

lose their ability to synthesize DNA, while their capacity to synthesize RNA and protein remains unchanged.

The data presented bring out the difference in acriflavine and hydroxyurea in their selective action on in vitro synthesis of macromolecules in a mammalian cell line¹⁴.

Résumé. L'incorporation autoradiographique des divers précurseurs radioactifs (H^3 -thymidine, H^3 -uridine, C^{14} -phénylalanine) a été étudiée dans les cellules du foie humain prétraité avec acriflavine ou hydroxyuréa pendant différentes périodes. Les concentrations utilisées ont démontré une inhibition remarquable de la synthèse d'ADN. Mais l'effet des deux substances sur le nombre de cellules synthétisant de l'ADN n'est pas identique.

Aussi l'effet des deux agents sur la synthèse d'ARN et de protéine est différent qualitativement.

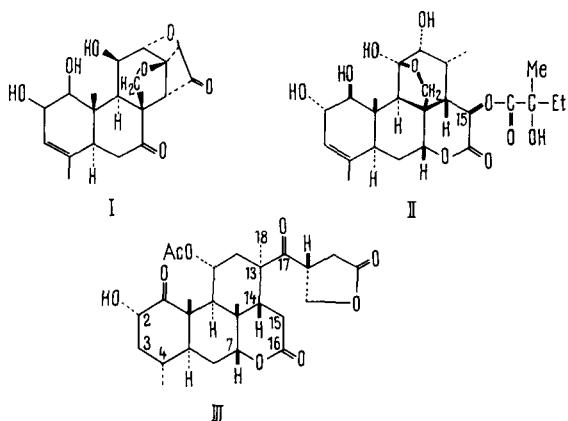
S. BOSE, B. P. GOTHSKAR,
and K. J. RANADIVE

Indian Cancer Research Centre, Bombay 12 (India),
December 10, 1965.

¹⁴ The authors are grateful to Dr. G. R. GALE, Veterans Administration Hospital, Durham, N.C., USA, for a generous gift of hydroxyurea, and to the colleagues at the Tissue Culture Laboratory of the Centre for their cooperation. They are also grateful to Dr. (Mrs.) S. V. BHIDE for providing a 'résumé' of the work in French.

Sur la biosynthèse des constituants amers des Simarubacées

Au cours des dernières années, de nombreux constituants amers ont été isolés à partir de différentes espèces de Simarubacées. Ils possèdent des caractères structuraux communs et forment une nouvelle famille de corps naturels. Les structures des membres de cette famille établies jusqu'à ce jour font apparaître trois squelettes de base différents, en C_{19} , C_{20} et C_{25} , représentés respectivement par la *samaderine C* (I)¹, la *glaucarubine* (II)² et le *simarolide* (III)³:

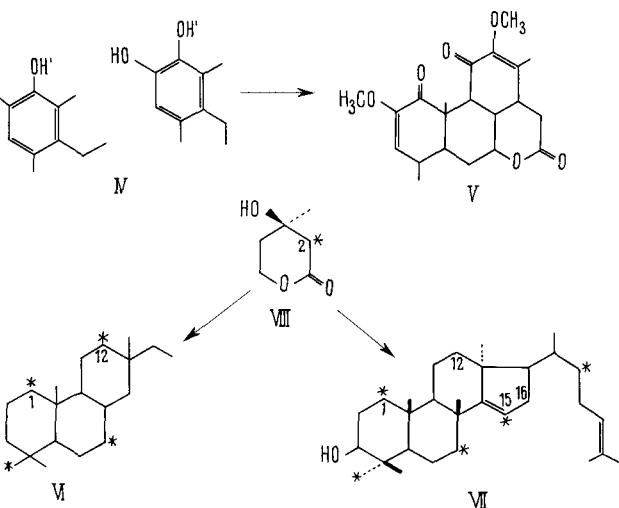


La similitude structurale évidente des différents constituants amers des Simarubacées conduit à envisager un même mode de biogénèse pour tous les représentants de cette famille.

Après avoir déterminé en 1962 la structure de la *quassine* (V), VALENTA et al.⁴ ont envisagé pour ce composé deux voies de biosynthèse: l'une mettant en jeu un couplage oxydatif de deux unités phénoliques en C_{10} , tel que (IV); l'autre postulant le réarrangement d'un diterpène du type *pimarane* (VI).

Plus récemment une troisième hypothèse a été proposée^{5,6}: le précurseur biogénétique des constituants amers des Simarubacées serait — comme dans le cas des «triterpénoides» en C_{26} du groupe de la limonine⁶ — un triterpène tétracyclique du type *apoeuphol* (VII) qui, par dégradation oxydative plus ou moins poussée, conduirait

aux composés en C_{25} , C_{20} et C_{19} . Cette hypothèse est étayée par l'identité de la stéréochimie de ces substances et de celle du précurseur postulé.



Nous rapportons dans la présente note les premiers résultats d'une étude expérimentale de ce problème.

Après incorporation de la lactone DL-[2- 14 C] mévalonique (VIII) dans de jeunes pousses de *Simaruba glauca*⁷,

¹ J. ZYLBER et J. POLONSKY, Bull. Soc. chim. Fr. 2016 (1964).

² J. POLONSKY, CL. FOUCHEY et A. GAUDEMER, Bull. Soc. chim. Fr. 1813 et 1827 (1964). — G. KARTHA et D. J. HAAS, J. Am. chem. Soc. 86, 3630 (1964).

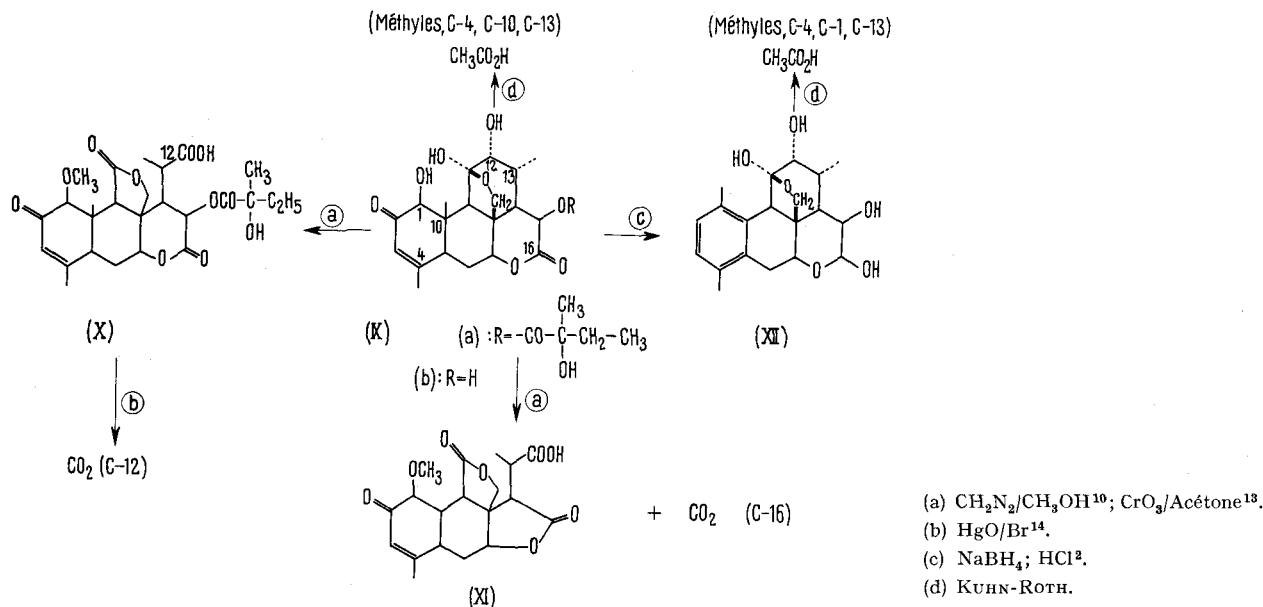
³ J. POLONSKY, Proc. chem. Soc. 292 (1964). — W. A. C. BROWN et G. A. SIM, Proc. chem. Soc. 293 (1964).

⁴ Z. VALENTA, A. H. GRAY, D. E. ORR, S. PAPADOPOULOS et C. PODERSA, Tetrahedron 18, 1433 (1962).

⁵ J. B. SON BREDENBERG, Chem. Ind. 73 (1964). — D. L. DREYER, Experientia 20, 297 (1964).

⁶ 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. SCHAFNER, S. STERNHELL, J. F. TEMPLETON et S. TOBINAGA, Experientia 16, 41 (1960).

⁷ L'administration d'acide DL-[2- 14 C] mévalonique à de jeunes pousses d'*Ailanthus altissima* n'a conduit qu'à une faible incorporation (0.005% d'incorporation dans l'ailanthone¹¹ et la chaparinone¹¹).



nous avons isolé trois constituants radioactifs: la *glaucarubinone*⁸ (IXa)⁹ (0,04% d'incorporation; $2,64 \cdot 10^6$ d.p.m./mM), la *glaucarubolone* (IXb)^{9,10} (0,05% d'incorporation; $1,94 \cdot 10^6$ d.p.m./mM) et un composé F. = 225 à 230°, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (0,02% d'incorporation; $8,1 \cdot 10^5$ d.p.m. pour mM); ce dernier, supposé être l'hydroxy-15 ailanthone¹¹, est un nouveau constituant amer.

Afin de localiser la radioactivité, nous avons dégradé la glaucarubinone (IXa) et la glaucarubolone (IXb) radioactives selon les réactions présentées dans le schéma. Les valeurs de radioactivité obtenues sont consignées dans le tableau.

Ces valeurs indiquent en particulier que tous les groupes méthyles ainsi que les carbones C-4, C-10, C-12, C-13 et C-16 sont dépourvus de radioactivité. Par contre, la comparaison de deux échantillons d'acide acétique provenant de (IXb) et de (XII) montre que le carbone C-1 dérive spécifiquement de l'acide [$2-^{14}\text{C}$] mévalonique.

Ces résultats, notamment l'absence de radioactivité dans le carbone 12, excluent la nature diterpénique des constituants amers des Simarubacées (voir astérisques formule VI); ils sont, par contre, en faveur de l'origine triterpénique de ces composés (voir astérisques formule

VII). De plus, dans le cadre de cette dernière hypothèse, on doit admettre que le passage du précurseur en C_{30} aux composés des Simarubacées se fait, entre autre, par perte du méthyle α -équatorial en C-4 qui, contrairement au méthyle β -axial, est censé porter la radioactivité¹².

Il convient par ailleurs de souligner que l'acide hydroxy-2 méthyl-2 butyrique qui estérifie l'hydroxyle en C-15 de la glaucarubinone (IXa) n'est pas radioactif en dépit de la structure isopentanique de son squelette carboné¹³.

Summary. The biosynthesis of glaucarubinone (IXa) and glaucarubolone (IXb), the bitter constituents of *Simarouba glauca* (Simaroubaceae), has been investigated with the help of [$2-^{14}\text{C}$] mevalonic acid lactone. The results so far obtained are consistent with the scheme involving a tetracyclic triterpene of the apoc euphol type as a precursor of these bitter substances.

JACQUELINE MORON, JANINE RONDEST
et JUDITH POLONSKY¹⁶

*Institut de Chimie des Substances Naturelles,
C.N.R.S., Gif-sur-Yvette, Essonne (France),
6 avril 1966.*

Glaucarubinone (IXa)	100 ^a
Acide (X)	102
BaCO_3 (C-12)	1,2
Glaucarubolone (IXb)	100
Acide (XI)	105
BaCO_3 (C-16)	0,3
Acétate de sodium (à partir de IXb)	2
Dihydroglaucanol (XII)	100
Acétate de sodium (à partir de XII)	24 ^b

^a Les mesures ont été effectuées sur un «Gas flow counter - Nuclear Chicago, modèle C115» et sur un compteur à scintillation «Nuclear Chicago, modèle 725». Les valeurs sont exprimées en % de l'activité totale. L'erreur relative est estimée à moins de 5%. ^b Cette valeur est inférieure à celle (33%) prévue dans le cas où trois atomes radioactifs seraient présents dans la molécule; ceci reflète probablement une oxydation préférentielle des méthyles lors de la réaction de KUHN-ROTH.

⁸ Ce composé semble être le constituant amer majeur de ces jeunes plantules alors que les graines de *Simaruba glauca* contiennent principalement de la glaucarubine.

⁹ A. GAUDEMÉR ET J. L. POLONSKY, *Phytochemistry* 4, 149 (1965).

¹⁰ J. POLONSKY ET N. BOURGUIGNON-ZYBLER, *Bull. Soc. chim. Fr.* 2793 (1965).

¹¹ J. POLONSKY ET J. L. FOURREY, *Tetrahedron Letters* 3983 (1964). - C. G. CASINOVÍ, P. CECCHERELLI ET V. BELLAVITA, *Tetrahedron Letters* 3991 (1964).

¹² D. ARIGONI, dans *Ciba Symposium on Terpene and Sterol Biosynthesis* (Churchill, London 1959), p. 244.

¹³ K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. H. R. JONES ET B. C. C. WEEDON, *J. chem. Soc.* 39 (1946).

¹⁴ J. A. DAVIES, J. HÉRYNK, S. CARROLL, J. BUNDZ ET D. JOHNSON, *J. org. Chem.* 30, 415 (1965).

¹⁵ Nous remercions vivement Monsieur le Professeur E. LEDERER de l'intérêt témoigné à ce travail. - Nous adressons nos vifs remerciements à Monsieur B. KRUOFF (Merck and Co., USA) et à Monsieur FRANCISCO DE SOLA (El Salvador) d'avoir bien voulu nous procurer les graines de *Simaruba glauca*.

¹⁶ Avec la collaboration technique de Mlle A. MERRIEN.