

SYNTHESE TOTALE DU (\pm) POLYGODIAL, DE LA DRIMENINE ET DE COMPOSES APPARENTES A JONCTION DE CYCLE cis ET trans

M. JALALI-NAINI, D. GUILLERM et J-Y. LALLEMAND*

Laboratoire de Chimie de L'Ecole Normale Supérieure, 24, rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05, France

(Received in France 11 February 1982)

Abstract—Isomerization by base under kinetic or thermodynamic control of the Diels-Alder adduct of 1, 3, 3-trimethyl-2-vinyl-1-cyclohexene with dimethyl acetylene dicarboxylate leads to two isomers which, after catalytic hydrogenation, give in high yield starting materials for synthesis of trans and cis drimanes. A short total synthesis of (\pm)-polygodial and (\pm)-drimenine from one of these isomers is described.

Parmi les moyens de lutte biologique contre les insectes nuisibles les substances antiappétantes¹ n'ont reçu jusqu'à présent qu'assez peu d'attention par rapport aux phéromones mais peuvent constituer un moyen de protection des récoltes ou de contrôle de la population de certaines espèces d'insectes, dans la mesure où ils agissent à des concentrations très faibles, sont peu ou pas toxiques, dégradables et présentent une certaine sélectivité.

Les structures de ces substances naturelles antiappétantes sont très variées et apparentées à diverses familles: alcaloïdes,² terpènes,^{3-14,25} furocoumarines et furoquinolines,¹⁵ lignanes,¹⁶ quinones,¹⁷ phénols,¹⁸ stéroïdes.¹⁹

Le polygodial **1a**²⁰ est particulièrement intéressant car il allie une assez grande activité aux qualités d'une structure relativement simple. C'est un dialdéhyde sesquiterpénique ayant pour squelette le drimane **2**. Il a été isolé dans différentes plantes: Polygonacées, Winteracées et Canelacées.^{3,21} Dans la plante africaine *Warburgia Stuhlmanii* (Canelacées), Kubo et Nakanishi^{6,22} ont identifié à côté du polygodial trois nouveaux dialdéhydes sesquiterpéniques très voisins: le warburganal **3**, l'hydroxy-3 warburganal et le muzigadial **4**. Ce dernier est identique au canellal isolé en 1978 de *Canella Winterana*.²³ Tous ces dialdéhydes présentent une forte activité antiappétante pour les colonies de chenilles africaines, *Spodoptera Littoralis* et *S.*

Exempta.²² De plus ils ont des activités antibiotiques, fongicides, cytotoxiques et toxiques pour l'escargot *Biomphalaria Glabratus* qui transmet la bilharzie.²⁴

L'épimérisation du polygodial en C-1 qui conduit à l'iso-tadéonal **1b**, entraîne la disparition de l'activité. Le groupe énal, électrophile et la présence d'un second groupe aldéhyde en β , convenablement situé dans l'espace, semblent nécessaires pour qu'une activité anti-appétante se manifeste. Il est aussi intéressant de noter que les produits actifs de cette série ont un goût brûlant qu'ils communiquent à la plante alors que les composés inactifs ne l'ont pas.²²

Malgré l'apparente simplicité des composés ayant le squelette du drimane de nombreux problèmes se posent pour mettre au point une synthèse efficace, notamment l'élaboration des deux fonctions aldéhydes proches, et l'obtention de l'isomère thermodynamiquement le moins stable, celui dans lequel la fonction aldéhyde est en position équatoriale.

Différentes méthodes de synthèse ont été utilisées pour construire le système drimanique: les cyclisations acidocatalysées de types biogénétiques,^{20,26-28} les dégradations de produits naturels diterpéniques,^{29,30} les transformations de décalones provenant d'annélations de Robinson,^{31,32} et la réaction de Diels-Alder.^{33,34} Cette dernière réaction semblait être la plus efficace mais son utilisation avait été

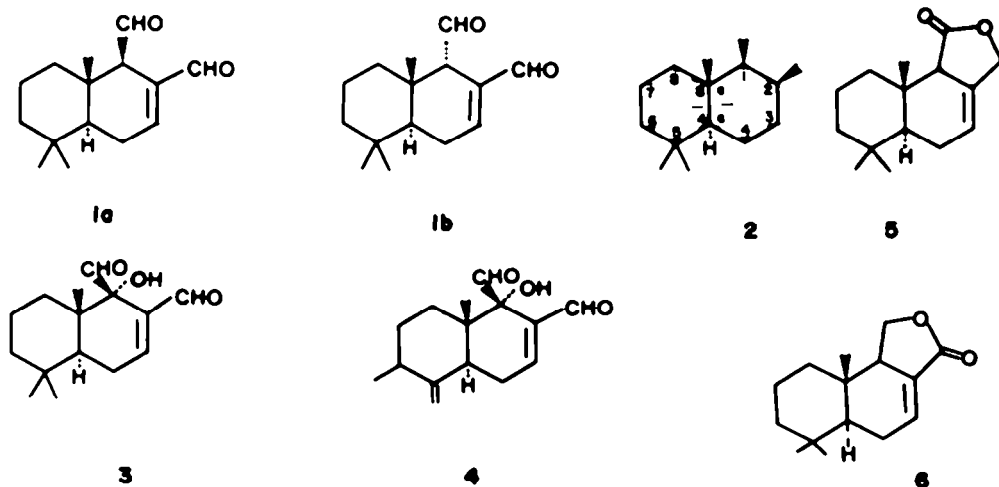


Fig. 1.

limitée jusqu'à présent par de très mauvais rendements. Une synthèse du polygodial, de la driménine **5** et du warburganal **3** a été réalisée récemment par Tanis et Nakanishi³² à partir de l'adduit résultant de la condensation du triméthyl-1, 3, 3 vinyl-2 cyclohexène **7** avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle. Nous avons essayé de mettre au point un schéma synthétique utilisant des précurseurs semblables ou voisins mais conduisant plus rapidement au polygodial.³⁴

Etude de différentes approches de squelette drimanique par réaction de Diels-Alder

Nous avons d'abord repris les travaux de Campos et Jimenez³⁴ de condensation du diène **7** avec l'anhydride maléique. Nous n'avons pas obtenu le composé **9** attendu mais un autre cycloadduit **10** dont le spectre RMN¹H proche de celui décrit par Jimenez pour le dérivé **9** présente quelques différences; en particulier on peut noter la présence d'un groupe éthyle porté par un carbone asymétrique (triplet de 3H à 1,25 ppm couplé à 2H non équivalents vers 2-2, 4 ppm donnant un doublet de quadruplet) et celle d'un groupe méthyle (singulet de 3H à 1,75 ppm) à champ faible donc vraisemblablement lié à un carbone sp². Cela nous a amené à penser qu'il y a migration des doubles liaisons dans le diène **7** et qu'en fait la réaction de Diels-Alder a lieu entre le diène **7'** et l'anhydride maléique pour aboutir à l'adduit **10** (Fig. 2).

La condensation du diène **7** avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle est connue pour conduire au composé **8** avec un bon rendement.^{32,33} En mettant à profit ce même genre de réaction nous avons essayé de faire la synthèse d'un autre diester bicyclique **12** et éventuellement du composé tricyclique **11** (Fig. 2) qui auraient l'avantage de posséder un groupe fonctionnel en position 3 pouvant être utile pour la formation ultérieure de la double liaison en 2, 3.

Dans ce but nous avons préparé le diène approprié, le (méthoxy-2' vinyl)-2 triméthyl-1, 3, 3, cyclohexène-1, **13**, à partir de la triméthyl-2, 2, 6 cyclohexanone-1 **14**^{36,38} (Fig. 3). Quoique n'ayant pas obtenu l'adduit attendu par condensation du diène **7** avec l'anhydride maléique nous avons essayé de faire réagir le mélange des diènes **13E** + **13Z** avec ce même anhydride espérant qu'une activation du diène faciliterait la réaction attendue.

Ce pendant celle-ci n'a pas lieu et les produits de départ sont récupérés. Par contre le mélange de diènes **13E** + **13Z** réagit avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle. L'étude du spectre de RMN¹H du mélange réactionnel brut révèle que l'acétylène dicarboxylate de méthyle s'additionne uniquement sur l'isomère **E** du diène **13** pour donner l'adduit **12** tandis que l'isomère **13Z**, dans lequel le groupe méthoxyle gêne l'approche du diénophile, reste intact (Fig. 4).

Nous avons isolé le diester **12** par chromatographie (HPLC) et pour en préciser la stéréochimie nous avons

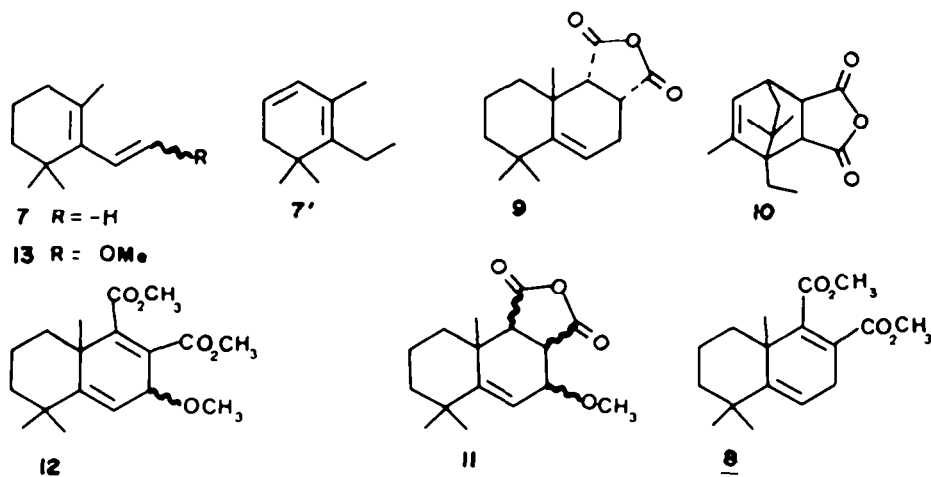


Fig. 2.

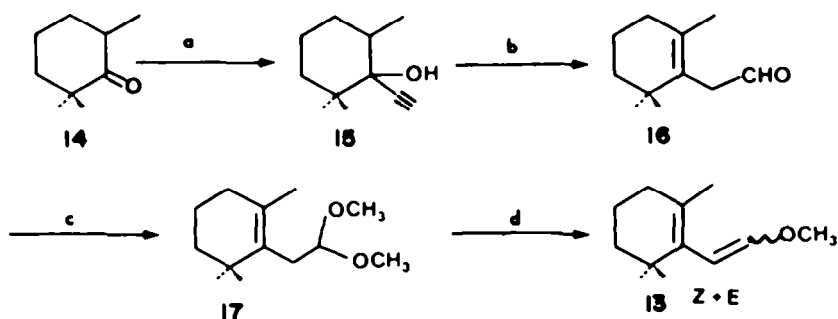


Fig. 3. a = $\text{HC}=\text{CMgBr}$; b = $(\text{Ph}_3\text{SiO})_2\text{VO}$; c = $\text{HC}(\text{OCH}_3)_2$, p-TsOH, CH_3OH ; d = p-TsOH, quinoline.

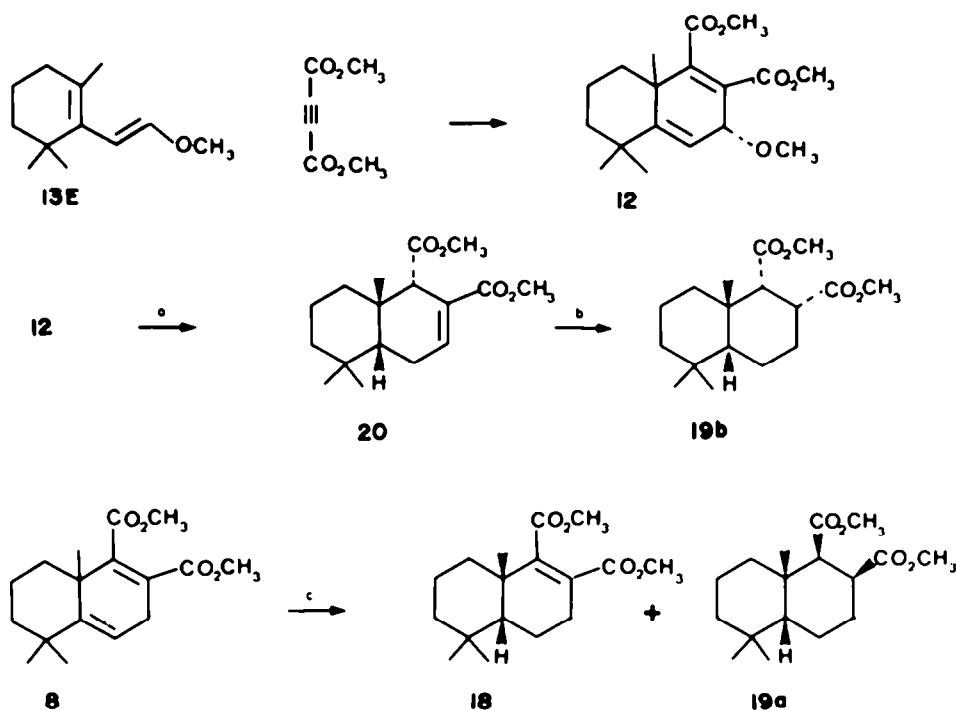


Fig. 4. a = Pd/C p atmosphérique; b, c = Pd/C, 10 bars.

comparé son spectre RMN¹H avec celui de l'adduit **8** (Fig. 2) préparé selon Nakanishi.³² Le spectre de **8** comporte à 5.72 ppm un doublet de doublet (¹J = 2 Hz et ²J = 7 Hz) pour le proton vinylique. Dans le spectre de **12** seule persiste la plus faible des constantes de couplages : ¹J = 2 Hz. Ceci peut correspondre à un hydrogène couplé avec le proton vinylique qui est donc en position pseudo-axiale de H₁ et H₃. Le problème de la stéréochimie dans une géométrie où les deux cycles sont bateaux. La construction des modèles moléculaires montre clairement que cette conformation bateau-bateau est favorable en accord d'ailleurs avec d'autres résultats de la littérature.^{32,39,40} La stéréochimie obtenue pour le groupe méthoxyle correspond à celle attendue d'après les règles de Woodward et Hoffmann.

Etude de l'hydrogénation catalytique des diesters **8** et **12**:

Déjà des travaux antérieurs³² ont montré que l'hydrogénation du diester **8** à la pression atmosphérique en présence de platine Adams produit un mélange de composés dihydro- et tétrahydrogénés **18** et **19a**, dans lesquels la jonction des cycles est cis. En utilisant comme catalyseur le palladium sur charbon (Pd/C) à 5% et en opérant sous pression nous sommes arrivés au même résultat (Fig. 4).

Dans le diester **19a** qui comporte quatre centres d'asymétrie les deux groupes méthoxycarbonyles sont cis ($J_{H_1, H_2} = 5$ Hz); Nakanishi leur a donné la stéréochimie représentée sur la Fig. 4. L'hydrogénation à pression atmosphérique du diester **12** (R = -OMe) conduit à un diester insaturé auquel nous avons attribué la structure **20** (Fig. 4), par étude de son spectre RMN¹H à 250 MHz : la présence d'une double liaison en position 2, 3 qui donc se trouve conjuguée avec un des groupes carbonyles est mise en évidence par l'observation d'un seul proton vinylique (multiplet) apparaissant à 7.02 ppm. Le proton apparaissant à 3.25 ppm (multiplet) correspond à H₁; les deux protons H_{4a} et H_{4b} donnent un signal à 2.30 ppm.

L'étude des constantes de couplage entre ces différents protons (Tableau 1) d'une part et la comparaison avec le composé **22** (Fig. 5) préparé ultérieurement et dont la structure n'est pas ambiguë, montre que la jonction des cycles A et B est cis, en accord avec la valeur de $J_{H_4, H_4a} = J_{H_4, H_4b} \approx 6$ Hz mesurée par découplage simultané de H₁ et H₃. Le problème de la stéréochimie du groupe méthoxycarbonyle en position 1, est difficile à résoudre par RMN. On observe deux constantes de couplage à longue distance ⁴J_{H₁, H₃} = 2.5 Hz et ¹J_{H₁, H₄} = ¹J_{H₁, H₄} = 3 Hz qui ne permettent pas de trancher de façon catégorique. L'hydrogénation complète de **20** sous pression conduit à un diester cis ($J_{H_1, H_2} = 5$ Hz) **19b**, différent de **19a** (Fig. 4).

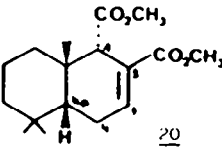
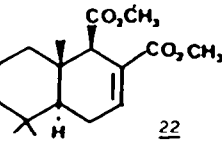
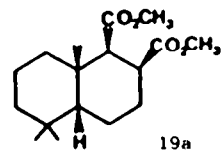
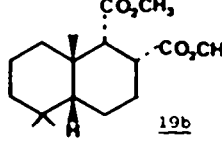
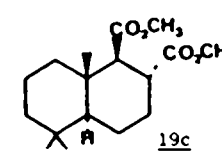
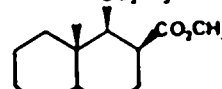
Le spectre RMN¹H du composé **19b** comparé avec celui de **19a** nous montre que les deux protons H₁ et H₂ bien qu'ayant la même constante de couplage de 5 Hz dans chacun de ces deux composés, présentent des déplacements chimiques différents. La stéréochimie du composé **19a** étant définie on en déduit que **19b** est le stéréoisomère de **19a** dans lequel les groupes méthoxycarbonyles sur la face α de la molécule, c'est-à-dire en trans par rapport au méthyle angulaire; ceci correspondrait à une entrée par la face β des deux hydrogènes en position 1 et 4a lors de l'hydrogénation de **12**.

L'hydrogénation des composés **8** et **12** ne conduisant qu'à des dérivés avec jonction de cycle cis, nous avons cherché à isomériser l'une des deux doubles liaisons, espérant que les variations de conformation induites seraient de nature à inverser le sens de l'hydrogénation.

Préparation de composés diéniques isomères de **8**

Le traitement de **8** par une solution de tertiobutylate de potassium dans l'alcool tertiobutyle ou de méthylate de sodium dans le méthanol donne un mélange réactionnel où le composé **8** a disparu et dont l'analyse par HPLC et RMN¹H permet de déceler la présence des deux diesters **21a** et **21b** (Fig. 5).

Tableau I. Déplacements chimiques des composés 20, 22, 19a, 19b, 19c et 19d en ppm et constantes de couplage en Hz. Spectres enregistrés en solution dans CDCl₃ (rf TMS) à 250 MHz; m = multiplet, s = singulet, d = doublet, t = triplet

	RMN ¹ H 250 MHz / CDCl ₃						
	CH ₃	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	OCH ₃	
 <p>20</p>	0,84	3,25 m(1H)		7,02 m	2,30 m(2H)	3,64	
	1,08	⁵ J _{H₁H₄} = 3Hz		³ J _{H₃H₄} = ³ J _{H₄H₃} = 8-9Hz	³ J _{H₄H_{4o}} = ³ J _{H₄H_{4e}} = 6Hz	3,68	
	1,30	⁴ J _{H₁H₃} = 2-3Hz		⁴ J _{H₃H₁} = 2-3Hz	⁵ J _{H₁H₄} = ⁵ J _{H₁H₄} = 3Hz		
 <p>22</p>	0,90	3,22 m		7,1 m	axial 7,1 m		
	0,92	⁵ J _{H₁H_{4ax}} = 4Hz		³ J _{H₃H_{4ax}} = 2,5Hz	² J _{H_{4ax}H_{4eq}} = 19Hz	³ J _{H_{4eq}H_{4o}} = 5Hz	3,70
	0,95			³ J _{H₃H_{4eq}} = 5Hz	³ J _{H_{4ax}H_{4o}} = 12Hz	³ J _{H_{4eq}H₃} = 5Hz	3,75
 <p>19a</p>	0,82	2,34 d	3,12 m			3,87 s(6H)	
	0,86	³ J _{H₁H₂} = 5Hz					
	1,28						
 <p>19b</p>	0,88	2,60 d	2,96 m			3,64	
	1,10	³ J = 5Hz				3,66	
	1,26						
 <p>19c</p>	0,84	2,38 d	2,93 t,d	1,46 m		3,66 s(6H)	
	0,88	³ J = 12Hz	J = 12,17, 4Hz				
	0,96						
 <p>19d</p>	0,82	2,34 d	3,15 m			3,66	
	0,86	³ J = 5Hz				3,67	

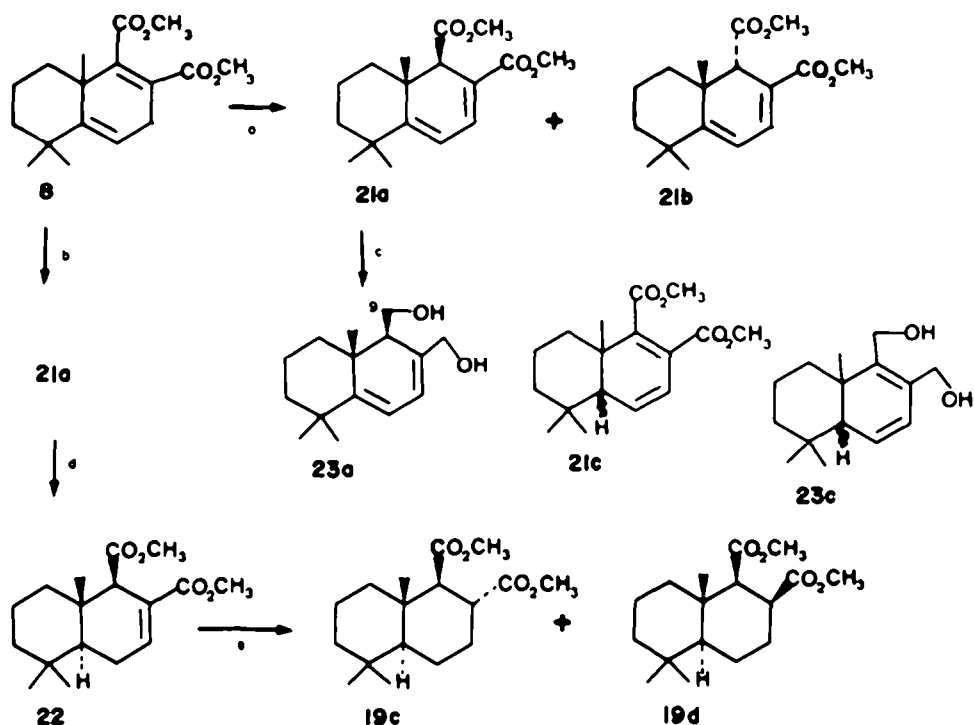


Fig. 5. a = $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$; b = $(i\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{NLi}$, -78° , H_3^+O^+ ; c = LiAlH_4 ; d = Pd/C, p ordinaire; e = Pd/C, 100 bars.

Ceux-ci bien qu'ayant des spectres RMN¹H très voisins présentent quelques différences caractéristiques au niveau du proton H₁ qui dans le cas de 21a est couplé avec H₃ avec une constante de 2.5 Hz ($J_{\text{H}_1\text{H}_3} = 2.5$ Hz) alors que dans l'épimère 21b cette constante n'est pas décelable ($J_{\text{H}_1\text{H}_3} = 0$). La même observation a été faite sur le polygodial 1a et l'isotadéonal 1b (Fig. 1).^{25,32}

Pour éliminer la structure 21e dont le spectre de RMN¹H attendu pouvait être similaire à celui du composé 21a, ce dernier a été réduit en diol (Fig. 5).

L'étude du spectre RMN de ce diol montre qu'il s'agit du composé 23a, car deux protons en α d'une fonction alcool (H-9, H-9') sont couplés à un troisième proton (H-1) ce qui ne peut être observé dans le cas de 23c. La double liaison 4, 4a n'a donc pas migré lors de l'isomérisation.

En suivant l'évolution de cette réaction en fonction du temps par chromatographie à haute pression (HPLC) on peut déterminer que le diester 21a est le produit cinétique de la réaction, car on le caractérise en forte proportion au début de la réaction, mais il s'épimérise assez rapidement au niveau du carbone 1 pour donner le diester 21b thermodynamiquement plus stable. L'épimère 21a nous intéresse davantage, car il a la même stéréochimie au niveau du carbone 1 que les composés antiappétants (polygodial 1a, Warburganal 3), nous avons cherché à l'obtenir sélectivement; ceci peut être réalisé par traitement du diester 8 par le diisopropylamide de lithium à basse température suivi d'une protonation cinétique par hydrolyse acide à -78° (Fig. 5). On peut obtenir ainsi le diester 21a pur avec un bon rendement.

Étant donnée la nature cinétique de cette réaction il est possible de repasser du diester 21b (produit thermodynamique) au diester 21a (produit cinétique) en le traitant dans les mêmes conditions.

L'action prolongée du tertio-butylate de potassium sur 8 permet d'obtenir 21b pur.

Étude de l'hydrogénation catalytique de 21b et 21a.

L'hydrogénation incomplète de 21b en présence de Pd/C à la pression atmosphérique nous conduit au composé 20 déjà obtenu (Fig. 4). Le spectre de RMN¹H à 250 MHz de ce dernier étant en tout point superposable à celui du produit obtenu par hydrogénation du diester 12, nous permet de confirmer la stéréochimie proposée précédemment pour le groupe méthoxycarbone en position 1.

D'autre part le composé 21b après absorption de 2 mole d'hydrogène à pression atmosphérique et en présence de Pd/C à 10% donne le diester 19b (Fig. 4) dans lequel les deux groupes méthoxycarbone sont en cis ($J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 6$ Hz) et en position α .

Ceci confirme également la stéréochimie du carbone C-1. Ce même diester 19b a été obtenu antérieurement par hydrogénation de 20 sous pression de 10 bars et en présence de Pd/C à 5%.

L'hydrogénation de 21a en présence de palladium sur charbon à 10% et à pression atmosphérique conduit à un composé unique 22 où une seule double liaison a été réduite (Fig. 5).

La structure de 22 est facilement déduite de l'étude de son spectre RMN¹H à 250 MHz: la présence d'une double liaison en position 2, 3 qui donc se trouve conjuguée avec un des groupes carbonyles est mise en évidence par l'observation d'un seul proton vinylique à 7.1 ppm. Ce proton apparaît sous forme d'un multiplet à cinq raies, identique à celui observé pour le polygodial 1a.

Le proton à 3.22 ppm, correspondant à H₁, apparaît sous forme d'un multiplet non résolu (largeur à mi-hauteur = 8 Hz). Les trois groupes méthyles (singulets) présentent des déplacements chimiques inférieurs à 1 ppm analogues à ceux observés pour le polygodial. Nous avons également synthétisé le produit de référence 22 selon Nakanishi.³²

L'hydrogénation complète du composé 22, sous pression de 100 bars en présence de Pd/C à 5% nous conduit au

mélange des deux produits **19c** et **19d** dans le rapport 1/1 (Fig. 5). Le composé **19d** est un épimère de **19c** dans lequel les deux groupes méthoxycarbonyles sont en *cis* J_{H_1, H_2} .

Par ailleurs Ley *et al.*⁴⁷ ont montré que l'hydrogénation du diester **8** en milieu acide conduisait directement au composé **22**.

L'examen des résultats de l'hydrogénation des composés **8**, **12**, **21a**, **21b** appelle différentes remarques: (a) Dans la plupart des cas on observe une grande régiosélectivité de la réactions d'hydrogénation, la double liaison 4, 4a étant toujours réduite la première. (b) En aucun cas on n'observe l'obtention de mélange de composés à jonction de cycle *cis* et à jonction de cycle *trans*. Il y a donc une bonne stéréosélectivité de l'hydrogénation vis-à-vis du substrat.

Dans le cas du diène **8** la construction d'un modèle de Dreiding et différents exemples de la littérature^{32, 39, 40} laissent penser que le cycle A est dans une conformation bateau et qu'il en est probablement de même pour le cycle B. L'étude des spectres de RMN¹H est en accord avec cette hypothèse (valeurs des constantes de couplages, très grande inéquivalence des groupes méthyles). Il résulte de cette conformation que la liaison 4, 4a est sérieusement encombrée par le groupe méthyle 5 α ce qui favorise l'arrivée d'hydrogène par la face β .

Nous avons déjà noté que la conformation du composé **12** est très voisine de celle de **8**. Cependant le mécanisme de

la formation d'une double liaison en position 2,3 lors de l'hydrogénation de **12** n'est pas clair. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées: l'hydrogénolyse simple du groupe méthoxyle qui est bis-allylique ne peut être la première étape de la réaction, car on devrait alors obtenir les mêmes composés que lors de l'hydrogénation du diester **8**. On peut également envisager l'hypothèse où la réaction commencerait par l'hydrogénolyse du groupe méthoxyle avec transposition de la double liaison Δ_1 en Δ_2 donnant le composé **21a** ou **21b**. On sait par ailleurs que l'hydrogénation du composé **21b** conduit au composé **20** (jonction *cis* des cycles). Ceci laisse penser que **21b** est un intermédiaire possible de cette réaction d'hydrogénation. L'hydrogénation par la face β des doubles liaisons Δ_1 et Δ_4 peut conduire au composé **20** par élimination facile du méthanol, le groupe méthoxyle étant en position axiale dans le composé intermédiaire obtenu.

L'hydrogénation de décalones-3, insaturées en position 4, 4a, est assez bien documentée. On obtient en général des composés à jonction de cycle *trans* mais la réaction n'est pas toujours très sélective.⁴⁴ L'introduction d'un substituant en position 1 influe considérablement sur le cours de la réaction selon sa stéréochimie. Un substituant 1 α conduit à des jonctions *cis* probablement par encombrement de la face α , tandis qu'un substituant 1 β donne des composés à jonction de cycle *trans*.⁴¹

Les résultats de l'hydrogénation des composés **21a** et

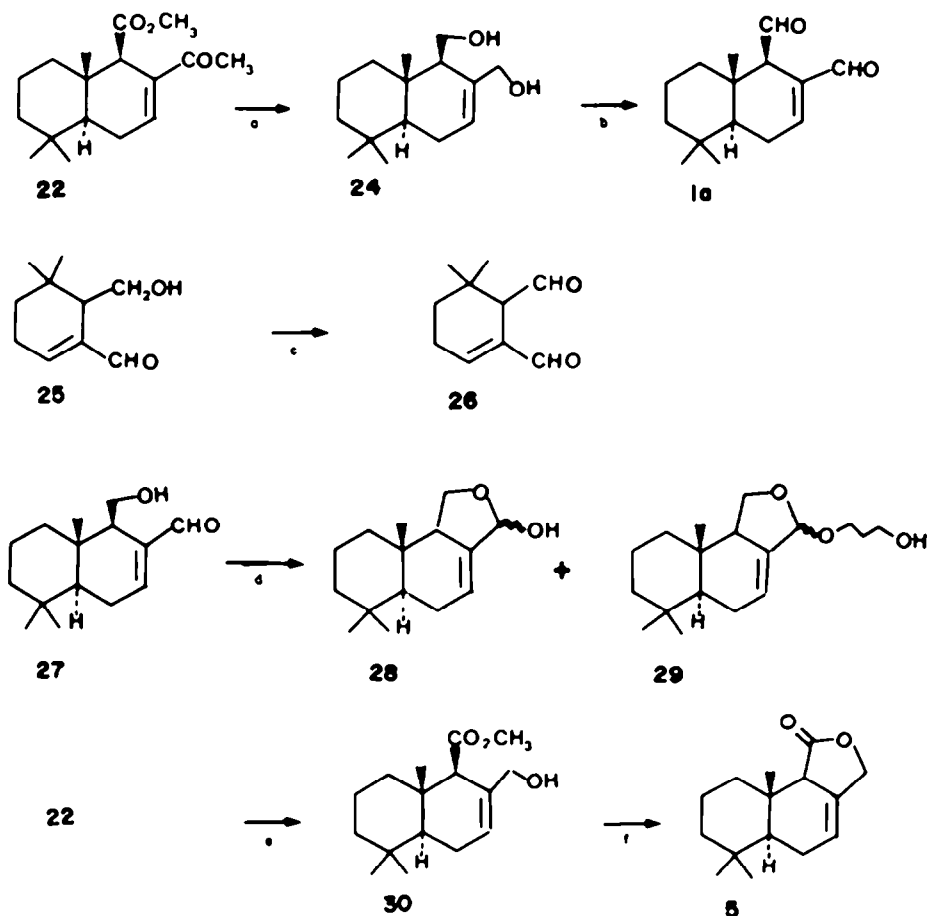


Fig. 6. a = LiAlH_4 ; b = DMSO, ClCOCl , NET_3 ; c = chlorochromate de pyridinium; d = $p\text{-TsOH}$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{OH})_2$; e = $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{AlH}$; f = $p\text{-TsOH}$, benzène.

21b sont à rapprocher de ces observations et laissent penser que la conformation des diènes 21 est voisine de celle des décalones insaturées, les carbones C-2, C-3, C-4 et C-4a étant coplanaires. Par contre la régiosélectivité de l'hydrogénation de 21a ou 21b est surprenante puisque l'on peut penser que la double liaison 4, 4a est nettement plus encombrée que la double liaison 2-3. L'effet de polarité du groupe méthoxycarbone en position 2 est probablement important.

Synthèse du Polygodial et de la Driménine (Fig. 6)

Les différentes synthèses du Polygodial déjà décrites passent par l'intermédiaire du diol 24 facilement obtenu par réduction du diester 22 par l'hydrure d'aluminium et de lithium. Kato *et al.*²⁰ oxydent ce diol 24 en cinnamolide 6 puis transforment après une série de réactions de protection et de déprotection laborieuses la fonction lactone en deux fonctions aldéhydes. Tanis et Nakanishi²⁷ utilisent également ce même diol 24 et des méthodes analogues pour le transformer en polygodial. Après protection sélective de l'alcool en 9 ils oxydent la fonction alcool allylique en aldéhyde qu'ils protègent sous forme d'un acétal, puis oxydent la fonction en C-9 et libèrent à la fin la fonction aldéhyde bloquée.

Au cours d'études préliminaires visant la mise au point de diverses réactions d'oxydation sur des composés modèles du polygodial, D. Guillerme⁴⁶ avait pu oxyder directement l'aldéhyde-alcool 25 en dialdéhyde correspondant 26 par le chlorochromate de pyridinium (PCC) (Fig. 6).

Nous avons alors essayé de préparer le polygodial 1a par oxydation directe du composé 27 qui peut être préparé à partir du diol 24.⁴⁸

Cependant en dépit de nombreux essais, l'oxydation de 27 par le chlorochromate ou le dichromate de pyridinium n'a pas permis d'obtenir le polygodial, mais donne le cinnamolide 6 (Fig. 1).

Il faut probablement trouver l'explication de ce résultat dans le fait que l'encombrement stérique du carbone 9 est supérieur dans le composé 27 à celui du carbone correspondant dans le composé 25 ce qui implique une vitesse d'oxydation assez lente. Une autre réaction concurrente est la réaction de cyclisation de l'aldéhyde-alcool en lactol qui est favorisée par la proximité des deux fonctions et éventuellement par la rigidité du squelette 27. En effet en présence de traces d'acide et en milieu anhydre le composé 27 se cyclise en lactol 28. En milieu organique cette cyclisation doit également avoir lieu et on comprend que si la vitesse de cyclisation de 27 et la vitesse d'oxydation de 28 sont plus rapides que la vitesse d'oxydation de l'alcool en C-9 dans le composé 27, l'oxydation de ce dernier va conduire au cinnamolide 6.

Nous avons également observé des réactions de participation très gênantes lors d'essais de protection de la fonction aldéhyde en C-10. Ainsi l'action du propane diol-1, 3 en présence d'acide p-toluène sulfonique sur 27 ne conduit pas au dérivé attendu mais à un mélange dont deux des produits principaux 28 et 29 ont pu être identifiés (Fig. 6).

La protection du groupe aldéhyde dans 27 semblait donc assez difficile en présence d'une fonction alcool libre en C-9. Pour les mêmes raisons la protection de la fonction alcool est très délicate et l'on observe toujours la formation de composés ayant une structure de lactol.

Pour éviter ces réactions parasites, nous avons pensé

qu'une méthode séduisante pour aboutir au polygodial 1a serait d'oxyder simultanément les deux fonctions alcool du diol 24 et d'éviter à tout prix le passage par les composés de type aldéhyde-alcool C9-C10 ou alcool-aldéhyde 27, la protection de l'une des deux fonctions s'avérant très difficile sinon impossible.

Il restait donc à essayer la mise au point d'une méthode d'oxydation simultanée des deux fonctions alcools du composé 24 facilement accessible. De façon générale il n'existe pas de bonnes méthodes pour transformer directement des diols 1, 4 en dialdéhydes. Dans le cas du diol 24, étant donnée la très grande différence de réactivité des deux fonctions alcools, une oxydation simultanée ne pouvait être envisagée que par décomposition d'un dérivé intermédiaire pouvant être préparé sur chaque fonction alcool sans réaction de participation.

Parmi les réactions à envisager citons: (a) La méthode de Barton qui a été récemment utilisée par Greenlee et Woodward⁴⁹ lors d'une synthèse de l'acide marasmique dont la structure ressemble à celle du polygodial. Cette méthode appliquée au diol 24 nous a donné un mélange complexe où la présence du polygodial n'a pu être détectée. (b) La méthode de Corey.⁵⁰ (c) La méthode de Moffatt⁵¹ a été utilisée par Oishi *et al.* pour la synthèse du Waroganal.²⁸

Swern⁵² propose également une méthode d'oxydation qui permet de transformer divers alcools primaires ou secondaires, notamment allyliques en composés carbonylés correspondants avec un bon rendement et souvent sans oxydation plus poussée. D'autre part il avait été rapporté⁵³ que cette oxydation donnait de bons résultats en traitant non pas les alcools mais leurs dérivés triméthylsilylés. Ceci nous permettait d'espérer éliminer les réactions de participation.

L'application de cette réaction sur le dérivé di-triméthylsilylé de 24 nous a permis d'obtenir très facilement le polygodial 1a avec un bon rendement.

Nous avons examiné la possibilité d'oxyder directement dans les mêmes conditions le diol 24 et nous avons également obtenu le polygodial 1a avec un rendement satisfaisant sans trace de cinnamolide 6 (Fig. 6).

Cette méthode se montre donc très rapide puisqu'elle conduit en cinq étapes au polygodial avec de bons rendements. Elle permet en particulier d'éviter les successions de réactions de protection-déprotection sélectives que d'autres auteurs ont utilisé pour la synthèse de ce produit. Simultanément la même méthode a été utilisée par Ley *et al.* pour transformer le diol 24 en polygodial.⁴⁷

Nous avons essayé de mettre à profit l'intermédiaire-cyclé 22 et la différence de réactivité des deux esters en positions 1 et 2 pour mettre au point une méthode simple de synthèse de la driménine 5.

En partant du diester 22 nous avons cherché une méthode permettant de réduire sélectivement en alcool la fonction ester en C10. Divers essais de réduction du diester 22 par l'hydrure de lithium aluminium à basse température n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Par contre le traitement du diester 22 par de l'hydrure de diisobutyl aluminium à -78° conduit à un mélange contenant 70% d'alcool ester 30, 20% de diol 24 et de produit de départ 22 n'ayant pas réagi.

Le composé 30 isolé par chromatographie sur colonne de silice, puis traité par l'acide p-toluène sulfonique dans le benzène nous donne la driménine 5 avec un rendement de 95% ce qui constitue certainement la synthèse la plus rapide de ce composé (Fig. 6).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies en phase liquide à haute pression (HPLC) sont réalisées sur un appareil DUPONT DE NEMOURS 830. Les points de fusion F pris dans des tubes capillaires ne sont pas corrigés. Les spectres IR sont enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELEMER 257. Les spectres de RMN¹H ont été enregistrés sur un appareil BRUKER 80 MHz et, éventuellement, sur un appareil CAMECA à 250 MHz. L'enregistrement des spectres de masse a été effectué sur spectrographes VARIAN MAT CH7 ou NERMAG R10-10B.

β-cyclocitral¹⁵

On fait barboter pendant 3 h de l'ozone (0.7 l/min) dans une solution de 19.2 g (0.1 mol.) de β-ionone dans 170 ml de méthanol refroidi à -30°. On ajoute toujours à -30° 10 g de poudre de zinc puis goutte à goutte 80 cm³ d'acide acétique à 50%. On laisse revenir à température ambiante. On agite encore 1 h. On jette sur 1 kg de glace. On extrait avec du chlorure de méthylène. On lave avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium et on sèche sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant il reste 15 g de cyclocitral brut. On distille 7.5 g (50%) de liquide jaune clair, Eb_{70mm} = 90-100°. IR: 1690(F): C=O conj. RMN¹H à 80 MHz (CDCl₃-TMS δ, ppm (J)Hz): 1.22 s(6H) 1.4-1.8 m(H₂ et H₃), 2.15 s(3H) (CH₃ du C₂); 2.2 m(2H) (H₃), 10.1 s (1H) (CHO).

Triméthyl-1, 3, 3 vinyl-2-cyclohexène-1 7

On opère selon¹², rendement 51%.

Anhydride (diméthyl-1', 1' éthano) - 3, 6 éthyl-3 méthyl-4 tétrahydro- 1, 2, 3, 6 phtalique: 10

1.2 g (8.10⁻³ mol.) diène 7 1.2 g (12.10⁻³ mol.) d'anhydride maléique sont chauffés avec un minimum de chloroforme dans un tube scellé à 90-92° pendant 6 jours. Après refroidissement on filtre l'excès d'anhydride maléique et par chromatographie préparative sur plaques de gel de silice (60 F₂₅₄ Merck) on isole 288 mg du composé 10. Rdt.: 24%. Par recristallisation dans un mélange éther-pentane, on obtient des cristaux incolores: F = 141-143°. RMN¹H à 250 MHz (CDCl₃-TMS δ, ppm (J) Hz): 0.90 s (3H), 1.25 s (3H) (CH₃-CH₂), 1.40 d(TH) (H₃'), 1.75 s (3H) (CH₃ du C₄), 2-2, 40 m (2H) (CH₂-CH₃), 3 m (1H) (H₂'), 3.14 d (1H) (H₂) (J_{H₁H₂} = 10 Hz), 3.75 dd (1H) (H₁) (J_{H₁H₂} = 2 Hz), 5.95 d (1H) (H₁).

Ethynyl-1 triméthyl-2, 2, 6 cyclohexanol -1: 15

Préparé selon⁴¹.

Triméthyl-2, 6, 6 cyclohexène-1 yl-éthanal 16

On opère selon⁴² avec les modifications suivantes: A un mélange de 60 cm³ d'huile de silicone, 2.15 g (7.8 mmol) de triphénylsilanol, 50 mg d'acide benzoïque et 4.8 g d'alcool 15 on ajoute 170 mg de tri-n-propyl vanadate distillé.⁴³ On chauffe à 140° pendant 4 h. Puis on distille sous pression réduite (0.05 mm). On recueille un mélange d'alcool de départ 15 et d'aldéhyde 16. On recharge avec 6.4 g d'alcool 15, on chauffe à 150° pendant 4 h et on distille encore sous pression de 0.05 mm. On n'obtient que de l'aldéhyde 16. On poursuit l'opération jusqu'à épuisement de l'alcool 15 en tout 24 g (0.144 mol.). On recueille ainsi 19.4 g (81%) d'aldéhyde 16: Eb 0.4 mm = 48-50°. RMN¹H à 80 MHz: 1.02 s (6H), 1.62 s (3H), 2.05 t (2H), 3.15 large s (2H), 9.55 t (1H).

Diméthoxy-2, 2' éthyl-2 triméthyl-1, 3, 3 cyclohexène-1 17

On ajoute à -30°, 19.4 g d'aldéhyde 16 (0.117 mol.) à une solution de 25.9 g (0.244 mol.) d'orthoformiate de méthyle dans 16 cm³ de méthanol. On introduit ensuite goutte à goutte 32 mg d'acide p-toluène sulfonique dissous dans 2 cm³ de méthanol. Le mélange est agité pendant 24 h à température ambiante. On passe en milieu alcalin par addition d'une solution de 40 mg de KOH dans 5 cm³ de méthanol puis on jette dans une solution saturée de bicarbonate de sodium. On extrait à l'éther et lave à l'eau la phase organique que l'on sèche sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant on obtient 25 g (100%) d'huile jaune. RHN¹H 80 MHz: (CDCl₃-TMS δ, ppm): 0.92 s (6H), 1.62 s (3H), 2.37 d (2H), 3.25 s (6H), 4.38 t (1H).

Méthoxy-2' vinyl-2 triméthyl-1, 3, 3 cyclohexène-1 13Z et 13E

A 25 g d'acétal brut (0.118 mol.) on ajoute 15 mg d'acide p-toluène sulfonique, 0.5 cm³ de quinoléine et 50 cm³ de benzène. On porte à reflux pendant 20 h le mélange dans un appareil Dean-Stark. On sature l'azéotrope benzène-méthanol au fur et à mesure et on ajoute du benzène dans le milieu réactionnel de manière à maintenir un volume constant. On concentre et après purification par filtration sur colonne de silice avec élution par le chlorure de méthylène on obtient 13.17 g de mélange de deux isomères 13E et 13Z (rdt.: 62%): 13E/13Z = 60/40, rapport estimé par RMN¹H. RMH¹H 250 MHz: (CDCl₃-TMS δ, ppm (J) Hz): 13Z 0.965 s (6H), 1.56 s (3H), 3.54 s (3H), 4.72 d (1H) (J = 7 Hz), 5.84 d (1H). 13E 5.15 d(1H) (J = 13 Hz), 6.14 d (1H).

Diméthoxy carbonyl-1, 2 triméthyl-5, 5, 8a Octahydro-1, 4, 4a, 5, 6, 1, 8, 8a naphthalène-(1RS, 4aSR, 8aRS) 20

A partir de 12. On hydrogène 0.1 g (0.1.10⁻³ mol.) de 12 en solution dans le méthanol, à la pression atmosphérique en présence de Pd/C à 5%. Au bout de 2 h on arrête l'hydrogénation et on filtre en rinçant avec du méthanol. Après évaporation du méthanol sous pression réduite et purification par HPLC (colonne de silice Merck 15-25 μ, cyclohexane-acétate d'éthyle 90/10) on isole 76 mg (76%) d'huile incolore 20.

A partir de 21b. On hydrogène 50 mg (0.17.10⁻³ mol.) de 21b en solution dans le méthanol, à la pression atmosphérique en présence de catalyseur Pd/C à 10%. Lorsqu'une mole d'hydrogène est absorbée on filtre la solution en rinçant avec du méthanol. Après évaporation du solvant sous pression réduite (13 mm) à 60°, on obtient 40 mg (81%) de 20 pur (RMN). IR: 2920, 1720 (F): C=O, 1705 (F): C=O conj., 1430, 1245 cm⁻¹. Spectra de masse: pics à: 294 (M⁺), 262 (M⁺-CH₃OH), 234 (M⁺-HCO₂CH₃) RMN¹H à 250 MHz: voir Tableau 1.

Diméthoxycarbonyl-1, 2 triméthyl-5, 5, 8a Décahydronaphthalène-(1RS, 2SR, 4aSR, 8aRS) 19b

A partir du diester 20. A 50 mg (0.17.10⁻³ mol.) du diester 20 en solution dans 10 à 12 cm³ de méthanol, on ajoute 5 mg de catalyseur Pd/C à 5%. On hydrogène sous une pression de 10 bars pendant 48 h. On filtre sur un verre fritté en lavant avec du méthanol. Après évaporation du solvant on obtient 45 mg (90%) d'huile incolore 19b.

A partir du diène 21b. On hydrogène 100 mg (0.3.10⁻³ mol.) de 21b à la pression atmosphérique dans du méthanol en présence de catalyseur Pd/C à 10%. Après consommation de (2 × 0.3.10⁻³ mol.) d'hydrogène, on filtre et on rince avec du méthanol. L'évaporation du solvant sous pression réduite nous conduit à 80 mg (80%) de 19b (huile incolore). IR: 2940, 2860, 1730 cm⁻¹ (F): C=O. Spectre de masse: pics à 296 (M⁺), 281 (M⁺-CH₃), 249 (M⁺-CH₃OH-CH₃), 232 (M⁺-2CH₃OH). RMN¹H: cf Tableau 1.

Diméthoxycarbonyl-1, 2 triméthyl-5, 5, 8a Octahydro-3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a naphthalène-(4aSR, 8aRS) 18 Diméthoxycarbonyl-1, 2 triméthyl-5, 5, 8a Décahydronaphthalène-(1RS, 2SR, 4aRS, 8aRS) 19a

On hydrogène 50 mg (0.17 mmol.) de diène 8 en solution dans 15 cm³ de méthanol sous une pression de 10 bars en présence de 5 mg de charbon palladié à 5%. Au bout de 15 h, on filtre sur verre fritté et on rince avec du méthanol. Après évaporation du solvant sous pression réduite et filtration sur colonne de silice avec élution au chlorure de méthylène on obtient 40 mg d'huile incolore: 19a + 18 dans le rapport 2/1 déterminé par RMN¹H cf Tableau 1.

Diméthoxycarbonyl-1, 2 triméthyl-5, 5, 8a, Hexahydro-1, 5, 6, 7, 8, 8a naphthalène-(1RS, 8aRS) 21b

A 300 mg (0.001 mol.) de diester 8 en atmosphère d'azote on ajoute 10 cm³ d'une solution de t-butyrate de potassium 0.2 mol. l⁻¹ dans l'alcool tertiobutylique anhydre. On agite le mélange 2 h à température ambiante. On hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique 2 mol. l⁻¹ et on jette dans la glace. On extrait à l'éther et lave à l'eau la phase organique, puis on sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur colonne de silice (12 g) en éluant avec du chlorure de méthylène.

ène, on obtient 160 mg (53%) de 21b. IR: 2930, 2860, 1720, (F) C=O, 1685 (F) C=O conj., 1565, 1455, 1430 cm^{-1} . Spectre de masse: Pics à 292 (M^+), 260 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 232, 163. RMN ^1H à 250 MHz: (CDCl_3 -TMS δ , ppm). 1.20 s (9H) (3CH_3), 3.36 s (1H) (H_1), 3.66 s (3H) ($\text{O}-\text{CH}_3$), 3.80 s (3H) ($\text{O}-\text{CH}_3$), 6.10 d (1H) (H_4), 7.20 d (1H) (H_3) ($J_{\text{H}_1, \text{H}_4} = 6 \text{ Hz}$).

Diméthoxy carbonyl-1, 2 triméthyl-5, 5, 8a Hexahydro-1, 5, 6, 7, 8, 8a naphthalène-(1RS, 8aSR) 21a

Méthode 1. On ajoute à -78°C , 27.9 cm^3 (0.04 mol. de butyllithium 1.43 mol. l^{-1} à un mélange de 6.8 cm^3 (0.04 mol. + 20%) de diisopropyl amine dans 95 cm^3 de tétrahydrofurane (THF). On laisse revenir à température ambiante en une 0.5 heure environ et on agite encore 0.5 heure. A -50° on ajoute 2.92 g (0.01 mol.) de diester 8 non purifié en solution dans 20 cm^3 de THF, et on agite 15 mn à cette température, puis on revient à -30° en une heure et on agite 30 mn à cette température. On hydrolyse à -78° avec de l'acide sulfurique 0.5 mol. l^{-1} (pH acide). Après extraction à l'éther et lavage à l'eau on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre. L'évaporation du solvant sous pression réduite nous conduit à 2.90 g de produit brut. Après chromatographie sur colonne de silice éluée avec un mélange d'acétate d'éthyle-cyclohexane (50/50) on isole 1.76 g (60%) de diester diénique 21a (huile incolore).

Méthode 2. A 100 mg ($3, 5 \cdot 10^{-4}$ mole) de diester 8 en atmosphère d'azote on ajoute 1 cm^3 de tBuOK 0.2 mol. l^{-1} dans l'alcool tertibutyle anhydre, additionné de 20 μl d'eau. On agite 1 h à température ambiante. On hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique 1 mol. l^{-1} et on jette dans la glace. Après extraction à l'éther et lavage à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant, on obtient 90 mg (90%) de diène 21a. Pour réussir l'isomérisation 8 \rightarrow 21a selon la méthode 2 nous avons remarqué qu'il était important de déterminer avec précision le temps de réaction convenable qui varie selon la qualité du ter-butylate de potassium (teneur en eau). Pour cela il suffit de tester à différents moments de petites fractions hydrolysées du mélange réactionnel par HPLC analytique (colonne Zorbax OSD, solvant: eau-méthanol: 20/80, débit: 1 cm^3/mn). IR: 2920, 2860, 1720 (F) C=O; 1690 (F) C=O conj., 1560, 1430 cm^{-1} . Spectre de masse: pics à 278: ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 246 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O} - \text{CH}_3$), 231, 187. RMN ^1H à 250 MHz: 1.16 s (3H), 1.18 s (3H), 1.20 s (3H), 3.36 d (1H) (H_1) ($J_{\text{H}_1, \text{H}_2} = 2.5 \text{ Hz}$), 3.72 s (6H) (2OCH_3), 6.08 d (1H) (H_4) ($J_{\text{H}_1, \text{H}_4} = 6 \text{ Hz}$), 7.16 dd (1H) (H_3), 6.08 d (1H) (H_4) ($J_{\text{H}_1, \text{H}_4} = 6 \text{ Hz}$), 7.16 dd (1H) (H_1). Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4 = 292$. Calc. % C 69.86, H 8.21; Tr. 69.19, 8.32.

Diméthoxycarbonyl-1, 2 triméthyl-5, 5, 8a Octahydro-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a naphthalène-(1RS, 4aSR, 8aSR) 22

On hydrogène 0.5 g ($1.7 \cdot 10^{-3}$ mol.) de diène 21a en solution dans le méthanol à la pression atmosphérique en présence de Pd/C à 10%. Quand 38 cm^3 (1 éq.) d'hydrogène sont absorbés on filtre la solution et on rince avec du méthanol. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient une huile jaune pâle. On filtre sur une colonne de silice en éluant avec du chlorure de méthylène. On obtient 0.45 g (90%) de cristaux incolores de 22: F = 76°. Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4 = 294$ Calc. % C 69.38, H 8.84; Tr. 69.20, 8.95. IR: 2920, 1720 (F): C=O, 1705 (F) C=O conj., 1430 cm^{-1} . Spectre de masse: pics à 294 (M^+), 262 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 234 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{CH}_3$), 176, 139. RMN ^1H à 250 MHz: cf Tableau 1. F, IR, déplacements chimiques en RMN ^1H sont en bon accord avec la littérature.²

Diméthoxycarbonyl-1, 2 triméthyl-5, 5, 8a Décahydronaphthalène-(1RS, 2RS, 4aSR, 8aSR) 19d

On hydrogène 0.1 g ($0.31 \cdot 10^{-3}$ mol.) de 22 en solution dans le méthanol à la pression de 100 bars en présence de Pd/C à 5%. Au bout de 24 h on arrête l'hydrogénation et on filtre en rinçant avec du méthanol. Après évaporation du solvant sous pression réduite on obtient 90 mg de mélange de produits 19d et 19c dans le rapport 1/1 déterminé par RMN ^1H . La structure de 19d a été établie sans ambiguïté par des expériences de découplages de RMN ^1H à 250 MHz: cf Tableau 1.

Triméthyl-5, 5, 8a hexahydro-1, 5, 6, 7, 8, 8a Naphthalène-diméthanol-1, 2 (1RS, 8aSR) 23a

On ajoute en 10 min sous atmosphère d'azote 0.2 g ($0.68 \cdot 10^{-3}$ mol.) de diester 21a en solution dans 3 cm^3 d'éther anhydre à une suspension refroidie dans la glace de 0.128 g ($3.4 \cdot 10^{-3}$ mol.) de LiAlH_4 dans 12 cm^3 d'éther anhydre. On agite 1 h à température ambiante. Les sels formés sont précipités par hydrolyse: on ajoute 0.13 cm^3 d'eau, puis 0.13 cm^3 de soude à 15% et encore $3 \times 0.13 \text{ cm}^3$ d'eau. On filtre et on rince à l'éther le précipité. L'évaporation du solvant sous pression réduite nous conduit à 160 mg d'huile jaune pâle. Après chromatographie sur une colonne de silice éluée avec un mélange d'acétate d'éthyle-cyclohexane (50/50) on obtient 96 mg (60%) de cristaux incolores F = 102-103° (pentane) de diol 23a RMN ^1H à 250 MHz: 0.9 s (3H) (CH_3), 1.13 s (3H) (CH_3), 1.15 s (3H) (CH_3), 2.42 m (1H) (H_1), 3.96 m (2H) (H_9), 4.30 dd (2H) (H_{10}), 5.88 d (1H) (H_4) ($J_{\text{H}_1, \text{H}_4} = 5 \text{ Hz}$), 6.02 m (1H) (H_3) ($J_{\text{H}_1, \text{H}_3} = 3 \text{ Hz}$).

Triméthyl-5, 5, 8a octahydro-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a Naphthalène-diméthanol-1, 2 (1RS, 4aSR, 8aSR) 24

En opérant en atmosphère d'azote et en agitant on ajoute en 10 min 0.2 g ($0.68 \cdot 10^{-3}$ mol.) de diester 22 dissout dans 3 cm^3 d'éther anhydre à une suspension refroidie dans la glace de 0.11 g ($2.8 \cdot 10^{-3}$ mol.) de LiAlH_4 dans 10 cm^3 d'éther. On agite encore 15 min toujours à 0°. Les sels formés sont précipités par hydrolyse en milieu alcalin (cf préparation de 23a) puis filtrés et lavés avec de l'éther. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur une colonne de silice éluée avec le mélange acétate-cyclohexane (50/50) on obtient 133 mg (82%) de cristaux incolores de diol 24 F = 63-64°. RMN ^1H à 250 MHz: 0.75 s (3H) (CH_3), 0.87 s (6H) (2CH_3), 3.65 (dd, 1H, J = 11 Hz, 8 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 11 Hz, 1.5 Hz), 3.95 (d, 1H, J = 12 Hz) ($1-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.32 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.76 m (1H) (H_1).

Triméthyl-5, 5, 8a octahydro-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a Naphthalène-dicarbaldéhyde-1, 2 (1RS, 4aSR, 8aSR) 1a

A une solution de 0.04 cm^3 ($0.44 \cdot 10^{-3}$ mol.) de chlorure d'oxalyde dans 1 cm^3 de chlorure de méthylène pur, en atmosphère d'azote on ajoute lentement à -60° une solution de 0.068 cm^3 ($0.22 \cdot 10^{-3}$ mol.) de diméthylsulfoxyde dans 1 cm^3 de CH_2Cl_2 . On agite 5 min puis toujours à -60° on introduit 50 mg ($0.2 \cdot 10^{-3}$ mol.) de diol 24 dans 1 cm^3 de CH_2Cl_2 . On maintient l'agitation 0.5 h, puis on ajoute peu à peu 0.28 cm^3 ($2 \cdot 10^{-3}$ mol.) de triéthylamine. On agite encore 5 min à -60° , puis on laisse revenir à température ambiante. On dilue ensuite avec 2 cm^3 d'eau et on décante. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 , l'ensemble des phases organiques est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium et séché sur sulfate de magnésium. On filtre puis évapore sous pression réduite. On obtient 50 mg de produit brut pu'on purifie sur colonne de silice (5 g, cyclohexane-acétate d'éthyle 50/50) et on récupère ainsi 35 mg (75%) de polygodial pur 1a. F = 93-94°. RMN ^1H à 250 MHz: 0.94 s (H), 0.96 s (3H), 0.98 s (3H), 2.84 m (1H) (H_1), 7.20 m (1H)-(H_3), 9.52 m (1H) (H_{10}), 9.60 d (1H) (H_4).

Méthoxycarbonyl-1 triméthyl-5, 5, 8a octahydro-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a Naphthaleneméthanol-2, -(1RS, 4aSR, 8aSR) 30

A un mélange refroidi à -78° de 190 mg ($0.64 \cdot 10^{-3}$ mol.) de diester 22 dans 6 cm^3 de toluène on additionne en opérant sous azote et en agitant vigoureusement 0.65 cm^3 d'hydrure de diisobutyl aluminium à 20% dans l'hexane. On agite 2 h à -78° . L'excès d'hydrure est détruit en ajoutant lentement une solution de méthanol (2 mol. l^{-1}) dans l'hexane. Le mélange est dilué avec 9 cm^3 d'acide sulfurique à 10%. On extrait à l'éther; la solution étherée est lavée à l'eau salée puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant on chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (50/50). On obtient trois fractions: la première correspondant au produit de départ 22 (10%), la deuxième au composé 30 (70%) et la dernière au diol 24 (20%). Spectre de masse: 266 M^+ , 262, 137, 136. RMN ^1H à 250 MHz: 0.88 s (3H) (CH_3), 0.92 s (3H) (CH_3), 0.94 s (3H) (CH_3), 3.10 m (1H) (H_1), 3.72 s (3H) (OCH_3), 3.98 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.90 m (1H) (H_1).

Driménine 5

On ajoute une petite quantité d'acide para-toluène sulfonique à 70 mg (0.26. 10⁻³ mol.) de **30** en solution dans 5 cm³ de benzène. On agite une nuit à température ambiante. On dilue avec de l'éther et on extrait avec un peu d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant on obtient 57 mg (95%) de driménine **5a**, cristaux incolores. F = 95-96° (hexane). IR (CCL₄): 2920, 2840, 1780, 1465, 1455, 1365, 1130 cm⁻¹. RMN¹H à 250 MHz: 0.88 s (3H) (CH₃), 0.90 s (3H) (CH₃), 0.92 s (3H) (CH₃), 2.80 m (1H) (H₁), 4.68 m (2H) (OCH₂), 5.78 m (1H) (H₁). IR, RMN¹H en bon accord avec la littérature.¹²

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. P. Vigneron, *Ann. Zool. Ecol. Anim.* **10**, 663 (1978).
- ²K. Munakata, *Pure Appl. Chem.* **42**, 57 (1975).
- ³K. Wada, K. Matsui, Y. Enomoto, O. Ogiso et K. Munakata, *Agr. Biol. Chem.* **34**, 941 (1970).
- ⁴K. Vokac, Z. Zamek, V. Herout et F. Sorm, *Tetrahedron Lett.* 3855 (1968).
- ⁵C. S. Barnes et J. W. Loder, *Aust. J. Chem.* **15**, 322 (1962); J. W. Loder, *ibid.* **15**, 389 (1962).
- ⁶I. Kubo, I. Miura, M. Pettei, Y. Lee, F. Pilikiewicz et K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* 4553 (1977).
- ⁷N. Kato, M. Shibayama et K. Munakata, *J. Chem. Soc. Perkin I* 712 (1973).
- ⁸S. Hosozawa, N. Kato et K. Munakata, *Agr. Biol. Chem.* **38**, 823 (1974).
- ⁹I. Kubo, Y. Lee, V. Balogh-Nair, K. Nakanishi et A. Chappya, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 949 (1976).
- ¹⁰J. E. Carrel et T. Eisner, *Nature* **183**, 755 (1974).
- ¹¹P. R. Zanno, I. Miura, K. Nakanishi et D. L. Elder, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1975 (1975).
- ¹²I. Kubo, S. P. Tanis, Y. Lee, I. Miura, K. Nakanishi et A. Chappya, *Heterocycles* **5**, 485 (1976).
- ¹³J. K. Nielsen, L. M. Larsen et H. Sorensen, *Phytochemistry* **16**, 1519 (1977).
- ¹⁴M. A. Abbassy, A. El-Shazli et F. El-Gayar, *Z. Angew. Entomol.* **83**, 317 (1977).
- ¹⁵T. Yajima, N. Kato et K. Munakata, *Agr. Biol. Chem.* **41**, 1263 (1977).
- ¹⁶K. Matsui, K. Wada et K. Munakata, *Agr. Biol. Chem.* **40**, 1045 (1976).
- ¹⁷D. M. Norris, *Ann. Ent. Soc. Am.* **63**, 476 (1970).
- ¹⁸J. Meinsner, K. R. S. Ascher et M. Zur, *J. Econ. Entomol.* **70**, 149 (1977).
- ¹⁹K. Nakanishi, M. Koreeda, S. Sasaki, M. L. Chang et H. Y. Hsu, *Chem. Comm.* 915 (1966).
- ²⁰T. Kato, T. Suzuki, M. Tanemura, A. S. Kumanireng, N. Ototani et Y. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* 1961 (1971).
- ²¹Y. Asakawa et T. Aratani, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1469 (1976).
- ²²I. Kubo, Y. W. Lee, M. J. Pettei, F. Pilikiewicz et K. Nakanishi, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1013 (1976).
- ²³F. S. El-Ferally, A. T. McPhail et K. D. Onan, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 75 (1978).
- ²⁴K. Nakanishi et I. Kubo, *Israel J. Chem.* **16**, 28 (1977).
- ²⁵Y. Asakawa, T. Takemoto, M. Toyota et T. Aratani, *Tetrahedron Lett.* 1407 (1977).
- ²⁶G. Stork et A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5068 (1955). ^bP. A. Stadler, A. Eschenmoser, H. Schinz et G. Stork, *Helv. Chim. Acta* 2191 (1958).
- ²⁷A. Ohsuka et A. Matsukawa, *Chemistry Letters* 635 (1979).
- ²⁸H. Akita, T. Naito et T. Oishi, *Chemistry Letters* 1365 (1979).
- ²⁹T. Nakata, H. Akita, T. Naito et T. Oishi, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 4400 (1979).
- ³⁰E. Wenkert et D. P. Strike, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2044 (1964).
- ³¹S. W. Pelletier, S. Lajsic, Y. Ohsuka et Z. Djarmati, *J. Org. Chem.* **40**, 1607 (1975). ^bS. W. Pelletier et Y. Ohsuka, *Tetrahedron* **33**, 1021 (1977).
- ³²A. S. Kende et T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* 21 3119 (1980).
- ³³S. P. Tanis et K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 4398 (1979). S. P. Tanis, Thèse Ph. D. Columbia University, New York 1979.
- ³⁴G. Brieger, *Tetrahedron Lett.* 4429 (1965).
- ³⁵J. A. Campos et F. Garcia Jimenez, *Rev. Soc. Quim. Mex.* **19**, 93 (1975).
- ³⁶J. C. Loperfido, *J. Org. Chem.* **38**, 399 (1973).
- ³⁷S. Swaminathan et K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **71**, 429 (1971).
- ³⁸H. Pauling, D. A. Andrews et N. C. Hindley, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1233 (1976).
- ³⁹G. L. Olson, H. C. Cheung, K. D. Morgan, R. Borer et G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **59**, 567 (1976).
- ⁴⁰B. B. Dewhurst et J. S. E. Holker, *Chem. and Ind.* 1667 (1961).
- ⁴¹E. Wenkert, A. Afonso, J. B. -son Bredenberg, C. Kaneko et A. Tahara, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2038 (1964). E. Wenkert, A. Afonso, P. Beak, R. W. J. Carney, P. W. Jeffs et J. D. McChesney, *J. Org. Chem.* **30**, 713 (1965).
- ⁴²E. Pers, W. M. Phillips-Johnson et C. Berger, *Can. J. Chem.* **53**, 1291 (1975).
- ⁴³H. Sobotka et J. D. Chanley, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 4136 (1949).
- ⁴⁴A. Sevin et W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4023 (1969).
- ⁴⁵W. L. Meyer, G. B. Clemans et R. A. Manning, *J. Org. Chem.* **40**, 3686 (1975).
- ⁴⁶D. J. Goldsmith et H. S. Kezar, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3543 (1980).
- ⁴⁷D. Guillermin, G. Boussac, J. Lalande, P. Lemaitre et J. Y. Lallemand, *Synth. Comm.* **11**, 627 (1981).
- ⁴⁸S. V. Ley et coll., *Chem. Comm.* 507 (1981).
- ⁴⁹T. Suzuki, M. Tanemura, T. Kato et Y. Kitahara, *Bull. Chem. Soc. Japan* **43**, 1268 (1970).
- ⁵⁰W. J. Greenlee et R. B. Woodward, *Tetrahedron* **36**, 3367 (1980).
- ⁵¹J. G. Mofatt, *Org. Synthesis* **47**, 25 (1967).
- ⁵²A. J. Mancuso, S. L. Huang et S. Swern, *J. Org. Chem.* **43**, 2480 (1978).
- ⁵³S. Géro, communication personnelle.
- ⁵⁴M. Jalali-Naini, G. Boussac, P. Lemaitre, M. Larchevêque, D. Guillermin et J. Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.* 2995 (1981).
- ⁵⁵Hoffman, Werner, Mueller, Norbert, *Ger Offen.* **2**, 432, 231, C. A., **84**, 180 433 j (1977).