

SYNTHESE DU (\pm) LOLIOLIDE PAR POLYCYCLISATION
DE L'ACIDE HOMOGERANIQUE.

Francis ROUESSAC

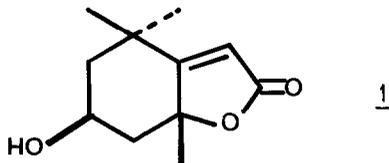
Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences,
Université du Maine, 72017 LE MANS, FRANCE.

Henri ZAMARLIK et Noupko GNONLONFOUN

Laboratoire de Chimie Organique et Biologique, Faculté des Sciences,
Université de Tours, 37200 TOURS, FRANCE.

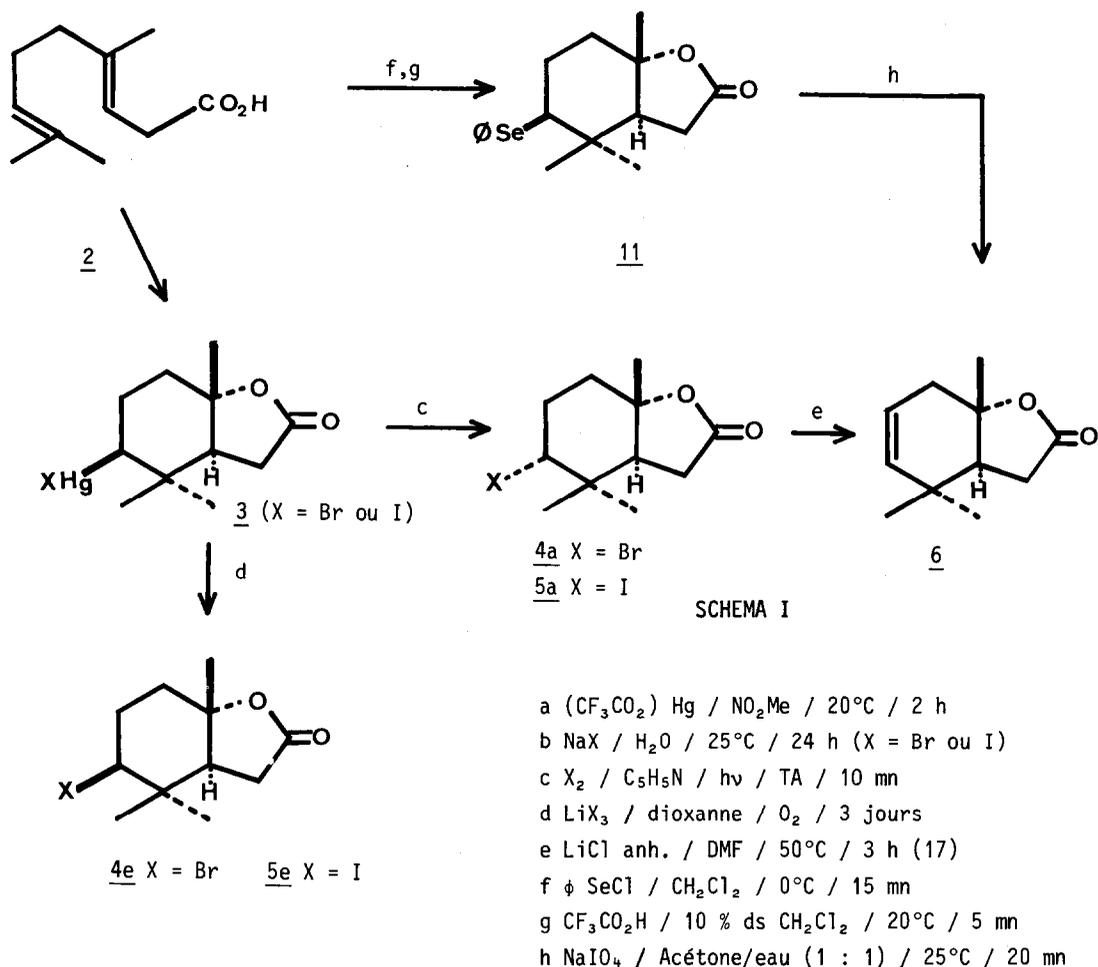
Summary : A new synthesis of (\pm) loliolide [(6S,7 aR)-6-hydroxy-4,4,7a-triméthyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2 (4H)-one] was achieved from pure homogeric acid in a stereospecific fashion. The intermediate ethylenic lactone 6 was converted to the racemate of loliolide via dihydrolololide 8 thereby providing a simple route to these compounds.

Le (-) loliolide (ou digiprolactone) 1, identifié dans divers végétaux (1,2,3) et dont la configuration absolue a été déterminée (4,5) a fait l'objet jusqu'à ce jour de trois synthèses au départ soit de la triméthyl-2,2,6 cyclohexanone (6), soit de l'isophorone (7) ou soit du β -cyclocitral (8).



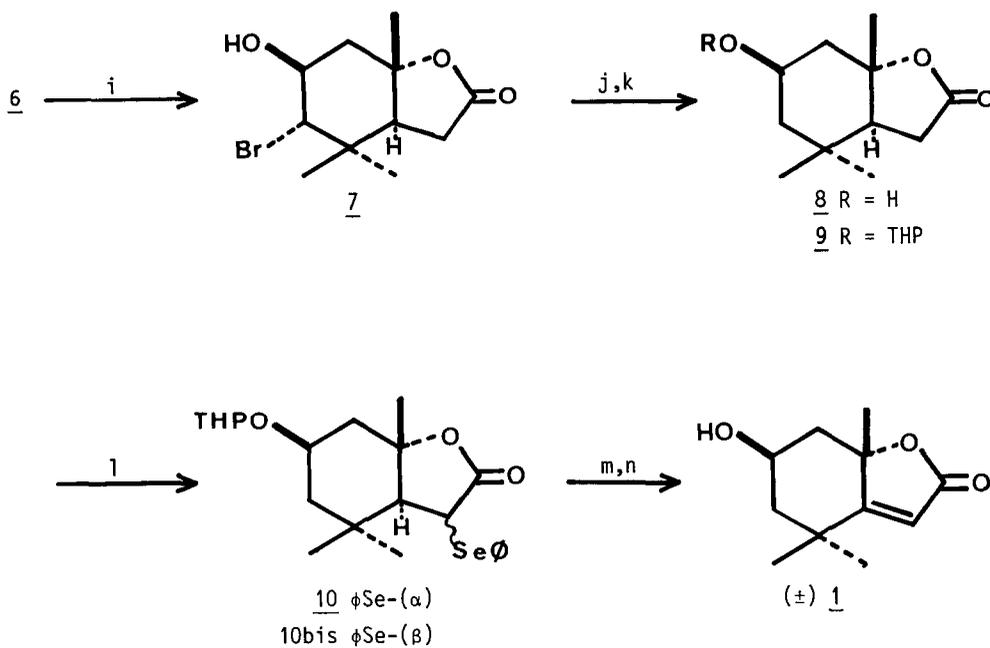
Dans cette note, nous rapportons une nouvelle synthèse totale et stéréospécifique du (\pm) loliolide qui met à profit la cyclisation électrophile de l'acide homogéranique 2 (isomère trans, pur)(9) pour obtenir dans un premier temps la lactone éthylénique 6 (schéma I) par l'intermédiaire soit des lactones halogénées 4 ou 5 soit de la séléniolactone 7 (10).

La transformation des dérivés mercuriels 3 en lactones bromées 4e et 4a a déjà été décrite (11). Par ailleurs nous avons proposé récemment une alternative à la préparation de 4e, via la bromhydrine terminale de 2 (12). Cependant le meilleur intermédiaire halogéné, en vue d'accéder par élimination à 6 est constitué par l'iodolactone axiale 5a (13) préparée de manière stéréospécifique par réaction radicalaire de l'iode, initiée sous irradiation U.V. en milieu pyridinique (Rdt global 2 \rightarrow 6 : 25 %). Alternativement la lactone séléniée 11 (10) conduit par oxydation-élimination à la même lactone 6 (13). Cette autre voie est comparable quant au rendement global en produit 6 isolé (2 \rightarrow 6 : 30 %) (14).



Le schéma II illustre la fin de la synthèse. La bromhydrine *trans* diaxiale 7 (13) obtenue par action du N-bromoacétamide ou du N-bromosuccinimide est réduite en dihydroactinidiolide 8 selon (15). Après blocage sous forme de dérivé du tétrahydropyranne 9, on fixe via l'énolate correspondant, le radical Seφ (mélange des deux isomères 10 et 10bis) qui permet par oxydation-élimination (pour un exemple comparable cf, 16) d'obtenir le loliolide sous forme de son dérivé étherifié.

Après hydrolyse acide de la fonction alcool bloquée, on extrait les produits de la réaction. Une chromatographie de ce mélange sur gel de silice (hexane/éther 1 : 1) permet de retenir les dérivés séléniés et 10bis sous forme d'oxyde et d'obtenir le loliolide avec un rendement global de 30 % à partir de 8. (\pm) 1 présente les mêmes caractéristiques que celles indiquées dans la littérature (1) (13).



SCHEMA II

i NBS (1,1 eq) / H₂O-THF / 0°C / 2 hr / (80 %)

j Ni (Raney) / TA / 4 h (\approx quant.)

k TsOH, dihydropyranne / TA / (\approx quant.)

l LDA / -78°C puis (PhSe)₂ / 2 hr
 m H₂O₂ / AcOH / H₂O / TA / 1,5 hr
 n H₃O⁺Cl⁻ / TA / 2 hr

Cette synthèse s'inscrit dans le cadre des travaux que nous avons effectués pour obtenir des lactones dont le squelette à onze atomes de carbone est commun à celui de la famille des actinidiolides naturels. Nous poursuivons l'étude actuelle en préparant des dérivés glycosidés de 1.

REFERENCES ET NOTES

1. R. HODGES et A.L. PORTE, *Tetrahedron*, 1964, 20, 1463.
2. T. WADA, *Chem. and Pharm. Bull. (Jap.)*, 1965, 13, 43.
3. La molécule de configuration stéréochimique opposée a également été découverte dans une algue brune (B.N. RAVI, P.T. MURPHY, R.O. LIDGARD, R.G. WARREN et R.J. WELLS, *Austr. J. Chem.*, 1982, 35, 171).
4. S. ISOE, S.B. HYEON, S. KATSUMURA et T. SAKAN, *Tetrahedron Letters*, 1972, 2517

5. ISOE, S. KATSUMURA, S.B. HYEON et T. SAKAN, Tetrahedron Letters, 1971, 1089
6. Z. HORII, T. YAGAMI et M. HANAKOA, Chem. Comm., 1966, 634.
7. J.N. MARX et F. SONDHEIMER, Tetrahedron, 1966, supp^t 8 part I, 1.
8. E. DEMOLE et P. ENGGIST, Helv. Chem. Acta, 1968, 51, 481.
9. P. GOSSSELIN et F. ROUESSAC, C. Rend. Acad. Sc., 1982, 295 (Ser II); 269.
10. F. ROUESSAC et H. ZAMARLIK, Tetr. Letters, 1981, 2641 et 2643.
11. T.R. HOYE et M.J. KURTH, J. Org. Chem., 1979, 44, 3461.
12. P. GOSSSELIN et F. ROUESSAC, Tetrahedron Letters, 1982, 23, 5145.
13. Spectre de RMN ¹H (CDCl₃ / TMS) :

$\underline{5a}$ δ 1,12 ; 1,16 ; 1,40 ppm (3s, 3CH₃) ; C^H_I 4,63 ppm (dd, J = 3 et 2,2 Hz). F = 127°C.
 $\underline{6}$ δ 1,05 ; 1,08 ; 1,35 ppm (3s, 3CH₃) ; 2,30 - 2,65 ppm (m, KH) ; 5,60 ppm (2H éthyl.)
 $\underline{1}$ δ 1,25 ; 1,45 ; 1,80 ppm (3s, 3CH₃) ; 4,35 (pq 1H, J ≈ 3,5 Hz, CHOH) ; 5,70 ppm (s, 1H éthyl.).
 $\underline{5a}$ IR : ν_{CO} = 1741 cm⁻¹ (film).
14. Pour une préparation de la lactone à jonction cis, correspondant à 6 cf. A. ROUESSAC, F. ROUESSAC et H. ZAMARLIK, Bull. Soc. Chim. Fr., 1981, II, 199.
15. F. SONDHEIMER et R.L. WIFE, Tetrahedron Letters, 1973, 765.
16. T.R. HOYE et M.J. KURTH, J. Org. Chem., 1978, 43, 3693.
17. E.J. COREY, M.A. TIUS et J. DAS, J. Amer. Chem. Soc., 1980, 102, 7612.

(Received in France 10 February 1983)