

## RÉGIOSÉLECTIVITÉ D'OXYDATION DE DIÈNES ET TRIÈNES HÉTÉROCYCLIQUES

A. Tixidre, J.-P. Alazard et C. Thal

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

**Summary** : Ozonolysis and oxidation of triene 2 and diene 3 are reported for an oxidative ring opening allowing the synthesis of secoiridoids precursors.

Au cours d'un travail ayant pour objectif la synthèse de l'acide élénolique 1, nous avons été conduits à étudier la réactivité du cyclopenta [c] dihydro-3,4 pyranne 2 et de sa forme masquée 3<sup>2</sup> dans le but d'ouvrir la double liaison 6-7. Cet acide 1 est un sécoiridoïde connu pour ses propriétés antivirales<sup>1a</sup> et comme précurseur de l'ajmalicine<sup>1b</sup>, alcaloïde indolique utilisé en thérapeutique cardiovasculaire.

La présente communication décrit le comportement de ces systèmes insaturés dans les réactions de scission directe de double liaison (ozonolyse) ou indirecte après cis-hydroxylation.

### Oxydation de l'éther d'énol conjugué 2 :

L'oxydation de 2 par OsO<sub>4</sub> (NMO, THF/H<sub>2</sub>O, 20°C)<sup>3</sup> donne un mélange de diols cis 4 isomères, inséparables (Rdt 50%) (MH<sup>+</sup> à m/z 243 ; IR(CHCl<sub>3</sub>) ∨ OH 3450-3500 cm<sup>-1</sup>) et fournissant les acétonides 5 (MH<sup>+</sup> à m/z 283). La fragmentation ultérieure de ces diols par le periodate de sodium suivie ou non d'un traitement par l'orthoformiate de méthyle en présence de résine Amberlite IRN 77, ne conduit à aucun composé identifiable.

L'ozonisation du triène 2, à - 78°C, dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH fournit, après réduction in situ par NaBH<sub>4</sub>, le diol bis allylique 6 (Rdt 60%)<sup>4</sup>. L'acidification des phases aqueuses alcalines donne le bislactol 8 (M<sup>+</sup> 258) ; il provient vraisemblablement du peracétal 7<sup>5</sup> intermédiaire perdant MeOH et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en milieu acide. Par ailleurs, le traitement par l'eau oxygénée en milieu alcalin du produit brut d'ozonisation ne fournit aucun produit défini.

### Oxydation de l'éther diénique 3a, forme masquée de 2 :

L'oxydation par OsO<sub>4</sub> dans les conditions précédentes fournit un mélange 1/1 de diols isomères 9 et 10 inséparables (Rdt 80%) (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> à m/z 292). L'existence de ce mélange découle de l'analyse du spectre de RMN<sup>1</sup>H à 400 MHz des acétonides correspondants 11 et 12 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> à m/z 332) ; ce mélange résulte de l'équilibration entre 3a et 3b dans les conditions de l'expérience<sup>6</sup>. L'oxydation du mélange de diols 9 et 10 par le PDC dans



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>7</sup> conduit à un mélange 1:1 des deux cétoles 13 et 14 aisément séparables (Rdt 60%)<sup>8,9</sup>.

L'ozonisation de 3a (- 78°C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH) suivie d'un piégeage par le sulfure de diméthyle<sup>10</sup> donne le bislactol 15 (70%) résultant de la coupure de la liaison 5-6. Le lactol 15a est en équilibre avec la forme ouverte dialdéhyde 15b (IR( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  C=O, 1710, 1680  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  OH 3400-3500 ; RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 9,32, H aldéhydiques, 2,6 H échangeables par  $\text{D}_2\text{O}$ ). Si le milieu brut d'ozonolyse est traité par  $\text{HC}(\text{OMe})_3$  en présence de résine Amberlite, on obtient le di-éther 16 sous forme d'un mélange d'épimères (Rdt 80%). Si ce milieu brut est traité par  $\text{NaBH}_4$ , on isole le diol 17 instable. Quant à son oxydation directe ( $\text{H}_2\text{O}_2$ -OH<sup>-</sup>), elle ne donne aucun résultat.

A partir de 15 et 17, nous avons donc recherché les réactions d'oxydation susceptibles de fournir les composés à fonction acide. Seuls les complexes PDC<sup>7</sup> et PCC<sup>11</sup> conduisent à des résultats satisfaisants ; le lactol 15, traité par le PCC sur tamis moléculaire<sup>12</sup> 3 Å, donne l'hydroxylactone 18 (Rdt 60%) sous forme d'un mélange d'épimères en 6 (MH<sup>+</sup>-18 à m/z 271 ; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  C=O, 1730,  $\nu$  OH : 3500  $\text{cm}^{-1}$ ) ; la forme ouverte n'est pas mise en évidence (absence de réactivité en présence de  $\text{CH}_2\text{N}_2$ <sup>13</sup>). Le lactol 15, traité par  $\text{CrO}_3$  (AcOH, acétone) conduit à l'hydroxylactone 18 (30%) et à la lactone 19<sup>14</sup>. Le diol 17, traité par PDC (DMF), donne la lactone 20 (Rdt 35%)<sup>15</sup> et la bislactone 21 (Rdt 25%)<sup>16</sup>.

Le triène 2 présente donc une régiosélectivité d'ouverture de la liaison 6-7 remarquable compte tenu de la présence de la fonction éther d'énol<sup>17,18</sup> ; mais il fournit des composés instables, difficilement exploitables comme intermédiaires de synthèse. Peu d'exemples de telles réactions appliquées à des éthers d'énols conjugués sont connus, semble-t-il.

En revanche, l'éther diénique 3 est un précurseur intéressant sur le plan synthétique, les produits auxquels il donne accès étant plus stables ; les conditions de son isomérisation (3a  $\rightleftharpoons$  3b) seront déterminantes pour une synthèse efficace de l'acide élénolique 1.

Les applications synthétiques de ces résultats dans la série des secoiridoïdes sont, par ailleurs, en cours d'exploration.

Remerciements : Nous remercions MM. P. Potier de l'intérêt manifesté au cours de ce travail, E. Toromanoff pour les conseils donnés en cours de réalisation et la Société Roussel-Uclaf pour une aide financière à l'un d'entre nous (A.T.).

#### Références et Notes :

- 1 a. F.A. McKellar, R.C. Kelly, E.E. Van Tamelen, C. Dorschel, J. Amer. Chem. Soc., 95, 7155 (1973).  
b. R.C. Kelly, I. Schletter, *ibid.*, 95, 7156 (1973).
2. J.-P. Alazard, J.-L. Brayer, A. Tixidre, C. Thal, à paraître.

3. (NMO = N-méthyl morpholine N-oxyde) ; V. Van Rheenen, R.C. Kelly, D.Y. Cha, *Tetrahedron Lett.*, 1973 (1976).
4. Caractéristiques de 6 : SM : 244 (M<sup>+</sup>), 212 (M-32), 75. RMN<sup>1</sup>H 80 MHz :  $\delta$  1,33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,45 (dd, 1H, H4) ;  $\sim$ 3 (massif, 2H, 2 OH échangeables) ; 3,32 3,37 (2s, 6H, 2 MeO) ; 4,0 à 4,5 (m, 5H, 2H6, 2H7, H3) ; 5,42 (m, 1H, H5) ; 6,52 (s él., 1H, H1). Diacétate SM : 328 (M<sup>+</sup>).
5. Des intermédiaires peracétaliques ont été observés au cours de l'ozonisation du phénanthrène en milieu neutre. P.S. Bailey, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 3811 (1956).
6. 3a est le produit primaire que l'on obtient. L'équilibre 3a  $\rightleftharpoons$  3b a été mis en évidence en présence de pyridine<sup>2</sup> ; ici la NMO joue sans doute un rôle identique. Pour des exemples de prototropie 1-5, voir : S. McLean, P. Haynes, *Tetrahedron*, 2313 (1965). V.A. Mironov, A.D. Fedorovich, A.A. Akhrem, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)*, 666 (1981).
7. E.J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, 399 (1979).
8. Caractéristiques de 13 : SM : 273 (MH<sup>+</sup>), 241 (MH<sup>+</sup>-32), 198 (MH<sup>+</sup>-75), 75 (100%) IR : 3400-3500 (OH), 1740 (C=O), 1660, 1450. RMN<sup>1</sup>H 400 MHz :  $\delta$  1,35 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,53 (ddd, 1H, H7'), 2,68 (ddd, J = 7,5 (H4-H3), J = 2,5 (H4-H7'), J = 2,5 (H4-H7), 1H, H4), 2,82 (dd, 1H, H7), 3,26, 3,35, 3,46 (3s, 9H, 3 OCH<sub>3</sub>), 4,01 (qd, 1H, H3), 4,36 (dd, 1H, H6), 4,56 (d, 1H, H8), 5,06 (s, 1H, H1). Calculé pour C : 57,33 ; H : 7,40 ; Trouvé : C : 57,18 ; H : 7,25.
9. Caractéristiques de 14 : SM : 273 (MH<sup>+</sup>), 241 (MH<sup>+</sup>-32), 198 (MH<sup>+</sup>-75), 75 (100%) IR : 3400-3500 (OH), 1730 (C=O), 1660, 1420. RMN<sup>1</sup>H 400 MHz :  $\delta$  1,37 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,45 (dd, J = 5,5 (H4-H8), J = 3,5 (H4-H3), 2,88-2,94 (m, 2H, 2H5), 3,25, 3,35, 3,48 (3s, 9H, 3 OCH<sub>3</sub>), 4,13 (qd, 1H, H3), 4,26 (dd, 1H, H6), 4,66 (d, 1H, H8), 5,13 (s\*, 1H, H1 ; l'irradiation de H1 entraîne une simplification de H5 ; irradiation de H5, H1 devient s).
10. J.J. Pappas, W.P. Keaveney, E. Gancher, M. Berger, *Tetrahedron Lett.*, 4273 (1966).
11. E.J. Corey, W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 2647 (1975).
12. J. Herscovici, K. Antonakis, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 561 (1980).
13. Voir pour exemples : E. Alvarez, C. Betancor, R. Freire, A. Martin, E. Suarez, *Tetrahedron Lett.*, 4335 (1981). E.J. Eisenbraun, C.E. Brown, E.L. Eliel, D.L. Harris, A. Rahman, D. Van der Helm, *J. Org. Chem.*, 46, 3302 (1981).
14. Caractéristiques de 19 : SM : 271 (MH<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) (100), 239 (271-MeOH), 75. IR : 3400-3500 (OH), 1710 (C=O), 1450, 1400. RMN<sup>1</sup>H 400 MHz :  $\delta$  1,46 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05 (t, 1H, H4), 3,1 (qd, 1H, H7), 3,29 (dd, 1H, H7), 3,38, 3,41, 3,54 (3s, 9H, 3 OCH<sub>3</sub>), 4,53 (d, 1H, H8), 4,63 (qd, 1H, H3), 5,39 (m, 1H, H6), 5,64 (t, 1H, H5).
15. Caractéristiques de 20 : SM : 273 (MH<sup>+</sup>), 241 (MH<sup>+</sup>-MeOH), 209 (241-MeOH), 75. IR : 3000-2800, 1740 (C=O), 1430. RMN<sup>1</sup>H 400 MHz :  $\delta$  1,31 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,95 (qd, 1H, H7), 3,10 (qd, 1H, H7'), 3,35, 3,37, 3,42 (3s, 9H, 3 OCH<sub>3</sub>), 4,09 (qd, 1H, H3), 4,42 (d, 1H, H8), 4,63 (qd, 1H, H6), 4,68 (s\*, 1H, H1).
16. Caractéristiques de 21 : SM : 257 (MH<sup>+</sup>), 225 (MH<sup>+</sup>-MeOH), 75. IR : 2900-3000, 1740, 1720 (C=O), 1440. RMN<sup>1</sup>H 400 MHz :  $\delta$  1,51 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,5 (t, 1H, H4), 3,27-3,35 (m, 1H, 2H7), 3,41, 3,43 (2s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 4,56 (d, 1H, H8), 4,66 (qd, 1H, H3), 4,85 (td, 1H, H6), 5,24 (qd, 1H, H6').
17. F. Effenberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 295 (1969).
18. Le dihydropyranne est ozonolysé dans des conditions réactionnelles identiques : Q.E. Thompson, *J. Org. Chem.*, 27, 4498 (1962). D. Fréhel, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.*, 50, 1783 (1972).