

- [36] *M. Tiffeneau & J. Levy*, Bull. Soc. chim. France **33**, 795 (1923).
[37] *W.D. Mc Phee & E. Klingsberg*, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1132 (1944).
[38] *P.E. Verhade & E.F.J. Janetsky*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, **775** (1943).
[39] *A. von Wacek, K. Kratsl & A. von Bézard*, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 1348 (1942).
[40] *L.I. Smith & J.A. Sprung*, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1279 (1943).
[41] *F.N. Stepanov & R.A. Myrisina*, Ž. Obšč. Chim. **34**, 3092 (1964); Chem. Abstr. **61**, 16098g (1964).
[42] *R.K. Solly, D.M. Golden & S.N. Bensen*, Int. J. chem. Kin. **2**, 393 (1970).

114. Sur la synthèse du pollinastanol à partir du cycloartanol

par **Alain Bekaert, Michel Devys et Michel Barbier**

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190-Gif-sur-Yvette, France

(12. III. 75)

Summary. The partial synthesis of pollinastanol (**14**) from cycloartanol (**3**) is reported. The transformation proceeds through the methylenic intermediate **12**; the ring enlargement with cyanogen azide affords pollinastanone (**13**) further reduced to **14**. The 4-keto isomer of pollinastanone (**17**) as well as a series of 5- β isomeric compounds are also described.

L'isolement du méthylène-24-cholestérol de l'abeille [1] a conduit à sa recherche dans différents pollens [2], nourriture habituelle de ces insectes. Au cours de ce travail un nouveau méthylstérol: le pollinastanol, a été isolé à partir d'un pollen mixte de composition non déterminée. La structure **14** a été proposée en 1964 pour cette substance [3] par analogie avec le cycloarténol, la configuration de C(13), C(14), C(17) et C(20) n'étant pas établie. Après une recherche systématique, le pollinastanol était retrouvé dans divers pollens de *Compositae*: la porcelle *Hypochoeris radicata* et le pissenlit *Taraxacum dens leonis* [4]. Plus tard, il était obtenu de la fougère *Polypodium vulgare* et de la salsepareille *Smilax medica* [5]. Le méthylidène-24- et le méthyl-24-pollinastanol ont par la suite été obtenus d'autres sources [6]. Un pollinastanol-[3 ^3H] a pu être incorporé dans les feuilles du tabac (*Nicotiana tabacum*), qui le transforment en cholestérol [7]; cette observation met en évidence le rôle du pollinastanol comme intermédiaire possible dans la biosynthèse du cholestérol à partir du cycloartanol dans le règne végétal. Elle apporte en outre un nouvel argument en faveur de la structure proposée. Une confirmation était apportée en 1973 par l'étude aux rayons X de l'O-acétylpollinastanol (**15**) [8]. Nous avons dès cette époque entrepris une synthèse partielle que nous décrivons à présent [9] [10]. On a choisi une voie permettant d'accéder à la pollinastanone (**13**) par extension de cycle de l'oléfine méthylidénique **12**; la substance de départ de cette synthèse est le cycloarténol, isolé du marc d'opium où il se trouve en quantité abondante [11].

Après saponification du marc d'opium, on acétyle la fraction insaponifiable et chromatographie sur colonne d'alumine imprégnée de nitrate d'argent. La comparaison avec des échantillons authentiques et les analyses par spectrométrie de masse et de RMN. montrent la présence des dérivés acétylés du cycloartanol, du cyclolaudénol et de stérols qui n'ont pas été étudiés; l'O-acétylcycloarténol caractérisé par son spectre de masse [12] représente 35% du mélange. Cet acétate, soumis à une hydrogénation catalytique (Pd/C dans AcOEt), donne l'O-acétylcycloartanol (**2**) dont la

saponification (LiOH/NaOH) conduit au cycloartanol (3), transformé en tosylate 4 par action du chlorure de tosylo dans la pyridine.

Les méthodes classiques de la déméthylation en 4 d'alcools triterpéniques, procèdent par contraction du cycle A. Cette réduction de cycle est effectuée généralement par la déhydrosulfonylation des tosylates-3 β correspondants [13] [14]. Le traitement acide présente des inconvénients dans le cas d'un cyclopropane en C(9)-C(19) qui peut alors être ouvert; l'usage de la pyridine est préférable. Nous avons dans une note précédente montré l'avantage de l'alumine, pour réaliser rapidement les réactions de déhydrosulfonylation [15]. Nous avons appliqué cette méthode au tosylcycloartanol (4). Au reflux du toluène, la transformation est achevée en 30 minutes. L'analyse en chromatographie sur couche mince (Al₂O₃/AgNO₃) révèle l'existence de trois oléfines qui ont été séparées sur colonne dans les mêmes conditions. L'oléfine 16 représente 1% du mélange; le produit principal est l'oléfine 5 (94%); enfin, 5% sont constitués par l'oléfine 6. On constate en spectrométrie de masse l'absence de coupure induite par le cyclopropane, laquelle n'a lieu que dans le cas d'un cycle A à 6 chaînons [12]. En RMN., on remarque (tableau) un déplacement à champ plus fort que celui du tétraméthyl-

Valeurs (ppm) observées en RMN. pour les protons du cyclopropane-9,19 (la raie du tétraméthylsilane étant prise comme zéro de référence)

Substances	H _A	H _B	Substances	H _A	H _B
1	+ 0,4	+ 0,6	11	- 0,10	+ 0,70
2	+ 0,3	+ 0,6	12	- 0,15	+ 0,55
3	+ 0,3	+ 0,5	13	+ 0,35	+ 0,65
4	+ 0,3	+ 0,5	14	+ 0,05	+ 0,50
5	- 0,15	+ 0,60	15	+ 0,05	+ 0,50
6	- 0,30	+ 0,60	16	+ 0,30	+ 0,60
7	- 0,25	+ 0,70	17	+ 0,60	+ 0,70
8	- 0,25	+ 0,60	18	+ 0,05	+ 0,4
9	- 0,25	+ 0,65	19	+ 0,30	+ 0,60
10	- 0,30	+ 0,60			

silane, des signaux dus à l'un des protons du cyclopropane, à chaque fois que le cycle A est à 5 chaînons et que la liaison des cycles A/B est *trans*. Ce déplacement vers les champs plus forts dépend peu de la substitution en position 3. Il est possible que ce phénomène soit lié aux différences de conformation du cycle B; l'un des atomes d'hydrogène en 19 peut subir un blindage à longue distance provoqué d'une part par les liaisons C(5)-C(6) et C(6)-C(7), d'autre part par les atomes d'hydrogène axiaux en C(6) et C(7) [14] [16]. L'ozonolyse de l'oléfine 5 dans CH₂Cl₂/pyridine à -60° fournit les cétones 7 et 8 isolées par chromatographie préparative sur couche mince. L'isomère 3 α (8) étant plus facilement attaqué dans la réaction de *Baeyer-Villiger*, le mélange 7 + 8 est transformé en 8 par épimérisation en milieu basique (en quelques minutes avec NaOH). La réaction de *Baeyer-Villiger* est effectuée avec l'acide *m*-chlorohydroperoxybenzoïque dans CH₂Cl₂. La saponification de 9 donne l'alcool 10. La cétone 11 est fournie par oxydation chromique de l'alcool 10; elle peut aussi être obtenue par ozonolyse de l'oléfine 6; le dérivé méthylidénique 5 α (12) est ensuite préparé par réaction de *Wittig* entre l'ylide formé à partir de l'iodure de triphénylméthylphosphonium et la cétone 11. En utilisant le BuLi dans l'hexane, avec addition d'éther ou de tétrahydrofurane anhydres et après 24 heures à 60°, le rendement ne dépasse pas 5%

[9]; la cétone n'ayant pas réagi est quantitativement isomérisée en cétone 5β (18) au cours de l'hydrolyse de l'ylide en excès; de plus, les oléfines formées renferment 10% de produits provenant de la migration de la double liaison méthylidénique. Le remplacement du BuLi par le *t*-BuOK dans l'éther anhydre donne un rendement de 70% mais l'oléfine formée est 5β (19). En travaillant avec le BuLi et en supprimant l'hexane (éther + tétrahydrofurane anhydres), nous avons pu préparer l'oléfine 12 avec un rendement de 80%.

L'action de l'azidure de cyanogène sur l'oléfine méthylidénique 5α , (12), provoque l'extension de cycle [17] conduisant ainsi au mélange de la pollinastanone (13) et de son isomère, l'isopollinastanone (17). Ces deux cétones sont séparées par chromatographie préparative sur couche mince. La comparaison des constantes physiques, des R_f et des courbes de dichroïsme circulaire montre que la pollinastanone synthétisée est identique au produit d'origine naturelle, et possède bien la structure céto-3-5 α . Les spectres de masse des cétones 13 et 17 diffèrent par l'existence d'un pic à m/e 110 pour la seconde; la deutériation déplace cet ion à m/e 113; cette coupure est analogue à celle mentionnée ci-dessus pour les cétones 11 et 18; l'ion formé, ici $C_7H_{10}O^+$, est caractéristique d'une cétone cyclique en β du cyclopropane. Les signaux observés en RMN. pour les protons du cyclopropane sont en accord avec un cycle A à 6 chaînons (v. tableau).

La même réaction d'extension de cycle appliquée à l'oléfine méthylidénique 5β (19) conduit principalement mais avec un rendement plus faible, à la cétone 20; le spectre RMN. fournit pour les protons du cyclopropane des signaux conformes à la structure A/B-*cis*. La cétone en position 4 (5β) (21) possède bien en spectrométrie de masse, comme on devait s'y attendre, l'ion à m/e 110.

La réduction de la pollinastanone (13) par $NaBH_4$ dans le mélange tétrahydrofurane/méthanol 1:1 a conduit au pollinastanol (14), identique au produit naturel (constantes, R_f , volume de rétention en chromatographie gaz/liquide, spectres); les essais de co-chromatographie ne révèlent pas de différence. Les mêmes comparaisons ont été répétées sur l'O-acétylpollinastanol (15). Le spectre ^{13}C -RMN. de l'acétylpollinastanol synthétique a été mesuré et comparé aux spectres des cycloarténol, cycloartanol, cycloeucaéanol et cycloaudanol [18].

Nous remercions le Professeur E. Lederer de l'intérêt qu'il a porté à ce travail, et M. Dumont, de la Société Francopia, pour un don de marc d'opium. Nous remercions les Drs B. C. Das et G. Lucas de leur aide dans l'interprétation des spectres de masse et de ^{13}C -RMN.

Partie expérimentale

Abréviations: CCM.: chromatographie (ou chromatogramme) sur couche mince; CGL.: chromatographie gaz/liquide; THF: tétrahydrofurane; AcOEt: acétate d'éthyle; Rdt.: rendement; Ac: CH_3CO -; Ts: tosylate; [$+ 50^\circ$]: pouvoir rotatoire.

Les F. ont été mesurés sur un appareil Kofler et sont corrigés. Les spectres de masse ont été obtenus sur des appareils Atlas CH4 et AEI MS9; les spectres 1H -RMN. ont été mesurés sur des appareils Varian T-60 et A-60 (la raie du tétraméthylsilane étant prise comme zéro de référence), et les spectres ^{13}C -RMN., sur un appareil Bruker 90 MHz. Les pouvoirs rotatoires, obtenus avec un Quick-Polarimètre Jouan en utilisant la raie D du sodium et des solutions dans le chloroforme, sont à $\pm 2^\circ$ près. On a employé un spectrophotomètre Infracord Perkin-Elmer pour les spectres IR. (dans le chloroforme). Les courbes de dichroïsme circulaire ont été déterminées avec un dichrographe Jouan, également sur des solutions dans le chloroforme. Tous les produits décrits dans ce travail sont chromatographiquement purs et ont tous été analysés par IR., RMN. et spectrographie de masse. Les constantes physiques sont reportées dans le schéma. Les CCM. ont

été réalisées sur films de SiO_2 fluorescents *Schleicher & Schüll*, sur plaques de SiO_2 *Merck* F. 254 ou sur des couches d'alumine/ AgNO_3 préparées comme suit: 30 g d' Al_2O_3 *Merck* type T sont mélangés avec 5 g de plâtre, 10 g de nitrate d'argent et 60 ml d'eau; on active 30 min à 110° . Solvants de développement: A: CH_2Cl_2 /hexane/acétone 6:3:1 (pour les substances à OH libre); B, hexane/benzène 10:3 (pour les dérivés acétylés); C, hexane (pour les oléfines). Les CCM analytiques sont observés en lumière ultraviolette avant et après vaporisation d'une solution à 50% de H_2SO_4 (chauffage à 100°). La révélation des plaques préparatives est faite par vaporisation d'une solution éthanolique de dichlorofluorescéine à 0,2% et observation en UV. Pour les chromatographies sur colonne, on a employé soit le SiO_2 *Mallinckrodt* 100 Mesh, soit le mélange $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{AgNO}_3$ (100 g d'alumine *Merck* II-III pour 20 g de nitrate d'argent dans 30 g d'eau; séchage à l'étuve).

Deutériation des cétones; 3 mg de produit sont dissous dans 1 ml de CD_3OD ; on ajoute 1 ml de D_2O , 50 mg de NaOH et porte 1 h au reflux; on extrait par l'éther et lave par D_2O .

Solvants pour la réaction de *Wittig*: tous les solvants sont séchés sur Na, redistillés, conservés sur tamis moléculaires dans des flacons munis de membranes et sont prélevés à la seringue.

O-Acétylcycloarténol (1). 300 g d'huile de marc d'opium sont saponifiées pendant 4 h par un mélange de 500 ml de méthanol et 500 ml de NaOH 4N. L'extraction par l'éther donne 200 g de produit, qui est acétylé par l'anhydride acétique/pyridine (une nuit à 37°). Après le traitement habituel, on recueille 200 g d'acétates, recristallisés une fois dans le méthanol. 2 g d'acétates sont ensuite chromatographiés sur colonne d'alumine/ AgNO_3 (solvant B). On obtient 700 mg d'acétylcycloarténol (1); *m/e* 468 (M^+) 30%; 408 ($M^+ - 60$) 100%; 286 (cyclopropane [12]) 70%; δ ppm 1,6 et 1,7 (*m*) protons allyliques; 5,1 (*m* 1 H) proton vinylique en 24; (voir le tableau pour les valeurs observées pour les protons du cyclopropane).

$\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_2$ (468,74) Calc. C 81,99 H 11,18% Tr. C 81,72 H 11,30%

O-Acétylcycloartanol (2). 5 g d'acétylcycloarténol dissous dans 100 ml d'AcOEt sont hydrogénés pendant 24 h en présence de 100 mg de Pd/C à 5%. On chromatographie sur colonne de SiO_2 et récupère 4,8 g de 2. [*m/e* 470 (M^+) 30%; 410 ($M^+ - 60$) 100%; 288 (cyclopropane) 30%.]

$\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_2$ (470,75) Calc. C 81,64 H 11,56% Tr. C 81,72 H 11,50%

Cycloartanol (3). 10 g d'acétylcycloartanol (2) sont repris par 100 ml de propanol-2 et 50 ml de KOH 8N; LiOH 8N 1:1. Après 5 h de reflux, on extrait par l'éther et chromatographie sur colonne de SiO_2 , ce qui conduit à 9,5 g de cycloartanol. [*m/e* 428 (M^+) 40%; 410 ($M^+ - 18$) 60%; 288 (cyclopropane) 100%.]

O-Tosylcycloartanol (4). Ce tosylate est préparé par action de 10 g de chlorure de tosyloxy recristallisé sur 10 g de cycloartanol, en présence de 30 ml de pyridine anhydre. Après 12 h à 20° , on ajoute de l'eau, extrait par l'éther et traite selon le procédé habituel. La chromatographie sur colonne de SiO_2 (hexane/AcOEt 7:3) donne 9,8 du tosylate 4 [*m/e* 582 (M^+) 10%; 410 ($M^+ - 15 - \text{TsH}$) 100%; 288 (cyclopropane) 30%].

Oléfines 5, 6 et 16. 8 g de tosylcycloartanol (4) sont portés au reflux dans 100 ml de toluène avec 80 g d'alumine *Merck* II-III (activée 24 h à 110°). La réaction est terminée en 30 min (agitation magnétique; contrôles par CCM.). L'alumine séparée par filtration est lavée au toluène et les solutions sont évaporées sous vide; on obtient 7,8 g d'une huile incolore qui est chromatographiée sur colonne d' $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{AgNO}_3$ avec élution par le solvant C. Les oléfines sont éluées dans l'ordre suivant: 16: méthyl-14 α -cyclo-9,19 β -diméthyl-4,4'-cholestène-2; 6: méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -isopropylidène-3-cholestane; 5: méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -isopropényl-3 β -cholestane; *m/e* 410 (M^+) 60%; 369 ($M - \text{C}_8\text{H}_{17}$)⁺ 100%; δ ppm 1,7 (*m* 3 H) méthyle vinylique; 4,7 (*m* 2 H) protons vinyliques. [6: *m/e* 410 (M^+) 100%; 367 ($M - \text{C}_8\text{H}_7$)⁺ 20%; 297 ($M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$) 30%; δ ppm 1,7 (*m* 6 H) méthyles vinyliques; 2-2,2 (*m* 3 H) protons allyliques; 16; *m/e* 410 (M^+) 100%; 367 ($M^+ - \text{C}_8\text{H}_7$) 70%; 297 ($M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$) 10%; δ ppm 2 (*m* 6 H) méthyles en α de C=C; 5,15 (*m* 2 H) protons vinyliques.]

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}$ (410,70) Calc. C 87,73 H 12,27% Tr. C 87,82 H 12,18%

Méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -acétyl-3 β -cholestane (7). 3 g d'oléfine sont dissous dans 100 ml du mélange CH_2Cl_2 /pyridine 9:1. Après refroidissement à -60° , on soumet pendant 1 h à un courant d'ozone (60 ml/min). On laisse revenir à 20° et évapore sous vide sans chauffer, les trois quarts du solvant. On ajoute 1 g de poudre de Zn et 5 ml d'acide acétique et installe une agitation. Après 1 h, on extrait par l'éther ce qui donne 1,5 g de cétone 7 que l'on purifie par chromato-

graphic sur colonne de SiO_2 avec développement par le mélange hexane/ AcOEt 9:1. [m/e 412 (M^+) 60%; 369 ($M^+ - \text{C}_8\text{H}_7$) 100%; 299 ($M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$) 60%; δ ppm 2,10 (s 3 H $\text{CH}_3\text{CO}-$)].

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$ (412,27) Calc. C 84,40 H 11,72% Tr. C 84,52 H 11,64%

Méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -acétyl-3 α -cholestane (8). 1 g de cétone 7 en solution dans 100 ml du mélange propanol-2/ NaOH 4N 1:1 est laissé 1 h à 20°. On extrait par l'éther et contrôle l'épimérisation par CCM., RMN., et dichroïsme circulaire.

Méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -acétoxy-3 α -cholestane (9). On reprend 5 g de cétone 8 par 400 ml de CH_2Cl_2 et ajoute 5 g d'acide *m*-chlorohydroperoxybenzoïque. Après 36 h à 20° et à l'obscurité, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est dissous dans l'éther et lavé par NaHCO_3 2N 3 fois, puis 2 fois par l'eau. La fraction étherée est chromatographiée sur colonne de SiO_2 avec développement par l'hexane; 1,8 g d'ester 9 sont ainsi obtenus [m/e 428 (M^+) 15%; 368 ($M^+ - 60$) 100%; δ ppm 2,05 (s 3 H) $\text{CH}_3\text{CO}-$ 4,8 (*m* 1H) proton en 3].

Méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -cholestanol-3 α (10). La saponification de l'ester 9 (1,5 g dans 150 ml de propanol-2/ NaOH 4N 1:1) est complète en 30 min. L'extraction par l'éther donne 1,4 g d'alcool 10 (huilux) [m/e 386 (M^+) 60%, 368 ($M^+ - 18$) 60%; 273 ($M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$) 100%; δ ppm 3,8 (*m* 1H) proton en 3].

Méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -cholestanone-3 (11). - 1) L'alcool 10 est oxydé par CrO_3 selon la méthode de Jones [19]. Une solution de 1,4 g de substance dans 20 ml d'acétone, est refroidie à -20°; on ajoute le réactif par petites portions (agitation) et considère que l'oxydation est terminée lorsque la solution conserve une coloration brune à l'addition d'une à deux gouttes supplémentaires du réactif. L'extraction par les méthodes habituelles, suivie de chromatographie sur colonne de SiO_2 ont conduit à 980 mg de cétone 11.

2) L'oléfine 6 (500 mg) est ozonisée comme décrit ci-dessus, ce qui a fourni après traitement par Zn/AcOH 200 mg de 11 [m/e 384 (M^+) 60%; 271 ($M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$) 100%; 96 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}^+$) cycle A et CH_2 en 5 avec transfert de H, 40%; δ ppm 2,2 (*m* 3 H) protons en α de la cétone].

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$ (384,12) Calc. C 84,31 H 11,53% Tr. C 84,34 H 11,32%

Méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -méthylidène-3-cholestane (12). - 1) Dans un ballon tricol de 150 ml, pourvu d'une circulation d'azote et d'une agitation magnétique, on verse 4 g d'iodure de triphénylméthylphosphonium [20]. Les deux cols latéraux sont fermés par des robinets et le col central par une ampoule à brome, elle-même fermée par un bouchon à jupe. On injecte à la seringue au travers de la membrane 20 ml d'éther anhydre et 2,6 ml de solution hexanique de BuLi à 15%. Après disparition totale du précipité blanc et formation de l'ylide rouge (30 min) on injecte 400 mg de cétone 11 dans 10 ml d'éther anhydre et laisse 24 h à 45°. On ajoute alors de l'éther saturé d'eau pour l'hydrolyse de l'ylide. Après filtration et récupération du produit, on chromatographie sur colonne de SiO_2 . Cette méthode conduit à 5% d'oléfines et à 95% de cétone isomérisée 5 β .

2) En utilisant le même montage, on dépose dans le ballon 4 g d'iodure de triphénylméthylphosphonium et ajoute à la seringue comme ci-dessus 30 ml de THF anhydre, puis 4 ml de solution à 10% de BuLi dans l'éther anhydre. La cétone 11 (300 mg) est injectée en solution dans 5 ml de THF anhydre. On porte au reflux 24 h sous azote. L'ylide est détruit par l'éther saturé d'eau. Le rendement en oléfines atteint dans ce cas 80%. On chromatographie sur colonne d'alumine/ AgNO_3 en développant par un gradient hexane/benzène. On obtient ainsi 210 mg de l'oléfine 12 [m/e 382 ($M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$) 100%; δ ppm 4,6 et 4,8 (*m* 2 H) = CH_2 ; 2,4 (*m* 3 H) protons en α de C=C]. - 19 comme 12, sauf signaux des protons du cyclopropane, voir tableau; 18: résultats spectro-métriques comparables à ceux fournis par l'isomère 5 α (11).

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}$ (382,65) Calc. C 87,88 H 12,12% Tr. C 87,64 H 12,36%

Méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -méthylidène-3-cholestane (19). Cet isomère de 12 est préparé par la même réaction de Wittig mais en employant comme base le *i*-BuOK Merck (300 mg pour 200 mg de cétone 11, dans l'éther anhydre). Après traitement et purification comme ci-dessus, on obtient 180 mg d'oléfine 19 5 β , sans trace de l'oléfine 12. Le produit 19 peut aussi être préparé par réaction de Wittig avec BuLi à partir de la cétone 5 β (11) par reflux dans le toluène en présence d'alumine jusqu'à sa disparition, contrôlée par CCM.

Pollinastanone (13) et *isopollinastanone* (17). - 1) Préparation du réactif [17]. On opère sous hotte et en utilisant des gants. Dans un erlenmeyer de 50 ml muni d'une agitation magnétique, on introduit 10,6 g de BrCN dans 25 ml d'acétonitrile. Après avoir refroidi à 0°, on ajoute 6,5 g d'azoture de sodium. On attend 4 h et prélève le surnageant à la seringue pour la suite.

2) Réaction: Dans un ballon de 50 ml muni d'un bouchon à jupe, contenant 200 mg d'oléfine méthylidénique 5 α (**12**), on introduit sous azote 20 mg de perchlorate de lithium puis à la seringue 10 ml du mélange AcOEt/acétonitrile 1:1, enfin 6 ml de la solution d'azidure de cyanogène. On abandonne une semaine à température ambiante. L'azidure est ensuite détruit par addition de HCl 6N. L'extraction par l'éther fournit un mélange qui est d'abord chromatographié sur colonne de SiO₂ (développement par des proportions variables d'hexane/AcOEt et contrôle par CCM. avec révélation des cétones par pulvérisation de dinitro-2,4-phénylhydrazine/HCl). Les deux cétones isomères **13** et **17** obtenues en mélange sont séparées par CCM. préparatives sur SiO₂ (hexane/AcOEt 95:5). 60 mg de pollinastanone (**13**) et 23 mg d'isopollinastanone (**17**) sont ainsi isolés [**13**: *m/e* 398 (*M*⁺) 70%; 285 (*M*⁺ - C₈H₁₇) 75%; 149 100%].

Pollinastanol (**14**). 60 mg de pollinastanone (**13**) en solution dans 10 ml de THF/propanol-2 1:1 sont réduits par NaBH₄ (60 mg) sous agitation pendant 1 h. Après addition de HCl 4N, on extrait par l'éther. 50 mg de pollinastanol (**14**) sont isolés après chromatographie sur colonne de SiO₂ avec élution par le mélange hexane/AcOEt 9:1.

C₂₈H₄₈O (400,66) Calc. C 83,93 H 12,08 O 3,99% Tr. C 84,04 H 12,05 O 3,91%

O-Acétylepollinastanol (**15**). Dans un ballon contenant 5 ml de chlorure d'acétyle, on introduit 60 mg de pollinastanol. Après quelques minutes à 20°, on amène à sec sous vide sans chauffer et chromatographie sur colonne de SiO₂ en développant par l'hexane/AcOEt 99:1.

C₃₀H₆₀O₂ (442,70) Calc. C 81,39 H 11,38% Tr. C 81,44 H 11,30%

Méthyl-14 α -cyclo-9,19 β -5 β -cholestanon-3 (**20**). La réaction d'agrandissement de cycle avec le bromure de cyanogène est appliquée à l'oléfine méthylidénique 5 β (**19**). 300 mg conduisent à 200 mg de cétone **20**, chromatographiquement pure après passage sur colonne de SiO₂. La cétone isomère **21** (*m/e* 398), présente à l'état de traces, n'a pas été étudiée.

Méthyl-14 α -nor-A-cyclo-9,19 β -5 β -cholestanon-3 (**18**). 100 mg de cétone 5 α (**11**) sont isomérisés par reflux dans le toluène en présence de 2 g d'alumine. La réaction est complète en 30 min. Après purification par chromatographie sur colonne de SiO₂, 80 mg de cétone **18** sont isolés.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Barbier, T. Reichstein, O. Schindler & E. Lederer, *Nature* 184, 732 (1959); M. Barbier & O. Schindler, *Helv.* 42, 1998 (1959).
- [2] M. Barbier, M. F. Hügel & E. Lederer, *Bull. Soc. chim. biol.* 42, 91 (1960); M. F. Hügel, W. Vetter, H. Audier, M. Barbier & E. Lederer, *Phytochemistry* 3, 7 (1964).
- [3] M. F. Hügel, M. Barbier & E. Lederer, *Bull. Soc. chim. France* 1964, 2012; M. F. Hügel, Thèse de Dr-Ingénieur, Paris 1964.
- [4] M. Devys & M. Barbier, *Bull. Soc. chim. biol.* 49, 865 (1967).
- [5] M. Devys, A. Alcaide, F. Pinte & M. Barbier, *C. r. hebdo. Séances Acad. Sci.* 269, 2033 (1969).
- [6] P. J. Doyle, G. W. Patterson, S. R. Dutky & M. J. Thomson, *Phytochemistry* 11, 1951 (1972); F. F. Knapp, D. O. Philipps, L. J. Goad & T. W. Goodwin, *ibid.* 11, 3497 (1972); M. Rohmer & D. R. Brandl, *European J. Biochemistry* 36, 446 (1973).
- [7] M. Devys, A. Alcaide & M. Barbier, *Phytochemistry* 8, 1441 (1969).
- [8] A. Ducruix, C. Pascard-Billy, M. Devys, M. Barbier & E. Lederer, *J. chem. Soc.* 1973, 929.
- [9] A. Bekaert, M. Devys & M. Barbier, *Tetrahedron Letters* 1974, 1671.
- [10] A. Bekaert, Thèse de Dr. de 3^{ème} Cycle, Orsay 1975.
- [11] A. S. Narula & S. Dev, *Tetrahedron* 27, 1119 (1971).
- [12] H. Audier, R. Beugelmans & B. C. Das, *Tetrahedron Letters*, 1966, 4341.
- [13] G. R. Petit & P. Hoffer, *J. chem. Soc.* 1963, 4469.
- [14] A. S. Narula & S. Dev, *Tetrahedron*, 29, 569 (1973).
- [15] A. Mélaye & M. Barbier, *Bull. Soc. chim. France* 1972, 3625.
- [16] J. F. Biellman, G. Kukan & G. Ourisson, *Bull. Soc. chim. France* 1962, 337.
- [17] J. E. McMurry & A. P. Coppolino, *J. org. Chemistry* 38, 2831 (1973).
- [18] F. Kuong-Huu, M. Sangaré, V. M. Chari, A. Bekaert, M. Devys, M. Barbier & G. Lucas, résultats inédits.
- [19] R. G. Curtis, I. Heilbron, E. H. R. Jones & G. F. Woods, *J. chem. Soc.* 1953, 457.
- [20] D. E. Pearson & C. A. Buehler, *Chem. Rev.* 74, 45 (1974); S. Tripett, *Quart. Rev.* 27, 406 (1963).
- [21] H. R. Bentley, J. A. Henry, D. J. Irvine & F. S. Spring, *J. chem. Soc.* 1953, 3673.