

PART I. EPOXYDES DITERPENIQUES :
SYNTHESE ET REACTIVITE D'EPOXYDES DERIVES D'ACIDES RESINIQUES

B. PAPILLAUD, F. TIFFON, M. TARAN, B. ARREGUY-SAN MIGUEL et B. DELMOND*

INSTITUT DU PIN - Université de Bordeaux I
351, cours de la Libération - 33405 TALENCE CEDEX (France)

(Received in France 5 November 1984)

Abstract - Epoxidation of methyl esters of resin acids with the pimarane skeleton with *p*-nitroperbenzoic acid has permitted the isolation of epoxides of the intracyclic double bond. Allylic diterpenic alcohols were obtained by acid-catalysed isomerisation of diterpene epoxides, and the action of Collins reagent on these allylic alcohols has been studied.

Les acides résiniques appartenant à la série des diterpènes tricycliques peuvent, de par la nature de leur squelette, être considérés comme des intermédiaires propices pour accéder à des motifs stéroïdiques^{1,2}. Quelques tentatives ont été réalisées à ce jour essentiellement à partir de l'acide déhydroabiétique³⁻¹⁰ ou de ses dérivés¹¹⁻¹⁴ (acide podocarpique, ...). C'est dans cette optique que nous avons analysé la réactivité des acides résiniques du groupe pimarique, en particulier vis-à-vis des peracides. En effet, les époxydes ainsi obtenus peuvent être des modèles fonctionnels adéquats pour réaliser des transformations du squelette diterpénique. Nous rapportons dans le présent mémoire les conditions d'obtention d'époxydes dérivés d'esters méthyliques des acides résiniques 1 - 5 (fig. 1), ainsi que certains points de leur réactivité mis en évidence au cours de leur synthèse.

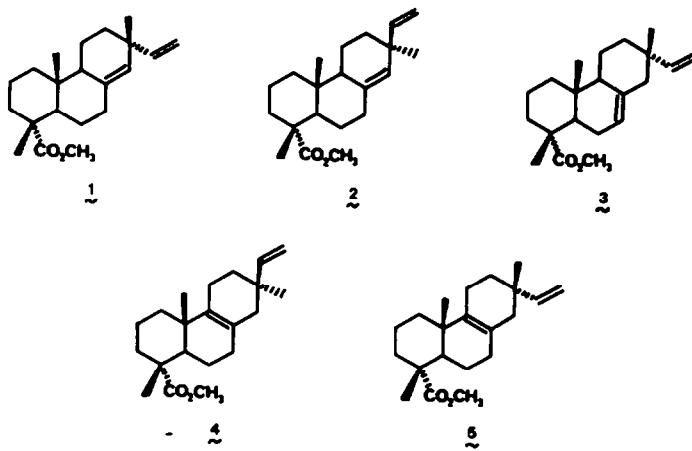


Fig. 1

EPOXYDATION D'ESTERS MÉTHYLIQUES D'ACIDES RÉSINIQUES

L'agent d'époxydation des doubles liaisons fréquemment employé en série terpénique et stéroïdique¹⁵ est l'acide m-chloroperbenzoïque. En particulier ApSimon¹⁶ a utilisé ce réactif en série diterpénique pour époxyder le sandaracopimarate de méthyle 1. Cependant, à la suite des résultats obtenus par cet auteur, nous avons pu montrer lors d'un travail préliminaire¹⁷ que ce peracide ne permettait pas d'isoler l'ensemble des époxydes susceptibles de se former. En effet, nous avons mis en évidence une évolution de certains époxydes au contact de l'acide m-chlorobenzoïque formé au cours de la réaction. De ce fait, afin de pouvoir isoler l'ensemble des époxydes, il nous a paru indispensable d'utiliser comme agent d'époxydation l'acide p-nitroperbenzoïque dont la réactivité est comparable à celle de l'acide m-chloroperbenzoïque et qui utilisé en solution dans le chloroforme, conduit à l'acide p-nitrobenzoïque peu soluble dans ce solvant, évitant ainsi un contact avec les époxydes. Dans ces conditions¹⁸, nous avons réalisé l'époxydation des esters méthyliques dérivés des acides résiniques du groupe pimarique 1 - 5, en minimisant les réactions ultérieures sur les époxydes formés. Nous obtenons ainsi avec de très bons rendements les époxydes correspondants (fig. 2). Nous avons observé des produits d'isomérisation en très faible pourcentage uniquement lors de l'époxydation des composés 2 et 4. Les époxydes ont pu être séparés par chromatographie en phase liquide et leur configuration attribuée au moyen de leurs caractéristiques physicochimiques.

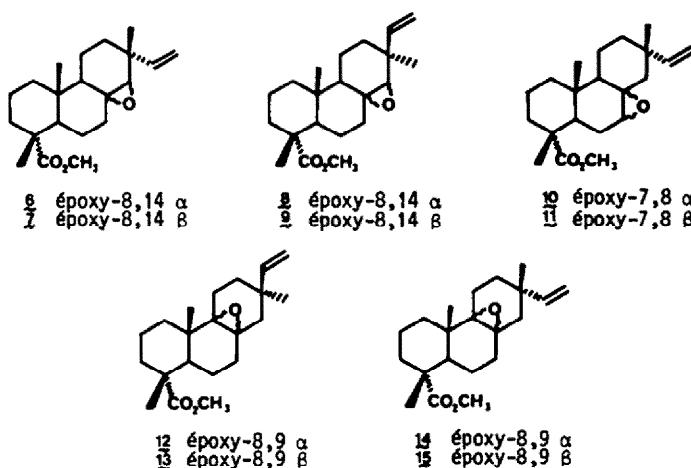


Fig. 2

SANDARACOPIMARATE DE MÉTHYLE 1

Lors de l'époxydation du sandaracopimarate de méthyle 1 avec l'acide m-chloroperbenzoïque, ApSimon¹⁶ avait isolé un mélange constitué de l'époxy-8,14 β 7 (25 %) et d'un alcool allylique (30 %), sans aucune trace d'époxy-8,14 α 6. En ce qui nous concerne¹⁷, nous avons montré que la réaction du sandaracopimarate de méthyle 1 avec l'acide p-nitroperbenzoïque dans le chloroforme conduit à un mélange d'époxy-8,14 α 6 (43 %), d'époxy-8,14 β 7 (43 %) et de diépoxydes (8 %). Des traces d'époxy-15,16 sandaracopimarate sont également décelées. La détermination des configurations pour les deux isomères époxydiques-8,14 a été réalisée au moyen de la RMN¹³C.

En effet, à partir d'une étude antérieure¹⁹ et en accord avec des résultats précédemment obtenus par Tori et coll.²⁰, nous avons pu établir des corrélations concernant les perturbations apportées sur les déplacements chimiques des atomes de carbone par l'introduction d'un cycle époxydique. Nous avons montré que l'effet le plus significatif se situe au niveau du carbone en γ par rapport à l'oxygène époxydique. Si ce carbone est porteur d'un hydrogène axial en interaction-1,3 gauche avec l'oxygène, cela se traduit sur le déplacement chimique de ce carbone par un effet à champ fort important alors qu'il sera peu perturbé dans le cas contraire.

L'examen des modèles moléculaires des deux époxydes -8,14 6 et 7 (schéma 1), nous permet de constater que dans l'époxyde de configuration 8, l'hydrogène H-11 β est en interaction -1,3

diaxiale avec l'oxygène époxydique alors que dans l'isomère α c'est H-12 α qui présente une telle interaction. On doit donc s'attendre à une perturbation importante (blindage) sur le déplacement chimique du carbone C-11 dans l'époxyde β et sur celui du carbone C-12 dans l'époxyde α .

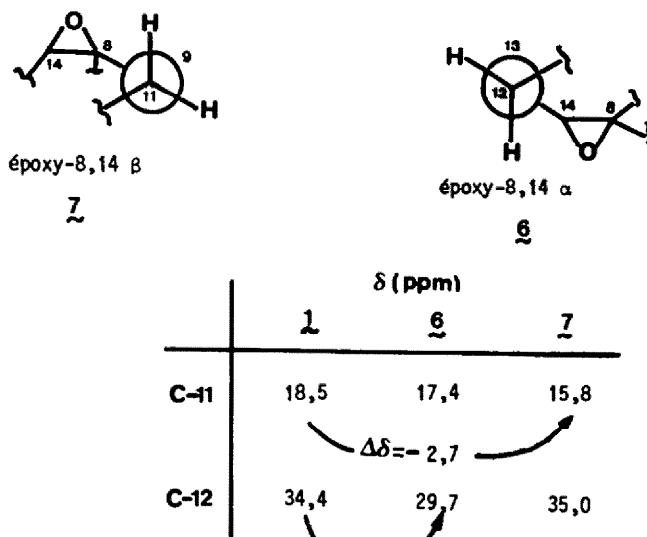


Schéma 1

$$\Delta\delta_C = \delta_C (\text{époxyde}) - \delta_C (\text{hydrocarbure}) ;$$

le signal - signifie un blindage

Ainsi en comparant le déplacement chimique des carbones C-11 (18,5 ppm) et C-12 (34,4 ppm) du sandaracopimarate 1 avec ceux obtenus pour chaque époxyde isomère nous pouvons attribuer la configuration α au composé 6 ($\Delta\delta_{C-12} = -4,7$ ppm) et la configuration β au composé 7 ($\Delta\delta_{C-11} = -2,7$ ppm).

PIMARATE DE METHYLE 2

L'époxydation du pimarate de méthyle 2 conduit à la formation prépondérante (78 %) de l'époxy-8,14 α pimarate de méthyle 8. Cependant, nous avons pu isoler par chromatographie sur couche mince préparative avec un rendement de 4 % l'époxy-8,14 β 9. Nous notons au cours de cette réaction la présence d'une faible quantité (6 %) d'hydroxy-14 α pimaradiène-7,15 16 provenant d'une isomérisation de l'époxyde α , comme nous le montrerons ultérieurement, ainsi que des produits provenant d'une diépoxydation (10 %).

L'attribution de la configuration α à l'époxyde obtenu majoritairement a pu être réalisée au moyen de la RMN ^{13}C par comparaison des déplacements chimiques avec ceux de l'époxyde 6.

ISOPIMARATE DE METHYLE 3

L'analyse des produits obtenus lors de l'époxydation de l'isopimarate de méthyle 3 montre la présence d'époxy-7,8 α 10 (50 %) d'époxy-7,8 β 11 (33 %), de diépoxydes (5 %) ainsi que des traces d'époxy-15,16 isopimarate.

L'étude du signal en RMN ^1H du proton époxydique H-7 nous a permis de préciser la configuration des deux époxydes-7,8 isopimarate 10 et 11. On note en effet une différence fondamentale au niveau de la forme de ce signal. Pour le composé le moins polaire 11 il se présente sous la forme d'un "doublet" dissymétrique ($J = 4$ Hz) à 2,87 ppm, alors que pour le composé 10 nous observons un "triplet" mal résolu ($J = 1,5$ Hz) à 2,83 ppm.

Les constantes de couplage J_{HH}^* entre le proton époxydique H-7 (H^*) et les protons situés sur

le carbone adjacent C-6 sont reliées, selon l'équation de Tori²¹ à l'angle dièdre θ correspondant selon l'équation :

$$J_{HH}^* = 5,1 \cos^2 \theta \text{ pour } 0 < \theta < 90^\circ$$

En évaluant les valeurs de l'angle dièdre à partir des modèles moléculaires des composés époxydiques (schéma 2), nous avons pu déterminer J_{HH}^* .

Ainsi le spectre théorique en analyse au premier ordre du proton H-7 doit se caractériser pour l'époxyde β par un "doublet" ($J_{HH}^* \sim 4$ Hz) alors que pour l'époxyde α on doit observer un "triplet" ($J_{HH}^* \sim 1$ Hz).

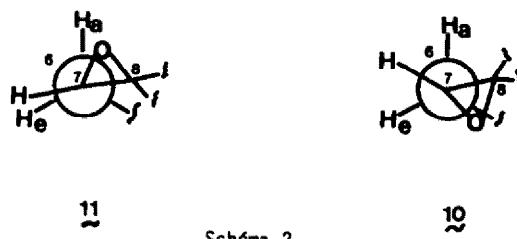


Schéma 2

L'ensemble des caractéristiques physicochimiques obtenues pour le couple d'époxydes 10 et 11 est en accord avec l'analyse précédente ce qui nous permet d'assigner, en fonction de la forme du signal du proton époxydique H-7, la configuration α au composé 10 et la configuration β au composé le moins polaire 11.

Cette attribution a pu être confirmée également au moyen de la RMN¹³C de ces deux époxydes. On observe en effet sur le déplacement chimique du carbone C-5 dans le composé 10 un effet γ important ($\Delta\delta = -4,2$ ppm) par rapport à δ_{C-5} dans l'hydrocarbure 3. Par contre dans l'isomère 11 ce carbone est peu perturbé ($\Delta\delta = -0,1$ ppm).

$\Delta^{8,9}$ PIMARATE 4 ET $\Delta^{8,9}$ ISOPIMARATE 5

L'époxydation du $\Delta^{8,9}$ pimarate de méthyle 4 conduit avec un excellent rendement à un mélange des deux époxy-8,9 pimarate 12 et 13 ($\alpha/\beta = 84/16$) avec des traces de diépoxydes et d'hydroxy-9 α pimarate 17 (3 %).

A partir du $\Delta^{8,9}$ isopimarate de méthyle 5 nous isolons les deux époxydes-8,9 14 et 15 ($\alpha/\beta = 52/48$) ainsi que des produits provenant d'une époxydation ultérieure (6 %).

L'attribution des configurations pour chaque couple d'époxydes-8,9 a été basée sur l'analyse de leurs spectres de RMN¹H et ¹³C. On note en effet, dans les spectres de RMN¹H des composés 12 et 14 un "doublet dédoublet" situé respectivement à 2,35 ppm ($J = 12$ Hz ; $J' = 3,6$ Hz) et à 2,40 ppm ($J = 12$ Hz ; $J' = 3$ Hz). Hertz²² signale la présence d'un système analogue dans un ensemble de composés diterpéniques possédant à la jonction des noyaux (B) et (C) un cycle époxydique de configuration α . Il attribue ce signal au proton H-5 α situé au voisinage du pont époxydique et justifie ce déblindage d'une part par la proximité du cycle époxydique, comme d'autres études²³ l'ont montré, ainsi que par la présence du groupe carboxylate en C-4.

Sur la base de ces arguments, nous avons attribué la configuration α aux deux époxydes 12 et 14, ce que nous avons confirmé au moyen de la RMN¹³C. Dans les époxydes de configuration α 12 et 14, l'oxygène époxydique est en interaction-1,3 avec l'hydrogène axial H-5. Nous devons donc observer pour ces isomères un effet à champ fort important sur le déplacement chimique du carbone C-5. En effet, nous notons respectivement des effets à champ fort de -8,8 ppm pour 12 et de -9,1 ppm pour 14.

D'après l'ensemble des résultats obtenus, nous constatons que l'époxydation avec l'acide p-nitroperbenzoïque de ces substrats diterpéniques présente une bonne régiosélectivité puisque dans tous les cas envisagés, la double liaison intracyclique est époxydée préférentiellement à la double liaison vinylique-15,16.

Par contre, du point de vue de la stéréosélectivité de l'attaque, nous notons qu'elle est

fortement influencée par l'encombrement au voisinage de la double liaison nucléaire. Généralement, l'époxydation par les peracides de composés terpéniques polycycliques possédant un enchaînement de cycles trans-anti-trans conduit à la formation préférentielle de l'époxyde de configuration α ("attaque α "). En ce qui nous concerne, dans le cas de la double liaison -8,14 , nous observons une "attaque α " nettement prépondérante ($\alpha/\beta = 95/5$) pour le pimarate de méthyle 2 (méthyle-13 α) alors qu'il y a perte de sélectivité ($\alpha/\beta \sim 50/50$) avec le sandaracopimarate 1 (vinyle-13 α).

STABILITE DES EPOXYDES EN MILIEU ACIDE

Nous avons observé lors des réactions d'époxydation précédentes que certains époxydes - ceux possédant la configuration α - étaient particulièrement instables et qu'il était nécessaire de prendre des précautions particulières pour pouvoir les isoler sans les dégrader. Un travail préliminaire¹⁷ nous a montré que l'époxyde -8,14 α sandaracopimarate de méthyle 6 en solution dans du chloroforme en présence de traces d'acide s'isomérise rapidement et quantitativement en hydroxy-14 α isopimarate 18. Nous avons étendu cette étude à l'ensemble des époxydes de configuration α isolés et comparé sur un exemple (époxyde -8,14 β sandaracopimarate 7) le comportement d'un époxyde de configuration β (fig. 3).

Lorsque l'on traite les époxydes α 6, 8, 10, 12 et 14 avec du chloroforme en présence de trace de gaz chlorhydrique (CHCl_3/H^+) nous obtenons des hydroxy-oléfines ainsi que dans certains cas des hydrocarbures provenant d'une deshydratation ultérieure des composés hydroxylés particulièrement réactifs (hydroxyle tertiaire). Les structures de ces composés ont pu être déterminées au moyen de leurs caractéristiques physicochimiques. En particulier la RMN¹³C nous a permis de préciser la configuration des groupes hydroxyles en tenant compte des conclusions précédemment dégagées par Stothers²⁴ en série décalinique et Djerassi²⁵ en série stéroïdique, concernant l'effet d'un groupe hydroxyle sur les carbones au voisinage.

L'époxyde 7 de configuration β placé dans des conditions analogues est beaucoup plus stable que son isomère α ; il s'isomérise au bout de 20 h de contact pour conduire à un mélange des hydroxy-oléfines 19 (5 %), 20 (52 %) et 21 (32 %). L'hydroxy-oléfine 19 possède un squelette issu d'une transposition spinale que nous analyserons plus en détail dans le mémoire suivant. Par contre, l'époxyde 7 dans des conditions acides plus fortes (HClO_4) subit une isomérisation totale en 1/2 h pour conduire aux hydroxy-oléfines 19 (22 %) et 20 (68 %).

L'examen de l'ensemble de ces résultats nous permet de constater que cette réaction d'isomérisation s'effectue avec rétention de la configuration de la liaison carbone-oxygène : les hydroxy-oléfines possèdent leur groupe hydroxyle dans la même configuration que les époxydes dont elles sont issues.

L'isomérisation des époxydes en alcools éthyéniques est une réaction fréquemment observée en chimie des substances naturelles¹⁵ ; elle s'effectue dans des conditions variées, pour conduire généralement selon une élimination-1,2 à un alcool allylique. Nous attribuons l'instabilité particulière des époxydes diterpéniques de configuration α obtenus à la présence dans ces isomères d'interactions stériques importantes découlant de la *syn*-stéréospécificité de l'époxydation. Les époxydes α trisubstitués 6, 8 et 10 possèdent en effet une jonction (B)/(C)-cis entraînant des contraintes qui ne sont que partiellement relevées par des modifications conformationnelles des cycles (B) et (C). En ce qui concerne les époxydes tétrasubstitués 12, 13, 14 et 15 ils possèdent quel que soit leur configuration une jonction (B)/(C)-cis. Cependant, il semble à l'examen des modèles moléculaires que le pont époxydique en β dans les composés 13 et 15 rejette le cycle (C) en arrière, ce qui a pour effet de diminuer les interactions alors que dans les époxydes α 12 et 14 celles-ci semblent plus importantes.

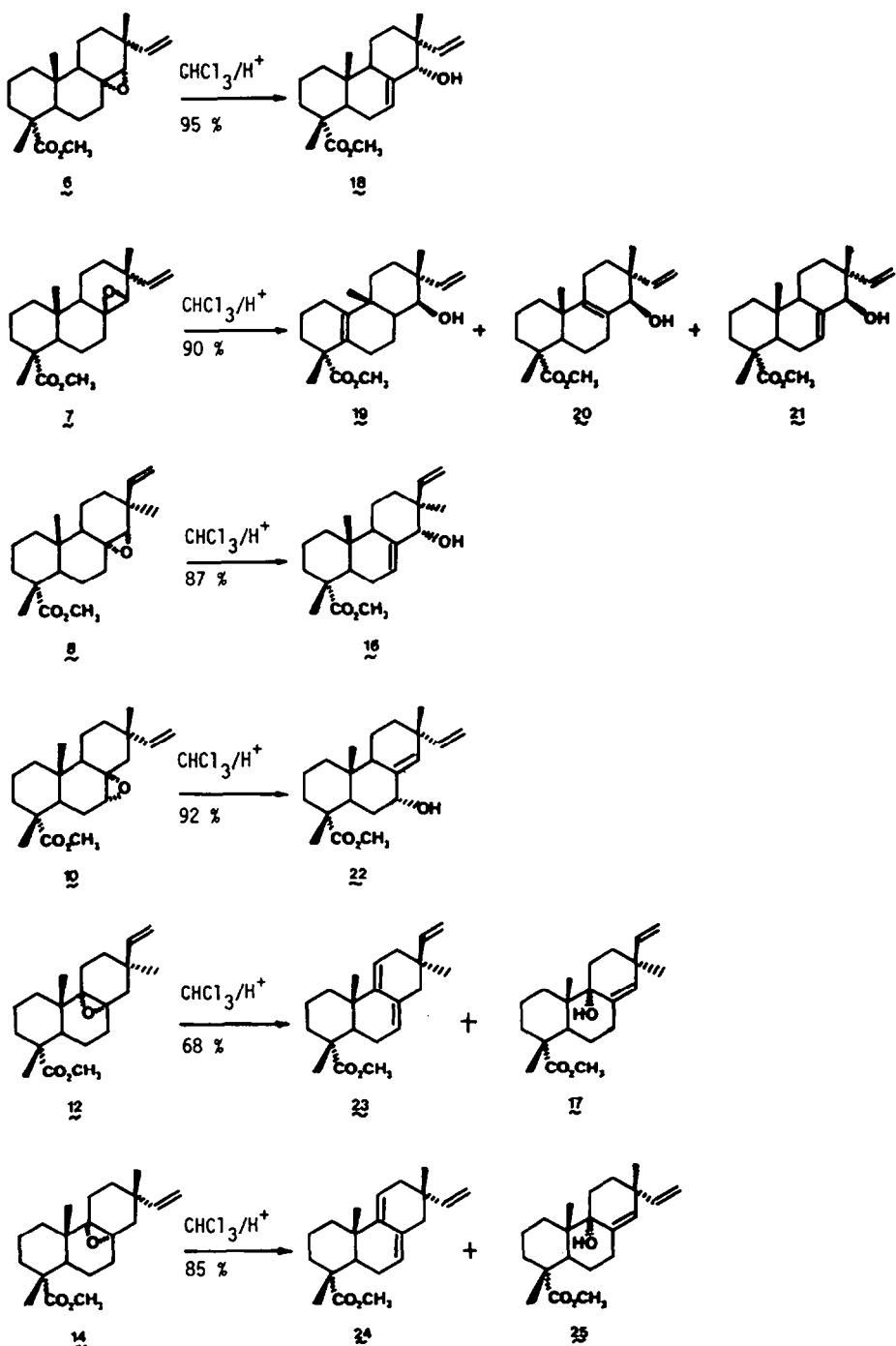


Fig. 3

OXYDATION DES ALCOOLS ALLYLIQUES DITERPÉNIQUES AVEC LE RÉACTIF DE COLLINS

Au cours de la détermination des structures, par voie chimique, des hydroxy-oléfines précédemment isolées, nous avons observé²⁷ que certaines d'entre elles avaient un comportement particulier lors de leur réaction avec le réactif de Collins²⁶ ($\text{CrO}_3:2\text{Py}$). C'est ainsi que lorsque l'hydroxy-oléfine 16 est oxydée avec ce réactif, seules des traces de cétone- α,β insaturée peuvent être décelées. Nous isolons essentiellement l'époxy-cétone 26 (40 %), l'époxy-alcool 27 (27 %) et l'hydroxy-cétone 28 (33 %). Par contre, nous avons pu isoler quantitativement la cétone- α,β insaturée attendue 30 à partir de l'hydroxy-oléfine isomère 29 (fig. 4).

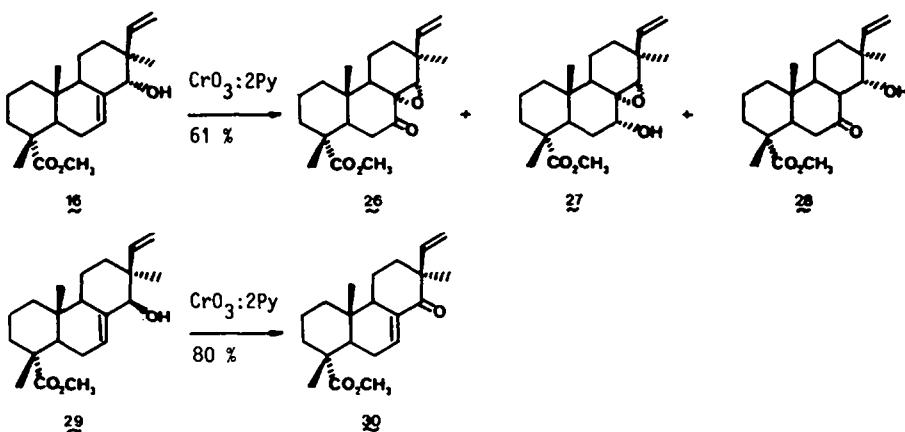


Fig. 4

Un comportement analogue a pu être mis en évidence pour les alcools allyliques 31 et 32. Les époxy-cétones 33 (17 %), 34 (62 %) et l'époxy-alcool 35 (21 %) sont obtenus à partir du composé 31 (rendement 76 %) alors que l'hydroxy-oléfine 32 dans des conditions identiques donne exclusivement la cétone- α,β insaturée 36 (80 %) (fig. 5).

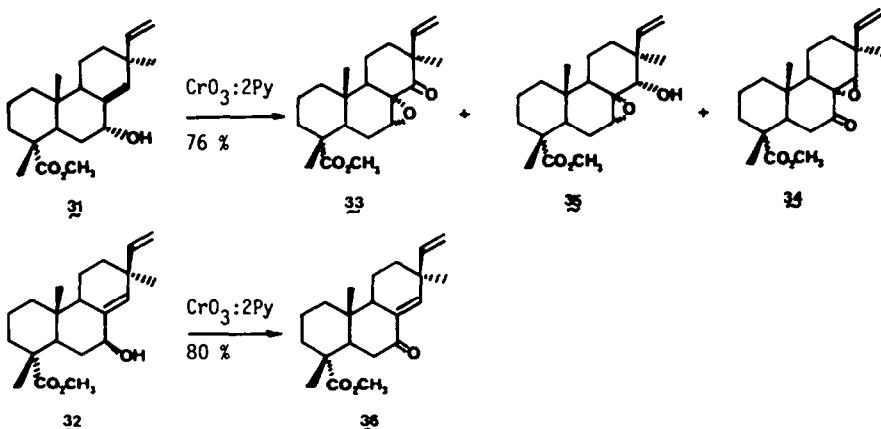


Fig. 5

Notons que le traitement des hydroxy-oléfines 37 et 38 avec le réactif de Collins conduit avec d'excellents rendements (90 et 86 % respectivement) à la cétone insaturée 39 (fig. 6).

Les structures des composés ont été déduites de leurs caractéristiques physicochimiques et confirmées par synthèse indépendante. Ainsi l'époxy-alcool 27 a été obtenu par époxydation $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{tBuOOH}$ ²⁸ de l'hydroxy-7 α pimarate, le traitement de 27 avec le réactif de Collins conduisant quantitativement à l'époxy-cétone 26.

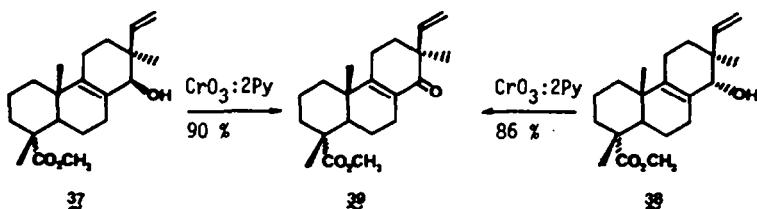


Fig. 6

Au cours de ces réactions nous observons donc un transfert d'oxygène sur la double liaison, ce qui constitue un nouvel exemple de formation d'époxydes au cours d'oxydation d'alcools allyliques avec le réactif de Collins. Dans la littérature quelques travaux²⁹⁻³⁵ signalent l'obtention de composés époxydiques lors de l'utilisation de réactifs au chrome, principalement lorsque CrO_3/AcOH ou le réactif de Jones sont employés. Par contre, avec le réactif de Collins peu d'exemples ont été mentionnés à ce jour³³⁻³⁵. Très récemment Ceccherelli⁴⁶ a pu mettre en évidence un nouvel exemple de formation d'époxy-alcool lors d'oxydation d'hydroxy-oléfine avec le réactif de Collins. L'obtention des composés époxydiques 26 et 27 peut s'expliquer par la suite des réactions suivantes (schéma 3) :

- réarrangement allylique du chromate formé dans la première étape
- transfert d'oxygène à la double liaison
- hydrolyse de l'époxy-chromate pour donner l'époxy-alcool 27 ou oxydation conduisant à l'époxy-cétone 26 .

A partir de l'hydroxy-oléfine 31 les composés 33 et 35 sont formés de manière analogue, alors que l'époxy-cétone 34 est obtenue à partir du chromate sans réarrangement allylique. L'hydroxy-cétone 28 est un produit de transposition résultant de l'isomérisation de l'époxy-alcool 27 au cours de la réaction.

Les résultats que nous avons obtenus peuvent s'interpréter en tenant compte des conclusions dégagées par Ringold³⁶ et Lavie³² en série stéroïdique. Ces auteurs ont pu montrer que les alcools allyliques qui conduisent à des éones *transoides* sont oxydés plus facilement que ceux conduisant à des éones *cisoides*.

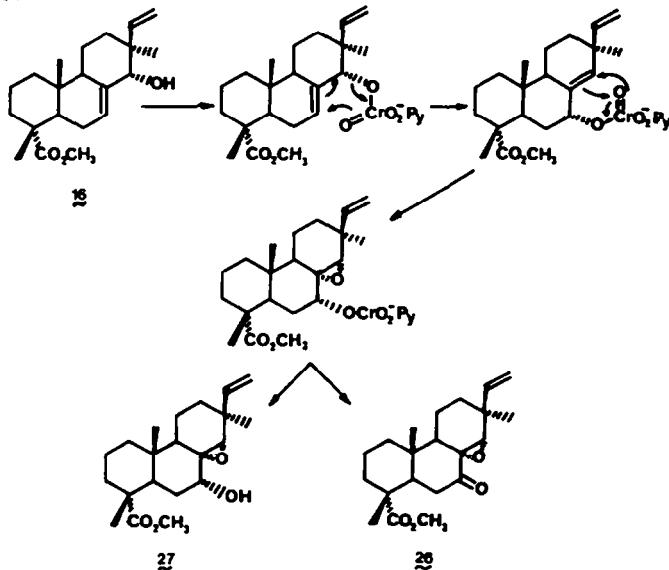


Schéma 3

Dans ce dernier cas, un transfert d'oxygène peut avoir lieu avec formation de composés époxydiques lorsque le groupe hydroxyle est axial. Ces données permettent d'expliquer les différences de comportement observées d'une part entre les alcools 38 et 16 et d'autre part entre les alcools équatoriaux 29 et 32 et leurs homologues axiaux 16 et 31 respectivement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ($^{\circ}\text{C}$) non corrigés ont été pris avec l'appareil de Kofler. Les spectres IR ont été enregistrés au moyen d'un spectrographe Perkin Elmer 457 en pastilles de KBr pour les produits cristallisés, en solution (CCl_4) pour les produits semi-cristallisés et en film (disque NaCl) pour les produits huileux. Les spectres de RMN^1H ont été enregistrés avec un appareil Bruker WH-90. Les échantillons sont étudiés en solution dans CDCl_3 , avec pour référence interne le tétra-méthylsilane ; les déplacements chimiques sont exprimés en unités δ (ppm) ; les abréviations utilisées sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (massif complexe). Les spectres de RMN^{13}C sont enregistrés en solution dans CDCl_3 , sur un appareil Bruker WP-60 fonctionnant à 15,08 MHz ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre VG Micromass 16 F. Les microanalyses ont été déterminées sur un appareil Hewlett Packard CHN 185. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de verre Merck imprégnées d'alumine 60 F254 (type E) ou de gel de silice G et les révélations par pulvérisation d'une solution de SbCl_5 (1:4 en poids). Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur alumine neutre 90 Merck partiellement désactivée avec 6 % d'eau. Les analyses de chromatographie en phase gazeuse ont été réalisées sur un appareil Intersmat IGC 120 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne DEGS 5 %.

OBTENTION DES ACIDES RESINIQUES

L'acide sandaracopimarique a été extrait de la gomme de sandaraque selon le procédé décrit par Galik³⁷.

L'acide pimarique et l'acide isopimarique sont obtenus à partir de l'oléorésine du pin maritime selon le mode opératoire suivant :

- 2 600 g de gemme de pin maritime sont dissous dans 18 l d'éther de pétrole, de façon à éliminer par filtration les oxyacides qui précipitent. La phase éthérale après séchage sur Na_2SO_4 est agitée avec 228 g d'anhydride maléique en solution dans de l'acétone pendant 8 h à température ambiante ; le précipité d'acide maléopimarique formé est éliminé par filtration. La solution obtenue est lavée à l'eau, séchée, puis concentrée sous vide ; le résidu subit ensuite un entraînement à la vapeur.

La colophane résiduelle est dissoute dans un volume égal de "Solpar" puis chauffée à 140°C dans un ballon surmonté d'un appareil de Dean-Stark. On ajoute alors 192 g d'anhydride maléique et on porte au reflux (190°C) pendant deux heures. Après refroidissement, la résine insoluble qui se sépare est soumise à trois extractions à chaud (140°C) avec du "Solpar". Les différentes solutions sont ensuite réunies puis portées au réfrigérateur durant 24 h.

Après filtration, et élimination du "Solpar" par entraînement à la vapeur d'eau, la colophane obtenue (410 g) est dissoute à chaud dans 410 ml d'acétone, puis laissée deux jours au réfrigérateur. Nous obtenons alors un précipité (30,3 g) constitué d'acide pimarique souillé de 8 % d'acide sandaracopimarique.

Les eaux mères acétонiques sont ensuite traitées par 192 g de pipéridine puis maintenues 48 h au réfrigérateur. Le sel de pipéridinium qui se sépare est recristallisé dans l'acétone puis mis en suspension dans 50 ml d'acétone. Après acidification avec HCl 20 % et addition d'eau (700 ml) l'acide isopimarique pur précipite (23,5 g).

ESTERIFICATION DES ACIDES RESINIQUES

Les esters méthyliques dérivés des acides résiniques ont été obtenus selon le procédé décrit par Shaw³⁸ :

- sandaracopimorate de méthyle **1** : $\text{F} : 68^{\circ}\text{C}$ ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$) Litt.³⁹ $\text{F} = 69^{\circ}\text{C}$

- pimарат de méthyle **2** : le mélange d'acide pimarique et d'acide sandaracopimarique obtenu précédemment est estérifié puis chromatographié sur colonne $\text{SiO}_2/\text{AgNO}_3$ 5 %. Nous obtenons ainsi le pimарат de méthyle avec une très bonne pureté : $\text{F} = 68^{\circ}\text{C}$ ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) Litt.⁴⁰ $\text{F} = 68-69^{\circ}\text{C}$

- isopimарат de méthyle **3** : $\text{F} = 62^{\circ}\text{C}$ ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) Litt.⁴¹ $\text{F} = 61-62^{\circ}\text{C}$

L'isomérisation en milieu acide respectivement du pimарат **2** et de l'isopimарат **3** suivant un mode opératoire analogue à celui décrit par Edwards⁴¹, suivie d'une purification par chromatographie sur colonne $\text{SiO}_2/\text{AgNO}_3$ 10 % conduit à :

- $\Delta^{8,9}$ pimарат de méthyle **4** $\text{RMN}^1\text{H} \delta$ 0.94 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 3.64 (s, CO_2CH_3), 4.73-5.05 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.59-6.05 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$). Analyse calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C 79.74, H 10.12 ; trouvé : C 79.65, H 10.08

- $\Delta^{8,9}$ isopimарат de méthyle **5** $\text{F} = 70^{\circ}\text{C}$ ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$). $\text{RMN}^1\text{H} \delta$: 0.92 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 3.60 (s, CO_2CH_3), 4.64-4.90 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.54-5.89 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$). Analyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C 79.74, H 10.12 ; trouvé C 79.58, H 10.27

Les spectres de RMN^{13}C de l'ensemble de ces composés ont été décrits dans une publication antérieure¹⁹.

EPOXYDATION DES ESTERS MÉTHYLTIQUES DÉRIVÉS DES ACIDES RESINIQUES

Le procédé d'époxydation type que nous avons utilisé est le suivant :

- à $4,5 \times 10^{-3}$ moles d'ester méthylique d'acide résinique dissous dans 30 ml de chloroforme, on ajoute 1,1 équivalent d'acide p-nitroperbenzoïque préalablement dosé et on laisse la réaction se poursuivre pendant une nuit à température ambiante. La solution est ensuite concentrée sous vide, reprise par CCl_4 , filtrée puis concentrée de nouveau. Le mélange d'époxydes obtenu sous la forme d'un résidu huileux est analysé par CCM puis séparé par chromatographie en phase liquide sur colonne d' Al_2O_3 neutre partiellement désactivée (6 % H_2O).

RMN¹H des époxydes (cf tableau 1) et RMN¹³C des époxydes (cf réf. 19).

EPOXYDATION DU SANDARACOPIMARATE DE METHYLE 1

A partir de 1 g de sandaracopimarate de méthyle 1 nous éludons successivement avec éther de pétrole-éther (5/1) : - l'époxy-8,14 β sandaracopimarate 7 (450 mg) F = 76°C (MeOH/H₂O). Analyse calculée pour C₂₁H₃₂O₃ : C 75.90, H 9.64 ; trouvée C 75.54, H 9.48 - l'époxy-8,14 α sandaracopimarate 6 (455 mg) F = 70°C (MeOH/H₂O). Analyse calculée pour C₂₁H₃₂O₃ : C 75.90, H 9.64 ; trouvée C 75.67, H 9.82 et des diépoxydes (86 mg).

EPOXYDATION DU PIMARATE DE METHYLE 2

A partir de 1,16 g de pimarate de méthyle 2 on obtient après chromatographie sur colonne en éluant avec éther de pétrole-éther (9/1) :

- l'époxy-8,14 α pimarate de méthyle⁴³ 8 (945 mg) F = 75°C (MeOH/H₂O). Analyse calculée pour C₂₁H₃₂O₃ : C 75.90, H 9.64 ; trouvée C 75.50, H 9.38 et des traces d'époxy-8,14 β pimarate de méthyle 9.

Le mélange éther de pétrole-éther (1/1) permet d'isoler en outre du diépoxy-8,14 α , 15,16 pimarate de méthyle (120 mg) et l'hydroxy-14 α pimaradiène-7,15 oate-18 de méthyle⁴⁴ 16 (70 mg).

EPOXYDATION DE L'ISOPIMARATE DE METHYLE 3

Par époxydation de 1 g d'isopimarate de méthyle, nous isolons avec l'éluant éther de pétrole-éther (9/1) :

- l'époxy-7,8 β isopimarate⁴⁴ 11 (345 mg) F = 92°C (MeOH/H₂O). Analyse calculée pour C₂₁H₃₂O₃ : C 75.90, H 9.64 ; trouvée C 75.77, H 9.48

- l'époxy-15,16 isopimarate (10 mg) RMN¹H δ (ppm) : 0.75 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 3.62 (s, CO₂CH₃), 2.53 (m, 3H époxydique), 5.33 (m, H-7)

- l'époxy-7,8 α isopimarate⁴⁵ 10 (520 mg) F = 88°C (MeOH/H₂O). Analyse calculée pour C₂₁H₃₂O₃ : C 75.90, H 9.64 ; trouvée C 75.82, H 9.51

Avec l'éther éthylique comme éluant on isole 50 mg de diépoxydes.

EPOXYDATION DU $\Delta^{8,9}$ PIMARATE DE METHYLE 4

A partir de 1,35 g de $\Delta^{8,9}$ pimarate de méthyle 4 on sépare avec le couple de solvants éther de pétrole-éther (9/1) l'époxy-8,9 β pimarate 13 (215 mg) non cristallisés et l'époxy-8,9 α pimarate 12 (1,1 g).

Avec le mélange éther de pétrole-éther (1/1) on isole des traces de diépoxydes et l'hydroxy-9 α pimarate de méthyle 17 (40 mg) RMN¹H δ (ppm) : 0.78 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.53 et 2.67 (dd, J = 12 Hz ; J' 3,5 Hz, H-5), 5.14 (se, W_{1/2} = 4 Hz, H-14), 4.68-4.90 (-CH=CH₂), 5.42-5.73 (-CH=CH₂).

EPOXYDATION DU $\Delta^{8,9}$ ISOPIMARATE DE METHYLE 5

L'époxydation de 1,48 g de $\Delta^{8,9}$ isopimarate de méthyle 5 conduit après chromatographie et élution avec éther de pétrole-éther (9/1) à l'époxy-8,9 β isopimarate 15 (670 mg) F = 60°C (MeOH/H₂O). Analyse calculée pour C₂₁H₃₂O₃ : C 75.90, H 9.64 ; trouvée C 75.50, H 10.02, à l'époxy-8,9 α isopimarate 14 (730 mg) F = 70°C (MeOH/H₂O). Analyse calculée pour C₂₁H₃₂O₃ : C 75.90, H 9.64 ; trouvée C 75.58, H 9.77 et à du diépoxyde (90 mg).

ISOMERISATION DES EPOXYDES PAR CHCl₃/H⁺

Les isomérisations sont réalisées au moyen d'une solution préparée en faisant barboter pendant un temps très bref (\sim 1 mn) du gaz chlorhydrique dans du chloroforme exempt d'éthanol. Les époxydes sont agités pendant une durée variable dans cette solution (CHCl₃/H⁺). Après évaporation du solvant, le résidu huileux est analysé par chromatographie en phase liquide sur colonne d'alumine neutre (6 % H₂O).

RMN¹H des hydroxy-oléfines (cf tableau 2) et RMN¹³C (cf réf. 19).

ISOMERISATION DE L'EPOXY-8,14 α SANDARACOPIMARATE 6

A partir de 250 mg d'époxyde 6 traité pendant 1 h avec CHCl₃/H⁺ on obtient 238 mg d'hydroxy-14 α isopimarate¹⁶ 18.

ISOMERISATION DE L'EPOXY-8,14 β SANDARACOPIMARATE 7

400 mg d'époxy-8,14 β sont agités pendant 20 h avec 20 ml de CHCl₃/H⁺. Après évaporation du solvant, l'élation avec benzène-éther (4/1) conduit à l'hydroxy-14 β épi-13 rosadiène 19 (20 mg), l'hydroxy-14 β isopimarate 21 (130 mg) F = 94°C et à l'hydroxy-14 β isopimaradiène-8,15 oate de méthyle 20 (210 mg) F = 78°C.

ISOMERISATION DE L'EPOXY-8,14 α PIMARATE 8

L'isomérisation de 1,5 g d'époxyde 8 pendant 1 h conduit à un produit huileux l'hydroxy-14 α pimarate⁴³ 16 (1,3 g). Analyse calculée pour C₂₁H₃₂O₃ : C 75.90, H 9.64 ; trouvée C 75.26, H 9.25

ISOMERISATION DE L'EPOXY-7,8 α ISOPIMARATE 10

Au bout de 12 h, 614 mg d'époxyde 10 conduisent après purification à l'hydroxy-7 α sandaracopimarate⁴³ 22 (565 mg) F = 76°C (MeOH/H₂O).

ISOMERISATION DE L'EPOXY-8,9 α PIMARATE 12

1,19 g d'époxy-8,9 α pimarate de méthyle 12 traité pendant 12 h avec CHCl_3/H^+ conduit à un mélange de deux composés que l'on isole par chromatographie sur colonne. En éluant avec éther de pétrole-éther (9/1) on obtient 1'hydroxy-7,9(11),15 oate-18 de méthyle⁴³ 23 (400 mg) et en éluant avec benzène-acétate d'éthyle (8/2) 1'hydroxy-9 α pimarate de méthyle 17 (380 mg).

ISOMERISATION DE L'EPOXY-8,9 α ISOPIMARATE 14

A partir de 500 mg d'époxyde agité pendant 12 h avec CHCl_3/H^+ , on isole avec éther de pétrole-éther (9/1) 1'isopimaratriène-7,9(11),15 oate de méthyle 24 (320 mg) UV : λ_{max} 243 nm. RMN^1H δ (ppm) : 0.89 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.53 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 5.29 (m, H-7 et H-11), 4.72-4.96 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.60-5.91 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) et avec benzène-acétate d'éthyle (8/2) 1'hydroxy-9 α sandaracopimarate 25 (105 mg).

ISOMERISATION DE L'EPOXY-8,14 β SANDARACOPIMARATE AVEC L'ACIDE PERCHLORIQUE

500 mg d'époxyde 7 sont dissous dans 20 ml de dioxane contenant 200 mg d'acide perchlorique. On agite pendant une demi-heure. Ce mélange réactionnel est séparé par chromatographie en phase liquide ; 1'élution avec benzène-éther (4/1) conduit à 1'hydroxy-oléfine 19 (110 mg) et à 1'hydroxy-oléfine 20 (340 mg).

OXYDATION DES HYDROXY-OLEFINES AVEC LE REACTIF DE COLLINS

OXYDATION DES HYDROXY-OLEFINES 29, 32, 37, 38.

Une solution d'hydroxy-oléfine (0,5 mmole) dans du chlorure de méthylène (5 ml) est ajoutée à une suspension du complexe $\text{CrO}_3\cdot 2\text{Py}$ (3 mmoles) dans 15 ml de chlorure de méthylène. La solution est agitée à température ordinaire pendant 45 mn puis filtrée à travers une colonne d'alumine. L'évaporation du solvant conduit respectivement aux cétones- α,β insaturées suivantes :

- pimaradiène-7,15 one-14 30 (rdt 80 %) IR ν_{max} : 1730, 1690 cm^{-1} ; UV λ_{max} : 245 nm ; RMN^1H δ (ppm) : 0.80 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 3.67 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6.78 (m, $W_{1/2} = 8$ Hz, H-7), 4.67-5.09 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.51-5.82 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; SM m/z : 330 (52 %, M^+).

- pimaradiène-8(14),15 one-7 36 (rdt 80 %) IR ν_{max} : 1730, 1690 cm^{-1} ; UV λ_{max} : 248 nm ; RMN^1H δ (ppm) : 0.84 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 3.67 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6.64 (s, $W_{1/2} = 5$ Hz, H-14), 4.67-5.07 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.56-5.87 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; SM m/z : 330 (100 %, M^+).

- pimaradiène-8,15 one-14 39 (rdt 90 %) IR ν_{max} : 1730, 1690 cm^{-1} ; UV λ_{max} : 248 nm ; RMN^1H δ (ppm) : 0.98 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 3.56 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.72-5.00 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.78-6.09 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; SM m/z : 330 (28 % ; M^+).

OXYDATION DES HYDROXY-OLEFINES 16, 31

Les hydroxy-oléfines 16 et 31 sont oxydées selon le mode opératoire précédemment décrit. Après évaporation du solvant les différents composés sontséparés par chromatographie en phase liquide en éluant avec benzène/chloroforme (1/5). Nous isolons successivement :

- à partir de 16 :

. 1'époxy-8,14 α pimarene-15 one-7 26 IR ν_{max} : 1740, 1720 cm^{-1} ; UV λ_{max} : 244 nm ; SM m/z : 346 (6 %, M^+)

. 1'hydroxy-14 α pimarene-15 one-7 28 F = 186°C (EtOH) ; IR ν_{max} : 3450, 1720, 1700 cm^{-1} ; RMN^1H δ (ppm) : 0.93 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 3.53 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.96 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, H-14), 4.75-5.00 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.39-5.72 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; SM m/z : 348 (14 %, M^+)

. 1'époxy-8,14 α hydroxy-7 α pimarene-15 27 F = 170°C (EtOH) ; IR ν_{max} : 3550, 1825 cm^{-1} ; SM m/z : 348 (16 %, M^+).

- à partir de 31 :

. 1'époxy-8,14 α pimarene-15 one-7 26

. 1'époxy-7,8 α pimarene-15 one-14 33 F = 72°C (EtOH) ; IR ν_{max} : 1735, 1720 cm^{-1} ; SM m/z : 346 (14 %, M^+)

. 1'époxy-7,8 α hydroxy-14 α pimarene-15 35 F = 113°C (EtOH) ; IR ν_{max} : 3500, 1730 cm^{-1} ; SM m/z : 348 (4 %, M^+). RMN^1H et RMN^{13}C (cf tableau 3).

OXYDATION DE L'EPOXY-ALCOOL 27

236 mg de l'époxy-alcool 27 en solution dans 80 ml de chlorure de méthylène sont oxydés avec du réactif de Collins préparé à partir de 450 mg d'anhydride chromique. Après agitation pendant 30 mn, le mélange réactionnel est filtré sur colonne d'alumine. L'évaporation du solvant conduit à 205 mg d'époxy-cétone 26.

ISOMERISATION EN MILIEU ACIDE DES EPOXY-ALCOOL 27 ET 35

182 mg d'époxy-alcool 27 sont agités pendant 40 mn avec une solution de chloroforme contenant des traces de gaz chlorhydrique (CHCl_3/HCl). Après évaporation du solvant on obtient 170 mg (rdt 93 %) d'hydroxy-cétone 11.

A 454 mg d'époxy-alcool 27 dissout dans 97 ml de méthanol on ajoute 16 ml d'acide sulfurique et 6 ml d'eau et on porte au reflux 6 h. Après élimination de l'alcool sous vide, extraction à l'éther et lavage (NaHCO_3 10 % puis H_2O) on isole 384 mg de la cétone α,β insaturée 36 (rdt 90 %).

A partir de 372 mg d'époxy-alcool 35 selon un processus analogue on isole 293 mg (rdt 83 %) de la cétone α,β insaturée 30.

TABLEAU 1 - CARACTERISTIQUES RMN ^1H (δ (ppm), CDCl_3) DES EPOXYDES DITERPENIQUES

EPOXYDES	$\text{CH}_3\text{C}-$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}=\text{CH}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$	$-\text{C}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$
6	1.03	1.08	1.20	3.62	2.49 (s)		
7	0.97	1.06	1.20	3.61	2.35 (s)		
époxyc-15,16 sandaracopimamate	0.81	0.99	1.20	3.64		2.44-2.75 (m)	5.11 (s)
8	0.94	1.05	1.19	3.64	2.59 (s)		
9	0.96	1.06	1.21	3.64	2.42 (s)		
10	0.82	1.02	1.20	3.60	2.83 (t)		
11	0.92	1.13	1.19	3.68	2.87 (d)		
époxyc-15,16 isopimamate	0.75	0.89	1.22	3.62		2.53 (m)	5.33 (m)
12	0.82	0.94	1.07	3.53			4.69-4.97 5.11-5.73
13	1.00	1.05	1.12	3.67			4.75-5.07 5.56-6.03
14	0.86	1.03	1.08	3.52			4.67-4.87 5.51-5.83
15	0.72	0.86	0.96	3.47			4.66-4.94 5.33-5.65

TABLEAU 2 - CARACTERISTIQUES RMN ^1H (δ (ppm), CDCl_3) DES HYDROXY-OLEFINES DITERPENIQUES

HYDROXY-OLEFINES	$\text{CH}_3\text{C}-$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{C}=\text{CH}$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	
16	0.84	1.04	1.23	3.65	3.73 (s)		4.78-5.09 5.50-5.97
17	0.78	0.92	1.11	3.56		5.14 (s)	4.68-4.90 5.42-5.73
18	0.78	0.80	1.16	3.53	3.56 (s)	5.53 (m)	4.87-5.07 5.64-5.99
19	0.92	0.98	1.17	3.54	3.32 (se)		4.82-5.02 5.59-5.90
20	1.01	1.06	1.20	3.66	3.38 (s)		4.84-5.04 5.58-5.90
21	0.85	0.90	1.28	3.64	3.77 (se)		4.99-5.22 5.77-6.08
22	0.76	0.99	1.13	3.61	4.08 (t)	5.44 (m)	4.75-5.01 5.58-5.88
25	0.89	0.97	1.16	3.60		5.22 (s)	4.78-4.99 5.57-5.89
29	0.87	1.14	1.25	3.61	~ 3.60	~ 5.73	4.98-5.20 5.69-6.00
31	0.62	0.91	1.07	3.53	4.05 (t)	5.31 (se)	4.59-4.89 5.41-5.71
32	0.75	1.08	1.19	3.64	~ 4.03 (m)	~ 5.60	4.76-5.00 5.55-5.89
37	0.80	0.91	1.09	3.58	3.18 (s)		4.87-5.10 5.69-6.00
38	0.88	0.90	1.08	3.56	3.60 (s)		4.81-5.03 5.56-5.85

TABLEAU 3 - CARACTERISTIQUES RMN ^1H ET RMN ^{13}C DES EPOXY-ALCOOLS 27 ET 35 ET DES EPOXY-CÉTONES 26 ET 33.a) δ (ppm) ; 90 MHz CDCl_3 b) δ (ppm) ; 15.08 MHz CDCl_3

	a) RMN ^1H					b) RMN ^{13}C			
	$\text{CH}_3\text{C}-$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}=\text{CH}$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{C}=\text{CH}$	$-\text{C}=\text{CH}$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	C=O
26	0.89	1.07	1.16	3.54	3.31 (s)		4.71-5.75	60.2 (s, C-8)	66.7 (d, C-14) 207.0 (s, C-7)
27	0.82	1.00	1.10	3.54	2.85 (s)	3.33 (t)	4.76-5.83	64.8 (s, C-8)	69.4 (d, C-14) 70.5 (d, C-7)
33	0.84	1.20	1.24	3.69	3.64 (m)		4.69-5.93	57.9 (s, C-8)	60.7 (d, C-7) 208.6 (s, C-14)
35	0.82	1.03	1.20	3.60	3.23 (m)	3.58 (s)	4.83-6.05	60.4 (s, C-8)	53.2 (d, C-7) 70.8 (d, C-14)

REDUCTION DES CETONES- α , β INSATUREES 30 ET 36

On agite pendant 3 h à température ambiante 293 mg de 30 dans 8 ml de méthanol avec 263 mg de NaBH₄. Le mélange réactionnel est extrait à l'éther, on isole 704 mg de l'hydroxy-oléfine 29.

A partir de 942 mg de cétone α , β insaturée 36 et selon un protocole expérimental analogue on isole 577 mg d'hydroxy-oléfine 32 (rdt 61%).

Les hydroxy-oléfines 31, 37 et 38 ont été obtenues au cours de travaux antérieurs sur le réarrangement des époxydes en présence d'éthérate de trifluorure de bore.

REFERENCES

1. J.W. APSIMON et H. KREHM, Canad. J. Chem. 47, 2859 (1969)
2. E. WENKERT, L.L. DAVIS, B.L. MYLARI, M.F. SOLOMON, R.R. DA SILVA, S. SHULMAN et R.J. WARNET, J. Org. Chem. 47, 3242 (1982)
3. P. CECCHERELLI, M. TINGOLI et M. CURINI, Tetrahedron Letters 3869 (1978)
4. M. CURINI, R. COCCIA, P. CECCHERELLI, T.D.J. HALLS, B. PORTER et E. WENKERT, J. Org. Chem. 49, 2054 (1984)
5. H.H. ZEISS et W.B. MARTIN Jr., J. Amer. Chem. Soc. 75, 5935 (1953)
6. J.W. HUFFMAN et P.C. ARAPAKOS, J. Org. Chem. 30, 1604 (1965)
7. C.R. BENNETT, R.C. CAMBIE, R.A. FRANICH et T.J. FULLERTON, Austral. J. Chem. 22, 1711 (1969)
8. A. TAHARA, Y. HARIGAYA et M. ONDA, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 20, 459 (1972)
9. A. TAHARA et M. SHIMAGAKI, Chem. Letters, 651 (1974)
10. A. TAHARA, M. SHIMAGAKI, M. ITOH, Y. HARIGAYA et M. ONDA, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 23, 3189 (1975) et références citées
11. T. WIRTHLIN, H. WEHRLI et O. JEGER, Helv. Chim. Acta, 57, 351 (1974)
12. R.L. SETTINE et A.A. GAWISH, J. Org. Chem. 48, 2309 (1983)
13. C.R. BENNETT et R.C. CAMBIE, Tetrahedron 23, 927 (1967)
14. R.C. CAMBIE, W.A. DENNY, T.J. FULLERTON et R.C. HAYWARD, Austral. J. Chem. 27, 1317 (1974) et références citées
15. B.R. DAVIS et W.B. WATTKINS, Austral. J. Chem. 21, 1611 (1968)
16. D.M.S. WHEELER et P.R. WITT, J. Org. Chem. 37, 4211 (1972)
17. G.J. MATTHEWS et A.H. HASSNER, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", Editeurs J. FRIED et J.A. EDWARDS, vol. II p. 1, Van Nostrand Reinhold Company (1972)
18. C. DJERASSI, "Steroid Reactions", Holden-Day, Inc., San-Francisco (1963)
19. D.N. KIRK et M.P. HARTSHORN, "Steroid Reaction Mechanisms", Elsevier, Amsterdam (1968)
20. G. BERTI, "Topics in stereochemistry", vol. VII, Editeurs E. ELIEL et N.L. ALLINGER, Wiley-Interscience, New-York (1973)
21. J.W. APSIMON, Chem. Comm. 83 (1970)
22. B. DELMOND, G. PINTO et J. VALADE, Compt. rend. 281, série C 465 (1975)
23. B. DELMOND, B. PAPILLAUD et J. VALADE, Compt. rend. 285, série C 603 (1977)
24. B. DELMOND, B. PAPILLAUD et J. VALADE, M. PETRAUD et B. BARBE, Org. Magnetic Resonance 12, 209 (1979)
25. K. TORI, T. KOMENO, M. SANGARE, B. DELPECH, A. AMOND et G. LUKACS, Tetrahedron Letters, 1157 (1974)
26. K. TORI, T. KOMENO et T. NAKAGAWA, J. Org. Chem. 29, 1136 (1963)
27. W. HERTZ et A.L. HALL, J. Org. Chem. 39, 11 (1974)
28. K. TORI, K. KITAHONKA, Y. TAKANO, H. TANIDA et T. TSUJI, Tetrahedron Letters, 559 (1964)
29. S.H. GROVER et J.B. STOTHERS, Canad. J. Chem. 52, 870 (1974)
30. H. EGGERT, C.L. VAN ANTWERP, N.S. BHACCA et C. DJERASSI, J. Org. Chem. 41, 71 (1976)
31. J.C. COLLINS, W.W. HESS et F.J. FRANCK, Tetrahedron Letters, 3363 (1968)
32. B. ARREGUY-SAN MIGUEL et B. DELMOND, Compt. rend. 295, série C 363 (1982)
33. K.B. SHARPLESS et R.C. MICHAELSON, J. Amer. Chem. Soc., 95, 6136 (1973)
34. O. ROSENHEIM et W.W. STARLING, J. Chem. Soc., 377 (1937)
35. V.A. PETROW et W.W. STARLING, J. Chem. Soc., 60 (1940)
36. J. IRIARTE, J.N. SHOOLERY et C. DJERASSI, J. Org. Chem., 1139 (1962)
37. E. GLOTTER, S. GREENFIELD et D. LAVIE, J. Chem. Soc. (c) 1646 (1968)
38. A.G. GONZALES, J.L. BRETON, C.R. FAGUNDO et J.M. UTRILLO, Anales de Quim. 72, 65 (1976)
39. P. SUNDARARAMAN et W. HERZ, J. Org. Chem. 42, 813 (1977)
40. R.N. WARRENER, T.S. LEE, R.A. RUSSEL et M.N. PADDON-ROW, Austral. J. Chem. 31, 113 (1978)
41. S.H. BURSTEIN et H.J. RINGOLD, J. Amer. Chem. Soc. 89, 4722 (1967)
42. V. GALIK, F. PETRU et J. KUTHA, Tetrahedron 7, 223 (1959)
43. J.E. SHAW, D.C. KUNERTH et J.J. SHERRY, Tetrahedron Letters, 689 (1973)
44. F. PETRU et V. GALIK, Coll. Czech. Chem. Comm., 18, 717 (1953)
45. J.W. APSIMON, A.S.Y. CHAU, W.G. CRAIG, H. KREHM, Canad. J. Chem. 45, 1489 (1967)
46. O.E. EDWARDS et R. HOWE, Canad. J. Chem. 37, 760 (1959)
47. J.W. APSIMON, W.G. CRAIG, P.V. DEMARCO, D.W. MATHIESON et W.B. WHALEY, Tetrahedron 23, 2375 (1967)
48. J.W. APSIMON et S.F. HALL, Canad. J. Chem. 56, 2156 (1978)
49. J.L. FOURREY, J. RONDEST et J. POLONSKY, Tetrahedron 26, 3839 (1970)
50. J.M. BERNASSAU, M. FETIZON et I. HANNA, Tetrahedron 35, 1653 (1979)
51. N.V. AVDYUKOVA, E.N. SHMIDT et V.A. PRENTEGOVA, Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. Nauk. 85 (1975)
52. M. CURINI, R. COCCIA et P. CECCHERELLI, Gazzetta Chimica Italiana 112, 441 (1982)