

SYNTHESE TOTALE DE LA (\pm) BISABOLANGELONE (1)

Bernard RISS et Bernard MUCKENSTURM *

Laboratoire de Chimie des substances naturelles, associé au C.N.R.S.
1, rue Blaise Pascal, F-67008 STRASBOURG (FRANCE)

(Received in Belgium 16 December 1988)

Résumé La bisabolangénone est un antiappétant sesquiterpénoïde, considéré comme une molécule "tête de série" pour la recherche en synthèse orientée dans le domaine phytosanitaire. Nous présentons dans cet article la synthèse totale de cette substance, précédée par l'étude d'un modèle, ou nous explorons les potentialités d'une réaction peu utilisée, la cyclisation des alcools γ -acétyléniques, qui permet d'accéder à la fonction (alkène-2 ylidène)-2 tétrahydrofurane présente dans le produit cible.

Abstract Bisabolangelone is a sesquiterpenoid well known for its strong antifeeding properties against phytophagous insects. In this communication, we describe the total synthesis of the target molecule, following a model study, which shows the possibilities to cyclize γ -acetylenic alcohols, in view to obtain 2-(2-alkenylidene)-tetrahydrofurans, an essential moiety of bisabolangelone.

Introduction - La bisabolangénone 1 est un sesquiterpénoïde qui a été isolé de plusieurs ombellifères, dont *Angelica silvestris* L. (2,3), *A. koreana* Max. (4), *Angelica* Spp. (5) et *Pimpinella major* Huds. (6). Il s'agit d'une substance instable, dont la structure originale a été établie indépendamment par deux équipes de chercheurs, L. SORM et coll. en 1966 (3) et K. HATA en 1970 (4). C'est en 1981, que nous nous sommes intéressés à cette substance, en raison de son activité antiappétante, vis à vis des deux espèces d'insectes suivantes : *Mythimna unipuncta* Haw. et *Leptinotarsa decemlineata* Say. (7).

Cette activité biologique a été peu après confirmée par NOVOTNY et coll. sur *Tribolium confusum* Duv., *Trogoderma granarium* Ev. et *Sitophilus granarius* L. (8). Cependant, à cause de son instabilité chimique, cette substance ne se prête pas à la protection des cultures. Désireux d'obtenir des analogues plus stables, nous avons procédé à des modifications chimiques du produit naturel (9), mais celles-ci se sont avérées limitées par la sensibilité de la molécule en milieu acide ou basique. Nous nous sommes alors proposé d'en faire une approche synthétique, qui seule permettra d'obtenir un grand nombre de produits différents, nécessaires pour trouver le meilleur compromis entre l'activité biologique et la stabilité. Mais, il était indispensable d'élaborer au préalable, une stratégie de synthèse permettant d'accéder à la partie structurale peu ordinaire de cette molécule, la fonction (alkène-2 ylidène)-2 tétrahydrofurane substituée. Pour ce faire, nous avons étudié les potentialités d'une réaction peu étudiée, la cyclisation des alcools γ -acétyléniques. Il s'agit d'une réaction, qui a fait ses preuves dans le domaine des hétérocycles polyacétyléniques (10). Dans un premier temps, nous l'avons appliquée à des substrats simples, qui nous ont servi de modèles pour la synthèse totale du produit cible, la bisabolangénone.

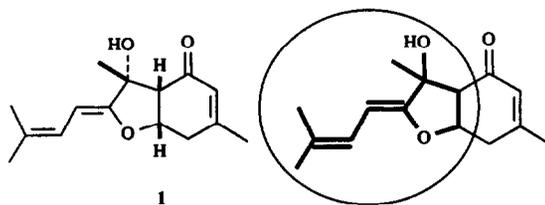
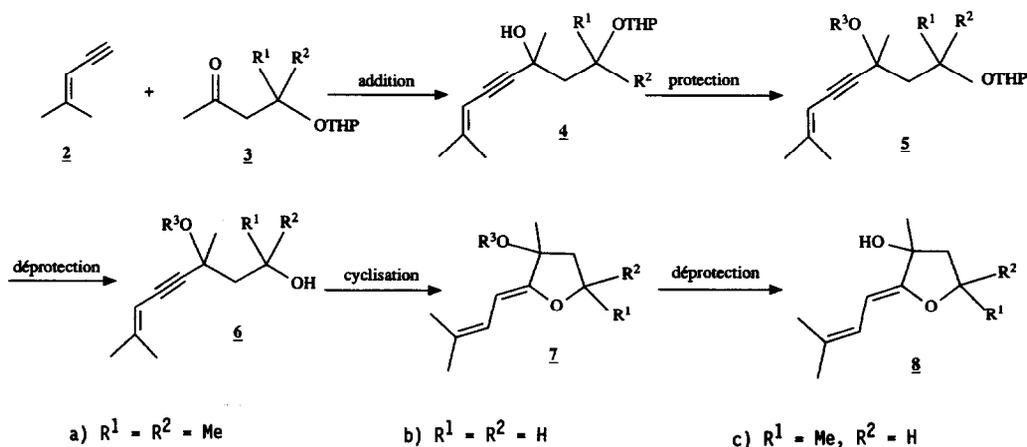


figure 1

Etude d'un modèle (synthèses d'(alkène-2 ylidène)-2 tétrahydrofurannes)

Le but de cette étude préliminaire a été de nous familiariser avec la cyclisation des alcools γ -acétyléniques, susceptible d'accéder à la partie encerclée de la bisabolangénone (fig.1). En effet, comme nous l'avions espéré, cette réaction permet d'obtenir la fonction (méthyl-3 butène-2 ylidène)-2 tétrahydrofuranne dont le système diénique est en conformation transoïde. Toutefois, la réaction n'a lieu que dans certaines conditions bien précises. Il faut en particulier bloquer la fonction alcool propargylique, sensible au milieu basique.

Pour concrétiser notre hypothèse, nous voulions obtenir le produit 8a. Pour y parvenir, nous avons effectué l'addition du lithien de l'ényne 2 (11), sur l'éther tétrahydropyrannique du diacétone alcool 3a (12). Nous obtenons ainsi le diol monoprotégé 4a, qui après coupure du groupement protecteur (PPTS/MeOH) donne le diol 6a(R³=H). Mais comme indiqué précédemment, ce dernier, traité en milieu basique, ne cyclise pas. Lorsque les conditions employées sont protiques (potasse alcoolique, EtOK/EtOH...), on n'observe aucune évolution du milieu réactionnel. Par contre, lorsqu'on utilise le t-butylate de potassium dans le DMSO, il se produit une réaction indésirable, à savoir, la coupure de la molécule au niveau de la fonction alcool propargylique. Afin d'éviter cette réaction parasite, nous avons alors bloqué cette fonction. Ceci fut réalisé dans un premier temps, par méthylation de l'intermédiaire 4a, donnant 5a(R³=Me). Et cette fois-ci, après déprotection du groupement THP, le monoéther 6a(R³=Me) a pu être cyclisé avec un excellent rendement, par réaction avec t-BuOK/DMSO, donnant le produit 7a(R³=Me). Nous avons ensuite repris la séquence réactionnelle, en protégeant la fonction alcool propargylique avec un groupement plus facile à enlever par la suite. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le groupement (triméthylsilyl)-éthoxyméthyle (R³=SEM). Puis nous avons vérifié si cette réaction de cyclisation pouvait également être appliquée à un alcool γ -acétylénique primaire ou secondaire, obtenu en remplaçant l'éther tétrahydropyrannique du diacétone alcool 3a, par celui de l'hydroxy-4 butanone-2 3b (13), ou de l'hydroxy-4 pentanone-2 3c (14). En effet, nous avons pu obtenir les produits de cyclisation 7b et 7c, bien que le rendement de l'étape de cyclisation chute énormément (80%, 50% et 5% respectivement).



Protection et déprotection de la bisabolangénone naturelle

A la lumière des résultats précédents, nous pouvions envisager avec optimisme la synthèse totale de la bisabolangénone. Mais avant d'entreprendre celle-ci, il était impératif de connaître les conditions qui permettent d'effectuer la coupure du groupement protecteur qui sera utilisé dans cette synthèse, sachant d'ores et déjà que seule des conditions très douces seraient compatibles avec l'extrême instabilité du produit cible. Pour éliminer cette inconnue, nous avons effectué une étude de protection et de déprotection de l'alcool tertiaire du produit naturel. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1. On constate que parmi les groupements protecteurs étudiés, deux obéissent aux conditions requises. Il s'agit du groupement éthoxyéthyle (EE) et triéthylsilyle (TES).

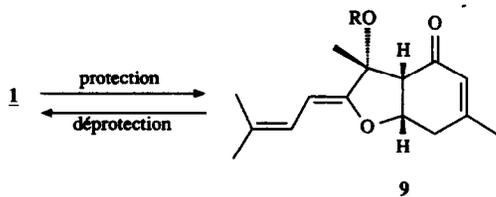


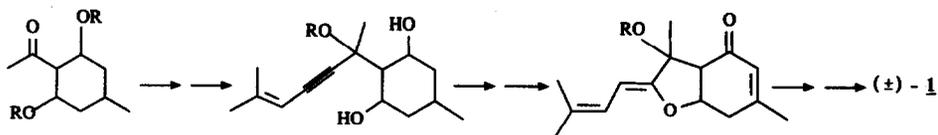
Tableau 1

groupe protecteur	Protection		Déprotection	
	conditions	Rdt	conditions	Rdt
Acétyle	LDA/THF/-78°C	62%	LAH	0%
EE	Ethoxyéthylène	70%	PPTS/MeOH	70 %
MEM	MEM-Cl/EDA/CH ₂ Cl ₂	84%	PPTS	0%
SEM	SEM-Cl/EDA/CH ₂ Cl ₂	82%	PPTS	0%
TES	TES-Cl/DMF/imidazole	88%	HF/Py/CH ₂ Cl ₂	62 %
TCEM	TCEM-Cl	0%		
TBDMS	TBDMS-Cl	0%		

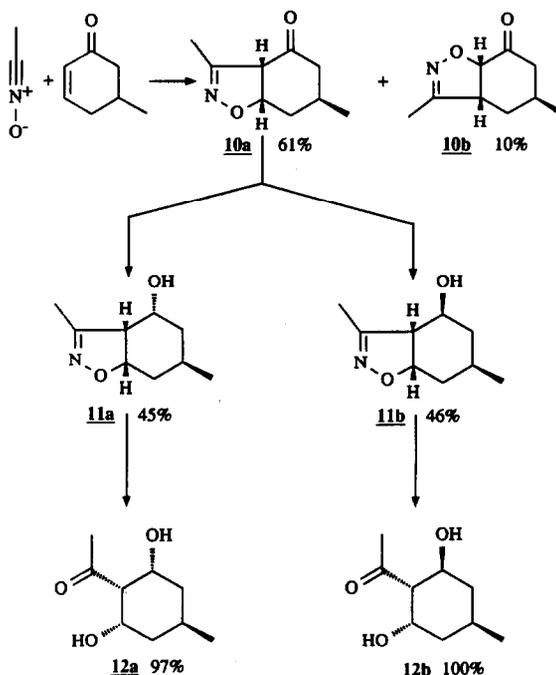
LDA : diisopropylamide de lithium; LAH : hydrure de lithium et d'aluminium; PPTS : p-toluènesulfonate de pyridinium; EDA : éthyldiisopropylamine; DMF : diméthylformamide; EE : éthoxyéthyle; MEM : méthoxy-éthoxy-méthyle; SEM : triméthylsilyle-éthoxy-méthyle; TES : triéthylsilyle; TCEM : trichloro-2 éthoxy-méthyle; TBDMS : tertibutyldiméthylsilyle.

Synthèse de la (±) bisabolangénone

La synthèse décrite dans ce troisième paragraphe suit d'une manière très proche, la stratégie développée dans l'étude du modèle. Il s'agit d'une synthèse en 17 étapes, qui a pour principe l'addition du lithien de l'ényn 2 sur l'acétyl-2 méthyl-5 cyclohexandiol-1,3 partiellement protégé, la cyclisation de l'alcool γ -acétylénique résultant, le changement de groupe protecteur et la transformation de l'alcool secondaire en cétone α - β insaturée. Le schéma suivant résume ces principales étapes :

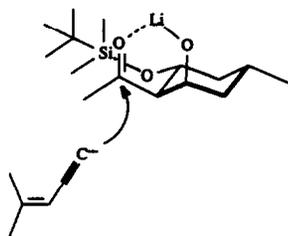


Un intermédiaire clé de cette synthèse est l'acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanedioïl **12** de configuration appropriée. Pour obtenir ce produit, nous avons appliqué une méthode décrite par A.A. Akhrem (15) pour un produit très proche (sans méthyle ou avec un gem diméthyle en position 5). Ce produit s'obtient par addition 1-3 dipolaire de l'oxyde d'acétonitrile (**16**) sur la méthyl-5 cyclohexénone (**17**) en excès, donnant un mélange d'isoxazolines dont l'isomère prépondérant **10a** cristallise. Sa stéréochimie résulte d'une addition *cis* du côté opposé au méthyle. Sa réduction par le borohydrure de sodium dans le méthanol puis la coupure de la liaison N-O par hydrogénolyse au nickel Raney en milieu acide donnent les diols **12a** et **12b**, facilement séparables par chromatographie sur silice.

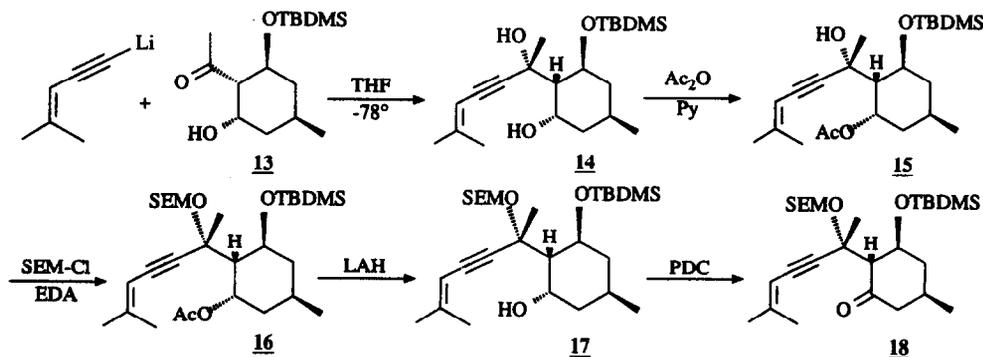


Le diol **12b** donne l'éther de TBDMS monoprotégé **13** même en présence d'un large excès de réactif. L'addition du lithien de l'ényne **2** sur ce dérivé monoprotégé nous a permis d'obtenir d'une manière stéréosélective le produit **14**. Dans les mêmes conditions, le dérivé monoprotégé de l'isomère **12a**, donne également un seul produit d'addition, mais ce dernier, très encombré, ne se prête pas aux étapes suivantes. La stéréochimie du produit obtenu n'a pu être établie immédiatement, elle se base toutefois sur l'hypothèse d'un intermédiaire chélate de lithium représenté sur la figure 2.

figure 2

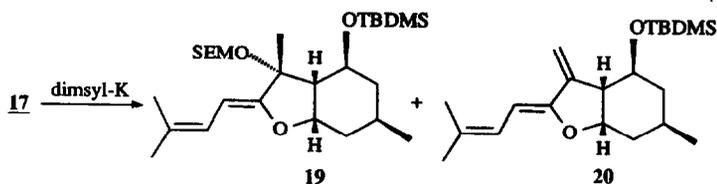


A ce stade, il nous fallait protéger la fonction alcool propargylique, afin de pouvoir procéder à la cyclisation. Pour ce faire, nous avons d'abord bloqué l'alcool secondaire par acétylation pyridinée, puis nous avons protégé l'alcool tertiaire sous forme d'un éther de SEM 16. Remarquons qu'il ne s'agit pas d'un choix idéal, puisque nous savions par l'étude précédente, qu'il aurait fallu introduire à ce stade, le groupement EE ou TES, mais ceci n'a pas été possible. Aussi, devons nous envisager dès à présent le remplacement de ce groupement protecteur à un stade ultérieur de la synthèse. Pour le moment, il nous suffisait d'enlever l'acétate, pour obtenir 17 susceptible d'être cyclisé. Nous avons effectué cela par réduction avec LiAlH_4 dans l'éther.

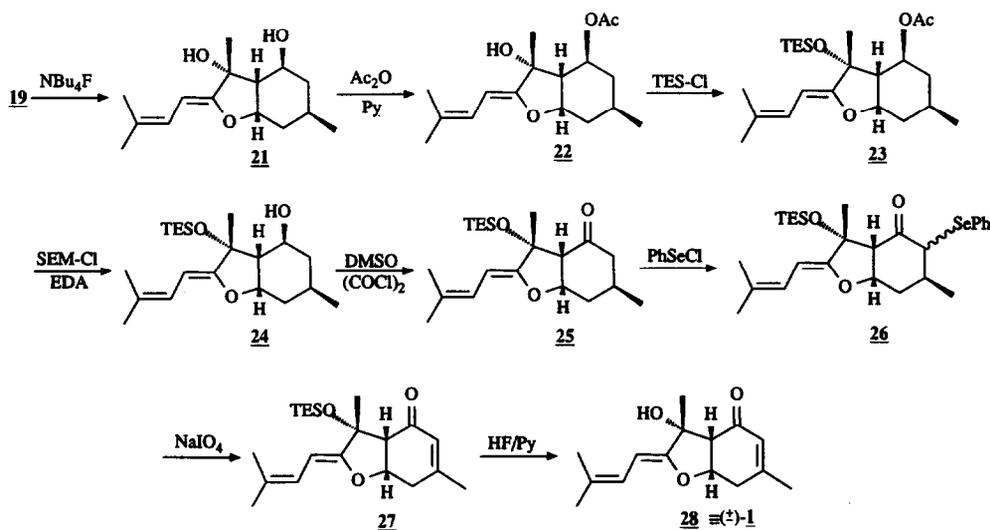


L'oxydation de la fonction alcool ainsi libérée ($\text{PDC}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), nous a permis d'éclaircir les problèmes de stéréochimie. En effet, d'après le spectre RMN de 18, en supposant qu'il n'y a pas eu épimérisation de la chaîne latérale, il s'avère que celle-ci est en "trans" avec la fonction éther de TBDMS adjacente. Par conséquent, la fonction OH, qui vient d'être oxydée, est en "cis" avec cette même chaîne.

En traitant le produit 17 avec du dimsyl potassium dans le THF, nous obtenons avec un rendement acceptable (66%) le produit de cyclisation 19, qui possède le squelette complet de la bisabolangénone. Cette réaction s'accompagne toutefois de la formation d'une quantité non négligeable (14%) de produit de déshydratation 20.



Pour continuer la synthèse, il nous faut maintenant enlever les deux groupement protecteurs présents sur cette molécule. Nous avons réalisé ceci avec du fluorure de tétrabutylammonium dans le THF. Remarquons qu'il faut six jours à 35°C, avec une concentration en réactif deux fois molaire, pour enlever les deux groupes présents, alors qu'il suffit de cinq heures à 20°C, concentration 1M, pour enlever sélectivement le groupement TBDMS. A ce stade, il ne reste plus qu'à introduire la fonction cétone α - β insaturée pour accéder au produit cible. Pour ce faire, il faut d'abord protéger la fonction alcool tertiaire, afin de pouvoir oxyder l'alcool secondaire en cétone. Dans ce but, après blocage de cet alcool par acétylation pyridinée, nous avons protégé l'alcool tertiaire de **22** sous forme d'un éther de TES (TES-Cl/DMF/imidazole). Ensuite, nous avons à nouveau libéré l'alcool secondaire, par réduction de **23** par le DIBAL dans le toluène à 0°C. Remarquons que cette étape ne se fait pas avec LiAlH_4 ni par saponification ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$), car dans ces conditions il y a coupure simultanée des deux groupements présents sur la molécule. L'étape suivante consiste à oxyder l'alcool libre de **24** en cétone. Nous l'avons réalisé dans les conditions de SWERN-OMURA (18), (DMSO activé avec du chlorure d'oxalyle à -60°C). Puis nous avons introduit l'insaturation par l'intermédiaire d'un dérivé sélénié **26**. Cette fonction s'introduit de manière régiosélective en générant l'énolate de lithium avec du LDA à -78°C (puis 15 h à 20°C), que nous faisons réagir avec



du chlorure de phénylsélényle à -78°C. On obtient ainsi un mélange 50/50 des deux isomères de configuration. Finalement, nous avons introduit l'insaturation par oxydation/élimination du sélénium, effectué avec du NaIO_4 dans le méthanol tamponné avec de la lutidine-2,6. Comme attendu, seul l'isomère "syn" permet d'obtenir la (\pm)TES bisabolangénone **27** avec un rendement acceptable (40 %), alors que l'isomère "anti" donne le sélénioxyde, qui fournit seulement 15 % de produit voulu. Enfin, nous avons obtenu la (\pm) bisabolangénone de synthèse, par coupure du groupement protecteur, effectué avec du fluorure de pyridinium dans le chlorure de méthylène. Le produit cible **28** s'est révélé identique au produit naturel, par comparaison des données spectrales et analytiques (CCM, RMN, UV, IR, MS).

Conclusion

L'apport principal de ce travail réside dans le développement d'une méthode de synthèse peu exploitée jusqu'à présent : la cyclisation d'alcools γ -acétyléniques. Cette réaction nous a permis d'accéder au motif (méthyl-3 butène-2 ylidène)-2(Z) tétrahydrofuranne de manière stéréosélective. Un autre point important a été l'utilisation d'une isoxazoline comme précurseur de l'acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanediol-1,3 (19). La synthèse totale qui vient d'être décrite, a été effectuée en 17 étapes avec un rendement moyen de plus de 80 % (3 % de rendement global). Grâce à la méthode synthétique développée, on peut désormais envisager la synthèse de la (+)- et de la (-)-bisabolangénone, ainsi qu'un grand nombre d'analogues structuraux et stéréoisomères. Les résultats des tests biologiques concernant les analogues décrits feront l'objet d'une prochaine publication.

Partie expérimentale

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 457 ou 1310. Les spectres ultra-violet (UV) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER Lambda 5. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre PERKIN-ELMER 241 MC à 589 nm. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été obtenus sur un appareil HITACHI-PERKIN-ELMER R 24 A à 60 MHz ou sur BRUKER WP 200 SY à 200 MHz. Les RMN ^1H à 60 MHz sont faits sauf indication contraire dans le deutériochloroforme (CDCl_3) avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Pour les RMN ^1H à 200 MHz, même solvant, mais la référence interne est le pic du chloroforme (à 7,27 ppm). Les microanalyses (MA) ont été effectuées par le service de microanalyse du CNRS à Strasbourg. Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés sur un appareil LKB 9000 S par couplage en chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou sur un appareil Thomson THN 208 B en introduction directe (ID). Les points de fusion (F) ont été mesurés, sauf indication contraire en tube capillaire dans un appareil à bain d'huile chauffant BÜCHI SMP 20, les valeurs ne sont pas corrigées. Les chromatographies sur colonne d'adsorbant (CC) ont été effectuées sur de la silice MERCK 60 (0,063-0,200 mm). Les rendements indiqués correspondent, sauf indication contraire, à des produits purs, recristallisés ou distillés. Ceci n'est pas toujours nécessaire pour la suite de la synthèse. Ceci explique que le rendement global indiqué dans la conclusion (3%) soit supérieur au rendement calculé en cumulant les rendements indiqués, étape après étape.

THPoxy-8 triméthyl-2,6,8 nonène-2 yne-4 ol-6 : 4a

A 2 g (25 mmoles) de méthyl-2 pentène-2 yne-4 2 (6.6 ml de solution à 30 % dans du pentane) dans 12 ml de THF sous argon à -10°C , on ajoute 20 mmoles de BuLi (12.5 ml, 1.6 M). Après 30 mn à température ambiante on refroidit à -78°C et on ajoute 3.6 g (18 mmoles) de diacétone alcool protégé 3 dans 5 ml de THF. Après 15 mn à -78°C on laisse remonter la température à 0°C et on verse sur une solution de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium et chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 5/5). On obtient, après distillation au tube à boules ($130^\circ\text{C}/0.1\text{ mmHg}$), 4.9 g de 4a (rendement: 97 %). Liquide incolore, MA calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 72,82 % C et 10,06 % H, trouvé: 72,71 % C et 9,98 % H ; IR (film liq) 3400 cm^{-1} . RMN (60 MHz/ CDCl_3) δ = 1.3 (s large, 3H), 1.4-1.8 (m, 14H), 3.2-4.2 (m, 2H), 4.9 (s large, 1H), 5.2 (m, 1H). SM 280 (M^+ 4,2 %), 162 (55 %), 123 (67%), 85 (100 %).

triméthyl-2,6,8 nonène-2 yne-4 diol-6,8 : 6a($\text{R}_3=\text{H}$)

A 2.8 g (10 mmoles) de 4a dans 60 ml de méthanol, on ajoute 250 mg (1 mmole) de PPTS. Après solubilisation du sel on laisse le tout une nuit à température ambiante. Puis on évapore le méthanol et chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 4/6). On obtient 1.76 g de diol 6a($\text{R}_3=\text{H}$) (rendement: 90 %). Liquide incolore, MA calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 73,43 % C et 10,27 % H, trouvé: 73,21 % C et 9,97 % H ; RMN (60 MHz/ CDCl_3) δ = 1.3 (s, 3H), 1.5 (s, 6H), 1.8 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 1.95 (s, 2H), 5.25 (m, 1H). IR (film liq.) 3300 cm^{-1} (large).

méthoxy-6 THPoxy-8 triméthyl-2,6,8 nonène-2 yne-4 : 5a($\text{R}_3=\text{Me}$)

2.80 g (10 mmoles) de 4a dans 5 ml de DMSO, sont ajoutés en une fois à 2.4 g (40 mmoles) de KOH en poudre dans 15 ml de DMSO, suivis immédiatement par 1.3 ml (20 mmoles) d'iode de méthyle. La réaction est légèrement exothermique (la température monte à 40°C). Après une heure on verse sur une solution sat. de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther et sèche sur MgSO_4 . On obtient, après chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 5/5) et distillation au tube à boules ($200^\circ\text{C}/1\text{ mmHg}$), 2.34 g de 5a($\text{R}_3=\text{Me}$) (rendement 80 %). Liquide incolore, MA calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$: 73,43 % C et 10,27 % H, trouvé: 73,20 % C et 10,12 % H ; RMN (60 MHz/ CDCl_3) δ = 1.35 et 1.4 (2s, 6H), 1.55 (s large, 6H), 1.8 et 1.9 (2s, 6H), 2.0 (s, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.35-4.2 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.25 (m, 1H).

méthoxy-6 triméthyl-2,6,8 nonène-2 yne-4 ol-8 : 6a($\text{R}_3=\text{Me}$)

626 mg (2.2 mmoles) de 5a dans 20 ml de méthanol et 55 mg de PPTS (0.1 eq.) sont laissés une nuit à température ambiante. Après évaporation du solvant, chromatographie sur silice (éluant hexane éther 5/5) et distillation au tube à boules ($140^\circ\text{C}/1\text{ mmHg}$), on obtient 393 mg de 6a($\text{R}_3=\text{Me}$) (rendement: 85 %). Liquide incolore, MA calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$: 74,24 % C et 10,54 % H, trouvé: 74,35 % C et 10,51 % H ; RMN (60 MHz/ CDCl_3) δ = 1.2, 1.4, 1.45, 1.8 et 1.85 (5s, 15H), 1.95(s, 2H), 3.35 (s, 3H), 5.25 (m, 1H). IR (film liq) 3450, 2210, 1175, 1075 cm^{-1} .

méthoxy-3 (méthyl-3 butène-2 vlidène)-2 triméthyl-3,5,5 tétrahydrofuranne : 7a(R₃-Me)

2.88g (1.37 mmoles) de 6a(R₃-Me) dans 5 ml de THF sous argon sont ajoutés rapidement à 3 eq. de t-BuOK (préparé avec 1.6 g de potassium dans du t-BuOH) dans 50 ml de DMSO. Immédiatement la couleur du milieu devient vert foncée. Après 5 mn, on verse sur une solution sat. de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 9/1) et distillation au tube à boules (110°C/0.1 mmHg), 2.37 g de 7a(R₃-Me) (rendement: 82 %). Liquide incolore, MA calc. pour C₁₃H₂₂O₂ : 74,24 % C et 10,54 % H, trouvé: 74,19 % C et 10,38 % H; SM (CPG) 210 (M⁺, 34 %), 179 (M⁺-OMe 17 %), 163 (40%), 139 (95 %), 43 (100 %). RMN (60 MHz/CDCl₃) δ = 1.3 (s, 3H), 1.4 (s, 6H), 1.75 (m, 6H), 1.95 (syst. AB, J=13Hz, Δν=27Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 5.1 (d, J=11Hz, 1H), 6.05 (dm, J=11Hz, 1H). IR (film liq) 1665, 1630, 1370, 1305, 1230, 1190, 1070, 950 cm⁻¹.

SEMoxv-6 THPOxy-8 triméthyl-2,6,8 nonène-2 vne-4 : 5a(R₃-SEM)

A 1.55 g (5.33 mmol) de 4a dans 5 ml de chlorure de méthylène à 0°C, on ajoute 2.86 g (4 eq) d'éthyl-diisopropylamine, suivis de 2.77 g (4 eq.) de chlorure de SEM. On laisse 24 heures à température ambiante, puis on verse sur une solution d'HCl diluée, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. Après évaporation du solvant et chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 7/3), on obtient 2.23 g de 5a(R₃-SEM) (rendement: 98 %). Liquide incolore, MA calc. pour C₂₄H₄₂O₄Si : 67,27 % C et 10,31 % H, trouvé : 67,49 % C et 10,05 % H ; RMN (60 MHz/CDCl₃) δ = 0 (s, 9H), 0.9 (tm, J=8Hz, 2H), 1.3 et 1.4 (2s, 6H), 1.6 (s large, 9H), 1.75 et 1.85 (2s 6H), 2.05 (s, 2H), 3.1-4.1 (m, 4H), 4.85 (s large, 1H), 5.0 (syst. AB, J=8Hz, Δν=14Hz, 2H), 5.25 (m, 1H). IR (film liq.) 2200, 1380, 1250, 1020 cm⁻¹.

hydroxy-8 SEMoxy-6 triméthyl-2,6,8 nonène-2 vne-4 : 6a(R₃-SEM)

1,9 g (4,6 mmol) de 5a dans 50 ml de méthanol et 300 mg (1,2 mmoles) de PPTS sont laissés 2 heures à température ambiante. Puis, on évapore le solvant et chromatographie sur silice (éluant: hex-éther 7/3) On obtient 1,44 g de 6a(R₃-SEM) (96 %). MA calc. pour C₁₈H₃₄O₃Si : 66,21 % C et 10,49 % H trouvé : 66,22 % C et 10,29 % H. RMN (60 MHz/CDCl₃) δ = 0 (s, 9H), 0.9 (t, J=8Hz, 2H), 1.25, 1.4, 1.55, 1.78, 1.86 (5s, 15H), 2 (s large 2H), 3.2-3.9 (m, 2H), 4.9 (syst. AB, J=7Hz, Δν=22Hz, 2H), 5.25 (m, 1H). IR (film liq) 3540, 2200, 1380, 1250, 1020 cm⁻¹.

(méthyl-3 butène-2 vlidène)-2 SEMoxy-3 triméthyl-3,5,5 tétrahydrofuranne 7a(R₃-SEM)

A 1.418 g (4.5 mmoles) de 6a(R₃-SEM) dans 22 ml de THF anh. sous argon, on ajoute 1.514 g (14.5 mmoles) de t-BuOK (Aldrich) dans 22 ml de DMSO à température ambiante. Après 5 mn, on verse sur de l'eau, neutralise, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. Après évaporation du solvant et chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 9/1), on obtient 824 mg de 7a(R₃-SEM) (rendement: 58 %). Liquide incolore, MA calc. pour C₁₈H₃₄O₃Si : 66,21 % C et 10,49 % H, trouvé: 66,33 % C et 10,54 % H. RMN (60 MHz/CDCl₃) δ = 0 (s, 9), 0.9 (t, 2, J=8), 1.3, 1.35, 1.45, 1.7 et 1.76 (5s, 15H), 2.15 (syst. AB, J=13Hz, Δν= 32Hz, 2H), 3.3-3.8 (m, 2H), 4.7 (syst. AB, J=7Hz, Δν= 15Hz, 2H), 5.15 (d, 1H, J=11Hz), 6.02 (dm, 1, J=11Hz). IR (film liq.) 1665 et 1630 cm⁻¹.

(méthyl-3 butène-2 vlidène)-2 triméthyl-3,5,5 tétrahydrofuranne ol-3 : 8a

500 mg (1.58 mmoles) d'éther de SEM 7a(R₃-SEM) dans 8 ml d'HMPT sont ajoutés à 2.5 eq. de fluorure de tétrabutylammonium (obtenu à partir de 4.2 ml d'une solution commerciale 1 M dont on a évaporé le solvant sous azote). Après 10 heures à 45°C, on dilue à l'éther, lave à l'eau et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice et distillation au tube à boules (100°C/0.1 mmHg), 225 mg de 8a qui cristallisent (rendement: 73 %) prismes incolores F : 42-44°C (AcOEt/hex), MA calc. pour C₁₂H₂₀O₂ : 73,46 % C, 10,20 % H, trouvé : 73,42 % C, 10,09 % H, SM m/e 196 (M⁺, 48 %), 178 (-H₂O, 46 %), 163 (96 %), 125 (100 %). RMN (60 MHz/CDCl₃) δ = 1.35 (s, 3H), 1.45 (s large, 6H), 1.7 et 1.78 (2s, 6H), 2.0 (d, 2H, J=6Hz), 5.2 (d, 1H, J=11Hz), 6.05 (dm, 1H, J=11Hz). IR (CHCl₃) 3580, 3415, 1665, 1625, 1445, 1370, 1380, 1305, 1175, 1070, 950 cm⁻¹.

MEM-bisabolangéone : 9a

A 124 mg (0.5 mmole) de bisabolangéone 1 dans 2 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 1.2 ml (12 eq) d'éthyl-diisopropylamine, suivis de 570 μl de chlorure de MEM. Après 48 heures à 30°C, on verse sur de l'eau, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 3/7), 142 mg de 9a (rendement: 84 %). Remarque : en C.C.M. le Rf de ce produit est très voisin de celui du produit de départ. Liquide incolore, MA calc. pour C₁₉H₃₀O₅ : 67,83 % C et 8,39 % H, trouvé 67,91 % C et 8,29 H. RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 1.62 (s, 3H), 1.73, 1.81 et 1.98 (3 s large, 9H), 2.65 (m, 2H), 2.74 (d, 1H, J=8,8Hz), 3.36 (s, 3H), 3.40-3.80 (m, 4H), 4.52 et 4.96 (2d, 2H, J=7.6Hz), 4.87 (m, 1H), 5.36 (d, 1H, J=11,2Hz), 5.98 (m, 1H), 6.12 (dm, 1H, J=11,2Hz). IR (CHCl₃) 1660, 1640, 1385, 1365, 1295, 1255 cm⁻¹.

SEM-bisabolangéone : 9b

A 248 mg (1 mmole) de bisabolangéone 1 dans 3 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 1.2 ml d'éthyl-diisopropylamine et 400 μl (5 eq) de chlorure de SEM. Après 48 heures à température ambiante, on verse sur de l'eau, extrait à l'éther, lave à l'HCl dilué et sèche sur MgSO₄. Après chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 5/5), on obtient 310 mg de 9b (rendement: 82 %). Aiguilles incolores F: 71-72 °C (hexane), MA calc. pour C₂₁H₃₄O₄Si, 66.62 % C et 9.05 % H, trouvé: 66.79 % C et 9.03 % H, RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.02 (s, 9H), 0.85 (tm, 2H, J=7Hz), 1.67 (s, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.81 (s large, 3H), 1.98 (d, 3H, J=1Hz), 2.64 (d large, 2H, J=7,5Hz), 2.74 (d, 1H, J=8,8Hz), 3.30-3.66 (m, 2H), 4.52 et 4.81 (2d, 2H, J=7,2Hz), 4.85 (q app. 1H, J=8,5Hz), 5.36 (d, 1H, J=11,2Hz), 5.99 (s large, 1H), 6.09 (dm, 1H, J=11,2Hz). IR (CHCl₃) 1660, 1640, 1250, 1020 cm⁻¹.

EE-bisabolangénone : 9c

A 50 mg (0.2 mmole) de bisabolangénone 1 dans 0.5 ml de chlorure de méthylène et 0.2 ml d'éthoxyéthylène sous argon à -35°C, on ajoute 3 µl d'une solution 1 M de bis(triméthylsilyl)sulfate (Aldrich). Après 10 mn, on ajoute 5 µl de pyridine, puis on évapore le solvant et on chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 4/6). On obtient 45 mg de 9c, mélange diastéréoisomérique (rendement: 70 %). Liquide incolore, MA calc. pour C₁₉H₂₈O₄ : 71,22 % C et 8,81 % H, trouvé 71,09 % C et 8,69 % H ; RMN (200 MHz/CDCl₃) δ= 1.05-1.20 (m, 6H), 1.58 et 1.60 (2s, 3H), 1.75 et 1.82 (2s larges, 6H), 1.97 et 1.99 (2s larges, 3H), 2.6-2.8 (m, 3H), 3.2-3.7 (m, 2H), 4.7-5.0 (m, 2H), 5.33 et 5.37 (2d, 1H, J=11,2Hz), 5.98 (m, 1H), 6.1 (dm, 1H, J=11,2Hz). IR (CHCl₃) 1660, 1640, 1385, 1290.

Déprotection de la EE-bisabolangénone

A 18 mg (0.056 mmole) de EE-bisabolangénone 9c dans 1 ml de méthanol, on ajoute 7 mg de PPTS. Après 2 h 30 à température ambiante, on ajoute 1 goutte de pyridine, évapore le solvant et chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 4/6). On obtient 4 mg de produit de départ, et 10 mg de bisabolangénone identique au produit naturel (CCM, RMN, IR, F: 143-145°C, rendement 92 % en tenant compte du produit de départ récupéré).

TES-bisabolangénone : 9d

A 248 mg (1 mmole) de bisabolangénone 1 dans 3 ml de DMF, on ajoute 0.5 g (7.5 eq) d'imidazole, suivi de 850 µl (5 eq) de chlorure de triéthylsilyle. Après une nuit à température ambiante, on verse sur de l'eau, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 6/4), 319 mg de 9d (rendement: 88 %). Aiguilles incolores (hexane) F: 53-54°C, α_D 80° (c=1,7/CHCl₃), MA calc. pour C₂₁H₃₄O₃Si : 69.61 % C et 9.39 % H, trouvé: 69.52 % C et 9.61 % H, RMN (200 MHz/CDCl₃) δ= 0,52 (qm, 6H, J=7.5Hz), 0,85 (tm, 9H, J=7.5Hz), 1,66 (s, 3H), 1,74 (d, 3H, J=0,7Hz), 1,81 et 1,96 (2 s larges, 6H), 2,65 (d, 1H, J=8,7H), 2,72 (m, 2H), 4,86 (q app., 1H, J=8,4Hz), 5,29 (d, 1H, J=11,1Hz), 5,97 (s large, 1H), 6,05 (dm, 1H, J=11,1Hz). IR (CHCl₃) 1660, 1640, 1110, 1005 cm⁻¹.

Déprotection de la TES-bisabolangénone

A 42 mg (0.12 mmole) de TES-bisabolangénone 9d, on ajoute 10 ml d'une solution 5 mM de HF dans de la pyridine 1/1 [Ce réactif est obtenu en nous inspirant des conditions de la littérature (20)]. On ajoute dans un récipient en polyéthylène sous argon 4,6 ml de réactif d'OLAH (HF/pyridine, Aldrich) à 13,3 ml de pyridine dans 10 ml de chlorure de méthylène à -78°C, puis on laisse remonter la température à 25°C. Ce produit est conservé à l'abri de l'humidité]. On réduit le volume de solvant de 1/3 par évaporation sous un courant d'argon et on laisse 4 jours à 30°C. Puis on verse sur de l'eau, extrait à l'éther, lave au nitrate cuivrique et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 6/4) 7 mg de produit de départ et 15 mg de bisabolangénone identique au produit naturel (RMN, IR, CCM, F, rendement 62 % en tenant compte du produit de départ).

acétoxy-bisabolangénone : 9e

A 1.1 mmoles de LDA, préparés avec 170 µl (1,2 mmoles) de diisopropylamine dans 2 ml de THF et 680 µl (1,1 mmoles) de BuLi à 0°C sous argon, on ajoute rapidement à -78°C, 248 mg (1 mmole) de bisabolangénone 1 et après 10 mn, 200 µl (2 eq) d'anhydride acétique. On laisse réagir 20 mn, puis on verse sur une solution sat. de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. Après chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 4/6), on obtient 180 mg de 9e (rend. 62%). Aiguilles incolores (AcOEt/hexane) F: 139-140°C, α_D : + 74°(c=1,6/CHCl₃) MA calc. pour C₁₇H₂₂O₄ : 70,31 % C et 7,64 % H, trouvé: 70,50 % C et 7,70 % H, SM (CPG): 290 (M⁺, 48 %), 230 (-OAc, 100 %), 149 (52 %), 148 (73 %), RMN (200 MHz/CDCl₃) δ= 1.77 et 1.81 (2s large, 6H), 1.86 et 1.96 (2s, 6H), 2.02 (s large, 3H), 2.60 (dm, 1H, J=8,2Hz), 2.68 (d, 1H, J=7,2Hz), 2.82 (d, 1H, J=8,4Hz), 4.89 (m, 1H, J= 8.3 et 7.2Hz), 5.76 (d, 1H, J=11,4Hz), 6.03 (m, 1H), 6.05 (dm, 1H, J=11,4Hz).

diméthyl-4.9 oxa-7 aza-8 bicyclo- [4.3.0] nonène-8 one-2 : 10a

A 8 g (88 mmoles) de chlorure d'acide acétylhydroxamique, dans 200 ml d'éther anhydre et 135 g (1.23 moles 14 eq) de méthyl-5 cyclohexénone, on ajoute en 4 heures à -10°C sous argon, 16 ml de triéthylamine dans 600 ml d'éther. Puis on laisse revenir lentement à température ambiante et on laisse reposer une nuit. Puis on filtre sur fritté, évapore l'éther et distille sous vide l'excès de cyclohexénone (on en recupère 111 g). Le résidu est cristallisé dans l'éther à -78°C et donne 7.50 g de solide. Les eaux mères, après chromatographie sur silice (éluant hexane-éther 2/8), donnent encore 1.42 g de solide. Soit au total 8.92 g de 10a (rendement 61 %). Solide incolore, F: 46,5-47,5°C, MA calc. pour C₉H₁₃NO₂ : 64.65 % C, 7.84 % H et 8.38 % N, trouvé 64.68 % C, 7.88 % H et 8,23 % N, SM (CPG) 167 (31 %), 124 (35 %), 123 (100 %), 97 (44 %), 84 (53 %) RMN (200 MHz/CDCl₃) δ= 1.04 (d, 3H, J=6,4Hz), 1.57 (ddd, 1H, J=15.2, 12.3 et 3.6Hz), 1.90 (ddd, 1H, J=16.6, 12.0 et 0.8Hz), 2.09 (d, 3H, J=0.9Hz), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.50 (dm, 1H, J=16.5Hz), 3.55 (dm, 1H, J=10.3Hz), 4.91 (ddd, 1H, J=9.93, 3.5 et 2.9Hz). IR (CHCl₃) 1705, 1435, 1385, 1230, 910cm⁻¹.

diméthyl-4.9 oxa-7 aza-8 bicyclo [4.3.0] nonène-8 ol-2 : 11a(ol-2 α) et 11b(ol-2 β)

A 11.94 g (71.5 mmoles) de 10a dans 120 ml de méthanol à 0°C, on ajoute par petites portions 752 mg de NaBH₄ sur une période de 20 mn. Après 90 mn, on neutralise avec de l'HCl dilué, évapore le méthanol, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. On obtient 12.08 g d'un mélange de stéréoisomères (rendement 100 %) qui cristallise partiellement. On sépare par filtration (après dilution à l'éther) 4.74 g de l'isomère solide 11a (rendement 40 %). Le filtrat donne après évaporation du solvant 7.34 g de liquide qui contient encore 5 % de 11a et 46 % de 11b que l'on sépare difficilement par chromatographie.

11a : prismes incolores, F: 46,5-47,5°C, MA calc. pour C₉H₁₅NO₂ : 63.88 % C, 8.93 % H et 8.28 % N, trouvé: 64.11 % C, 8.96 % H et 8,06 % N, SM (CPG): 169 (5 %), 84 (100 %). RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.99 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.14 (ddd, 1H, J=16.9, 12.4 et 2.6Hz), 1.31 (ddd, 1H, J=16.2, 11.8 et 4.4Hz), 1.87- 1.99 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.25 (dm, 1H, J=15Hz), 2.83 (dd, 1H, J=7.5 et 5.6Hz), 4.03 (m, 1H), 4.41 (ddd, 1, J=7.2, 4.4 et 2.0Hz). IR (CHCl₃) 3590, 3440, 1440, 1390, 1315, 1120, 950, 860 cm⁻¹.

11b liquide incolore, MA calc. (idem), trouvé 64.3 % C, 8.85 % H et 8,12 % N, RMN (200 MHz/CDCl₃) 0.99 (d, 3, J=6.5), 1.05-1.36 (m, 2), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.17 (s, 3), 2.19 (dm, 1, J=15.1), 2.46 (dd, 1, J=9.0 et 7.4), 3.59 (ddd, 1, J=13, 9.4 et 4.5), 4.43 (m, 1) IR (CHCl₃) 3670, 3600, 3400 (large), 1450, 1430, 1385, 1100, 910 cm⁻¹.

acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanediol-1.3 (cis) : 12a

A 4.55 g (26.6 mmoles) d'isoxazoline 11a en solution dans 250 ml d'eau, on ajoute 13 g (0.25 mole) de Nickel de Raney W2. Puis on ajoute goutte à goutte à 0°C, sur 30 mn, 50 ml d'HCl concentré. On laisse 4 heures sous agitation magnétique, puis on neutralise avec 45 ml de NaOH à 33 %, sature en NaCl, ajuste le pH à 7 avec une solution de bicarbonate de sodium, filtre par gravité et extrait en continu à l'éther pendant 24 heures. On obtient, après séchage sur MgSO₄, évaporation du solvant et distillation au tube à boules (140°C/0.05 mmHg) 4.47 de 12a (rend. 97 %). Liquide incolore, MA calc. pour C₉H₁₆O₃ : 62.77 % C et 9.36 % H, trouvé: 62.93 % C et 9,33 % H, SM (CPG) 172 (M⁺: 0.6 %), 154 (-H₂O: 4 %), 111 (31 %), 95 (36 %), 87 (37 %), 69 (31 %), 43 (100 %). RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.97 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.15 (td, 2H, J=13 et 2.5Hz), 2.00 (dm, 2H, J=13Hz), 2.18 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (t, 1H, J=2.5Hz), 4.50 (m, 2H). IR (CHCl₃) 3680, 3500, 1695, 1115, 107, 910 cm⁻¹.

acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanediol-1.3 (trans) : 12b

En traitant comme précédemment, 7.2 g (42.6 mmoles) d'un mélange d'isoxazolines 11a et b (8/75 %), en solution dans 400 ml d'eau en présence de 24 g de nickel de Raney, avec 80 ml d'HCl conc. à 0°C sous agitation magnétique sur 2 heures, on obtient après neutralisation (avec 70 ml de NaOH à 33 %), filtration et extraction à l'éther en continu 7.3 g d'un mélange d'isomères 12a et b (rendement global quantitatif). Ce mélange cristallise partiellement, on obtient par filtration 4.3 g de 12b. le résidu est chromatographié sur silice (éluant chloroforme-éthanol 95:5), ce qui permet de séparer aisément les deux isomères dont les Rf sont 0.64 pour 12a et 0.48 pour 12b en CCM (même éluant). 12b prismes incolores F : 74-75,5°C, MA calc. pour C₉H₁₆O₃ : 62.77 % C et 9.36 % H, trouvé: 62.79 % C et 9,43 % H, RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.96 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.04-1.19 (m, 2H), 1.80-2.03 (m, 3H), 2.32 (dd, 1H, J=10.2 et 2.5Hz), 4.20 (td, 1H, J=10.5 et 3.8Hz), 4.41 (dm, 1H, J=2.5Hz). IR (CHCl₃) 3690, 3605, 3440 (large), 1695, 1360, 1300, 1040, 1055 cm⁻¹.

acétyl-2 méthyl-5 TBDMSoxy-1 cyclohexanol-3 (1.3 trans) : 13

A 1.764 g (10.2 mmoles) de 12b dans 10 ml de DMF, on ajoute 1.88 g (12 mmoles) de chlorure de TBDMS et 1.63g (24 mmoles) d'imidazole. Après 15 heures à température ambiante, on verse sur de l'eau, extrait à l'éther, lave à l'HCl dilué, et sèche sur MgSO₄. On obtient, après évaporation du solvant, 2.89 g de 13 (rendement quantitatif). Liquide incolore, MA calc. pour C₁₅H₂₀O₂Si : 62,89 % C et 10,56 % H, trouvé: 63,11 % C et 10,64 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.01 et 0.05 (2s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.92 (d, 3H, J=6.5Hz), 0.87-1.14 (m, 2H), 1.72-2.20 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H, J=10.3 et 1.92Hz), 4.12-4.25 (m, 2H). IR (film liq.) 3400, 1685, 1660, 1250, 1100, 1055, 870, 830, 775 cm⁻¹.

méthyl-5 (hydroxy-2 méthyl-6 heptène-5 vne-3 yl)-2 TBDMSoxv-1 cyclohexanol-3 : 14

A 12,5 mmoles (2,45 ml d'une solution 5,1 M dans du pentane) de méthyl-2 pentène-2 yne-4 2, dans 10 ml de THF à -10°C sous argon, on ajoute 12,5 mmoles (7,8 ml, 1,6 M) de BuLi. Après 1 heure à 0°C, on refroidit à -78°C et on ajoute 1,42 g (5 mmoles) de 13 dans 2 ml de THF. On laisse 3 heures à -78°C, puis une nuit à -20°C. Puis on verse sur une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : hexane-éther 6/4), 1,70 g de 14 (rendement : 93 %). Aiguilles incolores F : 65-67°C (Hexane-éther). MA calc. pour C₂₁H₃₀O₂Si : 68,80 % C ; 10,45 % H, trouvé : 68,53 % C ; 10,78 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.16 et 0.19 (2s, 6H : Si(CH₃)₂) ; 0.91 (s, 9H : Si(CH₃)₃) ; 0.93 (d, J=7Hz, 3H : CH₃) ; 1.03-1.27 (m, 3H : 3 x CH) ; 1.56 (m, 1H) ; 1.59 et 1.81 (2d, J=1,2 Hz, 3H : CH₂) ; 1.89 (d, J=0,8 Hz, 3H : CH₃) ; 1.90-2.10 (m, 2H) ; 4.3 (m, 1H : CHOH) ; 4.57 (td, J=10,8 et 4,0 Hz, 1H : CHOTBDMS) ; 5.29 (m, 1H : -CH=). IR (CHCl₃) 3530, 3400, 2200, 1380, 1250, 1040, 835 cm⁻¹.

acétoxy-3 méthyl-5 (méthyl-6 hydroxy-2 heptène-5 vne-3 yl)-2 TBDMSOxy-1 cyclohexane (1,3 trans) : 15

1,537 g (42 mmoles) de diol 14 dans 20 ml de pyridine et 10 ml d'anhydride acétique, sont laissés 48 heures à 35°C. Puis on dilue à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'HCl dilué et sèche sur MgSO₄. On obtient après évaporation du solvant 1,710 g de 15. (rendement quantitatif). Remarque : l'acétate a quasiment le même Rf que le diol correspondant. Prismes incolores (Hex/éther) F : 70-71°C. MA calc. pour C₂₃H₄₀O₄Si : 67,60 % C ; 9,87 % H, trouvé : 67,87 % C ; 9,81 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.18 et 0.21 (2s, 6H : Si(CH₃)₂) ; 0.91 (s, 9H : SiC(CH₃)₃) ; 0.93 (d, J=6,5 Hz, 3H : CH₃) ; 1.02-1.44 (m, 2H : 2 x CH) ; 1.47 (d, J=1 Hz, 3H : CH₃) ; 1.64 (dd, J=10,4 et 2,4 Hz, 1H : Ha) ; 1.79-2.05 (m, 3H : 3 x CH) ; 1.80 et 1.90 (2d, J=1 Hz, 6H : 2 x CH₃) ; 1.99 (s, 3H : COCH₃) ; 4.57 (td, J=10,8 et 4,3 Hz, 1H : CHOTBMS) ; 5.28 (m, 1H : -CH-) ; 5.40 (m, 1H : CHOAc). IR (CHCl₃) : 3410, ; 2200, 1720, 1250, 1050, 1030, 830 cm⁻¹.

acétoxy-3 méthyl-5 (méthyl-6 SEMoxy-2 heptène-5 vne-3yl)-2 TBDMSOxy-1 cyclohexane (1,3 trans) : 16

A 1,60 g (3,93 mmoles) de 15 dans 2 ml de chlorure de méthylène sous argon, on ajoute 3 ml d'éthylidiodisopropylamine (4,5 eq) suivis de 2 ml de chlorure de SEM (3 eq). On laisse 3 jours à 35°C, puis on verse sur de l'eau, extrait à l'hexane, lave à l'HCl dilué et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : hexane-éther 9/1), 1,92 g de 16 (rendement : 93 %). Aiguilles incolores F : 50-52°C (hexane). MA calc. pour C₂₉H₅₀O₅Si₂ : 64,63 % C ; 10,10 % H, trouvé : 64,81 % C ; 10,24 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.00 (d, J=2,0 Hz, 9H : Si(CH₃)₃) ; 0.08 (d, J=1,8 Hz, 6H : Si(CH₃)₂) ; 0.86 (m, 14H : SiCH₃, SiC(CH₃)₃, CH) ; 0.92-1.20 (m, 2H : 2 x CH) ; 1.5-2.0 (m, 4H : 4 x CH) ; 1.55 ; 1.75 ; 1.84 et 1.98 (4s, 12H : 4 x CH₃) ; 3.4-3.8 (m, 2H : OCH₂) ; 4.20 (td, J=10,8 et 4,3 Hz, 1H : CHOTBMS) ; 4.75 et 5.12 (2d, J=7,0 Hz, 2H : OCH₂O) ; 5.27 (m, 1H : -CH-). IR (film liq.) : 1740, 1250, 1110, 835 cm⁻¹.

méthyl-5 (méthyl-6 SEMoxy-2 heptène-5 vne-3 yl)-2 TBDMSOxy-1 cyclohexanol-3 (1,3 trans) : 17

A 1,92 g (3,57 mmoles) de 16 dans 100 ml d'éther sous agitation magnétique, on ajoute par petites portions à 0°C, 160 mg (4 mmoles) de LiAlH₄. Après addition de l'hydrure, on laisse encore 30 mn à température ambiante, puis on détruit l'excès d'hydrure avec de l'acétate d'éthyle, suivi d'éthanol et d'une solution d'HCl diluée. Après extraction à l'éther, on sèche sur MgSO₄, et on obtient après évaporation du solvant 1,75 g de 17 (rendement quantitatif). Liquide incolore. MA calc. pour C₂₇H₅₂O₄Si₂ : 65,27 % C ; 10,55 % H, trouvé : 64,91 % C ; 10,24 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.01 (s, 9H : Si(CH₃)₃) ; 0.09 et 0.10 (2s, 6H : Si(CH₃)₂) ; 0.89 (s, 9H : SiC(CH₃)₃) ; 0.90 (d, J=6,4 Hz, 3H : CH₃) ; 0.98 (t, J=8,6 Hz, 2H : SiCH₂) ; 1.05-1.35 (m, 2H : 2 x CH) ; 1.48 (dd, J=10,2 et 1,98 Hz, 1H : H-C2) ; 1.78 (s, 3H : CH₃) ; 1.81 (d, J=1,2 Hz, 3H : CH₃) ; 1.89 (d, J=1 Hz, 3H : CH₃) ; 1.95-2.10 (m, 3H : 3 x CH) ; 3.54-3.78 (m, 2H : OCH₂) ; 4.39 (td, J=10,4 et 3,9 Hz, 1H : CHOTBMS) ; 4.83 (m, 1H : CHOH) ; 5.00 (s, 2H : OCH₂O) ; 5.30 (m, 1H : -CH-). IR (CHCl₃) : 3500, 2210, 1250, 1055, 1105, 840 cm⁻¹.

méthyl-5 (méthyl-6 SEMoxy-2 heptène-5 vne-4 yl)-2 TBDMSOxy-3 cyclohexanone-1 (2,3 trans) : 18

A 322 mg (0,65 mmole) de 17 dans 5 ml de chlorure de méthylène sous argon, on ajoute 375 mg de PDC, 1,34 g de tamis moléculaire 3 A en poudre (activé) et 70 l d'acide acétique. Après 45 mn à température ambiante, on filtre sur silice, puis on chromatographie (éluant : hexane-éther 9/1). On obtient 295 mg de 18 (rendement : 92 %). Liquide incolore. MA calc. pour C₂₇H₅₀O₄Si₂ : 65,53 % C ; 10,18 % H, trouvé : 65,81 % C ; 10,24 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) δ = 0.02 (s, 9H : Si(CH₃)₃) ; 0.06 (s, 6H : Si(CH₃)₂) ; 0.86 (s, 9H : SiC(CH₃)₃) ; 0.92 (m, 2H : SiCH₂) ; 1.09 (d, J=6,8 Hz, 3H : CH₃) ; 1.47 (dd, J=13,5 et 8,2 Hz, 1H : H-C6) ; 1.59 (s, 3H : CH₃) ; 1.81 (d, J=1 Hz, 3H : CH₃) ; 1.88 (d, J=0,6 Hz, 3H : CH₃) ; 2.13 (dd, J=13,8 et 5,5 Hz, 1H : H-C4) ; 2.32 (m, 2H : H-C5 et H-C6) ; 2.62 (m, J=1,4 Hz, 1H : H-C2) ; 2.77 (dd, J=13,9 et 6,5 Hz, 1H : H-C4) ; 3.44-3.81 (m, 2H : OCH₂) ; 4.64 (m, 1H : H-C3) ; 4.79 et 5.13 (2d, J=7,3 Hz, 2H : OCH₂O) ; 5.28 (m, 1H : -CH-). IR (CHCl₃) : 2220, 1705, 1260, 1055 cm⁻¹.

TBDMSOxy-4 SEMoxy-3 (±) dihydrobisabolangéol (3a, 4b, 6b) : 19 et produit de déshydratation : 20

A 1,20 g (2,45 mmoles) de 17 dans 30 ml de THF sous argon à -20°C, on ajoute 5 ml (1,2 eq) d'une solution 0,6 M de diméthyl-potassium. La solution devient immédiatement rouge sombre, après 15 mn on verse sur une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. Après chromatographie sur silice (éluant : hexane-éther 95/5), on obtient 792 mg de 19 (rend. 66 %) et 121 mg de 20 (14 %).

19 : liquide incolore. MA calc. pour C₂₇H₅₀O₄Si₂ : 65,27 % C ; 10,55 % H, trouvé : 65,31 % C ; 10,44 % H. IR (film liq.) : 1670, 1635, 1250, 1020, 835 cm⁻¹. RMN (200 MHz/CDCl₃) : 0.03 (s, 9H : Si(CH₃)₃) ; 0.07 (s, 6H : Si(CH₃)₂) ; 0.88 (s, 9H : SiC(CH₃)₃) ; 0.93 (m, 2H : SiCH₂) ; 1.03 (d, J=6,5 Hz, 3H : CH₃) ; 1.10 (m, 2H) ; 1.52 ; 1.72 et 1.78 (3s, 9H : 3 x CH₃) ; 1.90 (m, 3H : 3 x CH) ; 2.07 (dd, J=8 et 5 Hz, 1H : H-C9) ; 3.64 (td, J=8 et 1 Hz, 2H : OCH₂) ; 4.20 et 4.55 (2m, 2H : H-C8, H-C4) ; 4.68 et 4.82 (2d, J=7,5 Hz, 2H : OCH₂O) ; 5.29 (d, J=11,2 Hz, 1H : -CH-) 6.23 (dm, J=11,2 Hz, 1H : -CH-).

20 liquide jaune. MA calc. pour C₂₇H₄₆O₄Si₂ : 72,36 % C ; 10,41 % H, trouvé : 72,45 % C ; 10,45 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) : -0.04 et -0.01 (2s, 6H : Si(CH₃)₂) ; 0.86 (s, 9H : SiC(CH₃)₃) ; 0.96 (d, J=6,3 Hz, 3H : CH₃) ; 1.0-1.3 (m, 2H) ; 1.81 et 1.96 (2s larges, 6H : 2 x CH₃) ; 1.7-2.05 (m, 3H) ; 2.1 (dd, J=10 et 3 Hz, 1H : H-C9) ; 3.63 (ddd, J=14,5 ; 10,5 et 4,5 Hz, 1H : H-C4) ; 4.19 (m, J=3 Hz, 1H : H-C8) ; 4.62 et 4.76 (2d, J=2 Hz, 2H : =CH₂) ; 5.25 et 5.53 (2m, 2H : 2 x -CH-). IR (CHCl₃) max : 1620, 1330, 1255, 1110, 1060, 1030 cm⁻¹.

(±) dihydrobisabolangéol (3a, 4b, 6b) : 21

A 1,00 g (2 mmoles) de 19, on ajoute 16 ml (16 mmoles) d'une solution 1 M de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF. On concentre cette solution par évaporation sous un courant d'argon, de sorte à avoir une concentration en réactif environ 2 M. Après 1 semaine à 35°C, on dilue à l'éther, lave à l'eau et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : hexane-éther 3/7), 92 mg de SEM-3 dihydrobisabolangéol (11 %) et 419 mg de 21 (rend. 83 %). Aiguilles incolores F : 60-61°C (AcOEt/Hex). MA calc. pour C₁₅H₂₄O₂ : 71,39 % C ; 9,59 % H, trouvé : 71,64 % C ; 9,71 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) : 0.97 (d, J=6,5 Hz, 3H : CH₃) ; 1.08-1.34 (m, 2H : H-C5, H-C7) ; 1.53 (s, 3H : CH₃) ; 1.73 et 1.79 (2 s larges, 6H : 2 x CH₃) ; 1.70-1.90 (m, 2H : H-C9 et H-C6) ; 1.87-2.15 (2dm, 2H : H-C5, H-C7) ; 3.78 (ddd, J=12,5 ; 9,5 et 4,2 Hz, 1H : H-C4) ; 4.39 (m, 1H : H-C8) ; 5.32 (d, J=11,2 Hz, 1H : -CH=) ; 6.01 (dm, J=11,2 Hz, 1H : -CH=). IR (KBr) : 3400, 1670, 1630, 1295, 1250, 1095, 1030 cm⁻¹.

acétoxy-4 (±) dihydrobisabolangéol : 22

430 mg (1,7 mmoles) de (±) dihydrobisabolangéol 21 dans 7 ml de pyridine et 3,5 ml d'anhydride acétique, sont laissés 1 nuit à 30°C. Puis on verse sur de l'eau, extrait à l'éther, lave à l'HCl dilué, puis au bicarbonate de sodium et sèche sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, on obtient directement par cristallisation dans l'hexane 343 mg de 22. Les eaux mères donnent après chromatographie sur silice (éluant hex-éther 4/6) encore 81 mg de produit, soit au total 424 mg (rend. 85 %). Prismes inc. (hexane) F : 115-116°C. MA calc. pour C₁₇H₂₆O₄ : 69,36 % C ; 8,90 % H, trouvé : 69,41 % C ; 8,96 % H. IR (KBr) 3435, 1720, 1670, 1630, 1375, 1300, 1260, 1175, 1025, 980 cm⁻¹. RMN (200 MHz/CDCl₃) : 0.96 (d, J=6.5 Hz, 3H : CH₃) ; 1.04 (t app., J= 12 Hz, 1H : H-C5) ; 1.20 (ddd, J= 15, 12.2 et 3.5 Hz, 1H : H-C7) ; 1.47 (s, 3H : CH₃) ; 1.72 et 1.79 (2s large, 6H : 2 x CH₃) ; 1.80-1.90 (m, 2H : H-C5, H-C7) ; 1.95 (dd, J=9.5 et 4.5 Hz, 1H : H-C9) ; 2.04 (s, 3H : COCH₃) ; 2.06-2.18 (m, 1H : H-C6) ; 4.46 (m, 1H : H-C8) ; 4.94 (ddd, J=11.5, 9.5 et 4.5 Hz, 1H : H-C4) ; 5.35 (d, J= 11.3 Hz, 1H : -CH=) ; 6.01 (dm, J= 11.3 Hz, -CH=).

acétoxy-4 TESoxy-3 (±) dihydrobisabolangéol : 23

A 290 mg (1 mmole) de 22 dans 3 ml de DMF, on ajoute 390 mg (7,5 eq) d'imidazole et 630 µl (5 eq) de chlorotriéthylsilane. Après 6 jours à 30°C, on verse sur de l'eau, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : hexane éther 6/4), 403 mg de 23 (rendement quantitatif). Aiguilles inc. (hexane) F : 114-115°C. MA calc. pour C₂₃H₄₀O₄Si : 67,60 % C ; 9,87 % H, trouvé : 67,85 % C ; 9,94 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) : 0.66 (q, J= 7.4 Hz, 6H : Si(CH₂CH₃)₃) ; 0.81-0.91 (m, 12H : Si(CH₂CH₃)₃, CH₃) ; 0.95-0.99 (m, 2H) ; 1.54 (s, 3H : CH₃) ; 1.70 et 1.78 (2s larges, 6H : 2 x CH₃) ; 1.97 (dd, J=8.3 et 5 Hz, 1H : H-C9) ; 2.02 (s, 3H : COCH₃) ; 2.11 (m, 1H) ; 4.48 (m, 1H : H-C8) ; 4.98 (m, 1H : H-C4) ; 5.26 (d, J=11.4 Hz, 1H : -CH=) ; 6.00 (dm, J=11.4 Hz, 1H : -CH=). IR (KBr) : 1725, 1670, 1630, 1250, 1175, 1005 cm⁻¹.

éther de TES-3 du (±)-dihydrobisabolangéol : 24

A 83 mg (0,2 mmole) de 23 dans 2 ml de toluène à 0°C, on ajoute 2 ml (3 eq) de DIBAL (solution 0,3 M dans du toluène). Après 5 mn, on détruit l'excès d'hydrure avec de l'acétate d'éthyle, puis on verse sur une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. On obtient, après évaporation du solvant, 73 mg de 24 (rendement quantitatif). Liquide incolore. MA calc. pour C₂₁H₃₈O₂Si : 68,80 % C ; 10,45 % H, trouvé : 68,81 % C ; 10,34 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) : 0.74 (qm, J= 7 Hz, 6H : Si(CH₂CH₃)₃) ; 0.78-1.08 (m, 12H : Si(CH₂CH₃)₃, CH₃) ; 1.15-1.23 (m, 2H) ; 1.57 (s, 3H : CH₃) ; 1.73 et 1.79 (2s larges, 6H : 2 x CH₃) ; 1.88-2.13 (m, 2H) ; 3.81 (m, 1H : H-C4) ; 4.37 (m, 1H : H-C8) ; 5.29 (d, J=11.3 Hz, 1H : -CH=) ; 6.02 (dm, J= 11.3 Hz, 1H : -CH=). IR (CHCl₃) : 3530, 1670, 1630, 1185, 1100, 980 cm⁻¹.

(±)-TES-dihydrobisabolangéolone : 25

A 35,5 mg (0,28 mmole, 1,3 eq) de chlorure d'oxalyle (572 µl) d'une solution 0,5 M dans du chlorure de méthylène, on ajoute à -60°C sous argon 0,55 mmole (2,5 eq) de DMSO (550 µl d'une solution 1 M dans du chlorure de méthylène). Puis après 10 mn, on ajoute 80 mg (0,22 mmole, 1 eq) de 24 dans 600 µl de chlorure de méthylène. Après 15 mn, on ajoute 192 µl d'éthyl-diisopropylamine (5 eq) et on laisse remonter la température à 25°C en 10 mn. Puis on ajoute de l'eau, extrait à l'éther, lave à l'HCl dilué et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : hexane-éther 95/5), 60 mg de 25 (rendement 75 %, ainsi que 9 mg de produit de départ). Prismes inc. (hex) F : 65-66°C. MA calc. pour C₂₁H₃₆O₃Si : 69,18 % C ; 9,95 % H, trouvé : 69,47 % C ; 10,06 % H. IR : 1695, 1665, 1630, 1230, 1000 cm⁻¹. RMN (200 MHz/CDCl₃) : 0.60 (qm, J= 8 Hz, 6H : Si(CH₂CH₃)₃) ; 0.90 (t, J=8 Hz, 9H : Si(CH₂CH₃)₃) ; 0.97 (d, J=7.3 Hz, 3H : CH₃) ; 1.57, 1.73 et 1.81 (3s, 9H : 3 x CH₃) ; 2.0, 2.15 et 2.4 (3m, 4H : H-C7, H-C5, H-C6) ; 2.54 (dd, J= 16.3 et 5.4 Hz, 1H : H-C5) ; 2.71 (d, J=8.7 Hz, 1H : H-C9) ; 4.73 (ddd, J=9.0 ; 8.6 et 6.0 Hz, 1H : H-C8) ; 5.28 (d, J=11.1 Hz, 1H : -CH=) ; 6.04 (dm, J=11.1 Hz, 1H : -CH=).

phénylséiényl-5 TESoxy-3 (±)-dihydrobisabolangénone : 26a.b

43 mg (0,12 mmole) de 25 dans 400 µl de THF sont ajoutés en une fois à 1,5 eq de LDA à -78°C sous argon. (préparés avec 33 µl de diisopropylamine et 147 µl de BuLi 1,2 M dans 300 µl de THF à 0°C). On laisse une nuit à -20°C, puis on ajoute à -78°C, 2 eq de chlorure de phénylséiényle (390 µl d'une solution 0,6 M dans du THF). Après 30 mn, on ajoute 1,5 eq d'acide acétique (170 µl d'une solution 1 M dans du THF). On laisse revenir la température à 0°C, ajoute de l'eau, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : hexane-éther 8/2), 19 mg de 26a et 20 mg de 26b (31 et 32 % de rendement, il s'agit de 2 diastéréoisomères).

26a gel jaune pâle. MA calc. pour C₂₇H₄₀O₃SeSi : 62,41 % C ; 7,76 % H, trouvé : 62,71 % C ; 7,87 % H. RMN (200 MHz/CDCl₃) : 0.59 (qm, J=7.8Hz, 6H: Si(CH₂CH₃)₃) 0.89 (t, J= 7.5Hz, 9H : Si(CH₂CH₃)₃) ; 1.06 (d, J= 6.8 Hz, 3H : CH₃) ; 1.57, 1.73 et 1.81 (3s, 9H : 3 x CH₃) ; 2.12-2.25 (m, 3H : H-C6, H₂-C7) ; 2.90 (d, J= 8.75Hz : H-C9) ; 4.49 (d, J=4.4Hz : H-C5) ; 4.78 (m : H-C8) ; 5.28 (d, J=11.1Hz : -CH=) ; 6.01 (dm, J= 11.1 Hz, : -CH=) ; 7.30 et 7.57 (2m, 5H : aromatiques). IR (CHCl₃) : 1695, 1630, 1230, 1150, 1085, 1000 cm⁻¹.

RMN (200 MHz/CDCl₃) de 26b : 0.75 (m, 6H : Si(CH₂CH₃)₃) ; 0.95 (t, J=8Hz, 9H : Si(CH₂CH₃)₃) ; 1.08 (d, J=7.0Hz, 3H : CH₃) ; 1.67, 1.75 et 1.82 (3s, 9H : 3 x CH₃) ; 2.40-2.84 (m, 3H : H-C6, H₂-C7) ; 2.91 (d, J= 9.4Hz, 1H : H-C9) ; 3.42 (d, J= 6.2 Hz, 1H : H-C5) ; 4.65 (m, 1H : H-C8) ; 5.35 (d, J=11.1 Hz, 1H : -CH=) ; 6.05 (dm, J=11.1 Hz, 1H : -CH=) ; 7.29 et 7.66 (2m, 5H : ar).

(±)-TES-bisabolangénone : 27

A 20 mg (0,038 mmole) de 26b dans 4 ml de méthanol, on ajoute 20 mg (5 eq) de 2,6-lutidine, suivis de 24 mg (3 eq) de NaIO₄ dans 400 µl d'eau. Après 45 mn d'agitation magnétique à température ambiante, on verse sur de l'eau, extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : hexane-éther 7/3), 5 mg de 27 (rendement : 38 %).

De même, à 40 mg (0,076 mmole) de 26a dans 2 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 50 µl de pyridine, puis 200 µl d'H₂O₂ à 30 %. Après 30 mn à température ambiante, on observe en CCM une tache, Rf : 0,6 (CHCl₃/EtOH à 15 %), qui doit correspondre au sélénoxyde. On ajoute de l'eau, 3 gouttes de sulfure de diisopropyle (pour détruire l'excès de H₂O₂), extrait à l'éther, lave au nitrate cuivrique et sèche sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, on observe en CCM, plusieurs taches dont 2 qui correspondent aux 2 isomères du produit de départ 26a et 26b, une qui correspond à 27 et plusieurs produits mineurs. On obtient, après chromatographie sur silice, 6 mg de 26 et 5 mg de 27 (rendement : 15 %). Aiguilles incolores. SM (CPG) : 362 (M⁺, 21 %) ; 333 (27 %) ; 225 (100 %). RMN (200 MHz/CDCl₃) : 0.55 (qm, J=7.8 Hz, 6H : Si(CH₂CH₃)₃) ; 0.86 (m, 9H : Si(CH₂CH₃)₃) ; 1.67 (s, 3H : CH₃) ; 1.74, 1.82 et 1.96 (3 s larges, 9H : 3 x CH₃) ; 2.66 (d, J=8.7 Hz, 1H : H-C9) ; 2.72 (m, 2H : H₂-C7) ; 4.87 (q app., J= 8.3Hz, 1H : H-C8) ; 5.30 (d, J=11.1 Hz, 1H : -CH=) ; 5.98 (m, 1H : H-C5) ; 6.05 (dm, J=11.1 Hz, 1H : -CH=). IR (CHCl₃) : 1660, 1640, 1385, 1140, 1110, 1005 cm⁻¹.

(±)-bisabolangénone : 28

A 4 mg de 27 dans un tube en polypropylène, on ajoute 2 ml de solution de HF/pyridine, que l'on concentre à 1 ml sous un courant d'argon. Après 36 heures à 30°C on verse sur de l'eau, extrait à l'éther, lave au nitrate cuivrique et sèche sur MgSO₄. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : hexane-éther 7/3), 1 mg de produit de départ et 1,25 mg de (±)-bisabolangénone 28 (rendement : 40 %).

Ce produit de synthèse a le même Rf en CCM que le produit naturel et donne la même teinte bleue après révélation. UV, RMN, IR et SM sont identiques (9). Le point de fusion a été pris au microscope à platine chauffante (Reichert), il est de 130-132°C (ether-hexane).

RMN (200 MHz/CDCl₃) : 1.62 (s, 3H : CH₃) ; 1.73, 1.79 et 2.02 (3s larges, 9H : 3 x CH₃) ; 2.65 (d, J=6.6 Hz, 1H : H-C9) ; 2.74 (m, 2H : H₂-C7) ; 4.87 (q app., J= 6.5Hz : H-C8) ; 5.37 (d, J= 11.3Hz : -CH=) ; 6.01 (m, 2H : H-C5 et -CH=).

Références et notes :

- (1) Riss, B.; Muckensturm, B. *Tetrahedron Letters* 1986, 27, 4979.
- (2) Kadzai, Y.I.; Sokolova, V.E. *Farmakol. i. Toksikol* 1960, 23, 37. *Chem. Abstr.* 1961, 55, 2920.
- (3) Novotny, L.; Samek, Z.; Sorm, F. *Tetrahedron Letters* 1966, 30, 3541.
- (4) Hata, K.; Kozowa, M.; Baba, K.; Konoshima, M.; Chi, H.J. *Tetrahedron Letters* 1970, 4379.
- (5) Chi, H.J. *J. Pharm. Soc. Korea* 1975, 19, 115.
- (6) Stahl, E.; Herting, D. *Phytochem.* 1976, 999.
- (7) Muckensturm, B.; Duplay, D.; Robert, P.C.; Simonis, M-T.; Kienlen, J-C. *Biochem. Syst. Ecol.* 1981, 9, 289.
- (8) Navrot, J.; Harmatha, J.; Novotny, L. *Biochem. Syst. Ecol.* 1984, 12, 99.
- (9) Muckensturm, B.; Pflieger, D. *J. Chem. Research* 1986, 376.
- (10) a) Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Compt. rend. Acad. Sci.* 1950, 230, 1872. b) Jones, E.R.H.; Stephenson, J.S. *J. Chem. Soc.* 1959, 2197. c) Jones J.B. *J. Chem. Soc.* 1963, 5759. d) Cambie, R.C.; Hirschberg, A.; Jones, E.R.H.; Lowe, G. *J. Chem. Soc.* 1963, 4120. e) Jones, E.R.H.; Stephenson, J.S.; Turner, W.B.; Whiting, M.C. *J. Chem. Soc.* 1963, 2048. f) Jones, E.R.H.; Lowe, G.; Shannon, P.V.R. *J. Chem. Soc.(C)* 1966, 139. g) Bentley, R.; Jones, E.R.H.; Thaller V. *J. Chem. Soc.(C)* 1969, 1096. h) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, *Tetrahedron Letters* 1983, 1187.
- (11) Nash, B.W.; Thomas, D.A.; Warburton, W.K.; Williams, D. *J. Chem. Soc.*, 1965, 2983.
- (12) Bellassoued, M.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* 1975, 93, 9.
- (13) Hays, J.T.; Hager, G.F.; Engelmann, H.M.; Spurlin, H.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 5369.
- (14) Coblentz, M.; Roger, J.; Dreux, F. *Bull. Soc. Chim. (France)* 1963, 1279.
- (15) Akhrem, A.A.; Lakhvich, F.A.; Khripach, V.A.; Klebanovitch, I.B. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* 1974, 216, 1045. *Chem. Abstr.* 81, 91096x.
- (16) Wieland, H. *Chem. Ber.* 1907, 40, 1666.
- (17) Mousseron, M.; Jacquier, R.; Fontaine, A.; Zagdoun, R. *Bull. Soc. Chim. (France)* 1954, 1246.
- (18) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* 1987, 34, 1651.
- (19) Pour d'autres synthèses de produits naturels passant par des isoxazolines, voir : a) Curran, D.P.; Jacobs, P.B., Elliott, R.L.; Kim, B.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5280. b) Jäger, V.; Schohe, R. *Tetrahedron* 1984, 40, 2199. c) Kozikowski, A.P.; Li, C.S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3541. et références citées.
- (20) Alvernhe, G.M.; Ennakoua, C.M.; Lacombe, S.M.; Laurent, A.J. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4938.