

SUR QUELQUES OXYDATIONS DE TYPE BIOGÉNÉTIQUE

J. L. FOURREY, J. RONDEST et J. POLONSKY

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91—GIF-sur-YVETTE, France

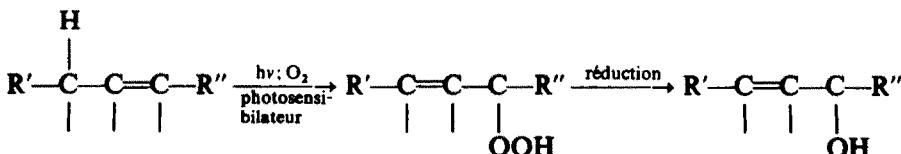
(Received in France 19 March 1970; Received in the UK for publication 8 April 1970)

Résumé—Des synthèses de type biogénétique ont été réalisées en appliquant l'oxydation photosensibilisée des oléfines à quelques substances naturelles: 1. Le diacétate de la mamméisine 10b fournit l'alcool allylique 13 que l'on peut cycliser en acétate de la mammeigine 11b possédant le système diméthyl-2,2 chromène; la formation de ce système est discutée du point de vue biogénétique. 2. Les dérivés acétylés des triterpènes naturels 14b et 14c ont été obtenus à partir de l'acétate de cycloarténol. L'acétate de lanostérol fournit les triterpènes 15c ($R = R'' = Ac$) et 15b ($R = Ac$); ce dernier a permis de préparer l'acétoxy- 3β -tetrano-24,25,26,27 lanosténo-23 15d ($R = Ac$) et le diol correspondant 15e ($R = H$). 3. La photooxydation des esters méthyliques des acides isopimarique 16 et pimarique 18 conduit, respectivement, à l'hydroxy- 7α -sandaracopimarate de méthyle 17 et à l'hydroxy-ester 19 accompagné de l'hydroxy- 7α -pimarate de méthyle 20.

Abstract—Biogenetic-type syntheses have been realized by the allylic photosensitized oxidation of several natural compounds: 1. The acetate of mammeisine 10b affords the allylic alcohol 13 which may be cyclized to the acetate of mammeigine 11b having the 2,2-dimethylchromene system. The formation of this system is discussed in view of a possible biosynthetic pathway. 2. The acetyl derivatives of the natural triterpenes 14b and 14c have been obtained from cycloartenol acetate. Lanosterol acetate gives the triterpenes 15c ($R = R'' = Ac$) and 15b ($R = Ac$); from the latter compound 3β -acetoxy-24,25,26,27-tetranorlanostenal-23 15d ($R = Ac$) and the corresponding diol 15e ($R = H$) have been prepared. 3. Methyl isopimarate 16 affords methyl 7α -hydroxy sandaracopimarate 17 and methyl pimarate 18 leads to the hydroxy-ester 19 accompanied by methyl 7α -hydroxy pimarate 20.

PLUSIEURS types d'enzymes catalysent des oxydations biologiques dont la chimie ressemble, au moins formellement, à celle de l'oxydation photosensibilisée.^{1,2} Aussi, cette méthode d'oxydation, douce et spécifique, permet de simuler des étapes importantes de la biosynthèse de certains produits naturels et d'effectuer ainsi des synthèses de type biogénétique.³⁻⁵

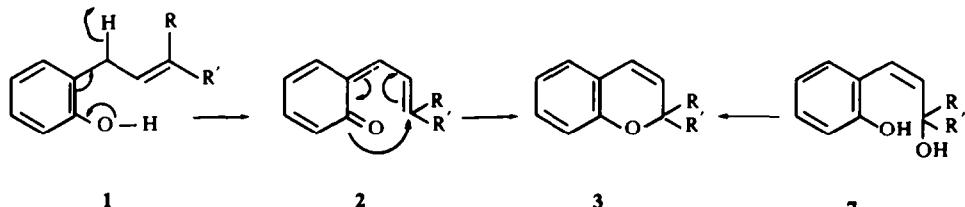
L'oxydation photosensibilisée des oléfines ayant un hydrogène en α de la double liaison permet d'accéder à des alcools allyliques selon la réaction schématisée cidessous et dont un mécanisme a été proposé récemment pour la première étape:^{6,1b}



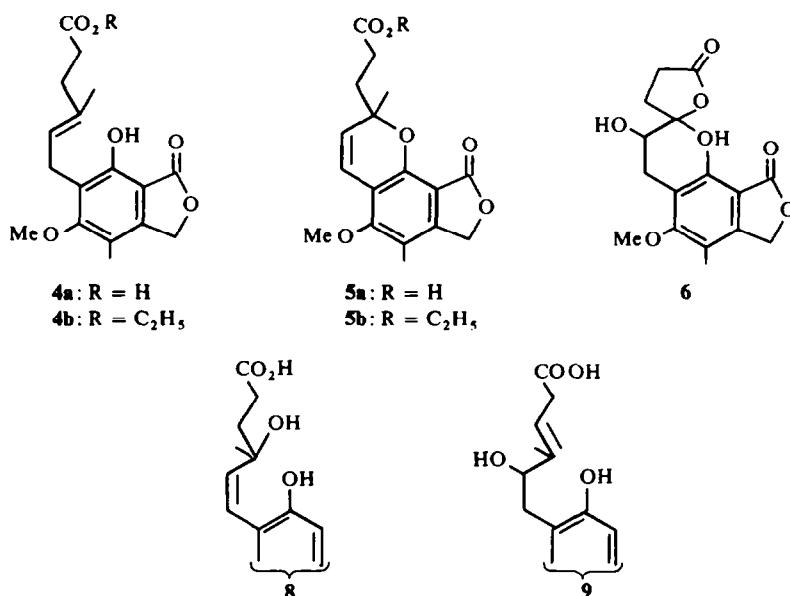
Dans le présent mémoire nous rapportons l'application de cette réaction à l'obtention de diverses substances naturelles à partir de leurs précurseurs biologiques présumés.

1. Système chroménique

Synthèse de l'acétate de la mamméigine 11b. De nombreuses substances naturelles possèdent le système dialcoyl-2,2 chromène 3. D'après Ollis et Sutherland,⁷ la biosynthèse de ce système à partir d'un *o*-diméthylallyl phenol ou *o*-polyisoprenyl-phénol 1 procéderait par l'intermédiaire d'une méthylènequinone 2. Le schéma biogénétique, modifié par Turner,⁸ est représenté ci-après (1 → 2 → 3).



Au cours des dernières années, divers chromènes naturels ont été synthétisés par cyclodéshydrogénéation des isoprénophénols correspondants à l'aide de la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone (DDQ), ou par déshydrogénéation des chromanes par le même réactif.⁹⁻¹¹ Citons comme exemple la formation de mychromenate d'éthyle 5b par cyclodeshydrogénéation de mycophénolate d'éthyle 4b au moyen de DDQ.⁹



D'après Cardillo, *et al.*,¹⁰ ces synthèses étayeraient l'hypothèse de biogénèse des chromènes exposée plus haut.

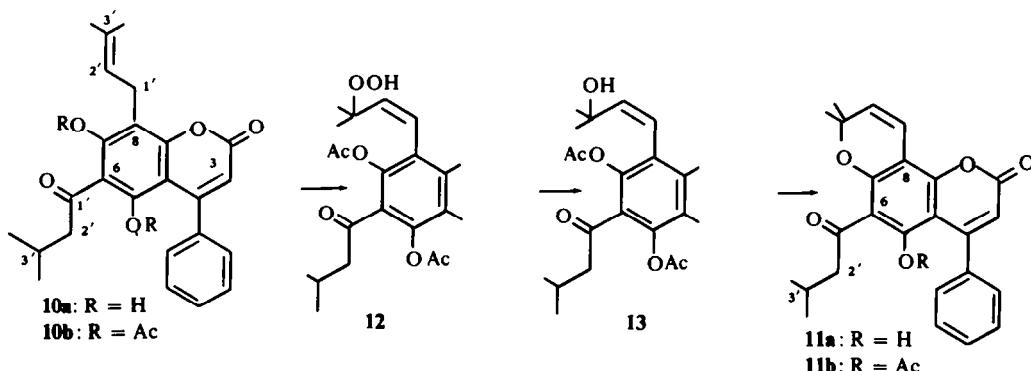
Cependant, une deuxième hypothèse pourrait être envisagée pour la biosynthèse des dialcoyl-2,2 chromènes : ceux-ci formeraient par cyclisation de l'alcool allylique 7, produit d'oxydation enzymatique de la chaîne isoprényle du phénol 1. Il est intéressant de noter que l'acide mycochroménique 5a, isolé d'une souche de *Penicillium* produisant l'acide mycophénolique 4a, est accompagné d'un autre métabolite

ayant la structure 6.⁹ Les deux métabolites 5a et 6 pourraient se former, respectivement, à partir des alcools allyliques 8 et 9, produits d'oxydation de la chaîne de l'acide mycophénolique.*

Nous avons simulé cette hypothèse biogénétique par oxydation de la chaîne diméthyl-allyle suivie de cyclisation en synthétisant l'acétate de mamméigine 11b à partir de la mamméisine 10a.

Ces deux phénol-4 coumarines (10a et 11a) ont été isolées de *Mammea americana* L.¹² ainsi que de *Mesua ferrea* L.¹³ (Guttifères).

La photooxydation, sensibilisée par l'hématoporphyrine, du diacétate de mamméisine 10b permet d'isoler l'hydroperoxyde 12 non cristallisé. Sa structure ressort de sa formule brute, de sa réaction positive avec l'iodure de potassium et de la comparaison de son spectre de RMN avec celui de l'acétate de la mamméisine 10b. Cet examen montre clairement que seule la nature du substituant en position 8 a été modifiée dans le composé 12. En effet, on retrouve dans le spectre de ce dernier les signaux dûs à tous les protons de l'acétate de la mamméisine 10b, exceptés ceux dûs aux protons de sa chaîne γ,γ -diméthylallyle: les signaux attribuables aux deux méthyles situés sur la double liaison (singulets à 1.71 et 1.85 ppm), au proton vinylique (triplet à 5.2 ppm) et aux protons du méthylène (doublet à 3.48 ppm) ont été remplacés dans le spectre de 12 par des signaux dûs aux deux méthyles tertiaires et à deux protons vinyliques.



La réduction de l'hydroperoxyde 12 par la triphénylphosphine fournit l'alcool 13, $C_{29}H_{30}O_8$. La présence d'un hydroxyle est confirmée par ses spectres infrarouge et de RMN. Ce dernier spectre est d'ailleurs tout à fait comparable à celui de l'hydroperoxyde 12 (voir partie expérimentale).

La cyclisation de l'alcool allylique 13 en diméthyl-2,2 chromène a été effectuée sous l'action de la chaleur.† En effet, par chauffage vers 190° sous 0.01 mm, on obtient un distillat duquel on isole un produit cristallisé, $F = 158\text{--}160^\circ$, dépourvu de bande OH en infrarouge. Il s'agit de l'acétate de la mamméigine 11b. Le spectre de RMN confirme la structure du produit cyclisé: il montre la disparition du groupe-

* Remarquons que le traitement de l'époxyde du mycophénolate d'éthyle 4b par diverses bases n'a pas conduit au mycochromenate d'éthyle 5b.⁹

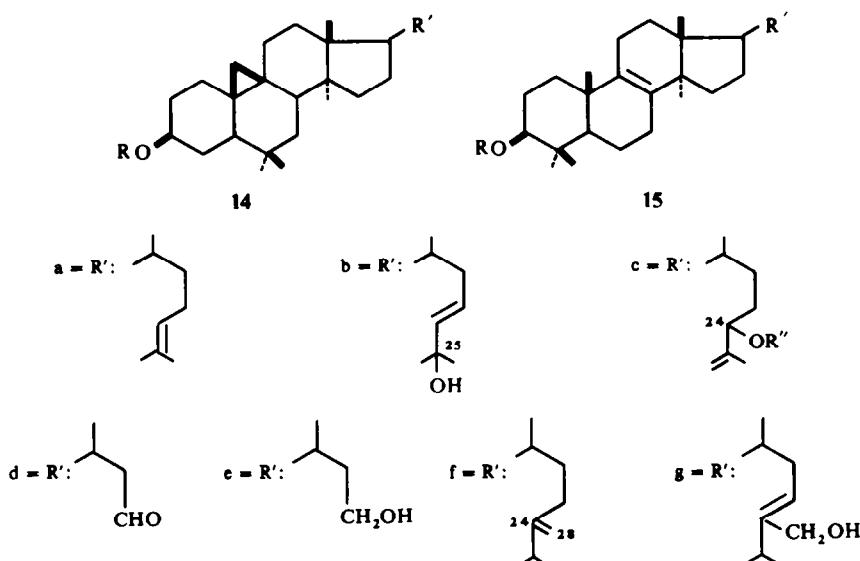
† La faible quantité de mamméisine dont nous disposions ne nous a pas permis de mettre au point des méthodes de cyclisation dans des conditions plus douces.

ment acétate en position 7* et révèle le système AB caractéristique des protons vinyliques d'un diméthyl-2,2 chromène (doublets à 5,75 et 6,95 ppm; $J = 10$ Hz).

Ces résultats sont en faveur de la deuxième hypothèse de biogénèse des diméthyl-2,2 chromènes et montrent que l'oxydation photosensibilisée peut servir à la synthèse de ce squelette pour laquelle quelques méthodes seulement sont connues.¹⁵

2. Série triterpéniique (*cycloarténol, lanostérol*)

(a) Dans *Tillandsia usneoides* L. ("barbe à l'arbre") le cycloartenol 14a ($R = H$) est accompagné de ses produits d'oxydation, les triterpènes hydroxylés et insaturées, 14b ($R = H$) et 14c ($R = R'' = H$).¹⁶ Ces deux alcools allyliques pourraient se former par oxydation biologique de la chaîne latérale du cycloartenol selon un mécanisme comparable à celui de la photooxygénéation.¹⁶ Aussi avons nous appliqué cette méthode pour leur synthèse.



L'acétate de cycloartenol 14a ($R = Ac$), en solution dans la pyridine, a été soumis à une photooxydation sensibilisée par l'hématoporphyrine. Le produit de la réaction a été réduit par LiAlH₄ et acétylé ensuite. On isole par chromatographie deux composés.

Le plus polaire, s'est révélé être le monoacétate-alcool 14b ($R = Ac$). Sa formule brute est $C_{32}H_{52}O_3$, son spectre infrarouge révèle une bande OH et son spectre de RMN montre la présence d'un seul acétate et indique la position de l'hydroxyle non acétylable en C-25 (méthyles en C-25: singulet, 6H, à 1,30 ppm). La structure 14b pour ce composé a été confirmée par comparaison directe avec un échantillon authentique du triterpène naturel.†

* Les protons du groupement acétoxy en position 5 se trouvent blindés par le groupement phényle en 4, ce qui permet de différencier aisément les deux groupements acétate.¹⁴

† Nom vernaculaire créole, en usage aux Antilles françaises.

‡ Nous remercions vivement le Professeur C. Djerassi de nous avoir aimablement envoyé les échantillons des triterpènes naturels 14b et 14c ($R'' = Ac$).

Le deuxième produit, moins polaire, a pour formule brute $C_{34}H_{54}O_4$. Son spectre de RMN révèle la présence de deux acétates et montre que le signal à 1·30 ppm présent dans celui du monoacétate **14b** ($R = Ac$), (dûs aux deux méthyles en C-25) a été remplacé par un signal à 1·71 ppm attribuable à un méthyle situé sur une double liaison. Ces données sont en accord avec la structure **14c** ($R = R'' = Ac$) pour le diacétate et le point de fusion de ce dernier ($F = 90\text{--}115^\circ$) indique qu'il s'agit probablement d'un mélange de diastéréoisomères en C-24. A la chromatographie sur couche mince, on observe pour ce produit le même R_f que pour le triterpène naturel **14c** ($R = R'' = Ac$).

(b) Nous avons appliqué l'oxydation photosensibilisée à l'obtention de l'aldéhyde **15d** ($R = Ac$), à partir de lanostérol **15a**.^{*} La photooxydation de l'acétate de lanostérol **15a** ($R = Ac$) a été effectuée en solution dans la pyridine en présence d'hémato-porphyrine. Après réduction du produit de la réaction par $NaBH_4$ suivie d'acétylation, on isole deux composés, facilement séparables par chromatographie. Comme c'est le cas pour les produits d'oxydation du cycloarténol, l'un, $C_{32}H_{52}O_3$, a la structure **15b** ($R = Ac$) et l'autre, $C_{34}H_{54}O_4$, a la structure **15c** ($R = R'' = Ac$). Les spectres de RMN des composés **15b** et **15c** sont tout à fait comparables, respectivement, à ceux de **14b** et **14c**, tout au moins en ce qui concerne la région entre 1 et 6 ppm.

L'oxydation du monoacétate **15b** par le tétr oxyde d'osmium, suivie de la coupure par le métaperiodate de sodium, conduit avec un bon rendement, à l'aldéhyde $C_{28}H_{44}O_3$, **15d** ($R = Ac$). Cette structure est en bon accord avec les données spectrales (IR, masse, RMN). De plus, la réduction de cet aldéhyde par $LiAlH_4$ conduit au diol **15e** ($R = H$).

Les composés **15b**, **15c**, **15d**[†] et **15e** ne semblent pas jusqu'à présent avoir été préparés ou trouvés à l'état naturel.

Nous avons essayé d'effectuer la synthèse du diol **15g** en appliquant l'oxydation photosensibilisée au 24-méthylène dihydrolanostérol **15f**.[‡] Or, les vitesses d'attaque des doubles liaisons $\Delta^{8(9)}$ et Δ^{24} ⁽²⁸⁾ se sont révélées être peu différentes,¹⁸ ce qui a conduit à un mélange de produits résultant de l'oxydation simultanée de deux doubles liaisons.

3. Série diterpénique (acides iso-pimarique et pimarique)

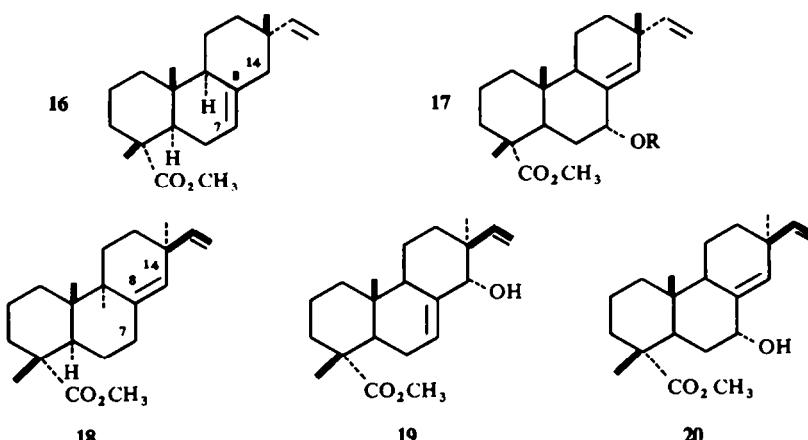
(a) La photooxygénéation de l'ester méthylique de l'acide isopimarique **16** conduit, après réduction par $NaBH_4$ de l'hydroperoxyde formé, à l'ester méthylique de l'acide hydroxy-7 α -sandaracopimarique **17** ($R = H$). Sa structure ressort principalement de l'examen de son spectre de RMN. Celui-ci montre en effet, un doublet à 5·52 ppm, attribuable au proton H-14§ et un triplet centré à 4·15 ppm dû au proton H-7; ce dernier signal se trouve déplacé à 5·25 ppm dans le spectre de l'acétoxy-7 α -sandaracopimarate de méthyle **17** ($R = Ac$).

* Ce travail a été effectué avec la collaboration technique de Mme J. Varenne.

† Signalons que l'aldéhyde **14d** ($R = Ac$) a été préparé à partir de **14b** ($R = Ac$) naturel¹⁶ et a partir de l'acétate de Δ^{23} -cycloarténol.¹⁷

‡ Avec la collaboration technique de M. B. Viala.

§ Ce proton est probablement couplé avec H-9.



Cette réaction permet donc de transformer aisément les diterpènes de la série du Δ^7 -isopimarane en ceux de la série du $\Delta^{8(14)}$ -sandaracopimarane.*

(b) Nous avons aussi effectué un essai de photooxygénéation du pimarate de méthyle 18. La réaction semble dans ce cas plus lente que pour l'isopimarate de méthyle 16. Après réduction du produit de la réaction par NaBH_4 , on isole, en plus du pimarate de méthyle n'ayant pas réagi, deux composés auxquels les données spectrales (masse et RMN) permettent d'attribuer les structures de l'hydroxy-ester 19 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ et de son isomère, l'hydroxy-7 α -pimarate de méthyle 20 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (le stade auquel l'isomérisation se produit n'a pas été précisé).

Notons que des acides diterpéniques de la série du $\Delta^{8(14)}$ -pimarane possédant un hydroxyle en C-7 ont été trouvés à l'état naturel.²⁰

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion de ce travail, pris avec l'appareil de Kofler, ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges des substances, en solution dans CHCl_3 , ont été mesurés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer "Infracord" type 137. Les spectres de RMN sont enregistrés avec un appareil Varian A-60 A à 60 MHz en utilisant CDCl_3 comme solvant; les déplacements chimiques δ , sont exprimés en ppm par rapport à la rai de tétraméthylsilane; les abréviations utilisées sont: s:singulet; s.e.:singulet élargi; d:doublet; t:triplet; m:multiplet; J:constante de couplage en Hz.

Les spectres de masse ont été mesurés sur un spectromètre de masse MS-9 (A.E.I.). Les microanalyses ont été déterminées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. (Gif-sur-Yvette).

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur Kieselgel GF₂₅₄ de Merck et les révélations par fluorescence à la lumière ultraviolette, par les vapeurs d'iode ou par pulvérisation de SO_4H_2 à 50% suivie de chauffage.

Les photooxydations ont été effectuées à température ambiante, dans le méthanol ou la pyridine en présence d'hématoporphyrine sous un courant d'oxygène; la source lumineuse est une lampe à haute pression Hanau Q 81 munie d'un filtre en "Pyrex".† On suit le cours de la réaction sur chromatoplastes. Celle-ci terminée, on ajoute du noir animal et on évapore partiellement le solvant. Après dilution par du chloroforme, on filtre sur une colonne de "Celite". Le résidu obtenu après évaporation du filtrat est soumis à la réduction, avant ou après purification préalable par chromatographie.

* Signalons que la transformation inverse a été réalisée récemment¹⁹ par époxidation de la double liaison $\Delta^{8(14)}$.

† Nous remercions M. R. Beugelmans d'avoir mis cette lampe à notre disposition.

1. Hydroperoxyde 12

Du diacétate de mamméisine **10b** (100 mg) en solution dans le méthanol, sont photooxydés pendant 24 h. On isole le produit comme il a été décrit ci-dessus. On obtient ainsi 100 mg d'une huile brune que l'on chromatographie sur silicate de magnésium/Celite (2:1). Le mélange éther/acétate d'éthyle (1:1) élue 69 mg de produit qui n'est pas homogène en CCM. 17 mg de ce mélange sont chromatographiés sur plaque préparative. On obtient ainsi 14 mg d'une huile incolore, homogène en CCM: $R_f = 0\text{-}38$, hexane/éther: 1/1. Analyse: $C_{29}H_{30}O_8$, Calc: C, 66-65; H, 5-79. Tr: C, 66-85; H, 5-81%. Spectre de RMN: Substituants en 6:2 méthyles secondaires (d. 6H à 0-93 ppm, $J = 6\text{-}5$ Hz); H-2' (d. 2H à 2-55 ppm; $J = 7$ Hz); H-3' (m. 1H centré vers 2 ppm). Substituants en 8:2 méthyles tertiaires (s. 6H à 1-47 ppm); H-1' et H-2' (s. 2H à 6-58 ppm). H-3 (s. à 6-26 ppm). Acétate-5 (s. à 2-06 ppm); acétate-7 (s. à 2-26 ppm). 5 protons benzéniques (signaux entre 7-33 et 8-5 ppm).

Alcool 13. A 50 mg du composé **12** en solution dans l'éther, on ajoute 25 mg de triphénylphosphine et on laisse en contact à 4° pendant 12 h. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 70 mg de produit que l'on chromatographie sur 7 g de Kieselgel Merck. L'éluant est l'éther et les elutions sont de 80 gouttes. On obtient ainsi 22 mg de produit, non cristallisé, homogène en CCM: $R_f = 0\text{-}18$, hexane/éther: 1/1. Spectre de masse: Pic moléculaire m/e 506 (calc. pour $C_{29}H_{30}O_8$: 506). Autres pics à m/e 488 (M-18), 464 (M-42), 446 (M-18-42), 422 (M-84), 404 (M-84-18) et un pic intense à m/e 389 (M-84-18-15). Spectre IR ($CHCl_3$): 3320, 1773, 1733, 1706, 1577 cm^{-1} . Spectre de RMN. Substituants en 6:2 méthyles secondaires (d. 6H à 0-93 ppm); H-2' (d. 2H à 2-56 ppm; $J = 7$ Hz); H-3' (m. 1H centré vers 2 ppm). Substituants en 8:2 méthyles tertiaires (s. 6H à 1-45 ppm); H-1' et H-2' (s. 2H à 6-61 ppm). H-3 (s. à 6-26 ppm). Acétate-5 (s. à 2-06 ppm); acétate-7 (s. à 2-26 ppm). 5 protons benzéniques (signaux entre 7-33 et 8-5 ppm). OH (s.e. 1H à 1-76 ppm, disparait après deutérialisation).

Acétate de mamméisine 11b. 64 mg du composé **13** sont distillés au bain d'air sous 0-01 mm Hg. On recueille la fraction distillant entre 190 et 210°, soit 54 mg d'une huile jaune. Cette huile dissoute dans le mélange benzène/éther (1/1) est chromatographiée sur 5 g d'acide silicique/Celite (4/1). Du benzène contenant 5% d'éther élue 27 mg de produit que l'on purifie encore par CCM préparative. Après cristallisation dans un mélange éther de pétrole/éther on obtient 11 mg de cristaux, $F = 158\text{-}160^\circ$, homogènes en CCM ($R_f = 0\text{-}36$ —hexane/éther 1/1). Spectre de masse: Pic moléculaire m/e 446 (calc. pour $C_{27}H_{26}O_8$: 446); pic à m/e 404 (M-42) et pic de base à m/e 389 (M-42-15). Spectre de RMN: Acétate-5 (s. 3H à 2-06 ppm). Substituants en 6:2 méthyles secondaires (d. 6H à 0-93 ppm); H-2' (d. 2H à 2-68 ppm; $J = 7$ Hz); H-3' (m. 1H centré vers 2-16 ppm). Diméthylchromène: 2 méthyles tertiaires (s. 6H à 1-52 ppm); H-1' et H-2' (deux doublets, 1H chacun, à 5-75 et 6-95 ppm; $J = 10$ Hz). 5 protons benzéniques (signaux entre 7-33 et 8-50 ppm).

2. Composés **14b** ($R = Ac$) et **14c** ($R = R'' = Ac$)

D'acétate de cycloarténol **14a** ($R = Ac$; 120 mg) en solution dans 10 cm^3 de pyridine, sont photooxydés pendant 2 h. Le produit de la réaction, isolé de la manière usuelle, est dissout dans 20 cm^3 d'éther anhydre. Cette solution est additionnée de 150 mg de LiAlH₄. Après avoir laissé le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant 17 h, on ajoute quelques centimètres-cube d'acétate d'éthyle pour détruire l'excès du réactif. Après dilution par l'eau et neutralisation par HCl N on extrait le produit de la réaction par de l'éther. On obtient ainsi 109 mg de produit que l'on acétyle par 4 cm^3 d'un mélange anhydride acétique/pyridine (1:1). Le produit acétylé montre en CCM (hexane/acétate d'éthyle, 3/1) deux tâches principales à $R_f = 0\text{-}47$ et 0-76. On sépare ces deux composés par chromatographie sur 15 g de gel de silice/Celite (5:1). On élue par un mélange de benzène/éther (9/1).

Les fractions les plus polaires (44 mg) donnent après cristallisation dans l'hexane des cristaux, $F = 139\text{-}141$ [α]_D = +45° (c = 1-1; $CHCl_3$). Il s'agit du monoacétate **14b**. Spectre de masse: pic moléculaire à m/e 484 (calc. pour $C_{32}H_{52}O_3$: 484); autres pics à m/e 466 (M-18). Spectre de RMN: H-23 et H-24 (s.e. 2H à 5-63 ppm), CH_3COO- (s. 3H à 2-05 ppm), méthyles en C-25 (s. 6H à 1-32 ppm), autres méthyles (signaux entre 0-86 et 0-96 ppm), protons du cyclopropane (doublets centrés à 0-60 et à 0-33 ppm).

Les fractions les moins polaires (46 mg) donnent, après cristallisation dans le méthanol, des cristaux fondant entre 90 et 115°. Il s'agit probablement d'un mélange de diastéréoisomères en C-24 du diacétate **14c**. Spectre de masse: pic moléculaire à m/e 526 (calc. pour $C_{34}H_{54}O_4$: 526). Autres pics à m/e 466 (M-60), m/e 451 (M-60-15), m/e 391 (451-60). Spectre de RMN: H-3, H-24 et $=CH_2$ en C-25 (signaux entre 4-16 et 5-41 ppm), 2 CH_3COO- (s. 6H à 2-05 ppm), méthyle en C-25 (s.e. à 1-71 ppm), autres méthyles (signaux entre 0-86 et 0-96 ppm), protons du cyclopropane (doublet centrés à 0-60 et à 0-33 ppm).

En CCM [hexane/acétate d'éthyle (3/1) et hexane/éther (1/1)], le monoacétate **14b** et le diacétate **14c** montrent, respectivement, les mêmes R_f que les échantillons authentiques.¹⁶

3. Composés 15b (R = Ac) et 15c (R = R'' = Ac)

Une solution de 1,75 g d'acétate de lanostérol 15a (R = Ac) dans 235 cm³ de pyridine est soumise à une photooxydation pendant 3 h. Le produit de la réaction, isolé de la manière habituelle, est dissous dans 300 cm³ d'un mélange de méthanol et d'éther (2:1). On ajoute à cette solution, progressivement et sous agitation, 200 mg de NaBH₄. Après une addition supplémentaire de 100 mg de NaBH₄, au bout de 3 h, on continue l'agitation pendant 12 h. Après dilution par l'eau et neutralisation par HCl N (7 cm³) on extrait le mélange réactionnel par le chloroforme. Le produit de la réaction ainsi obtenu est acétylé par 7 cm³ d'un mélange d'anhydride acétique et de pyridine (1:1). Le mélange d'acétates (1,83 g), isolé de la manière usuelle, est chromatographié sur 220 g de gel de silice/Celite (5:1). On élue par du benzène contenant un pourcentage croissant d'éther. Le mélange benzène/éther (8:2) élue 710 mg de produit, homogène en CCM: $R_f = 0,4$ (hexane/acétate d'éthyle, 4:1). Après cristallisation dans l'hexane on obtient des cristaux, $F = 139\text{--}140^\circ$; $[\alpha]_D = +46^\circ$ ($c = 1,3$; CHCl₃). Il s'agit du *monoacétate 15b*. *Spectre de masse*: Pic moléculaire à m/e 484 (calc. pour C₃₂H₅₂O₃; 484). On observe également des pics à m/e 466 (M-18), m/e 451 (M-18-15), m/e 409 (451-42), m/e 391 (451-60), m/e 369 [451-82 (H₂C=CH—CH₂—C=CH₂),



m/e 309 (369-60). *Spectre de RMN*: H-23 et H-24 (s.e. 2H à 5,61 ppm), H-3 (m. 1H à 4,50 ppm), CH₃COO— (s, 3H à 2,03 ppm), méthyles en C-25 (s. 6H à 1,30 ppm), autres 6 méthyles (signaux entre 0,7 et 1 ppm).

La 4me, 5me et 6me élution par le benzène donne 763 mg de produit, homogène en CCM: $R_f = 0,7$ (hexane/acétate d'éthyle, 4:1). Après cristallisation dans le méthanol on obtient des cristaux $F = 129\text{--}130^\circ$; $[\alpha]_D = +48^\circ$ ($c = 1,24$; CHCl₃). Il s'agit du *diacétate 15c*. *Spectre de masse*: Pic moléculaire à m/e 526 (calc. pour C₃₄H₅₄O₄; 526). On observe aussi des pics à m/e 451 (M-15-60), m/e 391 (451-60). *Spectre de RMN*: H-3, H-24 et =CH₂ en C-25 (signaux, 4H, entre 4,16 et 5,41 ppm), 2 CH₃COO— (s. 6H à 2,03 ppm), méthyle en C-25 (s.e. à 1,71 ppm), 6 méthyles (signaux entre 0,70 et 1 ppm).

Aldéhyde 15d (R = Ac). Une solution de 386 mg du monoacétate 15b dans 40 cm³ d'éther est additionnée de 300 mg de téroxyde d'osmium dissous dans 3 cm³ d'éther. Après avoir laissé sous agitation le mélange réactionnel pendant 48 h, on ajoute 40 cm³ de méthanol et on y fait barbotter du H₂S pendant 2 h. On sépare le précipité noir par filtration sur une colonne de Celite. Après évaporation du filtrat on obtient 400 mg de produit que l'on dissout dans 50 cm³ de méthanol contenant 5% de chloroforme. Cette solution est additionnée de 15 cm³ d'une solution aqueuse de metaperiodate de sodium à 15%. Après avoir laissé en contact à la température ambiante pendant 15 h, on dilue par 250 cm³ d'eau et on extrait le produit de la réaction par le chloroforme. On obtient ainsi 285 mg de produit qui cristallise dans l'éther de pétrole, $F = 158\text{--}160^\circ$, $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 1,0$; CHCl₃). Il s'agit de l'*aldéhyde 15d* (R = Ac). (*Analyse*: C₂₈H₄₄O₃ (P.M. = 428); Calc.: C, 78,45; H, 10,35. Tr: C, 78,32; H, 10,51%). *Spectre de masse*: Pic moléculaire à m/e 428; autres pics à m/e 413 (M-15), à m/e 353 (M-15-60). *Spectre de RMN*: Proton aldéhydique (t. à 9,75 ppm), H-3 (m. à 4,50 ppm), CH₃COO— (s. 3H à 2,05 ppm), 6 méthyles (signaux entre 0,75 et 1 ppm).

Diol 15e. A une solution de 50 mg d'*aldéhyde* dans 10 cm³ d'éther anhydre on ajoute, progressivement et sous agitation, 40 mg de LiAlH₄. Au bout de 5 h., on détruit l'excès de l'hydrure par l'addition de quelques cm³ d'acétate d'éthyle. On isole le produit de la réaction de la manière usuelle. On obtient ainsi 46 mg de produit cristallin qui fournit, après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther de pétrole, des cristaux, $F = 189\text{--}191^\circ$, $[\alpha]_D = +54^\circ$ ($c = 1,1$; CHCl₃). *Spectre de masse*: pic moléculaire à m/e 388 (calc. pour C₂₆H₄₄O₂; 388); autres pics à 373 (M⁺ - 15), à m/e 355 (M⁺-15-18). *Spectre de RMN*: H-3 (m. 1H centré à 193 Hz), —CH₂OH— (m. 2H centré à 222 Hz), 6 méthyles (signaux entre 43 et 60 Hz).

4. (a) Photooxygénéation de l'*isopimarate de méthyle 16*.

Une solution de 1,04 g d'*isopimarate de méthyle 16* dans 150 cm³ de pyridine est soumise à une photooxydation pendant 19 h. Le produit de la réaction, isolé de la manière usuelle, est dissous dans 40 cm³ de méthanol et traité par 400 mg de NaBH₄. Après un contact de 15 h., on dilue par l'eau et on acidifie par HCl N. L'extraction du mélange réactionnel par l'éther fournit 990 mg de produit que l'on chromatographie sur 75 g de gel de silice/Celite (4:1). Le chromatogramme est développé par éther de pétrole contenant un pourcentage croissant de benzène, par du benzène pur et par du benzène contenant un pourcentage croissant d'éther. 400 cm³ d'un mélange benzène/éther (1:1) élue 696 mg de produit cristallin. Après deux cristallisés dans l'hexane, on obtient des cristaux $F = 75\text{--}76^\circ$, $[\alpha]_D = -77^\circ$ ($c = 1,0$; CHCl₃). CCM: $R_f = 0,27$ (benzène/éther, 9:1). Il s'agit de l'*hydroxy-7α-sandaracopimarate de méthyle 17* (R = H). *Spectre de masse*: Pic moléculaire à m/e 332 (calc. pour C₂₁H₃₂O₃; 332). *Spectre de RMN*: 3 méthyles (s. à 0,81,

1·05 et 1·20 ppm) —CO₂CH₃ (s. à 3·66 ppm), H-7 (t. à 4·15 ppm, *J* = 3 Hz), H-14 (d. à 5·51 ppm; *J* = 2 Hz), protons du groupement —CH=CH₂ (signaux entre 4·75 et 6·05 ppm).

L'acétylation de 55 mg de l'hydroxy-ester 17 par 2 cm³ du mélange anhydride acétique/pyridine (1:1) conduit à l'acétoxy-7 sandaracopimarate de méthyle 17 (*R* = Ac), non cristallisé. Spectre de RMN: 3 méthyles (s. à 0·85, 1·05 et 1·2 ppm), —CO₂CH₃ (s. à 3·70 ppm), H-7 (t. à 5·25 ppm, *J* = 3 Hz), H-14 (d. à 5·65 ppm), protons du groupement —CH=CH₂ (signaux entre 4·71 et 6·03 ppm).

(b) Photooxygénéation du pimarate de méthyle 18

De pimarate de méthyle 18 (254 mg) en solution dans 10 cm³ de pyridine, sont photooxydés pendant 48 h. Après isolement et réduction du produit de la manière usuelle, on obtient 245 mg de produit que l'on chromatographie sur 8 g d'alumine (Act I).

L'éther de pétrole élue 94 mg de pimarate de méthyle n'ayant pas réagi. Le mélange éther de pétrole/benzène (4/1) élue 32 mg de produit qui n'a pas été amené à cristalliser et qui a été distillé dans un tube à boules sous 0·01 mm à 150–160° (t° du bain d'air). [α]_D = -17° (c = 0·6; CHCl₃). Il s'agit de l'hydroxy-ester 19. Spectre de masse: Pic moléculaire à *m/e* 332 (calc. pour C₂₁H₃₂O₃: 322). Spectre de RMN: 3 méthyles (s. à 0·81, 1·06 et 1·16 ppm), —COOCH₃ (s. à 3·63 ppm), H-14 (s.e. à 3·76 ppm), H-7 (signal vers 5·66 ppm), protons du groupement —CH=CH₂ (signaux entre 4·75 et 5·96 ppm).

Le mélange benzène/éther (4/1) élue 45 mg de produit cristallin. Après recristallisation dans l'hexane on obtient des cristaux, *F* = 120–121°, [α]_D = +24° (c = 0·75; CHCl₃). CCM: 0·30 (éther/hexane, 3/1). Il s'agit de l'hydroxy-7 α pimarate de méthyle 20. Spectre de masse: Pic moléculaire à *m/e* 332; importants pics à *m/e* 314 (M-18), *m/e* 299 (M-18-15), *m/e* 255 (314-CO₂CH₃), *m/e* 254 (255-H), *m/e* 239 (254-15). Spectre de RMN: 3 méthyles (s. à 0·76, 1·05 et 1·21 ppm), —COOCH₃ (s. à 3·70 ppm), H-7 (t. à 4·18 ppm, *J* = 3 Hz), H-14 (s.e. à 5·48 ppm), protons du groupement —CH=CH₂ (signaux entre 4·66 et 6 ppm).

Remerciements—Nous adressons nos vifs remerciements au Dr. B. C. Das pour les mesures de spectres de masse et à Mme L. Alais pour les mesures des spectres de RMN.

RÉFÉRENCES

- ¹ a C. S. Foote, *Accounts Chem. Res.* 1 104 (1968);
b idem, *Science* 162 963 (1968) et réfés qui y sont citées
- ² J. E. Baldwin, M. H. Basson et H. Kraus *Chem. Comm.* 984 (1968)
- ³ A. I. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2271 (1962)
- ⁴ a S. Ito, H. Takeshita, T. Muroi, M. Ito et K. Abe, *Tetrahedron Letters* 3091 (1969);
b H. Takeshita, T. Sato, T. Muroi et S. Ito, *Ibid.* 3095 (1969)
- ⁵ Y. Kitahara, T. Kato, T. Suzuki, S. Kanno et M. Tanemura, *Chem. Comm.* 342 (1969)
- ⁶ W. Fenical, D. R. Kearns et P. Radlick, *J. Am. Chem. Soc.* 91 7771 (1969)
- ⁷ W. D. Ollis et I. O. Sutherland, *Chemistry of Natural Phenolic Compounds* p. 84, Pergamon Press (1961)
- ⁸ A. B. Turner, *Quart. Rev.* 18, 356 (1964)
- ⁹ I. M. Campbell, C. M. Alzadilla et N. J. McCorkindale, *Tetrahedron Letters* 5107 (1966)
- ¹⁰ G. Cardillo, R. Cricchio et L. Merlini, *Tetrahedron* 24 4825 (1968)
- ¹¹ K. H. Dudley et R. W. Chiang, *J. Org. Chem.* 34, 121 (1969) et réfés qui y sont citées
- ¹² a R. A. Finnegan, M. P. Morris et C. Djerassi, *J. Org. Chem.* 26, 1180 (1961);
b L. Crombie, D. E. Games et A. McCormick, *J. Chem. Soc. C* 2553 (1967)
- ¹³ D. P. Chakraborty et D. Chatterji, *J. Org. Chem.* 34, 3784 (1969)
- ¹⁴ S. K. Nigam, C. R. Mitra, G. Kunnesch, B. C. Das et J. Polonsky, *Tetrahedron Letters* 2633 (1967)
- ¹⁵ W. M. Bandaranayake, L. Crombie et D. A. Whiting, *Chem. Comm.* 58 (1969)
- ¹⁶ C. Djerassi et R. McCrindle, *J. Chem. Soc.* 4034 (1968)
- ¹⁷ H. Pinhas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2037 (1969)
- ¹⁸ J. E. Fox, A. I. Scott et D. W. Young, *Chem. Comm.* 1105 (1967)
- ¹⁹ J. W. ApSimon, *Ibid.*, 83 (1970)
- ²⁰ S. Mihashi, J. Yanagisawa, O. Tanaka et S. Shibata, *Tetrahedron Letters* 1683 (1969)