

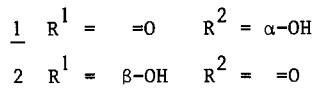
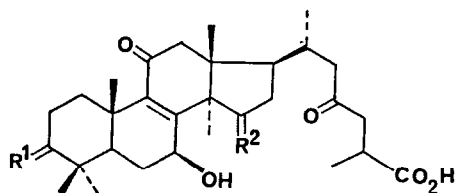
LES ACIDES GANODERIQUES T à Z : TRITERPENES
 CYTOTOXIQUES DE *GANODERMA LUCIDUM* (Polyporacée)

Jorge O. TOTH, Bang LUU,[†] et Guy OURISSON

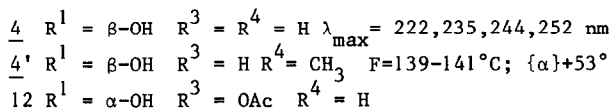
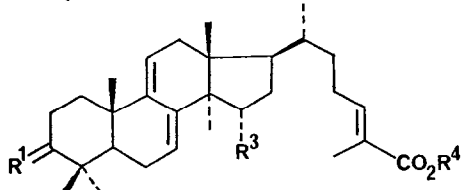
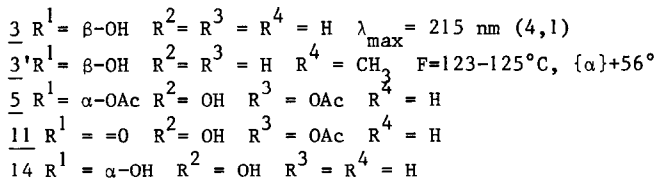
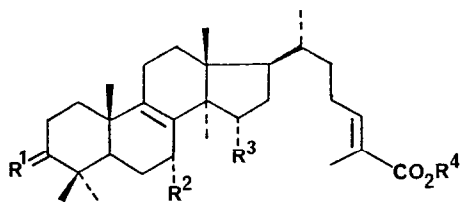
Université Louis Pasteur, Centre de Neurochimie, Laboratoire de Chimie Organique des
 Substances Naturelles, associé au CNRS, 5, rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg, France

Six new polyoxygenated lanostane acids have been isolated from *Ganoderma lucidum*
 (Polyporaceae). They contain the same terminally carboxylated E-24 side-chain and display
 cytotoxic activity *in vitro* on hepatoma cells.

Le polypore laqué, *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst (Polyporacée), bien connu des
 amateurs de décorations écolo-kitsch, est utilisé en médecine chinoise (1). Ses
 carpophores, qui se conservent parfaitement par dessiccation, peuvent être obtenus par
 culture sur de la sciure de bois humide et son nom ("champignon sacré") reflète l'estime en
 laquelle on le tient. Tout récemment, ont été isolés de l'épiderme des carpophores deux
 nouveaux acides lanostaniques amers, les acides ganodériques A (1) et B (2) (2).

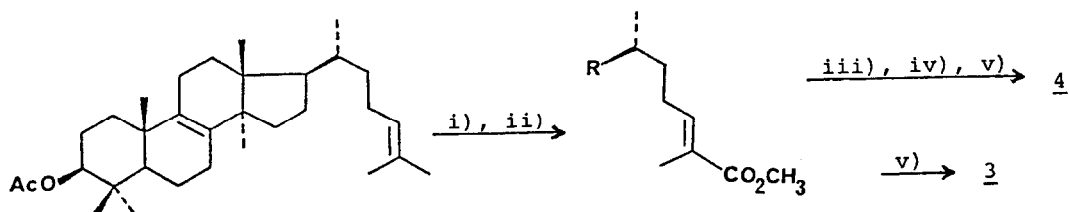


Poursuivant la recherche de substances cytotoxiques dans les Polyporacées (3),
 nous avons isolé du mycélium de *G. lucidum*, cultivé *in vitro*, six nouveaux acides apparentés
 aux acides ganodériques A et B. Nous leur avons donné le nom d'acides ganodériques T à Z,
 et leur avons attribué les structures 3, 4, 12, 5, 11 et 14 (par ordre de polarité
 croissante). Ces dérivés oxygénés du lanostérol sont cytotoxiques vis-à-vis de cellules



d'hépatome HTC en culture in vitro à une dose 10^{-4} molaire (après 3 jours d'incubation, moins de 20% de cellules viables, cf. 2).

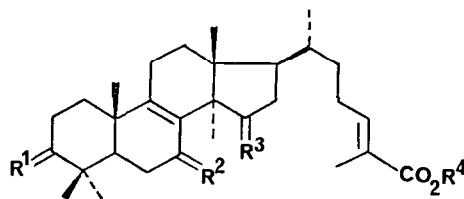
Les structures les plus simples sont celles des acides ganodériques Z et Y (ensemble 0,2% du mycélium sec), non séparables sur SiO_2 mais séparées par CPV (Dexsil 1%); les données spectrales suggèrent les structures 3 et 4, prouvées par oxydation en C-27 du



i) SeO_2/DMSO ; ii) $\text{MnO}_2/\text{HCN}/\text{MeOH}$; iii) m-CPBA ; iv) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{acétone}$; v) NaOH/MeOH

lanostérol, et éventuellement déshydrogénation en diène 7,9(11) (schéma 1). La chaîne latérale de ces acides, comme celle de tous les autres acides ganodériques, est de configuration E en 24(25), comme le montre le déplacement chimique de H-24 (6,86 ppm, devenant 6,72 ppm pour les esters méthyliques) (4).

L'acide ganodérique W, $\text{C}_{35} \text{H}_{52} \text{O}_6$ (1,9%) a la structure 5. L'oxydation chromique douce de son ester méthylique 5' donne la cétone conjuguée 6', dans laquelle le système ABC des protons H-5 et H-6 est prouvé par découplage. En outre, une étude des déplacements des signaux des méthyles avec $\text{Eu}(\text{fod})_3\text{d}_{27}$ confirme la configuration α de l'hydroxyle en C-7. La position C-15 de l'un des acétates découle d'une part de l'influence, sur le signal de H-15, de la transformation $7\alpha\text{-OH}$ (5,14 ppm)/7-cétone (5,53 ppm), et d'autre part des corrélations indiquées plus loin.



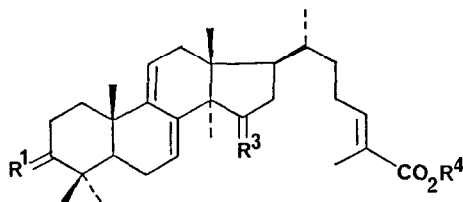
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	F° C	{α} _D	UV	RMN-1H
<u>5</u>	α-OAc	α-OH	α-OAc	H	114-117 (amorphe)	-	-	-
<u>5'</u>	α-OAc	α-OH	α-OAc	CH ₃		+4°	215 nm (4,1)	H-15 = 5,14
<u>6'</u>	α-OAc	=O	α-OAc	CH ₃	148-150	+9°	250 nm (4,2)	H-15 = 5,53
<u>11</u>	=O	α-OH	α-OAc	H	-	-	-	-
<u>11'</u>	=O	α-OH	α-OAc	CH ₃	-	+85°	-	-
<u>14</u>	α-OH	α-OH	-	H	196-199	+35°	-	-
<u>14'</u>	α-OH	α-OH	-	CH ₃	-	-	-	-

La déshydratation de 5' par l'acide sulfurique donne le diène 7,9(11) 7', dont les spectres de masse et de RMN montrent que l'un des acétates doit être en C-3, et l'autre ni sur les cycles A-C, ni sur la chaîne latérale ; ceci ne laisse possibles que les positions C-15 ou C-16.

L'hydrolyse de 7' suivie d'oxydation chromique a donné la dicétone 9', dont le pouvoir rotatoire très positif ($\Delta M_D^{9'}_{10} = +146$) implique la localisation du deuxième carbonyle en C-15 et non en C-16 (5). La configuration α de l'hydroxyle en C-15 découle d'une étude des déplacements induits par Eu(fod)₃ d₂₇ sur le diol 8'.

La structure de l'acide ganodérique V (0,2%), 11, découle elle aussi de ses caractéristiques spectrales, ainsi que d'une corrélation avec l'acide ganodérique X, 12, dont l'ester méthylique 12' donne par acétylation le diacétate 7' précédemment décrit, et par oxydation chromique une cétone 13' également obtenue par déshydratation de l'ester méthylique de l'acide ganodérique V, 11'.

Enfin, l'acide ganodérique T (0,16%), 14, donne par déshydratation de son ester méthylique 14' l'épimère α en C-3, 15', de l'ester de l'acide ganodérique Y 4', dont l'oxydation chromique donne la cétone 10'.



	R ¹	R ³	R ⁴	F °C	[α] _D	RMN- ¹ H
<u>7'</u>	α-OAc	α-OAc	CH ₃	137-139	+66°	H-3 = 4,69 H-7 = 5,48 H-11 = 5,32
<u>8'</u>	α-OH	α-OH	CH ₃	-	+79°	H-7 = 5,85 H-15 = 4,24
<u>9'</u>	=O	=O	CH ₃	122-124	+77°	H-7 = 6,82
<u>10'</u>	=O	-	CH ₃	119-121	+48°	-
<u>12</u>	α-OH	α-OAc	H	-	-	-
<u>12'</u>	α-OH	α-OAc	CH ₃	161-163	+76°	H-7 = 5,50 H-3 = 3,45 H-15 = 5,08
<u>13'</u>	=O	α-OAc	CH ₃	-	+70°	H-15 = 5,09
<u>15'</u>	α-OH	-	CH ₃	138-139	+46°	H-3 = 3,45

Toutes les structures indiquées ici sont totalement en accord avec l'ensemble habituel des données spectrales (IR, RMN ¹H et ¹³C, SM, UV). Les identifications ont été faites dans tous les cas par SM et RMN-¹H, et parfois par F et [α]_D. Spectres UV dans EtOH, rotations spécifiques dans CHCl₃.

Remerciements. Nous remercions le Dr. J.P.Beck et Mme M.T.Holtz (Strasbourg) pour les tests biologiques, Mme G. Farrugia (Gif-sur-Yvette) pour la fourniture du champignon et le Ministère Français des Relations Extérieures pour une bourse dans le cadre de la coopération Franco-Uruguayenne pour J.O.T.

Références.

- 1) Nouvelle Edition de la pharmacopée chinoise, Ed. Faculté de Pharmacie de Nankin. Edition de la Santé du Peuple 1974 p. 656-657
- 2) T.Kubota, Y.Asaka, J.Miura et H.Mori, *Helv.Chim.Acta* (1982), **65**, 611-619.
- 3) J.Valisolalao, B.Luu, J.P.Beck et G.Ourisson, *Bull.Soc.Chim.Fr.*(1980),II, 473-477.
- 4) A.Gaudemer, J.Polonsky, R.Gmelin, H.K.Adams et N.J.McCorkindale, *Bull.Soc.Chim.Fr.*(1967), 1844-1845.
M.D.Nair et R.Adams, *J.Am.Chem.Soc.* (1961), **83**, 922-926.
- 5) W.Lawrie, J.McLean et J.Watson, *J.Chem.Soc.*, **C**, (1967), 1776-1779.

Cet article est la 9^e partie de notre série intitulée "Chimie et Biochimie de Drogues Chinoises". 8^e Partie : J. Valisolalao, B. Luu et G. Ourisson, *Tetrahedron* (1983) sous presse.