

LE DIPTÉROCARPOL—II*

STÉRÉOCHIMIE EN C-13 ET EN C-17

JEAN-FRANÇOIS BIELLMANN,† PIERRE CRABBÉ‡ et GUY OURISSON
Institut de Chimie, 2 rue Goethe, Strasbourg

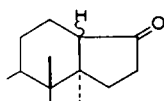
(Received 3 March 1958)

Résumé—On décrit une série de transformations du cycle D du diptérocarpol ('hydroxy-dammarenone-II'), prouvant pour ce triterpène la configuration 13β , $17\alpha H$ proposée antérieurement.

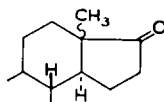
Abstract—Various reactions of ring D of dipterocarpol (hydroxy-dammarenone-II) show this triterpene to have the configuration 13β , $17\alpha H$, in accordance with biogenetic speculations.

Nous avons précédemment décrit l'isolement du diptérocarpol (I), et sa transformation par étapes en l'analogue (II) de la testostérone.¹ Cette transformation utilisait comme intermédiaires deux cétones, (III) et (IV), dont la configuration en 17 est:

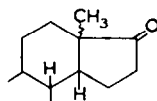
- *d'une part*—identique: (III) et (IV) ont été transformés stéréospécifiquement en le même dialcool (V, $R = R' = H$)
- *d'autre part*—la configuration stable: ceci avait déjà été montré par Mills,² par traitement en milieu alcalin
- *enfin*—la même que celle du diptérocarpol: la cétone (III) avait été transformée en alcool (VI), dérivant directement du diptérocarpol.



A



B



C

En outre, le groupe alcool ou ester en C-17 dans les dérivés (V) possède aussi cette même configuration, étant donnée la nature stéréospécifique de la réaction de coupure aux peracides utilisée pour leur formation.

Nous avons conclu de ces arguments, et d'une considération de modèles, que

* Cf. réf. 1.

† Boursier du CNRS (1957–1958).

‡ Boursier post-doctoral du CNRS (1956) et de l'IRSIA (1957).

¹ P. Crabbé, G. Ourisson et T. Takahashi, *Tetrahedron* 3, 279 (1958).

² J. S. Mills, *J. Chem. Soc.* 2196 (1956).

deux arrangements stéréochimiques en C-13 et C-17 sont possibles: (A) et (B). Le premier, (A), qui correspond pour (II) à la stéréochimie de la testostérone, est seul conciliable avec les règles stéréochimiques proposées par Eschenmoser *et al.*,³ pour la biogénèse des triterpènes, mais nous n'en apportons que maintenant la démonstration.

TABLEAU 1. ROTATIONS MOLÉCULAIRES DES 17-CÉTONES ÉPIMÈRES EN C-13 (ARRONDIES $\lambda \pm 2,5$ UNITÉS).

	13 α	13 β	$\Delta_{\beta-\alpha}$	Réf.
	$M_f - 185$	$M_f + 365$	$\Delta_{M_f} + 550$	<i>a</i>
			$\Delta_{M_D} \begin{matrix} +535 \\ \text{à} \\ +565 \end{matrix}$	<i>b, c</i>
			$\Delta_{M_D} - 520$	<i>c</i>

Réf.: *a*: cf. Partie Expérimentale; *b*: cf. L. F. Fieser et M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene* (3ème Ed.) p. 213. Reinhold Publishing Corporation, New York (1949); *c*: J. R. Billeter et K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **34**, 2053 (1951).

Par saponification partielle du diacétate (V, R = R' = Ac) ou de son mélange avec l'acétate-isoheptylate (V, R = Ac, R' = C₈H₁₃CO) obtenus comme nous l'avons indiqué précédemment,¹ on libère sélectivement la fonction en C-17, et on obtient le monoacétate en C-3 (V, R = Ac, R' = H). La fonction alcoolique en C-17 peut être oxydée à froid par le bichromate de sodium en solution acétique,⁴ et on isole ainsi la *monocétone* (VII, R = Ac).

Dans cette oxydation, la configuration en C-13 n'a pas encore été modifiée, comme le prouve la série de réactions suivante:

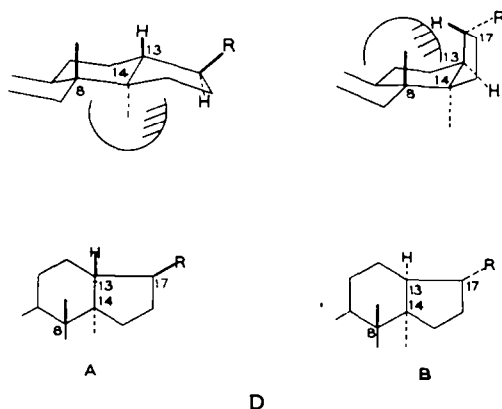
Par réduction par le borohydrure de potassium et acétylation, la cétone (VII, R = Ac) donne un diacétate (VIII, R = R' = Ac), *différant* de son isomère (V, R = R' = Ac) par une inversion de la configuration en C-17. En effet, le 3-acétate 17-mésylate (V, R = Ac, R' = Més), par traitement avec l'acétate de sodium dans l'acide

³ A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger et D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1890 (1955).

⁴ L. F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 4377 (1953).

acétique, donne bien le diacétate (VIII, $R = R' = \text{Ac}$), identifié par ses constantes, l'épreuve de mélange, et la comparaison des spectres d'absorption infra-rouge. Comme souvent dans de telles réactions d'acétolyse, la substitution avec inversion est accompagnée d'élimination: le mélange de composés éthyléniques (IX, $R = \text{Ac}$) est le produit principal de la réaction.

La monocétone (VII, $R = \text{Ac}$) a donc encore en C-13 la configuration initiale. Or, il s'agit certainement d'un dérivé *trans*-hydrindanonique, de configuration 13β , 14α . Ceci découle de la comparaison de sa rotation moléculaire avec celle de son épimère en C-13, comme le montre le Tableau 1. Cet épimère en C-13, (X, $R = \text{Ac}$), est obtenu par traitement de la *trans*-cétone (VII) en milieu alcalin: du mélange obtenu, on sépare par chromatographie sur alumine neutre le constituant principal, la cétone *cis* (X). Le pouvoir rotatoire du mélange à l'équilibre des deux cétones indique que ce mélange contient environ 92% de cétone *cis*. Cette proportion est à rapprocher des nombreux cas connus d'hydrindanones dans un système A-nor-stéroïde ou triterpénoïde, où seul l'isomère *cis* (5β) pratiquement pur a été caractérisé après traitement équilibrant. Cette différence de comportement était prévue, et nous pensons qu'elle provient de l'interaction de C-17, dans la cétone (X), avec le groupe méthyle β axial situé en C-8, comme le montre le schéma B. Dans le cas des dérivés A-nor, en l'absence de groupe 9α -méthyle, cette interaction n'existe pas, et la forme *cis*-hydrindanonique n'est pas partiellement déstabilisée.



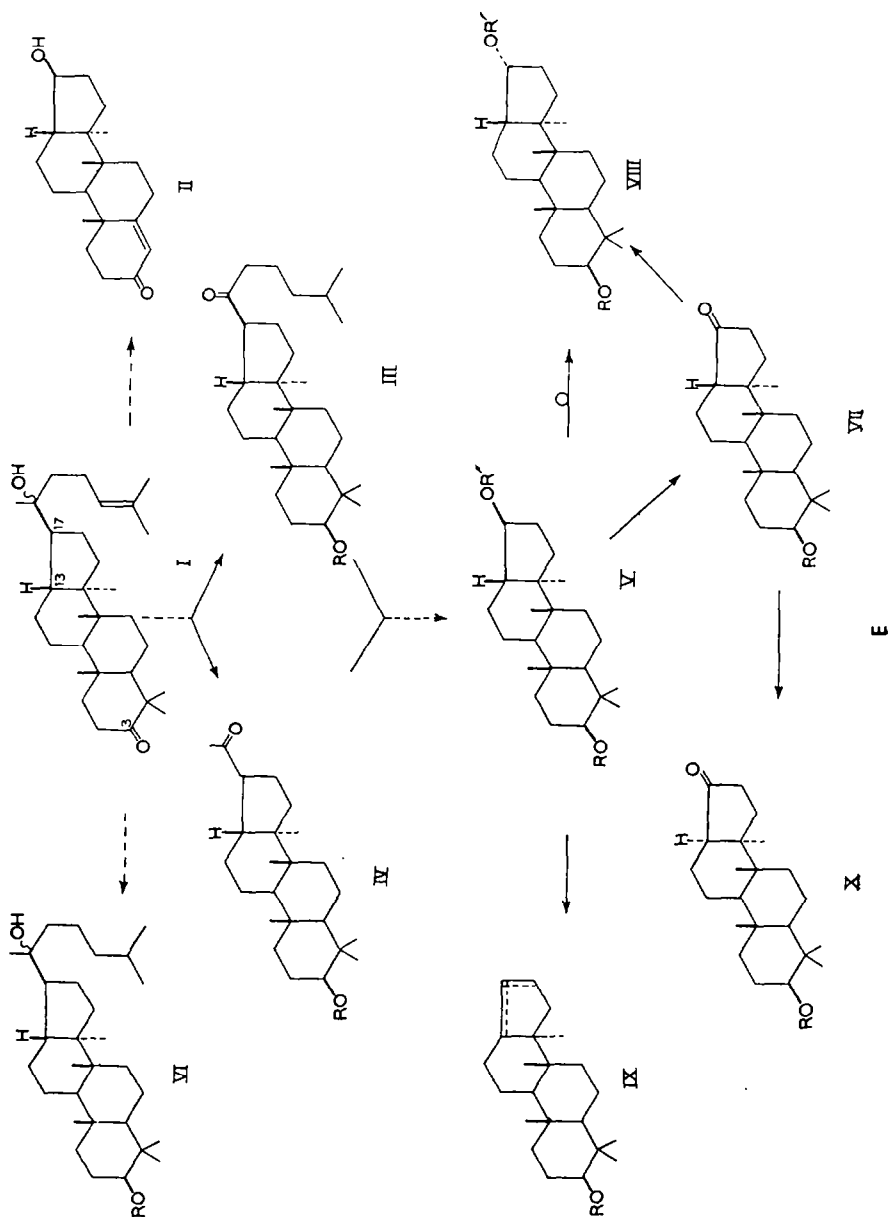
La considération de modèles moléculaires à l'échelle ou du schéma A explique que la réduction par le borohydrure conduise, dans le système (VII), à un alcool 17α , par attaque du côté β ; le groupe méthyle angulaire en C-14 protège le face α de la molécule au niveau du cycle D.

L'attribution des configurations 13β , $17\alpha\text{H}$, aux produits (I), (II), (III), (IV), (V), indiquée ci-dessus, dépend évidemment de la validité des comparaisons de rotations moléculaires faites ici; nous pensons que ces comparaisons sont justifiées sans aucun doute possible par l'importance des déplacements observés. L'ensemble des réactions décrites ici forme alors, du point de vue stéréochimique, un tout univoque.

La stéréochimie du diptérocarpol, et des autres produits de la famille du dammarane,² se trouve ainsi définie à tous les centres, *sauf* en C-20; nous ne prévoyons pas de nous attacher à résoudre ce dernier problème, sans grand intérêt puisque les deux séries naturelles épimères en C-20 ont été décrites par Mills.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Pour les indications générales, on se reportera à la communication précédente.¹ Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire de Microanalyse du CNRS de la Faculté des Sciences de Lyon (Professeur J. Colonge), par Monsieur Semet, que nous remercions vivement.



Obtention du monoacétate (V, R = Ac, R' = H)

(1) *Par saponification partielle du diacétate (V, R = R' = Ac).* On dissout 1,14 g (2,74 mmol) de 3 β , 17 β -diacétoxy octanor-dammarane (V, R = R' = Ac), $F = 161^{\circ}$ dans 100 ml d'éthanol; on ajoute 1 ml d'une solution normale de soude dans l'éthanol; après 2 heures, on ajoute encore 1 ml, après 12 heures, encore 0,74 ml (au total, 2,74 ml, soit 2,74 mmol). Après 24 heures à température ordinaire, on dilue à l'eau, on filtre, lave abondamment à l'eau et on sèche. Le produit brut (1,27 g) est chromatographié sur 60 g d'alumine. Le mélange éther de pétrole-éther (13:7) élue 700 mg d'un corps A; l'éther de pétrole-éther 1:1 élue 115 mg d'un corps B, $F = 211^{\circ}$, identifié au diol (V, R = R' = H).¹

Le corps A est recristallisé dans le méthanol; c'est le 3 β -acétoxy 17 β -hydroxy octanor-dammarane (V, R = Ac, R' = H), $F = 174-175^{\circ}$; $[\alpha]_D^{+50} (c = 1; \text{Chf})$

C ₂₄ H ₄₀ O ₃ (376,56):	Calc. %	C: 76,55	H: 10,70
	Trouvé	C: 76,51	H: 10,50

(2) *Par saponification partielle du mélange des esters (V, R = Ac, R' = Ac et C₆H₁₁CO).* On dissout 5,48 g du mélange (environ 1:1) des deux esters¹ dans 450 ml d'éthanol, et on ajoute à température ordinaire 9,75 ml de solution normale de soude dans l'éthanol, soit env. 80% d'un équivalent. Après 18 heures, on isole le produit selon le protocole habituel; le mélange huileux obtenu est chromatographié sur 275 g d'alumine. L'éther de pétrole-éther 19:1 élue une petite quantité de produit odorant, probablement l'isoheptanoate de méthyle formé par transestérification (50 mg). L'éther de pétrole-éther 1:1 élue le 3-acétate 17-hydroxy (V, R = Ac, R' = H), $F = 174-175^{\circ}$ (1,75 g). L'éther de pétrole-éther 3:7 élue le diol (160 mg); les fractions intermédiaires, (1,54 g) mal cristallisées, sont saponifiées et donnent ainsi le diol (V, R = R' = H).

Oxydation de l'hydroxy-acétate (V, R = Ac, R' = H)

On dissout 0,94 g de l'hydroxy-acétate (V, R = Ac, R' = H) dans 35 ml d'acide acétique. A température ordinaire, on ajoute peu à peu une solution de 3 g de bichromate de sodium dans 5 ml d'acide acétique à 90%. Après 12 heures, on précipite par addition d'eau; le produit cristallisé qui est isolé par filtration est abondamment lavé et après séchage (0,85 g), est recristallisé dans CH₂Cl₂-MeOH; le 3 β -acétoxy 17-oxo octanor-dammarane (VII, R = Ac) ainsi formé est mal caractérisé par son point de fusion: $F = 224^{\circ}$ (Kof.); 207-209° (cap. Pyrex); 189-199° (cap. verre ord.); ceci a été attribué à son épimérisation facile. $[\alpha]_D^{+98} (c = 1; \text{Chf})$.

C ₂₄ H ₃₈ O ₃ (374,54):	Calc. %	C: 76,96	H: 10,23
	Trouvé	77,79; 76,22	10,26; 10,39

Spectre U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}}$ 284, 286, **294** ($\epsilon = 30$), 300 (ép.) m μ .

Spectre I.R.: $\nu(\text{C=O})$: 1725 cm⁻¹ (acétate, cyclopentanone). (Chf.).

Réduction de l'acétoxy-cétone (VII, R = Ac)

On dissout 0,18 g d'acétoxy-cétone (VII, R = Ac) dans 40 ml de méthanol, et on ajoute 155 mg de borohydrure de potassium; après 1 heure à température ordinaire, on porte à reflux pendant 15 min, on décompose l'excès de réactif par quelques

gouttes d'acide acétique, et on dilue à l'eau. Le précipité cristallisé est filtré, lavé et séché (0,165 g). On le recrystallise dans CH_2Cl_2 —MeOH. C'est le 3 β -acétoxy 17 α -hydroxy octanor-dammarane (VIII, R = Ac, R' = H): $F = 179$ – 180° ; $[\alpha]_D^{25} + 23^\circ$ ($c = 1$; Chf.).

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$ (376,56):	Calc. %	C: 76,55	H: 10,71
	Trouvé	C: 76,53	H: 10,77

Acétylation. L'acétylation pyridinée de l'hydroxy-acétate (VIII, R = Ac, R' = H) donne le diacétate (VIII, R = R' = Ac): $F = 228$ – 229° ; $[\alpha]_D^{25} + 53^\circ$ ($c = 0,9$; Chf.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (418,63):	Calc. %	C: 74,60	H: 10,11
	Trouvé	C: 74,50	H: 10,13

Mésylation de l'hydroxy-acétate (V, R = Ac, R' = H)

On dissout 0,32 g de l'hydroxy-acétate (V, R = Ac, R' = H) dans 0,7 ml de pyridine; on ajoute cette solution à 0,5 ml de pyridine et 0,7 ml de chlorure de méthanesulfonyle, en refroidissant par de la glace. Après 15 heures, on ajoute de l'eau tout en refroidissant; on filtre, lave, sèche, et on recrystallise dans CH_2Cl_2 —MeOH en évitant de chauffer la solution (lère recrystallisation accompagnée de décoloration à l'Acticarbonate). On obtient ainsi le 3 β -acétoxy 17 β -méthylsulfonyloxy octanor-dammarane (V, R = Ac, R' = Més): $F = 145^\circ$ (Kof.; déc. dès 110°); $[\alpha]_D^{25} + 55^\circ$ ($c = 1$; Chf.).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{S}$ (454,65)	Calc. %	C: 66,08	H: 9,31
	Trouvé	C: 66,09	H: 9,21

Spectre I.R.: bande intense à 1167 cm^{-1} : (méthanesulfonate).

Acétolyse de l'acétate-mésylate (V, R = Ac, R' = Més)

On chauffe à reflux pendant 4 heures une solution de 0,53 g du mésylate précédent et de 5 g d'acétate de potassium anhydre dans 15 ml d'acide acétique. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, filtre, lave, et sèche. Le produit brut obtenu (0,41 g) donne un test positif au tétranitrométhane; son spectre I.R. ne présente aucune des bandes caractéristiques du mésylate de départ; on le chromatographie sur alumine (12 g). L'éther de pétrole élue 353 mg de produit cristallisé A; l'éther de pétrole-éther 1:1 élue 25 mg de produit cristallisé, identifié par point de fusion, point de fusion de mélange et spectre I.R. avec le 3 β , 17 α -diacétate (VIII, R = R' = Ac).

Le produit A donne un test positif au tétranitrométhane; il est recrystallisé dans CH_2Cl_2 —MeOH et sublimé. C'est un mélange d'oléfines, probablement 3 β -acétoxy octanor-dammarane-13(17) et -16-ènes (IX, R = Ac): $F = 146$ – 150° ; $[\alpha]_D^{25} = +7^\circ$ ($c = 1$; Chf.).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_2$ (358,54)	Calc. %	C: 80,35	H: 10,68
	Trouvé	C: 80,32	H: 10,69

Démésylation de l'acétate-mésylate (V, R = Ac, R' = Més)

On chauffe à 80° pendant 1 heure une solution de 200 mg de l'acétate-mésylate dans 1 ml de lutidine fraîchement distillée (conditions insuffisamment brutales!). On ajoute de l'eau, on filtre, lave à l'acide chlorhydrique dilué, puis à l'eau, on sèche

et on chromatographie le produit sur alumine (3,5 g). L'éther de pétrole élue une fraction présentant un test positif au tétranitrométhane (50 mg), qui est sublimée. C'est sans doute le 3 β -acétoxy octanor-dammara-16-ène (IX, R = Ac, double-liaison en 16,17): $F = 153-153,5^\circ$.

C ₂₄ H ₃₈ O ₂ (358,54)	Calc. %	C: 80,35	H: 10,68
	Trouvé	C: 80,50	H: 10,78

Equilibration de l'acétoxy-cétone (VII, R = Ac)

On dissout 400 mg de l'acétoxy-cétone (VII, R = Ac) dans 100 ml de benzène, et on agite magnétiquement pendant 12 heures avec 30 g d'alumine alcaline.⁵ On filtre sur 5 g d'alumine en colonne, et on lave abondamment au benzène. Le produit élué est réacétylé (Ac₂O—Py) et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient 192 mg de produit, $F = 182-187^\circ$ (Pyrex), $[\alpha]_D -38^\circ$ ($c = 1,1$; Chf.).

La chromatographie sur alumine neutre (20 g) donne, à l'éther de pétrole, 25 mg de cristaux homogènes, $F = 237-238^\circ$ (Kof.), suivis de fractions à point de fusion plus étalé. Après recristallisation (CH₂Cl₂—AcOEt), on obtient le 3 β -acétoxy 17-oxo octanor-(13 α)-dammarane (X, R = Ac): $F = 240^\circ$ (Kof.); $[\alpha]_D -50^\circ$ ($c = 0,8$; Chf.).

C ₂₄ H ₃₈ O ₃ (374,53)	Calc. %	C: 76,96	H: 10,23
	Trouvé	C: 76,81	H: 10,36

Spectre I.R.: $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1725 cm⁻¹ (acétate, cyclopentanone) (Chf.).

Notes ajoutées à la correction des épreuves: (1) Les configurations absolues attribuées ici aux deux cétones isomères (VII) et (X) par la méthode des différences de rotation moléculaire ont été depuis confirmées par l'étude de leur dispersion rotatoire:

17-oxo 3 β -acétoxy octanor-dammarane: D.R. ($c = 0,11$; MeOH): $[\alpha]_{700} +56^\circ$;

$[\alpha]_{589} +105^\circ$; $[\alpha]_{515} +2390^\circ$; $[\alpha]_{300} -714^\circ$. Effet Cotton positif.

17-oxo 3 β -acétoxy octanor-(13 α)-dammarane: D.R. ($c = 0,1$; MeOH): $[\alpha]_{700} +11^\circ$; $[\alpha]_{589} -31^\circ$; $[\alpha]_{310} -1664^\circ$; $[\alpha]_{275} +1350^\circ$. Effet Cotton négatif.

(2) De nouveaux essais d'équilibration des cétones (VII) et (X) semblent indiquer que la proportion de l'isomère *trans* (VII) à l'équilibre est encore beaucoup plus grande que nous ne l'indiquons ici. Cet équilibre est actuellement en cours d'étude.

⁵ J. Castell et G. A. Fletscher, *J. Chem. Soc.* 3245 (1956).