

DITERPENES DE JUNIPERUS PHOENICEA L. II. ACIDE HYDROXY-12 LABDENE-8(20)OIQUE-19.

Christiane TABACIK-WLOTZKA et Yolande LAPORTHE

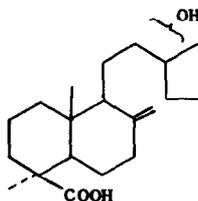
Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 34 - Montpellier (France).

(Received in France 28 December 1967; received in UK for publication 8 April 1968)

Dans Juniperus phoenicea L., nous avons isolé un second hydroxy-acide diterpénique nouveau pour lequel nous proposons la structure de l'acide hydroxy-12 labdène-8(20) oïque-19 1a. L'acide 1a a été obtenu sous forme d'un mélange huileux d'isomères érythro-thréo lesquels ont pu être séparés et identifiés quant à leur configuration ; cependant, l'étude de structure a été menée sur le mélange, la stéréochimie de la chaîne latérale n'ayant pas d'influence sur la partie cyclique de la molécule.

Le composé 1a est un acide-alcool ( $\nu_{\text{CO}}$  1690  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OH}}$  3640  $\text{cm}^{-1}$ ), porteur d'un groupement méthylène terminal ( $\delta_{\text{C}=\text{CH}_2}$  3080, 1638, 885  $\text{cm}^{-1}$ ). Son ester méthylique 1b  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3$  (spectre de masse, analyse),  $E_b_{0,2\text{mm}} = 158-160^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{\text{EtOH}} = +30^\circ$ , montre la présence d'une fonction ester axiale ( $\nu_{\text{CO}}$  1720  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{C-O-C}}$  1150, 1190, 1230  $\text{cm}^{-1}$ ) (1). Le spectre U.V. de 1b ne révèle aucune conjugaison.

On distingue, dans le spectre de R.M.N. de 1b, les signaux de 2 méthyles quaternaires (8,83 et 9,50  $\tau$ ), 2 méthyles non quaternaires (massif avec 2 pics principaux à 9,05 et 9,16  $\tau$ ), 1 fonction ester méthylique (6,39  $\tau$ ), 1 groupement méthylène terminal ( $\delta$  5,15 et 5,40  $\tau$ ) ; deux signaux ( $\delta$  5,86  $\tau$ ,  $J = 7$  Hz et massif centré à 6,39  $\tau$ ) correspondant chacun à environ  $\frac{1}{2}$  proton (d'après l'intégration), ont été attribués à l'H en  $\alpha$  de OH, pour chacun des deux isomères érythro-thréo. Le pic à 8,83  $\tau$  est celui d'un méthyle géminé avec une fonction ester alors que 9,50  $\tau$  correspond à un méthyle fortement blindé, placé vraisemblablement dans le cône positivant d'une double liaison. Ces valeurs sont caractéristiques des diterpènes bicycliques porteurs d'un méthylène terminal  $\Delta^{8(20)}$  et d'une fonction ester axiale en C-4, tels l'agathate de méthyle et le communate de méthyle (2). Ce dernier a été, en effet, isolé dans 5 espèces de Juniperus (3,4). Nous pouvons donc postuler, pour l'hydroxy-acide 1a, la structure suivante :



Après hydrogénation ( $H_2/PtO_2$ ), le méthyle en 10 résonne à des champs "normaux" (9,22  $\tau$ ) et le proton géminé avec OH se manifeste par un triplet centré à 6,32  $\tau$  (1 H par intégration : la fonction OH est donc secondaire, comme le confirme l'obtention d'un acétate  $C_{22}H_{36}O_4$ , par reflux dans l'anhydride acétique).

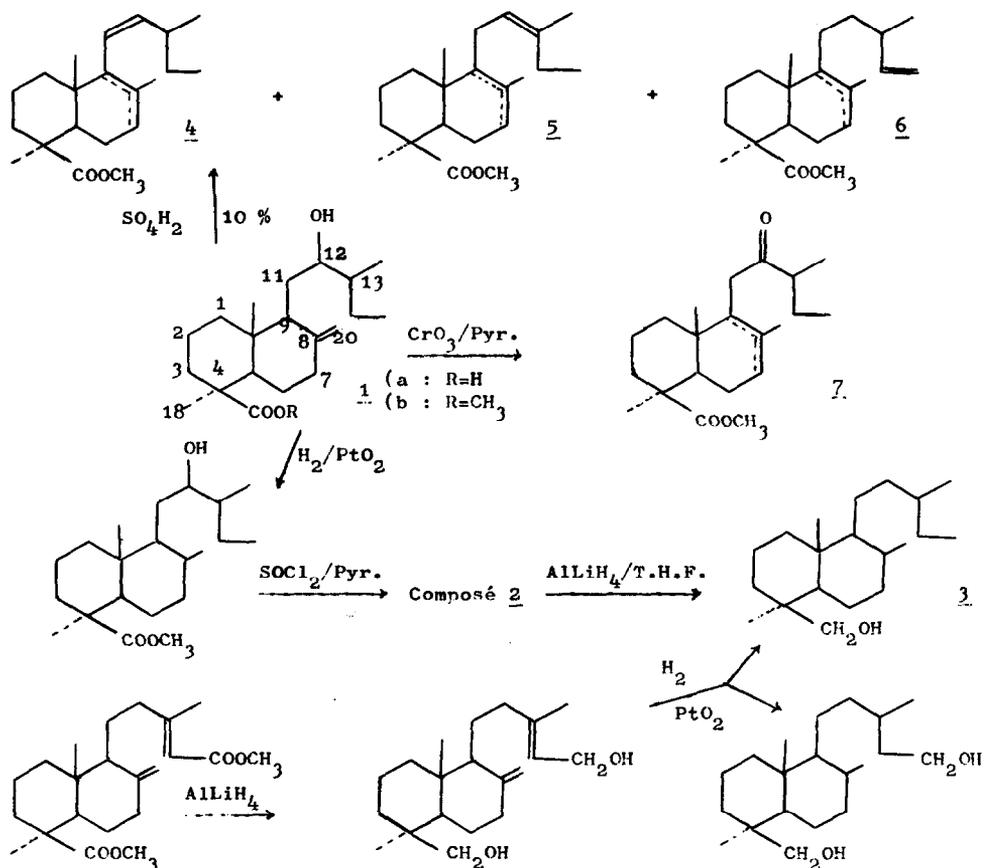
La structure de 1a a été confirmée, au niveau du mono-alcool 3 par la corrélation décrite dans le schéma 1. Le mono-alcool 3, obtenu par hydrogénolyse de l'agathadiol, a même Rf et même pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D^{EtOH} = +14^\circ$  que celui obtenu par élimination de la fonction OH de 1b ; leurs spectres I.R. et de R.M.N. sont identiques. (Il s'agit, en fait, d'un mélange d'isomères 13-R et 13-S dont la séparation n'a pas été envisagée, vu la faible quantité de produit dont nous disposions). Le composé 2, obtenu par action  $SOCl_2$  en solution pyridinique sur l'ester-alcool 1b hydrogéné (schéma 1) est un sulfite ou un chlorosulfite : spectre I.R.  $\delta_{C=O}$  et  $\nu_{S=O}$ , 1260, 1095, 1015  $cm^{-1}$ ; spectre de R.M.N.: méthyles à 8,77, 9,05, 9,16 (d), 9,22  $\tau$  ; proton géminé avec la fonction en 12, t centré à 9,41  $\tau$ .

L'hydroxy-acide 1a appartient donc à la série labdanolique et porte une fonction acide en C-4. Il reste à situer la fonction alcool. Nous savons qu'elle se trouve sur la chaîne, puisque les méthyles 4 et 10, dans le spectre de R.M.N. de 1b, ont même déplacement chimique que ceux de l'agathate de méthyle. Ce fait est confirmé par spectrométrie de masse ; on observe, en effet, un pic à  $m/e = 81$ , attribuable à l'ion  $C_6H_9^+$ , résultant de la coupure de la chaîne latérale suivie (ou précédée) de déshydratation ; dans le cas de l'agathate de méthyle, on a l'ion 83 (5).

La fonction OH de la chaîne est localisée en C-12 par :

1) La déshydratation de l'ester méthylique 1b (eau-dioxanne/10 %  $SO_4H_2$ ) qui fournit un mélange de composés éthyléniques (séparés par chromatographie sur  $SiO_2-NO_3Ag$  20 %). Le produit principal est l'ester 4,  $\Delta^{7(8)}$ ,  $C_{21}H_{34}O_2$ , porteur d'une double liaison di-substituée cis (I.R.  $\delta_{H^C=C^H}$  1670 et 970  $cm^{-1}$ ), vraisemblablement accompagné d'une petite quantité de son isomère  $\Delta^{8(9)}$  (tache faible accolée en C.C.M. signal du méthyle en C-8 dédoublé dans le spectre de R.M.N. de 4, faible maximum dans le spectre U.V. de 4,  $\epsilon_{235m\mu} = 5230$ ). On a isolé, comme produits secondaires, des esters éthyléniques, dont le spectre I.R. correspond aux composés 5 (I.R.  $\nu_{C=CH}$  1670 et 860  $cm^{-1}$ ) et 6 (I.R.  $\nu_{CH=CH_2}$  3090, 1640, 990, 910  $cm^{-1}$ ).

2) L'oxydation chromique de l'ester 1b (qui conduit à un mélange de cétones 13-R et 13-S,  $C_{21}H_{34}O_3$ , non différenciables par leur spectre de R.M.N.). On observe que l'oxydation s'accompagne d'une migration de la double liaison  $\Delta^{8(20)}$  en  $\Delta^{8(9)}$  tétrasubstituée (pas de proton éthylénique dans le spectre de R.M.N. de l'ester cétonique 7 ; méthyles quaternaires C-4 à 8,82  $\tau$ , C-8 à 8,46  $\tau$ , C-10 à 9,25  $\tau$  ;  $COOCH_3$  à 6,39  $\tau$ ). Spectre I.R. de 7 :  $\nu_{CO}$  ester 1730  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{CO}$  cétone 1710  $cm^{-1}$ . 7 ne présente pas de conjugaison (U.V.), ce qui élimine la position 11 ; ce n'est pas une



méthylcétone (R.M.N.), ce qui élimine la position 14.

Configuration de la fonction alcool : les épimères érythro-thréo de l'hydroxy-acide 1a ont été séparés, sous forme de leurs esters méthyliques, par chromatographie sur  $\text{SiO}_2\text{-NO}_3\text{Ag}$  20 %. On a obtenu 65 % d'un épimère A (proton géminé avec OH : pic à 6,29  $\tau$ ) et 35 % d'un épimère B (proton géminé avec OH :  $\underline{d}$  à 5,86  $\tau$ ,  $J = 7$  Hz).

Nous avons cherché à déterminer la configuration relative en 12 et 13 de chacun des épimères A et B de la façon suivante. Le mélange de cétones 7 (épimères en C-13), a été réduit par  $\text{BH}_4\text{Na}$ . La règle de Cram permet de prévoir l'isomère stérique qui se forme préférentiellement : pour chacune des deux cétones, c'est un des deux isomères érythro (6).

Le spectre de R.M.N. du produit de la réduction a été comparé à celui des acides-esters A et B ; le produit brut montre une prédominance des signaux déjà indiqués pour l'isomère A, que présente sans doute également l'autre isomère de même configuration relative en 12 et 13.

A est donc sans doute l'un des isomères érythro et B l'un des isomères thréo de l'acide hydroxy-12 labdène-8(20)olique-19.

Sauf indications contraires, les spectres I.R. sont mesurés dans  $\text{CCl}_4$  (Perkin-Elmer 221 ou 257), les spectres de R.M.N. dans  $\text{CDCl}_3$  sur Varian A-60 avec  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$  comme référence interne.

Nous remercions le Professeur Ourisson pour toutes les fructueuses discussions concernant ce travail.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) S. Bory et M. Fétizon, Bull.Soc.Chim.France 570 (1961).
- (2) A. Ahond, P. Carnero et B. Gastambide, Bull.Soc.Chim.France 2310 (1963).
- (3) V.P. Arya, H. Erdtman et T. Kubota, Tetrahedron **16**, 255 (1961).
- (4) N. Narasimhachari, E. von Rudlof, Canad.J.Chem. **39**, 2572 (1961).
- (5) C.R. Enzell et R. Ryhage, Arkiv Kemi **23**, 367 (1965).
- (6) E.L. Eliel, Stereochemistry of carbon compounds, McGraw-Hill Book Co., Inc. New York 1962.