

ETUDE DES CONSTITUANTS DES FRUITS D'*UVARIA CATOCARPA* (ANNONACEE)

STRUCTURE DU SENEPOXYDE ET DU SENEOL

R. HOLLANDS,* D. BECHER,* A. GAUDEMER et J. POLONSKY
avec la collaboration technique de N. RICROCH

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91-Gif-sur-Yvette, France

(Received in Belgium 3 June 1967; accepted for publication 23 July 1967)

Résumé—Deux composés cristallisés appelés *senépoxyde* et *senéol*, ont été isolés des fruits d'*Uvaria catocarpa* (Annonacée). Les résultats obtenus montrent que le *senépoxyde*, $C_{18}H_{18}O_7$, $F = 85^\circ$ est le (1S, 2S, 3R, 6S)-benzoyloxyméthyle-1 diacétoxy-2,3 époxy-1,6 cyclohexène-4 (structure 1) et que le *senéol*, $C_{19}H_{22}O_8$, $F = 114^\circ$, constituant mineur, est le (1S, 2S, 3R, 6R)-benzoyloxyméthyle-1 hydroxy-1 diacétoxy-2,3 méthoxy-6 cyclohexène-4 (structure 2).

Abstract—Two crystalline compounds, called *senepoxyde* and *seneol* have been isolated from *Uvaria catocarpa* (Annonacea). Evidence is presented which shows that *senepoxyde*, $C_{18}H_{18}O_7$, $F = 85^\circ$ has the structure 1 (1S, 2S, 3R, 6S)1-benzoyloxymethyl-2,3-diacetoxy-1,6-epoxy-cyclohex-4-ene and that *seneol*, $C_{19}H_{22}O_8$, $F = 114^\circ$, a minor constituent, has the structure 2 (1S, 2S, 3R, 6R) 1-benzoyloxymethyl-1-hydroxy-2,3-diacetoxy-6-methoxy-cyclohex-4-ene.

Uvaria catocarpa (Diels) de la famille des Annonacées, est une liane, assez répandue sur les hauts plateaux de Madagascar. Les fruits de cette espèce, communément appelée *Senasena* sont utilisés en médecine empirique, en particulier en médecine infantile. En France, entre 1930 et 1940, l'extrait de ces fruits a fait l'objet d'une spécialité pharmaceutique ("Vin de Frileuse") recommandée comme tonique.

La seule étude chimique, très élémentaire, qui ait été consacrée aux fruits de *Senasena*, a été publiée en 1929.¹

Grâce à l'amabilité du Dr. P. Boiteau et de l'Institut Malgache de Recherches Appliquées nous avons pu disposer d'un lot de fruits d'*Uvaria catocarpa*. L'étude de leurs constituants nous a permis d'isoler deux composés cristallisés que nous proposons d'appeler *senépoxyde* et *senéol*. Le présent mémoire expose les résultats qui conduisent à leur attribuer respectivement les structures 1 et 2.

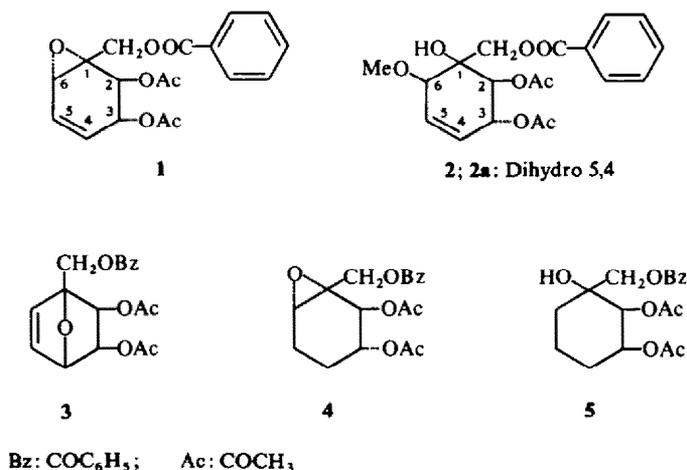
Pour la clarté de l'exposé, nous supposerons ces structures établies.

Les fruits grossièrement broyés sont dégraissés par percolation à l'éther de pétrole, puis extraits par l'alcool. La chromatographie sur acide silicique de l'huile épaisse ainsi obtenue, permet d'isoler le *senépoxyde* et le *senéol* dans les proportions de 9 à 1.

I. *Senepoxyde*

Après cristallisation dans le méthanol, le *senépoxyde* se présente sous forme d'aiguilles $F = 85^\circ$, $[\alpha]_D = -197^\circ$ ($CHCl_3$). Le *senépoxyde* est un composé neutre, soluble dans la plupart de solvants organiques.

* Adresse actuelle de R. Hollands: Department of Biochemistry, Yale University, New-Haven, Connecticut, USA; de D. Becher: Farbenfabriken Bayer A.G. D-509 Leverkusen-Wiesdorf, DBR.



Groupements fonctionnels

A. La présence d'un groupement benzyloxy et de deux groupements acétoxy découle des faits suivants: Le spectre IR (CCl₄) du senépoxyde, dépourvu de bandes OH, montre une large bande à 1750 cm⁻¹ (C=O) et une faible bande à 1600 cm⁻¹ (C=C).

L'absorption UV du senépoxyde ($\lambda_{\max} = 230 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 14,000$ et $\lambda_{\max} = 275 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 1100$) et l'isolement de l'acide benzoïque par hydrolyse alcaline indiquent la présence d'une fonction ester benzoïque. Le spectre de RMN (Fig. 1) confirme la présence de cette fonction (2 multiplets de 3 et de 2 protons centrés respectivement à 7.5 et 8.0 ppm) et il révèle deux pics de groupements acétoxy (à 2.06 et 2.08 ppm).

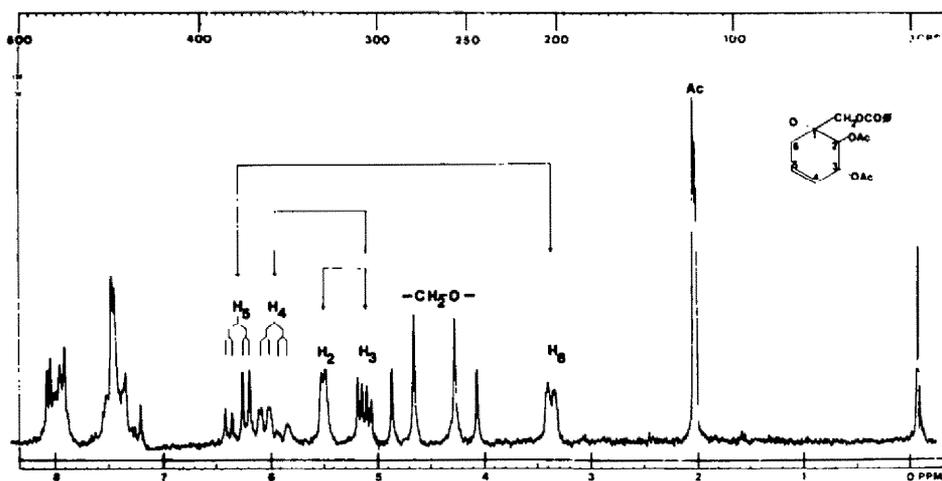


FIG. 1. Spectre de RMN du Senépoxyde 1.

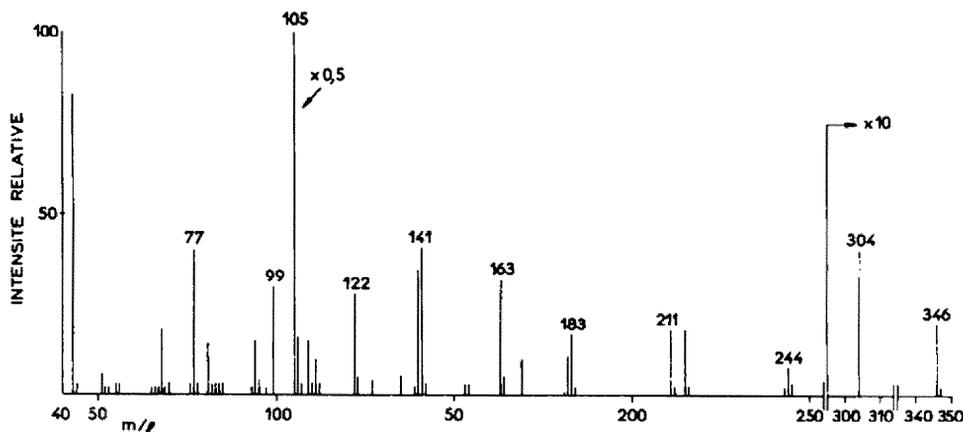
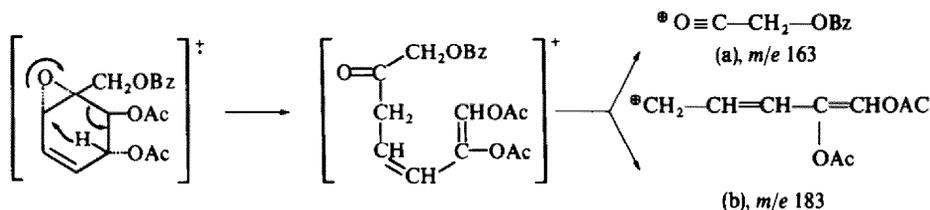


FIG. 2. Spectre de masse du Senépoxyde 1.

Les données de la spectrométrie de masse apportent une preuve supplémentaire à la présence de ces trois groupements. Le spectre de masse du senépoxyde (Fig. 2) montre, en effet, en plus de l'ion moléculaire à m/e 346, des pics à m/e 304 ($M^+ - 42$) et m/e 244 ($M^+ - 42 - 60$), en accord avec la présence de deux groupements acétoxy. Le pic de base à m/e 105 accompagné des pics à m/e 122 et m/e 77, attribuables respectivement aux ions $C_6H_5C \equiv O^{\oplus}$, $[C_6H_5COOH]^{\oplus}$ et $[C_6H_5]^{\oplus}$, proviennent manifestement de la fonction ester benzoïque. Il s'agit d'un benzoate d'un alcool primaire, comme le montre la présence d'un pic à m/e 211 ($M^+ - C_6H_5CO_2CH_2$). Les pics à m/e 163 et m/e 183 peuvent être assignés aux ions (a) et (b) dont la formation peut être schématisée de la façon suivante :



Des pics à m/e 141 et m/e 99 correspondant à la perte d'une et de deux molécules de cétène à partir de l'ion (b) sont également présents.

Le senépoxyde et tous ses dérivés montrent en RMN, entre 3.5 et 5 ppm, un signal de 2 H (système AB ou A_2) attribuable aux deux protons du groupement $-CH_2-O-Bz$ lié à un carbone tétrasubstitué. Le spectre du senépoxyde (Fig. 1) montre les deux doublets de ce système AB centrés à 4.23 et 4.82 ppm ($J_{AB} = 12.3$ c/s). On observe, en outre, à 3.44 ppm un doublet d'un proton (type $-CH-O-$) et, entre 5 et 6 ppm, des signaux complexes de 4 protons (protons vinyliques et protons du type $-CHOAc-$).

B. La présence d'une double liaison et d'un groupement époxyde en α de celle-ci ressort des réactions suivantes: A l'hydrogénation catalytique en présence de Pd/C

le sénépoxyde absorbe entre 1 et 2 molécules d'hydrogène. Le produit de la réaction est un mélange de deux substances: le *dihydrosenépoxyde 4* et le dérivé *tétrahydro-géné 5*.

(a) *Dihydrosenépoxyde 4*: $C_{18}H_{20}O_7$; $F = 69-70^\circ$. Son spectre UV présente encore les maximums à 230 $m\mu$ et à 270 $m\mu$ et son spectre IR diffère essentiellement de celui du sénépoxyde par la plus faible intensité de la bande à 1600 cm^{-1} .

L'examen comparatif des spectres de RMN du sénépoxyde **1** (Fig. 1) et du dihydrosenépoxyde **4** montre clairement qu'une double liaison disubstituée a été hydrogénée dans ce dernier composé. Le spectre du dihydrosenépoxyde montre, en effet, l'apparition vers 1.90 ppm de signaux de 4 protons alors que les deux quadruplets (2 H) présents dans le spectre du sénépoxyde à 6.02 ppm et 6.36 ppm ont disparu.

Ces derniers signaux peuvent de ce fait être attribués à des protons vinyliques et les pics de résonance à 5.57 ppm et 5.17 ppm (Fig. 1) sont donc dus à des protons du type —CHOAc. On les trouve dans le spectre du dihydrosenépoxyde respectivement à 5.46 ppm et 4.49 ppm. Des expériences de découplage effectuées sur ces deux substances ont montré que ces protons étaient couplés l'un avec l'autre (voir plus loin). Le sénépoxyde possède donc un *groupement α -glycol bi-secondaire, diacétylé*.

(b) *Dérivé tétrahydro-géné 5*: $C_{18}H_{22}O_7$. Dans ce composé, qui n'a pas été amené à cristalliser, il y a eu, en plus de l'hydrogénation de la double liaison, hydrogénolyse d'un groupement époxyde allylique. Ceci ressort des arguments suivants: ce dérivé présente toujours la même absorption UV mais son spectre IR est caractérisé par l'apparition de bandes OH. De plus, on constate la disparition dans le spectre de RMN de ce composé non seulement des signaux des protons vinyliques mais également du signal (1 H) à 3.44 ppm (proton du type —CH—O—).

Le dihydrosenépoxyde **4** est récupéré inchangé après un essai d'hydrogénation dans les conditions employées précédemment; on peut en déduire que l'hydrogénation du groupement époxyde est due à sa position allylique dans le sénépoxyde.

L'hydroxyle formé au cours de cette hydrogénolyse n'est pas acétylable dans les conditions usuelles, ce qui indique sa nature tertiaire. La séquence —CH=CH—CH...C— se trouve ainsi établie.



La formule brute et les éléments structuraux ainsi définis impliquent la présence d'un seul cycle carboné dans le sénépoxyde, celui d'un cyclohexène, et l'ensemble des résultats est en accord avec la formule **1** (à la stéréochimie près) et éventuellement avec la formule **3**.

L'action de divers réactifs conduit à l'ouverture de l'époxyde. C'est ainsi que le traitement à froid du sénépoxyde par l'acide chlorhydrique dilué conduit à la chlorhydrine **18** (p. 1642) $C_{18}H_{19}O_7Cl$, $F = 106-107^\circ$. Celle-ci est récupérée inchangée après un essai d'acétylation montrant ainsi que l'OH et le chlore sont liés respectivement en C-1 et C-6; la position de ces groupements se trouve confirmée par les données de la RMN (Tableau 1). De même, le traitement du sénépoxyde par SO_4H_2 dilué et celui par BF_3 conduisent respectivement aux diols **20** et **25** comme on le verra p. 1642. L'époxyde peut aussi être facilement réduit par $LiAlH_4$ (voir ci-dessous).

L'ouverture aisée de l'époxyde montre qu'il s'agit bien d'un époxyde 1,2 et elle exclut par conséquent la formule éventuelle **3**.

TABLEAU I. DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS DU SENEPOXYDE ET DE SES DERIVES

Composés	H ₁	J _{3,3}	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	—CH ₂ —O—
Senépoxyde I	5.57 d	2.5	5.17 q J _{3,4} = 5	6.02 q J _{4,5} = 9.9	6.36 q J _{5,6} = 3.7	3.44 d	4.23 q 4.82 J = 12.25
Senéol	5.29 d	8	5.66	5.84 J _{4,5} = 10.2	5.70	4.08 m	4.52 q 4.75 J = 13
2a	5.10 m		5.10 m			3.38 q	4.61 s
4	5.46 d, d	8.5	4.49 q J _{4,5} = 8.5	1.80 m	2.10 m	3.30 m	4.08 q 4.69 J = 12.25
5	5.03 m			≈ 1.58	≈ 1.58	≈ 1.58	4.40 s
6a	3.65 d	7.5	4.05 m	5.62 m	5.62 m	2.19 m J _{6,6} = 17.5	3.43 q 3.69 J = 12
6b	5.24 d	6.2	5.35 m	5.84 m J _{4,5} = 9.8	5.64 m	2.37 m J _{6,6} = 17.8	4.01 q 4.35 J = 12
*8a	3.35 d	9.5	3.55 m				3.50 q 3.67 J = 12.5
8b	4.98 m		4.98 m				4.08 q 4.34 J = 12.25
*9a							3.6 s
9b	4.85 m						3.94 q 4.28 J = 11.5

9c	3-69 m						4-02 q	4-27 J = 10-25
18	5-28 d	8	5-68 m	5-80 m	5-80 m	4-77 m	4-49 q	4-80 J = 12-25
19	5-12 d	6	4-27 m	5-83 m	5-83 m	4-60 m	4-60 s	
20	5-32 d	8-5	≈5-75 m	≈5-75 m	≈5-75 m	4-53 m	4-67 s	
21	≈5-10 m		≈5-10 m			3-80 q	4-50 q	4-75 J = 12
22	5-57 d	8-3	5-95 d, t J _{3,4} = 2-0	6-82 q J _{4,5} = 10-0	6-28 q		4-62 s	
23	5-33 m		5-33 m	≈2-10	≈2-85		4-60 q	4-90 J = 12-0
†24	3-57 d	7-5	4-15 m	5-63 s	5-63 s	4-15 m	3-84 s	
25	5-50 m		5-50 m	5-80 m	5-80 m J _{5,6} = 3-5	4-45 d	4-55 s	
26	5-62 d, d	4-5	5-70 t, d J _{3,4} = 3-25	6-90 q, d J _{4,5} = 10-25	6-30 q, d		4-64 s	
27	5-52 d	4-5	5-21	≈2-25	≈2-85		4-56 q	4-98 J = 11-5

Abbreviations: s = singulet; d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; m = multiplet; d,d = doublet dédoublé; t,d = triplet dédoublé; q,d = quadruplet dédoublé.
 * Solvant: D₂O; † Solvant: CD₃OD.

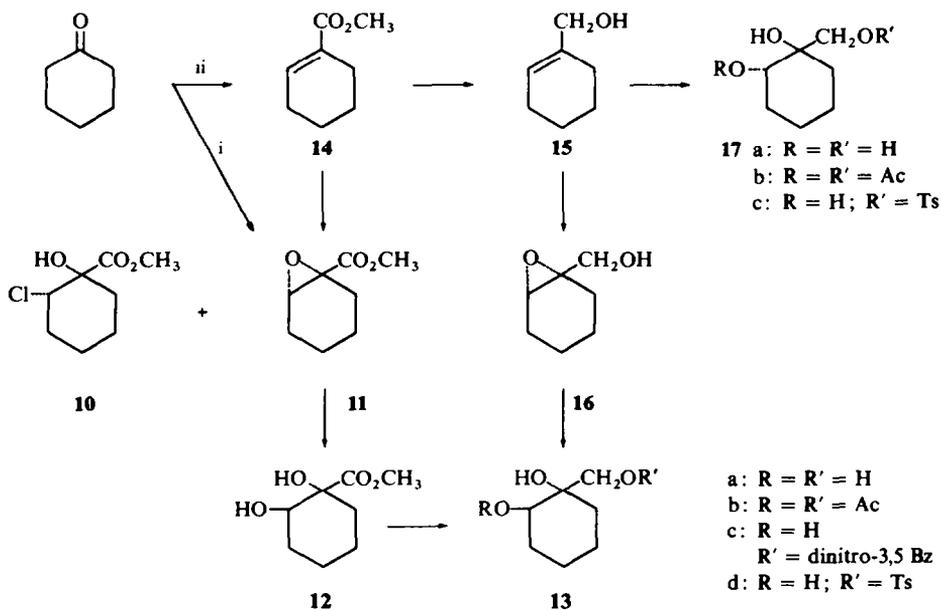
La réduction du sénépoxyde **1** par LiAlH_4 fournit, à côté de l'alcool benzylique, le tétrol **6**, $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ non cristallisé. Son spectre UV ne présente plus d'absorption notable au dessus de $215 \text{ m}\mu$ et son spectre IR, dépourvu de bandes CO, montre une large bande OH vers 3300 cm^{-1} . La nature tertiaire de l'hydroxyle formé par réduction de l'époxyde ressort des données de la RMN (absence du signal du proton époxydique et présence des signaux attribuables aux deux protons allyliques en C-6) et du fait qu'il n'est pas acétylable. L'acétylation du tétrol **6** fournit, en effet, le triacétate **7**, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7$ qui possède un groupement OH (signal disparaissant après échange avec D_2O).

L'hydrogénation catalytique du tétrol **6** dans l'acide acétique en présence de PtO_2 fournit un mélange de deux substances: (a) le produit prépondérant est le *tétrol* **8a**, $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$. Son spectre de RMN et celui de son triacétate **8b**, $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_7$, montrent que seule la double liaison a été hydrogénée. (b) Le produit mineur de l'hydrogénation est le *triol* **9a**, $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$, $[\alpha]_D = -3^\circ(\text{H}_2\text{O})$, résultant de l'hydrogénolyse de l'hydroxyle allylique et de la saturation de la double liaison. L'acétylation du *triol* **9a** fournit l'*hydroxy-diacétate* **9b**, $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$, et la tosylation partielle conduit au *dérivé monotosylé* **9c**, $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$, cristallisé, $F = 103-105^\circ$.

Par ailleurs, nous avons synthétisé les deux triols diastéréoisomères **13a** et **17a** par les réactions schématisées ci-dessous.

trans-Dihydroxy-1,2-cyclohexyl carbinol **13a**. Ce diastéréoisomère a été préparé, soit par ouverture de l'époxyde du composé **11** suivie de la réduction de la fonction ester par LiAlH_4 , soit par ouverture de l'époxyde de l'époxy-1,2 cyclohexyl carbinol **16**.

L'époxy-ester **11**, en mélange avec 25% environ de la chlorhydrine *cis* **10**, a été obtenu à partir de la chloro-1 cyclohexanone selon Akhrem *et al.*³ L'action prolongée



(i) (1) Cl_2 ; (2) SO_3HNa ; (3) KCN ; (4) HCl ; (5) CH_2N_2 ; (6) $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{OH}$
 (ii) (1) KCN ; (2) SOCl_2 ; (3) KOH ; (4) CH_2N_2

de l'acide p-nitroperbenzoïque sur l'ester méthylique de l'acide cyclohexényl carboxylique **14** constitue une meilleure méthode de préparation de l'époxy-ester **11**.

L'époxydation du cyclohexène-1 carbinol **15**, préparé selon des méthodes connues,⁴ par l'acide p-nitroperbenzoïque fournit l'époxy-1,2 cyclohexyl carbinol **16**. L'ouverture de l'époxyde a été réalisée par action de l'acide perchlorique dilué.

Le *trans*-dihydroxy-1,2 cyclohexyl carbinol **13a** a été caractérisé par son spectre de RMN et par celui de son dérivé diacétylé **13b** C₁₁H₁₈O₅, ainsi que par le *dinitro*-3,5 benzoate, **13c**, C₁₄H₁₆O₈N₂, F = 138–140° et par le dérivé monotosylé **13d**, C₁₄H₂₀O₅S, F = 128–130°.

cis-Dihydroxy-1,2 cyclohexyl carbinol **17a**. Ce diastéréoisomère a été préparé par action de tétroxyde d'osmium sur le cyclohexène-1 carbinol **15**. L'acétylation conduit au diacétate, **17b**, C₁₁H₁₈O₅, et la tosylation partielle donne le dérivé monotosylé, **17c**, C₁₄H₂₀O₅S, F = 133–135°.

Le triol **9a**, obtenu par dégradation du sénépoxyde, s'est avéré identique au *trans*-dihydroxy-1,2 cyclohexyl carbinol **13a** (au pouvoir rotatoire près): en effet, les spectres de RMN de ces deux composés (mesurés dans CDCl₃ et dans D₂O) sont superposables alors qu'ils diffèrent de celui du *cis*-dihydroxy-1,2 cyclohexyl carbinol **17a**. Il en est de même pour les spectres de RMN des dérivés acétylés (**9b** et **13b**) et pour ceux des dérivés tosylés (**9** et **13d**).

La configuration relative des centres C-1, C-2 et C-6 du sénépoxyde se trouve ainsi établie: la fonction époxyde et le groupement acétoxy en C-2 sont *trans*.

(b) Configuration relative des centres C-2 et C-3

La configuration *trans* des deux groupements acétyles en C-2 et C-3 est déduite des données de la RMN. La constante de couplage J_{2,3} de la plupart des dérivés du sénépoxyde, pour lesquels elle a pu être observée, est comprise entre 6 c/s et 9.5 c/s. Cette valeur est en accord avec une configuration *diaxiale* des protons H₂ et H₃ sur une cycle à 6 chaînons.⁵

Seul le sénépoxyde présente une faible constante de couplage J_{2,3}. A la différence des autres composés de la série, le sénépoxyde semble donc se trouver dans une conformation telle que les deux groupements OAc sont quasi-axiaux. Le modèle montre que dans une telle conformation, il n'existe pas d'interactions stériques importantes entre les différents groupements; par contre, dans la conformation où les groupements acétoxy du sénépoxyde sont quasi-équatoriaux, le groupement CH₂-OBz et le groupement OAc en C-2 se trouveraient éclipsés.*

Ces résultats établissent la configuration relative des centres asymétriques du sénépoxyde telle qu'elle est indiquée sur la formule 1.

Configuration absolue du sénépoxyde et du sénéol

Pour déterminer la configuration absolue du sénépoxyde nous avons eu recours à la méthode dite "par dédoublement partiel" de Horeau.⁶

Nous avons vu que le sénépoxyde fournit sous l'action de ClH dilué la chlorhydrine **18** dont l'OH tertiaire n'est pas acétylable. Le glycol secondaire-tertiaire que l'on obtiendrait par action d'acides autres que les hydracides nous a paru tout indiqué

* La valeur de J_{2,3} (4.5 c/s) observée pour les cétones **26** et **27** impliquerait de la même manière une prédominance de la conformation où les deux groupements acétoxy sont diaxiaux.

pour l'application de la méthode de Horeau. De plus, la cétone résultant de l'oxydation de l'OH secondaire de ce glycol pourrait être étudiée par dichroïsme circulaire.

Le traitement du sénépoxyde par SO_4H_2 dilué donne effectivement le diol **20**, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8$, $[\alpha]_D = -123^\circ$. L'ouverture *trans* de l'époxyde (avec inversion de la configuration du centre C-6) lors de la formation de la chlorhydrine **18** a été prouvée par la reconversion de cette dernière, sous l'action d'alcalis dilués, en sénépoxyde. Par analogie, on peut penser qu'il en est de même lors de la formation du diol **20**. De plus, la saponification de ce dernier conduit au pentol **24** qui s'est avéré identique, à tous égards, au pentol obtenu par saponification du sénépoxyde. Or, l'ouverture *trans* d'un époxyde en milieu alcalin semble bien établie.

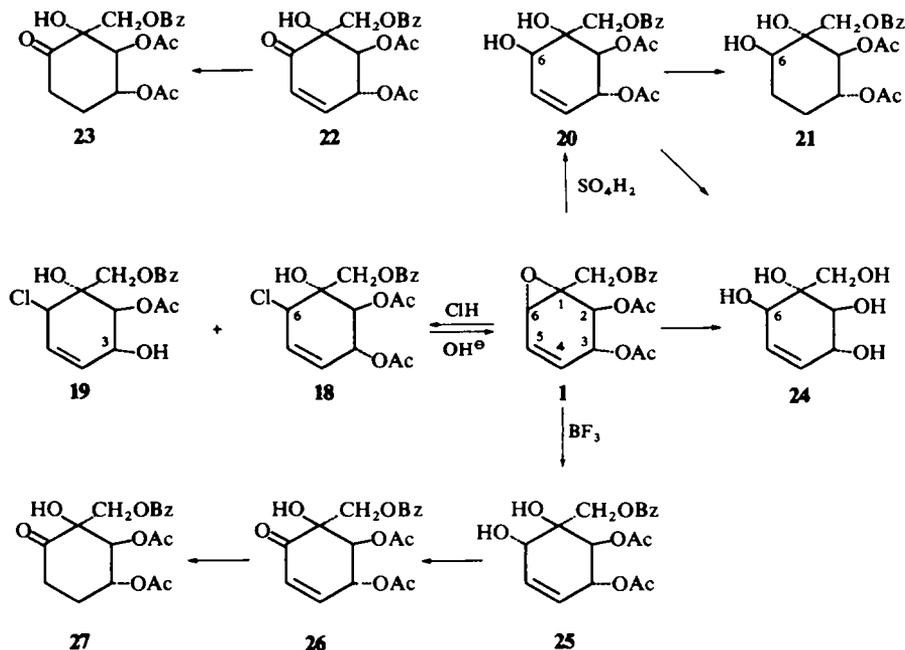
L'hydrogénation catalytique du diol **20** donne le diol saturé **21**, $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8$, et l'oxydation par CrO_3 dans l'acétone donne la cétone conjuguée **22**, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_8$. Hydrogénée catalytiquement (Pd/C), cette dernière conduit à la cétone saturée **23**, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8$, cristallisée, $F = 128-129^\circ$.

Par ailleurs, le traitement du sénépoxyde par BF_3 dans l'éther conduit à un mélange de produits, dont on peut isoler, avec un rendement de 65%, le diol **25**, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8$, cristallisé, $F = 150-151^\circ$, $[\alpha]_D = -63^\circ$, isomère du diol **20**. Oxydé par le réactif de Jones, le diol **25** donne la cétone conjuguée **26**, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_8$, $F = 143-145^\circ$ qui par hydrogénation catalytique donne la cétone saturée **27**, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8$.

Les cétones **26** et **27** sont différentes respectivement des cétones **22** et **23**; elles doivent donc être épimères de celles-ci aux centres C-1.

L'ouverture de l'époxyde par BF_3 s'est donc effectuée avec inversion de la configuration du centre C-1 et rétention de celle du centre C-6.

La méthode de "dédoublément partiel" a été appliquée aux composés **19**, **20**, **21**



et **25**. Les résultats obtenus* (Tableau 2) montrent que les centres C-6 des diols **20** et **21** ont la configuration R et que celui du diol **25** a la configuration S.

TABLEAU 2.

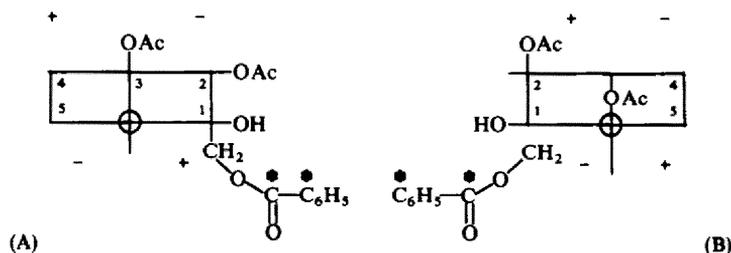
Composé	Signe et rdt opt.*	Configuration de C-6
Diol 20	(+) 48%	R
Diol 21	(+) 32%	R
Diol 25	(-) 39%	S
de C-3		
Composé 19	(+) 17.5%	R

* L'estérification est totale au bout de 16 h.

Les centres C-6 et C-1 du sénépoxycide ont donc la configuration S. De plus, connaissant la stéréochimie relative des autres centres asymétriques, on peut attribuer les configurations S et R respectivement aux centres C-2 et C-3. La configuration R du centre C-3 a été confirmée par l'application de la méthode de Horeau au composé **19**. Ce dernier se forme, en faible quantité, lors de la préparation de la chlorhydrine **18**. Nous avons vérifié que la configuration du centre C-3 n'est pas modifiée au cours de la désacétylation de l'alcool allylique: par acétylation le composé **19** redonne, en effet, la chlorhydrine **18**.

Dichroïsme circulaire des cétones **22**, **23**, **26** et **27**

La cétone **23** montre un faible effet Cotton positif ($\Delta\epsilon_{298\text{ m}\mu} = +0.14$; dioxanne). En admettant une conformation chaise de la molécule, le diagramme de l'octant⁷ (A) explique ce résultat. La contribution positive du $-\text{CH}_2-$ (axial) de la chaîne latérale est amoindrie par la contribution négative du groupement acétoxy (équatorial) en C-2.



* C: carbones dans l'octant frontal

La cétone **27** dont la configuration absolue du carbone 1 est inverse de celle de la cétone **23** montre un effet Cotton négatif ($\Delta\epsilon_{290\text{ m}\mu} = -0.84$; dioxanne). En admettant

* Nous devons ces mesures à Melle A. Noaille (Laboratoire du Professeur A. Horeau) que nous remercions vivement.

une conformation chaise dans laquelle les deux groupements acétoxy sont diaxiaux (en accord avec les données de la RMN) le diagramme de l'octant B expliquerait ce résultat. La contribution négative du $-\text{CH}_2-$ (axial) de la chaîne latérale serait ici amoindrie par la contribution positive du groupement acétoxy (axial) en C-2.

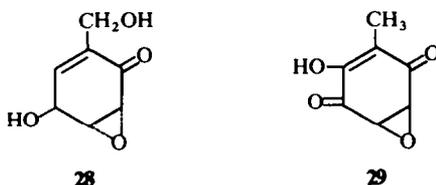
Les cétones insaturées **22** et **26** montrent les effets Cotton suivants: **22**: $\Delta\epsilon_{331 \text{ m}\mu} = -0.90$; **26**: $\Delta\epsilon_{355 \text{ m}\mu} = -0.11$ et $\Delta\epsilon_{319 \text{ m}\mu} = +0.055$.

Les maximum négatifs observés ne s'expliquent que par une contribution prépondérante de la troisième sphère (substituants du cycle cyclohexénique) sur celle due à la chiralité de la seconde sphère.^{8,9}

L'ensemble des résultats montre que le senépoxyde est le (1*S*, 2*S*, 3*R*, 6*S*)-benzoyloxyméthyle-1 diacétoxy-2,3 époxy-1,6 cyclohexène-4.

Quant au senéol, son mode de formation permet de le considérer comme le (1*S*, 2*S*, 3*R*, 6*R*)-benzoyloxyméthyle-1-hydroxy-1 diacétoxy-2,3 méthoxy-6 cyclohexène-4.

Le senépoxyde présente une grande similitude de structure avec l'époxydone¹⁰ **28** et avec l'acide terréique¹¹ **29** ce qui conduit à penser que ces composés pourraient faire partie d'un nouveau groupe de corps naturels.



La structure du senépoxyde rappelle, par ailleurs, celle de l'acide shikimique. Cependant, seuls des essais d'incorporation des précurseurs radioactifs, que nous nous proposons d'entreprendre, pourront montrer si la biosynthèse du senépoxyde se fait par la voie shikimique ou par la voie polyacétate.

PARTIE EXPERIMENTALE*

Les points de fusion ont été pris au microscope Reichert et ne sont pas corrigés. Les spectres ultraviolets ont été mesurés, en solution dans l'éthanol, avec un spectrophotomètre Bausch Lomb "spectronic 505" et les spectres infrarouges 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 dans CDCl_3 (sauf indication spéciale), à 60 Mc sur un spectromètre Varian A-60 par Mme L. Alais. Les déplacements chimiques, δ , comptés à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence, sont exprimés en ppm; les constantes de couplage sont exprimés en c/s.

Les courbes de dichroïsme circulaire (DC) ont été mesurées sur un dichrographe Roussel-Jouan par Mlle F. Havard.

La technique des chromatoplaques (C.M.) a été employée systématiquement pour contrôler la pureté d'un composé, ou pour suivre l'évolution d'une réaction. L'acide silicique et le silicagel pour chromatographie sur colonne et la silice (Kieselgel G) pour chromatographie sur couche mince (C.M.) sont des produits Merck.

Les spectres de masse ont été mesurés sur un spectromètre MS-9 (A.E.I.).

* Mr. G. Henry a apporté son concours à l'extraction du senépoxyde et Mme F. Prestat-Gaudemer à certaines expériences.

Isolement du sénépoxyde 1 et du sénéol 2

Les graines broyées d'*Uvaria catocarpa* (950 g) sont dégraissées par extraction en continu par l'éther de pétrole. Après évaporation du solvant on obtient 150 g d'une huile épaisse jaune-orange. Séchées à l'air, les graines sont mises à macérer dans l'éthanol pendant 6 jours. On renouvelle le solvant à trois reprises. On obtient ainsi quatre extraits alcooliques donnant respectivement 23 g, 19 g, 11 g et 5 g de produit. La chromatographie sur silicagel permet d'isoler le sénépoxyde et le sénéol; ce dernier se trouve en plus grande quantité dans les derniers extraits alcooliques. Exemple d'une chromatographie de 4.5 g du deuxième extrait alcoolique sur 210 g silicagel-cé-lite (2:1). Il y a eu 28 éluats de 300 cm³.

Le 5^{me} et le 6^{me} éluat (mélange à 5% d'éther dans le benzène) fournissent 730 mg de produit. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient des cristaux $F = 84-85^\circ$, $[\alpha]_D = -197^\circ$ ($c = 1.19$; CHCl₃). Il s'agit du sénépoxyde 1 (Trouvé: C, 62.21; H, 5.56; C₁₈H₁₈O₇; Exigé: C, 62.42; H, 5.24%); UV: $\lambda_{\max} = 230 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14,000$) et 275 m μ ($\epsilon = 1100$). IR (CCl₄): $\nu(\text{C}=\text{O}) 1730 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) 1600 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{OH})$: absent.

Le 14^{me} et le 15^{me} éluat (mélange à 10% d'éther dans le benzène) fournissent 350 mg de produit. Après chromatographie et recristallisation dans le méthanol on obtient 80 mg de cristaux, $F = 113-114^\circ$, $[\alpha]_D = -128^\circ$ ($c = 1.12$; CHCl₃). Il s'agit du sénéol 2 (Trouvé: C, 60.42; H, 5.87. C₁₉H₂₂O₈; Exigé: C, 60.31; H, 5.86%); UV: $\lambda_{\max} = 230 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12400$) et 275 m μ ($\epsilon = 1060$) RMN: 2(CH₃-CO-) 1.76 ppm; 2.00 ppm. (OCH₃) 3.57 ppm. (OH) 4 ppm. C.M. (éther + 50% benzène): $R_f = 0.72 \times R_f$ sénépoxyde.

Transformation du sénépoxyde 1 en sénéol 2

On ajoute 2 gouttes d'acide perchlorique à une solution de 15 mg de sénépoxyde dans 10 cm³ de méthanol. On laisse réagir pendant 3 h. Après neutralisation avec CO₃HNa et évaporation à sec, le produit obtenu est dissout dans l'acétate d'éthyle. On lave la solution à l'eau et on obtient après évaporation du solvant et recristallisation dans le méthanol des cristaux de sénéol (identité de point de fusion et de R_f en C.M.)

Hydrogénation catalytique du sénépoxyde

Une solution de 460 mg de sénépoxyde dans 8 cm³ d'acétate d'éthyle est agitée dans une atmosphère d'hydrogène en présence de 20 mg de Pd/C (10%). Au bout de 3 h. on observe une absorption de 50 cm³ d'hydrogène. Le produit hydrogéné, isolé de la manière habituelle, est chromatographié sur 20 g de gel de silice-célite (1:1).

250 cm³ de benzène contenant 5% d'éther éluent 122 mg de produit. Après recristallisation dans le méthanol on obtient des cristaux, $F = 70-71^\circ$, $[\alpha]_D = +71^\circ$ ($c = 1.27$; CHCl₃). Il s'agit du dihydro-sénépoxyde 4. (Trouvé: C, 62.06; H, 5.79; C₁₈H₂₀O₇; Exigé: C, 62.28; H, 5.80%). UV: $\lambda_{\max} = 230 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14,700$); 275 m μ ($\epsilon = 1160$). RMN: 2(CH₃-CO-) 1.99 ppm. C. M. (éther + 50% benzène): $R_f \sim R_f \times$ sénépoxyde.

450 cm³ de benzène contenant 10% d'éther éluent 270 mg de produit. Après distillation dans un tube à boule (165-170°/0.1 mm) on obtient une huile épaisse, incolore. $[\alpha]_D = -74^\circ$ ($c = 1.69$; CHCl₃). Il s'agit du dérivé tétrahydrogéné 5. (Trouvé: C, 61.70; H, 6.33; C₁₈H₂₂O₇; Exigé C, 61.89; H, 6.19%) Spectre de masse: pics à m/e 215 (M⁺ - C₆H₅CO₂CH₂), m/e 155 (215-60), m/e 113 (155-42), m/e 122 [(C₆H₅-COOH)⁺], m/e 105 (C₆H₅C≡O⁺), m/e 77 (C₆H₅⁺). UV: $\lambda_{\max} = 230 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12,300$); 275 m μ ($\epsilon = 1020$). IR (CCl₄): $\nu(\text{OH}) 3600 \text{ cm}^{-1}$ et 3490 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{O}) 1730-1780 \text{ cm}^{-1}$; faible bande à 1600 cm^{-1} . RMN: 2 (CH₃-CO-) 2.02 ppm; 2.06 ppm (OH) 3.13 ppm. C.M. (éther + 50% benzène): $R_f = 0.62 \times R_f$ sénépoxyde.

Le dihydro-sénépoxyde 4 est récupéré inchangé après un essai d'hydrogénation en présence de Pd/C. Le dérivé tétrahydrogéné 5 est récupéré inchangé après un essai d'acétylation.

Hydrogénation catalytique du sénéol 2

Le sénéol (100 mg) dissout dans 5 cm³ d'éthanol est hydrogéné à la pression et T° ambiante en présence de Pd/C (10%). Le produit, isolé de la manière habituelle, donne après cristallisation dans l'éther des cristaux $F = 131-132^\circ$, $[\alpha]_D = -41.9^\circ$ ($c = 1.21$; CHCl₃). Il s'agit du dihydro-sénéol 2a. (Trouvé: C, 60.14; H, 6.25; C₁₉H₂₄O₈; Exigé: C, 59.99; H, 6.36%) RMN: 2 (CH₃-CO-) 1.93 ppm et 1.97 ppm; (OCH₃) 3.42 ppm. C.M. (éther + 50% C₆H₆): $R_f = 0.66 \times R_f$ sénépoxyde.

Réduction du sénépoxyde par LiAlH₄

Obtention du térol 6. Une solution de 526 g de sénépoxyde dans 20 cm³ d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 1 g LiAlH₄ dans 100 cm³ d'éther anhydre. Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 h. On ajoute alors peu à peu 2.5 cm³ d'acétate d'éthyle en refroidissant dans un bain de glace, puis 12 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de potassium jusqu'à formation d'un gel blanc solide. Ce précipité est ensuite essoré et rincé plusieurs fois à l'éther. Le filtrat éthéré après évaporation fournit 120 mg d'alcool benzylique.

Le précipité est ensuite lavé abondamment à l'eau. La solution aqueuse obtenue, fortement basique, est neutralisée par passage sur une colonne d'Amberlite IR 120. Après évaporation, sous vide, de la solution neutre on obtient 174 mg d'une huile incolore (rendement 71%) qui n'a pas été amené à cristalliser. La chromatographie sur couche mince [silicagel G; CHCl₃-CH₃OH (8:2)] montre la présence d'un produit prépondérant très polaire ($R_f = 0.28$) ainsi qu'une faible quantité d'une substance moins polaire ($R_f = 0.66$). Ces deux substances ont été séparées par chromatographie sur colonne de 25 g d'acide silicique-célite (2:1). 120 cm³ de chloroforme-méthanol (96:4) éluent 30 mg d'une substance dont l'étude n'a pas été poursuivie. 400 cm³ de chloroforme-méthanol (85:15) éluent 120 mg de produit, homogène en chromatographie sur couche mince. Il s'agit du *térol 6* [$\alpha_D = -84.5^\circ$ ($c = 1.1$; eau). IR: ν (OH) 3300 cm⁻¹. Spectre de masse: pics à m/e 142 ($M^+ - H_2O$), m/e 124 ($M^+ - 2H_2O$), m/e 129 ($M^+ - CH_2OH$) et m/e 90 et m/e 70 (retro-Diels-Alder fragmentation).

Triacétate 7. 70 mg du *térol 6* sont acétylés par 1.5 cm³ d'anhydride acétique et 1.5 cm³ de pyridine à la température ambiante pendant 15 h. Après addition d'eau, le produit de la réaction est extrait par CHCl₃. On obtient 103 mg d'une huile jaune qui est chromatographiée sur 10 g de silicagel-célite (2:1). 120 cm³ de benzène contenant 25% d'éther éluent 85 mg d'une huile incolore $E_{b_{0.04}} = 115-120^\circ$, [$\alpha_D = -136^\circ$ ($c = 1.53$; CHCl₃). (Trouvé: C, 54.54; H, 6.34; C₁₃H₁₈O₇; Exigé: C, 54.34; H, 6.58%). RMN: 3(CH₃-CO-) 2.04; 2.07 et 2.09 ppm. (OH) 2.94 ppm.

Hydrogénation catalytique du térol 6

Térol 8a et triol 9a. 230 mg de *térol 6* dissous dans 6 cm³ d'acide acétique glacial contenant 1 goutte d'acide perchlorique sont mis à hydrogéner en présence de 50 mg de PtO₂. La consommation totale d'hydrogène est de 30.5 cm³. La solution est filtrée puis passée sur colonne d'échangeur d'anions (Amberlite IRA 401). Après évaporation, on recueille 205 mg de produit qui sont chromatographiés sur 30 g de silicagel-célite (2:1). (a) 105 cm³ d'un mélange de chloroforme et de méthanol (96:4) éluent 25 mg d'une huile qui distille à 115-120° (t° du bain d'air) sous 0.04 mm, [$\alpha_D = -3^\circ$ ($c = 1.46$; CHCl₃). C.M. (CHCl₃ + 20% CH₃OH): $R_f = 0.5$. Il s'agit du *triol 9a* qui a le même R_f sur chromatoplaque et le même spectre de RMN dans CDCl₃ et dans D₂O que le *trans*-dihydroxy-1,2 cyclohexyl carbinol **13a** synthétique. (b) 420 cm³ d'un mélange de chloroforme et de méthanol (9:1) éluent 110 mg de produit. [$\alpha_D = -18^\circ$ ($c = 1.01$; H₂O). Il s'agit du *térol 8a*. IR (nujol): ν (OH) 3300 cm⁻¹. Spectre de masse: pics à m/e 144 ($M^+ - H_2O$), m/e 126 ($M^+ - 2H_2O$) et m/e 131 ($M^+ - CH_2OH$).

Triacétate 8b. 40 mg de *térol 8a* sont acétylés par 1 cm³ de pyridine et 1 cm³ d'anhydride acétique pendant 24 h à la température ordinaire. Le produit de la réaction est isolé de la manière habituelle. On obtient 47 mg de produit qui sont chromatographiés sur 6 g d'acide silicique-célite (2:1). 90 cm³ d'un mélange benzène-éther (1:1) éluent 43.5 mg de produit qui distille à 120° (t° du bain d'air), sous 0.03 mm. [$\alpha_D = -16^\circ$ ($c = 1.25$; CHCl₃). Il s'agit du *triacétate 8b* (Trouvé: C, 54.17; H, 7.08; C₁₃H₂₀O₇; Exigé: C, 54.16; H, 6.99%). RMN: 3(CH₃-CO-) 2.01, 2.09 et 2.11 ppm. (OH) 2.67 ppm.

Diacétate 9b. Le *triol 9a* (15 mg) est acétylé de la manière usuelle. Après isolement et distillation dans un tube à boules sous 0.04 mm, on obtient une huile incolore, [$\alpha_D = +8^\circ$ ($c = 0.9$; CHCl₃). (Trouvé: C, 56.75; H, 7.79; C₁₁H₁₈O₅; Exigé: C, 57.38; H, 7.88%). RMN: 2(CH₃-CO-) 2.05 ppm et 2.09 ppm. (OH) 2.37 ppm (-CH₂-O-) 3.94 ppm (d) et 4.05 ppm (d) ($J = 11.5$ c/s). (H-C-OAc) 4.85 ppm (m).

Tosylate 9c. A 25 mg de *triol 9a* on ajoute 2 cm³ de pyridine et 40 mg de chlorure de tosylate. On laisse réagir pendant 18 h. On ajoute de l'eau et on extrait au chloroforme. La solution chloroformique est lavée à HCl dilué, à CO₂HK et à l'eau. On obtient ainsi 30 mg de produit. La recrystallisation dans l'éther fournit des cristaux $F = 103-105^\circ$. Il s'agit du dérivé *mono-tosylé 9c* qui a le même R_f sur chromatoplaque, le même spectre de RMN et le même spectre de masse que le dérivé *mono-tosylé 13d*.

trans-Dihydroxy-1,2 cyclohexane-carboxylate de méthyle 12.

(a) *Méthode (i).* Le dérivé bisulfite de la chloro-1 cyclohexane (103 g) est ajouté peu à peu à une solution de 103 g de KCN dans 200 cm³ d'eau. Après avoir agité jusqu'à disparition de solide, on extrait le

produit de la réaction plusieurs fois à l'éther. Les extraits étherés réunis sont lavés à l'acide sulfurique dilué et à l'eau. On obtient ainsi 58 g de produit [IR: ν (OH) 3350 cm^{-1}]. On ajoute à 25 g de ce produit 250 cm^3 de HCl concentré et on chauffe à reflux pendant 15 h. Après avoir ajouté de l'eau, on extrait le produit de la réaction à l'éther. On obtient ainsi 27 g de produit qui après trois recristallisation dans le benzène donne des cristaux $F = 107^\circ$. Il s'agit de l'acide *trans*-hydroxy-1-chloro-2-cyclohexane-carboxylique en mélange avec le diastéréoisomère *cis*. Litt.³: isomère *trans*: $F = 109.5\text{--}110.5^\circ$ et isomère *cis*: $F = 119.5\text{--}120^\circ$. Spectre de masse: pics à m/e 178; 180 (M^+), m/e 142 ($M^+ - \text{HCl}$), m/e 133; 135 ($M^+ - \text{COOH}$). Par action d'une solution étherée de diazométhane on prépare l'ester méthylique correspondant. $E_{b,1.5\text{ mm}} = 125^\circ$. IR (film): ν (OH) 3450 cm^{-1} , ν (C=O) 1739 cm^{-1} . RMN: ($-\text{COOCH}_3$) 3.79 ppm.

Le mélange de *trans* et de *cis* hydroxy-1-chloro-2-cyclohexane-carboxylate de méthyle (4 g) est dissout dans 5 cm^3 de méthanol. L'addition de la potasse méthanolique N (21 cm^3) provoque la précipitation instantanée de KCl. Après un repos d'une heure dans un bain de glace, on essore le KCl formé. Le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris à plusieurs reprises par de l'éther. Après évaporation du solvant on obtient 2.7 g d'une huile incolore, $E_{b,0.35} = 61\text{--}62^\circ$. IR (film): ν (OH) 3450 cm^{-1} et ν (C=O) 1740 cm^{-1} . Le spectre de RMN de ce produit montre qu'il s'agit d'une mélange de l'époxyester **11** [(COOCH_3) 3.68 ppm; ($\text{H}-\text{C}-\text{O}-$) 3.29 ppm (t; $J = 5\text{ c/s}$) et du *cis*-hydroxyl-1-chloro-1-cyclohexane-carboxylate de méthyle **10** (COOCH_3) 3.78 ppm; ($\text{H}-\text{C}-\text{Cl}$) 4.13 ppm (t; $J = 16\text{ c/s}$), (OH) 3.12 ppm] dans la proportion de 3 à 1.

A une solution de 2.1 g du mélange ci-dessus dans 100 cm^3 d'acétone on ajoute 10 cm^3 de ClO_4H à 7%. On chauffe à reflux pendant 8 h. On neutralise ensuite avec la potasse méthanolique N et on évapore à sec. Le résidu est repris par de l'éther et le produit obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur 60 g de silicagel-célite (2:1). 300 cm^3 de chloroforme éluent 328 mg de la *chlorhydrine cis* **10**,

$E_{b,0.4\text{ mm}} = 68^\circ$. IR: ν (OH) 3450 cm^{-1} et ν (C=O) 1740 cm^{-1} . RMN: (COOCH_3) 3.75 ppm; ($\text{H}-\text{C}-\text{Cl}$) 4.10 ppm (t; $J = 16\text{ c/s}$); (OH) 3.12 ppm. 300 cm^3 de chloroforme contenant 5% de méthanol élueut 726 mg de produit, $E_{b,0.6\text{ mm}} = 102^\circ$. Il s'agit du *trans*-dihydroxy-1,2-cyclohexane-carboxylate de méthyle **12** (Trouvé: C, 54.92; H, 8.24; $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$; Exigé: C, 55.16; H, 8.10%). IR: (OH) 3300 cm^{-1} et (C=O) 1710 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{COOCH}_3$) 3.77 ppm; ($\text{H}-\text{C}-\text{OH}$) 3.90 ppm.

(b) Méthode (ii). L'hydrolyse alcaline de cyano-1 cyclohexène¹² fournit l'acide cyclohexényl-carboxylique,¹³ accompagné de 3 à 4% de carboxy-1-cyclohexène-2,3. Par action d'une solution étherée de diazométhane on obtient l'ester méthylique de l'acide cyclohexényl-carboxylique¹⁴ **14**; $E_{b,2.0\text{ mm}} = 102\text{--}104^\circ$. IR: (C=C- COOCH_3) 1720 cm^{-1} , (C=C) 1650 cm^{-1} ; RMN (CCl_4): (COOCH_3) 6.35 ppm; (C=CH) 6.83 ppm.

On ajoute 2 g d'acide *p*-nitroperbenzoïque à une solution de 1.4 g de cyclohexényl-carboxylate de méthyle **14** dans 175 cm^3 de CHCl_3 anhydre. On laisse réagir pendant 14 jours. La solution filtrée est alors lavée avec une solution diluée de CO_3HNa , puis avec l'eau. On obtient après séchage sur SO_4Na_2 et évaporation du solvant, 1.46 g de l'époxy-ester **11**, $E_{b,0.5\text{ mm}} = 63^\circ$. IR: (COOCH_3) 1740 cm^{-1} . RMN (CCl_4): (COOCH_3) 3.67 ppm; ($\text{H}-\text{C}-\text{O}-$) 3.27 ppm (t; $J = 4.5\text{ c/s}$).

La transformation de l'époxy-ester **11** en *trans*-dihydroxy-1,2-carboxylate de méthyle **12** par action de ClO_4H dilué a été effectuée comme décrit précédemment.

trans-Dihydroxy-1,2 cyclohexylcarbinol **13a**

(a) A partir du dihydroxy-ester **12**. A une solution de 820 mg de *trans*-dihydroxy-1,2-carboxylate de méthyle **12** dans 10 cm^3 d'éther anhydre, refroidie à 0° , on ajoute, en agitant 25 cm^3 d'une solution étherée de LiAlH_4 0.68 M. On maintient ensuite l'agitation à la t° ordinaire pendant 4 h, puis on reflux 1 h. On ajoute alors de l'acétate d'éthyle et de l'éther, puis une solution saturée de CO_3HK jusqu'à formation d'un gel blanc solide. On l'essore et on le lave plusieurs fois à l'éther. Le filtrat étheré fournit après évaporation 619 g de produit, $E_{b,0.35\text{ mm}} = 130^\circ$. Il s'agit du *trans*-dihydroxy-1,2-cyclohexylcarbinol **13a**. (Trouvé: C, 57.93; H, 9.41; $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$; Exigé: C, 57.51; H, 9.65%). RMN: ($-\text{CH}_2-\text{O}$) 3.50 ppm (d) et 4.05 ppm (d) ($J = 11\text{ c/s}$); ($\text{H}-\text{C}-\text{O}-$) 3.71 ppm (m). Spectre de masse: pics à m/e 146 (M^+), m/e 115 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$) (pic de base), m/e 128 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), m/e 110 ($128 - 2\text{H}_2\text{O}$) et m/e 97 ($115 - \text{H}_2\text{O}$).

(b) A partir de l'époxy-1,2-cyclohexyl carbinol **16**. On ajoute 1 g d'acide *p*-nitroperbenzoïque à une solution de 0.5 g de cyclohexène-1 carbinol (préparé selon¹⁵) dans 80 cm^3 de CHCl_3 anhydre. On laisse réagir pendant 50 h. Après traitement habituel on obtient 560 mg de produit. $E_{b,0.35\text{ mm}} = 60\text{--}62^\circ$. Il

s'agit de l'époxy-1,2-cyclohexyl carbinol **16**. (Trouvé: C, 65.51; H, 9.55; $C_7H_{12}O_2$; Exigé: C, 65.59; H, 9.44 %). RMN: ($-CH_2-O-$) 3.62 ppm; ($H-C-O-$) 3.25 ppm (t ; $J = 4.5$ c/s).

A une solution de 100 mg de l'époxy-carbinol **16** dans 10 cm³ d'acétone on ajoute 1 cm³ de ClO_4H à 7 %. Après avoir laissé réagir pendant 56 h on évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est dissout dans l'eau et la solution est filtrée à travers une colonne d'Amberlite-45. Après évaporation de l'eau on obtient 90 mg de triol **13a**, identique à celui obtenu par la méthode (a).

Dérivés du trans-dihydroxy-1,2-cyclohexylcarbinol **13a**

(a) *Diacétate* **13b**. Il a été obtenu à partir du composé **13a** de la même façon que le *diacétate* **9b**. Leurs spectres de RMN sont superposables.

(b) *Dinitro-3,5 benzoate* **13c**. Il a été préparé selon la technique.¹⁵ 80 mg de dihydroxy-1,2-cyclohexyl-carbinol **13a**, 116 mg de l'acide dinitro-3,5-benzoïque et 208 mg de chlorure de tosylo sont dissous dans 10 cm³ de pyridine sèche. Après avoir laissé réagir pendant 1 h à la t° ordinaire, on verse sur de glace pilée. Après traitement habituel on isole 169 mg d'une huile qui cristallise dans l'éther. Après deux recristallisations dans l'acétone, on obtient des cristaux F = 138–140°. Il s'agit du *dinitro-3,5-benzoate* **13c**. (Trouvé: C, 49.55; H, 4.61; N, 8.30; $C_{14}H_{16}O_8N_2$; Exigé C, 49.41; H, 4.74; N, 8.23 %). RMN: ($-CH_2-O-$) 4.50 ppm (d) et 4.80 ppm (d) ($J = 12$ c/s) ($-CH-OH$) 3.79 ppm (m).

(c) *Tosylate* **13d**. Une solution de 50 mg de composé **13a** dans 2 cm³ de pyridine est additionnée de 80 mg de chlorure de tosylo. Au bout de 18 h on isole le produit de la réaction de la manière usuelle. On obtient ainsi 73 mg de produit qui après recristallisation dans l'éther fournissent des cristaux F = 128–130°. Il s'agit du *dérivé monotosylé* **13d**. (Trouvé: C, 55.83; H, 6.55; $C_{14}H_{20}SO_5$; Exigé: C, 56.00; H, 6.66 %). RMN: ($-CH_2-O-$) 4 ppm (d) et 4.25 ppm ($J = 10$ c/s). Spectre de masse: pics à m/e 270 ($M^+ - HCHO$); pic à m/e 300 (M^+): absent.

cis-Dihydroxy-1,2-cyclohexylcarbinol **17a**

On ajoute 202 mg de cyclohexénylcarbinol **15** à une solution de 458 mg d' OsO_4 dans 30 cm³ d'éther anhydre. Après un repos de 24 h à 0°, on essore l'ester osmique (520 mg), précipité sous forme d'une poudre marron. 464 mg de l'ester osmique sont hydrolysés par dissolution dans 20 cm³ de KOH N contenant 3 g de CO_3K_2 . La solution rouge foncée est alors filtrée à travers une colonne d'Amberlite IR-120, puis à travers une colonne d'Amberlite IR-45. La solution aqueuse, neutre, est alors évaporée à sec et le résidu (82 mg) séché est acétylé par 2.5 cm³ d'anhydride acétique dans 2.5 cm³ de pyridine. Le produit acétylé, isolé de la manière habituelle, est chromatographié sur 6 g de silicagel-célite (2:1). La chromatogramme est développée par du chloroforme. On isole ainsi 95.6 mg de produit qui distille dans un tube à boules, sous 0.03 mm, à 87–92° (t° du bain d'air). Il s'agit du *diacétate* **17b**. (Trouvé: C, 56.82; H, 7.63; $C_{11}H_{18}O_5$; Exigé: C, 57.38; H, 7.88 %). RMN: (CH_3-CO-) 2.08 ppm (6H); ($-CH_2-O-$) 3.98 ppm (s); ($H-C-OAc$) 4.80 ppm (m). C.M. ($CHCl_3$): $R_f > R_f$ *diacétate* **9b**. Le *diacétate* **17b** (74 mg) est saponifié par traitement avec 10 cm³ de KOH N. Après un contact de 5 j, on filtre la solution à travers une colonne d'Amberlite IR-120. On évapore la solution aqueuse sous pression réduite. On obtient ainsi 46 mg de *cis*-dihydroxy-1,2-cyclohexylcarbinol **17a**, $Eb_{0.15\text{ mm}} = 103-110^\circ$ (t° du bain d'air). RMN: ($-CH_2-O-$) 3.44 ppm (d) et 3.72 ppm (d) ($J = 11$ c/s). Spectre de masse: identique à celui de l'isomère *trans* **13a**.

Le *dérivé monotosylé* **17c** est obtenu de la même façon que le *dérivé* **13d**. En partant de 39 mg de triol **17c** on obtient 70 mg de *tosylate* **17c** qui après recristallisation dans l'éther fondent à 135–136°. Spectre de RMN: ($-CH_2O-$) 3.78 ppm (d) et 4.07 ppm (d) ($J = 10$ c/s). Spectre de masse: identique à celui du *dérivé* **13d**.

Traitement du sénépoxyde par HCl: chlorhydrines **18** et **19**

Une solution de 199 mg de sénépoxyde dans 10 cm³ de dioxanne est additionnée de 2 cm³ de HCl 3N. On laisse réagir pendant 24 h. On ajoute de l'eau et le produit de la réaction (194 mg), isolé de la manière habituelle, est chromatographié sur 18 g de silicagel-célite (2:1).

Le mélange à 10 % d'éther dans le benzène élue 82 mg de produit. Après recristallisation dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole on obtient des cristaux, F = 106–107°, $[\alpha]_D = -199^\circ$ ($c = 1$; $CHCl_3$). Il s'agit de la *chlorhydrine* **18**. (Trouvé: C, 56.42; H, 5.14; $C_{18}H_{19}O_7Cl$; Exigé: C, 56.54; H, 4.97 %). UV: λ_{max} = 230 m μ ($\epsilon = 11,800$) et 275 m μ ($\epsilon = 1040$); RMN: 2(CH_3-CO-) 1.98 ppm et 2.02 ppm. Spectre de masse: pics à m/e 382 (384) (M^+), m/e 347 ($M^+ - Cl$), m/e 247 (249) ($M^+ - C_6H_5CO_2CH_2$), m/e 105, m/e 77. C.M. (benzène + 50 % éther): $R_f = 0.85 \times R_f$ sénépoxyde.

Le mélange à 50 % d'éther dans le benzène élue 48 mg de produit. Après recristallisation dans un mélange benzène-éther de pétrole, on obtient des cristaux F = 110–112°. Il s'agit de la *chlorhydrine* **19**,

partiellement désacétylée. (Trouvé: C, 56.32; H, 5.07; $C_{16}H_{17}O_6Cl$; Exigé: C, 56.38; H, 4.99%) UV: $\lambda_{max} = 230 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12,600$) et $275 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1040$); RMN: $1(CH_3-CO-)$ 1.95 ppm. Spectre de masse: pics à m/e 340 (342) (M^+), m/e 305 ($M^+ - Cl$), m/e 205 (207) ($M^+ - C_6H_5CO_2CH_2$), m/e 107, m/e 77. C.M. (benzène + 50% éther): $R_f = 0.45 \times R_f$ sénépoxyde. L'acétylation de la façon habituelle du composé 19 conduit quantitativement à la chlorhydrine 18.

Transformation de la chlorhydrine 18 en sénépoxyde 1

On ajoute 87 mg de la chlorhydrine 18 à 22 cm^3 de CO_2HK méthanolique 0.01N. Après avoir laissé réagir pendant 15 mn on isole de la manière habituelle et on chromatographie sur 10 g de silicagel-célite (2:1). On sépare ainsi 12 mg de sénépoxyde, 15 mg de chlorhydrine inchangée et 22 mg de produit partiellement désacétylé.

Traitement du sénépoxyde par NaOH: pentol 24

Une solution de 346 mg de sénépoxyde dans 7 cm^3 de dioxanne est additionnée de 10 cm^3 de NaOH N. Au bout de 18 h on dilue avec 20 cm^3 d'eau et on filtre la solution à travers une colonne d'Amberlite IR-120. Le filtrat, neutre, est concentré sous pression réduite. L'acide benzoïque formé est éliminé par extraction, en continu, au chloroforme. Après évaporation à sec de la couche aqueuse on obtient 158 mg d'une huile incolore, que l'on distille dans un tube à boules sous 0.03 mm ($150-170^\circ$, t° du bain d'air). $[\alpha]_D = -96.7^\circ$ ($c = 1.85$; CH_3OH). Il s'agit du pentol 24. (Trouvé: C, 47.82; H, 6.84; $C_7H_{12}O_5$; Exigé: C, 47.72; H, 6.87%) Spectre de masse: pics à m/e 176 (M^+), m/e 158 ($M^+ - H_2O$). L'acétylation de la façon usuelle conduit au tétraacétate 24a. Spectre de RMN: $4(CH_3-CO-)$ 2.07 ppm, 2.10 ppm, 2.12 ppm et 2.14 ppm; $(-CH_2-O-)$ 4.2 ppm (d) et 4.47 ppm (d) ($J = 12.5 \text{ c/s}$).

Traitement du sénépoxyde par SO_4H_2 : composé 20

A une solution de 635 mg de sénépoxyde dans 60 cm^3 de dioxanne, on ajoute 6 cm^3 de SO_4H_2 , 4N. Après avoir laissé au contact pendant 20 h à la température ordinaire, on dilue par l'eau et on extrait le produit par le chloroforme. Après évaporation du solvant, on obtient 630 mg d'huile qui est chromatographiée sur 75 g de silicagel-célite (2:1). 400 cm^3 de benzène contenant 10% d'éther éluent 194 mg de sénépoxyde inchangé. 200 cm^3 d'éther contenant 2% de méthanol éluent 260 mg d'une huile incolore, $[\alpha]_D = -123^\circ$ ($c = 1.08$; $CHCl_3$). Il s'agit du composé 20. Spectre de RMN: $2(CH_3-CO-)$ 1.87 ppm et 2.02 ppm; (OH) 3.30 ppm. Spectre de masse: pics à m/e 364 (M^+), m/e 304 ($M^+ - 60$), m/e 229 ($M^+ - C_6H_5CO_2CH_2$), m/e 169 ($304 - C_6H_5CO_2CH_2$), pics à m/e 122, m/e 105 et m/e 77 (provenant de la fonction ester benzoïque). C.M. ($CHCl_3 + 5\% CH_3OH$): $R_f = 0.38$.

Le pentol 24 (28 mg) est obtenu à partir du composé 20 (64 mg) de la même façon qu'il est obtenu à partir du sénépoxyde.

Hydrogénation catalytique du composé 20

Le composé 20 (86 mg) dissous dans 5 cm^3 d'éthanol est hydrogéné en présence de 40 mg de Pd/C (10%). Le produit isolé de la manière usuelle est chromatographié sur 12 g de silicagel-célite (2:1). L'éther contenant 1% de méthanol élue 54 mg de produit, homogène en chromatographie sur couche mince. $[\alpha]_D = -23^\circ$ ($c = 1.04$; $CHCl_3$). Spectre de RMN: $2(CH_3-CO-)$ 1.94 ppm et 2.00 ppm. Spectre de masse: pics à m/e 366 (M^+), m/e 231 ($M^+ - C_6H_5CO_2CH_2$), m/e 171 (231-60), m/e 111 (171-60), pics à m/e 105 et m/e 77.

Oxydation chromique du diol 20: cétone 22

A une solution de 33 mg de diol 20 dans 2 cm^3 d'acétone (distillée sur l'anhydride chromique), refroidie dans la glace, on ajoute 3 gouttes de réactif de Jones et on laisse au contact pendant 2 h. On ajoute quelques gouttes de méthanol pour détruire l'excès de réactif, puis on extrait le produit de la réaction au chloroforme. L'extrait chloroformique est lavé à l'eau. On obtient ainsi 35 mg de produit qui sont chromatographiés sur 6 g d'acide silicique-célite (2:1). 18 cm^3 d'un mélange benzène-éther (3:1) éluent 25 mg d'une huile, $[\alpha]_D = -180.5^\circ$ ($c = 0.72$; $CHCl_3$). C.M. ($CHCl_3 + 5\% CH_3OH$): $R_f = 0.6$. Il s'agit de la cétone α,β insaturée 22. (Trouvé: C, 60.12; H, 5.10; $C_{18}H_{18}O_8$; Exigé: C, 59.66; H, 5.01%) UV: $\lambda_{max} = 227 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 18,700$); RMN: $2(CH_3-CO-)$ 2.11 ppm et 2.15 ppm. Spectre de masse: pics à m/e 362 (M^+), m/e 302 ($M^+ - 60$), m/e 163 [$C_6H_5CO_2CH_2 - C \equiv O^+$].

Hydrogénation catalytique de la cétone 22: cétone 23

La cétone 22 (50 mg) dissoute dans 4 cm³ d'alcool est hydrogénée en présence de 21 mg de Pd/C 10%. Le produit isolé de la manière usuelle donne après recristallisation dans l'éther des cristaux, F = 127–130°. [α]_D = +15° (c = 1.12; CHCl₃). Il s'agit de la cétone 23. (Trouvé: C, 59.36; H, 5.68; C₁₈H₂₀O₈; Exigé: C, 59.33; H, 5.53%) RMN: 2(CH₃—CO—) 2.06 ppm et 2.15 ppm.

Traitement du sénépoxyde par BF₃: composé 25

On ajoute 0.6 cm³ d'éthérate de BF₃ à une solution de 410 mg de sénépoxyde dans 12 cm³ de benzène anhydre. On laisse réagir pendant 4 mn. On ajoute alors du bicarbonate de sodium. On obtient par extraction au chloroforme 400 mg de produit que l'on chromatographie sur 60 g d'acide silicique-célite (2:1). Un mélange à 1% de méthanol dans le chloroforme élue 258 mg de produit. Après cristallisation dans le benzène on obtient des cristaux F = 150–151°, [α]_D = –63° (c = 0.95; CHCl₃). Il s'agit du composé 25. (Trouvé: C, 59.33; H, 5.50; C₁₈H₂₀O₈; Exigé: C, 59.33; H, 5.53%) RMN: 2(CH₃—CO—) 1.97 ppm et 2.1 ppm. Spectre de masse: identique à celui du composé 20.

Oxydation chromique du diol 25: cétone 26

Le diol 25 est oxydé de la même façon que le diol 20. On obtient à partir de 90 mg du diol 25, 86 mg de produit qui donnent après cristallisation dans l'éther des cristaux F = 143–144°, [α]_D = –30.4° (c = 1.12; CHCl₃). Il s'agit de la cétone α,β insaturée 26. (Trouvé: C, 59.84; H, 5.05; C₁₈H₁₈O₈; Exigé: C, 59.66; H, 5.01%) UV: λ_{\max} = 227 m μ (ϵ = 24,980). Spectre de masse: identique à celui de la cétone 22.

Hydrogénation catalytique de la cétone 26

La cétone 26 (45 mg) conduit par hydrogénation en présence de Pd/C, en solution alcoolique, à la cétone 27, non cristallisée. [α]_D = –44.7° (c = 0.89; CHCl₃). (Trouvé: C, 59.18; H, 5.63; C₁₈H₂₀O₈; Exigé: C, 59.33; H, 5.53%) RMN: 2(CH₃—CO—) 2.07 ppm et 2.15 ppm.

Remerciements—Nous adressons nos vifs remerciements au Professeur A. Horeau (Collège de France, Paris) pour la détermination de la configuration absolue par dédoublement partiel, au Dr. B. C. Das pour les discussions de nombreux spectres de masse mesurés dans son service et au Dr. P. Boiteau pour nous avoir procuré les fruits d'*Uvaria catocarpa*.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ J. M. Coisnard, Thèse de Pharmacie, Université de Strasbourg, *Les Presses modernes* Paris (1929).
- ² Y. C. Lee et C. E. Ballou, *Biochem.* **4**, 257 (1965).
- ³ A. A. Akhrem, A. V. Kamesnitski, N. S. Pavlova-Grishina, *Chem. Abstr.* **57**, 13635g–13636a (1962).
- ⁴ W. J. Bailey and J. G. Goosens, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2805 (1956); S. J. Cristol and K. L. Nagpal, *J. Org. Chem.* **26**, 365 (1961).
- ⁵ G. E. McCasland, *Adv. Carbohydrate Chem.* **20**, 47 (1965).
- ⁶ A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 506 (1961) et 965 (1962); A. Horeau et H. B. Kagan, *Tetrahedron* **20**, 2431 (1964).
- ⁷ W. Moffit, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4013 (1961).
- ⁸ L. Velluz et M. Legrand, *Angew. Chem.* **73**, 603 (1961).
- ⁹ G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 413 et 421 (1965).
- ¹⁰ A. Closse, R. Mauli et H. P. Sigg, *Helv. Chim. Acta* **49**, 204 (1966).
- ¹¹ J. C. Sheehan, W. B. Lawson et R. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5536 (1958).
- ¹² L. Ruzicka et W. Brugger, *Helv. Chim. Acta* **9**, 399 (1926).
- ¹³ E. J. Boorman and R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* 258 (1935).
- ¹⁴ W. J. Bailey et R. A. Baylouny, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2126 (1959).
- ¹⁵ J. H. Brewster et C. S. Ciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6214 (1955).