

SYNTHÈSE TOTALE DU (±)-VALÉRENAL ET DE L'ÉPI-6 β-(±)-VALÉRENAL

R. BAUDOY* et J. SARTORETTI

Laboratoire de Chimie Organique 1, ERA 611 du CNRS, Université de Lyon I, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918,
69622 villeurbanne Cédex, France

et

F. CHOPLIN

Centre de Recherches des Carrieres, Société Rhône Poulenc, 69190 Saint-Fons, France

(Received in France 13 September 1982)

Résumé—Le (±)-valérénal **1** et l'épi-6β-(±)-valérénal **1'** ont été synthétisés à partir de la méthyl-3 cyclohexanone. Les étapes clés sont, la préparation du vinylallène **13** et sa transformation en hydrindénones **15** et **15'** par acétoxythallation.

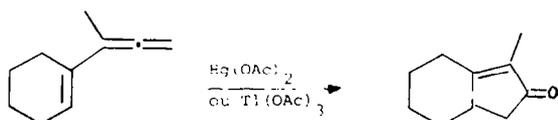
Abstract—(±)-Valérénal **1** and 6β-épi-(±)-valérénal **1'** have been synthesized from 3-methyl cyclohexanone. The key steps are the vinylallenic **13** preparation and the conversion of this compound into substituted hydrindenones **15** and **15'** by acetoxythallation.

L'extrait alcoolique des racines de la "Valériane Officinale" est utilisé depuis plusieurs siècles en médecine, comme sédatif et tranquillisant.

Si ses principaux composants actifs sont des esters et glucosides terpéniques à squelette iridoïde **I**, on rencontre aussi des sesquiterpènes au squelette peu courant du valérénane **II**, tels que l'acide valérénique **V** et la valérénal **1** isolés et identifiés par Büchi¹ en 1960 et par Bates² en 1965, mais dont la Stéréochimie n'a été définie qu'en 1978³ à l'aide des rayons X.

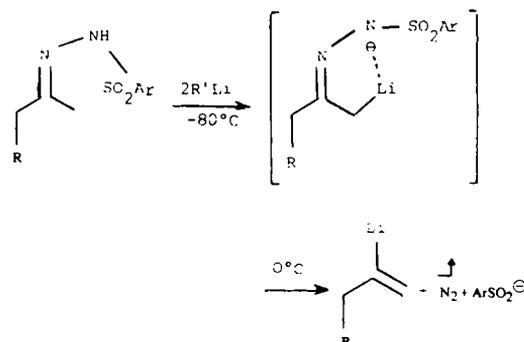
Ces auteurs pensent que ce squelette est biogénétiquement relié à celui de l'α-gurjunène **III** par l'intermédiaire d'un guaiane **IV** dans une séquence d'oxydations en milieu acide (Schéma 1).

Le présent mémoire est consacré à la synthèse totale du valérénal **1** et de l'épi-6β-valérénal **1'**, dont à ce jour une seule synthèse a été publiée par Bohlmann⁴ et dont le motif hydrindane commun à certains produits naturels d'origine marine⁵ peut être accessible par notre méthode d'oxyméttallation cyclisante des vinylallènes.⁶



Une analyse rétrosynthétique utilisant cette réaction fait apparaître nos synthons de base (Schéma 2). La méthyl-3 cyclohexanone **A** substituée en 6 par un aldéhyde masqué **X** pour préparer l'introduction de l'aldéhyde α, β-insaturé final par une réaction d'oléfination du type Wittig. Le lithien vinylique **B** obtenu par une décomposition régiospécifique du dianion d'une arylsulfonylhydrazone selon Shapiro.⁷ Il est, en effet, connu que la régiosélectivité de l'α-déprotonation des trisylhydrazones de cétones dissymétriques, en solution dans un éther, est contrôlée par la géométrie de la liaison imine, c'est-à-dire par des facteurs stériques; il se forme

un syn-dianion dont la fragmentation conduit au lithien le moins substitué:



Le vinylallène **C** issu de la réaction d'un homocuprate mixte sur un tosylate propargylique, et l'hydrindénone **D** accessible par oxyméttallation régio et stéréosélective du vinylallène fonctionnalisé **C**.

RESULTATS ET DISCUSSION

Préparation du vinylallène **C**

Dans une première séquence, nous sommes partis d'un β-céto-acétal **2** obtenu par diéthoxyméthylation régiosélective de la méthyl-3 cyclohexanone racémique, acétal dont la 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonylhydrazone (trisylhydrazone) **3** traitée par deux équivalents de sec-BuLi ou t-BuLi dans le THF ne se fragmente que partiellement à 0° et fournit, à côté de l'alcène **4** un trisylpyrazole **5** (Schéma 3). Cette mauvaise régiosélectivité en faveur du lithien vinylique s'explique par la possibilité que présente le groupement acétal d'éliminer de l'éthanol grâce à la complexation des ions Li⁺ sur ses atomes d'oxygène.

Alors que les pyrazoles ordinaires sont couramment préparés à partir de dérivés β-dicarbonylés, les sulfonylpyrazoles, tels que celui-ci obtenu avec un rendement

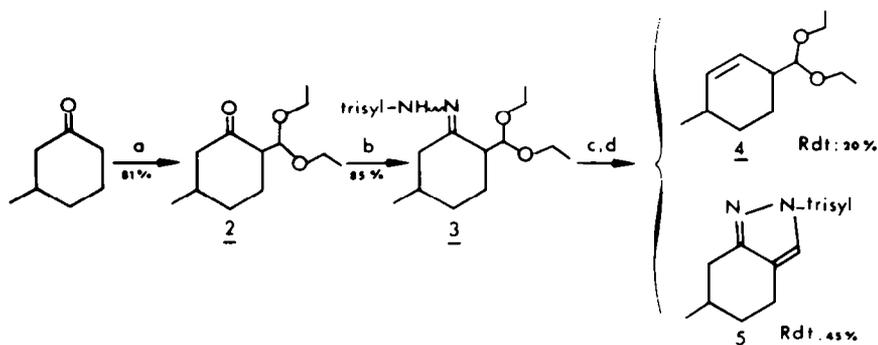
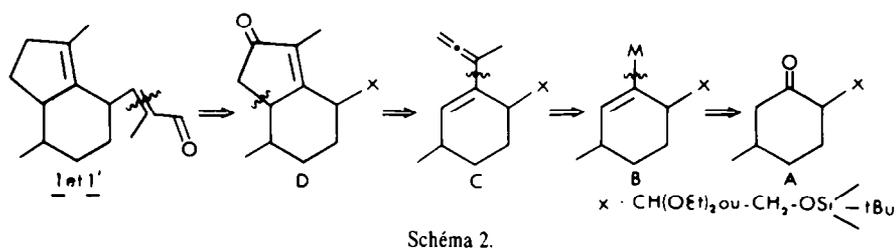
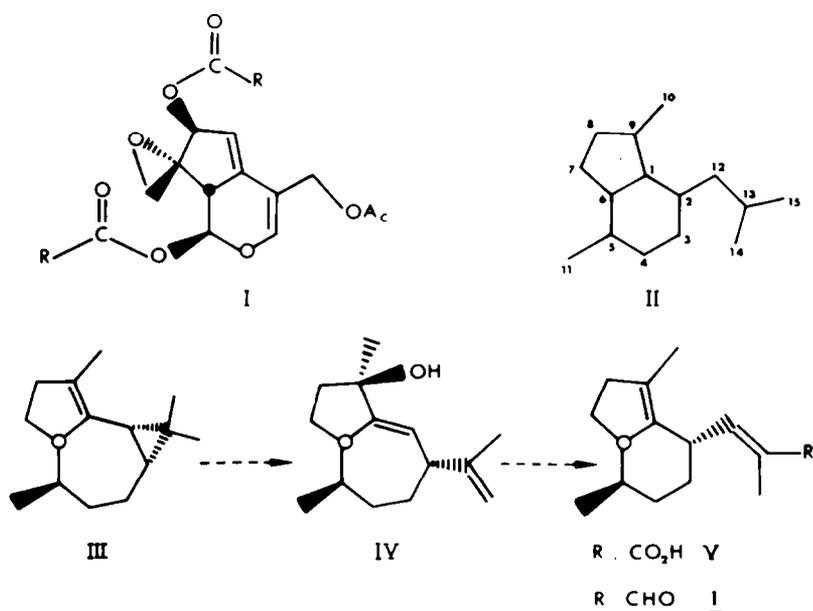


Schéma 3. Réactifs: (a) $\text{HC}(\text{OEt})_3$, BF_3 , CH_2Cl_2 ; (b) trisylhydrazide, MeOH; (c) *tert*-BuLi ou *sec*-BuLi, THF, -80° (2 hr); (d) 0° (10 min), NH_4Cl .

non-optimisé de 45% sont très rares, un seul semble être connu.⁸

Dans une deuxième séquence, nous avons choisi comme groupement précurseur de l'aldéhyde un éther *t*-butyldiméthylsilyl, préparé en trois étapes (Rdt = 75%) à partir de la méthyl-3 cyclohexanone racémique, par formylation puis réduction régiosélective de l'hydroxyméthylène cétone 6 (Schéma 4).

Nous avons en effet isolé, par chromatographie sur silice, et identifié par RMN du ^1H et du ^{13}C deux-céto-éthers 8 diastéréoisomères dans la proportion 1:9 le *cis* au méthyle axial et le *trans* diéquatorial sur lequel nous avons poursuivi la synthèse (voir Tableau 1).

La rapide fragmentation, 3 min à -40° , du dianion de la trisylhydrazone correspondante 9 conduit au lithien vinylique 10 intermédiaire clef nous ouvrant, grâce aux

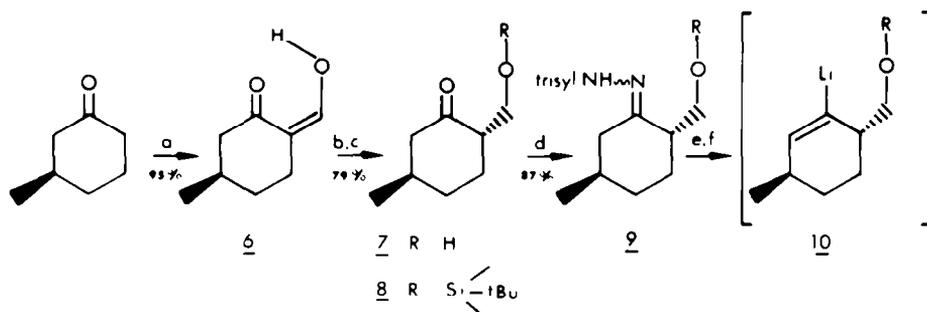
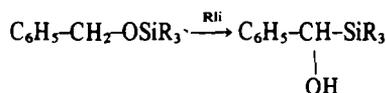


Schéma 4. Bien que la matière première et tous les produits de la séquence soient des racémiques nous avons, pour simplifier les schémas, représenté un seul des énantiomères. (a) NaH, HCO₂Et, C₆H₆; (b) NaH, AlH₃, THF; (c) Tert-BuMe₂SiCl, imidazole, D.M.F.; (d) trisylhydrazide, MeOH; (e) tert-BuLi, THF ou sec-BuLi, D.M.E., -80° (90 min); (f) -40° (3 min).

homo-cuprates mixtes, deux voies d'accès au vinylallène 13 (Schéma 5). L'une en deux étapes passe par le bromure 11 qui, après isolement et échange halogène-métal, est associé au pentynylcuivre solubilisé dans la tris-diméthylamino phosphine (TDMAP), pour former un cuprate vinylique mixte.⁹ L'autre, réalisée dans un "même pot" utilise directement le lithien 10 pour constituer le cuprate à l'aide du (méthyl-3 méthoxy-3 butynyl) cuivre¹⁰ soluble dans le THF. L'action de ces deux homo-cuprates vinyliques sur le tosylate du butyne-2 ol-1, permet d'obtenir avec des rendements identiques (55%) le vinylallène 13.

Nous avons remarqué que la fragmentation du dianion de 9 réalisée à une température supérieure à -35° conduit au vinylsilane 12 avec un Rdt de 92%. Cette inté-

essante réaction qui rappelle le réarrangement -1,2 des benzyloxysilanes (ou réarrangement de Wittig)¹¹:



témoigne de la forte nucléophilie du carbanion vinylique qui peut rompre la liaison oxygène-silicium.

Cyclisation du vinylallène 13

La cyclisation oxydante du vinylallène 13 pouvait être envisagée par plusieurs types de réactifs: les peracides,¹² les sels mercuriques¹³ et les sels de thallium(III).⁵ Un réactif de chaque famille a été essayé.

Tableau 1. RMN du ¹³C à 25 MHz (δ en ppm/TMS)

c ^a	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>9</u> ^b	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>13</u>
1	155	184	210 212	159	124	134,3	132,3
2	118,5	108	52 51	46	45,2	39,8	38
3	19,6	30,7	29,6 26,4	30,3	22,6	20,8	19,7
4	31,1	22,5	33,3 30	33,4	28	25,1	24,4
5	34,1	27,7	35 32,6	34	33,2	30,3	29,5
6	31,8	39,3	50 48,5	34,6	137,5	147,4	130,6
7	126	187	61,8 63	63,5	65	63,8	64
8	21,4	21,2	22 ^c 20 ^d	22,1	21	21,5	21,6
9							100,8
10							208,3
11							76,2
12							16,8

NB a) Numérotation des carbones selon fig. ci-dessus

attribution grâce à multiplicité des spectres off résonance

b) en parfait accord avec (25)

c) équatorial ; d) axial

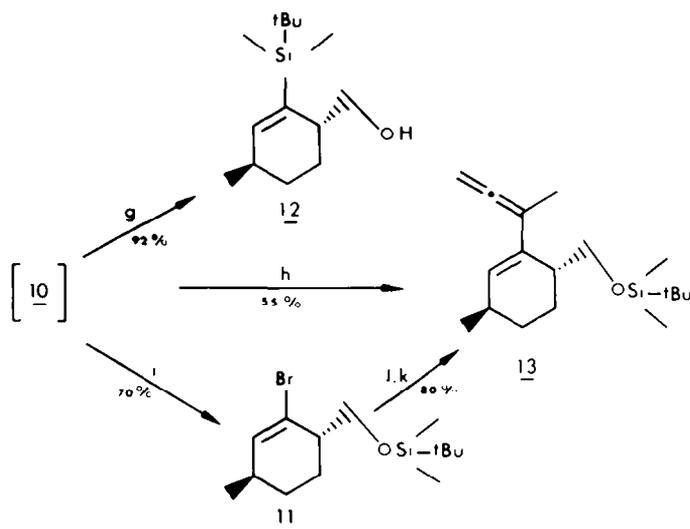


Schéma 5. (g) -20° , NH_4Cl ; (h) $\text{MEO}-\text{C}(\text{Me})_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu}$, THF, -75° , $\text{Me}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OTs}$, NH_4Cl ; (i) $(\text{Br}-\text{CH}_2)_2$, -40° , NH_4Cl ; (j) Tert-BuLi , -80° ; (k) $\text{C}_3\text{H}_7\text{Cu}$, TDMAP, $\text{Me}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OTs}$, NH_4Cl .

L'acide *m*-chloroperbenzoïque en solution dans le dichlorométhane fournit essentiellement les époxydes α -alléniques diastéréoisomères **14** et **14'** (Rdt 72%, Schéma 6). Le trifluoroacétate mercurique donne un mauvais rendement (30%) en deux cétones diastéréoisomères: **15** et **15'**. L'acétate de thallium en solution dans l'acide acétique glacial, fournit en 30 min à 20° avec une excellente régiosélectivité le mélange des deux seules cétones **15** et **15'** (sous forme racémique) dans la proportion 45:55 et avec un rendement global de 70%. De plus, avec ce réactif, la démétallation est spontanée ce qui dispense des traitements acides éventuellement épimérisants. Les cétones **15** et **15'** isolées pures sur petite échelle, par flash chromatographie sur silice,¹⁴ ont été identifiées par RMN du ^1H à 360 MHz et du ^{13}C .

(Au-delà de ce stade de la synthèse, et en raison de la difficulté à isoler **15** pure à l'échelle préparative, nous avons mené en parallèle deux séquences; l'une sur **15'** pure, l'autre sur le mélange **15** + **15'**).

Leur structure a été déterminée en RMN du ^1H en utilisant la méthode pseudo-INDOR selon la technique SPI(DID)¹⁵ qui permet par irradiation sélective de faire les attributions et d'obtenir certaines constantes de couplage inaccessibles par lecture directe (Schéma 7 et Tableau 2).

La configuration relative du carbone 5 (C_5) par rapport au carbone 6 (C_6) est définie par la valeur de la constante de couplage: $J_{5,6}$ entre les protons portés par ces mêmes carbones. Sa détermination a nécessité les opérations suivantes: identification du proton porté par le carbone 6 (H_6), mesure de la largeur de son signal (sur une expansion d'échelle à 10 Hz/cm après affinage par transformée gaussienne), détermination des autres constantes de couplage de H_6 ; enfin, utilisation de la relation entre la largeur du signal d'un proton et ses différentes constantes de couplage:

$$\Sigma J_6 \text{ (Largeur du signal de } \text{H}_6) = J_{6,7} + J_{6,7'} + J_{6,5} + 3J_{6,10}$$

Avec les valeurs expérimentales du tableau 2, on trouve: $J_{6,5} = 4 \text{ Hz}$ pour **15** et 12 Hz pour **15'**, donc H_5 et H_6 sont en cis dans **15** et en trans dans **15'**.

Les chaînes latérales du cyclohexane sont quasi axi-

ales dans **15** où H_5 et H_2 sont équatoriaux, comme l'indiquent leur déplacement chimique élevé (2.15 et 3.1 ppm), le seul couplage homoallylique entre H_6 et le méthyle de C_{10} (d et $J = 2.5 \text{ Hz}$) (16), enfin la valeur de la somme des constantes de couplage entre H_2 et H_3 : $\Sigma J_{2,3} = 8 \text{ Hz}$ (largeur du signal de H_2 sur le spectre de **15** irradié à 3.67 ppm).

Les chaînes latérales du cyclohexane sont quasi équatoriales dans **15'** où H_5 et H_2 sont axiaux, comme l'indiquent leur déplacement chimique plus faible (1.2 et 2.44 ppm), les couplages homoallyliques de H_6 et H_2 avec le méthyle de C_{10} (t et $J = 1.3 \text{ Hz}$), enfin la valeur de $\Sigma J_{2,3}$, 16 Hz obtenue dans la relation:

$$\Sigma J_2 \approx \Sigma J_{2,12} + 3J_{2,10} + \Sigma J_{2,3} + J_{2,4}(\text{ee})$$

en utilisant les données expérimentales du Tableau 2, mais en négligeant $J_{2,4}$ inaccessible et inférieure à 2 Hz.

A cette dernière description correspondent deux configurations pour C_2 , l'une dans la conformation chaise quasi trans-diéquatoriale: **15'** (avec H_2 en β), l'autre dans la conformation bateau quasi cis-diéquatoriale: **15''** (avec H_2 en α). Cette dernière hypothétiquement issue d'une épimérisation de C_2 est à rejeter, car un calcul de modélisation effectué sur le programme MM₂ du QCPE N°395 de Allinger¹⁷ a montré que sa conformation la plus stable était chaise (Tableau 4). Les conformations chaises, quasi trans-diaxiale pour **15** et quasi trans-diéquatoriale pour **15'** sont confirmées par les spectres RMN du ^{13}C (Schéma 7 et Tableau 3) dans lesquels on note l'effet blindant diaxial-1,3 du méthyle et de l'alcoxysilane, exercé sur les carbones C_3 , C_4 , C_6 de **15** ainsi que l'effet blindant stérique exercé par ce même groupement sur les carbones C_9 et C_{10} de **15'**.¹⁹

Enfin, les configurations des centres asymétriques de **15** sont confirmées a posteriori par l'obtention en fin de séquence, du produit naturel **1**.

Sur le plan stéréochimique, l'existence de deux diastéréoisomères **15** et **15'** s'explique par la libre rotation autour de la liaison C_1-C_9 de **13** permettant au complexe π -thallique (T) de se placer de part et d'autre des faces du cyclohexène de conformation pseudo-trans-diéquatoriale. (Schéma 8).

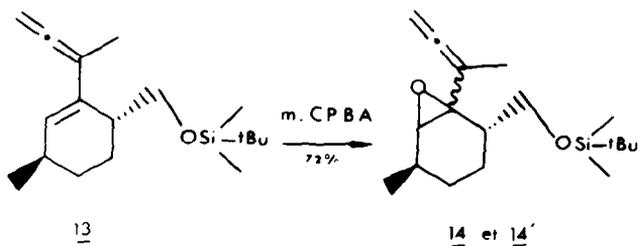


Schéma 6.

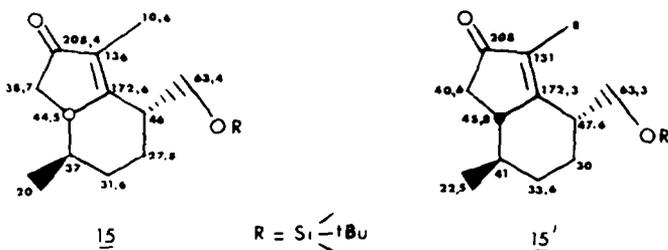
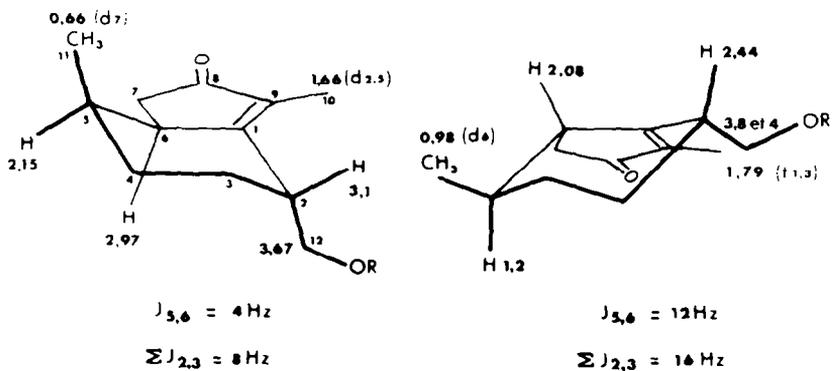


Schéma 7.

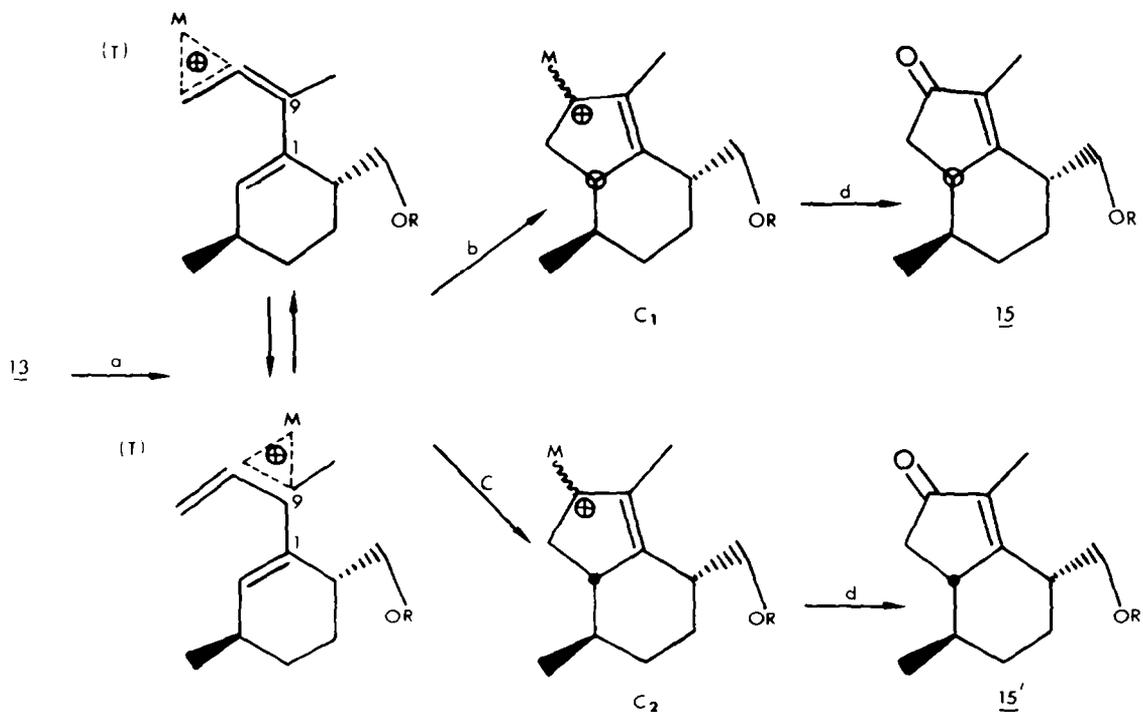


Schéma 8. (a) $\text{Ti}(\text{OAc})_3$, AcOH ; (b) attaque par face β ; (c) attaque par face α ; (d) AcOH ; $M = \text{Ti}(\text{OAc})_2$.

Tableau 2. RMN du ^1H à 360 MHz (δ en ppm/TMS, J en Hz)

H^a	15'	19'	19'	19'	19'	19'	19'
2	3,1m	2,44m	2,77m	2,2m	3,71d.d.; $J_{2,12} = -9,5$	$J_{2,12} = 10,5$	$3,74\text{ddd}; J_{2,12} = 10$ $J_{2,3} = 5$ $J_{2,10} = 0$ $J_{2,3} = 11$ $J_{2,3} = 4$ $J_{2,3} = 5$ $J_{2,10} = 0$ $\Sigma J_{2,3} = 8$ $\Sigma J_{2,3} = 16$ $\Sigma J_{2,3} = 35$ $\Sigma J_{2,3} = 40$ $\Sigma J_{2,3} = 35$ $\Sigma J_{2,3} = 49$ $\Sigma J_{2,3} = 22$ $\Sigma J_{2,3} = 11$
3	1,7m	1,3 et 1,8m	$\Sigma J_{2,25}$	$\Sigma J_{2,35}$	1,43 et 1,77m	1,4 et 1,63m	1,3 et 1,63m
5	2,15m	1,2m	1,99m	1,07m	2,02m	1,12m	1,12m
6	2,97m	2,08m	2,85m	2,07m	$J_{5,6} + \Sigma J_{5,4} = 12$	2,07m	2,10m
7	$\Sigma J_{6,20}$ $J_{5,6} = 4$	$\Sigma J_{6,24}$ $J_{5,6} = 12$			$J_{5,6} = 4$		
	2,1d.d.-2,3d.d	1,98d.d.-2,5d.d			1,55m et 1,84m		
	$J_{7,7} = -18^\circ$	$J_{7,6} = 6,5^\circ$					
	$J_{7,6} = 2$	$J_{7,6} = 1,5$					
10	1,66d	1,79t	1,67d.t	1,76m	1,65 t.d	1,6 m	1,62 t.d
	$J_{6,10} = 2,5$ $J_{2,10} = 0$	$J_{6,10} = 2,10 = 1,3$	$J = 2,2$ et 1,1		$J_{6,10} = 2,2$ $J_{10,8} = 1,1$	$J_{2,10} = 1,6$	$J_{10,6} = 2,3; J_{10,8} = 1,1$
11	0,67d $J_{11,5} = 7$	0,98 d $J_{11,5} = 6$	0,76d $J_{11,5} = 7$	0,88d $J_{11,5} = 6$	0,81d $J_{11,5} = 7$	0,93d $J_{11,5} = 6$	0,95d $J_{11,5} = 6$
12	3,67m	3,8dd	3,48dd	3,99dd	6,73dq	6,71dq	6,62dq
		$J_{12,12} = -10$ $J_{12,2} = 5,5$	$J = -10$ et 6,5	$J = -11$ et 5	$J_{12,2} = 9,5$	$J_{12,2} = 10,5$	$J_{12,2} = 10$
		4dd	3,63dd	3,98dd	$J_{12,14} = 1,4$	$J_{12,14} = 1,4$	$J_{12,14} = 1,4$
14		$J_{12,12} = 10$ $J_{12,2} = 6,5$	$J = -10$ et 7	$J = -11$ et 6			
15			1,80d $J = 1,4$		1,80d $J = 1,4$	1,79d $J = 1,4$	1,81d $J = 1,4$
			9,38s			9,5s	9,37s

NB : a, Numérotation des Carbones de la fig. II. Echantillons traités en pseudo-INDOR selon la technique SPI(DID) : attribution et détermination des constantes de couplage faites par irradiation; le spectre des signaux mesurés avec précision de 15%.

b, Spectre en parfaite concordance avec celui fourni par BOELMANN pour le valérianal naturel.

c, Valeurs communes à 15' et 19'.

Tableau 3. RMN du ^{13}C à 88 MHz (δ en ppm/TMS)

C^{a}	<u>15</u>	<u>15'</u>	<u>19</u>	<u>19'</u>	<u>1^b</u>	<u>1'</u>	<u>1''</u>
1	172,6	172,3	134,4	135,2	137,6	137,2	137,3
2	46	47,6	37,1	43,7	34,8	40,5	35
3	27,8 ^e	30 ^e	24,3	30	25,3	33	31,2
4	31,6 ^e	33,5 ^e	28,7	34,5	28,8	34	30,2
5	37	40,7	33	40,8	33	40	41,2
6	44,5	45,8	47	56,4	47,6	55	51
7	38,7	40,6	21,2	27,2	24,6	28	28
8	208,4	208	37,6	39,6	37,5	38,7	37
9	136	131	132,6	127,6	132,6 ^c	134,3 ^c	135,7 ^c
10	20	8,1	12	15	9,2	9,2	9,2
11	20	22,5	13,5	20,3	12	20,4	20,4
12	63,4	63,3	63,3	64,7	155,8	159	155,6
13					132 ^c	131,2 ^c	131,5 ^c
14					13,5	15,2 ^d	13,9 ^d
15					196	196	196

NB a) Numérotation des Carbones de fig II

attributions grâce à la multiplicité des spectres off-résonance

b) Spectre en parfaite concordance avec celui de l'acide valérénique (3)

c) Attributions pouvant être permutées.

d) δ confirmé par (26).

e) Attributions, compte tenu que les effets β ou γ d'un méthyle sont plus importants que ceux d'un hydroxyméthyl éther (18).

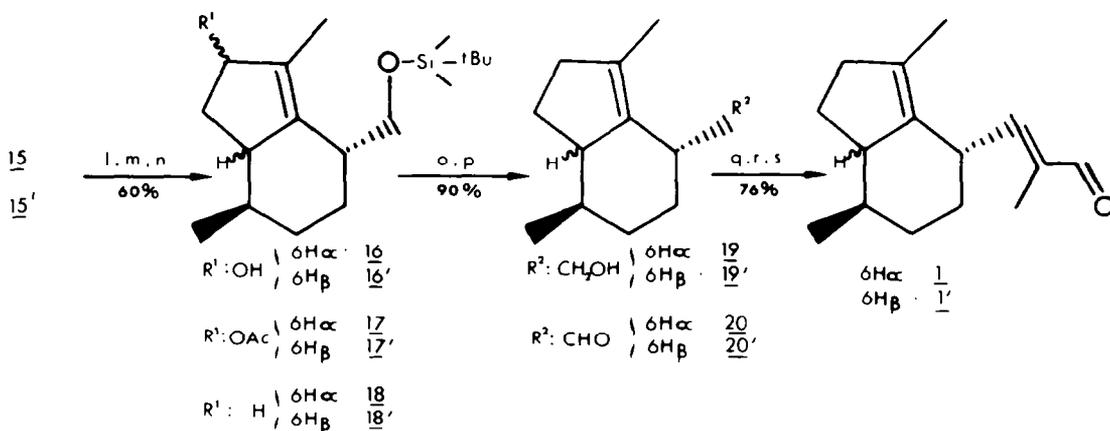


Schéma 9. (1) DIBALH, toluène; (m) AcCl, CH_2Cl_2 ; (n) Li, NH_3 , éther; (o) AcOH, H_2O ; (p) DMSO, $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2
 (q) $(\text{Me})_3\text{Si}-\text{CHMe}-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(\text{Me})_2$, éther; (r) $(\text{CO}_2\text{H})_2$, éther; (s) PyH^{\oplus} , Cl^{\ominus} , CH_2Cl_2

La faible stéréosélectivité de la réaction (55:45) a pour origine le peu de différence d'encombrement des deux faces, plutôt que la nature du mécanisme de la cyclisation: concerté ou ionique. C'est ainsi que l'attaque de (T) par la face β , probablement gênée par l'interaction entre le méthyle allénique et le groupement alcoxysilane, conduit au squelette naturel 15 via le carbocation C_1 . La stéréosélectivité de la réaction en faveur de ce dernier composé ne peut être indirectement améliorée par épi-mérisation de 15' en 15. En effet, la soude alcoolique

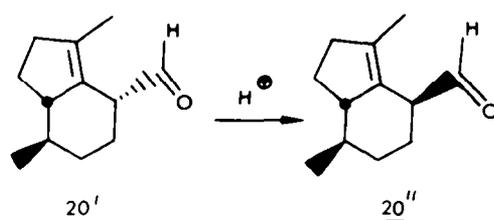


Schéma 10.

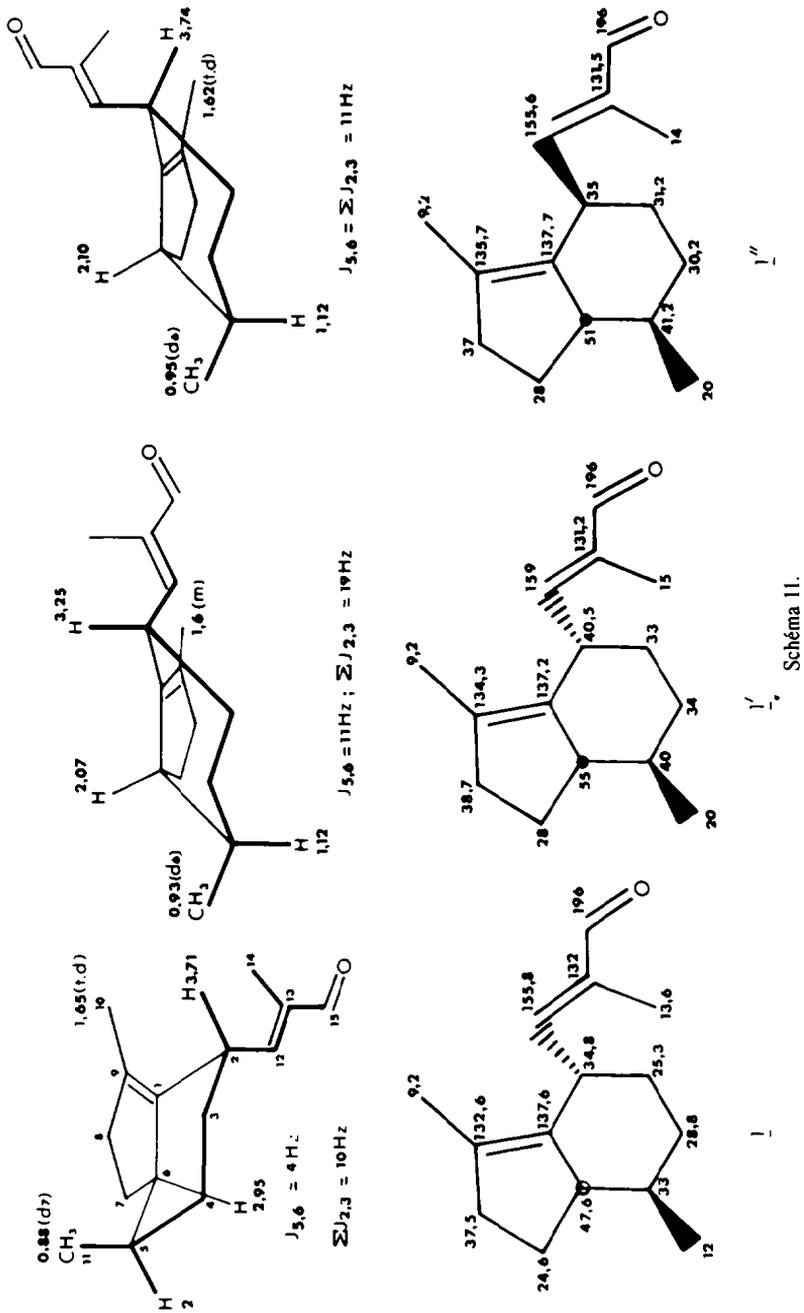
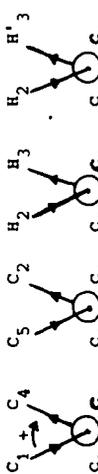


Tableau 4. Calculs de Modélisation

Molécule	Conformation	Energie ^a Stérique minimum (en Kcal/mole)	Angles dièdres ^b (en degrés)	$J_{2,3}^c$ (cal) en Hz	$J_{2,3}^d$ (exp) en Hz
<u>15'</u>	ch	25,3		15,7	16
<u>15''</u>	bat ch	26,2 21,2	-58,7 170,45 70,2	15,5 6,6	16
<u>1</u>	ch	25,7	47 -59,66 -71,6 44,3	7,2	10
<u>1'</u>	bat ch	25,6 24,2	-37,77 60,42 -172,8 -55,9	6,9 16	11 19
<u>1''</u>	bat ch	26 22,5	54,39 -39,25 62,45 178,4 -48,16 68,53	15,3 6,7	19 11

NB - a) définie dans (1'a et 1'7b) ; seules ses variations ont une signification physique.

b) l'angle dièdre standard du cyclohexane chaise est 56° (3).

c) Calculée à l'aide de la loi de KARPLUS-HAASNOOT programmée en langage PASCAL pour l'ordinateur ASPECT 2000 (BUKER) (17c).

d) Obtenue par excès en raison de l'inaccessibilité de $J_{2,4}$ et $J_{2,8}$.

0.5 M au reflux transforme **15** en **15'** qui est donc la structure la plus stable.

Désoxygénation du système hydrindénone

Il n'existe pas, à notre connaissance, de méthode de désoxygénation directe d'une cétone α,β -insaturée sans risque de migration de la double liaison. Aussi avons-nous réalisé l'opération en trois étapes via un acétate allylique. La cétone **15** (ou **15'**) est d'abord régiosélectivement réduite en **1,2** par le DIBAH à 0° (**20**) l'alcool brut obtenu **16** (ou **16'**) est soigneusement acétylé à -30° par le chlorure d'acétyle et finalement l'acétate allylique purifié **17** (ou **17'**) est soumis à la scission réductrice de Birch par le lithium dans l'ammoniac²¹ pour conduire à l'éther silylé **18** (ou **18'**) avec un rendement global de 60%.

Introduction du squelette du propénal sur le carbone C₁₂

Après désilylation de l'alcool **19** (ou **19'**) par une solution aqueuse d'acide acétique à 20° (Rdt 90%), l'aldéhyde **20** (ou **20'**) est obtenu quantitativement à -60° grâce au réactif oxydant doux de Swern (DMSO activé par du chlorure d'oxalyle en présence de triéthylamine²²). En effet, ces aldéhydes sont très sensibles à l'acidité, **20'** s'épimérise totalement en **20''** sur colonne de silice lors d'un essai de purification (Schéma 10).

La conversion des aldéhydes **20** bruts, en aldéhydes α,β -insaturés **1** est réalisée selon l'élégante méthode de Corey²³ utilisant le dérivé α -lithié du triméthylsilyl-2 propanal bloqué sous forme de tert-butylimine. L'élimination stéréosélective selon Peterson²⁴ du β -hydroxysilane obtenu dans un premier temps, est suivie de déblocage de la fonction aldéhyde par une solution oxalique (pH = 4) qui fournit pour chaque épimère **1** (ou **1'**) un mélange de deux isomères géométriques *E* et *Z* autour de la liaison C₁₂-C₁₃. Ces 2 isomères sont repérables en RMN du ¹H par leur proton aldéhydique²³: *Z* est totalement isomérisable en *E* par traitement au chlorure de pyridinium à 20°. Le rendement global de la séquence est de 75%. Les deux épimères **1E** et **1'E** obtenus à partir du mélange **20** + **20'** dans la proportion 44:56 (dosage effectué par RMN du ¹H) sont ensuite séparés par HPLC.

Leur structure a été définie grâce aux spectres RMN du ¹H du ¹³C et à un calcul de modélisation.¹⁷

RMN (Tableaux 2 et 3, Schéma 11). La configuration relative de C₆ par rapport à C₅ est celle des cétones **15** et **15'**: dans **1** parce qu'une mesure indirecte de J_{5,6} a donné 4 Hz, dans **1'** par filiation avec **15'** (en effet, la seule possibilité d'épimérisation en C₆ dans la séquence se situe au niveau de la cétone, mais dans le sens **15**→**15'**). Le méthyle en C₅ est axial dans **1** et équatorial dans **1'** comme l'indiquent les déplacements chimiques des carbones C₅, C₁₁ et des protons correspondants.

La chaîne latérale en C₂ est quasi axiale dans **1**, quasi équatoriale dans **1'**, comme l'indiquent les déplacements chimiques des carbones C₂, C₁₂, des protons H₂, le seul couplage homoallylique entre H₆ et le méthyle en C₁₀ (d, J = 2.2 Hz) pour **1**, les deux couplages homoallyliques de H₆ et H₂ avec le méthyle en C₁₀ (m, J_{2,10} = 1.6 Hz) pour **1'**, ainsi que la valeur de $\Sigma J_{2,3}$ de 10 Hz pour **1** et 19 Hz pour **1'**, obtenue par la relation suivante:

$$\sum J_2 = J_{2,12} + \sum J_{2,3} + 3J_{2,10} + 2J_{2,8} + J_{2,4(cc)}$$

(en utilisant les données expérimentales du Tableau 2, mais en négligeant les 2 derniers termes inaccessibles).

Calcul de modélisation (Tableau 4). Bien que les données RMN du ¹H pour **1'** soient compatibles avec l'autre configuration de C₂, celle qui se présente sous la conformation bateau quasi cis-diéquatoriale (avec H₂ en α) cette dernière est à rejeter d'après le calcul de modélisation qui montre que la conformation chaise est énergétiquement favorisée quelle que soit la configuration de C₂.

En résumé, la RMN et le calcul de modélisation attribuent sans ambiguïté, à l'épimère **1** (Valérénal) la structure chaise trans-diaxiale déterminée par les rayons X,³ à l'épimère **1'** une structure chaise transdiéquatoriale qui nous assure que les traitements accompagnant les réactions de Swern et de Peterson (dont le pH est resté supérieur à 4) n'ont pas épimérisé le carbone C₂.

Lorsque la réaction de Peterson est réalisée sur le mélange des deux aldéhydes: **20** et **20'** (obtenu par passage sur silice du mélange **20** et **20'**) elle conduit aux deux diastéréoisomères majoritaires **1** et **1'** isolés et purifiés par HPLC.

Au vu de ses spectres RMN du ¹H, du ¹³C (Tableaux 2 et 3) des résultats du calcul de modélisation (Tableau 4) et par comparaison avec les données correspondantes des isomères **1** et **1'**, nous avons attribué à **1'** une conformation chaise dans laquelle la configuration du carbone C₂ est inversée par rapport à celle de **1'** (Schéma 11).

CONCLUSION

Cette synthèse, relativement courte pour des molécules bicycliques à trois centres d'asymétrie telles que le (\pm)-valérénal et ses épimères, et à bon rendement (10% pour les deux diastéréoisomères), démontre l'efficacité de deux réactions régiosélectives pour l'élaboration du squelette hydrindène: la réaction de Shapiro dont le lithien est utilisé exceptionnellement²⁷ pour préparer un cuprate et la réaction d'oxythallation cyclisante des vinylallènes.⁶ Elle confirme l'intérêt que présentent les vinylallènes dans la synthèse de produits naturels possédant le motif cyclopenténique.³⁶ D'autre part, cette voie pourrait être empruntée pour préparer les énantiomères du valérénal à partir de la méthyl-3 cyclohexanone optiquement active.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les solvants sont distillés avant usage: éther, DME, et THF sur hydrure d'aluminium et de lithium, chlorure de méthylène, DMF, DMSO et TDMAP sur hydrure de calcium; benzène et toluène sur sodium; triéthylamine et pyridine sur potasse. Les lithiens commerciaux sont dosés par l'acide diphenylacétique.²⁸ Les réactions sont suivies en CCM de silice Merck 60 F₂₅₄ (0.2 mm), révélables par une solution d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol. Les produits de réactions sont, en fin de traitement, séchés sur sulfate de magnésium anhydre. La chromatographie préparative sur colonne utilise la silice Merck 60 N°7354 ou N°9385 pour les "flash", et comme éluant généralement un mélange d'éther éthylique (EE) et d'éther de pétrole (EP).

La chromatographie préparative en phase vapeur utilise un "Aérogaph" Varian 1700" (détection par cataromètre, gaz vecteur hydrogène). La chromatographie analytique en phase vapeur utilise un Girdel 330 (détection par ionisation de flamme, gaz vecteur azote).

Les spectres IR (en film sur pastille de NaCl) sont réalisés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 337; les spectres RMN du ¹H (référence interne: TMS; solvant: CDCl₃; δ en ppm, J en Hz, m: multiplet) sur des spectrographes Bruker CW 80 ou WH 360.

Les spectres RMN du ¹³C sur des spectrographes Varian XL100 ou Cameca 350; les spectres de masse (énergie d'ionisation 70 eV) sur un spectrographe Varian MAT CH5; les spectres UV sur un spectrophotomètre Varian 634 (solvant: éthanol à 95%; λ_{\max} en nm).

Diéthoxyméthyl-2 méthyl-5 cyclohexanone 2

Préparé selon Réf 29. Rdt: 81% $E_{0,1} = 54^\circ$. IR: 1710, 1100, 1060. RMN ^1H : 0.99 (3H) d, J = 6; 1.17 (6H) t, J = 7; 1.5–2.4 (7H) m; 2.65 (1H), dxd J = 7; 3.55 (2H) m; 3.7 (2H) m; 4.8 (1H) d, J = 7; SM: 214 (10 M $^+$), 185 (15), 169 (20), 139 (25), 103 (100), 95 (30), 75 (70), 47 (50).

Trisylhydrazone de la diéthoxyméthyl-2 méthyl-5 cyclohexanone 3

Préparé selon Réf 30 Rdt: 85%. IR: 3200, 1650, 1600, 1380, 1170, 1100, 1060. RMN ^1H : 1 (3H) d, J = 6; 1.17 (6H) t J = 7; 1.26 (18H) d J = 7; 1.4–2.4 (7H) m; 2.7 (1H) dxd J = 7; 2.9 (1H) m; 3.6 (4H) m; 4.3 (2H) m; 4.8 (1H) d J = 7; 7.2 (2H) s.

Fragmentation du dianion de la trisylhydrazone 3

Une soln de 4×10^{-3} mole de 3 dans 16 ml de THF à -80° est agitée 2 hr à cette température après lente addition de 2.2 équiv de tert-BuLi ou sec-BuLi. Le mélange est ensuite porté 10 min à 0° puis hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne (Eluant: EE/EP: 2%), et fournit 160 mg de 4 et 750 mg de 5.

Diéthoxyméthyl-3 méthyl-6 cyclohexène 4

Rdt: 20%. IR: 3020, 1110, 1060. RMN ^1H : 0.97 (3H) d J = 7; 1.26 (6H) t J = 7; 1.25–2.3 (5H) m; 2.35 (1H) m 3.52 (2H) m; 3.65 (2H) m; 4.22 (1H) d J = 8; 5.63 (1H) dxd J = 12 et 3; 5.68 (1H) dxd J = 12 et 2. SM: 152 (100, M-46), 137 (80), 109 (70), 103 (90), 95 (60), 93 (60), 81 (60), 75 (50), 45 (95).

N-Trisylpyrazole 5

Rdt: 45%; IR = 3020, 1600, 1570, 1380, 1170. RMN ^1H : 1.05 (3H) t J = 6; 1.24 (12H) d J = 7; 1.26 (6H) d J = 7; 1.4–2.8 (7H) m; 2.9 (1H) m; 4.3 (2H) h J = 7; 7.16 (2H) s; 7.8 (1H) s. SM: 402 (10 M $^+$), 359 (35), 267 (25), 136 (15), 103 (30), 85 (70), 83 (100). UV $\lambda_m = 245$ ($\epsilon = 10,800$) et 214 ($\epsilon = 12,000$). RMN ^{13}C : Tableau 1.

Hydroxyméthylène-2 méthyl-5 cyclohexanone 6

Préparé selon Réf 31 Rdt: 95%, après chromatographie sur colonne (éluant: EE/EP: 10%). IR: 3300–3000, 2800–2500, 1700–1550, 1180, 900. RMN ^1H : 1.02 (3H) d J = 6, 1.25 (1H) m; 1.8–2.1 (3H) m; 2.4 (3H) m; 8.7 s; 15.5 (1H) s. RMN ^{13}C : Tableau 1. SM: 140 (40 M $^+$), 125 (20), 111 (20), 81 (23), 71 (35), 69 (40), 55 (30), 44 (100).

Hydroxyméthyl-2 méthyl-5 cyclohexanone 7

Préparé selon réf 32; Rdt 88% après chromatographie sur silice. (Eluant: EE/EP: 25%). IR: 3450, 1710, 1050. RMN ^1H : 1.05 (3H) d J = 6; 1–2.5 (8H) m; 3.6 (1H) d-d J = 11.5 et 4; 3.74 (1H) d-d J = 11.5 et 7.5. SM: 142 (15 M $^+$); 124 (50); 96 (50); 81 (94); 69 (100); 67 (33); 57 (60); 55 (70); 54 (33).

t-Butyldiméthylsilyloxyméthyl-2 méthyl-5 cyclohexanone 8

Préparé selon Réf 33; Rdt 90% après flash chromatographie. (Eluant: EE/EP: 5%) qui permet la séparation des 2 diastéréoisomères. IR: 1710, 1260, 1080, 1010, 840, 780. SM: 199 (100, M-57); 169 (18); 107 (14); 75 (84); 73 (21); 59 (14). Diastéréoisomère trans-diéquatiorial: 90%. RMN ^1H : 0.03 (6H) s; 0.86 (9H) s; 1 (3H) d J = 6; 1.35 (2H) m; 1.8–2 (3H) m; 2.25–2.45 (3H) m; 3.46 (1H) d.d = 11 et 8; 4 (1H) d.d J = 4 et 11. RMN ^{13}C : Tableau 1. Diastéréoisomère cis (avec méthyl axial): 10%. RMN ^1H : 0.03 (6H) s; 0.87 (9H) s; 0.96 (3H) d J = 7; 1.5–2.2 (6H) m; 2.35–2.5 (2H) m; 3.65 (1H) d.d J = 11 et 7; 3.9 (1H) d.d J = 11 et 5.5; RMN ^{13}C : Tableau 1.

Trisylhydrazone de trans-8; 9

Préparé selon Réf 30. Rdt = 87% F = 108–110°. IR (CHCl $_3$): 3200, 1640, 1600, 1380, 1260, 1170, 1080, 840. RMN ^1H : -0.06 (6H) s; 0.82 (9H) s; 1 (3H) d J = 6; 1.26 (6H) d J = 7; 1.28 (12H) d J = 7; 1.4 à 1.7 (5H) m; 2.1 à 2.6 (3H) m; 2.9 (1H) h J = 7; 3.3 (1H) d.d J = 10.3 et 10; 3.8 (1H) d.d J = 10.3 et 4; 4.2 (1H) h J = 7; 7.2 (2H) s. RMN ^{13}C : Tableau 1. SM: 546 (6M $^+$); 479 (25), 325 (20), 269 (30), 198 (30), 149 (25), 137 (33), 89 (25), 75 (100), 73 (50).

Bromo-1 t-butylidiméthylsilyloxyméthyl-6 méthyl-3 cyclohexène 11

Une solution de 0.01 mole de 9 dans 50 ml de DME à -80° est agitée 2 hr à cette température après lente addition de 2.2 équiv de sec-BuLi. Le mélange est ensuite porté à -40° jusqu'à cessation du dégagement d'azote, soit 3–4 min. Après addition de 1.2 équivalents de dibromo-éthane pur, on laisse remonter la température à l'ambiante en 30 min, hydrolyse par une solution saturée de chlorure de sodium et après les traitements habituels le brut est purifié par chromatographie sur colonne (Eluant: EE/EP: 5%). Rdt: 70%. CPV: X E60, débit: 10 ml/min, $\theta_c = 230^\circ$, $t_R = 4$ min. IR: 3030, 1640, 1270, 1100, 840, 780. RMN ^1H : 0.03 (6H) s; 0.86 (9H) s; 9.95 (3H) d J = 7; 1 à 2.7 (6H) m; 3.5 (H) d.d J = 10 et 4; 3.8 (1H) d.d J = 10 et 8; 6 (1H) d.d J = 3.3 et 1.5. RMN ^{13}C : Tableau 1. SM: 263 (30, M-57); 261 (30, M-57); 183 (18); 169 (10); 167 (10); 139 (22); 137 (22); 107 (100); 73 (35); 75 (35).

t-Butyldiméthylsilyl-1 hydroxyméthyl-6 méthyl-3 cyclohexène 12

Selon mode opératoire de 11 avec modification de la température de fragmentation du dianion: 0° et suppression du dibromoéthane. Purification sur colonne (Eluant: EE/EP: 10%). Rdt: 92%. CPV: SE30, Débit: 10 ml/min, $\theta_c = 250^\circ$, $t_R = 5$ min. IR: 3350, 1610, 1260, 1040, 840, 780. RMN ^1H : 0.04 (3H) s; 0.1 (3H) s; 0.87 (9H) s; 1 (3H) d J = 7; 1.20 à 1.95 (4H) m; 2.18 (1H $_2$) m; $\Sigma J_5 = 40$ Hz $\Sigma J_{3,4} = 15$ Hz; 2.37 (1H $_2$) m; $\Sigma J_2 = 30$ Hz $\Sigma J_{2,3} = 15$ Hz; 3.45 (1H) d.d J = 10.8 et 8.7; 3.63 (1H) d.d J = 10.8 et 3.3; 6.04 (1H) d.d J = 3.5 et 2.5. RMN ^{13}C : Tableau 1. SM: 183 (20, M-57); 165 (10); 132 (10); 107 (15); 91 (15); 95 (100); 59 (50).

(Méthyl-1 propadiényl)-1 t-butylidiméthylsilyloxyméthyl-6 méthyl-3 cyclohexène 13

A partir de 11 selon Réf. (9) Rdt 80%; ou à partir de 9. Une solution, refroidie à -60° , de 1.1 équivalent de (méthyl-3 méthoxy-3 butynyl) cuivre 10 est transféré par canule Téflon dans le lithien vinylique 10 à -80° . Ce lithien est obtenu par maintien 3–4 min à -40° d'une solution de 6×10^{-3} moles de 9 dans 24 ml de THF, préalablement traitée pendant 90 min par 2 équivalents de t-BuLi. Après 60 min d'agitation à -75° le mélange des deux solutions est additionné de 1.05 équivalent de tosylate du butyne-2 ol (34) dans 3 ml de THF, agité 1 hr à -78° , 1 hr 30 à -50° réchauffé à la température ambiante en 30 min, hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium contenant quelques gouttes d'ammoniaque et après les traitements habituels, purifié par flash-chromatographie (Eluant: EE/EP: 1%); Rdt 55%. IR: 3030, 1945, 1260, 1100, 840, 780. RMN ^1H : 0.03 (6H) s; 0.86 (9H) s; 1 (3H) d J = 7; 1.1–1.6 (4H) m; 1.8 (3H) t J = 3; 2.2 (2H) m; 3.4 (1H) d.d J = 10 et 8; 3.7 (2H) d.d J = 10 et 4; 4.85 (2H) m; 5.6 (1H) d.d J = 4 et 3. RMN ^{13}C (Tableau 1). SM: 292 (70 M $^+$); 235 (45); 160 (80); 147 (18); 145 (100); 105 (55); 89 (60); 75 (50); 73 (45).

(Méthyl-1 propadiényl)-1 t-butylidiméthylsilyloxyméthyl-6 époxy-1,2 méthyl-3 cyclohexane 14 et 14'

Préparé à partir de 10^{-3} mole de 13 selon la réf 12; Rdt 72%. IR: 3040, 1965, 1260, 1100, 840, 780. RMN ^1H : 0.3 (6H) s; 0.86 (9H) s; 1.05 (3H) d J = 7; 1.1–1.5 (3H) m; 1.65 (3H) t J = 3; 1.7–2 (3H) m; 2.9–3.2 (1H) m; 3.4–4 (2H) m; 4.8 (2H) q J = 3.

t-Butyldiméthylsilyloxyméthyl-2 diméthyl-5,9 bicyclo[4,3,0]-nonène-1 (9)one-8 15 et 15'

On agit 30 min sous azote à la température ambiante, la solution obtenue par lente addition de 8×10^{-3} mole de 13 à 1 équiv d'acétate de thallium(III) dans 16 ml d'acide acétique glacial. Après évaporation totale du solvant à 30° , on reprend par l'éther éthylique, filtre et extrait plusieurs fois à l'éther les sels de thallium solides. La phase étherée est enfin lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à pH 10. Après les traitements habituels, le brut est purifié par flash chromatographie (Eluant: EE/EP: 10%; Rdt: 70%) qui permet l'isolement à l'échelle analytique des deux diastéréoisomères 15 et 15' purs, et à l'échelle préparative de 15' pur. Caractéristiques communes à 15 et 15'. IR: 1710, 1640, 1260, 1100, 840, 780. SM: 308 (2 M $^+$); 278 (20); 251 (100); 193 (25); 167 (25); 159 (30); 143 (25); 133 (25); 121 (30); 89 (33); 75 (40); 73 (30). UV: $\lambda_{max} = 240$ ($\epsilon = 12,300$).

Caractéristiques particulières de **15** et **15'**. CPV: colonne capillaires OV 101, débit: 2 ml/min, $\theta_c = 200^\circ$, $t_R = 5$ min pour **15**, $t_R = 7$ min pour **15'**. RMN ^1H : Tableau 2, RMN ^{13}C : Tableau 3.

t-Butyldiméthylsilyloxyméthyl-2 diméthyl-5,9 bicyclo[4,3,0]nonène-1 (9)ol-8 **16** et **16'**

Préparés selon réf 20 utilisés bruts dans l'étape suivante. IR: 3500, 1260, 1080, 840, 780.

Acétoxy-8 *t*-butyldiméthylsilyloxyméthyl-2 diméthyl-5,9 bicyclo[4,3,0]nonène-1 (9) **17** et **17'**

On agite 30 min à -30° une solution obtenue par lente addition de 1.3 équivalents de chlorure d'acétyle dans 6 ml de chlorure de méthylène, à un mélange, maintenu à -30° , de 6×10^{-3} mole d'alcools **16** et **16'** bruts et de 1.3 équivalents de pyridine dans 24 ml de chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, on reprend par l'éther, filtre, réalise les traitements habituels et purifie sur colonne de silice (Eluant: EE/EP: 8%). Rdt global des deux étapes: 74%. IR: 1740, 1260, 1240, 1080, 1020, 840, 780. RMN ^1H : 0.03 (6H) s; 0.8 (3H) d J = 7; 0.9 (9H) s; 1-1.6 (5H) m; 1.64-1.7 (3H) s; 1.7-2 (2H) m; 2.05 (3H) s; 2.29 (2H) m; 3.2 à 4.3 (2H) m 5.6 (1H) m. SM: 310 (5, M-42); 269 (30); 251 (50); 199 (55); 159 (60); 117 (40); 105 (35); 75 (65); 71 (100).

t-Butyldiméthylsilyloxyméthyl-2 diméthyl-5,9 bicyclo[4,3,0]nonène-1 (9) **18** et **18'**

Préparés selon réf 21b Rdt: 80% après purification chromatographique (eluant: EE/EP 1%); IR: 1260, 1080, 840, 780. RMN ^1H : 0.03 (6H) s; 0.8 (3H) d J = 7; 0.9 (9H) s; 1-1.6 (5H) m; 1.62-1.7 (3H) s; 1.7-2.9 (3H) m; 3.3-4.2 (2H) m. SM: 294 (10 M $^{+}$); 279 (10); 237 (100); 162 (70); 161 (70); 149 (45); 75 (50).

[Diméthyl-5,9 bicyclo[4,3,0]nonène-1 (9)]-2 méthanol **19** et **19'**

Une soln 0.2 M d'éther silylé **18** ou **18'** dans le mélange acide acétique-eau (3/1) est agitée à la température ambiante; après évaporation totale du solvant à 27° , on reprend par l'éther, neutralise par une solution saturée de carbonate disodique à 0° , et après les traitements habituels le brut est purifié par chromatographie (Eluant: EE/EP: 10%) Rdt 90%. IR: 3350, 1050. SM: 180 (5 M $^{+}$); 149 (20); 132 (15); 77 (100); 76 (65); 59 (90); RMN ^1H : Tableau 2; RMN ^{13}C : Tableau 3.

Diméthyl-5,9 bicyclo[4,3,0]nonène-1 (9) carbaldéhyde-2 **20**, **20'**, **20''**

Préparés selon ref 22, soit à partir de 3×10^{-3} mole d'alcool **19'** pur, soit à partir de 3×10^{-3} mole d'alcool des alcools **19** et **19'** purs. Les traitements habituels se résument à un lavage par une solution saturée de NaCl jusqu'à pH = 7; Rdt quantitatif en bruts. IR: 2720, 1730. SM: 178 (55 M $^{+}$); 163 (10); 149 (100); 121 (20); 107 (40); 93 (45); 81 (20). RMN ^1H à 360 MHz sur **20'** brut, **20 + 20'** bruts et **20 + 20''** purifiés sur silice; attributions faites par irradiations sélectives. **20**: 0.76 (3H $_{11}$) d J = 7; 1.6 (3H $_{10}$) m; 2-2.3 (3H) m; 2.7 (1H $_d$) m; 3.36 (1H $_2$) d large J = 6, $\Sigma J_2 = 13$; 9.53 (1H $_{12}$) s largeur à mi-hauteur: 2 Hz $\Sigma J_{2,3} = 8$. **20'**: 0.91 (3H $_{11}$) d J = 6; 1.64 (3H $_{10}$) m; 2-2.3 (3H) m; 2.87 (1H $_2$) m $\Sigma J_2 = 28$; 9.8 (1H $_{12}$) d J = 4; $\Sigma J_{2,3} = 18$. **20''**: 0.87 (3H $_{11}$) d J = 6; 1.71 (3H $_{10}$) m; 2-2.3 (3H) m; 3.32 (1H $_2$) d large J = 5. $\Sigma J_2 = 14$; 9.53 (1H $_{12}$) s largeur à mi-hauteur: 2 Hz; $\Sigma J_{2,3} = 8$.

(Diméthyl-5,9 bicyclo[4,3,0]nonène-1 (9)yl-2)-3 méthyl-2 propène-2 al **1**, **1'** et **1''**

On ajoute 3×10^{-3} moles d'aldéhyde brut: **20'**, ou des mélanges **20 + 20'** ou **20 + 20''**, en solution 1M dans l'éther, à 1.3 équivalent du lithien de la N *t*-butyl(triméthylsilyl)-2 propanimine³⁵ en solution dans 9 ml d'éther à -75° . Le mélange est agité 20 min à -75° , 20 min à -20° , réchauffé à la température ambiante en 30 min, hydrolysé par 5 ml d'une solution 1M d'acide oxalique pendant 30 min. Après les traitements habituels, le brut est traité 3 hr par 3 équivalent de chlorure de pyridinium en solution dans le chlorure de méthylène (20 ml/g). Après remplacement de ce solvant par de l'éther, la solution est filtrée et le brut chromatographié rapidement sur colonne ordinaire (Eluant: EE/EP 5%) Rdt = 76%. Les deux diastéréoisomères **1** et **1'** sont ensuite séparés par HPLC

sur colonne μ -Polarsil 7 g (éluant: acétate d'éthyl/hexane 0.4:100, débit: 3 ml/min; p = 300 psi).

$\pm 2[\alpha(E), 5\beta, 6\alpha]$: 1 HPLC: $t_R = 26$ min. IR: 2700, 1690, 1640, 1190, 1000. SM: 218 (85, M $^{+}$); 203 (75); 189 (40); 185 (80); 175 (100); 161 (60); 147 (65); 133 (45); 119 (40); 105 (50); 91 (55); 79 (40); 55 (35). RMN ^1H : Tableau 2, RMN ^{13}C : Tableau 3. UV: $\lambda = 230$ ($\epsilon = 13,500$).

$\pm [\alpha(E), 5\beta, 6\beta]$: 1'. HPLC: $t_R = 23$ min. IR: 2700, 1690, 1640, 1220, 1000. SM: 218 (40, M $^{+}$); 203 (25); 189 (12); 185 (25); 175 (35); 161 (25); 149 (100); 107 (35); 105 (30); 93 (40); 91 (35); 55 (30). RMN ^1H : Tableau 2; RMN ^{13}C : Tableau 3. UV: $\lambda = 230$ ($\epsilon = 13,300$).

$\pm 2[\beta(E), 5\beta, 6\beta]$: 1''. Préparé selon le mode opératoire précédent, à partir du mélange **20 + 20''**. Isolé par HPLC ($t_R = 20$ min). IR: 2700, 1690, 1640, 1190, 1000. SM: 218 (80, M $^{+}$); 203 (85); 189 (55); 185 (75); 175 (100); 161 (65); 147 (50); 119 (35); 105 (45); 91 (60); 75 (55); 56 (40). RMN ^1H : Tableau 2; RMN ^{13}C : Tableau 3. UV: $\lambda = 230$ ($\epsilon = 13,000$).

Remerciements—Les auteurs remercient le Prof. J. Gore pour l'intérêt porté à ce travail, le Dr. A. E. Green (Université de Grenoble) pour ses judicieux conseils, ainsi que le Dr. F. Gobert (Société Rhône Poulenc, St. Fons) pour l'enregistrement et l'interprétation des spectres RMN du ^1H les plus délicats. Ils sont reconnaissants au Prof. F. Bohlmann de leur avoir communiqué les spectres IR et RMN du Valéréal naturel. Ce Travail a été réalisé dans le cadre de l'A.T.P. du CNRS: "Chimie fine" et a été présenté au IVème Congrès International de Synthèse Organique (IUPAC) à Tokyo en Août 1982 par R. Baudouy.

BIBLIOGRAPHIE

- G. Buchi, T. L. Hopper et D. Stauffacher, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2962 (1960).
- R. B. Bates et S. K. Paknikar, *Chem. Ind.* 1731 (1965).
- G. Birnbaum, J. A. Findlay et J. J. Krepinsky, *J. Org. Chem.* **43**, 272 (1978).
- F. Bohlmann et M. Lonitz, *Chem. Ber.* **113**, 2410 (1980).
- D. J. Faulkner, *Tetrahedron* **33**, 1421, 1977.
- R. Baudouy, F. Delbecq et J. Gore, *Tetrahedron* **36**, 189 (1980).
- R. H. Shapiro, *Org. React.* **23**, 405 (1976); ^aA. R. Chamberlin, J. E. Stemke and F. T. Bon, *J. Org. Chem.* **43**, 147 (1978).
- A. Padwa, *J. Org. Chem.* **30**, 1274 (1965).
- R. Baudouy et J. Gore, *J. Chem. Res. (S)* 279 (1981).
- E. J. Corey, D. Floyd and B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **43**, 3418 (1978).
- R. West, *Adv. Org. Metal. Chem.* **16**, 18 (1977).
- M. Malacria et M. L. Roumestant, *Tetrahedron* **33**, 2813 (1977).
- T. R. Hoye, A. J. Caruso and M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **46**, 3550 (1981).
- W. C. Still, M. Kahn et R. C. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
- H. Kessler, G. Krack et G. Zimmerman, *J. Mag. Res.* **44**, 208 (1981).
- J. T. Pinhey, *Tetrahedron Letters*, 275 (1963).
- D. B. Boyd and K. B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.* **59**, 271 (1982); ^bP. J. Cox, *J. Chem. Educ.* **59**, 275 (1982); ^cC. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw and C. Altona, *Tetrahedron* **36**, 2783, 1980.
- P. Mison, Travaux non publiés.
- F. W. Wehrli and T. Wirthlin, *Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra*, pp. 36-46. Heyden, London (1980).
- K. E. Wilson, R. T. Seidner and S. Masamune, *J. Chem. Soc., Chem. Com.* 213 (1970).
- A. J. Birch and G. Subba Rao, *Adv. Org. Chem.* **8**, 30 (1972); ^bJ. Lafontaine, L. Ruest and P. Deslongchamps, *Canad. J. Chem.* **58**, 2460 (1980).
- A. J. Mancuso, S. L. Huang and D. Swern, *J. Org. Chem.* **43**, 2480 (1978).
- E. J. Corey, L. O. Weigel, A. R. Chamberlin and B. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1439 (1980).
- P. F. Hudrlik and D. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1464 (1975).
- C. A. Bunnell and P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **42**, 2614 (1977).

- ²⁶H. Seto, H. Akao, K. Furihata and N. Otake, *Tetrahedron Letters* 2667 (1982).
- ²⁷A. S. Kende and L. N. Jungheim, *Tetrahedron Letters* 3849 (1980).
- ²⁸W. G. Kofron and L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **41**, 1879 (1976).
- ²⁹W. L. Mock and H. Tsou, *J. Org. Chem.* **46**, 2557 (1981).
- ³⁰N. J. Cusack, C. B. Resse, A. C. Risius and B. Roozpeikar, *Tetrahedron* **32**, 2157 (1976).
- ³¹M. Sergent, M. Mongrain and P. Deslongchamps, *Canad. J. Chem.* **50**, 336 (1972).
- ³²E. J. Corey and D. E. Cane, *J. Org. Chem.* **36**, 3070 (1971).
- ³³P. Condran, M. Hammond, A. Mourinō and W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6259 (1980).
- ³⁴L. Brandsma, "Preparative Acetylenic Chemistry", pp. 39 et 159. Elsevier, Amsterdam (1971).
- ³⁵E. J. Corey, D. Enders and M. G. Bock, *Tetrahedron Letters* 7 (1976).
- ^{36a}R. Baudouy et J. Gore, *Synthesis* 573 (1974); ^bM. L. Roumestant, M. Malacria et J. Gore, *Synthesis* 755 (1976); ^cP. Place, M. L. Roumestant et J. Gore, *Tetrahedron* **34**, 1931 (1978); ^dP. Place, M. L. Roumestant et J. Gore, *J. Org. Chem.* **43**, 1001 (1978); ^eM. Bertrand, J. P. Dulcere, G. Gil et M. L. Roumestant, *Tetrahedron Letters* 1845 (1979).