

LE DIPTÉROCARPOL—I PRÉPARATION DE LA 8,14-DIMÉTHYL 18-NOR-TESTOSTÉRONE

PIERRE CRABBÉ,* GUY OURISSON et TAKEYOSHI TAKAHASHI†
Institut de Chimie, 2, rue Goethe, Strasbourg

(Received 17 November 1957)

Résumé—Les sécrétions de 4 espèces de *Dipterocarpus* Viêt-Namiens ont fourni un triterpène tétracyclique, identifié au diptérocarpol de van Itallie et à l'hydroxy-dammarénone-II (I) de Mills. Le diptérocarpol est dégradé (chaîne latérale) et modifié (cycle A) en un analogue de la testostérone (XXX). Sa stéréochimie est discutée.

Abstract—A tetracyclic triterpene has been isolated from the oleoresins of four *Dipterocarpus* species. It has been identified with van Itallie's dipterocepal and Mills' hydroxy-dammarenone-II (I). The side chain of dipterocepal has been degraded to the methyl ketone (VII, R = H, by three different methods. Trifluoroperacetic acid converted the ketone into the 17-acetate (XXII, R = H, R' = Ac), and ring A has then been modified by a classical method to a pharmacologically inactive analogue of testosterone (XXX, R = H). The stereochemistry of dipterocepal is discussed.

LA famille des *Dipterocarpaceae* comprend de nombreuses espèces arborescentes du Sud-Est asiatique, caractérisées du point de vue phytochimique par l'abondance de leurs sécrétions oléorésineuses ou résineuses. Certaines de ces sécrétions ont, ou ont eu, une certaine importance économique: bornéol de *Dryobalanops*, résines Dammar de *Hopea* et *Shorea*, baumes de gurjun de *Dipterocarpus*.¹

Nous devons à Messieurs L. Cosserat, P. Maurand puis Luong-Si Chuong† des échantillons de baumes de gurjun provenant d'arbres bien identifiés: *Dipterocarpus Dyeri*, *D. alatus*, *D. intricatus* et *D. artocarpifolius*. Ces baumes se présentent sous forme d'huiles visqueuses laissant peu à peu précipiter un sédiment solide incolore aisément isolable. Le travail dont nous rendons compte ici est consacré d'une part à l'identification du constituant principal de ce sédiment solide, le diptérocarpol, et d'autre part à son utilisation pour une synthèse d'un analogue de la testostérone. L'étude de la fraction liquide est actuellement en cours.

ISOLEMENT ET CARACTÉRISATION DU DIPTÉROCARPOL

Le sédiment solide des quatre espèces de *Dipterocarpus* étudiées comprend une petite quantité de produits amorphes peu solubles ('résènes' polymérisés; cf. l'emploi local du baume de gurjun comme huile siccative), et un constituant cristallin quasi-exclusif, aisément purifié par cristallisation.

Les constantes physiques de ce produit, sa composition et son origine, ne laissent aucun doute sur son identité avec le "diptérocapol" isolé par van Itallie d'une

* Boursier post-doctoral du CNRS (1956) et de l'IRSA (1957).

† En congé de la Faculté des Sciences de Tokyo; boursier post-doctoral de l'ARS (1956).

‡ Notre attention a initialement été attirée sur l'intérêt des sécrétions de *Dipterocarpus* par Monsieur L. Cosserat, Chef de Travaux à la Faculté des Sciences de Saigon, qui a participé aux premiers travaux d'isolement. Nous lui exprimons ici toute notre reconnaissance, ainsi qu'à Messieurs P. Maurand et Luong-Si Chuong, Chefs du Service des Recherches Forestières du Viêt-Nam, qui nous ont obligeamment procuré les échantillons utilisés dans ce travail.

¹ A. Tschirch et E. Stock, *Die Harze* (3ème Ed.) Vol. II, pp. 388-467. Borntraeger, Berlin (1935).

sécrétion de *Dipterocarpus Hasseltii* (ou *trinervis*).² Cette identification est confirmée par les constantes physiques et la composition d'une trinor-lactone (II) déjà obtenue par van Itallie (Tableau 1). La masse moléculaire a été aimablement déterminée par Monsieur D. Rogers (Cardiff) par radiocristallographie: 438 ($C_{30}H_{50}O_2 = 442,70$) [cryoscopie dans le benzène: 433²].

TABLEAU 1

	Diptérocarpol (Réf. 2)	Produit de <i>Dipterocarpus</i> (cf. Partie Exp.)
Point de fusion	134–135°	135–136°
Pouvoir rotatoire	$[\alpha]_D + 64,6^\circ$ (Chf)	$[\alpha]_D + 65^\circ$ (Chf)
Formule brute	$C_{27}H_{46}O_2$	$C_{30}H_{50}O_2$
		Trinor-lactone (II)
Point de fusion	183–184°	183°
Pouvoir rotatoire	$[\alpha]_D + 71^\circ$ (Chf)	$[\alpha]_D + 69^\circ$ (Chf)
Formule brute	" $C_{27}H_{44}O_3$ "	$C_{27}H_{44}O_3$

Une analyse fonctionnelle classique montre la présence dans le diptérocarpol d'une fonction *cétone* dans un cycle à six chaînons au moins ou dans une chaîne, d'une *double-liaison* trisubstituée et d'un *hydroxyle* tertiaire. Il en résulte pour le squelette carboné un système *tétracyclique*, suggérant évidemment la nature *triterpéique* du produit. Une étude préliminaire ne nous avait pas permis de déterminer la structure du diptérocarpol, mais nous avons du moins amenés à retenir une hypothèse de travail raisonnable, (I); nous ne décrirons pas séparément cette étude dont la plus grande partie est utilisée par la suite, la formule (I) ayant été effectivement prouvée par Mills³ comme étant celle de l'un des constituants des résines Dammar commerciales, l'"hydroxy-dammarénone-II".* Une comparaison directe avec des échantillons de ce produit et de sa trinor-lactone de coupure (II), aimablement fournis par Monsieur J. S. Mills, a confirmé cette identification.

Enfin, presque simultanément, le diptérocarpol a aussi été retrouvé par Godson

* Les résines Dammar contiennent notamment, en plus de constituants acides et de produits pentacycliques, les dérivés 3 β -hydroxylés et 3-cétioniques des séries 20 α - et 20 β -hydroxylées (séries dites "I" et "II") et de la série 20(21)-éthyénique, correspondant au squelette (I). Ces corps, isolés par Mills et Werner de résines Dammar commerciales, ont été retrouvés par Monsieur J. S. Mills par chromatographie sur papier, dans des échantillons de Dammar de *Hoprea odorata* et *Shorea vulgaris* que nous avons fournis Monsieur P. Maurand; leur composition est très voisine de celle des échantillons commerciaux.

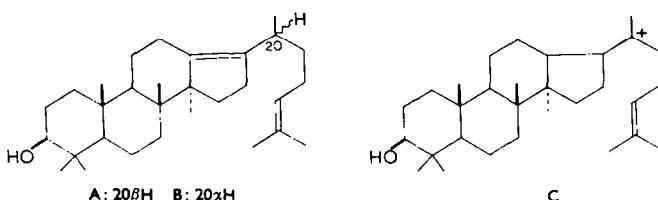
^a L. van Itallie, *Arch. Pharm.* 250, 204 (1912).

^b J. S. Mills et A. E. A. Werner, *J. Chem. Soc.* 3132 (1955); ^b J. S. Mills, *Ibid.* 2196 (1956).

et al.⁴ dans le bois de *Dipterocarpus Lowii* et de deux autres *Dipterocarpus* non identifiés.

Le diptérocarpol est donc un constituant commun de nombreuses espèces de *Dipterocarpaceae*; son isolement est évidemment facilité quand il se sépare spontanément à l'état presque pur, comme dans les espèces de *Dipterocarpus* que nous avons étudiées.

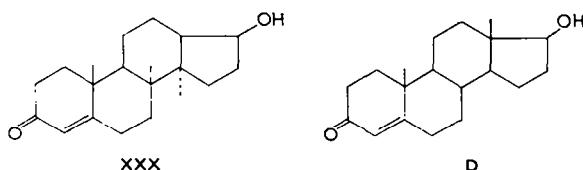
Sa structure, bâtie sur le même squelette que celles de l'*isoeuphol* (A) et de l'*iso-tirucallol* (B), présente un intérêt exceptionnel du fait que l'ion carbonium correspondant en C-20 (C)† avait été explicitement postulé par Ruzicka^{5a} comme le premier intermédiaire tétracyclique dans la biogénèse de l'euphol et de nombreux autres triterpènes tétra- et pentacycliques, à partir du squalène. C'était d'ailleurs une des raisons qui nous avaient fait retenir l'hypothèse de travail (I).



La facilité d'obtention de quantités assez importantes de diptérocarpol nous a alors permis d'envisager son utilisation pour la préparation d'analogues d'hormones stéroïdes⁶, ayant le *même* squelette tétracyclique et la *même* stéréochimie (voir plus bas), mais dont les hydrogènes angulaires en 8 et 14 seraient remplacés par des groupes méthyles, et le groupe méthyle en 13 (C-18) par un hydrogène. Nous décrivons ici la préparation, en une quinzaine d'étapes à partir du diptérocarpol, de l'analogue (XXX, R = H) de la testostérone (D). Cette préparation exige:

- (i) la dégradation de la chaîne latérale du diptérocarpol
 - (ii) la modification du cycle A.

Les méthodes utilisées pour ces transformations suivent des voies pour la plupart déjà explorées dans d'autres séries.



Dégradations de la chaîne latérale du diptérocarpol

Le projet que nous avons retenu utilise, comme point de départ pour des dégradations plus profondes, la méthyl-cétone (VII, R = H), déjà décrite par Mills.^{3b} Ce dernier l'avait obtenue, comme le montre le Tableau 2, en mélange environ 1:1 avec la 21-nor 20-cétone (VIII). La séparation des acétates de ces deux cétones exige une

[†] Numérotage correspondant à la nomenclature systématique utilisée dans la partie expérimentale.
⁴ D. H. Godson, F. E. King et T. J. King, *Chem. & Ind.* 190 (1956).

^a L. Ruzicka, *Experientia* **9**, 357 (1953); ^b A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger et D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1890 (1955).

⁶ On trouvera des listes des modifications apportées aux hormones stéroïdes dans *Ann. Rep.* **52**, 209 (1955); *Ibid.* **53**, 223 (1956).

chromatographie soignée, et ni Mills ni nous-mêmes n'avons pu la réaliser complètement sur 100 fois le poids d'alumine. Nous avons donc essayé d'obtenir des quantités suffisantes de la méthyl-cétone (VII) pure par deux autres voies: l'une facilitant la séparation des deux produits cétoniques formés, l'autre assurant la formation exclusive du produit désiré.

Dans la première de ces voies (Tableau 2), la trinor-lactone (II) est réduite par

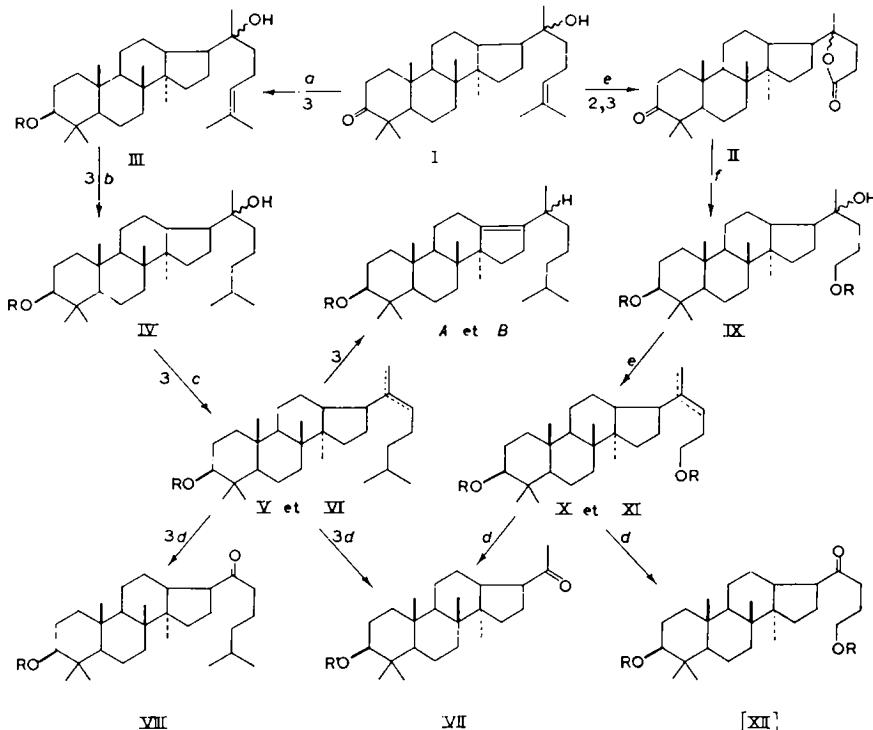


TABLEAU 2. RÉACTIFS UTILISÉS

<i>a:</i> BH_4K , Di, H_2O	<i>d:</i> O_3 , AcOH
<i>b:</i> H_2 , Pd, Di	<i>e:</i> CrO_3 , AcOH
<i>c:</i> POCl_3 , Py, Bz	<i>f:</i> LiAlH_4 , THF

l'hydrure de lithium et d'aluminium en $3\beta,20\xi,24$ -triol (IX, $R = H$). Le 3,24-diacétate de ce triol (IX, $R = \text{Ac}$) est déshydraté par l'oxychlorure de phosphore et la pyridine, et le mélange d'oléfines (X + XI, $R = \text{Ac}$) est ozonisé pour donner la méthyl-cétone (VII, $R = \text{Ac}$), et la 20-cétone (XII, $R = \text{Ac}$) qui, en tant que diacétate, est facilement éliminée par chromatographie parce que plus fortement adsorbée. Le rendement en méthyl-cétone (VII) est cependant très peu satisfaisant.

La dernière voie de dégradation de la chaîne latérale (Tableau 3) fait appel à la trinor-lactone (XIII, $R = \text{Ac}$)^{3a} qui est dégradée comme une lactone analogue obtenue comme sous-produit de l'oxydation chromique du 5,6-dibromure de l'acétate de

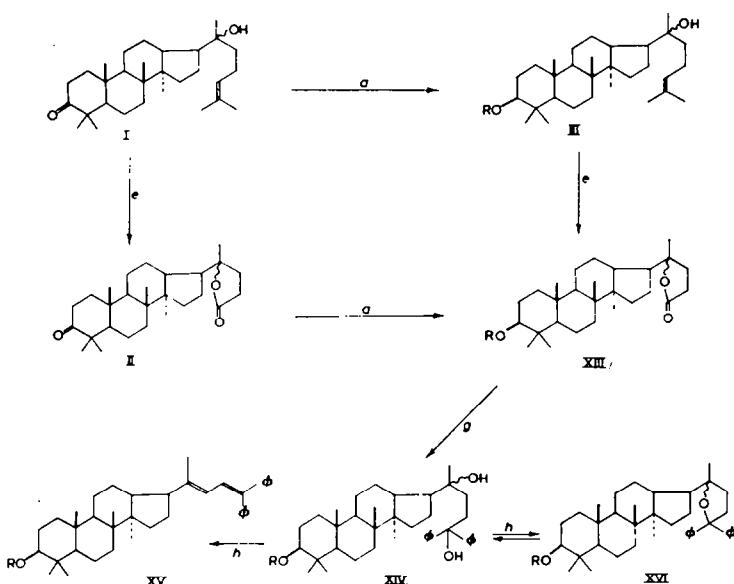


TABLEAU 3. RÉACTIFS UTILISÉS

<i>a:</i> BH_4K , Di, H_2O	<i>g:</i> $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, Et_2O , Bz
<i>e:</i> CrO_3 , AcOH	<i>h:</i> $p\text{-TsOH}$, AcOH

cholestérol.⁷ Le bromure de phényl-magnésium conduit au triol (XIV, $R = H$). Le 3-acétate correspondant (XIV, $R = \text{Ac}$) est déshydraté en milieu acide pour donner le dérivé diphenyl-butadiénique (XV, $R = \text{Ac}$), dont l'oxydation chromique donne la méthyl-cétone (VII). L'étape critique est ici la déshydratation. Un premier essai encourageant avec l'acide oxalique ne put ensuite être reproduit. Un excellent rendement est par contre obtenu avec l'acide *p*-toluène-sulfonique dans l'acide acétique, à 80°, en suivant au spectrophotomètre le développement de la bande d'absorption du chromophore diphenyl-butadiénique.

Les acides faibles conduisent de préférence à la déshydratation du diol (XIV, $R = \text{Ac}$) en dérivé tétrahydrofurannique (XVI, $R = \text{Ac}$).^{7d} Cette déshydratation est extraordinairement aisée: elle est par exemple quantitative, en quelques minutes à 20°, par action de bichromate de sodium dans l'acide acétique, sur une solution du diol (essai de formation d'un ester chromique¹⁸). Le dérivé tétrahydrofurannique est

^{7a}K. Miescher et W. H. Fischer, *Helv. Chim. Acta* **22**, 155 (1939); W. L. C. Veer et St. Goldschmidt, *Rec. Trav. Chim.* **66**, 75 (1947); ^bJ. R. Billeter et K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1409 (1947); cf. aussi: G. I. Kiprianov et L. N. Volobel'ski, *Ukrain. khim. zh.* **20**, 664 (1954); T. A. Favorskaia et N. P. Rbiova, *Zh. obshch. khim.* **26**, 423 (1956).

⁸L. F. Fieser et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1152 (1953).

aussi toujours obtenu comme sous-produit de la déshydratation par l'acide *p*-toluène-sulfonique; il peut être transformé lentement par ce réactif en dérivé diphenyl-butadiénique.

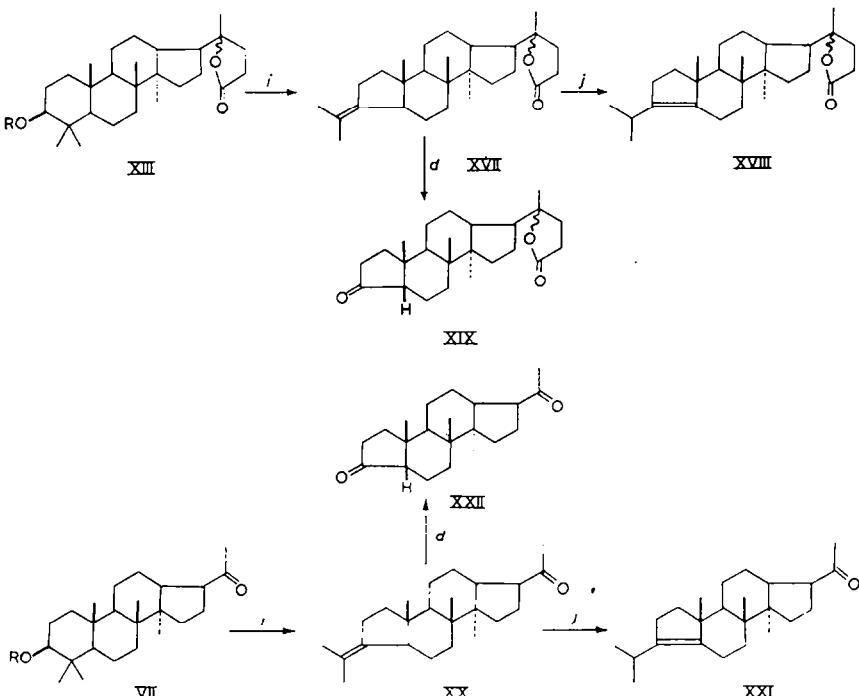
La dégradation de la chaîne latérale du diptérocarpol est complétée par coupure de la méthyl-cétone par l'acide trifluoroperacétique en présence de phosphate disodique.⁹ Le milieu est suffisamment peu acide pour permettre d'effectuer la réaction, avec un excellent rendement, sur la 3-hydroxy méthyl-cétone (VII, R = H; Tableau 4).

TABLEAU 4. RÉACTIFS UTILISÉS

d: O₃, AcOH i: PCl₅, Bz j: ClH, Chf

Le 3-hydroxy 17-acétate (XXIII, R = H, R' = Ac) ainsi obtenu est directement utilisable pour les modifications prévues du cycle A, une protection de la fonction en 17 étant automatiquement réalisée. Pas plus qu'en série stéroïde avec l'acide perbenzoïque,¹⁰ nous n'avons observé d'attaque en 21 sur la méthyl-cétone; mais il faut insister sur la rapidité de la réaction avec l'acide trifluoroperacétique, alors que l'acide perbenzoïque exige plusieurs jours à 30° pour donner le même résultat.

Modifications du cycle A



Nous décrivons dans la Partie Expérimentale, et avons résumés dans le Tableau 4, quelques réactions-pilotes effectuées sur le cycle A de la lactone (XIII) et de la méthyl-cétone (VII) avant leur utilisation avec l'acétate (XXII), décrite dans le Tableau 5.

⁹ W. D. Emmons et A. S. Pagano, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 2287 (1955); W. F. Sager et A. Duckworth, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 188 (1955).

¹⁰ L. H. Sarett, *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 2899 (1947).

Pour éliminer le groupe *gem*-diméthyle en 4, et introduire le système 3-cétone α,β -éthylénique caractéristique des hormones stéroïdes, nous avons suivi la méthode

TABLEAU 5. RÉACTIFS UTILISÉS

<i>d</i> :	O ₃ , AcOH	<i>l</i> :	CH ₃ MgI, Bz
<i>i</i> :	PCl ₅ , Bz	<i>m</i> :	OsO ₄ , Py; LiAlH ₄ , Et ₂ O
<i>j</i> :	ClH, Chf	<i>n</i> :	Pb(OAc) ₄ , AcOH
<i>k</i> :	CF ₃ CO ₂ H, CH ₂ Cl ₂	<i>o</i> :	KOH, EtOH

décrise par l'Ecole de Zürich,¹¹ et aussi utilisée par Barton *et al.*,¹² dans la série du lanostérol.

Le dérivé isopropylidénique (XXIV, R = Ac), obtenu par action du pentachlorure de phosphore dans le benzène, avec *barbotage* d'azote¹³ donne par ozonisation la A-nor 3-cétone (XXV, R = Ac). L'iodure de méthyl-magnésium dans le benzène* conduit, après acétylation, au méthyl-carbinol (XXVI, R = Ac). La déshydratation de ce dernier, en dérivé 3(5)-éthylénique (XXVII, R = Ac), suivie par polarimétrie, est rapide et quantitative par action de gaz chlorhydrique sur une solution chloroformique de l'alcool tertiaire. Cette méthode est certainement préférable au chauffage avec de la terre à foulon activée, précédemment utilisé;^{11,12} elle est comparable à une autre déshydratation globalement *cis*, celle des dérivés 14 β -hydroxylés en 8(14)-énes par l'acide chlorhydrique à froid.^{14†} Le dérivé 3 α -chloré, intermédiaire probable de cette déshydratation, n'a pas été isolé.

Le composé 3(5)-éthylénique (XXVII, R = Ac) est ensuite osmylé, et réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium¹⁵ en triol (XXVIII, R = H). La coupure de ce triol par le tétracétate de plomb donne la dicétone (XXIX), non isolée, dont la cétolisation en milieu alcalin est spontanément suivie de déshydratation. En contrôlant la réaction spectrophotométriquement, on obtient ainsi la 8,14-diméthyl 18-nor-testostérone (XXX) désirée.

Essais pharmacologiques

Des essais pharmacologiques ont été aimablement effectués sous la direction du Dr. Overbeek (N. V. Organon, Oss, Hollande). Alors que le dérivé du lanostérol (E) possède, d'après Barnes¹⁶ une activité progestative notable, son analogue de la série du diptérocarpol (VII, R = H), qui n'en diffère que par l'échange d'un groupe méthyle et d'un hydrogène de 13 en 8, et inversement, s'est révélé inactif dans le test de clauberg. De même, l'analogue (XXX, R = H) de la testostérone n'a manifesté aucune activité androgénique ni anabolique, dans le test de Herschberger. Cette observation est assez inattendue, par suite de l'activité observée dans d'autres analogues de la testostérone, modifiés par perte ou gain de groupes méthyles, angulaires ou non.⁶ Une "explication" simple de cette inactivité serait que la stéréochimie du produit final ne corresponde pas à celle de la testostérone. Nous devons donc discuter cette possibilité.

* Avec l'iodure de méthyl-magnésium dans l'éther ou le méthyl-lithium dans le tétrahydrofurane, aucune réaction n'a eu lieu, sans doute par suite des exigences stériques plus grandes des réactifs solvatés.

† Nous remercions Monsieur O. Schindler (Bâle) d'avoir attiré notre attention sur cette analogie.

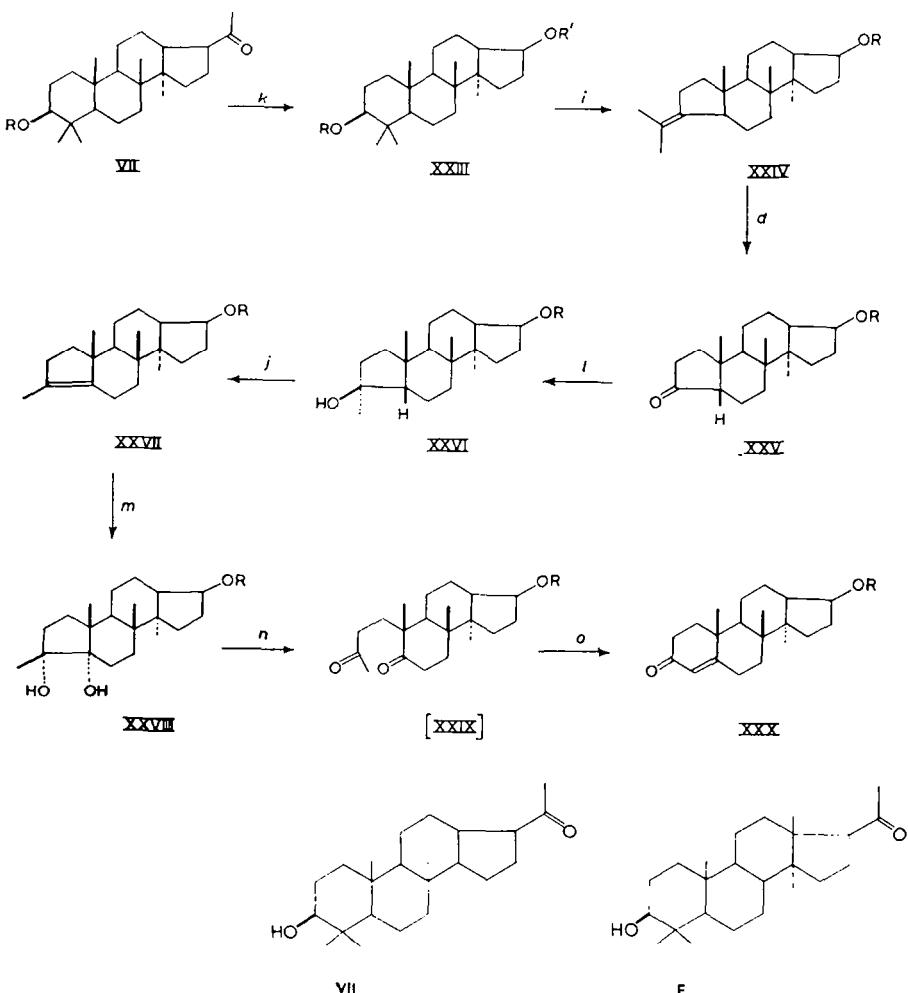
^{11a} W. Voser, D. E. White, H. Heusser, O. Jeger et L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 35, 830 (1952);

¹² W. Voser, H. Heusser, O. Jeger et L. Ruzicka, *Ibid.* 36, 299 (1953).

¹³ D. H. R. Barton, D. A. J. Ives et B. R. Thomas, *J. Chem. Soc.* 903 (1954).

¹⁴ J. B. Barbour, W. A. Lourens, F. L. Warren et K. H. Watling, *J. Chem. Soc.* 2194 (1956).

¹⁴ S. Smith, *J. Chem. Soc.* 354 (1936); H. M. E. Cardwell et S. Smith, *Ibid.* 2012 (1954).



Aspects stéréochimiques

La stéréochimie de notre analogue de la testostérone est nécessairement la *même* que celle du diptérocarpol en 8, 9, 10, 13 et 14, positions dont la configuration n'a pu être affectée à aucune étape. En 8, 9, 10 et 14, cette stéréochimie est définie (8β , 9α , 10β , 14α) par la conversion du diptérocarpol en *iso*euphénotol et *iso*tirucallénol par Mills^{3d} (Cf. Tableau 1).

La configuration de C-13 est liée à celle de C-17 comme nous le montrerons maintenant.

L'orientation du groupe -OH en 17 est la même que celle du groupe -CO-CH₃ en 17 de la méthyl-cétone (VII), et que celle du groupe -CO-C₆H₁₃ de la 20-cétone (VIII) qui nous a aussi conduits au même dérivé 3 β ,17-dihydroxy (XII, R = R' = H); en effet, la coupure des cétones par les peracides se fait avec rétention de configuration.^{16*}

* En toute rigueur, ceci n'est assuré que si la cétone traitée n'est pas épimérisée *avant* la coupure. Ici, le milieu est peu acide, et les cétones de départ sont les épimères *stables*.

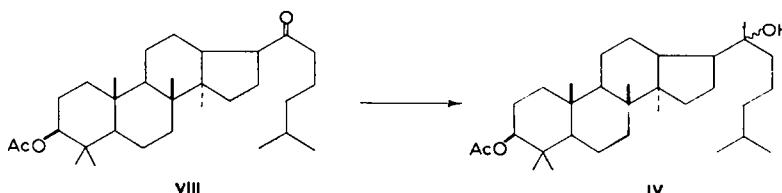
¹⁶ C. S. Barnes, *Austr. J. Chem.* 9, 228 (1956).

¹⁸ R. B. Turner, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 878 (1950).

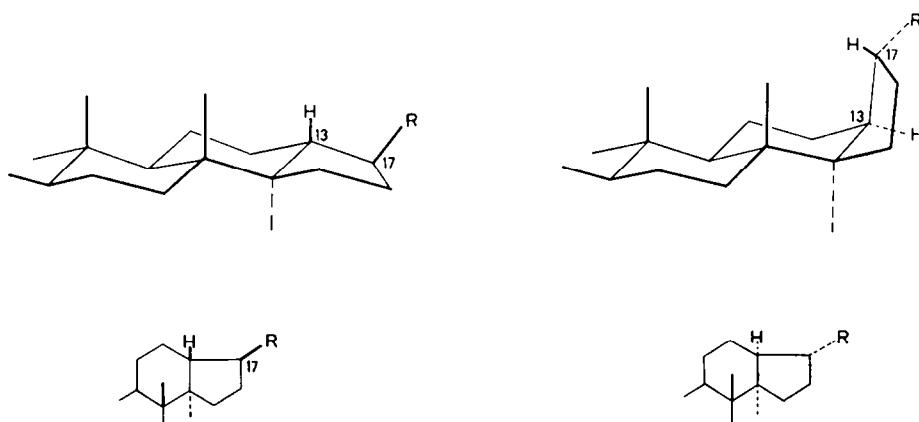
La configuration en 17 de la méthyl-cétone (VII) et de la nor-cétone (VIII) est par ailleurs:

d'une part la configuration *stable* (ceci avait déjà été montré par Mills)

d'autre part *la même* que celle du diptérocarpol; par action de l'iodure de méthyl-magnésium sur la nor-cétone (VIII), nous avons en effet obtenu un mélange d'alcools tertiaires, duquel nous avons pu isoler pur le composé (IV), déjà obtenu à partir du diptérocarpol:



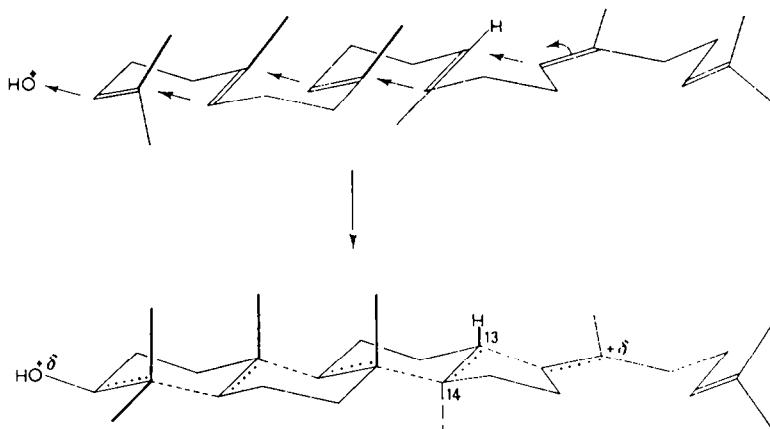
Une étude de modèles moléculaires confirme l'impression se dégageant des représentations graphiques conventionnelles: *deux* arrangements stéréochimiques en 13 et 17 sont compatibles avec ces données: (F), qui correspond à la stéréochimie de la testostérone (13β , 17α H) et (G), qui en est épimère en 13 et 17.



Nous espérons présenter plus tard les éléments d'une décision définitive entre ces deux possibilités; un argument rend cependant dès maintenant seule probable la structure (F), dont la stéréochimie est "correcte."

En effet, l'orientation 13β H est une conséquence *nécessaire* du mécanisme hypothétique de biogénèse proposé par Eschenmoser *et al.*,^{5b} dont toutes les conséquences et toutes les prédictions ont jusqu'ici été vérifiées par l'expérience. La cyclisation par addition anti-parallèle sur les doubles liaisons d'un squalène tout-*trans*, replié en une succession de quasi-cycles, implique une orientation relative *trans* des groupes angulaires en 14 (α -CH₃) et 13 (donc β -H). Cette orientation ne dépend pas (contrairement à la configuration en 17) de la *conformation* du quasi-cycle D lors de la cyclisation, mais uniquement de la nature, supposée tout-*trans*, du squalène admis comme précurseur. Le rôle du squalène tout-*trans* n'a toutefois pas encore été démontré pour la biosynthèse des triterpènes, mais seulement pour celle des stéroïdes, par l'intermédiaire du lanostérol.

Des deux arrangements, (F) et (G), chimiquement valables pour le diptérocarpol et pour notre analogue de la testostérone, seul le premier semble donc conciliable avec les hypothèses biogénétiques. Si cette conclusion est confirmée par la suite, et nous nous employons actuellement à la vérifier, l'inactivité physiologique des dérivés du diptérocarpol constituera un problème en soi, dont la discussion est prématurée.



Ce travail a bénéficié d'une généreuse subvention de N.V. Organon (Oss, Hollande), dont nous remercions ici la Direction. Nous remercions aussi pour des discussions et des suggestions utiles MM. C. Djerassi (Detroit), R. Dulou (Paris), W. Klyne (Londres), O. Schindler (Bâle), St. Szpilfogel et D. A. van Dorp (Oss).

PARTIE EXPÉIMENTALE

Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire de Microanalyse de l'Ecole Normale Supérieure, sauf celles indiquées L.L., dues au Laboratoire de Microanalyse de la Faculté des Sciences de Lyon.

Les rotations ont été mesurées à 18–22° avec un tube de 1 dm, pour la raie jaune du mercure (5791 Å); elles sont arrondies au degré le plus proche, et sont considérées comme précises à $\pm 2\text{--}3^\circ$ pour une concentration c env. = 1.

Les points de fusion ont été mesurés dans un capillaire de verre ordinaire, sauf ceux marqués (Kof.), appréciés au banc chauffant Kofler.

Les spectres I.R. ont été obtenus avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 21, grâce à l'obligeance de Monsieur Kopff (C.R.M., Strasbourg). Tous les composés purs obtenus ont été examinés en I.R.; les bandes fonctionnelles sont toutes en accord avec les structures indiquées, et ne sont indiquées ici que dans quelques cas importants.

Les spectres U.V. ont été déterminés avec un spectrophotomètre Unicam S.P. 500. (EtOH = Ethanol à 95%; CH = cyclohexane).

Nous remercions Monsieur R. Lichtenberger, Directeur du Centre de Recherches de la Société d'Electrochimie, d'Electrométallurgie et des Usines Électriques d'Ugine.

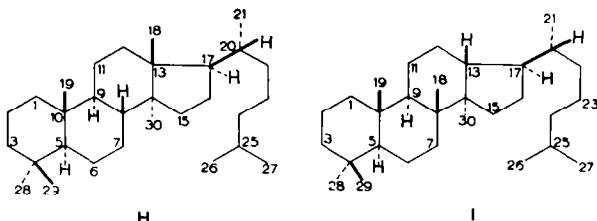
qui nous a aimablement procuré l'acide trifluoracétique et le peroxyde d'hydrogène à 85% utilisés.

Espèces étudiées. *Dipterocarpus alatus Roxb*, *D. artocarpifolius Pierre*, *D. intricatus Dyer*, et *D. Dyeri Pierre*. Ces identifications ont été indiquées par le Service des Recherches Forestières du Viêt-Nam, et confirmées à Strasbourg, pour *D. Dyeri*, sur échantillons de feuille, fruit et bois.

Origine des produits. Lieu de récolte: Station Expérimentale Forestière de Trang-Bom (Viêt Nam). Méthode: bénitier de hauteur 30 cm, largeur 25 cm, profondeur 20 cm, sans brûlage.* Dates de récolte: 26 Février 1955 au 8 Mars 1955, et 6 au 10 Août 1956. Dimension des arbres: circonférence à 1,30 m du sol: 2 à 3 mètres.

Remarque sur la nomenclature utilisée.

Une nomenclature systématique des dérivés du diptérocarpol pourrait utiliser comme squelette fondamental le *lanostane* (*H*), et le modifier en *8β*-méthyl-18-nor (17*αH*?) *lanostane* pour représenter (*I*) dont dérivent tous les composés décrits



ci dessous. C'est le système utilisé dans la Table de Pouvoir Rotatoire Naturel des Triterpènes, en préparation.¹⁷ Pour des raisons de commodité, nous utiliserons le système proposé par Mills,^{3b} en nommant "dammarane" le squelette (*I*), avec la numérotation indiquée ici. La configuration en 20 est inconnue; nous désignons par 20*ξ₂* celle des dérivés du diptérocarpol de la série dite II par Mills.

Isolation du diptérocarpol. A partir de l'oléorésine de *Dipterocarpus Dyeri*, une filtration sous vide est assez facile; à partir des autres oléorésines, elle ne peut être effectuée que par petites fractions, en renouvelant souvent le filtre. L'essorage par centrifugation est à prohiber, car le brassage d'air active la polymérisation de la fraction sesquiterpénique et colmate l'élément filtrant. Par contre il est commode de ne soumettre à la filtration que des culots concentrés par centrifugation de l'oléorésine. Le résidu de filtration est lavé sur filtre à la ligroïne ou à l'hexane. On le dissout dans le benzène, ce qui élimine les corps étrangers (fragments de bois, insectes nombreux: fourmis, petites abeilles) et une petite quantité de polymères (résènes?). On filtre sur alumine, éventuellement après traitement par une petite quantité de charbon actif, et le produit obtenu est recristallisé dans le méthanol ou l'éthanol. Le point de fusion des premiers cristaux obtenus (129,5–131°) peut être élevé jusqu'à 136° en deux recristallisations dans l'éthanol ou l'acétate d'éthyle.

Par triangulation systématique (éthanol ou acétate d'éthyle), ou par chromatographie soignée sur alumine (40–50 fois le poids de produit), on n'a pu obtenir aucune séparation; seul le diptérocarpol a été isolé.

* Dans la pratique locale, un brûlage est généralement utilisé pour activer la sécrétion; un échantillon obtenu avec brûlage a été étudié: le diptérocarpol en a été isolé sans difficultés supplémentaires.

¹⁷ Cf. pour les règles utilisées dans cette Table: S. Allard et G. Ourisson, *Tetrahedron*, 1, 277 (1957).

Diptérocarpol(20 ξ_2 -hydroxy 3-oxo dammara-23-ène) (I):

$F = 127^\circ$, se resolidifie, puis $F = 135\text{--}136^\circ$, pas de dépression avec un échantillon d'hydroxy-dammarénone-II fourni par M. J. S. Mills;

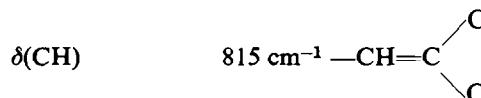
$[\alpha]_f + 65^\circ$ ($c = 3,7$; Chf); $[\alpha]_v + 87^\circ$; $[\alpha]_{\text{indigo}} + 152^\circ$

$C_{30}H_{50}O_2$ (442,70)	Calc. %	C: 81,39	H: 11,38	O: 7,23
	Trouvé	C: 81,38	H: 11,40	O: 7,43

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 290 m μ ($\epsilon = 32$)

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ 3620 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ 1695 cm^{-1}

$\delta(\text{CH}_2)$ 1420 cm⁻¹ [—CH₂—CO—] doublet 1370 cm⁻¹ [CMe₂]



Réaction avec le brome: décoloration immédiate avec dégagement de BrH.

Test au tétranitrométhane: jaune foncé.

2-4-Dinitrophénylhydrazone. Formée très facilement sous forme de gel, filtré et lavé à EtOH. Par refroidissement de la solution dans EtOH chaud, formation d'un précipité gélatinieux.

Après chromatographie sur alumine neutre Woelm, le produit élue au benzène donne encore des gels. Il est lavé sur filtre à l'éthanol, et séché sous vide.

$F = 162^\circ$ (Kof; déc.)

$C_{36}H_{54}O_5N_4$ (622,82): Calc. % N: 9,00

Trouvé N: 9.29

Semicarbazone. Formée très facilement; recristallisée dans Chf-EtOH. Aiguilles incolores.

$F = 206\text{--}207^\circ$ (Kof).

$C_{31}H_{53}O_3N_2$ (501, 75):	Calc. %	C: 74,50	H: 10,69	N: 8,41
	Trouvé	C: 74,34	H: 10,75	N: 8,41
		C: 74,64	H: 10,80	

Oximation. (dosage): 1 carbonyle.

Microhydrogénéation.

Pd 5% sur CO_3Ca , EtOH à 95%: 1 H_2 absorbé.

Pt d'Adams, AcOH: 2 H₂ absorbés

Essais d'acétylation

A froid, le mélange Ac₂O-Py est sans action.

Après ébullition de 18 heures, on isole un produit qui est filtré sur alumine (éther de pétrole) et cristallisé dans MeOH. Deux fractions sont obtenues.

La fraction la plus soluble donne difficilement des cristaux $F = 70\text{--}71^\circ$ identifiés par point de fusion mélangé à la "dammadiènone" naturelle de Mills; c'est le 3-oxo-dammar-20,24-diène.*

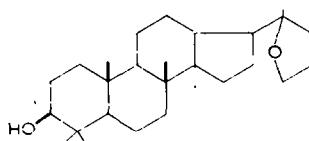
* Cf. l'"anhydro-diptérocarpol" de van Itallie,² obtenu par $\text{Ac}_2\text{O}-\text{AcONa}$: $F = 69-70^\circ$; C: 84,74; 84,20; H: 11,82; 11,36%.

La fraction la moins soluble donne facilement des cristaux $F = 96^\circ$ (Kof.) qui correspondent aussi à un produit déshydraté.

$C_{30}H_{48}O$ (424,68)	Calc. %	C: 84,84	H: 11,39
	Trouvé	C: 84,80	H: 11,24

Microhydrogénération (Pd sur CO_3Ca , $AcOEt$) $2H_2$ absorbés. C'est sans doute le 3-oxo dammara-20(22),24-diène.

Les spectres I.R. des produits $F = 71^\circ$ et $F = 96^\circ$ ne présentent pas de bande



$\nu(OH)$ ni d'autre bande $\nu(C=O)$ que celle (1695 cm^{-1}) du produit de départ. Le produit $F = 71^\circ$ présente une bande (peu nette) $\nu(C=C)$ vers 1640 cm^{-1} .

Oxydation du diptérocarpol par l'acide chromique.

Nous avons suivi un mode opératoire identique à celui de Mills et Werner,³ et isolé comme eux la cétone-lactone $C_{27}H_{42}O_3$ (II).

$F = 183^\circ$. Point de fusion mélangé avec l'échantillon de Mills: pas de dépression.

Réduction de la trinor-lactone (II) par l'hydrure de lithium et d'aluminium

On dissout, dans 500 ml de tétrahydrofurane distillé sur hydrure de calcium, 40 g de cétone-lactone (II); on ajoute progressivement 14 g d'hydrure de lithium et d'aluminium solide (0° ; agitation). On porte une heure à reflux et on décompose l'excès de réactif par 20 ml d'acétate d'éthyle, puis 20 ml de méthanol. On dilue largement à l'eau et on évapore sous vide environ 300 ml de solvant. On filtre le précipité, et le lave, sans acidifier, avec un mélange de benzène et de chloroforme. La fraction extraite donne, par concentration, 20 g de produit cristallisé. Les eaux-mères donnent en plus 18 g d'huile jaunâtre qui n'a pu être purifiée; la présence du composé (J) y semble probable.

La fraction cristalline est recristallisée dans $MeOH-H_2O$; c'est le $3\beta,20\xi_2,24$ -trihydroxydammarene (IX, R = H): $F = 217-219^\circ$ (Kof); $[\alpha], +23^\circ$ ($c = 1$, Di)

$C_{27}H_{48}O_3$ (420,65):	Calc. %	C: 77,09	H: 11,50
	Trouvé	C: 76,63; 77,39	H: 11,42; 11,75

Acétylation. Par acétylation (Ac_2O-Py ; température ordinaire), on obtient quantitativement le 3,24-diacétate (IX, R = Ac), recristallisé dans CH_2Cl_2 -Ether de pétrole:

$F = 124-127^\circ$; $[\alpha], +32^\circ$ ($c = 1$; Chf)

$C_{31}H_{52}O_6$ (504,73):	Calc. %	C: 73,76	H: 10,39
	Trouvé	C: 73,88	H: 10,46;
2 AcO —par saponification.			

Déshydratation du diacétate (IX, R = Ac) et ozonisation des oléfines (X et IX)

On traite à 20° 800 mg du diacétate (IX, R = Ac) par 20 ml de pyridine et 3 ml d'oxychlorure de phosphore. Après 1 heure, on verse avec précaution sur un mélange de glace et d'eau. On isole 780 mg de produit huileux, qui est filtré sur alumine (10 g). On élue au benzène 670 mg de fraction incolore cristallisant difficilement en présence de méthanol: $F = 119\text{--}124^\circ$; $[\alpha]_D + 26^\circ$ ($c = 1$; Chf); test au tétranitrométhane fortement positif. Ce mélange des oléfines (X et IX, R = Ac) est dissous dans 50 ml d'acide acétique et ozonisé à température ordinaire jusqu'à test négatif au tétranitrométhane. On ajoute un excès d'eau et on porte 30 min à 80°; on isole ainsi un produit huileux (680 mg) qui est chromatographié sur 15 g d'alumine. On élue (éther de pétrole-benzène 4:1) 110 mg de méthyl-cétone (VII, R = Ac), identifiée par comparaison avec un échantillon authentique obtenu par la méthode de Mills.^{1,b} Le rendement en méthyl cétone a pu être porté à 40% environ au plus dans différents essais. En aucun cas les fractions élues après la méthyl-cétone n'ont fourni de produits identifiables.

Dans un essai, un entraînement à la vapeur d'eau a été effectué sur le produit d'ozonisation, et le formaldéhyde a été caractérisé dans la fraction volatile par sa 2,4-dinitrophényl-hydrazone, $F = 165^\circ$ seule ou en mélange.

Réduction de la trinorlactone (II) par le borohydrure de potassium

Une solution de trinorlactone (II) (980 mg) dans 30 ml de dioxane est traitée par une solution de borohydrure de potassium (360 mg) dans 20 ml de dioxane aqueux (1 : 1). Après une nuit à température ordinaire, on détruit l'excès de réducteur par addition d'acide acétique et on dilue à l'eau. L'extraction par l'éther donne 1 g de résidu qui, par chromatographie sur alumine (benzène) et recristallisation (Chf-éther de pétrole), donne 900 mg de

3β -hydroxy trinor-dammarane 24:20 ξ_2 -olide (XIII, R = H):

$F = 205\text{--}206^\circ$; $[\alpha]_D + 39^\circ$ ($c = 1,4$; Chf).

$C_{27}H_{44}O_3$ (416,62)	Calc. %	C: 77,83	H: 10,65
,	Trouvé	C: 77,67	H: 10,83

Acétylation. Par acétylation à froid, on obtient quantitativement le 3-acétate correspondant (XIII, R = Ac), recristallisé dans CH_2Cl_2 -MeOH:

$F = 237\text{--}238^\circ$; $[\alpha]_D + 50^\circ$ ($c = 1$; Chf).

$C_{29}H_{46}O_4$ (458,66)	Calc. %	C: 75,94	H: 10,11
,	Trouvé	C: 75,96	H: 9,97

Action du bromure de phényl-magnésium sur l'acétate-lactone (XIII, R = Ac)

On prépare le réactif magnésien avec 7,2 g de magnésium, 47,1 g de bromobenzène et 150 ml d'éther. On ajoute en 1 heure environ, en maintenant un fort reflux, une solution de 13,8 g de lactone (XIII) dans 200 ml de benzène anhydre. Avant chaque nouvelle addition, on attend la redissolution du précipité initialement formé. On poursuit le reflux pendant 2 heures, puis, à 0° on détruit l'excès de réactif par du chlorure d'ammonium saturé et de la glace. On sépare la phase organique et on la lave à l'eau. On évapore les solvants sous vide, et on entraîne à la vapeur le diphenyle,

le phénol, etc. formés. Le résidu non entraîné cristallise au refroidissement (13,5 g). Ce produit est recristallisé dans le benzène et l'éther de pétrole. C'est le

3β,20 ξ₂,24-trihydroxy 24,24-diphényl-trinor-dammarane (XIV, R = H):

F = 194°; [α], + 32° (c = 1; Chf).

C ₃₉ H ₅₆ O ₃ (572,84)	Calc. %	C: 81,77	H: 9,85
	Trouvé	C: 81,72	H: 9,97

Acétylation. L'acétylation donne le 3-acétate correspondant (XIV, R = Ac), recristallisé dans l'éther de pétrole en paillettes [rendement global à partir de la lactone (XIII, R = Ac): 70%]:

F = 185–186°; [α], + 34° (c = 1; Chf)

C ₄₁ H ₅₈ O ₄ (614,87)	Calc. %	C: 80,08	H: 9,51
	Trouvé	C: 80,02	H: 9,56

Spectre U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 243 (ϵ = 328), 249 (ϵ = 424), 255 (ϵ = 511),
259 (ϵ = 677), 265 m μ (ϵ = 461).

Déshydratation de l'acétate-diol (XIV, R = Ac)

On dissout 800 mg de l'acétate-diol (XIV, R = Ac) dans 40 ml d'acide acétique; on ajoute 80 mg d'acide *p*-toluène-sulfonique, et on porte à 80°. On suit le cours de la déshydratation en prélevant toutes les heures, 0,01 ml, que l'on dilue à 10 ml à l'éthanol, et en examinant l'absorption autour de 304 m μ . Après 6 heures, ϵ n'augmente plus sensiblement. On laisse refroidir, et on dilue à l'eau. Le précipité qui se sépare est filtré, et le filtrat est extrait à l'éther. L'ensemble des fractions ainsi isolées est chromatographié sur alumine (60 g). On élue:

(A)—par l'éther de pétrole-benzène (9 : 1): 545 mg (73%) de *diène* (XV), R = Ac).

(B)—par l'éther de pétrole-benzène (1 : 1): 200 mg (26%) du composé tétrahydrofurannique (XVI, R = Ac).

(A)—Le *3β-acétoxy 24,24-diphényl-trinor-dammaro-20(22),23-diène* (XV, R = Ac) est cristallisé dans CH₂Cl₂—MeOH:

F = 120–123°; [α], + 4° (c = 2; Chf).

C ₄₁ H ₅₄ O ₂ (578,84)	Calc. %	C: 85,07	H: 9,41
	Trouvé	C: 85,37	H: 9,38

Spectre U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 305 m μ (ϵ = 28.200)
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2}$: 262 (ϵ = 11.000), 304 (ϵ = 27.100),
306 (ϵ = 27.000), 310 m μ (ϵ = 26.900).

Saponification. Le diène-acétate précédent (360 mg) est saponifié par reflux (90 min) de sa solution dans le dioxane (10 ml) et le méthanol (10 ml) avec 600 mg de potasse. Après traitement habituel et chromatographie sur alumine (20 g; Bz), on obtient 290 mg de produit incolore amorphe, l'alcool (XV, R = H): [α], - 7° (c = 2; Chf).

C ₃₉ H ₅₂ O (536,81)	Calc. %	C: 87,25	H: 9,77
	Trouvé	C: 87,03	H: 9,77

(B)—Le 3β -acétoxy $20\xi_2:24$ -époxy $24,24$ -diphényl-trinor-dammarane (XVI, R = Ac) est recristallisé dans Chf-MeOH:

$F = 231-231,5^\circ$; $[\alpha]_D +24^\circ$ ($c = 1,2$; Chf)

$C_{41}H_{56}O_3$ (596,86)	Calc. %	C: 82,50	H: 9,46
	Trouvé	C: 81,94	H: 9,64

Spectre U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 260 m μ ($\epsilon = 875$).

Saponification. Le mode opératoire précédent donne l'alcool correspondant: (XVI, R = H), qui est recristallisé dans Chf-éther de pétrole:

$F = 195^\circ$; $[\alpha]_D +12^\circ$ ($c = 2$; Chf).

$C_{39}H_{54}O_2$ (554,82)	Calc. %	C: 84,42	H: 9,81
	Trouvé	C: 84,45	H: 9,79

Déshydratation partielle de l'acétate-diol (XIV, R = Ac)

On dissout 500 mg de l'acétate-diol (XIV, R = Ac) dans 10 ml d'acide acétique. On ajoute une solution de 800 mg de dihydrate de bichromate de sodium dans 10 ml d'acide acétique, à 25°. En quelques minutes apparaissent des cristaux qui croissent rapidement; on laisse reposer quelques heures, et on filtre le précipité. Après recristallisation (Chf-MeOH), on obtient 458 mg (94 %) du dérivé tétrahydrofurannique (XVI, R = Ac).

Par l'acide oxalique dans l'acide acétique, à reflux sous azote, on obtient en 7,5 heures, environ 20 % de diène, en 38 heures, 30 % de diène. Ces rendements sont indiqués par mesure de l'intensité d'absorption à 304 m μ , et confirmés par isolement; le tétrahydrofurane (XVI) est isolé avec un rendement de 70 % environ après 38 heures.

Passage du dérivé tétrahydrofurannique (XIV) au diène (XV)

On dissout 1 g du dérivé tétrahydrofurannique (XIV, R = Ac) dans 50 ml d'acide acétique; on ajoute 90 mg d'acide *p*-toluène-sulfonique et on porte à 80°. On suit la proportion de diène formé, par l'intensité de la bande d'absorption à 304 m μ :

Durée	: 2h :	4h :	6h :	8h :	23h :
Diène formé :	9% :	17% :	25% :	33% :	57% :

Après 24 heures on dilue à l'eau; on chromatographie le produit obtenu, et on isole ainsi 56 % de diène (XV, R = Ac), et 40 % du tétrahydrofurane de départ.

Oxydation du diène (XV) en méthyl-cétone (VII)

On dissout 310 mg du diène (XV, R = Ac) dans 10 ml de chlorure de méthylène et 10 ml d'acide acétique glacial. On refroidit par de la glace, et on ajoute, en 15 min, avec agitation magnétique, une solution de 250 mg de CrO_3 dans 0,4 ml d'eau et 2 ml d'acide acétique. On agite encore 1 heure à 0° et on détruit l'excès d'acide chromique par une solution de métabisulfite de sodium. On élimine la plus grande partie des solvants sous vide, et on reprend le résidu par le minimum de chlorure de méthylène, dilué ensuite à l'éther. Le produit isolé de la façon habituelle est chromatographié sur alumine.

On obtient en tête (éther de pétrole) 69 mg d'une huile incolore qui, rechromatographiée, cristallise: $F = 40\text{--}47^\circ$; c'est la β,β -diphénylacroléine.¹⁸ Cette identification est confirmée par la préparation d'une 2,4-dinitrophénylhydrazone rouge, $F = 195^\circ$.¹⁹

L'éther de pétrole, puis les mélanges éther de pétrole-benzène, éluent ensuite des fractions cristallines identiques, recristallisées dans le méthanol: 181 mg (92%) de 3β -acétoxy 20-oxo hexanor-dammarane (VII, R = Ac): $F = 204\text{--}205^\circ$; $[\alpha]_D +67^\circ$ ($c = 1,2$; Chf), identifié par comparaison avec un échantillon authentique obtenu par la méthode de Mills^{3b}.

Saponification. Par saponification à température ordinaire, on obtient le dérivé 3-hydroxy correspondant, déjà décrit par Mills^{3b} recristallisé dans l'éther de pétrole: $F = 195^\circ$ (VII, R = H).

Saponification de l'acétate-lactone (XIII, R = Ac)

On saponifie comme d'habitude l'acétate-lactone (XIII, R = Ac) et on isole le précipité obtenu par dilution à l'eau et acidification lente par l'acide chlorhydrique dilué (acidité finale très faible). Le produit est cristallisé dans MeOH-H₂O: c'est le $3\beta,20\xi_2$ -dihydroxy trinor-dammarane 24-oïque [correspondant à (XIII, R = H), lactone ouverte]:

$F = 180\text{--}183^\circ$ (perte d'eau, puis resolidification) et $201\text{--}202^\circ$ (F de la lactone ci-après); $[\alpha]_D +41^\circ$ ($c = 1$, Di).

$C_{27}H_{46}O_4$ (434,64)	Calc. %	C: 74,61	H: 10,67
	Trouvé	C: 74,85	H: 10,59

Spectre I.R.: $\nu(C=O)$ 1706 cm⁻¹ (Chf).

Si on acidifie franchement le mélange réactionnel résultant de la saponification avant la dilution à l'eau, ou si on traite une solution méthanolique de l'acide précédent par l'acide chlorhydrique dilué, on obtient la lactone correspondante; c'est le 3β -hydroxy trinor-dammarane 24:20 ξ_2 -olide (XIII, R = H):

$F = 205\text{--}206^\circ$; $[\alpha]_D +39^\circ$ ($c = 1,4$; Chf).

$C_{27}H_{44}O_3$ (416,62)	Calc. %	C: 77,83	H: 10,65
	Trouvé	C: 77,67	H: 10,83

Spectre I.R.: $\nu(C=O)$ 1765 cm⁻¹ (Chf).

La même lactone est obtenue par réduction de la cétone-lactone (II) par le borohydruro de potassium dans le dioxane aqueux (1 : 1). Son acétylation régénère l'acétate-lactone (XIII, R = Ac).

Contraction du cycle A sur l'hydroxy-lactone (XIII, R = H)

On dissout 2 g d'hydroxy-lactone (XIII, R = H) dans 400 ml de benzène anhydre; on distille 50 ml de benzène pour éliminer les traces d'eau. On refroidit par de la glace et de l'eau, et on ajoute en une fois 2,8 g de pentachlorure de phosphore sublimé, juste avant l'emploi, dans un tube à essais protégé contre l'humidité. On agite

¹⁸ E. P. Kohler et R. G. Larsen, *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 1451 (1935).

¹⁹ H. Lorenz et R. Wizinger, *Helv. Chim. Acta* **28**, 600 (1945); S. M. McElvain et L. R. Morris, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 2657 (1952).

magnétiquement pendant 1 heure, en faisant barboter un courant d'azote sec dans la solution. On verse ensuite la solution sur un volume égal de carbonate de sodium aqueux à 10%, et on agite violemment pendant 30 min. On lave plusieurs fois la couche organique à l'eau, et on la filtre sur quelques g d'alumine. On la sèche sur carbonate de sodium anhydre, et on évapore le benzène. On obtient 1,98 g d'une huile très peu colorée qui cristallise rapidement par refroidissement. On recristallise dans CH_2Cl_2 -MeOH, et obtient le *A*-néo-trinor-dammara-3-ène 24:20 ξ_2 -olide (XVII):

$F = 168-170^\circ$; $[\alpha]_D + 37^\circ$ ($c = 1$; Di).

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_2$ (398,61)	Calc. %	C: 81,35	H: 10,62
	Trouvé	C: 81,48	H: 10,52

Isomérisation du dérivé isopropylidénique (XVII)

Une solution de 500 mg du dérivé isopropylidénique précédent dans 5 ml de CH_2Cl_2 est traité par un courant de gaz chlorhydrique sec, à 10° . Après 2 heures, on lave à l'eau et au carbonate de sodium à 10% et on isole le produit. On filtre sur alumine, et on laisse le produit en présence d'un mélange de CH_2Cl_2 et d'éther de pétrole. Après plusieurs jours de repos, on obtient les cristaux incolores du *A*-néo-trinor-dammara-3(5)-ène 24:20 ξ_2 -olide (XVIII).

$F = 108-112^\circ$; $[\alpha]_D + 56^\circ$ ($c = 1$; Chf) (test de Beilstein très faiblement positif; homogénéité imparfaite).

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_2$ (398,61)	Calc. %	C: 81,35	H: 10,62
	Trouvé	C: 80,99; 80,60	H: 11,17; 10,71

Par action de PCl_5 sur l'hydroxy-lactone (XIII, R = H) dans les mêmes conditions que précédemment, sous azote mais sans barbotage, on isole un mélange des deux composés éthyléniques précédents.

Ozonisation du dérivé isopropylidénique (XVII)

On refroidit à -70° une solution de 1,5 g de lactone éthylénique (XVII) dans 20 ml de CH_2Cl_2 ; on fait passer un courant d'oxygène ozonisé jusqu'à coloration bleue (test au tétranitrométhane négatif). A température ordinaire, on ajoute 10 ml d'acide acétique et, avec agitation magnétique, 3 g de zinc en poudre, par petites portions. On laisse réagir jusqu'à test négatif au papier iodo-amidoné. Le produit isolé est alors chromatographié lentement sur alumine (25 g). On obtient à l'éther de pétrole-Bz (1 : 1) 920 mg de *cétone-lactone* (XIX), $F = 190^\circ$, puis à MeOH-AcOH (9:1), 550 mg de l'*hydroxy-acide* correspondant (XIX, lactone ouverte). Ce dernier est recristallisé dans le méthanol: $F = 205-207^\circ$; traité par une trace d'acide chlorhydrique dans le méthanol, puis chromatographié rapidement, il est élué à l'éther de pétrole-Bz (1:1) et est alors identique à la cétone lactone (XIX).

On recristallise dans CH_2Cl_2 -MeOH le 3-oxo trinor-*A*(4)-trinor-(5 β)dammarane 24:20 ξ_2 -olide (XIX):

$F = 194-196^\circ$; $[\alpha]_D + 185^\circ$ ($c = 1$; Chf).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (372,53)	Calc. %	C: 77,37	H: 9,74
	Trouvé	C: 77,46	H: 9,86

Spectre U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}}$ 279 ($\epsilon = 33$), 288 ($\epsilon = 35$), 299 ($\epsilon = 34$),
 $310 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 28$)*

Contraction du cycle A sur l'hydroxy-cétone (VII, R = H)

On suit le mode opératoire détaillé ci-dessus pour l'hydroxy-lactone (XIII, R = H). A partir de 1 g d'hydroxy-cétone (VII, R = H), on obtient, après chromatographie du produit de réaction avec PCl_5 , 700 mg élués à l'éther de pétrole, cristallisant dans MeOH . C'est le 20-oxo *A*-néo-hexanor-dammarane-3-ène (XX):

$F = 120\text{--}121^\circ$; $[\alpha]_D +52^\circ$ ($c = 0,9$; Di).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}$ (342,54)	Calc %	C: 84,15	H: 11,18
	Trouvé	C: 84,11	H: 11,20

Isomérisation du dérivé isopropylidénique (XX)

Par action de gaz chlorhydrique sur une solution du dérivé isopropylidénique (XX) dans le méthanol (0° ; 20 min), on obtient son isomère, cristallisant dans le méthanol: le 20-oxo *A*-néo-hexanor-dammarane-3(5)-ène (XXI):

$F = 72,5\text{--}74^\circ$; $[\alpha]_D +102^\circ$ ($c = 1$; Chf).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}$ (342,54)	Calc %	C: 84,15	H: 11,18
	Trouvé	C: 84,00	H: 11,32

Par simple recristallisation du dérivé isopropylidénique dans Chf-MeOH, on observe un étalement progressif du point de fusion, qui tend vers 75° (traces d'acidité du chloroforme)

Ozonisation du dérivé isopropylidénique (XX)

On suit le mode opératoire précédemment décrit sur le composé (XVII). La chromatographie du produit de l'ozonisation de 700 mg d'éthylénique (XX), sur 40 g d'alumine, donne: A—220 mg de produit cristallisé $F = 155^\circ$ (Kof.), élué à $\text{Bz-Et}_2\text{O}$ (9 : 1), B—225 mg de produit amorphe, élué à MeOH-AcOH (9 : 1).

A—Par recristallisation dans le méthanol, on obtient le 3,20-dioxo hexanor-*A*(4) trinor-(5 β)dammarane (XXII):

$F = 156\text{--}158^\circ$; $[\alpha]_D +195^\circ$ ($c = 1$; Chf).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (316,46)	Calc. %	C: 79,69	H: 10,20
	Trouvé	C: 79,52	H: 10,24

B—Le produit amorphe, acide, obtenu en fin de chromatographie, présente dans son spectre I.R. deux bandes $\nu(\text{C=O})$: 1690 cm^{-1} et 1739 cm^{-1} ; après traitement au diazométhane, seule la bande vers 1740 cm^{-1} subsiste (cyclopentanone et ester), mais le produit n'a pas non plus été obtenu cristallisé. Il s'agit probablement de l'acide en C-20. Harries²¹ a décrit des cas analogues de coupure de cétones en acides par ozonisation poussée.

Réaction de l'acide trifluoroperacétique sur l'hydroxy-méthylcétonne (VII, R = H)

A 1,5 ml de peroxyde d'hydrogène à 85%, en suspension dans 50 ml de chlorure

* D'observations non publiées de M. C. Sandris, dans notre laboratoire, il résulte que les cyclopentanones substituées, comme la cyclopentanone elle-même, présentent dans un solvant non-polaire une structure fine caractéristique de leur bande d'absorption vers $290 \text{ m}\mu$.

²¹ C. Harries, *Liebig's Ann.* 374, 288 (1910).

de méthylène anhydre, on ajoute en une seule fois 9 ml d'anhydride trifluoracétique, à 0°. Après quelques instants, on laisse revenir à température ambiante en agitant: le peroxyde se forme, et une observation attentive permet de suivre le passage en solution du peroxyde d'hydrogène. Dès que la solution est homogène, on l'ajoute en 15 min à une solution de 3,17 g de méthyl cétone (VII, R = H) dans 50 ml de CH_2Cl_2 anhydre, contenant en suspension 24 g de phosphate disodique anhydre. On effectue cette addition à température ordinaire, en agitant manuellement, et en refroidissant de temps à autre dans l'eau glacée.

On ajoute ensuite prudemment (dégagement de CO_2) et en refroidissant, une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%, puis 200 ml d'éther. La phase organique est séchée et évaporée; on obtient 3,59 g d'huile incolore que l'on chromatographie sur 100 g d'alumine. On élue:

A—à l'éther: 2,54 g (77%) d'un composé cristallisé, $F = 195^\circ$ (Kof.).

B—à l'éther aussi, environ 800 mg de produit cristallisant lentement et fondant à 200° (Kof.).

A—La première fraction, par recristallisation dans l'éther, donne le 3β -hydroxy- 17β -acétoxy octanor-dammarane (XXIII, R = H, R' = Ac):

$F = 198\text{--}199,5^\circ$; $[\alpha]_D +54^\circ$ ($c = 1$; Chf)

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$ (376,56):	Calc. %	C: 76,55	H: 10,70
	Trouvé	C: 76,52	H: 10,83

B—La seconde fraction est recristallisée dans $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, et identifiée au diol (XXIII, R = R' = H) ci-dessous, par fusion de mélange et I.R.

Saponification. On procède comme d'habitude et on isole après recristallisation dans $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ le diol (XXIII, R = R' = H):

$F = 209\text{--}210^\circ$; $[\alpha]_D +47^\circ$ ($c = 1$; Chf)

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_2$ (334,52)	Calc. %	C: 78,99	H: 11,45
	Trouvé	C: 78,24	H: 11,48

Acétylation. L'acétylation pyridinée de l'hydroxy-acétate (XXIII, R = H, R' = Ac) donne quantitativement le diacétate (XXIII, R = R' = Ac), recristallisé dans $\text{MeOH-H}_2\text{O}$:

$F = 161^\circ$; $[\alpha]_D +59^\circ$ ($c = 1$; Chf)

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (418,60):	Calc. %	C: 74,60	H: 10,11
	Trouvé	C: 74,41	H: 10,12

Contraction du cycle A sur l'hydroxy-acétate (XXIII, R = H, R' = Ac)

On suit le mode opératoire détaillé ci-dessus pour l'hydroxy-lactone (XIII, R = H). À partir de 2 g d'hydroxy-acétate (XXIII, R = H, R' = Ac), on obtient après chromatographie du produit de réaction avec PCl_5 1,14 g (60%) de produit élue à l'éther de pétrole, cristallisant dans le méthanol. C'est le 17β -acétoxy A-néo-octanor-dammar-3-ène (XXIV, R = Ac):

$F = 141,5\text{--}143^\circ$; $[\alpha]_D +43^\circ$ ($c = 1$; Di)

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_2$ (358,54)	Calc. %	C: 80,39	H: 10,68
	Trouvé	C: 80,44	H: 10,63

Saponification. On procède comme d'habitude et on isole, après chromatographie sur alumine ($Bz-Et_2O$ 1 : 1) et recristallisation dans $MeOH-H_2O$, l'alcool (XXIV, $R = H$):

$F = 125-126^\circ$; $[\alpha]_D +32^\circ$ ($c = 1$; Di)

$C_{22}H_{36}O$ (316,51)	Calc. %	C: 83,48	H: 11,47
	Trouvé	C: 82,75	H: 11,52

Ozonisation du dérivé isopropylidénique (XXIV, R = Ac)

On suit mode opératoire précédemment décrit pour le composé (XVII). On part de 880 mg du composé (XXIV, $R = Ac$); la chromatographie du produit brut d'ozonisation, sur 20 g d'alumine, donne 513 mg (62%) de produit $F = 177-179^\circ$. Par recristallisation dans $MeOH$, on obtient le 17β -acétoxy 3-oxo octanor-A(4)-trinor-(5 β)dammarane (XXV, $R = Ac$):

$F = 185-187^\circ$; $[\alpha]_D +185^\circ$ ($c = 1$; Chf)

$C_{21}H_{32}O_3$ (332,47)	Calc. %	C: 75,86	H: 9,70
	Trouvé	C: 75,63	H: 9,71

Saponification. On suit le mode opératoire habituel, et on isole après recristallisation dans le méthanol l'alcool-cétone (XXV, $R = H$):

$F = 127-128^\circ$; $[\alpha]_D +213^\circ$ ($c = 1$; Chf)

$C_{19}H_{30}O_2$ (290,43)	Calc. %	C: 78,57	H: 10,41
	Trouvé	C: 78,29	H: 10,76

Action de l'iodure de méthyl-magnésium sur la cétone (XXV, R = Ac)

On filtre sur coton le réactif magnésien obtenu à partir de 2,25 g de magnésium et environ 6 ml d'iodure de méthyle dans 20 ml d'éther anhydre. On ajoute, au reflux de l'éther, une solution de 333 mg de cétone-acétate (XXV, $R = Ac$) dans 20 ml de benzène. On laisse à reflux pendant 48 heures, on distille l'éther et on laisse encore 1 heure au reflux dans le benzène. On isole le produit de la façon habituelle, et on obtient 324 mg d'huile qui est immédiatement acétylée avec 4 ml de pyridine et 5 ml d'anhydride acétique. On isole 360 mg de produit cristallisant lentement, qui est chromatographié sur alumine (10 g). On obtient:

A—112 mg élusés à l'éther de pétrole, huileux.

B—77 mg élusés à éther de pétrole- Et_2O (10 : 1), F env. 180° (Kof.).

C—139 mg élusés à éther de pétrole- Et_2O (5 : 1), F env. 150° (Kof.).

A—La première fraction présente en I.R. les bandes caractéristiques d'une fonction acétate, et une réaction positive au tétranitrométhane; il est probable que c'est un produit de déshydratation de l'alcool tertiaire attendu, par l'iodure de magnésium présent. Nous n'avons pas étudié davantage cette fraction.

B—La seconde fraction est identifiée au produit de départ; elle est plus importante dans les essais faits avec une durée moindre de reflux, et exclusive dans les essais faits avec uniquement de l'éther, ou avec $MeLi$ dans le tétrahydrofurane.

C—La troisième fraction est recristallisée dans l'éther de pétrole, et donne le

3β?-hydroxy 17β?-acétoxy 3α-méthyl octanor-A(4)-trinor-(5β)-dammarane (XXVI, R = Ac):

$F = 153\text{--}155^\circ$; $[\alpha]_D +31^\circ$ ($c = 0,3$; Chf)

$C_{22}H_{36}O_3$ (348,51)	Calc. %	C: 75,81	H: 10,41
	Trouvé	C: 75,96	H: 10,87

Saponification. On suit le mode opératoire habituel, et on isole après chromatographie sur alumine (éther de pétrole — Et_2O 1 : 1) et recristallisation dans l'éther de pétrole le diol (XXVI, R = H):

$F = 145\text{--}148^\circ$; $[\alpha]_D +36^\circ$ ($c = 0,5$; Chf).

$C_{20}H_{34}O_2$ (306,47)	Calc. %	C: 78,38	H: 11,18
	Trouvé	C: 78,46	H: 11,39

Déshydratation de l'alcool tertiaire (XXVI, R = Ac)

On prépare par barbotage une solution saturée de gaz chlorhydrique sec dans 10 ml de chloroforme anhydre; on y dissout 100 mg de l'alcool-acétate (XXVI, R = Ac). On suit, sur un prélèvement ultérieurement réuni au reste de la solution, la variation du pouvoir rotatoire qui passe de $+30^\circ$ à $+75^\circ$ après une heure à température ordinaire. On jette alors dans l'eau, et on isole le produit par extraction. On obtient 98 mg d'une huile qui est chromatographiée sur 5 g d'alumine. L'éther de pétrole élue 80 mg (84%) de produit $F = 85^\circ$ (Kof.), recristallisé dans MeOH. C'est le *17β?-acétoxy 3-méthyl-octanor-A(4)-trinor-dammara-3(5)-ène* (XXVII, R = Ac): $F = 90\text{--}91^\circ$; $[\alpha]_D +75^\circ$ ($c = 1$; Chf).

$C_{22}H_{34}O_2$ (330,49)	Calc. %	C: 79,95	H: 10,37
	Trouvé	C: 79,44	H: 10,46 (L.L.)

Hydroxylation du composé (XXVII, R = Ac)

On ajoute une solution de 100 mg de tétr oxyde d'osmium dans 5 ml d'éther, à une solution de 80 mg du composé (XXVII, R = Ac) dans 5 ml d'éther et 0,3 ml de pyridine. Après 4 jours à température ambiante, on évapore à sec sous vide; on reprend le résidu brun dans 10 ml de benzène anhydre, et on traite par un excès d'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther. On isole, de la façon habituelle, 87 mg de produit qui est recristallisé dans l'éther. C'est le *3α,5α,17β?-trihydroxy 3-méthyl-octanor-A(4)-trinor-dammarane* (XXVIII, R = H): $F = 126\text{--}128^\circ$ (perte de solvant) et $161\text{--}163^\circ$ ($161\text{--}163^\circ$ après séchage sous vide à 50°); $[\alpha]_D +20^\circ$ ($c = 85$; Chf).

$C_{20}H_{34}O_3$ (322,47)	Calc. %	C: 74,49	H: 10,63
	Trouvé	C: 74,52	H: 10,66 (L.L.)

Acétylation. On suit le mode opératoire habituel, et le produit obtenu est recristallisé dans l'éther. On a ainsi le dihydroxy-acétate (XXVIII, R = Ac):

$F = 138\text{--}139^\circ$; $[\alpha]_D +28^\circ$ ($c = 0,8$; Chf)

$C_{22}H_{36}O_4$ (364,51)	Calc. %	C: 72,49	H: 9,96
	Trouvé	C: 72,54	H: 10,13 (L.L.)

Coupe du glycol (XXVIII) et recyclisation

On ajoute, à 87 mg du glycol (XXVIII, R = H) dissous dans 5 ml de chloroforme, une solution de 96 mg de tétracétate de plomb dans 5 ml d'acide acétique. En 1 heure à température ordinaire, tout le tétracétate est consommé (test au papier iodo-amidoné). On ajoute encore 1 ml d'acide acétique contenant 24 mg de tétracétate, et on laisse réagir une nuit; il subsiste un excès de tétracétate, que l'on détruit par une goutte d'éthylène-glycol. On isole le produit de la façon habituelle, et on obtient 90 mg d'une huile jaune-pâle, considérée comme contenant la dicétone (XXIX).

On ajoute 10 ml de potasse méthanolique à 10%, à 80 mg de *testostérone* (solution témoin) et 10 ml au produit précédent. On porte le témoin quelques minutes à 80°; l'intense coloration jaune de l'énolate apparaît rapidement. On chauffe de la même façon la solution contenant la dicétone, jusqu'à obtention d'une couleur jaune comparable. On laisse encore 1 heure au repos, et on vérifie que le coefficient d'extinction à 242 m μ correspond à une réaction totale, par comparaison avec la testostérone (prélèvement de 0,01 ml). On isole le produit de la façon habituelle, et on obtient 96 mg d'une huile qui est chromatographiée sur 5 g d'alumine. Par élution au benzène-éther (10 : 1), on obtient 62 mg de cristaux $F = 192\text{--}194^\circ$, recristallisés dans l'éther de pétrole. C'est la 8,14 diméthyl 18-nor-testostérone: *17 β ?-hydroxy 3-oxo octanor-28,29-dinor-dammarane-4-ène* (XXX, R = H):

$$F = 208\text{--}210^\circ; [\alpha]_D +140^\circ (c = 1,1; \text{Chf}).$$

$C_{20}H_{30}O_2$ (302,44)	Calc. %	C: 79,42	H: 10,00
$C_{20}H_{31}O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (311,45)		C: 77,18	H: 10,04
Trouvé*		C: 77,09	H: 9,75 (L.L.)
		C: 78,65; 78,74	H: 9,94; 10,27

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 242 m μ ($\epsilon = 19.300$)

Spectre I.R. $\nu(O\text{---}H)$ 3600 cm $^{-1}$; $\nu(C=O)$: 1670 cm $^{-1}$; $\nu(C=C)$: 1620 cm $^{-1}$ (CH₂Cl₂)

Action de l'iodure de méthyl-magnésium sur la nor-cétone (VIII)

On prépare le réactif magnésien avec 250 mg de magnésium et 1 ml d'iodure de méthyle dans 10 ml d'éther; on ajoute 239 mg de la nor-cétone acétate (VIII, R = Ac). Le précipité qui se forme immédiatement est redissous par addition de 10 ml de benzène, et chauffage à reflux. Après 3 heures, on décompose l'excès de réactif et on isole le produit de la façon habituelle. Les 246 mg obtenus sont acétylés à température ordinaire, et les acétates obtenus sont chromatographiés sur alumine (9 g). On élue au benzène-éther de pétrole (1 : 9 à 1 : 1) 185 mg au total de fractions cristallines, de point de fusion mal défini vers 100°. On recristallise séparément ces fractions dans MeOH-H₂O; les cristaux obtenus fondent, après une nouvelle recristallisation une fois réunis, à 104–106°, pas déprimé par mélange avec un échantillon authentique de l'acétate (IV, R = Ac), $F = 106\text{--}108^\circ$, obtenu à partir du diptérocarpol comme indiqué par Mills^{3b} ("Dammarane-diol-II monoacétate"); l'identité est confirmée par comparaison des spectres I.R. dans le Nujol: 16 bandes, toutes identiques, en dehors des bandes du Nujol.

Les eaux-mères de cristallisation sont réunies et soumises à une triangulation par cristallisation dans MeOH-H₂O et dans le nitrométhane. On isole ainsi une petite

* Sur deux échantillons différents; conditions de séchage non notées.

quantité de produit fondant à 142–144°. Il s'agit sans doute de l'épimère en C-20 de l'acétate (IV, R = Ac), décrit par Mills ("Dammarane-diol-I monoacétate", F = 145–147°), mais l'identification n'a pu être faite avec certitude.

Passage du mélange des acétates éthyléniques (V) et (IV) (R = Ac) au diol (XXIII; R = R' = H) (par J. F. Biellmann).

Le mélange des éthyléniques de départ est obtenu par la méthode de Mills^{3b}; il contient, d'après Mills, environ 50 % de chaque isomère, ce que nous avons vérifié par ailleurs, par séparation chromatographique soignée des cétones de coupure (VII) et (VIII).

On ozonise une solution de 5 g du mélange des oléfines (V) et (VI) (R = Ac) dans 20 ml de chlorure de méthylène et 100 ml d'acide acétique. Après 1 heure d'ozonisation à température ordinaire, un test au tétranitrométhane étant négatif, on procède à la décomposition des ozonides par addition d'eau et chauffage à 80° pendant 45 min. On fait passer à chaud un courant d'air à travers la solution, devenue laiteuse. Le mélange des cétones de coupure cristallise. On le filtre et le lave à l'eau. Après séchage, on obtient 4,8 g de produit brut, qui est filtré sur 48 g d'alumine. On élue en tout (éther-de pétrole-Et₂O) 3,48 g de mélange purifié des deux cétones-acétates (VII) et (VIII) (R = Ac), directement utilisé pour l'étape suivante.

On effectue sur le mélange des cétones précédentes la coupure à l'acide trifluoroperacétique: la solution d'acide trifluoroperacétique utilisée est préparée à partir de 0,64 ml de peroxyde d'hydrogène à 85 % et 3,6 ml d'anhydride trifluoroacétique dans 45 ml de chlorure de méthylène. On ajoute en une fois, à 0°, cette solution à une solution de 3,48 g du mélange des cétones précédentes dans 40 ml de chlorure de méthylène contenant en suspension 6,15 g de phosphate disodique pulvérisé anhydre. On laisse revenir à température ordinaire; après 15 min, on décompose par addition de carbonate de sodium à 10 %. On isole le produit: 3,6 g de mélange brut des di-esters (XXIII) (R = Ac, R' = C₆H₁₃-CO- et R = R' = Ac).

On saponifie directement ce mélange par traitement avec 1,5 g de soude dans 15 ml d'éthanol à 95 %. Après 1 heure de chauffage à reflux, on dilue à l'eau, et on isole le produit cristallisé qui se sépare: 2,59 g de produit brut, qui est filtré sur alumine (25 g) et donne ainsi 2,20 g de diol (XXIII, R = R' = H), identifié par point de fusion et point de fusion de mélange. Le rendement *global* à partir du mélange des éthyléniques de départ est de 62 %.

Note ajoutée à la correction des épreuves: Les résultats décrits dans la communication suivante ont levé l'ambiguïté relative aux configurations en C-17. Dans tous les cas où nous avions indiqué une configuration probable 17β?, il convient donc de ne pas tenir compte du signe ?.