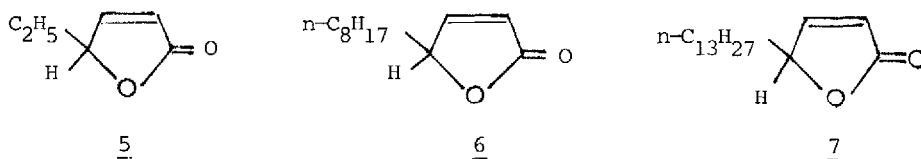




L'hydrogénation ménagée des hydroxyacides acétyléniques 2 en présence de palladium sur sulfate de baryum et de traces de quinoléine fournit les hydroxyacides éthyléniques 3 cis qui se cyclisent en milieu acide en buténolides 4. La transformation 1  $\rightarrow$  4 s'effectue avec un rendement global d'environ 70 %. Comme dans le cas des lactones saturées, il est possible d'obtenir des buténolides optiquement purs en recristallisant, une fois ou deux, selon les cas, les hydroxyacides acétyléniques 2 (2).

Nous avons choisi de préparer à titre d'exemple les composés 5, 6 et 7. Le composé 5 a été utilisé au laboratoire dans un travail devant faire l'objet



d'une publication prochaine (5). Les composés 6 et 7 ont, par ailleurs, respectivement été utilisés sous forme racémique pour préparer, la tétrahydrocéruléine (3) et l'avécianolide (4) d'une part, l'acide protolichestérinique d'autre part (6). Leurs caractéristiques physiques sont rapportées dans le tableau I (7).

Tableau I

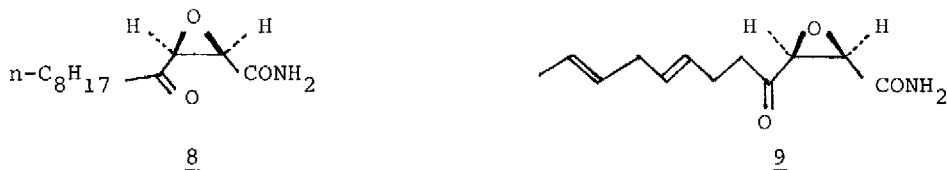
R	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	
$\text{C}_2\text{H}_5$	$[\alpha]_{546}^{25} +33,2^\circ$ (éther, c=2) p.o. 80 %	F=82° $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +14,1^\circ$ (éthanol) absolu, c=1,1)	$E_b = 77^\circ / 1 \text{ torr}$ $\alpha_{\text{D}}^{23} -95^\circ$ (liq.) l=1dm)
$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +9,35^\circ$ (diox. c=2) p.o. 89 %	F=76° $[\alpha]_{365}^{25} +11^\circ$ (diox. c=2)	$E_b = 96-98^\circ / 0,25 \text{ torr}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -69,2^\circ$ (diox. c=2)
$n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5,4^\circ$ (diox. c=2) p.o. 86 %	F=85° $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2,85^\circ$ (diox. c=2)	F=50° $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -51,7^\circ$ (diox. c=2)

p.o. pureté optique. diox. = dioxanne

L'étude des spectres R.M.N. des lactones 5, 6, 7, obtenus en présence de complexes chiraux de l'euprium révèle grâce aux signaux des atomes d'hydro-

gène vinyliques, que leur pureté optique est supérieure à 98 %.

Nous avons illustré l'intérêt pratique de la méthode que nous venons de décrire en préparant la (+) tétrahydrocérulénine 8 à partir de la lactone insaturée 6.



La (+) tétrahydrocérulénine 8, produit microbiologiquement actif, résulte de l'hydrogénation catalytique de la (+) cérulénine naturelle 9 qui présente un large spectre de propriétés biologiques. Cette dernière a particulièrement retenu l'attention en tant qu'inhibiteur de la biosynthèse des lipides et des stéroïdes (8).

La tétrahydrocérulénine a été préparée, sous deux formes énantiomères, à partir du D-xylose par Sinay (9) et à partir du D-glucose par Ohruj (10). La synthèse que nous présentons ici est donc la première qui ne fasse pas appel aux hydrates de carbone.

Nous avons repris, en série optiquement active, la synthèse décrite par Tishler et ses collaborateurs (3) en série racémique (Schéma II).

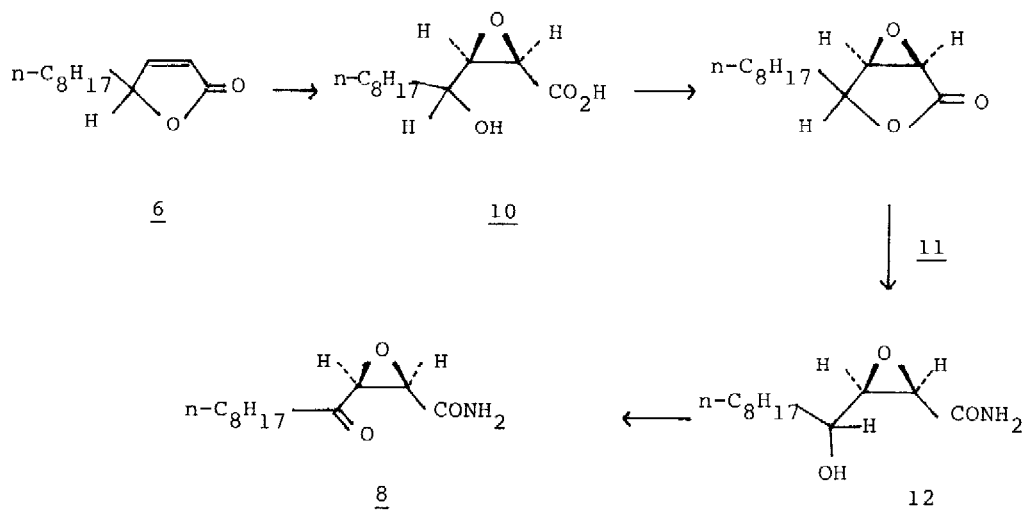


Schéma II

L'époxydation de 6 par l'hypochlorite de sodium dans la pyridine à 0° conduit à l'hydroxyacide 10 qui se cyclise, au reflux de l'hexane, en époxy-lactone 11 :  $F=32,5^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} +44,3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0,85). Litt. (9) :  $F=32,5^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} +59^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) ; (10 :  $F=30-31^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} +45,2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0,8).

La comparaison des spectres RMN, obtenus en présence de complexes chiraux de l'euporium, de l'époxylactone 11 et du dérivé racémique correspondant montre qu'elle est optiquement pure (>98 %).

Traité par l'ammoniaque dans le méthanol le composé 11 conduit à l'hydroxyamide 12  $F=103^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} +41,2$  (MeOH,  $c=0,5$ ). Litt.(9) :  $F=104^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} +12^\circ$  (MeOH,  $c=0,31 \times 10$ ) :  $F=101-102^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} +48,3^\circ$  (MeOH,  $c=0,5$ ). L'oxydation de 12 par le réactif de Collins (11) conduit à la (+) tétrahydrocérulénine 8 :  $F=90^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} +57,5^\circ$  ( $c=1$ , MeOH après 24 h). Litt.(9) :  $F=84^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} +52^\circ$  ( $c=1$ , MeOH après 24 h). (10) :  $F=86-87^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} +44,4^\circ$  ( $c=0,25$ , MeOH après 24 h). L'analyse des spectres R.M.N., obtenus dans les mêmes conditions que pour le composé 11, de (+) 8 et (-) 8 confirme que la (+) tétrahydrocérulénine que nous avons ainsi préparée est optiquement pure (12).

La méthode que nous venons de décrire peut s'appliquer à la synthèse de la cérulénine elle-même et les deux antipodes de l'éphédrine étant commerciaux, on peut obtenir à volonté les deux formes antipodales des deux antibiotiques.

Cette méthodologie doit aussi permettre la synthèse de l'avénaciolide et de l'acide protolichestérinique optiquement actives selon les voies déjà décrites en série racémique (4)(6).

#### Références et notes

- (1) J.P. Vigneron et V. Bloy, *Tetrahedron Lett.*, article précédent.
- (2) Tishler et ses collaborateurs (3) ainsi que Schlessinger (4) ont déjà décrit en série racémique, la préparation de buténolides 4 à partir d'hydroxyacides  $\alpha$ -acétyléniques 2 avec des rendements supérieurs à 90 %.
- (3) A.A. Jakubowski, F.S. Guziec et M. Tishler, *Tetrahedron Lett.*, 2399(1977).
- (4) a J.L. Hermann, M.H. Berger et R.H. Schlessinger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 7923(1973).  
b J.L. Hermann, M.H. Berger et R.H. Schlessinger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 101, 1544(1979).
- (5) J.P. Vigneron, R. Méric et M. Dhaenens, à paraître.
- (6) R.E. Damon et R.H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 1561(1976).
- (7) Les propriétés spectrales (IR, N.M.R.) et les analyses centésimales des produits décrits sont en parfait accord avec les structures attribuées.
- (8) S. Omura, *Bacteriol. Rev.*, 40, 681(1976) et les références citées dans cet article.
- (9) J.R. Pougny et P. Sinay, *Tetrahedron Lett.*, 3301(1978).
- (10) H. Ohruï et S. Emoto, *Tetrahedron Lett.*, 2095(1978).
- (11) J.C. Collins, W.W. Hess et F.J. Frank, *Tetrahedron Lett.*, 3363(1968).
- (12) Les caractéristiques spectrales de tous les produits obtenus au cours de cette synthèse correspondent à celles données par Tishler (3).

(Received in France 11 February 1980)