

SYNTHÈSE DE L'ACIDE ANTICOPALIQUE, LABDADIÈNE-8(17), E-13 OIQUE-15

D. DO KHAC MANH, M. FETIZON* et M. KONE

Laboratoire de Stéréochimie de l'Université de Paris-Sud, Equipe associée au C.N.R.S., Bâtiment 420, 91405-Orsay, France

(Received in France 4 November 1974; received in the UK for publication 27 February 1975)

Résumé—L'acide anticopalique a été préparé à partir du manool par l'intermédiaire de la podocarpène-8(14)one-13 5 dont la forme racémique a été obtenue précédemment par synthèse totale. L'étape clef est une fragmentation photochimique d'un alcool tertiaire allylique 7.

Abstract—Anticopalic acid has been prepared from manool via podocarp-8(14)-ene-13-one 5, the racemate of which has been previously obtained by total synthesis. The key step is a photochemical fragmentation of an allylic tertiary alcohol 7.

L'ACIDE anticopalique **1a** a été isolé de la résine de *Pinus monticola*.¹ Il s'agit de l'acide labdadiène-8(17), E-13 oïque-15†, de la série "normale". L'acide copalique, son antipode optique, a été trouvé à plusieurs reprises dans diverses légumineuses³⁻⁶ parfois mélangé d'ailleurs à une proportion importante d'acide anticopalique.

Une synthèse de l'acide anticopalique à partir du manool **2** a été décrite par Ohloff.⁷ Elle fait intervenir un réarrangement allylique, elle n'est donc pas stéréosélective. Plus élective. Plus récemment, Fourrey, Polonsky et Wenkert ont utilisé la cétone **3**, un produit d'oxydation du manool, comme intermédiaire de la préparation de l'anticopalate de méthyle marqué au ¹⁴C.⁹

Afin de servir de modèle à une synthèse de l'acide agathique **1b**, la préparation de la cétone **3** a été étudiée de nouveau. Celle-ci a été construite à partir d'un précurseur tricyclique qui, sous forme racémique, a été obtenu depuis longtemps par synthèse totale. Au dédoublement de ce précurseur près, c'est donc une synthèse totale de la cétone **3** et, par conséquent, des diterpènes qui en dérivent: manool, épimanool, acide anticopalique, etc.

Le manool **2** est facilement oxydé par le permanganate de potassium avec un rendement de 60%.¹⁰ L'ozonolyse de la cétone obtenue, suivie d'un traitement basique, conduit au cétole **4** bien cristallisé. La déshydratation de ce cétole en cétone éthylénique **5** est délicate; il semble que les meilleures conditions soient le traitement du cétole dans l'éthanol par l'éthylate de sodium à reflux sous argon pendant quelques minutes. La podocarpène-8(14)one-13 5 a été préparée par réduction de Birch du (±) méthoxy-13 podocarpatriène **6**,¹¹⁻¹⁴. La cétone **5**, provenant du manool, est traitée par le magnésien de l'iodure de méthyle: un mélange d'alcools **7** isomères en 13 résulte de cette réaction. Leur purification ou leur séparation n'a pas été tentée; ces alcools sont extrêmement fragiles, et se déshydratent par simple chauffage vers 50° ou au contact du gel de silice.‡

On sait que les cyclohexénols peuvent subir une réaction photochimique de fragmentation, en présence d'un photosensibilisateur convenable.¹⁵⁻¹⁸ Ce dernier peut être un carbure aromatique (benzène, xylène) ou du

phénol. Le phénol est trop acide pour les alcools **7** qui se déshydratent d'abord en diène **11**: la réaction photochimique de ce diène, d'ailleurs complexe, ne conduit évidemment pas au produit désiré. Les carbures aromatiques ne sont pas, dans le cas présent, des sensibilisateurs très efficaces. Finalement, c'est l'irradiation à 0° de la solution des alcools **7** dans l'acétone¹⁹ qui conduit au résultat cherché: la double liaison dans l'état triplet est beaucoup plus nucléophile que dans l'état fondamental. Elle se protone aisément (traces d'eau?) en donnant le cation **10** qui se fragmente en cétone **3**.

Naturellement, de multiples réactions parasites sont prévisibles, telles que la fragmentation Norrish II. De ce fait, le mélange réactionnel est complexe, et on n'obtient guère plus de 15% de la cétone **3** souhaitée à côté de 50% de produit de départ non transformé. Cependant la méthode est simple et le nombre d'étapes réduit.

Une réaction de Wittig dans les conditions de Corey²⁰ transforme **3** en un mélange d'esters méthyliques **8** et **9** qui ont été séparés par chromatographie sur couche mince de gel de silice. Le plus abondant (75%) est l'anticopalate de méthyle **8**, comme le montre l'analyse de son spectre RMN^{21,22} (Tableau 1), ainsi que son pouvoir rotatoire, et la comparaison avec celui indiqué dans la littérature¹ (Tableau 2).

Tableau 1.

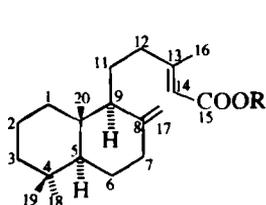
	8	9
Mc—C=C	δ = 2.20 ppm J = 1.50 Hz	δ = 1.90 ppm J = 2.20 Hz
>C=CH ₂	J = 1.50 Hz δ = 4.43 ppm δ = 4.80 ppm	J = 2.20 Hz δ = 4.63 ppm δ = 4.82 ppm

Tableau 2.

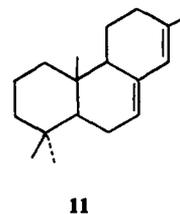
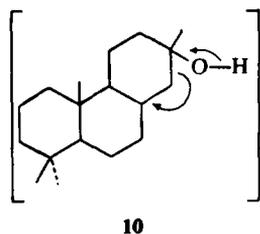
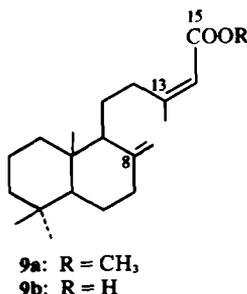
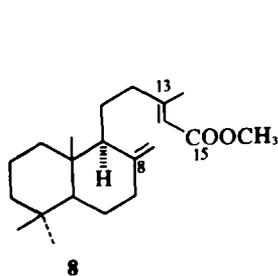
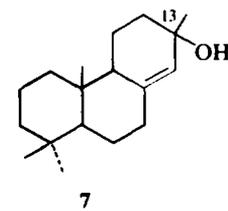
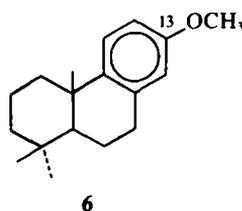
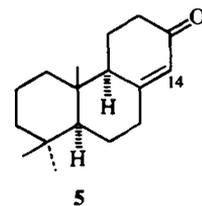
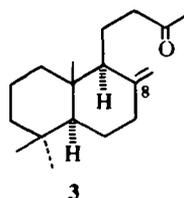
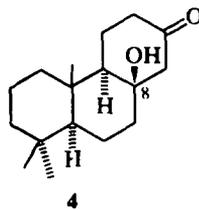
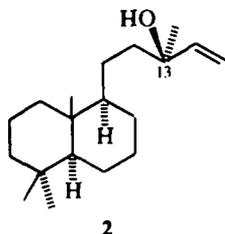
	[α] _D	Réf.
anticopalate de méthyle	+46°	(1)
copalate de méthyle	-45°	(4)
ester 8	+47°	(23)
ester 9a	-1.70°	(23)

†La nomenclature est celle de Rowe.²

‡L'hydrolyse du complexe formé au cours de la réaction de Grignard ne donne un résultat satisfaisant que dans des conditions bien particulières (voir Partie Expérimentale).



1a: R₁ = H, R₂ = CH₃
1b: R₁ = H, R₂ = COOH



L'autre est l'isomère 13Z de l'anticopalate de méthyle **9a**. Il ne semble pas que ce dernier ait été décrit jusqu'à présent. La saponification de l'ester **8** fournit l'acide anticopalique **1a** très pur, obtenu cristallisé pour la première fois. L'acide 13Z anticopalique **9b**, préparé de la même manière à partir de l'ester **9a** se présente sous forme d'une huile incolore.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un bloc Koffler à microplatine et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer 257 ou 357. Les spectres RMN (dans CDCl₃) ont été enregistrés sur un appareil JEOL C-60H et sont exprimés en ppm (TMS étalon interne). Les pouvoirs rotatoires (dans le chloroforme) ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire de microanalyse du CNRS. Pour tous les produits caractérisés par leur formule, les résultats analytiques

sont en accord avec cette formule, à $\pm 0.3\%$ au plus pour les éléments indiqués.

Préparation des alcools 7. On ajoute goutte à goutte une solution de cétone **5**¹⁰ (F = 64.5-65°) (1 g dans 30 ml d'éther sec), à une solution étherée de réactif de Grignard (préparé à partir de 2.4 g de magnésium et 1 cm³ d'iode de méthyle) refroidie à 0°. On agite ensuite le mélange à température ambiante pendant 24 h. 50 ml d'éther distillé sont ajoutés au mélange réactionnel, puis la solution étherée est versée lentement dans 150 ml d'eau distillée glacée. Il se forme alors une émulsion laiteuse que l'on extrait plusieurs fois à l'éther, en y ajoutant chaque fois quelques ml. d'une solution saturée de NH₄Cl pour détruire au fur et à mesure l'émulsion. On réunit les phases étherées, les lave à l'eau saturée de NaCl, puis à l'eau distillée, les sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant à température ambiante au Rotavapor. On obtient un huile (90%) qui cristallise, après une nuit à température ordinaire, en aiguilles blanches. La CCM analytique (gel de silice + 8% AgNO₃) avec pentane-éther 4:1, montre l'existence de 10% de diène **11** (13) et 80% de deux alcools **7**, épimères en 13: F = 65-70°; IR (film)

ν (OH) = 3380 cm^{-1} ; RMN δ = 0.75, 0.86, 0.89 (s: Me-4 + Me-10), 1.26 (s: Me-13), 5.34 (C=CH, s élargi largeur mi-hauteur = 4 Hz).

Irradiation des alcools 7. Formation du bis nor 14,15 labdène-8 one-13: on dissout 500 mg d'alcools bruts 7 dans 75 ml d'acétone purifiée, séchée sur K_2CO_3 pendant 1 h avant l'utilisation. On fait barboter un courant d'argon pendant 2 h, pour enlever les traces d'oxygène dissous. L'ensemble est refroidi par un cryostat entre 0 à 5°, et irradié par une lampe Hanau haute pression TQ150, munie d'un filtre en quartz, pendant 10 h (la réaction a été suivie par CCM analytique jusqu'à la disparition de 50% de produit de départ). La séparation du mélange brut obtenu a été effectuée par CCM (gel de silice + 8% AgNO_3). On obtient 10% de diène 11, constituant le composé de tête; 15% d'un composé cétonique Rf: 0.65; 50% d'alcools 7 R_f: 0.4 et 0.35, et 20% d'une huile résineuse, ne possédant pas de fonction carbonyle en IR. Le composé cétonique R_f 0.65 (pentane-éther 4: 1) a été identifié au bis nor 14,15 labdène-8 one-13 3: [α]_D = +38° (c = 0.9), IR (film): 3080, 1645, 1720 et 890 cm^{-1} , RMN δ = 0.70, 0.83, 0.89 (3s: Me-4 + Me 10), 2.02 (s: -CO-CH₃), 4.40, 4.66 (2s: -C=CH₂), semicarbazone: F = 191-193°, dinitro-2.4 phénylhydrazone: F = 145-146°. Analyse de 3: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$ (C, H).

Anticopalate et Z anticopalate de méthyle 8 et 9. A 25 ml de DMSO anhydre, on ajoute 800 mg de NaH en dispersion dans l'huile de vaseline. On chauffe à 70° sous azote jusqu'à la fin du dégagement d'hydrogène (1 h). On refroidit le mélange dans un bain de glace et on ajoute 4.2 g de $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$.²⁴ On agite ensuite à température ambiante pendant 15 min. On ajoute, au mélange formé, goutte à goutte, une solution de 1 g de cétone 3 dans 20 ml de DMSO. La réaction est totale après 3 jours à 20° ou 24 h à 50°. On ajoute 100 ml d'éther. La solution éthérée est lavée trois fois avec une solution saturée de K_2CO_3 , puis à l'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , puis évaporée. On obtient 1.2 g d'un mélange de 2 esters 8 et 9 (100%). La séparation est faite sur plaque de gel de silice avec un mélange de pentane-éther 9.7: 0.3 en faisant 4 éluitions successives. On obtient 75% de 8 et 25% de 9a. **Ester 8.** Anticopalate de méthyle, huile incolore. Rf = 0.77; [α]_D = +47° (c = 2.2); IR (film) 3080, 1650, 890 (>C=CH₂), 1720, 1225, et 1150 cm^{-1} (-COOMe); RMN δ = 0.87, 0.85, et 0.67 (3s: Me-4 + Me-10); 2.20 (s: CH₂-C=C); 3.64 (s: -CO₂-CH₃); 4.43 et 4.80 (2s: C=CH₂); 5.60 (s: C=CH). Analyse de 8: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2$ (C, H). **Ester 9a.** Z anticopalate de méthyle, huile incolore, R_f = 0.82; [α]_D = -1.70° (c = 1.00); IR identique à celui de 8: RMN δ = 0.67, 0.85, 0.87 (3s: Me-4 + Me-10) 1.90 (s: CH₂-C=C-); 3.64 (s: -CO₂-CH₃); 4.63 et 4.82 (2s: >C=CH₂); 5.60 (s: C=CH). Analyse de 9a: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ (C, H).

Acide anticopalique 1a. 100 mg d'ester 8 sont ajoutés dans un mélange de dioxane, 3 ml d'eau et 200 mg de potasse. Le mélange est chauffé à reflux sous atmosphère d'azote pendant 5 h. La réaction a été suivie par CCM analytique de gel de silice. On acidifie ensuite le mélange avec de l'acide sulfurique dilué (1 volume de H_2SO_4 -10 vol. d'eau) jusqu'à pH = 2. On extrait à l'éther, puis, après traitement habituel, on obtient une huile incolore qui, après une nuit au réfrigérateur, donne des cristaux

blancs, F = 88-90°; [α]_D = +47° (c = 0.57); IR (film): 3520, 1690 (-COOH), 1640 et 890 cm^{-1} (C=CH₂); RMN δ = 0.78, 0.82, 0.88 (3s: Me-4 + Me-10); 2.15 (s: CH₂-C=C); 4.48, 4.73 (2s élargis largeur mi-hauteur = 4.5 Hz: C=CH₂); 5.60 (s: H₁₄); 11.82 (s élargi -COOH).

Acide Z anticopalique 9b. L'acide Z anticopalique 9b est obtenu, à partir de l'ester 9a, dans les mêmes conditions décrites précédemment. Il se présente sous forme d'une huile incolore: [α]_D = 0.30° (c = 0.32); IR (CS₂): 3520, 3080, 3020, 1690 (COOH), 1640 et 890 cm^{-1} (>C=CH₂); RMN δ = 0.60, 0.75, 0.82 (3s: Me-4 + Me-10); 1.98 (s: Me-C=C); 4.67 et 4.75 (C=CH₂) (2s élargis largeur mi-hauteur = 5 Hz); 5.58 (H₁₄: s élargi largeur mi-hauteur = 4 Hz); 11.15 (massif: -COOH).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹D. F. Zinkel, J. K. Toda et J. W. Rowe, *Phytochemistry* **10**, 1161 (1971).
- ²J. W. Rowe, The common and systematic nomenclature of cyclic diterpenes, Forest Products Laboratory U.S.D.A., Madison, Wisc. (1968).
- ³T. Nakano et C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **26**, 167 (1961).
- ⁴G. Hugel, A. C. Oehlschager et G. Ourisson, *Tetrahedron, Supp.* **8**, Part 1, 203 (1966).
- ⁵D. E. U. Ekong et J. I. Okogun, *Chem. Comm.* **72** (1967).
- ⁶W. Sandermann, K. Brunsand et W. Reichelm, *Tetrahedron Letters* 2685 (1967).
- ⁷G. Ohloff, *Ann. Chem.* **617**, 134 (1958).
- ⁸H. R. Schenk, H. Gutmann, O. Jeger et L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **35**, 817 (1952).
- ⁹J. L. Fourrey, J. Polonsky et E. Wenkert, *Chem. Comm.* 714 (1969).
- ¹⁰D. Do Khac Manh, M. Fétizon et J. P. Flament, *Tetrahedron*, **31**, 1897 (1975).
- ¹¹J. A. Barltrop et N. A. J. Rogers, *Chem. Ind.* **20** (1957); *J. Chem. Soc.* 2566 (1958).
- ¹²R. F. Church, R. E. Ireland et J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **31**, 2526 (1966).
- ¹³G. Moreau, *Thèse Doct. ès sci.*, Orsay (1967).
- ¹⁴D. R. Duve, *Aust. J. Chem.* **22**, 1975 (1969).
- ¹⁵P. J. Kropp et H. J. Krauss, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7466 (1969).
- ¹⁶J. A. Waters et B. Witkop, *J. Org. Chem.* **34**, 3774 (1969).
- ¹⁷D. Guénard et R. Beugelmans, *Tetrahedron Letters* 1705 (1970).
- ¹⁸J. A. Marsall et J. P. Arrington, *J. Org. Chem.* **36**, 214 (1971).
- ¹⁹H. A. C. M. Keuss et J. Lakeman, *Chem. Comm.* 480 (1973).
- ²⁰R. Greenwald, M. Chaykosky et E. Corey, *J. Org. Chem.* **28**, 1128 (1963).
- ²¹L. M. Jackman et R. H. Wiley, *J. Chem. Soc.* 2886 (1963).
- ²²S. Bory, M. Fétizon et P. Laszlo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2310 (1963).
- ²³Mamadou Koné, *Thèse Doct. 3ème cycle*, Orsay, France (1973).
- ²⁴W. S. Wadsworth, J. R. Emmons et W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1733 (1961).