

# SYNTHESE D'ANTIBIOTIQUES TRITERPENIQUES A PARTIR D'ACIDES BILIAIRES-II

## INTRODUCTION DU METHYLE $14\alpha$ ASSOCIE à $\Delta$ -8,9†

G. ARANDA, M. FÉTIZON et N. TAYEB

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau Cedex, France

(Received in France 9 July 1984)

**Abstract**—The synthesis of methyl  $14\alpha$ -methyl-15-oxo- $5\beta$ -chol-8-en-24-oate derivatives from cholic acid is described, as are the spectroscopic data of the various intermediates. A route to tetracyclic triterpene acids related to polyporenic acid is thus opened.

**Résumé**—La synthèse du méthyl- $14\alpha$  diacétoxy- $3\alpha,12\alpha$  o xo- $15\beta$ -cholène-8 oate-24 de méthyle est présentée en détail à partir de l'acide cholique, ainsi que les différentes données spectroscopiques des intermédiaires. Une voie d'accès aux divers acides triterpéniques présents dans certains champignons supérieurs est ainsi ouverte.

La recherche systématique de produits naturels cytotoxiques se développe activement, en particulier dans le domaine des champignons supérieurs.<sup>1-6</sup> Parmi le grand nombre de molécules actives dont la structure a été élucidée, il est possible de distinguer un groupe de stéroïdes présentant un certain nombre de similitudes structurales, en particulier, un méthyl angulaire  $14\alpha$  associé à une insaturation en 8-9. L'édification de structures triterpéniques antibiotiques analogues à celle des acides, isolées à partir de *Polyporus betulinus* Fr. par exemple, demeure un problème d'actualité. La fonctionnalisation en 15 de l'acide apocholique et de ses dérivés a été réalisée en une seule étape avec succès.<sup>7</sup> L'alkylation des dérivés o xo-15 cholène-8(14) obtenus a été tentée dans les conditions les plus diverses sans réussite appréciable, contrairement à l'exemple ancien correspondant à la série 5 $\alpha$ .<sup>8</sup> Ces résultats suggèrent toutefois que la stratégie de recherche adaptée à la série 5 $\beta$  implique l'introduction de l'insaturation 8-9 avant celle du méthyle 14.<sup>7</sup>

## RESULTATS GENERAUX ET DISCUSSION

Les dérivés de l'acide apocholique donnent lieu à diverses possibilités pour l'introduction du méthyle  $14\alpha$  associé à  $\Delta$ (8,9). Celle présentée ici est axée sur l'emploi du composé choladiénique-8,14 2 obtenu par déshydrogénération sélenieuse du diacétoxy- $3\alpha,12\alpha$  5 $\beta$ -cholène-8(14) oate-24 de méthyle 1<sup>7</sup> (Fig. 1). L'utilisation de  $SeO_2$  selon la méthode modifiée de Callow<sup>9</sup> dans un mélange de méthanol, d'eau et d'acide acétique, est en fait limitée par la récupération laborieuse du produit final. L'emploi de  $SeO_2$  en présence de l'hydroxyperoxyde de tertiotubyle dans le  $CH_2Cl_2$  fournit uniquement le composé diénique 2 avec un rendement de 80 à 90%. L'obtention de ce dérivé par hydrolyse acide de l'époxyde 3‡ conduit au contraire à un mélange difficilement séparable alors que l'époxyde 4‡ instable donne directement le dérivé

choladiénique-7,14 5 lors de l'estérification par le chlorure de brosyle dans le  $CH_2Cl_2$  et la pyridine. En série 5 $\alpha$ , les résultats obtenus sont complètement différents, les structures cholestadiéniques-8,14 étant réalisées correctement par l'hydrolyse acide des époxydes-8,14 correspondants.<sup>10</sup>

Il en est de même lors de l'époxydation de 2 par l'acide métachloroperbenzoïque purifié dans l'éther diéthyllique, le benzène ou le  $CH_2Cl_2$ . Seule la double liaison trisubstituée réagit principalement dans les conditions choisies. Le monoépoxyde correspondant n'a pas été isolé quelles que soient les méthodes et les précautions adoptées, par suite de l'extrême sensibilité cet époxyde aux acides. D'autres méthodes telles que l'emploi de l'oxyde de l'acétoacétone de vanadinylique en présence

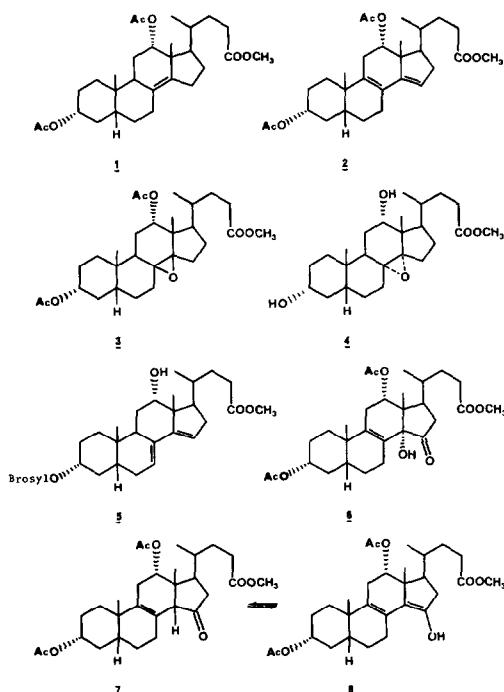


Fig. 1.

† I: Fonctionnalisation en 15 de l'acide apocholique.<sup>7</sup>

‡ La stéréochimie des époxydes obtenus avec les dérivés de l'acide apocholique fera l'objet d'une prochaine communication.

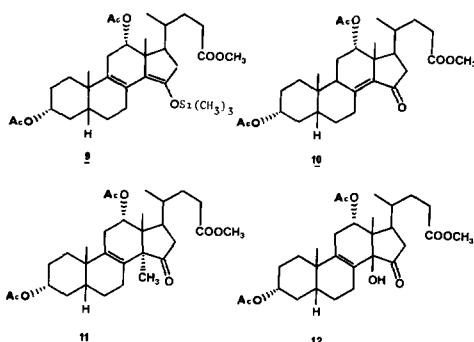


Fig. 2.

l'iode de méthyle à 0°, conduit quantitativement au dérivé 11 en tenant compte de l'éther d'énol récupéré après chromatographie rapide sous pression d'azote. Finalement, l'action du diisopropylamidure de lithium (LDA) en léger excès dans le diméthoxyéthane (DME)† à -75° sur 7, suivie de l'action de l'iode de méthyle à -20°, permettent également l'introduction stéréospécifique d'un méthyle angulaire en 14. Après chromatographie et recristallisation, le composé 11 est obtenu avec un rendement de 70%.

La structure des produits décrits est en parfait accord avec les données spectroscopiques. En particulier, la stéréochimie des substituants en 14 pour les composés 6, 7, 11 et 12 est déduite des mesures du dichroïsme circulaire. Le tableau suivant résume les mesures réalisées dans de méthanol anhydre :

	R	$\lambda_{\max}$ (nm)	[ $\theta$ ]
12	OH $\beta^a$	304	-28460
6	OH $\alpha$	305	+5470
7	H $\beta$	304	-13420
11	CH <sub>3</sub> $\alpha$	321	+350

<sup>a</sup> L'obtention de ce céto-alcool de stéréochimie inverse à celle de 6 sera décrite ultérieurement.

L'attribution de la stéréochimie est faite d'après la valeur positive ou négative du dichroïsme circulaire après examen, selon la règle des octants<sup>19</sup> des modèles représentés (voir Fig. 3).

Par ailleurs, la stéréochimie  $\beta$  de H-14 du composé 7 implique que l'époxyde formé en 14,15 soit  $\alpha$ , conformément cette fois-ci à des résultats décrits en série 5 $\alpha$ .<sup>11,12</sup>

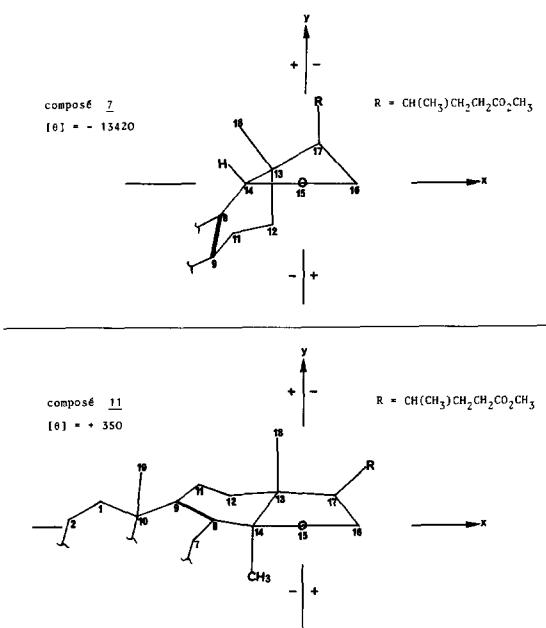


Fig. 3.

de l'hydroperoxyde de tertiobutyle dans le benzène,<sup>13</sup> ou l'eau oxygénée dans l'acetonitrile en présence de  $K_2CO_3$ <sup>14</sup> ne permettent pas non plus d'isoler cet époxyde. Par ailleurs, l'action du peracide sur 2 en milieu aqueux tamponné<sup>15</sup> fournit quantitativement le céto-alcool 6. Ces résultats différents de ceux obtenus en série 5 $\alpha$ <sup>16</sup> s'expliquent par le caractère labile de l'époxyde intermédiaire qui conduit directement au dérivé oxo-15 7. La filiation avec le céto 6 est ensuite assurée par l'intervention de la forme énolique correspondante (8) qui réagit avec une seconde molécule de peracide. En conséquence, quelles que soient les conditions opératoires choisies, on obtient concurrentiellement les dérivés 6 et 7, même en l'absence de tampon ou de  $Na_2CO_3$ . Par contre, l'utilisation d'une quantité catalytique d'un sel de pyridinium, perchlorate ou paratoluène sulfonate permet finalement l'isolement du céto-15 7 en proportion majoritaire.

L'introduction du méthyle 14 $\alpha$  a été réalisée à partir de cet intermédiaire (Fig. 2). Le diacétoxy-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$  5 $\beta$ -cholène-8 oxo-15 oate-24 de méthyle 7, traité à -75° dans le chlorure de méthylène par l'iode de triméthylsilyle redistillé juste avant emploi, conduit quantitativement à l'éther d'énol 9. Il semble que l'éther d'énol formé avec ce réactif corresponde au carbone adjacent le plus substitué, contrairement aux réactifs lithiens ordinaires.<sup>15</sup> Cette énolisation vers le carbone 14 est d'autant plus aisée qu'elle provoque la formation d'un système diénique-8,14 conjugué contrairement aux précédentes tentatives expérimentées sur des composés oxo-15 cholène-8(14) du type 10. L'hydrolyse acide de 9 conduit de nouveau au produit initial 7. Par contre, lorsque l'on tente d'obtenir l'éther d'énol 9 en utilisant à -15° l'iode de triméthylsilyle non redistillé, on isole le diacétoxy-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$  oxo-15 5 $\beta$ -cholène-8(14) oate-24 de méthyle (10).

L'obtention du produit final recherché, le méthyle-14 $\alpha$  diacétoxy-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$  oxo-15 5 $\beta$ -cholène-8 oate-24 de méthyle (11) a été réalisée de plusieurs façons, à partir de l'éther d'énol silyle 9. La réaction de Simmons-Smith suivant la méthode de Conia et Girard<sup>17</sup> ou l'action de l'iode de méthyle en présence d'un agent de Lewis,  $ZnBr_2$ ,<sup>18</sup> conduisent à l'oxo-15 cholène-8(14) 10. Par contre, l'action du méthyllithium dans le diméthoxyéthane (DME) à -20°C, suivie de l'action de

† Une tentative réalisée dans le tétrahydrofurane, tous conditions égales par ailleurs, débouche sur le produit initial 7.

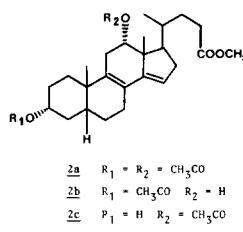


Fig. 4.

Les résultats de la RMN du  $^{13}\text{C}$  (Tableau 2, partie expérimentale) complètent les données antérieures<sup>7,20,21</sup> relatives aux acides biliaires et à leurs dérivés. En particulier, l'attribution du déplacement chimique des carbones  $\text{sp}^2$  des différentes molécules  $5\beta$ -cholestadiènes-8,14 est déduite des effets de substituants indiqués (Fig. 4). Les déplacements chimiques du diène  $\Delta$ -7(8),14(15) et de l'insaturation-8(9) pour les composés 5, 7 et 11 en découlent. En outre, dans le cas de 7 et 11, le déplacement de C-14 vers les champs forts résulte de l'introduction du méthyle  $14\alpha$  tandis que la suppression de l'effet stérique dû à l'hydrogène  $14\beta$  provoque le déplacement de C-16 vers les champs forts.<sup>22</sup> Les déplacements chimiques de  $\Delta$ -8(9) pour les céto alcools 6 et 12 sont respectivement attribués en tenant compte des résultats acquis à propos des alcools allyliques.<sup>22,24</sup> Ces attributions sont vérifiées par l'examen de l'effet de solvant provoqué par l'addition de méthanol au chloroforme.<sup>22,23</sup> Le signal du méthyle 19, homoallylique est systématiquement déplacé à champ faible par rapport à celui du méthyle 18.<sup>21,25</sup> Cette identification est corroborée par les déplacements des méthyles angulaires à l'intérieur du groupe de la Fig. 4.

Les résultats de la RMN du  $^1\text{H}$  (Tableau 3, partie expérimentale) concernent plus particulièrement les déplacements des méthyles angulaires.<sup>26</sup> Dans la plupart des cas, la comparaison des déplacements avec ceux calculés à partir des constantes de Zurcher n'est pas satisfaisante. En série  $5\beta$ , les données relatives à ces constantes sont fragmentaires ou inexistantes dans le cas d'une jonction cis des cycles C et D (composé 7). Par ailleurs, la présence simultanée de plusieurs fonctions provoque des interactions qui ne sont plus indépendantes les unes des autres. La mesure des effets de

solvants obtenus avec la pyridine ou le benzène illustre cette interdépendance.

## CONCLUSION

L'introduction du méthyle  $14\alpha$  associé à l'insaturation-8(9) a été réalisée spécifiquement dans des conditions particulièrement douces. Les méthodes décrites ici évitent l'utilisation d'un grand excès de réactif<sup>8,27</sup> et la résolution ultérieure du problème lié au basculement de l'insaturation, problème qui n'avait pas été résolu d'une manière satisfaisante dans les cas précédents. Les conditions choisies permettent de respecter les fonctions acétate et ester méthylique qui ne résistent pas habituellement aux méthodes usuelles d'alkylation. Par ailleurs, le substrat finalement obtenu paraît bien adapté aux conditions requises pour l'introduction ultérieure du diméthyle-4,4 associé à l'hydrogène  $5\alpha$ . Une voie d'accès à la structure des acides triterpéniques, tel que l'acide polyporénique par exemple, est ainsi ouverte.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont mesurés sur platine chauffante sous microscope et ne sont pas corrigés. Les analyses chromatographiques réalisées sur gel de silice HF 254 ont été conduites selon la méthode des éluations successives. Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire Central de Microanalyses de C.N.R.S. à Gif-sur-Yvette. Les différents synthèses et l'ensemble des données spectroscopiques sont présentées respectivement ci-après. Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257 en solution dans le tétrachlorure de carbone ou le chloroforme. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés en solution dans l'éthanol 95% à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241 (Tableau 1).

Les spectres de RMN du  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution dans le chloroforme deutérié sur un appareil Varian CFT 20 opérant selon le mode de la transformée de Fourier à 20 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pour référence interne avec une incertitude de  $\pm 0,15$  ppm  $\delta(\text{CH}_3)_4\text{Si} = \delta(\text{CDCl}_3) - 77,1$  ppm (Tableau 2).

Les spectres de RMN du  $^1\text{H}$  ont été enregistrés sur un appareil Varian T.60 ou sur un Jeol opérant à 60 MHz dans le chloroforme deutérié. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pour référence interne (Tableau 3).

Tableau 1. Pouvoirs rotatoires des dérivés de l'acide apocholique dans l'éthanol 95°

Dérivés	Conc.	Na 589	Hg 578	Hg 546	Hg 436	Hg 365
<u>2</u>	0,790	+ 148°,1	+ 154°,68	+ 175°,57	+ 298°,73	+ 472°,03
<u>5</u>	0,596	- 23°,15	- 25°,84	- 34°,9	- 109°,23	- 281°,88
<u>6</u>	0,980	+ 175°,41	+ 183°,06	+ 207°,65	+ 367°,25	+ 669°,8
<u>7</u>	0,985	+ 76°,04	+ 78°,17	+ 85°,18	+ 93°,4	- 79°,19
<u>11</u>	1,001	+ 199°,7	+ 207°,89	+ 233°,57	+ 387°,61	+ 603°,5
<u>12</u>	1,000	+ 24°,9	+ 26°,3	+ 14°,7	- 109°,6	- 614°,0

Tableau 2. RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés de l'acide apocholique

	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
C-1	34,6	34,5	34,1	34,4	34,6	34,0
C-2	28,4	29,1	28,0	27,9	29,2	28,0
C-3	73,1	82,7	72,8	73,0	73,3	72,7
C-4	32,9	33,7	32,9	32,6	32,6	32,8
C-5	40,3	40,3	39,5	39,8	39,3	39,5
C-6	23,4	28,1	23,2	26,0	22,8	22,9
C-7	22,4	122,0	20,5	23,3	22,8	20,6
C-8	124,6	137,0	132,5	124,4	128,5	126,1
C-9	131,9	28,9	131,7	130,1	134,7	137,2
C-10	36,8	32,6	36,4	36,8	36,2	37,4
C-11	27,5	28,1	29,8	29,8	31,4	29,3
C-12	73,9	72,5	74,8	77,3	73,9	73,9
C-13	48,2	51,3	46,0	43,7	47,3	47,9
C-14	147,3	147,9	80,5	63,3	57,6	86,3
C-15	119,3	119,2	208,4	214,9	214,6	215,4
C-16	35,4	34,7	41,0	37,8	41,7	34,5
C-17	47,9	47,7	39,2	37,8	38,8	39,0
C-18	16,3	16,7	15,3	20,1	21,6	12,6
C-19	28,5	23,1	28,6	28,5	27,7	28,9
C-20	33,3	33,7	34,5	34,4	34,9	32,4
C-21	18,0	17,8	17,9	19,3	17,4	20,1
C-22	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,5
C-23	31,0	31,0	30,8	31,0	30,8	29,9

Les diverses fonctions acétates sont caractérisées par les  $\delta$  21,2 - 21,3 et 170,6 - 171,2 ppm. La fonction ester méthylique est caractérisée par les  $\delta$  49,7 - 51,5 et 173,9 - 174,6 ppm. La fonction ester brosylique est caractérisée par les  $\delta$  132,5, 131,2, 129,0 et 128,5 ppm. Le C-32 du méthyl 14 $\alpha$  caractérisé par  $\delta$  = 16,3 ppm.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil VG ZAB.2F. La valeur des pics moléculaires obtenus par impact électronique ou par ionisation chimique avec  $\text{NH}_3$  ainsi que les fragmentations habituelles vérifient les différentes structures proposées.

Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Varian-Cary 118.

#### Diacétoxy-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ 5 $\beta$ -choladiène-8,14 oate-24 de méthyle (2)

10 g de diacétoxy-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$  5 $\beta$ -choléne-8(14) oate-24 de méthyle (1)<sup>7</sup> sont dissous dans 125 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ , en présence de 2,28 g de  $\text{SeO}_2$  et 8,20 ml d'hydroperoxyde de tertiobutyle, sous agitation magnétique que l'on maintient pendant 4 jours. Après addition de 500 ml d'éther, la solution est lavée avec du  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  autant de fois qu'il est nécessaire afin d'éliminer le sélénium rouge colloïdal. Après lavage à l'eau pure, la solution est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , distillée sous vide. L'huile récupérée est dissoute dans le méthanol aqueux ; elle livre des cristaux blancs.  $F = 114$ -116°. La chromatographie sur gel de silice H des eaux mères fournit un second lot de cristaux. Rendement total: 80 à 90%. IR

( $\text{cm}^{-1}$ ) ( $\text{CCl}_4$ ): 1730 et 1645. UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}} = 245$  nm ( $\epsilon$  13588). (Anal.  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_6$ . Calc: C, 71,6; H, 8,7; O, 19,7. Tr: C, 71,8; H, 8,55; O, 19,7%). MS:  $m/z$  (%): 486 (1) ( $\text{M}^+$ ), 426 (21), 370 (6), 366 (17), 351 (42), 311 (100), 251 (83).

#### Brosyloxy-3 $\alpha$ hydroxy-12 $\alpha$ 5 $\beta$ -choladiène-7,14 oate-24 de méthyle (5)

1,97 g de l'époxyde 4 est dissous dans 40 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  en présence de 2 ml de  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ . A température ordinaire, sous atmosphère d'azote,  $5 \times 10^{-3}$  moles de chlorure de brosyle (1,48 g) sont ajoutés par petites portions en 10 minutes environ. L'agitation magnétique est maintenue pendant 2 jours. Après addition de 75 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavages avec une solution de soude froide de 10%, lavages à l'eau, séchage sur  $\text{MgSO}_4$ , la distillation du solvant sous vide fournit une huile de couleur rouge sombre qui, dissoute dans le méthanol aqueux livre des cristaux qui sont recristallisés deux fois du méthanol.  $F = 129$ -132°. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( $\text{CHCl}_3$ ): 1725, 1640 et 1570. UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}} = 233$  nm ( $\epsilon$  13100). MS:  $m/z$  (%): 621 (0) ( $\text{M}^+$ ), 384 (35), 366 (100), 351 (91), 269 (40).

Tableau 3. RMN du  $^1\text{H}$  des dérivés de l'acide apocholique

2	0,98 (d, 3H, Me-21) - 0,87 (s, 3H, Me-18) - 1,05 (s, 3H, Me-19) - 1,9 et 1,97 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) - 3,60 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) - 4,63 (m, 1H, H-3 $\beta$ ) - 5,05 (m, 1H, H-12 $\beta$ ) et 5,4 (m, 1H, H-15) .
5	0,92 (d, 3H, Me-21) - 0,83 (s, 6H, Me-18 et 19) - 3,63 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) - 3,88 (m, 1H, H-12 $\beta$ ) - 4,50 (m, 1H, H-3 $\beta$ ) - 5,57 (m, 2H, H-7 et 15) .
6	0,92 (d, 3H, Me-21) - 0,80 (s, 3H, Me-18) - 1,02 (s, 3H, Me-19) - 2,02 et 2,15 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) - 3,67 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) - 4,77 (m, 1H, H-3 $\beta$ ) - 5,42 (m, 1H, H-12 $\beta$ ) .
7	1,00 (d, 3H, Me-21) - 1,05 (s, 3H, Me-19) - 1,10 (s, 3H, Me-18) - 1,95 et 1,98 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) - 3,62 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) - 2,20 (s, 1H, H-14 $\beta$ ) - 4,58 (m, 1H, H-3 $\beta$ ) - 4,75 (m, 1H, H-12 $\beta$ ) .
11	0,87 (d, 3H, Me-21) - 0,77 (s, 3H, Me-18) - 1,00 (s, 3H, Me-19) - 1,27 (s, 3H, Me-14) 1,98 et 2,08 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) - 3,63 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) - 4,70 (m, 1H, H-3 $\beta$ ) - 5,02 (m, 1H, H-12 $\beta$ ) .
	La valeur calculée du $\delta$ de $\text{CH}_3$ -18 est égale à 0,85 ppm en tenant compte d'un incrément égal à + 0,125 ppm <sup>26</sup> correspondant au méthyl 14 $\alpha$ introduit.
12	1,05 (d, 3H, Me-21) - 0,85 (s, 3H, Me-19) - 1,05 (s, 3H, Me-18) - 1,97 et 2,07 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) - 3,62 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) - 4,98 (m, 2H, H-3 et 12 $\beta$ ) .

***Diacétoxy-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ hydroxy-14 $\alpha$ oxo-15,5 $\beta$ -cholène-8 oate-24 de méthyle (6)***

Dans ces conditions décrites par Anderson et Yeoşoglu,<sup>15</sup> le composé diénique **2** fournit quantitativement le cétol **6**. Recristallisation du méthanol aqueux.  $F = 153\text{--}156^\circ$ . IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( $\text{CHCl}_3$ ): 3560 et 1735. (Anal.  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_8$ . Calc: C, 67,2; H, 8,15; O, 24,7. Tr: C, 66,7; H, 8,1; O, 25,1%). MS:  $m/z$  (%): 518(4)( $\text{M}^+$ ), 500(2), 458(17), 440(32), 398(47), 380(100).

***Diacétoxy-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ oxo-15,5 $\beta$ -cholène-8 oate-24 de méthyle (7)***

0,930 g de **2** sont dissous dans 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  sous atmosphère d'azote en présence de 50 mg de perchlorate de pyridinium. Sous agitation magnétique, on ajoute lentement goutte à goutte à température ordinaire 0,444 g d'acide *m*-chloroperbenzoïque purifié, dissout dans 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . 4 heures plus tard, on ajoute 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; la solution est neutralisée avec 5 ml d'une solution de soude à 12%, lavée 3 fois avec 5 ml d'eau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , distillée sous vide. Une chromatographie rapide sous pression d'azote de l'huile obtenue livre 0,595 g (62%) de **7** et 0,167 g (17%) de **6**. Le cétol **7** est recristallisé du méthanol aqueux.  $F = 105\text{--}110^\circ$ . IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( $\text{CCl}_4$ ): 1730. (Anal.  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_7$ . Calc: C, 69,3; H, 8,4; O, 22,3. Tr: C, 69,1; H, 8,45; O, 22,4%). MS:  $m/z$  (%): 502(5)( $\text{M}^+$ ), 442(65), 382(100), 327(18), 267(58).

***Diacétoxy-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$  triméthylsilyloxy-15,5 $\beta$ -choladiene-8,14 oate-24 de méthyle (9)***

$10^{-3}$  mole de **7** (0,502 g) est dissoute dans 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  avec  $2,20 \times 10^{-3}$  moles de pyridine (0,18 ml) sous atmosphère d'azote. Après refroidissement à  $-78^\circ$ , on ajoute lentement sous agitation magnétique 0,30 ml d'iode de triméthylsilyle distillé sur poudre de cuivre juste avant emploi, par l'intermédiaire d'une seringue. La température est maintenue pendant 2 heures à  $-78^\circ$ , puis abandonnée jusqu'à  $-20^\circ$ . Le flacon est gardé à  $-15^\circ$  pendant la nuit. La solution est jetée ensuite sur une solution froide de bicarbonate de sodium. Après 3 extractions avec 50 ml d'éther diéthylique,

lavages à l'eau, séchage sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , distillation sous vide à température modérée, on isole 0,525 g (92%) d'un magma cristallisé utilisé tel que pour la suite des opérations. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( $\text{CCl}_4$ ): 1735 et 1645.

***Méthyle-14 $\alpha$  diacétoxy-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ oxo-15,5 $\beta$ -cholène-8 oate-24 de méthyle (11)***

Dans 20 ml de diméthoxy éthane (DME) distillé sur sodium et benzophénone,  $3 \times 10^{-3}$  moles de diisopropylamidure de lithium sont formés à  $0^\circ$  sous atmosphère d'azote à partir de 0,425 ml de diisopropylamine et 1,80 ml d'une solution 1,60 M de butyllithium dans l'hexane. A la température de  $-78^\circ\text{C}$ ,  $10^{-3}$  mole (0,502 g) de **7** dissoute dans 5 ml de DME est ajoutée lentement par l'intermédiaire d'une seringue, sous agitation magnétique. On laisse la température revenir jusqu'à  $-20^\circ$  que l'on maintient ensuite pendant 2 heures. Après addition de  $4 \times 10^{-3}$  moles d'iode de méthyle (0,25 ml) le flacon est gardé à  $-15^\circ$  pendant une nuit. Après addition de 100 ml d'éther diéthylique, lavage avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$ , 3 lavages à l'eau, séchage sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , la distillation des solvants sous vide livre 0,510 g d'une huile que l'on dissout dans le méthanol aqueux qui livre 0,30 à 0,35 g de cristaux incolores identiques à ceux obtenus par action du méthyllithium sur **9**.  $F = 156\text{--}160^\circ$ . IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( $\text{CCl}_4$ ): 1750 et 1740. (Anal.  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_7$ . Calc: C, 69,7; H, 8,6; O, 21,7. Tr: C, 69,7; H, 8,5; O, 21,8%). MS:  $m/z$  (%): 534 (100) ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 474 (18), 457 (16), 414 (16), 397 (20), 379 (30).

**BIBLIOGRAPHIE**

- J. O. Toth, B. Luu et G. Ourisson, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1081 (1983).
- J. Valisolalao, B. Luu et G. Ourisson, *Tetrahedron* **39**, 2779 (1983).
- J. R. Anderson, R. L. Edwards et A. J. S. Whalley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2185 (1983).

- <sup>4</sup> M. de Bernardi, G. Fronza, M. P. Gianotti, G. Mellerio, G. Vidari et P. Vitafinzi, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1635 (1983).
- <sup>5</sup> T. Kubota, Y. Asaka, Y. Miura et H. Mori, *Helv. Chim. Acta* **65**, 611 (1982).
- <sup>6</sup> W. J. Greenlee et R. B. Woodward, *Tetrahedron* **36**, 3361 et 3367 (1980).
- <sup>7</sup> G. Aranda et M. Fétizon, *Tetrahedron* **37**, 1503 (1981).
- <sup>8</sup> R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives et R. B. Kelly, *J. Chem. Soc.* 1131 (1957).
- <sup>9</sup> R. K. Callow, *J. Chem. Soc.* 462 (1936).
- <sup>10</sup> L. F. Fieser, K. Nakanishi et Wei-Yuan Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4719 (1953).
- <sup>11</sup> E. J. Parisch, T. E. Spike et G. J. Schroepfer, *Chem. Phys. Lipids* **18**, 233 (1977); *Tetrahedron Lett.* 4401 (1976).
- <sup>12</sup> M. Anastasia, P. Allevi, A. Fieco et A. Scala, *J. Org. Chem.* **46**, 3265 (1981).
- <sup>13</sup> K. B. Sharpless et R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6136 (1973).
- <sup>14</sup> J. G. Payne, *Tetrahedron* **18**, 763 (1962).
- <sup>15</sup> W. K. Anderson et J. Yeoysoglu, *J. Org. Chem.* **38**, 2267 (1973).
- <sup>16</sup> P. Brownbridge, *Synthesis* 1 et 35 (1983).
- <sup>17</sup> J. M. Denis, C. Girard et J. M. Conia, *Synthesis* 549 (1972); *Tetrahedron Lett.* **29**, 2767 (1973).
- <sup>18</sup> I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **35**, 1519 (1979).
- <sup>19</sup> P. Crabbé, *An Introduction to the Chiroptical Methods in Chemistry*, p. 34. Mexico (1971).
- <sup>20</sup> D. Leibfritz et J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4996 (1973).
- <sup>21</sup> T. Iida, T. Tamura, T. Matsumoto et F. C. Chang, *Org. Magn. Reson.* **21**, 305 (1983).
- <sup>22</sup> M. Tsuda et G. J. Schroepfer, Jr., *J. Org. Chem.* **44**, 1290 (1975).
- <sup>23</sup> M. Tsuda, E. J. Parish et G. J. Schroepfer, Jr., *J. Org. Chem.* **44**, 1282 (1979).
- <sup>24</sup> E. Wenkert, M. J. Gašic, E. W. Hagaman et L. D. Kwart, *Org. Magn. Reson.* **7**, 51 (1975).
- <sup>25</sup> H. Eggert et C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **46**, 5399 (1981).
- <sup>26</sup> M. B. Groen et F. P. Zeelen, *Tetrahedron Lett.* **23**, 3611 (1982).
- <sup>27</sup> J. R. Bull et J. Floor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 270 (1980).