesterterpene, marine metabolites

* Auteur de correspondance: Ibrahima Ndiaye, E-mail : ibraye@yahoo.fr ; Tel: (221) 776425962

1. Introduction

Les éponges appartenant au genre *Ircinia* (famille des Irciniidae) ont fait l'objet de multiples travaux ayant conduit principalement à des furanoterpènes linéaires portant dans certains cas un fragment acide tétronique terminal et dans d'autres cas la forme oxydée^[1,2].

Ainsi, à partir de *Ircinia fasciculata* collectée par plongée sous-marine à Konakhé situé au large de Dakar (Sénégal), Ndiaye et al. ont isolé et identifié en 1991 un furanosesterterpène, la fasciculatine déjà répertoriée à l'époque et deux nouveaux composés issus de nouveaux types de dégradation de ce sesterterpène. La konakhine qui est un norsesterterpène et un aldéhyde furanoterpénique issu de la perte de cinq carbones (**figure 1**)^[3,4]. Ils ont également identifié de cette éponge un acide (C_{21}) déjà décrit et issu de la perte de quatre carbones de la fasciculatine.

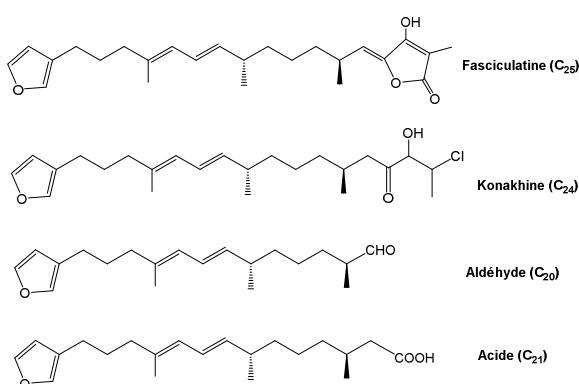


Figure 1: Terpènes isolés de *Ircinia fasciculata*

Les composés de cette classe structurale manifestent un intérêt considérable car ils présentent une importante activité biologique. On remarque ainsi d'intéressantes activités antimicrobiennes^[5], anti-inflammatoires^[6], cytotoxiques^[7] et modulatrices des récepteurs de la glycine^[8]. Ils ont aussi une importance écologique basée sur leurs activités anti-appétentes et antifouling contre divers biosystèmes^[9]. Cette importante bioactivité a été un facteur motivant dans la recherche de cette classe de molécules sur d'autres espèces du genre *Ircinia* de la côte sénégalaise. Ainsi, l'étude chimique d'une *Ircinia* sp. (Irciniidae) que nous avons collecté quelques années plus tard dans une autre localité proche de Dakar (Ouakam), nous a permis d'isoler et d'identifier quatre sesterterpènes dont deux nouveaux et deux connus, tous incorporant un γ -lactame déjà décrits sur ce type de squelette quelques années auparavant^[8,10-15].

2. Partie expérimentale

2.1 Généralités

- Tous les solvants et réactifs utilisés dans ce travail (dichlorométhane, méthanol, eau, acetonitrile (ACN), acide formique (AF)) sont de pureté analytique et de qualité HPLC (Merck).

- Les colonnes analytiques utilisées sont: Macherey-Nagel Nucleodur Sphinx RP de phase propylphénol-C18 (4,6 x 100 mm, 5 μ m).

- Les chromatographies liquides à haute performance (HPLC) semi préparatives en phase inverse ont été effectuées avec une colonne Macherey-Nagel Nucleodur sphinx RP C₁₈, (10mm x 250, 5 μ m).

- La chromatographie liquide sous vide en phase inverse a été réalisée sur gel de silice greffée C18 (60-80 μ m, Macherey-Nagel), utilisée dans des cartouches SPE reliées à un manifold soumis à une pression obtenue grâce à une pompe reliée au système.

- Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur deux spectromètres Bruker Avance 400 MHz et 500 MHz. Les déplacements chimiques des protons et des carbones ont été exprimés en partie par million (ppm).

- Les spectres de masse basse et haute résolution ont été réalisés respectivement avec un Thermo LCQ Advantage et un Bruker Daltonics.

2.2 Matériel biologique

L'éponge *Ircinia* sp. (Irciniidae) (**figure 2**) a été échantillonnée par plongée sous-marine à 14° 43' 26" Nord et 17° 29' 21" Ouest à 3m de profondeur au mois d'Août 2016. Le matériel biologique est lavé afin d'éliminer les sels, le sable, et autres débris animaux ou végétaux avant d'être congelé à -18°C.



Figure 2: Photographie de l'*Ircinia* sp. (Irciniidae)

2.3 Extraction et isolement

Cent (100) g de l'éponge lyophilisée ont été extraits (macération) par un mélange de MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, V/V) pour donner 15,8 g d'extrait brut organique. Ce dernier a été fractionné par chromatographie liquide sous-vide en phase inverse RP-C₁₈ (élation avec un gradient de polarité décroissante de H₂O/MeOH de 1:0 à 0:1 (V/V) puis de MeOH/CH₂Cl₂ de 1:0 à 0:1 (V/V)). Des portions des fractions H₂O/MeOH 1:3 (348 mg) et MeOH (174 mg) ont été réunies puis purifiées par HPLC semi-préparative (colonne semi préparative Machery Nagel Nucleodur sphinx RP C₁₈, 250 x 10 mm. Gradient H₂O/ACN/AF de 60:40:0,1 à 0:100:0,1 (V/V/V) en 50 minutes, débit 3 mL/min) pour donner le composé **1** (6,5 mg ; 0,0065%), un mélange des composés **2** et **3** (7,3 mg ; 0,0073%) et le composé **4** (10,6 mg ; 0,0106%). Ces composés ont été identifiés par comparaison des données spectroscopiques (RMN 1D et 2D, MS) avec celles issues de la bibliographie^[6,15-16]. Tous les composés sont des huiles de couleur jaune clair. Les pourcentages ont été calculés par rapport au poids de l'éponge lyophilisée.

3. Résultats et discussion

La formule brute du composé **1**, C₂₈H₄₃NO₉, a été déduite de l'analyse du spectre HRESI(+)MS (ion pseudo-moléculaire [M+H]⁺ de *m/z* 538,2919 ; Δ = 1,9 ppm). L'ensemble des données spectrales (SM, SMHR, RMN) et des chromatogrammes obtenus par CLHP et CLHP-SM, couplé aux données de la bibliographique, notamment celles relatives aux *Ircinia* sp. nous a permis de déduire la structure du composé **1** (**figure 4**). En effet, la structure de ce composé a été déduite en comparaison de celle de deux composés analogues : le composé **3** isolé auparavant d'une espèce coréenne de *Sarcotragus* sp.^[15] et l'ircinalactame D isolée d'une espèce australienne d'*Ircinia* sp.^[8]. L'analyse des spectres RMN révèle la présence des carbones C-1 à C-19 et C-1'-C-2' des deux analogues (**Tableau I**). La différence entre le composé **1** et ses deux analogues se situerait donc dans le fragment terminal C-21-C-25. Ce fragment est constitué de fonctions acide et méthyle ester aux positions 22 et 25. Les corrélations HMBC entre les protons du méthyle en position 24 (H₃-24) à δ_H 1,31 ppm d'une part et les protons du méthyle ester lié au carbone en position 25 (C-25)(H₃-O-C-25) à δ_H 3,57 ppm d'autre part avec le carbone du carbonyl en position 25(C-25) à δ_C 174,78 ppm confirment que le carbone du

carbonyle de la fonction ester se situe en position 25 (**Figure 3**).

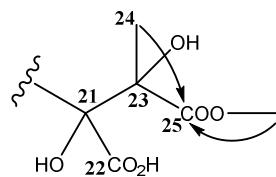


Figure 3: Corrélations HMBC du fragment acide 1, 2-dihydroxy-2-carbométhoxy-2-méthylcarboxylique du composé **1**

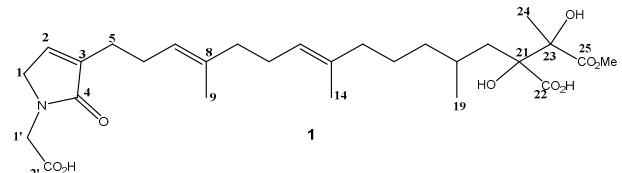


Figure 4: Structure du composé **1**

Tableau I: Données RMN (100/400 MHz, DMSO-*d*₆) du composé **1**

N°	δ _C (ppm)/ mult.	δ _H (ppm)
1'	43,69	CH ₂
2'	171,25	qC
1	50,95	CH ₂
2	137,47	CH
3	137,93	qC
4	171,42	qC
5	26,11	CH ₂
6	26,11	CH ₂
7	123,90	CH
8	135,89	qC
9	16,17	CH ₃
10	40,00 ^a	CH ₂
11	26,20	CH ₂
12	123,90	CH
13	135,22	qC
14	16,17	CH ₃
15	40,00 ^a	CH ₂
16	25,19	CH ₂
17	38,15	CH ₂
		1,01
18	29,60	CH
19	21,96	CH ₃
20	40,00 ^a	CH ₂
21		^b
22	171,25	qC
23	80,15	qC
24	20,91	CH ₃
25	174,78	qC
25-O-Me	51,49	CH ₃
		3,57

^aCouvert par le signal du solvant ^bNon observé.

L'ensemble des données spectrales (SM, SMHR, RMN) et des chromatogrammes obtenus par CLHP et CLHP-SM, couplé aux données de la bibliographique, notamment celles relatives aux

Ircinia sp. nous a permis de déduire les structures des composés **2** et **3** (**figure 5**)^[8,15]. Les signaux des carbones C-1 à C-17 d'une part et C-1' et C-2' d'autre part sont superposés. Les signaux caractéristiques des positions (18-25) qui distinguent les deux composés sont présentés sur le **Tableau II**.

Tableau II: Signaux caractéristiques des composés **2** et **3**

N°	δ_C (ppm) 2 / 3	δ_H (ppm) 2 / 3
18	34,04 / 30,04	2,58 / 1,31
19	21,22 / 21,53	0,98 / 0,88
20	111,62 / 40,00	5,14 / 1,84
21	143,51 / 83,33	
22	167,05 / 174,06	
23	94,29 / 80,78	
24	171,41 / 21,22	- / 1,31
25	6,85 / 174,06	1,60 / -
22-OMe	- / 52,35	- / 3,64
25-OMe	- / 52,35	- / 3,64

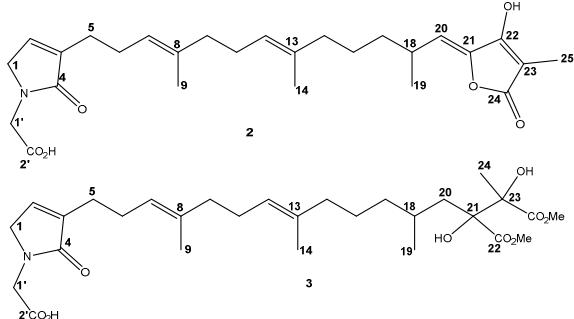


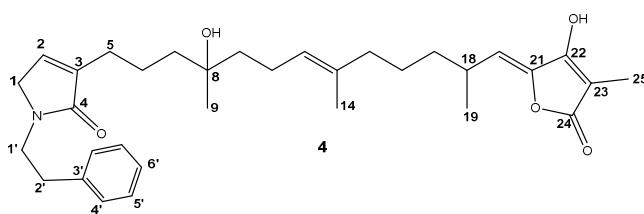
Figure 5: Structures des composés **2** et **3**

La formule brute du composé **4**, $C_{33}H_{45}NO_5$, a été déduite de l'analyse du spectre HRESI (+) MS (ion pseudo-moléculaire $[M+H]^+$ de m/z 536,3271 ; $\Delta = 2,7$ ppm). L'ensemble des données spectrales (SM, SMHR, RMN) et des chromatogrammes obtenus par CLHP et CLHP-SM, couplé aux données de la bibliographie, notamment celles relatives aux *Ircinia*, nous a permis de déduire la structure du composé **4** (**Figure 6**). L'analyse des spectres RMN du composé révèle la présence des carbones C-5 à C-25 de la 8-hydroxyvariabiline^[16] (**Tableau III**). La différence entre les deux structures est liée à la partie restante de formule $C_{12}H_{12}NO$. Celle-ci est constituée du fragment γ -lactame confirmé par le couplage entre le proton oléfinique H-2 à δ_H 6,77 ppm et les protons méthyléniques H-2' à δ_H 3,79 ppm et par leur corrélation HMBC avec le carbone C-4 à δ_C 171,40 ppm et un noyau aromatique terminal (monosubstitué). Ce dernier est mis en évidence par les signaux des protons H-4', H-5' et H-6' observés respectivement à δ_H 7,21, 7,27 et 7,19 ppm et par les signaux des carbones C-3', C-4', C-5' et C-6' observés respectivement à δ_C 139,06, 128,50 ; 128,29 et 126,11 ppm. La connexion en 1'-2' entre le noyau aromatique et le γ -lactame se traduit par le couplage entre les protons H-1' à δ_H 3,57 ppm et H-2' à δ_H 2,80 ppm et par les corrélations HMBC entre le proton H-1' et les carbones C-1 à δ_C 50,53 ppm, C-4 et C-3' et entre le proton H-2' et les carbones C-4'.

Tableau III: Données RMN (100/400 MHz, DMSO-*d*₆) du composé **4**

N°	δ_C (ppm)/ mult.	δ_H (ppm)/ <i>J</i> (Hz)/ mult.	COSY	HMBC			
1'	40,03	CH ₂	3,57	6,0	t	2'	2', 3', 1, 4
2'	34,11	CH ₂	2,80	6,0	t	1'	1', 3', 4'
3'	139,06	qC					
4'	128,50	CH	7,21		m	5'	2', 6'
5'	128,29	CH	7,27		m	4', 6'	3', 4'
6'	126,11	CH	7,19		m	5'	4'
1	50,53	CH ₂	3,79		m	2	2, 3
2	135,54	CH	6,77		m	1	1, 4
3	138,59	qC					
4	170,46	qC					
5	29,90	CH ₂	2,09	6,0	t	2, 6	2, 3, 4, 6
6	21,81	CH ₂	1,46		m	5, 7	
7	41,56	CH ₂	1,34 ^a		m	6	
8	70,37	qC					
9	26,69	CH ₃	1,01		s		7, 8, 10
10	41,07	CH ₂	1,34			11	
11	22,07	CH ₂	1,91 ^b			10, 12	10, 12, 13
12	124,79	CH	5,06	6,0	t	11	10, 11, 14, 15
13	133,83	qC					
14	15,17	CH ₃	1,51		s		12, 13, 15
15	39,15	CH ₂	1,89 ^b			16	12, 13
16	25,20	CH ₂	1,30 ^a			15, 17	
17	36,15	CH ₂	1,31 ^{a,c}			16, 18	
			1,21 ^c				
18	29,92	CH	2,57		m	17, 19, 20	
19	20,67	CH ₃	0,97	8,0	d	18	17, 18, 20
20	111,03	CH	5,12	8,0	d	18	17, 19, 21, 22
21	144,96	qC					
22	166,40						
23	93,64	qC					
24	171,25	qC					
25	6,32	CH ₃	1,60		s		22, 23, 24

^{a,b}Signaux superposés. ^c¹H attributions confirmées par les expériences de HSQC

**Figure 6:** Structure du composé 4

4. Conclusion

L'isolement des sesterterpènes portant le groupey-lactame à l'une des extrémités confère aux *Ircinias* de Dakar et d'autres éponges de l'ordre des Dictyocératides un intérêt particulier en raison de l'activité biologique décelée pour ce type de composés. Cette potentielle activité est un facteur motivant pour chercher à partir des nombreuses *Ircinias* déjà étudiées, d'autres sesterterpènes portant le fragment γ -lactame avec ou sans le fragment acide tétronique ouvert.

5. Remerciements

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre le Groupe de Recherche sur les Substances Bioactives du département de Chimie de la FST/UCAD et le laboratoire PNM (Produits Naturels Marins) de l'Institut de Chimie de Nice. Nous remercions les plongeurs de Ouakam particulièrement Mamadou Diop et Moussa Diop pour l'approvisionnement du matériel biologique.

6. Bibliographie

- [1] Faulkner D.J., Variabilin, an antibiotic from the sponge *Ircinia variabilis*. *Tetrahedron Lett* (1973) 14, 3821-3822.
- [2] Cimino G., De Stefano S., Minale L., Further linear furanoterpenes from marine sponge. *Tetrahedron* (1972) 28, 5983-5991.
- [3] Ndiaye I., Guella G., Mancini I., Kornprobst J.M., Pietra F., Konakhin, a novel type of Degraded Sesterterpene, Isolation from a Marine Sponge of Senegal. *J.Chem. Soc., Chem. Commun* (1991) 97-98.
- [4] Guella G., Mancini I., Ndiaye I., Pietra F., C₂₀ Furanoterpenic Aldehydes Co-Occuring in Dictyoceratid sponge with conjugated Furanoterpenic Tetronics Acids. *Tetrahedron Lett* (1991) 32, 6415-6416.
- [5] Doshi G.M., Aggarwal G.V., Martis E.A., Shanbhag P.P., Novel Antibiotics from Marine Sources. *Int. J. Pharm. Nanotechnol* (2011) 4, 1446-1461.
- [6] Keyzers R.A., Davies-Coleman M.T., Anti-inflammatory Metabolites from Marine Sponges. *Chem. Soc. Rev* (2005) 34, 355-365.
- [7] Rifai S., Fassouane A., Pinho P.M., Kijjoa A., Nazareth N., Nascimento M.S.J., Herz W., Cytotoxicity and Inhibition of Lymphocyte Proliferation of Fasciculatin, a Linear Furanosesterterpene Isolated from *Ircinia variabilis* Collected from the Atlantic Coast of Morocco. *Mar. Drugs* (2005) 3, 15-21.
- [8] Balansa W., Islam R., Fontaine F., Piggott A.M., Zhang H., Webb T.I., Gilbert D.F., Lynch J.W., Capon R.J., Ircinialactams: Subunit-selective glycine receptor modulators from Australian sponges of the family Irciniidae. *Bioorg. and Med. Chem* (2010) 18, 2912-2919.
- [9] Tsoukatou M., Hellio C., Vagias C., Harvala C., Roussis V., Chemical Defense and Antifouling Activity of Three Mediterranean Sponges of the Genus *Ircinia*. *Z. Naturforsch., C: J. Biosci.* (2002) 57c, 161-171.
- [10] Shin J., Rho J-R., Seo Y., Lee H-S., Cho K.W., Sim C.J., Sarcotragins A and B, new sesterterpenoid alkaloids from the sponge *Sarcotragus* sp. *Tetrahedron Lett* (2001) 42, 3005-3007.
- [11] Liu Y., Hong J., Lee C-O., Im K.S., Kim N.D., Choi J.S., Jung J.H., Cytotoxic Pyrrolo-and Furanoterpenoids from the Sponge *Sarcotragus* Species. *Nat. Prod* (2002) 65, 1307-1314.
- [12] Liu Y., Mansoor T.A., Hong J., Lee C-O., Sim C.J., Im K.S., Kim N.D., Jung J.H., New Cytotoxic Sesterterpenoids and Norsesterterpenoids from Two Sponges of the Genus *Sarcotragus*. *J. Nat. Prod* (2003) 66, 1451-1456.
- [13] Woo J-K., Jeon J-E., Kim B., Sim CJ., Oh D-C., Oh K-B., Shin J., A New Sesterterpene from the Korean *Sarcotragus* sp. Sponge. *Nat. Prod. Sci* (2015) 21(4), 237-239.
- [14] Chianese G., Silber J., Luciano P., Merten C., Erpenbeck D., Topaloglu B., Kaiser M., Tasdemir D., Antiprotozoal Linear Furanosesterterpenoids from the Marine Sponge *Ircinia oros*. *J. Nat. Prod* (2017) 80, 2566-2571.
- [15] Wang N., Song J., Jang K.H., Lee H-S., Li X., Oh K-B., Shin J., Sesterterpenoids from the Sponge *Sarcotragus* sp. *J. Nat. Prod* (2008) 71, 551-557.
- [16] Barrow C. J., Blunt J.W., Munro M.H.G., Perry N.B., Variabilin and related compounds from a sponge of the genus *Sarcotragus*. *J. Nat. Prod* (1988) 51 (2), 275-281.