

## STRUCTURE DE L'INOTODIOL (OBLIQUOL), TRITERPÈNE TÉTRACYCLIQUE

F. DE REINACH-HIRTZBACH et G. OURISSON

Laboratoire Associé au C.N.R.S., Institut de Chimie,  
Université Louis Pasteur, 1 rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg

(Received in UK 15 November 1971; Accepted for publication 22 November 1971)

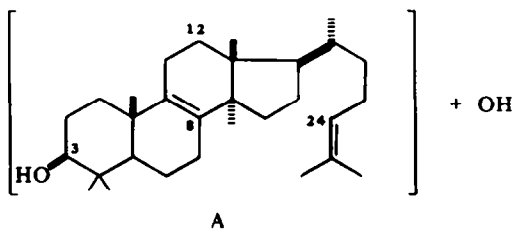
**Résumé**—La structure proposée antérieurement pour l'inotodiol (obliquol) est discutée. Une structure isomère (dihydroxy-3 $\beta$ ,22 $\xi$  lanostadiène-8,24) est prouvée par une synthèse de l'isoinotodione (dioxo-3,22 lanostadiène-7,9(11)).

**Abstract**—The previously proposed structure for inotodiol (obliquol) is discussed. An isomeric structure (3 $\beta$ ,22 $\xi$ -dihydroxy-8,24-lanostadiene) is proven through synthesis of isoinotodione (3,22 dioxo-7,9(11)-lanostadiene)

LES LECTEURS DE SOLJENITSINE connaissent le "tchaga", champignon fournissant une drogue réputée anticancéreuse parmi les malades du "Pavillon des Cancéreux".<sup>1</sup> Il s'agit d'une Polyporacée parasite du bouleau, *Inonotus obliquus* (Per.) Pil. (Syn. *Poria oblique* Bres.) dont l'extraction a fourni notamment le lanostérol,<sup>2</sup> l'ergostérol<sup>3</sup> et l'inotodiol,<sup>4</sup> identique<sup>5</sup> à l'obliquol isolé par Kier.<sup>6</sup>

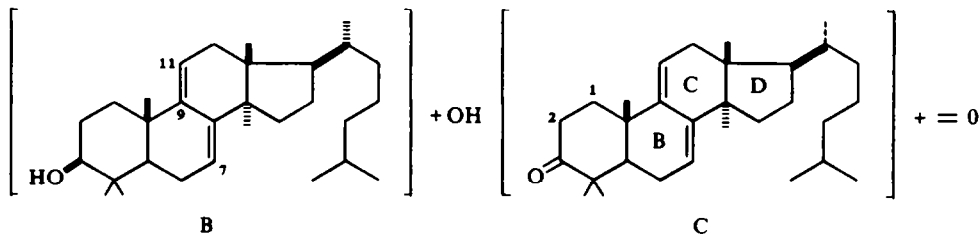
Les différents composés de l'extrait alcoolique d'*Inonotus obliquus* ont été étudiés au point de vue de leur effet cytotoxique sur des cellules cancéreuses.<sup>7</sup> Dans le test utilisé, seul l'inotodiol était actif. Selon les auteurs, l'effet thérapeutique du "tchaga" n'est cependant pas dû uniquement à ces composants triterpéniques et stéroliques.

Les renseignements publiés ne permettent pas d'attribuer définitivement à l'inotodiol une structure complète, mais leur analyse laisse peu de choix. Il s'agit d'un dialcool de formule brute C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> dont une corrélation avec le lanostérol a été réalisée en éliminant l'un des hydroxyles. L'inotodiol est donc un dihydroxy-3 $\beta$ , x lanostadiène-8,24 (A).



La fonction hydroxyle non-localisée a été placée par Kier et Brey<sup>8</sup> en 12 $\beta$  sur la base d'une interprétation (à notre avis hasardeuse) des spectres de RMN, et des résultats de quelques réactions d'oxydation. Cette conclusion a été admise par Ludwiczak et Wrzeciono.<sup>5</sup> Elle est pourtant inacceptable. En effet, par des réactions

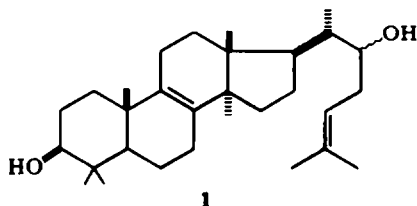
très simples, Ludwiczak et Wrzeciono ont transformé l'inotodiol en "isoinotodiol",<sup>9</sup> qui est le dihydroxy-3 $\beta$ , x lanostadiène-7,9 (1) B.



La dicétone dérivée de B, l'isoinotodione C, a été préparée;<sup>9</sup> ce n'est pas une diénone conjuguée, ce qui exclut pour l'hydroxyle en C-x toute position située dans les cycles B et C.

Le cycle D est lui aussi exclu par le spectre IR de l'isoinotodione qui ne révèle pas la présence d'une cyclopentanone. Par ailleurs Kier et Brey<sup>8</sup> avaient vérifié que les positions 1 et 2 du cycle étaient également exclues, l'isoinotodione n'étant ni une  $\alpha$ -dicétone ni une  $\beta$ -dicétone.

Il ne reste donc que la chaîne latérale comme support possible de l'hydroxyle-x. La position 23 est exclue par le spectre de RMN de l'inotodiol et de ses diesters: le proton  $-C_xHOR-$  n'est pas couplé avec le proton  $-C_{24}H=CMe_2$ , lequel donne un signal impliquant la présence en C-23 d'un groupe méthylénique. Par exclusion, seule reste donc possible la position 22 et l'inotodiol doit être un dihydroxy-3 $\beta$ ,22 $\xi$  lanostadiène-8,24 (1).



Ceci est compatible avec les spectres de RMN de l'inotodiol et de ses diesters qui présentent dans leurs positions normales pour un squelette lanosténique tous les signaux dus aux méthyles angulaires. D'autre part, les signaux des méthyles vinyliques C-26 et C-27 de l'inotodiol n'ont pas exactement le même déplacement chimique que ceux de produits de squelettes différents mais à chaîne latérale identique de C-22 à C-27 tels que le lanostérol, l'euphol ou le diptérocarpol. (Tableau 1).

Ceci peut être expliqué par la présence dans le voisinage des méthyles C-26 et C-27 d'un groupement modifiant leurs déplacements chimiques.

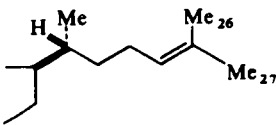
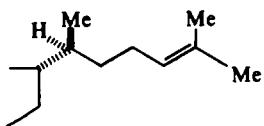
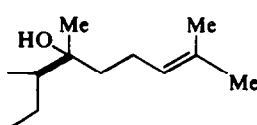
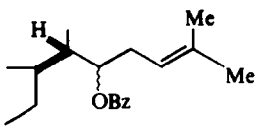
Nous montrerons plus loin que la présence de l'hydroxyle-x dans la chaîne latérale est en accord avec les fragmentations observées dans les spectres de masse.

Nous apportons ici la preuve de la structure de l'inotodiol comme dihydroxy-3 $\beta$ ,22 $\xi$  lanostadiène-8,24 (1).

Nous n'avons pas encore synthétisé ce produit pour des raisons exposées plus loin et de ce côté les recherches sont poursuivies.

Afin d'éliminer l'épimérie en - 22, nous avons synthétisé, comme nous le décrivons ci-dessous, le produit 2 qui, d'après l'analyse précédente devrait être l'isoinotodione C.

TABLEAU I

Produit	Type de chaîne latérale	Déplacements chimiques en p.p.m. des MeC-26 et C-27		Allure du signal
acétate de lanostérol		1.61	1.67	2 pics
acétate d'euphol		1.60	1.67	2 pics
acétate de diptérocarpol		1.60	1.67	2 pics
dibenzoate d'inotodiol		1.63	1.65	1 pic élargi

Les produits naturel **C** et synthétique **2** présentent les caractéristiques physiques et spectrales décrites dans le Tableau 2.

Les spectres de masse des produits **2** et **C** sont identiques. Le pic moléculaire est le plus important et les fragmentations principales sont résumées dans le Tableau 3.

Un spectre de masse à haute résolution sur les pics 438 et 339 de l'isoinotodione **C** confirme la formule brute du produit et la présence d'une cétone dans le chaîne latérale. Le pic intense 339 correspond à la perte du fragment  $-C_6H_{11}O$  et nous avons vérifié que cet ion provenait presque quantitativement d'une fragmentation

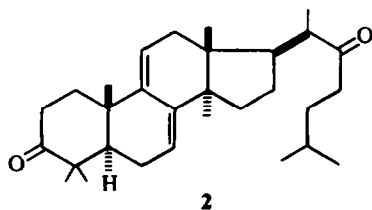
TABLEAU 2

	<b>2</b>	<b>C</b>
F	138-139°	137-138° (Litt.: réf. 9)
$[\alpha]_D$	+ 33°	+ 39°
UV nm (log $\epsilon$ )	236 (4.26); 244 (4.32); 252 (4.14)	236 (4.19); 243.5 (4.24); 251.5 (4.07); 284 (2.06)
IR $cm^{-1}$	1702-817	
RMN	0.6 (s) 0.85 (s) 0.93 (d) 1.05 (s) 1.1 (s) 1.13 (s) 1.20 (s).	

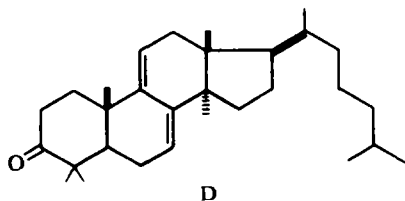
TABLEAU 3

Pics	2	C	Fragmentations
	%	%	
438	100	100	M
423	7.2	9.1	M—Me
395	1.3	1.3	M—iPr
382	0.7	1	M—C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> *
381	0.7	0.7	M—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
339	49	58	M—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O
311	15	17	M—C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> O
310	36	42	M—C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O*
297	40	44	

\* Fragmentations de McLafferty



de la chaîne latérale. En effet l'intensité du pic M—C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O de l'agnosténone D ne représente que 2% du pic moléculaire.



Résultats de la haute résolution :

Pic 438 (C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>) Calc. : 438.34976 ; Tr. : 438.34980.

Pic 339 (C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O) Calc. : 339.2688 ; Tr. : 339.2695.

### Synthèse de l'isoïnnotodione

Le produit de départ choisi pour la synthèse de la structure **2** est le pentanoraldéhyde **10**, déjà décrit par Briggs<sup>10</sup> et Habermehl.<sup>11</sup> La première voie utilisée pour synthétiser l'aldéhyde **10** partait du diène **5** obtenu par traitement acide de l'époxyde **4**. Nous l'avons abandonnée parce que les divers essais de coupure de ce diène **5** en aldéhyde **10** n'ont pas donné les résultats escomptés.

La voie finalement utilisée a été partiellement réalisée par Branca.<sup>12</sup> Elle est d'ailleurs peu différente de la méthode de Briggs.<sup>10</sup> Nous n'y avons apporté que des modifica-

tions de détail et déterminé les conditions de coupure en aldéhyde **10** de la cétone  $\alpha,\beta$ -éthylénique **9**, en nous inspirant des travaux de Pappo *et al.*<sup>13</sup>

La synthèse de l'inotodiol a été abandonnée provisoirement pour les raisons suivantes: l'addition d'un organomagnésien allylique sur l'aldéhyde **10** aurait pu nous conduire directement à l'inotodiol (sous forme d'un mélange d'épimères), mais il a été démontré<sup>14</sup> que les organomagnésiens allyliques existent en solution sous la forme d'un équilibre et que l'addition d'un tel réactif de Grignard sur un carbonyle conduit à un mélange de deux adduits dont le rapport dépend de l'encombrement stérique au voisinage du carbonyle.

Birch<sup>15</sup> a décrit une méthode de synthèse de cétones homoallyliques par addition sur un acide de l'anion obtenu en faisant réagir du butyllithium sur l'éther  $\gamma,\gamma$ -

## SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

Produit	Groupe des méthyles	Me-26 Me-27	Divers
<b>4</b>	0.77 0.88 1	1.23 1.28	2.65: C-24-H
	0.7 0.87 0.95 1 1.05	1.71	5.4 (dd, 15, 10): C-22-H 5.7 (dm, 10) ): C-24-H 6.16 (dd, 15, 10): C-23-H
<b>6</b>	0.7 0.86 1	1.1	2.41: OH 3.24: OMe 3.41: C-24-H
	0.7 0.88 1	1.28	3.22: OMe
<b>8</b>	0.73 0.86 1	1.32 1.43	3.27: OMe 5.01: C-23-H
	0.73 0.88 1	1.30	6.55 (d, 16) : C-23-H 6.93 (dd, 16.8): C-22-H
<b>10</b>	0.73 0.86 0.88 1.02		9.44 (d, 4): C-22-H
	0.55 0.85 0.87 0.91 0.94 1		4.96: C-22-H 5.4 : C-7-H C-11-H

Dans tous les cas: Me—CO<sub>2</sub>—: 2.01 à 2.03, s (3H);  
—CH—O—: 4.5 (signal large, 1 ou 2H)

diméthyl-phényl-allylique. Nous avons essayé cette réaction et obtenu un mélange de produits inséparables. En définitive nous avons donc synthétisé le produit 2.

Une réaction de Grignard entre le bromure d'isoamylemagnésium et l'aldéhyde 10 conduit à l'alcool 11, qui est aussitôt acétylé en 12. Le traitement du diacétate 12 par l'acide paranitroperbenzoïque dans le  $\text{CHCl}_3$  conduit à l'époxyde 13. Cet époxyde, dissous dans quelques ml de  $\text{CHCl}_3$  acidifié par  $\text{HCl}$  donne très facilement le diène 14. Ce produit se présente sous la forme d'un mélange d'épimères en - 22, qu'il ne nous a pas été possible de séparer. C'est pour cette raison qu'il a été réduit en dialcool, puis oxydé en dicétone 2. L'identité de 2 et de la dioxoisoinotodione C a été prouvée plus haut.

L'inotodiol est un triterpène tétracyclique du type "lanostérol oxydé". La littérature ne décrit qu'un autre produit du même type dont la chaîne latérale soit identique. Il s'agit du sénexonol extrait de *Fomes senex* Nees et Mont,<sup>16</sup> qui est l'homologue inférieur, monométhylé en 4, de l'inotodiol. *Fomes* est, comme *Inonotus*, une Polyporacée. Les autres triterpènes extraits de Polyporacées<sup>17</sup> sont tous des dérivés du lanostérol, oxydés sur un ou plusieurs des atomes de carbone du squelette ou de la chaîne latérale. La liste en est résumée ci-dessous, les positions oxydées étant indiquées entre parenthèses. Ce sont généralement des acides tels que : l'acide pinicolique<sup>17</sup> (3, 21), l'acide traméténolique<sup>17</sup> (3, 21), l'acide éburicoïque<sup>17</sup> (3, 21), l'acide polyporénique A<sup>17</sup> (3, 12, 26), l'acide tumulosique<sup>17</sup> (3, 16, 21), l'acide polyporénique C<sup>17</sup> (3, 16, 21), l'acide sulfurénique<sup>18</sup> (3, 15, 21), l'acide tyromycique<sup>19</sup> (3, 26) et un diacide<sup>20</sup> (3, 23, 26). De *Fomes officinalis*,<sup>21</sup> une autre Polyporacée, ont été extraits l'éburicodiol (3, 21), l'éburical (3, 21), ainsi que l'éburicol (3) et l'acide sulfurénique.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en solution dans le  $\text{CHCl}_3$  sur un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckmann modèle IR-8. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60 sur des échantillons en solution dans  $\text{CDCl}_3$ , le TMS étant utilisé comme référence interne: les signaux sont donnés en unités  $\delta$  (TMS:  $\delta = 0$ ): les valeurs des constantes de couplage ( $J$ ) sont données en Hz. Les signaux dûs aux hydroxyyles ont disparu en ajoutant une goutte de  $\text{D}_2\text{O}$ . Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Thomson-CSF THN-208 en travaillant à 70 eV, la température de la source étant entre 150 et 200°. Les chromatographies sur colonne ont été faites avec de la silice Merck 0.05-0.2 mm ou de l'alumine Merck neutre d'activité II-III. Une "extraction de la manière habituelle" est conduite de la façon suivante: dilution avec de l'eau, neutralisation, extraction à l'éther, lavage de la phase étherée à l'eau et avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , puis filtration sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporation des solvants sous vide. Le THF et l'éther sont utilisés après avoir été distillés sur LAH.

*Acétoxy-3 $\beta$  époxy-24 $\xi$ ,25 lanostène-8* (4). On dissout 11.3 g du mélange des acétates de lanostéryle (3) et de lanostényle (6:4) dans 300 ml d'éther anhydre. On y ajoute à 0° et par petites quantités 2.7 g d'acide paranitroperbenzoïque. La solution est laissée 12 h à température ambiante. Après extraction de la manière habituelle, on obtient 11 g de produit brut. Un peu de ce mélange est chromatographié sur silice. On sépare l'acétate de lanostényle et le monoépoxyde-24 $\xi$ ,25 de l'acétate de lanostéryle (4). Après trois recristallisations dans le mélange EtOAc-MeOH, on obtient des cristaux F = 190-191°. Les spectres IR et de RMN sont en accord avec la littérature.<sup>12, 22</sup>

*Acétoxy-3 $\beta$  lanostatriène-8,22,24* (5). On dissout 500 mg d'époxyde 4 dans 50 ml de benzène et on y ajoute 50 mg TsOH. Après 2 h à reflux, le mélange réactionnel est concentré sous vide puis déposé sur une colonne de 30 g de silice. Le mélange EtOAc-hexane (5:95) élue 180 mg du produit (5), identifié à l'aide de ses caractéristiques spectrales. Après une recristallisation dans le MeOH, on obtient des cristaux:

F = 130–132°. IR (KBr): 2950–1720  $\text{cm}^{-1}$  (acétate)—1640  $\text{cm}^{-1}$  (doubles liaisons);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_6}$ : 238 nm (4:5);  $[\alpha]_{\text{D}} = +44^\circ$ ; Spectre de masse:  $M^+ = 466$ .

*Acétoxy-3 $\beta$  hydroxy-24 $\xi$  méthoxy-25 lanostène-8* (6). On dissout partiellement 11 g du mélange précédent dans 250 ml de diglyme et 100 ml de MeOH anhydre. On y ajoute à 0° et en agitant fortement 2 ml de  $\text{HClO}_4$  à 70%. La solution devient limpide après 45 mn. On verse ensuite dans le milieu réactionnel 30 ml d'eau saturée en  $\text{NaHCO}_3$ . Les solvants sont évaporés et le résidu traité de la manière habituelle. Après chromatographie sur 250 g de silice, on obtient 5.7 g du produit désiré qui, recristallisé dans le mélange MeOH–EtOAc donne des cristaux: F = 145–145.5° (Litt.<sup>12</sup>: 142°). Les spectres IR et de RMN sont en accord avec la littérature.<sup>12,22</sup>

*Acétoxy-3 $\beta$  céto-24 méthoxy-25 lanostène-8* (7). Dans un tricol équipé d'un thermomètre, d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome, on met 5.2 g du méthoxy-alcool précédent et 250 ml d'acétone. La solution est refroidie à –20° et on y ajoute goutte à goutte 6 ml de réactif de Jones.<sup>23</sup> L'agitation est maintenue pendant 15 mn, puis l'excès de réactif est détruit par quelques ml de MeOH. Le mélange réactionnel est traité de la manière habituelle. On obtient 5 g de produit brut qui est recristallisé dans le mélange MeOH–EtOAc. F = 172–174° (Litt.<sup>12</sup>: 177°). Les Spectres IR et de RMN sont en accord avec la littérature.<sup>12</sup>

*Acétoxy-3 $\beta$  bromo-23 $\xi$  céto-24 méthoxy-25 lanostène-8* (8). On dissout 4.2 g de la cétone 7 dans 120 ml de THF. En 1 h, à 5°, on y ajoute 3.5 g de tribromure de phényltriméthylammonium<sup>24</sup> dans quelques ml de THF. L'addition terminée, on agit encore pendant 1 h. Le produit est extrait de la manière habituelle et filtré sur un peu d'alumine (II, neutre). On obtient 4.3 g de produit qui, recristallisé dans le mélange EtOAc–MeOH, donne des cristaux F = 189–190° (Litt.<sup>12</sup>: 191–192°). Les spectres IR et de RMN sont en accord avec la littérature.<sup>12</sup>

*Acétoxy-3 $\beta$  céto-24 méthoxy-25 lanostadiène-8,22* (9). On dissout 4.2 g du bromure 8 dans 50 ml de HMPT.<sup>25</sup> On chauffe à 120° sous azote pendant 8 h. Le produit est extrait de la manière habituelle, le HMPT étant éliminé par de nombreux lavages à l'eau. Le produit est dissous dans le benzène et filtré sur 15 g de silice. On obtient 3.4 g de produit brut qui recristallise dans le mélange EtOAc–MeOH F = 177° (Litt.<sup>12</sup>: 177°). Les spectres UV, IR et de RMN sont en accord avec la littérature.<sup>12</sup>

*Acétoxy-3 $\beta$  pentanor-23-27 lanostène-8 al-22* (10). On dissout 100 mg de cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (9) dans 5 ml de THF auxquels on ajoute 2 ml d'eau et 1 mg de  $\text{OsO}_4$ . On ajoute ensuite, en plusieurs fois, 115 mg de  $\text{NaIO}_4$  et agit pendant 40 h. On constate la formation d'un précipité abondant. La réaction est suivie par chromatographie en couche mince sur des plaques de silice éluées au benzène. Lorsque la réaction est terminée, on extrait de la manière habituelle et chromatographie sur 10 g de silice. L'aldéhyde (10) est contenu dans les premières fractions éluées au benzène. On obtient un produit brut, cristallisé F = 154–155° (Litt.<sup>10</sup>: 110–111°, Litt.<sup>11</sup>: 169–171°). Le spectre IR est en accord avec la littérature.<sup>10,11</sup> Spectre de masse: 414 ( $M^+$ , 62), 399 (78), 356 (14), 339 (100), 321 (18), 311 (9), 281 (34). Spectre de masse à haute résolution sur le pic moléculaire:  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$  Calc.: 414.3133; Tr.: 414.3128.

*Dinitrophényl-2,4 hydrazone de l'aldéhyde 10*. La méthode utilisée a été décrite par Parrick et Rasburn.<sup>26</sup> On dissout à chaud 20 mg d'aldéhyde 10 dans une solution de 100 mg de dinitrophényl-2,4 hydrazine dans 1 ml de DMF. On ajoute à cette solution 1 goutte de HCl concentré. Des cristaux précipitent immédiatement. Après 5 mn, la solution est centrifugée, lavée plusieurs fois à HCl dilué puis à l'eau. Une recristallisation dans 2 ml du mélange  $\text{CHCl}_3$ –MeOH (1:1) donne des aiguilles jaunes. F = 273°;  $[\alpha]_{\text{D}} = +55^\circ$  IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3025  $\text{cm}^{-1}$ , 2960  $\text{cm}^{-1}$ , 1723  $\text{cm}^{-1}$  (acétate), 1623  $\text{cm}^{-1}$ , 1595  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ : 360 nm (4.3). Spectre de masse: 594 ( $M^+$ , 4), 579 (7), 530 (4), 519 (4), 504 (4), 502 (4), 414 (10), 411 (14), 400 (7), 399 (29), 398 (25), 396 (15), 356 (7), 354 (4), 339 (30), 336 (100). Spectre de masse à haute résolution sur le pic moléculaire:  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{N}_4$  Calc.: 594.3417; Tr.: 594.3423.

*Diacétoxy-3 $\beta$ ,22 $\xi$  lanostadiène-7,9*(11) (14). Dans un bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, on met 122 mg de Mg. Le montage est séché, puis on met dans l'ampoule 0.65 ml de bromure d'isoamyle et 5 ml d'éther anhydre. L'addition de cette solution au Mg est réglée de manière à entretenir un léger reflux. Dans un autre ballon on met en solution 560 mg d'aldéhyde 10 dans 5 ml de THF anhydre. La solution de bromure d'isoamyle–Mg est ajoutée rapidement à la solution d'aldéhyde. On laisse réagir pendant 7 mn puis on y ajoute 20 ml d'une solution saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . L'extraction est faite de la manière habituelle et le produit brut obtenu est acétylé par le mélange  $\text{Ac}_2\text{O}$ –pyridine (1:1). On obtient ainsi le diacétate 12 qui, traité par un excès d'acide paranitroperbenzoïque dans le  $\text{CHCl}_3$ , donne l'époxyde 13, isolé par filtration sur alumine. L'époxyde 13 est dissous dans 3 ml de  $\text{CHCl}_3$ , puis on y ajoute une goutte de HCl concentré. On obtient ainsi le diène 14 sous forme d'un mélange d'épimères en –22. Plusieurs recristallisations dans le MeOH ne permettent pas de séparer les deux isomères. On obtient des cristaux:

F = 138-139° (diacétate d'isoinotodiol: F = 162.5-164°). Les spectres de masse du produit **14** et d'un échantillon de diacétate d'isoinotodiol sont identiques si on compare les fragmentations, mais différents par l'intensité relative des pics, probablement parce que le produit **14** est un mélange d'épimères.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_{12}}$ : 236 (4.3), 244 (4.35), 252 (4.18). IR (KBr): 1730  $\text{cm}^{-1}$  (acétate), 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Spectre de masse: 526 ( $\text{M}^+$ , 100), 511 (5), 483 (2), 466 (26), 451 (40), 391 (53), 353 (97), 313 (82), 253 (82). Le spectre de RMN du produit **14** est en accord avec sa structure.

*Dicéto-3,22 lanostadiène-7,9(11) (2)*. Le diacétate **14** est réduit en diol **15** par LAH. Un contrôle par chromatographie en couche mince montre la disparition du produit de départ et l'apparition d'un produit plus polaire. On dissout 18 mg de ce produit brut dans 25 ml d'acétone et la solution est refroidie à -20°. On y ajoute 20  $\mu\text{l}$  de réactif de Jones<sup>23</sup> et agite 15 mn à cette température. L'excès de réactif est détruit par quelques ml de MeOH puis les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu est traité de la manière habituelle. On obtient 17 mg de produit qui, recristallisé dans le MeOH, donne des cristaux F = 138-139°. Les constantes physiques du produit **2** ainsi obtenu sont résumées plus haut.

Nous remercions Mlles Ludwiczak et Wrzeciono (Poznan, Pologne) pour divers échantillons de la série de l'inotodiol, et la Ligue Nationale Française contre le Cancer pour une bourse (F.R.H.) et une subvention de recherche.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> A. Soljenitsine, *Le Pavillon des Cancéreux*, Traduction Française, Julliard, Paris, chap. XI: "Le cancer du bouleau", (1968)
- <sup>2</sup> R. S. Ludwiczak et U. Wrzeciono, *Acta Pharm. Hung.* **31**, 17 (1961)
- <sup>3</sup> E. V. Loviagina et A. N. Shivrina, *Biokhymia* **27**, 794 (1962)
- <sup>4</sup> R. S. Ludwiczak et U. Wrzeciono, *Rocz. Chem.* **32**, 39 (1958)
- <sup>5</sup> R. S. Ludwiczak et U. Wrzeciono, *Ibid.* **42**, 601 (1968)
- <sup>6</sup> L. B. Kier, *J. Pharm. Sc.* **50**, 471 (1961)
- <sup>7</sup> A. N. Shivrina, *Prod. Biosin. Vyssh. Gribov Ikh. Ispol'z.* **49** (1966)
- <sup>8</sup> L. B. Kier et W. S. Brey, *J. Pharm. Sc.* **52**, 465 (1963)
- <sup>9</sup> R. S. Ludwiczak et U. Wrzeciono, *Rocz. Chem.* **36**, 497 (1962)
- <sup>10</sup> L. H. Briggs, J. P. Bartley et P. S. Rütledge, *Tetrahedron Letters* 1237 (1970)
- <sup>11</sup> G. Habermehl et G. Volkwein, *Ann. Chem.* **742**, 145 (1970)
- <sup>12</sup> Q. Branca, *Thèse n° 4575*, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich (1970)
- <sup>13</sup> R. Pappo, D. S. Allen, R. U. Lemieux et W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **21**, 478 (1956)
- <sup>14</sup> H. Felkin et C. Frajerman, *Tetrahedron Letters* 1045 (1970); M. Cherest, H. Felkin et C. Frajerman, *Tetrahedron Letters* 379 (1971); R. A. Benkeser, *Synthesis* **7**, 347 (1971)
- <sup>15</sup> A. J. Birch, J. E. T. Corrie et G. S. R. Subba Rao, *Austr. J. Chem.* **23**, 1811 (1970)
- <sup>16</sup> A. K. Batta et S. Rangaswami, *Curr. Sci. (India)* **18**, 416 (1970)
- <sup>17</sup> G. Ourisson, P. Crabbé et O. R. Rodig, *Tetracyclic Triterpenes*, p. 140. Hermann, Paris (1964)
- <sup>18</sup> Y. Fried, P. Gabrowick, E. F. Sabo et I. A. Cohen, *Tetrahedron* **20**, 2297 (1964)
- <sup>19</sup> A. Gaudemer, J. Polonsky, R. Gmelin, H. K. Adam et N. J. McCorkindale, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **5**, 1844 (1967)
- <sup>20</sup> H. K. Adam, T. A. Bryce, A. Gaudemer, R. G. Gmelin et J. Polonsky, *Tetrahedron Letters* 1461 (1967)
- <sup>21</sup> C. G. Anderson et W. W. Epstein, *Phytochemistry* **10**, 2713 (1971)
- <sup>22</sup> M. Akhtar, P. F. Hunt et M. A. Parvez, *Biochem J.* **103**, 616 (1967)
- <sup>23</sup> K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones et B. L. C. Weedon, *J. Chem. Soc.* **39** (1946)
- <sup>24</sup> A. Marquet et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **90** (1962)
- <sup>25</sup> R. Hanna, *Tetrahedron Letters* 2105 (1968)
- <sup>26</sup> J. Parrick et W. Rasburn, *Can. J. Chem.* **43**, 3453 (1965)