

SYNTHESE TOTALE DU (\pm) HIRSUTENE

J. Cossy*, D. Belotti, J.P. Pete

Laboratoire des Réarrangements Thermiques et Photochimique, Associé au CNRS,
Université de Reims Champagne-Ardenne, 5 062 Reims Cédex, France

(Received in Belgium 19 December 1989)

Abstract : The photochemical reduction of δ,ϵ -unsaturated ketones allows a short synthesis of (\pm) hirsutene.

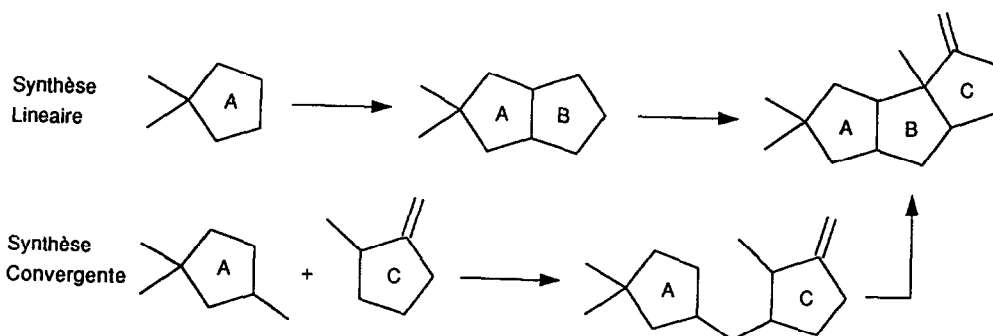
Résumé : La réduction photochimique de cétones δ,ϵ -insaturées permet d'obtenir une synthèse courte du (\pm) hirsutène.

Les sesquiterpènes possédant un squelette de type hirsutène constituent la famille la plus importante des triquinanes linéaires¹. Le composé parent de la famille des hirsutanes, l'hirsutène², est considéré comme le précurseur biogénétique de dérivés plus oxygénés tels que la corioline³ et l'acide hirsutique⁴ connus pour leur activité antibiotique et antitumorale¹.

De par la classe de composés naturels qu'il représente, l'hirsutène a fait l'objet de nombreuses synthèses totales.

La construction des trois cycles A, B, C de l'hirsutène à l'aide de méthodes de cyclopentannélation a été réalisée selon des voies fort variées : soit cycle par cycle (synthèses linéaires)⁵, soit par formation du cycle B à partir des cycles A et C reliés entre eux (synthèses convergentes)⁶ (Schéma 1).

Schéma 1

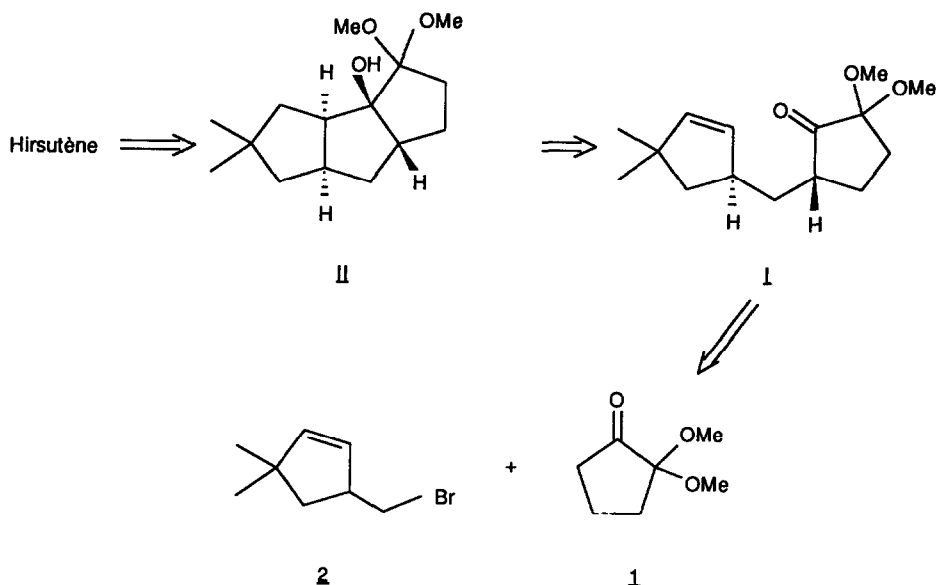


L'extension de petits cycles ou la contraction de cycles plus grands ont également permis l'accès aux systèmes cyclopentaniques de l'hirsutène⁷. Des réarrangements cationiques⁸, anioniques⁹, thermiques¹⁰, photochimiques¹¹ de systèmes polycycliques variés ont également été utilisés comme étapes clés dans la synthèse totale de l'hirsutène.

Parmi les nombreuses méthodes utilisées, il a été montré récemment que les réactions de cyclisation radicalaire permettent d'obtenir l'hirsutène efficacement¹²⁻¹³. Nous avons cherché, pour notre part, à mettre à profit la réaction de cyclisation photoréductrice de cétones δ,ϵ -insaturées¹⁴ dans une synthèse courte du (\pm) hirsutène.

Un premier schéma de synthèse convergent envisagé fait intervenir une construction de type $A+C \rightarrow AC \rightarrow ABC$ (Schéma 2). L'étape clé de cette synthèse permettrait d'obtenir le composé tricyclique II par réaction de cyclisation radicalaire photoréductrice de la cétone δ,ϵ -éthylénique bicyclique I. La molécule I proviendrait, quant à elle, de l'alkylation de la diméthoxy-2,2 cyclopentanone 1 par le bromure homoallylique 2.

Schéma 2



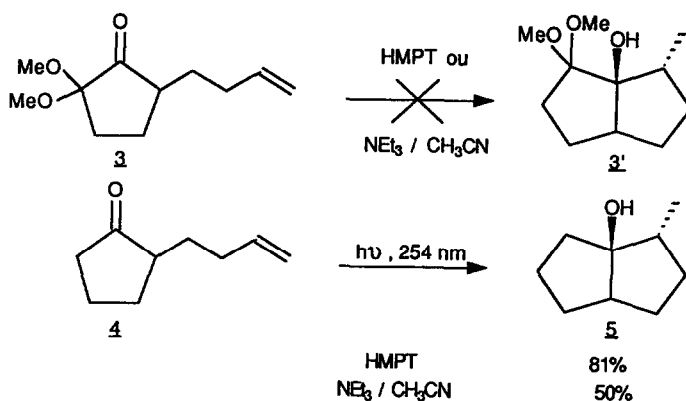
Le succès de cette synthèse convergente de l'hirsutène nécessite d'une part, que la réaction d'alkylation de 1 puisse être effectuée de manière très stéréosélective et avec de bons rendements et d'autre part, que la réaction de cyclisation photoréductrice d'un céto-cétal éthylénique soit efficace.

Afin de mettre au point les conditions d'alkylation de l' α -cétocétal 1 par un halogénure homoallylique et de tester le comportement photochimique d'une cétone δ,ϵ -éthylénique α' -cétalisée, nous avons préparé la molécule 3 (Schéma 3) plus simple que la molécule 1 et susceptible de se comporter de la même façon dans les conditions photoréductrices, les problèmes de stéréosélectivité étant mis à part.

Dans les meilleures conditions, l'alkylation de la diméthoxy-2,2 cyclopentanone 1^{15,29} a pu être effectuée avec un rendement de 24%, lorsque l'énolate de 1 est formé à l'aide du *t*-butylate de potassium et que celui-ci est piégé par l'iodo-4 butène-1. Quant à l'irradiation de 3 à 254 nm dans le HMPT pur ou dans l'acétonitrile en présence de 5 équivalents de triéthylamine, elle ne permet pas d'obtenir le produit de cyclisation photoréductrice 3'. Par contre, la cétone δ,ϵ -éthylénique 4

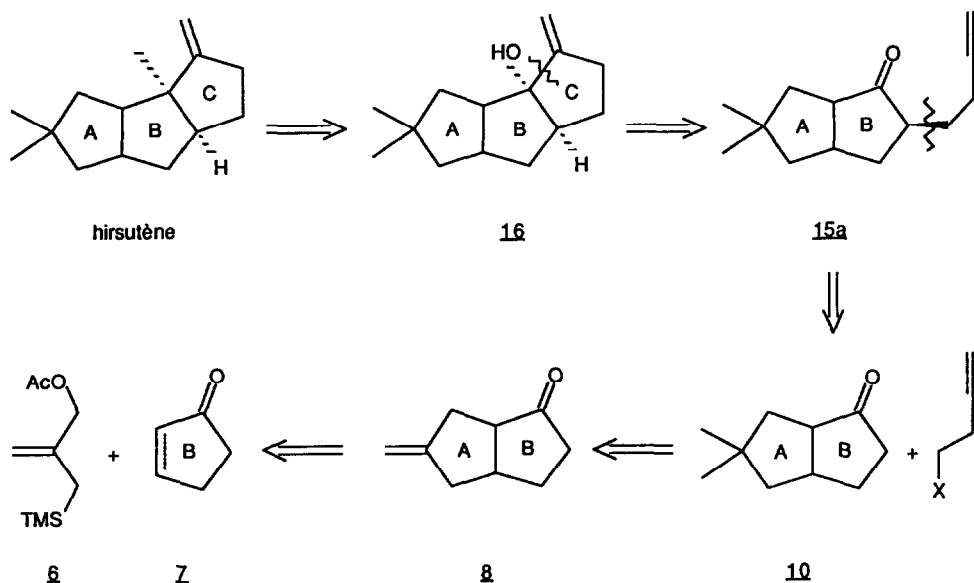
irradiée en présence de donneurs d'électrons tels que le HMPT ou la triéthylamine, mène au produit de cyclisation⁵ avec de bons rendements¹⁴ (Schéma 3).

Schéma 3



La présence de la fonction cétal sur la molécule **3** semble responsable de l'absence de photoréduction cyclisante. Les groupements méthoxy en α du carbonyle pourraient intervenir soit en désactivant la fonction cétone vis à vis du transfert monoélectronique, soit en empêchant l'approche du photoréducteur par leur encombrement stérique. D'autre part, la présence d'un groupe méthoxy en α d'un carbonyle permet une réaction très rapide et réversible d'arrachement d'un hydrogène γ sur ce groupe par le carbonyle excité (Norrish type II). La présence d'une fonction cétal en α du carbonyle excité rend également favorable un processus de Norrish type I avec formation réversible d'un biradical¹⁶. La présence d'une fonction en α du carbonyle est cependant nécessaire pour permettre, le moment venu, l'introduction du groupe méthylène de l'hirsutène. L'absence de photocyclisation réductrice du cétocétal **3** et les progrès d'une autre approche synthétique décrite dans le schéma 4 nous ont conduit à abandonner la préparation de **1** et l'étude de sa photoréduction. Dans cette nouvelle approche, la construction du (±) hirsutène envisagée est du type B \rightarrow AB \rightarrow ABC.

Schéma 4



La formation du cycle C peut être envisagée par cyclisation photoréductrice de la cétone acétylénique 15a en alcool allylique 16. L'obtention de l'hirsutène à partir de 16 nécessiterait le remplacement régio et stéréospécifique de la fonction hydroxyle par un groupement méthyle. De plus, pour obtenir la stéréochimie cis-anti-cis du composé 16 précurseur de l'hirsutène, il est nécessaire que dans la molécule 15a, la chaîne butyne-3 yle occupe une position exo. 15a devrait pouvoir être obtenu par alkylation stéréosélective de la cétone bicyclique 10.

La synthèse de la cétone 10 a été effectuée en deux étapes à partir de la cétone bicyclique 8¹⁷. La première étape consiste en une cyclopropanation du méthylène exo. Les étapes de protection et de déprotection de la fonction cétone nécessaire dans la réaction de Simmons-Smith¹⁸ ont pu être évitées lorsque l'on traite la cétone 8 par une solution de diazométhane dans l'éther à 0°C en présence d'une quantité catalytique de diacétate de palladium¹⁹. Dans ces conditions, le méthylène exo de 8 est transformé sélectivement en cyclopropane pour donner le composé 9 avec un rendement quantitatif. La seconde étape consiste en une hydrogénation du cyclopropane de 9 en groupe gem-diméthyle. Cette réaction effectuée sous atmosphère d'hydrogène (1 atm.) en présence d'une quantité catalytique de dioxyde de platine et d'un équivalent d'acétate de sodium dans l'acide acétique²⁰ permet d'obtenir la cétone diméthylée 10 (rdt = 82%) et d'alcool diméthylé 11 (8%) qui peut être réoxydé en 10 quantitativement à l'aide de chlorochromate de pyridinium (PCC) dans le chlorure de méthylène. L'alkylation de 10 doit à la fois être régio et stéréosélective. L'énolisation de bicyclo [3.3.0] octanones-2 en milieu basique, dans des conditions cinétiques ou thermodynamiques fournit uniquement l'énolate du côté le moins substitué²¹. L'alkylation directe de la cétone 10 par l'iodo-4 butyne-1 dans le DME en présence de diisopropylamidure de lithium permet d'obtenir les composés 15a et 15b avec un rendement de 10% (15a/15b = 2.5/1). Ces problèmes d'alkylation viennent en fait de la décomposition en milieu basique de l'iodo-4 butyne-1. En effet, il a déjà été observé lors de tentatives d'alkylation de cétones par des halogénures homopropargyliques que la réaction principale est la déshydrohalogénéation de l'alkylant par l'énolate de la cétone²². De tels halogénures non activés sont sûrement plus sensibles au caractère basique de l'énolate qu'à son caractère nucléophile. Vu le faible rendement obtenu en produits 15 par cette méthode d'alkylation, nous nous sommes orientés vers une voie d'alkylation formelle en 4 étapes, permettant d'accroître une chaîne butyn-3 yle en α d'une cétone²³. L'énolate de potassium de la cétone 10 est formé régiosélectivement du côté le moins substitué à l'aide de l'hydruure de potassium dans le DME à 0°C²¹. L'énolate est ensuite piégé à -78°C par le chloro-3 butène-2 yle²⁴ pour mener au produit monoalkylé 12a (71%) accompagné du produit de dialkylation 12b (16%). Afin d'éviter les réactions secondaires sur la fonction cétone du produit 12 lors de la transformation de la chaîne chloro-3 butène -2 yle en chaîne butyne-3 yle en milieu basique, il est nécessaire de la protéger ou de la réduire en alcool.

12a est traité par LiAlH_4 dans l'éther à 0°C pour mener à l'alcool 17 avec un rendement de 90%.

La chaîne chloro-3 butène-2 yle de l'alcool est transformée en chaîne butyne-3 yle à l'aide de l'amino-3 propylamidure de potassium (KAPA) dans l'amino-3 propylamine (APA) à 0°C²⁵, l'alcool acétylénique terminal 14 est formé avec un rendement de 86%. La réoxydation de l'alcool 14 à l'aide du PCC mène aux cétones δ,ϵ -acétyléniques exo 15a et endo 15b (rapport 2.5/1) avec un rendement de 96%.

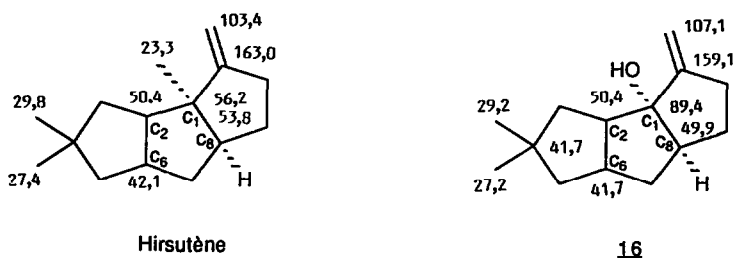
Il faut noter que dans cette voie d'alkylation en quatre étapes, les deux premières étapes, alkylation et réduction mènent à un mélange complexe de stéréoisomères qu'il n'est pas nécessaire de séparer du fait que les deux dernières étapes ramènent ce mélange à deux stéréoisomères 13a et 13b que nous n'avons pas pu séparer.

Si l'étude spectroscopique du spectre de RMN H^1 et C^{13} permet de confirmer la structure des composés 15a et 15b, elle ne nous permet pas d'attribuer la stéréochimie exo et endo de ces deux isomères. Il faut cependant noter que lors de l'alkylation de telles cétones bicycliques à jonction cis²⁰, il existe un encombrement stérique de la face endo qui limite la possibilité de piégeage de l'anion par l'agent alkylant sur cette face²³. Le produit d'alkylation exo est donc logiquement majoritaire.

Dans le but d'obtenir très majoritairement l'isomère exo 15a, des essais d'épimérisation en milieu basique ont été entrepris sur le mélange 15a, 15b dans des conditions thermodynamiques, que ce soit en présence de triéthylamine dans l'éthanol à reflux, ou avec le t-butylate de potassium dans le méthanol à reflux, aucune évolution du rapport 2,5/1 des deux stéréoisomères n'a été observée ; le rapport 2,5/1 semble correspondre au mélange obtenu dans les conditions thermodynamiques.

Les deux isomères 15a et 15b n'étant pas séparables, ceux-ci ont été irradiés à 254 nm dans l'acétonitrile en présence de 5 équivalents de triéthylamine. Dans ces conditions de cyclisation photoréductrice, l'alcool allylique 16 est obtenu avec un rendement de 58% accompagné d'un mélange d'alcools 17 non séparables et qui proviennent de la réduction de la fonction cétone avec un rendement de 20%. La stéréochimie de ces produits n'a pas pu être déterminée.

Schéma 5



La stéréochimie de la molécule 16 a pu être attribuée par comparaison de ses données de RMN C^{13} avec celles de l'hirsutène lui-même 18¹³ (Schéma V). Le carbone C_1 du composé 16 subit un déplacement de +33,2 ppm par rapport au carbone C_1 de l'hirsutène dû au remplacement du méthyle par une fonction hydroxyle. Le carbone C_8 de la première jonction de cycle de 16 apparaît à 49,9 ppm et celui de l'hirsutène à 53,8 ppm. Cette différence de 3,9 ppm est attribuée à un effet de Van der Waals existant entre le proton porté par C_8 et l'hydroxyle en cis sur la même jonction de cycle²⁶. Cet effet n'étant pas observé sur les carbones C_2 et C_6 de la deuxième jonction, nous pouvons considérer que les protons H_2 et H_8 se trouvent en trans par rapport à l'hydroxyle.

De par sa stéréochimie cis-anti-cis, le produit 16 ne peut provenir que de l'isomère 15a.

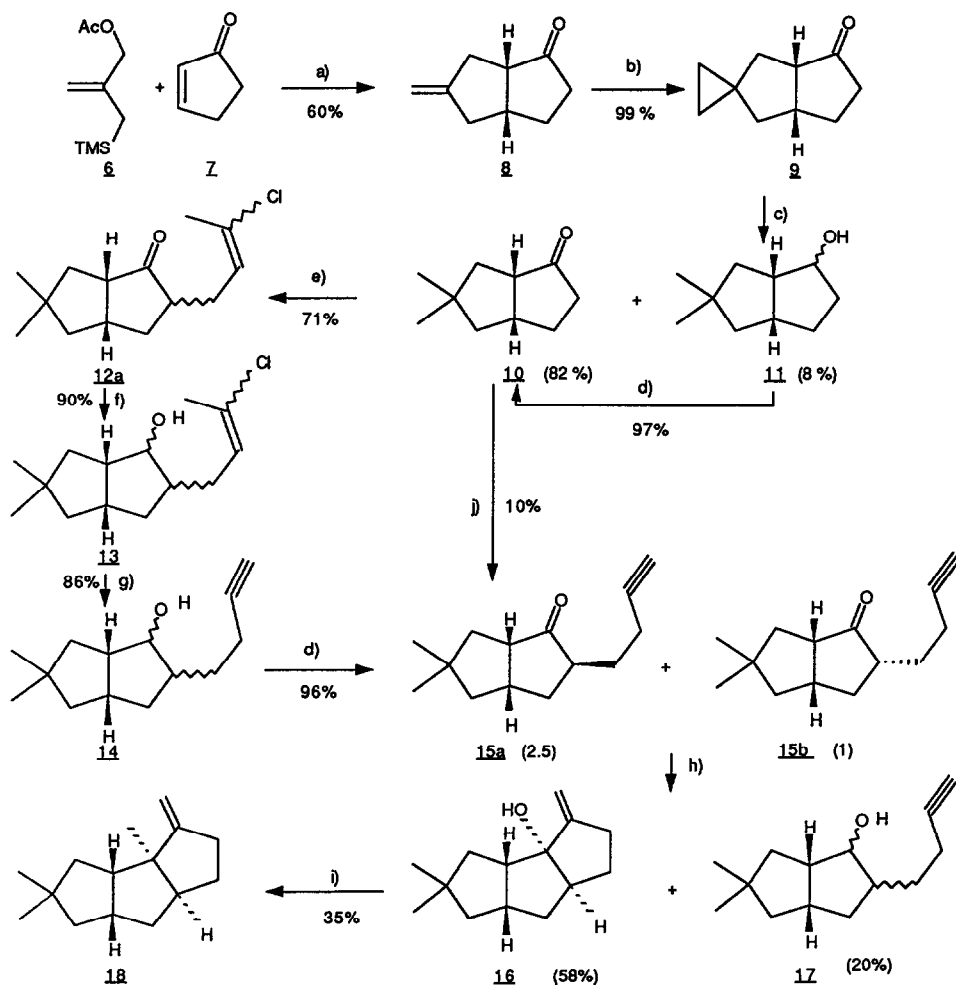
Le remplacement de l'alcool allylique tertiaire par un groupement méthyle n'a pas pu être effectué par le triméthylaluminium²⁷. Par contre, l'utilisation d'un complexe du nickel comme

catalyseur, le dichloro bis-(triphénylphosphine)nickel II, en présence de bromure de méthylmagnésium dans le benzène à reflux permet de remplacer régiosélectivement l'alcool allylique tertiaire par un groupement méthyle²⁸. L'hirsutène a pu être obtenu avec un rendement non optimisé de 35%. Les caractéristiques spectroscopiques (IR, RMN¹H, RMN¹³C, SM) de la molécule obtenue sont identiques à celles décrites dans la littérature pour l'hirsutène^{11,13}.

Cette synthèse totale linéaire permet d'obtenir l'hirsutène avec une bonne sélectivité. Le cycle C de l'hirsutène a pu être construit efficacement à l'aide d'une réaction de cyclisation photoréductrice d'une cétone δ,ϵ -acétylénique.

L'hirsutène a pu être synthétisé en 9 étapes à partir de la cyclopenténone avec un rendement global de 5%.

Schéma VII



a) Pd(OAc)₂ ; (iPrO)₃P ; toluène ; reflux. b) CH₂N₂ ; Pd (OAc)₂ ; Et₂O ; 0°C. c) H₂ (1 atm) ; PtO₂ ; AcONa-AcOH ; 25°C. d) PCC ; tamis moléculaire 3 Å ; CH₂Cl₂ ; 25°C. e) KH ; I-CH₂-CH=C(CH₃)Cl ; DME ; -78°C. f) LiAlH₄ ; éther ; 0°C. g) KAPA ; APA ; 0°C. h) hv 254 nm ; NEt₃ ; CH₃CN. i) NiCl₂(PPh₃)₂ ; MeMgBr ; benzène ; reflux. j) Bromobutyne ; KH.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions ont été réalisées sous atmosphère d'argon (sauf indication contraire). Les rendements sont donnés en produits purifiés.

Les spectres de RMN¹H ont été enregistrés sur des appareils Bruker CW80 (80 MHz) et AC300 (300 MHz), et les spectres de RMN¹³C sur des appareils Bruker WP60 à 15 MHz et AC300 à 75 MHz.

Le solvant utilisé est le CDCl₃. Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm, avec le TMS pour référence. Les constantes de couplage J sont données en Hz. La multiplicité des signaux est ainsi notée : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet ou massif et l = large.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Philips SP3-300, dans CHCl₃. Les nombres d'onde de vibration sont donnés en cm⁻¹.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil JEOL D300 à 70 eV, à l'U.F.R. Pharmacie de Reims, et les microanalyses ont été faites par le service de microanalyses de l'Université de Reims.

Les spectres UV ont été enregistrés sur un spectromètre Beckman Acta III. Les longueurs d'onde λ sont données en nm.

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Büchi, ou sur un banc Kofler.

Les chromatographies ont été faites sur silice Merck Kieselgel 60, PF²⁵⁴⁺²⁶⁶ pour les CCM préparatives, 0,063-0,2 mm pour les colonnes classiques et 0,04-0,063 mm pour les flash chromatographies. Des solvants distillés sont utilisés.

Les irradiations ont été effectuées dans un manège tournant équipé de 12 lampes à basse pression de mercure Philips TUV 15 (254 nm). Des tubes quartz de 1 cm de diamètre interne sont utilisés. Les dégazages sont réalisés par barbotage à l'argon.

1 a été préparé selon la référence 29.

- (Butène-3 yl)-5 diméthoxy-2,2 cyclopentanone 3

Une solution de 1 (0,3 g, 2,08 mmol, 1 eq) dans le THF (2 ml) est ajoutée goutte à goutte à une solution agitée de t-butylate de potassium (0,257 g, 2,29 mmol, 1,1 eq) dans le THF (5 ml). Après 1h à température ambiante, le mélange est mis à reflux et l'iodo-4 butène-1 (0,57 g, 3,12 mmol, 1,5 eq) est ajouté goutte à goutte. Après 17h., le mélange est refroidi, dilué avec de l'eau (20 ml) et extrait à l'éther (3x15 ml). La phase organique est lavée avec de l'eau (10 ml), séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le brut est purifié par flash chromatographie (essence G 90%, acétate d'éthyle 10%).

Rendement : 24% (35% par rapport au produit converti).

IR : 1745, 1630, 1460, 1440, 1300, 1200, 1150, 1075, 1050, 995, 910 cm⁻¹ ; RMN¹H 80 MHz : δ 1,20-2,50 (m, 9H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,85-5,20 (m, 2H), 5,50-6,10 (m, 1H) ; SM : C₁₁H₁₈O₃ m/e 198 (M⁺, 0,2%), 167 (20%), 104 (23%), 89 (25%), 88 (98%), 58 (100%), 55 (73%) ; UC (CH₃CN= : 247 (ϵ_{\max} = 1140), 318 (ϵ_{\max} = 70) et ϵ_{254} = 1020.

- Méthylène-7 bicyclo[3.3.0]octanone-2 8

A une solution agitée de diacétate de palladium (0,422 g, 1,88 mmol, 0,07 eq) dans le toluène (20 ml) (préalablement dégazé à l'argon, 30 mn) sont ajoutés successivement, le triisopropylphosphite (1,847 g, 8,87 mmol, 0,33 eq), une solution de 7 (5 g, 26,88 mmol, 1 eq) dans le toluène (7 ml) et la cyclopentène-2 one 6 (2,2 g, 26,88 mmol, 1 eq). La solution est mise à reflux pendant 20h, puis refroidie. Le toluène est évaporé et le résidu est directement purifié par flash chromatographie (essence G 93%, acétate d'éthyle 7%).

Rendement : 60%

IR : 1730, 1660, 1455, 1430, 1405, 1175, 1130, 1095, 890 cm⁻¹ ; RMN¹H 300 MHz : δ 1,60-1,71 (m, 1H), 2,03-2,18 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,38-2,73 (m, 4H), 2,78-2,90 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,85 (m,

1H) ; RMN¹³C 75 MHz : δ 26,33 (t), 35,11 (t), 37,56 (t), 39,27 (t), 40,75 (d), 51,96 (d), 107,04 (t), 150,48 (s), 222,37 (s) ; SM : C₉H₁₂O m/e 136 (M⁺, 52%), 108 (46%), 93 (46%), 92 (63%), 91 (43%), 83 (60%), 80 (37%), 79 (100%), 77 (37%), 55 (40%).

- Spirocyclopropyl-7 bicyclo[3.3.0]octanone-2 9

A une solution agitée de 8 (0,8 g, 5,88 mmol) et de diazométhane anhydre dans l'éther (100 ml) (préparé à partir du Diazald (61), puis séché sur hydroxyde de potassium en pastilles) à 0°C, est ajouté du diacétate de palladium (\approx 20 mg) par petites spatulées (en 5 fois) jusqu'à l'arrêt complet du dégagement d'azote. Après 30 mn, la solution est filtrée sur Célite, évaporée, reprise à l'éther, refiltrée sur Florisil et réévaporée pour donner 9 propre.

Rendement : 99%

IR : 1730, 1460, 1440, 1420, 1405, 1105, 1010, 950 cm⁻¹ ; RMN¹H 80 MHz : δ 0,40 (s, 4H), 1,20-3,15 (m, 10H) ; RMN¹³C 15 MHz : δ 9,83 (t), 13,78 (t), 23,10 (s), 27,14 (t), 37,94 (t), 39,16 (t), 41,22 (d), 42,50 (t), 52,70 (d), 223,23 (s) ; SM : C₁₀H₁₄O m/e 150 (M⁺, 15%), 122 (15%), 106 (22%), 95 (15%), 93 (23%), 91 (20%), 83 (100%), 80 (20%), 79 (36%), 67 (15%), 66 (18%), 55 (15%).

- Préparation de 10

Du dioxyde de platine (0,18 g) est ajouté à une solution bien agitée de 9 (1,8 g, 12 mmol) et d'acétate de sodium (0,984 g, 12 mmol, 1 eq) dans l'acide acétique (10 ml) à 25°C. Cette suspension est mise aussitôt sous atmosphère d'hydrogène (\approx 1 atm) et laissée ainsi pendant 20 h. Elle est ensuite diluée avec de l'eau (100 ml) et de l'éther (50 ml). De l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre est ajouté jusqu'à la fin du dégagement gazeux, et cette solution est extraite à l'éther (4 x 30 ml). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 10 ml), séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le brut obtenu, contenant 10 et un peu de l'alcool correspondant 11, est purifié par flash chromatographie (essence G 93%, acétate d'éthyle 7%).

* Diméthyl-7,7 bicyclo[3.3.0]octanone-2 10

Rendement : 82%

IR : 1725, 1460, 1405, 1380, 1365, 1170 cm⁻¹ ; RMN¹H 80 MHz : δ 0,90 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,10-3,10 (m, 10H) ; RMN¹³C 15 MHz : δ 25,74 (t), 28,17 (q), 29,14 (q), 36,61 (t), 40,67 (d), 41,83 (s), 43,95 (t), 47,90 (t), 52,09 (d), 223,05 (s) ; SM : C₁₀H₁₆O m/e 152 (M⁺, 58%), 137 (100%), 123 (26%), 111 (20%), 109 (22%), 108 (28%), 97 (20%), 96 (48%), 95 (58%), 93 (48%), 81 (52%), 68 (27%), 67 (32%), 55 (43%) ; Analyse : calculé pour C₁₀H₁₆O : C 78,89, H 10,59 ; trouvé : C 78,98, H 10,48.

* Diméthyl-7,7 bicyclo[3.3.0]octanol-2 11

Rendement : 8%

IR : 3600, 3400 (large), 1465, 1380, 1365, 1070 cm⁻¹ ; RMN¹H 80 MHz : δ 0,90 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,10-1,90 (m, 9H dont 1 échangeable), 2,40-2,80 (m, 2H), 3,95-4,25 (m, 1H).

Cet alcool est reoxydé en la cétone 10, par le PCC sur tamis 3 A dans le chlorure de méthylène, avec un rendement de 97%.

- Préparation de 15a

Ce composé a été préparé en 4 étapes à partir de 10.

- (Chloro-3 butène-2 yl)-3 diméthyl-7,7 bicyclo[3.3.0]octanone-2 12a

A une suspension agitée d'hydrure de potassium sec (0,232 g, 5,79 mmol, 1,1 eq) (lavé de son huile au pentane) dans le DME (5 ml) à 0°C, est ajoutée en 1,5 h une solution de 10 (0,8 g, 5,26 mmol, 1 eq) dans le DME (8 ml). Après 1 h supplémentaire à 0°C, la solution de l'énolate est

refroidie à -70°C et l'iodure de chloro-3 butène-2 yle (24) (1,7 g, 7,89 mmol, 1,5 eq) est ajouté rapidement. La température est maintenue 30 mn à -70°C , puis remontée jusqu'à 0°C . Une solution d'acide chlorhydrique 0,5 M (30 ml) est ajoutée et le mélange est extrait à l'éther (3 x 30 ml). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium (15 ml), avec de l'eau (15 ml), séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée. Le brut obtenu, contenant 12a, un peu de produit dialkylé 12b et une trace de produit de départ, est purifié par flash chromatographie (essence G 97%, acétate d'éthyle 3%), pour donner :

* 12a (mélange de stéréoisomères) ; rendement : 71%

IR : 1725, 1660, 1460, 1440, 1380, 1365, 1170, 1090, 1040, 660, 610 cm^{-1} ; RMN¹H 80 MHz : δ 0,90 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,10-3,00 (m, 11H), 5,45 (tl, 1H, J=7 Hz) ; SM : C₁₄H₂₁ClO m/e 242 (M⁺+2,3%), 240 (M⁺, 10%), 205 (100%), 95 (46%), 83 (38%), 81 (75%), 79 (30%), 69 (30%), 67 (32%), 55 (62%), 53 (49%).

* **Produit dialkylé 12b** ; rendement : 16%

IR : 1725, 1660, 1460, 1440, 1430, 1380, 1365, 1160, 1090, 660, 610 cm^{-1} ; RMN¹H 80 MHz : δ 0,90 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,00-3,10 (m, 12H), 5,40 (tl, 2H, J=7 Hz) ; SM : C₁₈H₂₆Cl₂O m/e 332 (0,2%), 330 (1%), 328 (1,5%), 241 (35%), 239 (100%) ; 205 (20%), 203 (20%).

- (Chloro-3 butène-2 yl)-3 diméthyl-7,7-bicyclo[3.3.0]octanol-2 13

LAH en poudre (0,118 g, 3,12 mmol, 0,5 eq) est ajouté à une solution agitée de 12a (1,5 g, 6,24 mmol, 1 eq) dans l'éther (30 ml) à 0°C . Après 1 h, de l'eau est ajoutée goutte à goutte (jusqu'à la fin du dégagement gazeux), puis une solution d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH neutre. La phase étherée est séparée et la phase aqueuse est réextraite à l'éther (3 x 20 ml).

Les phases organiques réunies sont relavées à l'eau (10 ml), séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées. Le produit brut est purifié par flash chromatographie (essence G 90%, acétate d'éthyle 10%).

* 13 (mélange de stéréoisomères) ; rendement : 90%

IR : 3600, 3440 (large), 1660, 1460, 1440, 1380, 1365, 1070, 620 cm^{-1} ; RMN¹H 80 MHz : δ 0,90 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,10-3,00 (m, 11H), 3,35-3,90 (m, 2H dont 1 échangeable), 5,50 (tl, 1H, J=7 Hz) ; SM : C₁₄H₂₃ClO m/e 244 (M⁺+2, 8%), 242 (M⁺, 24%), 165 (100%), 107 (40%), 95 (62%), 93 (50%), 91 (40%), 83 (53%), 81 (60%), 79 (43%), 69 (45%), 67 (46%), 55 (92%), 53 (65%).

- (Butyne-3 yl)-3 diméthyl-7,7 bicyclo[3.3.0]octanol-2 14

13 (1,35 g, 5,57 mmol, 1 eq) en solution dans l'amino-3 propylamine (5 ml), est ajouté à une solution agitée à 0°C d'amino-3 propylamide de potassium 1,3 M dans l'amino-3 propylamine (17,1 ml, 22,27 mmol, 4 eq) (préparée à partir d'hydruure de potassium sec et d'amino-3 propylamine à température ambiante). Après 1 h, un mélange eau-glace (20 ml) est ajouté et la solution est encore agitée pendant 15 mn, puis extraite à l'éther (3 x 30 ml). La phase organique est lavée à l'eau (20 ml), séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le produit brut est purifié par flash chromatographie (essence G 85%, acétate d'éthyle 15%).

. 14 (mélange de stéréoisomères) ; rendement : 86%

IR : 3600, 3440 (large), 3310, 2110, 1460, 1380, 1365, 1080, 1045 cm^{-1} ; RMN¹H 80 MHz : δ 0,90 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,95 (t, 1H, J=2,5 Hz), 1,20-3,00 (m, 13H), 3,40-4,00 (m, 2H dont 1 échangeable) ; SM : C₁₄H₂₂O m/e 206 (M⁺, 0,2%), 165 (60%), 109 (52%), 96 (100%), 95 (63%), 93 (43%), 81 (57%), 79 (40%), 57 (41%), 55 (67%).

- (Butyne-3 yl)-3 diméthyl-7,7 bicyclo[3.3.0]octanone-2 15

A une suspension bien agitée de tamis moléculaire 3 A (2,38 g) et de PCC (1,54 g, 7,14 mmol, 1,5 eq) dans le chlorure de méthylène (14 ml) à température ambiante, est ajoutée rapidement une solution de 14 (0,98 g, 4,76 mmol, 1 eq) dans le chlorure de méthylène (10 ml). Après 4 h, de l'éther est ajouté (25 ml) et la suspension est filtrée sur Florisil. Le filtrat est évaporé, repris à l'éther, refiltré sur Florisil et réévaporé. Le produit est purifié par filtration sur colonne de silice ($R_F = 0,5$, essence G 95%, acétate d'éthyle 5%).

* 15 : mélange de 2 stéréoisomères chaîne exo (15a)/chaîne endo (15b) de rapport RMN 2,5/1

Rendement : 96%

IR : 3310, 2110, 1725, 1460, 1445, 1430, 1365, 1170, 1100 cm^{-1} ; RMN¹H 300 MHz : - Isomère majoritaire 15a (chaîne butyne-3 yle exo) : δ 0,95 (s, 3H), 1,06 (s, 3H) ; - Isomère minoritaire 15b (chaîne butyne-3 yle endo) : δ 0,96 (s, 3H), 1,01 (s, 3H) ; - pour les deux isomères : δ 1,19-1,30 (m, 1H), 1,37-1,53 (m, 2H), 1,61-1,91 (m, 3H), 1,96 (t, 1H, $J=2,7$ Hz), 1,94-2,08 (m, 2H), 2,17-2,40 (m, 2H), 2,48-2,96 (m, 3H) ; RMN¹³C 75 MHz : - Isomère majoritaire (15a) : δ 16,75 (t), 27,46 (q), 28,36 (t), 28,77 (q), 31,82 (t), 38,09 (d), 41,94 (s), 43,95 (d), 45,11 (t), 47,82 (t), 51,78 (d), 68,99 (d), 83,79 (s), 223,16 (s) ; - Isomère minoritaire (15b) : δ 16,75 (t), 28,36 (t), 28,45 (q), 29,12 (q), 35,89 (t), 37,86 (d), 42,11 (t), 42,25 (s), 49,07 (t), 49,86 (d), 52,27 (d), 68,94 (d), 83,79 (s), 221,11 (s) ; SM : C₁₄H₂₀O m/e 204 (M⁺, 14%), 152 (65%), 96 (29%), 95 (38%), 94 (100%), 83 (28%), 82 (25%), 81 (62%), 79 (29%), 67 (26%), 55 (47%), 53 (24%) ; Analyse : calculé pour C₁₄H₂₀O : C 82,30, H 9,86 ; trouvé C 82,04, H 9,78.

- Diméthyl-4,4 méthylène-11 cis, anti, cis-tricyclo[6.3.0.0^{2,6}] undécanol-1 16

Une solution dégazée (argon, 15 mn) de 15 (0,3 g, 1,47 mmol, 1 eq) et de triéthylamine (5 eq) dans l'acétonitrile sec (60 ml, soit $5,2 \times 10^{-2}$ M) est irradiée pendant 2,5 h à 254 nm (3 tubes quartz, 1 cm de diamètre). Après évaporation des solvants, le résidu est purifié par CCM (essence G 90%, acétate d'éthyle 10%) pour donner le produit cyclisé 16 (rendement 58%) accompagné du produit de simple réduction 17 (rendement 20%).

Rendement : 58% (par rapport au mélange d'isomères 15a + 15b)

IR : 3600, 3440 (large), 1650, 1460, 1380, 1365, 1065, 1050, 1040, 1010, 900 cm^{-1} ; RMN¹H 300 MHz : δ 0,92 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,11 (dd, 1H, $J=12,3$ et $9,3$ Hz), 1,31-1,69 (m, 7H dont 1 échangeable), 1,81-1,94 (m, 1H), 2,37-2,65 (m, 4H), 2,72 (q, 1H, $J=9,2$ Hz), 4,98 (t, 1H, $J=2,2$ Hz), 5,11 (t, 1H, $J=2,5$ Hz) ; RMN¹³C 75 MHz : δ 25,84 (t), 27,22 (q), 29,25 (q), 30,00 (t), 35,09 (t), 41,70 (s), 41,73 (d), 42,71 (t), 49,38 (t), 49,90 (d), 50,36 (d), 89,36 (s), 107,15 (t), 159,14 (s) ; SM : C₁₄H₂₂O m/e 206 (M⁺, 10%), 110 (12%), 109 (27%), 97 (12%), 96 (100%), 95 (20%), 81 (10%), 67 (12%), 55 (19%) ; Analyse : calculé pour C₁₄H₂₂O : C 81,50, H 10,74 ; trouvé C 81,37, H 10,66.

- (±)-hirsutène 18

Une solution de bromure de méthylmagnésium 3M dans l'éther (1,94 ml, 5,82 mmol, 6 eq) est évaporée à sec. Sont alors ajoutés successivement : du benzène (4 ml), le catalyseur dichloro bis-(triphenylphosphine) nickel (II) (0,095 g, 0,145 mmol, 0,15 eq) et 16 (0,2 g, 0,97 mmol, 1 eq) en solution dans le benzène (2 ml). Le mélange agité est mis à reflux pendant 66h, puis refroidi. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (10 ml) est alors ajoutée lentement, et le mélange est extrait au pentane (3 x 5 ml). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 2 ml), séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée avec précaution. Après filtration sur colonne de silice (pentane), le résidu est purifié sur plaques préparatives de silice imprégnée avec 10% de nitrate d'argent (pentane).

Rendement : 35%

IR : 1640, 1460, 1380, 1360, 1260, 875 cm^{-1} ; RMN¹H 300 MHz : δ 0,92 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,95-1,80 (m, 8H), 2,15 (qd, 1H, J=7,3 et 2,5 Hz), 2,40-2,65 (m, 4H), 4,77 (sl, 1H), 4,82 (sl, 1H) ; RMN¹³C 75 MHz : δ 23,41 (q), 27,04 (t), 27,46 (q), 29,95 (q), 31,13 (t), 38,84 (t), 41,10 (s), 42,08 (d), 44,47 (t), 49,21 (t), 50,18 (d), 53,66 (d), 56,17 (s), 103,72 (t), 163,10 (s) ; SM : C₁₅H₂₄ m/e 204 (M⁺, 3%), 149 (16%), 95 (25%), 94 (100%), 79 (32%), 71 (20%), 57 (32%), 55 (25%).

Les données spectrales de ce produit sont identiques à celles décrites dans la littérature (13) pour le (\pm)-hirsutène. D'autre part, le spectre de RMN¹H est superposable à un spectre envoyé par le Dr A.E. Greene que nous remercions.

Références

1. Ayer, W.A.; Browne, L.M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2199.
2. Nozoe, S.; Furukawa, J.; Sankawa, U.; Shibata, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 195.
3. Demuth, M.; Ritterskamp, P.; Weigt, E.; Schaffner, K. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2023
Demuth, M.; Ritterskamp, P.; Weigt, E.; Schaffner, J. *Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4149.
4. Greene, A.E.; Luche, M.J.; Deprès, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435
Greene, A.E.; Luche, M.J.; Serra, A.A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3957.
5. Magnus, P.; Quagliato, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1621
Magnus, P.; Quagliato, D. *Organometallics* **1982**, *1*, 1243
Hewson, A.T.; Mac Pherson, D.T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1985**, 625
Hua, D.H.; Sinai-Zingde, G.; Venkataraman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4088.
6. Funk, R.L.; Bolton, G.L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5021
Funk, R.L.; Bolton, G.L.; Daggett, J.V.; Hansen, M.M.; Horcher, L.H.M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3479
Ley, S.V.; Murray, P.J.; Palmer, B.D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 1252
Ley, S.V.; Murray, P.J.; Palmer, B.D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4765.
7. Greene, A.G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3059
Disanayaka, B.W.; Weedon, A.C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 1282
Tatsuda, K.; Akimono, K.; Kinoshita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6116
Iyoda, M.; Kushida, T.; Kitami, S.; Oda, M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 1049.
8. Misumi, S.; Matsushima, J.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Chem. Lett.* **1982**, 855
Kayano, K.; Ohfune, Y.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1991.
9. Dawson B.A.; Ghosh, A.K.; Jurlina, J.L.; Ragaushas, A.J.; Stothers, J.B. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2521
Dawson B.A.; Ghosh, A.K.; Jurlina, J.L.; Ragaushas, A.J.; Stothers, J.B. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 204.
10. Hudlicky, T.; Kutchan, T.M.; Wilson S.R.; Mao D.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *102*, 6351
Hudlicky, T.; Foszyk, F.J.; Kutchan, T.M.; Sheth, J.P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5020.
11. Mehta G.; Murthy, A.N.; Reddy, D.S.; Reddy, A.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3443.

12. Little, R.D.; Muller, G.W.; Venegas, M.G.; Carroll, G.L.; Bukhari, A.; Patton, L.; Stone, K. *Tetrahedron* 1981, 37, 4371
Little, R.D.; Muller, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2744
Little, R.D.; Higby, R.G.; Moeller, K.D. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3139
Curran, D.P.; Rakiewicz, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1488.
13. Curran, D.P.; Rakiewicz, D.M. *Tetrahedron* 1985, 41, 3943.
14. Belotti, D.; Cossy, J.; Pete, J.P.; Portella, C. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4196.
15. Moriarty, R.M.; Hou K.C. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 691
Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem.* 1970, 25, 4000.
16. Arnould, J.C.; Pete, J.P. *Tetrahedron* 1975, 31, 815.
17. Trost, B.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 1
Trost, B.M.; Chan, D.M.T. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 6429
Trost, B.M.; Chan, D.M.T.; Nanninga, T.N. *Org. Synth.* 1984, 62, 58.
18. Simmons, H.E.; Smith, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 5323
Simmons, H.E.; Smith, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 4256
Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* 1968, 24, 53
Miyano, S.; Hashimoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1971, 1418.
19. Mende, U.; Raduchel, B.; Skuballa, W.; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* 1975, 629
Suda, M. *Synthesis* 1981, 714.
20. Newham, J. *Chem. Rev.* 1963, 63, 123
Trost, B.M.; Curran, D.P. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 7380.
21. Paquette, L.A.; Galembo Jr, R.A.; Caille, J.C.; Valpey, R.S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 686.
22. Clive, D.L.J.; Beaulieu, P.L.; Set, L. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1313.
23. Pattenden, G.; Teague, S.J. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 5471.
24. Näf, F.; Decorzant, R. *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 1317.
25. Brown, C.A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 3083.
26. Winstein, S.; Carter, P.; Anet, F.A.L.; Bourn, A.J.R. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 5247.
27. Meisters, A.; Mole, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1972, 595.
28. Felkin, H.; Swierczewski, G. *Tetrahedron* 1975, 31, 2735
Buckwalter, B.L.; Burfitt, I.R.; Felkin, H.; Joly-Goudket, M.; Naemura, K.; Salomon, M.F.;
Wenkert, E.; Wovkulich, P.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 6445.
29. Huet, F.; Lechevallier, A.; Conia J.M. *Synth. Comm.* 1980, 10, 83.