

L'ELDANOLIDE, PHÉROMONE DES GLANDES ALAIRES DE LA PYRALE DE LA CANNE À SUCRE, *ELDANA SACCHARINA* (WLK.): STRUCTURE ET SYNTHÈSE DE SES DEUX ÉNANTIOMÈRES

J. P. VIGNERON et R. MÉRIC

Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75231 Paris Cédex 05, France

M. LARCHEVÈQUE, A. DEBAL et J. Y. LALLEMAND

Ecole Normale Supérieure, 24, rue Lhomond, 75231 Paris Cédex 05, France

et

G. KUNESCH,* P. ZAGATTI et M. GALLOIS

Laboratoire des Médiateurs Chimiques (CNRS/INRA), Domaine de Brouessy, Magny-les-Hameaux, 78470 Saint-Rémy-lès-Chevreuse, France

(Received in France 11 May 1983)

Abstract—The isolation and structure determination of eldanolide, the wing gland pheromone of the male African Sugar Cane Borer, *Eldana saccharina* (Wlk.) is described. The absolute configuration was determined as (3S, 4R) by comparison of the CD spectra of the natural pheromone with both synthetic enantiomers.

Chez les Lépidoptères l'attraction à distance des partenaires sexuels est généralement assurée par la femelle. Il existe cependant une exception à cette règle: c'est le cas des Pyralidae de la sous-famille des Galleriinae tels que *Galleria mellonella* et *Achroia grisella* où une phéromone émise par les mâles attire les femelles à distance. *Eldana saccharina*, principal ravageur de la canne à sucre et du maïs en Afrique occidentale¹ appartient également à la sous-famille des Galleriinae; il était donc intéressant d'étudier son comportement sexuel.

Deux phéromones produites par le mâle ont été mises en évidence. La première, émise par des glandes alaires, peut être considérée comme un attractif à distance tandis que la seconde, produite par des pinces androconiales, est un aphrodisiaque vrai qui n'agit que sur le comportement de cour.

Nous avons déjà décrit en détail le comportement sexuel² et la composition chimique de la sécrétion aphrodisiaque³ d'*Eldana saccharina*, mais la détermination de la structure et la synthèse de la phéromone des glandes alaires ont seulement fait jusqu'ici l'objet de communications préliminaires.^{4,5}

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, l'étude du comportement et de la physiologie d'*Eldana* indiquait que l'attractif sexuel est émis par des glandes situées dans les ailes des mâles. Dans un premier temps nous avons prélevé quelques ailes et nous les avons extraites au chlorure de méthylène. L'analyse en GC/MS de cet extrait indiquait la présence d'un seul constituant volatil; sa formule $C_{10}H_{16}O_2$ a pu être déterminée par la mesure du pic moléculaire à haute résolution (calculé: 168,1150; trouvé: 168,1165). La comparaison de son spectre de masse avec celui de son isomère, la jasminlactone,⁶ son temps de rétention en GC nettement plus court que celui de cette dernière et sa formule étaient en faveur d'un squelette

carboné monoterpénique. Le grand nombre d'enchaînements connus⁷ parmi les monoterpènes ainsi que l'origine animale de la phéromone rendaient nécessaire l'obtention de données physiques supplémentaires pour déterminer la structure.

Un premier élevage de masse nous a fourni 268 glandes alaires dont l'extraction suivie d'une chromatographie gaz-liquide a conduit à l'isolement d'environ 10 μ g de phéromone pure.

Le spectre RMN de cet échantillon enregistré à 250 MHz dans une microcellule, utilisant la technique de la transformée de Fourier, montre les signaux suivants: un large triplet dû à un proton oléfinique à 5,15 ppm (1H), un multiplet à 4,07 ppm (1H, $J = 5-7$ Hz) attribué à un proton lactonique, un multiplet à 2,7 ppm (1H, dd, $J = 15,7$ Hz) qui correspond à un des deux protons géminaux en α d'un groupement carbonyle d'une lactone et des signaux non résolus entre 2,5 et 2,0 ppm. Deux singulets de 3 protons situés à 1,75 et 1,64 ppm sont attribués à des groupements méthyles sur une double liaison tandis qu'un doublet à 1,12 ppm correspond à un groupement méthyle lié à un groupe méthine. Malgré la faible quantité disponible nous avons pu effectuer quelques expériences de découplage: l'irradiation à 2,30 ppm transforme le doublet situé à 1,12 ppm en singulet et modifie les signaux à 4,07 et 2,7 ppm.

L'ensemble des données spectroscopiques ainsi obtenues était en faveur d'une méthyl-3 diméthylallyl-4 γ -lactone 1 sans que l'on puisse distinguer clairement entre la stéréochimie *cis* ou *trans* à cause de la faible différence entre les constantes de couplage respectives ($J_{cu} = 8,5$ Hz et $J_{cm} = 7$ Hz) et de la faible quantité de produit dont nous disposions.

Afin de lever définitivement cette ambiguïté nous avons synthétisé dans un premier temps les isomères *cis* et *trans* racémiques selon le Schéma 1.

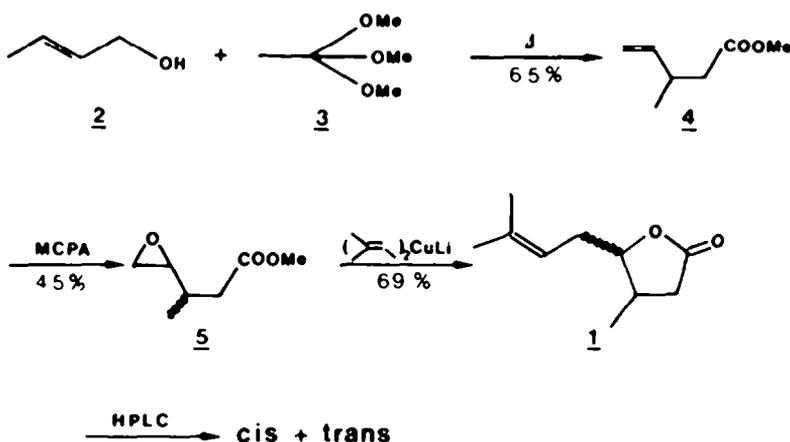


Schéma 1.

L'alcool crotylique 2 est transformé en méthyl-3 pentène-4 oate de méthyle 4 par réarrangement de Claisen avec l'orthoacétate de méthyle 3.⁸ Le traitement à l'acide *m*-chloro perbenzoïque mène aux époxyesters diastéréoisomères 5 sur lesquels la condensation régiosélective⁹ de l'isobutényl-cuprate de lithium 6 conduit à la lactone 1.

Le mélange des stéréoisomères a pu être séparé par HPLC et les quantités ainsi obtenues ont permis l'analyse détaillée de la stéréochimie relative par des expériences de découplage en RMN. Le spectre de l'isomère *trans* s'est révélé superposable à celui du produit naturel. Enfin les deux échantillons avaient des temps de rétention identiques sur colonnes polaire et apolaire établissant ainsi de façon définitive la stéréochimie relative *trans* de l'eldanolide 1. Les tests olfactométriques et les mesures des réponses en électroantennographie effectués avec ces deux lactones racémiques ont confirmé ces données chimiques.¹⁰

Afin de déterminer la configuration absolue de l'eldanolide et dans le but d'éprouver cette phéromone en plein champ nous avons préparé ses deux énantiomères.

Parallèlement, au cours d'une synthèse de l'apliadisingosine B, terpène d'origine marine, Mori a eu l'occasion de préparer l'eldanolide de configuration absolue (3*S*, 4*R*) sans savoir qu'il s'agissait d'un antipode de la phéromone de la pyrale de la canne à sucre.¹¹ La publication de nos premiers travaux l'a depuis conduit à préparer le deuxième antipode.¹²

Les insectes étant extrêmement sensibles à la pureté optique de leurs phéromones¹³ il importe de préparer des produits optiquement purs. Pour cela on peut envisager trois possibilités: (i) préparer un précurseur optiquement pur par synthèse asymétrique chimique ou microbiologique; (ii) préparer le même précurseur optiquement pur par dédoublement; (iii) utiliser un produit naturel optiquement pur comme substrat de départ. Au cours de ce travail nous avons utilisé ces trois approches.

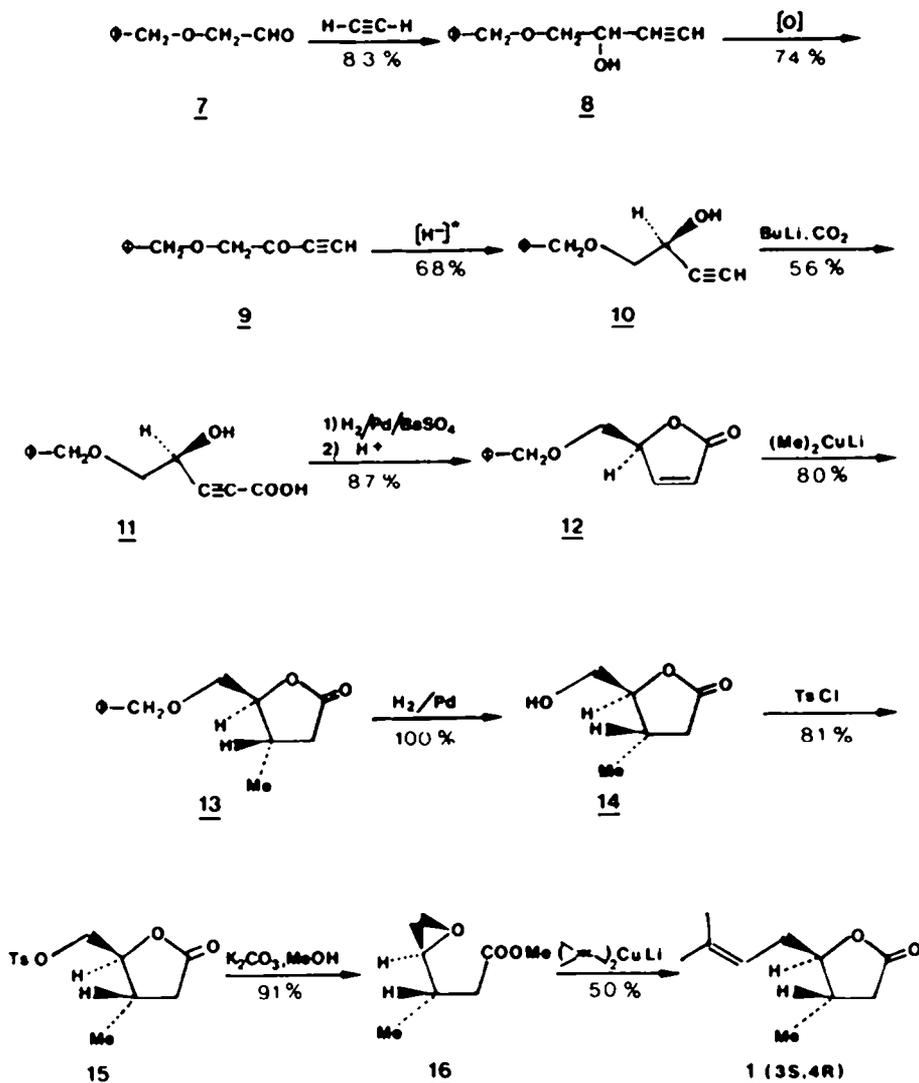
Préparation de l'eldanolide (3*S*, 4*R*) 1

Utilisation de la synthèse asymétrique. La réduction des cétones α -acétyléniques par le réactif obtenu en traitant une mole d'aluminohydrure de lithium par

une mole de (-) N-méthyléphédrine puis par deux moles de diméthyl-3, 5 phénol a permis à l'un d'entre nous de préparer des γ -lactones¹⁴ et des buténolides¹⁵ optiquement purs. Ayant par ailleurs montré que l'addition du diméthylcuprate de lithium sur les buténolides est stéréospécifique¹⁶ nous avons adopté la voie de synthèse exposée sur le Schéma 2.

Le benzyloxyacétaldéhyde 7 s'obtient facilement en grosses quantités à partir du glycérol¹⁷ ou à partir de l'acétal diéthylique du bromoacétaldéhyde.¹⁸ Son éthylation suivant les conditions décrites par Midland¹⁹ conduit au carbinol acétylénique 8 que l'on oxyde par le réactif de Jones.²⁰ La cétone acétylénique 9 est alors réduite asymétriquement par le réactif (LiAlH₄, N-méthyléphédrine, diméthyl-3, 5 phénol) dans l'éther à -15°.²¹ Alors que la réduction asymétrique des cétones acétyléniques R-CO-C=CH, dans lesquelles le radical R est un groupe alkyle sans hétéroatome, conduit à des carbinols présentant un excès énantiomérique compris entre 75 et 90%, le carbinol 10, $[\alpha]_D^{25} + 26^\circ$ ($c = 1,5$ dioxanne), obtenu ici possède une pureté optique d'environ 55% seulement.²² Cette mauvaise stéréosélectivité est vraisemblablement due à la présence de l'atome d'oxygène du groupe benzyloxy lequel donne dans l'état de transition une chélation supplémentaire défavorable. Par analogie avec toutes les réductions que nous avons décrites jusqu'à maintenant nous attribuons au carbinol 10 la configuration absolue représentée sur le Schéma 2 c'est à dire *S*.

Traité par deux équivalents de BuLi dans le THF à -78° puis par un courant de CO₂ sec ou un excès de neige carbonique le carbinol 10 donne l'hydroxyacide acétylénique 11. Alors que les hydroxyacides acétyléniques cristallisés obtenus à partir de carbinols présentant un excès énantiomérique supérieur à 75% possédaient une pureté optique suffisante pour permettre l'accès à des produits optiquement purs grâce à une ou deux recristallisations dans le benzène^{14,15} ce n'est plus le cas ici. La pureté optique de l'eldanolide obtenu en fin de réaction ne dépassera donc pas 55%; nous avons malgré cela décidé de mener la synthèse à son terme afin de vérifier si elle était réalisable et de relier la configuration absolue du produit final au signe de son pouvoir rotatoire.



La semi-hydrogénation de l'acide 11 dans l'éthanol, à la température et à la pression ordinaires, en présence de palladium sur sulfate de baryum et de traces de quinoléine conduit à un hydroxyacide éthylénique intermédiaire qui se cyclise par traitement en milieu acide^{13,23} pour donner la lactone insaturée 12 lévogyre déjà préparée à partir de l'acide L-glutamique²⁷ et de la D-ribonolactone.²³ La configuration absolue 4S de 12 confirme la configuration S que nous avons attribuée précédemment au carbinol 10. Par ailleurs la comparaison du pouvoir rotatoire de 12 et de celui des buténolides obtenus à partir de l'acide glutamique et de la ribonolactone indique que sa pureté optique est d'environ 50%.

La lactone insaturée 12 est alors traitée par le diméthylcuprate de lithium dans l'éther à -25° . Comme nous l'avons déjà montré sur un cas voisin,¹⁶ l'addition 1-4 est stéréospécifique, le groupe méthyle se fixant du côté opposé au groupe benzyloxy. Seule la lactone 13 trans de configuration absolue (3S, 4S) a pu être isolée. Son hydrogénéolyse, en présence de

palladium sur charbon à 10%, suivie de la tosylation de l'alcool résultant par le chlorure de para-toluènesulfonyle dans la pyridine à 0° , conduit au tosylate 15.

Pour introduire le groupe isopropylidène nous avons renoncé à la méthode décrite par Silverstein²⁶ car le couplage direct d'un tosylate avec un cuprate vinylique conduit à des résultats décevants les rendements étant généralement inférieurs à 15%. Nous avons préféré transformer la tosyllactone 15 en époxyester 16 en la traitant par le méthylate de sodium dans le méthanol à 0° ou par le carbonate de potassium dans le même solvant à 25° ²⁷ et condenser le di-isobutényl cuprate de lithium sur l'époxyester selon la méthode décrite par Normant et ses collaborateurs.⁹ L'attaque se faisant régiosélectivement sur l'époxyde cette réaction permet d'isoler l'eldanolide 1 [$\alpha_D^{22} + 26,4^{\circ}$ ($c = 1,44$ MeOH), de configuration absolue (3S, 4R)]. Ses propriétés spectrales sont identiques à celles de la phéromone naturelle. Si l'on admet qu'aucune racémisation n'a eu lieu au cours de la suite de réactions sa pureté optique doit être

d'environ 50%. Bien entendu, l'utilisation de la (+)N-méthyl-éphédrine comme inducteur chiral conduirait à l'eldanolide lévogyre.

Utilisation d'un produit naturel. L'efficacité de notre synthèse asymétrique étant insuffisante pour obtenir l'eldanolide (3S, 4R) optiquement pur, nous avons décidé d'utiliser l'acide glutamique comme substrat de départ. Celui-ci présente en effet plusieurs avantages: il est d'une part disponible dans le commerce aussi bien sous la forme L, S(+) que sous la forme D, R(-). Nous avons employé la forme L qui est particulièrement bon marché. Cet acide peut par ailleurs être très aisément transformé en lactone par désamination nitreuse,²⁹ réaction qui s'effectue, comme c'est généralement le cas pour les acides aminés, avec rétention de configuration.²⁹ Cette réaction, déjà mise à profit lors de la synthèse d'un certain nombre de phéromones chirales,³⁰ conduit à la lactone acide **17** optiquement pure (schéma 3). Celle-ci peut être ultérieurement transformée en lactone alcool **8** par réduction avec le complexe borane-diméthylsulfure.²⁶ L'utilisation de cet intermédiaire de synthèse permet de résoudre le problème de l'introduction de la chiralité au niveau du carbone 4. Quant au problème posé par la stéréochimie relative trans des substituants en 3 et 4 il sera résolu, comme précédemment, par une addition 1,4 d'un cuprate sur le buténolide dérivé de cette lactone.

L'introduction de la chaîne insaturée en 4 se fait aussi comme dans la synthèse précédente: la lactone alcool **18** est transformée en son tosylate **19** lequel, traité par le carbonate de potassium dans le méthanol, conduit à l'époxyester **20**. La condensation du di-isobutényl cuprate de lithium se fait alors régio-

sélectivement sur la fonction époxyde et permet d'isoler directement la lactone substituée **21** S(+).

Le passage de cette lactone à l'eldanolide nécessite ensuite la formation d'une double liaison que nous avons tenté d'introduire, lors de nos premiers essais, en faisant appel à la réaction d'élimination thermique des sulfoxydes obtenus par sulfénylation du carbanion dérivé de la lactone suivie d'une oxydation.³¹ Cette réaction, qui s'effectue en général avec d'excellents rendements, ne nous a pas donné ici les résultats escomptés. D'une part nous n'avons pas réussi à préparer le dérivé monosulfénylé de façon satisfaisante: nous avons toujours isolé, quel que soit le réactif utilisé (diphényldisulfure ou chlorure de phénylsulfényle) et quel que soit le mode de réaction avec le carbanion, un mélange de lactone de départ et de composés mono et bis sulfénylés. D'autre part nous avons observé lors de l'élimination du sulfoxyde une racémisation partielle du substrat vraisemblablement due à la formation d'acide sulfénique qu'il est difficile de neutraliser exactement.

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation de dérivés sélénés. On sait en effet que les alkylphényle-sénoxydes conduisent facilement aux oléfines par syn élimination.³² Cette réaction permet en particulier de synthétiser des buténolides dans des conditions très douces. De plus il a été montré récemment qu'elle n'entraînait aucune racémisation lorsqu'elle était appliquée à des alkyl-4 γ -lactones optiquement actives.²⁴ La condensation du bromure de phényle sélénium (obtenu par action du brome sur le diphenyl-diséléniure) sur le carbanion dérivé de la lactone **21** fournit avec un bon rendement un mélange équimoléculaire des deux lactones α -sélénées di-

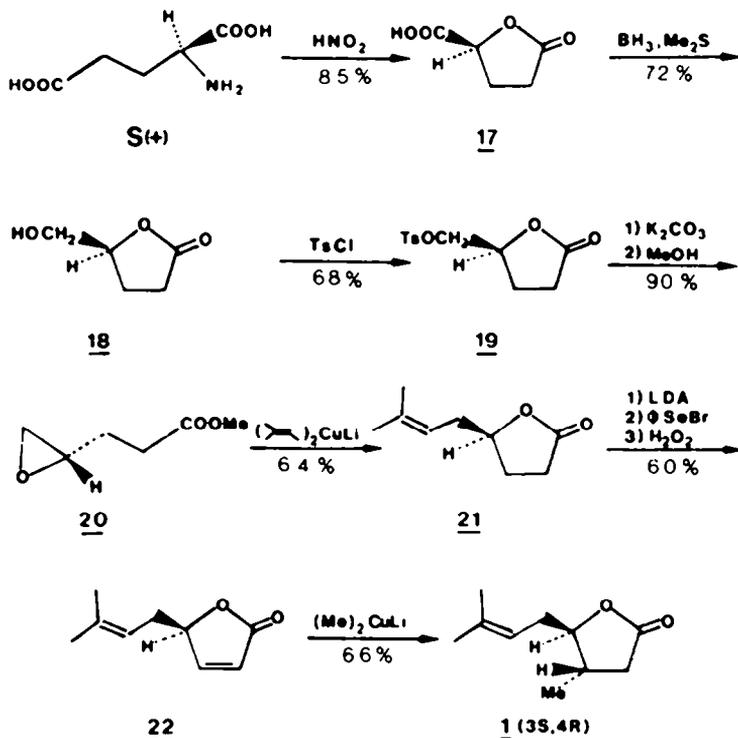


Schéma 3.

astéroisomères. L'oxydation du mélange brut par l'eau oxygénée conduit alors directement au buténoïde **22** de configuration absolue R(-) par élimination spontanée à température ambiante d'acide sélénique.

L'eldanolide dextrogyre **1** (3S, 4R) est ensuite obtenu par simple addition du diméthylcuprate de lithium; comme nous l'avons vu précédemment cette réaction conduit uniquement au produit de configuration trans. Son pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D^{20} + 51,5^\circ$ ($c = 1,15$, MeOH) et ses propriétés spectrales sont identiques à celles de la phéromone naturelle.

Préparation de l'eldanolide (3R, 4S) 1': utilisation du dédoublement. L'acide glutamique D étant relativement cher et la synthèse asymétrique que nous avons mise au point n'étant pas suffisamment efficace, nous sommes tournés vers la troisième méthode disponible, c'est à dire le dédoublement, pour préparer l'eldanolide lévogyre (3R, 4S). Pour cela nous avons à nouveau utilisé la voie de synthèse représentée sur le Schéma 2 mais à partir d'un carbinol acétylénique optiquement pur obtenu par dédoublement de son phthalate acide. Le sel obtenu en traitant ce dernier par la (-) α -méthyl benzylamine possède, après une recristallisation dans l'éthanol, un pouvoir rotatoire fixe. Traité par l'acide chlor-

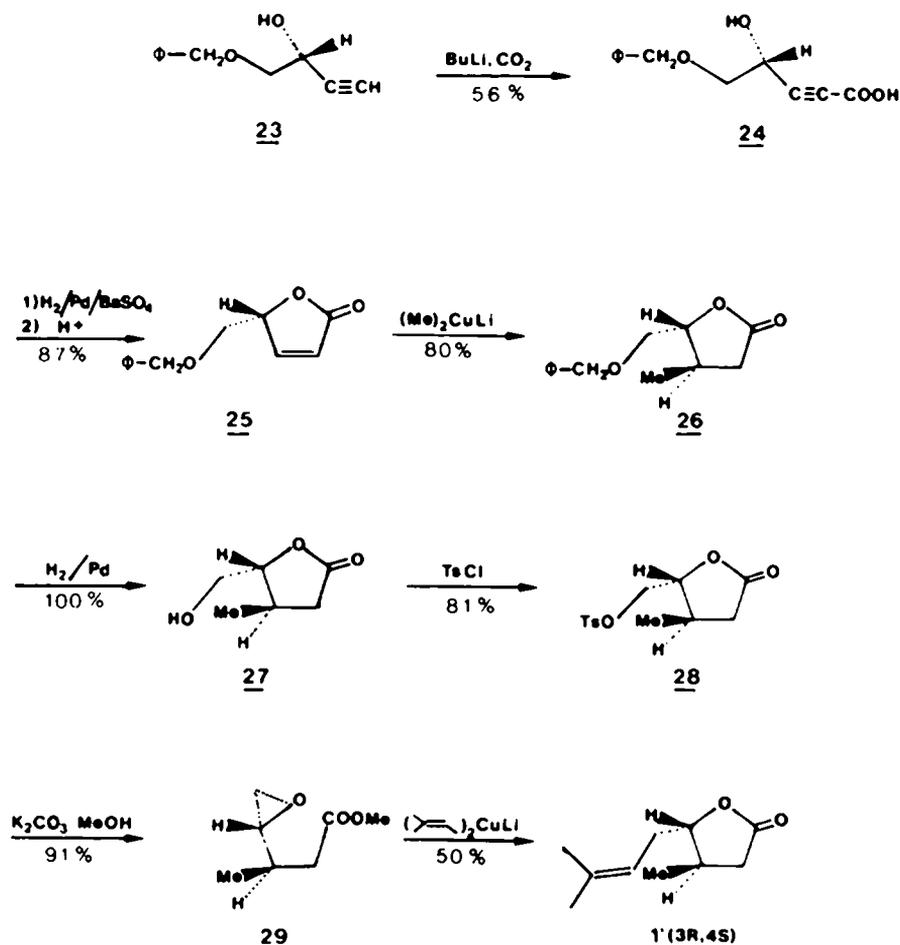
hydrique il libère un phthalate acide huileux qui saponifié donne le carbinol **23** optiquement pur, $[\alpha]_D^{21} - 4,8^\circ$ ($c = 2,9$ dioxanne),²² de configuration absolue R c'est à dire antipode de celui obtenu par synthèse asymétrique. En procédant comme précédemment (Schéma 4) on accède d'abord au buténoïde **25**, $[\alpha]_D^{21} + 101,3^\circ$ ($c = 2,15$, EtOH), de configuration absolue 4R^{24,25} puis à la lactone **26** trans (3R, 4R) et enfin à l'eldanolide 1', $[\alpha]_D^{21} - 52,4^\circ$ ($c = 1,51$ MeOH) de configuration absolue (3R, 4S).

Rappelons que l'échantillon d'environ 50% de pureté optique obtenu par synthèse asymétrique possède un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{22} + 26,4^\circ$ ($c = 1,44$ MeOH); il y a donc un bon accord entre ces différentes valeurs et l'eldanolide lévogyre obtenu grâce au dédoublement du carbinol acétylénique peut être considéré comme optiquement pur.

Evidemment la même méthode permet aussi d'accéder à l'eldanolide dextrogyre.

Configuration absolue de l'eldanolide naturel

Etant donné la rareté du produit naturel la détermination de sa configuration absolue posait un problème difficile à résoudre. L'examen en chromatographie en phase gazeuse sur phase chirale des deux antipodes synthétiques et du produit naturel ne nous a donné aucun résultat. Par contre les deux



isomères de synthèse présentent un dichroïsme circulaire significatif. Tandis que la valeur de $\Delta\epsilon$ est +0,4 à 210 nm pour l'isomère (3R, 4S)(-), elle est -0,35 à la même longueur d'onde pour l'isomère (3S, 4R)(+). Finalement un échantillon naturel purifié par chromatographie en phase gazeuse et provenant d'environ 1000 glandes alaires nous a donné une courbe de dichroïsme circulaire identique à celle obtenue avec l'isomère dextrogyre. La configuration absolue de l'eldanolide naturel est donc (3S, 4R).

Tests biologiques

Pour évaluer biologiquement l'activité des énantiomères de synthèse on a procédé à des tests électroantennographiques.³³ Des doses croissantes (10 ng, 100 ng, 1 μ g, 10 μ g) de chaque antipode ont été éprouvées sur l'antenne de 10 femelles âgées de moins de 24 heures.

Pour toutes les doses, l'amplitude moyenne de la réponse à l'eldanolide (+)(3S, 4R) est supérieure à celle de l'eldanolide (-)(3R, 4S). La différence des moyennes est significative ($P < 0,05$, test t) pour la dose de 100 ng. Il apparaît donc que l'antenne de la femelle est plus sensible à l'eldanolide (3S, 4R), naturel, qu'à son antipode (les tests biologiques des eldanolides de synthèse, faisant intervenir l'électrophysiologie et le comportement, feront l'objet d'une publication ultérieure).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer R-32 ou sur un appareil Varian FT 80 A, le TMS étant la référence interne. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer modèle 257. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer modèle 141.

Méthyl-3 pentène-4-oate de méthyle 4. On opère selon Jäger et Günther.⁸ Le mélange de 7,2 g (0,1 mole) d'alcool crotylique, 12 g (0,1 mole) d'orthoacétate de méthyle et 0,45 g d'acide propionique (6 mmoles) est progressivement chauffé à 135° avec distillation du méthanol puis porté 5 h à 140-145°. Le produit (8,2 g; 65%) est isolé après lavage par une solution saturée de NaHCO₃ et séchage sur MgSO₄. RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,07 (d, J = 7 Hz; 3H); 2,2-2,9 (m; 3 H); 3,67 (s; 3 H); 4,9-6,1 (m; 3 H).

Epoxy-4, 5 méthyl-3 pentanoate de méthyle 5

A 4,9 g (38 mmoles) d'ester 4 dilué dans 200 ml de CH₂Cl₂, on ajoute, par fractions, 6,6 g (38 mmoles) d'acide m-chloroperbenzoïque à 85%. On agit d'abord à la température ambiante puis au reflux avant de laver avec une solution de NaHCO₃ et à l'eau. On sèche sur MgSO₄ et évapore. E_b: 80°/17 mmHg (2,5 g; 45%). RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,0 et 1,08 (d; J = 3 Hz; 3 H); 1,75-3 (m; 6 H); 3,72 (s; 3 H).

Di(isobutényl) cuprate de lithium 6

Voir ci-dessous la préparation de l'eldanolide (-) 1.

Méthyl-4(méthyl-3 butène-2 yl-5 furanone-2) 1

On opère comme pour la synthèse de l'eldanolide (-). (voir ci-dessous). Les deux isomères *cis* et *trans* sont séparés par HPLC (appareil Dupont 830; colonne de 25 cm chargée en zorbox SIL 7 μ ; éluant: hexane-AcOEt 80:20; débit: 10 ml/min). Rendement 69%. RMN (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1—*trans*: 5,20 (t; J = 7 Hz; 1 H); 4,08 (q; J = 6 Hz; 1 H); 2,68 (dd; J = 7 et 16,5 Hz; 1 H); 2,5 à 2 (m; 4 H); 1—*cis*: 5,1 (t; J = 6,5 Hz; 1 H); 4,43 (td; J = 6 et 8 Hz; 1 H); 2,8 à 2 (m; 5 H); 1,72 (s; 3 H); 1,64 (s; 3 H); 1,03 (d; J = 7 Hz; 3 H).

Eldanolide (3S, 4R) 1

(a) Utilisation de la synthèse asymétrique

Benzyloxy-4 butyne-1 ol-3 racémique 8. Ce produit est obtenu par addition de l'acétylure de lithium sur le benzyloxyacétaldéhyde selon Midland¹⁹ avec un rendement de 83%. E_b = 110-120°/0,1 mmHg. IR (liq) cm⁻¹: 3300 (OH); 2100 (C \equiv CH). RMN (CDCl₃) δ ppm: 2,38 (d; J = 2 Hz; 1 H; C \equiv CH); 3,1 (s; 1 H; OH); 3,4-3,6 (partie AB d'un spectre ABX; 2 H; -OCH₂-CHOH); 4,51 (s élargi à la base; 3 H; C₆H₅-CH₂-O- et -CH₂-OH); 7,3 (s; 5 H; C₆H₅).

Benzyloxy-4 butyne-1 one-3 9. Cette cétone est obtenue par oxydation selon Jones²⁰ avec un rendement de 74%. E_b = 100°/0,01 mmHg. IR (liq) cm⁻¹ = 2070 (C \equiv CH); 1680 (C=O). RMN (CDCl₃) δ ppm: 3,3 (s, 1 H; C \equiv CH); 4,18 (s, 3 H; ϕ CH₂ O); 4,48 (s; 2 H; -O-CH₂-CO-); 7,3 (s; 5 H; C₆H₅).

Réduction asymétrique de la benzyloxy-4 butyne-1 one-3. A 104,6 cm³ d'une solution étherée de LiAlH₄, 0,860 M (0,09 mole) on ajoute goutte à goutte 16,11 g (0,09 mole) de N-méthylphédrine. $[\alpha]_D^{25} = -30,6^\circ$ (c = 2,6, EtOH) dissous dans 360 cm³ d'éther anhydre. On laisse 20 min à la température ambiante avant d'ajouter goutte à goutte 21,96 g (0,18 mole) de diméthyl-3, 5 phénol dissous dans 130 cm³ d'éther. On laisse 2 h à la température ambiante avant de refroidir le mélange à -15°. On introduit alors, en une heure, 5,22 g (0,03 mole) de benzyloxy-4 butyn-1 one-3 dissoute dans 60 cm³ d'éther. Après la fin de l'addition le mélange est maintenu une heure à -15° puis hydrolysé à cette température selon Micovic et Mikailovic.²⁴ Après essorage du précipité la fraction organique est lavée deux fois avec 100 cm³ d'HCl 2N puis deux fois avec 100 cm³ de soude 2N et à l'eau jusqu'à neutralité avant d'être séchée sur sulfate de sodium et évaporée. On récupère après distillation 3,6 g de carbinol (68%) E_b = 120°/0,1 mmHg; $[\alpha]_D^{25} + 2,6$ (c = 1,5 dioxanne); ce 50% selon la méthode de Mosher,²² 54% si l'on se réfère au pouvoir rotatoire du produit optiquement pur obtenu par dédoublement (ci-dessous). Par analogie avec des résultats obtenus dans des cas semblables nous lui attribuons la configuration absolue S.

Les réactions qui permettent, à partir de ce carbinol d'accéder à un échantillon d'eldanolide 1, $[\alpha]_D^{25} + 26,4^\circ$ (c = 1,44 MeOH) de configuration absolue (3S, 4R) possédant une pureté optique d'environ 50%, sont identiques à celles qui sont décrites ci-dessous dans le cas de l'utilisation d'un carbinol optiquement pur obtenu par dédoublement.

(b) Utilisation d'un produit naturel

(S)-(+) Hydroxyméthyl-4 butanolide-4 18. A une suspension de 14,7 g (0,1 mole) d'acide L-glutamique dans 150 cm³ d'eau, on ajoute simultanément en 2 h 8,4 g (0,122 mole) de nitrite de sodium (dilué dans 120 cm³ d'eau) et 120 cm³ d'acide sulfurique 1N. La solution claire est agitée toute une nuit et évaporée sous vide (T < 50°). Le sirop obtenu est repris à l'acétate d'éthyle chaud et conduit après filtration à une solution qui est séchée sur sulfate de magnésium. On obtient après élimination du solvant 10 g d'un résidu qui cristallise: le solide est dissous dans 75 cm³ de THF anhydre. On additionne alors sous azote 47,5 ml (95 mmoles) de complexe borane-diméthylsulfure 2N dans le THF. Après avoir agité pendant une heure, la réaction est arrêtée par addition lente de 60 cm³ de méthanol anhydre. On chasse la plus grande partie du méthanol par distillation et on recommence une fois l'opération. La lactone alcool 18 est alors distillée sous vide. On obtient 7,1 g (61%) de produit bouillant à 122-130°/0,6 mmHg. IR cm⁻¹: 3400 (OH) 1765 (C=O). RMN (CDCl₃) δ ppm: 2,0-2,8 (m, 4 H, CH₂-CH₂); 3,5-4,1 (m, 3 H, OH et CH₂O); 4,63 (m, 1 H, CH-O). $[\alpha]_D^{25} + 31,5^\circ$ (c = 2,66, EtOH).

(S)-(+) Epoxy-4, 5 pentanoate de méthyle 20. On ajoute à 0° 3,5 g (0,037 mole) de chlorure de paratoluènesulfonyle purifié à une solution de 18 1,45 g (0,015 mole) dans 15 cm³ de pyridine anhydre. Après 2 h d'agitation, on laisse reposer une nuit à 0°. On hydrolyse avec de la glace. Après

extraction au chlorure de méthylène, on lave avec une solution à 5% de Na_2CO_3 . Le produit brut 19 obtenu après élimination du solvant est dilué dans 30 cm³ de méthanol anhydre et agité à température ambiante sous azote en présence de 1,5 g de K_2CO_3 pendant 2 h. Le méthanol est chassé sous vide à froid et le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther.

Après séchage et évaporation du solvant, on isole l'époxyde-ester 20 (1,2 g; Rdt: 61%) qui est purifié par chromatographie (AcOEt-hexane 30:70→50:50). CCM silice sur aluminium: R_f : 0,40 (AcOEt-hexane: 50:50). $E_b = 85^\circ/18$ mmHg. IR cm^{-1} : 1735 (C=O). RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,6–2,1 (m, 2 H, CH_2); 2,4–3,1 (3 m, 5 H, CH_2CO et CH-O); 3,7 (s, 3 H, OCH_3); $[\alpha]_D^{25} = -16,3^\circ$ ($c = 2,8$ CH_2Cl_2).

(S) (+) Méthyl-7 octène-6 olide-4 21. On opère comme décrit ci-dessous pour la préparation de 1'. Après traitement on isole la lactone qui est purifiée par flash-chromatographie (AcOEt-hexane: 20:80→50:50). On isole 0,9 g (64%) de produit pur; CCM silice sur aluminium: R_f : 0,30 (AcOEt hexane 35:65). IR cm^{-1} : 1772 (C=O) $[\alpha]_D^{25} + 20,0^\circ$ ($c = 1,1$, MeOH). RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,70 (d, 6 H, $J = 7$ Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{C} = \text{C}$); 1,8–2,8 (m, 6 H); 4,57 (m, 1 H, CH-O); 5,17 (t, 1 H, $J = 7$ Hz, C = CH).

(R) (-) Méthyl-7 octadiène-2, 6 olide-4 22. On additionne à -78° , 0,77 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mole) de lactone 21 diluée dans 10 cm³ de THF anhydre sur $5,5 \cdot 10^{-3}$ mole de diisopropylamide de lithium dans le THF (préparé à partir de BuLi dans l'hexane et de diisopropylamine diluée dans le THF). Après 3 h à -60° , on additionne à -78° $6,5 \cdot 10^{-3}$ mole de $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeBr}$ préparé selon ref. 28a (addition mole à mole de Br_2 sur $(\text{C}_6\text{H}_5\text{Se})_2$ dans le THF). On laisse lentement (5 h) remonter la température à l'ambiante et on hydrolyse avec HClN. Le produit est purifié par chromatographie (AcOEt-hexane: 0:100→20:80) et isolé sous forme d'un mélange en quantité à peu près égale de deux diastéréoisomères. Ce mélange est dilué dans 15 cm³ de THF et 0,1 g d'acide acétique. On additionne alors 6 équivalents d'eau oxygénée à 30%. Après $\frac{1}{2}$ h, on chasse le THF sous vide et on lave avec une solution de NaHCO_3 à 5%.

Après extraction, le produit est purifié par chromatographie (AcOEt-hexane: 20:80→50:50). On isole 456 mg (Rdt: 60%) de produit pur (CCM et CPV). IR cm^{-1} : 1750 (C=O) RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,7 (d, 6 H, $J = 7$ Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{C}$); 2,1 (m, 2 H- CH_2); 4,67 (m, 1 H, CH-O); 5,12 (t, 1 H, $J = 7$ Hz, $\text{CH} = \text{CH}_2$); 6,12 (dd, 1 H, $J = 6$ Hz, $\text{CH} = \text{CH}_2$); 7,50 (dd, 1 H, $J = 6$ Hz, $\text{CH} = \text{CH}$). $[\alpha]_D^{25} = -130^\circ$ ($c = 0,80$, MeOH).

(3S, 4R) (+) Eldanotide 1. On ajoute lentement 152 mg (10^{-3} mole) de lactone 22 diluée dans 10 cm³ d'éther anhydre à 5 équivalents de diméthylcuprate de lithium (préparé à -20° par addition de deux équivalents de MeLi dans l'éther sur un équivalent de CuI). L'addition débute à -35° pour finir 20 min après à -20° . On hydrolyse à 0° avec HClN, filtre sur célite et extrait à l'éther. On isole après purification par chromatographie (AcOEt-hexane: 10:90→30:70) 105 mg d'eldanotide 1 (Rdt: 66%). $[\alpha]_D^{25} + 51,0^\circ$ ($c = 1,15$, MeOH). Le produit est pur en CPV (colonne de 3 m: SE 30 chargée à 10%) et possède des caractéristiques physicochimiques analogues à celles de l'isomère (3R, 4S) (-).

Eldanotide (3R, 4S) 1'-Utilisation du dédoublement

Phthalate acide du (\pm) benzyloxy-4 butyne-1 ol-3. A 19,05 g (0,108 mole) de benzyloxy-4 butyn-1 ol-3 racémique, on ajoute 16,02 g (0,108 mole) d'anhydride phtalique et 8,53 g (0,108 mole) de pyridine anhydre. On agite le mélange entre 90 et 100° pendant 2 h 30. Après avoir éliminé la pyridine par lavage à l'eau puis à l'acide chlorhydrique 1 N, on traite par un excès de carbonate de sodium. Les produits neutres sont extraits à l'éther puis, après acidification, la phase aqueuse est à nouveau extraite à l'éther. Après séchage et évaporation on recueille 29,45 g (84%) de phthalate acide huileux utilisé directement sans autre purification.

Dédoublement du phthalate acide du (\pm) benzyloxy-4

butyne-1 ol-3. A 29,45 g (0,0908 mole) de phthalate acide précèdent dissous dans 130 cm³ d'éthanol absolu on ajoute 11 g (0,0908 mole) de (-) α -méthylbenzylamine dissous dans 20 cm³ d'éthanol absolu. Après une nuit de repos le produit cristallisé est essoré: 15,2 g de sel (75,7%), $[\alpha]_D^{25} = -10,5^\circ$ ($c = 0,7$ EtOH absolu). Une deuxième recrystallisation n'augmente pas ce pouvoir rotatoire. Le sel est traité par HCl 1 N et le phthalate acide libéré est extrait à l'éther; en évaporant le solvant on obtient 11,05 g de phthalate (100%) lequel est saponifié en le portant à reflux deux heures dans 100 cm³ d'eau contenant 4,09 g de soude (3 équivalents). Le carbinol libéré est extrait deux fois à l'éther. Après séchage et évaporation on récupère 4,4 g de carbinol 23 soit un rendement global de 46% à partir de l'alcool racémique $E_b = 115-120^\circ/0,1$ mmHg; $[\alpha]_D^{25} = -4,8^\circ$ ($c = 2,85$, dioxanne). Même caractéristiques physiques que le produit racémique.

Acide (+) benzyloxy-5 hydroxy-4 pentyne-2 olque 24. A 6 g (0,034 mole) de carbinol 23, $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$ ($c = 2,8$, dioxanne) ($c = 83\%$), dissous dans 300 cm³ de THF anhydre refroidi à -78° on ajoute lentement 53,6 cm³ d'une solution 1,4 M de BuLi dans l'hexane (0,075 mole). Trente minutes après la fin de l'addition on traite par un large excès de neige carbonique et on laisse revenir à la température ambiante. Après avoir hydrolysé par 200 cm³ d'eau on sépare la phase organique que l'on lave avec 3 fois 50 cm³ d'eau. Les phases aqueuses sont acidifiées par HCl 4 N et l'acide libéré est extrait avec 5 fois 100 cm³ d'éther. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation on récupère 6,8 g de produit cristallisé blanc. Après une recrystallisation dans le benzène on obtient 4,2 g d'acide (56%) $F = 54^\circ$; $[\alpha]_D^{25} + 8,14^\circ$ ($c = 1,53$, EtOH). Ce pouvoir rotatoire ne change pas si l'on effectue une deuxième recrystallisation. IR (Nujol) cm^{-1} : 1695 (C=O) RMN (CDCl_3) δ ppm: 3,5 (doublet élargi: 2 H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$); 4,45 (s; 2 H; $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$); 4,5 (m; 1 H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{OH}-$); 7 (s, large; 3 H; OH); 7,3 (s; 5 H; C_6H_5).

(S) (+) Benzyloxyméthyl-4 butène-2 olide-4 25. 4,10 g d'acide 24 dissous dans 50 cm³ d'éthanol sont hydrogénés, à la pression et à la température ordinaires, en présence de 166 mg de palladium sur sulfate de baryum à 5% et 166 mg de quinoléine. Quand la quantité théorique d'hydrogène est fixée on essore le catalyseur et évapore le solvant. On reprend le résidu à l'éther et agite cette solution avec 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant: pentane-acétate d'éthyle 70:30), on récupère 3,3 g de buténolide 25 (87%) $[\alpha]_D^{25} + 101,3^\circ$ ($c = 2,15$ EtOH). Litt²⁰ $[\alpha]_D^{25} = -10,7^\circ$ ($c = 1,6$, EtOH); $[\alpha]_D^{25} = -107^\circ$ (EtOH).¹⁹ IR (liquide) cm^{-1} : 1750 (C=O); 1605 (C=C). RMN (CDCl_3) δ ppm: 3,67 (d, $J = 5$; 2 H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}$); 4,53 (s; 2 H; C_6H_5 , CH_2); 5,13 (m; 1 H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}$); 6,12 (dd; $J_{1,2} = 5,8$; $J_{1,3} = 2,1$; 1 H; $\text{CH} = \text{CH}^1-\text{C}$); 7,29 (s; 5 H; C_6H_5); 7,46 (dd; $J_{1,2} = 5,8$; $J_{2,3} = 1,6$; 1 H; $-\text{CH}^2 = \text{CH}^1-\text{CO}$).

(3R, 4R) (-) Benzyloxyméthyl-4 méthyl-3 butanolide-4 26. A une suspension, refroidie à -15° , de 5,73 g d'iodeure cuivreux (0,03 mole) dans 100 cm³ d'éther anhydre on ajoute goutte à goutte 48 cm³ (0,06 mole) d'une solution fraîchement préparée de méthyllithium 1,25 M dans l'éther. En fin d'addition le mélange réactionnel étant encore légèrement hétérogène on ajoute encore 2 cm³ de solution de méthyllithium de façon à obtenir une solution limpide. On attend alors 15 min avant d'abaisser la température à -25° et d'ajouter, goutte à goutte, 2,04 g (0,02 mole) de buténolide 25 dissous dans 40 cm³ d'éther anhydre; la solution devient jaune. On attend 25 min après la fin de l'addition avant d'hydrolyser à -25° par 70 cm³ d'une solution de chlorure d'ammonium à 15%. On essore le précipité et le lave avec 3 fois 50 cm³ d'éther. Cette solution éthérée est elle-même lavée avec 2 fois 65 cm³ d'une solution de chlorure d'ammonium à 15%, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Après purification sur colonne de silice (éluant:

pentane-acétate d'éthyle: 70:30) on récupère 1,76 g de lactone **26** (80%) $[\alpha]_D^{25} = -35,95^\circ$ ($c = 2,17$, dioxanne). IR (liquide) cm^{-1} : 1775 (C = O). RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,14 d;

$J = 6,3$; 3 H; $\text{CH}_3\text{-CH-}$); 2-3 (m, 3 H; $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-C-}$); 3,62 (2dd; partie AB d'un spectre ABX; $J_{AB} = 4$; $J_{AX} = 10$; 2 H; $\text{O-CH}_2\text{-O-CH}_2$); 4,16 (m; 1 H; $-\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-}$);

4,56 (s; 2 H; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$); 7,31 (s; 5 H; C_6H_5).

(3R, 4R)(-) Tosyloxyméthyl-4 méthyl-3 butanolide-4 **28**. 2 g de **26** dissous dans un mélange de 20 cm^3 d'acétate d'éthyle et 20 cm^3 d'éthanol sont hydrogénés à la pression et température ordinaires en présence de 1 g de palladium sur charbon à 10%. Quand la quantité théorique d'hydrogène est fixée on filtre le catalyseur et évapore le solvant. Le produit brut obtenu **27** 1,20 g, est dissous dans 4 cm^3 de pyridine anhydre. On abaisse la température à -15° et ajoute une seule fois 2,93 g (0,00907 mole = 1,7 éq.) de chlorure de paratoluènesulfonyle. On laisse revenir à $+2^\circ$ et agite à cette température pendant 22 h. On traite alors par 5 cm^3 d'une solution de bicarbonate de sodium à 5% et extrait le tosylate avec 3 fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est à nouveau lavée au bicarbonate puis à l'eau avant d'être séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Après purification sur colonne de silice (éluant: pentane-acétate d'éthyle 60:40) on récupère 2,10 g de **28** (81% à partir de **26**) $[\alpha]_D^{25} = -60,9^\circ$ ($c = 1,25$, dioxanne). RMN (CDCl_3) δ ppm = 1,15 (d; $J = 6$; 3 H; $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-}$); 2,48

(s; 3 H; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3$); 2-3 (m; 3 H; $-\text{CH-CH}_2\text{-O-}$); 4,2 (m complexe; 3 H; $-\text{O-CH}_2\text{-CH-O}$); 7,35 et 7,80 (2d; 2 H chacun; $-\text{C}_6\text{H}_5$).

(3R, 4R)(+) Epoxy-4, 5 pentanoate de méthyle **29**. 1,83 g de tosylate **28** (0,0064 mole) dissous dans 18 cm^3 de méthanol anhydre sont agités à température ambiante en présence de 0,889 g (0,0064 mole) de K_2CO_3 . Après filtration le méthanol est évaporé sous vide et le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. Après séchage et évaporation du solvant on isole l'époxyester qui est purifié sur colonne de silice (éluant: pentane-acétate d'éthyle: 70:30). On récupère 0,762 g d'époxyde **19** (91%); $[\alpha]_D^{25} = +1,94^\circ$ ($c = 1,55$, dioxanne). IR (liquide) cm^{-1} : 1740 (ester). RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,02 (d; $J = 6$; 3 H; $\text{CH}_3\text{-CH-}$); 1,5-2,8 (m complexe; 6 H; $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3,66 (s; 3 H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$).

(3R, 4S)(-) Eldanolide 1'

(a) Préparation du méthyl-2 propényllithium. Une solution de 13,5 g (0,1 mole) de bromo-1 méthyl-2 propène-1, préparé selon Farrel et Bachman³³ dans 15 cm^3 d'éther anhydre est ajoutée sur 1,4 g de lithium (0,2 at g) martelé en suspension dans 90 cm^3 d'éther. La réaction est débutée vers $+10^\circ$, lorsque le milieu se trouble et que le métal devient brillant, on refroidit doucement entre 0° et -5° et on continue l'addition en maintenant à cette température. A la fin de l'addition qui dure environ 1 h 30, on laisse réchauffer 2 h à la température ambiante. Le lithien est dosé par la méthode de Watson et Eastham³⁴ (Rdt: 80% environ). Le lithien est insoluble dans l'éther aux concentrations supérieures à 0,3-0,4 M.

(b) Addition du di(isobutényl) cuprate de lithium sur l'époxyde **29**. A une suspension refroidie à -50° de 1,120 g d'iodure cuivreux (5,86 mmoles) dans 30 cm^3 d'éther anhydre on additionne goutte à goutte, en 20 minutes, 23,44 cm^3 d'une solution étherée 0,5 M du lithien vinylique précédent. Au cours de l'addition la température remonte vers -35° . Après 1 h à cette température on ajoute lentement 0,762 g (5,86 mmoles) d'époxyde **29** en solution dans 15 cm^3 d'éther anhydre. On laisse remonter la température à -15° et on

attend 2 h avant d'hydrolyser, à cette température, avec une solution aqueuse à 15% de NH_4Cl . Après filtration sur célite la phase organique est à nouveau lavée avec une solution diluée de NH_4Cl , séchée et évaporée. Le résidu est purifié par CCM ($\text{SiO}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$); on isole 0,492 g d'eldanolide **1** (50%). $[\alpha]_D^{25} = -52,4^\circ$ ($c = 1,51$ MeOH). Le produit est pur en CPV. IR (liquide) cm^{-1} : 1785 (lactone); 1765 (C = C). RMN (CDCl_3) δ ppm = 1,12 (d; $J = 6$; 3 H; $\text{CH}_3\text{-CH-}$); 1,63 et 1,71 (2s, 3 H chacun; C = C(CH_3)); 2-2,7 (m. complexe; 6 H); 4,04 (q; $J = 6$; 1 H); 5,15 (t large; 1 H; $\text{CH} = \text{C}$).

Ce produit possède des propriétés physicochimiques analogues à celles de l'isomère (3S, 4R)(+) ainsi qu'à celles de l'échantillon naturel.

Remerciements—Nous remercions Mr. V. Delaroff (Division Scientifique, Roussel-Uclaf, Romainville) pour l'enregistrement des spectres de dichroïsme circulaire.

REFERENCES

- P. R. Atkinson, *J. ent. Soc. Sth. Afr.* **43**, 171 (1980).
- P. Zagatti, *Behaviour* **78**(1-2), 81 (1981).
- P. Zagatti, G. Kunesch et N. Morin, *C. R. Acad. Sci. Paris* **292**, série III, 633 (1981).
- G. Kunesch, P. Zagatti, J. Y. Lallemand, A. Debal et J. P. Vigneron, *Tetrahedron Letters* **22**, 5271 (1981).
- J. P. Vigneron, R. Méric, M. Larchevêque, A. Debal, G. Kunesch, P. Zagatti et M. Gallois, *Ibid.* **23**, 5051 (1982).
- M. Winter, G. Malet, P. Pfeiffer et E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **45**, 1250 (1962).
- Handbook of Naturally Occurring Compounds* (Edited by J. K. Devon and A. I. Scott), Vol. II. Academic Press, New York (1972).
- V. Jäger, H. J. Günther, *Tetrahedron Letters* 2543 (1977).
- A. Alexakis, G. Cahiez et J. F. Normant, *Tetrahedron* **36**, 1961 (1980).
- G. Kunesch, P. Zagatti, J. Y. Lallemand, M. Larchevêque, A. Debal et W. Francke, *Les Colloques de l'INRA* **7**, 281, Ed. INRA (1982).
- K. Mori et T. Umemura, *Tetrahedron Letters* **23**, 3391 (1982).
- T. Umematsu, T. Umemura et K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **47**, 597 (1983).
- R. M. Silverstein, *Chemical Ecology: Odour Communications in Animals* (Editeur F. J. Ritter), p. 133. Elsevier North-Holland Biochemical Press, Amsterdam, (1979).
- J. P. Vigneron et V. Bloy, *Tetrahedron Letters* **21**, 1735 (1980).
- J. P. Vigneron et J. M. Blanchard, *Ibid.* **21**, 1739 (1980).
- J. P. Vigneron, R. Méric et M. Dhaenens, *Ibid.* **21**, 2057 (1980).
- R. J. Howe et T. Malkin, *J. Chem. Soc.* 2663 (1951).
- C. A. Grob et F. Reber, *Helv. Chim. Acta* **33**, 1776 (1950).
- M. K. Midland, *J. Org. Chem.* **40**, 2250 (1975).
- K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones et B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 39 (1946).
- J. P. Vigneron et V. Bloy, *Tetrahedron Letters* 2683 (1979).
- Les puretés optiques ont été déterminées selon la méthode de Mosher: J. A. Dale et H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 512 (1973).
- J. L. Herrmann, M. H. Berger et R. H. Schlessinger, *Ibid.* **101**, 1544 (1979).
- K. Tomioka, T. Ishiguro et K. Koga, *J.C.S. Chem. Commun.* 652 (1979).
- P. Camps, J. Font et O. Ponsati, *Tetrahedron Letters* 1471 (1981); P. Camps, J. Cardellach, J. Font, R. M. Ortuno et O. Ponsati, *Tetrahedron* **38**, 2395 (1982).
- U. Ravid, R. M. Silverstein et L. R. Smith, *Ibid.* **34**, 1449 (1978).
- P. A. Bartlett et J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3950 (1978); A. R. Chamberlin, M. Dezube et P. Dussault, *Tetrahedron Letters* 4611 (1981).
- A. T. Austin et J. Howard, *J. Chem. Soc.* 3593 (1961).

- ²⁰P. Brewster, F. Hiron, E. D. Hughes, C. K. Ingold et P. A. Rao, *Nature* **166**, 179 (1950).
- ²¹L. R. Smith et H. J. Williams, *J. Chem. Ed.* **56**, 696 (1979).
- ²²B. M. Trost, T. N. Salzmänn et K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 4887 (1976).
- ²³K. B. Sharpless, R. F. Lauer et A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6137 (1973); ²⁴H. J. Reich, J. M. Renga et I. L. Reich, *Ibid.* **97**, 5434 (1975).
- ²⁵D. Schneider, *Experientia* **13**, 89 (1957).
- ²⁶V. M. Micovic et M. L. J. Mihailovic, *J. Org. Chem.* **18**, 1190 (1953).
- ²⁷J. K. Farrell et G. B. Bachman, *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 1281 (1935).
- ²⁸S. C. Watson et J. F. Eastham, *J. Organometal. Chem.* **9**, 165 (1967).