

SUR L'ORIGINE TRITERPENIQUE DES CONSTITUANTS AMERS DES SIMARUBACEES

Jacqueline Moron et Judith Polonsky †

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.,
91 - Gif-sur-Yvette, France.
(Received in France 10 October 1967)

Trois hypothèses avaient été envisagées pour la biogénèse des constituants amers des Simarubacées ; ceux-ci pourraient se former : a) par un couplage oxydatif de deux unités phénoliques en C₁₀ (1), b) par un réarrangement d'un diterpène du type pimarane (I) (1), c) par une dégradation oxydative d'un triterpène tétracyclique du type apoeuphol (II) (2c, 3).

Dans une publication antérieure (4), nous avons rapporté l'incorporation de la lactone DL-[2-¹⁴C] mévalonique (III) dans la glaucarubinone (IVa) et la glaucarubolone (IVb), principes amers de Simaruba glauca (5). Il a été montré que le carbone C-1 dérive spécifiquement de l'acide [2-¹⁴C] mévalonique et que les groupes méthyles ainsi que les carbones C-4, C-10, C-12, C-13 et C-16 sont dépourvus de radioactivité. Ces résultats prouvent la nature isoprénique de ces substances et ils sont nettement en faveur de leur origine triterpénique, notamment par l'absence de radioactivité en C-12.

Nous exposons dans la présente note, d'une part, des résultats supplémentaires obtenus après incorporation de la lactone DL-[2-¹⁴C] mévalonique et, d'autre part, des résultats obtenus après incorporation de la lactone DL-[5-¹⁴C] mévalonique dans de jeunes pousses de Simaruba glauca.

Les réactions de dégradation sont présentées dans le schéma I et les valeurs de radioactivités sont consignées dans les tableaux I et II.

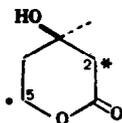
Glaucarubolone (2-¹⁴C*AMV) ††

C-15

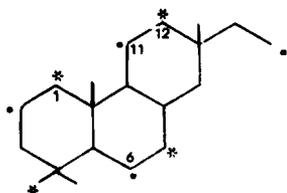
Selon qu'il s'agit d'un di- ou d'un triterpénoïde, c'est ou le carbone C-12 ou le carbone C-15 qui dérive spécifiquement de l'acide [2-¹⁴C]mévalonique (voir astérisques formules I et II). L'absence de radioactivité dans le carbone C-12 ayant déjà été démontrée, il s'agis-

† avec la collaboration technique de Mlle A. MERRIEN

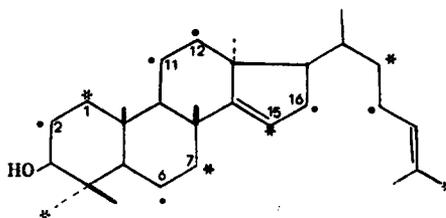
†† Nous désignons par (2-¹⁴C*AMV) et par (5-¹⁴C•AMV) les produits obtenus après incorporation respectivement de l'acide [2-¹⁴C] et [5-¹⁴C] mévalonique.



III



I



II

Tableau I

Dégradation de la glaucarubolone (2-¹⁴C AMV)

Glaucarubolone (IVb)	100 [†] (3 C [*])
Acétal (VIII)	101 (3,03 C [*])
Acide benzoïque à partir de (VIII) (C-15)	22,8 (0,88 C [*])
Dérivé (Xa)	31 (0,93 C [*])
Dérivé (Xb)	32 (0,96 C [*])

Tableau II

Dégradation de la glaucarubinone (5-¹⁴C AMV) et de la Glaucarubolone (5-¹⁴C AMV)

Glaucarubinone (IVa)	100 [†] (5 C [*])
Acide (XI)	97 (4,85 C [*])
BaCO ₃ à partir de (XI) (C-12)	17 (0,85 C [*])
Glaucarubolone (IVb)	100 (5 C [*])
Céto-acétal (VII)	80 (4 C [*])
BaCO ₃ à partir de HCOOH (C-16)	14 (0,7 C [*])
Dérivé (Xa)	40 (2 C [*])
Dérivé (Xb)	42 (2,1 C [*])

[†] Les valeurs sont exprimées en % de l'activité totale. Les mesures ont été effectuées sur un compteur à scintillation "Nuclear Chicago, modèle 6880". L'erreur relative est de l'ordre de 3 %.

sait de montrer la présence de radioactivité dans le carbone C-15 de la glaucarubolone (IVb).

L'acétal (VIII) (2b), obtenu en cinq étapes à partir de la glaucarubolone (IVb), s'est avéré convenir à l'isolement du carbone C-15. L'action du phényl-lithium sur ce dérivé permet d'isoler, après chromatographie, le composé (IX) dont la structure est en bon accord avec le spectre UV et avec les données de la spectrométrie de masse et de RMN. L'oxydation chromique du composé (IX) conduit à l'acide benzoïque radioactif (voir tableau I). Le carbone C-15 de la glaucarubolone ($2\text{-}^{14}\text{C}^*$ AMV) est par conséquent radioactif †.

Cycle A et C-6

L'oxydation suivie de méthylation du dihydroglaucanol (V) conduit au tetracarbométhoxy-1, 2, 3, 4 nitro-5 benzène (Xa) et au tetracarbométhoxy-1, 2, 3, 4 benzène (Xb) (2a). La radioactivité de ces dérivés (environ 1/3 de la radioactivité de la glaucarubolone) correspond au carbone C-1 qui dérive spécifiquement de l'acide [$2\text{-}^{14}\text{C}$] mévalonique (4).

Glaucarubinone ($5\text{-}^{14}\text{C}^*$ AMV) et Glaucarubolone ($5\text{-}^{14}\text{C}^*$ AMV)

L'étude de ces composés après incorporation de l'acide DL- [$5\text{-}^{14}\text{C}$] mévalonique confirme nettement leur origine triterpénique.

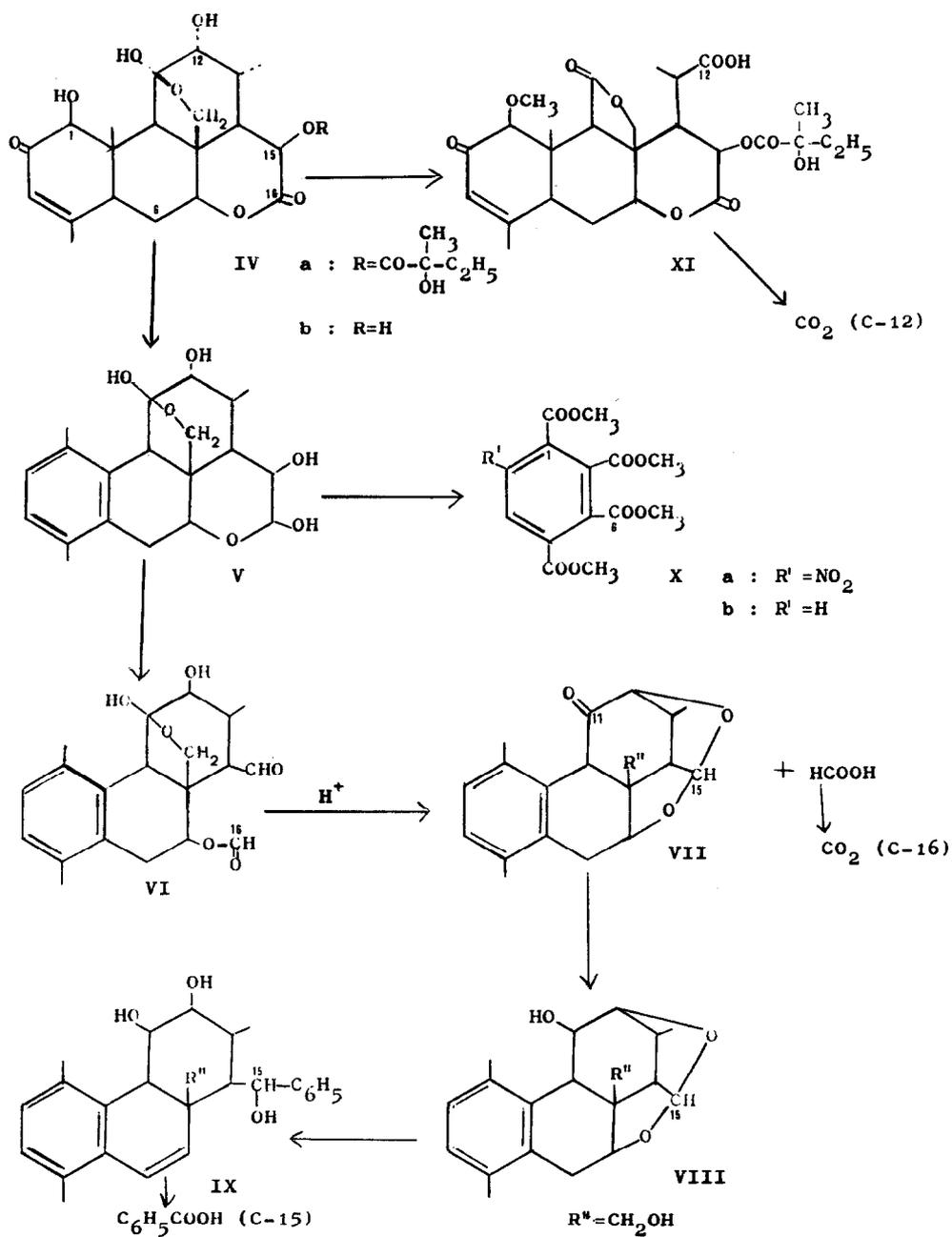
La synthèse de ce précurseur a été réalisée selon la méthode de Cornforth et coll. (7) à partir du [$1\text{-}^{14}\text{C}$] bromoacétate de méthyle et de la diméthoxy-4,4 butanone-2††

Après incorporation de la lactone DL- [$5\text{-}^{14}\text{C}$] mévalonique dans les plantules de Simaruba glauca nous avons isolé : la glaucarubinone (IVa) (0,08% d'incorporation ; $2,33 \times 10^6$ d.p.m./mM), la glaucarubolone (IVb) (0,24% d'incorporation ; $2,30 \times 10^6$ d.p.m./mM) et l'hydroxy-15 ailanthone (0,11% d'incorporation ; $2,59 \times 10^6$ d.p.m./mM).

† L'action du PhLi sur le céto-acétal (VII) suivie d'une oxydation par CrO_3 fournit de l'acide benzoïque à la formation duquel participent non seulement le C-11 mais aussi le C-15. C'est ainsi que l'acide benzoïque (C-11 + C*-15) provenant du céto acétal ($2\text{-}^{14}\text{C}^*$ AMV) (VII) est radioactif ; de même, la valeur de la radioactivité de l'acide benzoïque (C*-11 + C-15) provenant du céto-acétal ($5\text{-}^{14}\text{C}^*$ AMV) (VII) n'est que de 40% de celle prévue pour le carbone C-11.

†† Nous avons modifié la dernière étape, celle de l'oxydation de l'hémiacétal, pour laquelle nous avons utilisé l'eau de brome (8).

Schéma I



Dans le cas de l'origine triterpénique de ces composés, cinq de leurs atomes de carbones doivent être radioactifs (voir signe* formule II), alors que dans le cas de la première ou de la deuxième hypothèse biogénétique, quatre atomes de carbone seulement seraient marqués (voir signe* formule I)†.

C-12

Afin d'isoler le carbone C-12, c'est-à-dire le carbone marqué, supplémentaire, dans le cas d'une origine triterpénique, nous avons dégradé la glaucarubinone (5-¹⁴C* AMV) (IVa) en acide (XI) (4). La décarboxylation de cet acide selon la méthode modifiée de Hunsdiecker (9) fournit du CO₂ radioactif (tableau II).

C-16

A l'encontre du carbone C-16 de la glaucarubolone (2-¹⁴C* AMV), celui de la glaucarubolone (5-¹⁴C* AMV) est marqué. En effet, la décarboxylation selon (10) de l'acide formique, obtenu par hydrolyse de l'aldéhyde-formiate (5-¹⁴C* AMV) (VI), fournit du CO₂ radioactif.

Le céto-acétal (5-¹⁴C* AMV) (VII) présente 80% de la radioactivité de la glaucarubolone (5-¹⁴C* AMV). L'écart entre cette valeur et celle (75%) prévue dans le cas où 4 et non pas 5 atomes radioactifs seraient présents dans la molécule n'est pas significatif. L'écart est bien plus probant avec les dérivés (Xa) et (Xb) (5-¹⁴C* AMV) qui possèdent 2 carbones marqués (C*-2 et C*-6) et devraient donc présenter 2/5 ou 1/2 de la radioactivité de la glaucarubolone (5-¹⁴C* AMV) selon que celle-ci possède 5 ou 4 atomes radioactifs. La valeur de la radioactivité trouvée pour les composés (Xa) et (Xb) (5-¹⁴C* AMV) est en bon accord avec la présence de 5 atomes marqués. Ce résultat exclut non seulement la deuxième mais aussi la première hypothèse biogénétique envisagées pour ces composés amers ayant un squelette de base en C₂₀ (la biosynthèse d'un diterpène ou celle des deux molécules de phénol d'origine monoterpénique implique évidemment la présence de quatre atomes radioactifs).

L'ensemble des résultats prouve l'origine triterpénique de la glaucarubinone et de la glaucarubolone ; ils sont en accord avec le schéma de biosynthèse postulant comme précurseur un produit de cyclisation de squalène du type apoeuphol (II). Les constituants amers des Simarubacées ayant un squelette de base en C₁₉, C₂₀ ou C₂₅ (11), peuvent donc être consi-

† Le précurseur biogénétique du groupement α-hydroxy α-méthyl butyroyle de la glaucarubinone s'est avéré être l'isoleucine (6).

dérés comme des triterpènes dégradés, comme le sont très vraisemblablement les "méliacines" et les "limonoïdes" (12).†

Remerciements :

Nous adressons nos vifs remerciements aux Ets H. DE SOLA E HIJOS (El Salvador) et à M. B.Krukoff (Merck Co. U.S.A) pour des envois généreux de graines de Simaruba glauca. Nous remercions vivement le Dr. B.C.Das pour les spectres de masse et Mme L.Alais pour ceux de R.M.N.

REFERENCES

- 1) Z.Valenta, A.H.Gray, D.E.Orr, S.Papadopoulos et C.Podesva, Tetrahedron, 18, 1433 (1962) ; R.Thomas, Tetrahedron Letters, 544 (1961).
- 2) J.Polonsky, Cl.Fouquey et A.Gaudemer, a) Bull.Soc.Chim., 1255 (1962) ; b) ibid., 1818 (1964) ; c) ibid., 1827 (1964).
- 3) J.B.Son Bredenberg, Chem.Ind., 73 (1964) ; D.L.Dreyer, Experientia, 20, 297 (1964).
- 4) J.Moron, J.Rondelet et J.Polonsky, Experientia, 22, 511 (1966).
- 5) A.Gaudemer et J.Polonsky, Phytochemistry, 4, 149 (1965) ; J.Polonsky et N.Bourguignon-Zylber, Bull.Soc.Chim., 2793 (1965).
- 6) J.Moron et J.Polonsky, European J.Biochem., sous presse.
- 7) J.W.Cornforth, R.H.Cornforth, A.Pelter, M.G.Horning et G.Popjak, Tetrahedron, 5, 311 (1959).
- 8) M.Eberle et D.Arigoni, Helv.Chim.Acta, 43, 1508 (1960).
- 9) J.A.Davies, J.Herynk, S.Carroll, J.Bunds et D.Johnson, J.Org.Chem., 30, 415 (1965).
- 10) E.Caspi, P.K.Grover et Y.Shimizu, J.Am.Chem.Soc., 86, 2463 (1964).
- 11) J.Polonsky, Planta medica, suppl. 108 (1966).
- 12) D.Arigoni, D.H.R.Barton, E.J.Corey, O.Jeger, L.Cagliotti, Sukh Dev, P.G.Ferrini, E.R.Glazier, A.Melera, S.K.Pradhan, K.Schaffner, S.Sternhell, J.F.Templeton et S.Tobinaga, Experientia, 16, 41 (1960) ; G.P.Moss, Planta medica, suppl. 86 (1966) ; C.W.L.Bevan, D.E.U.Ekong, T.G.Halsall et P.Toft, J.Chem.Soc., 820 (1967).

† Ce travail constitue une partie de la thèse de Doctorat d'Etat de Jacqueline Moron (n° A.O.1797 des Archives originales du C.N.R.S., à paraître).