

TERPÉNOÏDES-VI†

DÉGRADATION DE LA CHAÎNE LATÉRALE DE L'EUPHOL

MAX AUDOUIN et JACQUES LEVISALLES*

Laboratoire de Chimie Organique (ERA 127), Université Pierre et Marie Curie, 75230 Paris Cedex 05, France

(Received in France 30 November 1982)

Résumé—On décrit la transformation de l'euphol 1a en méthoxy-3 triméthyl 4,4,14 β (13 α) androstène-8 one-17 4.

Abstract—The transformation of euphol 1a into 3-methoxy 4,4,14 β trimethyl (13 α) androst 8-ene 17-one 4 is described.

Dans le cadre d'un programme synthétique destiné à conduire à l'euphol 1a et à son épimère en C-20 le tirucallol, triterpènes stéroisomères du lanostérol 2a, il était souhaitable de disposer d'une substance relai, pouvant être préparée par synthèse ou par dégradation de l'euphol. Les dégradations classiques de l'euphol sont perturbées par le réarrangement euphol 1a \rightarrow isoeuphénol 3 qui produit des dérivés du dammarane avec migration de deux groupes méthyles.² Le présent mémoire rapporte la dégradation de l'euphol en cétone tétracyclique 4 non réarrangée.

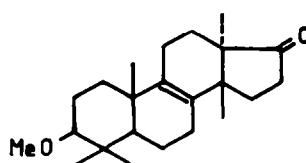
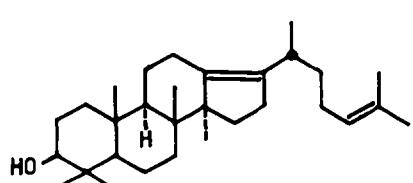
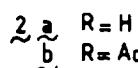
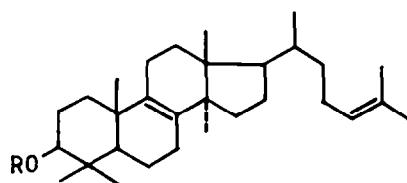
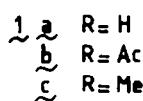
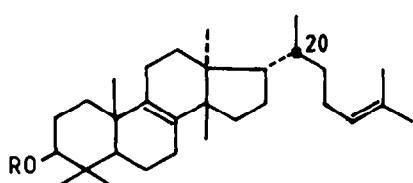
Le produit de départ est l'euphorbium Roth, qui est un mélange d'euphol 1a et d'euphorbol 5a qui n'a pas été fractionné. Les données de la littérature³ sur l'ozonolyse du lanostérol 2a et de son acétate 2b, et sur leur coupure oxydante par le mélange KMnO₄-NaIO₄, indiquent que ces réactions de rupture de la chaîne latérale se font mieux sur l'acétate 2b que sur l'alcool 2a; l'euphorbium a donc été acétylé et le mélange des acétates 1b et 5b

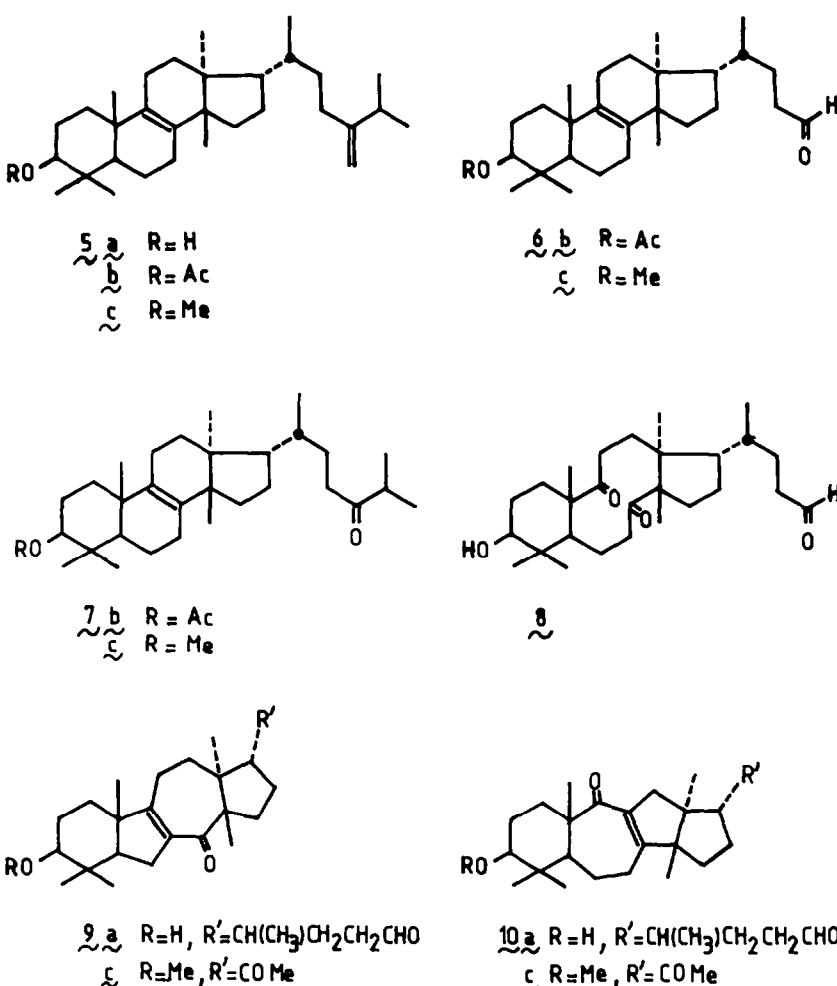
dissous dans le chlorure de méthylène a été ozonisé à -70°, puis traité par le sulfure diméthylque, ce qui conduit au mélange de l'aldéhyde 6b et de la cétone 7b, qui a été fractionné par chromatographie. Les propriétés spectroscopiques de ces deux composés sont en accord avec leur structure (Partie Expérimentale).

Si on emploie pour l'ozonolyse (de l'euphorbium non acétylé dans ce cas) un solvant plus polaire (mélange de chlorure de méthylène et de méthanol) à une température plus élevée (-45°), et que la réduction est effectuée au moyen de la poudre de zinc et de l'acide acétique, l'aldéhyde est accompagné d'un aldéhyde-énone conjuguée. Cette énone conjuguée vient de la rupture de la deuxième double liaison carbone-carbone de l'euphol qui conduit donc à la cyclodécanedione 8 qui peut se recycler en donnant 9a ou 10a.

Le λ_{max} observé à 254 nm coïncide avec la valeur calculée par les règles de Woodward-Gillam (254 nm) pour l'une et l'autre formules 9a et 10a. La formule 9a est préférée en raison de la moindre tension stérique (l'autre formule 10a contient deux cycles à cinq chaînons avec une jonction de cycles *trans*, notoirement instable).

†Terpénoïdes-V: voir réf. 1. Ce mémoire fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat de Max Audouin.





L'acide 11 peut être obtenu à partir de l'aldéhyde 6b ou directement à partir de l'ozonide intermédiaire en oxydant par la méthode de Jones.⁸ Cet acide 11 traité par le phényllithium⁴ conduit à la phénylcétone 12a. Cette phénylcétone, photolysée selon Bernassau et Fetizon,⁵ conduit à l'hydroxydiène 13a. La fragilité de la fonction alcool vis à vis des manipulations ultérieures exige toutefois que cette fonction soit protégée. Aussi a-t-on méthylé l'hydroxycétone 12a par l'iode de méthyle selon Czernecki *et al.*,⁶ et photolysé la méthoxycétone 12c comme précédemment pour obtenir le méthoxydiène 13c.

Ce méthoxydiène 13c peut être obtenu par une voie plus courte, qui consiste à traiter directement l'euphorbium par l'iode de méthyle et à ozoniser le mélange des éthers méthyliques 1c et 5c. Le méthoxy aldéhyde 6c est transformé directement par le phényllithium en alcool benzylque 14, qui est oxydé selon Jones⁸ en méthoxycétone 12c. Comme on peut aussi photolyser la méthoxycétone 7c, qui est obtenue en même temps que le méthoxyaldéhyde 6c, on obtient de cette façon le méthoxydiène 13c à partir de l'euphorbol et de l'euphol.

L'ozonolyse du méthoxydiène 13c à -78° en employant un équivalent d'ozone conduit à la méthoxycétone 15. Si on opère en présence d'un excès d'ozone, même à -78° on obtient une énone, 9c ou 10c, par rupture de la deuxième double liaison.

La dégradation totale de la chaîne latérale a été

obtenue avec un bon rendement (82%) par oxygénéation de 15, en présence de *t*-butylate de potassium, et conduit à la méthoxycétone 4, qui est ainsi obtenue en 5 étapes à partir de l'euphorbol et en 7 étapes à partir de l'euphol. La préparation de la méthoxycétone 4 par synthèse fera l'objet d'un mémoire ultérieur.

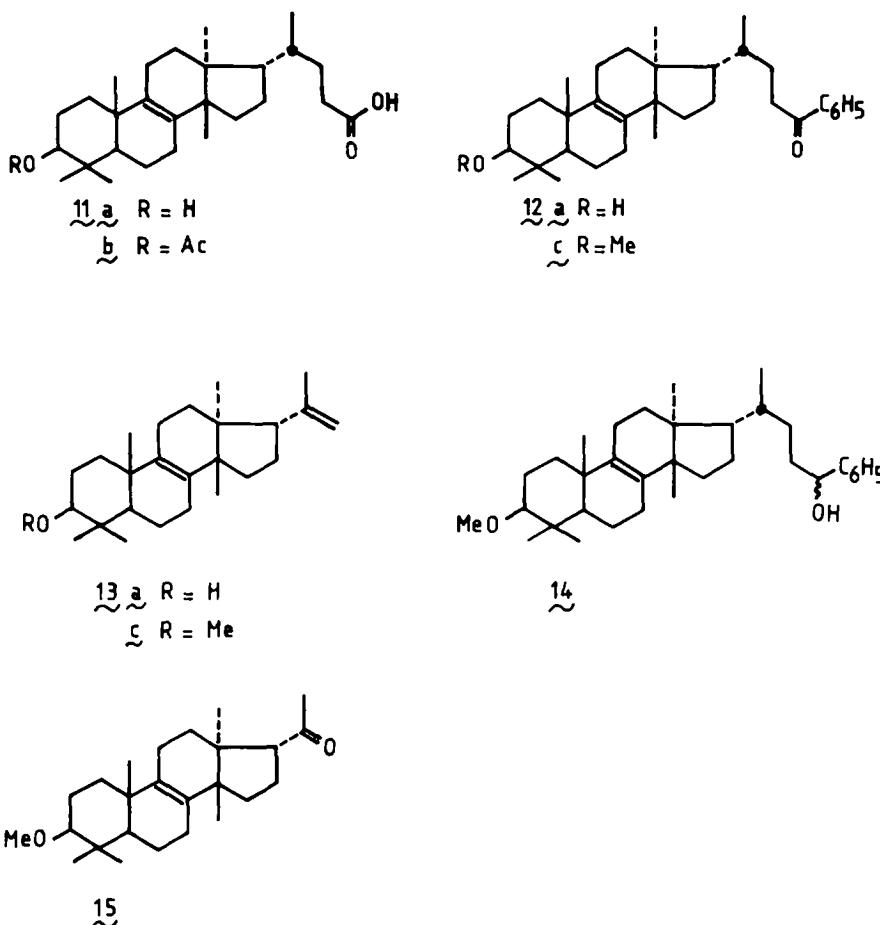
PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur appareil JEOL C 60 HL, ceux du carbone sur appareil JEOL FX 90 (les déplacements δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS), les spectres IR sur spectrophotomètre Beckman 4240 (nombres d'ondes en cm^{-1}), les spectres UV sur spectrophotomètre Beckman DK-2A, les courbes de dichroïsme circulaire sur Dicrographe III Jobin-Yvon, les spectres de masse haute résolution sur appareil AEI MS 50. Les microanalyses ont été effectuées au Service de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie.

Par traitement habituel du produit réactionnel il faut entendre: versement dans l'eau glacée, extractions à l'éther ou au chlorure de méthylène, neutralisation et lavages de la phase organique, séchage sur sulfate de sodium. Après évaporation sous vide du solvant, les produits réactionnels sont chromatographiés sur une colonne de gel de silice; l'éluant est un mélange d'éther de pétrole EP (fraction 35-60°) et d'éther éthylique E dans les proportions indiquées.

Acétylation du mélange 1a + 5a

Le mélange des alcools 1a et 5a (10 g), extrait à l'acétone de l'euphorbium ROTH, est dissous dans la pyridine sèche (90 ml).



Après addition d'anhydride acétique (90 ml) on laisse 2 hr à 45° puis précipite le produit dans l'eau glacée (2 l.). Le solide huileux obtenu est chromatographié. Le mélange EP/E = 97/3 élue 1b + 5b (7.53 g). IR (CCl₄): 1735. ¹H RMN (CDCl₃): s à 2.0.

Ozonolyse du mélange 1b + 5b

Dans une solution maintenue à -78° du mélange des acétates 1b et 5b (6.60 g) dans le dichlorométhane et la pyridine (1 ml) on fait barboter l'ozone jusqu'à l'apparition d'une coloration bleutée. La solution est purgée à l'azote avant d'ajouter le sulfure diméthyle (10 ml). Après traitement habituel on isole (a) l'acétoxy-3β-(5α,13α,14β,17α)lanostène-8-one-24 7b (665 mg) (EP/E = 94/6). F = 168° (méthanol). Analyse: C₂₂H₃₂O₃. M⁺ = m/z 484. [α]_D = -1° (c = 1.96). IR(CCl₄): 1735, 1720, 1240. ¹H RMN (CDCl₃): 4.43 (1H; m); 2.0 (3H; s). ¹³C RMN (CDCl₃): 215.2 (C₂₄); 170.9 (CH₃-CO₂⁻); 133.9 et 133.5 (C₈ et C₉); 80.9 (C₃). (b) l'acétoxy-3β trisnor-25,26,27(5α,13α,14β,17α)lanostène-8-one-24 6b (2.438 g) (EP/E = 92/8). F = 171° (méthanol). Analyse: C₂₉H₄₆O₃. M⁺ = m/z 442. [α]_D = +36° (c = 0.94). IR (CCl₄): 2720, 1735, 1725, 1240. ¹H RMN (CDCl₃): 9.60 (1H; t; J = 1.5 Hz); 4.45 (1H; m); 2.0 (3H; s). ¹³C RMN (CDCl₃): 9.60 (1H; t; J = 1.5 Hz); 4.45 (1H; m); 2.0 (3H; s).

Acide acétoxy-3β trisnor-25, 26, 27(5α, 13α, 14β, 17α)lanostène-8-oïque-24 11b

(a) *Par ozonolyse de 1b.* Dans une solution maintenue à -78° de l'acétate 1b (2.0 g) dans le dichlorométhane (60 ml) et la pyridine (0.6 ml) on fait barboter l'ozone 20 mn puis évaporer les solvants sous vide. Le gel obtenu est repris par l'acétone (40 ml) et on y ajoute le réactif de Jones⁸ (3 ml) à -10°. Après traitement habituel on isole: 1b (113 mg) (EP/E = 95/5) qui n'a pas réagi puis l'acide 11b (1.375 g) (EP/E = 55/45). F = 171° (éther-hexane 3 fois). Analyse: C₂₉H₄₆O₄. [α]_D = +32° (c = 0.152). IR(KBr): 1740, 1710. ¹H RMN (CDCl₃): 4.43 (1H; m); 2.0 (3H; s). (b) *Par oxydation de 6b (2.411 g) selon Jones⁸,* on obtient après chromatographie l'acide 11b (2.064 g).

Hydroxy-3β phényl-24 trisnor-25,26,27(5α,13α,14β,17α)lanostène-8 one-24 12a

L'acide ester 11b (2.064 g) est saponifié en 11a par traitement à la potasse méthanolique. Après traitement habituel et séchage à poids constant l'acide alcool 11a (1.826 g) est condensé avec le phényllithium.⁴ Après traitement habituel on élue la phénol cétone 12a (1.115 g) (EP/E = 75/25). F = 141° (éther-hexane). Analyse: C₃₃H₄₈O₂. [α]_D = +28° (c = 0.71). UV (éthanol): 242 (ε = 14000). IR(CCl₄): 3640, 3100, 3070, 3040, 1700, 1030. ¹H RMN (CDCl₃): 7-8 (5 H; 2 massifs).

Hydroxy-3β isopropényl-17α triméthyl-4,4,14β(5α,13α)androstène-8 13a

La phénol cétone 12a (951 mg) mise en solution sous argon dans le benzène (60 ml) est irradiée (3000 Å) 16 hr dans un appareil Rayonet. Après évaporation du solvant et chromatographie on obtient 13a (469 mg) (EP/E = 80/20). F = 198° (méthanol). Analyse: C₂₅H₄₀O. [α]_D = +1.5° (c = 0.27). IR(KBr): 3080, 1645, 890. ¹H RMN (CDCl₃): 4.77 (1H; s large); 4.67 (1H; s large); 3.18 (1H; m); 1.74 (3H; s large); 0.99 (3H; s); 0.95 (3H; s); 0.92 (3H; s); 0.80 (3H; s); 0.64 (3H; s).

Ethers méthyliques 1c et 5c

Le mélange des alcools 1a et 5a (15.0 g) est traité selon ref. 6. Par chromatographie on isole le mélange des éthers méthyliques 1c et 5c (10.636 g) (EP/E = 97/3). ¹H RMN (CDCl₃): 3.32 (s).

Ozonolyse des éthers méthyliques 1c et 5c

On opère comme pour les acétates 1b et 5b. A partir du mélange d'éthers (4.520 g) on isole la méthoxy-3β-(5α, 13α, 14β, 17α)lanostène-8 one-24 7c (737 mg) (EP/E = 95/5). F = 99° (méthanol). [α]_D = +7° (c = 0.46). IR(CCl₄): 1720, 1100. ¹H RMN (CDCl₃): 3.32 (3H; s). ¹³C RMN (CDCl₃): 215.2 (C₂₄); 134.1 et 133.4 (C₈ et C₉); 88.6 (C₃); 57.5 (CH₃O), puis le méthoxy-3β

trisnor-25, 26, 27(5 α , 13 α , 14 β , 17 α)lanostène-8 al-24 **6c** (2.248 g) (EP/E = 94/6). $F = 186^\circ$ (éther-cyclohexane). $[\alpha]_D = +39.6^\circ$ ($c = 0.50$). IR(CCl₄): 2720, 1730, 1100. ¹H RMN (CDCl₃): 9.65 (1 H; t ; $J = 1.5$ Hz); 3.34 (3 H; s). ¹³C RMN (CDCl₃): 202.9 (C₂₄); 134.1 et 133.3 (C₈ et C₉); 88.6 (C₃); 57.5 (CH₃O).

Méthoxy-3 β isopropényl-17 α triméthyl-4,4,14 β (5 α ,13 α)androstène-8 **13c**

(a) *Par photolyse de l'isopropyl cétone **7c**.* La cétone **7c** (2.190 g) en solution dans le benzène (120 ml) est irradiée sous argon dans un tube de quartz pendant 72 hr à 3000 Å. Après évaporation du solvant et chromatographie sur gel de silice imprégné au nitrate d'argent (10%) on isole **13c** (574 mg) (EP/E = 98/2). $F = 185^\circ$ (éther-méthanol). $M^+ = m/z$ 370.3225 (calculé pour C₂₆H₄₂O: 370.3235). $[\alpha]_D = +8.5^\circ$ ($c = 0.52$). ¹H RMN (CDCl₃): 4.72 (1 H; s large); 4.62 (1 H; s large); 3.28 (3 H; s large); 2.64 (1 H; d. de d.; $J = 10$ Hz; $J_2 = 4$ Hz); 1.72 (3 H; s large); 0.95 (3 H; s); 0.93 (3 H; s); 0.90 (3 H; s); 0.76 (3 H; s); 0.63 (3 H; s). (b) *Par éthérisation de l'alcène **13a*** (598 mg) on obtient **13c** (410 mg) (EP/E = 98/2) séparé de **13a** (154 mg) (EP/E = 82/18) qui n'a pas réagi. (c) *Par photolyse de la phényl cétone **12c*** (3.550 g) réalisée comme celle de **12a**. On isole **13c** (1.453 g) (EP/E = 98/2).

Acétyl-17 α méthoxy-3 β triméthyl-4, 4, 14 β (5 α , 13 α)androstène-8 **15**

On opère comme pour l'ozonolyse des acétates **1b** et **5b**. L'alcène **13c** (1.453 g) fournit **15** (608 mg) (EP/E = 93/7). $F = 189^\circ$ (éther-méthanol). $M^+ = m/z$ 372.3025 (calculé pour C₂₅H₄₀O₂: 372.3028). IR(CCl₄): 1715, 1105. ¹H RMN (CDCl₃): 3.37 (3 H; s); 2.12 (3 H; s); 0.99 (9 H; s); 0.79 (3 H; s); 0.69 (3 H; s). ¹H RMN (mélange CDCl₃/C₆D₆ 1/1): 3.32 (3 H; s); 2.01 (3 H; s); 1.00 (3 H; s); 0.95 (3 H; s); 0.90 (3 H; s); 0.83 (3 H; s); 0.69 (3 H; s).

Méthoxy-3 β triméthyl-4, 4, 14 β (5 α , 13 α)androstène-8 one-17 **4**

La cétone **15** (119 mg) est traitée sous oxygène par le tertiobutylate de potassium.⁷ Après traitement habituel on isole **4** (90 mg) (EP/E = 92/8). $F = 116^\circ$ (éther-méthanol). $M^+ = m/z$ 344.2712 (calculé pour C₂₃H₃₆O₂: 344.2715). $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($c = 0.58$). IR(CCl₄): 1745, 1415, 1105. UV (dioxane): 283 ($\epsilon = 38$). ¹H RMN (CDCl₃): 3.38 (3 H; s); 2.71 (1 H; d. de d.; $J_1 = 10$ Hz; $J_2 = 4$ Hz); 1.01 (3 H; s); 0.99 (3 H; s); 0.95 (3 H; s); 0.93 (3 H; s); 0.80 (3 H; s). ¹³C RMN (CDCl₃): 219.7 (C₁₇); 135.8 et 131.4 (C₈ et C₉); 88.4 (C₃); 57.5 (CH₃O). DC (dioxane; $c = 0.145$): -0.01 (340); -170 (310) inflexion; -2.29 (302) min. ($\Gamma = 34$); -2.15 (297) inflexion; -0.07 (250).

Remerciements—Les auteurs tiennent à remercier le Prof. E. Hecker (Institut de Biochimie de Heidelberg) pour un don d'euphol et Mademoiselle J. Mercier pour les mesures de masses exactes en spectrométrie de masse.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹H. de Broissia, J. Levisalles et H. Rudler, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4314 (1972).
- ^{2a}D. H. R. Barton, J. F. McGhie, M. K. Pradhan et S. A. Knight, *J. Chem. Soc.* 876 (1955); ^bD. Arigoni, R. Viterbo, M. Dunnenberger, O. Jeger et L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 37, 2306 (1954).
- ³M. C. Lu, F. Kohen et R. E. Counsell, *J. Med. Chem.* 14, 136 (1971).
- ⁴M. J. Jorgenson, *Organic Reactions* 18, 1 (1970).
- ⁵J. M. Bernassau et M. Fetizon, *Synthesis* 795 (1975).
- ⁶S. Czernecki, C. Georgoulis et C. Provelenghiou, *Tetrahedron Letters* 3535 (1976).
- ⁷J. Siddall, G. Baddeley et J. Edwards, *Chem. Ind. (London)* 25 (1966).
- ⁸C. Djerassi, R. R. Engle et A. Bowers, *J. Org. Chem.* 21, 1547 (1956).