

PHOTOLYSE DES DIHYDRO-1,2-(6 β ,11 α et 11 β)-SANTONINES.

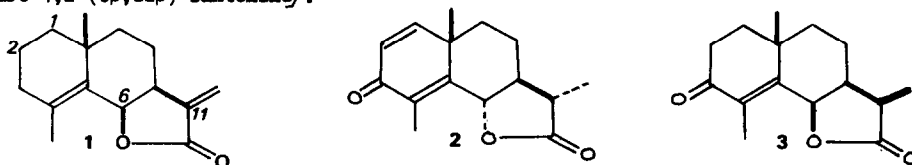
Une photosensibilisation intramoléculaire stéréospécifique.

Guido W. PEROLD et Guy OURISSON

Laboratoire Associé au C.N.R.S., Institut de Chimie, 67-Esplanade, 67-STRASBOURG -France.

(Received in France 18 August 1969; received in UK for publication 25 August 1969)

Nous avons récemment décrit l'isolement d'une lactone 1, présente dans des Hépatiques épiphytes très répandues, les Frullaines, et responsable d'accidents allergiques classiques en milieu forestier.¹ L'établissement de structure comportait notamment une corrélation avec l' α -santonine 2, par l'intermédiaire de la cétone α,β -éthylénique 3 [dihydro-1,2-(6 β ,11 β)-santonine].



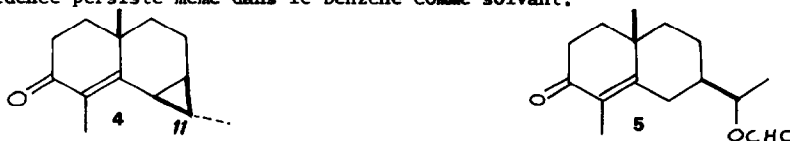
La cétone 3 est parfaitement stable à l'obscurité. Son comportement en présence de lumière est remarquable, en solution dans le benzène ou mieux à l'état solide. En quelques jours, à la lumière diffuse du laboratoire, à température ordinaire, les cristaux de cette cétone conservés dans du "Pyrex" se liquéfient peu-à-peu puis se resolidifient. Le produit obtenu est chromatographiquement homogène, et moins polaire que le produit de départ, qui finit par disparaître complètement. On obtient ainsi, par distillation ou par chromatographie suivie de cristallisation, la nor-épimaaliénone 4, dont la structure est suggérée par ses propriétés spectrales et confirmée par une réaction avec l'acide formique et par une synthèse indépendante.

Propriétés physiques de 4 : F = 92°; $[\alpha]_D^{25} = -250^\circ$ (CHCl₃); M⁺ = 204.

I.R.: 1643, 1590 cm⁻¹ (KBr). U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 275 \text{ nm}$ ($\epsilon = 18900$) $\longrightarrow \text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{C}$

R.M.N.: A 60 MHz, δ (CDCl₃): env.2,5 (2H, m), 1,86 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,07 (3H, s).

A 220 MHz, le signal dû au méthyle secondaire en C-11 est complexe (AB₃), $\delta = 1,19$. Le caractère de singulet de ce signal à $\delta = 1,17$ à 60 MHz est donc dû à une coïncidence entre les déplacements chimiques des protons du groupe méthyle en C-11 et de H-11. Cette coïncidence persiste même dans le benzène comme solvant.

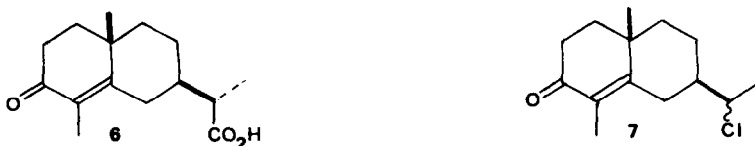


Réaction avec l'acide formique:² A froid, l'acide formique pur dissout la cétone 4 en la transformant en un formiate liquide auquel nous attribuons la structure 5.

$E_{b,0,01}$ 110°; I.R.: 1723, 1666, 1613, 1184 cm^{-1} (liqu. pur); U.V.: λ_{max}^{EtOH} 247 nm ($\epsilon = 18\ 400$);
R.M.N. : à 60 MHz, $\delta(CDCl_3)$: 8,10 (1H, s), 5,02 (1H, q, J=6), 1,77 (3H, t, J=1), 1,30
 (3H, d, J=6), 1,21 (3H, s).

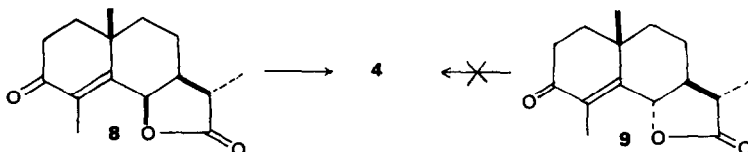
On remarquera que le signal du méthyle en C-11 est maintenant le doublet attendu d'un méthyle secondaire (d à 1,30).

Synthèse : L'acide 6, obtenu par réduction de l' α -santonine, ³ a été décarboxylé par le tétracétate de plomb en présence de chlorure de lithium ⁴ et a fourni la cétone α,β -éthylénique ϵ -chlorée 7. Cette cétone, traitée par la potasse dans le méthanol (cf. ⁵) donne la cétone 4, identifiée au produit de réaction photochimique étudié par ses caractéristiques



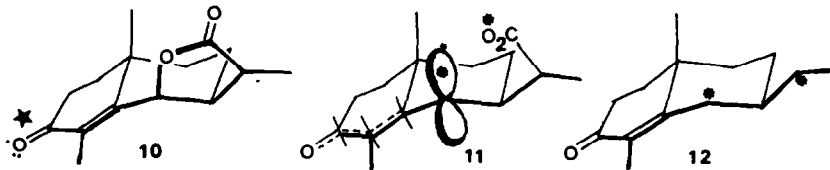
spectrales et son comportement chromatographique. Les dinitro-2,4 phénylhydrazones des deux échantillons sont identiques (feuilletés, F=196° ou aiguilles, F=212-215°; F mél., I.R., U.V.).

Stereochimie : La réaction décrite peut être réalisée également avec la dihydro-1,2-(6 β ,11 α)-santonine 8, ⁶ mais pas avec l'épimère 6 α , 9, ⁷ même avec une irradiation délibérément intense. Le produit obtenu à partir de 3 et de 8 est identique; la configuration en C-11, détruite dans l'un des intermédiaires avant la cyclisation 6:11, est donc sans importance. ⁸



Par contre, pour que la liaison C-6 / O soit rompue, il faut ici qu'elle soit quasiment perpendiculaire au plan du carbonyle conjugué, responsable de l'absorption lumineuse.

Tout se passe donc comme si l'état excité du chromophore ne pouvait transférer son énergie excédentaire à la liaison C-6 / O que moyennant un recouvrement continu d'orbitales, pour donner un premier intermédiaire tel que 11, se décarboxylant en 12. Les raisons



mécanistiques de cette remarquable stéréospécificité sont en cours d'étude.

Notons par ailleurs l'analogie entre la réaction décrite ici et la décarboxylation photochimique de la γ -butyrolactone, sensibilisée par la vapeur de mercure, qui donne notamment du cyclopropane. ⁹

Nous remercions les Sociétés Roure-Bertrand (Grasse) et Hoffmann-La Roche (Bâle) pour des subventions ayant facilité la réalisation de ce travail, le Dr. H.Friebolin (Freiburg) pour le spectre de R.M.N. à 220 MHz, et les Profs. W.Cocker (Dublin) et E.Piers (Vancouver) pour des échantillons divers.

- 1- H.Knoche, G.Ourisson, G.W.Perold, J.Foussereau et J.Maleville, Science, sous presse.
- 2- J.Streith, P.Pesnelle et G.Ourisson, Bull.Soc.Chim. France, 1963, p.518.
- 3- H.Bruderer, D.Arigoni et O.Jeger, Helv.Chim.Acta, 39, 858 (1956).
- 4- J.Kochi, J.Amer.Chem.Soc., 87, 2500 (1965).
- 5- R.B.Bates, G.Büchi, T.Matsuura et R.R.Shaffer, J.Amer.Chem.Soc., 82, 2327 (1960).
- 6- Obtenue par hydrogénation selon G.G.Sims, V.K.Honwad et L.H.Selman, Tetrahedron Letters, 1969, p.87, de la (6 β ,11 α)-santonine obtenue selon E.Piers et K.F.Cheng, Canad.J.Chem., 46, 377 (1968).
- 7- J.C.Banerji, D.H.R.Barton et R.C.Cookson, J.Chem.Soc., 1957, p.5041. Obtenue selon Sims et coll.⁶
- 8- La configuration de la cétone 4 en C-11 n'a pas encore été prouvée avec certitude; il semble probable qu'il s'agit de l'isomère 11 α indiqué, de loin moins encombré que son épimère 11 β . Ceci suppose un mécanisme analogue à celui qui est ici indiqué.
- 9- I.S.Krull et D.R.Arnold, Tetrahedron Letters, 1969, p.1247.

N.B. :

L'irradiation de la lactone 6 β 8 a été également réalisée dans un récipient en silice; elle donne alors, outre la cétone 4, des sous-produits polaires. L'épimère 6 α 9 ne donne pas de trace détectable de la cétone 4 dans ces conditions. La stéréosélectivité notée ci-dessus pour la photo-décarboxylation est donc intrinsèque à cette réaction, et non due à un effet de filtre sélectif du "Pyrex" (8: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 327 nm, 9: 311 nm, coupure du "Pyrex" vers 300 nm.).