

## STRUCTURE DE L'OVATODIOLIDE, DITERPENE MACROCYCLIQUE ISOLE D'*ANISOMELES OVATA*

H. IMMER, J. POLONSKY et R. TOUBIANA

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., Gif-sur-Yvette (S. et O.)

et

HO DAC AN

82, Bui Thi Xuan, Saigon (Sud-Vietnam)

(Received 2 February 1965)

**Résumé**—Description des résultats conduisant pour l'ovatodiolide,  $C_{20}H_{34}O_4$ , composé cristallisé isolé d'*Anisomeles ovata*, à proposer la structure (I); l'ovatodiolide serait une dilactone diterpénique possédant un macrocycle à 14 atomes de carbone.

**Abstract**—Description of results leading to the proposal of structure (I) for ovatodiolide,  $C_{20}H_{34}O_4$ , a crystalline compound isolated from *Anisomeles ovata*; ovatodiolide is thus a diterpene lactone with a 14-carbon ring.

*Anisomeles ovata* est une herbe de la famille des Labiacées très répandue sur les hauts plateaux du Viet nam. L'un de nous (H. D. A.) a isolé à partir des feuilles de cette plante un composé cristallisé, F. 148–150°. La formule brute, la nature des groupements fonctionnels et quelques propriétés de ce composé, appelé ovatodiolide, ont été rapportées dans une note préliminaire.<sup>1</sup> Il a été montré notamment que l'ovatodiolide,  $C_{20}H_{34}O_4$ , est une dilactone possédant quatre doubles liaisons et un seul cycle carboné.

Dans le présent mémoire, nous exposons les résultats qui conduisent à proposer la structure (I) pour l'ovatodiolide: celui-ci serait une dilactone diterpénique possédant un macrocycle à 14 atomes de carbone.

Pour la clarté de l'exposé, nous supposons la formule (I) établie.

### Dérivés de l'ovatodiolide

C'est essentiellement l'étude comparative des dérivés de l'ovatodiolide, obtenus par des réactions d'addition sur une ou plusieurs doubles liaisons, qui a conduit à la structure (I) proposée. Deux sortes de dérivés ont été étudiés; ceux obtenus par *hydrogénation* et ceux résultant de l'*époxydation*.

(a) *Hydrogénation*. Il a été montré précédemment<sup>1</sup> que l'hydrogénation catalytique de l'ovatodiolide dans le méthanol sur  $PtO_2$  fournit trois produits cristallisés: l'*hexahydro-ovatodiolide* (III),  $C_{20}H_{30}O_4$ , l'*octahydro-ovatodiolide* (IV),  $C_{20}H_{32}O_4$  et l'acide (Va),  $C_{20}H_{34}O_4$ , produit d'hydrogénolyse d'un des groupements lactoniques. Un nouveau dérivé a pu être isolé par hydrogénation partielle sur  $Pd/CO_3Ba$ : le *dihydro-ovatodiolide* (II),  $C_{20}H_{28}O_4$ , F. 160–163°\*;  $\gamma(CO)$  1772  $cm^{-1}$ .

La réduction de l'octahydro-ovatodiolide par  $LiAlH_4$  fournit le tétrol (VIa),  $C_{20}H_{40}O_4$ <sup>1</sup> et la réduction de l'acide (Va) fournit le triol (VII),  $C_{20}H_{40}O_3$ , F. 116–120°.

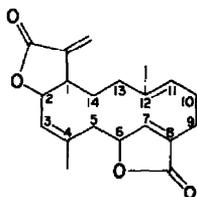
\* Les composés décrits pour la première fois dans ce travail sont suivis de leurs points de fusion.

<sup>1</sup> Ho Dac An, R. Toubiana et E. Lederer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1192 (1963).

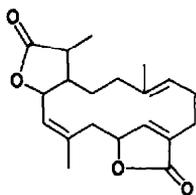
(b) *Epoxydation*. L'action de l'acide *p*-nitroperbenzoïque<sup>2</sup> sur l'ovatodiolide permet d'isoler le *mono-époxyde* (VIII),  $C_{20}H_{24}O_6$ , F. 154–155° et le *di-époxyde* (IX),  $C_{20}H_{24}O_8$ , non cristallisé.

L'hydrogénation catalytique du *mono-époxyde* (VIII) fournit l'*hexahydro-mono-époxyde* (X),  $C_{20}H_{30}O_5$ , F. 168–170°, accompagné d'une faible quantité de l'*acide* (XI),  $C_{20}H_{32}O_5$ , F. 166–169° provenant de l'hydrogénolyse d'une des fonctions lactones.

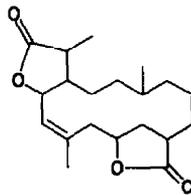
L'hydrogénation catalytique du *di-époxyde* (IX) permet de capter le *dihydro-di-époxyde* (XII),  $C_{20}H_{28}O_6$ , F. 178–180° à côté du *tétrahydro-di-époxyde* (XIII),  $C_{20}H_{28}O_8$ , 227–231°.



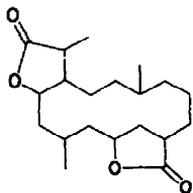
I



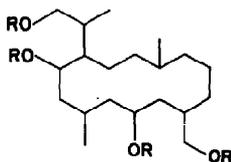
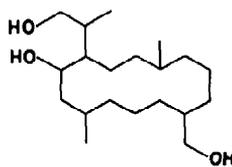
II



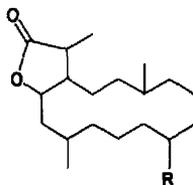
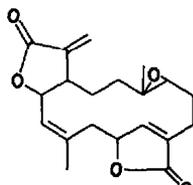
III



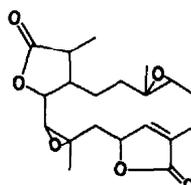
IV

VI  
a : R = H  
b : R = Ac

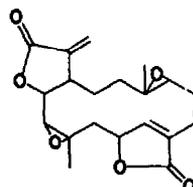
VII

V  
a : R = COOH  
b : R = OAc  
c : R = OH  
d : R = =O

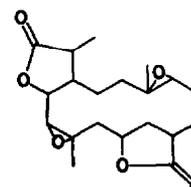
VIII



XII



IX



XIII

<sup>2</sup> M. Vilkas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1401 (1959).

*Groupements lactoniques*

Le spectre IR de l'octahydro-ovatodiolide (IV) présente une seule bande CO à  $1782\text{ cm}^{-1}$ . La position de cette bande indique que les deux lactones présentes dans l'octahydro-ovatodiolide sont des  $\gamma$ -lactones.

Sous l'action de diazométhane l'ovatodiolide donne facilement une *mono-pyrazoline* cristallisée,  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ , F.  $170\text{--}175^\circ$  (déc). Par ailleurs, les spectres UV de l'ovatodiolide, du dihydro-ovatodiolide, ainsi que ceux des dérivés (VIII, IX et XII) montrent dans la région de  $205\text{--}220\text{ m}\mu$  un maximum d'absorption dont la valeur et la longueur d'onde varient avec la concentration. A une concentration de  $32\text{ mg/l}$ , l'ovatodiolide et son dérivé dihydrogéné présentent un maximum à  $216\text{ m}\mu$ , l'extinction moléculaire du premier étant deux fois plus élevée que celle du dérivé dihydrogéné. On peut donc supposer que l'ovatodiolide possède deux  $\gamma$  lactones  $\alpha,\beta$  insaturées et que l'une des doubles liaisons a été hydrogénée dans le dihydro-ovatodiolide.

Les données de la RMN confirment cette façon de voir et apportent des précisions sur la nature des doubles liaisons en  $\alpha$  des groupements lactoniques.

Le spectre de RMN de l'ovatodiolide\* révèle la présence d'un groupe de pics (7 protons) entre  $4.7$  et  $7.1\text{ ppm}$ . Le signal à  $7.05\text{ ppm}$  (1 H) peut être attribué au proton oléfinique en  $\beta$  du CO d'une des fonctions lactoniques (*lactone A*) ( $\text{—O—CO—C=CH—}$ ).<sup>3</sup> Les deux doublets à  $6.26$  et  $5.64\text{ ppm}$  doivent être assignés

aux deux protons d'un groupement vinylidène ( $>\text{C}=\text{CH}_2$ ), dont la présence dans l'ovatodiolide a été prouvée par ozonolyse qui fournit du formaldéhyde, † caractérisé par sa dinitro-2,4 phénylhydrazone et sa réaction avec l'acide chromotropique.<sup>4</sup> La valeur du déplacement chimique des protons du vinylidène indique que celui-ci se trouve en  $\alpha$  du CO de la deuxième fonction lactone (*lactone B*).<sup>3</sup> L'allure des signaux donnés par ces protons (doublets  $^4J = 2\text{ c/s}$  et  $^4J = 1.9\text{ c/s}$ ) montre un couplage à longue distance avec un proton allylique ( $\text{—O—CO—C}=\text{CH}_2$ ).



Alors que les pics dus à ces trois protons oléfiniques sont absents dans les spectres des dérivés hydrogénés (III, IV, V), on les retrouve dans celui du diépoxyde (IX) à des valeurs de champs comparables (voir Tableau 1).

Ceci montre qu'il s'agit bien des protons portés par les doubles liaisons qui se trouvent en  $\alpha$  des groupements lactoniques, celles-ci étant peu réactives envers l'époxydation.

Comme on pouvait s'y attendre, c'est le groupement vinylidène qui a été réduit dans les dérivés dihydrogénés, c'est-à-dire, dans le *dihydro-ovatodiolide* (II) et dans le *dihydro-diépoxyde* (XII). En effet, leurs spectres de RMN ne présentent plus les deux doublets à  $6.26$  et  $5.64\text{ ppm}$  et révèlent, par contre, un méthyle supplémentaire, à savoir: un méthyle secondaire (doublet centré respectivement à  $1.32$  et  $1.42\text{ ppm}$ ).

\* Tous les spectres de RMN, mesurés à  $60\text{ Mc}$ , ont été obtenus par Mme L. Alais, que nous remercions très vivement.

Le spectre de l'ovatodiolide est reproduit dans la note préliminaire.<sup>1</sup>

† Une faible quantité d'acétone a pu être décelée parmi les produits volatils formés au cours de l'ozonolyse.

<sup>3</sup> W. Herz, H. Watanabé, M. Miyazaki et Y. Kishida, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 2601 (1962).

<sup>4</sup> Eegriwe, *Z. anal. Chem.* **22**, 110, (1957).

Nous avons vérifié, dans le cas du dihydro-ovatodiolide, l'absence de formaldéhyde parmi les produits volatils formés par ozonolyse, ce qui exclut d'ailleurs la présence éventuelle d'un deuxième groupement vinyldène dans l'ovatodiolide.

### Groupes méthyles

Le spectre de RMN de l'ovatodiolide révèle la présence de 3 pics à 1.63, 1.73 et 1.77 ppm, qui ont été primitivement attribués à trois groupes méthyles situés sur des doubles liaisons.<sup>1</sup> Or, le découplage de spins effectué sur l'ovatodiolide et sur son dérivé dihydrogéné ainsi que l'intégration des spectres de certains dérivés (voir Fig. 1) montrent qu'il s'agit seulement de *deux* groupements méthyles portés par des doubles liaisons, dont un donne un pic dédoublé en raison d'un couplage allylique ( $^4J = 2$  c/s). D'autres protons que ceux des groupes méthyles résonnent sans doute entre 1.63 et 1.77 ppm dans le spectre de l'ovatodiolide, ce qui explique l'interprétation erronée.

L'étude des dérivés d'époxydation a apporté des précisions sur la position des groupes méthyles. Dans le spectre du diépoxyde (IX) les deux méthyles donnent un singulet (6 H) dont le déplacement chimique (1.35 ppm) est en accord avec la présence de méthyle sur un carbone lié à un oxygène. Par contre, dans le spectre du monoépoxyde (VIII), on observe le déplacement d'un seul pic méthyle vers des champs plus élevés, alors que la position et l'allure du deuxième pic méthyle restent inchangées (voir Tableau 1). Ces observations montrent qu'un *groupe méthyle est porté par chacune des deux doubles liaisons non conjuguées de l'ovatodiolide*. De plus, l'allure des pics des méthyles de l'ovatodiolide, du diépoxyde (IX) et de leurs dérivés dihydrogénés (II et XII), ainsi que l'absence d'acétaldéhyde parmi les produits volatils formés par ozonolyse de l'ovatodiolide, montrent que les *deux méthyles sont portés par des carbones non liés à des hydrogènes*.

Le groupe de pics (4 protons) entre 4.6 et 5.35 ppm dans le spectre de RMN de

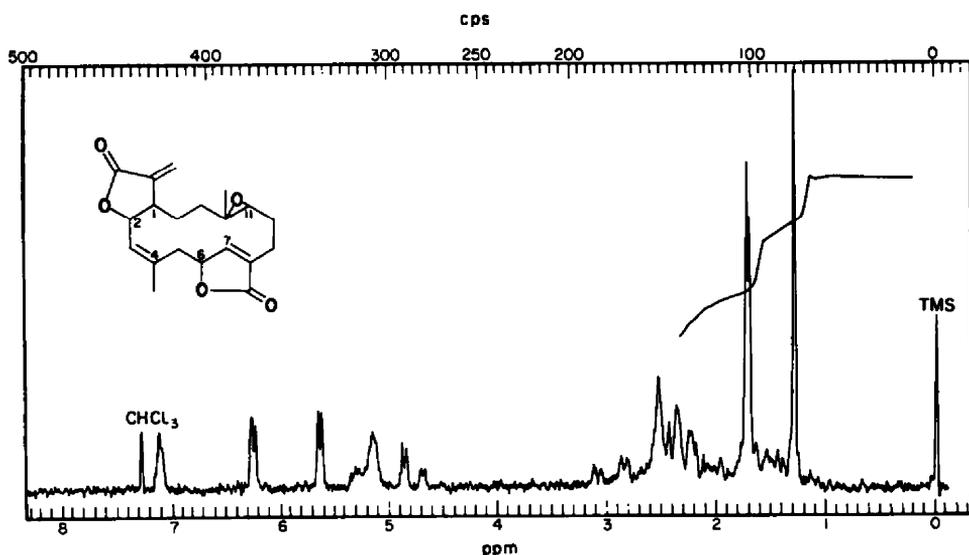


FIG. 1. Spectres de simple et double résonance magnétique nucléaire à 100 mc du dihydro-ovatodiolide (II).

l'ovatodiolide, ou dans celui du dihydro-ovatodiolide (Fig. 2) doit être attribué à deux

protons du type  $\begin{array}{c} | \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}- \\ | \end{array}$  et à deux protons situés sur des doubles liaisons non

conjuguées, comme le montrent les observations suivantes: le spectre du tétrol tétraacétylé (VIb)<sup>1</sup> révèle un multiplet (2 H) à 5.05 ppm et un doublet (4 H) ( $J = 6.5$  c/s) à 3.95 ppm, qui peuvent être attribués respectivement aux 2 protons des méthines de deux groupements  $-\text{CHOAc}-$  et aux 4 protons des méthylènes de deux groupements  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ . L'allure du pic de résonance de ces derniers 4 protons (doublet) montre que dans ce dérivé hydrogéné les deux groupements  $-\text{CH}_2\text{OAc}$  (qui proviennent de la réduction des groupements lactoniques) sont situés sur des carbones portant un *seul* hydrogène. Ceci permet de conclure à l'absence d'hydrogène en  $\alpha$  des CO des groupements lactoniques de l'ovatodiolide; la double liaison du cycle lactonique A est, par conséquent, trisubstituée (1 H en  $\beta$  du CO).

Le tétrol tétraacétylé (VIb) possédant deux groupements  $-\text{CHOAc}-$  et deux  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ , chacun des groupements lactoniques de l'ovatodiolide ne peut pas com-

porter *plus d'un* hydrogène du type  $\begin{array}{c} | \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}- \\ | \end{array}$ . Comme l'ovatodiolide ne possède

pas d'autre groupement vinyldène ( $> \text{C}=\text{CH}_2$ ) que celui conjugué à une des lactones, chacune des doubles liaisons non conjuguées peut porter, *au plus*, un hydrogène. On peut donc conclure que l'ovatodiolide comporte effectivement deux protons du type

$\begin{array}{c} | \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}- \\ | \end{array}$  et deux protons situés sur les doubles liaisons qui portent chacune un méthyle.

Pour obtenir quelque précision sur la taille du cycle carboné de l'ovatodiolide, nous avons préparé deux dérivés ayant une fonction *cétone* dans ce cycle:

Comme nous avons vu plus haut, l'hydrogénation de l'ovatodiolide, ou du mono-époxyde (VIII) sur  $\text{PtO}_2$  permet d'isoler, en faible quantité, une monolactone-mono-acide résultant de l'hydrogénéolyse d'un des groupements  $-\text{O-alkyl}$  allyliques engagés dans les fonctions lactones.\* L'acide (Va),  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4$ , obtenu par hydrogénation de l'ovatodiolide a été traité par le tétraacétate de plomb en solution benzénique.<sup>5</sup> La chromatographie du mélange réactionnel permet de séparer un mélange d'acétates isomères, dont la saponification conduit au *Nor-alcool* (Vc),  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_4$ , F. 70–97°.† Son spectre de RMN montre clairement que l'acide (Va) provient de l'hydrogénéolyse du groupement lactonique A et non de B.‡ En effet, la fréquence de résonance des groupes méthyles est la même dans les spectres de l'acide (Va) et de l'alcool (Vc), ce qui exclut la présence d'un groupement  $\text{CH}_3-\text{CHOH}-$  dans ce dernier. L'oxydation chromique du *Nor-alcool* (Vc) fournit la *Nor-cétone* (Vd),  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4$ , non cristallisée.

\* En raison de l'hydrogénéolyse d'un des groupements lactoniques, la présence d'une énol-lactone dans l'ovatodiolide avait été primitivement envisagée.<sup>1</sup>

† Bien que donnant une seule tache à la chromatographie sur couche mince, il s'agit probablement d'un mélange de deux épimères.

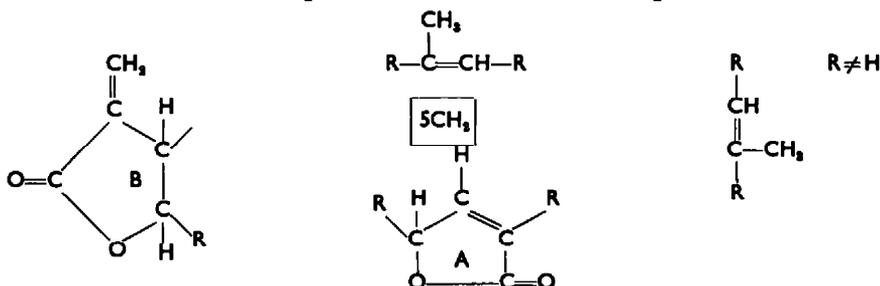
‡ La tension plus grande du cycle lactonique A explique sans doute son hydrogénéolyse préférentielle.

Son spectre de RMN ne révèle pas de pic dû à une méthyle-cétone et son spectre infrarouge révèle en plus de la bande C=O ( $\gamma$  lactone) à 1770  $\text{cm}^{-1}$  une bande C=O à 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

Le deuxième dérivé cétonique a été préparé à partir du mono-époxyde de l'ovatodiolide (VIII). L'hydrogénation catalytique de ce dernier fournit un dérivé saturé dans lequel seules les trois doubles liaisons ont été réduites. L'hexahydro-mono-époxyde (X) ainsi obtenu, dont la structure est en accord avec les données spectrales IR et de RMN, a été soumis à un réarrangement par le trifluorure de bore dans l'éther selon.<sup>6</sup> Par chromatographie du mélange réactionnel, on isole la cétone (XIVa),  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6$ , F. 147–149°. Son spectre de RMN et celui du composé (X) présentent de nombreux pics communs; on observe cependant, en accord avec la structure de la cétone (XIVa), une modification de la nature de l'un des groupes méthyles (voir Tableau 1). Son spectre IR, dépourvu de bandes OH présente en plus d'une large bande à 1770  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma$  lactones) une bande C=O à 1710  $\text{cm}^{-1}$ .

Alors que la valeur de la fréquence de vibration du carbonyle de la Norcétone (Vd) est compatible avec la présence d'un cycle à plus de 6 atomes de carbone, celle de la cétone (XIV) ne donne pas cette indication.

L'ensemble des résultats exposés conduisent à la formule partielle suivante:



Comme déjà indiqué, les deux protons du vinylidène ( $>\text{C}=\text{CH}_2$ ) sont couplés à longue distance avec un proton allylique; l'expérience de double résonance effectuée à 60 Mc sur l'ovatodiolide\* montre que ce proton résonne à 2.45 ppm. L'allure des pics de résonance des deux protons du vinylidène rendait probable la présence d'un seul proton allylique. Le découplage de spins effectué sur le dihydro-ovatodiolide (voir plus loin) prouve qu'il en est, en effet, ainsi.

Compte tenu de la nature trisubstituée du carbone en  $\alpha$  du vinylidène, la formule brute de l'ovatodiolide et les éléments structuraux définis plus haut impliquent la présence d'un cycle carboné à 14 atomes de carbone.

La présence d'un groupement isopropyle potentiel (lactone B) et de trois groupes méthyle dont un potentiel (lactone A), ainsi que la présence d'un macrocycle, laissent supposer que l'ovatodiolide serait un diterpène formé par cyclisation du géranyl-géraniol ou d'un de ses stéréoisomères, par exemple 6 selon le "type farnésol". L'ovatodiolide aurait ainsi un squelette carboné analogue à celui du cembrène<sup>7</sup> et des duvatriènes.<sup>8</sup>

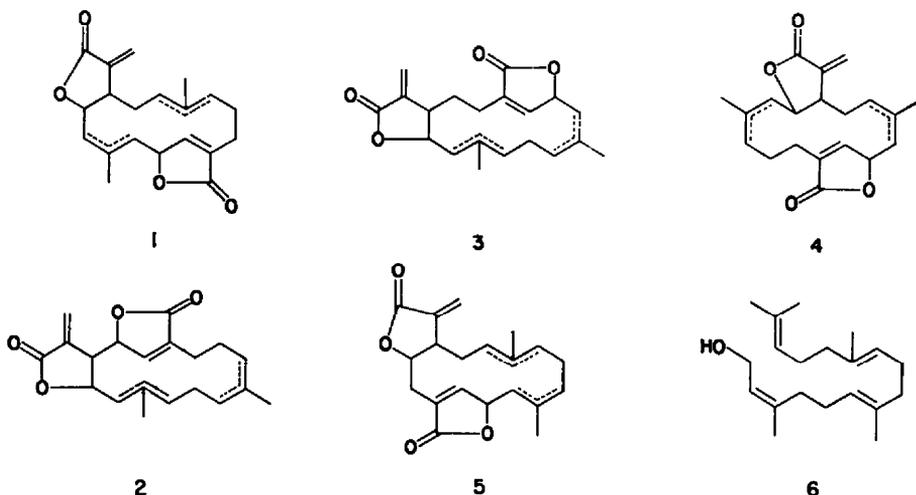
\* Nous devons cette expérience à M. J. D. McChesney du laboratoire du Professeur E. Wenkert (Bloomington, Indiana, U.S.A.); nous tenons à leur exprimer nos vifs remerciements.

<sup>6</sup> H. B. Henbest et T. I. Wrigley, *J. Chem. Soc.* 4596 (1957).

<sup>7</sup> W. G. Dauben, W. E. Thiessen et P. R. Resnik, *J. Amer. Chem. Soc.* 84, 2015 (1962).

<sup>8</sup> D. L. Roberts et R. L. Rowland, *J. Org. Chem.* 27, 3989 (1962).

En tenant compte de la règle isoprénique, les cinq formules suivantes peuvent être envisagées pour l'ovatodiolide:

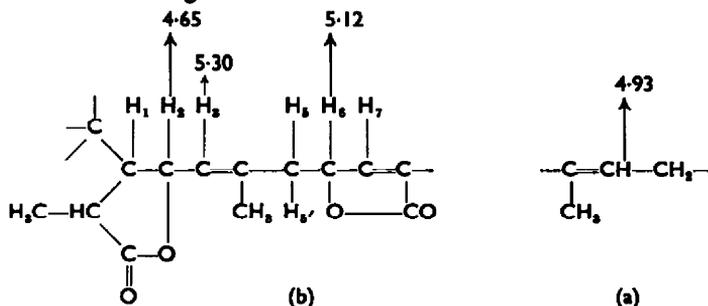


Le choix entre ces formules a été fait essentiellement grâce à une expérience de double résonance, effectuée sur le dihydro-ovatodiolide par le Dr. Melera (Varian S.A., Zürich), et confirmé par le spectre de masse d'un dérivé non cyclique de l'ovatodiolide.

*Double résonance.* Dans le spectre du dihydro-ovatodiolide, mesuré à 100 mc, (Fig. 2) les signaux de nombreux protons sont suffisamment distincts les uns des autres pour qu'ils puissent être assignés par une expérience de double résonance. C'est ainsi

que les signaux entre 4.5 et 5.5 ppm, dus aux deux protons du type  $\text{H}-\text{C}-\text{O}-$  et aux deux protons situés sur les deux doubles liaisons non conjuguées, apparaissent comme quatre multiplets distincts (d'un proton chacun) à 4.65, 4.93, 5.12 et 5.30 ppm. Le découplage de spin a permis de les identifier et de déterminer la manière dont ils sont couplés.

Les deux groupes méthyles à 1.61 et 1.72 ppm sont couplés "à longue distance" respectivement avec les deux protons résonant à 4.93 et 5.30 ppm; ceux-ci doivent donc être les deux protons oléfiniques. Après élimination des couplages avec les groupes méthyles, le signal à 4.93 ppm apparaît comme un triplet ( $J = 8.5$  c/s), alors que celui à 5.30 ppm apparaît comme un doublet élargi. Le proton qui résonne à 4.93 ppm se trouve donc en  $\alpha$  d'un méthylène et correspond au proton oléfinique du groupement (a) et celui qui absorbe à 5.30 ppm fait partie de la séquence (b), dont la présence est déduite des arguments suivants:



Comme dans le spectre de l'ovatodiolide, le signal à 7.02 ppm doit être attribué au proton oléfinique en  $\beta$  du C=O lactonique, c'est à dire au proton  $H_7$ . Le découplage de spins montre que celui-ci est couplé ( $J = 1.5$  c/s) avec un proton résonant à 5.12 ppm. Il doit donc s'agir du proton  $H_6$  et le signal à 4.65 ppm doit, par conséquent, correspondre au deuxième proton H—C—O— (proton  $H_2$ ).

Par ailleurs, le proton  $H_6$  (5.12 ppm), dont le signal apparait après élimination du couplage avec  $H_7$ , comme un triplet, est couplé d'une manière égale ( $J = 4$  c/s) avec

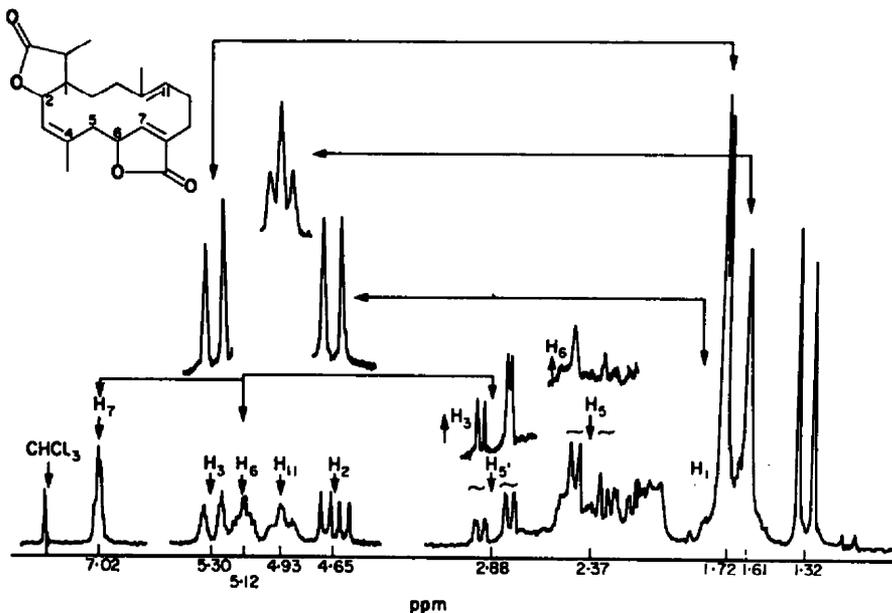


FIG. 2. Spectre de RMN du monoépoxyde (VIII).

deux protons non équivalents d'un méthylène ( $H_6$  et  $H_{5'}$ ) formant ainsi un système ABX ( $J_{AB} = 14$  c/s). Le proton A, soit  $H_{(5)}$  résonne à 2.37 ppm et le proton B, soit  $H_{(5')}$ , résonne à 2.88 ppm. Alors que le proton  $H_{(5)}$  donne un quadruplet, le signal donné par  $H_{(5')}$  apparaît comme quadruplet dédoublé en raison du couplage allylique avec le proton oléfinique qui résonne à 5.30 ppm ( $H_3$ ). La fréquence de résonance des protons  $H_{(5)}$  et  $H_{(5')}$  est compatible avec celle généralement observée pour des protons de cette nature.

Après élimination du couplage avec le groupe méthyle (1.72 ppm), le signal donné par le proton oléfinique ( $H_3$ ) apparaît comme un doublet élargi ( $J = 8.5$  c/s), indiquant ainsi que ce proton est couplé non seulement avec le proton allylique  $H_{(5')}$  mais aussi avec un proton situé sur un carbone adjacent. Il s'agit du proton  $H_2$  qui résonne à 4.65 ppm. En effet, ce dernier proton donne un quadruplet qui après irradiation d'un proton absorbant vers 1.78 ppm, en l'occurrence du proton  $H_1$ , apparaît comme un doublet avec une constante de couplage ( $J = 8.5$  c/s) *identique* à celle observée pour le doublet à 5.30 ppm ( $H_3$ ).

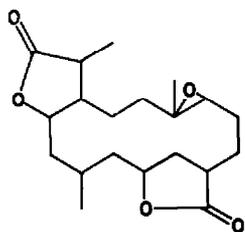
La présence du groupement (a) et de la séquence (b) ainsi établie se trouve confirmée par les spectres de RMN du mono- et diépoxyde de l'ovatodiolide. En effet,

dans le spectre de RMN du mono-époxyde (VIII) (Fig. 1), les déplacements chimiques des protons de la séquence (b) n'ont pratiquement pas subi de modification alors que l'on observe la variation attendue en ce qui concerne les protons du groupement (a). Par contre, dans le spectre du di-époxyde (IX) les pics de résonance de plusieurs protons de la séquence (b) ont également subi un déplacement vers des champs plus élevés; il s'agit notamment des protons H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> et ceux du méthyle en C<sub>(4)</sub>, comme le montre le Tableau 1.

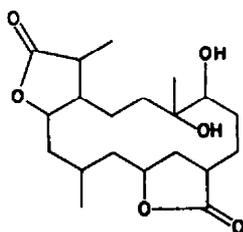
### Spectrométrie de masse

Les spectres de masse de l'ovatodiolide et de ses dérivés ne révèlent pas de fragmentation nette et de ce fait se prêtent mal à une interprétation valable. Afin d'obtenir une fragmentation plus caractéristique, nous avons tenu à préparer un dérivé "linéaire" (dépourvu du cycle carboné).

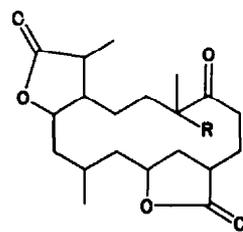
L'ouverture du cycle carboné de l'ovatodiolide conduisant au dérivé (XVI) a été réalisée de la façon suivante: Le traitement acide (ClO<sub>4</sub>H) de l'hexahydro-mono-époxyde (X) fournit un mélange réactionnel complexe dont on peut séparer le diol (XV), C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>, F. 160°. Son spectre de RMN ne montre pas de modification notable des déplacements chimiques des groupes méthyles et présente, en plus des pics caractéristiques de plusieurs protons de l'époxyde (X), un multiplet à 3.33 ppm que l'on peut attribuer au proton de l'alcool secondaire (—CH<sub>2</sub>OH).



X



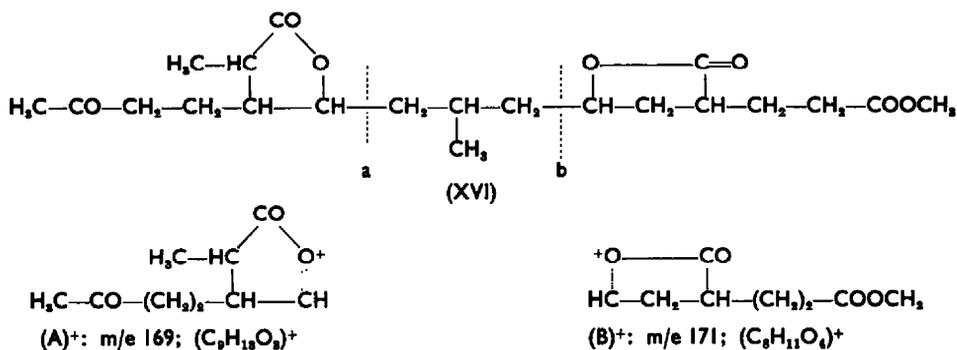
XV

XIV a: R = H  
b: R = OH

L'oxydation du diol (XV) selon Jones<sup>9</sup> fournit un mélange de produits neutre et acide. Le produit neutre est constitué par le cétole (XIVb), C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>; F. 190–195°. Le produit acide, non cristallisé, a été estérifié par le diazométhane. L'ester méthylique (XVI) C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>, purifié par chromatographie, se présente sous forme d'une huile épaisse, homogène sur chromatoplaque. La structure (XVI), attribuée à cet ester, ressort de sa formule brute, de son mode d'obtention et des données spectrales infra-rouges et de RMN. Son spectre IR ne présente pas de bande OH et montre, en plus de la bande C=O à 1770 cm<sup>-1</sup> (γ lactone), des bandes à 1738 cm<sup>-1</sup> (COCH<sub>3</sub>) et à 1722 cm<sup>-1</sup> (COOCH<sub>3</sub>); de même, son spectre de RMN révèle en plus de deux signaux de méthyles secondaires (doublets à 1 et 1.25 ppm) deux singulets à 2.17 ppm et à 3.66 ppm attribuables respectivement aux méthyles d'une méthylcétone et d'un méthyl ester.

Le spectre de masse de l'ester (XVI) révèle un pic à m/e = 396 dû à l'ion moléculaire (M)<sup>+</sup>. Les deux pics les plus importants, d'intensité comparable, se trouvent à

<sup>9</sup> K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones et B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 39 (1946).



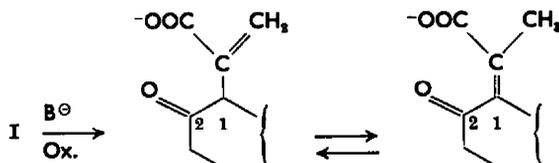
m/e = 169 et à m/e = 171. Ils peuvent être attribués respectivement aux ions (M—C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>—C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup> et (M—C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>—C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup> provenant des fragmentations en α des carbones porteurs d'oxygène (rapture en a et b): les ions formés (A<sup>+</sup> et B<sup>+</sup>) sont en effet stabilisés par le doublet électronique de l'hétéro-atome.

Seule la formule 1 peut conduire à un dérivé pouvant se fragmenter en ions ayant ces valeurs de masse.

Alors que ce résultat prouve la position du groupe méthyle en 12, il ne préjuge pas de la position de la double liaison en 11, 12 ou 13. Il est, en effet, évident que si la double liaison était en 12, 13, on obtiendrait un dérivé "linéaire" susceptible de donner des pics de même nombre d'unités de masse.

La position de la double liaison en 11, 12 est déduite des observations suivantes: l'oxydation de l'ovatodiolide par le réactif de Lemieux (MnO<sub>4</sub> K—IO<sub>4</sub>H)<sup>10</sup> fournit un mélange d'acides qui ont été estérifiés par le diazométhane. La chromatographie préparative en phase vapeur permet de séparer trois produits qui ont été identifiés à l'oxalate, au succinate et lévulinate de méthyle (ils ont été caractérisés par leur temps de rétention, leurs spectres de RMN, par le point de fusion de l'acide correspondant dans le cas du succinate et par celui de la dinitro-2,4 phénylhydrazone dans le cas du lévulinate de méthyle).

La formation de l'acide lévulinique s'explique par oxydation au niveau de C<sub>(12)</sub> et C<sub>(11)</sub>; la double liaison exocyclique a sans doute migré dans les conditions de la réaction:



Nous avons vérifié que l'oxydation du dihydro-ovatodiolide dans les mêmes conditions ne fournit pas d'acide lévulinique. L'obtention de ce dernier par oxydation de l'ovatodiolide prouve la position de la double liaison en 11, 12.

La formation de l'acide succinique s'explique aisément par oxydation au niveau de C<sub>(11)</sub> et C<sub>(8)</sub> et celle de l'acide oxalique par oxydation au niveau de C<sub>(2)</sub> et C<sub>(2)</sub>.

Comme déjà indiqué, l'ozonisation de l'ovatodiolide fournit en plus du formaldéhyde une faible quantité d'acétone. Celui-ci provient sans doute de l'ozonolyse au niveau C<sub>4</sub> et C<sub>7</sub>, suivie d'une réaction inverse d'aldolisation.

<sup>10</sup> R. U. Lemieux et E. Von Rudloff, *Canad. J. Chem.* 33, 1701 (1955).

TABLEAU I. DÉPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS DE L'OVATODIOLIDE ET DE SES DÉRIVÉS

Composés	Groupes méthyles et vinyliène										
	C <sub>(1)</sub>	C <sub>(12)</sub>	>C=CH <sub>2</sub> → CH-CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>	
			5.64	6.26							
			d; J = 1.9	d; J = 2							
Ovatodiolide (I)	1.75 d; J = 2	1.63*	5.64	6.26	†	†	2.3	2.89	†	7.05	†
Dihydro-ovatodiolide (II)	1.72 s; J = 2	1.61*			1.32 d; J = 7	4.65 q J <sub>3,1</sub> = 4.5; J <sub>3,3</sub> = 8.5	2.37	2.88	5.12 t.d.	7.02 m	4.93 t.d. J = 4.5
Hexahydro-ovatodiolide (III)	1.86 d; J = 1	0.9			1.25 d; J = 7	4.68 d J <sub>3,1</sub> = 0; J <sub>3,3</sub> = 9	2.3	2.92	≈4.6	m	
Octahydro-ovatodiolide (IV)	1.07 d; J = 6	0.88			1.23 d; J = 7	≈4.3			≈4.7	m	
Mono-époxyde (VIII)	1.71 d; J = 1	1.3	5.65	6.25	4.8 q J <sub>3,1</sub> = 3;	5.25 m J <sub>3,3</sub> = 9	2.28	2.97	5.17	7.1	†
Hexahydro-mono-époxyde (X)	1.07 d; J = 6	1.3			1.25 d; J = 6	4.25			4.63	m	†
Diol (XV)	1.03 d; J = 6	1.23			1.3	4.17			4.66	m	3.33
Cétone (XIVa)	1.05 d; J = 6	1.13			1.28 d; J = 7	4.08			4.6	m	
Diépoxyde (IX)	1.35 s	1.35	5.83	6.30	3.87 d J <sub>3,1</sub> = 0;	2.81 d J <sub>3,3</sub> = 9	†	†	5.18	7.4	†
Dihydro-diépoxyde (XII)	1.37 s	1.37			1.42 d; J = 7	3.83 q J <sub>3,1</sub> = 4; J <sub>3,3</sub> = 8.5			5.20	7.4	†
Tétrahydro-diépoxyde (XIII)	1.37 s	1.48			†	3.85 t J <sub>3,1</sub> = 8; J <sub>3,3</sub> = 8			≈4.6	m	

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm et les constantes de couplage (J) en cps.

Abréviations: s: singlet; d: doublet; t: triplet; t.d.: triplet dédoublé; q: quadruplet; q.d.: quadruplet dédoublé; m: multiplet.

\* Le signal donné par ce méthyle apparaît comme singlet élargi.

† L'assignation des pics dus à ces protons n'est pas certaine.

L'ensemble des résultats nous conduisent à proposer la structure (I)\* pour l'ovatodiolide qui serait ainsi un nouveau représentant des diterpènes macrocycliques.<sup>7,8,11</sup>

Signalons que sous l'action de l'acide formique ou *p*-toluène-sulfonique, l'ovatodiolide conduit facilement à un lactone-acide C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>. L'étude de ce produit de cyclisation ainsi que celle des autres dérivés est poursuivie.

#### PARTIE EXPERIMENTALE†

Tous les points de fusion de ce travail, pris avec l'appareil de Kofler, sont corrigés. Les spectres UV ont été mesurés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 202 et les spectres IR ont été mesurés, soit à l'aide d'un appareil "Infracord" de Perkin-Elmer, soit avec un appareil Unicam. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à l'aide d'un polarimètre électronique Roussel-Jouan.

Les spectres de RMN ont été mesurés avec un spectromètre Varian A-60 en utilisant du CDCl<sub>3</sub> comme solvant, à la fréquence de 60 Mc. Les déplacements chimiques,  $\delta$ , comptés à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence, sont exprimés en ppm.

#### *Dihydro-ovatodiolide* (II)

D'ovatodiolide (500 mg) dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol sont agités dans une atmosphère d'hydrogène en présence de 300 mg de palladium CO<sub>2</sub>Ba (5%) à température et à pression ambiantes. Au bout de 30 minutes on observe une absorption d'une mole d'hydrogène. Le produit hydrogéné est alors isolé de la manière habituelle. Après trois cristallisations dans le mélange acétone-éther isopropylique, on obtient 200 mg de cristaux, F. 160-163°,  $[\alpha]_D +26.2^\circ$  ( $c = 0.72$ ; CHCl<sub>3</sub>);  $\lambda_{\text{MAX}}^{\text{NIOH}} = 216 \mu$ ;  $\epsilon = 5.000$  (conc.: 31 mg/l):  $\gamma(\text{C}=\text{O}) 1772 \text{ cm}^{-1}$  (trouvé: C, 72.81; H, 5.4. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>; exigé: C, 72.80; H, 7.93%).

#### *Triol* (VII)

Une solution de 200 mg d'acide-lactone (Va) dans 35 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre est additionnée de 200 mg de LiAlH<sub>4</sub>. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après avoir détruit l'excès d'hydrure, on épuise le mélange réactionnel par de l'éther. On obtient 200 mg de produit qui, après recristallisation dans le mélange acétone-acétate d'éthyle fondent à 116-120°,  $[\alpha]_D -7.2^\circ$  ( $c = 0.41$ ; CHCl<sub>3</sub>). Spectre IR (nujol):  $\gamma(\text{OH}) 3300 \text{ cm}^{-1}$ . (Trouvé: C, 73.13; H, 12.33; C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>; exigé: C, 73.12; H, 12.27%).

#### *Pyrazoline de l'ovatodiolide*

On ajoute à une solution de 530 mg d'ovatodiolide dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol un excès d'une solution étherée de diazométhane. Un précipité cristallisé se forme rapidement. On obtient ainsi 330 mg de cristaux qui, après recristallisation dans le méthanol, fondent en se décomposant vers 170-175°, (trouvé C, 67.66; H, 7.49, N, 7.47; C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>; exigé: C, 68.09, H, 7.07, N, 7.56%) Spectre de masse: pic à  $m/e = 342$  qui correspond à l'ion (M-28) résultant de la perte d'une molécule d'azote.

#### *Monoépoxyde de l'ovatodiolide* (VIII)

On traite 3 g d'ovatodiolide dans 30 cm<sup>3</sup> de chloroforme par 1.85 g d'acide *p*-nitro perbenzoïque. On agite pendant 6 h à la température ambiante. La solution chloroformique est lavée à la soude à 4%, puis à l'eau. Après deux recristallisations du produit réactionnel dans un mélange benzène-éther de pétrole, on obtient 2 g de cristaux, F. 154-155°,  $[\alpha]_D -30.6^\circ$  ( $c = 1.21$ ; CHCl<sub>3</sub>);  $\lambda_{\text{MAX}}^{\text{NIOH}} = 216 \mu$ ;  $\epsilon = 12,000$  (conc.: 31 mg/l). Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\gamma(\text{C}=\text{O}) 1768 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\gamma(\text{C}=\text{C}) 1672 \text{ cm}^{-1}$ . (Trouvé: C, 69.53; H, 7.04; C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>; exigé: C, 69.75; H, 7.02%).

#### *Hydrogénation du monoépoxyde* (VIII)

De monoépoxyde (1.8 g) dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol sont agités, à température et pression ambiantes, en présence de 414 mg de PtO<sub>2</sub> préalablement réduit. Au bout de 5 h on observe une absorption de 386 cm<sup>3</sup> d'hydrogène. Après avoir éliminé le catalyseur et chassé le méthanol, on

\* Cette formule ne tient pas compte des considérations stéréochimiques qui seront rapportées ultérieurement.

† Mr. W. Graf a apporté son concours à certaines expériences.

<sup>11</sup> B. Lythgöe, H. Nakanishi et S. Uyeo, *Proc. Chem. Soc.* 301 (1964).

dissout le produit de la réaction dans du chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec une solution saturée de  $\text{CO}_2\text{HNa}$ . On isole 1.45 g de fraction neutre et 300 mg de fraction acide. Après trois cristallisations de la fraction neutre dans le méthanol, on obtient 560 mg de cristaux F. 168–170°;  $[\alpha]_D -57^\circ$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\gamma(\text{C}=\text{O})$  1770  $\text{cm}^{-1}$ . Il s'agit de l'hexahydroépoxyde (X). (Trouvé: C, 68.50; H, 8.70;  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6$ ; exigé: C, 68.54; H, 8.63%) Spectre de masse: pic moléculaire à  $m/e = 350$ .

La fraction acide est chromatographiée sur 15 g d'acide silicique; 45  $\text{cm}^3$  de chloroforme: méthanol (98:2) éluent 200 mg de produit qui, après cristallisation dans l'acétate d'éthyle fournissent 100 mg de cristaux, F. 166–169°. Il s'agit de l'époxy-lactone-acide (XI). (Trouvé: C, 68.02; H, 9.16;  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6$ ; exigé: C, 68.15; H, 9.15%) Poids moléculaire calculé: 352; trouvé par acidimétrie: 360.

#### Diépoxyde de l'ovatodiolide (IX)

On traite 600 mg d'ovatodiolide dans 12  $\text{cm}^3$  de chloroforme par 600 mg d'acide *p*-nitro perbenzoïque. On agite pendant 6 h à la température ambiante. Après traitement habituel, le produit de la réaction est chromatographié sur 45 g d'acide silicique. 130  $\text{cm}^3$  de chloroforme-méthanol (99:1) éluent 350 mg de produit qui, après cristallisation donnent le mono-époxyde (VIII) décrit ci-dessus. 140  $\text{cm}^3$  de chloroforme-méthanol (98:2) éluent 120 mg de produit amorphe donnant une seule tache à la chromatographie sur couche mince; il n'a pas été amené à cristalliser.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MOI}} = 218 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 8550$  (conc. = 40 mg/l). Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\gamma(\text{C}=\text{O})$  1770  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\gamma(\text{C}=\text{C})$  1680  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Hydrogénation du diépoxyde

De diépoxyde (IX; 500 mg) dissous dans 10  $\text{cm}^3$  de méthanol sont agités dans une atmosphère d'hydrogène en présence de 200 mg de  $\text{PtO}_2$  préalablement réduit à température et à pression ordinaires. Au bout de 3 h, on observe une consommation de 38  $\text{cm}^3$  d'hydrogène. Après traitement habituel le produit de l'hydrogénation est chromatographié sur 28 g d'acide silicique. 90  $\text{cm}^3$  de chloroforme-méthanol (98:2) éluent 270 mg de cristaux, qui, après recristallisations dans le mélange benzène-éther, fondent à 178–180°.  $[\alpha]_D -19.3^\circ$  ( $c = 0.8$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MOI}} = 218 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 6600$  (conc.: 43 mg/l). IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\gamma(\text{C}=\text{O})$  lactone 1768  $\text{cm}^{-1}$ . Il s'agit du dihydro-diépoxyde (XII). (Trouvé: C, 66.12; H, 7.32;  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_6$ ; exigé: C, 66.28; H, 7.23%)

La fraction éluee par 90  $\text{cm}^3$  de chloroforme-méthanol (97:3) recristallisée deux fois dans le benzène additionné d'éther, fournit des cristaux, F. 227–230°,  $[\alpha]_D -4.1^\circ$  ( $c = 0.85$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). Spectre IR (nujol):  $\gamma(\text{CO})$  1772  $\text{cm}^{-1}$ . Il s'agit du tétrahydro-diépoxyde (XIII). (Trouvé: C, 65.87; H, 7.74.  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_6$ ; exigé: C, 65.91; H, 7.74%)

#### Cétone (XIVa)

D'époxy-hexahydroovatodiolide (X; 200 mg) en solution dans 6  $\text{cm}^3$  de benzène anhydre sont traités par 0.3  $\text{cm}^3$  d'éthérate de  $\text{BF}_3$ . On laisse en contact 3 minutes à température ordinaire. Après traitement habituel, on obtient 180 mg d'un produit qu'on chromatographie sur 9 g d'acide silicique. 30  $\text{cm}^3$  de chloroforme-méthanol (98:2) éluent 84 mg de cristaux qui, après recristallisation dans le méthanol fondent à 147–149°;  $[\alpha]_D -44^\circ$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\gamma(\text{C}=\text{O})$  cétone 1710  $\text{cm}^{-1}$ ; lactone 1775  $\text{cm}^{-1}$ . (Trouvé: C, 68.36; H, 8.81.  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6$ ; exigé: C, 68.54; H, 8.63%)

#### Diol (XV)

A 400 mg d'hexahydroépoxyovatodiolide en solution dans 12  $\text{cm}^3$  de dioxane, on ajoute 4  $\text{cm}^3$  d'eau et quelques gouttes d'acide perchlorique à 65%. On laisse en contact une nuit à température ordinaire. Après traitement habituel on obtient 380 mg d'un produit que l'on chromatographie sur 25 g d'acide silicique. Les fractions éluees par le chloroforme-méthanol (98:2), réunies et recristallisées deux fois dans le mélange chloroforme-éther, fournissent le diol (XV) F. 160°,  $[\alpha]_D = -55.3^\circ$  ( $c = 1.03$ ;  $\text{CHCl}_3$ ); spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\gamma(\text{C}=\text{O})$  lactone: 1788  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\gamma(\text{OH})$ : 3500  $\text{cm}^{-1}$ . (Trouvé: C, 65.29; H, 8.77; C, 65.14; H, 8.72;  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$ ; exigé: C, 65.19; H, 8.75%) Spectre de masse: pic moléculaire à  $m/e = 368$ .

#### Oxydation du diol (XV)

Du diol (110 mg) en solution dans 30  $\text{cm}^3$  d'acétone sont oxydés à 0° par 0.30  $\text{cm}^3$  d'une solution standard d'acide chromique (préparé selon<sup>9</sup>). L'excès d'anhydride chromique est détruit par addition

de quelques gouttes de méthanol. On dilue avec l'eau et on extrait à l'éther. La solution étherée est lavée avec une solution saturée de  $\text{CO}_2\text{HNa}$ . On obtient 40 mg d'une *fraction acide* et 50 mg d'une *fraction neutre*.

Après cristallisation de la fraction neutre dans le méthanol, on obtient 12 mg de cristaux, F. 188–195°. Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  cétone 1720  $\text{cm}^{-1}$ , lactone 1770  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu(\text{OH})$  3500  $\text{cm}^{-1}$ . Il s'agit de l' $\alpha$ -cétol (XIVb). (Trouvé: C, 64.94; H, 8.22.  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6$ ; exigé: C, 65.55; H, 8.25%.)

La *fraction acide* est estérifiée par un excès de diazométhane et chromatographiée sur 3 g d'acide silicique. 9  $\text{cm}^3$  de chloroforme-méthanol (98:2) éluent 9 mg d'un produit se présentant sous forme d'huile et donnant une seule tache à la chromatographie sur couche mince. Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  à 1770, 1738 et 1722  $\text{cm}^{-1}$ . Spectre de RMN: 2 doublets centrés à 1 et à 1.25 ppm (2 méthyles secondaires), singulet à 2.17 ppm ( $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) et à 3.66 ppm ( $-\text{COOCH}_3$ ). Spectre de masse: pic moléculaire à  $m/e$ : 396. Il s'agit de l'*ester* (XVI). (Trouvé: C, 63.14; H, 8.00;  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_7$ ; exigé: C, 63.61; H, 8.14%.)

#### Nor-alcool (Vc)

Une solution de 570 mg d'acide-lactone (Va) dans 45  $\text{cm}^3$  de benzène anhydre est additionnée de 3 g de tétraacétate de Pb. On agite et on chauffe à reflux pendant 48 h. On ajoute de l'éther et la solution est ensuite lavée avec du  $\text{CO}_2\text{Na}_2\cdot 2\text{N}$ . On obtient ainsi 570 mg de produit que l'on chromatographie sur 18 g d'alumine. Les mélanges éther de pétrole benzène et benzène éluent 400 mg de produit, homogène à la chromatographie sur couche mince. (Spectre IR: bandes à 1778, 1740 et 1270  $\text{cm}^{-1}$ .) Ce dernier est alors traité par 30  $\text{cm}^3$  de potasse méthanolique N. On laisse en contact à la température ambiante pendant 20 heures. Après traitement habituel, on obtient 350 mg de substance qui sont chromatographiés sur 11 g d'alumine; 30  $\text{cm}^3$  de benzène éther (1:1) éluent 110 mg de produit qui sont cristallisés dans le mélange acétone-éther isopropylique éther de pétrole. On obtient des cristaux F. 70–87° (le point de fusion n'a pas changé par des cristallisations répétées);  $[\alpha]_D^{20} +19.4^\circ$  ( $c = 0.56$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu(\text{OH})$  3530  $\text{cm}^{-1}$  et  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1768  $\text{cm}^{-1}$ ; (Trouvé: C, 73.39; H, 11.06;  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ ; exigé: C, 73.50; H, 11.04%.)

#### Nor-cétone (Vd)

De Nor-alcool (Vc; 45 mg) en solution dans 2.5  $\text{cm}^3$  d'acétone sont oxydés à 0° par 0.1  $\text{cm}^3$  d'une solution standard d'acide chromique. L'excès d'anhydride chromique est détruit par addition de quelques gouttes de méthanol. On dilue ensuite avec l'eau et on extrait l'éther. On isole 40 mg de substance neutre qui sont chromatographiés sur 1.5 g d'alumine. Les mélanges éther de pétrole-benzène éluent 30 mg d'un produit se présentant sous forme d'une huile, homogène à la chromatographie sur couche mince.  $[\alpha]_D^{20} = -6.1^\circ$  ( $c = 0.48$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu(\text{C}=\text{O})$  cétone: 1700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu(\text{C}=\text{O})$  lactone: 1770  $\text{cm}^{-1}$ . (Trouvé: C, 74.69; H, 10.70;  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ; exigé: C, 73.98; H, 10.46%.) Spectre de masse: pic moléculaire à  $m/e = 308$ .

#### Ozonisation de l'ovatodiolide

D'ovatodiolide (300 mg) dissous dans 5  $\text{cm}^3$  d'acide acétique glacial et refroidis dans un bain de glace, sont soumis à l'action d'un courant d'oxygène ozonisé pendant 3 h. On ajoute alors de l'eau glacée et on décompose l'ozonide par chauffage au bain-marie; les produits volatils sont entraînés dès leur formation par un courant d'azote et recueillis dans une solution aqueuse de sulfate de dinitro-2,4 phénylhydrazine. Cette solution laisse déposer après quelques heures un précipité cristallin. Par recristallisation dans le benzène, on obtient des aiguilles jaunes F. 127° qui ne donnent pas d'abaissement de point de fusion avec un échantillon authentique de dinitro-2,4 phényl hydrazone de l'acétone et dont les  $R_f$  en chromatographie circulaire sur papier sont identiques.

Le mélange réactionnel est ensuite entraîné à la vapeur d'eau; les premières fractions entraînées donnent une coloration violette avec l'acide chromotrope;<sup>4</sup> additionnées de dinitro-2,4 phénylhydrazine, elles fournissent des cristaux de dinitro-2,4 phénylhydrazone de formaldéhyde. Après recristallisation dans le benzène, ces cristaux fondent à F. 165–167°; ils ne donnent pas d'abaissement de point de fusion avec un échantillon authentique et ils ont le même  $R_f$  en chromatographie circulaire sur papier.

Les dinitro-phénylhydrazones de l'acétone et du formaldéhyde ont été isolées dans la proportion de 1:3.

*Oxydation de l'ovatodiolide par MnO<sub>4</sub>K—IO<sub>4</sub>H*

D'ovatodiolide (2 g) sont mis en suspension dans une solution aqueuse de carbonate de potassium à 0.56%. On y ajoute une solution de 35 g de métaperiodate de sodium et de 1.25 g de permanganate de potassium dans 250 cm<sup>3</sup> d'eau. La suspension est abandonnée à la température ambiante et agitée pendant 18 h. Après acidification avec de l'acide sulfurique N et décoloration à l'aide de bisulfite, la solution est extraite en continu avec de l'éther.

L'huile obtenue, 900 mg, estérifiée par un excès de diazométhane, est analysée par chromatographie en phase vapeur sur une colonne de célite N° 535 (60 à 80 mesh), imprégnée de 30% de silicone gum rubber SE 30. Nous avons utilisé un appareil de détection par ionisation de flamme (Chromagaz CGI, fabriqué par la Maison Profit).\*

Le chromatogramme obtenu montre 3 pics dont les temps de rétention (3'20", 5.5' et 6.5') correspondent à ceux de l'oxalate, du lévulinate et du succinate de méthyle, que l'on a chromatographiés dans les mêmes conditions. On recueille à la sortie de la colonne les produits correspondants à ces trois pics.

Le deuxième produit a été identifié au *lévulinate de méthyle*: son spectre de RMN est rigoureusement identique à celui d'un échantillon authentique. De plus, il donne un dinitro-2,4 phénylhydrazone, qui, après deux cristallisations dans le benzène méthanol, fond à 140-141°;<sup>13</sup> son point de fusion n'est pas abaissé en mélange avec un échantillon authentique et leur *R<sub>f</sub>* sur couche mince sont identiques.

Le troisième produit a un spectre de RMN identique à celui du succinate de méthyle et le point de fusion de l'acide correspondant ne donne pas d'abaissement en mélange avec un échantillon authentique.

Nous remercions vivement Monsieur Lederer de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Nous adressons nos vifs remerciements au Dr. A. Melera (Varian, S.A., Zürich), pour l'expérience de double résonance et pour son interprétation.

Nous tenons à remercier M. A. Gaudemer pour l'interprétation des spectres de RMN et M. H. E. Audier pour celle des spectres de masse.

L'un de nous (H. I.) remercie le Fonds National Suisse pour une bourse.

\* Nous remercions vivement Monsieur D. Mercier de nous avoir aidés de ses conseils.

<sup>13</sup> *Dictionary of Organic Compounds* Vol. III; p. 178. Eyre et Spottiswoode, London (1953).