

SYNTHESES TOTALES ET ETUDES DE LIGNANES BIOLOGIQUEMENT ACTIFS. APPLICATION DE L' α -HYDROXYALKYLATION DE β -BENZYL γ -BUTYROLACTONES A LA CREATION DES SQUELETTES PHENYL TETRALINE ET BISBENZOCYCLOOCTADIENE—4

SYNTHESE TOTALE DE LA (\pm)-STEGANONE ET DE SES CONGENERES†, ET SYNTHESE DU (\pm)-STEGANE

ROBERT DHAL, ERIC BROWN* et JEAN-PIERRE ROBIN

Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, Route de Laval, B.P. 535, 72017 le Mans Cedex, France

(Received in France 28 September 1982)

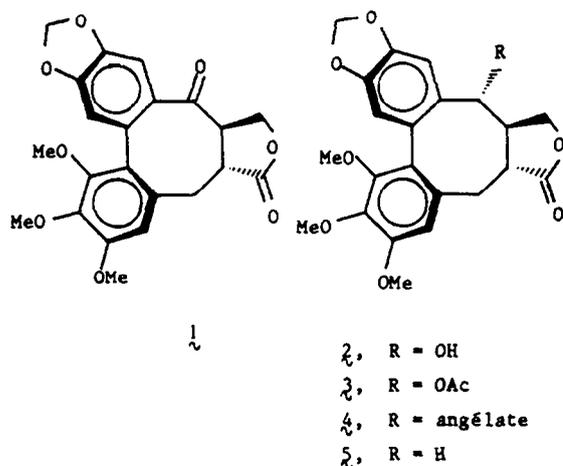
Abstract—The biphenyl **16** (obtained from α -bromopiperonal and the aromatic iodide **14** by a modified Ullmann reaction) was cyclized by intramolecular hydroxyalkylation to the isomeric alcohols **17a** and **17b**. These were oxidized using Jones' reagent, to afford the enol **18a**, together with the tautomeric β -ketolactone. Decarboxylation of this mixture using barium hydroxide, followed by Jones' oxidation gave the isomeric γ -ketoacids **11a** and **11b**. These were converted to (\pm)-steganone **1** using Raphael's method, in an overall yield of ca 10% starting from 3, 4, 5-trimethoxybenzaldehyde, and in 20, 7% yield, starting from the biphenyl **16**.

Dans le cadre d'un programme de synthèse totale des lignanes bisbenzocyclooctadiéniques (BBCOD) anti-leucémiques, nous avons montré la possibilité de préparer des biaryles hautement substitués à l'aide d'une réaction d'Ullmann entre deux halogénures aromatiques encombrés.¹ Plus récemment, nous avons montré que l' α -hydroxyalkylation intramoléculaire d'un biphenyle aldéhyde lactone approprié donne accès à des lactones BBCOD à jonction *cis* tels que les microstéganes.² Ceux-ci sont des analogues structuraux de la stéganone **1** et des composés apparentés (stéganol **2**, stéganacine **3** et stéganangine **4**) isolés par Kupchan en 1973,³ et dont l'intérêt pharmacologique a justifié de nombreux travaux.²

En utilisant les deux réactions précédentes, nous avons été en mesure d'effectuer les synthèses totales décrites ci-après, de la (\pm)-stéganone **1** et de son dérivé de réduction, le (\pm)-stégane **5**.

Première approche du squelette de la (\pm)-stéganone **1**

En premier lieu, nous avons envisagé d'accéder au système BBCOD par l'intermédiaire du biaryle triester **9**¹ que nous avons préparé selon la séquence représentée Figure 1. Ce biaryle, qui résulte d'une réaction d'Ullmann entre l'iodoester **7** et le bromo-6 pipéronylate de méthyle **8** (Rdt 61%), est obtenu avec un rendement global de 45%, calculé à partir du triméthoxy-3, 4, 5 benzaldéhyde commercial. Le triester **9**, soumis aux conditions habituelles de la réaction de Dieckmann, a été le plus souvent retrouvé inchangé ou détruit. Par contre, effectuée à température ambiante à l'aide de LHDS dans le benzène en milieu homogène, la réaction du triester **9** est complète, sans dégradation apparente. Mais la complexité du mélange obtenu n'a pas permis d'isoler le β -cétodiester **10** cherché, même par chromatographie; aussi le produit brut de réaction a-t-il été soumis tel quel à des conditions décarboxylantes. Le traitement par le DABCO au reflux du xylène,⁴ ou par le DMSO humide,⁵ n'a pas fourni le γ -cétacide **11** cherché. Par contre, l'action de la baryte aqueuse,⁶ ou mieux, d'HCl au reflux de l'acide acétique,⁷ suivie d'une estérification et d'une chromatographie, a fourni une très faible quantité du γ -cétacide **12** correspondant. Afin de pouvoir évaluer le rendement global en (\pm) stéganone **1** selon cette voie, le γ -cétacide **11** présumé est soumis tel quel à la séquence de formylation effectuée par Raphael dans des conditions similaires:⁸ traitement par une solution aqueuse alcaline de formol, oxydation du produit formé à l'aide du réactif de Jones, pour régénérer les



†Note préliminaire: E. Brown, R. Dhal et J. P. Robin, *Tetrahedron Lett.* 733 (1979).

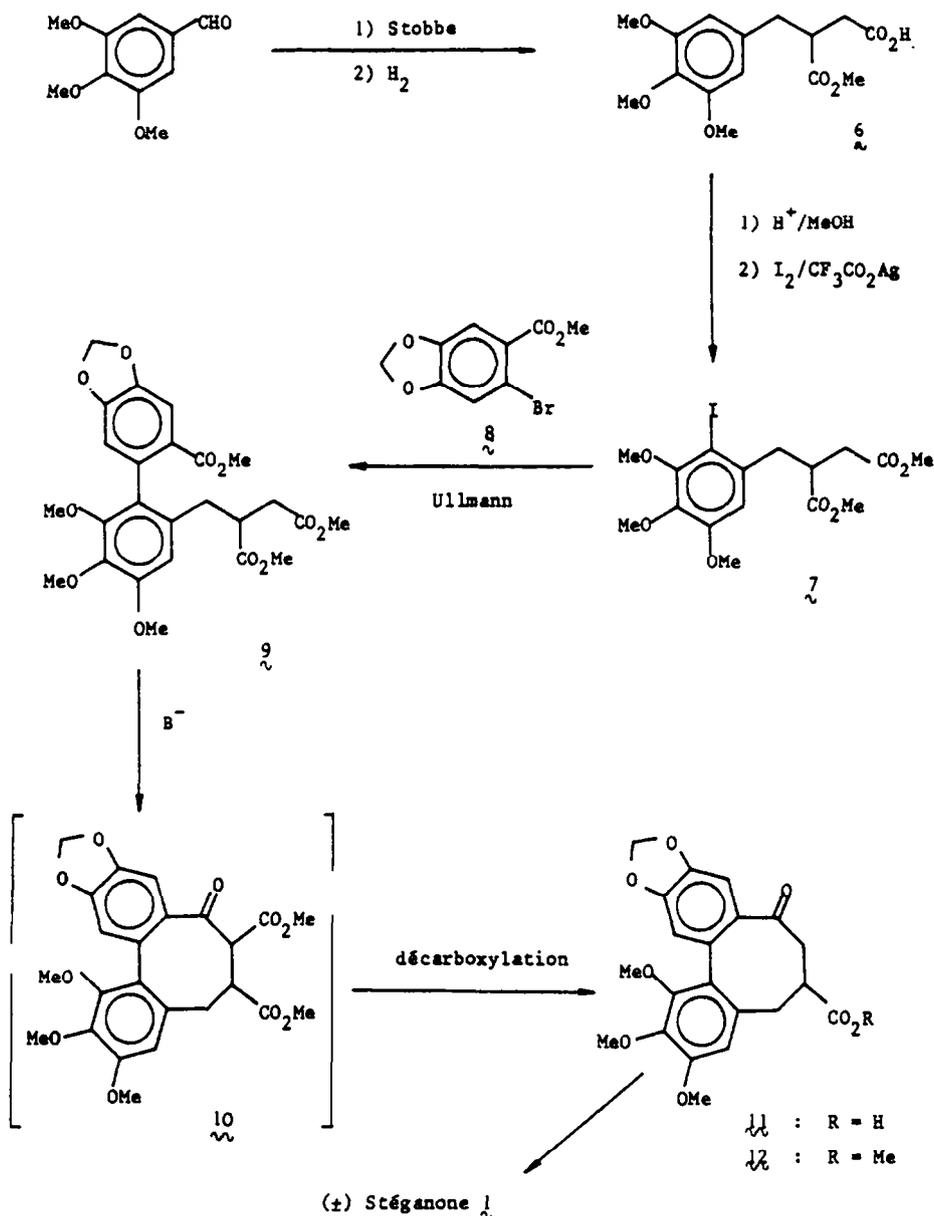


Fig. 1.

fonctions carbonyles ayant subi une réduction parasite par réaction croisée de Cannizzaro; enfin, chauffage au reflux du xylène dans le but de convertir en (\pm) -stéganone 1 l'isostéganone 13 éventuellement formée.

Après trituration avec du méthanol du produit brut ainsi obtenu, on isole la (\pm) -stéganone 1 avec un rendement de 5% calculé à partir du triester 9, soit un rendement global de 2% à partir du triméthoxybenzaldéhyde. Ce trop faible rendement global nous a incité à envisager un autre schéma de synthèse.

Accès au squelette de la (\pm) stéganone 1 par α -hydroxyalkylation intramoléculaire

Les difficultés rencontrées dans la cyclisation du triester 9 nous ont amené à envisager la préparation du biaryle 16 (Fig. 2). Une réaction d'Ullmann entre le bromo-6 pipéronal 15 et l'iodolactone 14 (préparée

par réduction de l'hémiester 6, à l'aide du borohydrure de calcium, suivie d'une iodation en présence de trifluoroacétate d'argent) fournit le biaryle 16 (rdt 59%) avec un rendement global de 35%, calculé à partir du triméthoxybenzaldéhyde 5.¹ Le traitement du biaryle 16 avec 3, 5 équivalents de LHDS dans le benzène, à 15°C pendant 10 minutes, suivi d'un blocage rapide de la réaction à l'aide d'acide sulfurique, conduit au mélange de deux alcools stéréoisomères 17a et 17b sous forme d'une poudre amorphe, avec un rendement brut quantitatif. L'examen en CCM montre que les deux produits de réaction sont en quantités sensiblement égales. La séparation a pu être effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice (rapport 50/1), à l'aide d'un mélange benzène/acétate d'éthyle comme éluant. Le produit qui migre en tête, l'alcool 17a est obtenu avec un rendement de 35% à l'état cristallisé, $F = 218-225, 5^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{éther}$); l'alcool 17b qui migre moins vite,

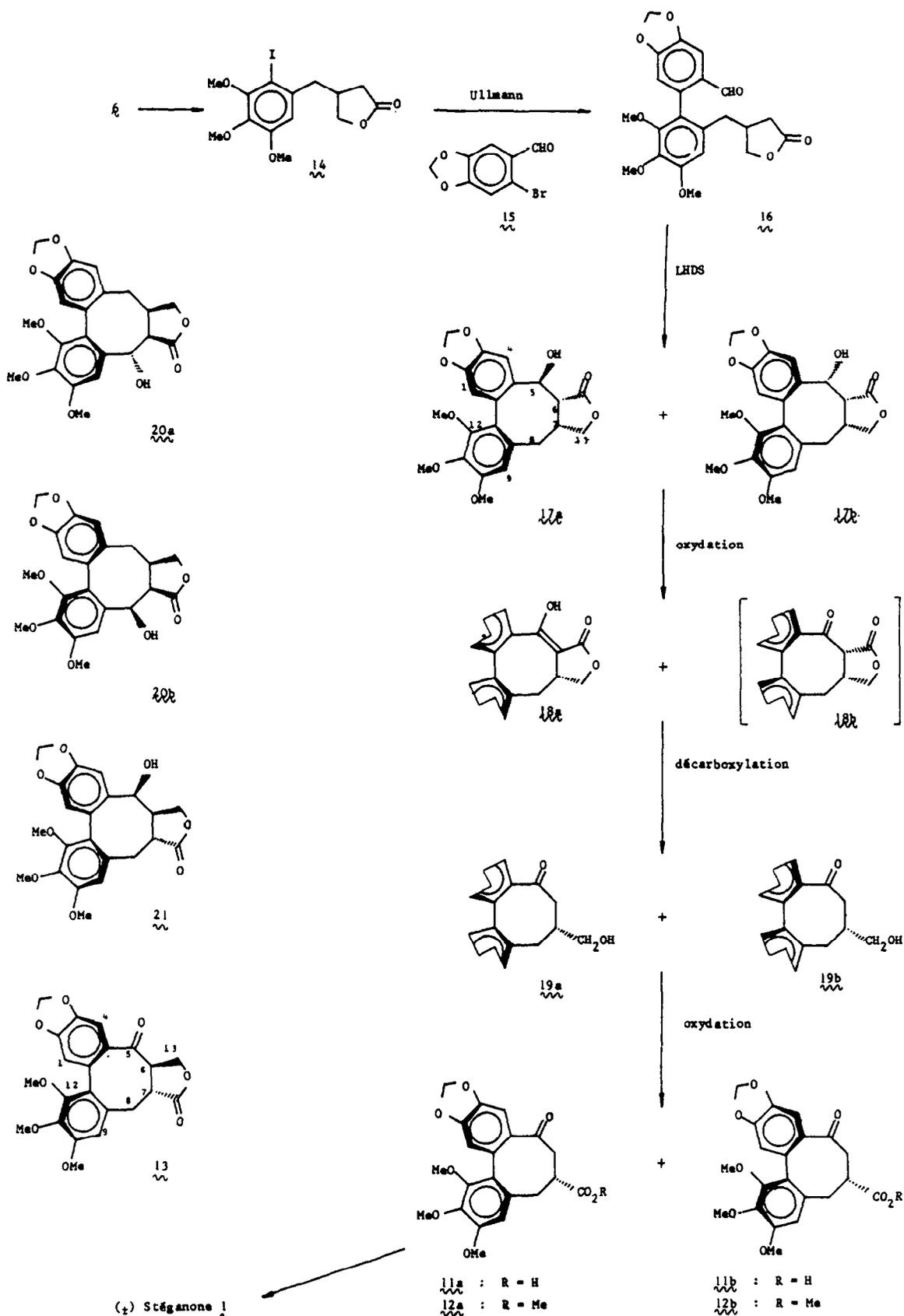


Fig. 2.

F = 196–198, 5° (CHCl₃/éther), est obtenu avec un rendement de 32%. La stéréochimie de ces composés a été déterminée par comparaison avec les isomères de position **20a** et **20b** correspondants, que nous avons déjà préparés, et dont les structures ont été établies.²

Pour la région du pont aliphatique porteur de la fonction lactone, les spectres RMN 250 MHz des alcools **17a** et **17b** et de leurs isomères de position, respectivement le picrostéganol-8 **20a** et l'épi-isopicrostéganol-8 **20b**, se sont avérés rigoureusement superposables.

L'alcool **17a** traité par le réactif de Jones, conduit quantitativement au composé d'oxydation **18a** (F = 220.5–221°) obtenu par cristallisation du produit brut dans le minimum de méthanol. Le composé **18a** est entièrement sous forme énol. En effet, le spectre IR présente une bande de lactone saturée à 1755 cm⁻¹ d'intensité très faible; par contre, on note la présence de deux bandes intenses à 1695 et 1640 cm⁻¹, respectivement dues à la lactone conjuguée et à la double liaison énolique. De même, en RMN, on note à δ 10.46 ppm le pic correspondant à l'hydroxyle énolique. La structure de l'énol **18a**, lequel présente un test positif au FeCl₃, n'est pas établie de façon certaine, mais l'examen du modèle de Dreiding laisse à penser que la seule structure possible est celle qui est représentée. Par contre, effectuée dans les mêmes conditions, l'oxydation de l'alcool isomère **17b** conduit au mélange d'énol **18a** et de cétolactone **18b** présumée (migration plus lente en CCM) que son isomérisation spontanée en énol **18a** ne permet pas d'obtenir à l'état pur, même par chromatographie sur colonne. L'examen du spectre IR d'une solution du produit d'oxydation fraîchement préparé, montre après défalcation des bandes d'absorption dues à l'énol **18a**, que le composé isomère **18b** présente une bande lactonique à 1775 cm⁻¹ et une bande de carbonyle non conjugué à 1725 cm⁻¹, ce qui est compatible avec une structure de β -cétolactone. Par ailleurs, l'oxydation effectuée sur le mélange amorphe d'alcools **17a** et **17b** conduit au mélange **18a** et **18b** avec un rendement brut quantitatif. Si l'on traite le produit brut de réaction avec du méthanol on isole aisément l'énol **18a** à l'état cristallisé (Rdt 52%); l'examen en CCM des eaux-mères montre qu'elles contiennent encore des quantités appréciables d'énol **18a**. D'autre part, par chromatographie sur gel de silice du produit brut de réaction, on isole l'énol **18a** avec un rendement de 65.5%, en réunissant la fraction de tête et le produit d'isomérisation spontanée de la cétolactone **18b** issu de la fraction de queue. La décarboxylation du mélange brut de **18a** et **18b**, effectuée au reflux de la baryte aqueuse,⁶ conduit au mélange de β -hydroxyméthyl cétones **19a** et **19b** avec un rendement de 80.5% (non isolées, deux taches en CCM). Effectuée sur l'énol **18a** purifié, cette même décarboxylation conduit quantitativement au mélange précédent **19a** et **19b**, se présentant en CCM sous la forme de deux composés polaires, de Rf extrêmement voisins et en quantités sensiblement égales. L'existence d'isomères est d'ailleurs confirmée en RMN par le dédoublement des pics correspondant aux protons aromatiques. L'obtention de ce mélange d'isomères, à partir du seul énol **18a** s'explique par le fait que la disparition de la fonction lactonique crée

une structure aisément isomérisable thermiquement par rotation du pont diphenyle.

*Préparation des γ -cétoesters **11a** et **11b** et obtention de la (\pm)-stéganone **1** et des composés apparentés*

Le mélange brut de β -hydroxyméthyl cétones **19a** et **19b** est soumis à l'oxydation de Jones, et le mélange résultant de γ -cétoacides **11a** + **11b** est estérifié tel quel à l'aide du complexe BF₃/MeOH.⁹ Le mélange de cétoesters **12a** et **12b** (obtenus avec un rendement brut global de 79.5%) est séparé par chromatographie sur gel de silice, à l'aide d'un mélange éther/hexane comme éluant. La fraction de tête fournit 19% de cétoester **12a** à l'état cristallisé (F = 130–134°) et la fraction de queue 34% de cétoester **12b** (F = 132–133.5°) ce qui fait un rendement global de 53% en cétoesters **12a** et **12b** purifiés. Ces esters ont été identifiés par comparaison (IR dans le Nujol et en solution) avec des échantillons authentiques.

Le mélange brut de γ -cétoacides (**11a** + **11b**), résultant de l'oxydation des β -hydroxyméthyl cétones (**19a** + **19b**), est soumis tel quel à la séquence de formylation décrite plus haut. Après traitement du produit brut dans le méthanol et chromatographie des eaux-mères sur gel de silice, on isole ainsi la (\pm) stéganone **1** à l'état cristallisé (F = 231–233°, après trois recristallisations dans un mélange éthanol/chlorure de méthylène), avec un rendement de 27.5% calculé à partir du mélange (**19a** + **19b**), soit un rendement global de 7.75% calculé à partir du triméthoxybenzaldéhyde. Les caractéristiques physiques et spectroscopiques de la (\pm) stéganone **1**, F = 229–230°, ainsi isolée sont en accord avec la littérature.¹⁰ A partir de la (\pm) stéganone **1** brute, et avant l'étape d'isomérisation thermique, il est possible d'isoler, par cristallisation dans le méthanol, une faible quantité d'isostéganone **13**, F = 215–221°. Kende^{10b} indique un point de fusion F = 209–212.5° pour l'isostéganone **13**, alors que Raphael^{8a} indique F = 232–234° pour le même composé, mais en soulignant toutefois que l'isomérisation de la série *iso* en série *normale* avait dû avoir lieu au cours du chauffage. Le spectre IR de la (\pm) stéganone **1** présente une bande à 1660 cm⁻¹, indiquant que le carbonyle est conjugué avec le noyau aromatique adjacent; par contre, la bande observée à 1715 cm⁻¹ dans le spectre IR de l'isostéganone **13** correspond à un carbonyle non conjugué, lequel, d'après l'examen du modèle de Dreiding, occuperait une position sensiblement perpendiculaire au noyau aromatique adjacent.

La (\pm)-stéganone **1** est réduite par le tri(*t*-butoxy)almino-hydrure de lithium dans le THF, et le mélange d'alcools obtenus est chromatographié sur gel de silice. De la fraction de tête, on isole le (\pm)-épistéganol **21**, F = 218–222° (méthanol) (19%), composé minoritaire dans cette réduction; de la fraction de queue plus polaire, on isole le (\pm)-stéganol **2** (45%), dont le point de fusion, F = 115–118° (méthanol), indique qu'il s'agit du méthanolate. Par contre, par cristallisation dans l'éther, le point de fusion observé est F = 155–157.5°. Enfin, le (\pm)-stéganol **2**, acétylé à l'aide de l'anhydride acétique dans la pyridine,^{11c} conduit quantitativement à la (\pm)-stéganacine **3**, F = 223–223.5°. Les spectres de RMN (360 MHz), effectués sur la (\pm) stéganacine **3** de synthèse et sur un échantillon de ($-$)-stéganacine

3 d'origine naturelle, sont rigoureusement superposables et la structure du (\pm)-stéganol 2 (méthanolate) a été confirmé par diffraction X.¹¹

Synthèse du (\pm)-stégane 5

L'hydrogénolyse, effectuée soit sur le mélange de (\pm)-stéganol 1 et de (\pm)-épistéganol 21, ou soit sur la (\pm)-stéganacine 3, en présence de Pd/C 5% et d'une trace d'acide perchlorique, conduit au (\pm)-stégane 5 avec un rendement de 70–77%. Après recristallisation dans le méthanol, le (\pm)-stéganol 5 purifié fond à 142–144°. Koga, qui a obtenu le (\pm)-stégane 5 par isomérisation du (\pm)-isostégane indique $F = 130.5\text{--}133$.¹² Nous avons comparé le (\pm)-stégane 5 aux trois autres diastéréoisomères précédemment obtenus.²

CONCLUSION

Nous avons mis au point une nouvelle synthèse totale de la (\pm)-stéganone 1 en onze étapes, avec un rendement global de 7.7% calculé à partir du triméthoxy-3, 4, 5 benzaldéhyde commercial. D'autre part, l'estérification du mélange brut d'acides 11a + 11b, suivie d'une chromatographie, fournit les esters 12a et 12b purifiés et séparés avec un rendement global de 14.5%. Ces esters pouvant être transformés en (\pm)-stéganone 1 avec un rendement de 75% (avec recyclage des produits de départ n'ayant pas réagi),^{10a} notre synthèse de la (\pm)-stéganone 1, par l'intermédiaire des esters 12a et 12b, s'effectue donc avec un rendement global de 11% à partir du triméthoxybenzaldéhyde. Ce rendement est comparable à ceux présentés antérieurement par Kende (~10%)^{10a} et Ziegler (~9%),¹³ mais il est deux fois moins élevé que celui observé par Raphael (~23%).^{8c}

Le rendement global de la séquence qui conduit du biphenyle 16 à la (\pm)-stéganone 1 est de 20.7%.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 257. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur les appareils suivants: Varian A 60, Jeol MH100, Cameca 250 et Bruker Spectrospin 360. La référence interne est le tétraméthylsilane; l'échelle des déplacements chimiques est exprimée en unités δ . Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Varian, modèle MAT 311. Les analyses élémentaires ont été confiées au Centre de Microanalyse du CNRS (ICSN Gif-sur-Yvette et Villeurbanne). Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un microscope à point de fusion Zeiss. Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice Merck prêtes à l'emploi, avec indicateur de fluorescence; la révélation a été effectuée en lumière ultraviolette et à l'aide de vapeurs d'iode. Les chromatographies "préparatives" ont été effectuées sous pression moyenne (1 à 3 bars) à l'aide de gel de Silice Merck de type Si60.

Abréviations utilisées: PR: pression réduite; TA: température ambiante; CCM: chromatographie sur couche mince.

Synthèse de la (\pm)-stéganone 1 à partir du (bis-méthoxycarbonyl-1, 2, 3 propyl-1)-6 méthoxycarbonyl-2 méthylènedioxy-4', 5' triméthoxy-2, 3, 4 biphenyle 9

Réaction du triester 9 avec l'hexaméthylidisilylamidure de lithium. Dans un tricol de 100 cm³, équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'une ampoule à rétablissement de pression munie d'une garde à mercure, on prépare de l'hexaméthylidisilylamidure de lithium (4 mmol)

par addition à 0°C sous N₂, à l'aide d'une seringue et par l'un des cols muni d'un septum, de l'hexaméthylidisilylamine anhydre à une solution de 4 éq. butyllithium dans l'hexane. On laisse revenir à TA, puis tout en agitant sous courant de N₂, on ajoute rapidement par l'ampoule une solution de triester 9¹ (0.504 g, 1 mmol) dans le benzène anhydre (30 cm³). Après agitation de la suspension orangée pendant 1/2 h à TA, la réaction est bloquée par addition d'un excès de H₂SO₄ à 10%. Un examen en CCM effectué au cours de la réaction montre que le produit de départ a pratiquement disparu au bout de 15 min. La phase organique est séparée et la phase aqueuse résiduelle est extraite au CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies sont lavées (H₂O), séchées (MgSO₄) et concentrées sous PR à TA, abandonnant ainsi un produit brut amorphe (0.485 g) qui donne un test faiblement positif (marron clair) au chlorure ferrique. La CCM présente une tache allongée unique de R_f supérieur à celui du produit de départ. IR ν_{\max} (CCl₄): 1735, 1660, 1620, 1600 et 1485 cm⁻¹.

Hydrolyse acide du produit de réaction précédent. Le produit brut précédent est soumis sans autre traitement à l'hydrolyse acide, selon la méthode de Page⁷ par chauffage au reflux pendant 1 h, sous azote, dans AcOH (20 cm³), en présence d'HCl (10 cm³) et d'eau (5 cm³). Ensuite la solution est concentrée sous PR à 40°.

Séquence de formylation. La séquence est la même que celle utilisée par Raphael^{8c} pour préparer la (\pm)-stéganone 1. Le produit d'hydrolyse ci-dessus est repris car de la potasse aqueuse 1 M (10 cm³), puis est traité avec une solution aqueuse 10M de formaldéhyde (2 cm³, 20 mmol). Le mélange réactionnel est agité 1 h à TA sous azote. Après acidification par HCl 6N, on extrait la phase aqueuse avec CH₂Cl₂. La phase organique est lavée (H₂O), séchée (MgSO₄) et concentrée sous PR à TA. On obtient ainsi un produit brut (0.364 g) que l'on traite par un excès de réactif de Jones pendant 45 min à TA. Après dilution avec de l'eau distillée, la majeure partie de l'acétone est évaporée sous PR à TA et la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂. La phase organique est débarrassée des produits acides résiduels par lavages avec une solution saturée de NaHCO₃, puis lavée à l'eau et séchée (MgSO₄). Après évaporation du solvant sous PR à TA, le résidu est repris dans 25 cm³ de xylène anhydre, puis est chauffé au reflux sous courant de N₂ pendant 90 min. Après refroidissement, le xylène est évaporé sous PR à TA, et le produit amorphe obtenu (110 mg), trituré dans le minimum de méthanol, abandonne de la (\pm)-stéganone 1 cristallisée (21 mg, rdt 5% à partir du triester 9) et dont les caractéristiques spectrales sont les mêmes que celles d'un échantillon authentique (voir plus loin).

Carboxy-6 hydroxy-5 hydroxyméthyl-7 méthylènedioxy-2, 3 triméthoxy-10, 11, 12 bis-benzo [a, c] cyclooctadiène γ -lactones 17a et 17b

Dans un tricol de 250 cm³, équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de N₂, d'une tubulure munie d'un septum et d'une ampoule à addition à rétablissement de pression équipée d'une garde à mercure, on place du butyl lithium (28 mmol) en solution 1.6 M dans l'hexane, et on refroidit à 0° à l'aide d'un bain de glace. Ensuite, tout en agitant, on introduit lentement à l'aide d'une seringue de l'hexaméthylidisilylamine (5 g, 30.4 mmol) anhydre et la suspension est agitée pendant encore 15 min. Par l'intermédiaire de l'ampoule, on ajoute rapidement le biaryle lactonique 16 (3.22 g, 8 mmol) en solution dans le benzène anhydre (80 cm³), et la suspension refroidie au bain de glace est agitée pendant 10 min. La réaction est bloquée par addition en une seule fois d'acide sulfurique à 10% (60 cm³) préalablement refroidi dans de la glace et le mélange est agité pendant 5 min. La phase benzénique est séparée et la phase aqueuse résiduelle est extraite au chloroforme. Les phases organiques réunies sont lavées (H₂O), séchées (MgSO₄) et concentrées sous PR à TA. On obtient ainsi un mélange d'alcools (3.30 g, rdt quantitatif), sous forme d'une poudre amorphe, présentant deux taches d'égale intensité en

CCM. Une petite fraction est séparée par chromatographie sur gel de silice (rapport 50/1). Une première élution, effectuée à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (10/1), permet d'isoler la fraction de tête constituée de 35% d'alcool **17a** cristallisé, $F = 218-225.5^\circ$. L'élution suivante, effectuée à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (rapport 2/1), permet d'isoler la fraction la plus polaire constituée de 32% d'alcool **17b** cristallisé, $F = 196-198.5^\circ$.

Isomère 17a. $F = 218-225.5^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$); Calc C, 63.76; H, 5.35; O, 30.89; Tr C, 63.77; H, 5.31; O, 30.98%; IR ν_{max} (Nujol): 3450, 1770, 1590, 1480 et 1030 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 7.28 (1H, s) H-4; 6.68 et 6.34 (2H, 2s) H-1 et H-9; 6.03 et 6.00 (2H, 2d, $J_{\text{AB}} = 1.1 \text{ Hz}$) OCH_2O ; 4.63 (1H, d, $J_{5,6} = 11 \text{ Hz}$) H-5; 4.49 (1H, dd, $J_{\text{AB}} = 8.7 \text{ Hz}$, $J_{14\text{A},7} = 8.3 \text{ Hz}$) H-14A; 4.26 (1H, dd, $J_{14\text{B},7} = 11.7 \text{ Hz}$) H-14B; 3.92 et 3.88 (6H, 2s) OCH_3 -10, 11; 3.69 (1H, s) OH; 3.62 (3H, s) OCH_3 -12; 3.04 (1H, m) H-7; 2.64 (1H, dd, $J_{6,7} = 9.5 \text{ Hz}$) H-6; 2.54 (2H, m) H-8.

Isomère 17b. $F = 196-198.5^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$); Calc C, 63.76; H, 5.35; O, 30.89; Tr C, 63.79; H, 5.45; O, 31.03%; IR ν_{max} (Nujol): 3540, 1775, 1600 et 1030 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 7.33, 6.79 et 5.78 (3H, 3s) H arom.; 6.01 et 5.97 (2H, 2d, $J_{\text{AB}} = 1.3 \text{ Hz}$) OCH_2O ; 4.70 (1H, m, $J_{5,6} = 3.8 \text{ Hz}$) H-5; 4.45 (1H, dd, $J_{\text{AB}} = 9.3 \text{ Hz}$, $J_{14\text{A},7} = 6.8 \text{ Hz}$) H-14A; 4.09 (1H, m) OH; 4.07 (1H, d, $J_{14\text{B},7} = 0 \text{ Hz}$) H-14B; 3.89 (6H, s) OCH_3 -10, 11; 3.60 (3H, s) OCH_3 -12; 3.35 (1H, dd, $J_{6,7} = 9.1 \text{ Hz}$) H-6; 2.88 (1H, m) H-7; 2.46 (2H, m) H-8.

Oxydation de la carboxy-6 hydroxy-5 hydroxyméthyl-7 méthylènedioxy-2, 3 triméthoxy-10, 11, 12 bis-benzo [a, c] cyclooctadiène γ -lactone (mélange d'isomères **17a et **17b**)**

Dans un tricol de 250 cm^3 muni d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'une ampoule à addition à rétablissement de pression équipée d'une garde à mercure, on place le mélange brut de lactones-alcools (**17a** + **17b**) (2.90 g, 7 mmol), en solution dans 150 cm^3 d'acétone anhydre fraîchement distillée sur KMnO_4 , auquel on additionne du réactif de Jones 4N (2.65 cm³, 10.5 méq). Le mélange est agité 2 h à 0° sous courant de N_2 . Après destruction de l'excès d'oxydant par addition d'isopropanol (0.7 cm³) et dilution avec de l'eau distillée (20 cm³), la majeure partie de l'acétone est éliminée sous PR à TA. La phase aqueuse résiduelle est extraite au chloroforme et la phase organique obtenue est lavée (H_2O), séchée (MgSO_4) et concentrée sous PR à TA. On obtient un produit brut (2.87 g, rdt quantitatif) à demi cristallisé, dont l'examen en CCM montre la présence de 2 taches. Ce produit, repris par le minimum de méthanol, fournit des cristaux de carboxy-6 dihydro-7, 8 hydroxy-5 hydroxyméthyl-7 méthylènedioxy-2,3 triméthoxy-10, 11, 12 bis-benzo [a, c] cyclooctatétraène- γ -lactone **18a** (1.50 g, rdt 52%), qui donne une coloration intense violet foncé au chlorure ferrique et qui migre en tête en CCM. $F = 220.5-221^\circ$ (MeOH); Calc C, 64.07; H, 4.89; O, 31.08. Tr C, 63.97; H, 4.98; O, 30.94%; IR ν_{max} (Nujol): 3000, 1755, 1695, 1640, 1590, 1500 et 1485 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 6.99, 6.67 et 6.38 (3H, 3s) H arom.; 6.07 (2H, s) OCH_2O ; 4.48 (1H, m, $J_{\text{AB}} = 8.7 \text{ Hz}$, $J_{14\text{A},7} = 8.7 \text{ Hz}$) H-14A; 4.09 (1H, dd, $J_{14\text{B},7} = 10.4 \text{ Hz}$) H-14B; 3.90 et 3.89 (6H, 2s) OCH_3 -10, 11; 3.62 (1H, m) H-7; 3.50 (3H, s) OCH_3 -12; 2.82 (1H, dd, $J_{\text{AB}} = 14.0 \text{ Hz}$, $J_{8\text{A},7} = 6.8 \text{ Hz}$) H-8A; 2.37 (1H, d, $J_{8\text{B},7} = 0 \text{ Hz}$) H-8B.

Remarque. Une oxydation, effectuée dans les conditions précédentes, sur le mélange de lactones-alcools (**17a** + **17b**) (0.55 g, 1.35 mmol) a fourni 0.550 g (rdt quantitatif) de produit brut. Après chromatographie sur gel de silice (rapport 40/1) à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (10/1), la fraction de tête traitée par du méthanol abandonne l'énol **18a** (0.246 g) pur et cristallisé. La fraction de queue, qui ne donne qu'une seule tache immédiatement après la chromatographie, s'isomérise partiellement et rapidement en solution en un composé qui a le même Rf en CCM que

l'énol **18a** isolé ci-dessus. Au bout de 24 h, la fraction de queue traitée au méthanol abandonne un lot supplémentaire d'énol **18a** cristallisé, ce qui correspond à un rendement global de 65.6% en énol **18a** purifié.

Hydroxyméthyl-7 méthylènedioxy-2, 3 triméthoxy-10, 11, 12 bis-benzo [a, c] cyclooctadiène-5 (mélange d'isomères **19a et **19b**)**

Préparation à partir de l'énol **18a.** Le mode opératoire s'inspire de celui utilisé par Wood pour décarboxyler des γ -cétosters.⁶ Dans un tricol de 100 cm^3 muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant équipé d'une garde à mercure, et d'une entrée de gaz, on place une solution d'énol **18a** (0.507 g, 1.23 mmol) dans le dioxanne (15 cm^3) que l'on traite par de l'hydroxyde de baryum octohydrate (1.16 g, 3.69 mmol) en solution dans l'eau distillée (50 cm^3). Après chauffage une nuit au reflux sous courant d'azote, le mélange refroidi est acidifié à pH 4 par addition d'HCl 6N, et extrait au CH_2Cl_2 . La phase organique lavée (H_2O), séchée (MgSO_4) et concentrée sous PR à TA, abandonne les céto-alcools **19a** et **19b** (0.470 g, rdt brut quantitatif) sous forme d'une huile jaune pâle peu mobile, dont l'examen en CCM montre la présence de deux produits polaires de R_f voisins. IR ν_{max} (CHCl_3): 3400, 1700, 1615, 1600, 1480, 1120 et 1040 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 7.72 et 6.90 (1H, 2s) H-4; 6.70 et 6.68 (1H, 2s), 6.59 et 6.55 (1H, 2s) H-1 et H-9; 6.08 (2H, large s) OCH_2O ; 3.92 (6H, s) OCH_3 -10, 11; 3.40 (3H, s) OCH_3 -12; 3.30 à 4.20 (2H, m) H-13; 2.0 à 3.25 (6H) H aliph. et OH.

Préparation à partir du mélange brut d'isomères **18a et **18b**.** La décarboxylation effectuée, dans les mêmes conditions que celles utilisées pour l'énol **18a**, avec le mélange brut de céto-lactones **18a** et **18b** (0.725 g, 1.76 mmol) fournit le mélange de céto-alcools **19a** et **19b** (0.547 g, rdt brut 80.5%). L'examen en CCM et par spectroscopie montre l'identité de ce mélange avec celui obtenu dans la manipulation précédente. Ce mélange est utilisé tel quel dans la manipulation suivante.

Méthylènedioxy-2, 3 oxo-5 triméthoxy-10, 11, 12 bis-benzo [a, c] cyclooctadiène-carboxylate-7a de méthyle **12a et isométhylènedioxy-2, 3 oxo-5 triméthoxy-10, 11, 12 bis-benzo [a, c] cyclooctadiènegcarboxylate-7a de méthyle **12b****

Dans un ballon de 100 cm^3 muni d'une agitation magnétique, on place une solution du mélange brut de céto-alcools **19a** et **19b** (0.547 g, 1.42 mmol) dans l'acétone anhydre (55 cm^3) (fraichement distillée sur KMnO_4) et on ajoute du réactif de Jones 4N (3.55 méq, 0.89 cm³). Le mélange réactionnel est agité 1 h à 0°C , et l'excès d'oxydant est détruit par addition d'isopropanol (0.25 cm³). Après dilution avec 20 cm^3 d'eau, la majeure partie de l'acétone est éliminée sous PR à TA et la phase aqueuse résiduelle est extraite au CHCl_3 . La phase organique lavée (H_2O), séchée (MgSO_4) et concentrée sous PR à TA abandonne les acides **11 (a + b)** à l'état vitreux (0.532 g, rdt brut: 94%). IR ν_{max} (CHCl_3): 3500, 1705, 1655, 1615, 1600, 1480, 1120 et 1040 cm^{-1} .

Le mélange d'acides **11a** et **11b** précède en solution dans le méthanol anhydre (25 cm^3) est traité par BF_3/MeOH 2 M (2.66 mmol), et la solution est portée au reflux pendant une nuit. Après refroidissement et concentration sous PR à TA, le résidu est repris par une solution saturée de NaHCO_3 (20 cm^3) et extrait au CHCl_3 . La phase organique lavée (H_2O), séchée (MgSO_4) et concentrée sous PR à TA abandonne les cétoesters **12a** et **12b** huileux (0.467 g, rdt brut 79.5% calculé à partir des cétoalcools **19a** et **19b** bruts), dont l'examen en CCM montre l'existence de deux isomères en quantités sensiblement égales. La séparation est réalisée par chromatographie sur gel de silice (rapport 100/1) à l'aide d'un mélange éther/hexane (5/1) comme éluant. La fraction de tête, reprise par l'hexane et le minimum d'éther, abandonne 0.112 g (rdt 19%) d'ester **12a** cristallisé, dont le point

de fusion $F = 130\text{--}134^\circ$ est en accord avec celui de la littérature ($F = 131\text{--}133^\circ$).¹⁰ La fraction plus polaire, traitée comme précédemment, abandonne 0.198 g (rdt 34%) d'ester **12b** cristallisé, dont le point de fusion $F = 131\text{--}134.5^\circ$ est en accord avec celui de la littérature ($F = 132\text{--}133.5^\circ$).¹⁰ Ester **12a**. $F = 130\text{--}134^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$); IR ν_{max} (Nujol): 1730, 1655, 1615, 1590, 1510, 1480, 1240, 1030 et 1110 cm^{-1} . RMN (CDCl_3), δ 7.67 (1 H, s) H-4; 6.67 et 6.48 (2 H, 2s) H-1 et H-9; 6.06 (2 H, s) OCH_2O ; 3.94 et 3.88 (6 H, 2s) OCH_3 -10, 11; 3.73 (3 H, s) CO_2CH_3 ; 3.60 (3 H, s) OCH_3 -12; 2.4 à 3.4 (5 H, m) H aliph.-6, 7 et 8. Ester **12b**. $F = 131\text{--}134.5^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$); IR ν_{max} (Nujol): 1735, 1660, 1615, 1600, 1510, 1480, 1235 et 1115 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 7.52 (1 H, s) H-4; 6.63 et 6.53 (2 H, 2s) H-1 et H-9; 6.06 (2 H, s) OCH_2O ; 3.93 (6 H, s) OCH_3 -10, 11; 3.68 (3 H, s) CO_2CH_3 ; 3.58 (3 H, s) OCH_3 -12; 2.3 à 3.0 (5 H, m) H aliph 6, 7 et 8.

(±)-Stéganone 1 et (±)-isostéganone 13

En traitant, dans les mêmes conditions que précédemment les hydroxyméthyl cétones brutes **19a** et **19b** (1.66 g, 4.3 mmol) par le réactif de Jones, on obtient le mélange des cétoacides **11a** et **11b** (1.70 g, rdt brut quantitatif), que l'on soumet sans autre traitement, à la séquence de formylation selon Raphael.^{8c} Les cétoacides **11a** et **11b** (1.70 g, 4.3 mmol) précédents sont placés en solution dans KOH M (43 cm³) dans un tricol de 100 cm³ équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'une ampoule à addition surmontée d'une garde à mercure. A l'aide de l'ampoule, on ajoute HCHO aqueux 10M (86 mmol) et le mélange est agité 4 h 30 à TA, sous courant d'azote. Après acidification du milieu, à l'aide d'HCl 6N, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée (H_2O), séchée (MgSO_4) et concentrée sous PR à TA. Le résidu obtenu (1.25 g) est mis en solution dans l'acétone anhydre (50 cm³) (fraichement distillée sur KMnO_4) et traité sous courant d'azote à 0°, par du réactif de Jones 4N (1.62 cm³, 1.5 éq.) pendant 1 h. Ensuite, l'excès d'oxydant est détruit par addition d'isopropanol (0.15 cm³) et le milieu réactionnel, après dilution avec 20 cm³ d'eau, est concentré sous PR à TA. La phase aqueuse résiduelle est extraite au CH_2Cl_2 et la phase organique obtenue est lavée successivement à l'eau distillée et à l'aide d'une solution saturée de NaHCO_3 (en vue d'éliminer les composés acides résiduels) et enfin séchée (MgSO_4). Après évaporation du solvant sous PR à TA, on obtient un produit huileux (1.02 g, rdt brut 57,5%), lequel trituré dans le méthanol, abandonne une faible quantité de (±)-isostéganone **13** cristallisée, $F = 215\text{--}221^\circ$. L'isomérisation finale est effectuée en chauffant le mélange, obtenu après oxydation, dans le xylène (80 cm³) au reflux sous courant d'azote pendant 1 h. Après évaporation du solvant sous PR à 40°, l'huile obtenue, triturée dans le minimum de méthanol, abandonne un premier lot de (±)-stéganone **1** (0.370 g) cristallisée. Les eaux-mères chromatographiées sur gel de silice (rapport 50/1) à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (10/1) fournissent une deuxième fraction de (±)-stéganone **1** (0.117 g) cristallisée, laquelle après trois recristallisations successives dans un mélange EtOH/ CH_2Cl_2 , présente un point de fusion $F = 231\text{--}233^\circ$. La littérature indique $F = 229\text{--}230^\circ$.^{10a} La (±)-stéganone **1** (0.487 g, 1.18 mmol) est ainsi isolée avec un rendement global de 27,5%, à partir des hydroxyméthylcétones **19a** et **19b** de départ.

(±)-Stéganone 1. $F = 231\text{--}233^\circ$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$); IR ν_{max} (Nujol): 1775, 1660, 1615, 1600, 1500, 1485, 1410, 1245, 1125 et 1015 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 7.53 (1 H, s) H-4; 6.63 et 6.54 (1 H, s) H-1 et H-9; 6.11 et 6.09 (2 H, 2d, $J_{\text{AB}} = 1.1\text{ Hz}$) OCH_2O ; 4.45 (1 H, dd, $J_{\text{AB}} = 9.4\text{ Hz}$, $J_{13\text{A},6} = 10.2\text{ Hz}$) H-13 A; 4.36 (1 H, dd, $J_{13\text{B},6} = 7.0\text{ Hz}$) H-13 B; 3.89 et 3.88 (6 H, 2s) OCH_3 -10, 11; 3.60 (3 H, s) OCH_3 -12; 3.24 (1 H, m) H-8 A; 3.17 (1 H, m, $J_{6,7} = 13.3\text{ Hz}$) H-6; 2.79 (2 H, m) H-7 et H-8 B.

(±)-Isostéganone 13. $F = 215\text{--}221^\circ$ (méthanol); IR ν_{max} (Nujol): 1765, 1715, 1590, 1485, 1400, 1235, 1040, 1110 et

1000 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 6.71, 6.64, et 6.56 (3H, 3s) H arom.; 6.07 et 6.06 (2H, 2d, $J_{\text{AB}} = 1.2\text{ Hz}$) OCH_2O ; 4.40 (2H, m, $J_{13\text{A},6} = 10.5\text{ Hz}$, $J_{13\text{B},6} = 6.8\text{ Hz}$) H-13; 3.88 (6H, s) OCH_3 -10, 11; 3.66 (1H, m) H-6; 3.51 (3H, s) OCH_3 -12; 3.29 (1H, d, $J_{\text{AB}} = 13.6\text{ Hz}$, $J_{\text{AA},7} = 0\text{ Hz}$) H-8 A; 2.60 (1H, dd, $J_{\text{BB},7} = 9.0\text{ Hz}$) H-8 B; 2.41 (1H, dd, $J_{6,7} = 13.7\text{ Hz}$) H-7.

(±)-Stéganol 2 et (±)-épistéganol 21

Dans un tricol de 50 cm³ équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'une ampoule à rétablissement de pression munie d'une garde à mercure, on place une solution de tri-*t*-butoxyaluminohydrure de lithium (1.05 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (5 cm³) que l'on maintient entre 0° et -10°, sous courant d'azote. Par l'intermédiaire de l'ampoule, on ajoute une solution de (±)-stéganone **1** (0.287 g, 0.697 mmol) dans 10 cm³ de tétrahydrofurane. Après 30 min d'agitation, on ajoute une solution saturée de NH_4Cl et le mélange est extrait à l'éther. La phase éthérée, lavée (H_2O), séchée (MgSO_4) et concentrée sous PR à TA abandonne un mélange des alcools **2** et **21** (0.267 g, rdt brut 92,5%) que l'on chromatographie sur gel de silice, à l'aide de CH_2Cl_2 contenant 1% de méthanol. La fraction de tête, par cristallisation dans le méthanol, abandonne du (±)-épistéganol **21** (54 mg, rdt 19%), $F = 218\text{--}222^\circ$, et la fraction de queue du (±)-stéganol **2** cristallisé sous forme de méthanolate (130 mg, rdt 45%), $F = 115\text{--}118^\circ$. Le point de fusion est $F = 155\text{--}157.5^\circ$ quand ce composé est cristallisé dans l'éther. La littérature indique un point de fusion $F = 112\text{--}114^\circ$ pour le méthanolate^{8c} et $F = 155\text{--}158^\circ$ pour le (±)-stéganol **2** cristallisé en l'absence du méthanol.^{10a}

(±)-Stéganol 2 (méthanolate). $F = 115\text{--}118^\circ$ (méthanol); IR ν_{max} (Nujol): 3420, 3300, 1750, 1590, 1215, 1030 et 1010 cm^{-1} .

(±)-Stéganol 2. $F = 155\text{--}157.5^\circ$ (éther); IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 1775, 1600 et 1485 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 6.79, 6.57 et 6.45 (3H, 3s) H arom.; 6.03 (2H, s) OCH_2O ; 4.52 (1H, d, $J_{5,6} = 9.1\text{ Hz}$) H-5; 4.50 (1H, dd, $J_{\text{AB}} = 8.5\text{ Hz}$, $J_{13\text{A},6} = 6.8\text{ Hz}$) H-13 A; 3.92 (1H, dd, $J_{13\text{B},6} = 10.0\text{ Hz}$) H-13 B; 3.90 et 3.86 (6H, 2s) OCH_3 -10, 11; 3.74 (3H, s) OCH_3 -12; 3.04 (1H, d, $J_{\text{AB}} = 13.3\text{ Hz}$, $J_{\text{AA},7} = 0\text{ Hz}$) H-8 A; 2.61 (1H, dd, $J_{\text{BB},7} = 9.5\text{ Hz}$) H-8 B; 2.46 (1H, dd, $J_{6,7} = 13.0\text{ Hz}$) H-7; 2.40 (1H, m) H-6.

(±)-Epistéganol 21. $F = 218\text{--}222^\circ$ (méthanol); IR ν_{max} (KBr): 3450, 1770, 1600, 1570 et 1485 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 7.08, 6.69 et 6.50 (3H, 3s) H arom.; 6.06 et 6.02 (2H, 2d, $J_{\text{AB}} = 1.2\text{ Hz}$) OCH_2O ; 4.99 (1H, d, $J_{5,6} = 8\text{ Hz}$) H-5; 4.32 (1H, dd, $J_{\text{AB}} = 9.2\text{ Hz}$, $J_{13\text{A},6} = 7.7\text{ Hz}$) H-13 A; 4.09 (1H, dd, $J_{13\text{B},6} = 11.0\text{ Hz}$) H-13 B; 3.88 (6H, s) OCH_3 -10, 11; 3.61 (3H, s) OCH_3 -12; 3.20 (1H, dd, $J_{\text{AB}} = 16.1\text{ Hz}$, $J_{\text{AA},7} = 8.0\text{ Hz}$) H-8 A; 2.93 (1H, m) H-6; 2.68 (1H, dd, $J_{\text{BB},7} = 10.5\text{ Hz}$) H-8 B; 2.29 (1H, m) H-7.

(±)-Stéganacine 3

Dans un ballon de 50 cm³ muni d'une agitation magnétique et d'une garde à CaCl_2 , on place une solution de (±)-stéganol **2** (108 mg, 0.261 mmol) dans 10 cm³ de pyridine anhydre que l'on traite par 0.1 cm³ d'anhydride acétique en présence d'une trace de *p*-diméthylaminopyridine. Après agitation pendant 2 h 30 à TA, le mélange est dilué avec de l'éther et la phase éthérée, après lavage à l'aide d'une solution diluée d'acide sulfurique, est séchée (MgSO_4) et concentrée sous PR à TA. On obtient de la (±) stéganacine **3** cristallisée (119 mg, rdt quantitatif) par traitement du résidu dans l'éthanol, $F = 223\text{--}223.5^\circ$. La littérature indique un point de fusion $F = 214\text{--}217^\circ$.^{8c} IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 1775, 1740, 1600 et 1485 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ 6.84 (1H, s) H-4; 6.53 et 6.38 (2H, 2s) H-1 et H-9; 5.96 (2H, s) OCH_2O ; 5.75 (1H, d, $J_{5,6} = 9\text{ Hz}$) H-5; 4.22 (1H, dd) H-13 A; 3.91 (1H, m) H-13 B; 3.85 et 3.79 (3H, s) OCH_3 -10, 11; 3.66 (3H, s) OCH_3 -12; 2.98 (1H, m) H-8 A; 2.35 à 2.60 (3H, m) H-8 B, H-6 et H-7; 1.83 (3H, s) CH_3CO_2 .

(±)-Stégane 5

Préparation à partir du mélange de (±)-stéganol 2 et de (±)-épi-stéganol 21. Le produit brut de réduction de (±)-stéganone 1 (463 mg, 1.12 mmol) est repris par 20 cm³ d'acétate de méthyle et soumis à l'hydrogénation dans un appareil de Parr, pendant 24 h à 30°, en présence d'HClO₄ (0.2 ml) et de Pd/C à 5% (500 mg). Le catalyseur est ensuite filtré et lavé à l'acétate de méthyle, puis les solutions organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de NaHCO₃, séchées (MgSO₄) et concentrées sous PR à TA. Après reprise du résidu avec le minimum de CH₂Cl₂, la solution est filtrée sur une courte colonne de silice et concentrée sous PR à TA. Le résidu amorphe obtenu est traité avec le minimum de méthanol à chaud, et la solution après refroidissement abandonne des prismes de (±)-stégane 5, F = 135–140° (310 mg, rdt 77%).

Préparation à partir de la (±) stéganacine 3. De la stéganacine 3 (350 mg, 0.77 mmol) en solution dans l'acétate d'éthyle (10 ml) est soumise à l'hydrogénation dans un appareil de Parr (2 atm, 20°, 16 h) avec agitation en présence de Pd/C à 5% (50 mg) et d'HClO₄ (0.1 ml). Après filtration et lavage du catalyseur avec de l'acide acétique, la solution organique est ramenée à 3 ml par concentration sous PR à 40°. Après dilution avec 20 ml de CH₂Cl₂, la solution est neutralisée par lavage avec une solution aqueuse de NaHCO₃, séchée (MgSO₄) puis filtrée sur une courte colonne de silice. Après évaporation du solvant sous PR à TA, le résidu est repris avec le minimum de méthanol à chaud. Après 16 h au réfrigérateur, cette solution abandonne des prismes, F = 138–141° (217 mg, rdt 71%). Une recristallisation dans le méthanol fournit un échantillon purifié de (±)-stégane 5, F = 142–144° (méthanol); Calc C, 66.35; H, 5.52; O, 28.13; Tr C, 66.57; H, 5.62; O, 28.09%; SM Calc 398.1365; Tr 398.1361; IR ν_{\max} (CH₂Cl₂): 2937, 2898, 1770, 1597, 1482, 1140, 1105, 1039 et 1014 cm⁻¹; RMN (CDCl₃), δ 6.64 et 6.51 (3 H, 3s) H arom.; 5.98 (2 H, s) OCH₂O; 4.40 à 3.75 (2 H, m) OCH₂; 3.87 (6 H, s) OCH₃-10, 11; 3.59 (3 H, s) OCH₃-12; 3.0 \bar{a} .15 (6 H, massif) H aliph.

Remerciements—Nous remercions le Professeur R. A. Raphael (Cambridge) et le Professeur A. Sneden (Charlottesville), pour les échantillons de cétoesters 12a et 12b et de (–)-stéganacine qu'ils nous ont généreusement fournis.

REFERENCES

- ¹E. Brown, J. P. Robin et R. Dhal, *Tetrahedron* (sous presse).
- ²J. P. Robin, R. Dhal et E. Brown, *Tetrahedron* (sous presse).
- ³S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo et R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1335 (1973).
- ⁴B. S. Huang, E. J. Parish et D. H. Miles, *J. Org. Chem.* **39**, 2647 (1974).
- ⁵A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen et A. J. Lovey, *Tetrahedron Lett.* 1091 (1974).
- ⁶H. B. Wood et E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5511 (1953).
- ⁷G. A. Page et D. S. Tarbell, *Ibid.* **75**, 2053 (1953).
- ⁸D. Becker, L. R. Hughes et R. A. Raphael, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 430 (1974); ^lL. R. Hughes et R. A. Raphael, *Tetrahedron Lett.* 1543 (1976); ^dD. Becker, L. R. Hughes et R. A. Raphael, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1674 (1977); ^eE. R. Larson and R. A. Raphael, *Ibid.* 521 (1982).
- ⁹G. Hallas, *J. Chem. Soc.* 5770 (1965).
- ¹⁰A. S. Kende et L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 267 (1976); ^bA. S. Kende, L. S. Liebeskind, C. Kubiak et R. Eisenberg, *Ibid.* **98**, 6389 (1976).
- ¹¹C. Pascard, J. P. Robin et E. Brown, travaux à paraître.
- ¹²K. Tomioka, M. Mizuguchi et K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1409 (1979).
- ¹³F. E. Ziegler, K. W. Fowler et N. D. Sinha, *Tetrahedron Lett.* 2767 (1978); ^fF. E. Ziegler, I. Chliwner, K. W. Fowler, S. J. Kanfer, S. F. Kuo et N. D. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 790 (1980).