

SUR UNE VOIE ALTERNATIVE DE SYNTHÈSE DE LA LOGANINE

Jean Claude Caille<sup>(a)</sup>, François Bellamy<sup>(b)</sup> et Roger Guilard<sup>(a)\*</sup>

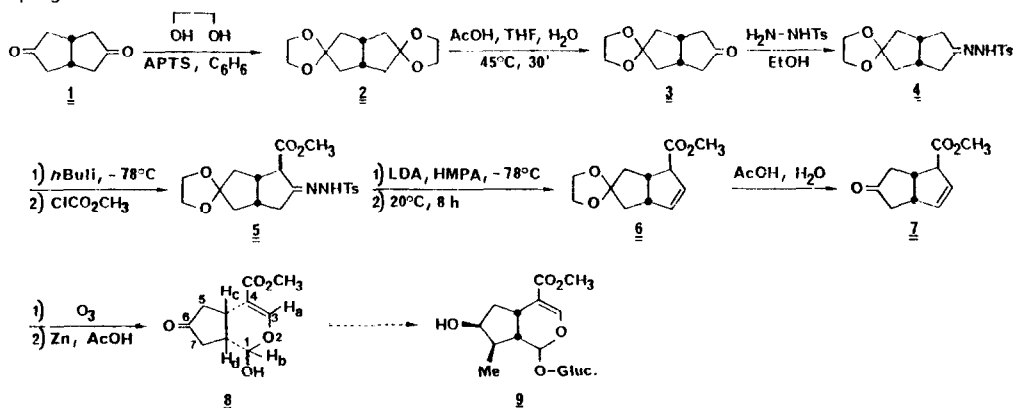
<sup>(a)</sup>Laboratoire de Synthèse et d'Electrosynthèse Organométallique associé au C.N.R.S. (LA 33),  
 Faculté des Sciences "Gabriel", 6, Bd Gabriel, 21100 Dijon, France.

<sup>(b)</sup>Laboratoires Fournier, 42, rue de Longvic, 21300 Chenove, France.

Summary : An original synthesis of a precursor of loganin is described starting from the bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione using Shapiro's reaction. The structures of the obtained derivatives are established on the basis of <sup>1</sup>H N.M.R., I.R., and mass spectral data.

En raison de leur intérêt biologique, les substances naturelles à motif cyclopentanique ont été à l'origine d'un nombre considérable de travaux. Ainsi la synthèse totale de la loganine<sup>1</sup>, de l'aglucone<sup>2</sup> et d'intermédiaires réactionnels<sup>3</sup> ont déjà fait l'objet de plusieurs publications. Dans cette note nous proposons une voie alternative de synthèse de la loganine procédant au départ de bicyclo[3,3,0]octanedione-3,7, 1, et utilisant la coupure régiosélective d'une monotosylhydrazon<sup>4</sup> dérivée de ce composé. Il convient par ailleurs de souligner que le synthon de départ est aisément préparé par condensation de l'ester diméthylique de l'acide cétoglutarique et du glyoxal puis décarboxylation acide du dérivé de condensation selon la méthode décrite par Bertz<sup>5</sup>.

La dicétone 1 traitée par l'éthylène glycol au reflux du benzène - en présence d'acide paratoluènesulfonique - conduit au bisdioxolanne 2 (F<sup>o</sup>C = 55, Rdt = 90 %). L'hydrolyse partielle de 2 dans le mélange AcOH-THF-H<sub>2</sub>O (3:1:1) pendant 30 mn à 45°C livre la cétone 3 sous forme d'une huile jaunée<sup>6</sup> qui soumise à l'action du tosylhydrazide dans l'éthanol est transformée en l'hydrazone 4 (F<sup>o</sup>C = 204-6, Rdt 2 → 4 = 56 %) ; RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, δppm/TMS, CDCl<sub>3</sub>) : 7,76 à 7,25 (2d, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 3,80 (s, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3,30 à 3,00 (m, 2H, -CHCH-), 2,41 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2,40 à 1,60 (m, 8H, méthylènes cyclopentaniques).



La déprotonation de 4 réalisée en présence de 2,8 eq de *n*-butyllithium dans le mélange THF-hexane (4:1) à -78°C suivie de la condensation de 1,8 eq de chloroformiate de méthyle conduit à l'ester méthylique 5 (F°C = 165 ; Rdt = 55 %) ; RMN : 7,76 à 7,25 (2d, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 3,82 (s, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3,58 (s, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,39 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>-), 3,30 à 3,00 (m, 2H, -CHCH-), 2,46 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2,40 à 1,60 (m, 6H, méthylènes cyclopentaniques).

La coupure régiosélective de la fonction hydrazone est effectuée par action du diisopropylamide de lithium dans le mélange THF-HMPA (10:1) à -78°C. Après retour à la température ambiante (8 h), seul l'ester β,γ-insaturé 6 est obtenu<sup>7</sup> (Rdt = 35 %) ; RMN : 5,78 à 5,68 (m, 2H, -HC=CH-), 3,90 (s, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3,68 (s, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,39 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>-), 3,10 (m, 2H, -CHCH-), 2,40 à 1,60 (m, 4H, méthylènes cyclopentaniques). La fonction carbonyle de 6 est libérée en traitant par le mélange AcOH-H<sub>2</sub>O et la cétone 7 isolée. L'ozonolyse de 7 dissous dans le chlorure de méthylène est réalisée à -60°C et l'ozonide formé est soumis à l'action du système Zn-AcOH<sup>8</sup>. Le lactol 8 formé est en fait un mélange de deux stéréoisomères épi-mères en position 1 (Rdt 6 → 8 = 50 %) ; RMN : 7,47 (2d, 1H, J = 1,5 Hz, -HC=CCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,50 (d, 1H, J = 3,0 Hz, -CHOH endo), 5,15 (d, 1H, J = 5,7 Hz, -CHOH exo), 3,73 (2s, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,26 (m, 2H, -CHCH-), 3,00 à 2,30 (m, 4H, méthylènes cyclopentaniques) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) : 1743, 1701, 1638 ; m/e M<sup>+</sup> 212 (34,7 %).

L'analyse du spectre de RMN de 8 appelle deux remarques majeures : d'une part le signal de H<sub>a</sub> sous forme d'un doublet dédoublé (J = 1,5 Hz) traduit à la fois le couplage avec le proton H<sub>c</sub> et la présence de deux stéréoisomères, d'autre part cette présence est confirmée par la morphologie des signaux de résonance du groupe méthyle (2 singulets) et des protons H<sub>b</sub> couplés avec H<sub>d</sub> (H<sub>b</sub> exo, J<sub>cis</sub> = 5,7 Hz ; H<sub>b</sub> endo, J<sub>trans</sub> = 3,0 Hz). Il convient également de noter que si le lactol 8 est préparé au départ du dioxolanne 6 le rendement de la transformation devient médiocre (20 %) sans qu'une explication rationnelle puisse être apportée.

Le lactol 8 a déjà été transformé en (±)loganine 9 par Büchi et al<sup>1a</sup>.

#### Références :

- (a) G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell et L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 540, (1973).  
(b) J. J. Partridge, N. K. Chadha et M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 532 (1973).
- (a) I. Fleming et B. W. Au-Yeung, *Tetrahedron Suppl.* n° 1, 13 (1981).  
(b) M. Demuth et K. Schaffner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 21, 820 (1982).  
(c) K. Kon et S. Isoe, *Helv. Chim. Acta*, 66, 755 (1983).  
(d) P. Callant, P. Storme, E. Van der Eycken et M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5797 (1983).  
(e) A. T. Hewson et D. T. MacPherson, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5807 (1983).
- K. Hiroi, H. Miura, K. Kotsuji et S. Sato, *Chem. Lett.*, 559 (1981).
- M. F. Lipton et R. H. Shapiro, *J. Org. Chem.*, 43, 1409 (1978).
- S. H. Bertz, C. Rihs et R. B. Woodward, *Tetrahedron*, 38, 63 (1982).
- Nous remercions le Professeur L. A. Paquette pour la communication d'un protocole expérimental non publié.
- L'obtention d'un ester β,γ-insaturé à partir de la tosylhydrazone d'un β-céto-ester a déjà été décrite : C. A. Bunnett et P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 5184 (1977).
- P. Callant, R. Ongena et M. Vandewalle, *Tetrahedron*, 37, 2085 (1981).

(Received in France 8 February 1984)