

2m11.2866.8

Université de Montréal

*Synthèse énantiosélective de l'acide (-)-coronafacique*

par

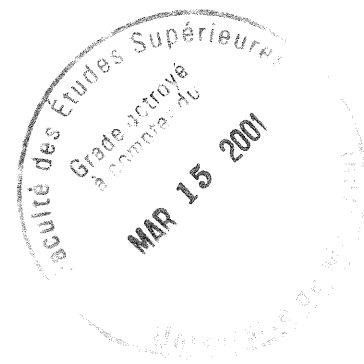
Mélanie Proulx

Département de chimie  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade  
Maîtres ès Sciences (M.Sc.)  
en chimie

Octobre 2000

©Mélanie Proulx, 2000



QD

3

U54

2001

N. 020

## IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal  
Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé :  
*Synthèse énantiosélective de l'acide (-)-coronafacique*

Présenté par :  
Mélanie Proulx

a été évalué par le jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur :	Stephen Hanessian	F.A.S. Chimie
Directeur de recherche :	André Charette	F.A.S. Chimie
Membre du jury :	Hermann Dugas	F.A.S. Chimie

Mémoire accepté le : \_\_\_\_\_

## Sommaire

Ce mémoire présente le développement d'une nouvelle voie de synthèse pour l'acide coronafacique qui est une des deux composantes de la phytotoxine coronatine. Nous étudierons les différentes réactions clés qui ont été nécessaires à l'élaboration de cette molécule. D'abord nous traiterons de la formation d'unités triènes, ensuite de réactions de Diels-Alder intramoléculaires énantiosélectives de ces unités triènes et finalement d'hydrogénations diastéréosélectives dirigées. Il sera aussi question de toutes les manipulations de groupements fonctionnels qui ont permis d'effectuer ces transformations.

MOTS CLÉS :

- Synthèse totale
- Formation de triènes
- Réactions Diels-Alder intramoléculaires énantiosélectives
- Hydrogénations diastéréosélectives dirigées



## Table des matières

	Page
Sommaire	I
Table des matières	II
Liste des tableaux	IV
Liste des équations	V
Liste des figures	VI
Liste des schémas	VII
Liste des abréviations	X
Remerciements	XIII
Annexe 1	XIV
Annexe 2	XV
Annexe 3	XVI
CHAPITRE 1.INTRODUCTION	1
1.1. Activité biologique de la coronatine et de l'acide coronafacique	1
1.2. Étude bibliographique des synthèses de l'acide coronafacique et de la coronatine	4
1.2.1. Synthèse totale de l'acide coronafacique et de la coronatine par A. Ichihara et coll.	4
1.2.2. Synthèses de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par M.E. Jung et coll.	9
1.2.3. Synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique de J. Tsuji	11
1.2.4. Synthèse de l'acide coronafacique par M. Nakayama et coll.	12
1.2.5. Synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par H-J. Liu et coll.	15
1.2.6. Synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par P. Yates et coll.	16
1.2.7. Synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par G. Mehta et coll.	17
1.2.8. Synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par S. Blechert et coll.	18
1.2.9. Synthèse de l'acide (+)-coronafacique par M. Shibazaki et coll.	19
1.3. Travaux antérieurs dans notre groupe de recherche	20
1.4. Rétrosynthèse pour l'acide (-)-coronafacique	24

CHAPITRE 2. RÉACTIONS DE DIELS-ALDER INTRAMOLÉCULAIRES	27
2.1. Synthèse des précurseurs de Diels-Alder	27
2.1.1. Première synthèse	27
2.1.2. Deuxième synthèse	30
2.2. Réactions de Diels-Alder intramoléculaire énantiosélective : étude bibliographique	33
2.3. Application à la synthèse de l'acide (-)-coronafacique	37
CHAPITRE 3. HYDROGÉNATIONS DIASTÉROSÉLECTIVES DIRIGÉES	45
3.1. Hydrogénations diastérosélectives dirigées : étude bibliographique	45
3.2. Synthèse des précurseurs pour les hydrogénations diastérosélectives dirigées	48
3.3. Résultats des hydrogénations diastérosélectives dirigées	52
3.4. Preuve de stéréochimie	59
CHAPITRE 4. SYNTHÈSE DE L'ACIDE (-)-CORONAFACIQUE	65
4.1. Achèvement de la synthèse de l'acide (-)-coronafacique	66
4.2. Approche vers la synthèse de la (-)-coronatine	72
4.3. Conclusion	73
CHAPITRE 5. PARTIE EXPÉRIMENTALE	74
Notes générales	74
Partie expérimentale	76

## Liste des tableaux

	Page
Tableau 2.1. : Conditions réactionnelles pour l'oléfination entre le phosphonate <b>10</b> et la 2-éthylacroléine	31
Tableau 3.1. : Exemples d'hydrogénations dirigées par le catalyseur de Crabtree	47
Tableau 3.2. : Conditions réactionnelles pour l'oxydation des alcools <b>17</b>	49
Tableau 3.3. : Réduction des oxazolidinones <b>17a</b> et <b>17b</b>	51
Tableau 3.4. : Résultats des hydrogénations dirigées des composés <b>18a</b> et <b>22</b> , <b>17a</b> et <b>20a</b>	55
Tableau 3.5. : Résultats des hydrogénations dirigées des composés <b>17b</b> et <b>20b</b>	57
Tableau 4.1. : Réaction d'alkylation de l'ester <b>34</b>	67

## Liste des équations

	Page
Équation 1.1	23
Équation 3.1	45
Équation 3.2	52
Équation 3.3	52
Équation 3.4	58
Équation 4.1	65
Équation 4.2	66

## Liste des figures

	Page
Figure 1.1. : Structure de la coronatine et autres dérivés	1
Figure 2.1. : Structures des unités triénals utilisés par H. Yamamoto et coll.	33
Figure 2.2. : Catalyseurs chiraux pour les réactions de Diels-Alder intramoléculaires énantiosélectives	34
Figure 2.3. : Structures des unités triénimides utilisés par K. Narasaka et coll.	35
Figure 2.4. : Structures des unités triénimides utilisés par D.A. Evans et coll.	36
Figure 2.5. : Modèles généraux d'états de transition <i>endo</i> pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire	37
Figure 2.6. : Modèles généraux d'états de transition <i>exo</i> pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire	38
Figure 2.7. : Structure du catalyseur de D.A. Evans utilisé dans les réactions de Diels-Alder	38
Figure 2.8. : Effets nOe observés pour le composé <b>17a</b>	41
Figure 2.9. : Modèles d'états de transition <i>endo</i> pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire du triène <b>14</b>	42
Figure 3.1. : Structure des catalyseurs cationiques de Crabtree et Brown	46
Figure 3.2. : Structures des alcènes <b>17a</b> , <b>17b</b> et <b>18a</b>	48
Figure 3.3. : Intermédiaire pour les hydrogénations dirigées des composés <b>18a</b> et <b>22</b>	54
Figure 3.4. : Intermédiaire pour les hydrogénations dirigées des composés <b>17b</b> et <b>20b</b>	56
Figure 3.5. : Identification du carbone 7	62

## Liste des schémas

	Page
Schéma 1.1. : Biosynthèse de la coronatine	3
Schéma 1.2. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (+)-coronamique par A. Ichihara. et coll.	4
Schéma 1.3. : Première analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par A. Ichihara et coll.	5
Schéma 1.4. : Deuxième analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par A. Ichihara et coll.	6
Schéma 1.5. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (+)-coronafacique par A. Ichihara et coll.	7
Schéma 1.6. : Analyse rétrosynthétique de l'ester <u>13</u>	8
Schéma 1.7. : Analyse rétrosynthétique de la (+)-coronatine par A.Ichihara et coll.	8
Schéma 1.8. : Première analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par M.E. Jung et coll.	10
Schéma 1.9. : Deuxième analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par M.E. Jung et coll.	11
Schéma 1.10. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par J. Tsuji et coll.	12
Schéma 1.11. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par M. Nakayama et coll.	13
Schéma 1.12. : Analyse rétrosynthétique des acides (+) et (-)-coronafacique par M. Nakayama et coll.	14
Schéma 1.13. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par H.-J. Lui et coll.	15
Schéma 1.14. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par P. Yates et coll.	16
Schéma 1.15. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par G. Mehta et coll.	17
Schéma 1.16. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par S. Blechert et coll.	18
Schéma 1.17. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (+)-coronafacique par M. Shibazaki et coll.	19

Schéma 1.18. : Analyse rétrosynthétique pour l'acide (-)-coronamique par A.B. Charette et coll.	20
Schéma 1.19. : Synthèse du glycopyranose <i>E</i> <b>52</b>	21
Schéma 1.20. : Synthèse du cyclopropyl méthanol <b>58</b>	22
Schéma 1.21. : Synthèse des dérivés <b>60</b> l'acide (-)-coronamique	22
Schéma 1.22. : Analyse rétrosynthétique pour l'acide (-)-coronafacique	24
Schéma 1.23. : Première analyse rétrosynthétique pour l'unité triène	25
Schéma 1.24. : Deuxième analyse rétrosynthétique pour l'unité triène	26
Schéma 2.1. : Préparation du 4-éthyl-penta-2 <i>E</i> ,4-diéнал <b>3</b>	27
Schéma 2.2. : Synthèse du 1-iodo-3-(triisopropyl-silyloxy)-propane <b>5</b>	28
Schéma 2.3. : Synthèse du triène <b>8</b>	29
Schéma 2.4. : Synthèse de la cétone $\alpha,\beta$ -insaturée <b>11</b>	30
Schéma 2.5. : Synthèse du triène <b>14</b>	32
Schéma 2.6. : Étape clé dans la synthèse de l'(-)-isopulo'upone par D.A. Evans et coll.	36
Schéma 2.7. : Réaction de Diels-Alder asymétrique avec le triène <b>8</b>	39
Schéma 2.8. : Réaction de Diels-Alder asymétrique avec le triène <b>14</b>	40
Schéma 2.9. : Détermination des e.e. pour les diastéréoisomères <b>17a</b> et <b>17b</b>	42
Schéma 2.10. : Réduction énantiosélective de la cétone <b>11</b>	43
Schéma 2.11. : Réductions énantiosélectives de la cétone <b>11</b>	44
Schéma 3.1. : Intermédiaire général pour les hydrogénations dirigées	53
Schéma 3.2. : Synthèse des produits d'hydrogénation <b>25b</b> , <b>26b</b> et <b>24b</b>	59
Schéma 3.3. : Synthèse des produits d'hydrogénation <b>25b</b> , <b>23b</b> et <b>29</b>	60
Schéma 3.4. : Synthèse des produits d'hydrogénation <b>27a</b> et <b>28a</b>	61
Schéma 3.5. : Confirmation de la stéréochimie au carbone 7 du composé <b>27a</b>	63
Schéma 3.6. : Synthèse des cétones <b>31</b>	64
Schéma 4.1. : Analyse rétrosynthétique de l'acide (-)-coronafacique ( <b>30</b> )	66
Schéma 4.2. : Formation de l'ester $\alpha,\beta$ -insaturé <b>36</b>	68

Schéma 4.3. : Formation de l'ester $\alpha,\beta$ -insaturé <b>32a</b> et <b>32b</b>	69
Schéma 4.4. : Synthèse de l'acide (-)-coronafacique ( <b>30</b> )	70
Schéma 4.5. : Comparaison des pouvoirs rotatoire de l'acide coronafacique synthétique et naturel	71
Schéma 4.6. : Approche rétrosynthétique pour la (-)-coronatine	72
Schéma 4.7. : Couplage entre l'acide (-)-coronamique et (-)-coronafacique	73



## Liste des abréviations

$\alpha_D$	: pouvoir rotatoire
Ac	: acétyle
AcOEt	: acétate d'éthyle
aq.	: aqueux
*Aux	: auxiliaire chiral
BINAL-H	: hydrure d'éthoxy-1'-binaphthol d'aluminium
BINOL	: dérivé du binaphthol
Bn	: benzyle
Boc	: carbonate de <i>t</i> -butyle
<i>t</i> -Bu	: <i>tert</i> -butyle
Bz	: benzoyle
c	: concentration
CAM	: molybdate d'ammonium cérique
cat.	: catalytique
CBz	: carbonate de benzyle
CCM	: chromatographie sur couche mince
coll.	: collaborateurs
COSY	: $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ Correlation Spectroscopy
d	: doublet
$\delta$	: déplacement chimique
DABCO	: 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octane
DBU	: 1,8-diazobicyclo-[5,4,0]-undec-7-ène
dd	: doublet de doublet
ddd	: doublet de doublet de doublet
dddd	: doublet de doublet de doublet de doublet
ddt	: doublet de doublet de triplet
DEAD	: azadicarboxylate de diéthyle
DIBAL-H	: hydrure de diisobutylaluminium
DIP-Cl	: chlorure de diisopinocampheylborane

DIPEA	: diisopropyléthylamine
DMAP	: 4-diméthylaminopyridine
DME	: 1,2-diméthoxyéthane
DMSO	: diméthylsulfoxyde
dqd	: doublet de quintuplet de doublet
dt	: doublet de triplet
e.e.	: excès énantiomérique
équiv.	: équivalent
Et	: éthyle
GP	: groupement protecteur
h	: heure
Hex	: hexane
HMPA	: hexaméthylphosphoramide
HMQC	: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
<i>i</i> -Pr	: <i>iso</i> -propyle
IR	: infrarouge
J	: constante de couplage
KHMDS	: 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisylamidure de potassium
LAH	: hydrure d'aluminium de lithium
LDA	: diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	: 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisylamidure de lithium
m	: multiplet
M	: molarité
Me	: méthyle
NaHMDS	: 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisylamidure de sodium
nOe	: nuclear Overhauser effect
NOESY	: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PCC	: chlorochromate de pyridium
Ph	: phényle
PMB	: <i>p</i> -méthoxybenzyle
ppm	: partie par million

psi	: livre par pouce carré
pyr	: pyridine
q	: quadruplet
quint	: quintuplet
rend.	: rendement
$R_f$	: mobilité relative sur CCM
RMN	: résonance magnétique nucléaire
s	: singulet
sat.	: saturé
t	: triplet
TBAF	: fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	: iodure de tétrabutylammonium
TBS	: <i>t</i> -butyldiméthylsilyle
td	: triplet de doublet
Tf	: trifluorométhanesulfonyle
TFA	: acide trifluoroacétique
TFAA	: anhydride trifluoroacétique
THF	: tétrahydrofurane
THP	: tétrahydropyrane
TIPS	: triisopropylsilyle
T.M.	: tamis moléculaire
TMS	: triméthylsilyle
Tol.	: toluène
T.P.	: température de la pièce
UV	: ultraviolet

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette, de m'avoir accueillie dans son groupe de recherche. Grâce à l'atmosphère de travail stimulante ainsi qu'aux réunions de recherche et de littérature j'ai pu élargir énormément mes connaissances en chimie organique. J'aimerais aussi le remercier de m'avoir permis de participer à différents congrès de chimie organique. Sa passion et son enthousiasme pour la chimie organique ont été pour une source d'inspiration et de motivation.

Je tiens également à remercier tous les membres du groupe passés et présents pour les conseils et les échanges scientifiques qui ont contribué à l'enrichissement de mes connaissances. J'aimerais remercier particulièrement les gens du lab C (maintenant lab A) soit : Isabelle, Nicole, Éric, Carmela et Claude qui m'ont permis de travailler dans une atmosphère de travail très agréable ainsi qu'Alex qui m'a appris les rudiments de base lors de mon stage de recherche dans le groupe.

Je remercie aussi le Dr Than Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire qui étaient toujours prêts à m'aider lorsque nécessaire. Je remercie également Dominic Laliberté pour l'aide avec la modélisation moléculaire, les professeurs de l'université de Montréal, les gens qui travaillent au Laboratoire d'analyse élémentaire, au Centre de spectrométrie de masse ainsi qu'à l'atelier mécanique.

Finalement, je remercie ma famille, mes amis (Sophie, Julie, Isabelle, Nicole et Éric) et surtout mon copain Dominic pour leur patience, leur écoute, leurs conseils et leurs encouragements.

Merci à tous.

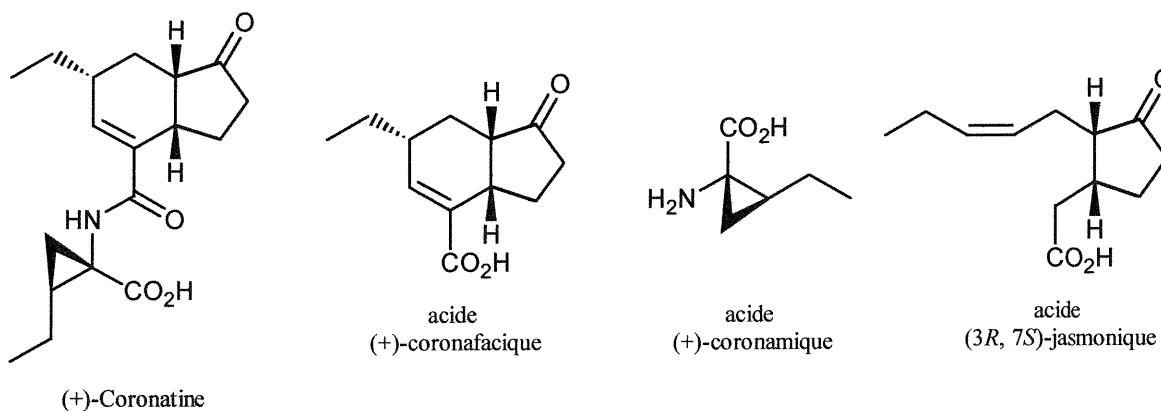
## CHAPITRE 1

### 1. INTRODUCTION

#### 1.1. Activité biologique de la coronatine et de l'acide coronafacique

La phytotoxine coronatine et l'acide coronafacique, représentés à la figure 1.1, ont été isolés d'un bouillon de culture de *pseudomonas syringae* pv. *atropurpurea* par A. Ichihara et coll.<sup>1</sup> Plusieurs agents pathogènes de la bactérie *Pseudomonas syringae*, dont pv. *glycinea*<sup>2</sup>, pv. *tomata*<sup>3</sup>, pv. *morsprunorum*<sup>4</sup> et pv. *maculicola*<sup>4</sup> ainsi que *Xanthomonas compestris* pv. *phormiicola*<sup>5</sup> produisent la coronatine et ainsi que ces analogues composés de différents acides aminés (acide norcoronamique, L-isoleucine, L-alloisoleucine et L-valine).

Figure 1.1. Structure de la (+)-coronatine et autres dérivés.



<sup>1</sup> Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sakamura, K. Sato, H.; Nishiyama, K.; Sakai, R.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 636-637.

<sup>2</sup> a) Mitchell, R.E. *Physiol. Plant Pathol.* **1982**, *20*, 83-86.

b) Mitchell, R.E.; Young, H. *Phytochemistry*, **1986**, *17*, 2028-2029.

<sup>3</sup> Mitchell, R.E; Hale, C.N.; Shanks, J.C. *Physiol. Plant Pathol.* **1983**, *23*, 315-322.

<sup>4</sup> Nishiyama, K.; Ezuka, A. *Ann. Phytopath. Soc. Japan*, **1978**, *44*, 179-183.

<sup>5</sup> Tamura, K.; Takikawa, Y.; Tsuyumu, S.; Goto, M.; Watanabe, M. *Ann. Phytopath. Soc. Japan* **1992**, *58*, 276-281.

L'infection des plantes hôtes par cette bactérie provoque une chlorose sur les feuilles du à la production de coronatine. Celle-ci possède aussi d'autres activités biologiques intéressantes comme la tuberisation des patates ainsi que l'expansion de leurs cellules,<sup>6</sup> l'inhibition de la croissance des cals chez les graines de soya,<sup>7</sup> l'induction de la formation d'éthylène dans les feuilles de tabac<sup>8</sup> et la provocation de la biosynthèse de substances volatiles chez certaines plantes.<sup>9</sup>

La structure de la (+)-coronatine contient deux portions d'origines biosynthétiques différentes : un acide hydrindanone bicyclique, l'acide (+)-coronafacique, et un acide cyclopropylique  $\alpha$ -aminé, l'acide (+)-coronamique. Des études de biosynthèse ont démontré que l'acide coronamique est dérivé de la cyclisation de l'L-alloisoleucine et que l'acide coronafacique est un polycétide dérivé de trois unités acétique, d'une unité butyrique et d'une unité pyruvique (schéma 1.1).<sup>10</sup>

Il a été démontré que la coronatine manifeste différentes activités biologiques similaires à celle de l'acide (3*R*, 7*S*)-jasmonique (figure 1.1) qui est connu comme étant un régulateur endogène de la croissance des plantes et un transmetteur de signaux.<sup>11</sup> L'activité de la coronatine est 100 à 10 000 fois plus élevée que celle de l'acide jasmonique et celle de l'acide coronafacique est équivalente ou légèrement inférieure à celle de l'acide jasmonique.<sup>12</sup> Ces résultats suggèrent que la similarité structurale au niveau du cyclopenténone et des stéréocentres entre la coronatine, l'acide coronafacique et l'acide jasmonique résulte en une manifestation d'activités biologiques semblables. Ainsi la

<sup>6</sup> a) Koda, Y.; Kikuta, Y.; Tazaki, H.; Tsujino, Y.; Sakamura, S.; Yoshihara, T. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 1435-1438.

b) Takahashi, K.; Fujino, K.; Kikuta, Y.; Koda, Y. *Plant. Sci.* **1994**, *100*, 3-8.

<sup>7</sup> Ueda, J.; Kato, J. *Physiol. Plant.* **1982**, *54*, 249-252.

<sup>8</sup> Kenyon, J.S.; Turner, J.G. *Plant Physiol.* **1992**, *100*, 219.

<sup>9</sup> Boland, W.; Hopke, J.; Donath, J.; Bublitz, F.; Nüske, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1600-1602.

<sup>10</sup> a) Parry, R.J.; Ming-The, L.; Walker, A.E.; Mhaskar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1849-1850.

b) Parry, R.J.; Mhaskar, S.V.; Lin, M.T.; Walker, A.E.; Mafoti, R. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 86-99.

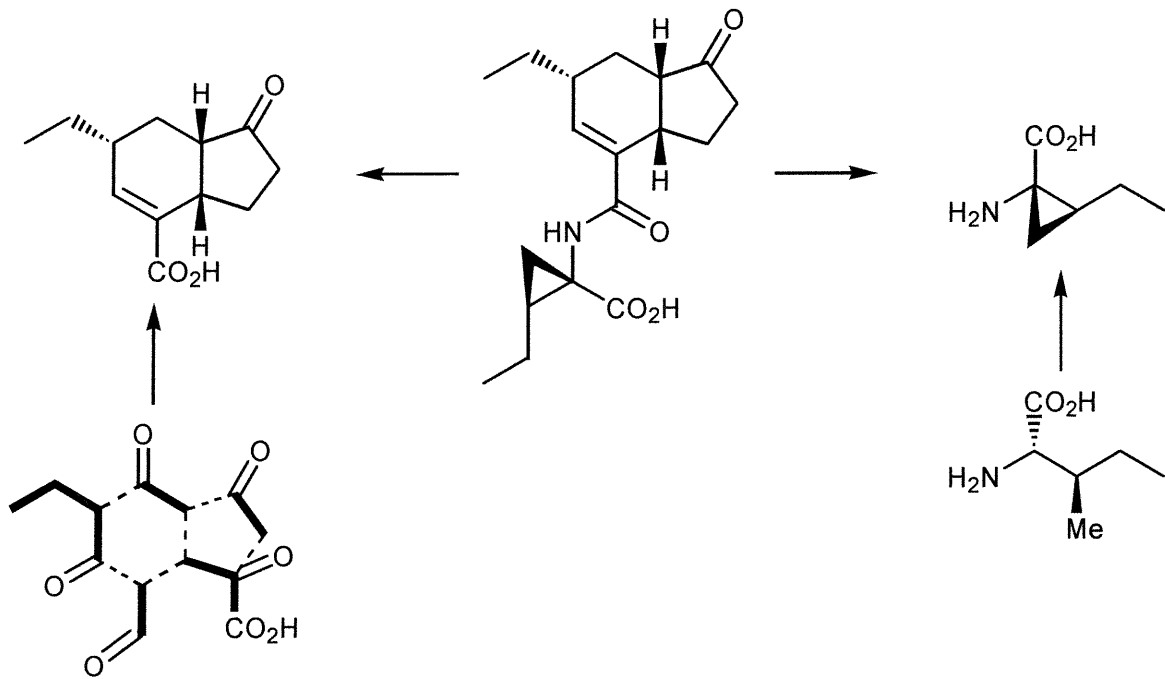
c) Parry, R.J.; Jiralerspong, S.; Mhaskar, S.; Alemany, L.; Willcott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 703-704.

<sup>11</sup> Sembdner, G.; Parthier, B. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 569-589.

<sup>12</sup> Ichihara, A.; Toshima, H.; Koda, Y.; Takahashi, K.; Kikuta, Y.; Greulich, F. *Phytochemistry*, **1996**, *41*, 93-96.

coronatine et l'acide coronafacique pourraient jouer de rôles importants dans l'étude de la physiologie des plantes reliée à l'acide jasmonique.

**Schéma 1.1.** Biosynthèse de la coronatine.



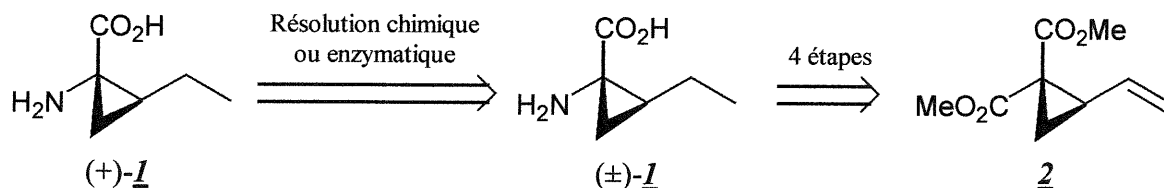
## 1.2. Étude bibliographique des synthèses de l'acide coronafacique et de la coronatine

À ce jour, 10 synthèses de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique et 3 synthèses énantiosélectives de celle-ci ont été publiées. A. Ichihara et coll.<sup>13f</sup> ont aussi abouti à la première synthèse de la coronatine sous forme d'un seul antipode.

### 1.2.1. Synthèse totale de l'acide coronafacique et de la coronatine par A. Ichihara et coll.<sup>13</sup>

En 1977, suite à la détermination de la structure de la coronatine,<sup>1</sup> A. Ichihara et coll. ont publié la première synthèse partielle de celle-ci.<sup>13a</sup> L'approche synthétique utilisée comprend un couplage entre le chlorure d'acide de l'acide (+)-coronafacique naturel et l'acide (+)-coronamique (1). L'acide coronamique a été synthétisé sous forme racémique en 4 étapes à partir du 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diméthyle<sup>14</sup> (2) et ensuite une résolution chimique ou enzymatique a été effectuée pour obtenir l'acide (+)-coronamique 1 (schéma 1.2).

**Schéma 1.2.** Analyse rétrosynthétique de l'acide (+)-coronamique par A. Ichihara. et coll.

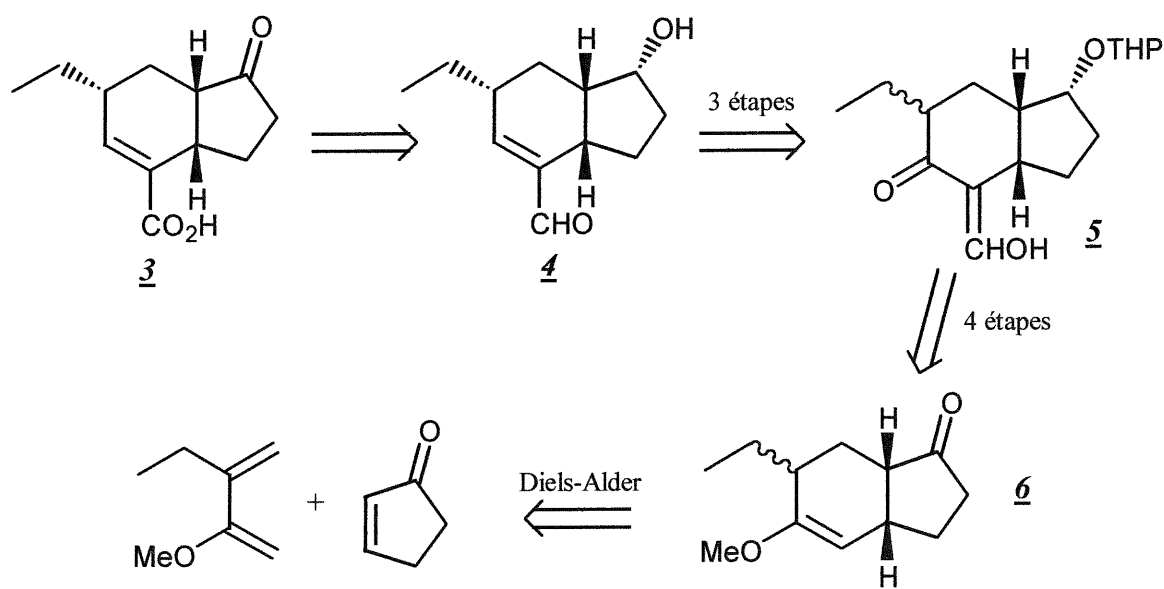


- <sup>13</sup> a) Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *3*, 269-272.  
 b) Ichihara, A.; Kimura, R.; Moriyasu, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *49*, 4331-4334.  
 c) Ichihara, A.; Kimura, R.; Yamada, S.; Sakamura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6353-6355.  
 d) Ichihara, A.; Toshima, H.; Nara, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6745-6748.  
 e) Ichihara, A.; Toshima, H.; Nara, S. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1997**, *61*, 752-753.  
 f) Ichihara, A.; Toshima, H.; Nara, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9509-9524.  
<sup>14</sup> Murdock, K.C.; Angier, R.B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2395-2398.



Après le développement d'une voie de synthèse pour l'acide ( $\pm$ )-coronamique, A. Ichihara et coll. ont publié une synthèse pour l'acide ( $\pm$ )-coronafacique (**3**).<sup>13b</sup> La rétrosynthèse illustrée au schéma 1.3 montre que la réaction de Diels-Alder intermoléculaire entre la cyclopenténone et le 2-éthyl-3-méthoxybutadiène est utilisée comme étape clé. Les deux diastéréomères de l'intermédiaire **6** ont été obtenus dans un rapport 1 : 1 et ont été séparés lors de la purification du composé **4**. Le bicyclic hydrindane ainsi formé a ensuite été transformé en 8 étapes en acide ( $\pm$ )-coronafacique.

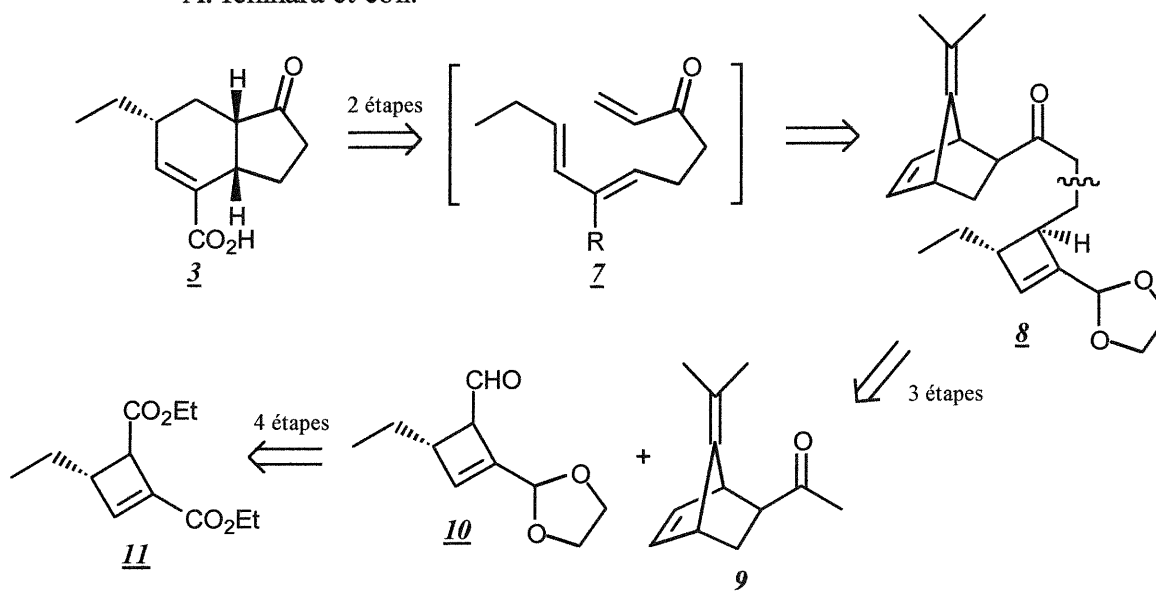
**Schéma 1.3.** Première analyse rétrosynthétique de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par A. Ichihara et coll.



Lors de cette première synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique, aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu pour le contrôle de la stéréochimie (schéma 1.3). En 1980, A. Ichihara et coll. ont donc développé une deuxième synthèse pour l'acide ( $\pm$ )-coronafacique.<sup>13c</sup> L'étape clé de cette synthèse réside dans une réaction de Diels-Alder intramoléculaire de l'intermédiaire triénone **7** qui permet la formation du squelette hydrindane (Schéma 1.4). Lorsque soumis à des conditions thermiques, le précurseur de

Diels-Alder 8 effectue trois réactions en chaîne : une ouverture conrotatoire du cyclobutène suivi d'une rétro-Diels-Alder qui élimine du fulvène et finalement une Diels-Alder intramoléculaire. Le précurseur 8 a été synthétisé par une condensation aldolique entre la méthyl cétone 9 et l'aldéhyde 10, lui-même synthétisé en 4 étapes à partir du diester 11 connu.<sup>15</sup> L'acide (±)-coronafacique a donc été synthétisé en 9 étapes avec un rendement global de 0.4%. Malgré les faibles rendements de cette synthèse, la réaction de Diels-Alder intramoléculaire permet d'obtenir la stéréochimie voulue en C<sub>7</sub> et C<sub>4</sub> de 3.

**Schéma 1.4.** Deuxième analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par A. Ichihara et coll.

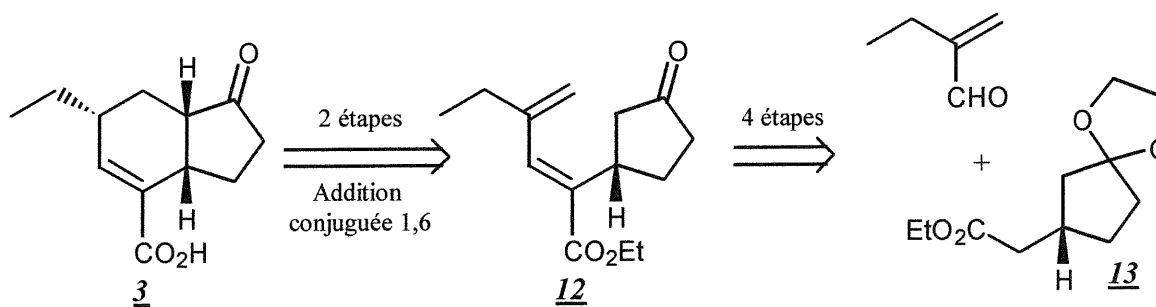


En 1997, A. Ichihara et coll. ont aussi publié une synthèse asymétrique de l'acide (+)-coronafacique et de la (+)-coronatine.<sup>13e,f</sup> L'analyse rétrosynthétique suivante a été envisagée, faisant intervenir une addition conjuguée 1,6 pour obtenir le bicyclic hydrindane (schéma 1.5). L'ester  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé 12 a été synthétisé en 4 étapes au départ de la 2-éthylacroléine et de l'ester 13 par une condensation aldolique suivie d'une

<sup>15</sup> Brannock, K.C.; Bell, A.B.; Burpitt, R.D.; Kelly, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6353-6355.

déshydratation. L'éthyle ester de l'acide (+)-coronafacique et son épimère en C<sub>7</sub> ont été obtenus dans un rapport 3 : 1 lors de l'addition conjuguée 1,6 et ont été séparés sur gel de silice avant la saponification finale.

**Schéma 1.5.** Analyse rétrosynthétique de l'acide (+)-coronafacique par A. Ichihara et coll.



L'ester optiquement actif (**13**) utilisé dans la synthèse a été préparé selon deux approches différentes (schéma 1.6). La première approche utilise comme source de chiralité l'(*R*)-acétoxy-2-cyclopentén-1-one<sup>16</sup> (**16**) qui est soumis à un transfert de chiralité selon la méthode de H. Grebe et coll.<sup>17</sup> L'ester **13** est ainsi synthétisé en 6 étapes avec un rendement global de 26%. Dans la deuxième approche, l'ester (**13**) est synthétisé en 3 étapes avec un rendement global de 70% à partir de la 2-cyclopentén-1-one. L'étape clé de cette approche réside dans une addition de Michael asymétrique qui utilise comme catalyseur un complexe BINOL hétérobimétallique développé par M. Shibazaki et coll.<sup>18</sup>

La synthèse totale de l'acide (+)-coronafacique a donc été effectuée en 12 étapes dans un rendement global de 9% à partir de l'(*R*)-acétoxy-2-cyclopentén-1-one.

<sup>16</sup> a) Deardorff, D.R.; Matthews, A.J.; McMeekin, D.S.; Craney, C.L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1255-1256.

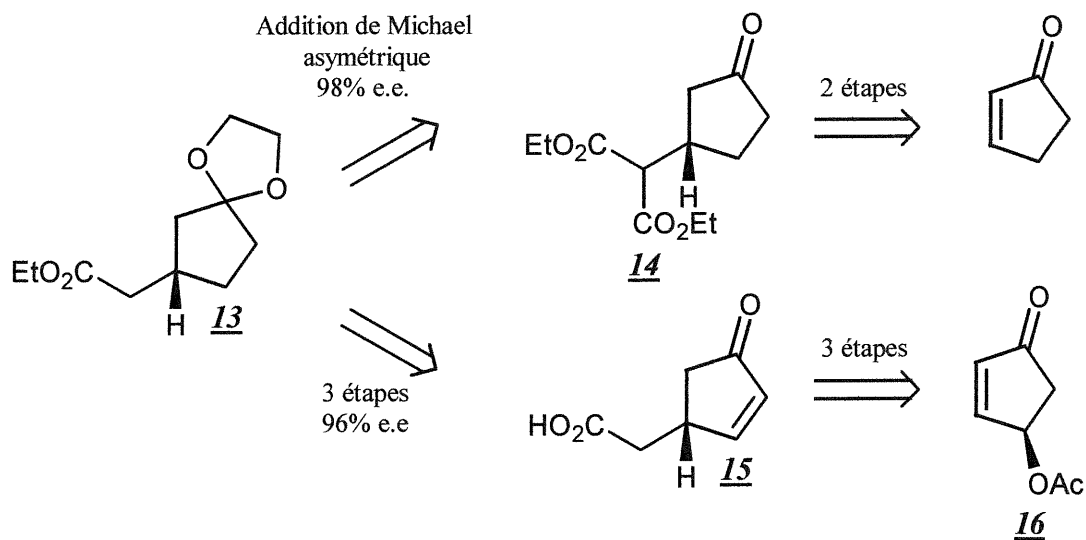
b) Myers, A.G.; Hammond, M.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3083-3086.

<sup>17</sup> Grebe, H.; Lange, A.; Riechers, H.; Kieslich, K.; Viergutz, W.; Washausen, P.; Winterfelt, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2651-2655.

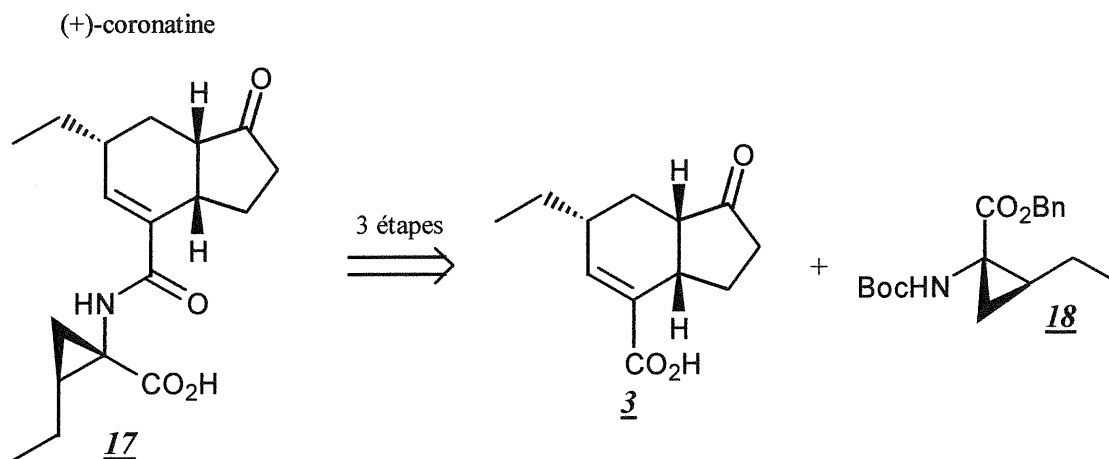
<sup>18</sup> a) Shibazaki, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571-1572.

b) Shibazaki, M.; Date, T.; Okamura, K.; Aoe, K.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104-106.

c) Shibazaki, M.; Sasai, H.; Yamamoto, N.; Yamada, Y.M.A.; Arai, T. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1372-1386.

**Schéma 1.6.** Analyse rétrosynthétique de l'ester 13.

Un couplage entre l'acide (+)-coronafacique (3) et le sel de TFA de l'amine déprotégée 18 suivi de la déprotection du groupement benzyle par une hydrogénolyse permet d'obtenir la (+)-coronatine (17) (schéma 1.7).

**Schéma 1.7.** Analyse rétrosynthétique de la (+)-coronatine par A. Ichihara et coll.

Le dérivé de l'acide (+)-coronamique (**18**) utilisé dans la synthèse a été préparé selon une méthode développée par A. Ichihara et coll. en 1995.<sup>19</sup> Celle-ci utilise comme étapes clé une cyclopropanation entre un sulfate cyclique chiral dérivé de l'acide (*R*)-malic et le dibenzyl malonate, suivi d'une hydrolyse diastéréosélective.

La première synthèse asymétrique de la (+)-coronatine a donc été effectuée en 15 étapes avec un rendement global de 6% et une sélectivité de 96% e.e.

### 1.2.2. Synthèses de l'acide (±)-coronafacique par M.E. Jung et coll.<sup>20</sup>

Une synthèse totale de l'acide (±)-coronafacique a été publiée en 1980 par le groupe de M.E. Jung.<sup>20a</sup> Leur approche rétrosynthétique utilise comme étape clé un réarrangement d'oxy-Cope anionique de l'alcool norbornényle **21** qui permet d'obtenir le squelette hydrindane (schéma 1.8). Cet alcool norbornényle (**21**) a été synthétisé par une addition nucléophile du lithien **22** sur l'énone **23** connue.<sup>21</sup> L'acide (±)-coronafacique est ensuite obtenu en 10 étapes à partir de l'intermédiaire **20**. La synthèse a donc été effectuée en 12 étapes avec un rendement global de 5%.

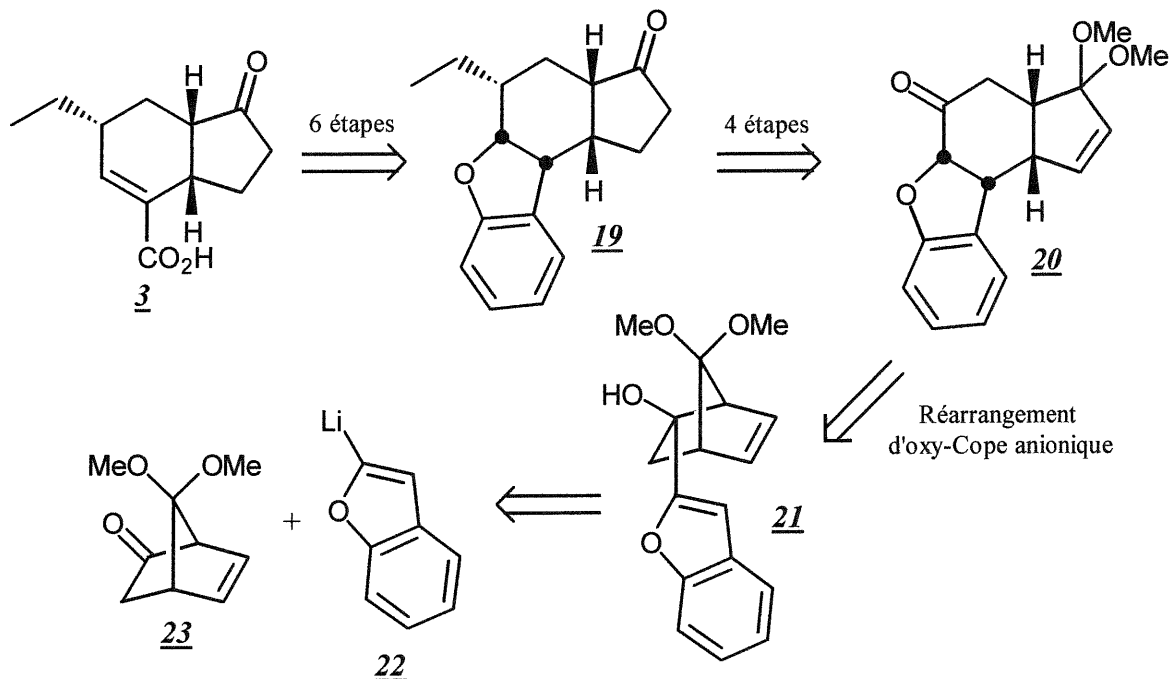
<sup>19</sup> Ichihara, A.; Toshima, H. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, *59*, 497-500.

<sup>20</sup> a) Jung, M.E.; Hudspeth, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2463-2464.

b) Jung, M.E.; Halweg, K.M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *29*, 2735-2738.

<sup>21</sup> Jung, M.E.; Hudspeth, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5508-5510.

**Schéma 1.8.** Première analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par M.E. Jung et coll.

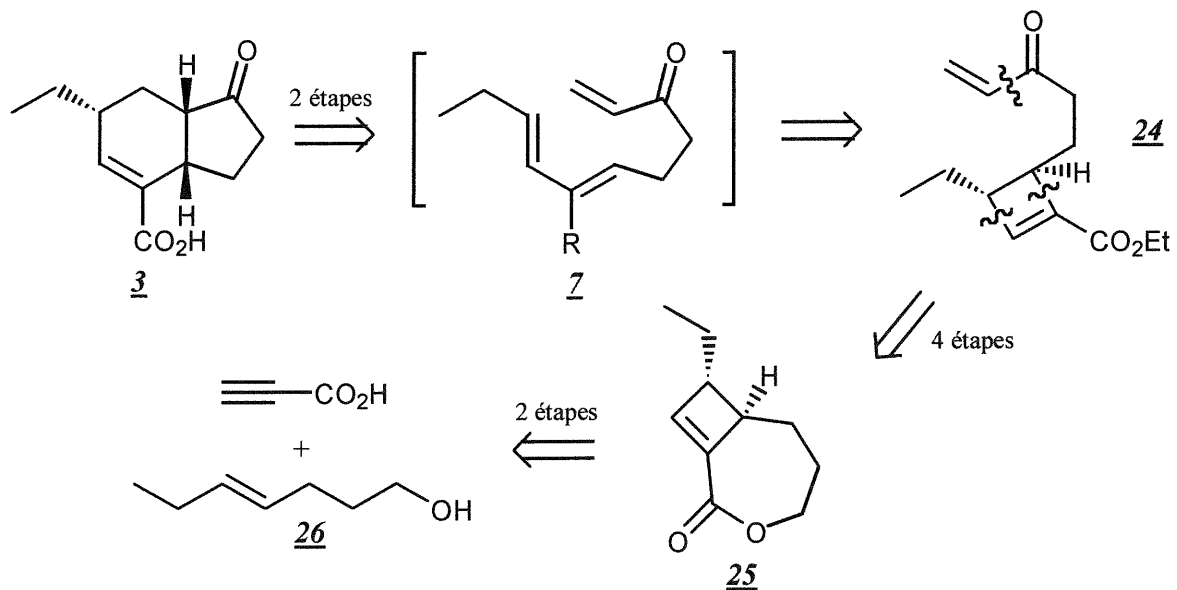


En 1981, M. E. Jung et coll. ont développé une deuxième synthèse pour l'acide (±)-coronafacique.<sup>20b</sup> La rétrosynthèse envisagée fait intervenir comme étape clé une réaction de Diels-Alder intramoléculaire de la triénone 7 déjà utilisée par A. Ichihara et coll.<sup>1c</sup> (schéma 1.9). La triénone a été obtenue par une ouverture conrotatoire thermique de l'unité cyclobutène du précurseur de Diels-Alder (24), lui-même synthétisé en 6 étapes à partir de l'acide propionique et de l'alcool 26 connu.<sup>22</sup> La synthèse a donc été effectuée en 9 étapes avec un rendement global de 7%. Malgré le fait que cette synthèse utilise le même intermédiaire triénone (7) que A. Ichihara et coll., celle-ci offre un meilleur rendement global.

<sup>22</sup> a) Crombie, L.; Harper, S.H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1950**, 1707-.

b) Brandon, R.C.; Derfer, J.M.; Boord, C.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2120-2122.

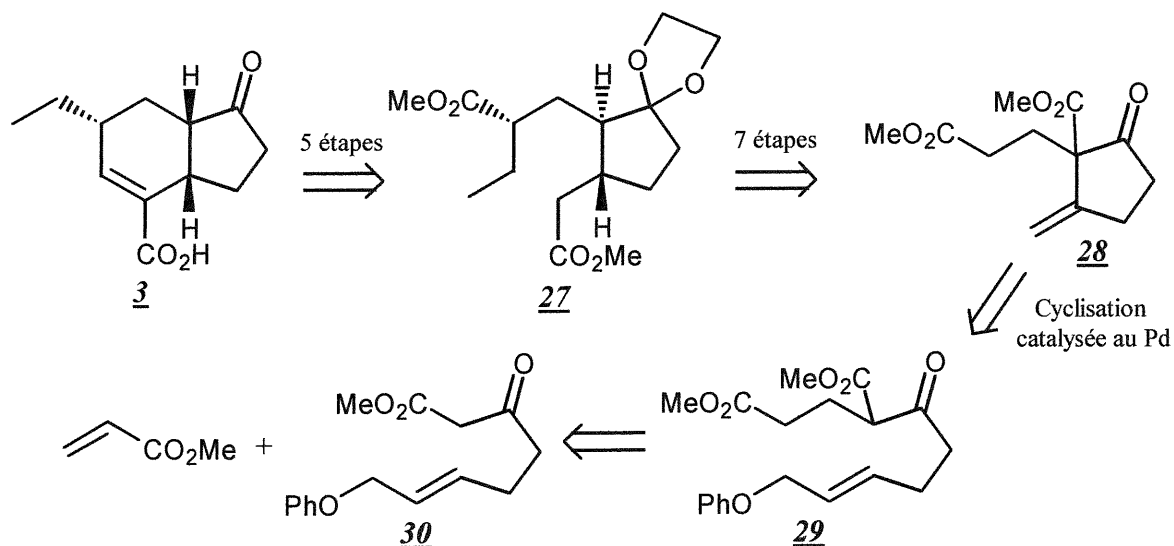
**Schéma 1.9.** Deuxième analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par M.E. Jung et coll.



### 1.2.3. Synthèse de l'acide (±)-coronafacique de J. Tsuji<sup>23</sup>

En 1981, Tsuji et coll. ont publié une synthèse de l'acide (±)-coronafacique. La rétrosynthèse envisagée fait intervenir une cyclisation catalysée au palladium de l'intermédiaire 29, lui-même synthétisé au départ de 30 et du méthyl acrylate par une addition de Michael (schéma 1.10). Le produit de cyclisation a ensuite été converti en 12 étapes à l'acide (±)-coronafacique en passant par une condensation de Dieckman de l'intermédiaire 27 pour obtenir le système bicyclique hydrindane. Cette synthèse a donc été effectuée en 14 étapes.

<sup>23</sup> Tsuji, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, 53, 2371-2378.

**Schéma 1.10.** Analyse rétrosynthétique de l'acide (±)-coronafacique par J. Tsuji et coll.

#### 1.2.4. Synthèse de l'acide coronafacique par M. Nakayama et coll.<sup>24</sup>

En 1981, M. Nakayama et coll. ont synthétisé l'acide (±)-coronafacique en utilisant comme étape clé la formation du squelette hydrindane par une ouverture du cyclopropane de l'intermédiaire tricyclo[4.3.0.0] **31** (schéma 1.11).<sup>24a</sup> Cet intermédiaire est obtenu par une alkylation diastéréospécifique de **32**, lui-même obtenu en 5 étapes à partir du cyclopentèn-1-éthylal. La synthèse a donc été effectuée en 11 étapes avec un rendement global de 0.9%.

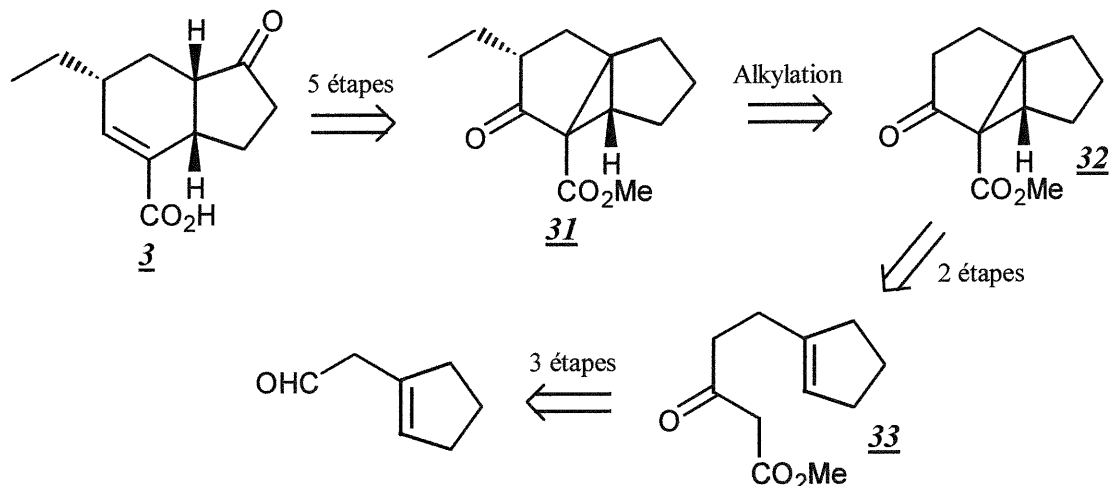
<sup>24</sup> a) Nakayama, M.; Ohira, S.; Okamura, Y.; Soga, S. *Chem. Lett.* **1981**, 731-732.

b) Nakayama, M.; Ohira, S. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 1689-1690.

c) Ohira, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1902-1907.

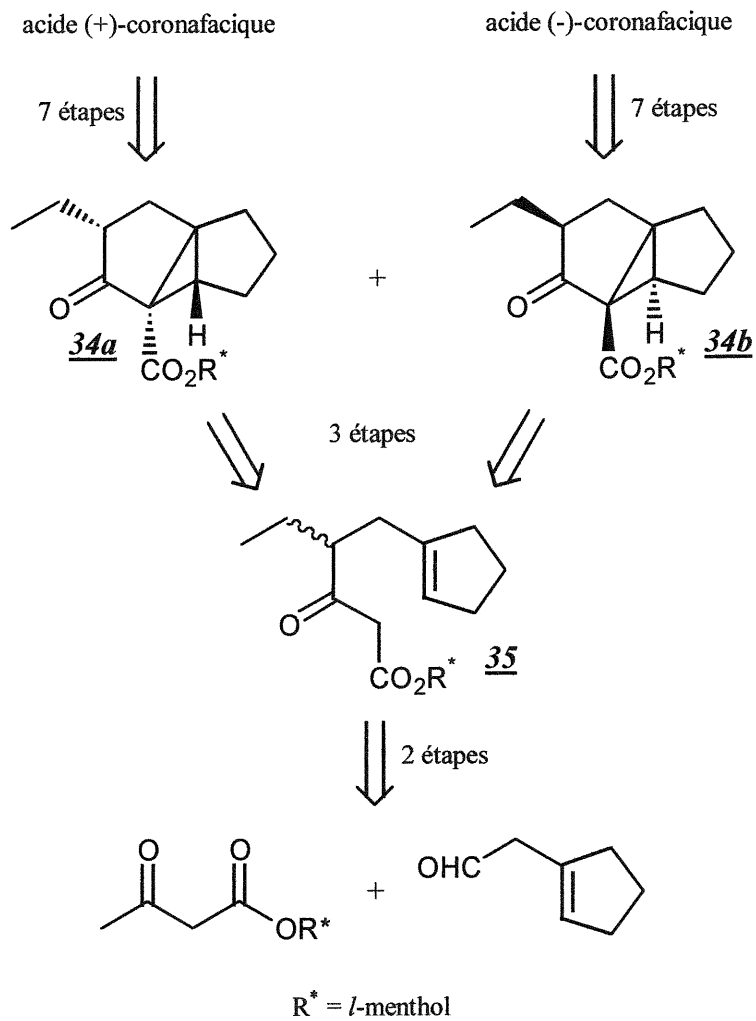


**Schéma 1.11.** Analyse rétrosynthétique de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par M. Nakayama et coll.



Après avoir développé cette synthèse pour l'acide ( $\pm$ )-coronafacique, Nakayama et coll. ont envisagé d'utiliser la même voie de synthèse pour obtenir les acides (+) et (-)-coronafacique (schéma 1.12).<sup>24b,c</sup> Il s'agit de préparer et résoudre les dérivés (*l*)-menthyl esters de l'intermédiaire **31** correspondant à l'acide ( $\pm$ )-coronafacique. L'intermédiaire **35** a été synthétisé au départ du cyclopentén-1-éthylal et du (*l*)-menthyl acétoacétate. Cet intermédiaire a été transformé en **34** par une diazotisation suivie d'une cyclopropanation intramoléculaire et d'une épimérisation en milieu basique. Les diastéréoisomères **34a** et **34b** obtenus (rapport 1 : 1) ont été séparés sur gel de silice et chacun transformé en 7 étapes en acide coronafacique énantiopur correspondant. Les deux antipodes ont donc été obtenus en 12 étapes avec des rendements globaux de 0.9%. Malgré les faibles rendements globaux, cette synthèse permet d'accéder aux 2 énantiomères de l'acide coronafacique.

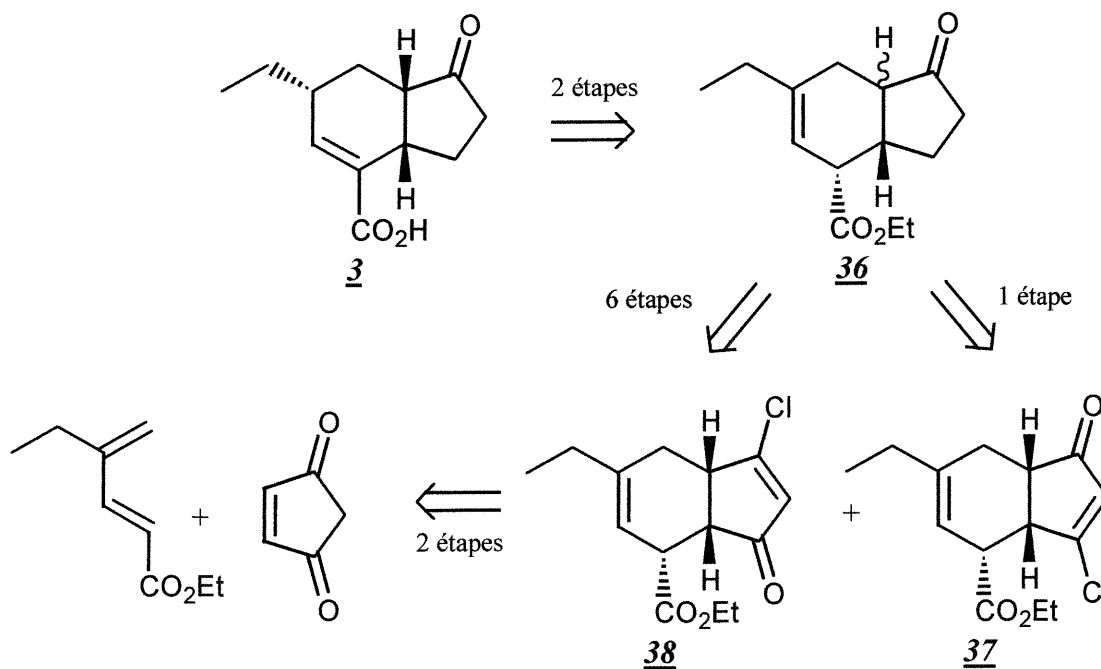
**Schéma 1.12.** Analyse rétrosynthétique des acides (+) et (-)-coronafacique par M. Nakayama et coll.



### 1.2.5. Synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par H.-J. Liu et coll.<sup>25</sup>

En 1984, H.-J. Liu et coll. ont publié une synthèse racémique de l'acide coronafacique. Leur stratégie rétrosynthétique fait intervenir une réaction de Diels-Alder intermoléculaire entre la 4-cyclopentén-1,3-dione et le 4-éthyl-penta-2*E*,4-diénoate d'éthyle pour obtenir le système bicyclique désiré (schéma 1.13). Les intermédiaires **37** et **38** ont été transformés en 1 étape et 6 étapes respectivement en un mélange d'isomères du composé **36**. L'isomérisation de l'alcène de ce mélange d'isomères suivie d'une saponification conduit à l'acide ( $\pm$ )-coronafacique. La synthèse totale a donc été effectuée en 9 étapes avec un rendement global de 4%.

Schéma 1.13. Analyse rétrosynthétique de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par H.-J. Lui et coll.

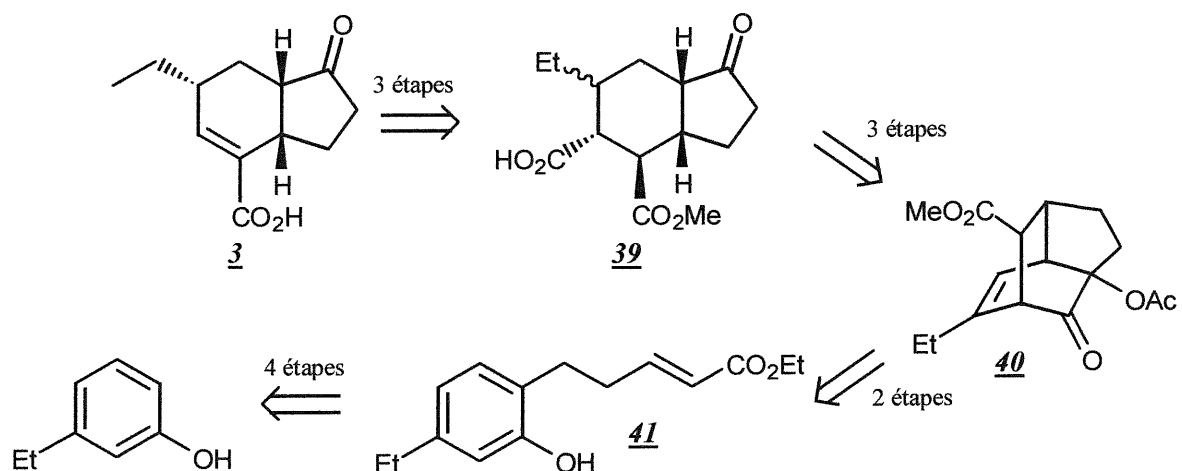


<sup>25</sup> Lui, H.-J.; Llinas-Brunet, M. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1747-1750.

### 1.2.6. Synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par P. Yates et coll.<sup>26</sup>

P. Yates et coll. ont synthétisé l'acide ( $\pm$ )-coronafacique à partir du phénol **41** par une réaction d'oxydation de Wessely et une Diels-Alder intramoléculaire pour obtenir l'intermédiaire isotwisténone (**40**) (schéma 1.14). Le phénol **41** a été synthétisé en 4 étapes à partir de l'acide malique et du *m*-éthylphénol. L'hydrogénation de l'intermédiaire **40** suivie d'une hydrolyse et d'une oxydation ont conduit au composé **39**, lui-même converti en 3 étapes en l'acide ( $\pm$ )-coronafacique. La synthèse a donc été effectuée en 12 étapes avec un rendement global d'environ 25%.

Schéma 1.14. Analyse rétrosynthétique de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par P. Yates et coll.

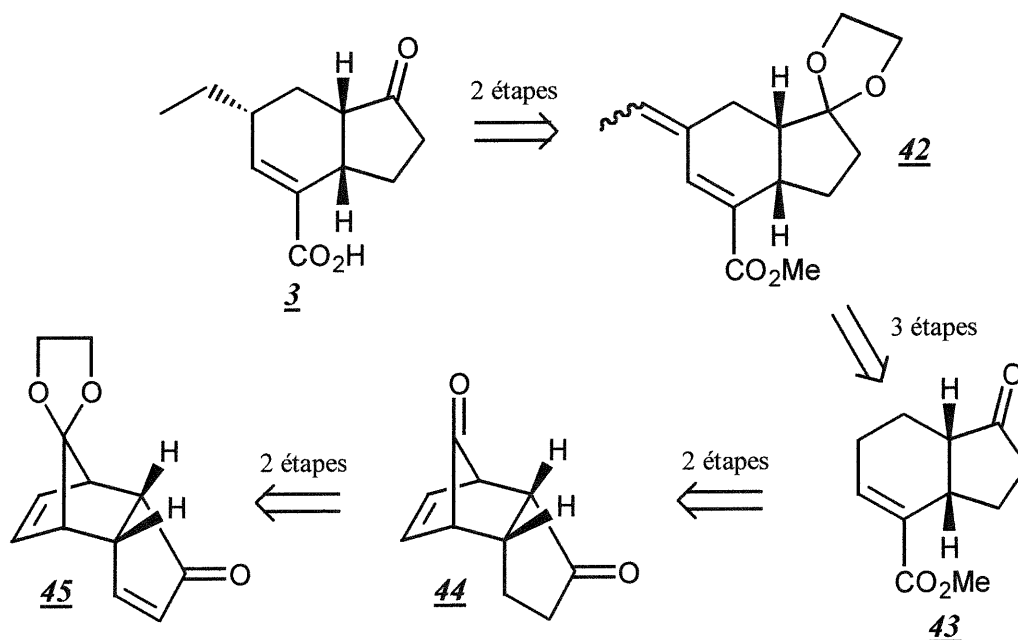


<sup>26</sup> a) Yates, P.; Macas, T.S.; Granger, T.; Bhamare, N.K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 739-740.  
 b) Yates, P.; Macas, T.S.; Granger, T.; Bhamare, N.K. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 995-1001.

### 1.2.7. Synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par G. Mehta et coll.<sup>27</sup>

En 1993, Mehta et coll. ont publié une synthèse pour l'acide ( $\pm$ )-coronafacique. La rétrosynthèse envisagée fait intervenir comme intermédiaire clé la tricyclo[5.2.1.0]décan-10-one (**44**) pour la formation du bicycle hydrindane (schéma 1.15). Le composé **43** a été synthétisé en 4 étapes au départ du tricyclo[5.2.1.0]décan-10-one (**44**) connu,<sup>28</sup> l'étape clé résidant dans la coupure de type Haller-Bauer de la cétone non-énolisable du composé **44**. Ce même composé (**43**) a ensuite été transformé en acide ( $\pm$ )-coronafacique en 5 étapes. La synthèse totale a donc été effectuée en 9 étapes avec un rendement global d'environ 10%.

Schéma 1.15. Analyse rétrosynthétique de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par G. Mehta et coll.



<sup>27</sup> Mehta, G.; Praveen, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1573-1575.

<sup>28</sup> a) Chapman, N.B.; Key, J.M.; Toyne, K.J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3860-3867.

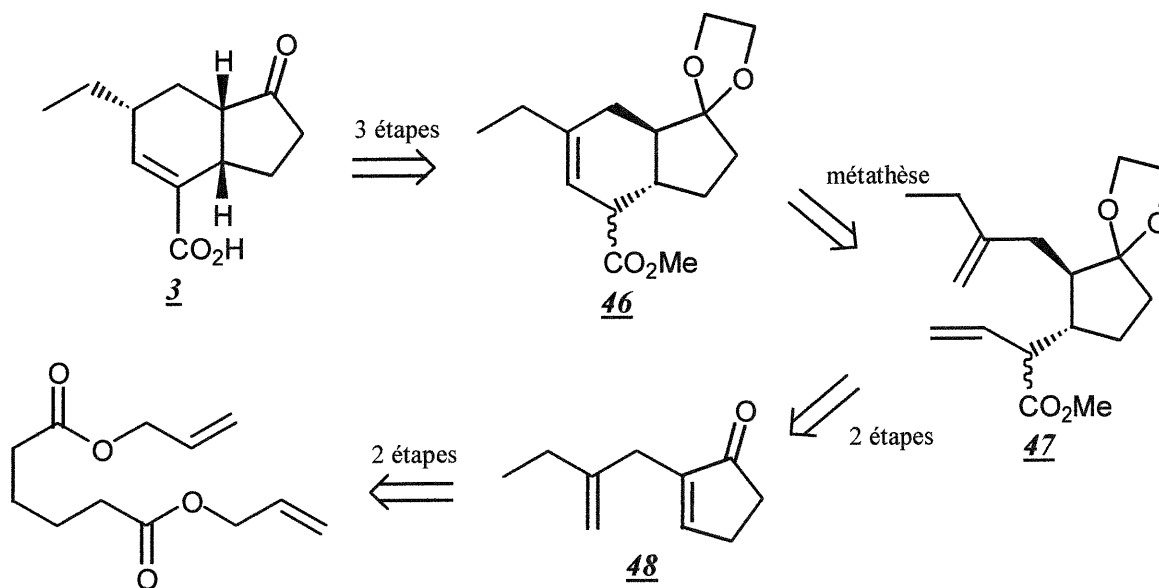
b) Paquette, L.A.; James, P.R.; Klein, G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1287-1292.

c) Schuda, P.F.; Ammon, H.L.; Heimann, M.R.; Bhattacharjee, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3434-3440.

### 1.2.8. Synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par S. Blechert et coll.<sup>29</sup>

En 1996, S. Blechert et coll. ont publié une synthèse de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique. L'étape clé de leur synthèse réside dans la métathèse du diène **47** qui permet la formation du bicyclic hydrindane (schéma 1.16). La cyclopenténone **48** est obtenue en 2 étapes à partir du diallyl adipate. Le précurseur de la métathèse (**47**) a été synthétisée en 2 étapes à partir du composé **48** par une addition de Michael du méthyl acrylate suivi de la formation de l'acétal. Les deux diastéréomères de **47** sont obtenus dans un rapport 1 : 1. La métathèse a été effectuée avec un catalyseur de molybdène<sup>30</sup> sur le mélange des diastéréoisomères de **47** pour donner les deux diastéréomères de **46** qui sont convertis à l'acide ( $\pm$ )-coronafacique en 3 étapes. La synthèse totale a donc été effectuée en 8 étapes avec un rendement global de 15%.

**Schéma 1.16.** Analyse rétrosynthétique de l'acide ( $\pm$ )-coronafacique par S. Blechert et coll.



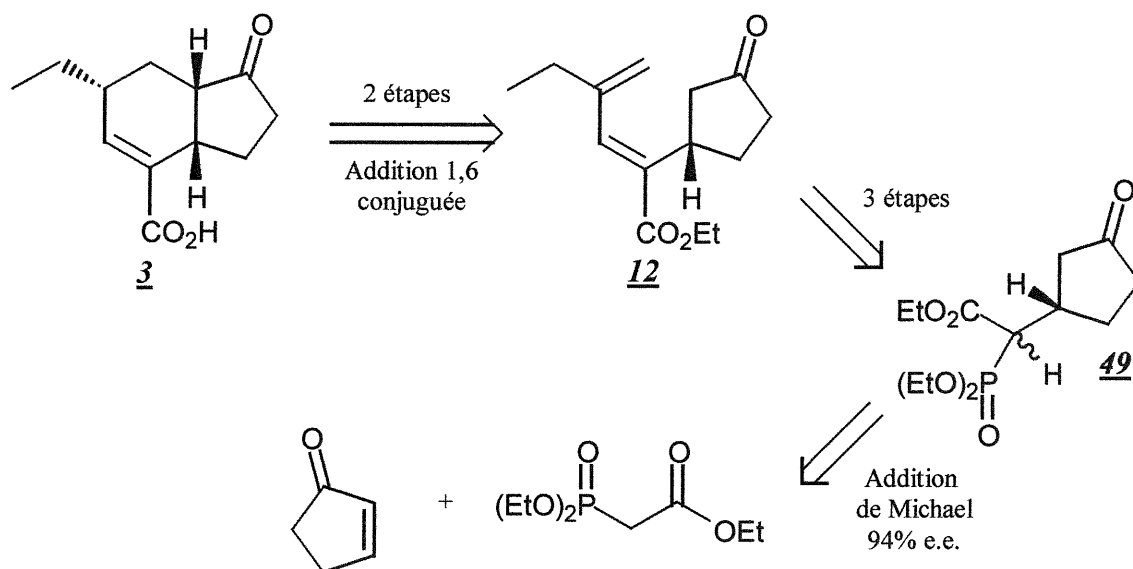
<sup>29</sup> Blechert, S.; Hölder, S. *Synlett*, **1996**, 505-506.

<sup>30</sup> Schrock, R.R.; Bazan, G.C.; Oskam, J.H.; Cho, H.-N.; Park, L.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899-6907.

### 1.2.9. Synthèse de l'acide (+)-coronafacique par M. Shibazaki et coll.<sup>31</sup>

En 1998, M. Shibazaki et coll. ont publié une synthèse formelle de l'acide (+)-coronafacique. La rétrosynthèse envisagée fait intervenir une réaction de Michael asymétrique qui utilise comme catalyseur un complexe BINOL hétérobimétallique développé dans leur groupe (schéma 1.17). La réaction de Michael s'effectue entre le réactif d'Horner-Emmons-Wadsworth et la cyclopenténone et permet d'obtenir l'intermédiaire **49** (e.e. 94%) qui est ensuite converti en 3 étapes à **12**. Cet ester  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé peut ensuite être transformé en acide (+)-coronafacique selon la procédure de A. Ichihara et coll.<sup>1f</sup> L'ester **12** est donc obtenu en 3 étapes avec un rendement de 24% et peut être converti à l'acide (+)-coronafacique en 2 étapes.

**Schéma 1.17.** Analyse rétrosynthétique de l'acide (+)-coronafacique par M. Shibazaki et coll.

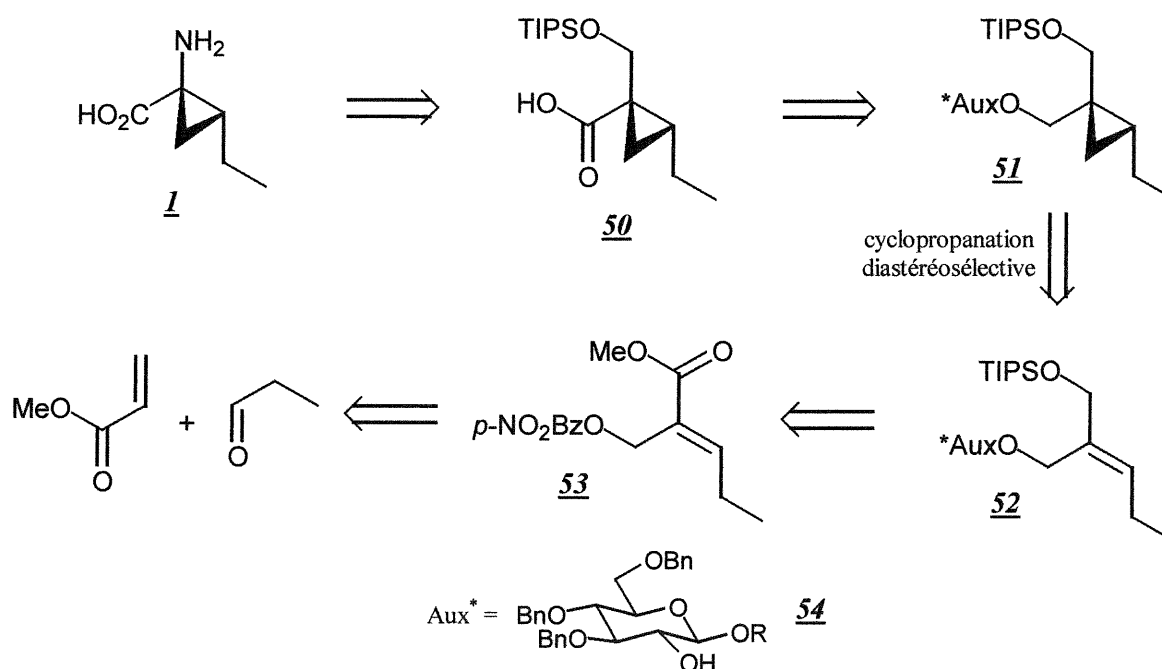


<sup>31</sup> Shibazaki, M.; Yamaguchi, K.; Sasai, H.; Arai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 441-442.

### 1.3. Travaux antérieurs dans notre groupe de recherche

En 1995, B. Côté et A.B. Charette ont développé une nouvelle voie de synthèse qui permet d'accéder aux quatre stéréoisomères de l'acide coronamique.<sup>32</sup> L'approche rétrosynthétique pour l'acide (-)-coronamique est illustrée ci-dessous et utilise comme étape clé une cyclopropanation diastéréosélective du glycopyranose **52** (schéma 1.18).

**Schéma 1.18.** Analyse rétrosynthétique pour l'acide (-)-coronamique par A.B. Charette et coll.



L'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **55**, obtenu au départ de l'acrylate de méthyle et du propional,<sup>33</sup> est transformé en l'alcool allylique **56** par une réaction de Mitsunobu  $S_N2'$  développé dans

<sup>32</sup> a) Thèse de Doctorat de Bernard Côté, Université de Montréal, Montréal, 1996.

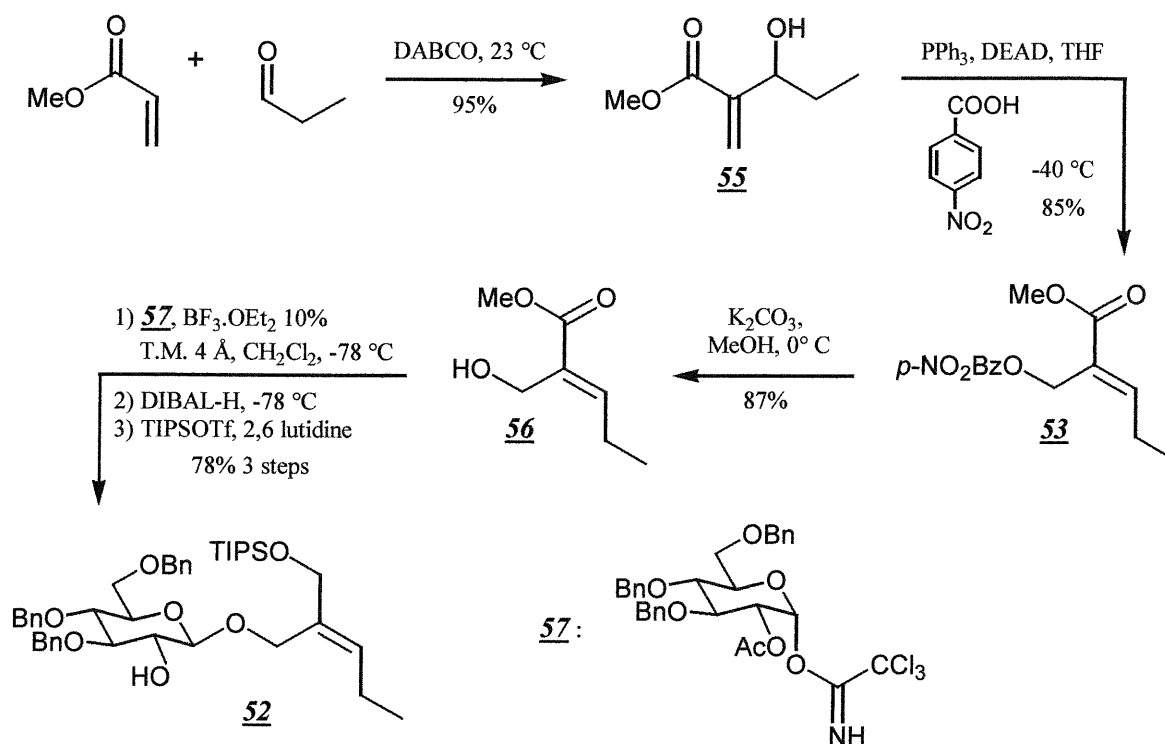
b) Charette, A.B.; Côté, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721-12732.

<sup>33</sup> Baylis, A.B.; Hillman, N.E. *German Patent* **2**, 155 113, **1972**; *Chem Abstr.* **1972**, *77*, 34-174.



le groupe<sup>34</sup> suivi d'une déprotection du *p*-nitro-benzoate (schéma 1.19). Cet alcool est transformé en **52** par une glycosylation de Schmidt<sup>35</sup> impliquant le trichloro acétamide **57**, suivi d'une réduction du groupement ester et d'une monoprotection de l'alcool allylique ainsi formé.

Schéma 1.19. Synthèse du glycopyranose *E* **52**.



La cyclopropanation de **52** est effectuée à -30 °C en utilisant 7 équivalents de Et<sub>2</sub>Zn et 5 équivalents de CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> et un seul diastéréoisomère (**51**) est obtenu avec un rendement de 93% et une diastéréosélectivité de 99% (schéma 1.20). L'auxiliaire chiral est ensuite clivé

<sup>34</sup> a) Charette, A.B.; Côté, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6833-6836.

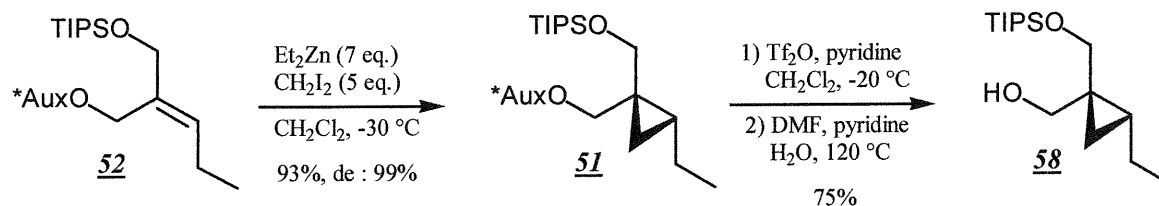
b) Charette, A.B.; Côté, B.; Monroc, S.; Prescott, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6888-6894.

<sup>35</sup> a) Schmidt, R.R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1257-1270.

b) Schmidt, R.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212-235.

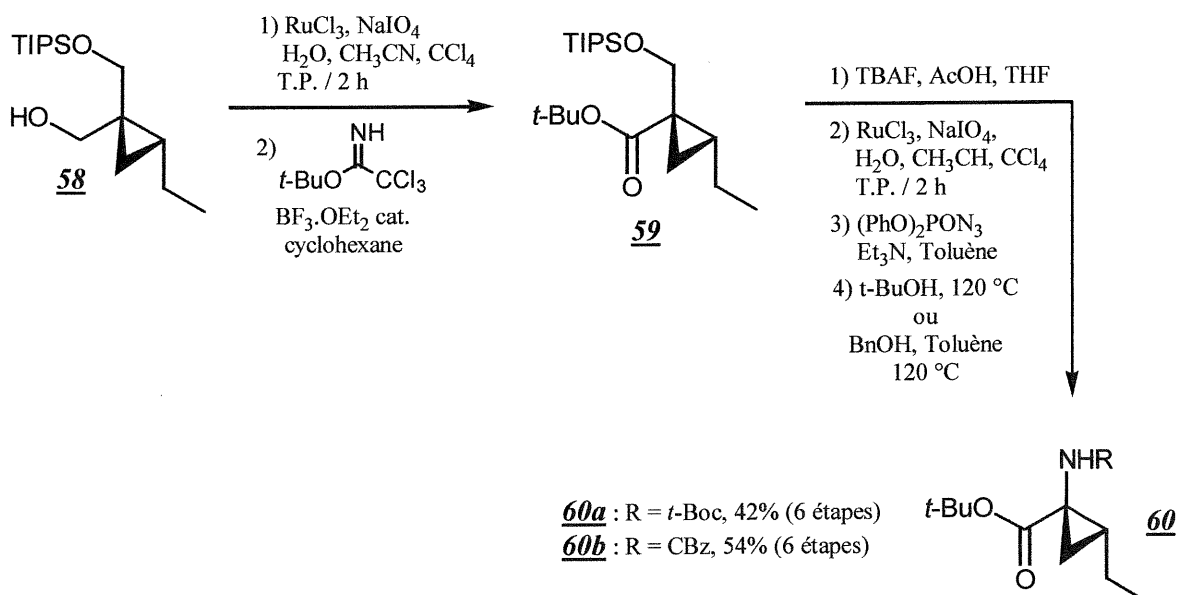
en utilisant une procédure développée dans le groupe<sup>36</sup> et le cyclopropyl méthanol **58** est obtenu.

Schéma 1.20. Synthèse du cyclopropyl méthanol **58**.



Ce cyclopropyl méthanol est ensuite oxydé à l'acide carboxylique qui, après protection sous forme d'ester *t*-butylique, donne le composé **59** (schéma 1.21).

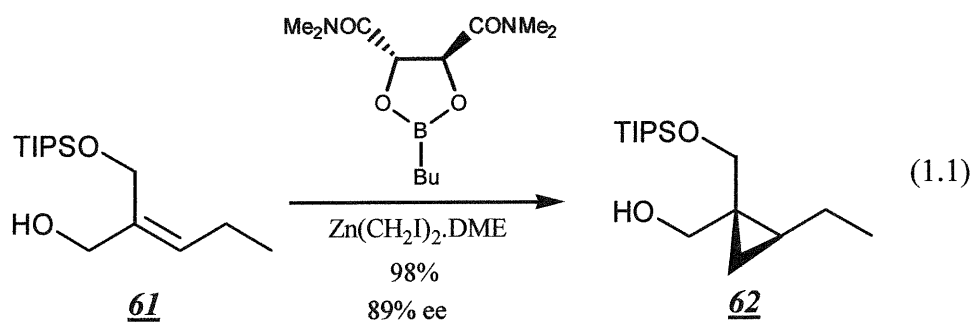
Schéma 1.21. Synthèse des dérivés **60** l'acide (-)-coronamique.



<sup>36</sup> Charette, A.B.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 933-936.

L'alcool primaire du composé **59** est alors déprotégé et oxydé en acide carboxylique. Finalement les acides aminés protégés sous forme de Boc ou de Cbz sont obtenus par un réarrangement de Curtius dans lequel l'isocyanate est trappé par l'alcool *t*-butylique ou l'alcool benzylique. Les dérivés **60a** et **60b** de l'acide (-)-coronamique sont ainsi obtenus en 15 étapes avec des rendements globaux de 16% et 21% respectivement.

La cyclopropanation énantiosélective du diol monoprotégé *Z* (**61**) avec le dioxaborolane dérivé du tétraméthyl tartramide<sup>37</sup> permet d'obtenir le composé **62** avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 89%<sup>38</sup> (équation 1.1). De façon analogue la cyclopropanation du diol monoprotégé *E* correspondant pourrait permettre d'obtenir l'alcool **58** et ainsi d'éliminer deux étapes à la synthèse de l'acide (-)-coronamique.



Intéressé par une synthèse totale de la (-)-coronatine et ayant déjà développé une voie de synthèse pour l'acide (-)-coronamique, nous avons cherché à développer une nouvelle voie de synthèse pour l'acide (-)-coronafacique.

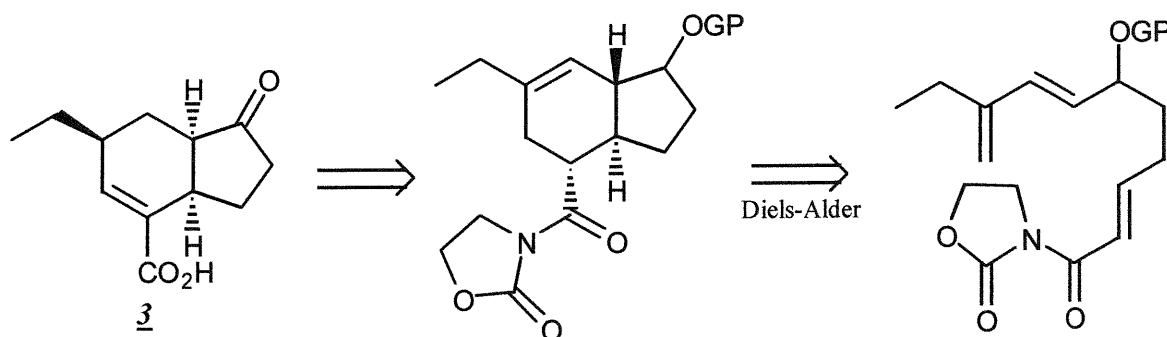
<sup>37</sup> Charette, A.B.; Lebel, H. *Org. Synth.* **1998**, *76*, 86-100.

<sup>38</sup> Charette, A.B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.

#### 1.4. Rétrosynthèse pour l'acide (-)-coronafacique

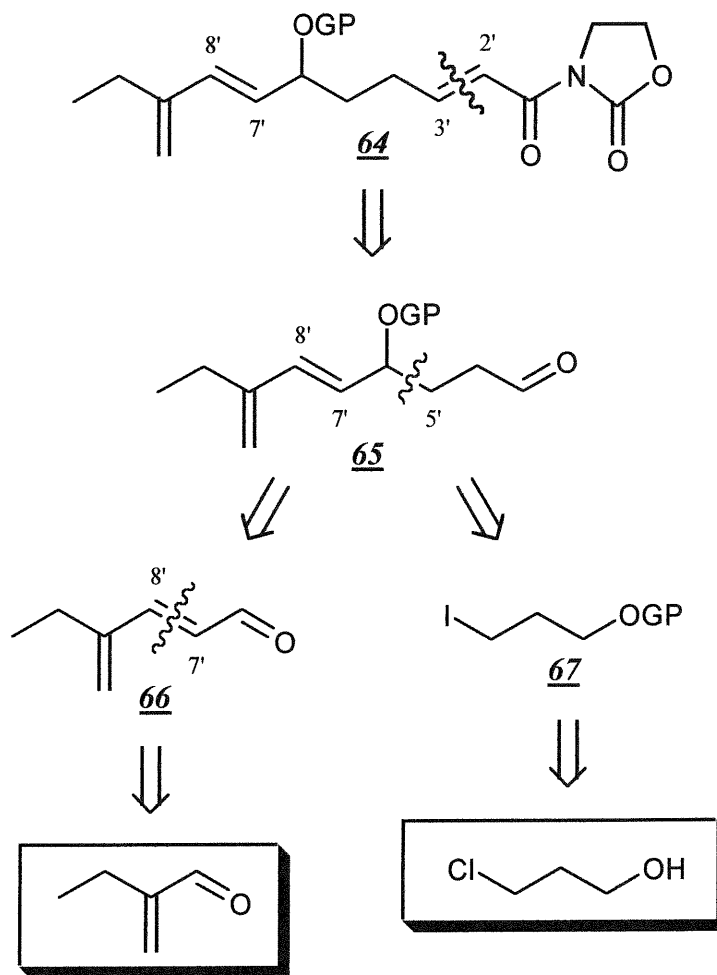
De façon à effectuer la synthèse totale de l'acide coronafacique, nous avons élaboré un plan rétrosynthétique qui utilise comme étape clé une réaction de Diels-Alder intramoléculaire énantiosélective à l'aide d'un catalyseur chiral. Cette réaction serait effectuée sur un intermédiaire triénique et le produit obtenu pourrait être converti à l'acide coronafacique (schéma 1.22).

Schéma 1.22. Analyse rétrosynthétique pour l'acide (-)-coronafacique.



Nous avons élaboré un premier plan rétrosynthétique qui consiste d'abord à effectuer une première coupure entre les carbones 2' et 3', qui correspond à une oléfine *trans* du triène **64**. Nous planifions construire ce lien à l'aide d'une réaction de Horner-Emmons-Wadsworth entre l'aldéhyde **65** et le phosphonate approprié (schéma 1.23). Par la suite, nous avons envisagé de construire l'aldéhyde (**65**) par une addition nucléophile du lithien correspondant à l'iodure **67** sur l'aldéhyde **66**. L'iodure **67** peut être facilement construit à partir du 3-chloro-propan-1-ol. Pour construire l'autre alcène *trans* de la molécule, nous avons envisagé d'utiliser une deuxième réaction d'oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth sur la 2-éthylacroléine.

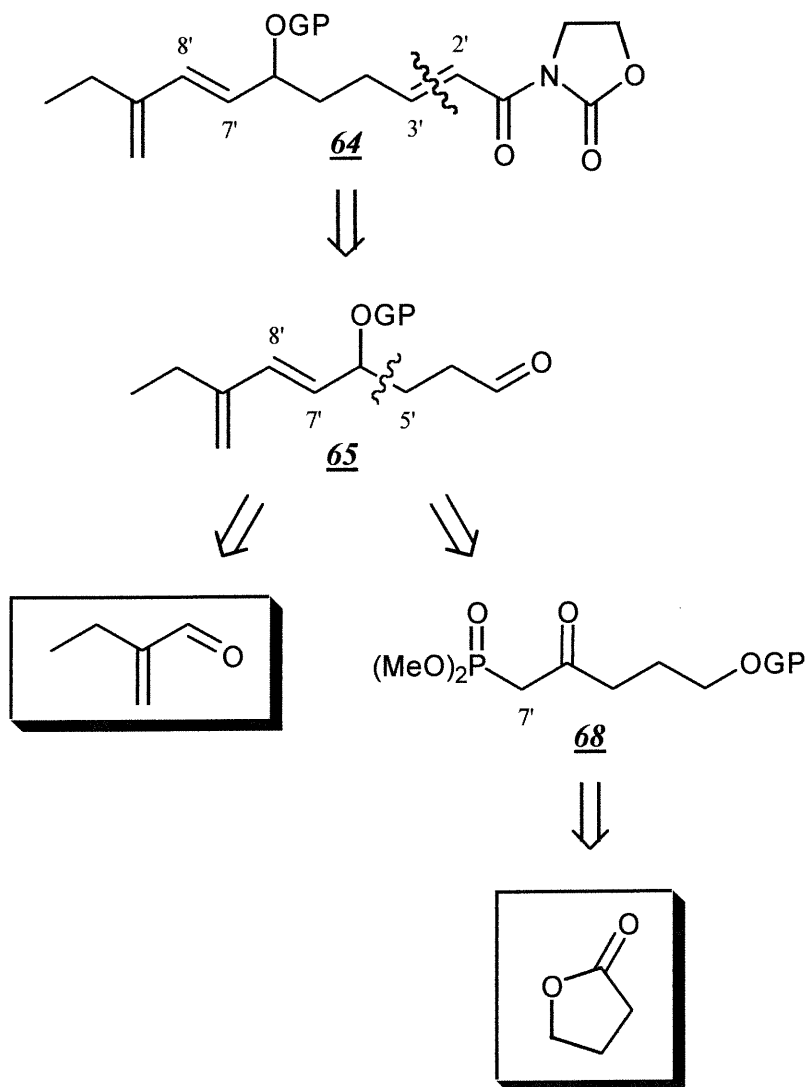
Schéma 1.23. Première analyse rétrosynthétique pour l'unité triène.



Suite à l'élaboration du premier triène nous avons révisé notre plan rétrosynthétique initial pour en obtenir un plus court et plus efficace. Ainsi, dans le deuxième plan rétrosynthétique, nous avons prévu obtenir le triène 64 de la même façon que dans la première approche, c'est-à-dire par une réaction d'oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth à partir de l'aldéhyde 65 et du phosphonate approprié (schéma 1.24). Une coupure entre les carbones 7' et 8' de l'aldéhyde 65 pourrait ensuite être envisagée. En effet ce lien pourrait être construit par une autre réaction d'oléfination de

Horner-Emmons-Wadsworth entre la 2-éthylacroléine et le phosphonate **68** lui-même élaboré à partir de la 4-butyrolactone.

**Schéma 1.24.** Deuxième analyse rétrosynthétique pour l'unité triène.



## CHAPITRE 2

### 2. RÉACTION DE DIELS-ALDER INTRAMOLÉCULAIRE

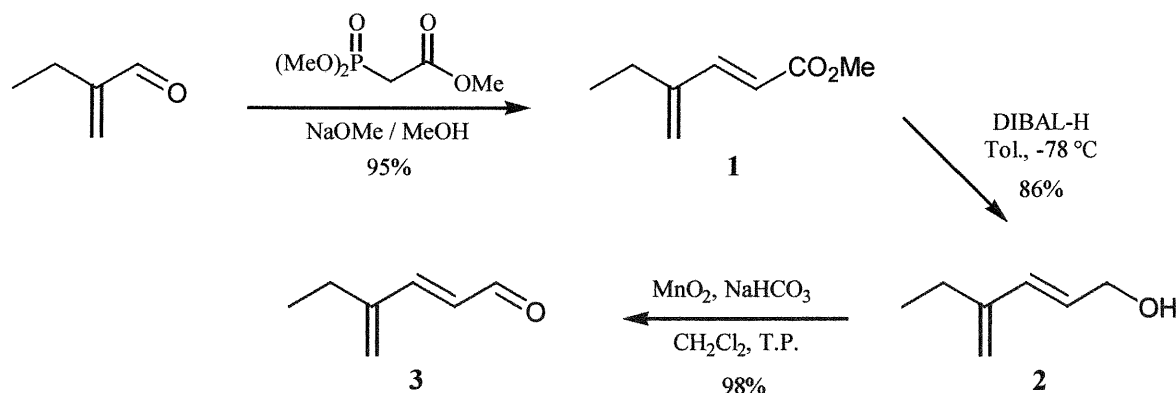
#### 2.1. Synthèse des précurseurs de Diels-Alder

##### 2.1.1. Première synthèse

Le premier précurseur que nous avons synthétisé pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire a été le triène **8** (3-(9'-Éthyl-6'-(*p*-méthoxy-benzyloxy)-déca-2'*E*, 7'*E*, 9'-triénoyl)-2-oxazolidinone). Nous avons envisagé de le préparer en 8 étapes au départ de deux produits disponibles commercialement, soit la 2-éthylacroléine et le 3-chloro-propan-1-ol.

D'abord, la 2-éthylacroléine a été convertie au diène **1** par une réaction d'oléfination d'Horner-Emmons-Wadsworth selon une procédure développée par R.J. Sunberg et coll.<sup>39</sup> (schéma 2.1).

Schéma 2.1. Préparation du 4-éthyl-penta-2*E*,4-diéнал **3**.

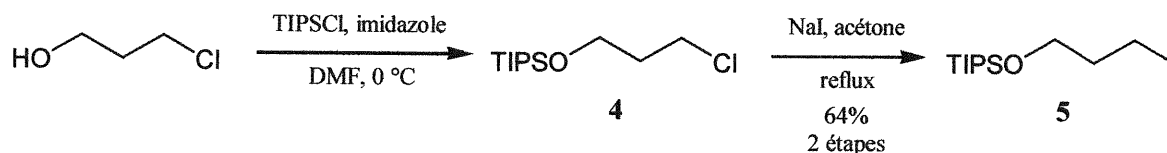


<sup>39</sup> Sunberg, R.J.; Bukowick, P.A.; Holcombe, F.O. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2938-2941.

La réduction de l'ester du diène **1** avec DIBAL-H a généré l'alcool allylique **2** qui a ensuite été oxydé par l'oxyde de manganèse à l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **3** avec un rendement de 84% pour les deux étapes. M.E. Kuehne et coll.<sup>40</sup> ont préparé ce même aldéhyde à partir du 4-éthyl-penta-2*E*,4-diénoate d'éthyle, avec un rendement de 72%, en utilisant une réduction au LAH et une oxydation au PCC.

L'iodure **5** a été synthétisé en deux étapes au départ du 3-chloropropan-1-ol par une protection de l'alcool sous forme d'un triisopropylsilyl éther suivi d'une réaction de Finkelstein<sup>41</sup> (NaI, acétone, reflux) (schéma 2.2).

**Schéma 2.2.** Synthèse du 1-iodo-3-(triisopropyl-silyloxy)-propane **5**.



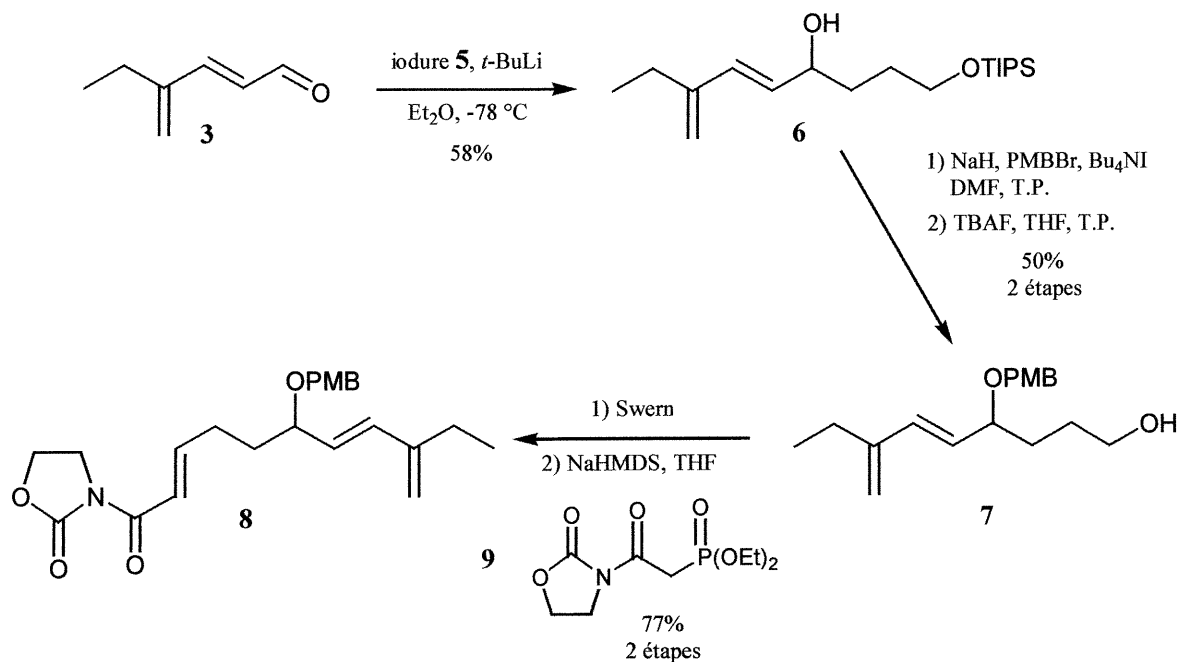
Une addition nucléophile du lithien dérivé de l'iodure **5** sur l'aldéhyde **3** a permis d'obtenir l'alcool allylique **6** avec un rendement de 58% (schéma 2.3). Le groupement protecteur *p*-méthoxybenzyléther a été sélectionné pour la protection de cet alcool secondaire car il est stable aux conditions de déprotection du groupement triisopropylsilyle présent et il est facilement clivable sous des conditions oxydatives qui sont elles-mêmes compatibles avec la présence d'alcènes. L'alcool secondaire du composé **6** a donc été protégé sous les conditions standard (NaH, PMBBBr, TBAI, DMF) et le groupement triisopropylsilyle a été clivé en présence de TBAF pour donner l'alcool **7** avec un rendement de 50% pour les deux étapes.

<sup>40</sup> Kuehne, M.E.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9434-9439.

<sup>41</sup> Finkelstein, H.; *Ber.* **1910**, *43*, 1528-1532.



## Schéma 2.3. Synthèse du triène 8.



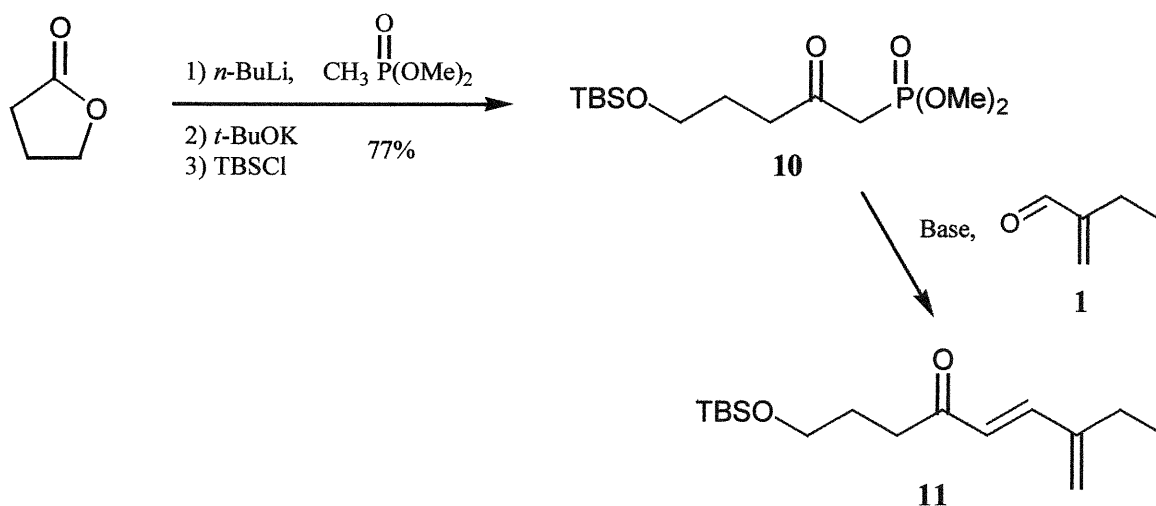
À partir de cet alcool, le triène **8** peut être facilement obtenu par une réaction d'oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth sur l'aldéhyde correspondant, lui-même préparé par une oxydation de Swern. Le phosphonate **9** contenant le groupement oxazolidinone a été préparé selon une procédure décrite dans la littérature.<sup>42</sup> La déprotonation de ce dernier en présence de NaHMDS dans le THF, suivi d'une condensation avec l'aldéhyde conduit au triène **8** dans un rendement de 77% pour les 2 étapes. La synthèse de ce triène a donc été effectuée en 8 étapes avec un rendement global de 18%.

<sup>42</sup> Evans, D.A.; Johnson, J.S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786-787.

### 2.1.2. Deuxième synthèse

Le produit de départ pour la deuxième voie de synthèse des précurseurs de Diels-Alder est la 4-butyrolactone qui est disponible commercialement. Celle-ci a été transformée en phosphonate **10** selon une méthode décrite dans la littérature<sup>43</sup> (schéma 2.4). Avec ce phosphonate en main, il s'agissait ensuite d'effectuer une réaction d'oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth avec la 2-éthylacroléine pour obtenir la cétone  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturée **11**.

Schéma 2.4. Synthèse de la cétone  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturée **11**.



Différentes conditions ont été testées pour optimiser le rendement de cette oléfaction (tableau 2.1). Nous avons remarqué que lorsque nous utilisons les conditions de W.R. Roush<sup>44</sup> (LiCl et une amine comme base, entrées 4 - 6) les rendements obtenus étaient très faibles. Cependant, lorsque nous avons utilisé des bases tel le LiHMDS et le NaHMDS

<sup>43</sup> Hoffmann, R.W.; Ditrich, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6325-6328.

<sup>44</sup> Roush, W.R.; Masamune, S.; Sakai, T.; Essinfeld, A.P.; Davis, J.T.; Choy, W.; Blanchette, M.A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186.

dans le THF (entrées 1 - 2), les rendements ont été supérieurs. Ainsi, la cétone **11** a pu être obtenue dans un rendement de 84% lorsque du NaHMDS a été utilisé comme base.

**Tableau 2.1.** Conditions réactionnelles pour l'oléfination entre le phosphonate **10** et la 2-éthylacroléine.

Entrée	Conditions	Durée (h)	Rend. isolé (%)
1	NaHMDS, THF, T.P. <sup>a</sup>	20	84
2	LiHMDS, THF, T.P. <sup>a</sup>	20	70
3	KHMDS, THF, T.P. <sup>a</sup>	20	26
4	DIPEA, LiCl, CH <sub>3</sub> CN, T.P. <sup>b</sup>	24	30
5	Et <sub>3</sub> N, LiCl, CH <sub>3</sub> CN, T.P. <sup>b</sup>	24	17
6	DBU, LiCl, CH <sub>3</sub> CN, T.P. <sup>b</sup>	24	41

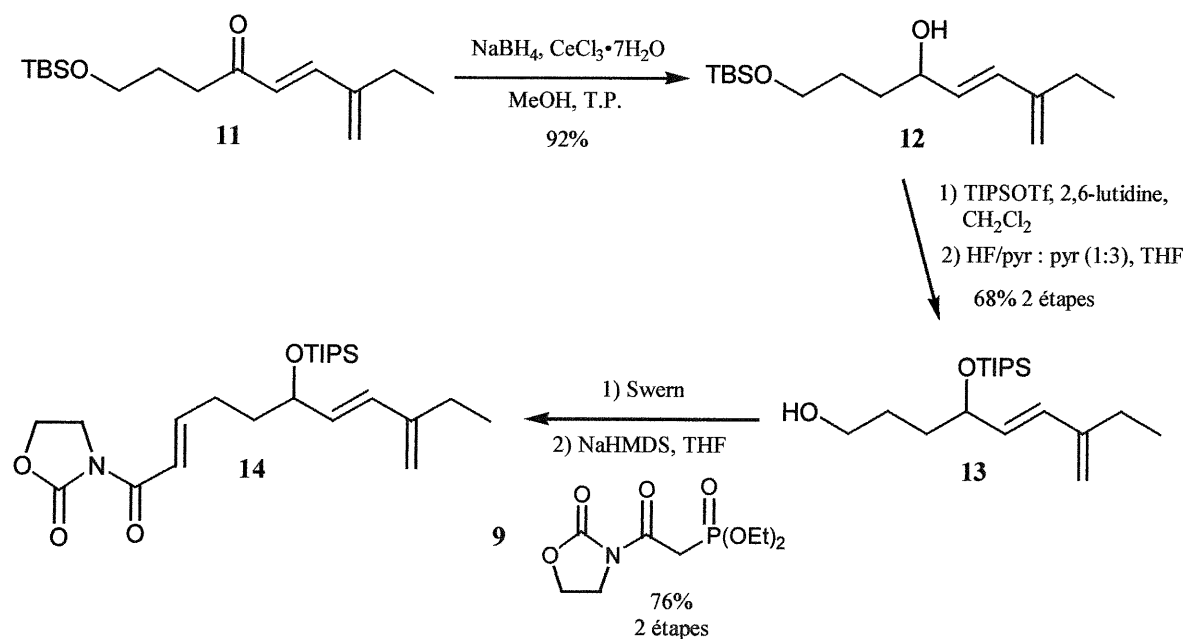
<sup>a</sup> 1.20 équiv. de base et 1.10 équiv. de phosphonate ont été utilisées.  
<sup>b</sup> 2.00 équiv. de LiCl, 1.50 équiv. de base et 1.25 équiv. de l'aldéhyde ont été utilisés.

Nous avons ensuite tenté de protéger le groupement carbonyle de cette cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée sous forme d'acétal. Lorsque la cétone **11** a été mise en présence de 2-méthoxy-1,3-dioxane, de 1,3-propanediol et d'une quantité catalytique d'acide, seuls des produits de décompositions ont été observés. Suite à ces résultats, nous avons essayé les conditions de R. Noyori et coll.<sup>45</sup> (10 mol % TMSOTf, TMSO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OTMS, -78 °C) mais nous n'avons encore observé que des produits de décomposition.

<sup>45</sup> Noyori, R.; Suzuki, M.; Tsunoda, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357-1358.

Pour contourner ce problème, nous avons réduit la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **11** sous les conditions de Luche<sup>46</sup> pour donner l'alcool allylique **12** avec un rendement de 92% (schéma 2.5). Cet alcool a ensuite été protégé sous forme de triisopropylsilyl éther et une déprotection sélective du groupement *t*-butyl-diméthylsilyle a été effectuée par une solution de HF/pyr pour donner l'alcool **13** dans un rendement de 68% pour les deux étapes. Le triène **14** a finalement été obtenu dans un rendement de 76% à partir de l'alcool **13** en utilisant les même conditions réactionnelles que celles décrites dans la section précédente pour la synthèse du triène **8**. La synthèse du triène **14** a donc été effectuée en 7 étapes avec un rendement global de 25%.

### Schéma 2.5. Synthèse du triène 14.



<sup>46</sup> Luche, J.-L.; Gemal, A.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454-5459.

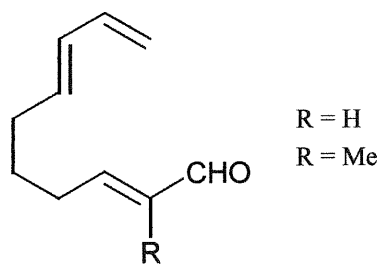
## 2.2. Réactions de Diels-Alder intramoléculaire énantiosélective : étude bibliographique

La réaction de Diels-Alder est une des méthodes les plus utiles pour la formation de liens C-C en synthèse organique. En effet, cette réaction permet de former un cycle à 6 carbones en une étape de façon inter- ou intramoléculaire. Elle procède par une cycloaddition [4+2], ce qui offre la possibilité de créer 4 centres stéréogéniques simultanément avec un contrôle de la régio et de la stéréosélectivité.

Les exemples de réaction de Diels-Alder intramoléculaire diastéréosélective sont abondants,<sup>47</sup> cependant les variantes énantiosélectives sont beaucoup moins nombreuses. Seulement trois groupes de recherche se sont fait connaître pour le développement de ce type de réaction énantiosélective.

Premièrement, H. Yamamoto et coll.<sup>48</sup> ont démontré qu'un dérivé acyloxyborane, ainsi qu'un dérivé du BINOL, pouvaient être utilisés comme catalyseurs chiraux pour la cycloaddition intramoléculaire de 2 dérivés triénals (figures 2.1 et 2.2).

**Figure 2.1.** Structures des unités triénals utilisés par H. Yamamoto et coll.



<sup>47</sup> a) Roush, W.R. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 5, Chapter 4.4.

b) Fallis, A.G. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 183-234.

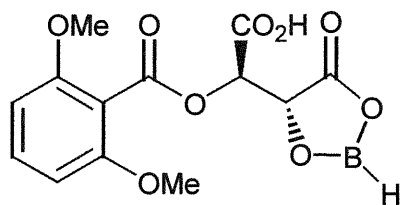
<sup>48</sup> a) Yamamoto, H.; Kanematsu, A.; Furuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7231-7232.

b) Yamamoto, H.; Miwa, Y.; Shimizu, S.; Furuta, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1481-1484.

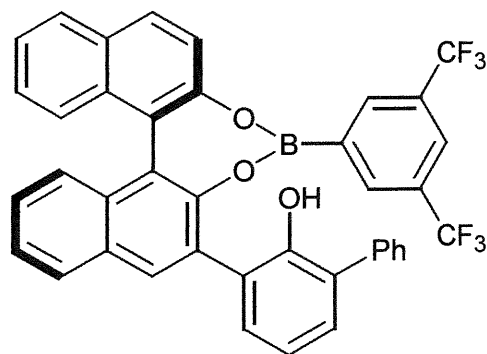
c) Yamamoto, H.; Kurihara, H.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049-3059.

Le complexe acyloxyborane peut-être préparé en deux étapes au départ de l'acide tartrique,<sup>48a</sup> tandis que le dérivé BINOL est obtenu en quelques étapes à partir du binaphthol.<sup>49</sup> Ces catalyseurs permettent d'obtenir des énantiosélectivités allant de faibles à bonnes (46-92%) avec de très bons rapports *endo* : *exo* (99 : 1). Cependant, aucun exemple qui démontre la tolérance de ces catalyseurs aux unités triénals plus complexes n'a été rapporté dans la littérature.

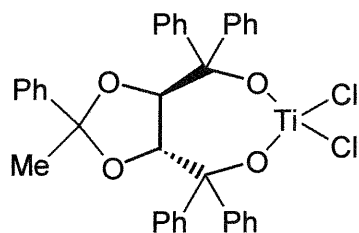
**Figure 2.2.** Catalyseurs chiraux pour les réactions de Diels-Alder intramoléculaires énantiosélectives.



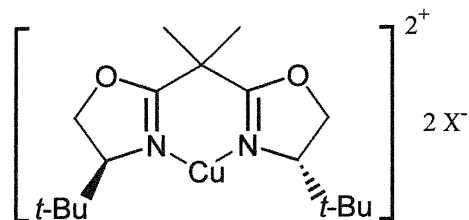
H. Yamamoto  
46-92% e.e.  
*endo* : *exo* 99 : 1



H. Yamamoto  
80% e.e.  
*endo* : *exo* 99 : 1



K. Narasaka  
86-95% e.e.  
*endo* : *exo* 95 : 5 - 99 : 1

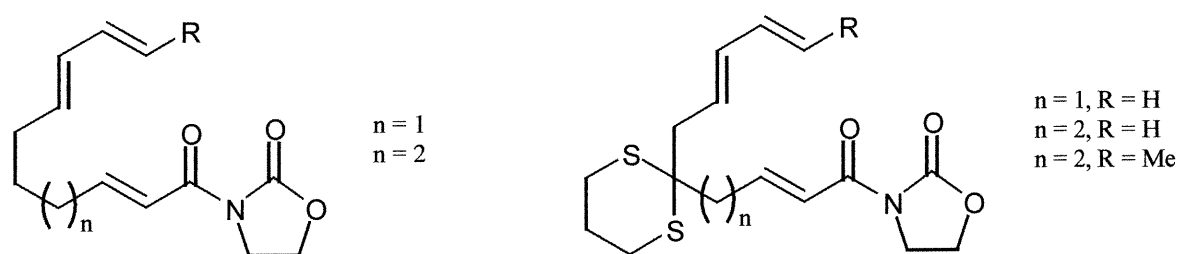


X = OTf, SbF<sub>6</sub>  
**15** : X = SbF<sub>6</sub>  
D.A. Evans  
86-97% e.e.  
*endo* : *exo* 86 : 14 - 99 : 1

<sup>49</sup> Suzuki, A.; Miyaura, N.; Watanabe, T. *Synlett*, **1992**, 207-210.

K. Narasaka et coll.<sup>50</sup> ont aussi démontré qu'un acide de Lewis chiral dérivé de l'acide tartrique catalyse la réaction de Diels-Alder intramoléculaire de certains intermédiaires triénimides (figure 2.3) et donne de très bonnes énantiosélectivités (86-95%) ainsi que de très bons rapports *endo* : *exo* (99 : 1) (figure 2.2). L'acide de Lewis utilisé comme catalyseur est synthétisé en 3 étapes au départ de l'acide tartrique.<sup>51</sup>

**Figure 2.3.** Structures des unités triénimides utilisés par K. Narasaka et coll.



Les complexes chiraux de cuivre dérivés des bis(oxazolines) développés par D.A. Evans et coll. ont aussi été utilisés comme catalyseur dans des réactions de Diels-Alder intramoléculaires (figure 2.2).<sup>42, 52</sup> En effet, différentes triénimides insaturées (figure 2.4) peuvent être cyclisées avec de très bonnes énantiosélectivités (86-97%) et de très bons rapports *endo* : *exo* (86 : 14 à 99 : 1). La tolérance de ce catalyseur aux unités triénimides plus complexes a été démontrée par la synthèse totale d'un produit naturel, l'(-)-isopulo'upone.<sup>42</sup> En effet, dans cette synthèse l'étape clé consiste en la cycloaddition intramoléculaire d'un triène substitué selon les conditions indiquées au schéma 2.6. Cette

<sup>50</sup> a) Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340-5345.

b) Narasaka, H.; Kawase, Y.; Sugimoi, J.; Iwasawa, N. *Chem Lett.* **1989**, 1947-1950.

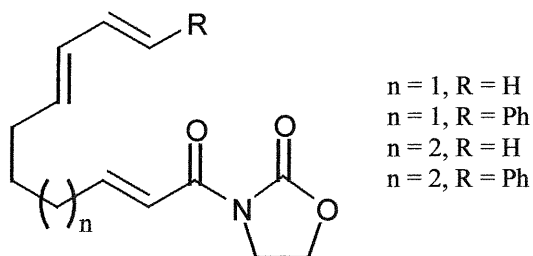
c) Narasaka, H.; Saitou, M.; Iwasawa, N. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, *2*, 1305-1318.

<sup>51</sup> Beck, A.K.; Bastani, B.; Plattner, D.A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.; Gysi, P.; La Vecchia, L. *Chimia*, **1991**, *45*, 238-244.

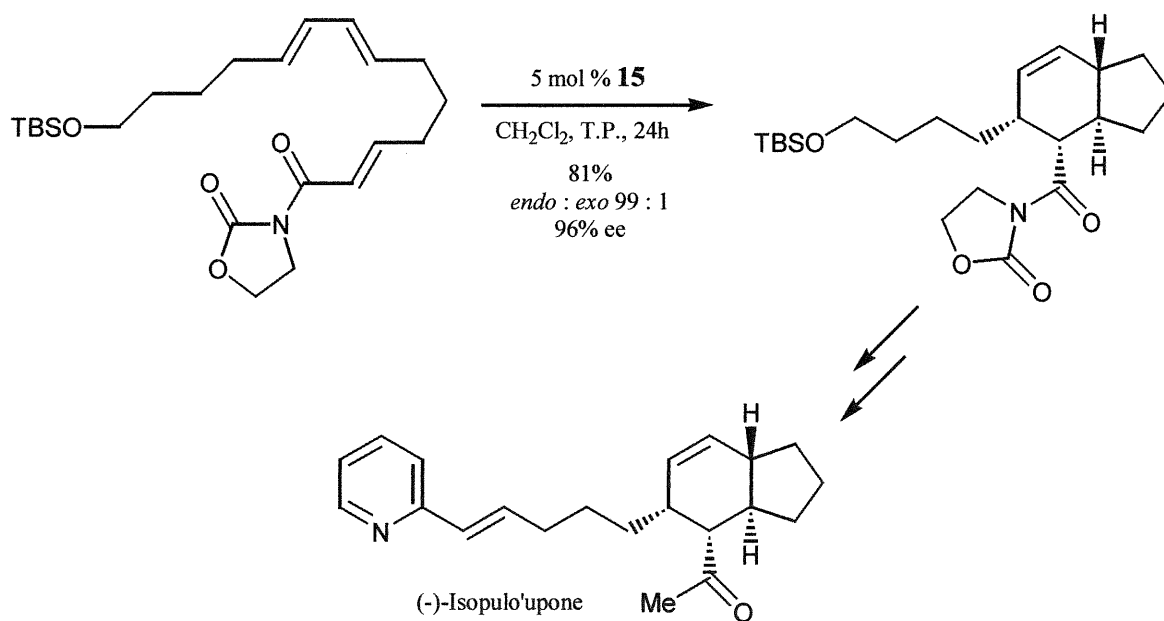
<sup>52</sup> Evans, D.A.; Barnes, D.M.; Johnson, J.S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S.J.; Murry, J.A.; Norcross, R.D.; Shaughnessy, E.A.; Campos, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582-7594.

réaction de Diels-Alder s'effectue avec une très bonne énantiosélectivité, un très bon rapport *endo* : *exo* ainsi qu'un bon rendement.

**Figure 2.4.** Structures des unités triénimides utilisés par D.A. Evans et coll.



**Schéma 2.6.** Étape clé dans la synthèse de l'(-)-isopulo'upone par D.A. Evans et coll.



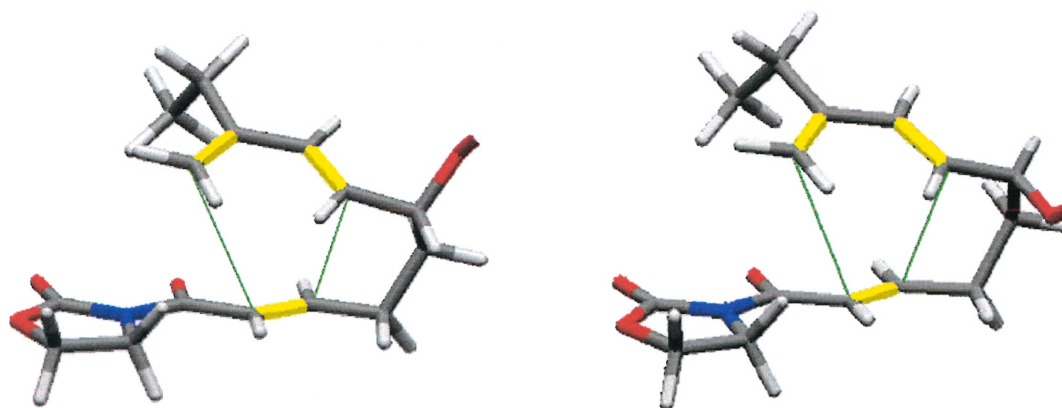


### 2.3. Application à la synthèse de l'acide (-)-coronafacique

De façon à effectuer la réaction énantiosélective de Diels-Alder intramoléculaire sur les triènes **8** et **14**, nécessaire pour la formation du bicyclic hydrindane de l'acide (-)-coronafacique, nous avons opté pour l'utilisation du catalyseur de D.A. Evans et coll. Ce choix a été fait d'une part, à cause de la similarité entre les précurseurs utilisés par D.A. Evans et coll. et les nôtres, et d'autre part, car ce catalyseur est disponible commercialement. De plus, comme mentionné dans la section précédente, D.A. Evans et coll. ont aussi démontré que ce catalyseur tolère les unités triénimides plus complexes.

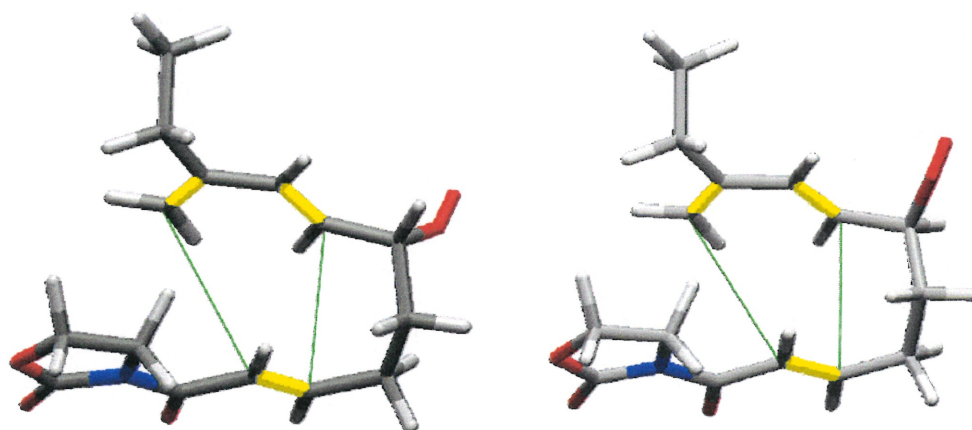
Des modèles généraux des états de transition *endo* et *exo* pour chacun des énantiomères des précurseurs de Diels-Alder pour cette réaction sont illustrés aux figures 2.5 et 2.6.<sup>53</sup> Il est à noter que la conformation *s-cis* du diénophile du triène est plus stable que la *s-trans* par 6.6 kJ/mol<sup>53</sup> à cause d'une interaction répulsive défavorisante entre l'oxazolidinone et l'oléfine adjacente. Lors des réactions, chacun des énantiomères des triènes devrait réagir selon ces 4 états de transition pour donner un mélange des diastéréoisomères correspondants.

**Figure 2.5.** Modèles généraux d'états de transition *endo* pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire.



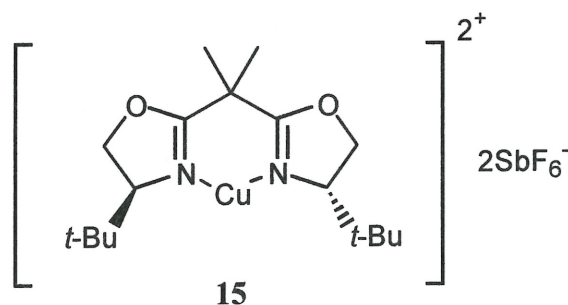
<sup>53</sup> Tous les modèles d'états de transition ont été modélisés à l'aide du programme Macro Model version 5.5 avec PRCG dans le champs de force MM3.

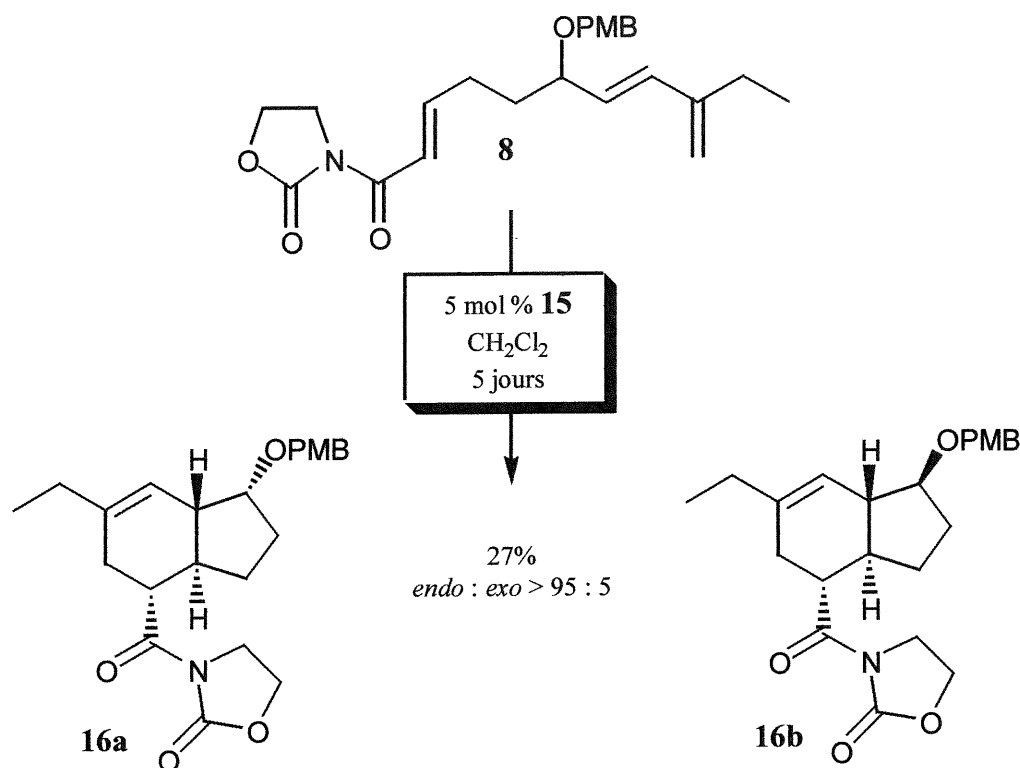
**Figure 2.6.** Modèles généraux d'états de transition *exo* pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire.



Ainsi, après avoir soumis le triène **8** aux conditions de cycloaddition catalysée par 5 mol % du complexe **15** (obtenu à partir de la bisoxazoline correspondante, de  $\text{CuCl}_2$  et de  $\text{AgSbF}_6$ ) sur une période de 5 jours, nous avons obtenu un mélange des diastéréoisomères **16a** et **16b** dans un rapport 1 : 1 avec un rendement de 27% (schéma 2.7).

**Figure 2.7.** Structure du catalyseur de D.A. Evans utilisé dans les réactions de Diels-Alder.



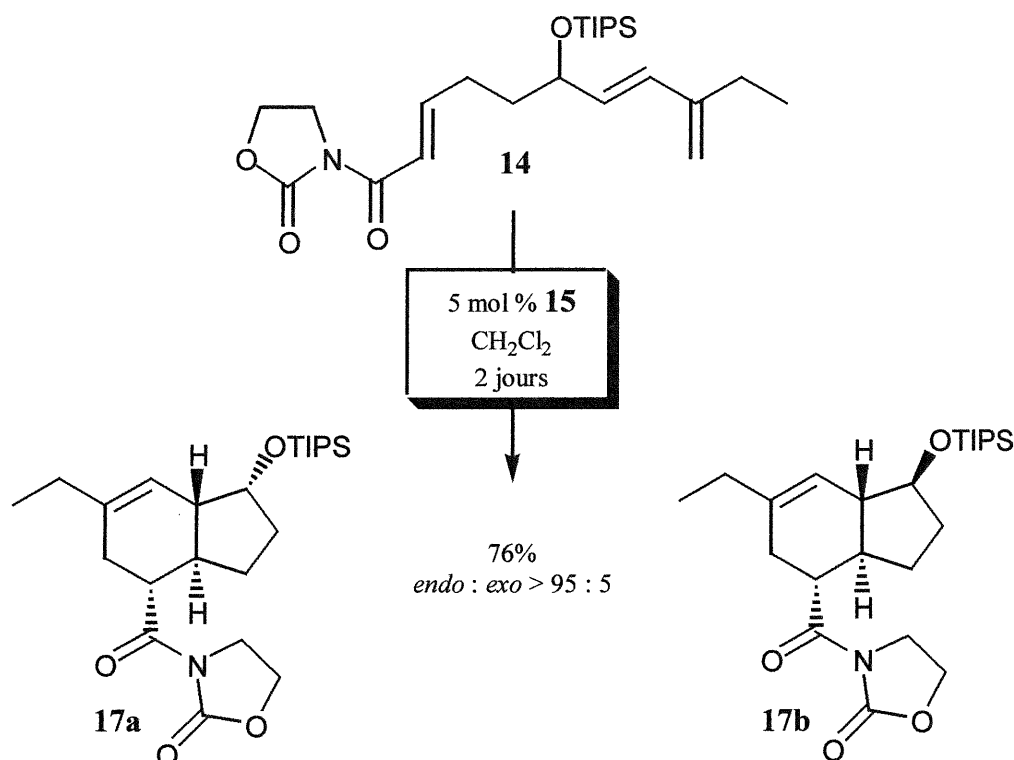
**Schéma 2.7.** Réaction de Diels-Alder asymétrique avec le triène **8**.

Malheureusement ces diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice et ainsi, leurs excès énantiomériques n'ont pas pu être déterminés à ce stade. Vu le faible rendement, le temps réactionnel très long et l'impossibilité de séparer les diastéréoisomères, nous nous sommes tournés vers la cycloaddition du triène **14** comportant un groupement protecteur triisopropylsilyle sur l'alcool allylique.

Le triène **14** a donc été cyclisé sous les mêmes conditions réactionnelles en utilisant 5 mol % du complexe **15** (figure 2.7). Après 48 heures, un mélange 1 : 1 des diastéréoisomères **17a** et **17b** a été obtenu dans un rapport *endo* : *exo* de 95 : 5 et un rendement de 76% (schéma 2.8). La réaction de Diels-Alder avec ce triène est donc plus

rapide (2 jours) et les diastéréoisomères obtenus sont séparables par chromatographie sur gel de silice.

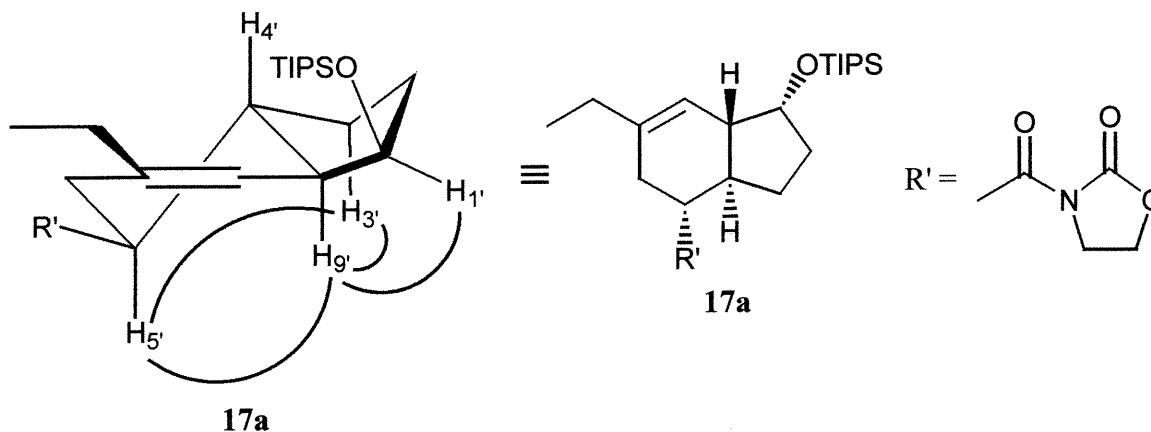
**Schéma 2.8.** Réaction de Diels-Alder asymétrique avec le triène **14**.



Après avoir séparé les diastéréoisomères **17a** et **17b**, il s'agissait de déterminer la stéréochimie de chacun d'entre eux. Selon les exemples dans la littérature<sup>10,11</sup> sur la cyclisation intramoléculaire de triénimides semblables au nôtre et selon les états de transition représentés aux figures 2.5, 2.6 et 2.9, la stéréochimie de la jonction de cycle devrait être *trans* (*R* au carbone 4' et *R* au carbone 9') et le proton au carbone 5' devrait être *anti* au proton du carbone 4' (stéréochimie *R* au carbone 5'). Pour appuyer ces hypothèses et pour déterminer la stéréochimie au carbone 1', des expériences de RMN 2D ont été effectuées sur chacun des diastéréoisomères. Pour le diastéréoisomère **17a**, des effets nOe entre les protons des carbones 1' et 9', 5' et 9', 5' et 3' et 3' et 9' ont été

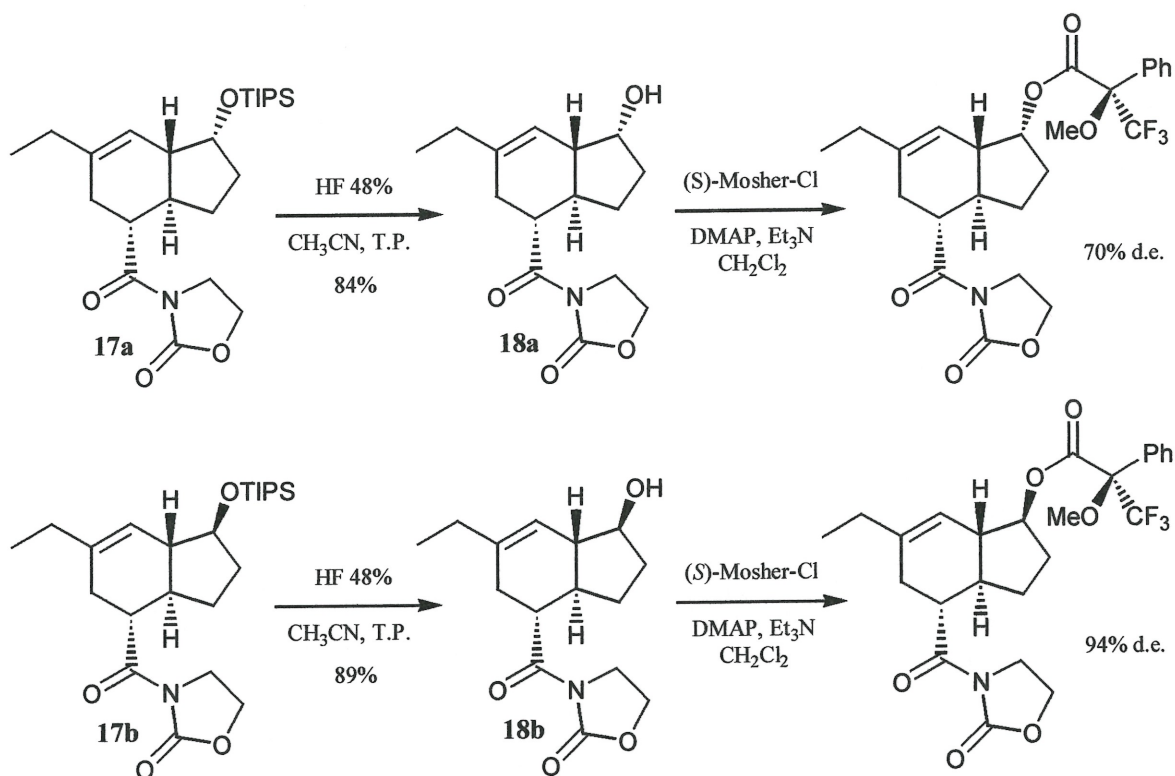
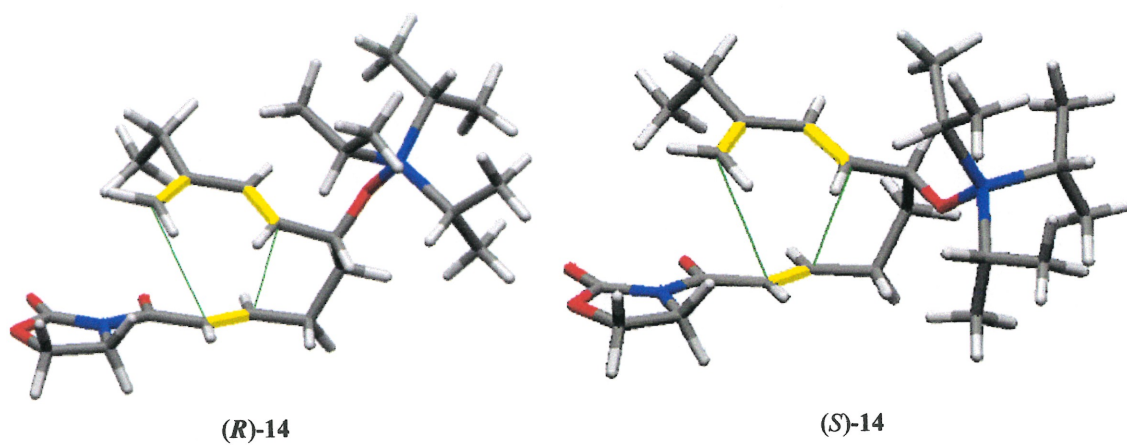
observés (voir figure 2.8 ainsi que l'annexe 1). Ces effets nous indiquent clairement que la structure de ce diastéréoisomère (**17a**) est celle représentée à la figure 2.8.

**Figure 2.8.** Effets nOe observés pour le composé **17a**.



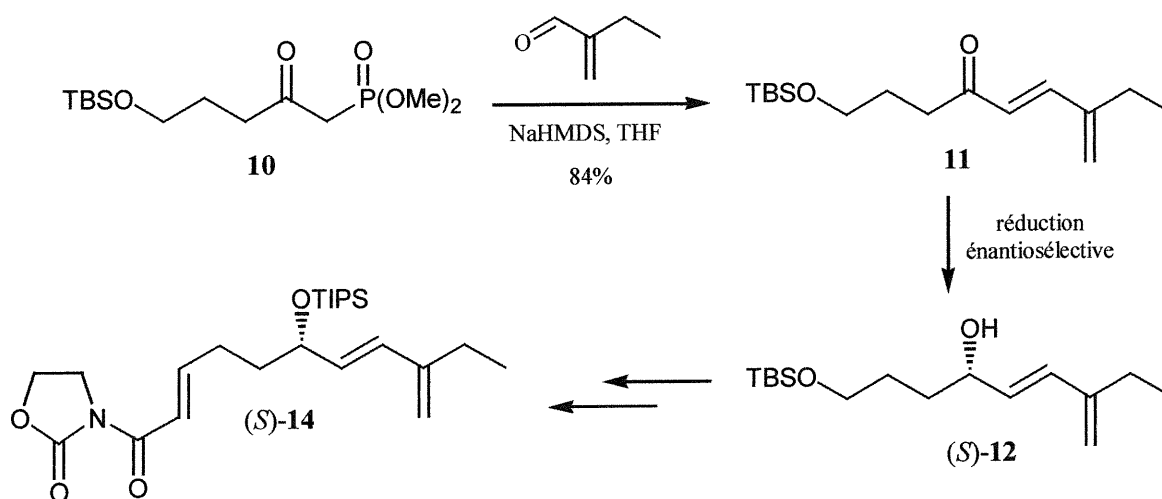
Suite à la détermination de la stéréochimie des diastéréoisomères **17a** et **17b**, nous avons déterminé leur excès énantiomérique. Pour ce faire les groupements triisopropylsilyle de chacun des diastéréoisomères ont été clivés en les traitant avec une solution de HF pour donner les alcools **18a** et **18b** avec des rendements de 84% et 89% respectivement (schéma 2.9). Les esters de Mosher correspondants ont ensuite été préparés. Une énantiosélectivité de 94% a été observée pour le diastéréoisomère **17b**, alors que l'autre diastéréoisomère donne une énantiosélectivité de seulement 70%. En étudiant les états de transition représentés à la figure 2.9, nous pouvons postuler qu'une interaction 1,3-diaxiale entre le proton du carbone 8' et le groupement triisopropylsilyle du triène (*R*)-**14** serait la cause de la faible énantiosélectivité obtenue pour le diastéréoisomère **17a**.

Schéma 2.9. Détermination des e.e. pour les diastéréoisomères 17a et 17b.

Figure 2.9. Modèles d'états de transition *endo* pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire du triène 14.

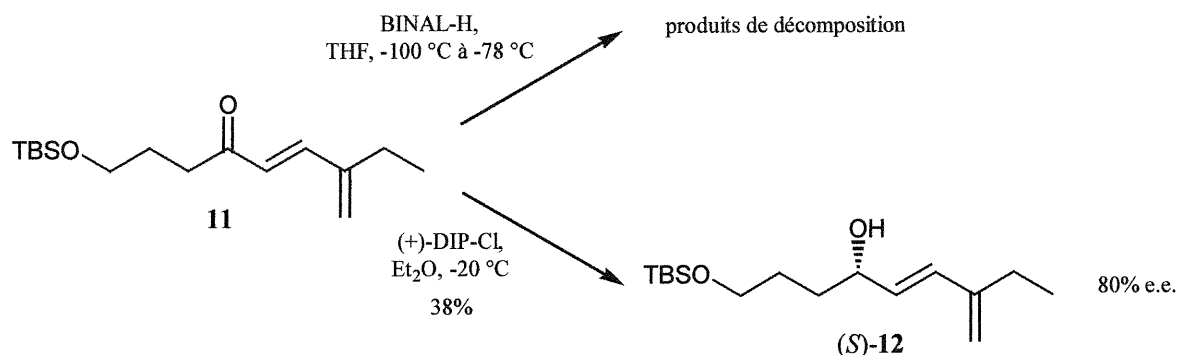
Afin de pouvoir éventuellement obtenir seulement un des deux diastéréoisomères lors de la réaction de Diels-Alder, nous avons cru qu'il serait intéressant de développer une synthèse énantiosélective pour le triène **14**. Pour ce faire, nous avons envisagé d'effectuer une réduction énantiosélective de la cétone **11** (schéma 2.10).

Schéma 2.10. Réduction énantiosélective de la cétone **11**.



Seulement deux méthodes de réduction ont été essayées jusqu'à maintenant. Une première réduction en présence de BINAL-H a donné seulement des produits de décomposition. Cependant, lorsque la réduction a été effectuée avec du (+)-DIP-Cl, l'alcool **12** a été obtenu avec une énantiosélectivité de 80%. La stéréochimie absolue de l'alcool obtenue n'a pas été déterminé à ce point. Cependant, selon l'état de transition proposé par H.C. Brown et coll.,<sup>54</sup> la stéréochimie devrait être celle représentée au schéma 2.11, c'est-à-dire *S*.

<sup>54</sup> Brown, H.C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539-1546.

**Schéma 2.11.** Réductions énantiosélectives de la cétone **11**.

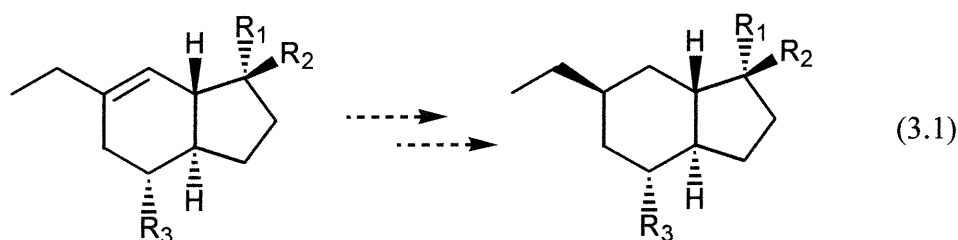
En conclusion, la cyclisation intramoléculaire du triène **14** catalysée par le complexe bisoxazoline **15** a permis d'obtenir un mélange 1 : 1 des diastéréoisomères **17a** et **17b** avec un rapport *endo* : *exo* de 95 : 5 et un rendement de 76%. Cette réaction a permis d'obtenir le squelette bicyclique hydrindane nécessaire à la synthèse de l'acide (-)-coronafacique. De plus, nous avons démontré qu'il serait possible de développer une synthèse énantiosélective du triène **14** en effectuant une réduction énantiosélective de la cétone **11** à l'aide de (+)-DIP-Cl.



## CHAPITRE 3

### 3. HYDROGÉNATIONS DIASTÉRÉOSÉLECTIVES DIRIGÉES

Ayant réussi la cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder du triène **14**, il s'agissait maintenant d'effectuer la transformation illustrée à l'équation 3.1. Pour ce faire, nous avons envisagé d'utiliser des hydrogénations diastéréosélectives dirigées, ce qui nous permettrait d'obtenir le groupement éthyle dans l'orientation voulue.



#### 3.1. Hydrogénations diastéréosélectives dirigées : étude bibliographique

Les premiers catalyseurs pour les hydrogénations homogènes ont été développés au début des années 1960, et depuis ce temps, plusieurs chercheurs ont contribué au développement de différents catalyseurs pour ce type de réaction.<sup>55</sup> En 1974, la première hydrogénation homogène dirigée par un groupement hydroxy a été signalée.<sup>56</sup> Suite à cette découverte, un certain nombre de catalyseurs cationiques permettant des hydrogénations

<sup>55</sup> a) Halpern, J.; Harrod, J.F.; James, B.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753-754.

b) Jardine, F.H. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *31*, 265-370.

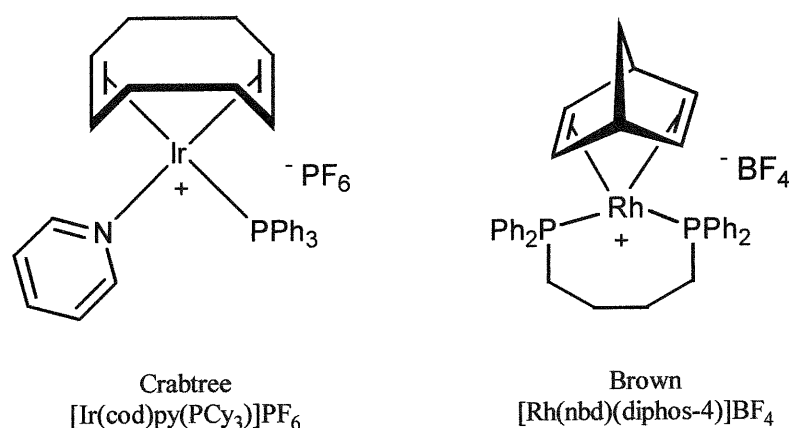
c) Ireland, R.E.; Bay, P. *Organic Synthesis*, Wiley: New-York, 1973; Collect. Vol. VI, 459-460.

d) Rousseau, C.; Everard, M.; Petit, F. *J. Mol. Cat.* **1979**, *5*, 163-173.

<sup>56</sup> Thompson, H.W.; McPherson, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6232-6233.

dirigées ont été développés.<sup>57</sup> Parmi ces catalyseurs cationiques, celui de Crabtree,<sup>58</sup>  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{py}(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$ , et celui développé par J.M. Brown et coll.,<sup>59</sup>  $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{diphos-4})]\text{BF}_4$ , sont les plus communément utilisés car ils sont disponibles commercialement (figure 3.1).

**Figure 3.1.** Structure des catalyseurs cationiques de Crabtree et Brown.



Au début des années 1980, R.H. Crabtree,<sup>60</sup> G. Stork<sup>61</sup> et leurs collaborateurs ont démontré que le catalyseur cationique d'iridium de Crabtree était efficace pour effectuer des hydrogénations dirigées de divers alcènes cycliques comprenant un groupement directeur tel des alcools libres, des esters et des amides. Quelques exemples sont indiqués

<sup>57</sup> a) Halpern, J.; Landis, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746-1754 et références qui y sont citées.  
 b) Noyori, R.; Kasahara, I.; Inoue, S.; Akutagawa, S.; Kumbayashi, H.; Sayo, N.; Ohta, T., Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596-1597.

<sup>58</sup> a) Crabtree, R.H.; Felkin, H.; Morris, G.E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205-215.  
 b) Crabtree, R.H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331-338.

c) Crabtree, R.H.; Demou, P.C.; Eden, D.; Mihelcic, J.M.; Parnell, C.A.; Quirk, J.M.; Morris, G.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6994-7001; cod = 1,5-cyclooctadiène, Cy = cyclohexyle, py = pyridine

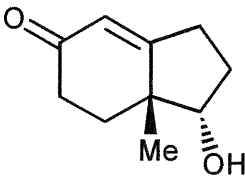
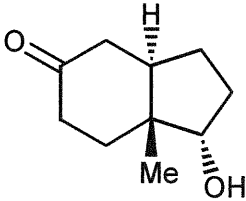
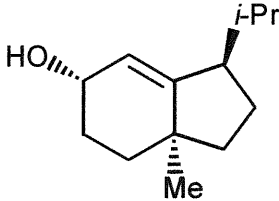
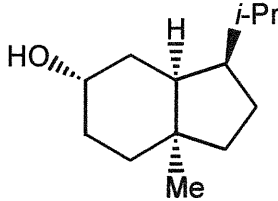
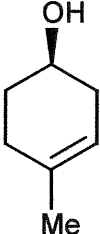
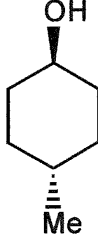
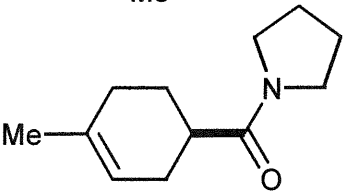
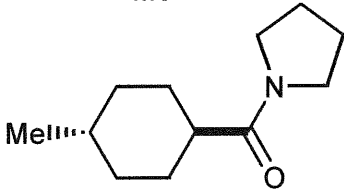
<sup>59</sup> Brown, J.M.; Chaloner, P.A.; Kent, A.G.; Murrer, B.A.; Nicholson, P.N.; Parker, D.; Sidebottom, P.J. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 263-276; nbd = norbornadiène, diphos-4 = 1,4-bis(diphenylphosphino)butane

<sup>60</sup> Crabtree, R.H.; Davis, M.W. *Organometallics* **1983**, *2*, 681-682.

<sup>61</sup> Stork, G.; Kahne, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072-1073.

au tableau 3.1.<sup>62</sup> Les sélectivités obtenues vont de bonnes à excellentes et les produits majoritaires sont ceux qui correspondent à l'addition d'un hydrogène *syn* au groupement directeur.

**Tableau 3.1.** Exemples d'hydrogénations dirigées par le catalyseur de Crabtree.

Substrat	Produit majoritaire	mol % de catalyseur d'Ir <sup>+</sup> <sup>a</sup>	Sélectivité
		20	24 : 1
		20	seul diastéréoisomère observé
		2.5	52 : 1
		5	130 : 1

<sup>a</sup> Ir<sup>+</sup> : [Ir(cod)py(PCy<sub>3</sub>)]PF<sub>6</sub>

<sup>62</sup> Hoveyda, A.H.; Evans, D.A.; Fu, G.C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

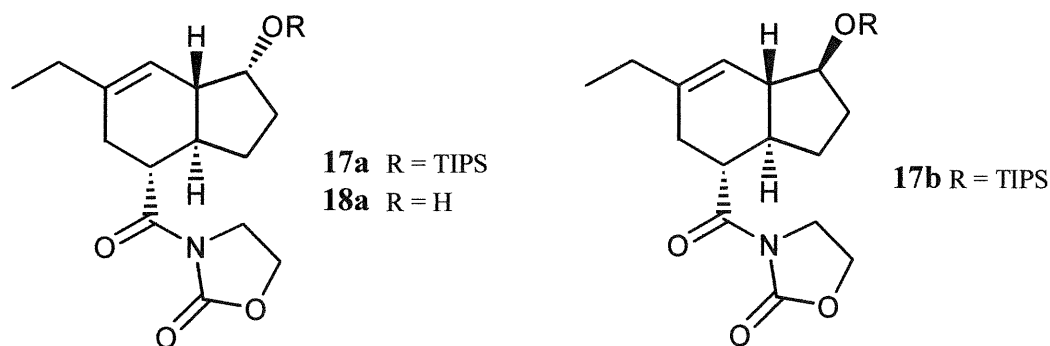
L'utilisation du catalyseur de Brown pour l'hydrogénation d'alcènes cycliques, permet généralement d'obtenir de bonnes sélectivités. Cependant, les sélectivités obtenues avec ce catalyseur sont souvent plus faibles que celle obtenues avec le catalyseur de Crabtree. De plus, ces réactions nécessitent souvent des pressions d'hydrogène beaucoup plus élevées que celles nécessaires lorsque le catalyseur de Crabtree est utilisé.<sup>62</sup>

### 3.2. Synthèse des précurseurs pour les hydrogénations diastéréosélectives dirigées.

Une variété de précurseurs contenant différents groupements polaires ont été préparés pour effectuer une étude d'hydrogénation dirigée. Les groupements polaires que nous avons choisis d'utiliser sont les alcools libres ainsi que les oxazolidinones. Cette section traitera de la synthèse de ces précurseurs.

Les premiers précurseurs intéressants pour ces hydrogénations étaient les diastéréoisomères **17a** et **17b**, produits obtenus directement de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire du triène **14** (figure 3.2). En effet, ces composés contiennent chacun un groupement oxazolidinone qui pourrait diriger l'hydrogénation.

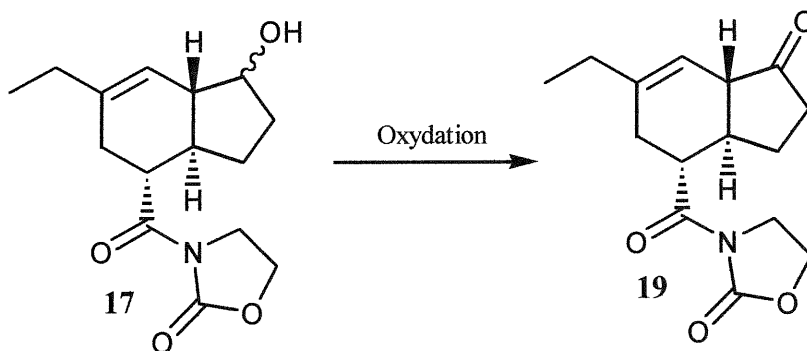
Figure 3.2. Structures des alcènes **17a**, **17b** et **18a**.



À partir du diastéréoisomère **17a**, nous avons ensuite préparé l'alcool **18a** (figure 3.2) par une déprotection du groupement triisopropylsilyle en présence d'une solution de HF (voir section 2.3, p.42). Ce composé pourrait permettre d'augmenter les sélectivités car il contient deux groupements directeurs qui dirigeraient l'hydrogénation dans le même sens.

Un autre composé ciblé pour les essais d'hydrogénation était la cétone **19**. Afin de préparer celle-ci, le mélange diastéréomérique des alcools **17a** et **17b** a été soumis à différentes conditions d'oxydation (tableau 3.2).

**Tableau 3.2.** Conditions réactionnelles pour l'oxydation des alcools **17**.



Entrée	Conditions	Rend. isolé (%)
1	Dess Martin	décomposition
2	PCC, NaOAc	décomposition
3	DMSO, TFAA, Et <sub>3</sub> N	53
4	DMSO, (COCl) <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N	80

Lors de l'oxydation au periodinane de Dess Martin<sup>63</sup> et au PCC<sup>64</sup> seul des produits de décomposition ont été observés. L'oxydation de Swern qui utilise du TFAA<sup>65</sup> a ensuite été essayée et a permis d'obtenir la cétone **19** dans un rendement de 53%. Finalement, le rendement a été amélioré lorsque les conditions traditionnelles de l'oxydation de Swern<sup>66</sup> (DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N) ont été utilisées.

La réduction du groupement oxazolidinone des diastéréoisomères **17a** et **17b** a permis de préparer les alcools primaires **20a** et **20b** (tableau 3.3). Les réductions ont premièrement été essayées en présence de LiAlH<sub>4</sub> dans le THF et des rendements de 55% et 49% ont été obtenus pour les alcools **20a** et **20b** respectivement (entrées 1 et 4). Vu les faibles rendements de ces réductions, nous avons donc essayé d'autres conditions réactionnelles. La préparation d'un thioester correspondant au composé **17a** suivie de la réduction de ce dernier en présence de LiAlH<sub>4</sub> a été essayée (entrée 2). Malheureusement, le rendement obtenu pour ces deux étapes fut de 56%, ce qui ne représentait pas une amélioration au niveau du rendement. Une dernière approche dans laquelle les esters méthyliques **21a** et **21b** ont été réduits en présence de DIBAL-H dans le toluène à -78 °C a permis d'obtenir les alcools **20a** et **20b** dans des rendements de 78% et 52% respectivement pour les deux étapes (entrées 3 et 5). Le faible rendement pour l'alcool **20b** s'explique du fait que la réaction de réduction a été arrêtée avant qu'elle ne soit complète.

<sup>63</sup> a) Martin, J.-C.; Dess, D.B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156-4157.

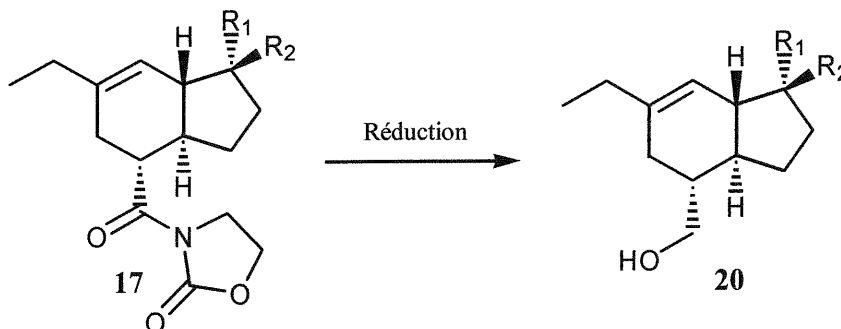
b) Martin, J.-C.; Dess, D.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

c) Schreiber, S.L.; Meyer, S.D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.

<sup>64</sup> Corey, E.J.; Suggs, J.W. *Tetrahedron Lett* **1975**, *31*, 2647-2650.

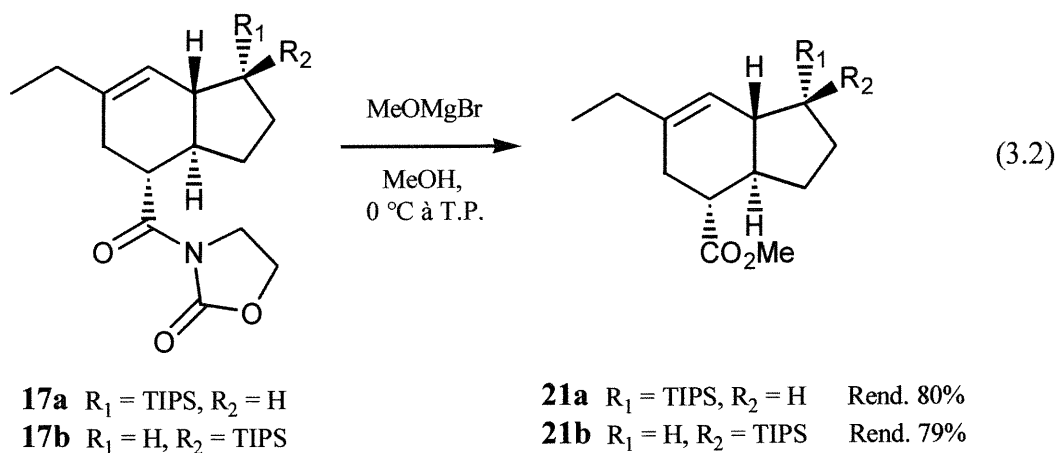
<sup>65</sup> Swern, D. Sharma, A.K.; Omura, K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957-962.

<sup>66</sup> Swern, D.; Huang, S.-L.; Mancuso, A.J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

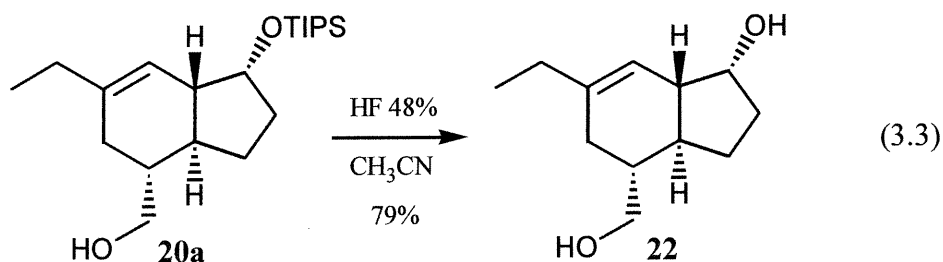
**Tableau 3.3.** Réduction des oxazolidinones **17a** et **17b**.

Entrée	Composé	Produit	Méthode	Rend. isolé (%)
1	<b>17a</b> R <sub>1</sub> = OTIPS R <sub>2</sub> = H	<b>20a</b> R <sub>1</sub> = OTIPS R <sub>2</sub> = H	LiAlH <sub>4</sub>	55
2	" "	" "	1) thioester 2) LiAlH <sub>4</sub>	56
3	" "	" "	1) ester 2) DIBAL-H	78
4	<b>17b</b> R <sub>1</sub> = H R <sub>2</sub> = OTIPS	<b>20b</b> R <sub>1</sub> = H R <sub>2</sub> = OTIPS	LiAlH <sub>4</sub>	49
5	" "	" "	1) ester 2) DIBAL-H	52

Les esters **21a** et **21b** ont eux-mêmes été préparés au départ des composés **17a** et **17b** par une addition nucléophile du bromure de méthoxymagnésium dans des rendements de 80% et 79% respectivement (équation 3.2).



Finalement, un dernier précurseur pour les hydrogénations, le diol **22**, a été préparé. Une réaction de déprotection du groupement triisopropylsilyle du diol monoprotégé **20a** en présence d'une solution de HF a permis d'obtenir le diol **22** dans un rendement de 79% (équation 3.3).



### 3.3. Résultats des hydrogénations diastéréosélectives dirigées.

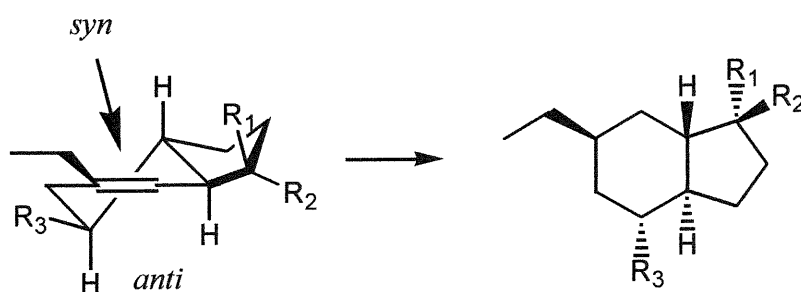
De façon à effectuer une étude sur les hydrogénations homogènes dirigées des substrats présentés à la section précédente, nous avons opté pour l'utilisation du catalyseur d'iridium de Crabtree car ce dernier génère les meilleures sélectivités pour les systèmes



cycliques. La majorité des composés ont aussi été hydrogénés en milieu hétérogène en présence d'une quantité catalytique de Pd/C pour des fins de comparaisons.

Pour obtenir la bonne diastéréosélectivité du groupement éthyle, les hydrogénations doivent s'effectuer selon l'intermédiaire général illustré au schéma 3.1. Ayant préparé des composés dans lesquelles les groupements directeurs se retrouvent aux positions R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub>, nous pouvons imaginer que ces groupements permettront de diriger l'insertion d'hydrogène de la face *syn* du composé.

Schéma 3.1. Intermédiaire général pour les hydrogénations dirigées.

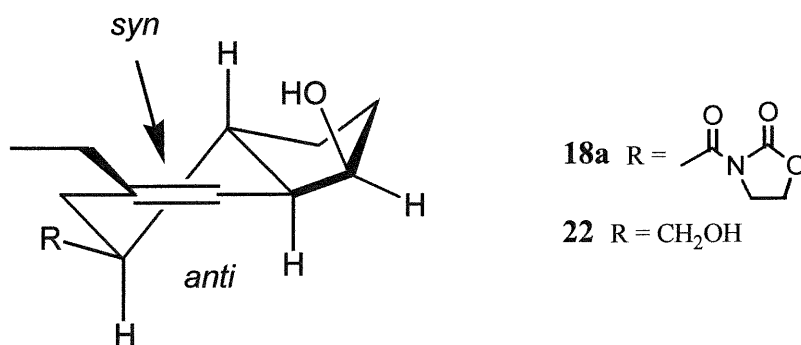


De façon générale les hydrogénations ont été effectuées à une concentration de 0.05 M en présence de 10 mol % des catalyseurs et en utilisant 300 ou 1000 psi d'hydrogène. Les hydrogénations catalysées par des complexes cationiques ont été effectuées dans du dichlorométhane dégazé, et celles catalysées par du Pd/C utilisaient de l'acétate d'éthyle comme solvant.

Les premiers essais d'hydrogénation ont été effectués sur le composé **18a** car ce dernier comprenait un groupement oxazolidinone ainsi qu'un alcool libre qui pouvaient doublement diriger l'hydrogénation sur la face *syn* pour donner le diastéréoisomère voulu (figure 3.3). Lorsque le catalyseur de Crabtree a été utilisé, une diastéréosélectivité de 2.8 : 1.0, favorisant le diastéréoisomère voulu (**23a**), a été observée (tableau 3.4). Ce

rapport étant plutôt faible, nous nous sommes tourné vers le catalyseur de rhodium qui malheureusement, en plus de nécessiter des pressions d'hydrogène très élevées (1000 psi), a donné un rapport diastéréomérique de 1.0 : 1.0. L'hydrogénation en présence de Pd/C a donnée une sélectivité de 1.0 : 3.7 favorisant le diastéréoisomère non désiré. Croyant que la livraison d'hydrogène par le groupement oxazolidinone était peut-être moins efficace qu'escompté, nous avons tenté l'hydrogénation du composé **22** sous les mêmes conditions réactionnelles (figure 3.3).

**Figure 3.3.** Intermédiaire pour les hydrogénations dirigées des composés **18a** et **22**.



Malgré le fait que le composé **22** comprenne un groupement hydroxyde libre à la place de l'oxazolidinone, des diastéréosélectivités de 3.2 : 1.0 et de 1.0 : 1.0 ont été obtenues avec le catalyseur de Crabtree et celui de Brown respectivement (tableau 3.4). Ces résultats nous ont donc poussés à croire que les groupements directeurs que nous avons utilisés étaient probablement trop éloignés de l'alcène pour permettre une différenciation efficace entre la face *syn* et *anti*.

**Tableau 3.4.** Résultats des hydrogénations dirigées des composés **18a** et **22**, **17a** et **20a**.

Entrée	Substrat	Produits	mol % de cat. <sup>a</sup>	Sélectivité <sup>b,c</sup> (A : B)
1	 <b>18a</b>	<b>23a</b> et <b>23b</b>	10, Ir <sup>+</sup>	2.8 : 1.0
3			10, Rh <sup>+</sup>	1.0 : 1.0
2			10, Pd/C	1.0 : 3.7
4	 <b>22</b>	<b>24a</b> et <b>24b</b>	10, Ir <sup>+</sup>	3.2 : 1.0
5			10, Rh <sup>+</sup>	1.0 : 1.0
6			10, Pd/C	1.0 : 3.0
7	 <b>17a</b>	<b>25a</b> et <b>25b</b>	10, Ir <sup>+</sup>	1.0 : 5.4
8			10, Pd/C	1.0 : 19.0
9			 <b>20a</b>	10, Ir <sup>+</sup>
10	10, Pd/C	1.0 : 19.0		

a Catalyseurs: [Ir(cod)py(PCy<sub>3</sub>)]PF<sub>6</sub> (Ir<sup>+</sup>); [Rh(nbd)(diphos-4)]BF<sub>4</sub> (Rh<sup>+</sup>). Les réactions avec Ir<sup>+</sup> et Pd/C ont été effectuées avec 300 psi de pression d'hydrogène et celles avec Rh<sup>+</sup> avec 1000 psi.

b Les sélectivités ont été déterminées par RMN 1H 400 MHz ou 600 MHz.

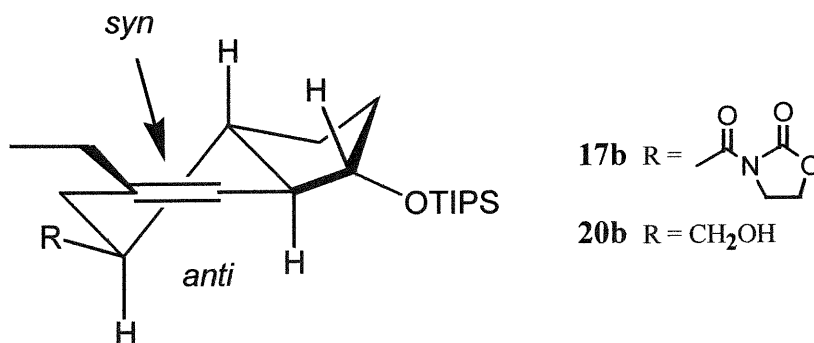
c Les conversions sont quantitatives dans tous les cas.

Le composé **20a** a tout de même été soumis aux conditions d'hydrogénation avec le catalyseur d'iridium et un rapport à la baisse de 1.7 : 1.0 a été observé (tableau 3.4). Nous croyons que l'encombrement stérique causé par l'éther triisopropylsilylé, cachant ainsi partiellement la face d'attaque *syn*, serait la cause de la diminution de diastéréosélectivité dans ce cas là.

Il est intéressant de noter que l'hydrogénation catalysée par du Pd/C de l'alcool **20a** ainsi que du composé **17a** ont permis d'obtenir des sélectivités de 1.0 : 19.0, favorisant cependant les mauvais diastéréoisomères, **26b** et **25b** respectivement (tableau 3.4). Le Pd/C ne se complexant pas au groupement polaire, l'encombrement stérique devient le facteur principal pouvant affecter les diastéréosélectivités. Évidemment, pour les composés **20a** et **17a** les faces *syn* étant très encombrées, l'insertion d'hydrogène se fait presque exclusivement de la face *anti*.

Ayant remarqué que l'encombrement stérique causé par l'éther triisopropylsilylé avait un effet sur la diastéréosélectivité, nous avons cru qu'il serait intéressant d'effectuer des essais d'hydrogénation sur les composés **17b** et **20b** dans lesquels l'orientation de ces groupements cacherait possiblement les faces d'attaque *anti* pour ainsi favoriser les *syn* (figure 3.4).

**Figure 3.4.** Intermédiaire pour les hydrogénations dirigées des composés **17b** et **20b**.



Le composé **17b**, comprenant un groupement oxazolidinone pouvant diriger l'attaque de la face *syn* ainsi qu'un éther silylé pouvant cacher la face *anti*, a été hydrogéné en présence du catalyseur de Crabtree. Cette réaction a donné une diastéréosélectivité variant entre 4.0 : 1.0 et 7.4 : 1.0 favorisant le diastéréoisomère **27a** voulu (tableau 3.5). Cette variation de la sélectivité lors de différents essais sous les mêmes conditions réactionnelles n'a malheureusement pas pu être expliquée, mais la sensibilité du catalyseur peut en être la cause.

**Tableau 3.5.** Résultats des hydrogénations dirigées des composés **17b** et **20b**.

Entrée	Substrat	Produits	mol % de cat. <sup>a</sup>	Sélectivité <sup>b, c</sup> (A : B)
1		<b>27a</b> et <b>27b</b>	10, Ir <sup>+</sup>	4.0 à 7.4 : 1.0
2			10, Pd/C	1.3 : 1.0
3		<b>28a</b> et <b>28b</b>	10, Ir <sup>+</sup>	1.3 : 1.0
4			10, Pd/C	2.6 : 1.0

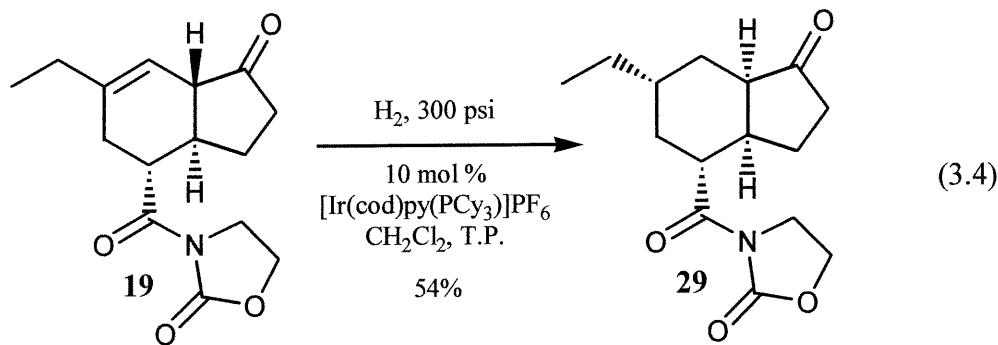
<sup>a</sup> Catalyseurs: [Ir(cod)py(PCy<sub>3</sub>)]PF<sub>6</sub> (Ir<sup>+</sup>); [Rh(nbd)(diphos-4)]BF<sub>4</sub> (Rh<sup>+</sup>). Les réactions avec Ir<sup>+</sup> et Pd/C ont été effectuées avec 300 psi de pression d'hydrogène et celles avec Rh<sup>+</sup> avec 1000 psi.

<sup>b</sup> Les sélectivités ont été déterminées par RMN <sup>1</sup>H 400 MHz ou 600 MHz.

<sup>c</sup> Les conversions sont quantitatives dans tous les cas.

Croyant pouvoir obtenir de meilleurs résultats si nous avions un alcool libre à la place de l'oxazolidinone, nous avons tenté l'hydrogénation du composé **20a**. Cependant, lorsque ce dernier a été mis en présence du catalyseur d'iridium, un faible rapport diastéréomérique de 1.3 : 1.0 a été observé.

Pour des fins de comparaison et par curiosité, l'hydrogénation de la cétone **19** a été effectuée en présence de 10 mol % du catalyseur de Crabtree et a donné la cétone **29** sous forme d'un seul diastéréoisomère (équation 3.4). Il est à noter que ce diastéréoisomère est celui qui contient la mauvaise stéréochimie au niveau du groupement éthyle. De plus, lors de cette hydrogénation, une isomérisation de la jonction de cycle s'est produite pour donner le produit *cis*. Si nous comparons ce résultat avec celui obtenu lors de l'hydrogénation du composé **17b**, en présence du même catalyseur, nous pouvons conclure que l'éther silylé du composé **17b** joue un rôle important d'encombrement stérique de la face *anti*, permettant ainsi d'améliorer la sélectivité vers le diastéréoisomère recherché.



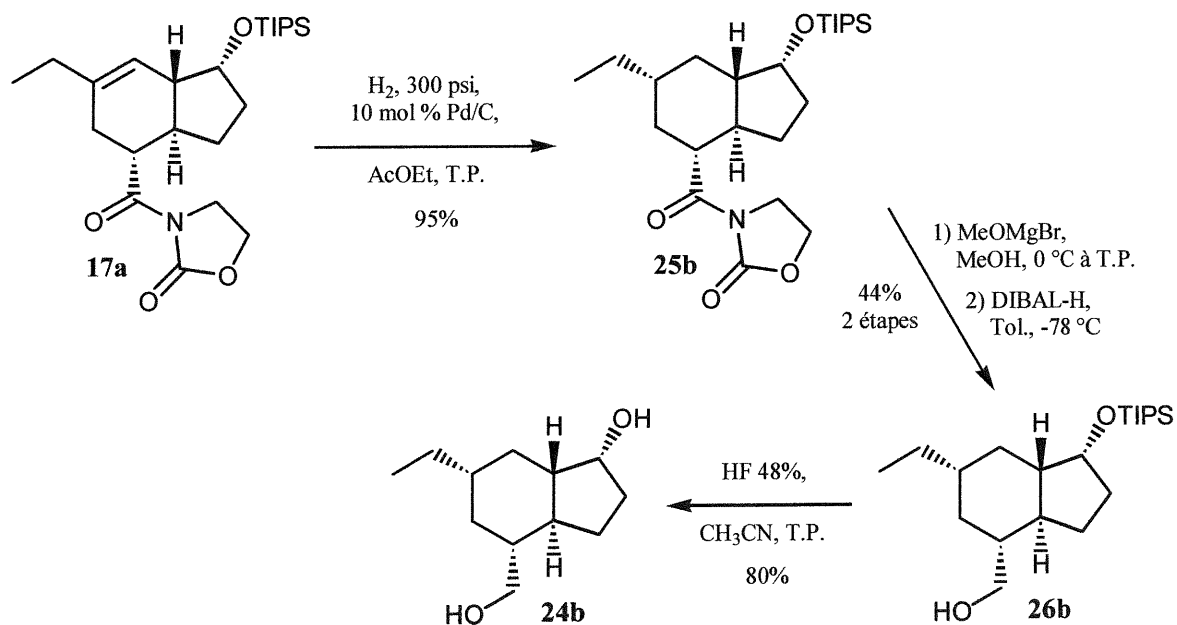
En conclusion, parmi tous les essais que nous avons effectués, certains se sont avérés plus intéressants que d'autres. Évidemment, l'exemple à retenir est l'hydrogénation dirigée du composé **17b** dans laquelle des sélectivités variant entre 4.0 : 1.0 et 7.4 : 1.0 favorisant le diastéréoisomère voulu ont été observées. En plus de donner les meilleures sélectivités, cet exemple utilise directement un des diastéréoisomères du produit de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

### 3.4. Preuve de stéréochimie.

Afin de bien assigner la stéréochimie des composés obtenus après hydrogénation quelques transformations chimiques sur certains de ces produits ont été effectuées.

Dans un premier temps, le produit obtenu suite à l'hydrogénation en présence de Pd/C du composé **17a** a été choisi car un seul diastéréoisomère (**25b**) est observé par RMN  $^1\text{H}$  (schéma 3.2). De plus, le composé **17a** est celui qui est le plus accessible synthétiquement.

Schéma 3.2. Synthèse des produits d'hydrogénation **25b**, **26b** et **24b**.

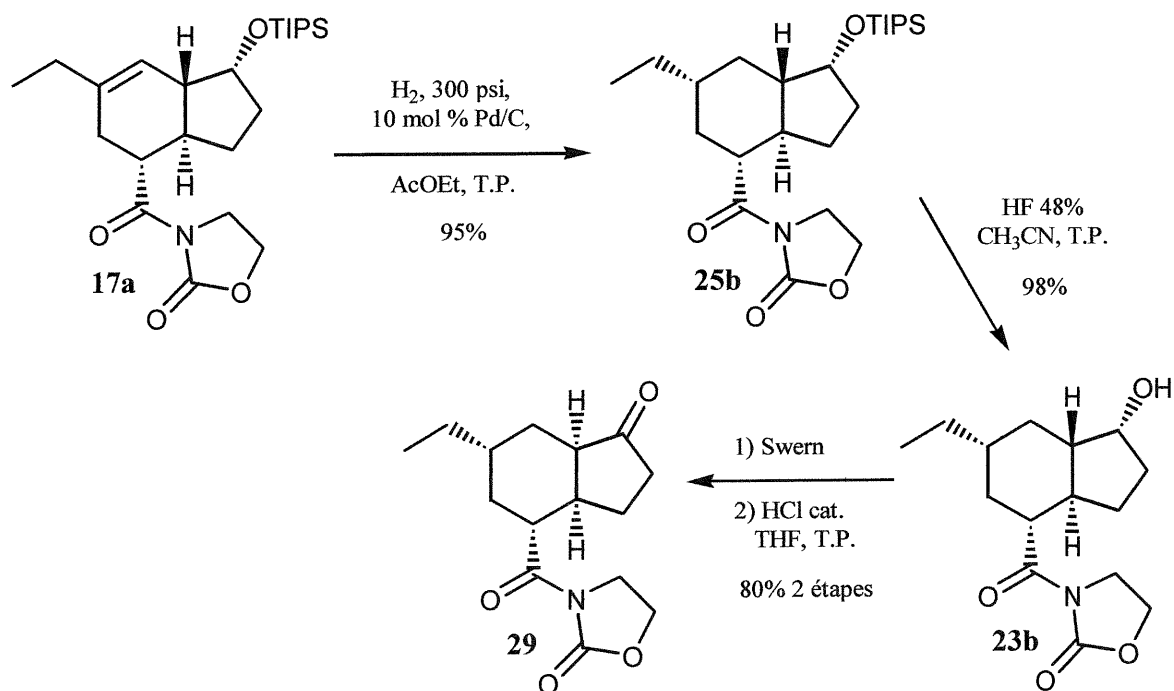


Le composé **25b** a été mis en présence de bromure de méthoxymagnésium pour former l'ester méthylique correspondant, qui a lui-même été réduit à l'alcool **26b** dans un rendement 44% pour les deux étapes (schéma 3.2).

La déprotection du groupement triisopropylsilyle du composé **26b** en présence d'une solution de HF a permis d'obtenir le diol **24b** avec un rendement de 80%.

Toujours au départ du composé **25b**, nous avons ensuite préparé l'alcool **23b** dans un rendement de 98% par un clivage du triisopropylsilyl éther (schéma 3.3). Une oxydation sous les conditions de Swern de cet alcool (**23b**), suivi d'une isomérisation en milieu légèrement acide ont données la cétone **29** avec un rendement de 80% pour les 2 étapes.

Schéma 3.3. Synthèse des produits d'hydrogénation **25b**, **23b** et **29**.



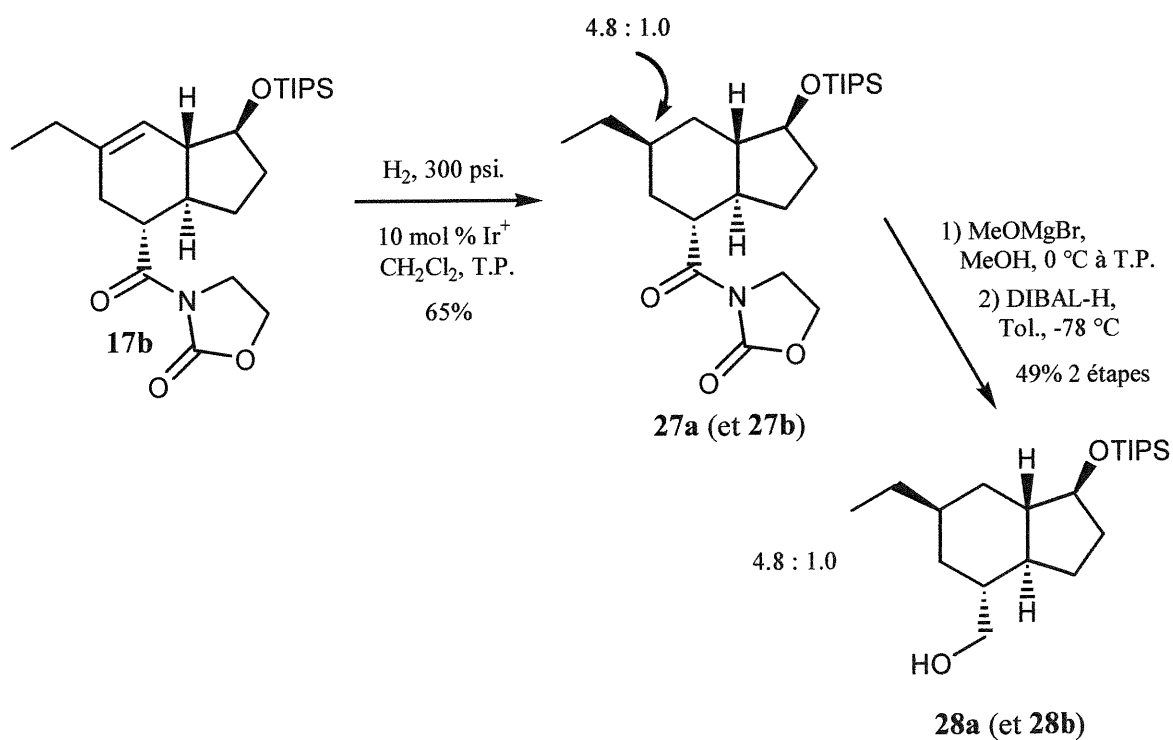
Grâce à ces transformations chimiques, nous avons pu comparer ces produits avec ceux des essais d'hydrogénation du tableau 3.4. Ainsi, les composés **23b**, **24b**, **25b** et **26b** synthétisés correspondent aux produits majeurs obtenus lors des hydrogénations au Pd/C des composés **18a**, **22**, **17a** et **20a** respectivement.



La même étude comparative a été effectuée pour les produits d'hydrogénation des alcènes dérivés de l'autre diastéréoisomère (**17b**).

L'hydrogénation du composé **17b** en présence du catalyseur de Crabtree nous a donné un mélange diastéréomérique de 4.8 : 1.0 des composés **27a** et **27b**, favorisant le diastéréoisomère **27a** (schéma 3.4). Ce mélange a ensuite été transformé en deux étapes en diols monoprotégés **28a** et **28b** qui correspondent également aux produits d'hydrogénation de l'alcène **20b**.

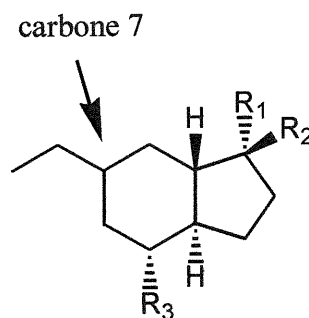
Schéma 3.4. Synthèse des produits d'hydrogénation **27a** et **28a**.



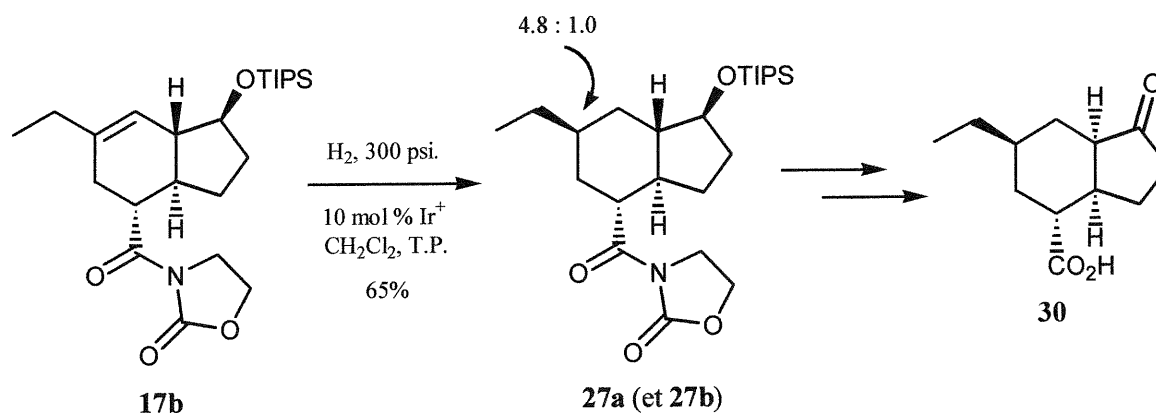
Ces transformations nous permettent d'affirmer que l'orientation du groupement éthyle des produits majeurs obtenus lors des hydrogénations des alcènes **17b** et **20b** est la même.

Après ces études, il s'agissait ensuite de déterminer la stéréochimie au carbone 7 de nos produits d'hydrogénation (figure 3.5).

**Figure 3.5.** Identification du carbone 7.



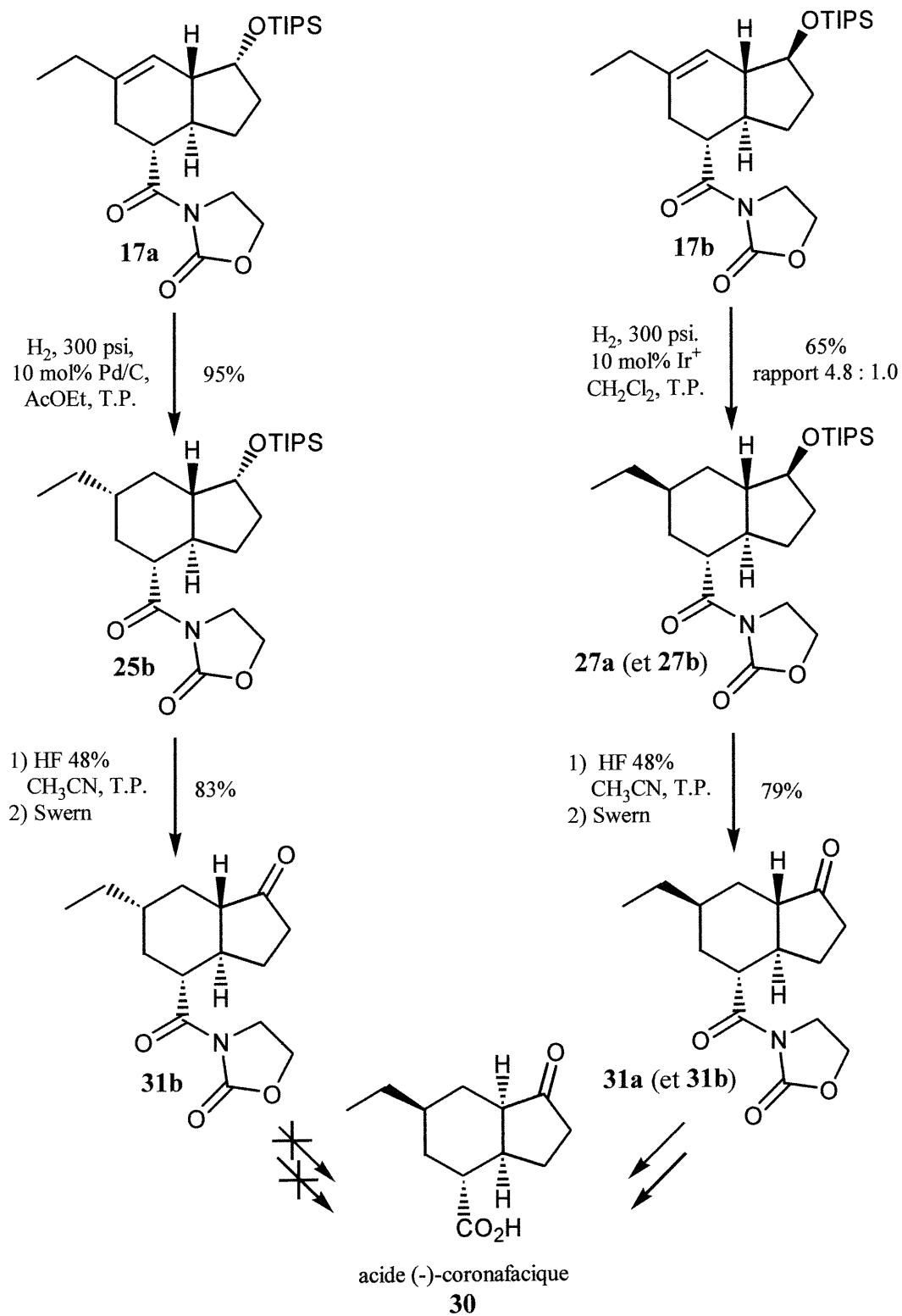
Plusieurs études de RMN 2D ont été effectuées sur différents substrats mais malheureusement aucune de ces expériences ne fut déterminante quant à la stéréochimie recherchée. La stéréochimie au carbone 7 du composé **27a**, produit majoritaire de l'hydrogénation de **17b** (catalysé par le complexe de Crabtree), a finalement été déterminée par la conversion de ce produit à l'acide (-)-coronafacique **30** (schéma 3.5). La voie de synthèse utilisée pour cette transformation est présentée dans le prochain chapitre (chapitre 4, p.65). Ayant ainsi obtenu l'acide (-)-coronafacique **30**, nous avons maintenant une confirmation de la stéréochimie absolue au carbone 7 du produit d'hydrogénation **27a**. Ceci nous permet aussi de confirmer la stéréochimie au carbone 7 du composé **28a**.

**Schéma 3.5.** Confirmation de la stéréochimie au carbone 7 du composé **27a**.

Afin de confirmer la stéréochimie au carbone 7 du composé **25b**, nous avons transformé ce composé ainsi que le mélange des diastéréoisomères **27a** et **27b** dont la stéréochimie est maintenant connue, à leurs cétones correspondantes (schéma 3.6). Ces cétones ont été préparées par une déprotection des groupements triisopropylsilyles suivie d'une oxydation de Swern. Une comparaison des données spectrales des cétones obtenues nous a permis de conclure que la stéréochimie au carbone 7 du composé **25b** était bien celle illustrée au schéma 3.6. Ceci nous confirme aussi la stéréochimie proposée pour les produits **23**, **24**, **25**, **26** et **29**.

En conclusion, la stéréochimie des produits d'hydrogénation a été déterminée en effectuant des transformations chimiques sur certains substrats pour les convertir à des produits dont la stéréochimie était connue.

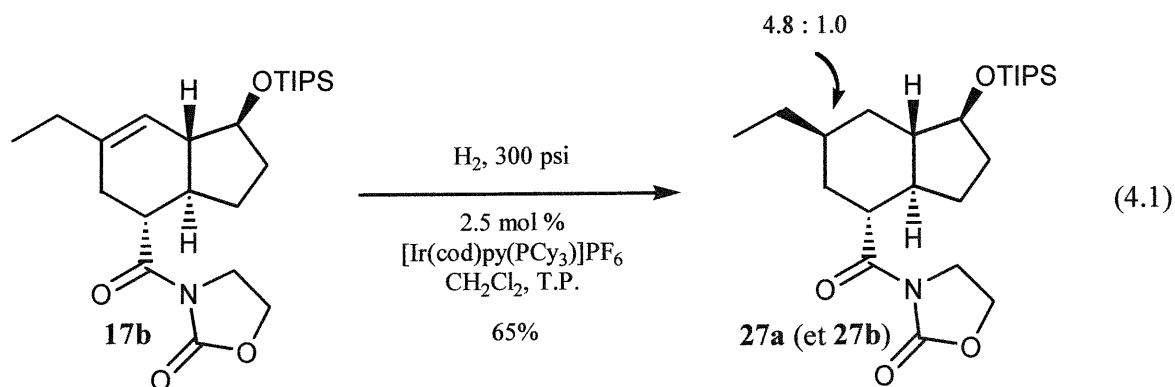
Schéma 3.6. Synthèse des cétones 31.



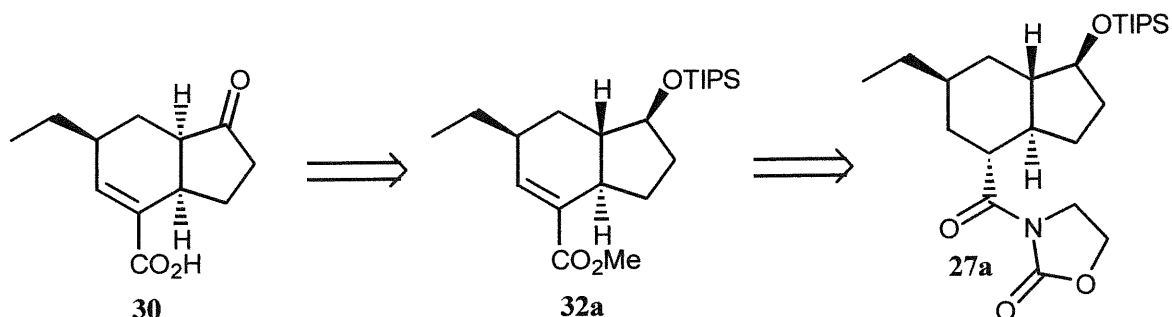
## CHAPITRE 4

## 4. SYNTHÈSE DE L'ACIDE (-)-CORONAFACIQUE

L'hydrogénation diastéréosélective de l'alcène **17b** nous a permis d'obtenir de façon majoritaire le composé **27a** dans un rapport variant entre 7.4 : 1.0 et 4.0 : 1.0 (équation 4.1). Il s'agissait ensuite de convertir ce précurseur à l'acide (-)-coronafacique.

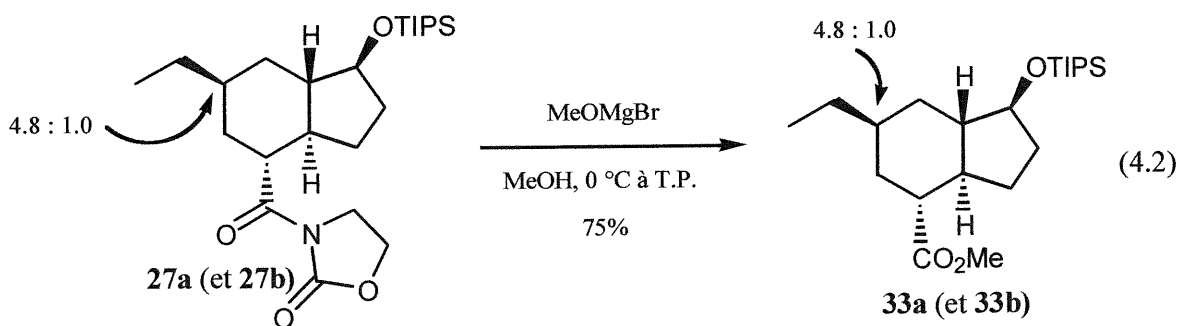


Pour ce faire, l'analyse rétrosynthétique illustré au schéma 4.1 a été envisagée. Selon cette approche, l'acide (-)-coronafacique (**30**) peut-être synthétisé à partir de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **32a** par de simples transformations. Ce composé peut lui-même être préparé en quelques étapes à partir du produit d'hydrogénation **27a**.

**Schéma 4.1.** Analyse rétrosynthétique de l'acide (-)-coronafacique (**30**).

#### 4.1. Achèvement de la synthèse de l'acide (-)-coronafacique

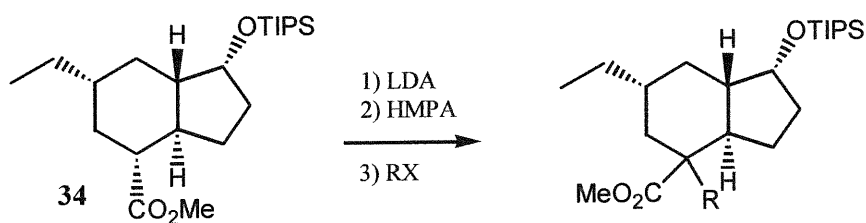
La voie de synthèse étant établie, il s'agissait maintenant de la mettre en application. Premièrement, les deux diastéréoisomères **27a** et **27b** obtenus lors de l'hydrogénation n'ont pas été séparés à cette étape car la séparation par chromatographie sur gel de silice était impossible. Dans la prochaine étape, il s'agissait de transformer le groupement oxazolidinone du mélange diastéréomérique du composé **27** en ester pour ensuite former l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **32a**. Le mélange des esters méthyliques **33** a donc été préparé en une étape avec un rendement de 75% en traitant les diastéréoisomères **27** avec du bromure de méthoxymagnésium (équation 4.2).



Avec ce mélange diastéréomérique d'esters en main, il était maintenant possible de former les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés correspondants. Nous avons envisagé d'utiliser une sélélation suivie d'une élimination provoquée par une oxydation pour la formation de ces esters  $\alpha,\beta$ -insaturés.

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles, les premiers essais ont été effectués sur un substrat test, l'ester **34**, et en utilisant de l'iodure de méthyle comme agent alkylant (tableau 4.1). Cet ester a été préparé en traitant l'oxazolidinone correspondante (**25b**) avec du bromure de méthoxymagnésium.

**Tableau 4.1.** Réaction d'alkylation de l'ester **34**.



Entrée	LDA (équiv.)	Conditions <sup>a</sup>	HMPA (équiv.)	RX (équiv.)	Conversion (%) <sup>b</sup>
1	1.00	-78 °C / 1h	-	1.00 (MeI)	0
2	10.00	-20 °C / 1h	10.00	100.00 (MeI)	45
3	10.00	-20 °C / 4h	10.00	100.00 (MeI)	100
4	10.00	-20 °C / 4h	10.00	50.00 (PhSeBr)	100
5	10.00	-20 °C / 4h	10.00	25.00 (PhSeBr)	100
6	5.00	-20 °C / 4h	5.00	8.00 (PhSeBr)	88

<sup>a</sup> Température et temps réactionnel suite à l'ajout de l'ester sur le LDA et avant l'addition de HMPA et de RX.

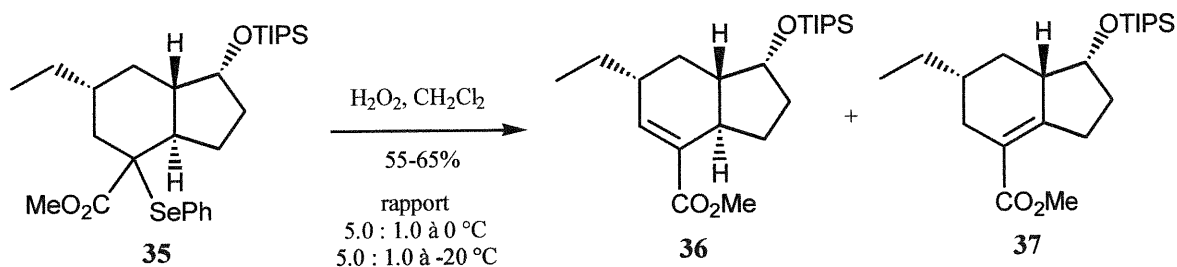
<sup>b</sup> Les conversions ont été calculées par RMN <sup>1</sup>H (400 MHz).

Lors du premier essai, l'ester **34** a été additionné à 1 équivalent de LDA à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La réaction a été conservée à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure et 1 équivalent d'iodure de méthyle a été ajouté. Malheureusement, aucun produit d'alkylation a été observé (tableau 4.1, entrée 1). Cependant, lorsque 10 équivalents de LDA ont été utilisés et que le mélange réactionnel a été agité à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 4 heures avant l'addition de 10 équivalents de HMPA et de 100 équivalents d'iodure de méthyle, une conversion totale a été observée (entrée 3).

Suite à ce résultat, l'alkylation en présence du bromure de phénylsélénium a été essayée. Toujours en utilisant 10 équivalents de LDA et en agitant à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 4 heures, une conversion totale a été observée lorsque 10 équivalents de HMPA et 50 équivalents de bromure de phénylsélénium ont été utilisés (entrée 4). De plus, lorsque le nombre d'équivalent de bromure de phénylsélénium est diminué à 25, la conversion est toujours totale (entrée 5). Cependant, si le nombre d'équivalent de LDA, de HMPA et de bromure de phénylsélénium sont réduits, la conversion par RMN  $^1\text{H}$  diminue (entrée 6).

Suite à cette alkylation, le mélange diastéréomérique obtenu a été soumis à du peroxyde d'hydrogène ce qui a permis l'élimination du sélénium pour ainsi former l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé. Lorsque que la réaction a été effectuée à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , un rapport de 5.0 : 1.0 des régioisomères **36** et **37** a été observé (schéma 4.2). Afin de diminuer la formation de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé non désiré, la réaction a été essayée à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  mais malheureusement le rapport n'a pas augmenté.

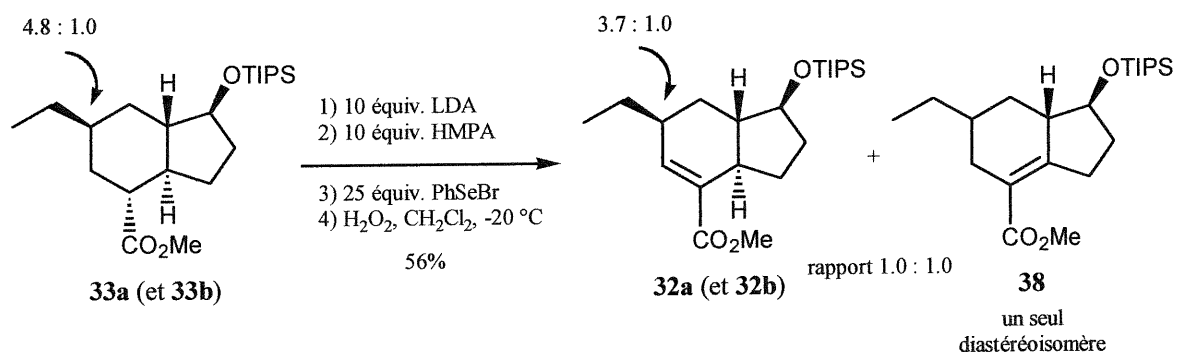
Schéma 4.2. Formation de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **36**.





Suite à ces essais, le mélange d'esters **33** a été soumis aux meilleures conditions réactionnelles trouvées pour le substrat test, c'est-à-dire 10 équivalents de LDA à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 4 heures, 10 équivalents de HMPA et 25 équivalents de bromure de phénylsélénium (schéma 4.3). Sous ces conditions une conversion totale aux produits alkylés a été observée. Toujours afin d'éviter la formation de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé non désiré (**38**), la réaction d'élimination a été effectuée à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Malgré cela, nous avons obtenu un rapport 1.0 : 1.0 des deux régioisomères possibles **32** et **38**. Ces derniers ont été séparés par chromatographie sur gel de silice et le mélange diastéréomérique des esters **32** obtenu (rapport 3.7 : 1.0) a été utilisé pour les prochaines étapes. La diminution du rapport des isomères au niveau du groupement éthyle peut s'expliquer par la perte d'un peu de l'isomère **32a** lors de la séparation, ainsi que par la perte de l'isomère **33a** lors de la formation d'un seul diastéréoisomère du composé **38**. Malheureusement, la stéréochimie au niveau du groupement éthyle de l'isomère **38** n'a pas été déterminée.

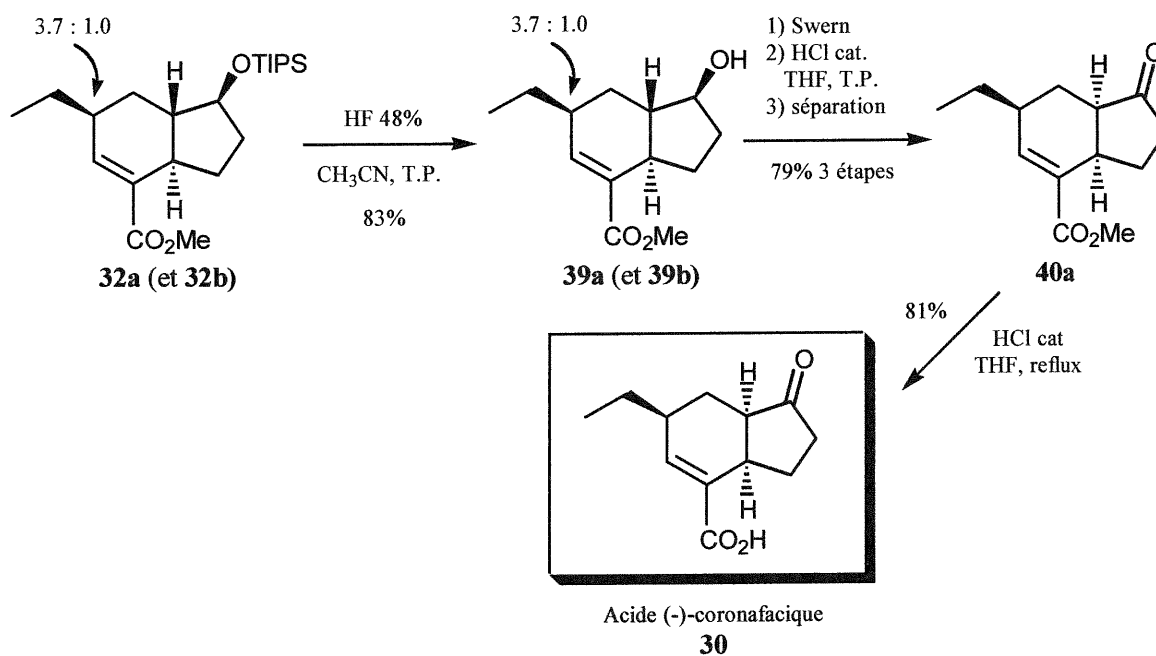
Schéma 4.3. Formation de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **32a** et **32b**.



Le mélange diastéréomérique (3.7 : 1.0) des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés **32** a ensuite été traité avec une solution de HF pour permettre le clivage du triisopropylsilyl éther (schéma 4.4). Les diastéréoisomères de l'alcool **39** (3.7 : 1.0) ont ainsi été obtenus dans un rendement de 83%. Une oxydation de Swern de ces alcools **39**, suivie d'une isomérisation de la jonction de cycle en milieu légèrement acide ont permis d'obtenir un mélange

diastéréomérique des cétones **40**. Ces diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur gel de silice et la cétone **40a** a été obtenue avec un rendement de 79%. Cet ester a finalement été soumis à une saponification en milieu acide pour donner l'acide (-)-coronafacique (**30**) dans un rendement de 81%.

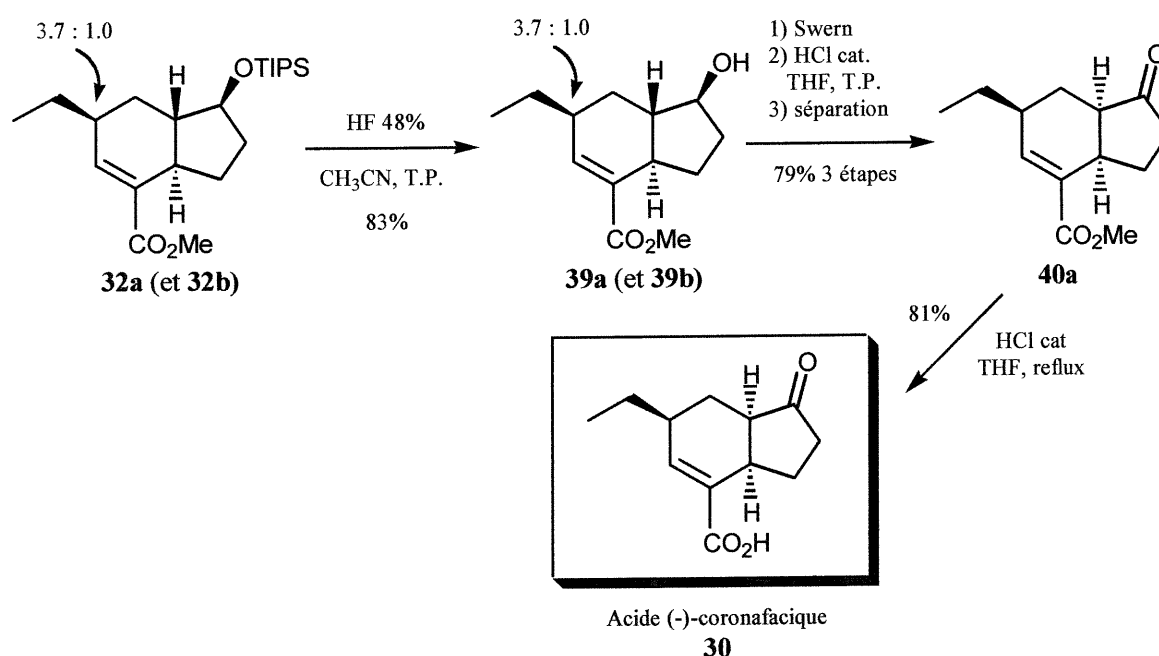
Schéma 4.4. Synthèse de l'acide (-)-coronafacique (**30**).



Les données RMN <sup>1</sup>H (voir l'annexe 2) et <sup>13</sup>C ainsi que le spectre de masse de l'acide (-)-coronafacique obtenu ont été comparées avec celles rapportées dans la littérature<sup>13f</sup> pour l'acide (+)-coronafacique synthétique et démontrent une excellente corrélation. La seule différence réside dans la valeur du pouvoir rotatoire. En effet, la valeur de l' $\alpha_D$  que nous avons obtenue est plus basse et de signe inverse à celle rapportée dans la littérature pour l'acide (+)-coronafacique naturel<sup>1</sup> (schéma 4.5). Nous avons aussi comparé la valeur de l' $\alpha_D$  de l'ester méthylique de l'acide (-)-coronafacique **40a** à celle de l'ester dérivé de l'acide (+)-coronafacique rapportée dans la littérature.<sup>24b</sup> Une faible différence entre ces

diastéréomérique des cétones **40**. Ces diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur gel de silice et la cétone **40a** a été obtenue avec un rendement de 79%. Cet ester a finalement été soumis à une saponification en milieu acide pour donner l'acide (-)-coronafacique (**30**) dans un rendement de 81%.

Schéma 4.4. Synthèse de l'acide (-)-coronafacique (**30**).

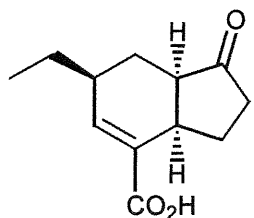


Les données RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ainsi que le spectre de masse de l'acide (-)-coronafacique obtenu ont été comparées avec celles rapportées dans la littérature<sup>13f</sup> pour l'acide (+)-coronafacique synthétique et démontrent une excellente corrélation. La seule différence réside dans la valeur du pouvoir rotatoire. En effet, la valeur de l' $\alpha_D$  que nous avons obtenue est plus basse et de signe inverse à celle rapportée dans la littérature pour l'acide (+)-coronafacique naturel<sup>1</sup> (schéma 4.5). Nous avons aussi comparé la valeur de l' $\alpha_D$  de l'ester méthylique de l'acide (-)-coronafacique **40a** à celle de l'ester dérivé de l'acide (+)-coronafacique rapportée dans la littérature.<sup>24b</sup> Une faible différence entre ces

De ce fait, nous avons conclu qu'une légère isomérisation de l'acide (-)-coronafacique lors de la saponification finalement aurait causé une diminution dans la valeur de l' $\alpha_D$  de l'acide (-)-coronafacique. Un effet de concentration pourrait aussi expliquer cette différence dans les valeurs des  $\alpha_D$ .

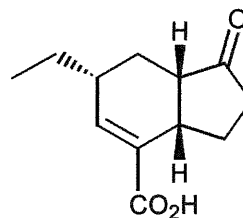
**Schéma 4.5.** Comparaison des pouvoirs rotatoire de l'acide coronafacique synthétique et naturel

Synthétique :



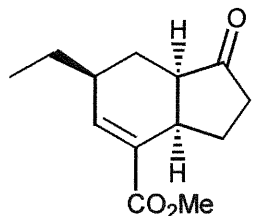
acide (-)-coronafacique (**30**)  
 $\alpha_D = -82$  (c 1.00, MeOH)

Naturel :



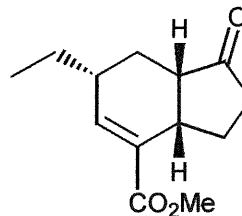
acide (+)-coronafacique  
 $\alpha_D = +119$  (c 3.30, MeOH)<sup>1</sup>

Synthétique :



ester méthylique de l'acide (-)-coronafacique (**40a**)  
 $\alpha_D = -90$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

Synthétique :



ester méthylique de l'acide (+)-coronafacique  
 $\alpha_D = +84$  (c 1.99, CHCl<sub>3</sub>)<sup>24a</sup>

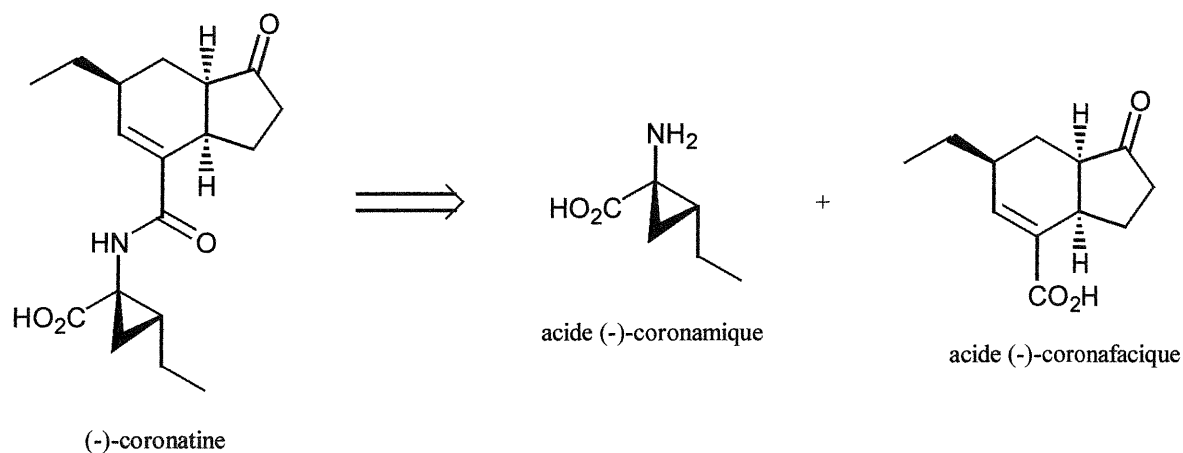
La synthèse de l'acide (-)-coronafacique a donc été réalisée en 15 étapes dans un rendement global de 0.7% à partir de la 4-butyrolactone. Il est à noter qu'à l'exception des réactions d'alkylation aucune optimisation des conditions réactionnelles des réactions présentées dans ce chapitre n'a été effectuée. De plus, la possibilité d'une synthèse

énantiosélective pour le triène **14** qui permettrait d'obtenir un seul diastéréoisomère lors de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire, offre la possibilité d'augmenter le rendement global de cette synthèse. Des travaux sont présentement en cours dans le laboratoire pour développer cette voie.

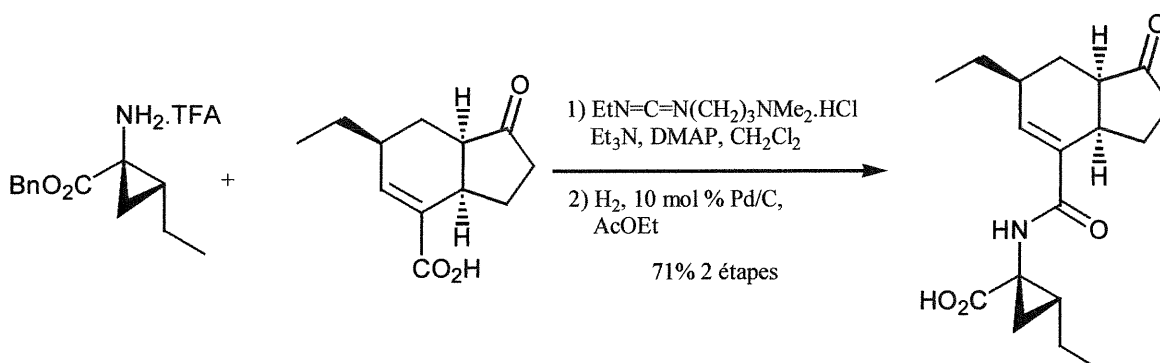
#### 4.2. Approche vers la synthèse de la (-)-coronatine

Grâce à cette nouvelle synthèse totale de l'acide (-)-coronafacique ainsi qu'à celle de l'acide (-)-coronamique réalisée dans le groupe par Bernard Côté (voir section 1.3, p.20), il sera éventuellement possible d'effectuer la synthèse totale de la (-)-coronatine. L'approche rétrosynthétique envisagée est illustrée au schéma 4.6.

Schéma 4.6. Approche rétrosynthétique pour la (-)-coronatine.



Ichihara et coll.<sup>13f</sup> ont développé une méthode efficace pour le couplage entre l'acide coronafacique et le benzyl ester de l'acide coronamique (schéma 4.7). Suite au couplage, une simple hydrogénolyse de l'ester leur a permis d'obtenir la (+)-coronatine dans un rendement de 71% pour les deux étapes.

**Schéma 4.7.** Couplage entre l'acide (-)-coronamique et (-)-coronafacique.

En utilisant ces mêmes conditions réactionnelles pour le couplage et pour la déprotection, il serait possible d'obtenir la (-)-coronatine. Nous pouvons ainsi conclure en disant qu'une synthèse formelle de la (-)-coronatine a été effectuée.

### 4.3. Conclusion

La synthèse énantiosélective de l'acide (-)-coronafacique a été réalisée en utilisant comme étapes clés une réaction de Diels-Alder intramoléculaire énantiosélective ainsi qu'une hydrogénation diastéréosélective dirigée. Les unités triéniques nécessaires à la réaction de Diels-Alder ont été synthétisés efficacement selon deux approches différentes. Finalement, l'acide (-)-coronafacique a été obtenu en 15 étapes dans un rendement global de 0.7% à partir de la 4-butyrolactone. La synthèse énantiosélective que nous avons développée est comparable, en terme de nombre d'étapes et de rendement, à celle développée par M. Nakayama et coll. qui nécessite 12 étapes avec un rendement global de 0.9%. Cependant, pour l'instant la synthèse énantiosélective développée par A. Ichihara et coll. qui permet d'accéder à l'acide (+)-coronafacique en 12 étapes avec un rendement global de 9% offre un meilleur rendement global.

## CHAPITRE 5

### 5. PARTIE EXPÉRIMENTALES

#### Notes générales

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'azote ou d'argon avec de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous azote ou argon. Les solvants suivants ont été préalablement séchés par distillation sur sodium en présence de benzophénone : éther, THF, toluène et benzène. La triéthylamine, la diisopropylamine, le dichlorométhane et l'hexane ont été distillés sur de l'hydrure de calcium. Finalement, le DMF et le HMPA ont été séchés sur tamis moléculaire 4Å. Les autres produits ou solvants utilisés sont de qualité réactif.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (MERK GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur un support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : UV, iode/SiO<sub>2</sub>, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium. La chromatographie sur colonne est de type "flash"<sup>67</sup> et utilise un gel de silice MERCK 9385 ou silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz), ARX-400 (400 MHz) et DMX-600 (600 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré : chloroforme à 7.26 ppm et benzène à 7.15 ppm. L'analyse des spectres RMN <sup>1</sup>H est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage, de l'intégration et de

<sup>67</sup> Still, W.C.; Kahn, K.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

l'assignation. Au besoin l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par des expériences de types COSY et HMQC.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur l'appareil ARX-400 (100 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré : chloroforme à 77.7 ppm et benzène à 129.0 ppm.

Les analyses par SFC (Supercritical Fluid Chromatography) ont été effectuées avec un système Berger Instruments muni d'un détecteur uv-visible à barrettes de diodes.

Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (Na). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante et la concentration est exprimée en g/100 ml.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 783 ou un Perkin-Elmer Spectrum One entre deux plaques de NaCl pour les huiles et les solides. Les bandes d'absorption majeures sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

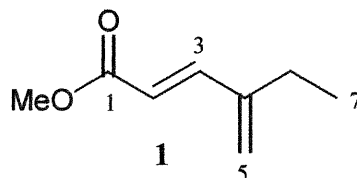
Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés repurifiés par chromatographie avec des solvants de qualité HPLC et séchés sous vide 24 heures.

Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés au Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil de type Autospec Vg de géométrie EBEQQ alors que les masses exactes ont été déterminées sur le spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI) ou par "Fast Atom Bombardment" (FAB).



## Partie expérimentale

### 4-Éthyl-penta-2E,4-diénoate de méthyle (# 1)



L'ester **1** est préparé selon une procédure développée par R.J. Sunberg et coll.<sup>39</sup> À du méthanol spectrograde (55 ml) est ajouté lentement du sodium (2.35 g, 102.2 mmol) préalablement lavé à l'hexane. Lorsque le sodium est complètement dissout, la solution est refroidie dans un bain de glace et le phosphonoacétate de triméthyle (16.5 ml, 101.9 mmol) est ajouté. Après 10 minutes d'agitation à 0 °C, une solution de 2-éthylacroléine fraîchement distillée (8.60 g, 102.2 mmol) dans du méthanol spectrograde (15 ml) est canulée tout en conservant la température de la solution inférieure à 20 °C. Lorsque l'addition est complète, le bain de glace est retiré et la solution agitée à température ambiante 30 minutes. Le mélange réactionnel est versé dans NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (75 ml) et extrait avec de l'hexane (3 x 80 ml). La phase organique est alors séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 6/94 AcOEt/Hex) pour donner l'ester **1** (13.70 g, 95%) sous forme d'une huile incolore.

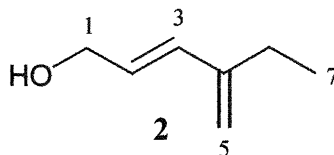
CCM R<sub>f</sub> 0.34 (10% AcOEt/Hex);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 5.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 5.36 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H, C<sub>5</sub>-H), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 2.24 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, C<sub>6</sub>-H), 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C<sub>7</sub>-H);

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.57, 146.85, 146.00, 122.19, 117.35, 51.48, 24.19, 12.19;

IR (film) ν 3422, 3022, 2973, 2951, 2883, 1723, 1659, 1632, 1606, 1458, 1436, 1380, 1312, 1280, 1243, 1197, 1174, 1040, 1021, 983, 913, 866, 758, 667 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 140.08373, trouvé 140.08344.

**4-Éthyl-penta-2E,4-diène-1-ol (# 2)**

À une solution de l'ester **1** (9.02 g, 64.3 mmol) dans du toluène (200 ml) à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , est ajouté du DIBAL-H (23.0 ml, 129.0 mmol) tout en conservant la température de la solution inférieure à  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La solution est agitée pendant 1 heure 30 minutes à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution 1.0 M de tartrate de sodium et potassium (150 ml) à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La solution est réchauffée à température ambiante et agitée à cette température 15 heures. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 100 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (100 ml) et  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (100 ml). La phase organique est alors séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  20/80 AcOEt/Hex) pour donner l'alcool allylique **2** (6.20 g, 86%) sous forme d'une huile incolore.

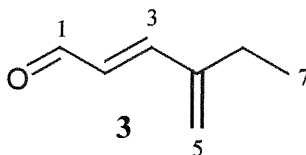
CCM  $R_f$  0.29 (20% AcOEt/Hex);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.29 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.87 (dt,  $J = 5.9, 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.00 (s, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 4.22 (dd,  $J = 1.0, 5.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.23 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 1.47 (s, 1H, OH), 1.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_7\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.89, 133.27, 127.41, 114.35, 63.30, 24.53, 12.34;

IR (film)  $\nu$  3326, 3092, 3080, 3031, 2968, 2936, 2877, 1787, 1651, 1609, 1456, 1437, 1376, 1300, 1257, 1217, 1096, 1063, 1016, 968, 914, 889, 758  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$  ( $\text{M}$ ) $^+$  112.08882, trouvé 112.08872.

**4-Éthyl-penta-2E,4-diéнал (# 3)**

À une solution de l'alcool allylique **2** (2.20 g, 19.6 mmol) dans du dichlorométhane (110 ml) est ajouté du carbonate de potassium (16.48 g, 196.2 mmol) et du dioxyde de manganèse (17.05 g, 196.1 mmol). La solution hétérogène résultante est agitée pendant 15 heures à température ambiante. Le tout est ensuite filtré sur célite en rinçant avec de l'éther (300 ml). La solution est concentrée sous pression réduite pour donner l'aldéhyde **3** (2.14 g, 98%) sous forme d'une huile incolore.

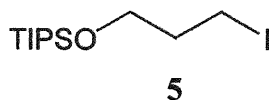
CCM  $R_f$  0.31 (10% AcOEt/Hex);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 7.15 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 6.20 (dd,  $J = 7.8, 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.49 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.29 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_7\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.20, 154.70, 146.36, 128.42, 124.04, 24.26, 12.15;

IR (film)  $\nu$  3478, 3347, 3087, 3049, 2971, 2939, 2881, 2723, 2246, 1828, 1737, 1682, 1627, 1598, 1457, 1438, 1377, 1264, 1244, 1128, 1063, 1008, 974, 917, 851, 798, 737  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$  ( $\text{M}$ ) $^+$  110.07317, trouvé 110.07346.

**1-Iodo-3-(triisopropyl-silyloxy)-propane (# 5)**

À une solution de 3-chloropropan-1-ol (9.2 ml, 110.1 mmol) dans du DMF (35 ml) est ajoutée l'imidazole (9.32 g, 136.9 mmol), et le TIPSCl (26.5 ml, 120.4 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La réaction est arrêtée par l'ajout d'eau (50 ml), et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 50 ml). Les phases organiques sont ensuite combinées et lavées avec de l'eau (5 x 20 ml). La phase organique

obtenue est ensuite séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est utilisé tel quel dans la prochaine étape.

À une solution de 1-chloro-3-(triisopropyl-silyloxy)-propane (**4**) dans l'acétone (110 ml) est ajouté de l'iodure de sodium (65.64 g, 437.9 mmol). La solution est chauffée à reflux pendant 35 heures et ensuite refroidie à température ambiante. À ce mélange réactionnel est ajouté  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (75 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 75 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (50 ml),  $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq})}$  sat. (50 ml),  $\text{Na}_2\text{SO}_3_{(\text{aq})}$  sat. (50 ml) et  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (50 ml). La phase organique est ensuite séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (100% Hex) pour donner l'iodure **5** (24.00 g, 64% pour les 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

CCM  $R_f$  0.47 (100% Hex);

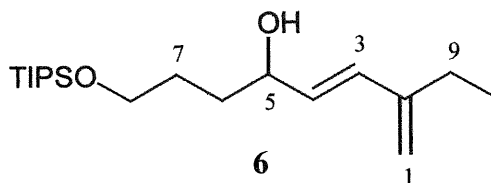
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.75 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.32 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.04-1.98 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.08-1.04 (m, 21H,  $i\text{-PrSi}$ );

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  62.65, 36.45, 18.01, 11.93, 3.81;

IR (film)  $\nu$  3835, 2943, 2892, 2866, 2726, 1463, 1424, 1382, 1243, 1181, 1138, 1105, 1070, 1053, 1013, 996, 928, 882, 783, 727, 681, 659  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{IOSi}$  ( $M + 1$ )<sup>+</sup> 343.09705, trouvé 343.09700.

### 2-Éthyl-8-(triisopropyl-silyloxy)-octa-1,3E-dièn-5-ol (# 6)



À une solution de l'iodure **5** (7.22 g, 21.1 mmol) dans l'éther (70 ml) à  $-78$  °C est ajoutée goutte à goutte une solution de  $t$ -butyllithium dans l'hexane (44.9 ml, 42.2 mmol). La solution est agitée à  $-78$  °C pendant 1 heure et ensuite une solution de l'aldéhyde **3** (2.32 g, 21.1 mmol) dans de l'éther (70 ml) est canulée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à  $-78$  °C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 1 heure. La réaction est alors arrêtée par l'ajout de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (100 ml) et la phase

aqueuse est extraite à l'éther (3 x 100 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (100 ml) et  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (100 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  40/60 AcOEt/Hex) pour donner l'alcool allylique **6** (3.83 g, 56%) sous forme d'une huile incolore.

CCM  $R_f$  0.46 (20% AcOEt/Hex);

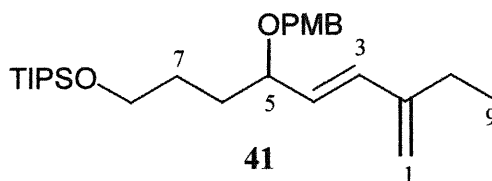
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.27 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.73 (dd,  $J = 6.6, 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.97-4.96 (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 4.26-4.18 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.76-3.72 (m, 2H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 2.72 (s, 1H, OH), 2.22 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.70-1.65 (m, 4H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 1.14-1.03 (m, 24H, *i*-PrSi et  $\text{C}_{10}\text{-H}$ );

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.08, 132.19, 131.60, 114.08, 72.49, 63.55, 34.75, 29.00, 24.64, 17.92, 12.47, 11.89;

IR (film)  $\nu$  3392, 2942, 2865, 1709, 1463, 1383, 1249, 1107  $\text{cm}^{-1}$ ;

Analyse calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$  (326.59) C, 69.87; H, 11.73, trouvée C, 69.84; H, 11.96.

### 2-Éthyl-5-(*p*-méthoxy-benzyloxy)-8-(triisopropyl-silyloxy)-octa-1,3*E*-diène (# 41) mmp1-130



À une solution de NaH (695 mg, 17.36 mmol, préalablement lavé à l'hexane) dans du DMF (12.5 ml) à 0 °C est canulée goutte à goutte une solution de l'alcool **6** (3.78 g, 11.57 mmol) dans du DMF (12.5 ml). La solution est agitée à 0 °C pendant 2 heures et ensuite une solution de bromure de *p*-méthoxy-benzyle (1.50 g, 7.46 mmol) et de TBAI (2.76 g, 7.47 mmol) dans du DMF (25 ml) est canulée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est réchauffé à température ambiante et agité à cette température 20 heures. La réaction est arrêtée par l'addition lente d'eau (30 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 40 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (5 x 50 ml) et  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (50 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous

pression réduite. L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  démontre une conversion d'environ 60%. Le produit brut est resoumis selon les mêmes conditions et une conversion totale de 75% est observée par RMN  $^1\text{H}$ . Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  5/95 AcOEt/Hex) pour donner un mélange de l'alcool protégé **41** et de PMBB (3.44 g) sous forme d'une huile jaune.

CCM  $R_f$  0.60 (20% AcOEt/Hex);

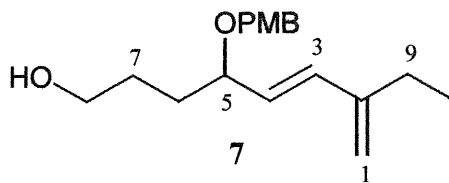
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, CHAr), 6.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, CHAr), 6.21 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.59 (dd,  $J = 8.1, 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5.00 (s, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 4.50 (A de AB,  $J_{AB} = 11.5$  Hz,  $\Delta\nu = 67.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.28 (B de AB,  $J_{AB} = 11.5$  Hz,  $\Delta\nu = 67.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3.80 (s, 4H,  $\text{C}_5\text{-H}$  et  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 2.25 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.73-1.53 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{-H}$  et  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.05-0.99 (m, 21H, *i*-PrSi);

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  158.95, 147.05, 134.55, 130.88, 129.73, 129.22, 114.31, 113.63, 79.66, 69.56, 63.18, 55.13, 32.12, 28.89, 24.72, 17.97, 12.53, 11.92;

IR (film)  $\nu$  2944, 2864, 1608, 1513, 1464, 1248, 1101  $\text{cm}^{-1}$ ;

Analyse calculée pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$  (446.74) C, 72.59; H, 10.38, trouvée C, 72.36; H, 10.55.

### 2-Éthyl-5-(*p*-méthoxy-benzyloxy)-octa-1,3*E*-dién-8-ol (# 7)



À une solution du mélange de l'alcool protégé **41** et du bromure de *p*-méthoxybenzyle (3.44 g) dans du THF (35 ml) est ajoutée une solution de TBAF dans le THF (10.8 ml, 10.8 mmol). La solution est agitée à température ambiante 20 heures. La réaction est alors arrêtée par l'ajout d'eau (30 ml) et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 30 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (50 ml) et  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (50 ml). La phase organique est alors séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice

(0/100 → 30/70 AcOEt/Hex) pour donner l'alcool **7** (1.69 g, 50% pour les 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

CCM  $R_f$  0.37 (50% AcOEt/Hex);

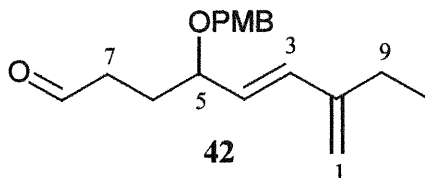
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, CHAr), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, CHAr), 6.23 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.61 (dd,  $J = 8.2, 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5.01 (d,  $J = 0.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 4.52 (A de AB,  $J_{AB} = 11.4$  Hz,  $\Delta\nu = 72.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.28 (B de AB,  $J_{AB} = 11.4$  Hz,  $\Delta\nu = 72.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3.84-3.80 (m, 4H,  $\text{C}_5\text{-H}$  et  $\text{OCH}_3$ ), 3.62 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 2.25 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.88 (s, 1H, OH), 1.74-1.63 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{-H}$  et  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ );

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.91, 146.78, 134.64, 130.31, 129.25, 129.11, 114.49, 113.57, 79.62, 69.58, 62.37, 55.02, 32.41, 28.65, 24.56, 12.40;

IR (film)  $\nu$  3388, 2837, 2874, 1684, 1614, 1513, 1463, 1302, 1246  $\text{cm}^{-1}$ ;

Analyse calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$  (290.40) C, 74.45; H, 9.02, trouvée C, 74.34; H, 9.30.

### 2-Éthyl-5-(*p*-méthoxy-benzyloxy)-octa-1,3*E*-diéнал (# 42)



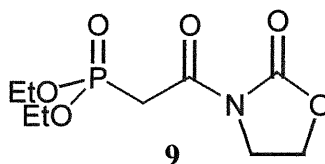
À une solution de chlorure d'oxalyle (360  $\mu\text{l}$ , 4.13 mmol) dans du dichlorométhane (14 ml) à  $-78$  °C est canulée goutte à goutte une solution de diméthylsulfoxyde (590  $\mu\text{l}$ , 8.31 mmol) dans du dichlorométhane (3.0 ml). La solution est agitée à  $-78$  °C pendant 15 minutes et ensuite une solution de l'alcool **7** (600 mg, 2.07 mmol) dans du dichlorométhane (3.0 ml) est canulée lentement. Le mélange réactionnel est alors agité 15 minutes à  $-78$  °C et la triéthylamine (1.20 ml, 8.55 mmol) est ajoutée. Le tout est agité à  $-78$  °C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 1 heure 30 minutes. La solution est alors concentrée sous pression réduite. Du THF (10 ml) est ajouté au solide obtenu et les sels sont filtrés sur fritté. Les sels sont ensuite rincés abondamment avec du THF (40 ml) et la solution est évaporée sous pression réduite. Une huile brune est obtenue et utilisée telle quelle pour la prochaine étape.

CCM  $R_f$  0.53 (20% AcOEt/Hex);

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.50 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 7.00 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, CHAr), 6.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, CHAr), 6.03 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.37 (dd,  $J = 7.9$ , 15.9 Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.81 (s, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 4.03 (A de AB,  $J_{AB} = 11.4$  Hz,  $\Delta\nu = 92.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.27 (B de AB,  $J_{AB} = 11.4$  Hz,  $\Delta\nu = 92.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3.65-3.58 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OAr}$ ), 2.35-2.24 (m, 2H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 2.03 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.78-1.61 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ );

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.49, 158.39, 146.03, 134.42, 129.81, 128.66, 127.95, 114.34, 113.04, 78.06, 69.08, 54.50, 39.41, 27.79, 23.99, 11.87.

### 3-(Diéthylphosphonoacétyl)-2-oxazolidinone (# 9)



À du 2-(bromoacétyl)-3-oxazolidinone<sup>68</sup> (10.33 g, 49.7 mmol) est ajoutée la triéthylphosphite (42.5 ml, 247.9 mmol). Le mélange est chauffé à 130 °C pendant 2 heures, puis refroidi à température ambiante. L'excès de triéthylphosphite est distillé sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie flash (50/50 → 100/0  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ) pour obtenir le phosphonate **9** (13.04 g, 99%) sous forme d'une huile incolore.

CCM  $R_f$  0.29 (5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.42 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 4.22-4.15 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.06 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.77 (d,  $J = 22.0$  Hz, 2H,  $\text{P(O)CH}_2$ ), 1.34 (td,  $J = 0.6$ , 7.0 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.68 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.3$  Hz), 153.14, 62.36 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.1$  Hz), 61.66, 42.36, 32.14 (d,  $J_{\text{C-P}} = 132.6$  Hz), 15.95 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.3$  Hz);

IR (film)  $\nu$  3535, 2986, 2931, 1781, 1699, 1480, 1444, 1390, 1365, 1335, 1259, 1224, 1166, 1099, 1025, 972, 790, 760, 597  $\text{cm}^{-1}$ ;

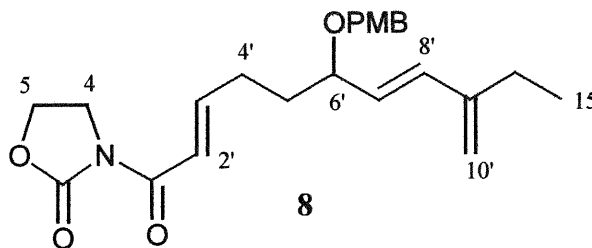
<sup>68</sup> Narasaka, K.; Hayashi, Y.; Shimada, S.; Yamada, J. *Isr. J. Chem.* **1991**, *31*, 261-271.



**SMHR** (NBA) calculé pour  $C_9H_{17}NO_6P$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 266.07935, trouvé 266.07860;

**Analyse** calculée pour  $C_9H_{16}NO_6P$  (265.20) C, 40.76; H, 6.08; N, 5.28, trouvée C, 40.64; H, 6.28; N, 5.30.

**3-(9'-Éthyl-6'-(*p*-méthoxy-benzyloxy)-déca-2'E, 7'E, 9'-triénoyl)-2-oxazolidinone (# 8)**



À une solution du phosphonate **9** (1.10 g, 4.15 mmol) dans du THF (40 ml) à 0 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de NaHMDS dans le THF (4.0 ml, 4.00 mmol). Après l'addition, la solution est agitée à 0 °C pendant 5 minutes puis à température ambiante 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0 °C et une solution de l'aldéhyde **42** dans du THF (20 ml) est canulée goutte à goutte. La solution est agitée à 0 °C pendant 30 minutes. Le bain de glace est ensuite retiré et la solution agitée à température ambiante pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est versé dans  $NH_4Cl_{(aq)}$  sat. (50 ml) et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 40 ml). La phase organique est lavée avec de l'eau (75 ml) et  $NaCl_{(aq)}$  sat. (75 ml), séchée sur  $MgSO_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 50/50 AcOEt/Hex) pour donner le triène **8** (462 mg, 56% pour les 2 étapes) sous forme d'une huile jaune.

**CCM**  $R_f$  0.21 (40% AcOEt/Hex);

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  7.61 (td,  $J = 1.5, 15.4$  Hz, 1H,  $C_{2'-H}$ ), 7.32 (td,  $J = 7.0, 15.4$  Hz, 1H,  $C_{3'-H}$ ), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, CHAr), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, CHAr), 6.23 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $C_{8'-H}$ ), 5.53 (dd,  $J = 7.9, 15.9$  Hz, 1H,  $C_{7'-H}$ ), 4.99 (d,  $J = 19.8$  Hz, 2H,  $C_{10'-H}$ ), 4.24 (A de AB,  $J_{AB} = 11.5$  Hz,  $\Delta v = 111.1$  Hz, 1H,  $CH_2Ar$ ), 4.52 (B de AB,  $J_{AB} = 11.5$  Hz,  $\Delta v = 111.1$  Hz, 1H,  $CH_2Ar$ ), 3.73 (dt,  $J = 5.3, 7.7$  Hz, 1H,  $C_{6'-H}$ ), 3.32 (s, 3H,  $CH_3OAr$ ), 3.07 (s, 4H,  $C_4-H$  et  $C_5-H$ ), 2.25 (dt,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 2H,  $C_{5'-H}$ ), 2.09 (q,  $J =$

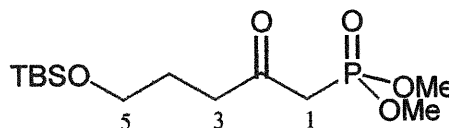
7.4 Hz, 2H, C<sub>11</sub>-H), 1.84-1.76 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.61-1.55 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C<sub>12</sub>-H);

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 165.73, 160.59, 154.33, 151.46, 148.28, 136.20, 132.40, 130.86, 130.52, 122.01, 115.77, 115.04, 80.00, 71.02, 62.22, 55.76, 43.25, 35.62, 29.91, 26.04, 13.72;

IR (film) ν 3535, 3089, 2967, 2935, 2863, 2838, 2280, 2059, 1771, 1683, 1634, 1586, 1514, 1479, 1466, 1442, 1385, 1301. 1250, 1174, 1044, 974, 894, 823, 758, 708 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> (M)<sup>+</sup> 399.20457, trouvé 399.20282.

### Diméthyl 2-oxo-5-(*t*-butyl-diméthyl-silyloxy)-1-pentanephosphonate (# 10)



10

Ce produit a été préparé selon une procédure développée par R.W. Hoffmann et coll.<sup>43</sup> Une solution du diméthyl méthylphosphonate (195 µl, 1.75 mmol) dans du THF (2.5 ml) à -78 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de butyllithium dans l'hexane (725 µl, 1.74 mmol). La solution est agitée 15 minutes à -78 °C et ensuite une solution de 4-butyrolactone (150 mg, 1.74 mmol) dans du THF (1.0 ml) est canulée goutte à goutte. Le mélange est agité à -78 °C pendant 30 minutes et ensuite le *t*-BuOK (206 mg, 1.74 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à -78 °C pendant 30 minutes et le TBSCl (285 mg, 1.83 mmol) est ajouté. La solution est tranquillement réchauffée à température ambiante et agitée à cette température pendant 20 heures. La réaction est arrêtée par l'ajout de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. (5 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec NaHCO<sub>3(aq)</sub> sat. (10 ml), H<sub>2</sub>O (10 ml) et NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (10 ml). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (15/85 → 100/0 AcOEt/Hex) pour donner le phosphonate **10** (435 mg, 77%) sous forme d'une huile incolore.

CCM R<sub>f</sub>0.24 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (d,  $J = 11.2$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.05 (d,  $J = 22.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.63 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.76-1.70 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 0.82 (s, 9H,  $t\text{-BuSi}$ ), -0.03 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ );

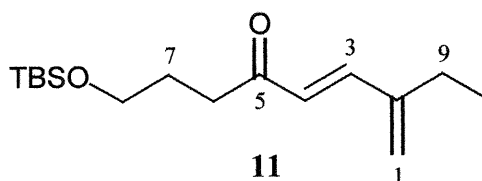
$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.68, 61.73, 52.85 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.5$  Hz), 44.14 (d,  $J_{\text{C-P}} = 129.2$  Hz), 26.48, 25.75, 18.13, -5.62;

**IR** (film)  $\nu$  3467, 2955, 2930, 2886, 2857, 1716, 1472, 1404, 1362, 1318, 1258, 1185, 1097, 1032, 962, 835, 777, 719, 663, 552, 467, 455  $\text{cm}^{-1}$ ;

**SMHR** (NBA) calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{PSi}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  325.1600, trouvé 325.15920;

**Analyse** calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{PSi}$  (324.43) C, 48.13; H, 9.01, trouvée C, 48.15; H, 9.49.

### 2-Éthyl 8-(*t*-butyl-diméthyl-silyloxy)-octa-1,3*E*-dién-5-one (# 11)



À une solution du phosphonate **10** (10.12 g, 31.2 mmol) dans du THF (220 ml) à 0 °C est ajoutée sur une période de 30 minutes une solution de NaHMDS dans le THF (28.5 ml, 28.5 mol). Après l'addition, la solution est agitée à 0 °C pendant 5 minutes puis à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0 °C et une solution de 2-éthylacroléine (2.6 ml, 26.6 mmol) dans du THF (40 ml) est canulée goutte à goutte. La solution est agitée à 0 °C pendant 30 minutes. Le bain de glace est ensuite retiré et la solution agitée à température ambiante 20 heures. Le mélange réactionnel est versé dans  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (200 ml) et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 150 ml). La phase organique est lavée avec  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  sat. (300 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml) et  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (300 ml), séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (3/97  $\text{Et}_3\text{N}/\text{Hex}$ ) pour donner la cétone **11** (6.20 g, 84%) sous forme d'une huile jaune.

**CCM**  $R_f$  0.41 (10%  $\text{AcOEt}/\text{Hex}$ );

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 6.09 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5.25 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.53 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 2.57 (t,  $J = 7.2$  Hz,

2H, C<sub>6</sub>-H), 2.14 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, C<sub>9</sub>-H), 1.77-1.70 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C<sub>10</sub>-H), 0.78 (s, 9H, *t*-BuSi), -0.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si);

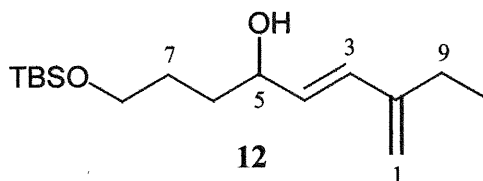
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.20, 146.21, 144.05, 125.93, 122.39, 61.90, 36.47, 27.10, 25.67, 24.05, 18.01, 12.11, -5.62;

IR (film)  $\nu$  2958, 2939, 2857, 1702, 1677, 1631, 1472, 1463, 1408, 1386, 1361, 1256, 1187, 1099, 1006, 976, 836, 776, 716, 661 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Si (M)<sup>+</sup> 281.19370, trouvé 281.19320;

Analyse calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si (282.49) C, 68.03; H, 10.70, trouvé C, 68.00; H, 11.28.

### 2-Éthyl-8-(*t*-butyl-diméthyl-silyloxy)-octa-1,3*E*-dién-5-ol (# 12)



À une solution de la cétone **11** (21.70 g, 76.8 mmol) dans du méthanol spectrograde (192 ml) à 0 °C est ajouté le CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (30.01 g, 80.5 mmol). La solution est agitée quelques minutes à 0 °C et on ajoute le NaBH<sub>4</sub> (3.11 g, 80.6 mmol) petit à petit (réaction exothermique). Lorsque l'addition est complète, le bain de glace est retiré et la solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure. La réaction est arrêtée par l'ajout de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. (150 ml) et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 100 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec NaHCO<sub>3(aq)</sub> sat. (100 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml) et NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (100 ml). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/3/97 → 5/3/92 AcOEt/Et<sub>3</sub>N/Hex) pour donner l'alcool allylique **12** (20.32 g, 92%) sous forme d'une huile incolore.

CCM R<sub>f</sub> 0.41 (20% AcOEt/Hex);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.18 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 5.63 (dd,  $J = 6.6, 15.9$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 4.89 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H, C<sub>1</sub>-H), 4.10-4.07 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.58 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H, C<sub>8</sub>-H), 3.18 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, OH), 2.14 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, C<sub>9</sub>-H), 1.57-1.54 (m, 4H, C<sub>6</sub>-H et C<sub>7</sub>-H), 1.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C<sub>10</sub>-H), 0.84 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.00 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si);

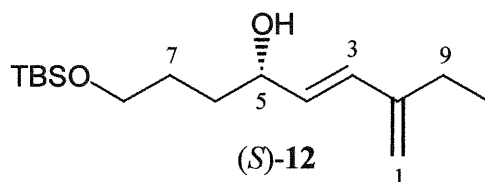
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.89, 131.98, 131.56, 113.89, 72.21, 63.17, 34.35, 28.69, 25.76, 24.53, 18.12, 12.36, -5.55;

IR (film)  $\nu$  3359, 2955, 2858, 1781, 1609, 1388, 1361, 1255, 1100, 1006, 967, 888, 835, 776, 661  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$  (M-H) $^+$  283.20932, trouvé 283.20890;

Analyse calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$  (284.22) C, 67.54; H, 11.34, trouvée C, 67.38; H, 11.53.

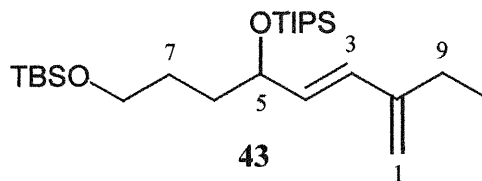
### 2-Éthyl-8-(*t*-butyl-diméthyl-silyloxy)-octa-1,3*E*-dién-5*S*-ol (# (*S*)-12)



Le DIP-Cl (623 mg, 1.942 mmol) est pesé dans un ballon sec dans la boîte à gant. Un septum est placé sur le ballon et celui-ci est retiré de la boîte à gant. De l'éther (3.10 ml) est ajouté et le mélange est refroidi à  $-20$  °C. À ce mélange est canulé une solution de la cétone **11** (249mg, 0.881 mmol) goutte à goutte et le tout est agité à  $-20$  °C pendant 19 heures. De l'acétaldéhyde (500  $\mu\text{l}$ ) est ensuite ajouté à  $-20$  °C et le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 4 heures. L'éther est évaporé sous pression réduite et le résidu est traité avec une solution de NaOH 1M (5 ml). La phase aqueuse est alors extraite à l'AcOEt (3 x 5 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  sat. (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) et  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (10 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/3/97  $\rightarrow$  5/3/92 AcOEt/ $\text{Et}_3\text{N}$ /Hex) pour donner l'alcool allylique (*S*)-12 (95 mg, 38%) sous forme d'une huile incolore. L'excès énantiomérique a été déterminé par SFC. Conditions : colonne Betasil silica; éluant 2% MeOH; débit 2.0 ml/min; énantiomère majeur ((*S*)-12),  $T_r = 7.05$ ; énantiomère mineur ((*R*)-12),  $T_r = 7.92$ . e.e. 80%.

Les données spectrales sont identiques à celle obtenues pour l'alcool **12**.

$\alpha_D = 21$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

**2-Éthyl-5-(triisopropyl-silyloxy)-8-(*t*-butyl-diméthyl-silyloxy)-octa-1,3 $E$ -diène (# 43)**

À une solution de l'alcool allylique **12** (8.10 g, 28.5 mmol) dans du dichlorométhane (285 ml) à 0 °C est ajoutée goutte à goutte la 2,6-lutidine (4.90 ml, 42.1 mmol). La solution est agitée quelques minutes à 0 °C et le TIPSOTf (8.40 ml, 31.3 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité quelques minutes à 0 °C et ensuite le bain de glace est retiré et la solution est agitée 10 minutes à température ambiante. La réaction est alors arrêtée par l'ajout de NaHCO<sub>3(aq)</sub> sat. (150 ml) et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 75 ml) et ensuite les phases organiques sont combinées et lavées avec H<sub>2</sub>O (5 x 100 ml) et NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (100 ml). La phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée sous pression réduite. L'huile est chromatographiée sur gel de silice (3/97 Et<sub>3</sub>N/Hex) pour donner le composé **43** (10.36 g, 83%) sous forme d'une huile incolore.

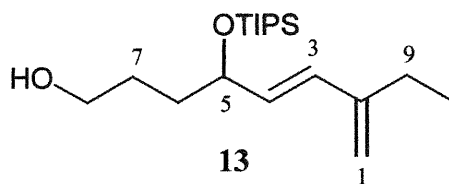
**CCM** R<sub>f</sub> 0.64 (5% AcOEt/Hex);

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.15 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 5.66 (dd, *J* = 7.0, 15.9 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 4.93 (s, 2H, C<sub>1</sub>-H), 4.30-4.28 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.63-3.58 (m, 2H, C<sub>8</sub>-H), 2.21 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, C<sub>9</sub>-H), 1.68-1.51 (m, 4H, C<sub>6</sub>-H et C<sub>7</sub>-H), 1.11-0.98 (m, 24H, *i*-PrSi et C<sub>10</sub>-H), 0.88 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si);

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.25, 132.41, 131.58, 113.57, 73.69, 63.33, 35.16, 28.24, 25.96, 24.88, 18.13, 18.09, 12.65, 12.43, -5.30;

**IR** (film) ν 2944, 2866, 1609, 1464, 1386, 1361, 1255, 1095, 1062, 968, 938, 884, 836, 812, 775, 679, 659 cm<sup>-1</sup>;

**SMHR** (NBA) calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>51</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> (M-H)<sup>+</sup> 439.34277, trouvé 439.34380;

**2-Éthyl-8-(triisopropyl-silyloxy)-octa-1,3E-dién-5-ol (# 13)**

Dans un contenant en Nalgène, à une solution de **43** (3.80 g, 8.6 mmol) dans du THF (86 ml) est ajoutée de la pyridine (14.70 ml, 181.8 mmol). Ensuite une solution de HF.pyr 70/30 (4.90 ml, 171.5 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Cette solution est agitée à température ambiante pendant 3 heures. La réaction est alors arrêtée par l'ajout de  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  sat. (50 ml) goutte à goutte et la phase aqueuse extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (2 x 75 ml) et  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (75 ml). La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/3/97 → 1/3/96 AcOEt/ $\text{Et}_3\text{N}$ /Hex) pour donner l'alcool primaire **13** (2.31 g, 82%) sous forme d'une huile incolore.

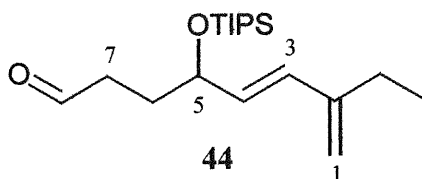
CCM  $R_f$  0.31 (20% AcOEt/Hex);

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.15 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.69 (dd,  $J = 7.0, 16.0$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.94 (s, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 4.38-4.33 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.66-3.59 (m, 2H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 2.20 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 2.03 (s, 1H, OH), 1.72-1.58 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{-H}$  et  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.11-1.02 (m, 24H,  $i\text{-PrSi}$  et  $\text{C}_{10}\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.12, 131.82, 113.87, 73.54, 63.08, 35.35, 27.90, 24.73, 18.01, 12.55, 12.30;

IR (film)  $\nu$  3326, 3079, 2943, 2866, 1608, 1464, 1383, 1248, 1091, 1060, 1014, 968, 919, 884, 809, 777, 723, 680  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M-H}$ ) $^+$  325.25629, trouvé 325.25560;

**2-Éthyl-5-(triisopropyl-silyloxy)-octa-1,3E-diéнал (# 44)**

À une solution de chlorure d'oxalyle (440  $\mu$ l, 5.04 mmol) dans du dichlorométhane (25 ml) à  $-78$  °C est canulée goutte à goutte une solution de diméthylsulfoxyde (715  $\mu$ l, 10.08 mmol) dans du dichlorométhane (7 ml). La solution est agitée à  $-78$  °C pendant 15 minutes et ensuite une solution de l'alcool **13** (500 mg, 1.53 mmol) dans du dichlorométhane (3 ml) est canulée lentement. Le mélange réactionnel est alors agité 15 minutes à  $-78$  °C et la triéthylamine (3.20 ml, 22.80 mmol) est ajoutée. Le tout est agité à  $-78$  °C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 1 heure 30 minutes. La solution est alors concentrée sous pression réduite. Du THF (15 ml) est ajouté au solide obtenu et les sels sont filtrés sur fritté. Les sels sont ensuite rincés abondamment avec du THF (50 ml) et la solution est évaporée sous pression réduite. Une huile brune est obtenue et utilisée telle quelle pour la prochaine étape.

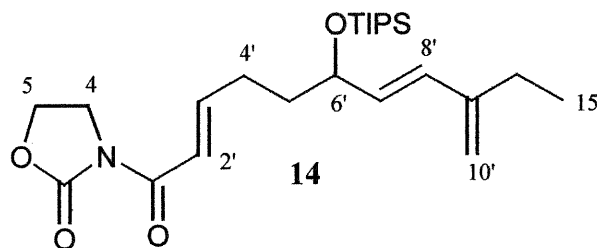
**CCM**  $R_f$  0.63 (20% AcOEt/Hex);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.76 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 6.17 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.61 (dd,  $J = 6.8, 15.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.94 (s, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 4.39 (q,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.50-2.46 (m, 2H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 2.18 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.93-1.87 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 1.10-1.00 (m, 24H, *i*-PrSi et  $\text{C}_{10}\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.35, 146.86, 132.34, 131.15, 114.18, 72.42, 39.08, 30.75, 24.68, 18.00, 12.47, 12.30;



## 3-(9'-Éthyl-6'-(triisopropyl-silyloxy)-déca-2'E, 7'E, 9'-triénoyl)-2-oxazolidinone (# 14)



À une solution du phosphonate **9** (811 mg, 3.06 mmol) dans du THF (42 ml) à 0 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de NaHMDS dans le THF (2.90 ml, 2.90 mmol). Après l'addition, la solution est agitée à 0 °C pendant 5 minutes puis à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0 °C et une solution de l'aldéhyde **44** dans du THF (8 ml) est canulée goutte à goutte. La solution est agitée à 0 °C pendant 30 minutes. Le bain de glace est ensuite retiré et la solution agitée à température ambiante pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est versé dans NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. (50 ml) et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). La phase organique est lavée avec de l'eau (100 ml) et NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (100 ml), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 30/70 AcOEt/Hex) pour donner le triène **14** (507 mg, 76% pour les 2 étapes) sous forme d'une huile jaune.

CCM R<sub>f</sub> 0.47 (40% AcOEt/Hex);

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.70 (td, *J* = 1.5, 15.4 Hz, 1H, C<sub>2'</sub>-H), 7.41 (td, *J* = 6.9, 15.4 Hz, 1H, C<sub>3'</sub>-H), 6.28 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C<sub>8'</sub>-H), 5.64 (dd, *J* = 7.0, 15.9 Hz, 1H, C<sub>7'</sub>-H), 4.99 (d, *J* = 28.2 Hz, 2H, C<sub>10'</sub>-H), 4.29-4.26 (m, 1H, C<sub>6'</sub>-H), 3.03-2.97 (m, 4H, C<sub>4</sub>-H et C<sub>5</sub>-H), 2.29-2.24 (m, 2H, C<sub>4'</sub>-H), 2.14 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, C<sub>11'</sub>-H), 1.75-1.70 (m, 2H, C<sub>5'</sub>-H), 1.13-1.01 (m, 24H, *i*-PrSi et C<sub>12'</sub>-H);

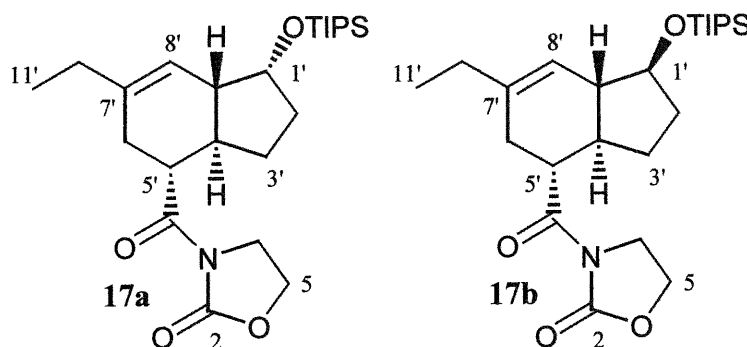
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 165.69, 154.31, 151.59, 148.24, 133.61, 132.95, 121.88, 115.44, 74.41, 62.25, 43.27, 38.26, 29.19, 26.11, 19.35, 13.70;

IR (film) ν 3542, 3090, 2943, 2866, 2723, 2280, 1783, 1686, 1636, 1464, 1385, 1361, 1288, 1256, 1221, 1092, 1044, 971, 919, 884, 812, 759, 708, 681 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub>Si (M-H)<sup>+</sup> 434.27267, trouvé 434.27170;

Analyse calculée pour  $C_{24}H_{41}NO_4Si$  (435.67) C, 66.16; H, 9.49; N, 3.21, trouvé C, 66.12; H, 9.91; N, 3.25.

3-[(1'*R*, 4'*R*, 5'*R*, 9'*R*)-7'-Éthyl-1'-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]non-7'-én-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 17a) et 3-[(1'*S*, 4'*R*, 5'*R*, 9'*R*)-7'-éthyl-1'-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]non-7'-én-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 17b)



Le chlorure de cuivre (28.0 mg, 0.208 mmol), l'hexafluoroantimoine (142.0 mg, 0.413 mmol) et la (*S*)-*tert*-butylbisoxazoline (67.0 mg, 0.228 mmol) sont pesés dans un ballon sec dans la boîte à gant. Un septum est placé sur le ballon et celui-ci est retiré de la boîte à gant. Du dichlorométhane (10.90 ml) est ajouté à ce mélange et la solution hétérogène obtenue est agitée dans la noirceur à température ambiante pendant 20 heures. La solution du catalyseur est ensuite filtrée sur de la célite (séchée dans l'étuve pendant 24 heures) dans un ballon sec contenant le triène **14** (1.76 g, 4.040 mmol) pour donner une solution claire bleu-verte. Ce mélange réactionnel est agité dans la noirceur à température ambiante sur une durée de 72 heures. La solution est alors filtrée sur silice en utilisant de l'éther comme éluant. Le mélange (1:1) de diastéréoisomères obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 80/20 Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) pour donner les diastéréoisomères **17a** et **17b** (**17a** : 625 mg, **17b** : 704 mg, 76%) sous forme d'huiles incolores.

#### Composé # 17a

CCM  $R_f$  0.28 (10% Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 6.15 (s, 1H, C<sub>8'</sub>-H), 4.26 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, C<sub>1'</sub>-H), 4.20 (dt,  $J = 6.0, 11.0$  Hz, C<sub>5'</sub>-H), 3.11-3.01 (m, 4H, C<sub>4</sub>-H et C<sub>5</sub>-H), 2.66 (ddd,  $J = 6.4, 11.7, 23.3$  Hz, 1H, C<sub>4'</sub>-H), 2.57 (dd,  $J = 6.0, 16.9$  Hz, 1H, C<sub>6'</sub>-H), 2.45-2.41 (m, 1H, C<sub>6'</sub>-H), 2.13

(dddd,  $J = 2.6, 6.6, 9.1, 11.7$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>'-H), 1.98-1.90 (m, 3H, C<sub>2</sub>'-H et C<sub>10</sub>'-H), 1.86-1.83 (m, 1H, C<sub>9</sub>'-H), 1.73 (td,  $J = 8.4, 16.3$  Hz, 1H, C<sub>3</sub>'-H), 1.26-1.19 (m, 1H, C<sub>3</sub>'-H), 1.13-1.00 (m, 24H, C<sub>11</sub>'-H et *i*-PrSi);

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  176.56, 154.31, 140.38, 121.79, 74.63, 62.30, 52.10, 45.03, 43.53, 42.80, 37.24, 34.78, 31.08, 27.86, 19.36, 13.75, 13.35;

IR (film)  $\nu$  3541, 3378, 2942, 2866, 2723, 2256, 1779, 1698, 1463, 1386, 1361, 1294, 1259, 1220, 1105, 1046, 888, 759, 677 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub>Si (M-H)<sup>+</sup> 434.27267, trouvé 434.27240;

Analyse calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>Si (435.67) C, 66.16; H, 9.49; N, 3.21, trouvée C, 65.70; H, 9.82; N, 3.22;

$\alpha_D = -30$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

#### Composé # 17b

CCM R<sub>f</sub> 0.19 (10% Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5.96 (s, 1H, C<sub>8</sub>'-H), 4.15 (dt,  $J = 6.2, 10.6$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>'-H), 3.92 (dt,  $J = 6.3, 8.6$  Hz, 1H, C<sub>1</sub>'-H), 3.13-3.02 (m, 4H, C<sub>4</sub>-H et C<sub>5</sub>-H), 2.55 (dd,  $J = 5.8, 15.6$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>'-H), 2.28-2.22 (m, 2H, C<sub>6</sub>'-H et C<sub>9</sub>'-H), 2.04-1.86 (m, 5H, C<sub>2</sub>'-H, C<sub>3</sub>'-H, C<sub>4</sub>'-H et C<sub>10</sub>'-H), 1.66-1.58 (m, 1H, C<sub>2</sub>'-H), 1.50-1.40 (m, 1H, C<sub>3</sub>'-H), 1.15-1.03 (m, 21H, *i*-PrSi), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C<sub>11</sub>'-H);

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  176.38, 154.08, 140.28, 122.05, 77.86, 62.19, 52.99, 44.98, 43.43, 42.97, 35.16, 30.79, 27.23, 19.36, 13.78, 13.23;

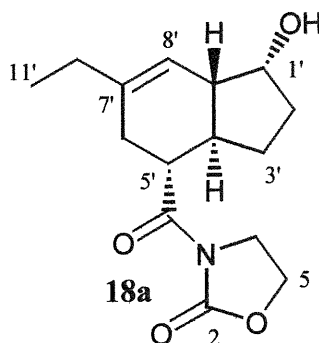
IR (film)  $\nu$  3540, 3373, 2943, 2867, 2724, 1783, 1698, 1636, 1464, 1385, 1362, 1244, 1219, 1109, 1046, 1014, 997, 919, 883, 839, 759, 705, 682, 596 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub>Si (M-H)<sup>+</sup> 434.27267, trouvé 434.27240;

Analyse calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>Si (435.67) C, 66.16; H, 9.49; N, 3.21, trouvée C, 65.70; H, 9.82; N, 3.22;

$\alpha_D = -19$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**3-[(1*R*', 4*R*', 5*R*', 9*R*')-7'-Éthyl-bicyclo[4.3.0]non-7'-én-1'-ol- 5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 18a)**



Procédure générale pour la déprotection des alcools

Dans un contenant en Nalgène, à une solution de **17a** (164 mg, 0.38 mmol) dans l'acétonitrile (3.8 ml) est ajoutée goutte à goutte une solution de HF 48% (315  $\mu$ l, 7.56 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 18 heures. La réaction est alors arrêtée par l'ajout de  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  sat. (5 ml) et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 10 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (15 ml), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (100/0  $\rightarrow$  60/40 AcOEt/Hex) pour donner l'alcool **18a** (88 mg, 84%) sous forme d'un solide blanc.

CCM  $R_f$  0.19 (60% AcOEt/Hex);

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.58 (s, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 4.40 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 4.27 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 4.10-4.00 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.89 (dt,  $J = 6.1, 10.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.41 (dd,  $J = 5.9, 17.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 2.25-2.08 (m, 3H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$  et  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 2.03-1.95 (m, 3H,  $\text{C}_9\text{-H}$  et  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.92-1.82 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.63 (td,  $J = 8.3, 14.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.47 (s, 1H, OH), 1.24-1.07 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ );

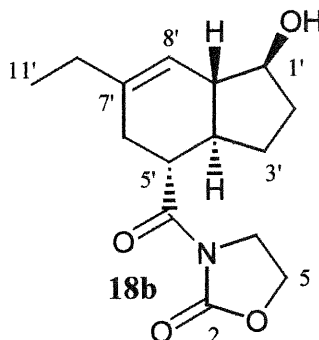
$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.79, 153.25, 142.00, 117.87, 72.16, 61.81, 50.07, 43.08, 42.67, 40.75, 34.20, 33.22, 29.59, 26.28, 12.07;

IR (film)  $\nu$  3383, 2963, 1776, 1688, 1478, 1388, 1361, 1221, 1105, 1042, 973, 852, 758, 703  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  280.15488, trouvé 280.15510;

$\alpha_D = -32$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**3-[(1*S'*, 4*R'*, 5*R'*, 9*R'*)-7'-Éthyl-bicyclo[4.3.0]non-7'-én-1'-ol- 5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 18b)**



Cet alcool est préparé selon la procédure générale décrite pour la déprotection des alcools (p.95). On utilise 167 mg (0.38 mmol) de l'alcool protégé **17b** et 320  $\mu$ l (7.68 mmol) de HF 48%. La solution est agitée à température ambiante pendant 18 heures. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (100/0  $\rightarrow$  60/40 AcOEt/Hex) pour donner l'alcool **18b** (96 mg, 89%) sous forme d'un solide blanc.

**CCM**  $R_f$  0.19 (60% AcOEt/Hex);

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.67 (s, 1H,  $\text{C}_{8'}\text{-H}$ ), 4.39 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{5'}\text{-H}$ ), 4.06-3.95 (m, 2H,  $\text{C}_{4'}\text{-H}$ ), 3.87 (dt,  $J = 6.2, 10.6$  Hz,  $\text{C}_{5'}\text{-H}$ ), 3.80 (dt,  $J = 6.2, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{1'}\text{-H}$ ), 2.38 (dd,  $J = 6.0, 17.0$  Hz,  $\text{C}_{6'}\text{-H}$ ), 2.19-1.99 (m, 4H,  $\text{C}_{2'}\text{-H}$ ,  $\text{C}_{6'}\text{-H}$ ,  $\text{C}_{9'}\text{-H}$  et OH), 1.93 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{10'}\text{-H}$ ), 1.79-1.68 (m, 2H,  $\text{C}_{3'}\text{-H}$  et  $\text{C}_{4'}\text{-H}$ ), 1.57-1.49 (m, 1H,  $\text{C}_{2'}\text{-H}$ ), 1.44-1.36 (m, 1H,  $\text{C}_{3'}\text{-H}$ ), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11'}\text{-H}$ );

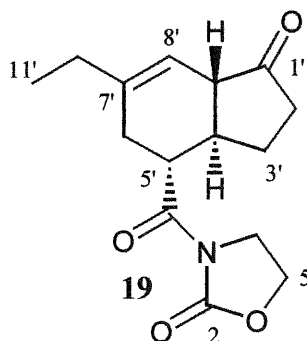
**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.76, 153.21, 139.34, 119.52, 75.73, 61.84, 51.19, 43.18, 42.66, 41.86, 33.24, 32.82, 29.35, 25.71, 12.08;

**IR** (film)  $\nu$  3383, 2963, 1776, 1688, 1478, 1388, 1361, 1221, 1105, 1042, 973, 852, 758, 703  $\text{cm}^{-1}$ ;

**SMHR** (NBA) calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  280.15488, trouvé 280.15510;

$\alpha_D = -68$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**3-[(4'R, 5'R, 9'R)-7'-Éthyl-bicyclo[4.3.0]non-7'-én-1'-one-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 19)**



Procédure générale pour les oxydations de Swern

À une solution de chlorure d'oxalyle (35  $\mu$ l, 0.401 mmol) dans du dichlorométhane (2 ml) à  $-78$  °C est canulée goutte à goutte une solution de diméthylsulfoxyde (55  $\mu$ l, 0.775 mmol) dans du dichlorométhane (530  $\mu$ l). La solution est agitée à  $-78$  °C pendant 15 minutes et ensuite une solution du mélange diastéréomérique des alcools **18a** et **18b** (rapport 1.0 : 1.0) (50 mg, 0.179 mmol) dans du dichlorométhane (360  $\mu$ l) est canulée lentement. Le mélange réactionnel est alors agité 15 minutes à  $-78$  °C et la triéthylamine (250  $\mu$ l, 1.781 mmol) est ajoutée. Le tout est agité à  $-78$  °C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 45 minutes. La réaction est arrêtée par l'ajout de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (5 ml) et agitée à température ambiante pendant 30 minutes. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (15 ml), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  80/20 AcOEt/Hex) pour donner la cétone **19** (40 mg, 80%) sous forme d'un solide blanc instable.

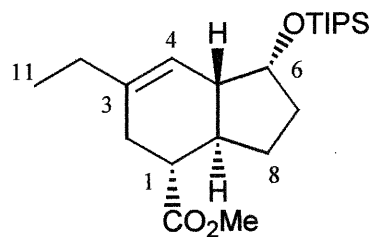
CCM  $R_f$  0.52 (100% AcOEt);

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.72 (s, 1H,  $\text{C}_{8'}$ -H), 3.90 (dt,  $J = 5.6, 8.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{5'}$ -H), 3.07-2.97 (m, 4H,  $\text{C}_4$ -H et  $\text{C}_5$ -H), 2.72-2.67 (m, 1H,  $\text{C}_4$ -H), 2.66-2.63 (m, 1H,  $\text{C}_9$ -H), 2.23-2.14 (m, 3H,  $\text{C}_2$ -H et  $\text{C}_6$ -H), 1.88 (ddd,  $J = 4.5, 8.9, 18.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_2$ -H), 1.83 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{10}$ -H), 1.62-1.55 (m, 1H,  $\text{C}_3$ -H), 1.49 (ddd,  $J = 4.4, 8.6, 17.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_3$ -H), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}$ -H);

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  216.69, 176.13, 154.06, 139.98, 116.89, 62.22, 50.59, 43.42, 40.75, 37.67, 36.26, 31.66, 31.43, 25.95, 13.04;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 277.13141, trouvé 277.13189.

**(1*R*, 5*R*, 6*R*, 9*R*)-3-Éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]non-3-én-6-ol (# 21a)**



**21a**

Procédure générale pour la formation de méthyl esters à partir d'oxazolidinones

À du méthanol spectrograde (1.0 ml) à 0 °C est ajouté le bromure de méthylmagnésium (81  $\mu\text{l}$ , 0.243 mmol). La solution est agitée à 0 °C pendant 5 minutes et ensuite une solution de **17a** (53 mg, 0.122 mmol) dans du méthanol (300  $\mu\text{l}$ ) est canulée goutte à goutte (rincer 2 fois avec 300  $\mu\text{l}$  de méthanol). Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 0 °C et 1 heure 30 minutes à température ambiante. La réaction est arrêtée par l'ajout de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (5 ml) et les phases sont séparées. Une solution de  $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq})}$  sat. est ajoutée à la phase aqueuse jusqu'à l'obtention d'une solution basique. Cette phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 10 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (15 ml), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  40/60 AcOEt/Hex) pour donner l'ester **21a** (37 mg, 80%) sous forme d'une huile incolore.

CCM  $R_f$  0.59 (10% Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.59 (s, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.38 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.46 (dt,  $J = 6.2, 10.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.39-2.30 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.22 (dd,  $J = 5.7, 17.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.17-2.05 (m, 2H,  $\text{C}_7\text{-H}$  et  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.95 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.87-1.81 (m, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.80-1.74 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 1.65 (dt,  $J = 8.4, 16.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.21-1.10 (m, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.06-1.01 (m, 21H, *i*-PrSi), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ );

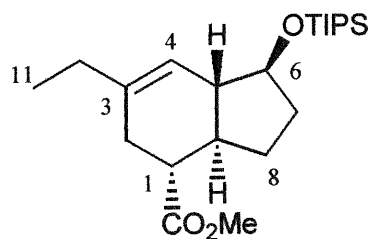
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.15, 139.24, 120.20, 73.22, 51.43, 51.43, 45.80, 41.46, 35.86, 33.12, 29.76, 26.99, 18.10, 12.47, 12.15;

IR (film)  $\nu$  2943, 2866, 1740, 1463, 1435, 1383, 1366, 1314, 1292, 1244, 1167, 1102, 1064, 985, 944, 916, 883, 834, 678  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$  (M-H) $^+$  379.26685, trouvé 379.26560;

$\alpha_D = -22$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(1*R*, 5*R*, 6*S*, 9*R*)-3-Éthyl-1-méthylloxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]non-3-én-6-ol (# 21b)**



**21b**

L'ester **21b** est préparé selon la procédure générale décrite pour la formation de méthyl esters (p.98). On utilise 58 mg (0.133 mmol) du composé **17b** et 89  $\mu\text{l}$  (0.267 mmol) de bromure de méthylmagnésium. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 0 °C et 1 heure 30 minutes à température ambiante. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  40/60 AcOEt/Hex) pour donner l'ester **21b** (40 mg, 79%) sous forme d'une huile incolore.

CCM  $R_f$  0.55 (10% Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.69 (s, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.89 (ddd,  $J = 6.0, 8.9, 8.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.55-2.48 (m, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.25-2.16 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.12-2.01 (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.98-1.93 (m, 3H,  $\text{C}_5\text{-H}$  et  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.70 (dddd,  $J = 2.9, 6.2, 9.1, 14.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.64-1.40 (m, 3H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$  et  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.12-0.93 (m, 24H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$  et *i*-PrSi);

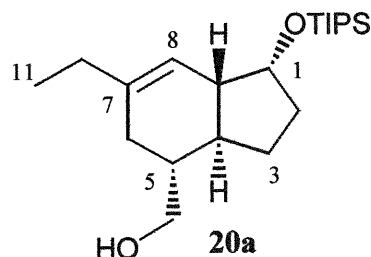
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.96, 139.05, 120.25, 76.69, 51.97, 51.45, 45.42, 41.74, 33.68, 33.29, 29.42, 26.21, 18.06, 12.32, 12.06;

IR (film)  $\nu$  3458, 2962, 2944, 2867, 2724, 1740, 1659, 1463, 1436, 1370, 1317, 1257, 1229, 1167, 1115, 1063, 995, 883, 840, 759, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$  (M) 380.27467, trouvé 380.27566.



**(1*R*, 4*S*, 5*S*, 9*R*)-7-Éthyl-5-hydroxyméthyl-1-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]non-7-én-1-ol (# 20a)**



Procédure générale pour la réduction des oxazolidinones avec LiAlH<sub>4</sub>

**Méthode A :** À une solution de **17a** (248 mg, 0.57 mmol) dans du THF (5.7 ml) à -78 °C est ajoutée du LiAlH<sub>4</sub> (23 mg, 0.58 mmol). La solution est agitée à -78 °C pendant 30 minutes et ensuite à 0 °C pendant 1 heure. Puisque qu'il reste du produit de départ par ccm, du LiAlH<sub>4</sub> (46 mg, 1.15 mmol) est de nouveau ajouté à la solution à 0 °C. La solution est alors agitée à température ambiante pendant 16 heures. La réaction est refroidie à 0 °C et arrêtée par l'ajout successif d'eau (400 µl) et de NaOH 10% (200 µl). Cette solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes et ensuite filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 40/60 AcOEt/Hex) pour donner l'alcool **20a** (111 mg, 55%) sous forme d'une huile incolore.

**Méthode B :** À une solution d'éthane thiol (60 µl, 0.810 mmol) dans du THF (10 ml) à -78 °C est ajoutée une solution de butyllithium dans l'hexane (305 µl, 0.763 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à 0 °C sur une période de 30 minutes. Une solution de **17a** (70 mg, 0.161 mmol) dans du THF (3 ml) est ensuite canulée (rincer 2 fois avec 1.5 ml de THF) au mélange réactionnel. La réaction est agitée quelques minutes à 0 °C et une solution de NaOH 10% (10 ml) est ajoutée. La solution est extraite à l'éther (2 x 10 ml), les phases organiques sont combinées et lavées avec NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (15 ml). La phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le thioéther est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

À une solution du thioester (64 mg, 0.156 mmol) dans du THF (1.5 ml) est canulée une suspension de LiAlH<sub>4</sub> (25 mg, 0.626 mmol) dans du THF (1.5 ml). La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure. Puisqu'il reste toujours du produit de départ par ccm, une solution de LiAlH<sub>4</sub> (25 mg, 0.626 mmol) dans du THF (1.5 ml) est de

nouveau canulée au mélange réactionnel. La solution est alors agitée à température ambiante pendant 16 heures. La réaction est refroidie à 0 °C et arrêtée par l'ajout successif d'eau (50 µl), de NaOH 10% (70 µl) et d'eau (150 µl). Cette solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes et ensuite filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 40/60 AcOEt/Hex) pour donner l'alcool **20a** (32 mg, 56% pour les 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

#### Procédure générale pour la réduction des esters avec DIBAL-H

**Méthode C :** À une solution de l'ester **21a** (44 mg, 0.116 mmol) dans du toluène (1.2 ml) à -78 °C, est ajoutée une solution de DIBAL-H dans l'hexane (230 µl, 0.230 mmol) tout en conservant la température de la solution inférieure à -70 °C. La solution est agitée pendant 2 heures à -78 °C. Puisqu'il reste du produit de départ par ccm, une solution de DIBAL-H dans l'hexane (230 µl, 0.230 mmol) est de nouveau ajoutée au mélange réactionnel. La solution est alors agitée 1 heure à -78 °C. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution de tartrate de sodium et potassium sat. (3 ml) à -78 °C. La solution est réchauffée à température ambiante et agitée à cette température 20 heures. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 5 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (10 ml) et NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (10 ml). La phase organique est alors séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite pour obtenir l'alcool **20a** (40 mg, 98%) sous forme d'une huile incolore pure.

CCM R<sub>f</sub> 0.38 (40% AcOEt/Hex);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.59 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H), 4.38 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.64 (AB de ABX, *J*<sub>AB</sub> = 10.6 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 4.3 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 6.6 Hz, Δ*v* = 76.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.18 (dd, *J* = 4.5, 18.7 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 2.10 (dddd, *J* = 2.5, 5.7, 10.8, 16.6 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.96 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, C<sub>10</sub>-H), 1.88-1.82 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H et C<sub>6</sub>-H), 1.80-1.69 (m, 3H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H et C<sub>9</sub>-H), 1.64 (td, *J* = 8.3, 16.5 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.54 (s, 1H, OH), 1.20-0.96 (m, 25H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>11</sub>-H et *i*-PrSi);

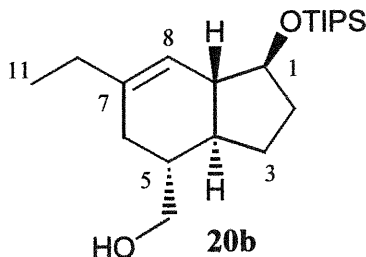
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.01, 120.22, 73.22, 67.39, 51.97, 42.44, 41.26, 36.24, 33.69, 29.94, 26.81, 18.10, 12.40, 12.22;

IR (film) ν 3335, 2941, 2866, 2723, 1780, 1711, 1660, 1463, 1434, 1383, 1366, 1291, 1274, 1246, 1161, 1095, 1059, 1014, 996, 982, 929, 883, 832, 714, 678 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>Si (M-H)<sup>+</sup> 351.27194, trouvé 351.27030;

$\alpha_D = -14$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**(1S, 4S, 5S, 9R)-7-Éthyl-5-hydroxyméthyl-1-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]non-7-én-1-ol (# 20b)**



**Méthode A :** L'alcool **20b** est préparé selon la procédure générale décrite pour la réduction des oxazolidinones avec LiAlH<sub>4</sub> (p.100). On utilise 173 mg (0.40 mmol) de l'oxazolidinone **17b** et 64 mg (1.60 mmol) de LiAlH<sub>4</sub>. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 40/60 AcOEt/Hex) pour donner l'alcool **20b** (69 mg, 49%) sous forme d'une huile incolore.

**Méthode B :** L'alcool est préparé selon la procédure générale décrite pour la réduction des esters avec DIBAL-H (p.101). Pour cette réaction 60 mg (0.158 mmol) de l'ester **21b** et 630 µl (0.630 mmol) d'une solution de DIBAL-H dans l'hexane sont utilisés. La solution est agitée pendant 4 heures à -78 °C. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 50/50 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex) pour obtenir l'alcool **20b** (37 mg, 66%) sous forme d'une huile incolore.

CCM R<sub>f</sub> 0.61 (40% AcOEt/Hex);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.69 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H), 3.88 (dt, *J* = 6.0, 8.9 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.59 (AB de ABX, *J*<sub>AB</sub> = 10.6 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 4.3 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 6.4 Hz, Δ*v* = 68.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.21-2.16 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 2.07 (ddt, *J* = 7.4, 8.8, 13.2 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 2.02-1.94 (m, 3H, C<sub>9</sub>-H et C<sub>10</sub>-H), 1.85-1.78 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 1.77-1.68 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H et C<sub>5</sub>-H), 1.61 (ddt, *J* = 2.6, 6.0, 11.2 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.51-1.41 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H et OH), 1.25-1.16 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 1.14-1.04 (m, 21H, *i*-PrSi), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H);

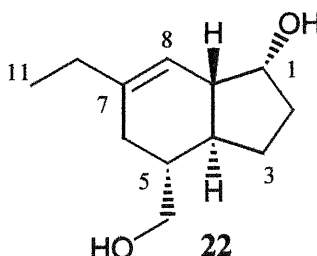
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.07, 120.36, 76.55, 66.57, 52.73, 41.92, 41.80, 34.03, 33.74, 29.63, 26.10, 18.09, 12.33, 12.13;

**IR** (film)  $\nu$  3339, 2944, 2866, 2724, 1658, 1463, 1382, 1343, 1283, 1241, 1118, 1071, 1057, 1014, 996, 917, 883, 839, 814, 772, 682, 656  $\text{cm}^{-1}$ ;

**SMHR** calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$   $(\text{M}-\text{H})^+$  351.27194, trouvé 351.27030;

$\alpha_{\text{D}} = +9$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(1R, 4S, 5S, 9R)-7-Éthyl-5-hydroxyméthyl-bicyclo[4.3.0]non-7-én-1-ol (# 22)**



Le diol **22** est préparé selon la procédure générale décrite pour la déprotection des l'alcools (p.95). On utilise 75 mg (0.213 mmol) de l'alcool protégé **20a** et 180  $\mu\text{l}$  (4.320 mmol) de HF 48%. La solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures 30 minutes. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (100/0  $\rightarrow$  60/40 AcOEt/Hex) pour donner le diol **22** (33 mg, 79%) sous forme d'un solide blanc.

**CCM**  $R_f$  0.27 (100% AcOEt);

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.55 (s, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 4.26 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.64 (AB de ABX,  $J_{AB} = 10.6$  Hz,  $J_{AX} = 4.5$  Hz,  $J_{BX} = 6.6$  Hz,  $\Delta\nu = 71.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.26-2.21 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 2.15 (dddd,  $J = 2.4, 6.1, 10.9, 17.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.09-1.95 (m, 2H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.94-1.85 (m, 3H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$  et  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.80-1.71 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 1.69-1.61 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$  et  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.25-1.14 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ );

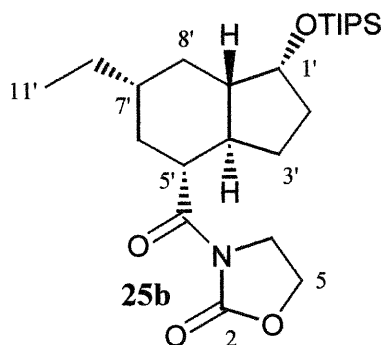
**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.83, 117.57, 72.56, 67.04, 51.49, 42.00, 41.00, 34.58, 33.73, 29.97, 26.75, 12.32;

**IR** (film)  $\nu$  3366, 2960, 2928, 2874, 2098, 1651, 1457, 1436, 1375, 1347, 1323, 1290, 1157, 1089, 1032, 1014, 964, 910, 858, 785, 762  $\text{cm}^{-1}$ ;

**SMHR** (NBA) calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $(\text{M})^+$  196.146330, trouvé 196.146374;

$\alpha_{\text{D}} = -42$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**3-[(1'*R*, 4'*R*, 5'*R*, 7'*R*, 9'*S*)-7'-Éthyl-1-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]nona-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 25b)**



Procédure générale pour les hydrogénations utilisant du Pd/C comme catalyseur

Du Pd/C 5% (63 mg, 0.03 mmol) est placé dans l'autoclave à hydrogénation et une solution de l'alcène **17a** (129 mg, 0.30 mmol) dans l'acétate d'éthyle (5.9 ml) est ajoutée. L'autoclave à hydrogénation est purgé 3-4 fois avec de l'hydrogène et 300 psi d'hydrogène sont introduits. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures. La solution est alors filtrée sur célite et lavée avec de l'éther (15 ml). La solution obtenue est évaporée sous pression réduite pour donner le produit **25b** (123 mg, 95%) sous forme d'une huile incolore ne nécessitant aucune purification.

CCM  $R_f$  0.32 (10% Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.39 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>-H), 4.27 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H), 4.07-3.96 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H), 3.46 (dt,  $J = 3.2, 11.1$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 2.03-1.92 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>7</sub>-H et C<sub>8</sub>-H), 1.85 (dddd,  $J = 3.0, 6.7, 9.8, 12.0$  Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 1.79-1.76 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 1.59 (td,  $J = 8.4, 13.8$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.50-1.36 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.34-1.22 (m, 2H, C<sub>10</sub>-H), 1.20-1.08 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H et C<sub>9</sub>-H), 1.07-0.94 (m, 23H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>8</sub>-H et *i*-PrSi), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H);

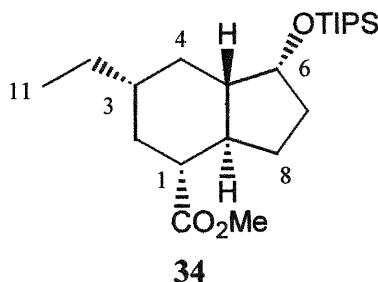
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.32, 153.33, 74.31, 61.77, 51.10, 46.67, 42.77, 38.99, 36.21, 35.22, 32.05, 29.60, 27.46, 18.10, 12.37, 11.43;

IR (film)  $\nu$  3540, 2960, 2941, 2865, 2723, 1781, 1699, 1463, 1385, 1360, 1296, 1263, 1217, 1154, 1098, 1064, 1042, 882, 788, 761, 677 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub>Si (M)<sup>+</sup> 437.29614, trouvé 437.29730;

$\alpha_D = -44$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(1*R*, 3*R*, 5*S*, 6*R*, 9*R*)-3-Éthyl-1-méthoxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]nonan-6-ol (# 34)**



L'ester **34** est préparé selon la procédure générale décrite pour la formation de méthyl esters (p.98). On utilise 163 mg (0.37 mmol) de l'oxazolidinone **25b** et 260  $\mu$ l (0.78 mmol) de bromure de méthylmagnésium. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 0 °C et 20 heures à température ambiante. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  40/60 AcOEt/Hex) pour donner l'ester **34** (115 mg, 81%) sous forme d'une huile incolore.

**CCM**  $R_f$  0.61 (10% Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.27 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 2.08 (dt,  $J$  = 3.4, 10.9 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H), 1.99 (dddd,  $J$  = 2.6, 5.7, 8.5, 11.0 Hz, 1H, C<sub>7</sub>-H), 1.93-1.74 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H et C<sub>8</sub>-H), 1.63-1.56 (m, 1H, C<sub>7</sub>-H), 1.37-1.23 (m, 3H, C<sub>9</sub>-H et C<sub>10</sub>-H), 1.20-1.03 (m, 25H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>8</sub>-H et *i*-PrSi), 0.89 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H);

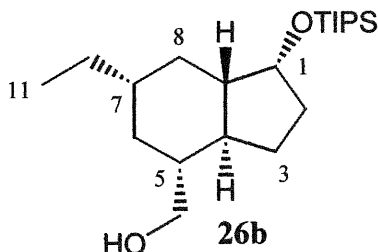
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.36, 74.37, 51.63, 51.33, 48.99, 43.17, 39.02, 35.63, 35.23, 32.17, 29.62, 28.08, 18.09, 12.37, 11.52;

**IR** (film)  $\nu$  2959, 2942, 2866, 2723, 1739, 1463, 1434, 1382, 1366, 1253, 1190, 1182, 1165, 1138, 1065, 997, 973, 883, 678, 654 cm<sup>-1</sup>;

**SMHR** (NBA) calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> 383.29816, trouvé 383.29920;

$\alpha_D = -16$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**(1R, 4S, 5R, 7S, 9S)-7-Éthyl-5-hydroxyméthyl-1-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (# 26b)**



**Méthode A :** Le produit **26b** est préparé selon la procédure générale décrite pour les hydrogénations avec du Pd/C (p.104). Pour cette hydrogénation on utilise 11.3 mg (0.032 mmol) de l'alcène **20a** et 6.8 mg (0.003 mmol) de Pd/C 5%. L'autoclave à hydrogénation est purgé 3-4 fois avec de l'hydrogène et 300 psi d'hydrogène sont introduits. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 17 heures. 9.8 mg (86%) de **26b** sont obtenus sous forme d'une huile incolore ne nécessitant aucune purification.

**Méthode B :** L'alcool **26b** est préparé selon la procédure générale décrite pour la réduction des esters avec DIBAL-H (p.101). Pour cette réaction, 52 mg (0.136 mmol) de l'ester **34** et 1.088 ml (1.088 mmol) d'une solution de DIBAL-H dans l'hexane sont utilisés. La solution est agitée pendant 4 heures 30 minutes à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  80/20  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ) pour obtenir l'alcool **26b** (23 mg, 54%) sous forme d'une huile incolore.

CCM  $R_f$  0.29 (10% Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.27 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.58 (AB de ABX,  $J_{\text{AB}} = 10.6$  Hz,  $J_{\text{AX}} = 4.4$  Hz,  $J_{\text{BX}} = 7.1$  Hz,  $\Delta\nu = 140.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.00 (dddd,  $J = 3.2, 5.6, 11.0, 14.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.90 (dddd,  $J = 3.1, 7.0, 9.5, 12.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.88-1.85 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 1.79-1.76 (m, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.62-1.57 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.43-1.36 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.35-1.26 (m, 5H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_{10}\text{-H}$  et OH), 1.18-1.04 (m, 24H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$  et  $i\text{-PrSi}$ ), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ), 0.67 (dd,  $J = 11.6, 24.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ );

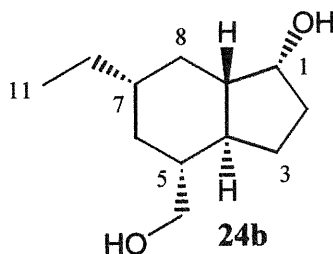
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  74.59, 67.46, 52.24, 45.87, 43.02, 39.24, 35.90, 35.56, 32.55, 29.99, 27.94, 18.13, 12.41, 11.65;

**IR** (film)  $\nu$  3334, 2924, 2866, 2724, 1746, 1731, 1568, 1463, 1382, 1367, 1292, 1245, 1177, 1141, 1065, 1046, 1013, 946, 883, 760, 677, 577  $\text{cm}^{-1}$ ;

**SMHR** calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ) 354.29541, trouvé 354.29597;

$\alpha_{\text{D}} = -49$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(1R, 4S, 5R, 7S, 9S)-7-Éthyl-5-hydroxyméthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (# 24b)**



La réaction est effectuée selon la procédure générale décrite pour la déprotection des alcools (p.95). On utilise 12 mg (0.034 mmol) de l'alcool protégé **26b**, 30  $\mu\text{l}$  (0.720 mmol) de HF 48% et on agite à température ambiante 4 heures. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (100/0  $\rightarrow$  80/20 AcOEt/Hex) pour donner le diol **24b** (5.4 mg, 80%) sous forme d'un solide blanc.

**CCM**  $R_f$  0.30 (100% AcOEt);

**$^1\text{H}$  RMN** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.17 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.58 (AB de ABX,  $J_{\text{AB}} = 10.6$  Hz,  $J_{\text{AX}} = 3.9$  Hz,  $J_{\text{BX}} = 6.5$  Hz,  $\Delta\nu = 134.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.11 (dddd,  $J = 2.9, 6.1, 11.0, 14.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.95 (dddd,  $J = 2.8, 6.5, 9.2, 12.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.90 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 1.82 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.56 (dt,  $J = 8.2, 14.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.39-1.27 (m, 7H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_{10}\text{-H}$  et OH), 1.19-1.10 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$  et  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 0.98-0.90 (m, 4H,  $\text{C}_8\text{-H}$  et  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ), 0.71 (dd,  $J = 11.6, 23.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ );

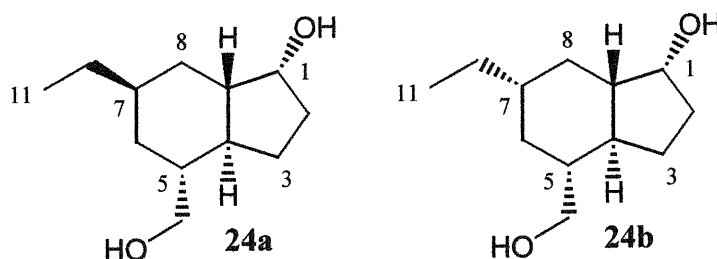
**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  74.10, 67.24, 51.45, 45.61, 42.77, 39.35, 35.90, 34.27, 31.61, 29.90, 27.90, 11.68;

**IR** (film)  $\nu$  3350, 2957, 2921, 2855, 1724, 1460, 1379, 1342, 1272, 1216, 1175, 1138, 1072, 1038, 955, 924, 757  $\text{cm}^{-1}$ ;

**SMHR** (NBA) calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 198.16980, trouvé 198.16254.



**(1R, 4S, 5R, 7R, 9S)-7-Éthyl-5-hydroxyméthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (# 24a) et (1R, 4S, 5R, 7S, 9S)-7-éthyl-5-hydroxyméthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (# 24b)**



Procédure générale pour les hydrogénations utilisant le catalyseur de Crabtree

Dans la boîte à gant, le catalyseur de Crabtree ( $[(\text{Ir}(\text{cod})\text{Py}(\text{PCy}_3))\text{PF}_6]$ ) (4.0 mg, 0.005 mmol) est pesé et introduit dans l'autoclave à hydrogénation et une solution de l'alcène **22** (10.0 mg, 0.051 mmol) dans du dichlorométhane dégazé (1.0 ml) est ajoutée. L'autoclave est retiré de la boîte à gant et purgé 3-4 fois avec de l'hydrogène. Ensuite 300 psi d'hydrogène sont introduits et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. La solution est alors filtrée sur gel de silice (100% Et<sub>2</sub>O) pour donner un mélange diastéréomérique des alcools **24a** et **24b** (7.5 mg, 74%) sous forme d'un solide blanc. Le rapport est déterminé par l'intégration relative des doublets de doublet à 3.66 ppm (majeur, **24a**) et 3.69 ppm (mineur, **24b**) du spectre RMN <sup>1</sup>H. Rapport 3.2 : 1.0. Les données des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de **24a** sont tirées des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du mélange des diastéréoisomères **24a** et **24b**.

CCM R<sub>f</sub> 0.30 (100% AcOEt);

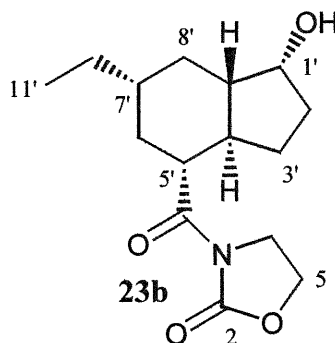
<sup>1</sup>H RMN de **24a** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.14 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.55 (AB de ABX, *J*<sub>AB</sub> = 10.8 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 4.5 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 6.9 Hz, Δ*v* = 124.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.07 (dddd, *J* = 2.9, 6.0, 11.0, 14.2 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.95 (dddd, *J* = 2.9, 6.0, 9.4, 12.2 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 1.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 1.68 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H), 1.85-1.83 et 1.55-1.13 (m, 12H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H, C<sub>9</sub>-H, C<sub>10</sub>-H et OH), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H);

<sup>13</sup>C RMN de **24a** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 74.49, 67.48, 45.35, 43.12, 40.95, 35.35, 33.81, 32.88, 29.68, 28.74, 28.07, 12.63;

**IR** (film)  $\nu$  3379, 2928, 2871, 1730, 1658, 1459, 1379, 1263, 1215, 1134, 1096, 1061, 1038, 1021, 928  $\text{cm}^{-1}$ ;

**SMHR** (NBA) calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 198.16198, trouvé 198.16172.

**3-[(1'R, 4'R, 5'R, 7'R, 9'S)-7'-Éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 23b)**



La réaction est effectuée selon la procédure générale décrite pour la déprotection des alcools (p.95). On utilise 92 mg (0.21 mmol) de l'alcool protégé **25b**, 175  $\mu\text{l}$  (4.20 mmol) de HF 48% et on agite à température ambiante 3 heures. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  100/0 AcOEt/Hex) pour donner l'alcool **23b** (58 mg, 98%) sous forme d'un solide blanc.

**CCM**  $R_f$  0.27 (100% AcOEt);

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.38 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 4.15 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 4.06-3.94 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.47 (dt,  $J = 3.2, 11.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.07 (dddd,  $J = 2.6, 6.1, 11.3, 14.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.98-1.81 (m, 4H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$  et  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.59 (s, 1H, OH), 1.57-1.49 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.48-1.38 (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.36-1.24 (m, 2H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.23-1.17 (m, 1H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.11-0.96 (m, 3H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$  et  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ );

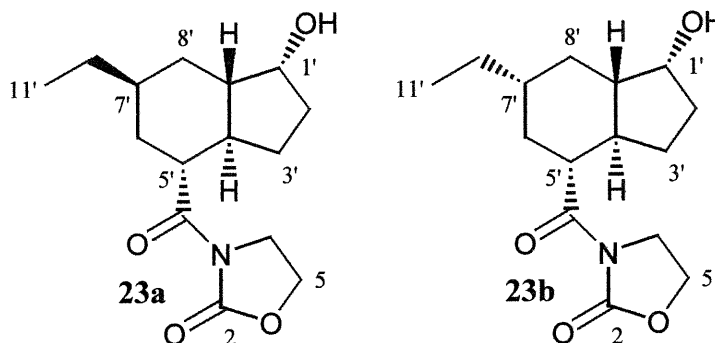
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.94, 153.29, 73.68, 61.79, 50.19, 46.47, 42.71, 42.29, 39.05, 36.26, 34.00, 31.09, 29.45, 27.41, 11.42;

**IR** (film)  $\nu$  3479, 2951, 2928, 2851, 2080, 1790, 1775, 1667, 1476, 1385, 1366, 1353, 1328, 1286, 1273, 1261, 1223, 1202, 1141, 1113, 1043, 1021, 975, 954, 783, 760  $\text{cm}^{-1}$ ;

**SMHR** (NBA) calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  ( $M$ )<sup>+</sup> 281.16271, trouvé 281.16377;

$\alpha_D = -66$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**3-[(1'R, 4'R, 5'R, 7'S, 9'S)-7'-Éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 23a) et 3-[(1'R, 4'R, 5'R, 7'R, 9'S)-7'-éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 23b)**



La réaction est effectuée selon la procédure générale décrite pour les hydrogénations utilisant le catalyseur de Crabtree (p.108). On utilise 20 mg (0.072 mmol) de l'alcène **18a** et 5.8 mg (0.007 mmol) du catalyseur de Crabtree. L'autoclave à hydrogénation est purgé 3-4 fois avec de l'hydrogène et 300 psi d'hydrogène sont introduits. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 17 heures. Le produit est filtré sur gel de silice (100% Et<sub>2</sub>O) pour donner un mélange diastéréomérique des alcools **23a** et **23b** (14 mg, 69%) sous forme d'un solide blanc. Le rapport est déterminé par l'intégration relative des multiplets à 3.66-3.60 ppm (majeur, **23a**) et 3.53-3.47 ppm (mineur, **23b**) du spectre RMN <sup>1</sup>H. Rapport 2.8 : 1.0. Les données des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de **23a** sont tirées des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du mélange des diastéréoisomères **23a** et **23b**.

CCM R<sub>f</sub>0.27 (100% AcOEt);

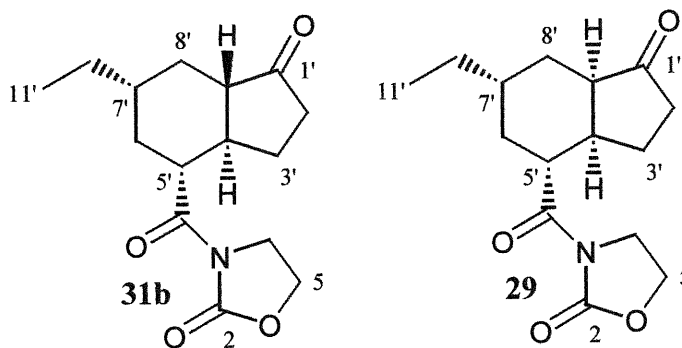
<sup>1</sup>H RMN de **23a** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.40 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, C<sub>5</sub>-H), 4.15 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H), 4.09-3.95 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H), 3.66-3.60 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 2.06 (dddd, *J* = 2.6, 6.2, 11.1, 14.2 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H), 2.00-1.84, 1.73-1.69, 1.65-1.21 et 1.12-0.98 (m, 12H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H, C<sub>9</sub>-H et C<sub>10</sub>-H);

<sup>13</sup>C RMN de **23a** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.40, 153.28, 76.69, 61.83, 44.33, 42.78, 42.74, 42.30, 35.71, 33.64, 33.62, 28.69, 27.72, 24.68, 12.57;

IR (film) ν 3480, 3019, 2929, 2871, 1771, 1694, 1480, 1451, 1386, 1362, 1263, 1217, 1102, 1042, 1021, 970 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour  $C_{15}H_{23}NO_4$  (M)<sup>+</sup> 281.16271, trouvé 281.16312;

**3-[(4'R, 5'R, 7'R, 9'S)-7'-Éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-one-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 31b) et 3-[(4'R, 5'R, 7'R, 9'R)-7'-éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-one-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 29)**



Le composé **31b** est préparé selon la procédure générale décrite pour les oxydations de Swern (p.97). Pour cette réaction, 52 mg (0.185 mmol) de l'alcool **23b**, 35  $\mu$ l (0.401 mmol) de chlorure d'oxalyle, 58  $\mu$ l (0.817 mmol) de diméthylsulfoxyde et 257  $\mu$ l (1.831 mmol) de triéthylamine sont utilisés. La réaction est agitée à  $-78$  °C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 30 minutes. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  60/40 AcOEt/Hex) pour donner un mélange des cétones **31b** et **29** (46 mg, 89%) sous forme d'une huile incolore. Le rapport des isomères est déterminé par intégration relative des doublets de triplet à 3.66 ppm (majeur, *trans* **31b**) et 3.48 ppm (mineur, *cis* **29**) du spectre RMN  $^1H$  dans le  $CDCl_3$ . Rapport 7.4 : 1.0. Les données des spectres RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  de la cétone **31b** sont tirées des spectres RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  du mélange des isomères **31b** et **29**.

CCM  $R_f$  0.59 (100% AcOEt);

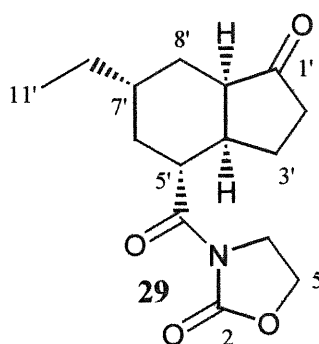
$^1H$  RMN de **31b** (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  3.68 (dt,  $J = 3.3, 11.0$  Hz, 1H,  $C_{5'-H}$ ), 3.11-2.99 (m, 4H,  $C_4-H$  et  $C_5-H$ ), 2.16-2.07 (m, 2H,  $C_{2'-H}$  et  $C_6-H$ ), 2.05-1.96 (m, 2H,  $C_{3'-H}$  et  $C_8-H$ ), 1.83-1.73 (m, 2H,  $C_4-H$  et  $C_8-H$ ), 1.31-1.20 (m, 2H,  $C_{7'-H}$  et  $C_9-H$ ), 1.18-1.07 (m, 3H,  $C_{3'-H}$  et  $C_{10'-H}$ ), 1.04-0.92 (m, 1H,  $C_{2'-H}$ ), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $C_{11'-H}$ ), 0.65 (dd,  $J = 11.6, 24.5$  Hz, 1H,  $C_6-H$ );

$^{13}\text{C}$  RMN de **31b** (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  215.00, 175.39, 154.11, 62.21, 54.67, 48.10, 45.09, 43.29, 40.05, 38.01, 37.98, 31.62, 30.51, 26.52, 12.51;

IR (film)  $\nu$  3541, 3461, 3373, 2922, 2858, 2281, 1790, 1770, 1733, 1695, 1683, 1522, 1480, 1456, 1393, 1361, 1271, 1213, 1102, 1043, 1016, 968, 908, 862, 847  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  ( $\text{M}$ ) $^+$  279.14706, trouvé 279.14804.

**3-[(4'R, 5'R, 7'R, 9'R)-7'-Éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-one-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 29)**



La réaction est effectuée selon la procédure générale décrite pour les hydrogénations utilisant le catalyseur de Crabtree (p.108). On utilise 12.0 mg (0.043 mmol) de l'alcène **19** et 3.5 mg (0.004 mmol) du catalyseur de Crabtree. L'autoclave à hydrogénation est purgé 3-4 fois avec de l'hydrogène et 300 psi d'hydrogène sont introduits. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  70/30 AcOEt/Hex) pour donner la cétone **29** (6.5 mg, 54%) sous forme d'un solide blanc.

CCM  $R_f$  0.17 (40% AcOEt/Hex);

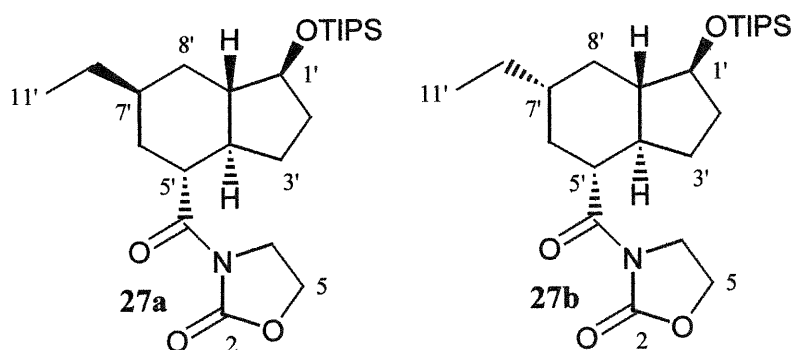
$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  3.69 (dt,  $J = 3.1, 11.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_{5'}\text{-H}$ ), 3.09-2.97 (m, 4H,  $\text{C}_4\text{-H}$  et  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.75-2.71 (m, 1H,  $\text{C}_{9'}\text{-H}$ ), 2.38 (td,  $J = 2.0, 13.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_{3'}\text{-H}$ ), 2.26 (td,  $J = 10.4, 18.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_{2'}\text{-H}$ ), 1.97-1.88 (m, 3H,  $\text{C}_{2'}\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$  et  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 1.55-1.48 (m, 2H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.29-1.22 (m, 1H,  $\text{C}_{7'}\text{-H}$ ), 1.12-1.04 (m, 2H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 0.98 (dd,  $J = 12.0, 12.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 0.83 (ddd,  $J = 6.2, 12.9, 19.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{3'}\text{-H}$ ), 0.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  176.27, 154.03, 62.03, 50.77, 43.49, 43.40, 39.19, 36.42, 36.29, 35.29, 30.81, 29.73, 26.00, 12.19;

IR (film)  $\nu$  3436, 2963, 2934, 2919, 2877, 2861, 1781, 1726, 1685, 1479, 1383, 1365, 1341, 1259, 1249, 1232, 1207, 1114, 1104, 1041, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  ( $M$ )<sup>+</sup> 279.14706, trouvé 279.14734.

**3-[(1'S, 4'R, 5'R, 7'S, 9'S)-7'-Éthyl-1'-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 27a)** et **3-[(1'S, 4'R, 5'R, 7'R, 9'S)-7'-éthyl-1'-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 27b)**



La réaction est effectuée selon la procédure générale décrite pour les hydrogénations utilisant le catalyseur de Crabtree (p.108). On utilise 88 mg (0.200 mmol) de l'alcène **17b** et 4.0 mg (0.005 mmol) du catalyseur de Crabtree. L'autoclave à hydrogénation est purgé 3-4 fois avec de l'hydrogène et 300 psi d'hydrogène sont introduits. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  100/0  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ) pour donner le mélange diastéréomérique de **27a** et **27b** (57 mg, 65%) sous forme d'une huile incolore. Le rapport est déterminé par l'intégration relative des multiplets à 3.68-3.61 ppm (majeur, **27a**) et 3.55-3.48 ppm (mineur, **27b**) du spectre RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz). Rapport 4.8 : 1.0.

CCM  $R_f$  0.38 (10% Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

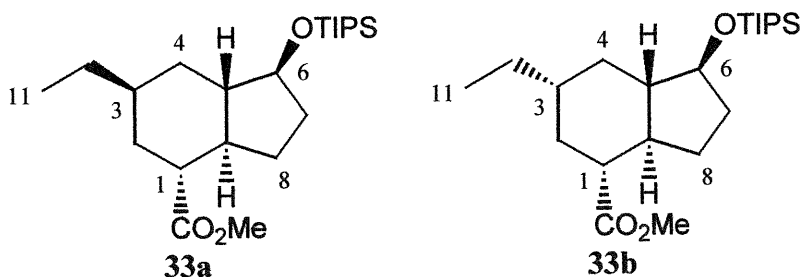
$^1\text{H}$  RMN de **27a** (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  4.39 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 4.04-3.95 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.86 (dt,  $J = 6.4, 8.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_{1'}\text{-H}$ ), 3.68-3.64 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.03-1.96 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$  et  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.89 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 1.82-1.79 (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.71 (dddd,  $J = 3.1, 6.6, 9.5, 12.2$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}, \text{C}_4\text{-H}, \text{C}_6\text{-H}, \text{C}_9\text{-H}$  et  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.29 (ddd,  $J = 7.3, 11.8, 23.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.18 (dt,  $J = 4.7, 12.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.09-1.03 (m, 21H,  $i\text{-PrSi}$ ), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  RMN de **27a** (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  176.41, 153.13, 77.85, 61.78, 46.40, 43.18, 42.83, 42.66, 35.82, 33.99, 32.88, 32.66, 26.63, 24.48, 18.04, 12.46, 12.28;

IR (film)  $\nu$  3419, 3021, 2943, 2867, 2891, 1780, 1694, 1480, 1463, 1385, 1361, 1326, 1283, 1254, 1218, 1129, 1096, 1044, 1014, 967, 919, 883, 862, 811, 759, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NO}_4\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  438.30396, trouvé 438.30550.

**(1R, 3S, 5S, 6S, 9R)-3-Éthyl-1-méthylloxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]nonan-6-ol (# 33a)** et **(1R, 3R, 5S, 6S, 9R)-3-éthyl-1-méthylloxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]nonan-6-ol (# 33b)**



La réaction est effectuée selon la procédure générale décrite pour la formation de méthyl esters (p.98). On utilise 210 mg (0.48 mmol) du mélange diastéréomérique de **27a** et **27b** (6.0 : 1.0) ainsi que 325  $\mu\text{l}$  (1.01 mmol) de bromure de méthylmagnésium. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  50/50  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ) pour donner un mélange des esters **33a** et **33b** (138 mg, 75%) sous forme d'une huile incolore. Le rapport du mélange n'a pu être déterminé précisément par analyse RMN  $^1\text{H}$ . Les données des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **33a** sont tirées des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du mélange des diastéréoisomères **33a** et **33b**.

CCM  $R_f$  0.68 (10% Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

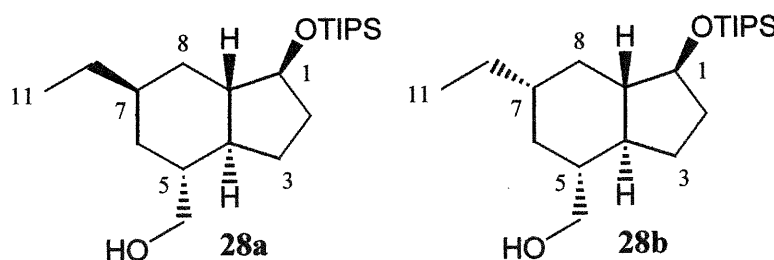
$^1\text{H}$  RMN de **33a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85-3.79 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.30-2.24 (m, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.01-1.91 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$  et  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.81-1.75 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$  et  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.74-1.67 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.59-1.45 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$  et  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.40-1.23 (m, 5H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ , et  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.14 (td,  $J = 4.5, 12.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.05-0.98 (m, 21H, *i*-PrSi), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  RMN de **33a** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.27, 77.84, 51.29, 46.64, 44.39, 43.94, 35.18, 33.34, 32.82, 32.32, 27.01, 24.62, 17.99, 12.37, 12.24;

IR (film)  $\nu$  3450, 2943, 2867, 2724, 1739, 1639, 1463, 1435, 1382, 1367, 1316, 1244, 1194, 1166, 1129, 1058, 1013, 998, 920  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ) 382.29032, trouvé 382.29072.

(1*S*, 4*S*, 5*R*, 7*R*, 9*S*)-7-Éthyl-5-hydroxyméthyl-1-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (# **28a**) et (1*S*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 9*S*)-7-éthyl-5-hydroxyméthyl-1-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (# **28b**)



La réaction est effectuée selon la procédure générale décrite pour la réduction des esters avec DIBAL-H (p.101). On utilise 25 mg (0.065 mmol) du mélange diastéréomérique des esters **33a** et **33b** (1.5 : 1.0), 522  $\mu\text{l}$  (0.522 mmol) de DIBAL-H en solution dans l'hexane et on agite à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 4 heures. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  80/20  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ) pour donner un mélange des alcools **28a** et **28b** (15 mg, 65%) sous forme d'une huile incolore. Le rapport est déterminé par intégration relative des doublets de doublet à 3.53 ppm (mineur, **28b**) et 3.51 ppm (majeur, **28a**) du spectre RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz). Rapport 1.5 : 1.0. Les données des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de **28a** et **28b** sont tirées du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du mélange de ces diastéréoisomères.

CCM  $R_f$  0.69 (50% AcOEt/Hex);

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 (dt,  $J = 6.5, 8.7$  Hz, 0.4H,  $\text{C}_1\text{-H}$  (**28b**)), 3.81 (dt,  $J = 6.5, 8.7$  Hz, 0.6H,  $\text{C}_1\text{-H}$  (**28a**)), 3.53 (AB de ABX,  $J_{AB} = 10.6$  Hz,  $J_{AX} = 4.3$  Hz,  $J_{BX} = 6.8$  Hz,  $\Delta\nu = 127.3$  Hz, 0.8H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  (**28b**)), 3.51 (AB de ABX,  $J_{AB} = 10.6$  Hz,  $J_{AX} = 4.3$  Hz,  $J_{BX} = 6.8$  Hz,  $\Delta\nu = 127.3$  Hz, 1.2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  (**28a**)), 2.12-2.07, 2.04-1.95, 1.88-1.84,



1.79-1.69, 1.55-1.47, 1.43-1.33, 1.32-1.24, 1.17-1.03 et 0.70-0.55 (m, 36H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H, C<sub>9</sub>-H, C<sub>10</sub>-H et *i*-PrSi (**28a** et **28b**)), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.2H, C<sub>11</sub>-H (B)), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.8H, C<sub>11</sub>-H (**28a**));

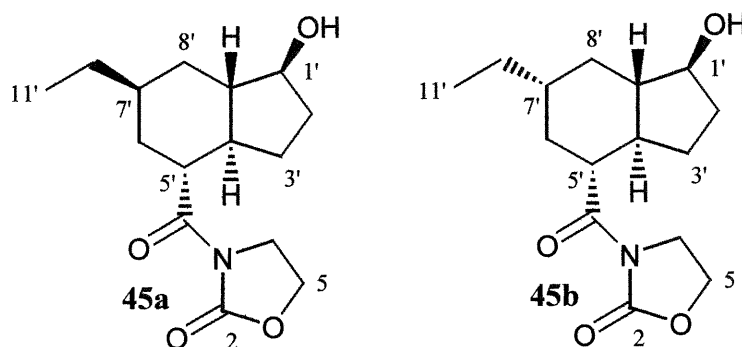
<sup>13</sup>C RMN de **28a** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 78.19, 67.04, 47.45, 44.28, 40.81, 35.56, 35.43, 33.27, 32.77, 26.96, 25.07, 18.03, 12.56, 12.29;

<sup>13</sup>C RMN de **28b** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 77.88, 66.75, 53.27, 45.34, 43.76, 39.08, 35.97, 33.63, 33.27, 29.87, 26.72, 18.07, 12.29, 11.66;

IR (film) ν 3340, 2942, 2866, 2724, 2230, 1781, 1727, 1463, 1382, 1366, 1253, 1112, 1056, 1014, 996, 918, 883, 855, 816, 761 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>Si (M)<sup>+</sup> 354.29541, trouvé 354.29689.

**3-[(1'S, 4'R, 5'R, 7'S, 9'S)-7'-Éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 45a)** et **3-[(1'S, 4'R, 5'R, 7'R, 9'S)-7'-éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-ol-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# 45b)**



La réaction est effectuée selon la procédure générale décrite pour la déprotection des alcools (p.95). On utilise 73 mg (0.167 mmol) du mélange diastéréomérique de **27a** et **27b** (1.6 : 1.0), 140 µl (3.360 mmol) de HF 48% et on agite à température ambiante 4 heures. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (100/0 → 70/30 AcOEt/Hex) pour donner un mélange des alcools **45a** et **45b** (43 mg, 92%) sous forme de solide blanc. Le rapport est déterminé par intégration relative des doublets de triplet à 3.64 ppm (majeur, **45a**) et 3.52 ppm (mineur, **45b**) du spectre RMN <sup>1</sup>H (400 MHz). Rapport 1.6 : 1.0. Les données des spectres RMN <sup>13</sup>C de **45a** et **45b** sont tirées du spectre RMN <sup>13</sup>C du mélange de ces diastéréoisomères.

CCM  $R_f$  0.47 (100% AcOEt);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.44-4.36 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$  (**45a** et **45b**)), 4.05-3.92 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$  (**45a** et **45b**)), 3.82-3.72 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$  (**45a** et **45b**)), 3.64 (dt,  $J = 3.2, 11.9$  Hz, 0.62H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$  (**45a**)), 3.52 (dt,  $J = 3.4, 11.5$  Hz, 0.38H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$  (**45b**)), 2.13-2.02, 2.00-1.88, 1.78-1.68 et 1.60-1.18 (m, 13.62H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$  et  $\text{C}_{10}\text{-H}$  (A et B)), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.86H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$  (A)), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.14H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$  (**45b**)), 0.69 (dd,  $J = 11.9, 23.4$  Hz, 0.38H,  $\text{C}_6\text{-H}$  (**45b**));

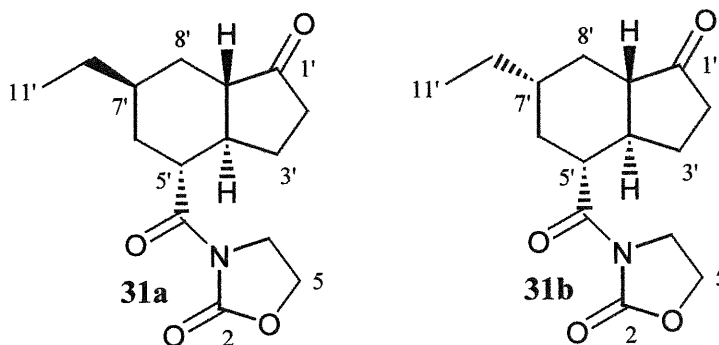
$^{13}\text{C}$  RMN de **45a** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.17, 153.15, 77.47, 61.80, 52.08, 46.36, 43.67, 42.62, 35.64, 33.60, 32.25, 31.99, 26.56, 24.48, 12.52;

$^{13}\text{C}$  RMN de **45b** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.77, 153.21, 77.10, 61.80, 52.08, 46.36, 42.62, 42.59, 38.84, 36.33, 34.38, 32.50, 29.35, 26.37, 11.41;

IR (film)  $\nu$  3481, 3018, 2961, 2929, 2873, 2474, 1779, 1694, 1520, 1480, 1460, 1451, 1387, 1362, 1327, 1254, 1218, 1153, 1120, 1104, 1079, 1043, 1014, 964, 909  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  ( $\text{M}$ ) $^+$  281.16271, trouvé 281.16285.

3-[(4'*R*, 5'*R*, 7'*S*, 9'*S*)-7'-Éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-one-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# **31a**) et 3-[(4'*R*, 5'*R*, 7'*R*, 9'*S*)-7'-éthyl-bicyclo[4.3.0]nonan-1'-one-5'-carbonyl]-2-oxazolidinone (# **31b**)



Le composé **31a** est préparé selon la procédure générale décrite pour les oxydations de Swern (p.97). Pour cette réaction, 42 mg (0.149 mmol) du mélange diastéréomérique des alcools **45a** et **45b** (1.6 : 1.0), 28  $\mu\text{l}$  (0.321 mmol) de chlorure d'oxalyle, 48  $\mu\text{l}$  (0.676 mmol) de diméthylsulfoxyde et 208  $\mu\text{l}$  (1.482 mmol) de triéthylamine sont utilisés. La réaction est agitée à  $-78$   $^{\circ}\text{C}$  pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant

1 heure. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 60/40 AcOEt/Hex) pour donner un mélange des cétones **31a** et **31b** (36mg, 86%) sous forme d'une huile incolore. Le rapport des diastéréoisomères est déterminé par intégration relative des multiplets à 3.83-3.76 ppm (majeur, **31a**) et 3.70-3.63 ppm (mineur, **31b**) du spectre RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du brut. Rapport 1.5 : 1.0. Les données du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la cétone **31a** sont tirées des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  du mélange des diastéréoisomères **31a** et **31b**.

CCM  $R_f$  0.59 (100% AcOEt);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  3.78 (dt,  $J = 3.2, 11.4$  Hz, 0.6H,  $\text{C}_5\text{-H}$  (**31a**)), 3.68 (dt,  $J = 3.1, 11.4$  Hz, 0.4H,  $\text{C}_5\text{-H}$  (**31b**)), 3.16-2.95 (m, 4H,  $\text{C}_4\text{-H}$  et  $\text{C}_5\text{-H}$  (**31a** et **31b**)), 0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.8H,  $\text{C}_{11\text{-H}}$  (**31a**)), 0.80 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.2H,  $\text{C}_{11\text{-H}}$  (**31b**)), 0.63 (dd,  $J = 11.7, 24.3$  Hz, 0.4H,  $\text{C}_6\text{-H}$  (**31b**)), 2.44-2.35, 2.15-1.71 et 1.62-0.70 (m, 12.6H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$  et  $\text{C}_{10\text{-H}}$  (**31a** et **31b**));

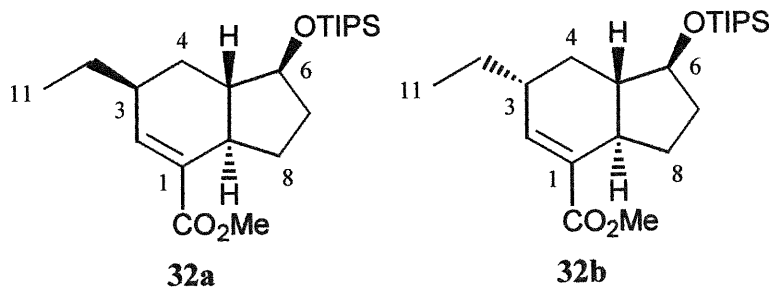
$^{13}\text{C}$  RMN de **31a** (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  216.07, 175.81, 154.00, 62.18, 49.62, 45.24, 44.33, 43.23, 37.68, 36.81, 35.13, 29.72, 26.62, 25.61, 13.63;

IR (film)  $\nu$  3458, 3019, 2961, 2928, 2876, 2442, 1778, 1738, 1694, 1520, 1479, 1460, 1387, 1362, 1344, 1270, 1251, 1219, 1173, 1003, 1041, 1014, 967  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  ( $\text{M}$ ) $^+$  279.14706, trouvé 279.14633.

**(3S, 5S, 6S, 9R)-3-Éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]**

**non-1-én-6-ol (# 32a)** et **(3R, 5S, 6S, 9R)-3-éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]**  
**non-1-én-6-ol (# 32b)**



Procédure générale pour la formation des esters  $\alpha$ - $\beta$ -insaturés

À une solution de LDA (6.0 ml, 3.60 mmol) à  $-78$  °C est ajoutée goutte à goutte une solution du mélange (5.0 : 1.0) d'esters **33a** et **33b** (138 mg, 0.36 mmol) dans du THF (1.0 ml). Le ballon réactionnel contenant la solution d'esters est rincé 2 fois avec 400  $\mu$ l de THF. Le mélange réactionnel est alors réchauffé à  $-20$  °C et agité à cette température pendant 4 heures. Du HMPA (628  $\mu$ l, 3.61 mmol) est ensuite ajouté rapidement et le tout agité pendant 5 minutes. Une solution de bromure de phénylsélénium (2.13 g, 9.03 mmol) dans du THF (1.8 ml) est ensuite canulée rapidement. La solution est alors réchauffée à température ambiante et agitée à cette température pendant 24 heures. La réaction est arrêtée par l'ajout de HCl 10% (5 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 5 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  sat. (5 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) et  $\text{NaCl}(\text{aq})$  sat. (5 ml). La solution obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  50/50  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ) pour donner un mélange de 4 produits.

Ce mélange de produits est dissout dans le dichlorométhane (7 ml) et refroidi à  $-20$  °C. À cette solution est ajoutée de la pyridine (98  $\mu$ l, 1.21 mmol) et du peroxyde d'hydrogène 30% (480  $\mu$ l, 4.22 mmol). Le mélange réactionnel est agité à  $-20$  °C pendant 3 heures. La réaction est arrêtée par l'ajout de  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  sat. (10 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 10 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec HCl 10% (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) et  $\text{NaCl}(\text{aq})$  sat. (10 ml). La solution obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le mélange de produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  50/50  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ) pour donner un mélange diastéréomérique de **32a** et **32b** (39 mg, 28%), ainsi que l'isomère **38** (39 mg, 28%). Le rapport de **32a** et **32b** est déterminé par intégration relative des triplets à 6.79 ppm (majeur, **32a**) et 6.71 ppm (mineur, **32b**) du spectre RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz). Rapport 3.7 : 1.0. Les données des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  pour le composé **32a** sont tirées des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du mélange des diastéréoisomères **32a** et **32b**.

CCM  $R_f$  0.62 (30% Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H}$  RMN de **32a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.79 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.94 (dt,  $J = 6.7, 8.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.33-2.29 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 2.23-2.10 (m, 2H,  $\text{C}_7\text{-H}$  et  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 2.09-2.01 (m, 1H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 1.97 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.64-1.31 (m, 6H,

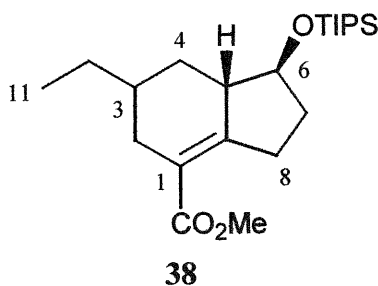
C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H et C<sub>10</sub>-H), 1.07-1.03 (m, 21H, *i*-PrSi), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H);

<sup>13</sup>C RMN de **32a** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.74, 144.25, 133.20, 76.16, 51.24, 47.88, 40.09, 38.67, 33.85, 28.86, 27.92, 27.08, 18.03, 12.38, 12.29;

IR (film) ν 3419, 2944, 2866, 2724, 1717, 1627, 1463, 1435, 1381, 1366, 1311, 1267, 1229, 1192, 1127, 1059, 1013, 996, 923, 882 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si (M)<sup>+</sup> 380.27467, trouvé 380.27628.

**(5*S*, 6*S*)-3-Éthyl-1-méthylloxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]non-9-én-6-ol (# 38)**



CCM R<sub>f</sub> 0.62 (30% Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

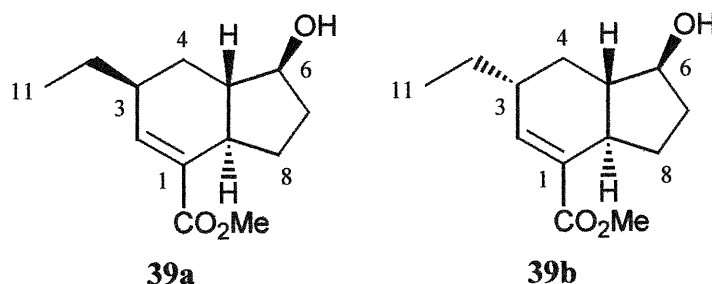
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (dt,  $J = 6.5, 9.6$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 2.83 (dd,  $J = 9.9, 19.3$  Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H), 2.68-2.58 (m, 1H, C<sub>8</sub>-H), 2.43-2.35 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 2.30-2.14 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 2.08 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 2.04-1.97 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H et C<sub>7</sub>-H), 1.82-1.79 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 1.61 (td,  $J = 10.4, 22.1$  Hz, 1H, C<sub>7</sub>-H), 1.32-1.21 (m, 3H, C<sub>4</sub>-H et C<sub>10</sub>-H), 1.08-0.98 (m, 21H, *i*-PrSi), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H);

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.21, 156.27, 120.81, 78.05, 50.94, 46.78, 33.30, 32.96, 30.63, 29.13, 26.17, 18.03, 12.32, 11.94;

IR (film) ν 3416, 2945, 2866, 2724, 1713, 1652, 1463, 1434, 1381, 1366, 1238, 1195, 1134, 1071, 1031, 1015, 996, 916, 883, 861, 832 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si (M)<sup>+</sup> 380.27467, trouvé 380.27569.

(3*S*, 5*S*, 6*S*, 9*R*)-3-Éthyl-1-méthylloxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]non-1-én-6-ol (# 39a) et  
(3*R*, 5*S*, 6*S*, 9*R*)-3-éthyl-1-méthylloxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]non-1-én-6-ol (# 39b)



L'alcool est préparé selon la procédure générale décrite pour la déprotection des alcools (p.95). Pour cette réaction, 39 mg (0.103 mmol) du mélange diastéréomérique des alcools protégés **32a** et **32b** (3.7 : 1.0) et 85  $\mu$ l (2.040 mmol) de HF 48% sont utilisés. La réaction est agitée à température ambiante pendant 2 heures 30 minutes. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/50/50  $\rightarrow$  5/95/0 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex) pour donner un mélange des alcools **39a** et **39b** (19 mg, 83%) sous forme d'une huile incolore. Le rapport est déterminé par intégration relative des triplets à 6.81 ppm (majeur, **39a**) et 6.71 ppm (mineur, **39b**) du spectre RMN <sup>1</sup>H (400 MHz). Rapport 3.7 : 1.0. Les données pour les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C pour le composé **39a** sont tirées des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du mélange des diastéréoisomères **39a** et **39b**.

CCM R<sub>f</sub> 0.35 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

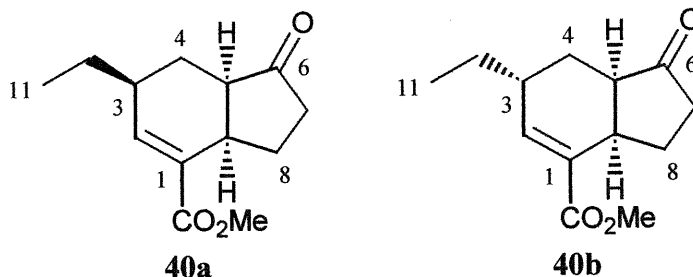
<sup>1</sup>H RMN de **39a** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.81 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.91-3.81 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 2.37-2.29 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.27-2.16 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H et C<sub>8</sub>-H), 2.15-2.04 (m, 1H, C<sub>9</sub>-H), 1.92 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.80 (s, 1H, OH), 1.60-1.34 (m, 6H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H et C<sub>10</sub>-H), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H);

<sup>13</sup>C RMN de **39a** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.61, 144.20, 132.93, 75.84, 51.29, 47.82, 40.60, 38.46, 33.10, 28.52, 28.11, 27.08, 12.48;

IR (film)  $\nu$  3418, 2959, 2875, 1715, 1695, 1651, 1626, 1462, 1436, 1379, 1311, 1271, 1231, 1193, 1164, 1117, 1100, 1044, 1008, 960, 916 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (NBA) calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 224.14125, trouvé 224.14106.

**(3*S*, 5*R*, 9*R*)-3-Éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]non-1-én-6-one (# 40a) et  
(3*R*, 5*R*, 9*R*)-3-éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]non-1-én-6-one (# 40b)**



Le composé **40a** est préparé selon la procédure générale décrite pour les oxydations de Swern (p.97). Pour cette réaction, 19 mg (0.085 mmol) du mélange diastéréomérique des alcools **39a** et **39b** (3.5 :1.0), 32  $\mu$ l (0.367 mmol) de chlorure d'oxalyle, 52  $\mu$ l (0.733 mmol) de diméthylsulfoxyde et 236  $\mu$ l (1.681 mmol) de triéthylamine sont utilisés. La réaction est agitée à  $-78$  °C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 1 heure. Le produit brut est ensuite dilué dans du THF (2 ml), 2 gouttes de HCl 3M sont ajoutées et cette solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La solution est ensuite séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée sous pression réduite. Les diastéréoisomères **40a** et **40b** sont séparés sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  5/95 AcOEt/Hex) pour donner la cétone **40a** (12 mg, 79%) sous forme d'une huile incolore.

CCM  $R_f$  0.34 (20% AcOEt/Hex);

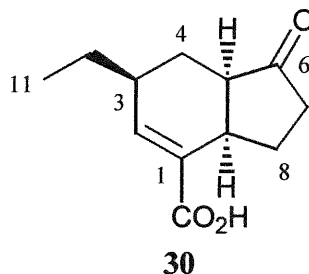
$^1\text{H}$  RMN de **40a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.08 (td,  $J = 7.1, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.56 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 2.44-2.25 (m, 3H,  $\text{C}_2\text{-H}$  et  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 2.21-2.16 (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.86 (td,  $J = 4.7, 13.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.59 (dt,  $J = 8.5, 12.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.51 (dq,  $J = 7.4, 7.4, 37.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.42 (dq,  $J = 7.4, 7.4, 37.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.07 (dt,  $J = 11.1, 13.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  RMN de **40a** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215.68, 167.27, 144.19, 131.29, 51.68, 46.66, 38.16, 37.67, 36.24, 28.16, 27.83, 25.81, 11.19;

IR (film)  $\nu$  3452, 3019, 2961, 1741, 1713, 1643, 1463, 1436, 1407, 1382, 1347, 1300, 1258, 1221, 1189, 1146, 1092, 1070, 1002, 9667, 914  $\text{cm}^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 222.12550, trouvé 222.12462;

$\alpha_D = -90$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Acide (-)-Coronafacique (# 30)**

Une solution de l'ester **40a** (7.3 mg, 0.033 mmol) dans du HCl 3M (1.8 ml) est chauffée à 115 °C pendant 3 heures 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 5 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (5 ml). La phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100 → 40/60 AcOEt/Hex) pour donner l'acide **30** (5.5 mg, 81%) sous forme d'un solide blanc cristallin.

CCM R<sub>f</sub> 0.56 (100% AcOEt);

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.08 (td, *J* = 6.9, 12.0 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 2.63-2.59 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.45-2.36 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H et C<sub>9</sub>-H), 2.34-2.29 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 2.27-2.18 (m, 1H, C<sub>7</sub>-H), 1.89 (td, *J* = 4.9, 13.0 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H), 1.60 (ddd, *J* = 8.3, 12.0, 24.3 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 1.54 (dq, *J* = 7.4, 7.4, 36.4 Hz, 1H, C<sub>10</sub>-H), 1.44 (dq, *J* = 7.4, 7.4, 36.4 Hz, 1H, C<sub>10</sub>-H), 1.10 (dt, *J* = 11.1, 13.3 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H);

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 215.84, 171.68, 146.86, 130.77, 46.57, 38.14, 37.86, 36.00, 28.07, 27.69, 25.67, 11.17;

IR (film) ν 3435, 2963, 2633, 2531, 1727, 1683, 1637, 1465, 1424, 1407, 1383, 1347, 1269, 1218, 1190, 1147, 1112, 1068, 918 cm<sup>-1</sup>;

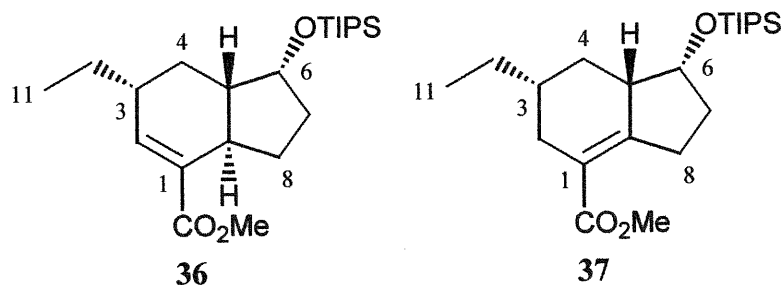
SMHR (NBA) calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 208.10995, trouvé 208.10952;

α<sub>D</sub> = -82 (c 1.00, MeOH).

Les données physiques (RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, IR) sont identiques à ceux rapportées dans la littérature.<sup>13f</sup>



**(3*R*, 5*S*, 6*R*, 9*R*)-3-Éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]non-1-én-6-ol (# 36) et (3*R*, 5*S*, 6*R*)-3-éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-6-(triisopropyl-silyl)-bicyclo[4.3.0]non-9-én-6-ol (# 37)**



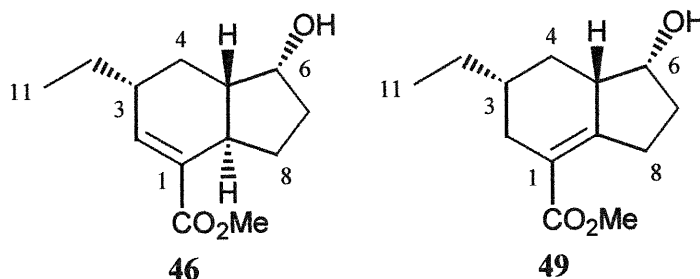
Cet ester est préparé selon la procédure générale décrite pour la formation des l'esters  $\alpha$ - $\beta$ -insaturés (p.119). On utilise 161 mg (0.42 mmol) de l'ester **34**, 7.0 ml (4.20 mmol) d'une solution de LDA, 732  $\mu$ l (4.20 mmol) de HMPA et 2.48 g (10.51 mmol) de bromure de phényl sélénium. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  50/50  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner un mélange de 2 diastéréoisomères.

Ce mélange est ensuite soumis aux conditions d'élimination décrites dans la procédure générale pour la formation d'esters  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé (p.119). On utilise 82  $\mu$ l (1.01 mmol) de pyridine et 420  $\mu$ l (3.70 mmol) de peroxyde d'hydrogène 30%. La solution est agitée à 0 °C pendant 1 heure. Le mélange de produits est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  40/60  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hex) pour donner un mélange des isomères **36** et **37** (85 mg, 53%). Le rapport est déterminé par intégration relative des multiplets à 4.33-4.30 ppm (majeur, **36**) et 4.40-4.37 ppm (mineur, **37**) du spectre RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz). Rapport 4.9 : 1.0.

CCM  $R_f$  0.54 (20% Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H}$  RMN de **36** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.71 (t,  $J = 2.3$  Hz, C<sub>2</sub>-H), 4.33-4.30 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H); 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 2.64-2.57 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.06 (dddd,  $J = 2.5, 5.7, 10.8, 14.0$  Hz, 1H, C<sub>7</sub>-H), 1.69 (td,  $J = 8.4, 14.5$  Hz, 1H, C<sub>7</sub>-H), 1.56-1.37 (m, 2H, C<sub>10</sub>-H), 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H), 2.37-2.28, 1.94-1.90, 1.35-1.29 et 1.17-1.01 (m, 27H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>8</sub>-H, C<sub>9</sub>-H et *i*-PrSi)

**(3*R*, 5*S*, 6*R*, 9*R*)-3-Éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]non-1-én-6-ol (# 46) et  
(3*R*, 5*S*, 6*R*)-3-éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]non-9-én-6-ol (# 49)**

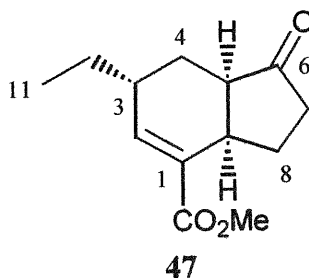


L'alcool est préparé selon la procédure générale décrite pour la déprotection des alcools (p.95). Pour cette réaction, 85 mg (0.223 mmol) du mélange des alcools protégés **36** et **37** (6.0 : 1.0) et 186  $\mu$ l (4.464 mmol) de HF 48% sont utilisés. La réaction est agitée à température ambiante pendant 2 heures. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (0/50/50  $\rightarrow$  5/95/0 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex) pour donner un mélange des alcools **46** et **49** (40 mg, 80%) sous forme d'une huile incolore. Le rapport est déterminé par intégration relative des multiplets à 4.22-4.20 ppm (majeur, **46**) et 4.27-4.25 ppm (mineur, **49**) du spectre RMN <sup>1</sup>H (400 MHz). Rapport 4.8 : 1.0. Les données pour le spectre RMN <sup>1</sup>H pour le composé **46** sont tirées du spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange des isomères **46** et **49**.

CCM  $R_f$  0.24 (20% AcOEt/Hex);

<sup>1</sup>H RMN de **46** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.71 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 4.22-4.20 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 2.56-2.47 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.16 (dddd,  $J$  = 2.4, 6.3, 10.7, 17.1 Hz, 1H, C<sub>7</sub>-H), 0.95 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H), 2.40-2.29, 1.98-1.93, 1.66-1.32 et 1.25-1.07 (m, 10H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H, C<sub>9</sub>-H et C<sub>10</sub>-H);

**(3*R*, 5*R*, 9*R*)-3-Éthyl-1-méthoxyoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]non-1-én-6-one (# 47)**



Le composé **47** est préparé selon la procédure générale décrite pour les oxydations de Swern (p.97). Pour cette réaction, 40 mg (0.179 mmol) du mélange des alcools **46** et **49**, 35  $\mu$ l (0.401 mmol) de chlorure d'oxalyle, 56  $\mu$ l (0.789 mmol) de diméthylsulfoxyde et 250  $\mu$ l (1.781 mmol) de triéthylamine sont utilisés. La réaction est agitée à  $-78$  °C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 1 heure. Le produit brut est ensuite dilué dans du THF (4 ml), 3 gouttes de HCl 3M sont ajoutés et cette solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La solution est ensuite séchée sur  $MgSO_4$  et évaporée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  80/20  $CH_2Cl_2/Hex$ ) pour donner la cétone **47** (30 mg, 75%) sous forme d'une huile incolore.

CCM  $R_f$  0.61 (50% AcOEt/Hex);

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.98 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.28-3.25 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 2.51-2.46 (m, 1H, C<sub>9</sub>-H), 2.31-2.09 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H et C<sub>3</sub>-H), 2.08-1.88 (m, 3H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H et C<sub>10</sub>-H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C<sub>11</sub>-H);

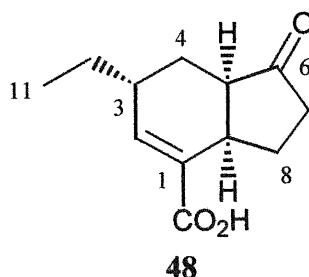
$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  214.91, 167.40, 145.28, 130.99, 51.66, 45.84, 36.75, 35.91, 34.65, 27.63, 26.96, 25.44, 11.42;

IR (film)  $\nu$  3437, 3021, 2961, 2877, 2107, 1740, 1714, 1641, 1462, 1436, 1406, 1381, 1256, 1193, 1144, 1119, 1086, 1064  $cm^{-1}$ ;

SMHR (NBA) calculé pour  $C_{13}H_{18}O_3$  (M)<sup>+</sup> 222.12559, trouvé 222.12580;

$\alpha_D = -92$  (c 0.5,  $CHCl_3$ ).

**(3R, 5R, 9R)-3-Éthyl-1-hydroxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]non-1-én-6-one (# 48)**



Une solution de l'ester **47** (10 mg, 0.0452 mmol) dans du HCl 3M (2.5 ml) est chauffée à 115 °C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à

température ambiante et extrait avec de l'éther (3 x 5 ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau (5 ml). La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur gel de silice (0/100  $\rightarrow$  60/40 AcOEt/Hex) pour donner l'acide **48** (4 mg, 43%) sous forme d'un solide blanc.

**CCM**  $R_f$  0.59 (100% AcOEt);

**$^1\text{H}$  RMN** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.28-3.26 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.51 (dd,  $J = 7.1, 12.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 2.34-2.24 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$  et  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 2.20-2.13 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.11-2.06 (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 2.05-1.99 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$  et  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.49-1.34 (m, 3H,  $\text{C}_8\text{-H}$  et  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215.07, 171.46, 147.96, 130.35, 45.75, 36.76, 35.68, 34.89, 27.51, 26.89, 25.30, 11.41;

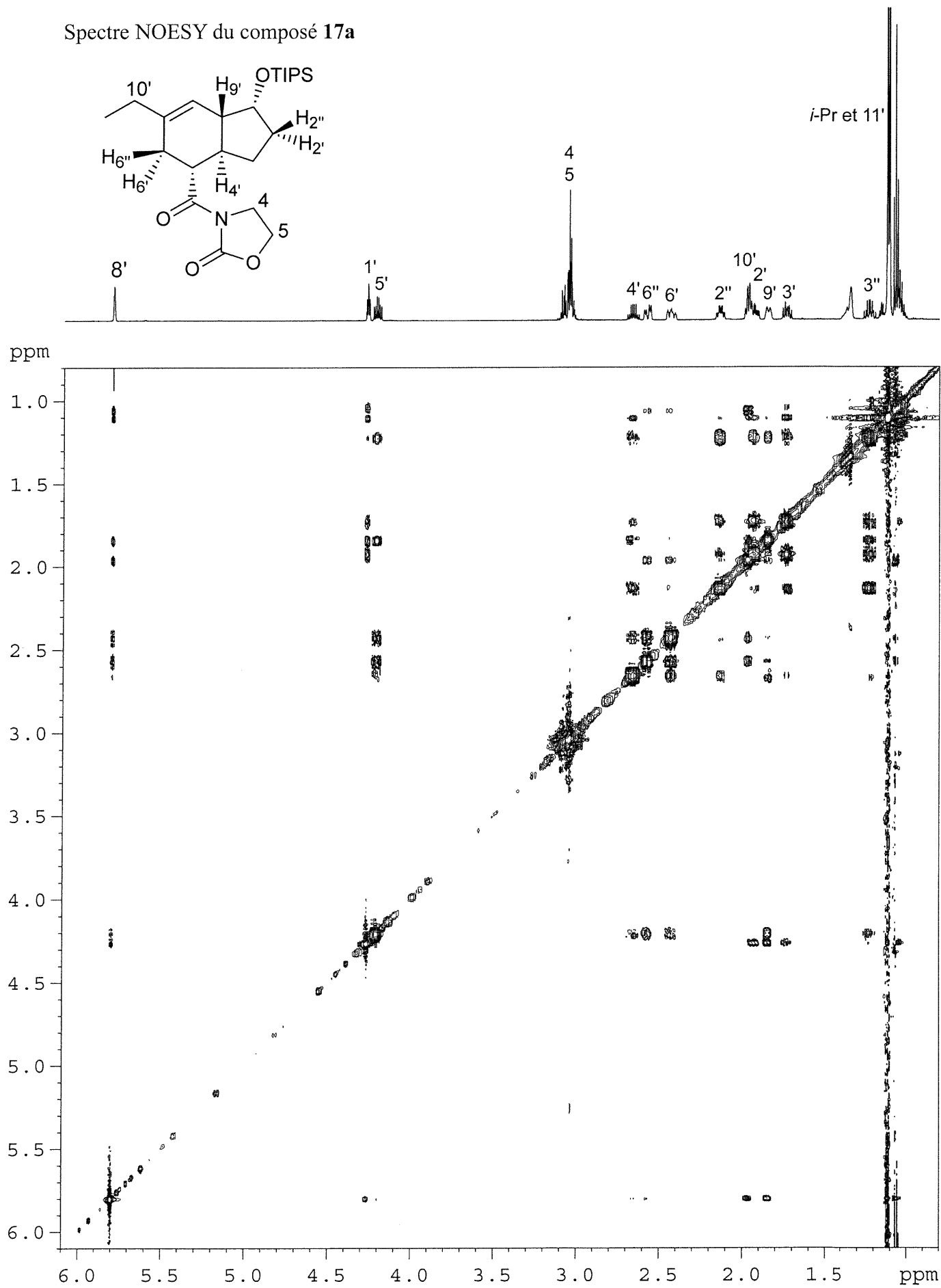
**IR** (film)  $\nu$  3432, 3020, 2964, 2929, 2877, 2634, 1736, 1686, 1637, 1462, 1421, 1406, 1383, 1275, 1217, 1146, 1054, 929, 891, 756  $\text{cm}^{-1}$ ;

**SMHR** (NBA) calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 208.10995, trouvé 208.10999;

$\alpha_D = -120$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

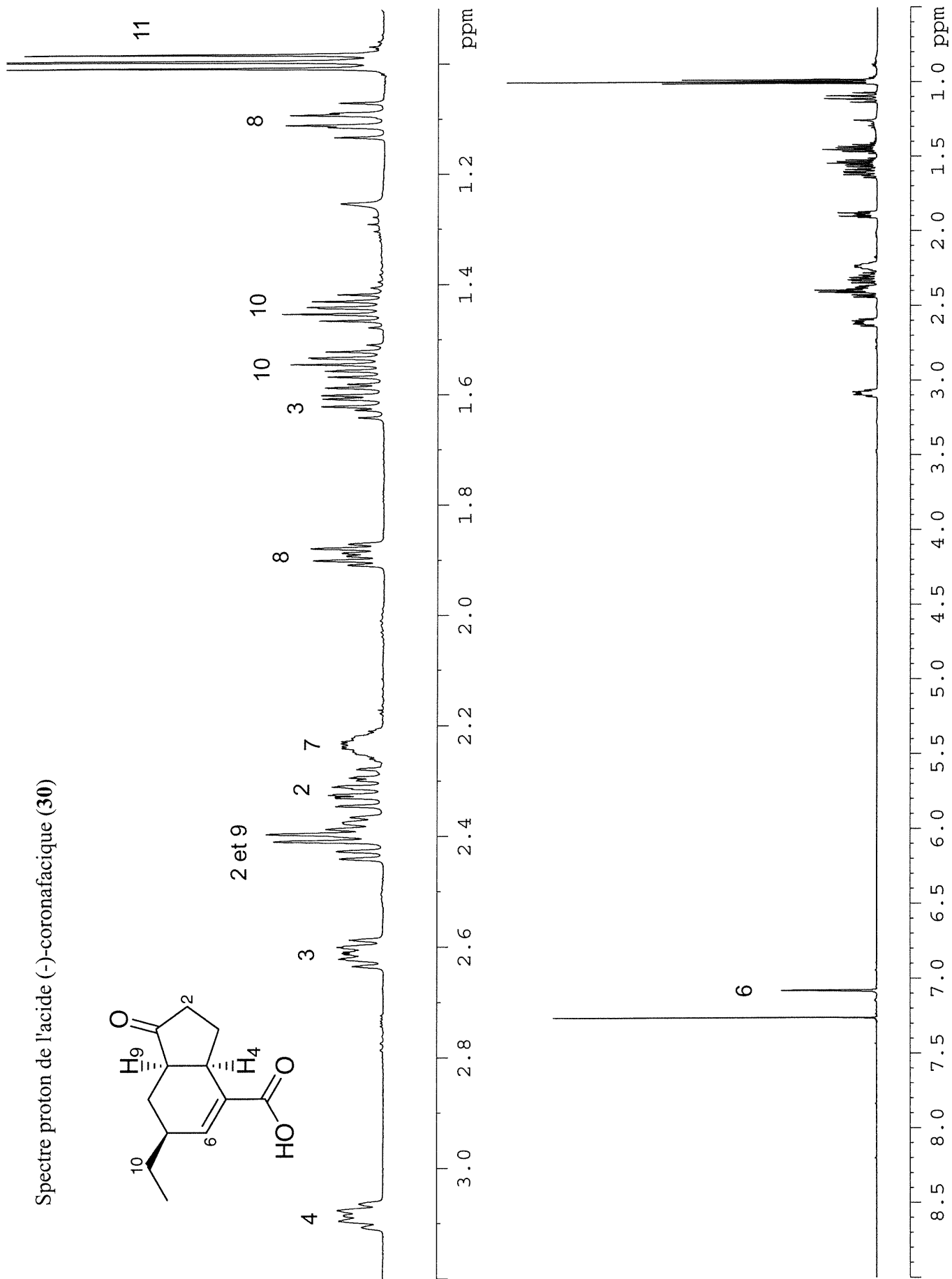
**Annexe 1**

Spectre NOESY du composé 17a



**Annexe 2**

Spectre proton de l'acide (-)-coronafacique (30)





**Annexe 3**

## Spectres RMN des composés

Composé	Procédure	RMN <sup>1</sup> H	DEPT	RMN <sup>13</sup> C
		COSY	HMQC	NOESY
<b>1</b>	mmp1-74	mmp1-75-10	mmp1-75-11	mmp1-75-12
<b>2</b>	mmp1-79	mmp4-5-10	mmp4-5-11	mmp4-5-12
<b>3</b>	mmp1-82	mmp1-54-1	mmp1-54-2	mmp1-54-3
<b>5</b>	mmp1-68	mmp1-68-10	mmp1-68-11	mmp1-68-12
<b>6</b>	mmp1-55	mmp1-83-31	mmp1-83-32	mmp1-83-33
<b>7</b>	mmp-134	mmp1-134-20	mmp1-134-21	mmp1-134-22
<b>8</b>	mmp1-178	mmp1-165-24	mmp1-165-22	mmp1-165-23
<b>9</b>	mmp1-155	mmp3-36-200	mmp1-155-31	mmp1-155-32
<b>10</b>	mmp2-56	mmp1-161-13	mmp1-161-11	mmp1-161-12
<b>11</b>	mmp2-77	mmp2-77-12	mmp2-77-11	mmp2-77-13
<b>12</b>	mmp3-16	mmp2-78-11	mmp2-78-12	mmp2-78-13
<b>13</b>	mmp2-120	mmp2-120-100	mmp2-120-202	mmp2-120-203
<b>14</b>	mmp3-33	mmp2-127-110	mmp2-127-22	mmp2-127-23
<b>17a</b>	mmp4-12	mmp3-42-103	mmp3-122-111	mmp3-1221-110
		mmp3-42-104	mmp3-42-106	mmp3-42-105
<b>17b</b>	mmp4-12	mmp3-122-301	mmp3-122-202	mmp3-122-201
		mmp2-73-202	mmp2-59-204	mmp3-122-203
<b>18a</b>	mmp2-139	mmp2-139-10	mmp2-139-11	mmp3-139-12
		mmp2-139-13	mmp2-139-14	
<b>18b</b>	mmp2-140	mmp2-140-11	mmp2-140-12	mmp2-140-12
		mmp2-134-12	mmp2-134-14	
<b>19</b>	mmp3-67	mmp3-67-11	mmp2-98-27	mmp2-98-28
		mmp3-67-12	mmp3-67-14	mmp3-67-13

<b>20a</b>	A : mmp2-176	mmp3-159-10	mmp3-159-11	mmp3-15-12
		mmp3-159-13	mmp3-159-14	
	B : mmp3-27			
	C : mmp3-159			
<b>20b</b>	A : mmp2-177	mmp3-170-10	mmp3-170-13	mmp3-170-11
		mmp3-170-12	mmp3-170-14	
	B : mmp3-170			
<b>21a</b>	mmp3-125	mmp3-56-10	mmp3-56-12	mmp3-56-11
		mmp3-153-13	mmp3-153-14	
<b>21b</b>	mmp3-126	mmp3-144-10	mmp3-126-11	mmp3-126-12
		mmp3-144-12	mmp3-144-14	
<b>22</b>	mmp2-185	mmp3-165-10	mmp2-185-11	mmp3-165-11
		mmp3-165-12	mmp3-165-13	
<b>23a</b>	mmp2-163	mmp2-163-100	mmp3-163-101	mmp3-163-102
<b>23b</b>	mmp4-23	mmp4-23-10	mmp4-23-11	mmp4-23-12
		mmp4-23-13	mmp4-23-14	
<b>24a</b>	mmp2-189	mmp2-189-11	mmp2-189-101	mmp2-189-102
<b>24b</b>	mmp3-25	mmp3-25-13	mmp3-25-301	mmp3-25-302
		mmp3-25-12	mmp3-25-14	mmp3-25-15
<b>25b</b>	mmp3-160	mmp3-123-1	mmp3-123-11	mmp3-123-12
		mmp3-143-12	mmp3-143-13	
<b>26b</b>	A : mmp3-8	mmp3-8-11	mmp3-8-12	mmp3-8-13
		mmp3-8-18	mmp3-8-14	mmp3-8-15
	B : mmp4-26			
<b>27a</b>	mmp4-49	mmp4-h2-2004	mmp4-h2-2002	mmp4-h2-2003
		mmp4-h2-2005	mmp4-h2-2007	
<b>28a</b>	mmp4-21	mmp4-21-13	mmp4-21-11	mmp4-21-12
<b>29</b>	mmp3-70	mmp3-70-14	mmp3-70-12	mmp3-70-13
		mmp3-70-15	mmp3-70-17	mmp3-70-16
<b>30</b>	mmp4-67	mmp4-67-100	mmp4-67-11	mmp4-67-12
		mmp4-67-101	mmp4-67-102	

<b>31a</b>	mmp4-45	mmp4-45-100	mmp4-45-101	mmp4-45-102
<b>31b</b>	mmp4-32	mmp4-32-10	mmp4-32-12	mmp4-32-13
		mmp4-32-14	mmp4-32-15	
<b>32a</b>	mmp4-60	mmp4-60-21	mmp4-60-27	mmp4-60-25
		mmp4-60-24	mmp4-60-26	
<b>33a</b>	mmp4-52	mmp4-52-10	mmp4-52-11	mmp4-52-12
		mmp4-52-14	mmp4-52-13	
<b>34</b>	mmp3-148	mmp3-125-10	mmp3-125-11	mmp3-125-12
		mmp3-148-12	mmp-148-14	
<b>36</b>	mmp3-171	mmp3-171-30		
<b>38</b>	mmp4-60	mmp4-60-10	mmp4-58-13	mmp4-58-14
		mmp4-58-18	mmp4-58-19	
<b>39a</b>	mmp4-61	mmp4-61-10	mmp4-61-15	mmp4-61-16
		mmp4-61-19	mmp4-61-18	
<b>40a</b>	mmp4-63	mmp4-63-20	mmp4-63-22	mmp4-63-23
		mmp4-63-32	mmp4-63-33	
<b>41</b>	mmp1-130	mmp1-147-10	mmp1-147-1	mmp1-147-2
<b>42</b>	mmp1-177	mmp4-47-1	mmp4-47-2	mmp4-47-3
<b>43</b>	mmp2-80	mmp2-80-110	mmp2-80-21	mmp2-80-22
<b>44</b>	mmp3-32	mmp2-84-10	mmp2-84-11	mmp2-84-12
<b>45a</b>	mmp4-36	mmp4-36-10	mmp4-36-11	mmp4-36-12
<b>46</b>	mmp3-174	mmp3-174-10		
<b>47</b>	mmp34-2	mmp4-2-213	mmp4-2-211	mmp4-2-212
		mmp4-2-214	mmp4-2-215	
<b>48</b>	mmp4-4	mmp4-4-103	mmp4-4-101	mmp4-4-102
		mmp4-4-104	mmp4-4-105	