

PLANTES DE NOUVELLE-CALÉDONIE. LXXVII¹.
DITERPÈNES D'AGATHIS LANCEOLATA²

DUC DO KHAC MANH, JOSETTE BASTARD et MARCEL FÉTIZON

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau Cedex, France

et

THIERRY SÉVENET

C.N.R.S., Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 Gif-sur-Yvette, France

ABSTRACT.—Five new diterpene acids were isolated from *Agathis lanceolata* (New Caledonia) by extraction, chromatography and methylation: **3b**, **3d**, **3e**, **3f** (methyl 18 and 19-noranticopalate) and **4b** (methyl 19-acetoxyagatholate). Structures were assigned on the basis of ¹H, ¹³C nmr and mass spectra, and chemical conversions of methyl agathate **2c** to **4b**, **3b**, **3d** and **3f**. These reactions are also biogenetically plausible.

Les résines d'*Agathis* contenant des diterpènes de type labdadiénique ont été depuis longtemps l'objet de nombreux travaux (1-5). En vue d'obtenir des quantités appréciables de diterpènes bicycliques transformables en produits élaborés par photochimie (6-9), nous avons étudié les constituants d'une résine d'un Conifère provenant de Nouvelle-Calédonie: *Agathis lanceolata* Lindley ex Marburg, *Araucariacées*.

Un travail récent a été effectué sur différentes espèces du genre *Agathis* et notamment sur *Agathis lanceolata* par A. Marty et coll. (38).

La résine fraîche d'*Agathis lanceolata* a été extraite par l'éther de pétrole, puis par l'éther. La phase étherée a été divisée en trois parties:

1) *La fraction neutre* (2,6%)³ contient essentiellement un alcool (C₂₀H₃₂O) dont les spectres ir de rmn ¹H et de rmn ¹³C sont identiques à ceux du sandaracopimaradiénol (**1**) (5, 10, 11) obtenu par réduction, en présence de LiAlH₄, d'un échantillon authentique d'acide sandaracopimarique (**5a**).

2) *La fraction acide* (6%) extraite par une solution saturée de bicarbonate de sodium est constituée par un diacide (C₂₀H₃₀O₄, M⁺ à *m/z* 334) majoritaire (2,4%): l'acide agathique (**2a**) (4) dont le rendement diminue considérablement avec le vieillissement de la résine.

3) *La fraction acide* (20%) extraite par une solution de soude (N), contient un seul composé tricyclique, l'acide sandaracopimarique (**1b**) (0,25%) (C₂₁H₃₂O₂, M⁺ à *m/z* 316), identifié par ses données spectrales ir, rmn ¹H et ¹³C (13-15) et de nombreux acides diterpéniques bicycliques de type labdadiénique de la série "normale".

Cinq composés nouveaux **3a** **3c** **3g** **3h** et **4a** (figure 1) ont été isolés et purifiés sous forme d'esters méthyliques: **3b** **3d** **3e** **3f** et **4b** d'autres ont été identifiés sous forme d'acides libres; il s'agit de l'acide monométhylester-16 agathique (**2b**) et l'acide agatholique (**4c**). La séparation des composés **3b** et **3d** (0,36%) a été réalisée par chromatographie liquide à haute performance en phase inverse (acétonitrile/eau: 85/15).

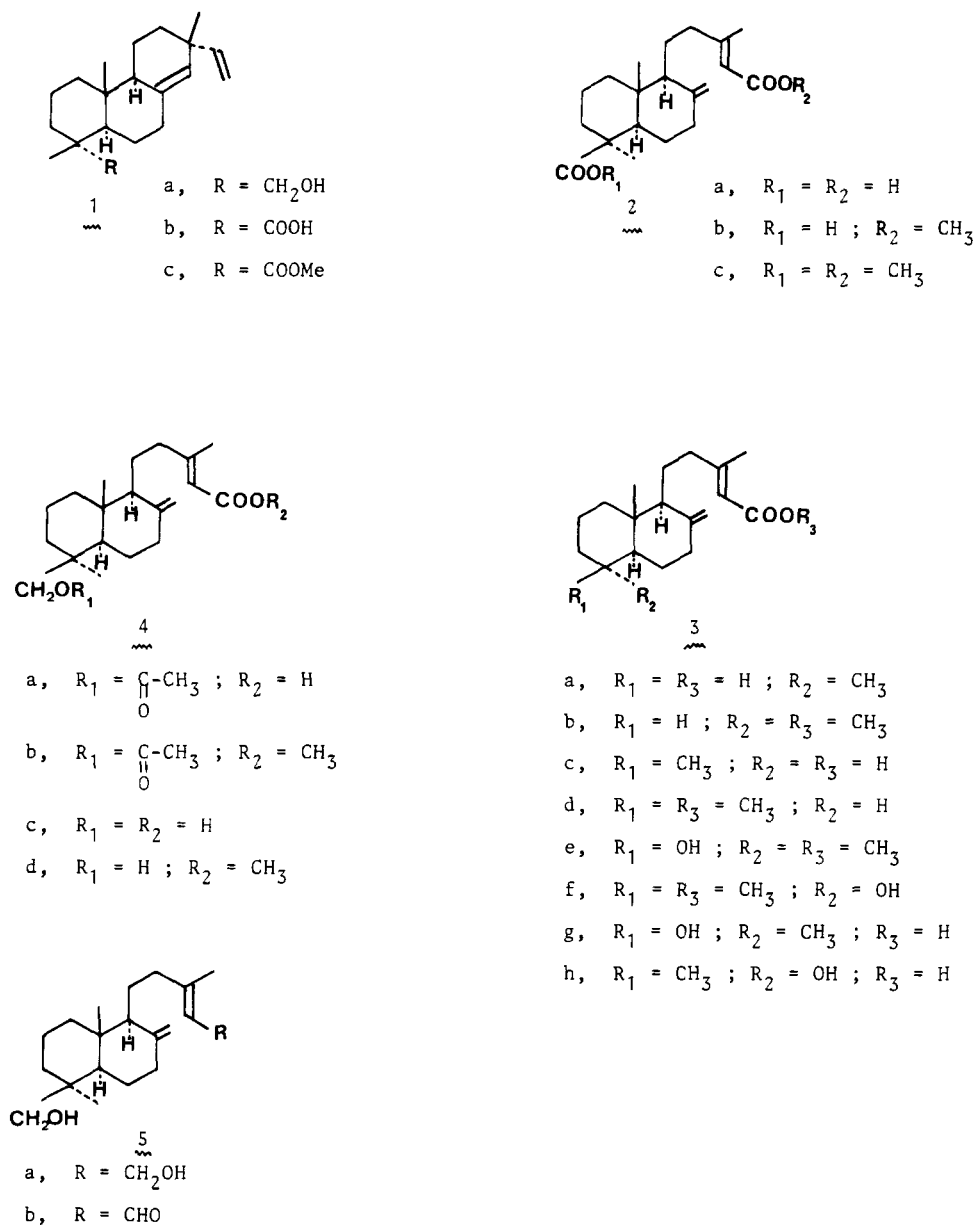
— *Le composé 3b* nor-19 anticopalate de méthyle, représente 80% du mélange (**3b**+**3d**). Sa structure a été décrite dans notre étude précédente (12).

— *Le composé 3d* (20% du mélange) présente des légères différences, de déplacements chimiques en rmn ¹H et ¹³C avec le composé **3b**.

¹Pour partie LXXVI, voir Alkaloids of the stem bark of *Alstonia lanceolifera*, S. Moore, L. Le Men Olivier et coll., *Phytochemistry*, 1981, à paraître.

²Ce travail fait partie de la thèse de doctorat ès sciences de J. Bastard, Université de Paris-Sud, centre d'Orsay, mai 1981.

³Rendement calculé à partir de la résine brute.

FIGURE 1. Diterpènes d'*Agathis lanceolata*.

Le tableau 1 résume les différents déplacements chimiques des protons de **3b** et **3d**, montrant une grande similitude de leurs groupements fonctionnels et une analogie de leur structure. Le spectre de *rmn*¹³C de **3d** est en accord avec la présence de 20 carbones. La structure semble pouvoir être identifiée à celle du nor-18 anticopalate de méthyle **3d**. Les valeurs des déplacements chimiques en *rmn*¹³C de 15,2 ppm et 14,6 ppm attribuées respectivement aux méthyles 19 et 20 sont en accord avec la structure 4β méthyle de **3d**.

— Deux alcools-esters **3e** (0,17%) et **3f** (0,21%) (F = 63–70°) possédant le même pouvoir rotatoire [α]_D²⁰ = +29° et la même formule brute: C₂₀H₃₂O₃ (M⁺ = 320) sont, dans cette série "normale", deux nouveaux nor-diterpènes. Leurs spectres infra-rouge et de masse sont pratiquement identiques. En infrarouge, on trouve

les bandes caractéristiques des groupes fonctionnels des diterpènes labdadiéniques: ν_{OH} : 3500 cm^{-1} : alcool; $\nu_{C=O}$: 1720, 1645, 1225 et 1150 cm^{-1} : ester conjugué; $\nu_{C=C}$: 1645, $\nu_{CH=CH_2}$: 3080 et 890 cm^{-1} : $\delta_{C=CH_2}$ méthylène exocyclique.

Leurs spectres de masse indiquent une grande analogie avec ceux des esters **3b** et **3d**: les différents pics M^+ , M^+-15 , $M^+-(CH_3-CO_2-CH_3)$ sont décalés de +17 unités de masse par rapport à ceux de **3b** ou de **3d** ainsi que les pics correspondant aux ruptures caractéristiques de type allylique des diterpènes labdadiéniques ($m/z=246$; $m/z=207$ et $m/z=139$) (figure 2). On note la présence

TABLEAU 1. Rmn 1H des composés **3b** et **3d**.

	Me-20	Me-19	Me-18	Me-16	H ₁₁	H ₁₄	COOMe
3b	0,61		d 0,82 J=6,5Hz	d 2,16 J=1,5Hz	4,88 et 4,58	5,67	3,67
3d	0,66	d 0,88 J=8 Hz		d 2,16 J=1,5Hz	4,88 et 4,58	5,67	3,67

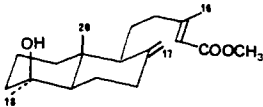
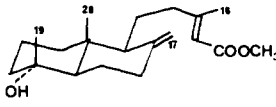
Rmn 1H (400 MHz); $CDCl_3$; δ ppm/TMS.

TABLEAU 2. Rmn 1H des composés **3e** et **3f**.

	Me-20	Me-19	Me-18	Me-16	H ₁₇	H ₁₄	COOMe
3e	0,84		1,17	d 2,17 J=1,5Hz	4,53 et 4,90	5,62	3,67
3f	0,68	1,10		d 2,17 J=1,5Hz	4,53 et 4,90	5,62	3,67

Rmn 1H (400 MHz) $CDCl_3$; δ ppm/TMS.

TABLEAU 3. Effets de solvant en rmn 1H des alcools **3e** et **3f**.

	δ ($CDCl_3$) ppm/TMS	δ (C_6D_6N) ppm/TMS	$\Delta\delta$: δ ($CDCl_3$) - δ (C_6D_6N)
3e			
Me-20	0,84	1,18	-0,34
Me-18	1,17	1,33	-0,16
			
3f			
Me-20	0,68	0,7	-0,02
Me-19	1,10	1,27	-0,17

Rmn 1H (60 MHz); δ ppm/TMS.

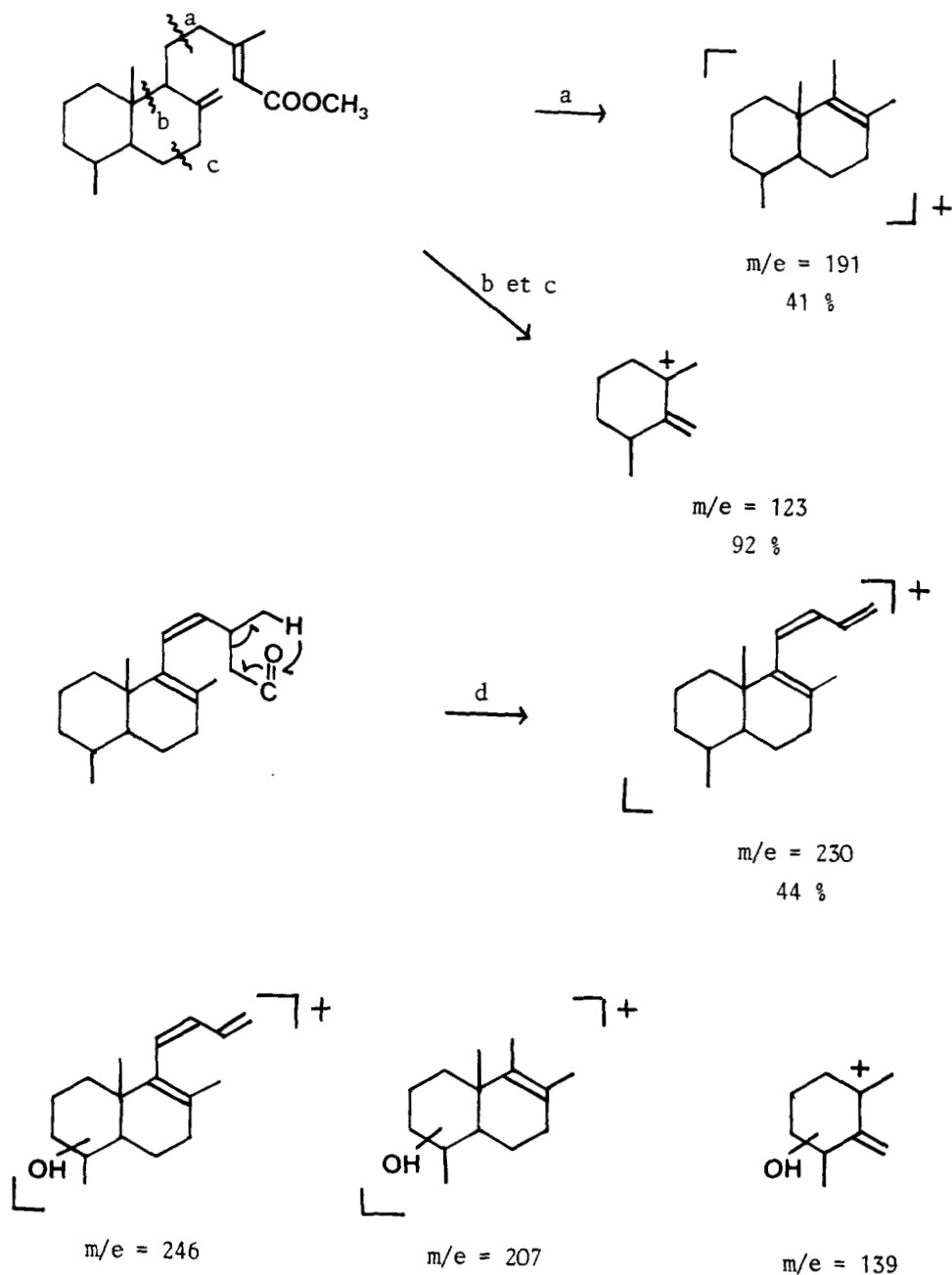


FIGURE 2. Ruptures caractéristiques en spectrométrie de masse des alcools **3e** et **3f**.

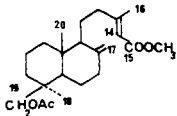
simultanée des pics moléculaires M^+ et M^+-18 et les pics $m/z=246-18=228$; $m/z=207-18=189$ et $m/z=139-18=121$. L'absence totale de signal dû à un proton géminé à un groupe OH dans leurs spectres de ${}^1\text{H}$ (tableau 2) et l'apparition d'un singulet à 1,17 ppm pour **3e** et à 1,10 ppm pour **3f**, correspondant aux méthyles portés par des carbones hydroxylés quaternaires, sont en accord avec les structures **3e** et **3f**. La stéréochimie en C_4 des alcools **3e** et **3f** a été déterminée par une étude des effets de solvant en ${}^1\text{H}$ (tableau 3); la faible valeur de $\Delta\delta = \delta(\text{CDCl}_3) - \delta(\text{C}_6\text{D}_5\text{N}) = -0,02$ pour de méthyle Me-20 de **3f** montre que l'hydroxyle est équatorial. Au contraire, dans le cas de l'alcool **3e**, on note une

grande variation de déplacement chimique pour le méthyle Me-20: $\Delta\delta = -0,34$, attestant une relation 1-3 diaxiale entre le groupe OH et le Me-20 (21,22,23) en accord avec la stéréochimie axiale du groupe OH de **3e**. Les structures **3e** et **3f** ont été confirmées par l'analyse de leurs spectres de $\text{rmn }^{13}\text{C}$: en effet la valeur de déplacement chimique de 31 ppm attribuée au méthyle géminé au groupe OH, en C₄ de **3e** est en accord avec une configuration équatoriale du Me-18 (24-26) tandis que le méthyle géminé au groupe OH en C₄ de **3f**, ayant une configuration axiale (Me-19), résonne à champ plus fort: 22,90 ppm.

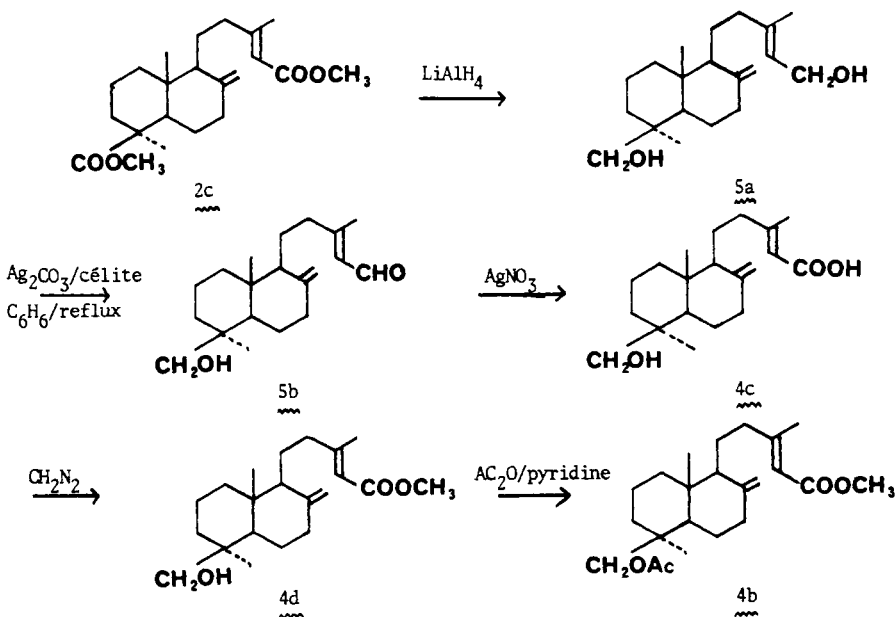
En conclusion, les acides **3g** et **3h**, isolés sous forme d'esters **3e** et **3f** (respectivement) sont deux nouveaux hydroxy-4 norditerpènes: hydroxy-4 β nor-19 anticopalate de méthyle (**3e**) et hydroxy-4 α nor-18 anticopalate de méthyle (**3f**).

— Un acétate **4a** (0,17%) isolé et purifié sous forme d'acétate-ester **4b** ($[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$, C₂₃H₃₆O₄, [masse, M⁺ = 376], présente en ir (film) des bandes d'absorption des groupes fonctionnels suivants: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$: 1735). (Acétate); $\nu_{\text{C}=\text{O}}$: 1720, 1645; 1225 et 1150 cm^{-1} (ester conjugué); $\nu_{\text{C}=\text{C}}$: 1645; $\nu_{\text{CH}=\text{CH}_2}$: 3080 et $\delta_{\text{CH}=\text{OH}_2}$: 890 cm^{-1} (une double liaison exocyclique disubstituée). L'analyse de son spectre $\text{rmn }^1\text{H}$ (tableau 4) confirme les données spectrales précédentes et est en accord avec la présence de 36 protons, le groupe acétate (-CH₂-OAc) est en configuration

TABLEAU 4. Rmn ^1H du composé **4b**.

 4b	Me-20	Me-18	Me-16	H ₁₊	H ₁₄	C-O-Me O	O-C-Me O	-CH ₂ -O-
		s 0,69	s 0,97	d 2,17 J=1,5Hz	4,50 et 4,84	5,63	s 3,64	s 2,04

Rmn ^1H (400 MHz); CDCl₃; δ ppm/TMS.

FIGURE 3. Hémisynthèse de l'acétate **4b**.

axiale: $[(-\text{CH}_2-\text{O}: 2 \text{ quadruplets avec } J = 11,5 \text{ Hz (17,18)]$. Son pouvoir rotatoire positif $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +30^\circ$ suggère la structure **4b** (acétoxy-19 β labda-8,E 13, diénoate-15 de méthyle) de la série "normale".

Sa structure a été confirmée par hémisynthèse à partir de l'agathate de méthyle **2c** (19) (figure 3).

L'acétate **4a** isolé d'*Agathis lanceolata* sous sa forme acétate ester **4b** est le premier acétate de cette série. Son énantiomère a été isolé du *Trachylobium verrucosum* (20).

— L'acide monométhyl-ester-15 agathique (**2b**) (4,5% de la résine brute, composé majoritaire de la fraction acide extraite par l'éther, F=86-90° (éther): $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +61^\circ$, $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (masse: $M^+ = 348$)) a été identifié par ses données spectrales (ir, $\text{rmn } ^1\text{H}$ (16) et $\text{rmn } ^{13}\text{C}$). En outre l'estérification de **2b** par le diazométhane conduit à la formation de l'agathate de méthyle (**2c**) et l'action de l'ozone sur **2b** fournit l'acide-dicéto **6a**, ce qui confirme la structure **2b**, tandis que le diester **2c**, en présence de l'ozone, donne l'ester-dicéto **6b** (figure 4) (8,9,20).

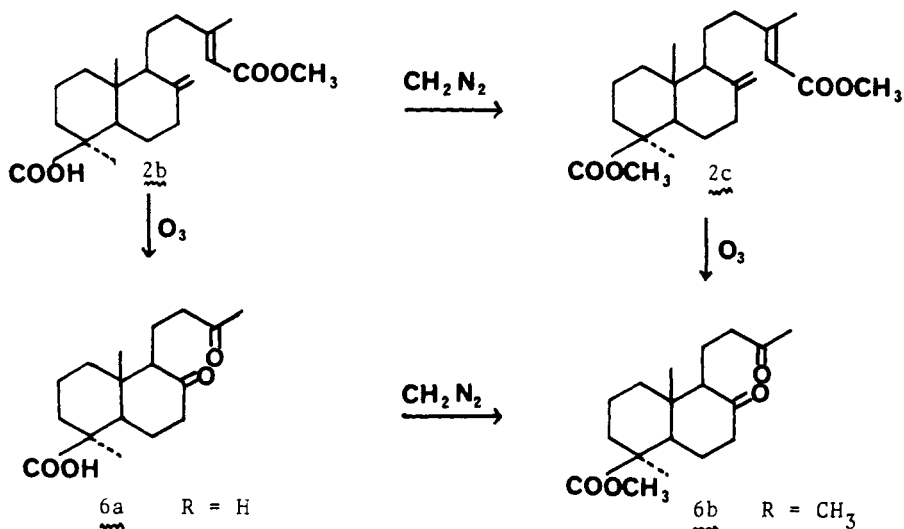


FIGURE 4. Caractérisation de l'ester **2b**.

— L'acide agatholique (**4c**) (0,5%, F=180-184° (éther), $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +49^\circ$, $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$, masse ($M^+ = 320$), a été identifié par ses données spectrales (ir, $\text{rmn } ^1\text{H}$ (19)). Sa transformation en acétate-ester **4b** (par estérification du groupe acide en présence de CH_2-N_2 donnant **4d**, suivie d'une acétylation du groupe alcool en C_4 de **4d** conduisant à la formation d'acétate-ester **4b** confirme sa structure **4c** (figure 3).

Quelle est l'origine des nor-diterpènes de type 3 isolés d'Agathis lanceolata?

Sont-ils des artefacts provenant de la décomposition d'un aldéhyde tel que **7** pouvant pré-exister dans la gomme? A cet effet, les études d'auto-oxydation de l'aldéhyde **7** (obtenu par l'action du chlorochromate de pyridinium sur l'ester **4d**), ayant une grande portée sur les théories biogénétiques et les synthèses des nor-diterpènes (27-32), ont été réalisées.

En solution dans le dioxane, l'aldéhyde **7** s'oxyde facilement en présence du gel de silice et donne l'acide monométhyl-ester-15 agathique (**2b**) ainsi qu'un composé non identifié (figure 5).

Laissé à l'air pendant trois jours sans solvant, il fournit six composés séparables par C.C.M. (figure 6): 2,6% d'un mélange de **3b**+**3d**, 20% d'aldéhyde **7**, 8%

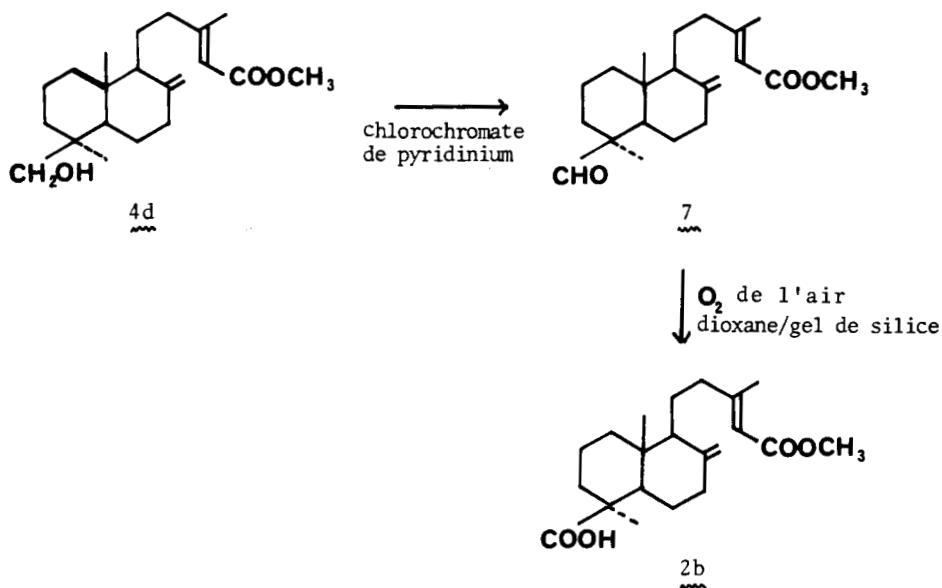


FIGURE 5. Auto-oxydation de l'aldéhyde 7 dans le dioxane.

d'hydroperoxyde 8 qui, par réduction en présence du triéthylphosphite, conduit à l'alcool 3f, 6,3% d'acide 2b et 8% d'alcool-ester 3f. Aucune trace d'hydroperoxyde 9 et d'alcool tertiaire 3e (figure 6) n'a été décelée.

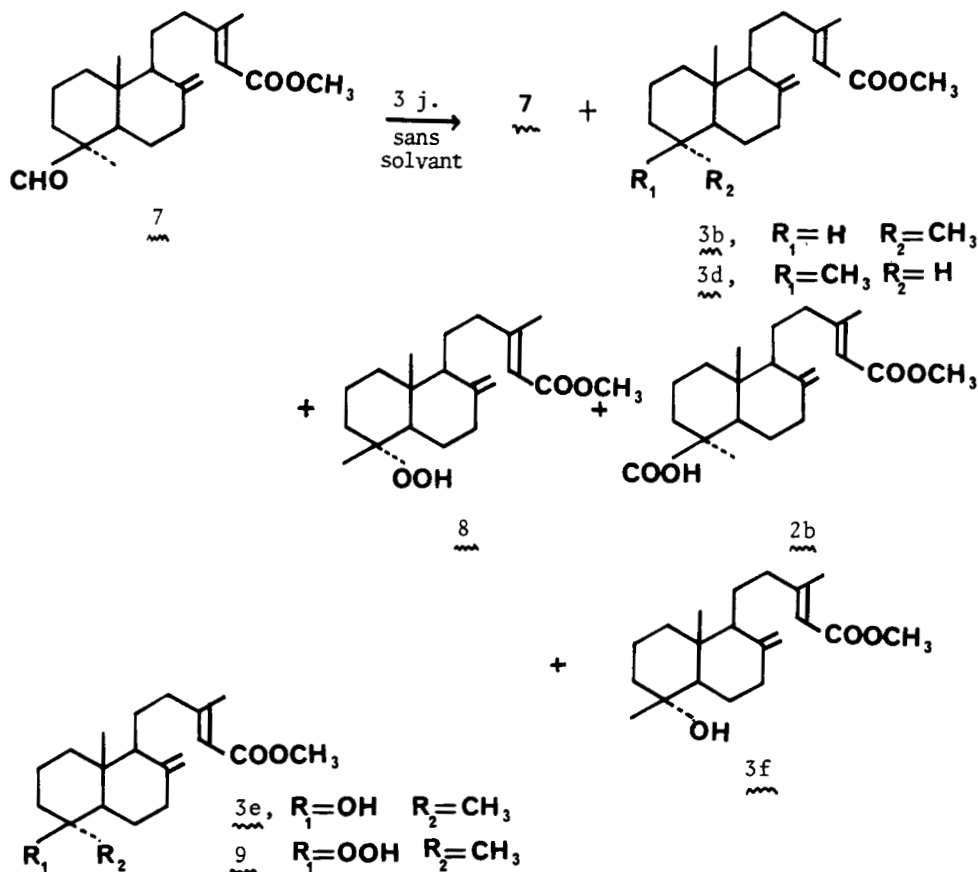


FIGURE 6. Auto-oxydation de l'aldéhyde 7 sans solvant.

DISCUSSION

La formation des nor-18 ou nor-19 diterpènes de type **3d** et **3b** en proportions égales par auto-oxydation de l'aldéhyde **7** découle d'un mécanisme radicalaire déjà admis par de nombreux auteurs (29,32,33).

Ce résultat ne pourrait expliquer le rapport 4/1 des épimères **3b/3d** et la présence simultanée des alcools **3e** et **3f** en tant qu'artefacts dans la gomme d'*Agathis lanceolata*. Il est probable que, dans notre cas, le mécanisme d'auto-oxydation précèdent constitue une image approchée du processus enzymatique de la biogénèse des acides nor-18 ou nor-19 anticopaliques (**3d**) et (**3b**) et des acides hydroxy-4 β ou hydroxy-4 α nor-19 ou nor-18 anticopaliques (**3e**) et (**3f**). Ils représentent des produits secondaires lors des transformations biogénétiques d'alcool **4d** en acide **2b** par l'intermédiaire de l'aldéhyde en C-4 **7** (fig. 7). S'il existe une auto-oxydation d'aldéhyde **7** préexistant lors de l'extraction et de la séparation de ces substances, elle est très minoritaire.

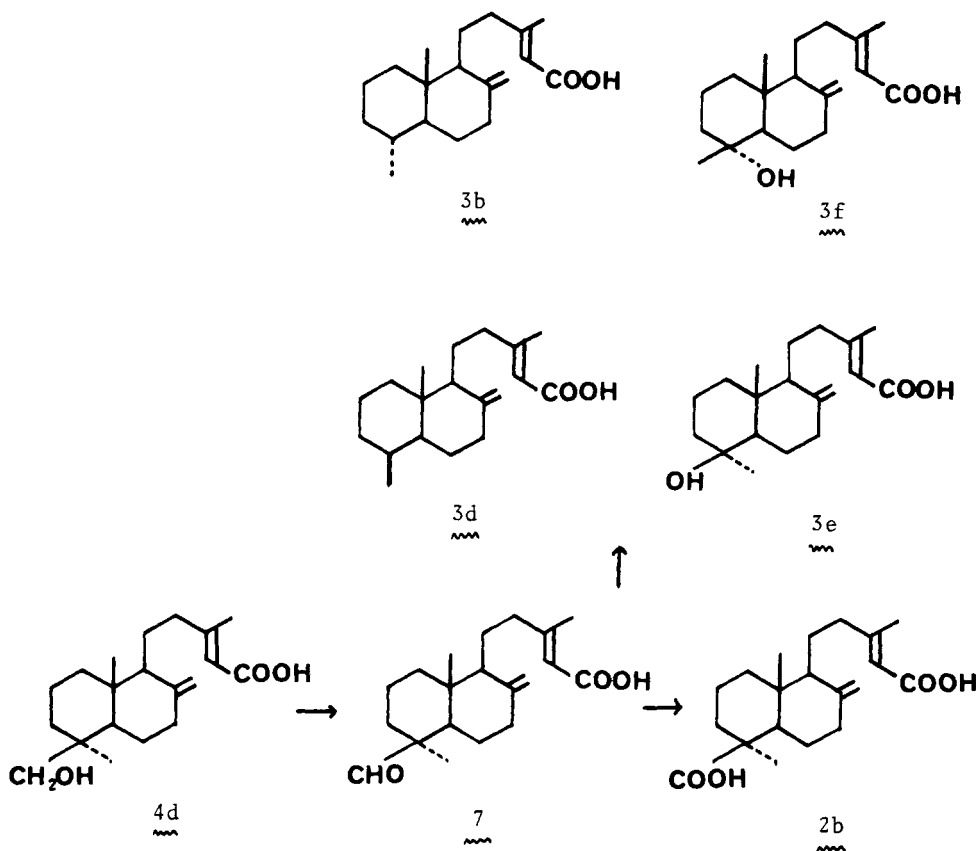


FIGURE 7. Biogénèse des nor-diterpènes d'*Agathis lanceolata*.

PARTIE EXPERIMENTALE

La résine étudiée a été récoltée sur un arbre croissant sur sol péridotique dans la Haute Ouinée (alt.: 750 m). Herbar Sévenet 641 (Centre Orstom de Nouméa).

Les points de fusion ont été déterminés sur un bloc Kofler à microplatine et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer 399. Sauf indications contraires, les spectres de $\text{rnm } ^1\text{H}$ (dans CDCl_3) ont été enregistrés sur un appareil Varian XL 100 (100 MHz) et sur le prototype à 400 MHz créé par l'équipe de Monsieur S. K. Kan, I. E. F., Université Paris XI, Centre d'Orsay), les spectres de $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ ont été enregistrés sur un appareil Varian XL 100 (dans CDCl_3), et les déplacements chimiques ($\delta \text{ } ^1\text{H}$ et $\delta \text{ } ^{13}\text{C}$) sont exprimés en p.p.m. (TMS et CDCl_3 , étalons internes).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Varian CH-5 type SN 1839.

Les pouvoirs rotatoires (dans CHCl_3) ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241.

Tous les composés obtenus ont été analysés et caractérisés par leurs données spectrales: masse, $\text{rnm } ^1\text{H}$, $\text{r,m } ^{13}\text{C}$ (37) et ir en accord avec leur formule brute proposée.

EXTRACTION DE LA POUDRE D'*Agathis lanceolata*.—Poudre (250 g) d'*Agathis lanceolata* sont extraits dans un Soxhlet pendant 48 h avec de l'éther de pétrole pour éliminer les composés monoterpéniques. L'éther de pétrole est ensuite remplacé par de l'éther pendant également 48 h. On obtient 80 g d'une huile jaune que l'on dissout dans 1 litre d'éther. La phase étherée est lavée 5 fois avec 200 ml de soude 1N de façon à ce que les composés acides passent dans la phase aqueuse, lavée à l'eau distillée et évaporée. On obtient 6,5 g d'une huile qui constitue la fraction neutre.

La phase aqueuse solide sodique est alors neutralisée par de l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH 1. On extrait ensuite à l'éther l'ensemble des acides (5 fois 100 ml). Cette extraction des acides à l'éther est à nouveau lavée avec une solution de NaHCO_3 (environ 5 fois) pour enlever l'acide agathique qui passe dans la phase aqueuse.

La phase étherée restante est lavée à l'eau distillée, séchée, évaporée. On obtient 50 g d'une huile qui constitue la fraction éther acide. La phase aqueuse NaHCO_3 est neutralisée par l'acide chlorhydrique dilué puis extraite à l'éther. On obtient 15 g qui constituent la fraction éther acide NaHCO_3 contenant de l'acide agathique.

1°/Fraction neutre—on sépare 6,5 g sur une colonne de gel de silice Merck moyenne (0,063-0,2 mm) avec un mélange d'éluants: éther de pétrole/éther: 8/2, on obtient 1,3 g de sandaracopimaradiénol (1a).

IDENTIFICATION DU COMPOSÉ 1a (SANDARACOPIMARADIÉNOL).—

Composé 1: une huile $[\alpha]_D = -2^\circ$; masse ($M^+ = 288$), ir ν_{max} (film) cm^{-1} : 3400, 3080, 1645, 915, 860; $\text{rnm } ^1\text{H } \delta$ (ppm): 0,80 (s, 3H, Me-20), 0,83 (s, 3H, Me-19), 1,03 (s, 3H, Me-17), 3,22 (q, 2H, CH_2OH , $J = 10,5$ Hz), 5,23 (s, 1H, H-14), 4,73 à 6,03 (m, 3H, $\text{CH} = \text{CH}_2$); $\text{rnm } ^{13}\text{C } \delta$ (ppm): C-1: 38,6, C-2: 18,1, C-3: 35,1, C-4: 37,1, C-5: 47,3, C-6: 22,0, C-7: 35,4, C-8: 136,8, C-9: 50,2, C-10: 37,8, C-11: 18,5, C-12: 34,2, C-13: 37,5, C-14: 128,3, C-15: 148,8, C-16: 109,8, C-17: 25,6, C-18: 71,5, C-19: 17,7, C-20: 15,3.

2°/La fraction acide extraite par NaHCO_3 (15 g) estérifiée par le diazométhane, suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (pentane/éther: 9/1) fournit 6 g d'agathate de méthyle (2c) ainsi qu'une huile épaisse résineuse.

Remarque: Lorsque cette fraction en solution dans l'éther est lavée par une solution aqueuse (7%, 500 ml) de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ puis la phase acidifiée par H_2SO_4 dilué (à froid 0°), on obtient l'acide agathique (2a); $F = 200-203^\circ$ (MeOH/ H_2O), $[\alpha]_D = +60^\circ$, $\text{uv } \lambda_{\text{max}} 218 \text{ nm}$ ($\epsilon = 13\ 000$).

3°/La fraction acide extraite par NaOH 1N (50 g) est séparée sur une colonne de silice Merck moyenne (0,06 à 0,2 mm) avec un mélange d'éluants: éther de pétrole/éther: 7/3.

Les fractions de tête (F_1 à F_4) (1,8 g) sont constituées d'un mélange de trois acides qui sont séparés sous forme d'esters méthyliques par chromatographie sur couche mince imprégnée de nitrate d'argent (pentane/éther: 9,7/0,3—3 éluations). On obtient 830 mg d'un mélange de nor-19 anticopalate de méthyle (3b) (12) et de nor-18 anticopalate de méthyle (3d) et 600 mg de sandaracopimarate de méthyle (1c).

SÉPARATION DES ESTERS 3b ET 3d.—A partir de 100 mg du mélange 3b+3d, on sépare par chromatographie liquide à haute performance en phase inverse (colonne 25 cm de long, ultraspère ODS 5μ , solvant: acétonitrile/eau: 85/15): 55 mg de nor-19 anticopalate de méthyle (3b) (12) 14 mg d'un composé semblant pouvoir être identifié au nor-18 anticopalate de méthyle (3d).

Composé 3d: $\text{rnm } ^1\text{H}$ (400 MHz): voir tableau 1; $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ (ppm): 14,6 (C-20), 15,2 (C-19), 17,9, 18,9, 21,4, 29,6, 30,1, 33,4, 33,8, 38,3, 38,9, 39,8, 49,4, 50,5, 56, 106,6, 115, 148,4, 161, 167,3.

IDENTIFICATION DU COMPOSÉ 1c (SANDARACOPIMARATE DE MÉTHYLE.— $F = 62-64^\circ$; masse ($M^+ = 316$); $[\alpha]_D = -21^\circ$; ir ν_{max} (CCl_4) (cm^{-1}): 3080, 1725, 915; $\text{rnm } ^1\text{H } \delta$ (ppm): 0,83 (s, 3H, Me-20), 1,03 (s, 3H, Me-17), 1,2 (s, 3H, Me-19), 3,63 (s, 3H, COOMe), 4,7 à 6 (m, 3H), 5,2 (s, 1H, H-14); $\text{rnm } ^{13}\text{C}$: C-1: 38,4, C-2: 18,3, C-3: 37,1; C-4: 47,6, C-5: 49,3, C-6: 24,9, C-7: 35,6, C-8: 137, C-9: 50,7, C-10: 37,9, C-11: 18,6, C-12: 34,6, C-13: 37,4, C-14: 129,1, C-15: 149,0, C-16: 110,2, C-17: 26,1, C-18: 179,9, C-19: 17,1, C-20: 15,3, C-21: 50,7.

Les fractions suivantes (F_5 à F_{15}) fournissent 11,2 g d'un composé 2b qui est le produit majoritaire de la fraction acide extraite à l'éther.

IDENTIFICATION DU COMPOSÉ 2b (ACIDE MONOMÉTHYL-ESTER-15 AGATHIQUE).— $F = 86-90^\circ$ (éther). $[\alpha]_D = +61^\circ$ (C=1) [Lit. (16a) $F = 55-60^\circ$; $[\alpha]_D = +63^\circ$; Lit. (16b) $[\alpha]_D = +60^\circ$, masse ($M^+ = 348$); ir ν_{max} (film) (cm^{-1}): 3080, 1720, 1690, 1645, 1230, 1150, 890; $\text{rnm } ^1\text{H } \delta$ ppm: 0,6 (s, 3H, Me-20), 1,25 (s, 3H, Me-19), 2,15 (d, 3H, Me-16; $J = 1,5$ Hz), 3,63 (s, 3H, COOMe), 4,53 et 4,9 (2s élargis, 1H chacun, $\text{C} = \text{CH}_2$), 5,59 (s, 1H, H 14), 11,51 (s élargi, 1H, COOH); $\text{rnm } ^{13}\text{C}$: C-1: 39,9, C-2: 20,8, C-3: 39,4, C-4: 44,5, C-5: 56,8, C-6: 27,1, C-7: 38,9, C-8: 148,9, C-9: 56,3, C-10: 41,1, C-11: 22,5, C-12: 40,3, C-13: 161,1, C-14: 115,8, C-15: 168, C-16: 18,7, C-17: 106,7, C-18: 29,3, C-19: 185, C-20: 13,2, C-21: 50,7; (son isomère l'acide monométhyle ester-19 agathique a été isolé d'*Agathis australis* par R. B. Thomas (34) et du *Pinus massoniana* par D. F. Zinkel et W. B. Critchfield (35)).

L'ESTER 2b.—2b par traitement avec CH_2N_2 donne l'agathate de méthyle (2c) dont les spectres ir et $\text{rnm } ^1\text{H}$ sont superposables à ceux d'un échantillon authentique (esterification par CH_2N_2 de l'acide agathique (2a) provenant de la gamme Copal de Manille (1-3).

Composé 2c: une huile; ν_{\max} (film) (cm^{-1}): 3080, 1720, 1645, 890; $\text{rnm } ^1\text{H } \delta$ (ppm): 0,53 (s, 3H, Me-20), 1,19 (s, 3H, Me-18), 2,15 (d, 3H, Me-16), $J=1,5$ Hz), 3,61 et 3,68 (2s, 3H chacun, 2 COOMe), 4,50 et 4,81 (2s élargis, 1H chacun, C=CH₂), 5,62 (s élargi, 1H, H 14).

PAR RÉDUCTION DE 2b.—Par réduction de **2b** en présence de LiAlH₄/THF, on obtient l'agathadiol (**5a**) ($F=104-105^\circ$) (éthère) dont les spectres ir et $\text{rnm } ^1\text{H}$ sont superposables à ceux d'un échantillon naturel authentique (19).

L'ozonolyse de 2b.—L'ozonolyse de **2b** en solution dans la pyridine (8) donne un acide dicéto **6a**; ($F=75-76^\circ$); ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}): 3400, 3300 (large bande), 1700 à 1720 (large bande); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (ppm): 0,63 (s, 3H, Me-20), 1,21 (s, 3H, Me-18), 1,98 (s, 3H, Me-C=O), 9,65 (m, 1H, COOH). L'estérification de **6a** en présence de CH₂N₂ fournit l'ester **6b** dont les spectres sont identiques à ceux du composé obtenu par ozonolyse de l'agathate de méthyle **2c** (figure 4); $F=46-48^\circ$; ν_{\max} (CCl₄) (cm^{-1}): 1720 (large bande); $\text{rnm } ^1\text{H } \delta$ (ppm): 0,56 (s, 3H, Me-20), 1,23 (s, 3H, Me-18), 2,08 (s, 3H, Me-16), 3,61 (s, 3H, COOCH₃).

Les fractions (F₁₉ à F₃₂) fournissent un mélange de deux acides qui sont estérifiés et séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (pentane/éther: 4/1). On obtient après plusieurs séparations, 430 mg d'un acétate-ester **4b** et 420 mg d'un alcool-ester **3c**.

1) **Acétate-ester 4b:** une huile; $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$, masse ($M^+ = 376$, C₂₃H₃₆O₄); ν_{\max} (film) (cm^{-1}): 3080, 1735, 1720, 1645, 1225, 1150; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (voir Tableau IV); $\text{rnm }^{13}\text{C } \delta$ (ppm): C-1: 39,6, C-2: 18,9, C-3: 36,2, C-4: 37,3, C-5: 56,2, C-6: 24,4, C-7: 38,4, C-8: 147,5, C-9: 56,2, C-10: 38,8, C-11: 21,6, C-12: 39,6, C-13: 160,8, C-14: 115, C-15: 171,3, C-16: 18,9, C-17: 106,7, C-18: 27,5, C-19: 66,7, C-20: 15,1; O-Me: 50,7; CH₂O-C-CH₃: 171,3; C-Me: 20,8.

Synthèse de l'acétate-ester 4b à partir de l'agathate de méthyle (**2c**) (obtenu par estérification de l'acide agathique (**2a**) (1-4) en présence de CH₂N₂).

1) **Agathadiol (5a)** (36): à 777 mg de **2c** en solution dans 50 ml d'éther anhydre, on ajoute 1,5 g de LiAlH₄. On laisse le mélange une nuit à température ambiante. Après hydrolyse, on isole, par extraction habituelle à l'éther, 650 mg de produit brut. On recristallise dans un mélange éther/éther de pétrole.

5a: $F=104-105^\circ$; ν_{\max} (CHCl₃) (cm^{-1}): 3350, 3080, 1645, 890; $\text{rnm } ^1\text{H } \delta$ (ppm): 0,64 (s, 3H, Me-20), 0,97 (s, 3H, Me-18), 1,69 (d, 3H, $J=1,5$ Hz, Me-16), 3,38 et 3,72 (q, 2H, $J=11,5$ Hz, 2H-19), 4,14 (d, 2H, $J=7$ Hz, 2H-15), 4,52 et 4,82 (2s élargis, 1H chacun, 2H-17), 5,38 (t, 1H, $J=7$ Hz, H-14).

b) **Agatholal (5b):** 15 g de carbonate d'argent sur célite, mis en suspension dans 150 ml de benzène anhydre, sont séchés par chauffage à reflux à l'aide d'un Dean-Stark. On y ajoute 650 mg d'agathadiol (**5a**) dissous dans 20 ml de benzène sec. On laisse le mélange chauffer à reflux pendant 1 h. On filtre sur célite, évapore le solvant et obtient 600 mg de produit brut. On purifie l'aldéhyde **5b** par C.C.M. préparative et obtient 297 mg de **5b** (après recristallisation dans l'éther).

5b: $F=66-69^\circ$ [(Lit. 16b) $F=73-74^\circ$ (isopropyléther)]; $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (C=1,5); ν_{\max} (CCl₄) (cm^{-1}): 3640, 3080, 1675, 1640, 890; $\text{rnm } ^1\text{H } \delta$ (ppm): 0,63 (s, 3H, Me-20), 0,98 (s, 3H, Me-18), 2,15 (d, 3H, $J=1,5$ Hz, Me-16), 3,55 (q, AB, 2H, $J=11,5$ Hz, 2H-19), 4,5 et 4,82 (2s élargis, 1H chacun, 2H-17), 5,9 (d, $J=8$ Hz, 1H, H-14), 9,97 (d, 1H, $J=8$ Hz, H-15: CHO).

c) **Acide agatholique (4c):** 297 mg d'agatholal (**5b**) et 650 mg AgNO₃ sont dissous dans 6 ml EtOH abs. Une solution de 360 mg de NaOH dans 10 ml EtOH aqueux (9/1) est ajoutée dans le mélange précédent avec une bonne agitation magnétique. Après 24 h à température ambiante, on acidifie le mélange avec H₂SO₄ à 5%. On extrait à l'éther et obtient 287 mg de produit brut.

4c: $F=180-184$ (éthère) [(Lit. 19) subli. recryst; $F=184-186^\circ$]; $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ (C=1,3); ν_{\max} (CHCl₃) (cm^{-1}): 3510, 1690, 1640, 890; $\text{rnm } ^1\text{H } \delta$ (ppm): 0,69 (s, 3H, Me-20), 0,99 (s, 3H, Me-18), 2,18 (d, 2H, $J=1,5$ Hz, Me-16), 3,55 (q, AB, 2H, $J=11,5$ Hz, 2H-19), 4,55 et 4,92 (2s élargis, 1H chacun, 2H-17), 5,7 (s élargi, 1H, H14), 9,80 (massif, 1H-COH).

Agatholate de méthyle (4d): On estérifie 287 mg de **4c** par CH₂N₂, de la manière habituelle et on obtient 295 mg d'une huile incolore: **4d:** ν_{\max} (film) (cm^{-1}): 3500, 3080, 1720, 1645, 890; $\text{rnm } ^1\text{H } \delta$ (ppm): 0,67 (s, 3H, Me-20), 0,99 (s, 3H, Me-18), 2,17 (d, 3H, $J=1,5$ Hz, Me-16), 3,71 (s, 3H, Me-O-C), 4,5 et 4,85 (2s élargis, 1H chacun, 2H-17), 5,62 (1s élargi, 1H, H-14).

Acétate 4b à partir de **4d:** On acétyle 50 mg de **4d** dans 1 ml de pyridine avec 0,8 ml d'anhydride acétique. On agite le mélange une nuit à température ambiante. On y ajoute ensuite 0,8 ml de MeOH. On évapore le solvant et obtient 54 mg d'une huile jaune claire. Les constantes physiques et les spectres ir, $\text{rnm } ^1\text{H}$ sont identiques à ceux de l'acétate naturel **4b** (tableau 4).

2) **Hydroxy-48 nor-19 anticopalate de méthyle (3e):** une huile (voir tableaux 2 et 3; $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ (CHCl₃, C=0,3); Masse: $M^+ = 320$, $m/e = 320$, 305, 302, 246, 228, 207, 189, 139, 121, 114, 95; ν_{\max} (film) (cm^{-1}): 3500, 3030, 1720, 1645, 1225, 1150, 890; $\text{rnm }^{13}\text{C } \delta$ (ppm): C-1: 37,8, C-2: 18,6, C-3: 41, C-4: 72,2, C-5: 53,8, C-6: 23,3, C-7: 38,6, C-8: 147,8, C-9: 55,2, C-10: 39,5, C-11: 21,4, C-12: 39,8, C-13: 160,9, C-14: 115, C-15: 167, C-16: 18,9, C-17: 107, C-18: 31, C-20: 14, CH₃ (de l'ester): 50,7.

LES FRACTIONS (F₃₃ à F₃₅).—Les fractions, F₃₃ à F₃₅ recristallisées dans l'éther fournissent 1,2 g d'acide agatholique (**4c**) dont les constantes physiques et les données spectrales (ir, $\text{rnm } ^1\text{H}$) sont identiques à celles de **4c** obtenues par oxydation de **5b** en présence de AgNO₃.

L'ESTÉRIFICATION DE L'ACIDE **4c**.—L'estérification de l'acide naturel conduit à **4d**: $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ (CHCl_3 , $C=0,4$), masse: $M^+ = 334$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$), ses spectres ir et rnm ^1H sont identiques au composé **4d** obtenu par voie de synthèse.

LES FRACTIONS F_{36} .—Les fractions F_{36} à la fin de la chromatographie estérifiées par CH_2N_2 et purifiées par C.C.M. préparative fournissent 516 mg d'*Hydroxy-4 α , nor-18 anticopalate de méthyle* (**3f**) dont les caractéristiques physiques et les données spectrales sont discutées dans les tableaux 2, 3 et (figure 2); rnm ^{13}C δ (ppm): C-1: 37,6, C-2: 20,3, C-3: 42,7, C-4: 72,2, C-5: 56,7, C-6: 23,2, C-7: 38,1, C-8: 147,4, C-9: 55,7, C-10: 40,1, C-11: 21,6, C-12: 39,5, C-13: 160,7, C-14: 114,8, C-15: 167, C-16: 18,7, C-17: 106,8, C-19: 22,9, C-20: 13,7, CH_3 (de l'ester): 50,6.

ALDÉHYDE **7** A PARTIR DE L'AGATHOLATE DE MÉTHYLE (**4d**).—On agite, à température ambiante et sous atmosphère de N_2 , 432 mg de chlorochromate de pyridinium dans 2 ml de Cl_2CH_2 . On y ajoute rapidement 327 mg de **4d** en solution dans 1,5 ml de Cl_2CH_2 . Après 2 h de réaction, on dilue avec 16 ml d'éther sec. On filtre le mélange sur Florisil. Le solvant évaporé, on obtient 320 mg d'aldéhyde **7**: (une huile); ir ν_{max} (film) (cm^{-1}): 3080, 2730, 1720, 1645; rnm ^1H δ (ppm): 0,59 (s, 3H, Me-20), 1,02 (s, 3H, Me-18), 2,15 (d, 3H, $J=1,5$ Hz, Me-16), 3,64 (s, 3H, COOMe), 4,52 et 4,88 (2s élargis, 1H chacun, 2H-17), 5,60 (s élargi, 1H, H-14), 9,7 (s, 1H, -CHO).

AUTO-OXYDATION DE L'ALDÉHYDE **7** DANS LE DIOXANE.—On dissout 320 mg d'aldéhyde **7** dans 4,5 ml de dioxane. On laisse à l'air sous agitation à température ordinaire pendant 36 h. Après séparation par chromatographie sur couche mince de silice (éluant: pentane/éther: 1/1), on obtient 98 mg d'un composé non identifié (qui, d'après le spectre de rnm ^1H ne présente plus de double liaison exocyclique) et 35 mg d'acide monométhyl-ester-15 agathique (**1**) dont les constantes physiques sont identiques à celles décrites précédemment.

AUTO-OXYDATION DE L'ALDÉHYDE **7** SANS AUCUN SOLVANT.—On laisse 830 mg d'aldéhyde **7** sans solvant à l'air libre. Après 48 h, selon l'évolution de la réaction sur plaque analytique (figure 5), il reste encore du produit de départ **7**, mais la séparation est faite à ce stade par chromatographie sur colonne de gel de silice Merck (0,06–0,2 mm), suivie de chromatographies sur couche mince pour purifier les différentes fractions. On obtient 22 mg d'un mélange (1/1) de **3b+3d** (nor-18 et nor-19 anticopalate de méthyle), 65 mg d'hydroperoxyde **8**. 52 mg d'acide monométhyl-ester-16 agathique (**2b**), et 64 mg d'hydroxy-4 α nor-18 anticopalate de méthyle (**3f**) et 150 mg d'aldéhyde **7** de départ.

Les différents composés **2b**, **3b+3d**, **3f** et **7** obtenus ont des constantes physiques et des données spectrales identiques à celles décrites précédemment.

Hydroperoxyde 8: une huile; $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$, masse ($M^+ = 336$); ir ν_{max} (film) (cm^{-1}) 3400, 3080, 1720, 1645; rnm ^1H δ (ppm): 0,67 (s, 3H, Me-20), 1,06 (s, 3H, Me-19), 2,15 (d, 3H, $J=1,5$ Hz, Me-16), 3,67 (s, 3H, COOMe), 4,53 et 4,90 (2s élargis, 1H chacun, H-17 ou $=\text{CH}_2$), 5,63 (s élargi, 1H, H-14).

RÉDUCTION DE **8**.—On ajoute à 46 mg d'hydroperoxyde **8**. 0,5 ml de pyridine sèche et 0,25 ml de triéthylphosphite. On chauffe le mélange à reflux 15 mn sur le bain-marie. On évapore les solvants et purifie le produit brut obtenu par C.C.M.: on obtient 21 mg d'hydroxy-4 α nor-18 anticopalate de méthyle (**3f**) dont les constantes physiques et les données spectrales sont identiques à celles du composé **3f** d'*Agathis lanceolata* décrit précédemment.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le C.N.R.S. pour son aide matérielle, Monsieur S. K. Kan (I. E. F., Université Paris XI, Centre d'Orsay) pour les spectres de R.M.N. ^1H à 400 MHz, Mr G. Aranda et Mr J. M. Bernassau pour les spectres de R.M.N. ^{13}C .

Received 10 February 1982

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Tschirch et M. Koch, *Arch. Pharm.*, **240**, 202 (1902).
2. J. Scheiber, *Ann. J.*, **453**, 52 (1927).
3. J. R. Hosking, Kauri resin in Vernishes, Lacquers and Paints, Research Association of British Paint, Colour and Varnish Manufacturers, Middlesex, 1940, p. 12-13.
4. C. R. Enzell et B. R. Thomas, *Acta. Chem. Scand.*, **19**, 913 (1965).
5. R. B. Thomas, *Acta. Chem. Scand.*, **20**, 1074 (1966).
6. D. Do Khac, M. Fétizon et S. Lazare, *J. C. S. Chem. Com.*, 282 (1975).
7. D. Do Khac, M. Fétizon et M. Koné, *Tetrahedron*, **31**, 1903 (1975).
8. D. Do Khac, M. Fétizon et J. P. Flament, *Tetrahedron*, **31**, 1897 (1975).
9. D. Do Khac, M. Fétizon et S. Lazare, *Tetrahedron*, **34**, 1207 (1978).
10. R. E. Ireland et P. Schierz, *J. Org. Chem.*, **28**, 6 (1963).
11. H. H. Quan et E. P. Swan, *Can. J. Chem.*, **47**, 4389 (1969).
12. D. Do Khac, J. Bastard et M. Fétizon, *Phytochemistry*, **18**, 1839 (1979).
13. B. L. Buckwater, I. R. Burfitt, A. A. Nagel, E. Wenkert et F. Naf, *Helv. Chim. Acta*, **58** (6), 156 (1976).
14. R. E. Ireland et J. Newbould, *J. Org. Chem.*, **28**, 23 (1963).
15. F. D. Zinkel, C. F. Zink et Nelwolowski, Dipterene Resin Acids, U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Forest Products Laboratory, Madison, Wis. (1971).
16. a) R. M. Carman et R. A. Marty, *Austr. J. Chem.*, **19**, 2403 (1966).
b) V. P. Arya, H. Erdtman, T. Kubota, *Tetrahedron*, **16**, 255 (1961).
17. E. Wenkert and P. Beak, *Tetrahedron Letters*, **11**, 358 (1961).
18. A. Gaudemer, J. Polonsky et E. Wenkert, *Bull. Soc. Chim. France*, 407 (1964).

19. C. R. Enzell, *Acta Chem. Scand.*, **15**, 1303 (1961).
20. G. Hugel, A. G. Oehlschlager et G. Ourisson, *Tetrahedron*, suppl. 8, Part I, 203 (1967).
21. G. S. Ricca, B. Rindone et C. Scolastico, *Gazz. Chim. Ital.*, **99**, 1284 (1969).
22. J. K. M. Saunders et D. H. Williams, *Chem. Comm.*, 422 (1970).
23. D. Do Khac, M. Fétizon et M. Koné, *Tetrahedron*, **34**, 3513 (1978).
24. D. K. Dalling et D. M. Grant, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 6612 (1967).
25. A. M. Sepulchre, B. Septe, G. Lukacs, S. D. Gero, W. Voelter et E. Breitmaier, *Tetrahedron*, **30**, 905 (1974).
26. M. Sangaré, thèse de doctorat ès-sciences, Orsay, France (1977).
27. P. K. Grant, C. Huntrakul et D. R. I. Scheppard, *Austr. J. Chem.*, **20**, 969 (1967).
28. A. Martin et R. D. H. Murray, *J. Chem. Soc. [C]*, 2529 (1968).
29. R. Caputo, L. Mangoni, L. Previtiera et I. Iaccarino, *Tetrahedron Letters*, 3731 (1971).
30. J. W. Rowe, B. A. Nagasampagi, A. W. Burgstahler et I. W. Fitzsimmons, *Phytochemistry*, **10**, 1647 (1971).
31. J. W. Rowe, R. C. Ronald et B. A. Nagasampagi, *Phytochemistry*, **11**, 365 (1972).
32. O. Tanaka, S. Mihashi, I. Yanagisawa, T. Nikaido et S. Shibata, *Tetrahedron*, **28**, 4523 (1972).
33. A. Martin et R. D. H. Murry, *J. Chem. Soc. [C]*, 2023 (1970).
34. R. B. Thomas, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 1074 (1966).
35. D. F. Zinkel et W. B. Critchfield, *Phytochemistry*, **13**, 2876 (1974).
36. a) R. M. Carman, *Australian J. Chem.*, **17**, 393, 395 (1964).
b) Norin Torbjörn, Stefan Sundin et Olof Theander, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 607 (1971).
37. D. Do Khac, J. Bastard, J. M. Bernassau, M. Fétizon et E. Wenkert, The C₁₃ spectra of labdane derivatives, publication en cours de rédaction.
38. R. M. Smith, R. A. Marty et C. F. Peters, *Phytochemistry*, **20**, N° 9, 2205 (1981).