

## SYNTHÈSE DE DITERPENES TETRACYCLIQUES DU TYPE HIBANE

D. DO KHAC MANH, M. FETIZON† et J. P. FLAMENT

Laboratoire de Stéréochimie de l'Université de Paris-Sud, Equipe associée au C. N. R. S., Bâtiment 420, 91405 Orsay, France

(Received in France 4 November 1974; Received in the UK for publication 27 February 1975)

**Résumé**—La synthèse de l'hibaone à partir du manool a été réalisée par l'intermédiaire d'un dérivé de cycloaddition photochimique de la  $\Delta^{8(14)}$  podocarpène-13 et de l'éthylène ou du dichloro-1,2 éthylène.

**Abstract**—Hibaone has been synthesized from manool through a photochemical cycloaddition of  $\Delta^{8(14)}$  podocarpene-13-one to ethylene or 1,2 dichloroethylene.

Le mécanisme de la cycloaddition acidocatalysée du manool **1** en dérivés de l'hibaone **6a**, tel que le formiate **6c**, a été étudié en détail.<sup>1-6</sup> L'hypothèse d'Edwards,<sup>1</sup> d'après laquelle cette cyclisation procède par l'intermédiaire d'un cation "cyclooctényle" **3** a été amplement vérifiée. La synthèse des diterpènes du type **6a** est donc possible à partir d'un précurseur de l'ion **3** ou de l'ion tétracyclique **4** qui en dérive.

Il est particulièrement simple d'obtenir un précurseur de l'ion **4**, l'alcool **9a** ou **9b**, par une réaction de Grignard

sur la cétone **8**. De telles cétones sont abordables par cycloaddition photochimique d'oléfines sur des cétones  $\alpha$ ,  $\beta$  éthyléniques.

### Préparation et stéréochimie des alcools tertiaires précurseurs

La cétone éthylénique **7** a été préparée à partir du manool **1** par une modification des méthodes décrites dans la littérature.<sup>7-9</sup> La cycloaddition de l'éthylène sur la cétone **7** est effectuée à basse température ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) dans le chlorure de méthylène.<sup>10</sup> Après cinq heures d'irradiation, la réaction est complète (CCM). On peut isoler au moins 75% de cétone **8** cristallisée. La réaction est stéréospécifique et se fait uniquement par la face  $\beta$  de la molécule, bien que cette dernière soit la plus encombrée dans la géométrie de l'état fondamental.<sup>†</sup> La configuration de la cétone **8** est établie par dichroïsme circulaire; l'effet Cotton est positif, en accord avec la règle de l'octant pour la cétone **8**.<sup>‡</sup> L'iodure de méthylmagnésium dans l'éther réagit avec **8** en donnant un mélange de deux alcools tertiaires **9a** et **9b** qui ont été séparés par chromatographie en couche mince; l'un d'eux, **A**, fond à  $135-137^{\circ}\text{C}$ , et l'autre, **B**, à  $93-95^{\circ}\text{C}$ .

Bien que la solvolysé de chacun de ces alcools conduise aux mêmes produits finaux,<sup>13</sup> il a paru intéressant d'en déterminer la configuration. A cet effet, la cétone **7** a été irradiée en présence d'un excès de trans dichloro-1,2 éthylène, donnant un mélange complexe de cétones chlorées dont la séparation n'a pas été tentée. Le produit brut de la réaction a été traité par l'éthylèneglycol dans le benzène en présence d'acide paratoluènesulfonique, puis par le sodium dans l'ammoniac liquide. Deux produits ont été isolés; le produit majoritaire **11** (environ 95% du mélange) a été hydrogéné catalytiquement. L'éthylèneglycol **12** qui en résulte conduit par traitement acide à une cétone identique à la cétone **8** précédente. Le spectre RMN de **11** présente un système ABX formé par deux protons A et B oléfiniques couplés avec le proton  $\text{H}_{14}$ . La faible valeur de la constante  $J_{AB}$  ( $\sim 3$  Hz) indique la présence d'un groupe cyclobutène.<sup>14</sup> La règle de Scott et Wrixon<sup>15</sup> ne permet pas ici d'établir la stéréochimie de la réaction de cycloaddition; l'effet Cotton prévu est positif, quelle que soit l'orientation de l'attaque par le dichloroéthylène. Dans les eaux-mères de recristallisation de l'éthylèneglycol **11**, on peut mettre en évidence l'existence d'un isomère ( $\sim 5\%$ ) qui est probablement **14**, mais qui n'a pu être obtenu à l'état pur. L'hydrogénation catalytique de ce produit, suivie d'une hydrolyse acide fournit une cétone cristallisée isomère de

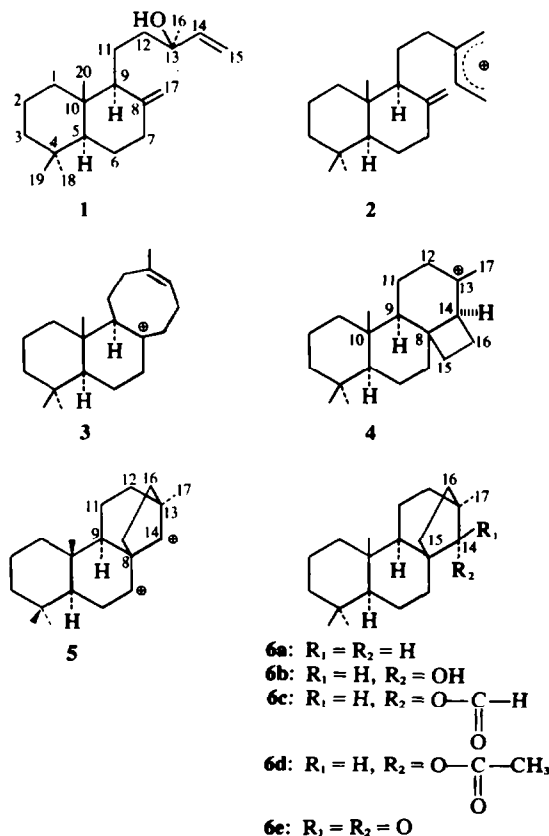


Fig. 1.

<sup>†</sup>La cycloaddition en dérivé trans-4a, 5 $\beta$  cyclobutane, qui a été observée en série stéroïde<sup>11,12</sup> est impossible dans le cas présent, d'après un modèle moléculaire.

<sup>‡</sup>Une cycloaddition par la face  $\alpha$  conduirait à une cétone ayant un effet Cotton négatif.

8, dont l'effet Cotton ( $\Delta\epsilon = -2.4$ ) est en accord avec la structure proposée 15. L'hydrolyse de l'éthylèneacétal 11, menée dans des conditions très douces pour éviter la transposition des cétones  $\beta\gamma$  éthyléniques,<sup>16</sup> permet d'obtenir la cétone 16.† Par réaction de la cétone 16 avec le magnésien de l'iodure de méthyle, on obtient deux alcools facilement séparables en CCM. L'un A', fond à 170.5–172°C, et l'autre, B', à 87–90°C. Par hydrogénation catalytique A' conduit à l'alcool A (l'un des deux alcools 9) et B' à son isomère B.

bateau du cycle C. Pour les protons identifiés ( $H_{14}$ ,  $H_{15}$ ,  $H_{16}$  et  $CH_3$  en  $C_{20}$ ), les valeurs du produit  $\Delta\delta \times r^2 \ddagger$  sont calculées ( $\Delta\delta$  mesuré sur le spectre et  $r$  mesuré sur un modèle moléculaire), dans les huit cas envisageables, pour le rapport de concentration 1:4.  $\Delta\delta \times r^2$  pour le rapport (complexe)/(substrat) = 1:4.

Si la géométrie supposée pour l'alcool est correcte, ce produit doit être le même pour chaque proton de la molécule. L'examen du Tableau 1 montre que  $\Delta\delta \times r^2$  est à peu près constant pour les configurations OH 13 $\alpha$  pour

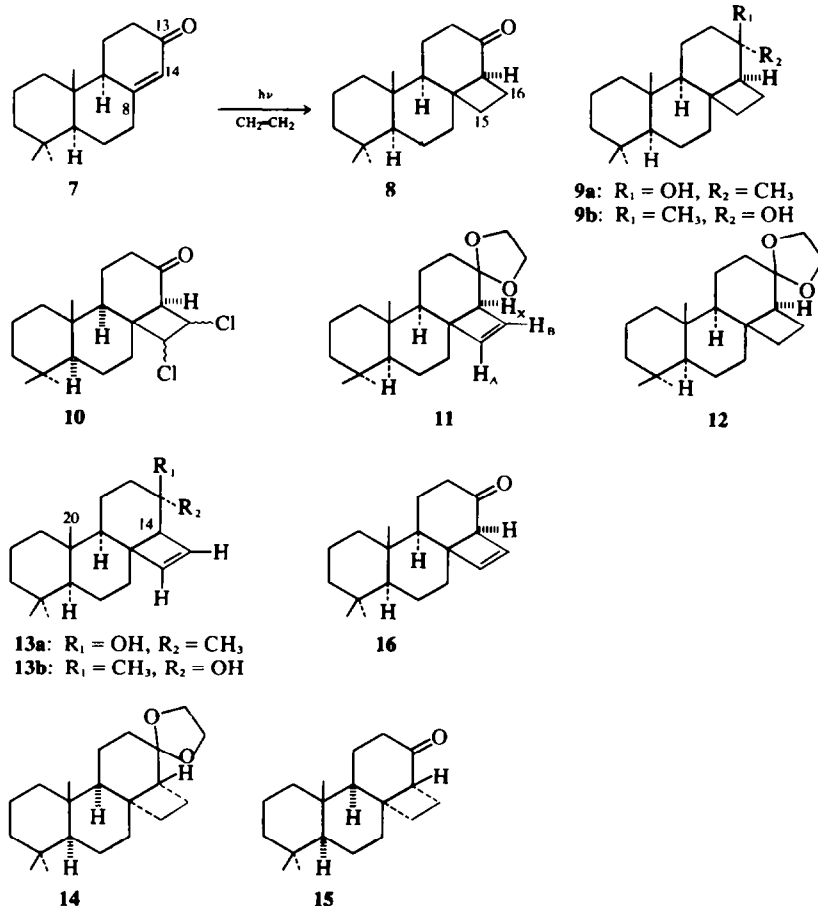


Fig. 2.

La stéréochimie en  $C_{13}$  des alcools A' et B' a été déterminée en RMN par l'étude de la variation de déplacement chimique induite par le tris (dipivaloylméthanate) d'euprium [ $Eu(DPM)_3$ ]. Deux rapports de concentration ont été utilisés pour éviter toute erreur dans l'attribution des signaux des protons considérés: complexe/substrat = 1:4 et 1:8. Le problème est compliqué par la possibilité de conformation chaise ou

† Cette cétone a été préparée récemment dans notre laboratoire par cycloaddition de l'acétylène sur la cétone 7.

‡ La théorie<sup>17,18</sup> montre que la variation des déplacements chimiques obéit à la loi  $\Delta\delta = Kr^{-3}$ ,  $r$  étant la distance du proton considéré à l'euprium, lorsqu'on néglige le facteur angulaire ( $3 \cos^2 \varphi - 1$ ),  $\varphi$  étant l'angle entre l'axe de symétrie du complexe et le rayon vecteur H–Eu. La localisation de l'euprium étant difficile, on mesure en général la distance O–H qui est plus courte; on peut montrer que dans ce cas l'exposant  $n$  de  $r$  dans l'expression  $Kr^{-n}$  est inférieur à 3. Wenkert et ses collaborateurs ont trouvé  $n = 2.2$  dans le cas du bornéol et de l'isobornéol.<sup>19</sup> Nous avons pris  $n = 2$  pour les alcools 13a et 13b.

Tableau 1.

		$H_{14}$	$H_{15}$	$H_{16}$	$3H_{20}$
$\alpha$ OH chaise	A'	26	46	35	30
	B'	21	24	28	25
$\alpha$ OH bateau	A'	34	56	31	23
	B'	28	29	25	36
$\beta$ OH chaise	A'	48	19	21	22
	B'	35	10	7	18
$\beta$ OH bateau	A'	33	30	30	31
	B'	27	15	24	25

l'alcool B' et OH 13 $\beta$  pour l'alcool A'. Par conséquent, A' possède la structure 13a et B' celle de 13b. Ces résultats ont permis d'attribuer la structure 9a à l'alcool A et 9b à l'alcool B.

#### Solvolyse des alcools précurseurs des dérivés de l'hibane

Les alcools 9a et 9b ont été traités séparément par une solution d'acétate de sodium dans l'acide acétique. Dans

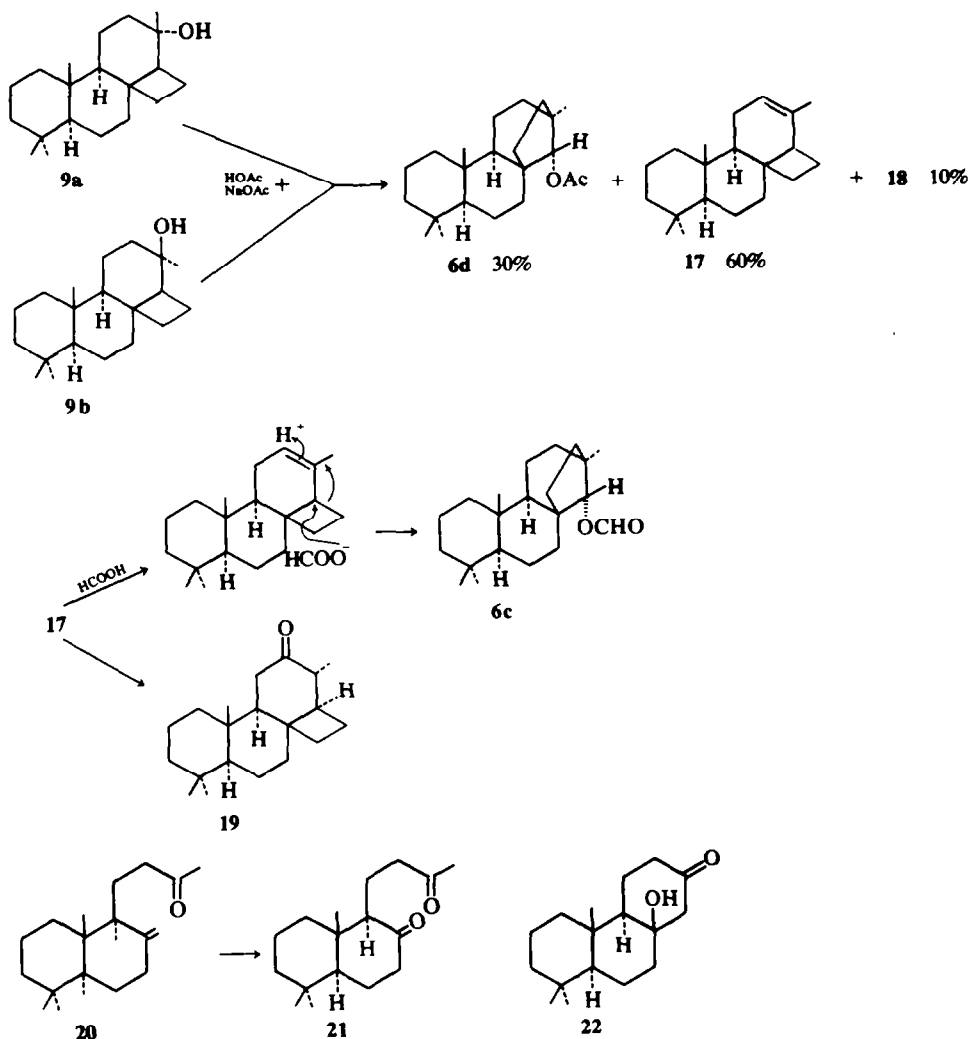


Fig. 3.

les deux cas, on obtient le même mélange de trois produits. L'acétate d'hibayle **6d** (Fig. 3) qui a été identifié par comparaison de ses constantes physiques avec celles de la littérature.<sup>1-6</sup> Par réduction avec l'hydruide de lithium et d'aluminium, cet acétate est transformé en hibaol **6b**. L'oxydation de l'hibaol donne l'hibaone **6e**. L'acétate d'hibayle et l'hibaone ainsi préparés ont été comparés à des échantillons authentiques. Une réduction de Wolff-Kishner de l'hibaone donne l'hibane **6a**. Une oléfine de structure **17**, comme le montre son spectre de RMN. L'effet Cotton de cette oléfine est positif, ce que prévoit la règle de Scott et Wrixon. L'hydroboration de **17**, suivie d'une oxydation chromique, conduit à un mélange de cétones épimères en **13**, qui est équilibré par traitement prolongé par le méthylate de sodium dans le méthanol. Une cétone cristallisée est isolée pure; les spectres IR et RMN sont en accord avec la structure **19**. L'effet Cotton de cette cétone est positif, ce qui confirme la configuration  $\beta$  de l'anneau cyclobutane. Enfin, l'oléfine **17**, traitée par l'acide formique à température ordinaire, fournit quantitativement le formiate d'hibayle **6c**. Un troisième produit minoritaire **18**, qui est un acétate et n'a pas été identifié avec certitude.

Le traitement des alcools **9a** et **9b** par l'acide formique conduit à deux produits seulement le formiate d'hibayle **6c**

(90%) et un formiate dont le spectre RMN ressemble à celui de l'acétate minoritaire **18**.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un bloc Köfler à microplatine et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer 257 ou 357. Les spectres RMN (dans  $\text{CDCl}_3$ ) ont été enregistrés sur un appareil Jeol C-OH et sont exprimés en ppm (TMS étalon interne). Les pouvoirs rotatoires (dans  $\text{CHCl}_3$ ) ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre électronique Perkin-Elmer 141. Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées sur un Dichrographe Rossel-Jouan, modèle CD-185, dans l'hexane ou le dioxane. La source lumineuse était une lampe à deutérium ou une lampe à xénon. Les microanalyses ont été au Laboratoire de Microanalyse du CNRS. Pour tous les produits caractérisés par leur formule, les résultats analytiques sont en accord avec cette formule, à  $\pm 0.3\%$  au plus pour les éléments indiqués.

#### Oxydation du manool **1** en monocétone **14,15-bisnorlabdène-8** (**17**) one-13 **20**

On dissout 17.4 g de manool **1** dans 1.5 l d'acétone purifiée. La solution est agitée à  $20^\circ$ . On y ajoute, par petites quantités, de façon que la température reste aux environs de  $20^\circ$ , un mélange de 31.8 g de  $\text{KMnO}_4$  (5 atomes d'oxygène actif) et de 27.6 g de  $\text{MgSO}_4$ . L'addition dure 9h. On laisse ensuite l'agitation pendant une nuit. On évapore le solvant et obtient 13 g d'un produit

huileux. Ce dernier est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0-063 à 0-2 mm) imprégné de  $\text{AgNO}_3$  (8%), avec un mélange d'éluants pentane-éther donnant 7 g de monocétone **20** (pentane-éther 9-1) et 4-5 g de manool (pentane-éther 1-1). Par rapport au manool oxydé (12-5 g), le rendement en monocétone est de 60%: huile; IR (film): 3080, 1720, 1645, 890  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 0-70, 0-83 et 0-89 (3s, 3H chacun, 2Me-4 + Me 10), 2-02 (s, 3H:  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ), 4-40 et 4-46 (2s, élargis:  $\text{C}-\text{CH}_2$ );  $[\alpha]_D = +38^\circ$  ( $c = 1-00$ ); semicarbazone;  $F = 191-193^\circ$ ; dinitro - 2,4 - phénylhydrazine;  $F = 145-146^\circ$ . Analyse de **20**:  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$  (C, H).

#### Dicétone **21** par ozonolyse de la monocétone **20**

On dissout 10 g de monocétone **20** dans 60 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec, et on ajoute 16 ml de pyridine anhydre. La solution est refroidie à  $-70^\circ\text{C}$ . On fait alors barboter de l'oxygène ozoné jusqu'à coloration bleue persistante. On laisse le mélange revenir à température ambiante. La solution est lavée avec 3 fois 100 ml d'une solution à 10% HCl pour éliminer la pyridine et ses produits d'oxydation. On agite ensuite la phase organique pendant 15 min avec 100 ml d'une solution à 5% de NaI. On décolore la phase organique avec une solution de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , puis on lave à l'eau. Après séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporation du solvant, on obtient 10 g d'un produit huileux. La chromatographie sur colonne de gel de silice (0-063 à 0-2 mm) avec un mélange d'éluants éther de pétrole-éther 1:1, donne 8-5 g de dicétone **21**: huile;  $[\alpha]_D = -11^\circ$  ( $c = 1-05$ ); IR (film): 1710  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 0-72, 0-86, 0-97 (3s, 3H chacun: 2Me-4 + Me-10) 2-10 (s, 3H:  $\text{CH}_3-\text{CO}-$ ). Analyse de **21**:  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (C, H).

#### Cétol **22**, hydroxy-8 podocarpanone-13

On refroidit, à  $0^\circ$ , 6 g de dicétone **21** en solution dans 45 ml d'éthanol absolu. En agitant magnétiquement le mélange, on y ajoute, goutte à goutte, 5 ml d'une solution de NaOEt (préparée à partir de 1-40 g de sodium et 40 ml d'éthanol absolu). On laisse l'agitation pendant 4 hr à  $0^\circ$ . Le cétole précipite. On neutralise le mélange par une solution à 5% HCl jusqu'à pH = 5. On ajoute ensuite 80 ml d'eau distillée et on extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporation du solvant, on recristallise le cétole **22** dans un mélange de éther-chlorure de méthylène. On obtient un rendement de 80% (4-80 g):  $F = 206-208^\circ$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 3600, 3400, 1722  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 0-88, 0-91, 1-02 (3s, 3H chacun: 2Me-4 + Me-10), 2-32 (s, 4H:  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2$ ). Analyse de **22**:  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (C, H).

#### Cétone éthylénique **7**, podocarpène-8(14)one-13

On ajoute 7 g de cétole **22** à une solution d'éthylate de sodium (préparée à partir de 1-4 g de sodium et 40 ml de EtOH absolu). On chauffe la suspension au bain-marie sous atmosphère d'azote, jusqu'à dissolution totale du cétole **22**. On laisse ensuite 5 min au bain-marie. A la solution refroidie à température ambiante on ajoute 200 ml d'eau et on extrait à l'éther. On lave la solution organique de l'acide HCl dilué (5%), sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évapore le solvant. Le résidu (6-5 g) cristallise dans le pentane. On obtient 4-5 g de cristaux,  $F = 64-5-65^\circ$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 1675 et 1620  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 0-82, 0-905 et 0-92 (3s, 3H chacun: 2Me-4 + Me-10) 5-71 (s, 1H:  $-\text{C}=\text{CH}-$ ). Analyse de **7**:  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}$  (C, H).

#### Addition du dichloro-1,2 éthylène sur la cétone éthylénique **7**

On dissout 3 g de la cétone éthylénique **7** et 10 g de trans dichloro-1,2 éthylène dans 75 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solution est dégagée par un barbotage d'argon, puis sous atmosphère d'argon, est irradiée par une lampe à vapeur de mercure Hanau TQ 150, placée dans une enveloppe en quartz munie d'un filtre en Pyrex (290 nm). La lampe est refroidie par un courant d'eau et le réacteur est plongé dans un cryostat à  $0^\circ$ . La réaction est suivie par IR (jusqu'à la disparition de la bande carbonyle conjuguée à 1675  $\text{cm}^{-1}$ ). L'irradiation a duré 80 hr. L'évaporation du solvant donne 4-6 g d'un produit huileux de couleur brun-rouge qui est directement utilisé pour la préparation de l'éthylénecétal **11**.

#### Protection du groupe carbonyle

Au produit brut de la réaction précédente on ajoute 8-8 g d'éthylène-glycol et quelques milligrammes d'acide paratoluènesulfonique. On chauffe à reflux dans 150 ml de benzène pendant

24 hr avec séparation de l'eau formée. Après évaporation du benzène, le résidu huileux est dissous dans l'éther, lavé à l'eau, séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , puis évaporé. On obtient 4-7 g de produit brut qui est utilisé directement pour la réaction de déchloration.

#### Ethylénecétal-cyclobutène **11**

On dissout 2-5 g d'éthylénecétal formé (mélange brut) dans 15 ml d'éther sec et 30 ml d'ammoniac liquide. On ajoute 0-35 g de Na par portions. A la fin de la réaction, la solution reste bleue, indiquant la présence de sodium en excès. On ajoute un excès de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et on laisse s'évaporer l'ammoniac. On ajoute ensuite de l'eau et on extrait à l'éther. On obtient un produit brun (2 g) qui est purifié une première fois sur une colonne de gel de silice (pentane-éther 95:5). On élimine ainsi une grande partie des impuretés et on obtient 600 mg du mélange brut. Ce mélange est ensuite séparé par CCM (gel de silice + 8%  $\text{AgNO}_3$ ), en faisant 3 éluations avec un mélange éther de pétrole-éther 95:5. On obtient l'isomère **11**, 360 mg,  $R_f = 0-4$ ;  $F = 77-80^\circ$ ;  $[\alpha]_D = 48$  ( $c = 0-98$ ); IR (film): 3040, 1115, 805, 740, 720  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 0-80 (s, 6H) et 0-85 (s, 3H): 2Me-4 + Me-10 - 4-75 (d, 4H:  $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $J = 1-5$  Hz) - 5-9 (d,  $\text{H}_{10}$ ,  $J = 3$  Hz) - 6-3 ( $\text{H}_{13}$ , d,  $J = 3$  Hz). La tache inférieure,  $R_f = 0-35$ , 100 mg du mélange, est directement hydrogénée puis mise en milieu acide en vue de la détermination des composés existants. Le produit brut est purifié par CCM (+ 8%  $\text{AgNO}_3$ ), en éluant deux fois avec un mélange d'éther de pétrole-éther 9:1. On obtient deux cétones (a) cétone **8**: 50 mg; (b) cétone **15**: 30 mg;  $R_f = 0-30$ ;  $F = 75-80^\circ$  (éther);  $[\alpha]_D = -170$ . IR (CCl<sub>4</sub>): 1703  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 0-75 (s, 3H) et 0-85 (s, 6H): 2Me-4 + Me-10,  $\Delta\epsilon = -2-4$  ( $\lambda_{\text{max}} = 300$  nm). Analyse de **11**:  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$  (C, H) **15**:  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$  (C, H).

#### Ethylénecétal **12**

On dissout 300 mg d'éthylénecétal-cyclobutène **11** dans 40 ml d'éthanol absolu et hydrogène sous pression atmosphérique avec 50 mg de platine d'Adams; 26  $\text{cm}^3$  d'hydrogène sont nécessaires. Après évaporation du solvant, on récupère un produit blanc (300 mg) que l'on recristallise dans le pentane,  $F = 112-114^\circ$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 1115  $\text{cm}^{-1}$ . Analyse de **12**:  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2$  (C, H).

#### Cétone **8**

Une solution de **12** (300 mg dans 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) est agitée à  $20^\circ$ , pendant 24 hr, en présence de 15 ml de HCl à 3N. Après extraction, évaporation du solvant et purification du produit brut par CCM, on recristallise la cétone **8** dans le pentane:  $F = 67-68^\circ$ ;  $[\alpha]_D = 29-4^\circ$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 1703  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 0-77, 0-83 et 0-90 (3s, 3H chacun: 2Me-4 + Me-10) -  $\Delta\epsilon = +0-83$  ( $\lambda_{\text{max}} = 299$  nm). Analyse de **8**:  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$  (C, H).

#### Cétone **8** par addition photochimique de l'éthylène sur la cétone **7**

On dissout 650 mg de la cétone éthylénique **7** dans 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec. On refroidit la solution à  $-70^\circ\text{C}$  et on fait barboter de l'éthylène pendant une demi-heure pour enlever l'oxygène dissous, puis, en maintenant le courant d'éthylène, on irradie la solution pendant 5 hr avec une lampe à vapeur de mercure Hanau TQ 150, munie d'un filtre en pyrex. Le solvant évaporé, on obtient un produit solide qui est purifié par CCM; 550 mg de cétone **8** (76%). Cette cétone possède les mêmes spectres et constantes physiques que la cétone **8** obtenue par addition du dichloro-1,2 éthylène.

#### Alcools **9a** et **9b**

On ajoute, goutte à goutte, une solution de la cétone **8** (250 mg dans 15 ml d'éther sec) à une solution de réactif de Grignard préparée à partir de 135 mg de magnésium et 0-5 ml d'iode de méthyle, refroidie à  $0^\circ$ . On agite ensuite le mélange à température ordinaire pendant 24 hr. La solution est hydrolysée à  $0^\circ$ , par une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . On l'extrait à l'éther et sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . On évapore le solvant. Le mélange brut est séparé par CCM (gel de silice + 8%  $\text{AgNO}_3$ ), avec un mélange d'éluants éther de pétrole-éther 7:3: on obtient 63 mg de cétone **8**,  $R_f = 0-65$ ; 87 mg d'alcool **9a**:  $F = 135-137^\circ$  (éther);  $[\alpha]_D = 46^\circ$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 3580, 3400  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 0-73, 0-84 (3s, 3H chacun: 2Me-4 + Me10) et 1-20 (s, 3H: Me-13); 73 mg d'alcool **9b**:  $R_f = 0-5$ ;  $F = 93-95^\circ$  (éther);  $[\alpha]_D = +22^\circ$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 3580 et 3400  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 0-73,

0-79, 0-84 (3s, 3H chacun: 2Me-4 + Me-10) et 1-08 (s, 3H: Me-13). Analyse de **9a**:  $C_{20}H_{34}O$  (C, H); **9b**:  $C_{20}H_{34}O$  (C, H).

#### Acétylolyse des alcools **9a** et **9b**

On chauffe à reflux, sous atmosphère d'azote, pendant 36 hr, un mélange de 100 mg d'alcool **9a** ou **9b**, 150 mg NaOAc anhydre et 10 ml d'acide acétique pur. Après refroidissement, on ajoute de l'eau et on extrait à l'éther, selon la méthode habituelle. Après évaporation du solvant, on obtient 130 mg d'un mélange de trois produits qui sont séparés par CCM (gel de silice + 8%  $AgNO_3$  avec un mélange d'éluants pentane-éther 9:1, en faisant deux éluations successives): 60% d'oléfine **17**,  $R_f = 0-70$ ;  $F = 48-50^\circ$  (pentane);  $\Delta\epsilon = +0-125$  ( $\lambda_{max} = 207$  nm, hexane); IR (film): 3030, 835, 810 et  $770\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 0-73, 0-82, 0-86 (3s, 3H chacun: 2Me-4 + Me-10) et 1-45 (s, 3H: Me-13); 5-32 (s, 1H: C=CH-); 30% d'acétate d'hibayne **6d**,  $R_f = 0-5$ ;  $F = 84-85^\circ$ ;  $[\alpha]_D = -20^\circ$  (c = 0-55); IR (KBr): 1735,  $1240\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 0-80, 0-83, 0-84, 0-93 (4s, 3H chacun: 2Me-4; Me-10 + Me-13); 2-08 (s, 3H:  $-OCOCH_3$ ); 4-32 (s, 1H:  $H_{14}$ ); et 10% d'un acétate de structure inconnue **18**: une huile,  $R_f = 0-45$ ; IR (film):  $1735$  et  $1240\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 0-81, 0-86, 0-89 (3s, 12H: Me-4, Me-10 + Me-13); 2-00 (s, 3H:  $OCOCH_3$ ); 4-85, 4-72, 4-09 (t, 1H:  $-CH_2-OCOCH_3$ ). Analyse de **17**:  $C_{20}H_{32}O$  (C, H), **6d**:  $C_{22}H_{36}O_2$  (C, H), **18**:  $C_{22}H_{36}O_2$  (C, H).

#### Formolyse des alcools **9a** et **9b**

On dissout 900 mg du mélange des alcools **9** dans 100 ml d'acide formique à 98%. On laisse reposer, pendant 5 hr, à température ambiante. On évapore l'acide formique, au Rotavapor, à température  $<40^\circ\text{C}$ . Le résidu est versé dans l'eau, extrait à l'éther et neutralisé par une solution saturée de  $NaHCO_3$ . On décante la phase organique, la lave à l'eau, sèche sur  $Na_2SO_4$  et évapore le solvant. On obtient 900 mg d'un résidu huileux qui est, directement, analysé par CCM (gel de silice + 8%  $AgNO_3$ , éther de pétrole-éther 98:2 avec deux éluations successives): 820 mg de formiate d'hibayne **6c** une huile;  $R_f = 0-5$ ;  $[\alpha]_D = -15^\circ$  (c = 0-65); IR (film): 1735,  $1180\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 0-805, 0-85, 0-90 et 0-95 (4s, 12H: 2Me-4; Me-10 + Me-13), 4-46 (s, 1H:  $H_{14}$ ), 8-25 (s, 1H:  $-OOCH$ ); 40 mg d'un formiate de structure inconnue; une huile,  $R_f = 0-45$ ; IR (film):  $1735$  et  $1180\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 0-90, 0-95 (2s, 12H) 4-77, 4-87 et 4-97 (t, 1H:  $-CH_2-OOCH$ ); 8-07 (s, 1H:  $-OOCH$ ).

#### Formiate d'hibayne **6c** à partir de l'oléfine **17**

On dissout 100 mg de l'oléfine **17** dans 50 ml d'acide formique, à température ambiante. On agite le mélange pendant 12 hr. On évapore l'acide formique au Rotavapor à température  $<40^\circ\text{C}$ . Le résidu est versé dans l'eau et extrait à l'éther par la méthode habituelle. Le produit brut est purifié par CCM. On obtient 110 mg de formiate d'hibayne **6c** pur.

#### Hibaol **6b** par réduction de l'acétate d'hibayne **6d**

On dissout 55 mg d'acétate d'hibayne **6d** dans 20 ml d'éther sec. On ajoute 55 mg de  $LiAlH_4$  en agitant la solution à  $20^\circ$ . Après l'addition totale d'hydruure, on continue l'agitation pendant 30 min. On détruit l'excès d'hydruure par l'addition de HCl à 5% et on extrait à l'éther par la méthode habituelle. On obtient 52 mg de cristaux qui sont purifiés par sublimation à  $220^\circ$ , sous pression de 0-1 mm de mercure: 48 mg d'hibaol **6b**;  $F = 113-115^\circ$ ;  $[\alpha]_D = -6^\circ$  (c = 0-74); IR (KBr):  $3360\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 0-805 (s, Me-19) et 0-85 (s, Me-18); 6H: 0-92 (s, 6H: Me-17 + Me-20) - 2-875 (s, 1H:  $H_{14}$ ). Analyse **6b**:  $C_{20}H_{34}O$  (C, H). Même préparation pour l'hibaol **6b** par réduction du formiate d'hibayne **2c**.

#### Hibaone **6e**

On ajoute 1 ml de réactif de Jones, dans une solution d'hibaol **6b** (250 mg dans 50 ml d'acétone purifiée), refroidie à  $0^\circ$ . Le mélange est agité pendant 10 min. On ajoute 50 ml d'eau distillée et on extrait à l'éther par la méthode habituelle. Après recristallisation dans l'éther, on obtient 237 mg d'hibaone **6e**,  $F = 107-109^\circ$ ;  $[\alpha]_D = +9^\circ$  (c = 0-7);  $\Delta\epsilon = -1-4$  ( $\lambda_{max} = 300$  nm, dioxanne); IR ( $CHCl_3$ ):  $1737\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 0-80 (s, Me-18), 0-85 (s, Me-19), 0-98 (s, Me-20) et 1-05 (s, Me-17): ensemble de 12 H. Analyse **6e**:  $C_{20}H_{32}O$  (C, H).

#### Hibane **6a**

On dissout 121 mg d'hibaone **7e** dans 15 ml de diéthyléglycol.

On ajoute 3-5 ml d'hydrazine (à 98%) et 300 mg de KOH. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 hr. On extrait au pentane par la méthode habituelle. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice, avec le pentane comme éluant. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 60 mg d'hibane **6a**,  $F = 41-42-5^\circ$ ;  $[\alpha]_D = +0-5^\circ$  (c = 0-76); RMN 0-81 et 0-85 (2s, 6H: Me-19 + Me-18); 0-94 (s, 6H: Me-17 + Me-20).

#### Cétone **16**

On ajoute 40 ml de HCl 3N à une solution de 600 mg de l'éthylénecétal **11**. Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. On extrait la phase organique par la méthode habituelle. Le produit brut est purifié par CCM (gel de silice + 8%  $AgNO_3$ , pentane-éther 9:1). Après recristallisation dans l'éther, on obtient 500 mg de cétone **16**,  $F = 76-77^\circ$ ; IR (KBr): 3050, 1695, 815, 790, 735 et  $725\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 6-61, 6-58 ( $H_{15}$ , 1H: d,  $J_{AB} = 3$  Hz); 6-075, 6-050, 6-025, 6-00 ( $H_{16}$ , 1H: 2d,  $J_{AB} = 3$  Hz et  $J_{BX} = 1-5$  Hz); 2-95 ( $H_{14}$ , 1H: s élargi, largeur mi-hauteur: 4-5 Hz); 0-88 (2Me-4 + Me-10, 9H: s). Analyse de **16**:  $C_{19}H_{28}O$  (C, H).

#### Alcools **13a** et **13b**

On ajoute, goutte à goutte, une solution de cétone **16** (500 mg dans 20 ml d'éther sec) dans une solution d'iodure de méthylmagnésium (préparée à partir de 1-35 g de Mg et 5 ml de  $ICH_3$ ). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 24 hr. On hydrolyse à  $0^\circ$  avec une solution de  $NH_4Cl$  et on extrait à l'éther par la méthode habituelle. Le mélange brut est séparé par CCM (gel de silice + 8%  $AgNO_3$ , pentane-éther 6:4, avec deux éluations successives). Après recristallisation dans l'éther, on obtient 180 mg d'alcool **13a**,  $F = 170-172^\circ$ ; IR ( $CCl_4$ ):  $3610$ ,  $3040\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 6-395, 6-37 ( $H_{15}$ , 1H: d,  $J_{AB} = 3$  Hz) - 6-125, 6-10, 6-075, -05 ( $H_{16}$ , 1H: 2d,  $J_{AB} = 3$  Hz et  $J_{BX} = 1-5$  Hz) - 2-25 ( $H_{14}$ , 1H: s élargi, largeur mi-hauteur = 4 Hz), 1-27 (Me-13, s: 3H), 0-85 (2Me-4 + Me-10, s: 9H); 250 mg d'alcool **13b**,  $F = 87-89^\circ$ ; IR ( $CCl_4$ ):  $3610$ ,  $3040\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 6-30, 6-275 ( $H_{15}$ , 1H: d,  $J_{AB} = 3$  Hz), 5-875, 5-85, 5-825 et 5-80 ( $H_{16}$ , 1H: 2d,  $J_{AB} = 3$  Hz et  $J_{BX} = 1-5$  Hz), 2-18 ( $H_{14}$ , 1H: s élargi, largeur mi-hauteur = 4 Hz), 1-12 (Me-13, s: 3H), 0-83 et 0-84 (s, 9H: 2Me-4 + Me-10). Analyse de **13a**:  $C_{20}H_{34}O$  (C, H); **13b**:  $C_{20}H_{34}O$  (C, H).

#### Hydrogénation de l'alcool **13a**

On hydrogène, à température et à pression ordinaires, une solution de 50 mg d'alcool **13a** dans 30 ml d'éthanol, en présence de 10 mg de platine d'Adams. L'hydrogénation dure  $\frac{1}{2}$  hr. On filtre le catalyseur et évapore le solvant. On obtient 50 mg d'un alcool identique à l'alcool **9a**,  $F = 135-137^\circ$ .

#### Hydrogénation de l'alcool **13b**

Même procédé que celui de l'alcool **13a**; 45 mg d'alcool **13b** donne, après l'hydrogénation, 45 mg d'un alcool identique à l'alcool **9b**,  $F = 93-95^\circ$ .

#### Cétone **19** à partir de l'oléfine **17**

On ajoute, goutte à goutte, une solution de diborane (préparée à partir de 380 mg de  $NaBH_4$ , 10 mg de  $LiAlH_4$  et 0-20 ml de  $BF_3/Et_2O$  dans 4 ml d'éther sec), dans une solution d'oléfine **17** (272 mg dans 15 ml d'éther sec). On laisse le mélange à température ambiante pendant 12 hr. L'excès du diborane est détruit par l'addition de 2 ml d'eau distillée. On ajoute 1 ml d'une solution de dichromate de sodium.<sup>20</sup> On agite à température ambiante pendant 2 hr. Après extraction à l'éther selon la méthode habituelle, et recristallisation dans le méthanol, on obtient 80% d'un mélange de cétones **19**, épimères en 13,  $F = 100-110^\circ$ . L'épimérisation des cétones **19** a été effectuée en présence de  $NaOMe/MeOH$ , pendant 48 hr, à température ambiante. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient une cétone pure,  $F = 118-120^\circ$ ;  $[\alpha]_D = +229^\circ$ ;  $\Delta\epsilon = +2-2$  ( $\lambda_{max} = 295$  nm); IR ( $CCl_4$ ):  $1712\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: 0-75 (3H: s), 0-877 (s), 0-925 (s) et 0-82 (d,  $J = 0-9$  Hz); intégré en un ensemble de 9H = Me-4, Me-10 et Me-13. Analyse de **19**:  $C_{20}H_{32}O$  (C, H).

**Remerciements**—Nous remercions les Drs. J. Polonsky et O. E. Edwards pour des échantillons de (+) hibaone-14 et d'acétate d'hibayne-14a.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>O. E. Edwards et R. S. Rosich, *Canad. J. Chem.* **46**, 1113 (1968).  
<sup>2</sup>O. E. Edwards et B. S. Mootoo, *Ibid.* **47**, 1189 (1969).  
<sup>3</sup>E. Wenkert et Z. Kumazawa, *Chem. Comm.* 140 (1968).  
<sup>4</sup>J. L. Fourrey, J. Polonsky et E. Wenkert, *Ibid.* 714 (1969).  
<sup>5</sup>S. F. Hall et A. C. Oechschrager, *Ibid.* 1157 (1969).  
<sup>6</sup>S. F. Hall et A. C. Oechschrager, *Tetrahedron* **28**, 3155 (1972).  
<sup>7</sup>H. R. Schenk, H. Gutmann, O. Jeger et L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **35**, 817 (1952).  
<sup>8</sup>P. K. Grant et R. Hodges, *J. Chem. Soc.* 5274 (1960).  
<sup>9</sup>V. Scheidegger, K. Schaffner et O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **45**, 400 (1962).  
<sup>10</sup>D. C. Owley et J. J. Blomfield, *J. Chem. Soc. (C)*, 3445 (1971).  
<sup>11</sup>G. R. Lenz, *Tetrahedron* **28**, 2195 (1972).  
<sup>12</sup>M. B. Rubin et T. Mayo, *Israel J. Chem.* **8**, 717 (1970).  
<sup>13</sup>Do Khac Manh Duc, M. Fetizon et J. P. Flament, *Chem. Comm.* 886 (1972).  
<sup>14</sup>P. Laszlo, P. Von et R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2017 (1962).  
<sup>15</sup>A. I. Scott et A. D. Wrixon, *Chem. Comm.* 1182, 1184 (1969).  
<sup>16</sup>R. L. Cargill, T. E. Jackson, N. Peet et D. M. Pond, *Acc. Chem. Research* **7**, 106 (1974).  
<sup>17</sup>H. M. Mac Connell et R. E. Robertson, *J. Chem. Phys.* **29**, 1361 (1958).  
<sup>18</sup>P. V. Demarco, T. K. Elzey, R. B. Lewis et E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5734 (1970).  
<sup>19</sup>H. C. Brown, *Ibid.* **83**, 2951 (1961).