

PART. IV - OBTENTION DE NOUVEAUX SQUELETTES DITERPENIQUES TETRACYCLIQUES
LORS D'ISOMERISATION D'EPOXYDES-8,9 DITERPENIQUES

M. TARAN^a, B. DELMOND^a

LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE ET ORGANOMETALLIQUE, INSTITUT DU PIN
Université de Bordeaux I, 351, cours de la Libération, 33405 - TALENCE CEDEX (France)

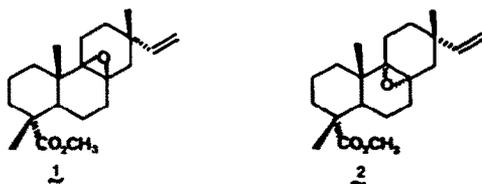
(Received in France 17 June 1986)

Abstract : The action of borontrifluoride etherate on diterpenic-8,9 epoxides has been studied. We report a rearrangement of tetrasubstituted epoxide leading to new tetracyclic diterpene skeletons. The nature of the bicyclo[3.2.1] octane moiety constituting the C/D ring system means that these new compounds could be related to stemodane and stemarane diterpenes. These rearrangements could provide a chemical test for the biosynthesis of aphidicolin derivatives.

Lors des études précédentes^{1,2}, nous avons montré que les isomérisations d'époxydes diterpéniques trisubstitués catalysées par l'éthérate de trifluorure de bore conduisent à différents composés dont certains sont formés par transposition spinale du squelette diterpénique. Ce type de réarrangement a été largement étudié en série stéroïdique et triterpénique³. Des tensions intracycliques dans la structure rigide peuvent provoquer un tel réarrangement conduisant alors à des composés moins tendus.

Compte-tenu de la faible stabilité observée pour les époxydes-8,9 diterpéniques lors d'isomérisation en milieu acide⁴, il nous a paru intéressant d'analyser le comportement de tels époxydes vis-à-vis de l'éthérate de trifluorure de bore dans des conditions décrites précédemment.

Nous décrivons ainsi dans ce mémoire le réarrangement des époxydes-8,9 isopimarate de méthyle⁵ en présence d'éthérate de trifluorure de bore et mettons en évidence de nouveaux squelettes diterpéniques tétracycliques⁶. Leur mode de formation fait intervenir une interaction du groupement vinylique et d'un carbocation en C-9, ce qui peut constituer une preuve chimique pour la biosynthèse de composés possédant un squelette analogue, tel l'aphidicoline.

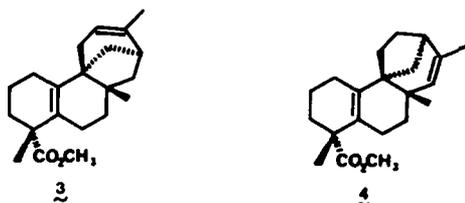


RESULTATS

L'époxy-8,9 β isopimarate de méthyle **1** en solution dans du benzène anhydre traité par l'éthérate de trifluorure de bore à température ordinaire, conduit à un mélange d'hydrocarbures terpéniques et de composés carbonylés.

L'analyse de la fraction "hydrocarbures" par chromatographie en phase liquide sur colonne de silice imprégnée de nitrate d'argent permet de mettre en évidence et de séparer d'une part des diterpènes tétracycliques et d'autre part des diterpènes tricycliques.

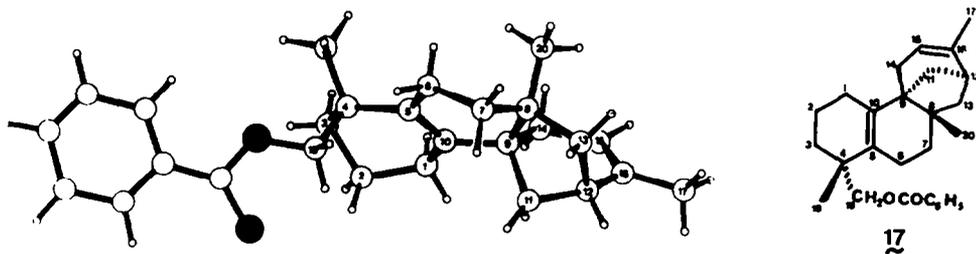
Parmi les diterpènes tétracycliques, nous avons pu isoler à l'état pur les composés **3** (34%) et **4** (13%).



La principale caractéristique du spectre de RMN¹H du composé **3** est la disparition des signaux correspondant au groupe vinyle. On observe un multiplet à δ 5,17 ppm ($W_{1/2} = 8$ Hz) attribuable à un proton éthylénique et un doublet ($J = 2$ Hz) à δ 1,64 ppm dû à la résonance d'un groupe méthyle situé sur une double liaison. Une expérience de double irradiation montre que le proton éthylénique est couplé avec ce groupe méthyle.

La RMN¹³C met en évidence deux doubles liaisons (tri- et tétrasubstituée) et permet, compte-tenu du nombre d'insaturations, de proposer une structure tétracyclique pour ce composé. La double liaison tétrasubstituée a été localisée en -5(10), compte-tenu de la valeur observée pour le déplacement chimique du CH₃-19 ($\delta = 24,4$ ppm) caractéristique des composés diterpéniques possédant une double liaison en cette position⁷. La spectrométrie de masse confirme cette position. On observe en effet le pic de base à m/z 255, correspondant à l'ion résultant de l'élimination aisée du radical CH₃CO₂[•].

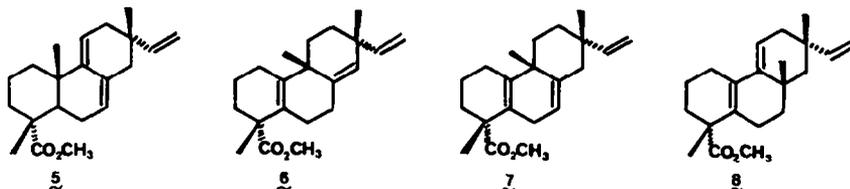
Une étude radiocristallographique⁸ réalisée sur un composé **17** dérivé dans lequel le groupe carbométhoxy est remplacé par un groupe benzoyloxyméthyle, nous a permis de conclure à la structure **3**.



Les caractéristiques physico-chimiques du composé **4** présentent des analogies avec celles de l'hydrocarbure précédent **3**. On remarque en effet dans le spectre de RMN¹H de ce composé l'absence du système ABX correspondant au groupe vinyle, le signal d'un groupe méthyle porté par une double liaison [δ 1,64 ppm ($J = 2$ Hz)] ainsi qu'un singulet à δ 4,77 ppm attribuable à un proton éthylénique faiblement couplé ($W_{1/2} = 3$ Hz).

D'après le spectre de RMN¹³C, ce composé, possède également un squelette tétracyclique et une double liaison tétrasubstituée en -5(10) (δ CH₃-19 = 24,4 ppm). Par ailleurs l'utilisation de la technique de découplage "off resonance" à faible puissance montre que les deux carbones quaternaires présentent un couplage longue distance avec le proton éthylénique : l'élargissement du signal situé à δ 39,5 ppm (C-9) est attribué à un ³J, celui à δ 50,2 ppm (C-8) à un ²J. L'ensemble de ces données est compatible avec la structure **4**.

La seconde fraction d'hydrocarbures est constituée par des composés tricycliques qui ont pu être séparés au moyen d'une nouvelle chromatographie sur SiO₂/AgNO₃. Parmi ces hydrocarbures nous mettons en évidence le triène **5** (14%) précédemment obtenu⁹ et identifions les triènes **6** (5%), **7** (6%) et **8** (4%).



Le spectre de RMN¹³C du composé **6** montre la présence de 3 doubles liaisons (mono-, tri- et tétrasubstituée). D'après le déplacement chimique du groupe CH₃-19 (δ = 22,9 ppm) on déduit que la double liaison tétrasubstituée est en -5(10).

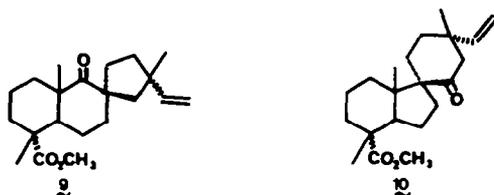
La bande d'absorption en UV à λ_{\max} = 207 nm permet d'affirmer que les deux doubles liaisons intracycliques ne sont pas conjuguées. Les fragmentations observées en spectrométrie de masse¹⁰ sont en accord avec la position de la double liaison trisubstituée en -8(14).

Le composé **7** présente une double liaison tétrasubstituée en -5(10) (CH₃-19 = 23,4 ppm) et une double liaison trisubstituée en -7(8) [multiplet à δ 5,29 ppm ($W_{1/2}$ = 6 Hz)].

Dans le spectre de RMN¹H du composé **8** on observe comme principale caractéristique en plus du système ABX (-CH=CH₂) un signal triplet à δ 5,58 ppm correspondant à un proton éthylénique. La position de la bande d'absorption en UV à λ_{\max} = 245 nm indique la présence de deux doubles liaisons conjuguées que nous positionnons en -5(10) et -9(11) au moyen de la spectrométrie de masse.

Nous observons en effet, outre le pic moléculaire M⁺ = 314, le pic de base à m/z 255 - caractéristique de la double liaison en -5(10) - ainsi qu'un pic à m/z 246 dont l'ion correspond à une fragmentation suivant un mécanisme de Rétro Diels-Alder à partir de l'ion moléculaire.

La fraction constituée par les dérivés carbonyles se compose des cétones **9** (18%) et **10** (5%) que nous avons pu séparer par chromatographie sur colonne d'alumine.



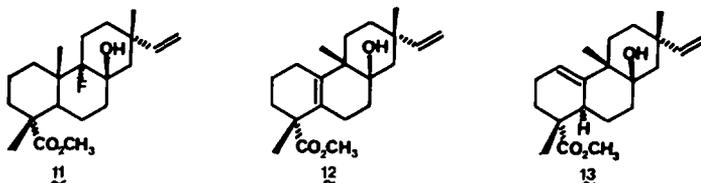
Nous avons pu montrer que le traitement de la cétone **9** par une solution de NaOD/CH₃OD ne provoque aucune incorporation d'atomes de deutérium dans la molécule, alors qu'en ce qui concerne la cétone **10**, dans des conditions identiques, on observe en spectrométrie de masse l'incorporation de deux atomes de deutérium. Ceci est confirmé par le spectre de RMN¹³C du composé **10** après deutériation, où l'on note la "disparition" du signal du carbone méthylène à δ 52,8 ppm.

La RMN¹³C permet également la mise en évidence d'une structure spirannique pour ces deux composés. Le carbone spirannique est par ailleurs très déblindé ($\delta = 55,6$ ppm pour **9** et $61,4$ ppm pour **10**).

Le spectre de l'homologue deutérié de **10** réalisé en découplage "off resonance" montre que le carbone C-13 est couplé avec les atomes de deutérium. D'autre part le signal du méthylène en α du carbonyle apparaît en découplage "off resonance" sous la forme d'un triplet bien résolu. L'ensemble de ces caractéristiques physico-chimiques confirme la structure **10** proposée.

La réaction de l'époxy-8,9 β isopimarate de méthyle en solution dans du toluène anhydre avec l'éthérate de trifluorure de bore à basse température (-50°C) est très lente, puisque dans les conditions habituellement utilisées (15 minutes) 38% de l'époxyde n'a pas réagi.

Nous avons donc dû augmenter le temps du contact jusqu'à 8 heures : dans ces conditions le rendement de la réaction est de 82% et le mélange réactionnel se compose du triène **5** (5%) des cétones spiranniques **9** (15%), **10** (2%) et d'un mélange de composés hydroxylés **11** (5%), **12** (51%) et **13** (5%).

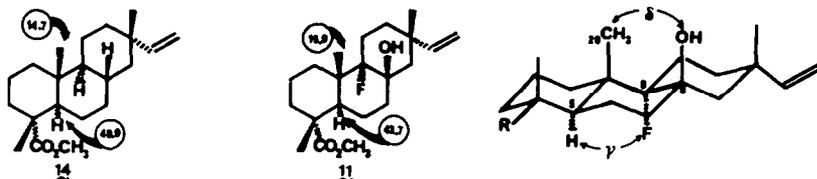


Les données physicochimiques du composé **11** suggèrent une structure de fluorhydrine. En effet, dans le spectre de masse, on note des pics à m/z 352 (M^+), 334 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 332 ($M^+ - \text{HF}$) et 314 ($M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{HF}$).

Dans le spectre de RMN¹³C réalisé en découplage large bande, on dénombre les signaux correspondant aux résonances de 21 atomes de carbone. Neuf d'entre eux se présentent sous la forme de doublets dus à des couplages spin/spin ¹³C-¹⁹F dont l'amplitude est fonction du nombre de liaisons séparant les atomes considérés¹¹. Nous avons donc pu, à partir des constantes de couplage $J_{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}}$ mesurées, préciser le type de couplage et donc localiser l'atome de fluor sur le carbone C-9 résonnant à δ 99,8 ppm ($^1J = 184,9$ Hz).

Le spectre de RMN¹³C permet également de positionner le groupe hydroxyle en C-8¹².

La stéréochimie de ces deux groupes fonctionnels a pu être précisée au moyen de la RMN¹³C par comparaison des déplacements chimiques de la fluorhydrine **11** et ceux de la molécule non fonctionnelle **14**.



Deux effets sont particulièrement significatifs :

- un blindage (-6,2 ppm) sur le carbone C-5 dû à une interaction γ -gauche entre l'atome de fluor et H-5

- un déblindage (+1,2 ppm) sur le carbone CH₃-20 qui s'explique par l'existence à la fois d'une interaction γ anti CH₃/F et d'une interaction δ syn-diaxiale CH₃/OH.

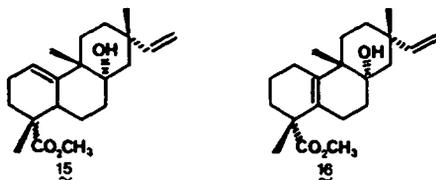
On peut donc conclure que l'atome de fluor est de configuration α et le groupe hydroxyle en position -8 β .

Dans le spectre de RMN¹³C du composé **12** (IR ν_{OH} =3560 cm⁻¹) on note la présence d'une double liaison tétrasubstituée en -5(10) (δ CH₃-19=23,1 ppm). Le singulet en "off resonance" à 673 ppm indique une structure d'alcool tertiaire. La détermination de la configuration du groupe hydroxyle repose sur l'analyse des effets causés par cette fonction sur les déplacements chimiques des carbones voisins. Nous observons en particulier sur le signal de CH₃-20 un effet à champ fort important (-7,4 ppm) caractéristique d'une interaction γ -gauche entre ce groupe et le groupe hydroxyle, ce qui permet de conclure à une orientation β pour cette fonction située en C-8.

La bande en IR à 3560 cm⁻¹ (ν_{OH}) et le signal singulet à δ 74,4 ppm dans le spectre de RMN¹³C ("off resonance") du composé **13**, sont en accord avec la présence d'une fonction alcool. Nous observons également en RMN¹H un signal triplet dédoublé (J = 3 Hz, J' = 1 Hz) situé à δ 5,53 ppm attribuable à un proton éthylénique. Nous situons cette double liaison trisubstituée en -1(10) en raison du couplage observé en RMN¹³C entre ce proton et le carbone C-9. D'autre part on note un déblindage sur le signal du CH₃-17 qui peut s'expliquer par une interaction syn-diaxiale CH₃-17/OH ce qui permet de déduire une configuration β pour le groupe hydroxyle.

L'isomérisation de l'époxy-8,9 α isopimarate de méthyle **2** en solution dans du benzène anhydre avec BF₃:OEt₂, à température ordinaire conduit à un mélange réactionnel constitué essentiellement des hydrocarbures éthyléniques **3** (6%), **4** (1%), **5** (17%) et **7** (49%).

À côté de ces produits on obtient également une hydroxy-oléfine (3%).



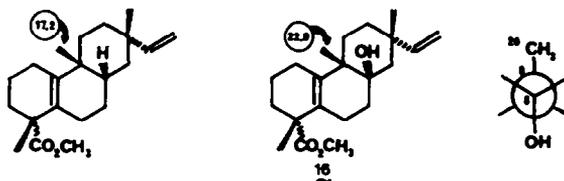
Nous proposons la structure **15** pour ce composé en raison des analogies que présentent les spectres de masse et de RMN¹H avec ceux de l'hydroxy-oléfine **13**.

L'isomérisation de cet époxyde à température ordinaire conduit essentiellement à des hydrocarbures éthyléniques. Nous avons donc étudié le comportement de cet époxyde à basse température dans le but de mettre en évidence les hydroxy-oléfines à partir desquelles les composés éthyléniques sont issus.

Lorsque l'époxy-8,9 α isopimarate de méthyle **2** est traité par l'éthérate de trifluorure de bore pendant 7 heures à basse température (-50°C) nous observons le triène **5** (15%) et l'hydroxy-oléfine **16** (68%).

La structure de l'hydroxy-oléfine **16** (IR ν_{OH} = 3520 cm⁻¹) a pu être déduite essentiellement au moyen de la RMN¹³C. Nous mettons en effet en évidence une double liaison tétrasubstituée que nous localisons en -5(10) (δ CH₃-19 = 22,9 ppm) et une fonction alcool tertiaire (δ = 73,2 ppm, singulet en "off resonance"). Nous notons un effet à champ faible de

+5,7 ppm pour le signal du CH_3 -20 qui met en évidence un effet γ -anti entre ce groupe méthyle et le groupe hydroxyle, particulièrement important¹³ car transmis par l'intermédiaire des carbones quaternaires C-8 et C-9 :

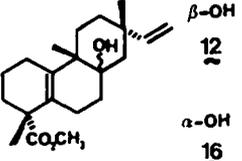


Nous avons donc pu attribuer au groupe hydroxyle la position C-8 et la configuration α .

Lorsque les réactions d'isomérisation des époxydes-8,9 diterpéniques sont réalisées à température ordinaire, nous avons observé la formation abondante d'hydrocarbures éthyléniques (74% pour 1, 73% pour 2). Afin de vérifier leur origine, nous avons étudié le comportement des hydroxy-oléfines 12 et 16, composés majoritaires isolés à basse température, vis-à-vis de l'éthérate de trifluorure de bore à température ordinaire.

Nous avons pu obtenir ainsi dans chaque cas un mélange composé par les hydrocarbures diterpéniques précédemment isolés 3, 4, 6, 7 et 8 dans des proportions variables (Tableau 1).

Tableau 1

	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
 β -OH <u>12</u>	37%	12%	3%	14%	6%
α -OH <u>16</u>	6%	2%	2%	70%	1%

DISCUSSION

Les isomérisations d'époxydes tétrasubstitués catalysées par l'éthérate de trifluorure de bore conduisent à des produits de même nature que ceux qui se forment avec leurs homologues trisubstitués : diènes, dérivés carbonylés, hydroxy-oléfines. Nous avons obtenu à partir des époxy-8,9 isopimarate de méthyle des mélanges complexes, tant à température ordinaire qu'à basse température. La différence essentielle observée entre ces deux types de conditions opératoires est la mise en évidence à basse température de composés hydroxylés qui évoluent, à température ordinaire en présence du réactif ($\text{BF}_3 : \text{OEt}_2$) pour donner les hydrocarbures éthyléniques.

Les mélanges réactionnels obtenus à basse température lors de l'isomérisation des époxy-8,9 isopimarates 1 et 2 sont composés essentiellement de dérivés carbonylés et des hydroxy-oléfines dont le mode de formation passe par un intermédiaire à caractère carbocationique.

A partir de l'époxy-8,9 β isopimarate 1 et après complexation de l'oxygène époxydique par le trifluorure de bore, deux sites de rupture du pont époxydique peuvent être envisagés (schéma 1).

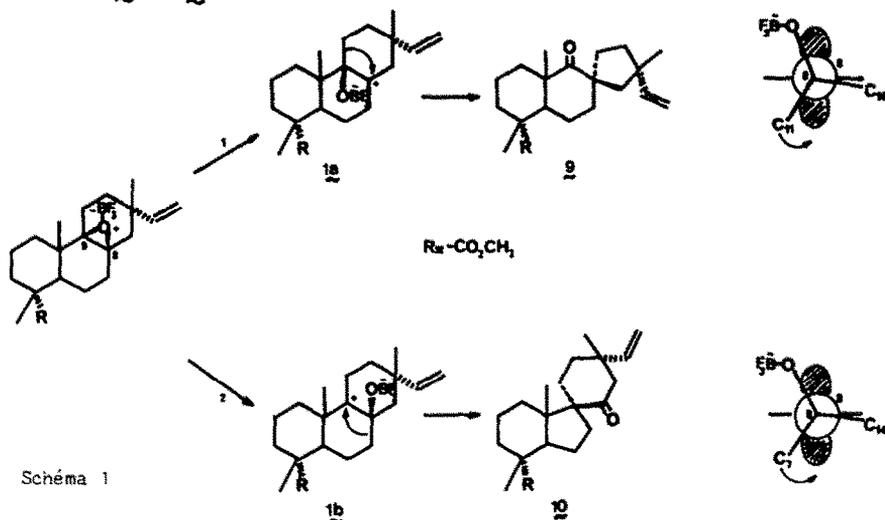
La rupture de la liaison $\text{C}_8\text{-O}$ conduit à un intermédiaire carbocationique 1a qui évolue vers la formation de la cétone 9 : seule la liaison $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ est en position convenable pour une migration vers C-8.

L'intermédiaire carbocationique en C-9 1b résultant de la rupture de la liaison $\text{C}_9\text{-O}$ évolue vers la formation de la cétone 10.

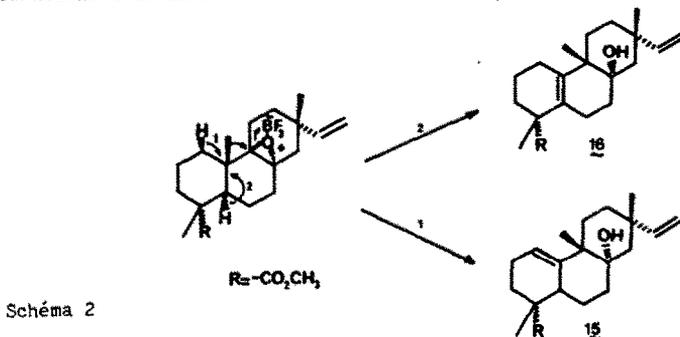
Il existe dans la littérature^{14,15} quelques exemples d'obtention de cétones spiranniques,

à partir d'époxydes tétrasubstitués ; les rendements sont en général faibles.

Le carbocation en C-9 **1b** provenant de l'époxy-8,9 β peut également se stabiliser par migration du CH_3 -20, puis élimination de H-1 ou H-5 pour conduire respectivement aux hydroxy-oléfines **12** et **13**.



A partir de la forme complexée de l'époxy-8,9 α une transposition spinale conduit aux hydroxy-oléfines **15** et **16**. Elle peut être envisagée selon un processus concerté (schéma 2) ou par l'intermédiaire de carbocations discrets en C-9 puis C-10.



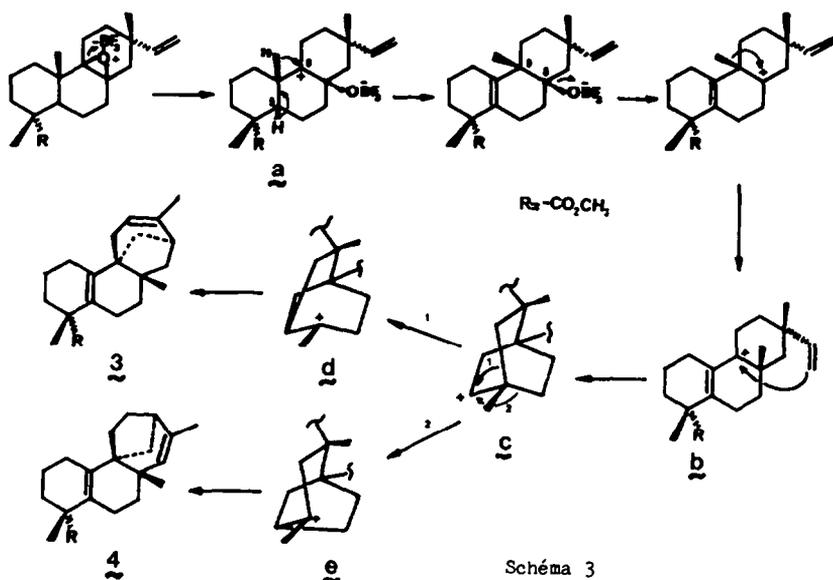
A partir de l'époxy-8,9 β isopimarate de méthyle nous avons obtenu une fluorhydrine dont la formation s'explique par une attaque nucléophile d'ions fluorures^{16,17} sur la forme complexée de l'époxyde, selon une stéréochimie définie d'après les règles de Furst et Plattner¹⁸.

Après avoir analysé le comportement des hydroxy-oléfines obtenues lors des réactions à basse température, vis-à-vis de l'éthérate de trifluorure de bore à température ordinaire nous avons pu proposer un mécanisme pour la formation des hydrocarbures éthyléniques obtenus.

Les hydrocarbures **6** et **7** sont formés à partir de l'alcool **12** par une élimination-1,2.

Le mécanisme de formation des hydrocarbures tetracycliques **3** et **4** fait intervenir une double migration du CH_3 -20 (de C-10 vers C-9 puis de C-9 vers C-8). De tels déplacements-1,3 de groupes méthyles angulaires ont déjà été observés à partir d'époxydes tétrasubstitués en série décalinique, stéroïdique ou triterpénique^{19,20,21}.

On peut envisager tout d'abord l'ouverture de la liaison $\text{C}_9\text{-O}$ puis la migration du CH_3 -20 vers le carbocation en C-9. Après la formation du carbocation en C-8 une deuxième migration du CH_3 -20 a lieu pour conduire à un nouveau carbocation en C-9 fortement stabilisé par la présence de la double liaison en -5(10). Ce carbocation subit l'attaque nucléophile par le groupement vinyle convenablement disposé en C-13 (schéma 3).



Cette étape clé de la formation du squelette tétracyclique conduit au carbocation **c** de structure bicyclo[2,2,2]octane. Celui-ci évolue ensuite :

- soit par migration de la liaison $C_{13}-C_{14}$ pour donner naissance à l'intermédiaire **d** puis au composé **3** après élimination-1,2
- soit par migration de la liaison $C_{12}-C_{13}$ pour conduire à l'intermédiaire **e** évoluant ensuite vers le composé **4**.

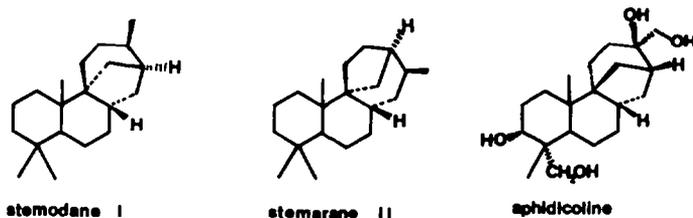
Un schéma réactionnel analogue a récemment été proposé²² pour expliquer l'obtention de diterpènes tétracycliques.

Le triène **8** est un produit de stabilisation du carbocation **b** par élimination-1,2.

CONCLUSION

Le réarrangement des époxydes-8,9 isopimariques conduisant aux diterpènes tétracycliques, représente une nouvelle transformation du squelette diterpénique.

Ces hydrocarbures tétracycliques ainsi obtenus s'apparentent de par la nature de leur squelette - en ce qui concerne essentiellement les cycles (C) et (D) - aux diterpènes possédant les squelettes stémowane (I) et stémowane (II).



Peu de composés possédant ce type de squelette ont été rencontrés à ce jour alors qu'ils possèdent des propriétés physiologiques particulièrement importantes²⁴⁻³⁰. C'est ainsi que par exemple, l'aphidicoline^{31,32} est un antibiotique antiviral montrant une activité antimétabolique. Par contre, en raison de leur importance, de nombreux travaux concernant leur synthèse³³⁻⁴¹ ont été entrepris depuis peu. D'autre part des études de biosynthèse⁴²⁻⁴⁴ ont pu montrer que ces composés résultent vraisemblablement d'une cyclisation à partir du cation en C-9 suivie d'un réarrangement de type Wagner-Merwein.

Les réarrangements que nous avons observés et conduisant aux diterpènes tétracycliques mettent en évidence une participation du groupe vinyle et d'un carbocation en C-9. Ils peuvent

donc apporter un test chimique pour la biosynthèse de ce type de composés en ce qui concerne l'élaboration des cycles C/D. A notre connaissance, seuls deux récents reports^{22,23} ont été signalés pour une telle voie biomimétique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F°C) sont déterminés sur un appareil de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges ont été enregistrés au moyen d'un spectrographe Unicam SP 200 soit en film, soit en solution dans le tétrachlorure de carbone. Les spectres de RMN¹H sont enregistrés à 90 MHz en solution dans CDCl₃ avec le TMS comme référence interne sur un appareil Bruker (WH 90). Les spectres de RMN¹³C sont enregistrés à 15.08 MHz en solution dans CDCl₃ sur un appareil Bruker WP 60. Les attributions des déplacements chimiques des carbones sont réalisés en utilisant les techniques de découplage large bande et "off resonance". Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Beckman 25 en solution dans l'éthanol. Les études par spectrométrie de masse ont été réalisées au moyen d'un appareil VG Micromass 16F.

ISOMERISATION DES EPOXYDES DITERPENIQUES AVEC L'ETHERATE DE TRIFLUORURE DE BORE

Mode opératoire type

L'époxyde diterpénique (1 équivalent) en solution dans du benzène (ou toluène) anhydre à la concentration de 1-2% (p/v) est porté à la température désirée (température ordinaire ou -50°C). On ajoute alors à cette température de l'éthérate de trifluorure de bore (1,3 équivalent) fraîchement distillé. On agite pendant 15 mn puis on hydrolyse avec 10 ml d'eau. Après extraction de la phase aqueuse à l'éther, les phases organiques sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le résidu huileux est purifié par chromatographie sur alumine neutre désactivée (5% H₂O).

ISOMERISATION DE L'EPOXY-8,9 β ISOPIMARATE DE METHYLE **1**

La synthèse et les caractéristiques physicochimiques de l'époxy-8,9 β isopimarate de méthyle **1** sont décrites dans un travail antérieur¹.

A température ordinaire

2,31g d'époxyde **1** en solution dans 230 ml de benzène anhydre sont traités par 1,14 ml d'éthérate de trifluorure de bore pendant 15 mn. Après traitement usuel du mélange réactionnel, le produit brut de la réaction est chromatographié sur colonne d'alumine désactivée. Le système de solvant éther de pétrole - éther (95/5) permet d'obtenir 1,6g d'hydrocarbures éthyléniques; le mélange éther de pétrole - éther (8/2) élue la cétone **9** (413mg): F=89°C (éthanol); IR (ν cm⁻¹): 1700 (C=O), 1720 (-CO₂CH₃); SM: M⁺ 332 (5%, C₂₁H₃₂O₃), 195 (7), 135 (63), 123 (100); RMN¹H (90 MHz, δ): 1.04 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.22 (3H, s), 3.62 (CO₂CH₃), 4.78-5.02 (-CH=CH₂), 5.70-6.02 (-CH=CH₂); RMN¹³C: δ ppm (atome de carbone) 16.9 (C-1), 19.3 (C-20), 27.3 (C-17), 45.6 (C-5), 47.7 (C-4), 52.0 (C-21), 55.6 (C-8), 110.0 (C-16), 148.5 (C-15), 178.4 (C-18), 217.7 (C-9); (Trouvé: C, 76.04; H, 9.71; C₂₁H₃₂O₃ calculé: C, 75.90; H, 9.64) et la cétone **10** (108 mg) IR (ν cm⁻¹): 1700 (C=O), 1720 (-CO₂CH₃); SM: M⁺ 332 (2%, C₂₁H₃₂O₃), 182 (20), 135 (11), 123 (100); RMN¹H (90 MHz, δ): 0.71 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.19 (3H, s), 3.63 (-CO₂CH₃), 2.42-2.91 (m, 2H-14), 4.84-5.04 (-CH=CH₂), 5.48-5.79 (-CH=CH₂); RMN¹³C: δ ppm (atome de carbone) 16.7 (C-19), 17.7 (C-20), 29.5 (C-17), 42.0 (C-13), 45.7 (C-10), 46.1 (C-4), 48.2 (C-5), 51.6 (C-21), 52.8 (C-14), 61.4 (C-9), 113.5 (C-16), 144.4 (C-15), 178.4 (C-18), 212.1 (C-8); (Trouvé: C, 75.71; H, 9.48; C₂₁H₃₂O₃ calculé: C, 75.90, H, 9.64).

1,05g du mélange d'hydrocarbures éthyléniques sont de nouveau chromatographiés sur colonne de silice imprégnée de 10% de AgNO₃. Avec des mélanges éther de pétrole - éther (95/5 à 0/100) nous isolons les hydrocarbures éthyléniques suivants:

- 1'hydrocarbure tétracyclique **3** (359 mg) F=82°C (éthanol); SM: M⁺ 314 (58%, C₂₁H₃₀O₂), 255 (100), 173 (34), 159 (9), 105 (16); RMN¹H (90 MHz, δ): 1.02 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.64 (3H, d, J=2Hz), 3.66 (-CO₂CH₃), 5.17 (se, W $\frac{1}{2}$ = 8Hz, H-12); RMN¹³C: δ ppm (atome de carbone) 22.1 (C-17), 24.2 (C-20), 24.4 (C-19), 39.8 (C-15), 40.5 (C-8), 47.7 (C-4), 49.0 (C-9), 51.7 (C-21), 118.7 (C-12), 130.7 (C-5), 136.3 (C-10), 142.1 (C-13); (Trouvé: C, 80.41; H, 9.47; C₂₁H₃₀O₂ calculé: C, 80.25; H, 9.55).

- 1'hydrocarbure tétracyclique **4** (137 mg) F = 97°C (éthanol); SM: M⁺ 314 (18%, C₂₁H₃₀O₂), 255 (100), 225 (9), 211 (8), 147 (13), 119 (7); RMN¹H (90 MHz, δ): 0.89 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.64 (3H, d, J=2 Hz), 3.66 (-CO₂CH₃), 4.77 (se, W $\frac{1}{2}$ = 3Hz, H-14); RMN¹³C: δ ppm (atome de carbone) 20.7 (C-17), 22.0 (C-20), 24.4 (C-19), 39.5 (C-9), 47.2 (C-4), 50.2 (C-8), 51.6 (C-21), 129.6 (C-13), 129.8 (C-14), 133.9 (C-5), 138.2 (C-10), 178.1 (C-18), (Trouvé: C, 80.54; H, 9.64 C₂₁H₃₀O₂ calculé: C, 80.25; H, 9.55).

- 1'épi-13 rosatriène-5 (10), 8 (14), 15 **6** (53mg); UV (éthanol) : λ_{\max} = 207 nm; SM : M⁺ 314 (21%, C₂₁H₃₀O₂), 300 (22), 299 (100), 255 (32), 239 (34), RMN¹H (90 MHz, δ) : 1.01 (3H,s), 1.11 (3H,s), 1.26 (3H,s), 3.55 (-CO₂CH₃), 4.89 (s, H-14), 4.67-4.94 (-CH=CH₂), 5.49-5.74 (-CH=CH₂); RMN¹³C : δ ppm (atome de carbone), 19.2 (C-2), 22.9 (C-19), 24.5 (C-1), 25.2 (C-20), 29.0 (C-17), 34.8 (C-3), 38.0 (C-9), 38.3 (C-13), 47.2 (C-4), 51.7 (C-21), 112.5 (C-16), 125.2 (C-14), 128.9 (C-5), 137.4 (C-10), 143.3 (C-8), 147.0 (C-15), 178.3 (C-18).

- le triène **8** (42 mg) UV (éthanol) : λ_{\max} = 245 nm; SM : M⁺ 314 (64%, C₂₁H₃₀O₂), 255 (100), 246 (18), 187 (92); RMN¹H (90 MHz, δ) : 1.00 (3H,s), 1.12 (3H,s), 1.31 (3H,s), 3.62 (-CO₂CH₃), 5.58 (t, J=4Hz, H-11), 4.75-4.98 (-CH=CH₂), 5.66-5.98 (-CH=CH₂)

- 1'isopimaratriène-7,9 (11),15 **5** (148 mg)

- 1'épi-13 rosatriène-5(10),7,15 **7** (63 mg) UV (éthanol) : λ_{\max} = 207 nm; SM : M⁺ 314 (29%, C₂₁H₃₀O₂), 299 (11), 255 (47), 239 (100); RMN¹H (90 MHz, δ) : 1.01 (3H,s), 1.12 (3H,s), 1.28 (3H,s), 3.61 (-CO₂CH₃), 5.29 (m, W $\frac{1}{2}$ = 6 Hz, H-7), 4.83-5.07 (-CH=CH₂), 5.69-6.00 (-CH=CH₂); RMN¹³C : δ ppm (atome de carbone) 19.8 (C-2), 22.7 (C-20), 23.4 (C-19), 24.0 (C-1), 29.8 (C-17), 35.0 (C-3), 47.3 (C-4), 51.7 (C-21), 112.0 (C-16), 118.6 (C-7), 126.3, 136.3, 138.2 (C-5, C-8, C-10), 145.4 (C-15), 178.3 (C-18).

A basse température

2,076g d'époxyde **1** sont dissous dans 100 ml de toluène anhydre. La solution est refroidie à -50°C et on ajoute 1,03 ml d'éthérate de trifluorure de bore. L'agitation est maintenue 8 h. Après traitement habituel du milieu réactionnel puis chromatographie sur alumine, on isole avec éther de pétrole - éther (9/1) :

- 1'isopimaratriène-7,9(11),15 **5** (108 mg)

- les cétones spiranniques **9** (215 mg) et **10** (32 mg)

L'élution avec benzène - éther (95/5 à 80/20) permet d'isoler :

- la fluorhydrine **11** (100 mg) IR (ν cm⁻¹) : 3550 (OH), 1720 (-CO₂CH₃); SM : M⁺ 352 (1%, C₂₁H₃₃O₃F), 334 (22), 332 (6), 314 (53), 255 (54), 123 (82), 121 (100), 109 (42); RMN (90 MHz, δ) : 0.93 (3H,s), 1.20 (3H,s), 1.26 (3H,s), 3.61 (-CO₂CH₃), 4.75-5.08 (-CH=CH₂), 5.57-5.89 (-CH=CH₂); RMN¹³C : δ ppm (atome de carbone) : 15.9 (C-20, 3J=10 Hz), 16.3 (C-19), 17.0 (C-2), 25.0 (C-11, 2J=24,1 Hz), 32.3 (C-17), 36.4 (C-13), 36.4 (C-3), 41.8 (C-10, 2J=19.9 Hz), 43.8 (C-5, 3J=5Hz), 47.0 (C-4), 51.3 (C-14), 74.1 (C-8, 2J=19.8Hz), 99.8 (C-9, 1J=184.9 Hz), 110.6 (C-16), 145.8 (C-15), 178.5 (C-18).

- 1'hydroxy-8 β épi-13 rosadiène-5(10),15 **12** (1,037 g) IR (ν cm⁻¹) : 3540 (OH), 1720 (-CO₂CH₃), SM : M⁺ 332 (5%, C₂₁H₃₂O₃), 315 (50), 314 (63), 273 (32), 255 (100), 239 (27); RMN¹H (90 MHz, δ) : 0.96 (3H,s), 1.16 (3H,s), 1.24 (3H,s), 3.56 (-CO₂CH₃), 4.71-4.94 (-CH=CH₂), 5.53-5.84 (-CH=CH₂); RMN¹³C : δ ppm (atome de carbone) : 19.6 (C-2), 21.8 (C-20), 23.1 (C-19), 24.8 (C-1), 25.2 (C-6), 25.7 (C-17), 28.2 (C-7), 33.0 (C-3, C-12), 35.5 (C-11), 36.3 (C-13), 42.1 (C-9), 43.4 (C-14), 47.3 (C-4), 51.8 (C-21), 73.0 (C-8), 108.9 (C-16), 128.7 (C-5), 136.1 (C-10), 151.2 (C-15), 178.3 (C-18) (Trouvé : C, 76.06; H, 9.86; C₂₁H₃₂O₃ calculé : C, 75.90; H, 9.64).

- 1'hydroxy-8 β épi-13 rosadiène-1(10),15 **13** (104 mg) IR (ν cm⁻¹) : 3560 (OH), 1720 (-CO₂CH₃); SM : M⁺ 332 (1%, C₂₁H₃₂O₃), 314 (29), 273 (25), 255 (100), 239 (27), 231 (27); RMN¹H (90 MHz, δ) : 0.98 (3H,s), 1.11 (3H,s), 1.13 (3H,s), 3.64 (-CO₂CH₃), 5.53 (dt, J=1Hz, J'=3Hz, H-1), 4.86-5.08 (-CH=CH₂), 5.59-5.93 (-CH=CH₂).

Traitement basique des cétones **9** et **10**.

478 mg de la cétone **9** sont dissous dans 5ml de CH₃OD et 5 ml de D₂O sous atmosphère d'argon. On ajoute un morceau de sodium et on porte au reflux pendant 7 h. Après refroidissement, acidification par CH₃CO₂D, puis extraction à l'éther, la phase organique est lavée à D₂O. Le séchage et la concentration de la phase étherée conduisent à la récupération de la cétone **9** inchangée.

A partir de 230 mg de la cétone **10** et selon un protocole opératoire identique, on obtient la cétone **10** deutériée.

ISOMERISATION DE L'EPOXY-8,9 α ISOPIMARATE DE METHYLE **2**.

La synthèse et les caractéristiques physicochimiques de l'époxy-8,9 α isopimarate de méthyle **2** sont décrites dans un travail antérieur¹.

A température ordinaire

2,05 g d'époxyde en solution dans 205 ml de benzène anhydre sont soumis à l'action de 1,02 ml d'éthérate de trifluorure de bore à température ambiante pendant 15 mn. Le mélange réactionnel est chromatographié sur colonne d'alumine. L'élution éther de pétrole - éther (9/1) élué 1,674 g d'hydrocarbures éthyléniques qui sont ensuite séparés sur une nouvelle colonne de silice imprégnée de 10% d'AgNO₃. On isole ainsi avec des mélanges éther de pétrole

- éther (9/1 6/4) 126 mg d'un mélange (78/22) des hydrocarbures tetracycliques 3 et 4, 290 mg de l'isopimaratriène-7,9(11),15 5, 817 mg d'épi-13 rosatriène-7,5(10),15 7.

L'éluéution benzène - éther (95/5) permet d'isoler l'hydroxy-8 α épi-13 rosadiène-1(10),15 (50 mg) 15 IR (ν cm⁻¹): 3500 (OH), 1720 (-CO₂CH₃); SM: M⁺ 332 (9%, C₂₁H₃₂O₃), 299 (21), 273 (18), 272 (16), 255 (100), RMN¹H (90 MHz, δ): 1.05 (3H,s), 1.08 (3H,s), 1.20 (3H,s), 3.63 (-CO₂CH₃), 5.67 (m, W $\frac{1}{2}$ = 8 Hz, H-1), 4.80-5.07 (-CH=CH₂), 5.78-6.11 (-CH=CH₂).

A basse température

1,21 g d'époxyde dissous dans 60 ml de toluène anhydre sont agités à -50°C en présence de 0.51 ml d'éthérate de trifluorure de bore pendant 7 h. La chromatographie en phase liquide permet d'obtenir l'isopimaratriène-7,9(11),15 5 (170 mg) en éluant avec éther de pétrole - éther (9/1) et avec le système de solvant benzène - éther (95/5) l'hydroxy-8 α épi-13 rosadiène-5(10),15 817 mg 16. IR (ν cm⁻¹): 3520 (OH), 1720 (-CO₂CH₃); SM: M⁺ 332 (1%, C₂₁H₃₂O₃) 314 (25), 299 (13), 255 (100), 239 (62), RMN¹H (90 MHz, δ): 0.99 (3H,s), 1.06 (3H,s), 1.29 (3H,s), 3.64 (-CO₂CH₃), 4.80-5.02 (-CH=CH₂), 6.11-6.42 (-CH=CH₂); RMN¹³C: δ ppm (atome de carbone): 24.9 (C-1), 19.5 (C-2), 35.5 (C-3), 47.5 (C-4), 128.8 (C-5), 22.1 (C-6), 31.4 (C-7), 73.2 (C-8), 41.7 (C-9), 138.2 (C-10), 26.6 (C-11), 31.8 (C-12), 35.8 (C-13), 45.9 (C-14), 149.1 (C-15), 108.2 (C-16), 31.8 (C-17), 178.5 (C-18), 22.9 (C-19), 22.9 (C-20), 52.2 (C-21) (Trouvé: C, 75.71; H, 9.51, C₂₁H₃₂O₃ calculé: C, 75.90; H, 9.64).

Traitement des hydroxy-oléfines 12 et 16 par BF₃·OEt₂.

1,428g de l'hydroxy-oléfine 12 en solution dans 140 ml de benzène anhydre sont traités pendant 15 mn à température ordinaire par 0,69 ml d'éthérate de trifluorure de bore. Après traitement habituel, le produit brut de la réaction est chromatographié sur silice imprégnée de 10% de AgNO₃. On obtient ainsi les hydrocarbures tetracycliques 3 (502 mg), 4 (160 mg) et les hydrocarbures tricycliques 6 (40 mg), 8 (80 mg) et 7 (187 mg).

1,216 g de l'hydroxy-oléfine 16 en solution dans 121 ml de benzène anhydre sont traités pendant 15 mn à température ordinaire par 0,60 ml d'éthérate de trifluorure de bore. Après traitement habituel et chromatographie sur silice imprégnée de 10% de AgNO₃, on isole comme précédemment les composés 3 (65 mg), 4 (25 mg), 6 (30 mg), 8 (10 mg) et 7 (806 mg).

REMERCIEMENTS

Nous remercions Messieurs M. PETRAUD et B. BARBE pour les spectres de RMN¹H et RMN¹³C ainsi que Monsieur G. BOURGEOIS pour les spectres de masse (Centre d'Etudes Structurales et d'Analyses des Molécules organiques, Université de Bordeaux I).

REFERENCES

1. M. TARAN et B. DELMOND, *Tetrahedron* **41**, 1859 (1985).
2. M. TARAN et B. DELMOND, *Tetrahedron*, papier précédent.
3. D.N. KIRK et M.P. HARTSHORN, *Steroid Reaction Mechanisms*, Elsevier, Amsterdam (1968).
4. B. PAPILLAUD, F. TIFPON, M. TARAN, B. ARREGUY-SAN MIGUEL et B. DELMOND, *Tetrahedron*, **41**, 1845 (1985).
5. B. DELMOND, B. PAPILLAUD et J. VALADE, *Compt-rend.*, **285**, série C, 603 (1977).
6. M. TARAN et B. DELMOND, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 716 (1984).
7. M. TARAN, B. ARREGUY-SAN MIGUEL, M. PETRAUD et B. BARBE, *Magnetic Resonance in Chemistry*, sous presse.
8. G. PRECIGOUX, F. LEROY, M. TARAN et B. DELMOND, *Acta Crystallographica C* **41**, 550 (1985).
9. B. DELMOND, M. TARAN et J. VALADE, *Tetrahedron Letters*, 1339 (1980).
10. T.L. CHANG, T.E. MEAD et D.F. ZINKEL, *J.Am.Oil.Chem.Soc.*, **48**, 455 (1971).
11. J.B. STOTHERS, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press, New-York (1972).
12. B. DELMOND, M. TARAN, J. VALADE, M. PETRAUD et B. BARBE, *Org.Magnetic Resonance* **17**, 207 (1981) et références citées.
13. J.B. STOTHERS et C.T. TAN, *Can.J.Chem.*, **55**, 841 (1977).
14. J. TOREILLES et A. CRASTES DE PAULET, *Bull.Soc.Chim.France*, 4112 (1968).
15. W.S. HANCOCK, L.N. MANDER et R.A. MASSY WESTROPP, *Austral.J.Chem.*, **30**, 1093 (1977).
16. J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN et D.N. KIRK, *Tetrahedron* **22**, 3195 (1966).
17. D.J. GOLDSMITH, *J.Amer.Chem.Soc.*, **84**, 3913 (1962).
18. A. FURST et P.A. PLATTNER, *Helv.Chim.Acta.*, **32**, 275 (1949).
19. G. MEHTA, G.L. CHETTY, U.R. NAYAK et SUKHDEV, *Tetrahedron*, **24**, 3775 (1968).
20. S. BERTOZZI, S. CATALANO, A. MARSILI, I. MORELLI, V. SCARTONI, *Ann.Chim (Italia)* **63**, 439 (1973).
21. G. BERTI, F. BOTTARI, A. MARSILI, I. MORELLI, A. MANDELBAUM, *Tetrahedron* **27**, 2143 (1976).
22. E.N. SCHMIDT, Y.N. GATILOV, S.A. OSABTCHII, D.V. KORTCHAGUINA, N.M. BARDINA, M.P. POLOVINKA, S.A. CHEVTSOV et V.A. BARKLACH, *Zhur.Org.Khim.*, **17**, 1553 (1981).

23. E.N. SCHMIDT, Y.V. GATILOV, I.Y. BAGRYANSKAYA, D.V. KORCHAGINA, N.M. BARDINA, M.P. POLOVINKA, S.A. OSADCHII, S.A. SHEVTSOV, V.A. BARKHAS, *Zhur.Org.Khim.*, 21, 793 (1985).
24. R.A. BUCKNALL, H. MOORES, R. SIMMS, B. HESP, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 4, 294 (1973).
25. C.D. HUFFORD, R.O. GUERRERO, N.J. DOORENBOS, *J.Pharm.Sci.*, 65, 778 (1976).
26. K. KAWADA, Y. KIMURA, K. KATAGIRI, A. SUZUKI, S. TAMURA, *Agric.Biol.Chem.*, 42 (8) 1611 (1978).
27. S. IKEGAMI, T. TAGUCHI, M. OHASHI, M. OGURO, H. HAGANO, Y. MANO, *Nature*, 275, 458 (1978).
28. M. OHASHI, T. TAGUCHI, S. IKEGAMI, *Biochem.Biophys. Res. Comm.* 82, 1084 (1978).
29. A. ICHIKAWA, M. NEGISHI, K. TOMITA, S. IKEGAMI, *Jpn.J.Pharmacol.*, 30, 301 (1980).
30. J.A. HUBERMAN, *Cell*, 23, 647 (1981).
31. K.M. BRUNDET, W. DALZIEL, B. HESP, J.A.J. JARVIS, S. NEIDLE, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 1027 (1972).
32. W. DALZIEL, B. HESP, K. STEVENSON, J.A.J. JARVIS, *J.Chem.Soc., Perkin Trans, 1*, 2841 (1973).
33. B.M. TROST, Y. NISHIMURA, K. YAMAMOTO, S.S. Mc EWAIN, *J.Amer.Chem.Soc.*, 101, 1328 (1979).
34. J.E. Mc MURRY, A. ANDRUS, G.M. KSANDER, J.H. MUSSER, M.A. JOHNSON, *J.Amer.Chem.Soc.*, 101, 1330 (1979); *idem Tetrahedron*, 37, 319 (1981).
35. E.J. COREY, M.A. TIUS, J. DÁŠ, *J.Amer.Chem.Soc.*, 102, 1742, 7612 (1980).
36. R.E. IRELAND, J.D. GODFREY, S. THAISRIVONGS, *J.Amer.Chem.Soc.*, 103, 2446 (1981).
37. R.E. IRELAND, W.C. DOW, J.D. GODFREY, S. THAISRIVONGS, *J.Org.Chem.*, 49, 1001 (1984).
38. E.E. Van TAMELEN, S.R. ZAWACKY, R.K. RUSSELL et J.G. CARLSON, *J.Amer.Chem.Soc.*, 103, 4615 (1981); *idem J.Amer.Chem.Soc.*, 105, 142 (1983).
39. R.M. BETTOLO, P. TAGLIATESTA, A. LUPI, D. BRAVETTI, *Helv.Chim.Acta.*, 66, 760, 1922 (1983).
40. S. CHATTERJEE, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 622 (1979).
41. R.B. KELLY, M.L. HARLEY, S.J. ALWARD, P.S. MANCHAND, *Can.J.Chem.*, 60, 675 (1982).
42. R.M. ADAMS, J.D. BU'LOCK, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 389 (1975).
43. M.J. ACKLAND, J.R. HANSON, A.H. RATCLIFFE, I.H. SADLER, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 165 (1982).
44. M.J. ACKLAND, J.R. HANSON, A.H. RATCLIFFE, *J.Chem.Soc.Perkin Trans 1*, 2751 (1984).