

## PREPARATION, ETUDE STEREOCHIMIQUE ET EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTILEUCEMIQUE DE DERIVES GLUCOSIDIQUES DU (-)-STEGANOL

NADINE HOULBERT,<sup>1</sup> ERIC BROWN, JEAN-PIERRE ROBIN,\*

*Laboratoire de Synthèse Organique. UA-CNRS 482. Faculté des Sciences.  
Université du Maine. route de Laval. B.P. 535. 72017 Le Mans cedex. France*

DANIEL DAVOUST,

*Laboratoire de Chimie Organique Structurale. ERA-CNRS N° 557  
Université P. et M. Curie, 4, place Jussieu, Bat. F, 75230 Paris cedex 05, France*

ANGÈLE CHIARONI, THIERRY PRANGÉ et CLAUDE RICHE

*Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS. 91190 Gif sur Yvette. France*

**ABSTRACT.**—The optically active lignan (–)-steganol (**2b**) was prepared from natural (–)-steganacin (**2a**) by selective deacetylation and was transformed, *via* a three-step sequence, into the corresponding 4',6'-*O*-ethylidene- and thenylidene- $\beta$ -D-glucopyranosides, **3b** and **3c**, respectively, which are the analogues, in the steganol series, of the podophyllotoxin derived, and clinically useful, anticancer drugs, VP16-213 (**1a**) and VM26 (**1b**). Formation of the dimeric compound distegyl ether (**4**) as a minor by-product was established. Complete elucidation of all the asymmetric centres was performed with the help of high resolution <sup>1</sup>H-nmr studies at 400 MHz, COSY experiment at 500 MHz and X-ray analysis. Contrary to the podophyllotoxin series, the glycosylation of (–)-steganol occurred with retention of configuration, and all the synthesized compounds, including distegyl ether, exhibited the starting natural *R* configuration at C-5.

Plusieurs séries d'analogues synthétiques et hémisynthétiques de lignanes du groupe de la podophyllotoxine (1) ont été jusque là préparées pour tenter de découvrir de nouveaux agents antitumoraux.<sup>2</sup> Parmi ceux-ci, les alkylidène glucosides de la dé-méthyl-4' épipodophyllotoxine nommés respectivement VP 16-213 (**1a**) et VM26 (**1b**) (2), se sont avérés à ce jour être cliniquement les plus efficaces.

Le lignane stéganacine (**2a**), un analogue structural naturel de la podophyllotoxine, de structure originale bisbenzocyclooctadiénolactonique, présente des propriétés inhibitrices de la leucémie P-388 *in vivo* (3,4). La littérature a décrit plusieurs synthèses totales de la stéganacine, congénères et dérivés.<sup>3</sup> La première synthèse asymétrique de cette série a été effectuée dans notre laboratoire (5).

Dans le cadre de notre programme à long terme d'élaboration de nouveaux agents antitumoraux utilisant des substances naturelles comme modèles, nous décrivons ici la première synthèse d'un composé-clé, le  $\beta$ -D-glucoside **3a** de stéganol et de ses deux acétals cycliques **3b** et **3c**.<sup>4</sup>

### RESULTATS ET DISCUSSION

**SYNTHÈSE.**—La stéganacine (**2a**) représente à elle seule 90% des lignanes présents

<sup>1</sup>Ce travail constitue une partie de la thèse de N. Houibert (Doctorat de l'Université de Paris VI), soutenue au Mans, le 28 Septembre 1983.

<sup>2</sup>Pour une revue exhaustive sur les podophyllotoxines, voir référence (1).

<sup>3</sup>Pour une compilation bibliographique des synthèses de lignanes bisbenzocyclooctadiènes, voir R. S. Ward, *Chemical Society Reviews*, **75** (1982); M. Mervic, Ben-David et E. Ghera, *Tetrahedron Letters*, 5091 (1981).

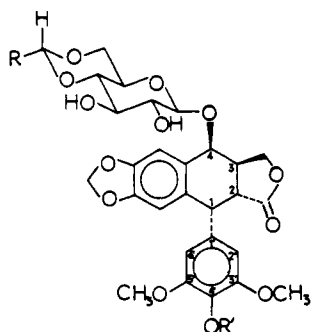
<sup>4</sup>Cette étude a été effectuée parallèlement à un travail de réinvestigation chimique de *S. araliacea*. Voir référence (6).

dans l'extrait de *Steganotaenia araliacea* Hochst., tandis que le stéganol (**2b**), notre composé de départ, n'existe qu'à l'état de traces. Aussi, dans le but de préparer des quantités suffisantes de stéganol optiquement actif, nous avons envisagé d'une part sa synthèse asymétrique à partir de l'acide L-glutamique (5) et d'autre part, sa production à partir de *S. araliacea*.

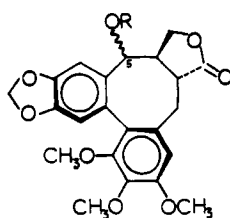
A ce stade d'évaluation préliminaire, et en raison de la grande quantité de matière première végétale disponible, la seconde solution a d'abord été retenue, à condition de réaliser simplement la transformation **2a**→**2b**. A cette fin, nous avons préparé un extrait organique enrichi en stéganacine (345 g) en utilisant le protocole standard du National Cancer Institute pour extraits confirmés actifs (7). La chromatographie à l'échelle semi-pilote de cet extrait nous a permis d'obtenir de la stéganacine brute (16 g).

La désacétylation sélective de la stéganacine a été tentée en essayant plusieurs réactifs d'hydrolyse basique. Finalement, seul l'acétate de zinc en milieu neutre a conduit au stéganol (**2b**), sans ouverture de la lactone, ni racémisation et avec un rendement élevé.

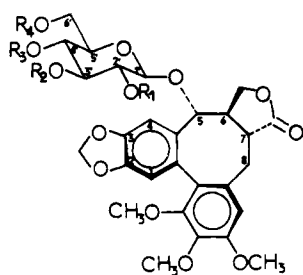
Puis, nous avons utilisé la réaction de couplage entre le β-D-glucose protégé et l'alcool **2b** à l'aide de l'éthérate de trifluorure de bore comme catalyseur, selon la technique originale décrite par Kuhn et Von Wartburg (2). Nos investigations préliminaires sur la podophyllotoxine<sup>5</sup> nous ont conduits à constater l'influence de la température, du temps de réaction et de la concentration des réactifs sur la cinétique de formation du



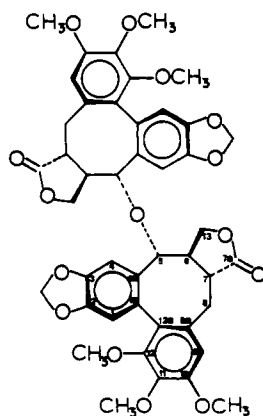
**1a** R=CH<sub>3</sub>, R'=H  
**1b** R=thiényl, R'=H



**2a** R=Ac, H-5β  
**2b** R=H, H-5β  
**2c** R=Ac, H-5α



**3a** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H  
**3b** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=éthylidène  
**3c** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=thénylidène  
**3d** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=Ac



<sup>5</sup>Toutes les étapes de cette séquence ont été d'abord optimisées en utilisant la podophyllotoxine elle-même (non déméthylée en 4') comme modèle (2).

tétra-*O*-acétyl  $\beta$ -D-glucoside d'une part et la formation des produits secondaires d'autre part. Ainsi, nous avons constaté l'anomérisation de la liaison hémiacétalique de la partie glucosée à  $-10^\circ$  et la destruction de la podophyllotoxine à température ambiante une température de  $-18^\circ$ , et un temps de réaction de 3 h, présentant le meilleur compromis entre la solubilité, la réactivité et le rendement en glucoside. Une caractéristique remarquable est l'inversion de configuration du carbone C-4 porteur de la liaison glycosidique qui a fait postuler l'existence d'un carbocation intermédiaire (2).

Ces résultats n'ont pu être transposés à l'alcool analogue stéganol (**2b**), des différences notables ayant été constatées, tant sur le plan de la réactivité ou dans la nature des produits secondaires, que sur celui de la stéréochimie des composés obtenus.

La réaction est complète au bout de 60 min à  $-30^\circ$ , tandis que si l'on opère à  $0^\circ$ , on observe une destruction de l'alcool de départ **2b**, lequel semble beaucoup plus réactif que la podophyllotoxine.

A l'opposé de la podophyllotoxine, la glycosylation du stéganol donne lieu à la formation d'un produit annexe minoritaire, dont la proportion augmente avec la température (10% à  $-30^\circ$ , 20% à  $-20^\circ$ ). Ce composé a été identifié à l'aide d'études spectroscopiques à haute résolution (voir ci-après), à l'éther distégylique (**4**), résultat confirmé en réalisant séparément l'autocouplage du stéganol ( $-25^\circ$ , 20 min).

Aucune anomérisation de la partie glycosylée n'a été constatée dans cette série. Dans **3d**, le carbone 5 porteur du substituant *O*-glycosyle possède une configuration *R* (dite normale), opposée à celle du composé homologue obtenu en série podophyllotoxine (*4S*=*épi*). L'examen des modèles de Dreiding de **3d** montre pourtant une position encore plus encombrée du côté du substituant glucosé.<sup>6</sup>

Finalement, la déprotection de **3d** a conduit au  $\beta$ -D-glucoside cristallin **3a** de (-)-stéganol, avec un rendement de 66%. Nous avons obtenu l'éthylidène glucoside **3b** de (-)-stéganol, par transacétalisation entre le glucoside déprotégé **3a** précédent et le diéthylacétal de l'acétaldéhyde (*p*-TsOH/CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>). Le thénylidène glucoside **3c** a été obtenu par acétalisation directe (ZnCl<sub>2</sub>, sans solvant).

STRUCTURES.—Pour les dérivés glycosylés du stéganol, les études spectroscopiques préliminaires en rmn du proton et du <sup>13</sup>C à basse résolution nous ont permis de confirmer les structures escomptées. Par contre, la présomption d'une configuration du carbone C-5, opposée à celle du carbone homologue de la série podophyllotoxine, nous a conduit à entreprendre une étude stéréochimique complète, à l'aide de la rmn du proton à haute résolution.<sup>7</sup> L'enchaînement aliphatique a été établi par de double irradiation à 400 MHz, effectuées sur le glucoside protégé **3d** et l'acétal cyclique **3b**, ainsi que par rmn bidimensionnelle à 500 MHz à l'aide de la technique "COSY" pour ce dernier (Figure 1). L'examen des constantes de couplage vicinal (voir Tableau 1) montre: concernant la partie glycosyle, des couplages *trans*-diaxiaux  $J=8$  Hz pour chacune des paires de protons vicinaux du cycle, particulièrement dans le cas des hydrogènes H-1' et H-2', confirmant l'anomérisation pour l'hydrogène hémiacétalique. La position de l'hydrogène tertiaire du groupement éthylidène du glucoside **3b** a été présumée axiale en accord avec les données publiées (2). Dans le cas du thénylidène glucoside **3c**, nous avons pu constater un déplacement chimique à 5,74 ppm spécifique de la situation axiale; concernant l'aglycone, nous avons établi, dans nos travaux antérieurs, que la valeur de certaines constantes de couplage (et donc des angles dièdres correspondants) permettrait de préciser la configuration relative de chaque centre d'asymétrie (9).

<sup>6</sup>Ceci implique, à notre avis, l'intervention d'un mécanisme différent de celui proposé dans la littérature pour la série de la podophyllotoxine.

<sup>7</sup>La même étude réalisée préalablement sur nos dérivés de l'épipodophyllotoxine, a confirmé les résultats de la littérature obtenus pour les composés déméthylés en 4', voir référence (8).

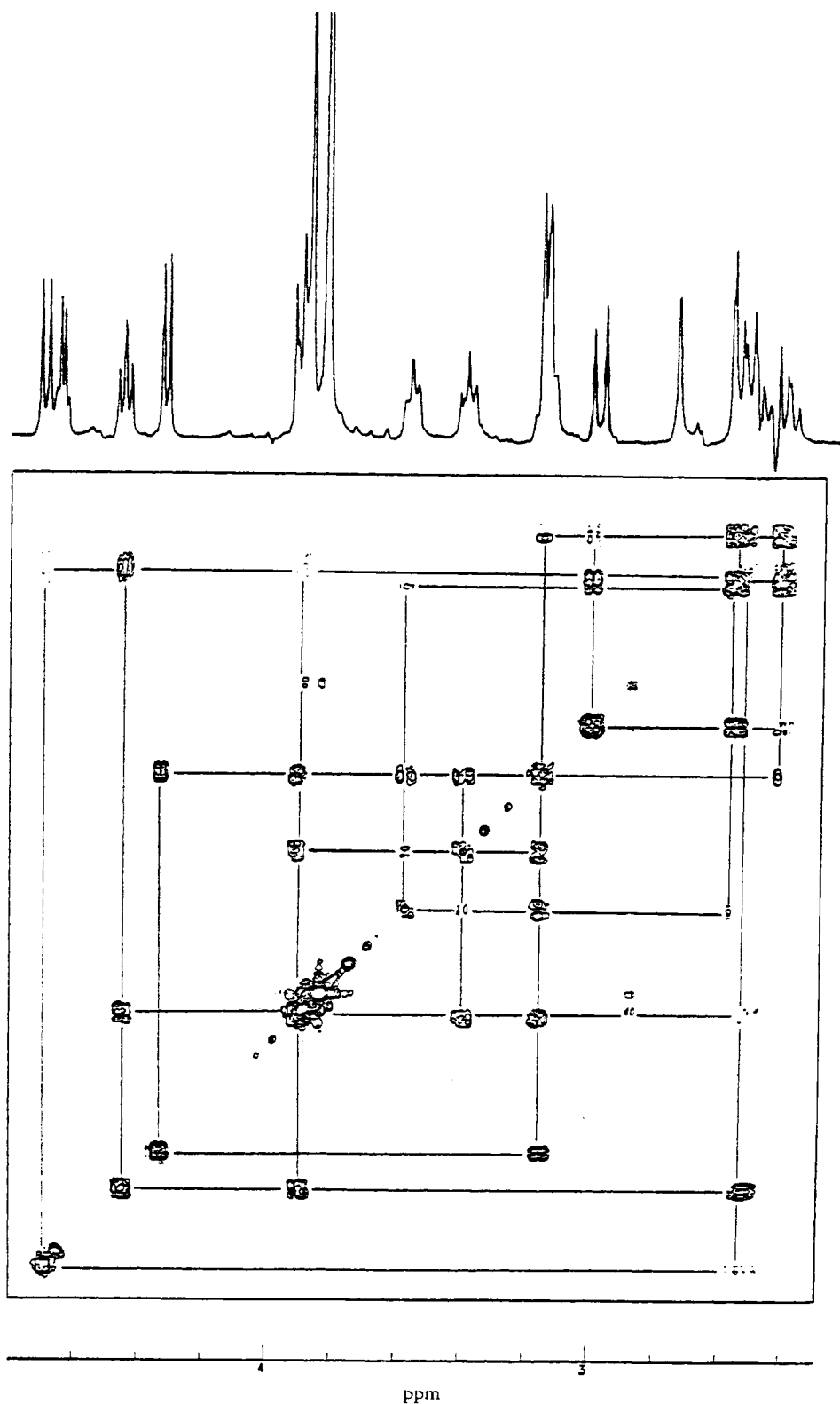


FIGURE 1. Spectre COSY de l'éthylidène glucoside de stéganol dans  $\text{CDCl}_3$  à 500 MHz (partie aliphatique de 2,5 à 5 ppm).

TABLEAU 1. Comparaisons en  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (400 MHz) des déplacements chimiques et des constantes de couplage vicinal de la stéganacine, de l'épistéganacine,<sup>9</sup> des dérivés glycosylés et de l'éther distégylique

	Attributions ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )						Couplages vicinaux (Hz)			
	H-5 <sup>a</sup>	H-6	H-7	H-8 $\alpha$	H-8 $\beta$	H-1'	$J_{6-7}$	$J_{7-8\alpha}$	$J_{7-8\beta}$	$J_{1'-2'}$
<b>2a</b> . . . . .	5,82	2,51	2,53	3,03	2,59	—	13,3 <sup>b</sup>	0	10,1	—
<b>2c</b> <sup>c</sup> . . . . .	5,83	3,02	2,32	3,21	2,63	—	13,2	10,5	8,0	—
<b>3d</b> . . . . .	4,74	2,55	2,41	3,04	2,55	4,53	13,0	0	9,0	8,0
<b>3b</b> . . . . .	4,66	2,49	2,37	2,96	2,49	4,30	13,0	0	8,0	7,5
<b>3c</b> . . . . .	4,76	2,59	2,45	3,05	2,59	4,42	13,5	0	10,0	8,0
<b>4</b> <sup>d</sup> . . . . .	4,00	1,97	2,19	2,86	2,37	—	13,0	0	10,0	—

<sup>a</sup>H-5 $\beta$ , sauf pour **2c** (H-5 $\alpha$ ).

<sup>b</sup>Dans  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

<sup>c</sup>Mesuré à 250 MHz pour **2c**.

<sup>d</sup>Valeur observée pour la paire de protons homologues de chaque radical stégyle.

*Stéréochimie de la lactone*: la valeur de  $J_{6-7}$  qui reste toujours comprise dans l'intervalle 13-13,5 Hz nous permet sans ambiguïté de retenir la jonction *trans* (6*R*, 7*R*) pour la lactone dans tous les dérivés.

*Stéréochimie du biaryle*:<sup>8</sup> la valeur de la constante  $J_{7-8\beta}$  est caractéristique de la stéréochimie du diphenyle en série lactone *trans*, soit,  $0 < J_{7-8\beta} < 1$  Hz pour la série dite *iso* (ou M=minus) (10), et  $7 \text{ Hz} < J_{7-8\beta} < 10$  Hz pour la série dite *normale* (ou P=plus). Les valeurs de  $J_{7-8\beta}$  mesurées pour l'ensemble de la série s'échelonnent de 8 à 10 Hz, ce qui confirme clairement la conservation de la configuration normale (P) durant la séquence réactionnelle.

*Stéréochimie du C-5*: l'examen des modèles de Dreiding du stégane (configuration naturelle P, 6*R*, 7*R*), montre l'existence de deux conformations extrêmes. L'une d'elle présente un angle dièdre H<sub>7</sub>-C-C-H<sub>8 $\alpha$</sub>  de 90°, tandis que le passage graduel à l'autre conformation aboutit à une valeur maximale de 180° avec une amplitude totale de 90° (la configuration P du biaryle étant conservée): c'est en fait la position et l'encombrement stérique du substituant placé en C-5 qui impose sa conformation à l'ensemble du squelette bisbenzocyclooctadiénolactonique. La stéganacine (**2a**) et l'*épi*-stéganacine (**2c**)<sup>9</sup> concrétisent ces deux conformations limites avec  $J_{7-8\alpha} = 0$  Hz (angle dièdre = 90°), pour la première, et  $J = 10,5$  Hz pour la deuxième. Les composés glycosylés présentent tous un couplage  $J_{7-8\alpha} = 0$  Hz, excluant une configuration *épi* (5*S*).

Il résulte de ces observations que, contrairement à la série de la podophyllotoxine, les dérivés glycosylés du stéganol se sont formés avec rétention de configuration et présentent la stéréochimie (P, 5*R*, 6*R*, 7*R*, 1' $\beta$ ).

Pour l'éther distégylique (**4**), le sm à haute résolution montre un pic moléculaire à  $m/z$  810,2528 correspondant à la formule brute  $\text{O}(\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_7)_2$  compatible avec la structure avancée. Le spectre de  $\text{rmn}$  du  $^{13}\text{C}$  de ce composé est presque identique à celui du stéganol (**2b**). Quoique les spectres de  $\text{rmn}$  du  $^1\text{H}$  présentent des différences importantes dans les déplacements chimiques, les figures de couplage de chaque proton aliphatique du stéganol et du proton correspondant de son éther (attribués par double irradiation à 400 Mz) sont similaires. Nous avons donc retenu pour l'éther **4** une stéréochimie (P, 5*R*, 6*R*, 7*R*, P, 5'*R*, 6'*R*, 7'*R*) identique à celle des glucosides précédents.

Les déplacements chimiques identiques des hydrogènes situés sur les carbones cor-

<sup>8</sup>Concernant la nomenclature d'hélicité pour les biaryles pontés, voir référence (10).

<sup>9</sup>Composé racémique, d'origine synthétique (4).

respondants de chacun des radicaux stégyles de **4** conduisent à des spectres rmn ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) aussi simples que ceux du stéganol (**2b**), ce qui nous a conduit, en dépit de l'asymétrie de chacune des parties du dimère, à présumer l'existence d'un élément de symétrie passant par l'atome d'oxygène central. Pour confirmer cette estimation nous avons mis en oeuvre une étude de la diffraction des rayons-X sur des cristaux de **4**.

*Structure du dimère du stéganol à l'état cristallin:* La structure a été résolue par les méthodes directes à l'aide du programme RANTAN (11), après les échecs successifs des programmes DEVIN (12) et MULTAN (13). Les coordonnées atomiques des atomes non-hydrogènes sont rassemblées dans le Tableau 2 (14). La Figure 2 montre une vue stéréoscopique de **4**, qui confirme la stéréochimie déterminée en solution. La Figure 3 représente une vue en perspective, l'un des monomères étant disposé de façon conventionnelle.

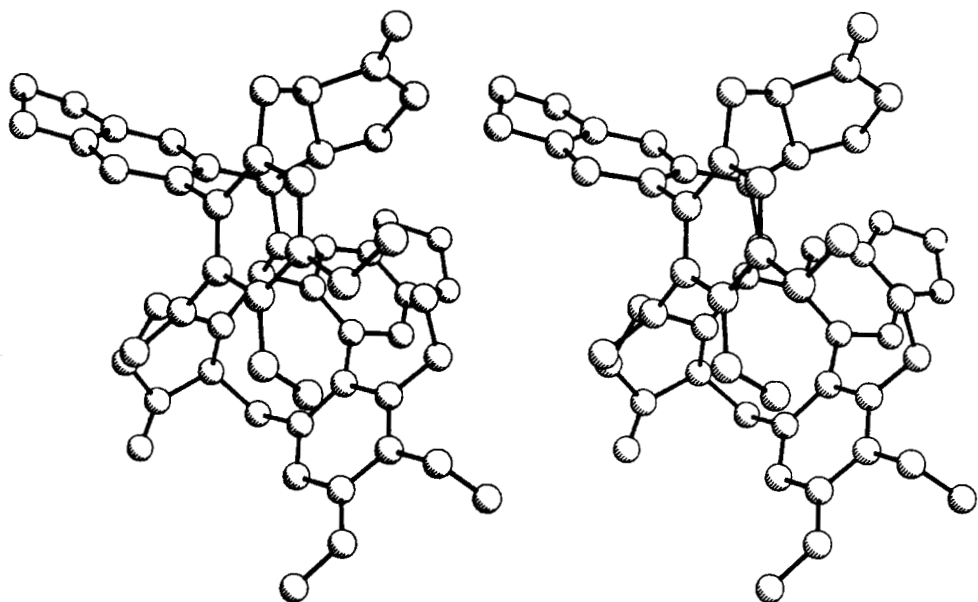


FIGURE 2. Vue stéréoscopique de la conformation à l'état solide du dimère du stéganol.

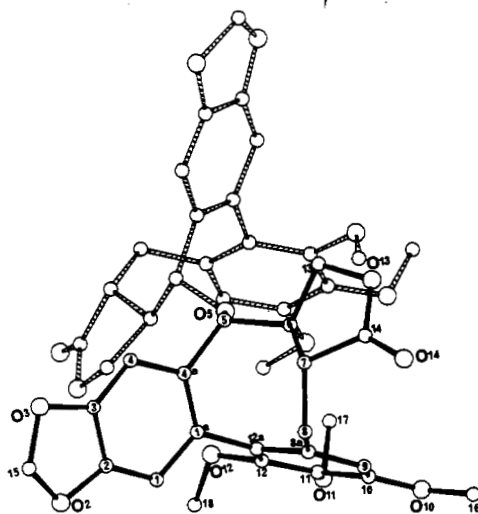


FIGURE 3. Vue en perspective avec numérotation des atomes de **4**. Pour plus de clarté, un seul des monomères a été numéroté et les atomes d'hydrogène ont été omis.

TABLEAU 2. Coordonnées atomiques fractionnaires  $\times 10^4$  des atomes non-hydrogènes, avec les déviations standards de la dernière décimale entre parenthèse

Atome	X	Y	Z
C1	8039(4)	4073(4)	11404(4)
C1a	7387(4)	3487(4)	10458(3)
C2	8845(4)	3545(5)	12270(4)
O2	9568(4)	3910(4)	13289(3)
C3	9053(4)	2482(5)	12231(4)
O3	9914(3)	2168(4)	13219(3)
C15	9982(7)	3005(7)	13940(5)
C4	8477(4)	1924(4)	11305(4)
C4a	7611(4)	2434(4)	10398(3)
C5	6986(4)	1786(4)	9390(3)
C6	5624(4)	1796(4)	8910(4)
C7	5019(4)	1955(4)	9688(4)
C8	4958(5)	3075(4)	10091(4)
C8a	5214(4)	3879(4)	9410(3)
C9	4266(4)	4367(4)	8574(4)
C10	4497(5)	5000(4)	7847(4)
O10	3638(3)	5498(4)	6971(3)
C16	2472(6)	5384(10)	6810(6)
C11	5662(4)	5140(4)	7968(4)
O11	5875(3)	5714(3)	7204(3)
C17	5966(6)	5055(5)	6388(4)
C12	6670(4)	4697(1)	8835(4)
O12	7748(3)	4804(3)	8945(3)
C18	8203(6)	5831(5)	9063(6)
C12a	6380(4)	4037(4)	9551(3)
C13	5064(5)	776(4)	8363(4)
O13	3854(3)	834(3)	8266(3)
C14	3798(5)	1495(5)	9010(5)
O14	2882(4)	1670(4)	9082(4)
O5	7306(2)	2147(3)	8543(2)
C1'	7390(5)	296(4)	5859(4)
C1a'	7756(4)	1133(4)	6601(3)
C2'	7489(5)	-678(4)	6262(4)
O2'	7237(4)	-1605(3)	5711(3)
C3'	7921(5)	-866(4)	7360(4)
O3'	7951(4)	-1921(3)	7558(3)
C15'	7318(6)	-2388(4)	6498(4)
C4'	8268(4)	-83(4)	8099(4)
C4a'	8169(4)	956(4)	7711(3)
C5'	8417(3)	1778(4)	8572(3)
C6'	9130(3)	2742(4)	8528(3)
C7'	10164(4)	2600(4)	8210(4)
C8'	9884(4)	2391(5)	7025(3)
C8a'	8677(4)	2777(4)	6251(3)
C9'	8575(5)	3715(4)	5695(4)
C10'	7467(5)	4035(4)	4939(4)
O10'	7279(4)	4935(3)	4353(3)
C16'	8273(7)	5574(5)	4516(6)
C11'	6466(5)	3449(4)	4732(3)
O11'	5382(3)	3762(3)	3981(3)
C17'	5152(6)	3370(5)	2923(4)
C12'	6565(4)	2549(4)	5331(3)
O12'	5525(3)	2003(3)	5097(2)
C18'	5140(5)	1957(6)	5939(4)
C12a	7670(4)	2197(4)	6097(3)
C13'	9786(4)	3259(4)	9632(3)
O13'	10615(3)	3963(3)	9457(3)
C14'	10832(4)	3605(5)	8609(4)
O14'	11463(4)	4079(4)	8311(4)

La comparaison des distances interatomiques et des angles de valences met en évidence une grande similitude entre les deux monomères. Toutefois, les différences de conformation les plus importantes, traduites par des valeurs différentes d'angles de torsion (comparées dans le Tableau 3), se situent au voisinage de la jonction C<sub>5</sub>-O-C<sub>5</sub>' des deux monomères, de l'orientation des méthoxyles et de la conformation des benzodioxoles, soit une déviation de +0,24 Å pour C(15') et -0,36 Å pour C(15) par rapport au plan moyen des quatre autres atomes. Chaque cyclooctadiène adopte la même conformation globale, les différences d'angles de torsion n'excédant pas 9°.

TABLEAU 3. Comparaison des principaux angles de torsion des deux monomères (A) et (B)

Atomes	Angle (A)	Angle (B)	Atomes	Angle (A)	Angle (B)
O2-C2-C3-O3 . . . . .	-0,5	-0,6	C8a-C12a-C1a-C4a . . .	75,0	67,1
C2-C3-O3-C15 . . . . .	15,3	-9,4	C8-C7-C6-C13 . . . . .	-157,4	-162,8
C3-O3-C15-O2 . . . . .	-24,3	15,6	C14-C7-C6-C13 . . . . .	-34,3	-39,6
O3-C15-O2-C2 . . . . .	24,1	-16,1	C5-C6-C7-C14 . . . . .	-158,6	-162,5
C15-O2-C2-C3 . . . . .	-14,7	10,5	C7-C6-C13-O13 . . . . .	36,0	39,5
C12a-C1a-C4a-C5 . . . . .	7,8	10,0	C6-C13-O13-C14 . . . . .	-23,4	-24,1
C1a-C4a-C5-C6 . . . . .	-54,7	-46,4	C13-O13-C14-C7 . . . . .	0,3	-2,0
C4a-C5-C6-C7 . . . . .	-29,8	-38,7	O13-C14-C7-C6 . . . . .	22,4	27,3
C5-C6-C7-C8 . . . . .	78,2	74,3	C8-C7-C14-O14 . . . . .	-30,6	-25,6
C6-C7-C8-C8a . . . . .	15,6	24,0	C4a-C5-O5-C5' . . . . .	82,1	104,6
C7-C8-C8a-C12a . . . . .	-76,3	-79,2	C6-C5-O5-C5' . . . . .	-152,0	-126,8
C8-C8a-C12a-C1a . . . . .	-6,3	-6,1	C10-C11-O11-C17 . . . . .	-94,4	89,6
C9-C10-O10-C16 . . . . .	1,4	0,8	C11-C12-O12-C18 . . . . .	61,6	-114,9

De plus, il existe un pseudoaxe binaire passant par l'atome O<sub>5</sub> et le milieu de la liaison C<sub>5</sub>-C<sub>5</sub>', expliquant l'équivalence des atomes homologues rencontrée en rmn: malgré l'effet de "packing", l'écart quadratique moyen des atomes équivalents à cette pseudo-symétrie est seulement de 0,82 Å (groupements méthoxyles exclus).

### CONCLUSION

Dans ce travail d'évaluation, nous avons constaté pour le stéganol (**2b**) une réactivité chimique différente de celle de la podophyllotoxine, ce qui a nécessité une nouvelle mise au point de la réaction de glycosylation. A l'opposé de la série podophyllotoxine, les dérivés que nous avons obtenus présentent la même configuration en C-5 que les composés naturels. La désacétylation sélective de la stéganacine, composé majoritaire de l'extrait de *S. araliacea*, permet d'envisager cette voie pour produire le stéganol à grande échelle.

Malgré l'activité antileucémique rapportée pour la stéganacine (**2a**), et en dépit de la parenté structurale entre le VP16-213 (**1a**) et le VM26 (**1b**) et nos acétals cycliques **3b** (NSC 363608) et **3c** (NSC 368668) respectivement, nous n'avons, dans les tests préliminaires, constaté aucune activité sur la leucémie P388 *in vivo* pour ces derniers. Les composés **3a** (NSC 368667), **3d** (NSC 363609), et **4** (NSC 363610) se sont avérés également inactifs dans ce test.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer, modèle 257. Les spectres de rmn <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur des appareils Varian EM 390, Bruker WM 400 et 500 (rmn 2D); la référence interne est le TMS; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (échelle δ). Les spectres de rmn <sup>13</sup>C ont été enregistrés sur un appareil Varian FT 80 (20 MHz), la référence interne étant le TMS. Les sm ont été enregistrés sur des spectromètres Varian, modèle MAT 311 (CNRS, Rennes), et VG 70-70F et MS 902 (CNRS, Lyon). Les analyses ont été effectuées au Centre de Micro-analyse du CNRS (Lyon). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un micro-polarimètre Jobin-Yvon. Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un microscope à point de fusion Zeiss. Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été réalisées sur



des plaques Merck prêtes à l'emploi, avec indicateur de fluorescence; la révélation a été effectuée en lumière uv et à l'aide de vapeurs d'iode. Les chromatographies en couche épaisse ont été effectuées sur des plaques Merck (20×20 cm<sup>2</sup>), prêtes à l'emploi. Les chromatographies préparatives sur colonne, sous moyenne pression, ont été réalisées sur un Chromatographe Liquide à Haute Performance (clhp) Jobin-Yvon (détection: réfractomètre différentiel et photomètre uv "Iora" placés en série); la phase stationnaire est, sauf indication contraire, du Silicagel Merck Si-60 (40-63μ). Les évaporations-éclair à l'échelle pilote ont été réalisées à l'aide d'un évaporateur à couche mince agitée Corning DVH20.

**MATERIEL VEGETAL.**—La matière première végétale (35 kg) a été collectée en République de Guinée par l'un de nous (JPR) en Avril 1980. Un échantillon botanique de référence a été déposé au Laboratoire de Phanérogamie du Muséum d'Histoire Naturelle (Paris) sous le N° JPR 13.<sup>10</sup>

**EXTRACTION DES LIGNANES TOTAUX.**—Les écorces et le bois desséchés de *S. araliacea* (17,2 kg), réduits en poudre sont macérés dans de l'éther de pétrole (30 litres). Après décantation, le marc est séché, puis saturé d'EtOH à 95% et la percolation est poursuivie 24h à l'aide du même solvant (105 litres). La solution éthanolique est concentrée sous vide par évaporation-éclair, à 25° (temps de transfert: 15 s). On obtient au total 686 g d'extrait éthanolique auquel on fait subir le partage CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (6 litres + 6 litres). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et les phases organiques sont réunies puis évaporées, pour donner l'extrait brut (345 g, rendement global=2%).

**ISOLEMENT ET DESACETYLATION SELECTIVE DE LA STEGANACINE (2a).**—La filtration préliminaire sous moyenne pression [Silicagel Si60, 63-200μ (650 g); injection par fractions de 200 g en solution dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 litre); élution par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 litres), puis cyclohexane-AcOEt, 6:4 (pression 12 bars)] donne, après évaporation, un extrait riche en stéganacine (80 g). La clhp [colonne L 700×Ø80 mm; gel de silice, 1700 g; injection par fractions de 40 g/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]; élution: d'abord CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml), puis cyclohexane saturé d'eau-AcOEt, gradient par paliers de 15 à 40%; pression d'élution, 12 bars], donne **2a** (16,2 g, 0,1%), homogène en ccm, [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> -110° (CHCl<sub>3</sub>, c=0,71), Litt. (11) -114° (CHCl<sub>3</sub>, c=0,74).

La désacétylation de la stéganacine en (-)-Stéganol (**2b**) a été réalisée de la façon suivante: dans un ballon de 250 ml on dissout de la stéganacine brute (6,2 g) dans du MeOH (150 ml). On ajoute ensuite de l'acétate de zinc dihydraté (6,2 g, 28,2 mmol) puis la solution est laissée au reflux (48 h). Le précipité formé au cours de la réaction est dissous à chaud (CH<sub>3</sub>COOH/MeOH, 6%, 100 ml), puis l'on ajoute du CHCl<sub>3</sub> (100 ml) et la solution est lavée deux fois à l'eau. Les eaux de lavage sont réextraites (CHCl<sub>3</sub>) et les phases organiques réunies sont séchées (MgSO<sub>4</sub>) puis évaporées. Le produit brut (4,55 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradient de 0,5 à 1,5%); les phases organiques évaporées donnent **2b** (1,67 g, 28%) sous forme d'une poudre blanche amorphe. La réaction effectuée sur un échantillon de stéganacine de pureté analytique donne **2b** avec un rendement de 72,5%; [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -188° (CHCl<sub>3</sub>, c=0,82), litt. (14) -163° (CHCl<sub>3</sub>, c=0,87).

**GLYCOSYLATION DU STEGANOL.**—Dans un tricol de 100 ml séché à la flamme et mis sous courant d'argon, on dissout du stéganol (**2b**) de pureté analytique (1 g, 2,41 mmol) dans le dichloro-1,2 éthane (20 ml), puis on ajoute du tétra-*O*-acétylglucose (1,37 g, 3,78 mmol), préparé selon la littérature et fraîchement recristallisé (15). La solution agitée est amenée à -30°. Le BF<sub>3</sub>-éthérate (600 μl), préalablement refroidi à -30°, est ensuite ajouté goutte-à-goutte en 10 min. Lorsque la ccm (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 95:5) montre que **2b** a été totalement transformé (60 à 90 min), on additionne goutte-à-goutte, un mélange de pyridine (600 μl) et de dichloréthane (1 ml), préalablement refroidi à -30°. Le mélange réactionnel est ensuite dilué (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 ml) puis lavé deux fois à l'eau. Les eaux de lavage sont extraites par le même solvant et les phases organiques sont réunies, puis séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), et évaporées. On obtient 2 g de produit brut qui, purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, gradient par paliers, de 0 à 0,5%), donne le tétra-*O*-acétyl β-D-glucoside (**3d**) de (-)-stéganol (1,44 g, 80%) sous forme d'une poudre blanche [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -114° (CHCl<sub>3</sub>, c=1) ainsi que l'éther **4** (90 mg, 9%), f 246-252° (EtOH-CHCl<sub>3</sub>); [α]<sup>18</sup><sub>D</sub> -148° (CHCl<sub>3</sub>, c=0,714).

**Composé 3d.**—Analyse (%) calc. C 58,06, H 5,41; tr. C 57,41, H 5,63; sm M<sup>+</sup>: 744, 2241 (86%), calc. 744, 2265 pour C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>O<sub>17</sub>; ir ν max (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1770 (C=O lactonique) et 1755 (CH<sub>3</sub>CO) cm<sup>-1</sup>; rnm <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,76 (1H, s, H-4), 6,49 (1H, s, H-1), 6,48 (1H, s, H-9), 6,06 (1H, d, B de AB, J<sub>AB</sub>=0,5 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 6,03 (1H, d, A de AB, J<sub>AB</sub>=0,5 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 5,09 (1H, dd, X de ABX, J<sub>3'-2</sub>=9,5 Hz, J<sub>3'-4'</sub>=10 Hz, H-3'), 4,83 (1H, dd, A de ABX, J<sub>4'-3'</sub>=10 Hz, J<sub>4'-5'</sub>=9,5 Hz, H-4'), 4,77 (1H, dd, A de ABX, J<sub>2'-1'</sub>=8 Hz, J<sub>2'-3'</sub>=9,5 Hz, H-2'), 4,74 (1H, d, A de AX, J<sub>5β-6</sub>=11,5 Hz, H-5β), 4,53 (1H, d, A de AB, J<sub>1'-2'</sub>=8 Hz, H-1'), 4,47 (1H, dd, X de ABX, J<sub>13α-13β</sub>=8,5 Hz, J<sub>13α-6</sub>=7 Hz, H-13α),<sup>11</sup> 3,97 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (1H, dd, B de ABX, J<sub>6'-6'b</sub>=12 Hz, J<sub>6'-5'</sub>=2 Hz, H-6'a), 3,87

<sup>10</sup>*S. araliacea* est une espèce panafricaine polymorphique. Cet échantillon peut être rattaché à la variété *fraxinifolium* (R. Letouzey, communication personnelle).

<sup>11</sup>Les attributions H-13α et H-13β peuvent être échangées.

(1H, dd, B de ABX,  $J_{13\beta-13\alpha}=8,5$  Hz,  $J_{13\beta-6}=10$  Hz, H-13 $\alpha$ ), 3,86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-12), 3,78 (1H, dd, A de ABX,  $J_{6'b-6'a}=12$  Hz,  $J_{6'b-5'}=7$  Hz, H-6'b), 3,48 (1H, m,  $J_{5'-4'}=9,5$  Hz,  $J_{5'-6'a}=2$  Hz,  $J_{5'-6'b}=7$  Hz, H-5'), 3,04 (1H, d,  $J_{8\alpha-8\beta}=13$  Hz, H-8 $\alpha$ ), 2,55 (1H, dd, B de ABX,  $J_{8\beta-8\alpha}=13$  Hz,  $J_{8\beta-7}=9$  Hz, H-8 $\beta$ ), 2,55 (1H, m,  $J_{6-5\beta}=11,5$  Hz,  $J_{6-7}=13$  Hz,  $J_{6-13\alpha}=7$  Hz,  $J_{6-13\beta}=10$  Hz, H-6), 2,41 (1H, dd,  $J_{7-6}=13$  Hz,  $J_{7-8\beta}=9$  Hz, H-7), 1,95 (3H, s), 1,91 (3H, s), 1,87 (3H, s), et 1,86 (3H, s, CH<sub>3</sub> acétate  $\times 4$ );  $r_{mn}^{13C}$  (CDCl<sub>3</sub>) 20,3 (q, CH<sub>3</sub>acétate); 20,5 (q, CH<sub>3</sub> acétate  $\times 3$ ); 30,3 (t, C-8); 42,2 (d, C-6); 43,1 (d, C-7); 56,0 (q, OCH<sub>3</sub>); 60,5 (q, OCH<sub>3</sub>); 61,7 (q, OCH<sub>3</sub>); 62,3 (t, C-6'); 68,9; 70,8; 71,4; 71,7 (C-13); 72,6; 85,0 (d, C-5); 96,1 (d, C-1'); 101,7 (t, OCH<sub>2</sub>O); 107,6 (d, C-9); 112,1 (d, C-1); 112,3 (d, C-4); 127,6 (s, C-12a); 129,3 (s, C-1a); 131,4 (s, C-8a); 132,4 (s, C-11); 141,2 (s, C-4a); 147,3 (s, C-2); 147,8 (s, C-3); 151,0 (s, C-12); 153,7 (s, C-10); 169,2 (s); 169,3 (s); 170,0 (s); 170,3 (s, C=O acétate  $\times 4$ ); et 177,3 (s, C-7a).

**PREPARATION SEPARÉE DE L'ETHER 4.**—Dans un ballon tricol de 50 ml, on dissout du stéganol (140 mg, 0,338 mmol) dans le dichloro-1,2 éthane (5 ml). La solution agitée est amenée à  $-30^\circ$ , puis l'on ajoute, goutte-à-goutte, l'éthérate de trifluorure de bore (100  $\mu$ l), préalablement refroidi à  $-30^\circ$ . La réaction est poursuivie pendant 20 min à  $-25^\circ$  environ puis on ajoute un mélange de pyridine (0,1 ml) et de dichloréthane (0,5 ml), préalablement refroidi dans le bain. Le milieu est ensuite dilué par du dichloréthane (10 ml) et lavé deux fois à l'eau. La phase organique est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) puis évaporée. Le produit brut obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, gradient par paliers de 1 à 2%). On dissout à chaud le résidu d'évaporation dans une quantité minimale du mélange EtOH-CHCl<sub>3</sub>. Par évaporation lente, la solution abandonne des paillettes blanches (73 mg, 53%),  $f=246-252^\circ$ , de l'éther 4, en tout point identique au produit secondaire de la manipulation ci-dessus.

**Ether 4: Analyse (%)**: calc. C 65,18, H 5,22, O 29,60; tr. C 65,15, H 5,25, O 29,60;  $sm M^+$ , 810,2528 (7%), calc. 810,2523, pour C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>O<sub>15</sub>;  $ir \nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 1770 (C=O lactonique), 1600, 1480, 1460, et 1405  $cm^{-1}$ ;  $r_{mn}^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,72 (1H, s, H-4), 6,57 (1H, s, H-1), 9,00 (1H, s, H-9), 6,09 (1H, d, B de AB,  $J_{AB}=1$  Hz, OCH<sub>2</sub>O), 6,04 (1H, d, A de AB,  $J_{AB}=1$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 4,14 (1H, dd, A de ABX,  $J_{13\alpha-13\beta}=9$  Hz,  $J_{13\alpha-6}=7,5$  Hz, H-13 $\alpha$ ),<sup>12</sup> 4,00 (1H, d, X de AX,  $J_{5-6}=8,5$  Hz, H-5), 3,76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,73 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,31 (1H, dd, B de ABX,  $J_{13\beta-13\alpha}=9$  Hz,  $J_{13\beta-6}=10,5$  Hz, H-13 $\beta$ ), 2,86 (1H, d, B de AB,  $J_{8\alpha-8\beta}=14$  Hz, H-8 $\alpha$ ), 2,37 (1H, dd, B de ABX,  $J_{8\beta-8\alpha}=14$  Hz,  $J_{8\beta-7}=10$  Hz, H-8 $\beta$ ), 2,19 (1H, dd, X de AX,  $J_{7-6}=13$  Hz,  $J_{7-8\beta}=10$  Hz, H-7), et 1,97 (1H, m,  $J_{6-5}=8,5$  Hz,  $J_{6-7}=13$  Hz,  $J_{6-13\alpha}=7,5$  Hz,  $J_{6-13\beta}=10,5$  Hz, H-6);  $r_{mn}^{13C}$  (20 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 30,6 (t, C-8); 41,8 (d, C-6); 45,2 (d, C-7); 56,0 (d, OCH<sub>3</sub>); 60,7 (q, OCH<sub>3</sub>  $\times 2$ ); 71,8 (t, C-13); 81,7 (d, C-5); 101,7 (t, OCH<sub>2</sub>O); 107,4 (d, C-9); 111,7 (q, C-1); 112,9 (d, C-4); 127,1 (s, C-12a); 131,0 (s, C-1a); 131,8 (s, C-8a); 133,5 (s, C-11); 140,8 (s, C-4a); 146,3 (s, C-3); 147,6 (s, C-2); 151,4 (s, C-12); 153,3 (s, C-10); et 178,1 (s, C-7a).

**DEPROTECTION DU TETRA-ACETYL GLUCOSIDE 3d DE (-)-STEGANOL.**—Dans un ballon de 100 ml, on introduit du glucoside protégé 3d (1 g, 1,34 mmol), du MeOH (21 ml) et de l'acétate de zinc dihydraté (600 mg, 2,74 mmol). Le mélange est agité, puis porté au reflux (24 h). Le milieu réactionnel est ensuite dilué par une solution d'acide acétique à 6% dans le MeOH (10 ml), on ajoute ensuite un mélange CHCl<sub>3</sub>-iPrOH (4:1, 35 ml). La solution organique est lavée deux fois à l'eau et les eaux de lavage sont réextraites (CHCl<sub>3</sub>). Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO<sub>4</sub>) puis évaporées. Le glucoside brut (510 mg, R=66%), recristallisé dans l'EtOH, fournit des cristaux blancs de 3a,  $f$  227-231° (EtOH) [ $\alpha$ ]<sup>25D</sup> - 118° (MeOH, c=0,5).

**$\beta$ -D-glucoside 3a de (-) stéganol: Analyse (%)**: calc. C 58,33, H 5,59; tr. C 58,59, H 5,45;  $sm M^+$  576,1829, calc. 576,1843 pour C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>13</sub>;  $ir \nu_{max}$  (nujol) 3375 (OH), 1750 (C=O lactone), et 1590  $cm^{-1}$ ;  $r_{mn}^1H$  (90 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,20 (1H, s, H-4), 6,55 (1H, s, H-1), 6,45 (1H, s, H-9), 6,15 (2H, d, OCH<sub>2</sub>O), 3,85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,70 (6H, s, OCH<sub>3</sub>  $\times 2$ ), et 3,40 (4H, s, OH  $\times 4$ ).

**SYNTHÈSE DES ACETALS CYCLIQUES 3b ET 3c DU GLUCOSIDE DE (-)-STEGANOL.**—Dans un tricol de 50 ml, on met le glucoside 3a (500 mg, 0,868 mmol) en suspension dans du nitrométhane (12 ml). On ajoute alors l'acétal diéthylique de l'acétaldéhyde (0,95 ml, 6,7 mmol) et quelques cristaux d'acide *p*-toluène sulfonique. Le milieu réactionnel est agité vigoureusement pendant 35 min. On dilue ensuite la solution (CHCl<sub>3</sub>, 130 ml) puis lave trois fois à l'eau. Les eaux de lavage sont réextraites (CHCl<sub>3</sub>) et les phases organiques réunies, séchées (MgSO<sub>4</sub>) puis évaporées. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (1% à 3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); on isole ainsi 3b brut (380 mg, R=73%). Une cristallisation dans l'EtOH fournit de fins cristaux blancs,  $f$  238-241° (EtOH); [ $\alpha$ ]<sup>21D</sup> - 156° (CHCl<sub>3</sub>, c=1). **Ethylidène  $\beta$ -D-glucoside 3b de (-) stéganol.**— $sm M^+$ , 602,1999, 100%, calc. 602,1999, pour C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>13</sub>;  $ir \nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 1770 (C=O lactone), 1600  $cm^{-1}$ ;  $r_{mn}^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,76 (1H, s, H-4), 6,46 (1H, s, H-1), 6,40 (1H, s, H-9), 5,99 (1H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6,01 (1H, s, OCH<sub>2</sub>O), 4,66 (1H, d, A de AB,  $J_{5-6}=9,5$  Hz, H-5), 4,61 (1H, q, X de A<sub>3</sub>X,  $J_{A_3X}=5$  Hz, H acétalique), 4,42 (1H, dd, A de ABX,  $J_{13\alpha-13\beta}=9,5$  Hz,  $J_{13\alpha-6}=7$  Hz, H-13 $\alpha$ ),<sup>12</sup> 4,30 (1H, d, X de AX,  $J_{1-2'}=7,5$  Hz, H-1'), 3,87 (2H, m, 3,85 (3H, s,

OCH<sub>3</sub>), 3,79 (6H, s, OCH<sub>3</sub> × 2), 3,53 (1H, dd, A de ABX,  $J_{2'-1'}=7,5$  Hz, H-2'), 3,36 (1H, m,  $J_{5'-4'}=9$  Hz,  $J_{5'-6'ax}=9$  Hz,  $J_{5'-6'eq}=4,5$  Hz, H-5'), 3,13 (3H, m), 2,96 (1H, d, B de AB,  $J_{8\alpha-8\beta}=15$  Hz, H-8 $\alpha$ ), 2,49 (2H, m), 2,37 (1H, dd, B de ABX,  $J_{7-6}=13$  Hz,  $J_{7-8\beta}=8$  Hz, H-7), et 1,26 (3H, d, A<sub>3</sub> de A<sub>3</sub>X,  $J_{A_3,X}=5$  Hz, CH<sub>3</sub> acétalique);  $r_{mn}^{13}C$  (20 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20,3 (q, CH<sub>3</sub> acétalique); 30,5 (t, C-8); 42,6 (d, V-6); 43,5 (d, C-7); 56,1 (q, OCH<sub>3</sub>); 60,9 (q, OCH<sub>3</sub>); 61,5 (q, OCH<sub>3</sub>); 66,3 (d); 68,1 (d); 71,8 (C-13); 73,2; 74,4; 79,8; 84,1 (d, C-5); 99,6 (d, C-1'); 100 (d, C-7'); 101,7 (OCH<sub>2</sub>O); 107,9 (d, C-9); 112 (d, C-1); 112,1 (d, C-4); 127,4 (s, C-12a); 130,1 (s, C-1a); 131,1 (s, C-8a); 132,8 (s, C-11); 141,1 (s, C-4a); 147,2 (s, C-3); 147,9 (s, C-2); 151,3 (s, C-12); 153,5 (s, C-10); et 177,5 (s, C-7a).

Dans un tricol de 50 ml séché à la flamme et placé sous courant d'argon sec, on introduit sous argon du thiophène-2 carboxaldéhyde fraîchement distillé (5 ml, 54 mmol), le glucoside **3a** (500 mg, 0,87 mmol) et du chlorure de zinc anhydre (250 mg). Le mélange réactionnel est agité pendant 6 h, dilué par du CHCl<sub>3</sub> (25 ml) et de l'eau (25 ml). L'émulsion est agitée pendant une nuit, puis laissée à décanter. La phase aqueuse est réextraite (CHCl<sub>3</sub>) et les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau, séchées (MgSO<sub>4</sub>) puis évaporées. On obtient une huile orangée que l'on verse goutte-à-goutte sous agitation dans du pentane (50 ml). On recueille un précipité (400 mg) soluble uniquement dans la pyridine à chaud, lequel est chromatographié par clhp en solution diluée sur colonne de gel de silice (pyridine-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 1:7; injection: le précipité est dissous dans un minimum de pyridine à chaud et la polarité de la solution est ajustée à celle de l'éluant par addition de C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; débit 40 ml/mn; 12 bars). Après évaporation, puis entraînement de la pyridine résiduelle (toluène), on obtient l'acétal cyclique **3c** (280 mg, R=48%), sous forme de microcristaux blancs,  $f$  294-299° (pyridine-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>);  $[\alpha]^{25}D - 150^\circ$  (pyridine,  $c=0,5$ ).

*Thénylidène  $\beta$ -D-glucoside 3c de (-)-steganol*:  $r_{mn}^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,31 (1H, d, H-9'), 7,15 (1H, d, H-11'), 7,00 (1H, dd, H-10'), 6,83 (1H, s, H-4), 6,53 (1H, s, H-1), 6,46 (1H, s, H-9), 6,06 (2H, dd, OCH<sub>2</sub>O), 5,74 (1H, s, H acétalique), 4,76 (1H, d, X de AX,  $J_{5-6}=10,5$  Hz, H-5), 4,49 (1H, dd, A de ABX,  $J_{13\alpha-13\beta}=10$  Hz,  $J_{13\alpha-6}=8$  Hz, H-13 $\alpha$ ),<sup>12</sup> 4,42 (1H, d, X de AX,  $J_{1'-2'}=8$  Hz, H-1'), 4,09 (1H, dd, A de ABX,  $J_{6'eq-5'}=5$  Hz,  $J_{6'eq-6'ax}=11$  Hz, H-6'eq), 3,97 (1H, m), 3,94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,89 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,87 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,69 (1H, dd, B de ABX,  $J_{2'-1'}=8$  Hz,  $J_{2'-3'}=8,5$  Hz, H-2'), 3,64 (1H, dd,  $J_{5'-4'}=10$  Hz,  $J_{5'-6'ax}=10$  Hz,  $J_{5'-6'eq}=5$  Hz, H-5'), 3,39 (2H, m, H-4', 6'ax), 3,25 (1H, dd, X de ABX,  $J_{3'-2'}=8,5$  Hz,  $J_{3'-4'}=8,5$  Hz, H-3'), 3,05 (1H, d, A de AB,  $J_{8\alpha-8\beta}=17$  Hz, H-8 $\alpha$ ), 2,59 (2H, m, H-6, et H-8 $\beta$ ), et 2,45 (1H, dd, X de ABX,  $J_{7-6}=15$  Hz,  $J_{7-8\beta}=10$  Hz, H-7).

RMN BIDIMENSIONNELLE DE L'ACETAL **3b**<sup>12</sup>.—Les expériences de  $r_{mn}^2D$  en corrélation  $^1H$ - $^1H$  ont été réalisées par l'un de nous (DD), selon la technique COSY90 (N-Type) sur un appareil Bruker WM-500 dans CDCl<sub>3</sub> à 31°. Nous avons utilisé la version DISNMR 83 du logiciel Bruker et avons appliqué la séquence d'impulsion suivante: D<sub>1</sub> (1,2 s)-90° (12  $\mu$ s)-D<sub>0</sub>-D<sub>2</sub> (10 ms)-90° (12  $\mu$ s)-D<sub>2</sub> (10 ms)-Acquisition. Le nombre d'expériences était de 256 (de chacune 16 acquisitions) et le temps total d'acquisition de 3 h 31 min.

DIFFRACTION DES RAYONS-X DU DIMERE DU STEGANOL **4**.—Les cristaux de **4**, obtenus sous forme de fines paillettes blanches par évaporation lente d'une solution éthanolique saturée, appartiennent au système monoclinique, groupe spatial P<sub>21</sub>, Z=2, soit 2 molécules dans la maille élémentaire de paramètre  $a=12,353(3)$  Å,  $b=12,871(3)$  Å,  $c=13,609(4)$  Å,  $\beta=114,64(5)^\circ$ . Nous avons utilisé 20 réflexions d'axes pour l'affinement des paramètres de la maille. Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre PHILIPS PW 1100 en utilisant la radiation K $\alpha$  du cuivre ( $\lambda=1,5418$  Å). Sur un total de 3750 réflexions mesurées, 2674 ont été considérées comme observées ( $\geq 3 \sigma(I)$ ). Les coordonnées et les facteurs d'agitation thermique anisotropes ont été affinés par la méthode des moindres carrés avec le programme SHELX 76 (17) en minimisant l'expression:  $\sum w (|F_o| - |F_c|)^2$  avec une pondération:  $w=1/(\sigma^2(F)+0,006 F^2)$ .

Les atomes d'hydrogène, tous localisés sur séries-différences ont été introduits dans les calculs de facteurs de structure en position théorique ( $d_{C-H}=1,08$  Å), avec un facteur de température isotrope équivalent à celui de l'atome porteur. Les facteurs de diffusion atomique sont ceux de la référence (18). La valeur finale du facteur R est de 0,051 (Rw=0,056).

## REMERCIEMENTS

Nous remercions la Ligue Française contre le Cancer (Association d'Hygiène Sociale, Le Mans) pour son aide financière et l'Institut Universitaire de Technologie du Mans pour son support matériel. Les tests de criblage d'activité ont été mis en oeuvre sous les auspices du National Cancer Institute (NIH, Md, USA). Nous remercions M. Suffness pour ses encouragements et de fructueuses discussions. Nous sommes

<sup>12</sup>Les coordonnées atomiques pour cette structure sont déposés avec le Cambridge Crystallographic Data Centre et on peut les obtenir sur demande du Dr. Olga Kennard, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW, UK.

reconnaisants au regretté K. Kourouma, Institut Polytechnique de Conakry, de sa participation à la collection botanique et à R. Letouzey, de son aide aux déterminations taxonomiques. Nous sommes redevables à J.Y. Lallemand (CNRS, Gif-sur-Yvette) pour la réalisation des spectres à 400 MHz.

## BIBLIOGRAPHIE

1. I. Jardine, "Podophyllotoxins," in: "Anticancer Agents Based on Natural Product Models," Ed. par J.M. Cassady et J. Douros, chap. 9, New York: Academic Press, 1980, pp. 319-351.
2. C. Keller-Juslén, M. Kuhn et A. von Wartburg, *J. Med. Chem.*, **14**, 936 (1971).
3. R.W.J. Wang, L.I. Rebhun et S.M. Kupchan, *Cancer Research*, **37**, 3071 (1977).
4. F. Zavala, D. Guénard, J.-P. Robin et E. Brown, *J. Med. Chem.*, **23**, 546 (1980).
5. J.-P. Robin, O. Gringore et E. Brown, *Tetrahedron Lett.*, 2709 (1980).
6. M. Taafrou, F. Rouessac et J.-P. Robin, *Tetrahedron Lett.*, 2983 (1983); M. Taafrou, F. Rouessac, J.P. Robin, R.P. Hicks et A.T. Sneden, *J. Nat. Prod.*, **47**, 600 (1984) et les références citées.
7. M. Suffness et J. Douros, *Methods in Cancer Research*, **16**, 73 (1979).
8. C.F. Brewer, J.D. Loike, S.B. Horwitz, H. Sternlicht et W.J. Gensler, *J. Med. Chem.*, **22**, 215 (1979).
9. M. Taafrou, F. Rouessac et J.-P. Robin, *Tetrahedron Lett.*, 197 (1983).
10. R.F. Cahn, C. Ingold et V. Prelog, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **5**, 385 (1966).
11. Y.J. Xing, *Acta Cryst.*, **A37**, 642 (1981).
12. C. Riche, 7th European Crystallographic meeting, Jérusalem, 1982.
13. G. Germain, P. Main, M.M. Woolfson, *Acta Cryst.*, **A27**, 368 (1971).
14. L'ensemble des coordonnées atomiques est déposé au "Cambridge Crystallographic Data Centre," Cambridge University: Cambridge.
15. S.M. Kupchan, R.W. Britton, M.F. Ziegler, C.J. Gilmore, R.J. Restivo et R.F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1335 (1973).
16. C.M. McCloskey et G.H. Coleman, *Org. Synth. Coll. Vol.*, **3**, 434 (1955).
17. G.M. Sheldrick, "SHELX76 Program for crystal structure determination," University of Cambridge: Cambridge, 1976.
18. International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. 4, Birmingham: Kynoch Press, 1974.

Received 30 March 1984