

SYNTHESE DE COMPOSES D'ACTIVITE HORMONALE JUVENILE—II*

SYNTHESES DU MELANGE DES STEREOISOMERES DE L'HORMONE JUVENILE DE *HYALOPHORA CECROPIA* ET DE SES ANALOGUES

K. MORI, B. STALLA-BOURDILLON†, M. OHKI, M. MATSUI et W. S. BOWERS‡
Département de Chimie Agricole—Faculté d'Agriculture, Université de Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113,
Japon

(Received in France 25 October 1968; Received in the UK for publication 15 November 1968)

Résumé—La synthèse et l'activité biologique du mélange des stéréoisomères de l'époxy-10 éthyl-7 diméthyl-3,11 tridécadiène-2,6 oate de méthyle (Ia, l'Hormone Juvénile), de l'époxy-10 éthyl-7 diméthyl-3,11 dodécadiène-2,6 oate de méthyle (Ib) et de l'époxy-10 triméthyl-3,7,11, tridécadiène-2,6 oate de méthyle (Ic) sont décrites.

Abstract—The synthesis and biological activity of stereoisomeric mixtures of methyl 10-epoxy-7-ethyl-3,11-dimethyltrideca-2,6-dienoate (Ia, the "Juvenile hormone"), methyl 10-epoxy-7-ethyl-3,11-dimethyldodeca-2,6-dienoate (Ib) and methyl 10-epoxy-3,7,11-trimethyltrideca-2,6-dienoate (Ic) are described.

APRES avoir réalisé avec succès la synthèse de la (\pm) juvabione^{1,2} et de la déhydrojuvabione,³ nous avons orienté nos recherches vers la synthèse de l'hormone juvénile isolée de *Hyalophora cecropia* et vers celle de ses analogues. A cette hormone, isolée par Röller et Bjerke,⁴ fut attribuée la structure (Ia) ou époxy-10 éthyl-7 diméthyl-3,11 tridécadiène-2,6 oate de méthyle par les différentes méthodes d'analyse physique et chimique.⁵ Alors que nos travaux étaient en cours, Dahm, Trost et Röller⁶ publièrent une excellente synthèse de cette hormone et de celle de ses différents stéréoisomères,⁷ par une voie différente, établissant ainsi avec exactitude sa stéréochimie comme étant *trans* en 2, *trans* en 6 et *cis* en 10. §

Nous décrivons dans cette publication nos propres résultats sur la synthèse du mélange des stéréoisomères de l'hormone juvénile (Ia) et de ses analogues (Ib et Ic) par une voie différente de celles utilisées par Röller *et al.*^{6,7} Il est intéressant de faire remarquer que l'époxy-10 triméthyl-3,7,11-tridécadiène-2,6 oate de méthyle a été dernièrement isolé par Meyer *et al.*⁸ du ver a soie *Hyalophora cecropia*. La différence majeure entre les synthèses de Röller *et al.* et la nôtre réside en ce que nous avons utilisé la réaction de Carroll⁹ à partir de (VIII) pour accéder au squelette final (I).

Préparation des cétones de départ (VIIIa, b, c)

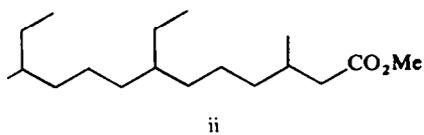
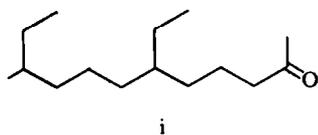
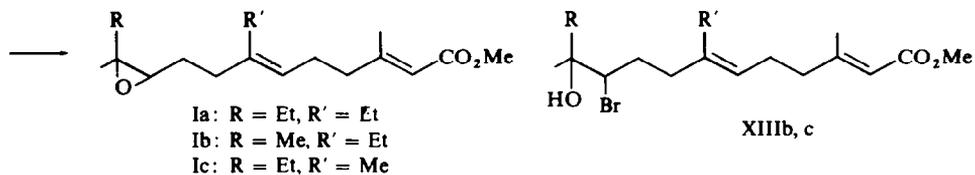
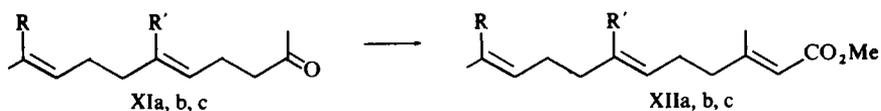
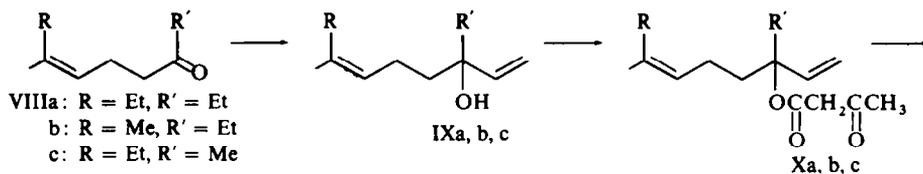
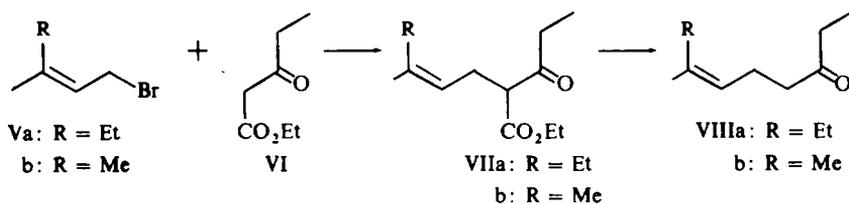
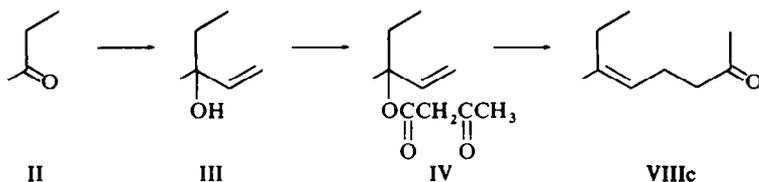
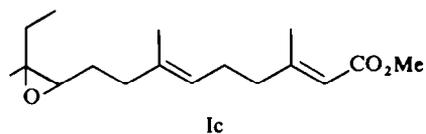
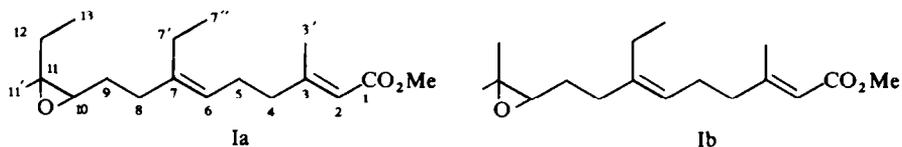
Seule la méthyl-6 octène-5 one-2 (VIIIb) a été préparée par réaction de Carroll. L'addition du magnésien du bromure de vinyle¹⁰ sur la butanone-2 nous a donné

* Partie I. K. Mori et M. Matsui, *Tetrahedron* **24**, 3127 (1968).

† Research Associate, Pensionnaire scientifique à la Maison franco-japonaise, Tokyo.

‡ U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Entomology Research Division, Beltsville, Maryland, U.S.A.

§ Cette synthèse a été également réalisée par un groupe de chercheurs de l'U.S. Department of Agriculture, Beltsville, Maryland. (Communication personnelle de W.S.B. à K.M., datée du 14 novembre 1967).

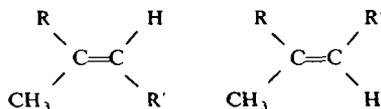


l'alcool allylique (III) qui, traité par le dicétène, conduit à l'acéto-acétate (IV). Ce dernier, par pyrolyse en présence d'isopropylate d'Al, donne la cétone (VIIIc).^{11, 18}

La méthyl-7 octène-6 one-3 a été synthétisée à partir du bromure d'isoprène (Vb) et d'oxo-3 pentanoate d'éthyle (VI)¹² suivant Meinwald et Ouderkirk¹³ par l'intermédiaire du céto-ester (VIIb), Le même processus réactionnel a été employé pour la préparation du céto-ester (VIIa) et de la cétone (VIIIa) en partant du bromure allylique (Va),¹⁴ lui-même préparé à partir de l'alcool tertiaire (III).

Séparation des isomères *cis* et *trans* de la cétone (VIIIa)

La chromatographie en phase vapeur (CPV dans la suite) de la cétone (VIIIa) en utilisant une colonne capillaire (45 m × 0.2 mm d.i.) imprégnée d'huile Ucon H.B. 2000 à 130° révèle la présence de deux isomères. La structure *cis* fut attribuée à celui représentant 29% et la structure *trans* à celui représentant 71%. Le spectre de R.M.N. confirme ces attributions. Plusieurs auteurs^{15, 16} ont en effet remarqué que le signal des protons d'une groupe méthyle tel que :



est déplacé d'environ 0.05–0.08 ppm vers les champs faibles quand on passe du premier au second cas. Or nous trouvons dans notre spectre deux singulets l'un à 1.59 ppm, l'autre à 1.64 ppm. Julia *et al.*,¹⁷ dans une publication récente, rapportent pour des composés similaires 1.72 ppm pour le *trans* et 1.79 ppm pour le *cis*. Le pourcentage des isomères, d'après le spectre de RMN devient alors *trans* 68%, *cis* 32% ce qui est en parfait accord avec les données de la CPV.

Après de nombreux essais sur différentes colonnes, et en utilisant des appareils différents, nous n'avons pas pu isoler les deux isomères de cette cétone (VIIIa) par CPV préparative. Des essais de séparation par l'intermédiaire de sa semi-carbazone n'ont pas été plus fructueux, le mélange de départ étant récupéré. Pendant la réalisation de cette synthèse, Mursakulov *et al.*¹¹ rapportèrent la séparation des isomères *cis* et *trans* de la méthyl-6 octène-5 one-2 (VIIIc) par distillation fractionnée du dioxolane correspondant. D'une façon similaire, nous avons préparé le dioxolane de la cétone (VIIIa) en traitant cette dernière par l'éthylène glycol et l'acide *p*-toluène-sulfonique dans le benzène à reflux. La distillation fractionnée de ce dioxolane donne alors la cétone *trans* (VIIIa) après régénération. Dans le spectre de RMN le signal du méthyle à 1.59 ppm (*cis*) est alors très faible et le dosage montre que cette cétone est *trans* à 89% de pureté (91% *trans* par CPV). En accord avec les remarques de Mursakulov,¹¹ nous avons également observé durant la formation du dioxolane une migration partielle de la double liaison. La présence de ce troisième isomère a été mise en évidence par CPV et RMN.

Préparation des cétones intermédiaires (XIa, b, c)

La réaction de Carroll a été appliquée avec succès à partir des cétones (VIIIa, b, c), nous permettant ainsi d'accéder aux intermédiaires-clés (XIa, b, c). Le mode opératoire est essentiellement celui de Kimel *et al.*,^{18, 19} que nous avons d'ailleurs précédemment utilisé pour la préparation de la cétone (VIIIc).

La méthyl-10 éthyl-6 dodécadiène-5,9 one-2 (XIa) se compose de quatre isomères : (1) *cis*-5, *cis*-9 : 16 %, (2) *cis*-5, *trans*-9 : 35 %, (3) *trans*-5, *cis*-9 : 17 %, (4) *trans*-5, *trans*-9 : 32 % (CPV : Castor wax (45 m × 0.2 mm d.i.) à 190°).

La détermination a été rendue possible en utilisant comme référence le mélange *cis*-5, *trans*-9 et *trans*-5, *trans*-9 de (XIa). Ce mélange a été obtenu par réaction de Carroll à partir de la cétone *trans* (VIIIa). Il est connu qu'en général l'isomère *cis*-*cis* a le plus faible temps de rétention alors que le *trans*-*trans* a le plus élevé.^{16b}

La difficulté majeure était dès lors l'attribution des pics représentant les isomères *cis*-*trans* et *trans*-*cis*. La chromatographie du mélange des quatre isomères et des deux isomères (*cis*-*trans* et *trans*-*trans*) nous alors montré que seuls les pics (2) et (4) étaient exaltés. La configuration *cis*-*trans* fut donc attribuée au pic (2). A partir de cette cétone, nous avons également essayé de séparer les quatre isomères par CPV préparative, mais sans résultat concluant. La séparation par l'intermédiaire de la semicarbazone n'a pas été plus satisfaisante. La cétone régénérée de sa semi-carbazone recristallisée s'est révélée être un mélange de deux isomères : *trans*-5, *cis*-9 : 34 % et *trans*-5, *trans*-9 : 66 % (CPV).*

Comme nous l'avons mentionné plus haut, le mélange de *cis*-5, *trans*-9 et de *trans*-5, *trans*-9 de la cétone (XIa) a été obtenu à partir de la cétone *trans* (VIIIa). Ce mélange est constitué de 48 % d'isomère *cis*, *trans* et de 44 % d'isomère *trans*, *trans*.

Il est intéressant de noter ici que la réaction de Carroll donne un pourcentage plus élevé en l'isomère *cis*, alors qu'il est en général admis que cette réaction conduit principalement à l'isomère *trans*.^{20, 21} A partir de ce mélange la cétone (XIa) *trans* *trans* (90 % de pureté par CPV et RMN) a été obtenue par régénération de sa semicarbazone recristallisée plusieurs fois.

La méthyl-10 éthyl-6 undécadiène-5,9 one-2 (XIb) a été préparée à partir de la cétone (VIIIb) par l'intermédiaire de l'alcool (IXb) et de l'acéto-acétate (Xb). C'est également un mélange des isomères *cis* et *trans* dans la proportion 1 : 1 (CPV). Dans ce cas comme dans le précédent, la réaction de Carroll donne un pourcentage élevé en l'isomère *cis*. En conséquence, nous devons en conclure que la réaction de Carroll, dans ces cas du moins, n'est pas aussi stéréosélective qu'on l'a supposé. La semicarbazone *trans* de la cétone (XIb) a été obtenue après quatre recristallisations. Celle-ci, par décomposition avec une solution aqueuse d'acide oxalique, donne la cétone *trans* (XIb), homogène en CPV.

La diméthyl-6,10 dodécadiène-5,9 one-2 (XIc) a été également obtenue sous forme d'un mélange des quatre isomères possibles.¹⁸ Aucun essai n'a été tenté pour en séparer les isomères.

Préparation du mélange des stéréoisomères de l'hormone juvénile et de ses analogues

Les esters (XIIa, b, c) ont été préparés à partir des cétones (XIa, b, c) à l'aide de la réaction modifiée de Wittig²² utilisant le carbanion du diéthoxyacétophosphonate de méthyle.† La cétone (XIa) a été utilisée sous la forme de ses quatre isomères, la cétone (XIb) sous sa forme *trans* et la cétone (XIc) sous la forme de ses quatre isomères. La conversion de la cétone *trans*-*trans* (XIa) en l'ester (XIIa) n'a pas été entreprise,

* Le mélange des stéréoisomères (XIa) par hydrogénation catalytique, a donné la cétone saturée (i), homogène.

† L'ester saturé (ii) a été préparé à partir de (XIIa) par hydrogénation catalytique. Son analyse élémentaire et ses données spectrales sont en parfait accord avec la structure proposée.

car durant la réalisation de ce travail il fut attribué à l'hormone juvénile la structure *trans-2, trans-6, cis-10*. La séparation des deux isomères *trans-2, trans-6* et *cis-2, trans-6* de (XIIb) n'a pas été possible par chromatographie sur colonne, en employant soit du gel de silice, soit du gel de silice imprégné de nitrate d'argent.²³

Pour l'époxydation des esters (XIIa et XIIb), nous avons utilisé l'acide perbenzoïque. Les époxy-esters obtenus ont été alors purifiés par chromatographie sur une colonne de gel de silice. En accord avec les travaux de Bowers *et al.*²⁴ et de Dahm *et al.*^{6,7} nous avons également observé la formation d'un peu de l'époxyde-6.

Le spectre de RMN de l'hormone juvénile (Ia) est en parfait accord avec les données publiées par Röller *et al.*^{6,7}

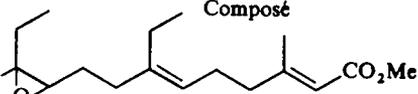
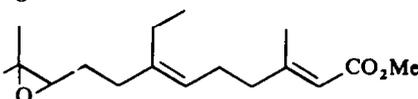
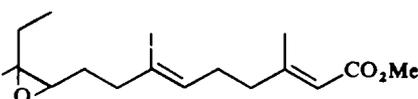
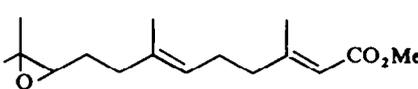
Les époxy-esters (Ib, c) ont été également préparés par une voie différente utilisant comme intermédiaire à partir des esters (XIIb, c), les bromohydrines (XIIIb, c). Cette méthode est essentiellement celle de van Tamelen et Sharpless.²⁵ Les époxydes (Ib, c) ont été alors obtenus en traitant les bromohydrines par une base et furent purifiés par chromatographie sur gel de silice (chromatographie sur colonne ou sur couche épaisse). Les spectres de RMN de ces époxy-esters sont en parfait accord avec les structures proposées.^{6,7}

trans-6 de (XIIb) n'a pas été possible par chromatographie sur colonne, en employant

Essais biologiques. Les composés à tester, dans 1 µl d'acétone, ont été appliqués localement à des nymphes de ver de farine jaune, *Tenebrio molitor* (L), venant d'effectuer leur mue. Ces nymphes ont été ainsi maintenues pendant tout la période de la mue conduisant à la forme adulte, et l'activité d'hormone juvénile a alors été observée par la persistance de caractéristiques nymphales. Vingt insectes ont été utilisés par essai. Les différents degrés d'activité se répartissent ainsi :

- 1 = Faible activité—obtention d'un Ténébrion normal avec persistance des organes copulateurs de type nymphal.
- 2 = Activité moyenne—organes copulateurs de type nymphal et large cuticule nymphale sur l'abdomen.
- 3 = Forte activité—Intermédiaires entre la forme adulte et nymphale chez lesquels la totalité de l'abdomen est nymphale et la tête et le thorax sont tachetés d'étendues de cuticule nymphale.

Dans quelques cas, une seconde nymphe complète est formée à laquelle il manque tous les caractères adultes.

Composé	Quantité appliquée (µg)			
	0.01	0.1	1.0	10.0
 Ia	0	2	3	3
 Ib	0	1	2	3
 Ic	0	0.1	1-2	3
 Réf. 24	0	1-2	3	3

Ces résultats montrent l'ordre d'activité décroissant suivant: Ia > Ib > Ic. Il est intéressant de faire remarquer que l'époxy-10 farnésate de méthyle *trans-trans*²⁴ possède une activité similaire à celle du composé Ia, l'hormone juvénile.

PARTIE EXPERIMENTALE

En plus des abréviations courantes, nous utiliserons les abréviations suivantes:

THF: Tétrahydrofuranne; CPV: Chromatographie en phase vapeur; CCM: Chromatographie sur couche mince; CCE: Chromatographie sur couche épaisse; SE-30: Silicone SE-30; NBS: N-bromo-succinimide.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur JEOL, NM-4H 100 (100 Mc), sauf indication contraire. Référence interne Tétraméthylsilane.

Les spectres IR: sur JASCO, Modèle IR-S ou IR-E.

Les chromatographies en phase vapeur analytiques sur Hitachi F. 6D Perkin-Elmer ou sur Shimadzu GC-4AH.

Les points de fusion ont été pris au tube capillaire et ne sont pas corrigés.

Les isomères purs seront désignés par leur nom suivi de l'indication de la stéréochimie sur le (ou les) carbone considéré; les mélanges par leur nom seul.

Le bromure de Vinylole est préparé suivant la méthode de Ph. Miginiac¹⁰ avec un rendement de 89.5%. L'oxo-3 pentanoate d'éthyle est obtenu suivant la technique de Anderson *et al.*¹² avec un rendement de 62% (Le temps réactionnel a été prolongé, 90 h au lieu de 60 h).

Méthyl-3 pentène-1 ol-3 (III). Dans un ballon on introduit 56.5 g (2.3 mole) de magnésium que l'on recouvre de 300 cm³ de THF. Après démarrage du magnésien, 250 g (2.3 mole) de bromure de vinylole dans son poids de THF sont versés de manière à ce que la température se maintienne entre 40 et 50°. Après refroidissement on ajoute goutte à goutte 144 g (2 mole) de méthyl-éthyl-cétone dans 160 cm³ de THF. On laisse une nuit à température ambiante puis hydrolyse à l'aide d'un mélange de chlorure d'ammonium + glace. On décante, extrait à l'éther, lave à l'eau puis sèche sur sulfate de magnésium sec. Après évaporation du solvant et distillation, on obtient 148 g (74%) de carbinol tertiaire Eb₇₆₀ = 110-115° n_D²⁵ = 1.4220. La littérature indique:²⁶ Eb = 112-114° n_D²⁰ = 1.4285.

Bromo-1 méthyl-3 pentène-2 (Va). 120 g (1.2 mole) d'alcool tertiaire précédent sont ajoutés à 500 cm³ d'acide bromhydrique à 48% et la solution hétérogène obtenue est agitée vigoureusement pendant 20 mn à une température de 5-10°. On extrait ensuite l'halogénure, lave soigneusement au carbonate de sodium à 10% et à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur carbonate de potassium, la distillation sous vide a donné 120 g (61%) de bromure. Eb₁₀₀ = 88-91° n_D²⁰ = 1.4810. La littérature indique:¹⁴ Eb₁₀₀ = 89-92° n_D²⁰ = 1.4860.

Méthyl-7 nonène-6 éthoxycarbonyl-4 one-3 (VIIa). Une solution éthanolique de 113 g (0.78 mole) d'oxo-3 pentanoate d'éthyle et 115 g (0.7 mole) de bromo-1 méthyl-3 pentène-2 sont ajoutés dans cette ordre à une solution préparée en dissolvant 20 g de sodium dans 400 cm³ d'alcool absolu anhydre. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 h puis laissé à température ambiante 12 h. On évapore ensuite la plus grande partie de l'alcool et après refroidissement verse dans l'eau. On décante, extrait à l'éther 3 fois, lave à l'eau puis sèche sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation de l'éther, la distillation du résidu a donné 110 g (69%) de ceto-ester. Eb_{0.35} = 100-105° n_D^{6.5} = 1.4479. Spectre IR: Bandes à 1742 cm⁻¹ (ester) et à 1719 cm⁻¹ (cétone). (Analyse C₁₃H₂₂O₃: Calc.: C, 68.99; H, 9.80; Tr.: C, 69.12; H, 9.83%).

Méthyl-7 nonène-6 one-3 (VIIIa). 107 g de ceto-ester (VIIa) et 475 cm³ de soude à 5% sont agités 3 h à température ambiante. Il reste alors une seule couche plus une légère couche organique qui surnage. On extrait à l'éther celle-ci puis acidifie la couche aqueuse avec de l'acide sulfurique à 50%. On porte alors au reflux pendant 1 h. Après refroidissement on extrait à l'éther, lave à l'eau, au bicarbonate de sodium et de nouveau à l'eau, puis sèche sur sulfate de magnésium anhydre. L'évaporation de l'éther laisse un résidu huileux qui est distillé sous vide. On obtient ainsi 54 g (74%) de cétone. Eb₁₈ = 98° n_D⁶ = 1.4415. Spectre IR: bande à 1718 cm⁻¹ (cétone).

Spectre de RMN (CDCl₃): Méthyl 7', 1.59 ppm (s) pour le *trans* et à 1.64 ppm (s) pour le *cis*. Méthyles 1 et 9, 2 triplets, 0.96 et 1.04 ppm, J = 7.5 c/s. Proton vinylique en 6, 5.03 ppm (m). Protons en 2, 4, 5 et 8, massif complexe compris entre 1.8 et 2.51 ppm.

CPV: (Ucon oil HB 2000, 0.5 mm (d.i.) × 45 m, Temp. 120°, press. N₂ 0.5 kg/cm², H₂ 0.8 kg/cm², Air

1.2 kg/cm²). 2 constituants *cis* 29%, *trans* 71%. Le dosage par RMN donne 32% *cis* et 68% *trans*. (Analyse C₁₀H₁₈O: Calc.: C, 77.86; H, 11.76; Tr.: C, 77.79; H, 11.86%).

Dinitro-2,4-phénylhydrazone F = 52–53° (Ethanol) (Analyse C₁₆H₂₂O₄N₄: Calc.: C, 57.17; H, 6.68; N, 16.76; Tr.: C, 57.56; H, 6.54; N, 16.69%).

Semicarbazone F = 120–121° (Méthanol-eau) (Analyse C₁₁H₂₁N₃O: Calc.: C, 62.52; H, 10.02; N, 19.89; Tr.: C, 62.86; H, 10.04; N, 19.75%).

Dioxolane de la Méthyl-7 nonène-6 one-3. Dans un ballon muni d'un séparateur Dean-Stark, on place 120 g de cétone (VIIIa) précédente (0.78 mole), 3.45 g d'acide *p*-toluène sulfonique, 120 cm³ d'éthylène glycol et 1 litre de benzène anhydre. On porte alors le mélange au reflux du benzène durant 20 h. La solution est alors lavée à l'eau plusieurs fois, à la soude diluée puis de nouveau à l'eau et enfin séchée sur sulfate de magnésium. Après distillation on obtient 127 g (83%) d'un liquide incolore Eb₁₀ = 100–110° n_D²⁰ = 1.4529. Spectre IR: Bande à 1082 cm⁻¹ (dioxolane) CPV: (H.B. 2000 3 mm (d.i.) × 2 m. Temp 150°, He 0.9 kg/cm²). Trois constituants: *cis* 20%, *trans* 73.5% et indéterminé 6.5%. Le troisième pic (6.5%) serait dû suivant Mursakulov¹¹ à une migration de la double liaison 6–7 en position 7–7' ou 7–8. (Analyse C₁₂H₂₂O₂: Calc.: C, 72.68; H, 11.18; Tr.: C, 72.81; H, 11.13%).

Distillation Fractionnée du dioxolane de la méthyl-7 nonène-6 one-3. Par distillation à l'aide d'une bonne colonne il est possible d'obtenir l'isomère *trans* à l'état pur. Ses constantes sont les suivantes: Eb₁₅ = 117° n_D²¹ = 1.4535.

Poids = 21.9 g à partir de 125 g de mélange *cis-trans*. Spectre IR identique à celui du mélange.

Méthyl-7 nonène-6 (trans)one-3 (VIIIa). Un mélange de 21.9 g de dioxolane *trans*, 15 g d'acide oxalique dans 135 cm³ d'eau et 180 cm³ d'alcool est porté au reflux pendant 3 h. On évapore la plus grande partie de l'alcool, extrait à l'éther, lave à l'eau, au bicarbonate de sodium et de nouveau à l'eau puis sèche sur sulfate de magnésium anhydre. La distillation du résidu sous vide a donné 13.4 g (80%) de cétone *trans* Eb₁₈ = 98–100° n_D²⁰ = 1.4429. Spectre IR: Bande à 1715 cm⁻¹ (cétone). Spectre de RMN (CDCl₃): Méthyle 7, 1.60 ppm (s) (*Trans*). Méthyles 1 et 9, 2 triplets, 0.98 ppm et 1.06 ppm, J = 7.6 c/s. Proton vinylique en 6, 5.05 ppm (m). Protons en 2, 4, 5, et 8, massif complexe compris entre 1.8 et 2.55 ppm. CPV: Ucon oil HB 2000, Temp. 130°, Press. N₂, 0.5 kg/cm², H₂ 0.8 kg/cm², Air 1.2 kg/cm². Trois constituants: *cis* 4%, *trans* 91%, pic indéterminé 5%. Le dosage par RMN donne 89% de l'isomère *trans*.

Semicarbazone F = 119–120° (éthanol) (Analyse C₁₁H₂₁N₃O; calc.: C, 62.52; H, 10.02; N, 19.89; Tr.: C, 62.90; H, 10.06; N, 19.39%).

La régénération du résidu de distillation du dioxolane 22 g a donné, dans les mêmes conditions que précédemment, 8.8 g de cétone *trans* à 85% de pureté. Les 15% du second pic seraient dus à l'un des isomères où la double liaison 6–7 est en position 7–7' ou 7–8. Le spectre de RMN (CDCl₃) montre un multiplet centré à 4.36 ppm qui serait dû à l'isomère où la double liaison est en 7–7'. Pensant que cet isomère serait éliminé dans la suite, des opérations les 8.8 g provenant de la régénération du résidu de distillation du dioxolane ont été mélangés au 13.4 g de la cétone *trans* à 91%.

Acétoacétate du méthyl-3 pentène-1 ol-3 (IV). Dans un ballon de 2 l. on place 400 g d'alcool tertiaire (III) (4 mole), 5 g de méthylate de sodium et 400 cm³ de toluène anhydre. A cette solution bien agitée est alors ajoutée 380 g (4.52 mole) de dicétène en évitant que la température ne dépasse 30°. On laisse ensuite à température ambiante et sous agitation pendant 12 h. On jette alors le contenu du ballon dans de l'acide sulfurique 2N, lave au bicarbonate de sodium et à l'eau jusqu'à neutralité et sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et rectification du résidu sous vide on obtient 542 g (74%) d'acéto-acétate Eb₈ = 85–89° n_D²⁰ = 1.4385. La littérature indique²⁷ Eb_{0,9} = 58–60° n_D²⁵ = 1.4426.

Méthyl-6 octène-5 one-2 (VIIIc). 540 g (2.93 mole) de IV et 9 g d'isopropylate d'Al sont placés dans un ballon et le mélange est chauffé à une température oscillant entre 140° et 160° pendant 5 h. Le dégagement de gaz carbonique peut être apprécié à l'aide d'un compte-bulles. La distillation a donné 336 g de cétone cherchée Eb₇ = 55–59° n_D²⁰ = 1.4378. La littérature indique¹⁸ Eb_{1,0} = 85–86° n_D²⁵ = 1.4406. Spectre IR: Bandes à 1710 cm⁻¹ (cétone). (Analyse C₉H₁₆O; Calc. C, 77.09; H, 11.50; Tr.: C, 77.26; H, 11.45%). Spectre de RMN (CCl₄): Méthyl 6', 1.60 ppm (s) pour le *trans* et 1.64 ppm (s) pour le *cis*. Méthyle 8, 0.98 ppm (t), J = 7 c/s. Proton en 5, 4.97 ppm (m). Le dosage par RMN des deux isomères donne 63% de *trans* et 37% de *cis*.

Semicarbazone F = 116–117° (EtOH-eau) (Analyse C₁₀H₁₉N₃O. Calc.: C, 60.88; H, 9.71; N, 21.30; Tr.: C, 60.70; H, 9.72; N, 21.09%). La littérature indique¹⁸ F = 113–114° pour le mélange des isomères et¹¹ F = 114–115° pour la *trans*; F = 124–125° pour la *cis*.

Méthyl-7 octène-6 one-3 (VIIIb). Le mode opératoire pour la préparation de cette cétone est le même que celui employé pour (VIIIa). Le céto-ester intermédiaire n'a pas été isolé. A partir de 144 g (1 mole)

de (VI-oxo-3 pentanoate d'éthyle) nous avons obtenu 67 g de VIIIb (61 %) $E_{b_{13}} = 72-73.5^\circ n_D^{19} = 1.4412$. La littérature indique¹³ $E_{b_{32}} = 94^\circ n_D^{23} = 1.4409$. Spectre IR: Bande à 1705 cm^{-1} (cétone) (Analyse $C_9H_{16}O$: Calc.: C, 77.09; H, 11.50; Tr.: C, 76.76; H, 11.57). Spectre de RMN (CCl_4) Méthyle 1, 0.99 ppm (t), $J = 6\text{ c/s}$. Groupe diméthyle en 7, deux singulets l'un à 1.58 ppm, l'autre à 1.63 ppm. Proton en 6, 4.96 ppm (m).

Semicarbazone F = $119.5-120^\circ$ (EtOH-eau) (Analyse $C_{10}H_{19}N_3O$: Calc.: C, 60.80; H, 9.71; N, 21.30: Tr.: C, 60.72; H, 9.74; N, 21.21 %). La littérature indique¹³ F = $122-124^\circ$.

Dinitro-2,4-phénylhydrazone F = $64-65^\circ$ ($CHCl_3$ -MeOH). La littérature indique¹³ F = $64.5-65.5^\circ$.

Méthyl-7 éthyl-3 nonadiène-1,6 ol-3 (IXa). A 18 g de magnésium dans 80 cm³ de THF on ajoute goutte à goutte 85 g de bromure de vinyl dans son poids de THF. Après la fin de l'addition et refroidissement du ballon réactionnel on ajoute 52 g (0.338 mole) de cétone (VIIIa) dans 150 cm³ de THF anhydre. On laisse alors une nuit au repos puis hydrolyse à l'aide d'un mélange chlorure d'ammonium + glace. Après traitement habituel, la distillation sous vide a donné 53 g (86 %) d'alcool tertiaire $E_{b_{23}} = 118-120^\circ n_D^{20} = 1.4610$. Spectre IR: Bandes à 3350 cm^{-1} (alcool) et à 1635 cm^{-1} (doubles liaisons). CPV: même proportion que pour la cétone de départ. (Analyse $C_{12}H_{20}O$: Calc.: C, 79.06; H, 12.16; Tr.: C, 79.00; H, 12.51 %).

Méthyl-7 éthyl-3 nonadiène-1,6 (trans) ol-3 (IXa, trans). En suivant le même mode opératoire on obtient à partir de 19 g (0.124 mole) de cétone (VIIIa, trans) 19.5 g d'alcool tertiaire $E_{b_{30}} = 125-128^\circ n_D^{25} = 1.4648$. CPV: (Castor wax, 0.2 mm \times 45 m, Temp. 190° , press. N_2 0.3 kg/cm², H_2 0.8 kg/cm², Air 1.2 kg/cm²). Trois constituants: cis 2%, trans 90%, indéterminé 8%.

Éthyl-3 méthyl-7 octadiène-1,6 ol-3 (IXb). A partir de 33.4 g de cétone VIIIb (0.24 mole) on obtient 38 g d'alcool tertiaire (95 %) $E_{b_{0.3}} = 52-54^\circ n_D^{19} = 1.4630$. La littérature indique¹⁸ $E_{b_{1.2}} = 65^\circ n_D^{20} = 1.4647$. (Analyse $C_{11}H_{20}O$: Calc.: C, 78.56; H, 11.98; Tr.: C, 78.51; H, 12.01 %). Spectre IR: Bandes à 3450 cm^{-1} (Alcool) et à 1640 cm^{-1} (doubles liaisons).

Diméthyl-3,7 nonadiène-1,6 ol-3 (IXc). En utilisant toujours le même mode opératoire 28 g (0.2 mole) de VIIIc a donné 23 g d'alcool tertiaire (68.5 %). $E_{b_{0.6}} = 45-50^\circ n_D^{30} = 1.4580$. La littérature indique¹⁸ $E_{b_{1.2}} = 50^\circ n_D^{25} = 1.4606$ (Analyse $C_{11}H_{20}O$: Calc.: C, 78.51; H, 11.98; Tr.: C, 78.23; H, 11.85 %). Spectre IR: Bandes à 3360 cm^{-1} (alcool) et à 1640 cm^{-1} (doubles liaisons).

Acéto-acétate du méthyl-7 éthyl-3 nonadiène-1,6 ol-3 (Xa). Suivant un mode opératoire un peu différent que celui utilisé pour sa préparation de IV, a savoir que la réaction a été effectuée dans l'hexane et en présence de pyridine, nous avons obtenu 57 g (78 %) d'acéto-acétate à partir de 50 g (0.274 mole) de cétone (VIIIa) $E_{b_{0.1}} = 115-120^\circ n_D^{30} = 1.4630$. Spectre IR: Bandes à 1732 cm^{-1} (acétate), à 1718 cm^{-1} (cétone) et à 1640 cm^{-1} (doubles liaisons) (Analyse $C_{16}H_{26}O_3$: Calc.: C, 72.14; H, 9.84; Tr.: C, 71.73; H, 9.93 %).

Acéto-Acétate du méthyl-7 éthyl-3 nonadiène-1,6 (trans) ol-3 (Xa, trans). A partir de 19 g de (IXa, trans) on obtient 23.8 g (85.5 %) d'acéto-acétate. Ses constantes physiques sont: $E_{b_{0.7}} = 103-105^\circ n_D^{19} = 1.4681$.

Méthyl-10 éthyl-6 dodécadiène-5,9 one-2 (XIa). Suivant le mode opératoire utilisé pour la préparation de VIIIc on obtient à partir de 55 g (0.206 mole) de Xa, 35.5 g (77 %) de cétone cherchée $E_{b_{0.05}} = 85-87^\circ n_D^{31} = 1.4640$. Spectre IR: Bande à 1720 cm^{-1} (cétone) CPV: (Castor wax, 45 m \times 0.2 mm, Temp. 190° , Press N_2 0.5 kg/cm², H_2 0.8 kg/cm², Air 1.2 kg/cm²). 4 constituants: (1) cis-5 cis-9 16 %, (2) cis-5, trans-9 35 % (3) trans-5, cis-9 17 % et (4) trans-5, trans-9 32 % (Analyse $C_{15}H_{26}O$: Calc.: C, 81.02; H, 11.79; Tr.: C, 81.47; H, 11.69 %).

Semicarbazone F = $110-111^\circ$ (EtOH-eau) (Analyse $C_{16}H_{29}N_3O$: Calc.: C, 68.77; H, 10.46; N, 15.04; Tr.: C, 68.54; H, 10.61; N, 15.00 %).

Méthyl-10 éthyl-6 dodécadiène-5 (cis-trans)-9 (trans) one-2 (XIa). 23.8 g de (IXa, trans) donne 14.9 g (75 %) de cétone (XIa, cis-trans-5, trans-9) $E_{b_{0.05}} = 84-85^\circ n_D^{19} = 1.4673$. CPV: (Castor wax—mêmes conditions que la précédente) 4 constituants: cis-5, cis-9: 2%; cis-5, trans-9: 48.5%; trans-5, trans-9: 44%, et indéterminé 5.5%. D'après le chromatogramme il n'est pas possible de déceler l'isomère trans-5 cis-9 sans doute présent à un très faible pourcentage.

Méthyl-10 éthyl-6 dodécadiène-5 (trans) 9-(trans) one-2 (XIa, trans-trans). 14 g de cétone précédente ont donné dans les conditions habituelles de formation des semi-carbazones 16.8 g (91 %). Après 3 recristallisations dans le mélange MeOH-eau le poids s'est stabilisé à 9.3 g (50 %) F = $104-106^\circ$. La régénération de 9.2 g de semi-carbazone par l'anhydride phtalique en excès a donné 3.2 g de cétone trans-trans (44 %) $E_{b_{0.05}} = 85^\circ n_D^{26} = 1.4663$. Spectre de RMN ($CDCl_3$): Méthyl 6'' et 12, 0.98 ppm (t) $J = 7.4\text{ c/s}$. Méthyl 10', 1.59 ppm (s). Protons vinyliques en 5 et 9, 5.07 ppm (m). CPV: (Castor wax—Temp. 190°) cis-5, trans-9 et trans-5, cis-9 98%, trans-5, trans-9 90% et indéterminé 2%.

Semicarbazone F = $105-106^\circ$ (MeOH-eau) (Analyse $C_{16}H_{29}N_3O$: Calc.: C, 68.77; H, 10.46; N, 15.04; Tr.: C, 68.80; H, 10.20; N, 14.79 %).

Méthyl-10 éthyl-6 dodécane-2 (i). La réduction catalytique en présence de platine d'Adams de 4 g de XIa a donné 3.6 g (87%) de cétone saturée. $E_{b_7} = 115-118^\circ n_D^{19} = 1.4419$. Spectre IR: bande à 1712 cm^{-1} (cétone). (Analyse $C_{15}H_{30}O$: Calc.: C, 79.57; H, 13.36; Tr.: C, 79.40; H, 13.52%).

Semicarbazone F = $59.5-60.5^\circ$ (MeOH-eau). (Analyse $C_{16}H_{33}N_3O$: Calc.: C, 67.79; H, 11.74; N, 14.83; Tr.: C, 67.79; H, 11.60; N, 14.34%).

Méthyl-10 éthyl-6 undécadiène-5,9 one-2 (XIb). L'acéto-acétate intermédiaire Xb n'a pas été isolé. Le mode opératoire est essentiellement celui décrit pour la préparation de VIIIc. A partir de 60.5 g d'alcool tertiaire (IXb) nous avons obtenu 27 g de cétone XIb (36.4% par rapport à l'alcool de départ). $E_{b_{0.75}} = 96-101^\circ n_D^{18} = 1.4690$. Spectre IR: Bande à 1710 cm^{-1} (cétone) (Analyse $C_{14}H_{24}O$: Calc.: C, 80.71; H, 11.61; Tr.: C, 80.31; H, 11.61%). Spectre de RMN (CCl_4): Méthyle 6', 0.98 ppm (t), $J = 6.2\text{ c/s}$. Groupe diméthyle en 10 deux singulets l'un à 1.58 ppm, l'autre à 1.66 ppm. Protons vinyliques en 5 et 9, 5.05 ppm (m). CPV (SE 30, 2 m \times 5 mm d.i., Temp. 155° , press. He 0.9 kg/cm^2) deux constituants: *cis* 52%, *trans* 48%.

Méthyl-10 éthyl-6 undécadiène-5 (trans) *9 one-2* (XIb, trans). A partir de 20 g de cétone (XIb) sous forme du mélange *cis-trans* nous avons obtenu après plusieurs recristallisations 6 g de semicarbazone *trans* de F = $102-103^\circ$ (EtOH-eau) (Analyse $C_{15}H_{27}N_3O$: Calc.: C, 67.88; H, 10.26; N, 15.83; Tr.: C, 67.81; H, 10.36; N, 15.63%).

La régénération de 5 g de semicarbazone présédente par l'acide oxalique a donné 3 g de cétone (XIb, *trans*) $E_{b_{0.65}} = 90-91^\circ$. Spectre IR: bande à 1710 cm^{-1} (cétone) (Analyse $C_{14}H_{24}O$: Calc.: C, 80.71; H, 11.61; Tr.: C, 80.72; H, 11.55%). Spectre de RMN: identique à celui du mélange. CPV. (SE 30, 2 m \times 3 mm d.i., Temp. 155° , press. He 0.9 kg/cm^2) Produit homogène.

Diméthyl-6,10 dodécadiène-5,9 one-2 (XIc). Suivant le même mode opératoire que pour la préparation de XIb 20 g d'alcool tertiaire (IXc) ont donné 13 g de cétone (53.5%) $E_{b_{0.15}} = 72-80^\circ n_D^{25} = 1.4650$. La littérature indique¹⁸ $E_{b_{0.2}} = 78-80^\circ n_D^{25} = 1.4661$. (Analyse $C_{14}H_{24}O$: Calc.: C, 80.71; H, 11.61; Tr.: C, 80.30; H, 11.46%) Spectre IR: Bande à 1710 cm^{-1} (cétone). Spectre de RMN (CCl_4): Méthyle 12, 0.94 ppm (t), $J = 6\text{ c/s}$. Méthyle 6', 1.55 ppm (s). Méthyle 10', 1.61 ppm (s). Protons vinyliques en 5 et 9, 4.97 ppm (m).

Semi-carbazone F = $84-85^\circ$ (EtOH-eau) La littérature indique²⁹ F = $76-77^\circ$ et¹¹ *trans-5, trans-9* F = $91-92^\circ$, *trans-5, cis-9* F = $105-106^\circ$, *cis-5, trans-9* F = $85-88^\circ$ et *cis-5, cis-9* F = $98-101^\circ$.

Méthyl-3,11 éthyl-7 tridécatène-2,6,10 oate de méthyle (XIIa). 30.6 g de diéthoxy acétophosphonate de méthyle dans 35 cm^3 de THF sont ajoutés à une suspension d'hydrure de sodium à 50%, 6.5 g dans 70 cm^3 de THF. On agite 1 h puis ajoute 10 g de XIa (0.045 mole) dans 10 cm^3 de THF. L'agitation est maintenue 45 min. puis le contenu du ballon est versé dans un excès d'eau. Après extraction et lavage la distillation du résidu a donné 8.5 g d'ester méthylique (69%) $E_{b_{0.05}} = 120-125^\circ n_D^{31} = 1.4761$. Spectre IR: Bandes à 1715 cm^{-1} (ester conjugué) et à 1638 cm^{-1} (double liaison conjuguée) (Analyse $C_{18}H_{30}O_2$: Calc.: C, 77.65; H, 10.86; Tr.: C, 77.04; H, 10.85%). Spectre de RMN ($CDCl_3$): Méthyles 7'' et 13, 0.97 ppm (t), $J = 7.4\text{ c/s}$. Méthyle 11', 1.57 ppm (s) (*trans*) et 1.64 ppm (s) (*cis*). Protons en 4, 5, 7, 8, 9 et 12 massif complexe compris entre 1.85 et 2.2 ppm. Méthyle 3', 2.13 ppm (d) $J = 0.8\text{ c/s}$. Protons vinyliques en 6 et 10, 5.05 ppm (m). Proton vinylique en 2, 5.64 ppm (large s). Groupe méthyle (ester), 3.64 ppm (s).

Diméthyl-3,11 éthyl-7 tridécanoate de méthyle (ii). 1 g d'ester (XIIa) par réduction catalytique en présence de Pt d'Adams a donné après distillation 900 mg d'ester saturé (88%) $E_{b_{0.6-0.7}} = 155^\circ n_D^{31} = 1.4398$. Spectre IR: Bande à 1745 cm^{-1} (ester non conjugué) (Analyse: $C_{18}H_{36}O_2$: Calc.: C, 75.99; H, 12.76; Tr.: C, 75.94; H, 12.58%).

Diméthyl-3,11 éthyl-7 dodécatriène-2,6,10-oate de méthyle (XIIb). Suivant le même mode opératoire que pour XIIa 3 g de cétone (XIb, *trans*) (0.014 mole) a donné 3 g d'ester (79%) $E_{b_{0.7}} = 121-122^\circ n_D^{20} = 1.4733$. Spectre IR: Bandes à 1730 cm^{-1} (ester conjugué) et à 1660 cm^{-1} (double liaison conjuguée) (Analyse $C_{17}H_{28}O_2$: Calc.: C, 77.22; H, 10.67; Tr.: C, 77.58; H, 10.67%) Spectre de RMN (CCl_4): Méthyle 7'', 0.96 ppm (t), $J = 6\text{ c/s}$. Groupe diméthyle en 11 deux singulets l'un à 1.58 ppm, l'autre à 1.65 ppm. Méthyle 3', 2.12 ppm (s). Groupe méthyle (ester) 3.58 ppm (s). Protons vinyliques en 6 et 10, 5.02 ppm (large s). Proton vinylique en 2, 5.56 ppm (s). CPV (SE. 30 2 m \times 3 mm d.i., Temp. 190° , He 17 ml/min) 2 constituants *cis-2, trans-6* 80% et *trans-2, trans-6* 20%.

Triméthyl-3,7,11 tridécatène-2,6,10-oate de méthyle (XIIc). 6.4 g de cétone (XIc) dans les mêmes conditions que pour (XIIb) a donné 2.35 g d'ester (30%). $E_{b_{0.05}} = 88-92^\circ n_D^{27} = 1.4720$. Spectre IR: Bandes à 1720 cm^{-1} et à 1650 cm^{-1} (Analyse $C_{17}H_{28}O_2$: Calc.: C, 77.22; H, 10.67; Tr.: C, 76.71; H, 10.50%) Spectre de RMN (CCl_4): Méthyle 13, 0.95 ppm (t), $J = 7\text{ c/s}$. Méthyle 7', 1.57 ppm (s). Méthyle 11', 1.64 ppm (s). Méthyle 3', 2.10 ppm (s). Protons vinyliques en 6 et 10, 5.03 ppm (m). Proton vinylique en 2, 5.55 ppm (s).

Epoxy-10 éthyl-7 diméthyl-3,11 tridécadiène-2,6-oate de méthyle (Ia, hormone juvénile). A 3 g d'ester (XIIa) dans 30 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 1.5 g d'acide perbenzoïque. On laisse à 0° pendant 15 h la solution ainsi obtenue puis verse dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave au bicarbonate de sodium et à l'eau puis sèche sur sulfate de Magnésium. La distillation a donné 2.5 g d'époxy-ester (80%) Eb_{0.04} = 115–120° n_D²² = 1.4745.

On chromatographie alors l'huile obtenue sur une colonne de gel de silice. Après élution à l'aide d'éther de pétrole puis d'éther de pétrole-éther (90:10) et obtention d'une première fraction constituée par l'ester de départ (détermination faite par C.C.M., R_f identique à l'ester de départ) une importante fraction exclusivement constituée par l'époxy-10 ester est isolée (un seul spot par C.C.M.) 1.1 g (35%). Eb_{0.05} = 110° n_D²¹ = 1.4778. Spectre IR: Bandes à 1715 cm⁻¹ (ester conjugué) et à 1645 cm⁻¹ (doubles liaisons). (Analyse C₁₈H₃₀O₃: Calc.: C, 73.43; H, 10.27; Tr.: C, 73.75; H, 10.03%). Spectre de RMN (CCl₄) 60 Mc: Méthyles 7" et 13, 0.97 ppm (t), J = 6.9 c/s. Méthyle 11', 1.18 ppm (s). Protons en 9 et 12, massif complexe compris entre 1.25 et 1.73 ppm (m). Méthyle 3', 2.14 ppm (d), J = 0.8 c/s. Proton en 10, 2.52 ppm (t), J = 6.0 c/s. Protons en 4, 5, 7 et 8 massif complexe compris entre 1.8 et 2.3 ppm (m). Groupe méthyle (ester), 3.60 ppm (s). Proton en 6, 5.10 ppm (m). Proton en 2, 5.62 ppm (large s).

En continuant l'élution il est possible d'isoler l'époxy 6 et le diépoxy 6, 10.

Epoxy-10 éthyl-7 diméthyl-3,11 dodécadiène-2,6-oate de méthyle (Ib)

(a) Avec l'acide perbenzoïque. Suivant le même processus que pour (Ia) 1 g d'ester (XIIb) a donné après chromatographie sur gel de Silice 200 mg d'époxy-ester attendu. (Voir constantes physiques au paragraphe b).

(b) via l'halohydrine (XIIIb). 1.83 g de (XIIb) (6.95 × 10⁻³ mol.) dans 40 cm³ de THF aqueux (7:3) sont agités pendant 2 h à température ambiante avec 1.235 g (6.95 × 10⁻³ mol.) de N.B.S. On verse dans l'eau, extrait à l'ester, lave au bicarbonate et à l'eau. Après évaporation du solvant on obtient 2.53 g d'huile brune (XIIIb). Celle-ci traitée par 7 cm³ d'une solution à 5% de carbonate de sodium pendant 15 h à 0–5° et sous agitation donne après traitement habituel 271 mg d'époxy-ester (Ib) Eb_{0.06} = 106–108°. Spectre IR: Bandes à 1720 cm⁻¹ (ester conjugué) et à 1650 cm⁻¹ (doubles liaisons). (Analyse C₁₇H₂₈O₃: Calc.: C, 72.82; H, 10.06; Tr.: C, 71.92; H, 9.80%). Spectre de RMN (CCl₄): Méthyle 7", 0.96 ppm (t), J = 6 c/s. Groupe diméthyle en 11, deux singulets l'un à 1.20 ppm, l'autre à 1.23 ppm. Méthyle 3', 2.13 ppm (s). Groupe méthyle (ester) 3.58 ppm (s). Proton en 6, 5.06 ppm (m). Proton en 2, 5.57 ppm (s).

Epoxy-10 triméthyl-3,7,11 tridécadiène-2,6-oate de méthyle (Ic)

Par l'intermédiaire de la bromhydrine (XIIIc), 264 mg de (XIIc) ont donné 40 mg d'époxy-ester (Ic) qui ont été purifiés par C.C.E. (Kieselgel G (Merck)) en utilisant comme solvant le mélange acétate d'éthyle-benzène (1:15) Spectre IR: Bandes à 1720 cm⁻¹ (ester conjugué) et à 1640 cm⁻¹ (doubles liaisons). Spectre de RMN (CCl₄): Méthyle 13, 0.98 ppm (t), J = 6 c/s. Méthyle 7', 1.19 ppm (s). Méthyle 11', 1.25 ppm (s). Méthyle 3', 2.12 ppm (s). Groupe méthyle (ester) 3.58 ppm (s). Proton en 6, 5.08 ppm (m). Proton en 2, 5.56 ppm (s).

Remerciements—Nous tenons ici à exprimer notre plus vive reconnaissance au Dr. H. Kurihara de la Takasago Perfume Ind., Tokyo, qui a bien voulu effectuer de nombreuses analyses de chromatographie en phase vapeur. Nous remercions également le Prof. H. Röller qui, dans une communication personnelle, nous a fait part de sa synthèse.

REFERENCES

- ¹ K. Mori et M. Matsui, *Tetrahedron Letters* 2515 (1967).
- ² K. Mori et M. Matsui, *Tetrahedron* **24**, 3127 (1968).
- ³ K. Mori et M. Matsui, *Tetrahedron Letters* 4853 (1967).
- ⁴ H. Röller et J. S. Bjerke, *Life Sciences* **4**, 1617 (1965).
- ⁵ H. Röller, K. H. Dahm, C. C. Sweely et B. M. Trost, *Angew. Chem.* (Int. Ed.) **6**, 179 (1967).
- ⁶ K. H. Dahm, B. M. Trost et H. Röller, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5292 (1967).
- ⁷ K. H. Dahm, H. Röller et B. M. Trost, *Life Sciences* **7**, 129 (1968).
- ⁸ A. S. Mayer, H. A. Schneidermann et E. Hanzmann, *Fed. Proc.* **27**, 393 (1968).
- ⁹ H. Krauch et W. Kunz, *Organic Name Reactions* p. 85, Wiley, New York (1964);
^b R. N. Lacey, *Adv. Org. Chem.* **2**, 244 (1960).
- ¹⁰ H. Normant, *Ibid.* **2**, 1 (1960);
^b Ph. Miginiac, *Ann. Chim. t. 7*, **78**, 449 (1962).

- ¹¹ I. G. Mursakulov, A. V. Semenovskii, V. A. Smit et V. F. Kucherov, *Izv. Akad. Nauk S.S.S.R., Khim.* 1328 (1967).
- ¹² G. Anderson, I. Halverstadt, W. Miller et O. Roblin, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 2197 (1945).
- ¹³ J. Meinwald et J. Th. Ouderkirk, *Ibid.* **82**, 480 (1960).
- ¹⁴ ^a Ch. Descoins. Thèse, Paris 1960;
^b D. Papa, F. J. Villani et H. R. Ginsberg, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4446 (1954).
- ¹⁵ R. B. Bates, R. H. Carnigham, R. O. Rakutis et J. H. Schauble, *Chem. & Ind.* 1020 (1962).
- ¹⁶ ^a M. Julia, S. Julia, B. Stalla-Bourdillon et Ch. Descoins. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2533 (1964);
^b J. W. K. Burrell, R. F. Garwood, L. M. Jackman, E. Oskay et B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. (C)* 2145 (1966).
- ¹⁷ M. Julia, Ch. Descoins et Cl. Rissé, *Tetrahedron Suppl.* **8**, Part II, 443 (1966).
- ¹⁸ W. Kimel, J. D. Surmatis, J. Weber, G. O. Chase, N. W. Sax et A. Ofner, *J. Org. Chem.* **22**, 1611 (1957).
- ¹⁹ W. Kimel, N. W. Sax, S. Kaiser, G. G. Eichmann, G. O. Chase et A. Ofner, *Ibid.* **23**, 153 (1958).
- ²⁰ P. Teisseire, P. Bernard et B. Corbier, *Recherches* **6**, 30 (1956).
- ²¹ R. K. Hill et M. E. Synerholm, *J. Org. Chem.* **33**, 925 (1968).
- ²² W. S. Wadworth, Jr., et W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1733 (1961).
- ²³ H. L. Goering, W. D. Glosson et A. C. Olson *Ibid.* **83**, 3507 (1961).
- ²⁴ W. S. Bowers, M. J. Thompson et E. C. Uebel, *Life Sciences* **4**, 2323 (1965).
- ²⁵ E. E. van Tamelen et K. B. Sharpless, *Tetrahedron Letters* 2655 (1967).
- ²⁶ M. Andrac, *Ann. Chim.* **9**, (5-6), 287 (1964).
- ²⁷ I. N. Nazarov, S. M. Makin, V. B. Mochalin, D. V. Nazarova, V. P. Vinogradov, B. K. Kruptsov, I. I. Nazarova et O. A. Shavrygina, *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.* **114**, 1242 (1957).
- ²⁸ Rhône-Poulenc S. A. *Neth. Appl.* 6.409.113, Feb. 9 (1965).
- ²⁹ I. N. Nazarov, S. M. Makin, V. B. Mochalin, O. A. Shavrygina, D. V. Nazarova et B. K. Kruptsov. *Zhr. Obshchei. Khim.* **29**, 744 (1959).