

233. Etudes stéréochimiques VII¹⁾

Synthèses diéniques en série résinique; action des peroxyacides et des hydrures doubles

par **Bernard Gastambide** et **Nicole Langlois**

Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91, Gif sur Yvette, France

(18 IX 68)

Summary. Through a DIELS-ALDER reaction between citraconic anhydride (**1**) and methyl resinates, the adducts **2a**, **b**, **c** were obtained. The epoxide **6**, derived from **2a**, by acidic methanolysis gave **7** with retention of configuration. The structure of the latter compound was demonstrated by **7** → **8** → **9**, the dilactone **9** being characterized by an electronic interaction and an «M coupling». Sodium borohydride reduced **2d** and **2a**, giving the diols **3d** and **3a**, respectively the *cis*-configuration of which was chemically demonstrated.

Des recherches effectuées en série maléopimarique ont permis d'observer quelques réactions inattendues, notamment des ouvertures *cis* de fonctions époxyde [2] [3]. Une interaction électronique entre deux groupements lactoniques stériquement presque parallèles a également été décelée.

Il nous a semblé intéressant d'étendre ces recherches aux composés issus d'une réaction de DIELS-ALDER entre l'anhydride citraconique (**1**) et le lévopimarate de méthyle ou, plus exactement, les résinates de méthyle. Les résultats ainsi obtenus ont été sommairement rapportés [1] [4].

L'action de l'anhydride citraconique sur les acides résiniques a déjà été étudiée [5] sans que soit mentionné l'isolement d'aucun adduit défini. En utilisant le mode opératoire employé au laboratoire en série maléopimarique, nous avons obtenu, à partir des résinates de méthyle, les adduits **2a**, **b**, **c** qui seront appelés [2] [6] anhydro-citraconopimarates de méthyle. L'isolement de ces trois composés est difficile: les isomères **2a** et **2b** s'entraînent mutuellement lors des cristallisations et donnent des taches très voisines sur chromatoplaques analytiques. On peut cependant les séparer incomplètement par chromatographie sur couche épaisse puis les purifier par recristallisation; à condition de prendre de grandes précautions en ce qui concerne la concentration et l'ensemencement par un germe pur, on peut également isoler l'isomère **2a** en recristallisant un mélange **2a** + **b** facile à obtenir. D'autre part, une chromatographie sur colonne d'acide silicique, triée par sédimentation selon LABLER, donne des fractions qui sont suffisamment riches en composés **2b** et **2c**, élués respectivement en queue et en tête, pour conduire par recristallisation à des échantillons purs. Enfin, on peut séparer les composés des séries **a** et **b** d'une manière indirecte en préparant les triesters **4a** + **b** par action d'une solution méthanolique de diazométhane sur un mélange **2a** + **b**, seul le triester **4a** étant ensuite obtenu cristallisé.

Nous avons également préparé d'une part les diols **3a**, **d**, à l'aide d'une méthode spéciale décrite plus loin, et, d'autre part, selon des procédés classiques, les triesters

¹⁾ Partie VI, voir réf. [1].

méthyliques **4** et les triols **5**. Les produits correspondants **2**, **3**, **4**, **5d** de la série maléopimarique ont été synthétisés aux fins de comparaison.

La technique physique la mieux adaptée à l'élucidation de la structure des composés précédents semble être la résonance magnétique nucléaire, en raison de l'interprétation possible des signaux donnés par le méthyle angulaire situé sur l'atome de carbone 10 et par certains atomes d'hydrogènes du système bicycloocténique.

Lorsque le diénophile attaque la molécule diterpénique par la face α , la double liaison résiduelle est telle que le méthyle angulaire situé entre les cycles A et B se trouve dans le cône d'anisotropie magnétique de la double liaison et très proche de cette dernière; aussi le pic correspondant est-il trouvé régulièrement [7] à $\delta \simeq 0,60$ avec le tétrachlorure de carbone ou le deutériochloroforme comme solvant. Lorsqu'on opère dans la pyridine deutériée, la position du pic devient légèrement dépendante de la nature des fonctions présentes. Il est toujours possible, cependant, comme dans le cas des triols **5** peu solubles dans les solvants halogénés, d'utiliser la pyridine, mais il convient de se référer pour comparaison aux composés de structure bien établie appartenant à la série maléopimarique. En suivant un raisonnement très sûr préconisé par MEYER et HUFFMAN [8] [9], on peut affirmer que l'attaque de l'ester résinique par l'anhydride citraconique s'effectue du côté de la face α du diterpène, puisque tous les composés des séries **2**, **3**, **4**, **5** et **a**, **b**, **c**, **d** préparés ici donnent pour le méthyle angulaire en C-10 un signal situé vers les champs forts.

Puisque les isomères **2a**, **b**, **c** isolés proviennent tous d'une attaque α de la molécule diterpénique, cela signifie qu'un de ces composés, au moins, possède l'inhabituelle configuration *exo*, selon la terminologie utilisée pour la réaction de DIELS-ALDER. L'attribution des structures **2a**, **b**, **c** résulte de l'étude des signaux de RMN. donnés par les protons situés en 1', 2', 11 et 12, avec référence aux pics correspondants observés sur le spectre de l'anhydro-maléopimarate de méthyle **2d**. On utilise comme solvant le tétrachlorure de carbone ou le deutériochloroforme, mais aussi la pyridine deutériée qui engendre un glissement de certains pics et conduit souvent à des interprétations assez faciles. Le signal dû au proton éthylénique, de forme assez évasée en raison de l'existence de faibles couplages du type allylique [10], n'est jamais dédoublé, même lorsqu'un atome d'hydrogène est présent sur le carbone 1'. De plus, le pic associé à l'hydrogène en tête de pont en C-12 s'avère facile à reconnaître parce que large d'aspect et déplacé vers les champs faibles par l'anisotropie magnétique de la double liaison.

La structure du composé **2a** découle de l'existence d'un singulet engendré par l'hydrogène en 1', la configuration *endo* de la fonction anhydride résultant, comme on verra plus loin, de considérations chimiques. Le spectre de RMN. de l'anhydro-maléopimarate de méthyle **2d**, déterminé dans la pyridine, permet de connaître les constantes de couplage de l'ensemble bicycloocténique: 9 Hz pour le système 1', 2' du type *AB*, valeur coïncidant avec les résultats publiés [7], et 3 Hz pour le couplage 2', 12, constante assez élevée par rapport aux données de la littérature [7] [10]. On retrouve cette valeur de 3 Hz pour l'isomère **2b**, auquel on est ainsi obligé d'attribuer la configuration *endo*. Quant à **2c**, sa structure résulte du fait que l'hydrogène situé sur le carbone 2' engendre, avec la pyridine comme solvant, un quadruplet dû à un couplage de 4 Hz conforme à la littérature [7] [11] et correspondant à l'influence réci-

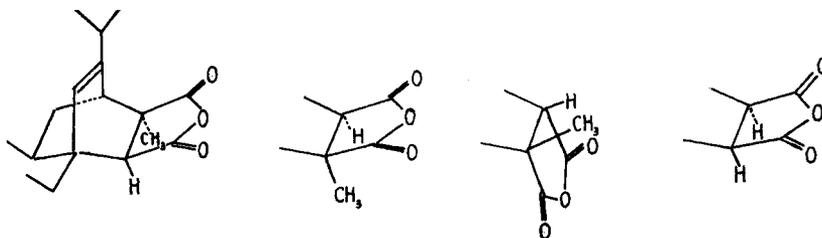
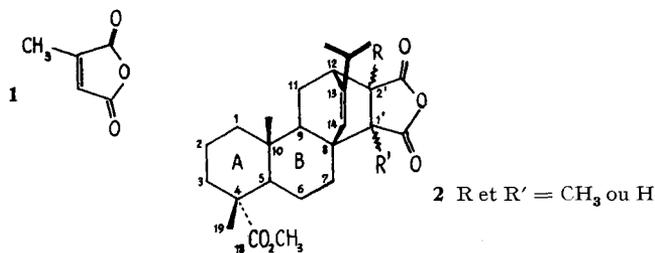
proque des protons en 12 et 2', qui est accompagné d'un couplage «en M» de 2 Hz entre les hydrogènes numérotés 11 β et 2' β . Si l'on considère maintenant les signaux donnés par le groupement isopropyle, on constate que les séries **a**, **b**, **d** se ressemblent énormément, avec apparition d'un ou deux doublets selon les fonctions portées par les carbones 1' et 2'. La série **c** a un comportement propre, car le groupement isopropyle engendre toujours un seul doublet. Ce particularisme de la série **c** confirme l'existence d'une configuration inhabituelle *exo*.

Pour vérifier chimiquement la stéréochimie de l'adduit **2a**, nous avons appliqué à ce composé les réactions assez inattendues trouvées en série maléopimarique [2]. L'acide *p*-nitroperbenzoïque [12] transforme **2a** en un époxyde auquel est attribuée la structure **6**. Celle-ci résulte du fait que le méthanol sulfurique bouillant provoque l'ouverture de la fonction époxyde avec *réétention de configuration* et formation d'un ester hydroxy- γ -lactonique **7**. Ce même composé s'obtient aussi par action directe de l'acide *p*-nitroperbenzoïque sur le citraconopimarate triméthyle **4a**, le mécanisme proposé à titre d'hypothèse de travail en série maléopimarique étant applicable ici.

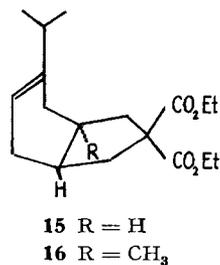
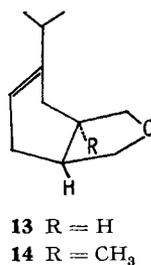
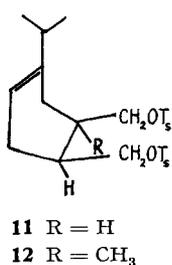
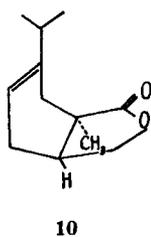
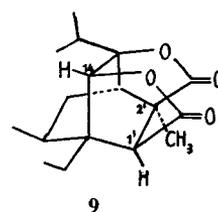
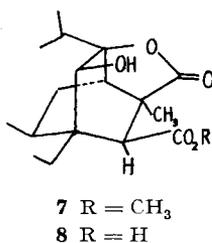
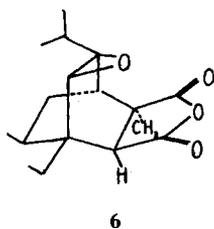
La structure **7**, qui confirme la position *endo* de la fonction anhydride de **2a**, résulte notamment des observations suivantes: le spectre IR., obtenu à haute dilution dans du tétrachlorure de carbone comme solvant, présente à 3466 cm⁻¹ une bande d'absorption caractéristique d'une forte chélation [2]. La fonction alcool est secondaire car, par oxydation chromique, on obtient une cétone. Le spectre de RMN. de **7** montre l'existence d'un système CH-OH du type *AB*; après deutériation, l'absence de pics à des valeurs supérieures à 3,94 prescrit l'existence d'un proton CH-O-C(=O) appartenant à un cycle γ -lactonique.

On vérifie encore la structure **7** de la manière suivante: la fonction ester située sur le carbone 1' peut être saponifiée sélectivement et l'acide **8** ainsi obtenu, avec un rendement de 95%, d'une part redonne le composé **7** sous l'action du diazométhane et, d'autre part, se transforme, dans du chloroforme bouillant contenant de l'acide *p*-toluènesulfonique et avec un rendement de 45%, en une γ,γ -dilactone **9**; aucun autre composé n'est présent sauf l'acide **8** non cyclisé. Cette dilactone possède des propriétés physiques intéressantes: comme en série maléopimarique [2], une interaction électronique entre les deux fonctions olide sensiblement parallèles se manifeste par une absorption vers 220 nm avec un coefficient d'extinction moléculaire de 270; de plus, un couplage «en M» existe entre les protons situés en 14 et 1', couplage qui précise avec une grande sûreté la position du méthyle provenant de la molécule d'anhydride citraconique et qui disparaît par irradiation à l'aide d'un champ à haute fréquence.

Nous avons tenté de vérifier par des méthodes chimiques la structure de l'adduit **2b**. Comme le triester **4a**, l'isomère **4b** a donc été traité par l'acide *p*-nitroperbenzoïque: le spectre IR. du produit brut ainsi obtenu ne présente pas de bande caractéristique d'une γ -lactone et le composé **4b** est récupéré avec un bon rendement. Plutôt que de mettre en doute les structures de la série **b** déduites des spectres de RMN., nous préférons admettre que la non-attaque de **4b** par le peroxyacide cadre avec une réactivité générale faible de la série **b** par rapport à la série **a**: on constate ainsi, en opérant avec un mélange **2a** + **b**, que l'époxydation ou la réduction par le borohydrure de sodium de l'isomère **2a** sont cinétiquement favorisées par rapport aux réactions correspondantes de la série **b**.



	2a	2b	2c	2d
diols	3a			3d
triesters méthyliques	4a	4b	4c	4d
triols	5a	5b	5c	5d



Nous décrivons maintenant certaines expériences montrant que l'on peut attaquer par le borohydure de sodium, en l'absence d'acide de LEWIS, les fonctions anhydride des adduits **2d** et **2a**. Ces réductions paraissent intéressantes puisque seuls, à notre connaissance, CHAIKIN & BROWN [13] ont signalé, sans donner de détails, l'hydrogénation lente par cet hydruure des anhydrides phtalique et succinique.

On constate que le borohydrure de sodium, dans le dioxanne exempt d'eau, transforme l'adduit **2d** en diol **3d** avec un rendement de 57% après 24 h de reflux, le rendement pouvant être augmenté par accroissement du temps de réaction. La configuration du diol **3d** sera étudiée plus loin. On obtient aussi une γ -lactone constituant certainement lors de la réduction un produit intermédiaire puisque celle-ci, traitée par du borohydrure de sodium, donne également du diol **3d**. Il y a deux structures possibles pour cette γ -lactone peu tendue ($\nu_{\text{CO}} = 1765 \text{ cm}^{-1}$) selon que le carbonyle est voisin du carbone 1' ou 2'. La RMN. ne permet pas d'opter en faveur de l'une ou l'autre éventualité. De même, le borohydrure de sodium transforme, avec un bon rendement, l'adduit **2a** en une lactone **10** dont la structure résulte de l'observation en RMN. d'un multiplet $-\text{CH}_2-\text{O}-$; on obtient également 28% de diol **3a**, la configuration de ce composé étant prouvée plus loin. Il est possible d'effectuer la réduction sur le mélange **2a** + **b** sensiblement équimoléculaire et d'obtenir directement par cristallisation, avec un rendement de 28%, le diol **3a**. Ceci confirme que le composé **2a** a une réactivité supérieure à celle de l'adduit **2b**. On peut aussi montrer que le borohydrure de sodium n'attaque pratiquement pas les fonctions ester du maléopimarate triméthylrique **4a**, mais engendre du fumaropimarate triméthylrique par épimérisation.

La réduction des fonctions anhydride est suivie facilement par dépôt direct du mélange réactionnel sur des chromatoplaques. Etant donné la longueur du temps de chauffage nécessaire, il ne semble pas impossible, comme suggéré aimablement par M. le Professeur G. OURISSON, que le borohydrure de sodium se transforme lentement en diborane, ce dernier étant responsable de la réduction observée.

Nous avons ensuite vérifié que les deux groupements CH_2OH sont en *cis* l'un par rapport à l'autre chez les composés **3d** et **3a**: on constate en examinant les spectres IR. déterminés en solution diluée dans du tétrachlorure de carbone que les différences entre les nombres d'ondes des bandes d'absorption dues aux hydroxyles libres et liés intramoléculairement sont respectivement égales à 138 et 153 cm^{-1} . Ces valeurs n'étant pas suffisamment caractéristiques de la stéréochimie *cis* [14], cette dernière est établie par voie chimique: les diols **3a** et **3d**, en solution pyridinique, sont traités à basse température par du chlorure de tosyle, ce qui conduit aux ditosylates **11** et **12** accompagnés des composés tétrahydrofuranniques **13** et **14**, les divers produits ainsi formés obtenus par chromatographie sur couche épaisse avec des rendements approximativement égaux à 65, 54, 35 et 45%. Les ditosylates **11** et **12** peuvent être combinés au malonate d'éthyle sodé [15] avec apparition de composés **15** et **16** possédant un enchaînement cyclopentanique. La formation de cycles ou d'hétérocycles à cinq atomes confirme donc la nature *cis* des positions respectives des groupements CH_2OH chez les diols **3d** et **3a**.

Nous remercions M. le Professeur M.-M. JANOT, MM. A. GAUDEMER et J. PARELLO de leurs conseils judicieux et de l'aide apportée lors de ces recherches.

Partie expérimentale

Sauf mention contraire, tous les composés décrits, homogènes sur chromatoplaques, paraissent nouveaux. Les chromatoplaques sont presque toujours confectionnées avec du gel de silice MERCK HF 254 + 366. Les F. (corrigés) ont été déterminés à l'aide d'un microscope, les mesures en instantané étant effectuées sans correction sur un bloc MAQUENNE. Les pouvoirs rotatoires sont pris avec un polarimètre électronique JOUAN-ROUSSEL pour la raie D, dans le chloroforme et à des concentrations exprimées en g/100 ml. Un MS9 a servi à l'enregistrement des spectres de masse

(SM.), et les UNICAM SP 100 et SP 700, à l'obtention des spectres IR. (en cm^{-1}) et UV. Les signaux de RMN. sont donnés par un VARIAN A 60 (δ /tétraméthylsilane interne; singulets sauf mention contraire), les valeurs étant en partie groupées dans un tableau.

Anhydro-citraconopimarates de méthyle 2a, b, c. L'anhydride citraconique est obtenu selon [15] ou par chauffage à reflux de l'acide citraconique commercial avec un excès d'anhydride acétique puis distillation sous vide. La réaction de DIELS-ALDER effectuée sur 50 g de résinates de méthyle conduit, comme décrit [2], à 25,3 g d'huile qui, par addition de 168 ml d'éthanol, donne 13,7 g de cristaux F. 131–134°. Sur chromatoplaque, avec élution par heptane/butanone-2 4:1, on peut constater que ce produit solide est un mélange **2a** + **b** (en proportions égales selon le spectre de RMN. dans CCl_4), les liqueurs mères renfermant notamment **2c**, moins adsorbé que **2a** et **2b**. Le mélange (40 mg), F. 131–134°, placé sur des chromatoplaques de 0,5 mm d'épaisseur, conduit, après élution, à une large bande dont les parties extrêmes (17,2 et 12,5 mg) sont isolées sous irradiation à 366 nm. Par des recristallisations dans l'alcool, on obtient respectivement **2a** et **2b**, ce dernier étant le plus adsorbé. On peut également recristalliser trois fois 1 g F. 131–134° dans 7,5 vol. d'alcool à 95° avec ensemencement à chaud par **2a** et essorage après 1 h de refroidissement à la température ordinaire: on obtient ainsi 0,3 g de **2a**, F. 152–155°. Les liqueurs mères provenant de l'isolement de **2a** servent de matière première; pour une chromatographie sur colonne d'acide silicique sédimentée à 8 mm selon LABLER: 1 g de substance dissoute dans de l'hexane/benzène 2:3 donne, avec 100 g d'adsorbant et emploi successif de mélanges de benzène, de chloroforme et d'éther, dans l'ordre d'élution, 78 mg de **2c**, 83 mg de **2a**, 142 mg de **2b**, et des fractions intermédiaires.

L'isomère **2a**, F. 153–155°, qui est l'anhydride du (dicarboxy-1' β ,2' β -méthyl-2' α -éthano)-8 α ,12 α -abiétène-13-oate-18 de méthyle, a déjà été décrit [2]: RMN. (CCl_4): 2,18 (H-1'), 2,67 (H-12), 5,47 (H-14); (pyridine deutériée): 2,47, 2,72, 5,53.

L'anhydride **2b** du (dicarboxy-1' β ,2' β -méthyl-1' α -éthano)-8 α ,12 α -abiétène-13-oate-18 de méthyle est recristallisé dans 5 vol. d'alcool à 95° ou dans le cyclohexane puis sublimé à 110°/10 $^{-4}$ Torr: F. 128–130°; $[\alpha]_D = -26^\circ$ (3,69); IR. (CCl_4): 1850, 1780, 1728, 1642; RMN. (CCl_4): 2,48 (*d*, *J* = 3, H-2'), 2,67 (H-12), 5,57 (H-14); (pyridine deutériée): 2,85, 3,02, 5,63.

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5$ Calc. C 72,86 H 8,47% Tr. C 72,62 H 8,34%

L'anhydride **2c** du (dicarboxy-1' α ,2' α -méthyl-1' β -éthano)-8 α ,12 α -abiétène-13-oate-18 de méthyle est purifié comme **2b**: F. 136–138°; $[\alpha]_D = +32^\circ$ (2,28); IR. (CCl_4): 1850, 1780, 1730, 1645; RMN. (CCl_4): 2,95 (H-12), 5,45 (H-14); (pyridine deutériée): 2,68 (qua., $J_{2'\beta,12} = 4$ et $J_{2'\beta,11\beta} = 2$, H-2'), 3,05 (H-12), 5,43 (H-14). Tr. C 72,77, H 8,37%.

Citraconopimarates triméthyliques 4a, b, c. Le (diméthoxycarbonyl-1' β ,2' β -méthyl-2' α -éthano)-8 α ,12 α -abiétène-13-oate-18 de méthyle (**4a**) est décrit [2]: RMN. (CCl_4): 2,18 (H-1'), 2,60 (H-12), 5,32 (H-14). – L'isomère **4b** (méthyl-1' α) s'obtient de la même manière par action du diazométhane sur 1,285 g de **2a** + **b**, F. 133–134°: le mélange **4a** + **b** semi-solide, donnant une seule tache sur chromatoplaque, est recristallisé dans 9,5 ml de méthanol avec refroidissement à 0°, puis concentration et refroidissement à -25° des liqueurs mères. On aboutit ainsi à 51% de **4a** pur, F. 126–128° et 124–128°, l'échantillon analytique s'obtenant par recristallisation dans le méthanol. Les liqueurs mères contiennent uniquement **4b**, comme le montre la RMN. Par passage sur colonne d'alumine et sublimation à 100°/10 $^{-4}$ Torr, l'isomère huileux **4b** présente comme constantes: $[\alpha]_D = +13^\circ$ (3,53); IR. (CCl_4): 1747, 1730, 1650; RMN. (CCl_4): 2,78 (H-12), 5,15 (H-14).

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_6$ Calc. C 70,85 H 8,92% Tr. C 70,95 H 8,90%

Le (diméthoxycarbonyl-1' α ,2' α -méthyl-1' β -éthano)-8 α ,12 α -abiétène-13-oate-18 de méthyle (**4c**), F. 133–135°, est préparé quantitativement à partir de **2c**. Le produit, monotache sur chromatoplaque, est recristallisé deux fois dans 5 vol. de méthanol: F. 137–139°; $[\alpha]_D = +8^\circ$ (0,71); IR. (CCl_4): 1745, 1725, 1650; RMN. (CCl_4): 2,77 (H-12), 5,32 (H-14). Tr. C 70,58, H 8,76%.

Triols 5a, b, c, d. L'hydroxy-18-(dihydroxyméthyl-1' β ,2' β -méthyl-2' α -éthano)-8 α ,12 α -abiétène-13 (**5a**) est obtenu par addition d'une solution formée de 355 mg de citraconopimarate triméthylrique **4a** et de 7,5 ml d'éther anhydre à une suspension de 190 mg de LiAlH_4 dans 22 ml de solvant. Après 3 h de reflux et traitements habituels, on obtient quantitativement **5a**, F. inst. 223°. Trois recristallisations dans 12 vol. d'alcool donnent F. inst. 225°; $[\alpha]_D = -17^\circ$ (0,96 alcool); IR. (nujol): 3220; RMN. (pyridine deutériée 7%): 3,08–4,25 (mult., 6 H, CH_2O), 5,38 (H-14), 5,83 (3 H, OH).

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$ Calc. C 76,87 H 10,84% Tr. C 76,61 H 10,94%

Déplacements chimiques des groupements méthyle^{a)}

Composé	Solvant	CH ₃ -10	CH ₃ -4	CH ₃ -2' ou 1'	isopropyle ^{b)}	
2a	CCl ₄	0,62	1,13	1,42	1,02	
	pyridine d.	0,53	1,23	1,50	1,00	
2b	CCl ₄	0,62	1,13	1,45	1,02	
	pyridine d.	0,55	1,25	1,38	0,98	
2c	CCl ₄	0,60	1,10	ou 1,15	1,10	
	pyridine d.	0,53	1,20	ou 1,22	1,03	
2d	CDCl ₃	0,60	1,15		0,98	
	pyridine d.	0,52	1,22		0,98	
3a	CDCl ₃	0,60	1,13	1,18	1,00	1,03
	pyridine d.	0,60	1,25	1,48	1,05	1,08
3b	CDCl ₃	0,58	1,15		1,00	
	pyridine d.	0,58	1,27		1,05	
4a	CCl ₄	0,63	1,13	1,40	1,03	1,08
	pyridine d.	0,63	1,25	1,50	1,13	1,20
4b	CCl ₄	0,62	1,08	1,48	1,02	1,04
	pyridine d.	0,65	1,27	1,58	1,15	1,20
4c	CCl ₄	0,58	1,08	1,15	1,07	
4d	CCl ₄	0,62	1,10		1,02	1,07
	pyridine d.	0,60	1,25		1,12	1,18
5a	pyridine d.	0,68	0,88	1,50	1,07	1,10
5b	pyridine d.	0,68	0,88	1,35	1,05	1,07
5c	pyridine d.	0,70	0,88	1,12	1,10	
5d	pyridine d.	0,67	0,88		1,07	

a) Sauf groupements CO₂CH₃

b) Constantes de couplage toujours égales à 6,5–7

L'isomère **5b** (méthyl-1'α) est préparé de même quantitativement: F. inst. 205–206°. L'échantillon analytique provient de trois recristallisations dans 10 vol. d'acétate d'éthyle/méthanol: F. inst. 209–210°; [α]_D = +38° (1,36 alcool); IR. (nujol): 3290; RMN. (pyridine deutériée 7%): 3,17–4,25 (mult., 6 H, CH₂O), 5,47 (H-14), 5,83 (3 H, OH). Tr. C 76,83, H 10,89%.

On obtient de même l'*hydroxy-18-(dihydroxyméthyl-1'α,2'α-méthyl-1'β-éthano)-8α,12α-abi-étène-13* (**5c**): F. 179–181°; [α]_D = 10,5° (1,27 alcool); IR. (nujol): 3300; RMN. (pyridine deutériée 5%): 3,17–4,25 (mult., 6 H, CH₂O), 5,23 (OH), 5,83 (H-14). Tr. C 76,98, H 11,04%.

En réduisant le maléopimarate triméthylque **4d**, on obtient quantitativement le triol **5d** [9] [16], F. 169–172°; recristallisé trois fois dans le minimum de méthanol: F. 174–176°, F. inst. 177–178°; IR. (nujol): 3250; RMN. (pyridine deutériée 7%): 3,00–4,33 (mult., 6 H, CH₂O), 5,43 (H-14), 5,83 (large, OH).

C₂₄H₄₀O₃ Calc. C 76,55 H 10,71% Tr. C 76,27 H 10,68%

Méthanolyse de l'époxyde 6. L'époxyde **6** (45 mg), déjà décrit [2], est traité 17 h à reflux par 1 ml de méthanol contenant 1% d'acide sulfurique. Après dilution par de l'eau et extraction au chloroforme, on aboutit à 52 mg constitués notamment, d'après les chromatoplaques, de deux composés principaux. En chromatographiant sur couche de 0,5 mm avec chloroforme/éther 1:1 et révélation à 366 nm, on obtient 35 mg d'un produit homogène, F. 207°. Une recristallisation dans 10 vol. d'alcool donne 55% de *γ-lactone de dihydroxy-13α,14α-(carboxy-2'β-méthoxycarbonyl-1'β-méthyl-2'α-éthano)-8α,12α-abiétanoate-18 de méthyle* (**7**), F. 223–236°. Après trois recristallisations analogues, l'échantillon analytique obtenu, F. 238–240°, est identique (F. mélangé et IR.) au produit préparé [2] par action de l'acide *p*-nitroperbenzoïque sur le citraconopimarate triméthylque **4a**.

Oxydation chromique de 7. Le composé **7** (55 mg) est oxydé comme en série maléopimarique [2]: 35 mg, F. 230–235°. Après trois recristallisations dans l'éthanol et sublimation à 145°/10⁻⁴ Torr, on aboutit à la *γ-lactone de l'hydroxy-13α-oxo-14-(carboxy-2'β-méthoxycarbonyl-1'β-méthyl-2'α-*

éthano-8 α ,12 α -abiétanoate-18 de méthyle: F. 235–237°; $[\alpha]_D = +16^\circ$ (2,13); SM.: $M^+ = 474$; IR. (CHCl₃): 1788, 1747, 1728 épaulement; RMN. (CDCl₃): 0,75 (CH₃-10), 0,98 et 1,40 (2 *d*, $J = 6,5$, isopropyle), 1,13 (CH₃-4), 1,40 (CH₃-2'), 3,62 et 3,64 (CO₂CH₃), rien $> 3,64$.

C₂₇H₃₈O₇ Calc. C 68,33 H 8,07% Tr. C 68,01 H 7,81%

Saponification 7 \rightarrow *8*. On agite pendant 1 $\frac{1}{4}$ h à la température ordinaire, 1,86 ml de soude caustique éthanolique 2 N à 80% et 186 mg de *7*. Après traitements [2], on isole 93% de *8*, F. inst. 306–307°, homogène sur chromatoplaque. Trois recristallisations dans 20 vol. de chloroforme conduisent à la γ -lactone-2',13 du dihydroxy-13 α ,14 α -(dicarboxy-1' β ,2' β -méthyl-2' α -éthano)-8 α ,12 α -abiétanoate-18 de méthyle (*8*): F. inst. 311°; IR. (nujol): 3250–2550, 1784, 1720, 1695; RMN. (pyridine deutériée): 0,97 (CH₃-10), 1,02 et 1,38 (2 *d*, $J = 6,5$, isopropyle), 1,22 (CH₃-4), 1,55 (CH₃-2'), 3,63 (CO₂CH₃), 4,12 (H-14).

C₂₆H₃₈O₇ Calc. C 67,51 H 8,28% Tr. C 67,81 H 8,49%

Par action du diazométhane, *8* redonne quantitativement *7* (chromatoplaque, F. mélangé, IR. comparés).

γ , γ -dilactone *9*. On maintient à 64° pendant 17 h 150 mg de *8* et 7 ml de chloroforme contenant 30 mg d'acide *p*-toluène-sulfonique. En opérant comme en série maléopimarique [2], on aboutit à 64 mg (45%) de produit neutre, F. 256–260°, homogène sur chromatoplaque. Après deux recristallisations dans le minimum d'acétate d'éthyle et sublimation à 150°/10⁻⁴ Torr, on obtient la γ , γ -dilactone du dihydroxy-13 α ,14 α -(dicarboxy-1' β ,2' β -méthyl-2' α -éthano)-8 α ,12 α -abiétanoate-18 de méthyle (*9*): F. 260–262°; $[\alpha]_D = +81^\circ$ (3,21); IR. (CHCl₃): 1810, 1790 épaulement, 1730; UV. (1 mm acétonitrile): 215 nm ($\epsilon \sim 285$), (1 mm dioxanne): 222 nm ($\epsilon \sim 260$); RMN. (CDCl₃): 0,93 (CH₃-10), 1,00 et 1,12 (2 *d*, $J \sim 7$, isopropyle), 1,20 (CH₃-4), 1,33 (CH₃-2'), 1,82 (*d*, $J_{1'\alpha,14\beta} = 2,1$, H-1', découplage), 3,62 (CO₂CH₃), 4,38 (*d*, $J_{14\beta,1'\alpha} = 2,1$, H-14, découplage).

C₂₆H₃₆O₆ Calc. C 70,24 H 8,16 O 21,60% Tr. C 70,40 H 8,06 O 21,85%

Les couches alcalines livrent 50% de *8*, qui peut être estérifié ou lactonisé avec formation de *7* ou *9*.

Action de l'acide p-nitroperbenzoïque sur 4b. En opérant comme pour *4a*, on obtient, à partir de 712 mg de citraconopimarate triméthylrique *4b*, 800 mg d'huile sans ν_{CO} vers 1780 cm⁻¹. Il y a cinq substances au moins, dont 55% de *4b* (chromatoplaque préparative et IR. comparé).

Action du borohydrure de sodium sur 2d \rightarrow *3d*. On ajoute à 1,51 g de NaBH₄ (98%, METAL HYDRIDES), en suspension dans 40 ml de dioxanne anhydre, une solution formée de 4,13 g d'anhydro-maléopimarate de méthyle et 80 ml de solvant. On porte 24 h à reflux sous agitation puis on jette sur de la glace et on ajoute avec précautions 15 ml d'acide chlorhydrique. Le dégagement gazeux terminé, on extrait trois fois à l'éther. Les 4,06 g de produit brut contiennent (chromatoplaques préparatives avec heptane/butanone-2 7:3) 40% de lactone et 57% de diol *3d*. Le rdt en *3d* peut être augmenté par une durée de reflux plus longue.

La γ -lactone s'obtient en recristallisant 4,00 g de produit brut dans 10 vol. de méthanol: 0,82 g, F. 150–160°. Après trois autres recristallisations: F. 166–167°; $[\alpha]_D = +33^\circ$ (6,17); IR. (CHCl₃): 1765, 1728, 1650; RMN. (CDCl₃): 0,62 (CH₃-10), 1,05 (*d*, $J = 7$, isopropyle), 1,17 (CH₃-4), 3,67 (CO₂CH₃), 3,60–4,38 (mult., 2 H, *ABX*, $J_{AB} \sim 9,5$, $J_{AX} = 9$, $J_{BX} \sim 3,5$, CH₂-O-CO), 5,57 (H-14).

C₂₅H₃₆O₄ Calc. C 74,96 H 9,06% Tr. C 75,06 H 9,25%

Les liqueurs mères provenant de la purification de la γ -lactone sont évaporées. Après recristallisation dans 10 vol. d'acétate d'éthyle et trois recristallisations supplémentaires, on obtient 2,00 g, F. 154–160°, et le (dihydroxyméthyl-1' β ,2' β -éthano)-8 α ,12 α -abiétène-13-oate-18 de méthyle (*3d*): F. 163–164°; $[\alpha]_D = +3^\circ,7$ (6,13); IR. (CHCl₃ 10%): 3622, 3380, 1725, 1655; (CCl₄ 2⁰/₁₀₀): 3632, 3494; RMN. (CDCl₃): 3,08–4,00 (mult., 4 H, CH₂O), 3,83 (OH), 5,35 (H-14).

C₂₅H₄₀O₄ Calc. C 74,21 H 9,97% Tr. C 74,46 H 10,03%

Action du borohydrure de sodium sur 2a \rightarrow *10* + *3a*. L'anhydro-citraconopimarate de méthyle *2a* (215 mg), traité comme *2d*, conduit à 220 mg de produit brut semi-cristallisé qui est scindé par chromatographie sur couche épaisse en 67% de lactone *10*, F. 120–132°, et 28% de diol *3a*, F. 166–169°. – La γ -lactone du (carboxy-2' β -hydroxyméthyl-1' β -méthyl-2' α -éthano)-8 α ,12 α -abiétène-13-oate-18 de méthyle (*10*) est purifiée par deux recristallisations dans 4 vol. de méthanol: F. 137–139°; $[\alpha]_D = -66^\circ$ (2,87); IR. (CCl₄): 1776, 1732, 1650; RMN. (CCl₄): 0,62 (CH₃-10), 1,02 (*d*, $J = 7$, iso-

propyle), 1,13 (CH₃-4), 1,28 (CH₃-2'), 3,65 (CO₂CH₃), 3,58-4,22 (6 pics visibles, 2 H, ABX, J_{AB} ~ 9,5, J_{AX} = 9, J_{BX} ~ 4,5, CH₂OCO), 5,43 (H-14).

C₂₆H₃₈O₄ Calc. C 75,32 H 9,24% Tr. C 75,62 H 9,36%

Le (*dihydroxyméthyl-1'β,2'β-méthyl-2'α-éthano*)-8α,12α-abiétène-13-oate-18 de méthyle (**3a**) est recristallisé deux fois dans l'acétate d'éthyle: F. 174-175°; [α]_D = -22° (3,05); IR. (CHCl₃ 10%): 3615, 3330, 1720, 1640; (CCl₄ 10/100): 3633, 3480; RMN. (CDCl₃): 0,60 (CH₃-10), 1,00 et 1,03 (2 d, J ~ 7, isopropyle), 1,18 (CH₃-2'), 3,00-4,00 (mult., 6 H → 4 H par D₂O, CH₂OH), 3,67 (CO₂CH₃), 5,28 (H-14). C₂₈H₄₂O₄ Calc. C 74,60 H 10,11% Tr. C 74,48 H 10,12%

Si on réduit un mélange **2a** + **b**, on cristallise directement le produit brut dans l'acétate d'éthyle ce qui donne 28% de **3a**.

Action du borohydrure de sodium sur 4d. Le maléopimarate triméthylque **4d**, traité pendant 48 h comme **2d**, conduit à un mélange d'au moins cinq produits, le composé prépondérant (60%) étant le *fumaropimarate triméthylque* (chromatoplaque, IR. et RMN. comparés).

Action du chlorure de tosylé sur 3d → 11 + 13. A 1,905 g de chlorure de tosylé *puriss.*, purifié selon [17] et dissous dans 19 ml de pyridine anhydre, on ajoute à -15° en 20 min 407 mg de **3d** en solution dans 8 ml de solvant. On abandonne 4 jours à -18°, on jette sur de la glace et on extrait à l'éther. Après lavages habituels, le produit brut (640 mg), donnant deux taches sur chromatoplaque, est scindé en ses constituants par chromatographie sur couche épaisse avec élution par heptane/butanone-2 7:3. Le (*ditosyloxyméthyl-1'β,2'β-éthano*)-8α,12α-abiétène-13-oate-18 de méthyle (**11**) est repéré par irradiation à 254 nm et obtenu sous forme d'une huile: Rdt = 65%; IR. (CCl₄): 1730, 1650, 1610, 1375, 1199, 1188; RMN. (CCl₄): 0,53 (CH₃-10), 0,83 et 0,87 (2 d, J = 6,5, isopropyle), 1,07 (CH₃-4), 2,47 (6 H, CH₃-Ar), 3,60 (CO₂CH₃), 5,28 (H-14), 7,27-7,80 (mult., 8 H, 2 Ar). - On repère par irradiation à 366 nm 35% de [(*tétrahydrofuranno-3''4''*)-1'β,2'β-éthano]-8α,12α-abiétène-13-oate-18 de méthyle (**13**); recristallisé deux fois dans le méthanol et sublimé à 90°/10⁻⁴ Torr: F. 135-137°; [α]_D = -13° (3,98); IR. (CCl₄): 1728, 1645, 1140, 1105, 1050; RMN. (CCl₄): 0,60 (CH₃-10), 1,02 et 1,07 (2 d, J ~ 7, isopropyle), 1,12 (CH₃-4), 2,88-3,83 (mult., 4 H, CH₂OCH₂), 3,62 (CO₂CH₃), 5,37 (H-14).

C₂₅H₃₈O₃ Calc. C 77,67 H 9,91% Tr. C 77,49 H 9,93%

Action du chlorure de tosylé sur 3a → 12 + 14. En opérant comme en série maléopimarique, on obtient 54% de (*méthyl-2'α-ditosyloxyméthyl-1'β,2'β-éthano*)-8α,12α-abiétène-13-oate-18 de méthyle (**12**) huileux: [α]_D = -17° (3,66); IR. (CCl₄): 1722, 1635, 1595, 1364, 1183, 1172; RMN. (CCl₄): 0,55 (CH₃-10), 0,80 et 0,92 (2 d, J = 7, isopropyle), 1,02 et 1,07 (CH₃-4 et -2'), 2,47 (6 H, CH₃-Ar), 3,60 (CO₂CH₃), 5,20 (H-14), 7,20-7,80 (mult., 8 H, 2 Ar).

C₄₀H₅₄O₈S₂ Calc. C 66,09 H 7,49% Tr. C 65,84 H 7,48%

Le [*méthyl-2'α-(tétrahydrofuranno-3''4''*)-1'β,2'β-éthano]-8α,12α-abiétène-13-oate-18 de méthyle (**14**) (Rdt = 45%) est recristallisé dans 5 vol. de méthanol puis sublimé à 80°/10⁻⁴ Torr: F. 85-86°; [α]_D = -32° (3,40); IR. (CCl₄): 1724, 1640, 1138, 1080, 1050; RMN. (CCl₄): 0,63 (CH₃-10), 1,03 et 1,08 (2 d, J ~ 7, isopropyle), 1,10 et 1,13 (CH₃-4 et -2'), 2,67-3,90 (mult., 4 H, CH₂OCH₂), 3,62 (CO₂CH₃), 5,30 (H-14).

Action du malonate d'éthyle sur 11 et 12. On opère selon [18] avec verrerie et éthanol anhydres. A 1,9 ml d'alcool contenant 0,87 · 10⁻³ mole d'éthylate de sodium on ajoute 0,57 ml de malonate d'éthyle et on porte à reflux pendant 30 min. On introduit ensuite en 20 min 268 mg de **11** dans 1,3 ml de benzène anhydre. On maintient 48 h à 75° sous agitation puis on élimine par filtration le tosylate de sodium et, après concentration, on ajoute un mélange benzène/eau. La couche aqueuse est extraite deux fois encore par du benzène et les phases organiques sont soumises à un entraînement à la vapeur d'eau sous pression réduite. Le résidu, repris à l'éther, conduit à 200 mg de produit brut renfermant du ditosylate et 70% (chromatoplaques préparatives avec détection à 366 nm) de [(*diéthoxycarbonyl-2''2''-propano*)-1'β,2'β-éthano]-8α,12α-abiétène-13-oate-18 de méthyle (**15**), F. 75-80°; purifié par recristallisation dans 5 vol. de méthanol: F. 81-82° (et 112-113°); [α]_D = -6° (3,68); SM.: M⁺ à 528; IR. (CCl₄): 1725, 1635; RMN. (CCl₄): 0,60 (CH₃-10), 1,03 et 1,07 (2 d, J ~ 7, isopropyle), 1,10 (CH₃-4), 1,12 et 1,23 (2 t, J = 7, CO₂CH₂CH₃), 3,60 (CO₂CH₃), 4,05-4,10 (2 qua., 4 H, J = 7, CO₂CH₂CH₃), 5,38 (H-14).

C₃₂H₄₈O₆ Calc. C 72,69 H 9,15% Tr. C 72,93 H 9,23%

On opère avec **12** comme pour **11**. Le produit brut est recristallisé dans 5 vol. d'éthanol, ce qui donne 70% de **16**, F. 158–161°. On recristallise une fois encore et, après séchage sous vide 16 h à 80°, on obtient le [méthyl-2'- α -(diéthoxycarbonyl-2'', 2''-propano)-1' β , 2' β -éthano]-8 α , 12 α -abièteène-13-oate-18 de méthyle (**16**): F. 160–161°; $[\alpha]_D = +38^\circ$ (3,47); SM.: M^+ à 542; IR. (CCl₄): 1727, 1635; RMN. (CCl₄): 0,62 (CH₃-10), 0,93 (CH₃-2'?), 1,05 et 1,10 (2 *d*, *J* ~ 7, isopropyle), 1,12 (CH₃-4), 1,18 et 1,25 (2 *t*, *J* = 7, CO₂CH₂CH₃), 3,62 (CO₂CH₃), 4,05 et 4,12 (2 qua., 4 H, *J* = 7, CO₂CH₂CH₃), 5,30 (H-14). C₃₃H₅₀O₆ Calc. C 73,03 H 9,29% Tr. C 72,85 H 9,36%

Les spectres de RMN., IR., UV., de masse proviennent des laboratoires spécialisés de l'Institut. Les compositions centésimales ont été déterminées dans le Service Central de Microanalyse du CNRS.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] N. LANGLOIS & B. GASTAMBIDE, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 264, 1878 (1967).
- [2] N. LANGLOIS & B. GASTAMBIDE, Bull. Soc. chim. France 1965, 2966.
- [3] N. LANGLOIS, Thèse Etat Reims Ao – 2091, 19 mars 1968.
- [4] N. LANGLOIS & B. GASTAMBIDE, Chimia 27, 593 (1967).
- [5] D. E. A. RIVETT, J. appl. Chemistry 7, 377 (1951).
- [6] N. LOZAC'H, «Monographies de Chimie Organique», Vol. VI, p. 20. Masson, Paris 1967.
- [7] W. A. AYER & C. E. McDONALD; J. B. STOTHERS, Canad. J. Chemistry 41, 1113 (1963).
- [8] W. L. MEYER & R. W. HUFFMAN, Tetrahedron Letters 1962, 691.
- [9] R. W. HUFFMAN, Diss. Abstr. B 25, 6232 (1965).
- [10] K. TORI, Y. TAKANO & K. KITAHONOKI, Chem. Ber. 97, 2798 (1964).
- [11] L. H. ZALKOW & D. R. BRANNON, J. chem. Soc. 1964, 5497.
- [12] M. VILKAS, Bull. Soc. chim. France 1959, 1401.
- [13] S. W. CHAIKIN & W. G. BROWN, J. Amer. chem. Soc. 71, 122 (1949).
- [14] L. P. KUHN, P. VON R. SCHLEYER, W. F. BAITINGER JR. & L. EBERSON, J. Amer. chem. Soc. 86, 650 (1964).
- [15] Organic Syntheses, Coll. Vol. II, 140, 368, 382 (1959).
- [16] W. SANDERMANN & K. STRIESON, Chem. Ber. 90, 693 (1957).
- [17] Organic Syntheses, Coll. Vol. IV, 944, note 1 (1963).
- [18] D. C. AYRES & R. A. RAPHAEL, J. chem. Soc. 1958, 1779.

234. Menschliches Calcitonin. IV¹⁾. Die Synthese von Calcitonin MVorläufige Mitteilung²⁾

von P. Sieber, M. Brugger, B. Kamber, B. Riniker und W. Rittel

Chemische Forschungslaboratorien des Departements Pharmazentika
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel

(12. XI. 68)

Summary. A preliminary account is given of the synthesis of calcitonin M (I), isolated from human C-cell tumour tissue [2] [3]. Identity of the synthetic and the natural hormone was established by thin-layer chromatography, thin-layer electrophoresis and conversion to oxidation products, as well as by reference to the pattern of tryptic degradation and by comparing the biological activity of the two hormones. The findings also afforded additional confirmation of the results of structural elucidation [1].

In the synthesis of I, use was made of methods described previously [4] for the preparation of porcine α -thyrocalcitonin, and also of a new method [5] which easily permits the formation of cyclic cystine peptides.

¹⁾ III: s. [1].²⁾ Eine ausführliche Beschreibung soll später in dieser Zeitschrift erfolgen.