

2m11.2783,5

Université de Montréal

La synthèse d'un intermédiaire clé de l'Anhydrolycodoline

Par

Sylvain Harper

Département de chimie
Faculté des arts et sciences

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

Août 1999

© Sylvain Harper, 1999



22876445

Q1

3

U54

2000

V.021

Université de Montréal

Université de Montréal

1998

1998

1998

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en sciences de la vie
en chimie

1998

1998



IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

La synthèse d'un intermédiaire clé de l'Anhydrolycodoline

Présenté par:

Sylvain Harper
a été évalué par le jury composé
des personnes suivantes:

Professeur Hermann Dugas, président du jury

Professeur Jeffrey Keillor, membre du jury

Professeur Denis Gravel, directeur de recherche

Mémoire accepté le 99-12-16

Sommaire

Cet ouvrage décrit les approches effectuées vers la synthèse totale de l'anhydrolycodoline. La synthèse d'un intermédiaire avancé est basée sur deux réactions clés.

La première est la construction en une seule étape d'un squelette bicyclo[3.3.1]nonane fonctionnalisé par une réaction de bicycloannellation catalysée par le palladium (0). Cette réaction est donc très avantageuse puisque les méthodes déjà connues requièrent au moins trois étapes. Avec un dérivé bicyclo[3.3.1]nonane suffisamment fonctionnalisé, la construction des anneaux A, B et D est envisageable.

La seconde réaction clé est le transfert d'hydrure intramoléculaire qui permet de contrôler la stéréochimie *exo* du méthyle à la position C-7 et ainsi générer la fonction cétone à la position C-3. La position du groupement hydroxyle précurseur en position C-3 doit cependant accommoder les conditions du transfert d'hydrure intramoléculaire. En effet, en position équatoriale, le groupement hydroxyle peut participer et assister la formation du produit voulu. Cependant, un groupement hydroxyle axial forme l'oxyde cyclique correspondant.

Ce mémoire comporte donc la description des efforts déployés pour préparer divers précurseurs de l'anhydrolycodoline ainsi qu'une description des problèmes relatifs à la stéréochimie de la position C-3. Enfin, une discussion des états de transition de la

Table des matières

	Page
Sommaire	I
Table des matières	III
Liste des tableaux	VII
Liste des schémas	VIII
Liste des figures	X
Liste des abréviations	XI
INTRODUCTION	1
1. Les alcaloïdes du Lycopodium	1
1.1 Les alcaloïdes du groupe C ₁₆ N	1
1.2 Les alcaloïdes du groupe C ₁₆ N ₂	3
1.3 Propriétés pharmacologiques	4
1.4 Alcaloïdes du Lycopodium contenant une unité Bicyclo[3.3.1]nonane	7
2. Les bicyclo[3.3.1]nonanes	8
2.1 Conformation et influence de substituant 3- <i>endo</i> et 3,7- <i>endo</i>	10
2.2 Influence des substituants en position 1 et 9	13

	IV
2.3 Réactivité des positions C-3 et C-7.	15
2.4 Synthèse de systèmes bicyclo[3.3.1]nonanes	19
2.4.1 Cyclisations de dérivés du cyclohexane	22
2.4.2 Réactifs de pontage	24
3. Approches utilisées dans la littérature au cours de la synthèse de certains alcaloïdes	30
3.1 Synthèse de la lycopodine 2 , de l'huperzine A 14 et de l'anhydrolycodoline 1	30
CHAPITRE PREMIER	36
1.1. Choix de l'anhydrolycodoline 1 comme objectif de synthèse	36
1.2 Synthèse de l'anhydrolycodoline 1 par Horii et al.	36
1.3 Approche vers la synthèse totale de l'anhydrolycodoline 1 par Jean-Marc Lapierre	41
1.4 Tentative de fonctionnalisation de la cétone en C-9	46
1.5 Conclusion	47
CHAPITRE DEUXIÈME	48
2.1 Approche vers la synthèse de l'anhydrolycodoline 1	48
2.2 Nouvelle approche vers la synthèse totale de l'anhydrolycodoline 1	48
2.3 Préparation de l'énone 122	52

2.4 Addition conjuguée de type Michael du 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane sur l'énone 122.	55
2.5 Réaction de bicycloannellation	57
2.6. Préparation du dérivé carbamate 137	59
2.7 Déprotection de la fonction dioxolane 135	61
2.8 Conclusion	64
CHAPITRE TROISIÈME	66
3.1 Réactivité en conditions acides douces des 3-méthoxy-7-méthylènes bicyclo[3.3.1]nonanes.	66
3.2 Comparaison avec les résultats de Grob et collaborateurs	69
3.3 États de transition impliqués dans la réaction de bicycloannellation catalysée par le palladium (0)	76
3.4 Conclusion	81
CHAPITRE QUATRIÈME	82
4.1 Seconde approche vers la synthèse de l'anhydrolycodoline 1	82
4.2 Analyse Rétrosynthétique	82
4.3 Synthèse d'un nouvel intermédiaire de l'anhydrolycodoline 1	84
4.4 Alkylation du carbamate 153	86
4.5 Conclusion	89

Partie expérimentale	90
Notes générales	91
Remerciements	119
Références	120

Liste des tableaux

	Pages
Tableau 1 : Alcaloïdes de Lycopodium possédant un atome d'azote	2
Tableau 2 : Alcaloïdes de Lycopodium possédant deux atomes d'azote	3
Tableau 3 : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	6
Tableau 4 : Tentative de déprotection du dioxolane 135	63
Tableau 5 : Déplacements chimiques caractéristiques des bicycles 141 et 142	71
Tableau 6 : Déplacements chimiques caractéristiques du bicyclic 138 .	73
Tableau 7 : Comparaison des déplacements chimiques des oxo-adamantanes 143 et 139 .	74
Tableau 8 : Conditions d'alkylation.	88

Liste des schémas

	Pages
Schéma 1 : Cyclisation en conditions douces de Grob et collaborateurs.	16
Schéma 2 : Transfert d'hydrure-1,5 observé par Valenta et collaborateurs.	17
Schéma 3 : Transfert d'hydrure-1,5 observé par Ayer.	18
Schéma 4 : Ester de Meerwein.	20
Schéma 5 : Préparation de l'unité bicyclo[3.3.1.]nonane.	24
Schéma 6 : Méthode de bicycloannellation avec l'énamine 68 de Hickmott et collaborateurs.	26
Schéma 7 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Stork et collaborateurs.	31
Schéma 8 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Ayer et collaborateurs.	32
Schéma 9 : Synthèse de la Lycopodine 2 et de l'anhydrolycodoline 1 par Horii et collaborateurs.	33
Schéma 10 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Heathcock et collaborateurs.	33
Schéma 11 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Wenkert et collaborateurs.	34
Schéma 12 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Kraus et collaborateurs.	34
Schéma 13 : Synthèse de l'Huperzine A 14 par Kozikowski et collaborateurs.	35
Schéma 14 : Contraintes stéréoélectroniques.	37
Schéma 15 : Préparation de l'unité bicyclo[3.3.1.]nonane.	38
Schéma 16 : Préparation de l'intermédiaire tricyclique 101 .	39
Schéma 17 : Préparation de l'amide 90 .	40

Schéma 18 : Cyclisation finale.	41
Schéma 19 : Réactivité du réactif de type NPP 106 .	42
Schéma 20 : Préparation du réactif de NPP modifié 109 .	43
Schéma 21 : Analyse rétrosynthétique.	49
Schéma 22 : Transfert d'hydrure-1,5 observé par Ayer et collaborateurs.	50
Schéma 23 : Préparation du β -Cétoester 126 .	53
Schéma 24 : Préparation de l'énone 122 .	54
Schéma 25 : Réaction de Cuprate de Carignan.	57
Schéma 26 : Préparation du dérivé bicyclo[3.3.1]nonane 135 .	58
Schéma 27 : Préparation du dérivé carbamate 137 .	60
Schéma 28 : Réactivité des isomères bicycliques 138a et 138b en milieu acide doux.	68
Schéma 29 : Réactivité des isomères bicycliques de Grob et collaborateurs.	69
Schéma 30 : Interconversion rapide des stéréoisomères 126 .	76
Schéma 31 : Intermédiaires impliqués dans la réaction de bicycloannellation.	77
Schéma 32 : Rétrosynthèse.	83
Schéma 33 : Préparation d'un intermédiaire clé de l'Anhydrolycodoline 1 .	85
Schéma 34 : Tentative d'alkylation directe du carbamate 153 .	86

Liste des figures

	Pages
Figure 1 : Acétylcholine.	5
Figure 2 : Ester de Meerwein.	8
Figure 3 : Conformations postulées des bicyclo[3.3.1]nonanes.	9
Figure 4 : Terminologie des bicyclo[3.3.1]nonanes.	9
Figure 5 : Effet de substitution aux positions 3- <i>endo</i> et 3,7- <i>endo</i> .	11
Figure 6 : Effet de substitution à la position C-9.	11
Figure 7 : Effet d'un substituant 3- <i>endo</i> .	12
Figure 8 : Effet de substituants volumineux en position 3- <i>endo</i> et 7- <i>endo</i> .	13
Figure 9 : Conformation enveloppe.	13
Figure 10 : Influence des substituants en position C-9 sur la réactivité.	14
Figure 11 : Équilibre conformationnel.	15
Figure 12 : Transfert d'hydrure de façon intramoléculaire.	16
Figure 13 : Transfert d'hydrure-1,5 observé par Parker et collaborateurs.	19
Figure 14 : Réactifs propéniques.	26
Figure 15 : Anhydrolycodoline 1.	48
Figure 16 : Isomères bicycliques de Grob et collaborateurs.	69
Figure 17 : Effet du groupement hydroxyle sur l'orbitale π .	70
Figure 18 : Intermédiaire postulé.	78
Figure 19 : Intermédiaires impliqués dans la réaction de bicycloannellation.	81

Liste des abréviations

AcOH	acide acétique
BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamide
CI	"chemical ionisation"
CCM	chromatographie sur couche mince
δ	déplacement chimique
d	doublet
dd	doublet de doublet
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
Dibal-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPA	azidure de diphénylphosphoryle
DPPE	bis(diphénylphosphino)éthane
EI	"electron impact"
éq	équivalent
FAB	"fast atom bombardment"
HMPA	hexaméthylphosphoramide
IR	infrarouge
J	constante de couplage
LAH	hydrure de lithialuminium
m	multiplet
M	molaire
Me	méthyle
mmol	millimole
MVP	Meerwein-Ponndorf-Verley

N	normale
NPP	2-nitro-3-triméthylacétyloxypropène
n-Bu	butyle normale
PhH	benzène
Piv	pivaloyl
PTSA	acide p-toluènesulfonique
PPTS	p-toluènesulfonate de pyridinium
q	quadruplet
R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
sé	singulet élargi
sept	septuplet
SMHR	spectre de masse haute résolution
t	triplet
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TEA	triéthylamine
THF	tétrahydrofurane
TMG	1,1,3,3-tetraméthylguanidine
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
T.P.	température de la pièce

INTRODUCTION

1. Les alcaloïdes du *Lycopodium*.

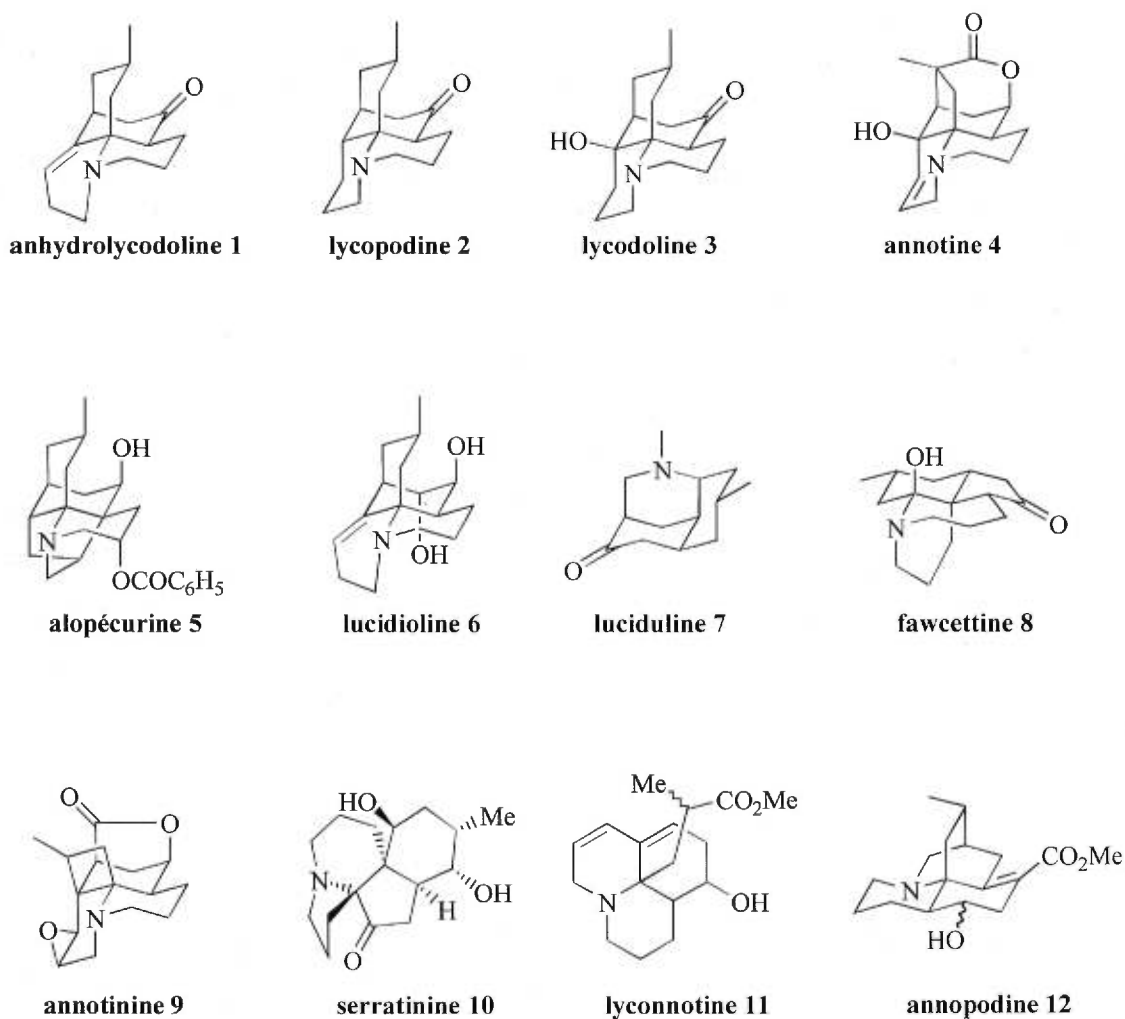
La famille des alcaloïdes du *Lycopodium* est très vaste¹. Elle est divisée en quatre groupes, selon que le nombre d'atomes de carbone et d'atomes d'azote présents dans la structure moléculaire. Les trois groupes les plus courants sont : 1- seize atomes de carbone et un atome d'azote, 2- seize atomes de carbone et deux atomes d'azote, 3- vingt-sept atomes de carbone et trois atomes d'azote. La quatrième classe contient les alcaloïdes qui n'entrent pas dans les premières catégories. Les classes contenant un et deux atomes d'azote sont les plus pertinentes et les autres classes seront mises de côté dans ce mémoire.

1.1 Les alcaloïdes du groupe C₁₆N.

Ce groupe, C₁₆N, est divisé en quatre sous-groupes : le groupe du Lycopodane, le groupe du Fawcettimane et Fawcettidane, le groupe Magellanine et le groupe Annotinine et Annotine. La première mention de ce type de composé remonte à 1881. Bödeker² avait isolé d'un arbuste, *Lycopodium complanatum*, une base qui est connue comme étant la lycopodine **2**. En 1939, Achmatowicz et Uzieblo³ proposent la première formule pour la lycopodine **2**. Sa structure a été élucidée par rayon-X en 1974⁴. La lycodoline **3** est la deuxième structure la plus abondante dans la famille du lycopodane. Elle a été

découverte en 1943 par Manske et Marion⁵ et la structure a été élucidée plus tard par Ayer et Iverach en 1961⁶. L'anhydrolycodoline **1** avait été obtenue par déshydratation de la lycodoline **3**⁷, mais Ayer et collaborateurs ont isolé l'anhydrolycodoline **1** de l'*allopecuroïde* *Lycopodium L*⁸ en plus de découvrir l'alopécurine **5**. Plusieurs d'autres alcaloïdes du même groupe ont été découverts et le tableau 1 représente quelques-uns d'entre eux.

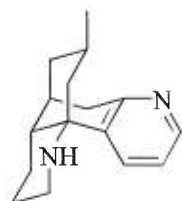
Tableau 1: Alcaloïdes du *Lycopodium* possédant un atome d'azote.



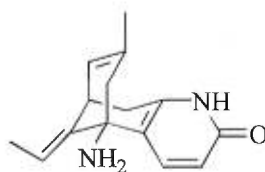
1.2 Les alcaloïdes du groupe C₁₆N₂.

Ce groupe, C₁₆N₂, est divisé en deux sous-groupes : le groupe du Flabellidane et le groupe du Fastigiatane. Dans cette dernière classe de composés, l'huperzine A **14** et l'huperzine B **15** sont les plus connus. Ils ont été isolés d'une plante médicinale chinoise, *Huperzia serrata* et ont été caractérisés par Liu en 1986.⁹ L'huperzine A et B ont suscité un vif intérêt ces dernières années puisqu'ils ont démontré un grand potentiel anti-cholinestérase¹⁰. L'huperzine A **14** a alors été testée cliniquement en Chine pour le traitement de l'Alzheimer¹¹. Le tableau 2 représente quelques molécules, les plus connues de cette classe.

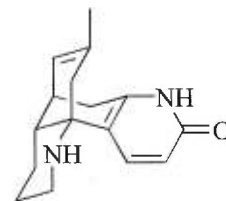
Tableau 2 : Alcaloïdes du Lycopodium possédant deux atomes d'azote.



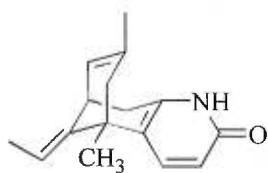
lycodine 13



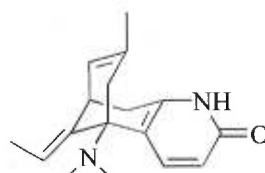
huperzine A 14



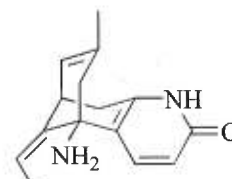
huperzine B 15



kimpukan A 16

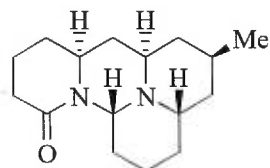


kimpukan B 17

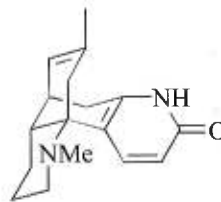


isosélagine 18

Tableau 2 : suite



cernuine 19

 β -obscurine 20

Les alcaloïdes présentés ne constituent qu'une fraction de ceux que l'on retrouve dans les plantes du *Lycopodium* puisque cette famille en contiendrait plus de quatre cent. Plusieurs de ces molécules possèdent un squelette carboné tricyclique ou plus et une fonction amine rattachée à un carbone quaternaire. Une grande variété de systèmes polycycliques comme la cernuine **19** ne permettent pas le développement d'une approche synthétique générale pour toute la famille.

1.3 Propriétés pharmacologiques.

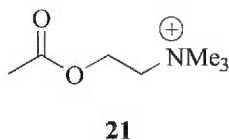
Depuis longtemps, dans les régions montagneuses de Taiwan, le *lycopodium serratum thund* est utilisé en infusion pour le traitement de la douleur dû à l'inflammation. Cette plante médicinale constituait un bon analgésique naturel. En 1984, Chen et collaborateurs¹² ont isolé de cette plante l'isosélagine **18**. Les études pharmacologiques ont permis de démontrer que l'isosélagine **18** possédait un pouvoir analgésique vingt-cinq fois supérieur à la morphine. Cependant, la toxicité observée de l'isosélagine **18** à doses importantes entraîne la mort des mammifères étudiés.

Les mêmes études pharmacologiques ont aussi démontré une activité anticholinestérase qui pourrait être mise à profit dans le traitement de maladies cognitives comme la maladie d'Alzheimer par exemple.

En 1986, Liu et collaborateurs⁹ ont isolé deux nouveaux alcaloïdes ; l'huperzine A **14** et l'huperzine B **15**. Des études pharmacologiques ont démontré que ces deux alcaloïdes possédaient aussi une activité anticholinestérase très intéressante¹³.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la dégradation progressive de l'état mental des patients, accompagné de déficit important au niveau de la mémoire. Cet état neurodégénératif est le résultat de la perte de neurones primaires dans la partie avant du cerveau et la baisse du niveau de l'acétylcholine¹⁴ **21** (figure 1) dans le système cholinergique.

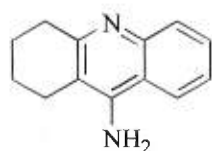
Figure 1 : Acétylcholine.



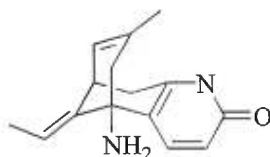
La baisse du niveau d'acétylcholine **21** chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer amena les chercheurs à développer des inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase (tableau 3) comme approche pour le traitement de cette maladie.

Dans le système cholinergique, l'enzyme acétylcholinestérase est responsable de la dégradation rapide de l'acétylcholine **21** en choline et en ion acétate.

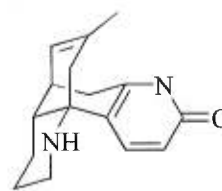
Tableau 3 : inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.



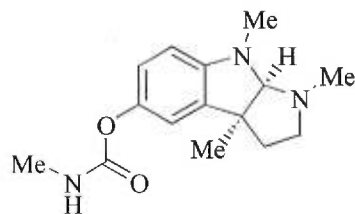
tacrine 22



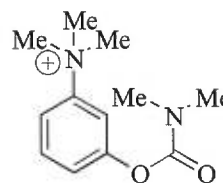
huperzine A 14



huperzine B 15



physostigmine 23



néostigmine 24

L'utilisation d'un inhibiteur réversible permettrait d'augmenter le niveau d'acétylcholine **21** dans le système nerveux central. La tacrine **22** a été le premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase à être approuvé aux États-Unis pour le traitement palliatif des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. L'étude clinique du traitement de la maladie avec l'huperzine A **14** a donné de bons résultats avec des sujets humains¹⁵. L'huperzine A **14** est plus active que la néostigmine **24** et trois fois plus active que la physostigmine **23**. Elle est aussi plus active que l'huperzine B **15** mais cette dernière a un

indice thérapeutique meilleur à cause de sa plus longue durée d'action¹⁶. L'huperzine A **14** est aussi plus active que la tacrine **22** et a de plus l'avantage d'être peu toxique.

La tacrine **22** a révélé une hépatotoxicité aiguë¹⁷ tandis que l'huperzine A **14** à faible dose ne démontre que très peu de toxicité. L'huperzine A **14** est donc un inhibiteur réversible très prometteur pour le traitement de la maladie d'Alzheimer puisqu'il est moins toxique que tous les autres inhibiteurs connus à ce jour. L'huperzine A **14** est biodisponible et maintenant approuvé en Chine pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

1.4 Alcaloïdes du *Lycopodium* contenant une unité bicyclo[3.3.1]nonane.

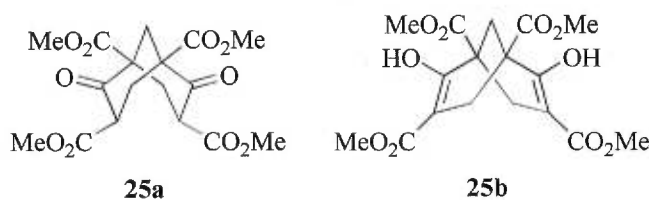
Plusieurs molécules dans le tableau 1 et le tableau 2 possèdent une unité bicyclo[3.3.1]nonane, soient la lycopodine **2**, l'alopécurine **5**, la lycodoline **3**, la lucidioline **6**, l'anhydrolycodoline **1**, la lycodine **13**, l'huperzine A **14**, l'huperzine B **15**, le kimpukan A et B **16** et **17**, l'isosélagine **18** ainsi que la β -obscurine **20**. Une approche de synthèse générale pour ces alcaloïdes est envisageable en mettant en place une méthode générale pour générer des unités bicyclo[3.3.1]nonane hautement fonctionnalisées.

2. Les bicyclo[3.3.1]nonanes.

L'étude conformationnelle des systèmes bicyclo[3.3.1]nonanes est très récente. La toute première étude d'un dérivé bicyclo[3.3.1]nonane est celle de l'ester de Meerwein (**25**) en 1922¹⁸. A l'époque, il avait été convenu que l'ester **25a** existait dans la conformation chaise-chaise (cc).

En 1984, il a été établi par spectroscopie RMN et par diffraction des rayons-X que l'ester **25b** adopte plutôt une conformation de double enveloppe croisée **25b**. Cette observation est valable à l'état solide et en solution¹⁹. Cette conformation est due à la présence d'atomes trigonaux aux positions 4 et 8 (figure 2).

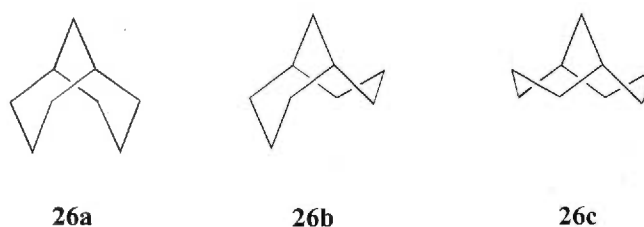
Figure 2 : Ester de Meerwein.



Depuis le milieu des années 70, plusieurs études conformationnelles sur les bicyclo[3.3.1]nonanes ont été réalisées. De plus, beaucoup de produits naturels incluant une unité bicyclo[3.3.1]nonane ont fait l'objet d'études²⁰. De toutes les études sur le sujet, la plus fondamentale est celle de Zefirov²¹. En ce qui concerne la synthèse de ce type de système, notons entre autres, les travaux de Peters²² et quelques autres groupes²³.

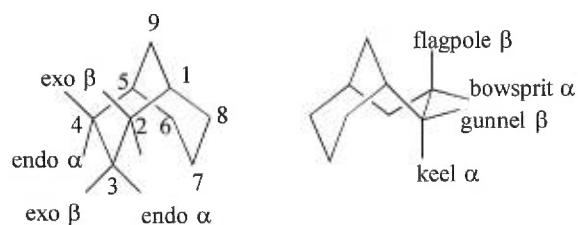
Les trois conformations **26a**, **26b** et **26c** ont été postulées pour les bicyclo[3.3.1]nonanes (figure 3). Cet exemple est valable pour des molécules libres de tensions angulaires.

Figure 3 : Conformations postulées des bicyclo[3.3.1]nonanes.



Plusieurs terminologies sont utilisées pour désigner les positions sur le squelette²⁴. Pour simplifier la situation, la terminologie illustrée à la figure 4 sera utilisée tout au long de ce mémoire.

Figure 4 : Terminologie des bicyclo[3.3.1]nonanes.

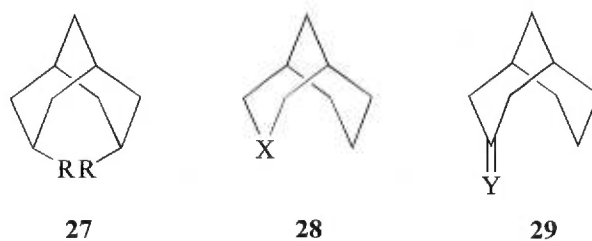


2.1 Conformation et influence de substituants 3-endo et 3,7-endo.

Les études conformationnelles ont permis d'identifier les facteurs de stabilisation et de déstabilisation des conformations **26a-c**. Dans la conformation chaise-chaise **26a**, le principal effet déstabilisant est l'interaction entre divers substituants aux positions 3-endo et 7-endo (**26**).

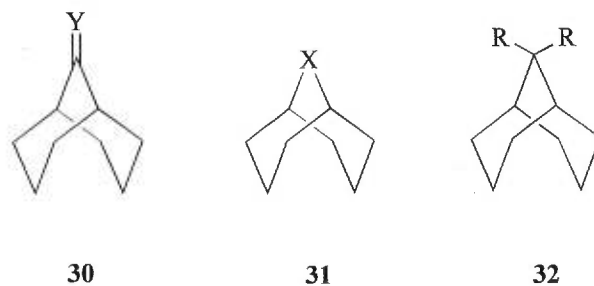
Si ces substituants sont des hydrogènes, la conformation chaise-chaise **26a** n'est pas déstabilisée puisque la répulsion n'est pas assez importante. L'introduction à ces positions de substituants beaucoup plus volumineux comme **27** augmente de façon significative l'encombrement avec comme résultat, une conformation chaise-chaise **26a** moins favorisée que la conformation chaise-bateau **26b**. La distance entre les positions 3-endo et 7-endo est de 0.75\AA ²⁵. Cette valeur qui semble impossible, est possible à cause de l'aplatissement des "ailes" et de la diminution des angles H-(C-3)-H et H-(C-7)-H. Un aplatissement plus marqué rend alors la conformation bateau-chaise **26b** plus favorable que la conformation chaise-chaise **26a**. L'introduction d'un hétéroatome **28** ou d'un atome trigonal **29** en position 3 diminue évidemment la répulsion 3-endo-7-endo en supprimant un des hydrogènes encombrant, ce qui stabilise la conformation chaise-chaise **26a** (figure 5)²⁶.

Figure 5 : Effet de substitution aux positions 3-endo et 3.7-endo.



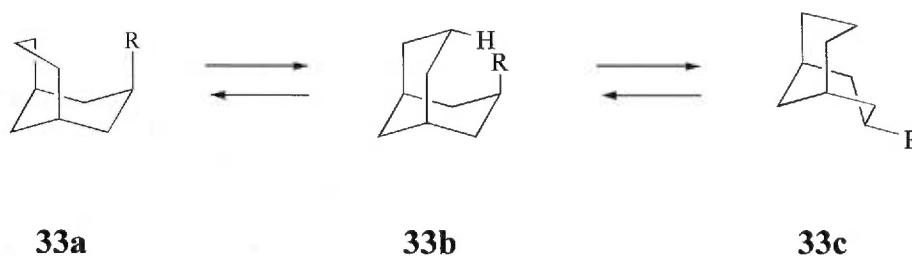
Dans la conformation chaise-bateau **26b**, les principaux facteurs qui déstabilisent cette conformation sont les mêmes qui déstabilisent la conformation bateau du cyclohexane. Il s'agit de la présence des conformations éclipsées de l'éthane et de la répulsion "flagpole-flagpole" entre les atomes d'hydrogène en C-3 et C-9. Le cyclohexane peut adopter la conformation bateau-croisé pour diminuer ces facteurs déstabilisants. Cependant, la partie bateau dans la conformation chaise-bateau ne peut pas se déformer assez à cause de la rigidité due à sa jonction avec le second cycle. La conformation chaise-bateau peut être stabilisée en éliminant cette interaction "flagpole-flagpole" par l'introduction d'un atome trigonal (**30**) ou d'un hétéroatome (**31**) en position 9. Par contre, la présence de deux substituants en position 9 augmente la répulsion "flagpole-flagpole" et favorise plutôt la conformation chaise-chaise **32** (figure 6).

Figure 6 : Effet de substitution à la position C-9.



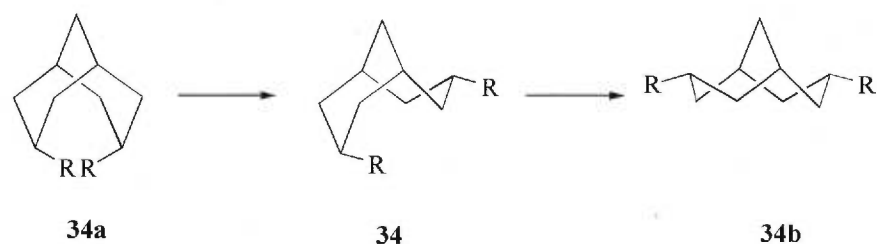
En tenant compte des facteurs qui favorisent la conformation chaise-bateau, l'introduction d'un substituant 3-*endo* a pour effet de déstabiliser la conformation **33a** (figure 7) à cause d'interactions 1,3-diaxiales. En effet, l'introduction d'un substituant 3-*endo* dans la conformation chaise-bateau correspond à l'introduction de deux interactions 1,3-diaxiales. Les conformations chaise-bateau **33a** et chaise-chaise **33b** sont alors impossibles. La conformation favorisée est donc bateau-chaise **33c** où le substituant adopte la position "bowsprit"²⁷.

Figure 7 : Effet d'un substituant 3-*endo*.



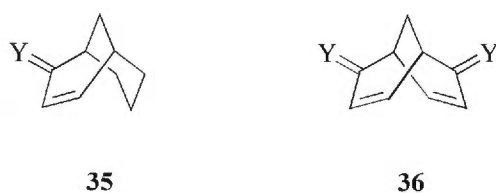
La conformation bateau-bateau **34c** est favorisée par les énormes répulsions 3-*endo*-7-*endo*. En effet, l'introduction de substituants très volumineux aux positions 3-*endo* et 7-*endo* **34a** (figure 8) en plus de créer quatre interactions 1,3-diaxiales, provoque la copénétration des rayons de van der Waals des deux groupes. Ceci favorise donc la conformation bateau-bateau **34b** à l'équilibre²⁸.

Figure 8 : Effet de substituants volumineux en position 3-endo et 7-endo.



L'introduction de trois atomes trigonaux dans l'aile ("wing") d'un bicyclo[3.3.1]nonane, l'aplatit et rend cette dernière planaire. La molécule tend alors à adopter une conformation enveloppe-chaise **35** ou bien, dans le cas de six atomes trigonaux, une conformation enveloppe-enveloppe **36** (figure 9).

Figure 9 : Conformation enveloppe.



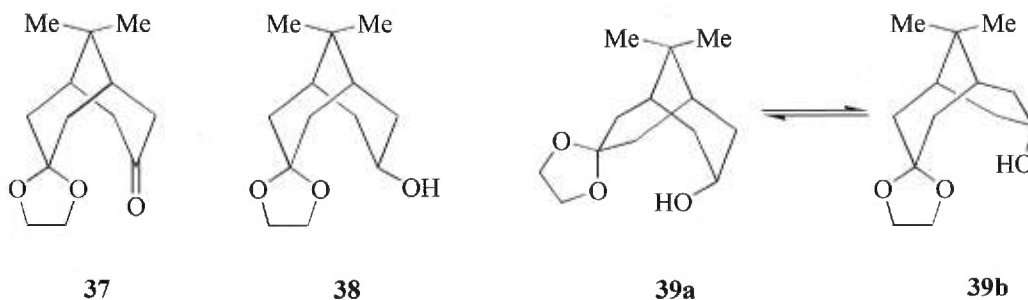
2.2 Influence des substituants en position 1 et 9.

De façon générale, l'introduction de substituants aux positions angulaires 1 et 5 n'a pratiquement pas d'influence sur la conformation des bicyclo[3.3.1]nonanes. La substitution en position 9 cause un aplatissement du cycle auquel le substituent est fixé.

Le rôle le plus important de la double substitution en position 9 est l'inhibition de l'interconversion entre la conformation chaise et la conformation bateau. Les substituants en position 9 forcent les deux anneaux cyclohexane du bicyclo[3.3.1]nonane à adopter la conformation chaise-chaise **32**. La conformation est maintenue même si la répulsion stérique entre les substituants 3-*endo* et 7-*endo* est grande²⁹.

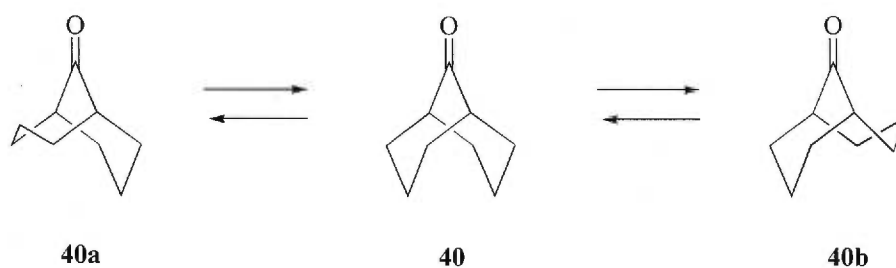
Les bicyclo[3.3.1]nonanes disubstitués en position 9 ont des propriétés intéressantes. L'approche d'un réactif par la face *endo* est très défavorisée. La forme de la molécule peut donc donner des réactions stéréospécifiques ou bien une absence complète de réactivité. Par exemple, l'alcool formé par la réduction à l'hydrure de **37** a été identifié comme étant le composé *endo* **39**. L'hydrure attaque du côté le moins encombré soit par la face *exo*. Par contre, la réduction de **37** par le sodium dans l'éthanol, donne l'alcool *exo* **38** thermodynamiquement favorisé comme unique produit. Un fait intéressant à signaler est que l'hydrolyse de **39** s'est avérée infructueuse même dans des conditions drastiques. Cela confirme donc le haut degré d'encombrement stérique de ce composé²⁹ (figure 10).

Figure 10 : Influence des substituants en position C-9 sur la réactivité.



D'autre part, l'introduction d'un atome trigonal en position 9 diminue les interactions "flagpole-flagpole" et favorise la conformation chaise-bateau à l'équilibre. Une étude conformationnelle de la bicyclo[3.3.1]nonan-9-one **40** à la température de la pièce a permis de déterminer la proportion de 22% de conformation chaise-bateau **40a** et **40b**³⁰(figure 11). Plusieurs autres études conformationnelles de dérivés bicyclo[3.3.1]nona-9-ones substitués en 3 et 7 sont rapportées³¹

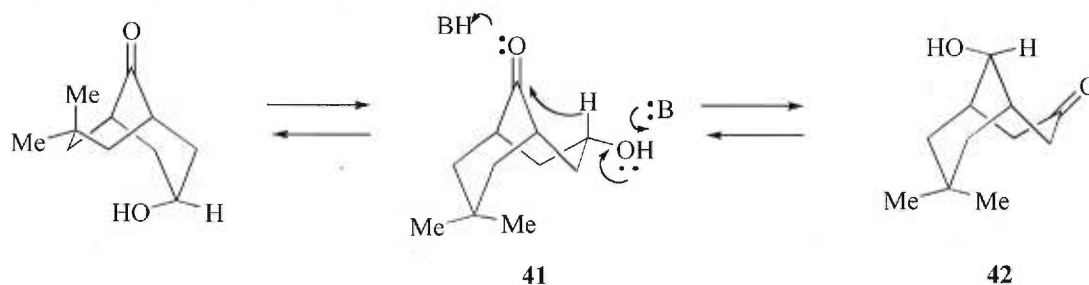
Figure 11 : Équilibre conformationnel.



2.3 Réactivité des positions C-3 et C-7.

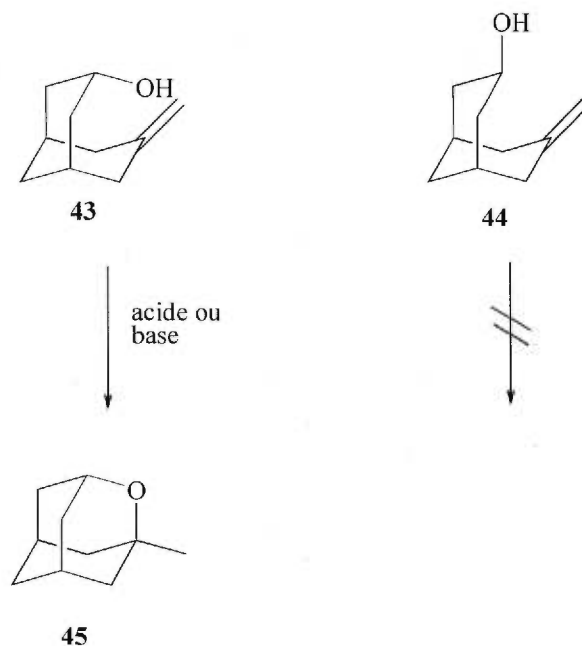
Les bicyclo[3.3.1]nonanes substitués aux positions 3, 7 et 9 ont une réactivité intéressante. En effet, un transfert d'hydrure intramoléculaire est possible. Par exemple, l'endo-7,7-diméthylbicyclo[3.3.1]nonan-3-ol-9-one **41** est converti à son analogue **42** par un réarrangement induit par une base. La base qui attaque l'alcool provoque un transfert d'hydrure au carbone portant la fonction carbonyle. Dans ce cas, la proximité des centres C3 et C9 est possible lorsque la conformation de cet anneau est bateau³² (figure 12).

Figure 12 : Transfert d'hydrure de façon intramoléculaire.



Beaucoup d'exemples de réactions impliquant la réactivité des centres C-3 et C-7 avec des bicyclo[3.3.1]nonanes ont été rapportés dans la littérature.³³ Grob et collaborateurs avaient étudié des bicyclo[3.3.1]nonanes avec une fonction alcool *endo* **43** et *exo* **44** avec chacune une fonction *exo*-méthylène en position 7. En milieu acide ou basique, le produit *endo*-3 cyclise pour fournir l'éther **45**. Le produit *exo*-3 n'est pas réactif dans ces conditions³⁴ comme on pourrait s'y attendre (schéma 1).

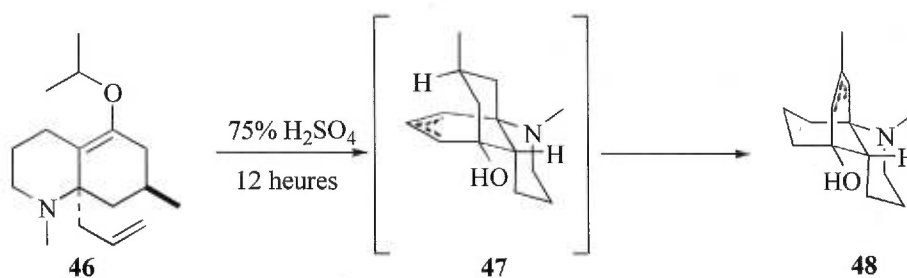
Schéma 1 : Cyclisation en conditions douces de Grob et collaborateurs.



D'autres groupes de recherche se sont intéressés au transfert d'hydrure-1,5 entre les positions C-3 et C-7. Valenta et collaborateurs³⁵ ont cyclisé un intermédiaire dans la synthèse de la lycopodine **2**. (schéma 2). Ils s'attendaient, en traitant l'intermédiaire **46** avec l'acide sulfurique, à obtenir le bicyclic **47**.

Ils ont plutôt observé le bicyclic **48**. Ce dernier résulte d'un transfert d'hydrure pendant la cyclisation. La force motrice de cette réaction sous contrôle thermodynamique est la différence d'énergie entre une oléfine disubstituée en une autre trisubstituée.

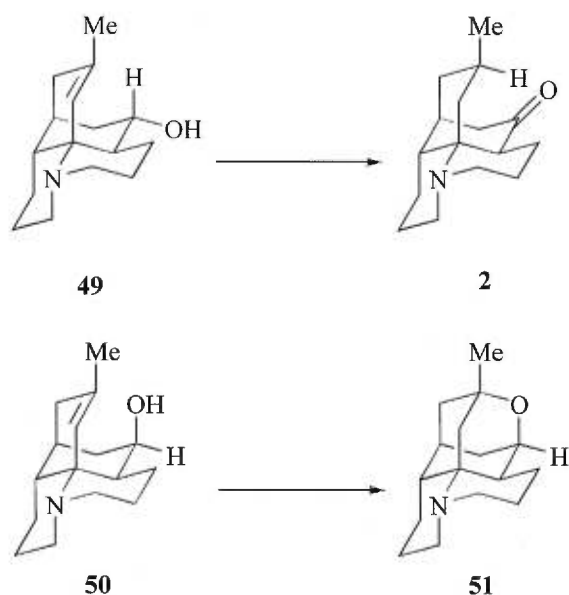
Schéma 2 : Transfert d'hydrure-1,5 observé par Valenta et collaborateurs.



La même année, Ayer et collaborateurs³⁶ ont publié sur le sujet. A partir des travaux de Valenta et collaborateurs, ils reprirent les conditions de ces derniers pour démontrer l'application possible du transfert d'hydrure dans la synthèse d'alcaloïdes du Lycopodium. La stéréochimie *exo* du groupement alcool en position C-3 est essentielle pour que le transfert d'hydrure se produise.

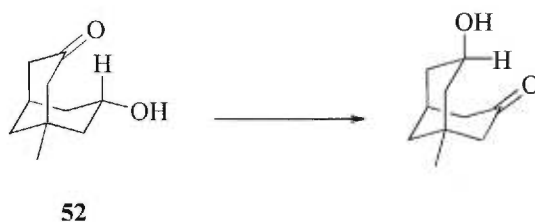
Dans le schéma 3, l'intermédiaire **49** avec l'alcool équatorial *exo* en position C-3 est soumis à un traitement à l'acide sulfurique pour fournir la lycopodine **2**. Cependant, le dérivé **50** possédant le groupement alcool axial *endo* soumis aux mêmes conditions donne accès à l'oxyde cyclique **51**.

Schéma 3 : Transfert d'hydrure-1,5 observé par Ayer.



En 1976, Parker et collaborateurs³⁷ ont réalisé le transfert d'hydrure sur le 5-méthyl-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan-3-ol **52**. Une fois de plus, il a été prouvé que celui-ci peut se produire en catalyse acide ou basique. Le traitement du dérivé **52**, optiquement pur, avec un équivalent de *tert*-butoxyde de potassium à 35°C, mène à une perte complète d'activité optique donc à la racémisation totale du composé. Les auteurs ont également évalué avec une étude de coalescence en RMN, l'énergie d'activation du transfert d'hydrure. Le transfert demande une énergie d'activation de 19 kcal mol⁻¹ à une température de 113°C (Figure 13).

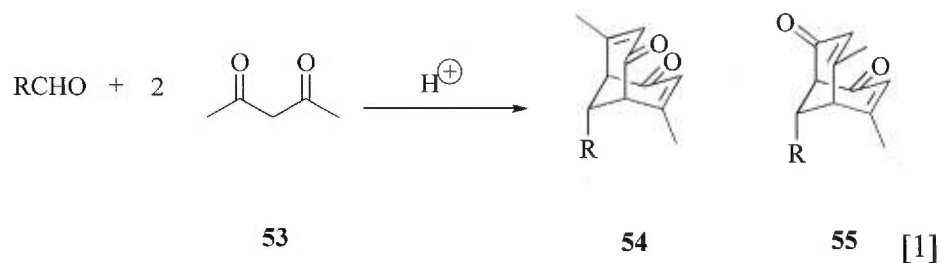
Figure 13 : Transfert d'hydrure-1,5 observé par Parker et collaborateurs.



2.4. Synthèse de systèmes bicyclo[3.3.1]nonanes³⁸

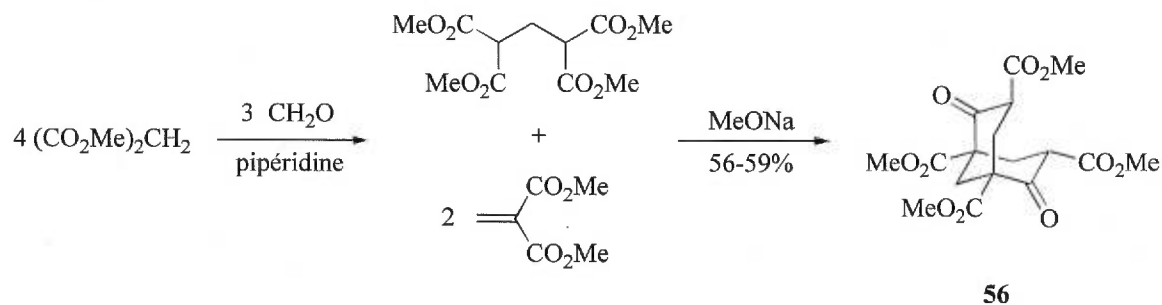
La synthèse de systèmes bicyclo[3.3.1]nonanes a toujours été un grand défi comme le témoigne la quantité phénoménale d'articles publiés depuis la fin du siècle dernier. Il y a beaucoup de produits naturels qui contiennent ce type de système d'où l'engouement de mettre au point des méthodologies donnant un accès rapide à des synthèses totales. Comme il a été mentionné plus tôt, juste dans la famille des alcaloïdes du Lycopodium qui regroupe plus de quatre cent produits, bon nombre comportent une unité bicyclo[3.3.1]nonane.

En 1894, Knoevenagel³⁹ a rapporté la préparation de plusieurs dérivés bicyclo[3.3.1]nonanes dont **54** et **55** en condensant des aldéhydes avec l'acétylacétone **53** suivie d'une déshydratation en milieu acide. Knott⁴⁰ confirma en 1971 ces résultats de Knoevenagel (équation 1)

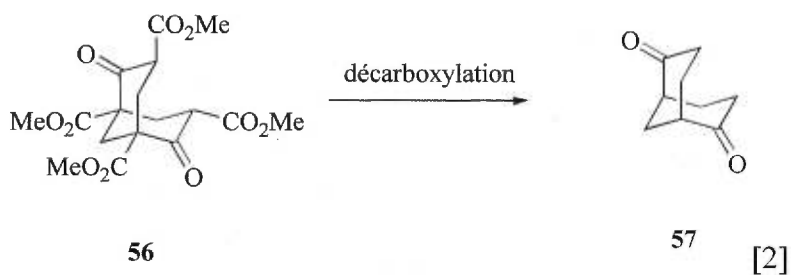


Une autre synthèse montrant les premiers balbutiements vers la préparation de bicyclo[3.3.1]nonanes est la synthèse de l'ester de Meerwein⁴¹ **56**. L'ester de Meerwein peut aussi être décarboxylé pour fournir la bicyclo[3.3.1]nona-2,6-dione **57**, un intermédiaire potentiellement très intéressant (schéma 6 et équation 2).

Schéma 4 : Ester de Meerwein.

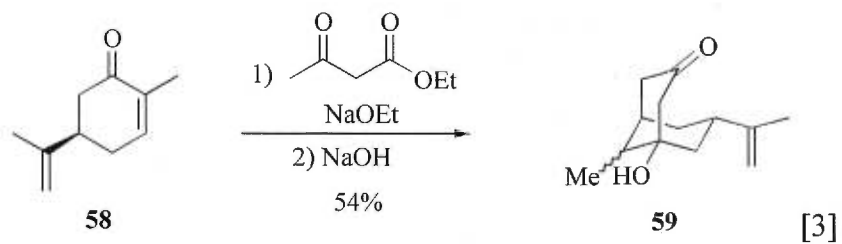


La condensation de quatre équivalents de diméthylmalonate avec trois équivalents de formaldéhyde produit le propane-1,1,3,3-tétracarboxylate de tétraméthyle et le méthylènemalonate de diméthyle. Suite à une série d'additions de Michael et de condensations de Dieckmann, ces intermédiaires fournissent l'ester de Meerwein **56**.



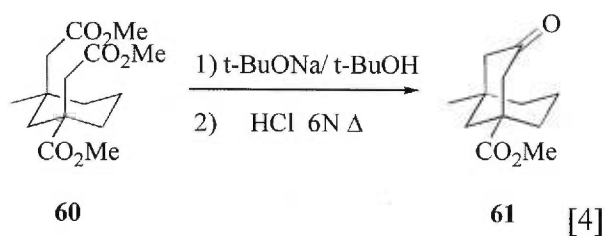
La décarboxylation⁴² de **56** produit la bicyclo[3.3.1]nona-2,6-dione **57** qui est un précurseur de plusieurs dérivés de l'adamantane (équation 2).

La carvone **58** a aussi été condensée avec l'acétoacétate d'éthyle pour produire le composé **59** ayant la chaîne isoprényle équatoriale⁴³. Ceci constitue une des premières bicycloannellation d'un dérivé de la cyclohexanone (équation 3).

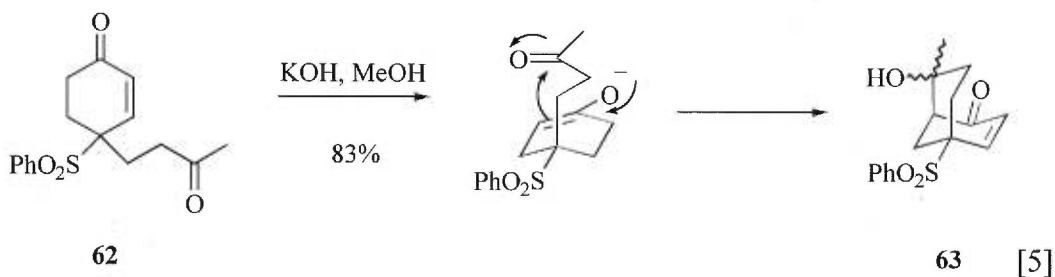


2.4.1 Cyclisations de dérivés du cyclohexane

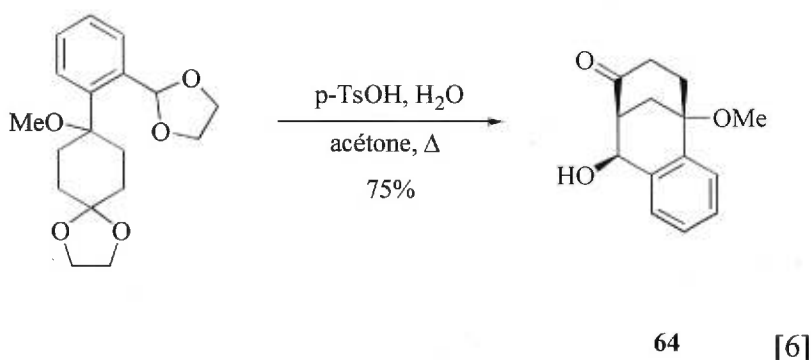
Il existe dans la littérature beaucoup de méthodologies donnant accès aux bicyclo[3.3.1]nonanes. Plusieurs de ces méthodologies peuvent être classées comme des annellations de dérivés du cyclohexane. Murray et collaborateurs⁴⁴, en 1961, ont fait une condensation de Dieckmann sur le triester **60** suivie d'une décarboxylation en milieu acide. Le produit bicyclique **61** fut obtenu dans un rendement de 26% (équation 4).



Paquette et collaborateurs ont synthétisé des intermédiaires bicyclo[3.3.1]nonanes par condensation aldolique⁴⁵. L'énone **62** subit ensuite une cyclisation en milieu basique à l'aide de l'hydroxyde de potassium pour fournir le composé bicyclique **63** sous forme d'épimère en C6 (équation 5).



Taylor et collaborateurs⁴⁶, qui travaillaient sur la synthèse d'analogues des benzomorphanes, ont préparé par condensation aldolique le dérivé benzobicyclo[3.3.1]nonane **64** (équation 6).



L'annellation de Robinson a également été utilisée pour générer des dérivés bicyclo[3.3.1]nonanes. Une réaction de Michael de l'anion d'un β -cétoester ou d'un dérivé de β -cétoacide sur un aldéhyde ou une cétone α,β -insaturée suivie d'une condensation/déshydratation en milieu acide ou bien une condensation/mésylation/élimination en milieu basique fournit plusieurs composés bicycliques possédant en tête de pont, une fonction carboxyle et une cétone en position 9.

Liu et collaborateurs⁴⁷ ont préparé un composé de type **66** par une annellation de Robinson sur le β -cétothiolester **65** (équation 7). Avec le même genre de méthodologie, Horii et collaborateurs⁴⁸ ont publié en 1968, la synthèse du bicyclo[3.3.1]nonane **67** à partir du 5-méthyl-2-oxocyclohexane carboxylate d'éthyle (schéma 5).

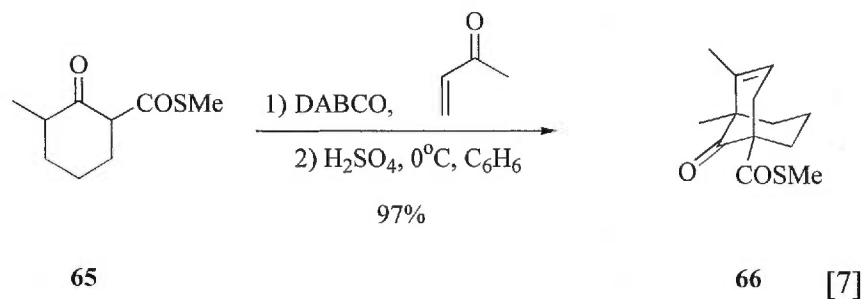
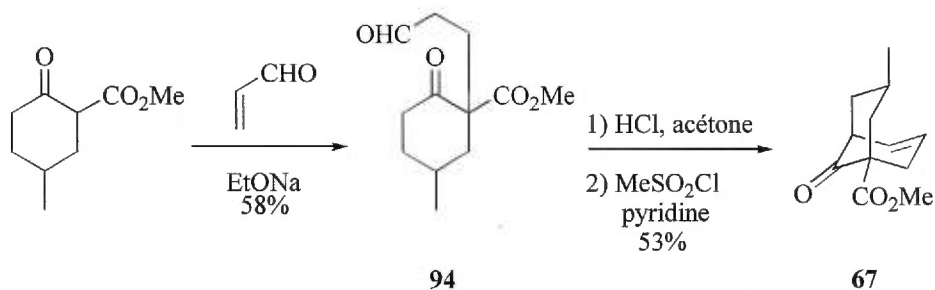


Schéma 5 : Préparation de l'unité bicyclo[3.3.1.]nonane.

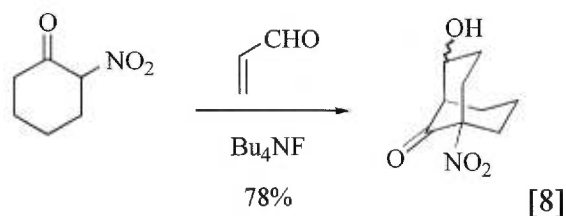


2.4.2 Réactifs de pontage

De toutes les méthodes synthétiques pour obtenir des unités bicyclo[3.3.1]nonanes, les réactifs de pontage ont contribué de façon élégante à l'apparition de nouvelles méthodologies. Les réactifs de pontage permettent l'élaboration de synthèses convergentes puisque l'unité bicyclo[3.3.1]nonane fonctionnalisée provient de deux unités synthétiques distinctes.

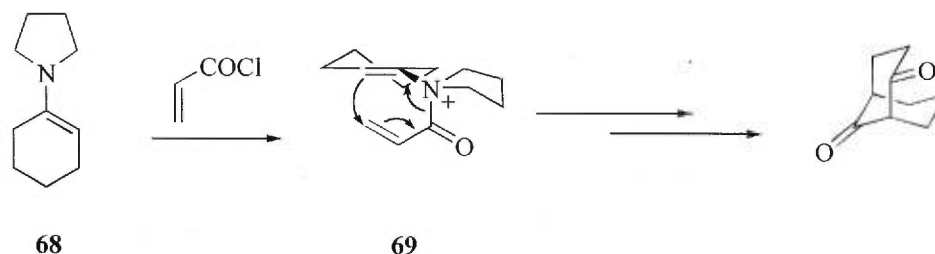
Cela est un avantage marqué puisque les autres méthodologies obligent une synthèse linéaire qui peut comporter bon nombre de réactions ainsi que des protections et déprotections de groupes fonctionnels.

Les premiers fragments utilisés dans l'élaboration d'unités bicyclo[3.3.1]nonanes sont les dérivés de l'acroléine ainsi que l'acide acrylique. Ceux-ci sont employés dans des séquences d'addition de Michael/condensation aldolique et addition de Michael/addition au carboxyle. Horii et collaborateurs⁴⁸ ont utilisé le premier réactif de pontage (schéma 13). Hesse et collaborateurs⁴⁹ ont préparé des nitrobicyclo[3.3.1]nonan-9-ones dans de bons rendements en utilisant la procédure illustrée à l'équation 8.



Hickmott et collaborateurs⁵⁰ ont développé une méthode de bicycloannellation avec l'énamine **68** et des chlorures d'acides propénoïques. Dans le cas des chlorures d'acides, ils ont démontré que l'attaque initiale est celle de l'azote sur le chlorure d'acide, générant l'intermédiaire **69** (schéma 6).

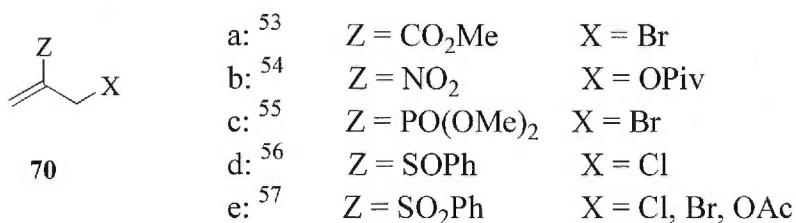
Schéma 6 : Méthode de bicycloannellation avec l'énamine 68 de Hickmott et collaborateurs.

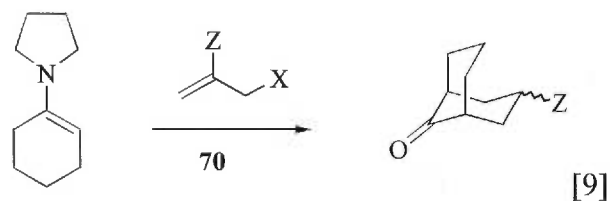


Plusieurs groupes de recherche ont développé des applications de cette méthodologie. Notons entre autres ceux de Gravel et Rahal⁵¹ qui ont préparé des noradamantanes bis et monosubstitués.

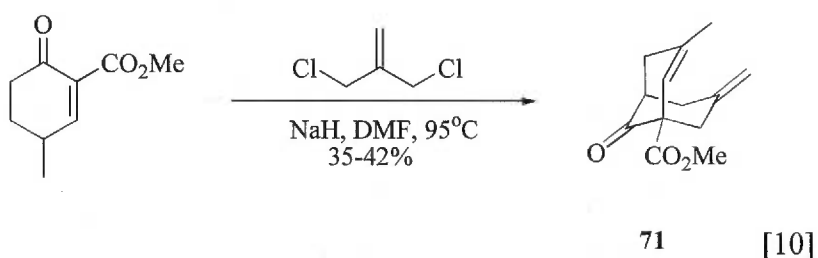
Le premier type de réactif propénique à être rapporté fut introduit par Lawton et collaborateurs⁵². Le réactif propénique **70a** permet en une seule étape et dans des conditions douces une bicycloannellation α,α' (figure 14). Plusieurs autres réactifs du même type ont été développés et utilisés dans des réactions de bicycloannellation. Les nucléophiles utilisés peuvent être des carbanions, dianions ou des énamines (équation 9).

Figure 14 : Réactifs propéniques.

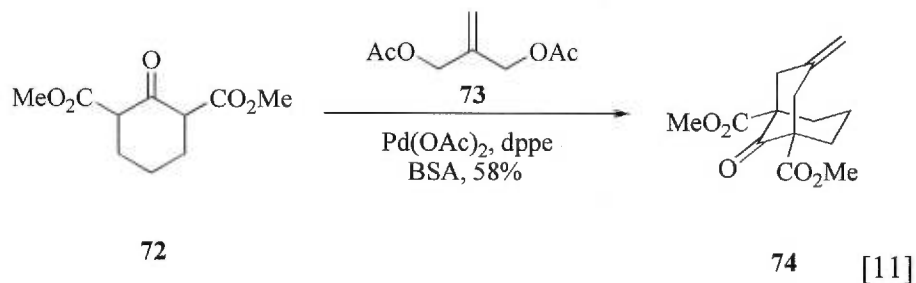




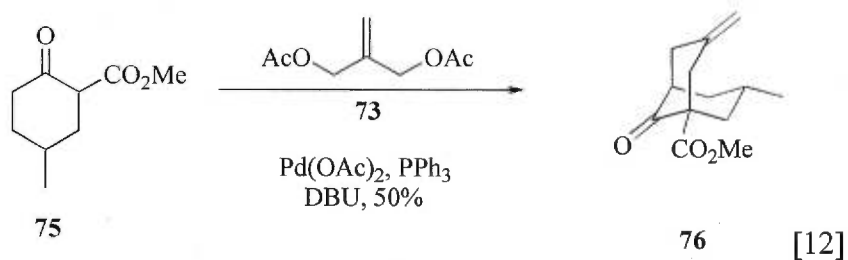
En 1984, Gravel et collaborateurs⁵⁸ ont publié la synthèse d'un intermédiaire clé de la sélagine (Huperzine A **14**), soit le composé **71** résultant de la double alkylation d'un β -cétoester. Les rendements obtenus sont modestes malgré les tentatives d'optimisation (équation 10).



En 1986, Lu et collaborateurs⁵⁹ ont publié une réaction de bicycloannellation à partir d'une énamine de la cyclohexanone et un diacétate allylique catalysée par le palladium (0). Puis en 1987 et 1988⁶⁰, ils proposent la bicycloannellation du di- β -cétoester **72** avec le diacétate du 2-méthylènepropan-1,3-diol **73** en présence d'une base, le BSA et de palladium pour obtenir le dérivé bicyclo[3.3.1]nonane **74**. (équation 11).

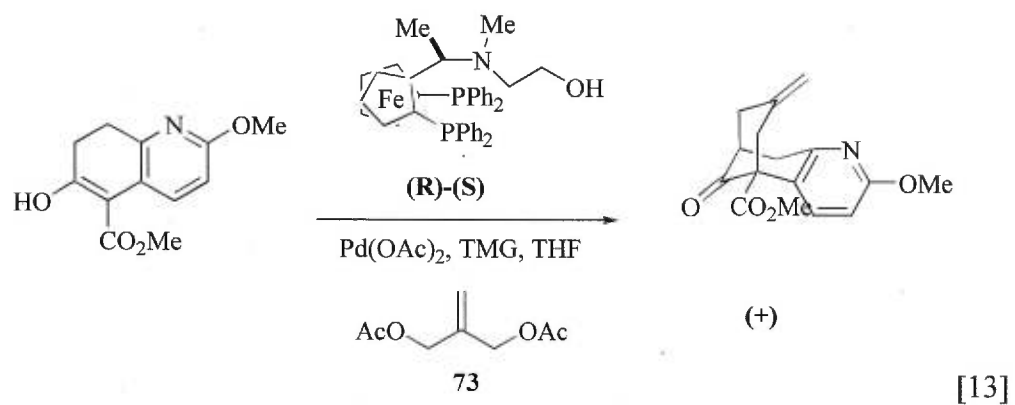


Persuadés par la possibilité de réaliser des bicycloannellations similaires sur des β -cétoesters monoactivés, Gravel et collaborateurs⁶¹ ont publié en 1992 la bicycloannellation catalysée par le palladium et DBU du diacétate allylique **73** sur des β -cétoester monoactivé de type **75**. Les dérivés bicyclo[3.3.1]nonanes de type **76** ainsi formés furent isolés dans des rendements acceptables. (équation 12).



Kozikowski et collaborateurs⁶², qui avaient déjà publié une synthèse totale de l'huperzine A, ont publié en 1993 une synthèse améliorée basée sur la réaction de bicycloannellation catalysée par le palladium (0), développée par Gravel et

collaborateurs. Depuis, Shiro Terashima et collaborateurs⁶³ ont développé une version énantiosélective de cette réaction. Même si l'énantiosélectivité est très modeste (47% ee), cela demeure une approche prometteuse pour la synthèse de bicyclo[3.3.1]nonanes énantio-purs (équation 13).



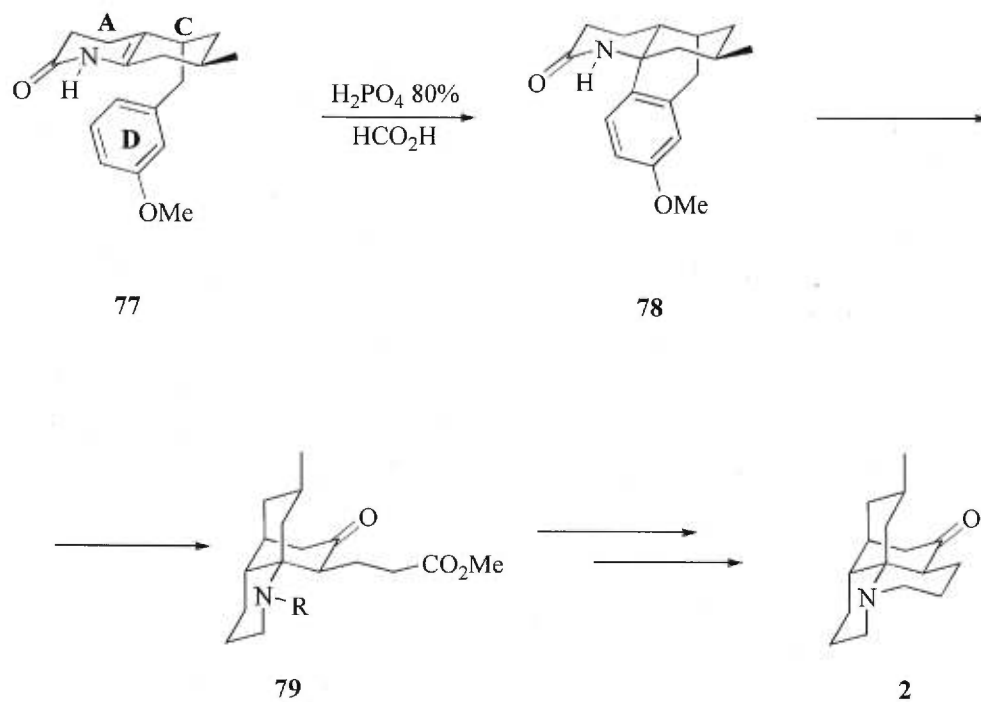
3. Approches utilisées dans la littérature pour la synthèse de certains alcaloïdes du Lycopodium

Après avoir fait un survol de plusieurs méthodologies développées pour la construction de bicyclo[3.3.1]nonanes, l'examen de quelques synthèses d'alcaloïdes du Lycopodium placera celles-ci dans un contexte utilitaire. Dans un but d'alléger le texte, seules les plus connues et seule la façon de former l'unité bicyclo[3.3.1]nonane hautement fonctionnalisée seront présentées.

3.1 Synthèses de la lycopodine 2, l'huperzine A 14 et B 15 puis de l'anhydrolycodoline 1.

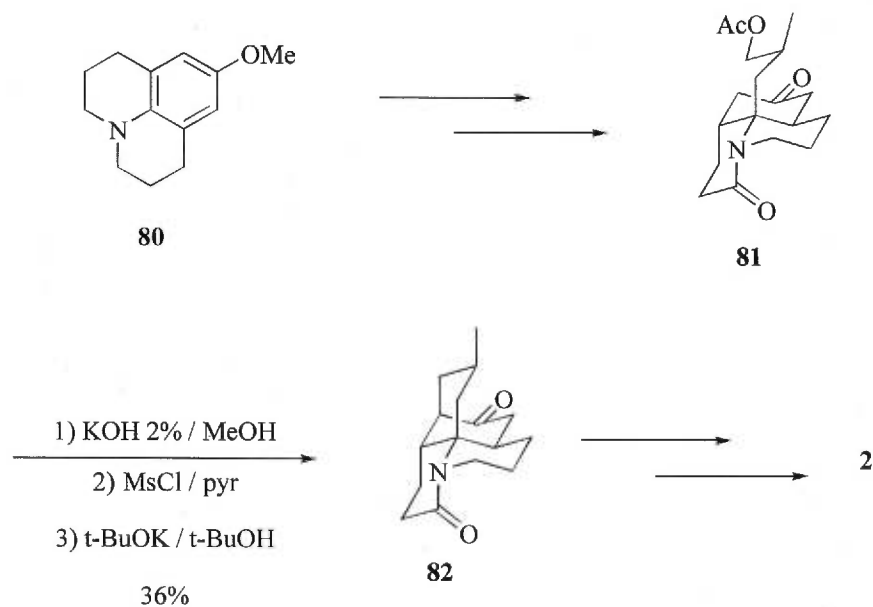
Une des deux premières synthèses de la lycopodine **2** a été réalisée en 1968 par Stork et collaborateurs⁶⁴. Le squelette bicyclo[3.3.1]nonane a été élaboré par une cyclisation en milieu acide d'une quinolone portant une chaîne m-méthoxyphénylméthylène **77** (schéma 21). Le produit **77** est soumis à l'action de l'acide phosphorique dans l'acide formique. Le produit **78** est obtenu dans un rendement de 55%. Cette synthèse pourrait conduire à d'autres alcaloïdes du lycopodium tels que la lycopodine **13**, l'huperzine B **15** et la β -obscurine **20**, à partir de l'intermédiaire commun **79** (schéma 7). Toutefois la synthèse est longue et certains rendements très faibles.

Schéma 7 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Stork et collaborateurs.



Simultanément, Ayers et collaborateurs⁶⁵ ont décrit une synthèse totale de la lycopodine **2** racémique à partir de la 9-méthoxyjulolidine **80**. Ce produit de départ possède déjà trois des quatre anneaux de la lycopodine **2**. L'intermédiaire **81** a été obtenu puis après saponification et méthanesulfonylation, une alkylation intramoléculaire de l'énolate fournit le dérivé bicyclo[3.3.1]nonane **82**. Quelques étapes additionnelles et la synthèse était complétée (schéma 8). Cette stratégie ne permet cependant pas une approche générale à plusieurs alcaloïdes de la famille puisque trois des quatre anneaux étaient déjà formés.

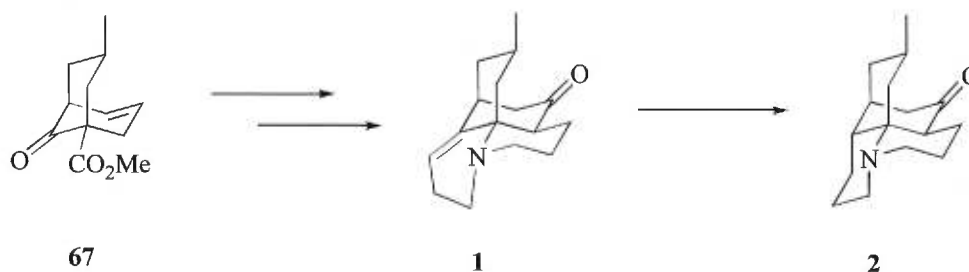
Schéma 8 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Ayer et collaborateurs.



Horii et collaborateurs^{66,48} ont synthétisé l'anhydrolycodoline **1** que nous verrons en détails plus loin. Le squelette a été élaboré par une bicycloannellation basée sur une séquence d'addition de Michael / condensation aldolique (schéma 5, p. 24) et l'intermédiaire est la clé de cette synthèse.

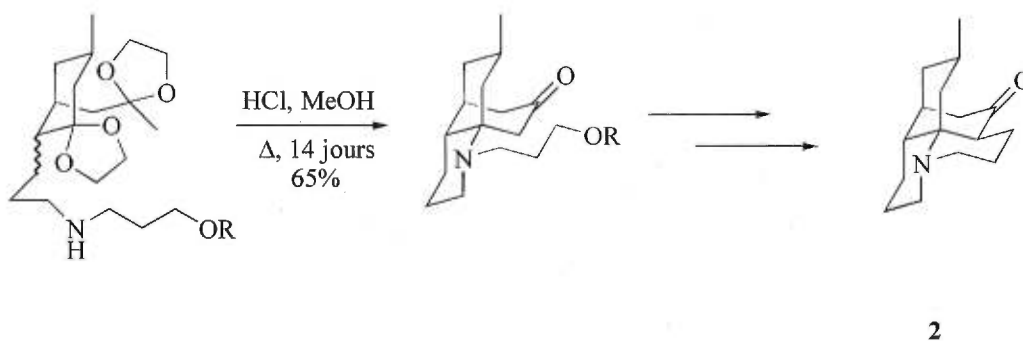
Les auteurs ont aussi revendiqué la synthèse de la lycopodine **2** puisque Ayer⁷ avait démontré que l'anhydrolycodoline **1** peut être convertie en lycopodine **2** par hydrogénation (schéma 9).

Schéma 9 : Synthèse de la Lycopodine 2 et de l'anhydrolycodoline 1 par Horii et collaborateurs.



Parue en 1978, la synthèse de la lycopodine **2** par le groupe de Heathcock⁶⁷ présente une double cyclisation formant ainsi les anneaux A et B d'un seul coup, ce qui est plus élégant. (schéma 10).

Schéma 10 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Heathcock et collaborateurs.

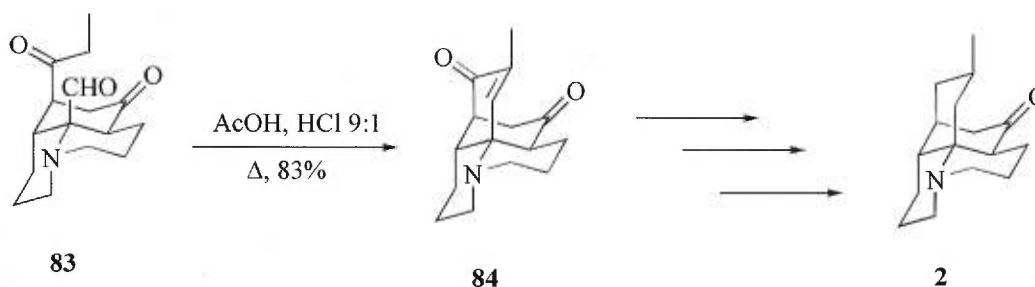


En 1984, Wenkert et collaborateurs⁶⁸ ont publié une synthèse de la lycopodine **2** à partir de l'hydrojulolidine. Contrairement au groupe de Ayer (schéma 8), la fermeture de

l'anneau C a été faite par une condensation aldolique sur l'intermédiaire **83** (schéma 11).

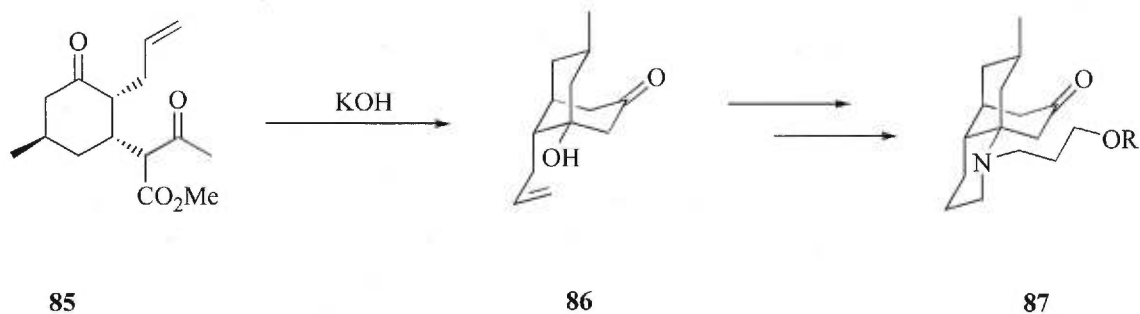
Le précurseur avancé **84** permet d'obtenir en trois étapes la lycopodine **2**.

Schéma 11 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Wenkert et collaborateurs.



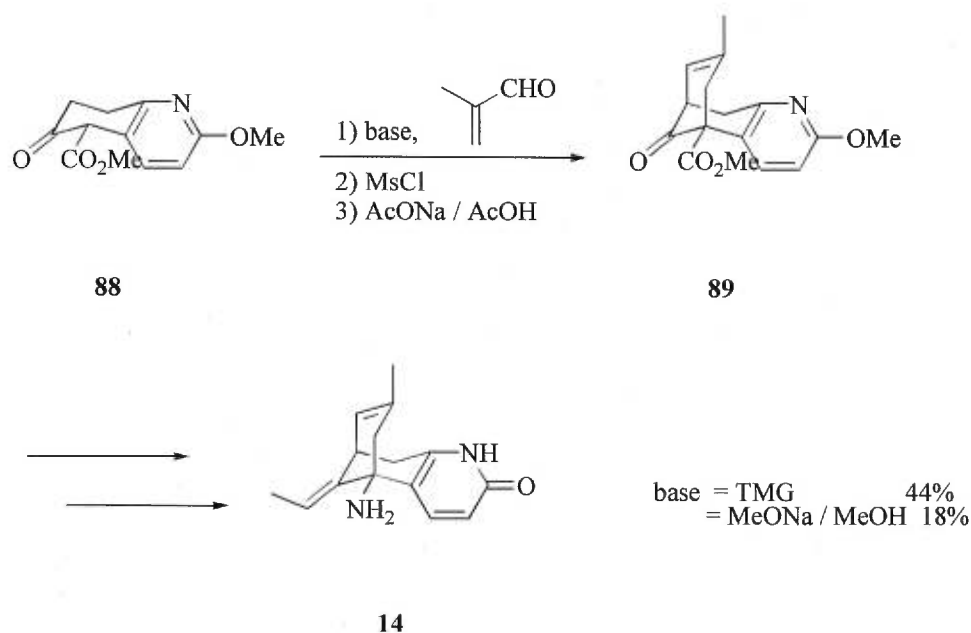
En 1985, Kraus et collaborateurs⁶⁹ ont publié une synthèse de la lycopodine **2**. La bicycloannellation fut effectuée par une condensation aldolique sur l'intermédiaire **85** (schéma 12) suivi d'une décarboxylation. Le produit **86** résultant fut alors transformé en trois étapes en un intermédiaire de la synthèse de Heathcock, le précurseur **87**.

Schéma 12 : Synthèse de la Lycopodine 2 par Kraus et collaborateurs.



L'hupérezine A **14**, découverte par Liu⁹ en 1986, a été synthétisée par deux groupes de recherche en 1989. Les groupes de Kozikowski⁷⁰ et Qian⁷¹ ont été les premiers à réaliser des synthèses totales. La construction de la portion bicyclo[3.3.1]nonane **89** présente dans le squelette de **14** a été réalisée par une séquence d'addition de Michael / condensation aldolique impliquant l'intermédiaire **88** et la méthacroléine (schéma 13).

Schéma 13 : Synthèse de l'Hupérezine A 14 par Kozikowski et collaborateurs.



Gravel et collaborateurs⁶¹ ont par ailleurs réalisé la synthèse de l'hupérezine A **14** en utilisant la méthodologie de bicycloannellation développée il y a quelques années dans nos laboratoires (voir équation 12, p 28).

1. Chapitre premier

1.1 Choix de l'anhydrolycodoline comme objectif de synthèse

Poursuivant l'objectif de développer une méthode générale pour la synthèse d'alcaloïdes du lycopodium possédant une unité bicyclo[3.3.1]nonane, l'anhydrolycodoline **1** était un choix fort convenable puisqu'un seul groupe de recherche l'a préparé. De plus, l'approche adoptée diffère de celles rencontrées jusqu'à présent dans la littérature pour préparer d'autres membres de la famille du Lycopodium.

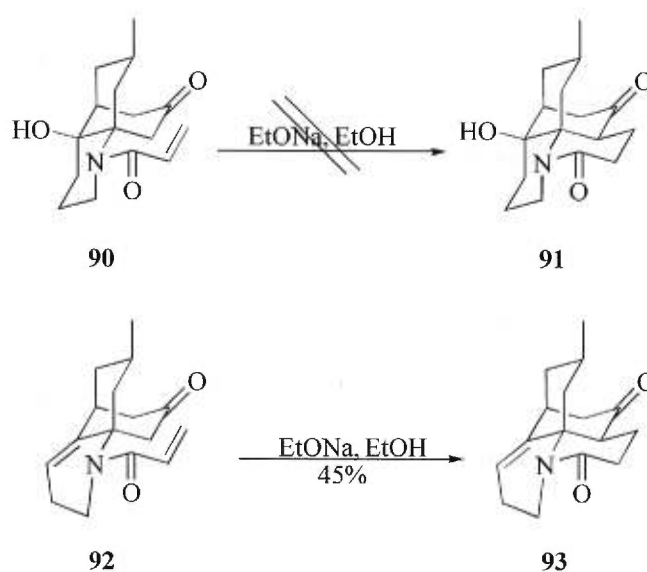
1.2 Synthèse de l'anhydrolycodoline par Horri et collaborateurs.

La première synthèse totale de l'anhydrolycodoline **1** fut réalisée en 1978 par Horri et collaborateurs⁷². Depuis 1968, ces auteurs cherchaient un moyen efficace de synthétiser des unités bicyclo[3.3.1]nonane fonctionnalisées pour la synthèse d'alcaloïdes de la famille du Lycopodium⁷³.

La molécule cible à ce moment était la lycopodine **2** puisque les groupes de Stork⁶⁴ et Ayer⁶⁵ venaient d'en publier la synthèse. Malheureusement, l'influence de facteurs stéréoelectroniques néfastes ont conduit à un échec de leur approche lors de la formation de **91** par une addition de Michael sur l'intermédiaire **90**.

L'intermédiaire **92** satisfait toutefois aux contraintes stéréoélectroniques et donne dans un rendement modeste le produit **93** (schéma 14)⁷⁴ qui est un meilleur précurseur de l'anhydrolycodoline **1** que de la lycopodine **2**.

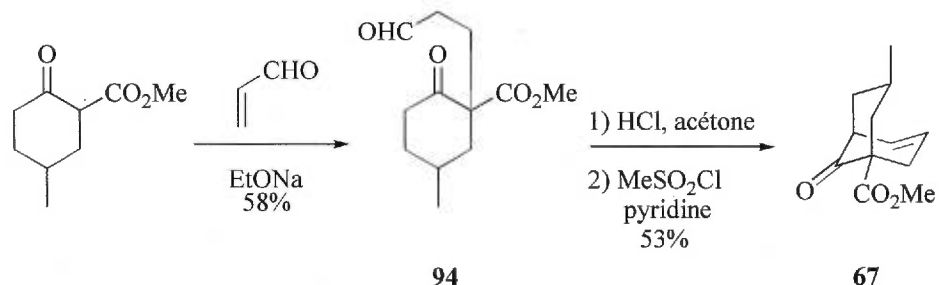
Schéma 14 : Contraintes stéréoélectroniques.



Étant donné la pertinence de la synthèse de Horri, ses travaux seront considérés plus en détail. En 1968, Horri avait publié la préparation du composé **67** à partir du 5-méthyl-2-oxocyclohexane carboxylate d'éthyle (schéma 15)⁷³.

Une addition de Michael avec l'acroléine conduit, dans un premier temps au cétoaldéhyde **94**, lequel par condensation aldolique suivie d'une déshydratation fournit le dérivé bicyclo[3.3.1]nonane **67**.

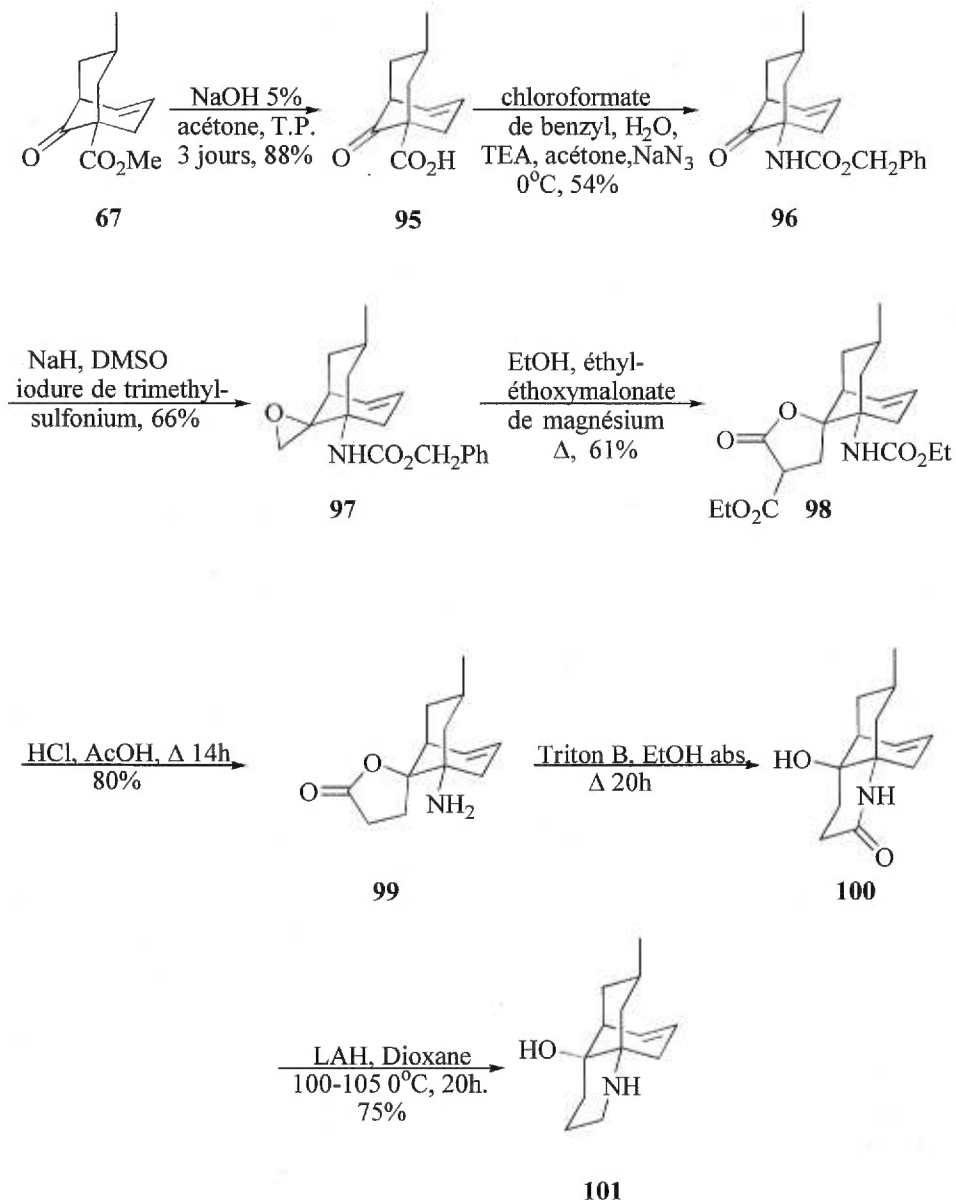
Schéma 15 : Préparation de l'unité bicyclo[3.3.1]nonane.



Celui-ci fut hydrolysé dans des conditions alcalines douces pour fournir l'acide **95** qui fut alors converti en carbamate benzylique **96** par une réaction modifiée de Curtius⁴⁸. La fonction cétonique de **96** fut ensuite convertie en oxirane **97** puis en ester lactone **98** par traitement de l'oxirane avec un sel de magnésium du malonate d'éthyle.

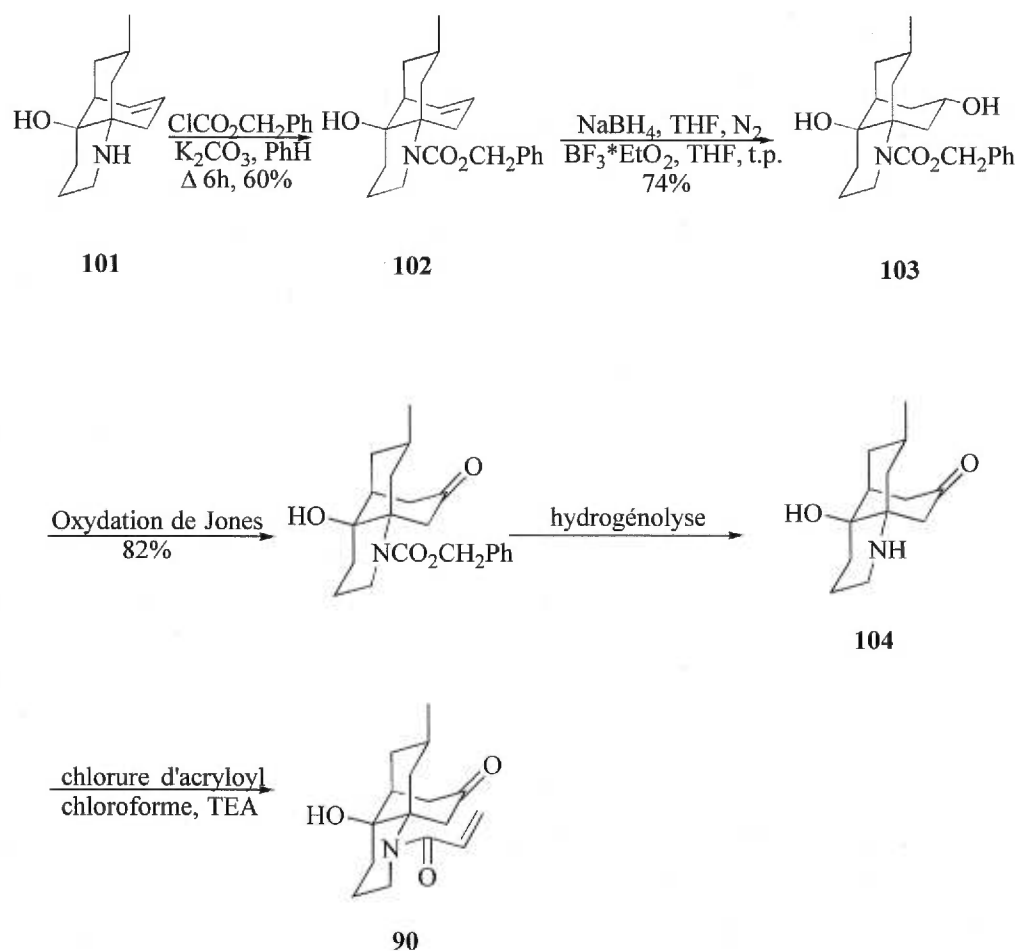
L'amino-lactone **99**, obtenue par hydrolyse de **98** avec du HCl dans l'acide acétique, fut convertie en hydroxylactame tricyclique **100** par traitement avec une quantité catalytique de Triton® B dans l'éthanol à reflux. L'intermédiaire clé **101** fut ensuite obtenu par réduction de **100** par LAH (schéma 16)⁷⁵.

Schéma 16 : Préparation de l'intermédiaire tricyclique 101.



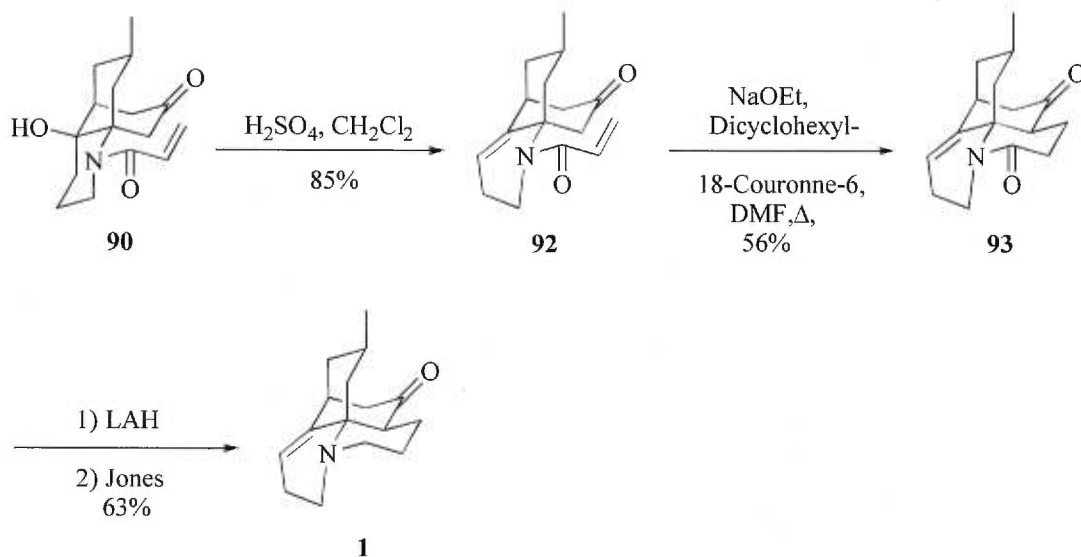
L'hydroboration-oxydation du carbamate benzylique **102** préparé à partir de l'amino-alcool **101** conduisit au diol correspondant **103**. L'oxydation de Jones de ce dernier suivie de son hydrogénolyse fournit l'amino alcool **104**. Ce dernier fut enfin converti en amide **90** par réaction avec le chlorure d'acryloyle (schéma 17)⁷⁴.

Schéma 17 : Préparation de l'amide 90.



L'alcool **90** fut déshydraté à l'amide insaturé **92** par traitement par H_2SO_4 . La réaction de **92** avec une quantité catalytique d'éthanolate de sodium fournit la lactame **93**. Le traitement par LAH réduit la fonction lactame ainsi que la fonction cétone de **93** puis la cétone est retrouvée par oxydation de Jones pour fournir l'anhydrolycodoline **1** désirée⁷² (schéma 18).

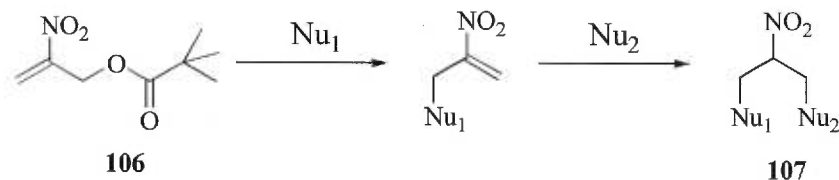
Schéma 18 : Cyclisation finale.



1.3 Approche vers la synthèse totale de l'anhydrolycodoline **1** par Jean-Marc Lapierre

Dans nos laboratoires, la première approche vers la synthèse totale de l'anhydrolycodoline **1** a été réalisée par Jean-Marc Lapierre³⁸ dans le cadre de son travail de doctorat. L'approche est basée sur une réaction de bicycloannellation du carbamate vinylogue **105** avec un réactif de pontage modifié du type NPP⁷⁶ **106**, introduit pour la première fois par Seebach et collaborateurs⁵⁴ en 1981. En effet, Seebach avait proposé un synthon de trois carbones servant d'agent de couplage multiple. Il avait démontré que le réactif NPP **106** peut subir séquentiellement l'attaque de deux nucléophiles et générer un produit de double couplage **107** (schéma 19).

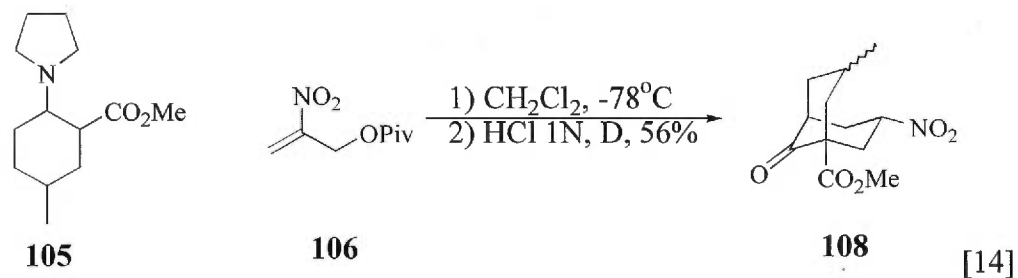
Schéma 19 : Réactivité du réactif de type NPP 106.



Cette méthodologie inspira alors dans notre équipe le développement de réactifs du type NPP pour des réactions de bicycloannellation de β -cétoester cycliques, donnant ainsi accès à des dérivés bicyclo[3.3.1]nonanes hautement fonctionnalisés pour la synthèse d'alcaloïdes du Lycopodium.

Des tests de bicycloannellation avec le synthon **106** sur des β -cétoesters utilisant des conditions anioniques se sont avérés très décevants, car seuls des produits de monoalkylation étaient observés.

Lapierre se tourna alors vers des équivalents de dianions de β -cétoesters, les énamines des β -cétoesters développées par Labelle de notre laboratoire⁷⁷. Seeback et collaborateurs⁷⁸ avaient démontré le succès du pontage entre le NPP **106** et des énamines de cétones acycliques. Le réactif de NPP **106** fut donc utilisé par Lapierre en conjonction avec l'énamine du β -cétoester **105** pour fournir le composé bicyclique **108** désiré (équation 14).



Encouragé par ce résultat, il entreprit de préparer un réactif de NPP modifié portant une chaîne alkyle fonctionnalisée au carbone terminal sous forme d'un alcool protégé, précurseur éventuel d'une fonction aldéhyde. Cette dernière devrait pouvoir cycliser dans une réaction d'amination réductive avec une fonction amine accessible par dégradation de Curtius du carboxylate angulaire pour donner un intermédiaire avancé de l'anhydrolycodoline **1**.

Schéma 20 : Préparation du réactif de NPP modifié **109**

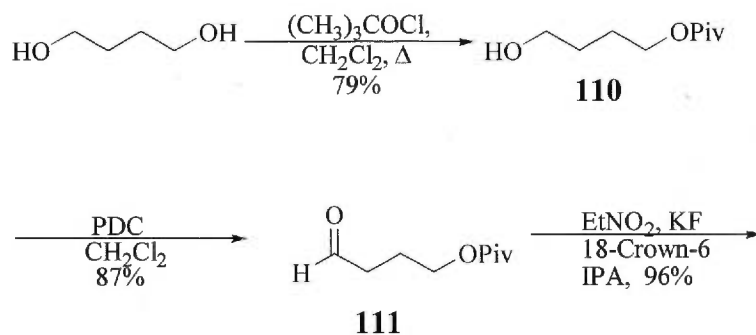
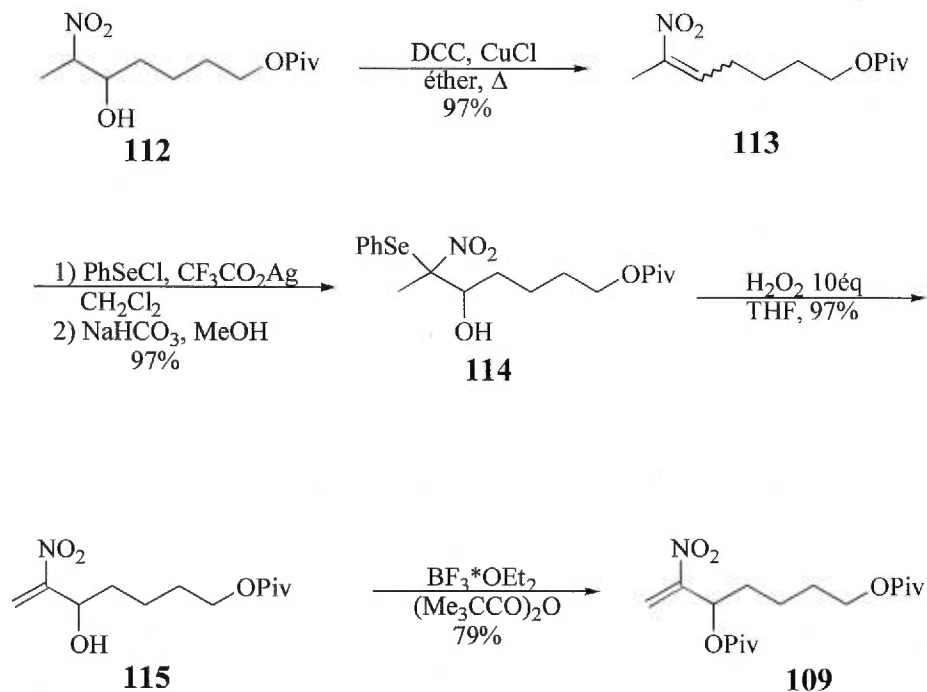


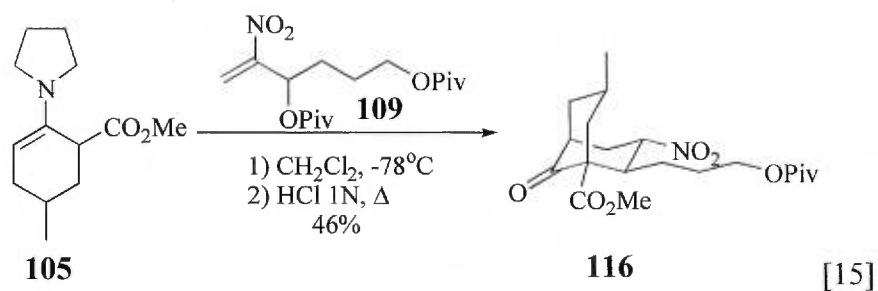
Schéma 20 : suite.



Le schéma 20 présente la préparation du réactif modifié de type NPP **109**. Dans un premier temps, le butane-1,4-diol est monoprotégé avec une fonction triméthylacétyle et l'hydroxyle restant est oxydé à l'aldéhyde **111**. Une nitroaldolisation de l'aldéhyde avec le nitroéthane fournit un mélange de diastéréoisomères du nitro-alcool **112**. Celui-ci est ensuite soumis à une déshydratation par le dicyclohexylcarbodiimide en présence d'iodure de cuivre pour donner le nitroalcène **113**, lequel est converti en dérivé sélénohydrolylé **114** par traitement successifs avec du chlorure de phénylsélénényle en présence de trifluoroacétate d'argent puis de bicarbonate de soude dans le méthanol tel que décrit par Seeback et collaborateurs⁷⁹. L'oxydation du sélénium et l'élimination du

sélénoxyde donne ensuite l'intermédiaire **115**. La protection de la fonction hydroxyle libre avec l'anhydride triméthylacétique en présence d'éthérate de trifluorure de bore fournit le réactif de type NPP **109** désiré.

Afin de valider le réactif NPP modifié **109**, la réaction de bicycloannellation avec l'énamine **105** a été étudiée et les conditions réactionnelles mises au point par Lapierre dans son étude modèle se sont avérées satisfaisantes (équation 15)

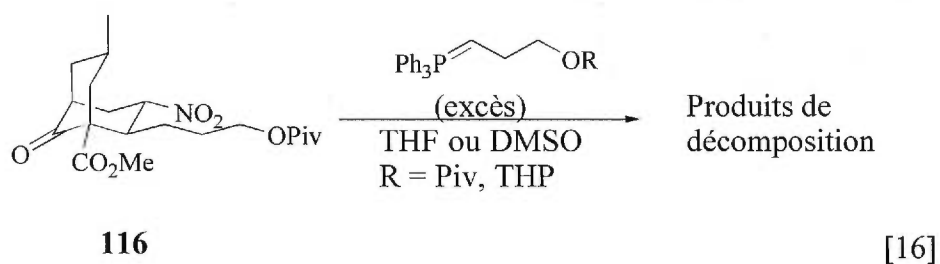


La réaction fonctionne avec un rendement acceptable et donne rapidement accès à un intermédiaire possédant la fonctionnalité voulue pour potentiellement accéder à l'anhydrolycodoline **1**.

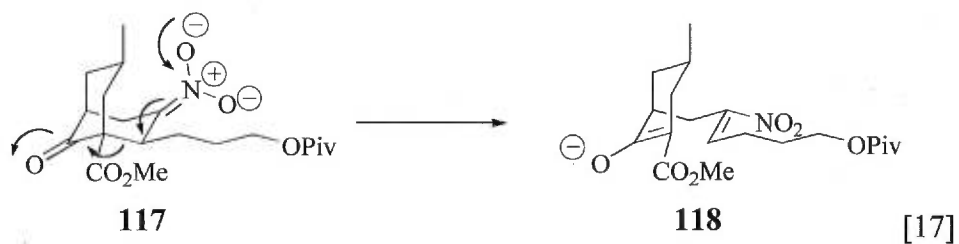
1.4 Tentative de fonctionnalisation de la cétone en C-9.

Ayant donc en main cet intermédiaire intéressant, Lapierre tenta une oléfination de Wittig sur le composé **116** (équation 16) qui s'est soldée par un échec.

En effet, comme on le verra un peu plus loin, il semble que la basicité du réactif de Wittig soit incompatible avec le dérivé nitré **116** et conduise à une décomposition du produit lors de la réaction.



Devant cet état de faits, une réaction de Nef de la fonction nitro a dû être envisagée de façon à la convertir à un groupement cétonique comme dans le produit ciblé. Cependant, la majorité des conditions d'oxydation du carbone porteur de la fonction nitro sont basiques ce qui implique la formation d'un intermédiaire nitronate **117**, lequel conduit, inévitablement (comme dans le cas du Wittig) à l'ouverture du système bicyclique par une réaction de rétro-Michael pour donner **118** (équation 17).



Comme on aurait pu s'y attendre, même les conditions fortement acides requises pour la réaction de Nef ont conduit à la décomposition du dérivé **118**.

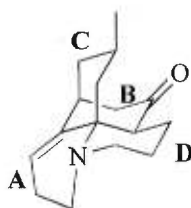
1.5 Conclusion

Par la suite, il a été envisagé de protéger la fonction cétone afin d'éviter l'ouverture de cycle dans les conditions d'oxydation du lien C-nitro. Toutefois les rendements médiocres dû à une position carbonyle trop encombrée, avaient forcé l'abandon de cette approche.

2. Chapitre Deuxième

2.1 Approche vers la synthèse de l'anhydrolycodoline 1

Figure 15 : Anhydrolycodoline 1



anhydrolycodoline 1

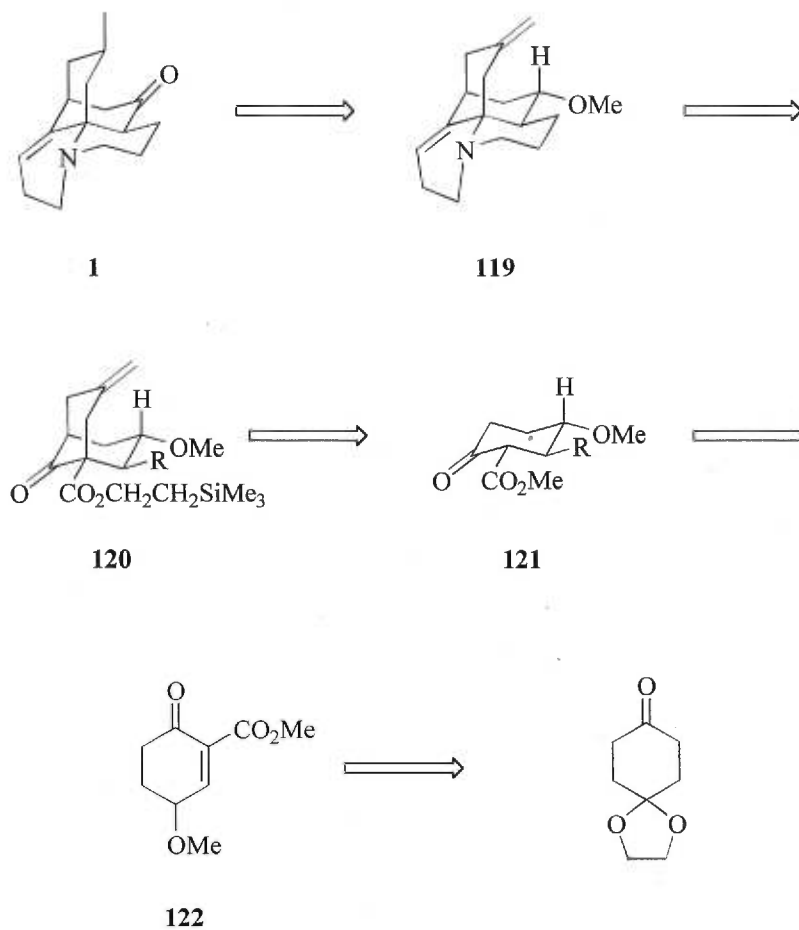
La poursuite des travaux sur l'Anhydrolycodoline 1 de Jean-Marc Lapierre par Jameliddine Khiari n'a pas abouti et a dû être abandonnée. Tout comme précédemment, les essais de Khiari pour oxyder le carbone porteur de la fonction nitro ou protéger la fonction carbonyle se sont avérés vains. Il est donc devenu nécessaire de planifier une nouvelle stratégie qui permettrait d'accéder rapidement à une partie importante du squelette de l'anhydrolycodoline 1.

2.2 Nouvelle approche vers la synthèse totale de l'anhydrolycodoline 1.

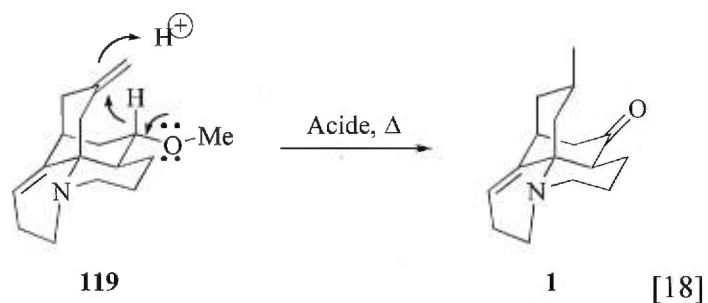
Cette nouvelle approche diffère totalement de celles tirées de la littérature présentées dans la partie introduction pour préparer d'autres membres de la famille des alcaloïdes du Lycopodium.

L'approche retenue est présentée sous forme de schéma rétrosynthétique (schéma 21).

Schéma 21 : Analyse rétrosynthétique

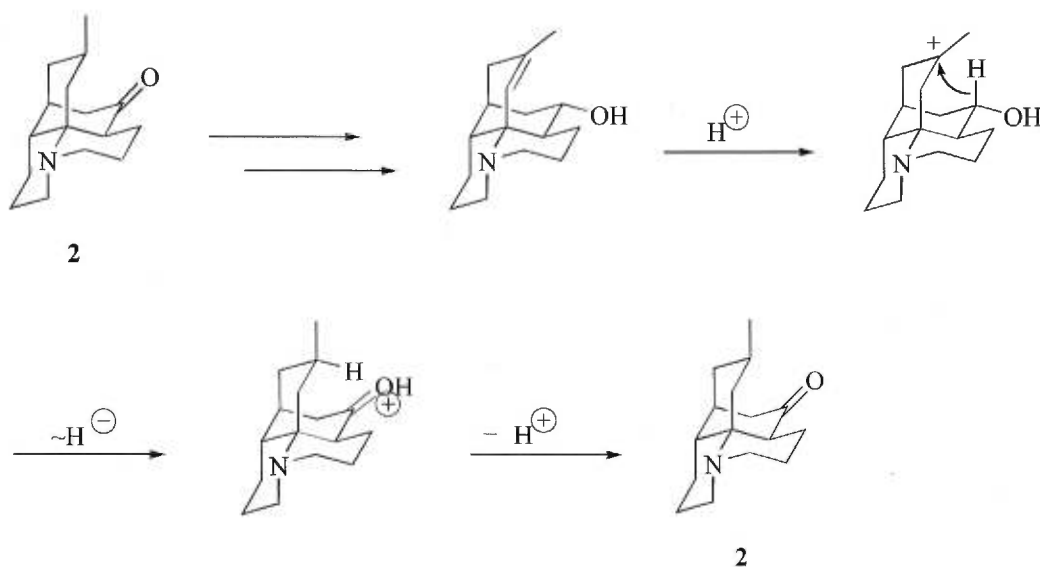


L'étape finale qui procurerait l'anhydrolycodoline **1** est un réarrangement impliquant un transfert d'hydrure-1,5. Cette réaction est typique des systèmes bicyclo[3.3.1]nonanes (équation 18).

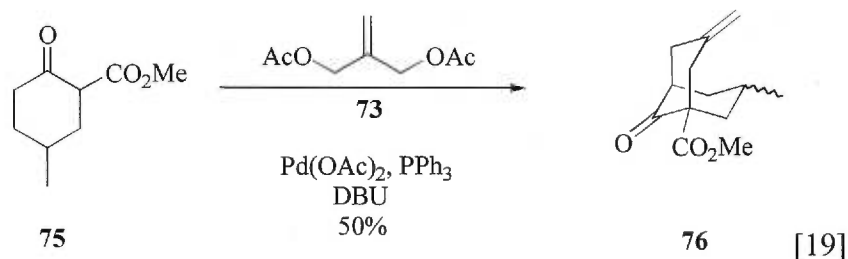


La littérature est assez bien documentée et regorge d'un bon nombre d'exemples de ce type de réaction (voir section 2.3 de l'introduction). Valenta et collaborateurs³⁵ avaient observé ce phénomène lors de leurs tentatives de cyclisation d'un intermédiaire vers la synthèse de la lycopodine **2** (schéma 2). Par ailleurs, Ayer et collaborateurs³⁶ ont démontré la validité de ce transfert-1,5 d'hydrure sur un produit de dégradation de la lycopodine **2** (schéma 22).

Schéma 22 : Transfert d'hydrure-1,5 observé par Ayer et collaborateurs.



Les anneaux A et D de l'intermédiaire méthoxylé **119** proviendraient de la réaction de double amination réductive entre l'amine angulaire et deux aldéhydes terminaux de trois carbones chacun. La chaîne de trois carbones en position C-9 possédant un aldéhyde masqué sous forme de dioxolane en position terminale, devrait pouvoir être introduite par une réaction de Wittig sur la cétone. L'amine angulaire proviendrait du β -cétoester bicyclique **120** et celui-ci serait accessible par notre réaction de bicycloannellation catalysée par le palladium, sur le β -cétoester **121**. Comme il a été démontré par des études⁶¹, cette réaction permet la construction rapide de l'anneau C (équation 19).



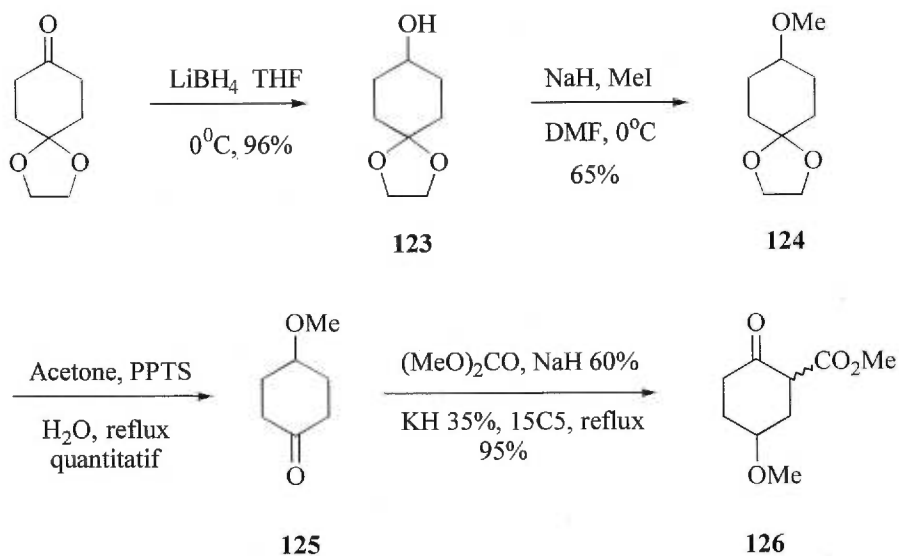
D'autre part le β -cétoester **121** proviendrait d'une addition nucléophile d'un organocuprate sur l'énone **122**. Cette dernière est accessible en six étapes à partir de la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one disponible commercialement.

2.3 Préparation de l'énone 122

La séquence inachevée que Jamelidine Khiari avait élaborée a dû être reprise entièrement puisque plusieurs étapes nécessitaient d'être optimisées et qu'aucun intermédiaire avancé n'était disponible.

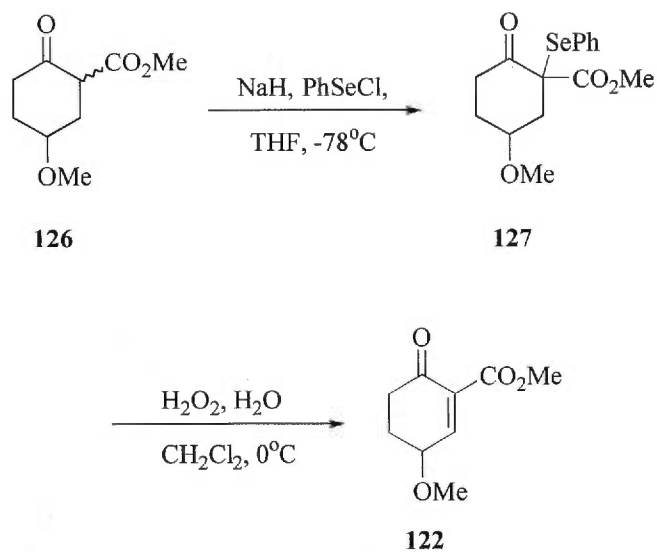
La préparation de l'énone **122** débute donc avec la réduction par le borohydrure de lithium⁸⁰ du produit commercial, la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one en alcool **123** avec un rendement de 96%. Ce dernier est protégé sous forme d'éther méthylique⁸¹ **124** avec un rendement de 65%. Le produit **124** est alors déacétalisé⁸² dans des conditions acides à reflux pour fournir quantitativement le cétoéther **125**.

L'étape suivante consiste à carbométhoxyler le cétoéther **125** à l'aide de la méthodologie développée par Deslongchamps et collaborateurs⁸³. Le β -cétoester **126** est alors obtenu avec un excellent rendement de 95%. La structure est confirmée par RMN du proton. Le proton de la forme énolique du β -cétoester est bien visible à 12.15 ppm ainsi que le méthyle de l'ester à 3.74 ppm ainsi que le groupement méthoxy à 3.36 ppm (schéma 23).

Schéma 23 : Préparation du β -Cétoester 126.

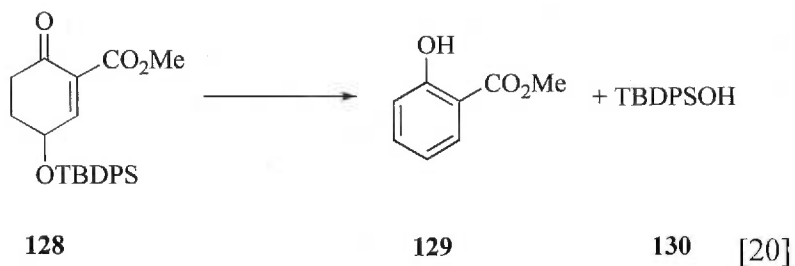
L'introduction de la double liaison conjuguée est envisageable grâce à la chimie des dérivés du sélénium⁸⁴. L'énolate du β -cétoester **126** est formé en présence d'hydrure de sodium dans le THF puis celui-ci est traité par le chlorure de phénylsélényle pour fournir quantitativement le dérivé sélénylé **127**. Ce dernier est alors traité avec une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène pour donner le sélénoxyde correspondant qui élimine ensuite pour donner l'énone désirée **122** (schéma 24).

Schéma 24 : Préparation de l'énone 122.



Les deux dernières étapes sont faites sans isoler d'intermédiaire et l'énone **122** obtenue est utilisée brute à cause de son instabilité. En effet, cette énone n'est pas stable à cause de sa tendance à aromatiser entre autres.

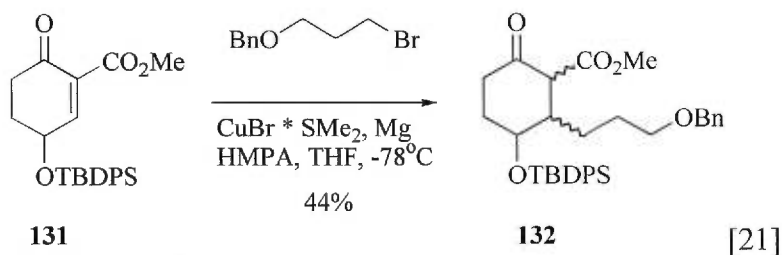
Michel-Philippe Carrignan⁸⁵ avait observé la décomposition de l'énone silylée **128** en produit aromatique **129** et détecté la présence du silanol **130** correspondant (équation 20).



L'énone **122** ne semble donc pas pouvoir être purifiée, mais l'analyse du produit brut de la réaction par spectroscopie RMN du proton révèle la présence du proton vinylique centré à 4.17 ppm et la disparition du proton énolique à 12.15 ppm.

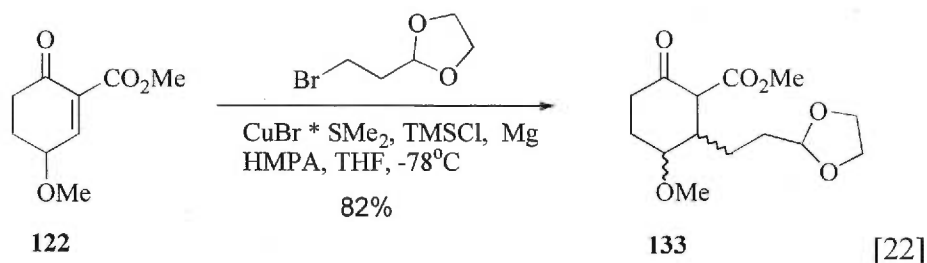
2.4 Addition conjuguée de type Michael du 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane sur l'énone **122**.

Khiari⁸⁶ avait préparé l'énone **131** et l'avait soumis à l'addition de type Michael (équation 21) pour obtenir le produit alkylé **132** avec un rendement de 44%.



Apparemment, le produit alkylé **132** obtenu portait l'éther silylé en position axiale soit *cis* par rapport à la chaîne introduite. Il est connu dans la littérature⁸⁷ que l'ajout de TMSCl accélère la réaction d'addition conjuguée et favorise la formation du produit *trans* par rapport à un substituant en position γ . Toutefois, même avec l'ajout de 2.2 équivalents de TMSCl, le ratio *cis* : *trans* n'est seulement que de 1 :1. Dans ces circonstances, il fut décidé de tenter de modifier la nature du groupe protecteur en γ de la cétone.

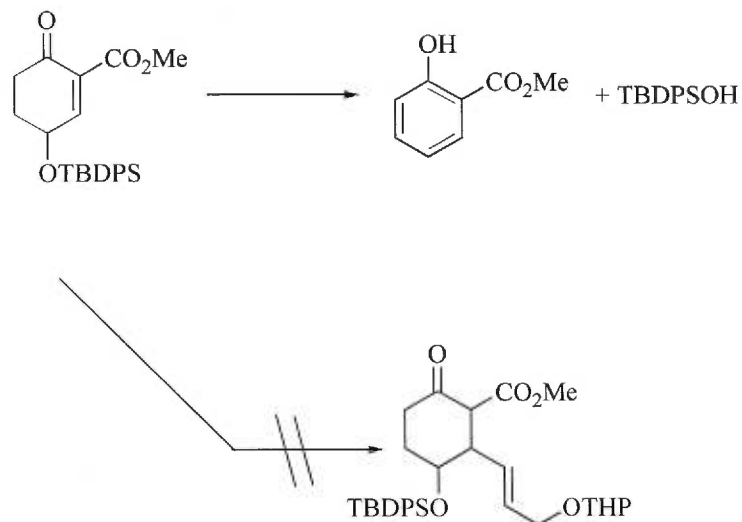
Khiari a donc changé l'éther silylé pour un éther méthylique. L'énone **122** fut soumise à l'addition-1,4 de type Michael catalysée par le cuivre (I) en présence de TMSCl (équation 22) et le produit alkylé **133** aurait été obtenu dans un rendement de 82% avec un rapport de 10 : 1 en faveur du composé *trans*.



Toutefois, malgré toutes les tentatives pour reproduire ce résultat, jamais il n'a été possible de reproduire ces rendements et ces ratios. Dans le meilleur des cas, un rendement de 15% a été obtenu avec un ratio de trois pour un en faveur du produit *trans*.

D'autres méthodes comme le cuprate de type Gillman⁸⁸ ou bien celui utilisant le complexe $n\text{Bu}_3\text{PCuI}$ ⁸⁹ ont été essayées mais sans succès. Il est probable que la décomposition du composé **122** soit plus rapide que l'addition de l'organocuprate. Carignan⁸⁵ avait déjà éprouvé ce même genre de problèmes (schéma 25).

Schéma 25 : Réaction de Cuprate de Carignan.



2.5 Réaction de bicycloannellation

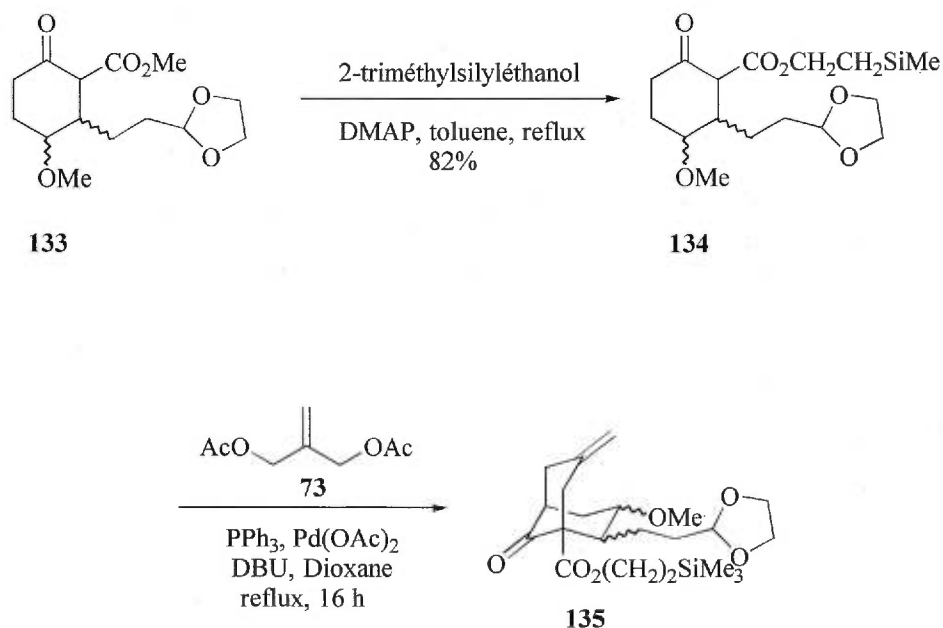
Bien que le rendement de la réaction d'addition-1,4 de type Michael soit faible, il a été convenu de tenter de continuer la séquence amorcée. Le β -cétoester méthylique **133** fut donc transestérifié⁹⁰ à l'ester triméthylsilyléthylique **134** pour obtenir un mélange de 4 :1 dans un rendement de 82% en faveur du produit *trans*. Cette transestérification stratégique permet le clivage ultérieur de l'ester en milieu neutre avec l'ion fluore évitant ainsi l'ouverture de cycle qu'occasionneraient des conditions basiques fortes.

Le spectre RMN proton confirme la structure des produits du mélange par l'apparition de multiplets centrés à 4.20 ppm et 1.00 ppm qui correspondent respectivement aux deux protons du méthylène en α de l'oxygène de l'ester et aux deux protons du méthylène en α du silicium.

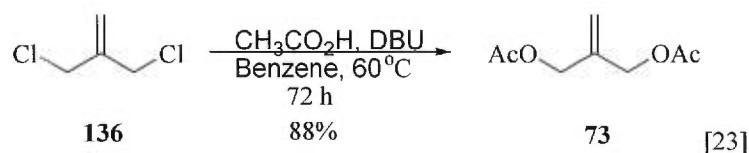
Le rapport *cis:trans* a été déterminé par intégration relative des signaux méthoxyles (3.34 et 3.35 ppm) et triméthylsilyles (0.05 et 0.03 ppm). Le β -cétoester **134** fut ensuite soumis aux conditions de bicycloannellation développées dans notre laboratoire⁶¹ quelques années plus tôt pour donner, un seul produit isolé par chromatographie flash, le composé bicyclique **135** dans un rendement de 41%.

La structure du composé bicyclique fut confirmée en spectroscopie RMN du proton par l'apparition d'un signal doublet centré à 5.07 ppm correspondant aux protons du méthylène exocyclique en position 7. Il n'y a qu'un signal méthoxy à 3.33 ppm et le signal correspondant au proton en tête de pont en position 5 apparaît à 3.07 ppm (schéma 26).

Schéma 26 : Préparation du dérivé bicyclo[3.3.1]nonane 135.



Le diacétate **73** utilisé dans la bicycloannellation fut, pour sa part, préparé à partir du 3-chloro-2-chlorométhyl-1-propène **136** en présence de DBU et d'acide acétique dans le benzène à reflux⁵⁹ (équation 23).



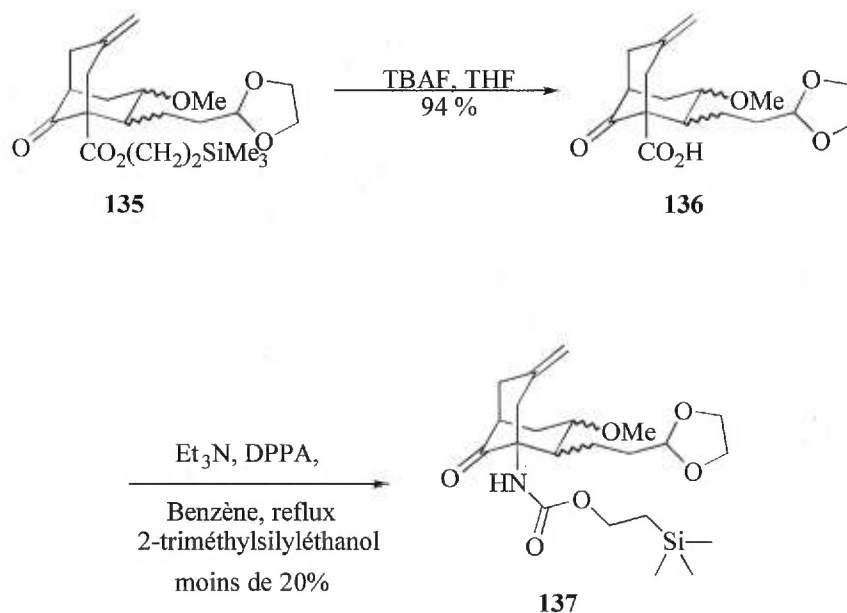
2.6 Préparation du dérivé carbamate **137**

Une fois le dérivé bicyclique **135** en main, l'étape suivante était de former le carbamate **137** afin de préparer la molécule à une éventuelle réaction d'amination réductive. Le dérivé bicyclique **135** fut traité avec le fluorure de tétrabutylammonium⁹¹ pour procurer l'acide **136** dans un rendement supérieur à 90%. Le produit sous forme de gomme rend la manipulation et la purification très ardue.

Cependant, le produit fut obtenu assez pur pour poursuivre la séquence sur le brut de la réaction. La structure de l'acide **136** fut établie en RMN du proton par la disparition des signaux caractéristiques de l'ester silylé et par une bande large vers 3000 cm⁻¹ en spectroscopie infrarouge. Le carbamate **137** a donc ensuite été préparé par une réaction modifiée de Curtius⁹².

L'acide **136** fut dissous dans le toluène et mis en présence d'azote de diphenylphosphoryle et de triéthylamine. Au reflux, le dérivé isocyanate fut formé puis celui-ci fut piégé *in situ* avec le 2-triméthylsilyléthanol pour fournir le carbamate **137** attendu (schéma 27).

Schéma 27 : Préparation du dérivé carbamate 137.



Malheureusement, le rendement de la réaction de Curtius fut inférieur à 20% malgré tout les efforts pour l'optimiser. Il est possible que l'encombrement stérique important autour du carboxyle (carbone quaternaire en α et chaîne encombrante en β) soit responsable du mauvais rendement observé dans ce cas.

Dans le cas du carbamate **137**, les fonctionnalités se retrouvent toutes du même côté de la molécule. L'encombrement est donc certainement un facteur important explique le manque de réactivité.

2.7 Déprotection de la fonction dioxolane **135**

A ce stade, il était pertinent de vérifier les conditions de déprotection du dioxolane **135** dans le but de faire éventuellement une réaction d'amination réductive. La position terminale et non activée rend ce type de dioxolane peu réactif. Il était donc logique de s'attendre à certaines difficultés pour obtenir l'aldéhyde correspondant. En effet, en conditions acides, la déacétalisation est possible dans de bons rendements. Cependant, dans ce cas précis, la présence du squelette substitué en C-7 et C-3 avec respectivement un exométhylène et un groupe méthoxyle compliquait le tout. De plus, comme il a été expliqué précédemment, un transfert d'hydrure-3,7 pouvait se produire à un moment inopportun si les conditions acides étaient trop rigoureuses.

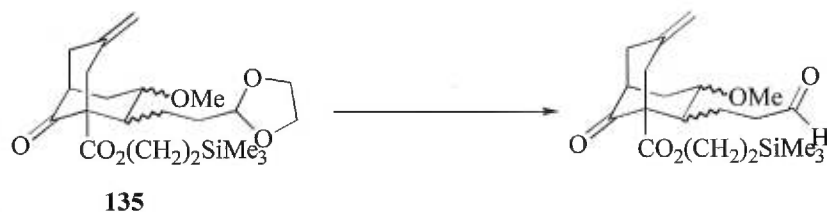
Une panoplie de conditions ont donc été essayées (tableau 4). Dans tous les cas, la spectroscopie RMN proton du brut de la réaction a été utilisée pour évaluer la formation d'aldéhyde. Les trois premières entrées du tableau 4 démontrent que les conditions douces ne donnent aucune réaction^{82,93}. Seul le produit de départ est récupéré. Les conditions de l'entrée 3 reprises à reflux (entrée 4) ne donnent que des produits de décomposition. Une méthodologie de déacétalisation douce, utilisant le

bis(acétonitrile)bis(chloro)palladium (II)⁹⁴ dans l'acétone, spécifique aux acétals d'aldéhydes a été utilisée (entrée 5) sans succès. Le produit de départ fut récupéré. Les conditions neutres de déacétalisation développées par Guindon et collaborateurs⁹⁵ utilisant un acide de Lewis ont été utilisées (entrée 6). Cependant, aucune réaction n'a été observée, seul le produit de départ fut récupéré. Une autre méthode protique rapportée par le groupe de Helquist⁹⁶ utilisant l'acide trifluoroacétique dans le dioxane à 70°C pendant une période de seize heures a été essayée (entrée 7). Le RMN proton du brut de cette réaction ne démontra aucune déacétalisation, cependant le signal de l'exométhylène et celui du groupement méthoxyle avaient disparu et un signal singulet de trois protons à 1.26 ppm correspondant à un méthyle est apparu. Il y a donc apparemment eu formation d'un oxyde cyclique de type oxoadamantane (cette réaction sera discutée plus en détail au chapitre trois) plutôt que le transfert d'hydrure intramoléculaire. Sur la même lancée, une tentative pour transformer l'oxyacétal en thioacétal⁹⁷ (entrée 8) a été effectuée. Le thioacétal donnerait l'aldéhyde par traitement à l'oxyde de cuivre et au chlorure de cuivre dans l'acétone à reflux⁹⁸. Malheureusement, aucune réaction n'a été observée, seul le produit de départ fut récupéré.

Une méthode neutre⁹⁹ (entrée 9) s'est d'autre part soldée par un échec. Seuls des produits de décomposition ont été observés. Finalement, un mélange HCl 5% / THF¹⁰⁰ a été utilisé (entrée 10). Le RMN proton du brut révéla la présence d'aldéhyde en très faible quantité et la formation de l'oxyde cyclique mentionné plus haut. En augmentant la proportion d'acide à 10% (entrée 11), l'acétal est clivé presque quantitativement mais la formation d'oxyde cyclique devient aussi quantitative. À la lumière de ces résultats,

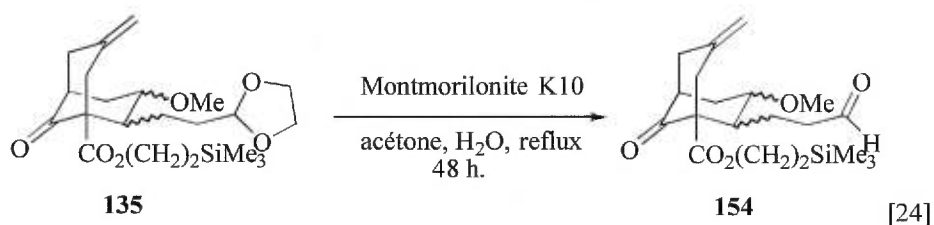
cela impliquerait que le groupement méthoxyle se trouve en configuration *endo* plutôt que la conformation *exo* comme on aurait pu s'y s'attendre. Tel qu'indiqué plus haut, ce type de réactivité sera discuté plus en détail au chapitre trois.

Tableau 4 : Tentative de déprotection du dioxolane 135



Entrée	Conditions	Résultats
1	Acide oxalique 10%, silice, CH ₂ Cl ₂ , t.p.	Produit de départ
2	PPTS, acétone, H ₂ O, t.p.	Produit de départ
3	PTSA, acétone, H ₂ O, t.p.	Produit de départ
4	PTSA, acétone, H ₂ O, reflux 12h.	Produit de départ + décomposition
5	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , acétone, t.p.	Produit de départ
6	Me ₂ BBr, CH ₂ Cl ₂ , -78°C	Produit de départ
7	CF ₃ COOH, Dioxane (1 :16), 70°	Formation d'oxyde cyclique
8	Dibal, HS(CH ₂) ₂ SH, PhH, 2.5h, -78°C	Produit de départ
9	CBr ₄ , Ph ₃ P, acétone, 0°C	Décomposition
10	HCl 5%, THF, 16h. t.p.	Trace d'aldéhyde + formation d'oxyde cyclique
11	HCl 10%, THF, 16h. t.p.	Aldéhyde et formation d'oxyde cyclique

Après tous ces échecs répétés, une méthode douce utilisant la montmorillonite K10¹⁰¹ a été portée à notre attention. En effet, cette glaise agit comme acide de Lewis et est aprotique. Lors d'un essai de vingt heures à reflux dans l'acétone, la RMN proton du brut confirma la déacétalisation partielle sans qu'il y ait réarrangement. Un second essai, en excès de montmorillonite dans l'acétone à reflux pendant quarante-huit heures cette fois confirma la déacétalisation complète sans la formation d'oxyde cyclique (équation 24).



Avec la déacétalisation maintenant possible, il était permis de croire qu'une réaction d'amination réductive sur un intermédiaire approprié serait accessible.

2.8 Conclusion

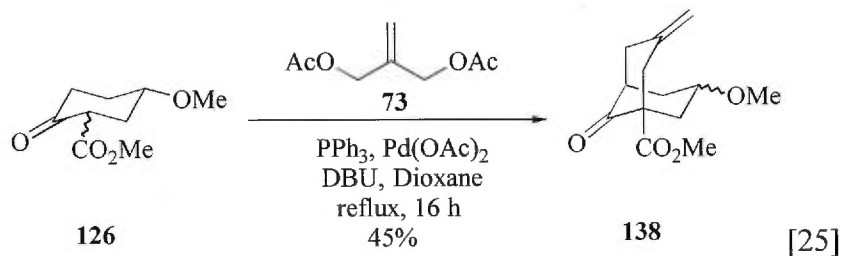
Étant donné les difficultés rencontrées lors de l'addition-1,4 de type Michael et des faibles rendements obtenus, cette approche vers la synthèse totale de l'anhydrolycodoline **1** semble peu viable. De plus, la difficulté d'obtenir le carbamate

137 avec des rendements valables et l'incapacité de Khiari et Lapierre d'installer la chaîne alkyle en position C-9 *via* une réaction de Wittig (schéma 37) ainsi que la mauvaise orientation du groupement méthoxyle en position C-3 nous amena à reconsidérer très sérieusement de cette voie pour le moment. Toutefois, avant d'abandonner définitivement cette voie, nous avons voulu dans le cadre de ce travail chercher à comprendre l'origine de la formation d'un dérivé oxadamantane dans les essais de déacétalisation en milieu acide et l'origine de la stéréosélectivité faciale dans la réaction de bicycloannellation catalysée par le palladium. Ces deux aspects réactionnels feront donc l'objet du chapitre trois.

3. Chapitre Troisième

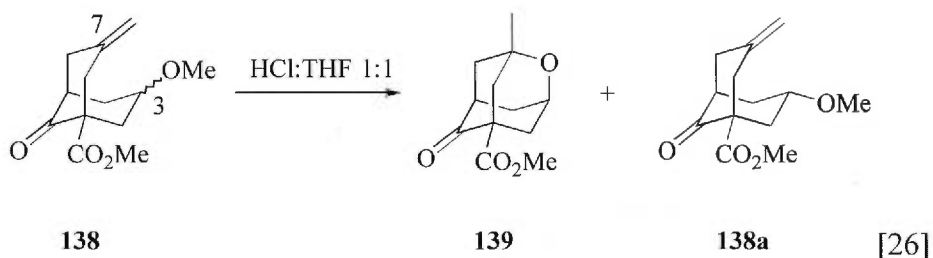
3.1 Réactivité en conditions acides douces des 3-méthoxy-7-méthylène bicyclo[3.3.1]nonanes.

Pour réaliser cette étude, le substrat bicyclique modèle **138** a été préparé à partir du β -cétoester **126** dont la synthèse est rapportée au chapitre précédent. Ce produit de départ fut donc soumis à la bicycloannellation dans les conditions habituelles pour fournir l'ester bicyclique **138** (équation 25). Un mélange de deux isomères inséparables fut obtenu dans un rapport *endo-exo* de 2 :1.



La structure des produits du mélange et le ratio de 2 :1 ont été établis par RMN du proton grâce à trois paires de signaux distincts. On note l'apparition d'une paire de signaux dans un rapport de 2 :1 à 5.07 et 4.97 ppm. Ils correspondent respectivement aux protons de l'exométhylène des molécules *endo* et *exo*. Une autre paire de signaux correspondant au groupement méthoxy à 3.30 et 3.28 ppm apparaissent dans un ratio de 2 :1. Finalement, une troisième paire de signaux correspondant aux protons carbinoliques est observée à 4.32 ppm pour le proton carbinolique axial (*exo*) et à 3.24 ppm pour le proton carbinolique équatorial (*endo*). Le signal du proton équatorial est deux fois plus

intense que le signal du proton axial. Nous verrons à la section suivante comment la stéréochimie des signaux a été établie. Le céto-ester bicyclique **138** fut alors traité avec un mélange 1 :1 d'acide chlorhydrique 10% aqueux et de THF³⁴ à la température de la pièce pour une période de vingt-quatre heures (équation 26).

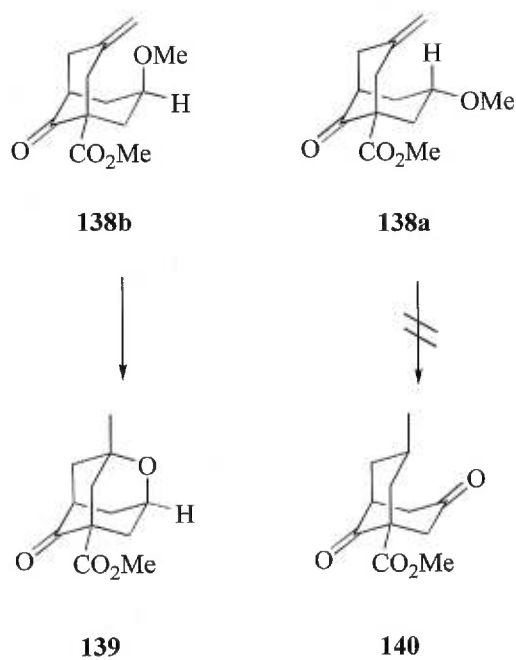


Tel qu'on aurait pu anticiper sur la base des résultats exposés au chapitre précédent, le transfert d'hydrure-1,5 (de la position 3 à la position 7) n'a pas eu lieu et la formation de l'oxo-adamantane **139** est observée de façon majoritaire. La quantité de produits **139** et **138a** isolés par chromatographie est consistante avec le ratio *endo-exo* de 2 :1 observé en RMN du proton. La structure du produit **139** est confirmée par la RMN proton avec l'apparition d'un signal singulet correspondant au groupe méthyle à 1.27 ppm et d'un signal sous forme de singulet élargi à 4.32 ppm correspondant au proton de l'éther cyclique. On note aussi la disparition du signal méthoxyle à 3.30 ppm, du signal exométhylène à 5.07 ppm et du signal du proton carbinolique équatorial à 3.24 ppm.

En infrarouge, deux signaux à 1743 et 1711 cm^{-1} , correspondant à la cétone en position 9 et au carbonyle de l'ester en position 5. Un signal intense à 1263 cm^{-1} correspond à l'éther formé entre les carbonnes 3 et 7 de l'oxo-adamantane **139**. Si un

transfert d'hydrure avait eu lieu, le signal du méthyle serait apparu sous forme de doublet et un troisième carbonyle aurait été observé en infrarouge au lieu d'un éther. Le produit *exo* qui n'a pas réagi a été isolé et identifié au dérivé bicyclique **138a** par RMN du proton. On note le signal à 5.00 ppm correspondant à l'exométhylène, un autre sous forme de septuplet centré à 4.35 ppm correspondant au proton carbinolique axial et un dernier à 3.32 ppm correspondant au groupement méthoxyle. Ceci impliquerait que dans le mélange d'isomères bicycliques **138** dont le ratio est de 2 :1, l'isomère majoritaire est celui qui porterait le groupe méthoxyle en position axiale (*endo*) au carbone C-3 (schéma 28). Dans les conditions de réaction utilisées, seule la formation de l'oxo-adamantane **139** est favorisée et aucune trace de **140** n'est observée.

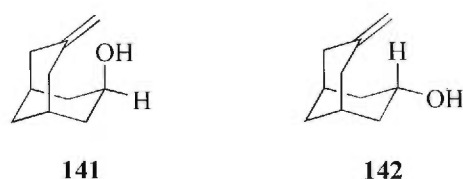
Schéma 28 : Réactivité des isomères bicycliques 138a et 138b en milieu acide doux.



3.2 Comparaison avec les résultats de Grob et collaborateurs.

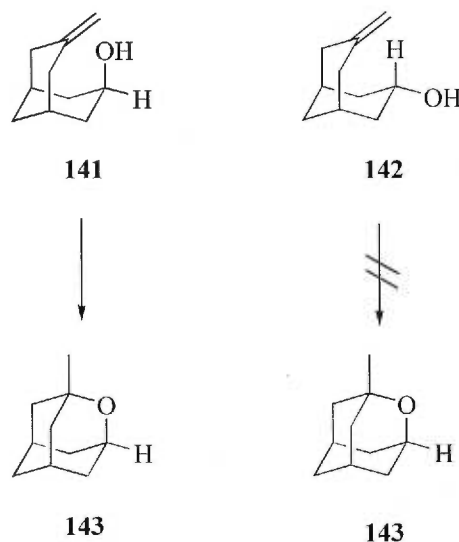
Si on se rapporte à la littérature, Grob et collaborateurs³⁴ avaient étudié la cyclisation à l'éther cyclique de différents 7-méthylènebicyclo[3.3.1]nona-3-ols (figure 16).

Figure 16 : Isomères bicycliques de Grob et collaborateurs.



Le groupe de Grob avait observé que la proximité dans l'espace du groupe hydroxyle *endo*-**141** permet la cyclisation facile en conditions relativement douces, à l'oxo-adamantane **143**. Dans le cas de l'isomère *exo*-**142**, aucune réactivité n'est observée dans ces conditions (schéma 29).

Schéma 29 : Réactivité des isomères bicycliques de Grob et collaborateurs.

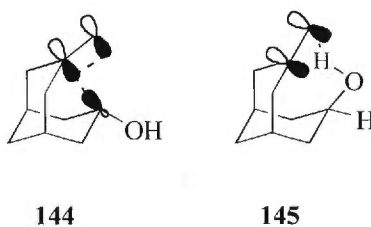


En effet, la proximité de l'hydroxyle en position endo au carbone 3 par rapport à l'exo-méthylène en position C-7 influence le déplacement des signaux de ce dernier en infrarouge et en RMN du proton^{34,102}.

D'après les auteurs^{34,102}, l'hydrogène de l'hydroxyle forme une liaison de type pont hydrogène intramoléculaire avec l'orbitale π de l'exo-méthylène ce qui cause un effet déblindant sur les protons de ce dernier (voir **145**, figure 17). Le signal de l'exo-méthylène de l'isomère **141** s'en trouve déplacé à bas champ de 0.23 ppm par rapport au signal correspondant de l'isomère *exo* **142**. Dans le cas du bicyclic **142**, la présence du pont hydrogène intramoléculaire est inexistante à cause de la position de l'hydroxyle en *exo*. Cependant, un transfert partiel des électrons- π de la double liaison vers l'orbitale σ^* du lien carbone-oxygène est possible (voir **144**, figure 17).

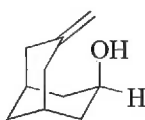
En infrarouge, le groupe de Grob a observé que le dérivé *endo* **141** démontre seulement deux bandes larges correspondant à la présence d'un pont hydrogène du groupement hydroxyle vers 3510 et 3560 cm^{-1} . Pour l'isomère *exo* **142**, ce dernier démontre des signaux faibles à 3620 cm^{-1} correspondant à un groupement hydroxyle libre.

Figure 17 : Effet du groupement hydroxyle sur l'orbitale π .

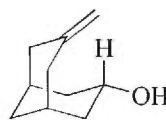


Les déplacements chimiques des alcools bicycliques des groupes de Grob et Parker sont résumés au tableau 5.

Tableau 5 : Déplacements chimiques caractéristiques des bicycles 141 et 142.



141

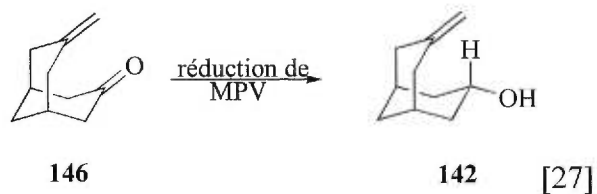


142

141	Exométhylène	2 H	4.86 ppm	Singulet élargi
	Proton carbinolique (équatorial)	1 H	3.67 ppm	Multiplet
	Proton de l'alcool	1 H	2.51 ppm	Singulet
142	Exométhylène	2 H	4.63 ppm	singulet élargi
	Parker ³⁷		4.65 ppm	
	Proton carbinolique (axial)	1 H	4.36 ppm	Multiplet
	Parker ³⁷		4.55 ppm	Septuplet
	Proton de l'alcool	1 H	2.50 ppm	Singulet

En ce qui concerne notre composé modèle **138**, l'assignation des protons du dérivé s'est fait par comparaison avec les déplacements chimiques des bicycles de Grob et collaborateurs³⁴. L'assignation des protons s'est aussi fait par comparaison avec les travaux de Parker et collaborateurs³⁷. Ces derniers ont aussi préparé le composé bicyclique 7-méthylènebicyclo[3.3.1]nona-3-ol **142** ayant le groupement hydroxyle en position *exo*.

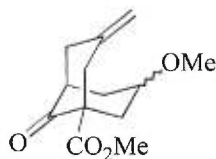
La structure du produit avec le groupement méthoxyle *exo* dans le mélange inséparable **138** a été élucidé à partir des déplacements chimiques du bicyclic **142** décrit par les groupes de Grob et Parker (tableau 5). En effet, Grob décrit le proton carbinolique axial vers 4.36 ppm sous forme de multiplet. Quant à lui Parker le décrit à 4.55 ppm sous forme de septuplet qui serait la partie X d'un système complexe A_2B_2X . Il se base également sur la méthode de synthèse utilisée soit la réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley de la cétone **146** à l'alcool **142** (équation 27) pour déterminer l'orientation du proton carbinolique. Cette réduction donne l'alcool thermodynamiquement le plus stable en position *exo*. Le déblindage observé du proton carbinolique axial est dû à l'influence du cône d'anisotropie de l'exométhylène en C-7. En effet, lorsque l'on fait le modèle moléculaire de **142**, le proton carbinolique axial est directement sous le plan π de l'exométhylène.



Pour ce qui est du signal de l'exométhylène, Grob le décrit à 4.63 ppm comme un singulet élargi. Parker le décrit aussi à 4.65 ppm sous forme de singulet élargi. Dans le spectre du mélange inséparable **138**, on observe le signal du proton carbinolique axial à 4.32 ppm sous forme de septuplet avec une largeur à la base de 14 Hz et l'autre signal de l'exométhylène à 4.97 ppm sous forme de multiplet (Tableau 6). La structure du produit avec le groupement méthoxyle *endo* dans le mélange inséparable **138** a été élucidée à

partir des déplacements chimiques du bicyclic **141** décrit par le groupe de Grob. Ce dernier décrit le proton carbinolique équatorial vers 3.67 ppm sous forme d'un multiplet élargi. Dans le spectre du mélange inséparable **138**, on retrouve un signal centré à 3.24 ppm sous forme de multiplet avec une largeur à la base de 27 Hz, obscurcit quelque peu par le signal du groupement méthoxyle. Le proton carbinolique étant en position équatoriale, il ne ressent pas l'effet déblindant du cône d'anisotropie de l'exométhylène ce qui explique sa différence de 1.04 ppm avec le proton carbinolique axial. Pour ce qui est du signal de l'exométhylène, Grob le décrit à 4.86 ppm comme un singulet élargi. Dans le spectre du mélange inséparable **138**, on observe le signal des protons de l'exométhylène à 5.07 ppm sous forme de multiplet (Tableau 6).

Tableau 6 : Déplacements chimiques caractéristiques du bicyclic 138



138

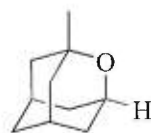
138	Protons exométhylène	5.07 ppm et 4.97 ppm ratio: 2 : 1	2 H	multiplet
	Proton équatorial (<i>endo</i>)	3.24 ppm	1H	multiplet
	Proton axial (<i>exo</i>)	4.32 ppm	1 H	septuplet
	Proton jonction de cycle	2.91 ppm	1 H	doublet

Dans le cas du dérivé étudié **138**, la présence d'un pont hydrogène intramoléculaire ne peut pas être retenue pour expliquer la différence dans les signaux

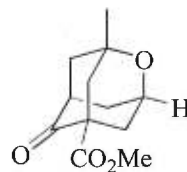
des exométhylènes. Cependant, l'effet de proximité d'un méthoxyle axial peut avoir le même effet déblindant que le groupement hydroxyle de Grob sur les signaux des exométhylènes. Comme le démontre le tableau 6, la présence du groupement méthoxyle en position axiale dans le dérivé bicyclique **138** a un effet déblindant sur le groupement exométhylène correspondant. En effet, ce dernier isomère avec le groupement méthoxyle en axial est déblindé de 0.10 ppm par rapport à l'isomère qui porte le groupement méthoxyle en équatorial.

Comme il a été présenté plus tôt, le β -cétoester cyclique **138** a été soumis aux conditions douces de cyclisation et l'assignation de structure de l'oxo-adamantane **139** est décrite au tableau 7 et est comparée à celle obtenue par le groupe de Grob.

**Tableau 7 : Comparaison des déplacements chimiques
des oxo-adamantanes 143 et 139.**



143



139

143	Proton de l'éther cyclique	3.95 ppm	1 H	Multiplet
	Groupe méthyle	1.22 ppm	3 H	Singulet
139	Proton de l'éther cyclique	4.32 ppm	1 H	Multiplet
	Groupe méthyle	1.27 ppm	3 H	Singulet
	Proton de jonction de cycle	2.75 ppm	1 H	Multiplet

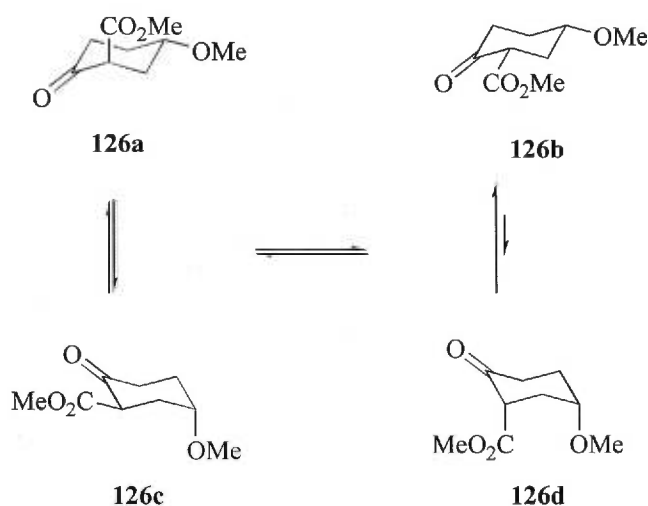
Les valeurs des déplacements chimiques observées dans notre cas pour les différents signaux de l'oxo-adamantane **139** sont semblables à celles observées par le groupe de Grob. Dans les deux cas, la présence du groupement méthyle entre 1.20 et 1.30 ppm sous forme de singulet et du signal attribué au proton carbinolique de l'éther vers 4.00 ppm confirment sans aucun doute la structure de l'oxo-adamantane **139**. La seule différence entre les deux molécules est la présence sur le dérivé **139** de groupements déblindants.

Avec tous ces résultats en main, on est forcé de conclure que la sélectivité faciale lors de la réaction de bicycloannellation est telle que le dérivé méthoxylé *endo* **138b** est formé de façon prépondérante, ce qui est surprenant de prime-abord. Un examen attentif des états de transition lors de la réaction permettra d'analyser cette situation.

3.3 États de transition impliqués dans la bicycloannellation catalysée par le palladium (0).

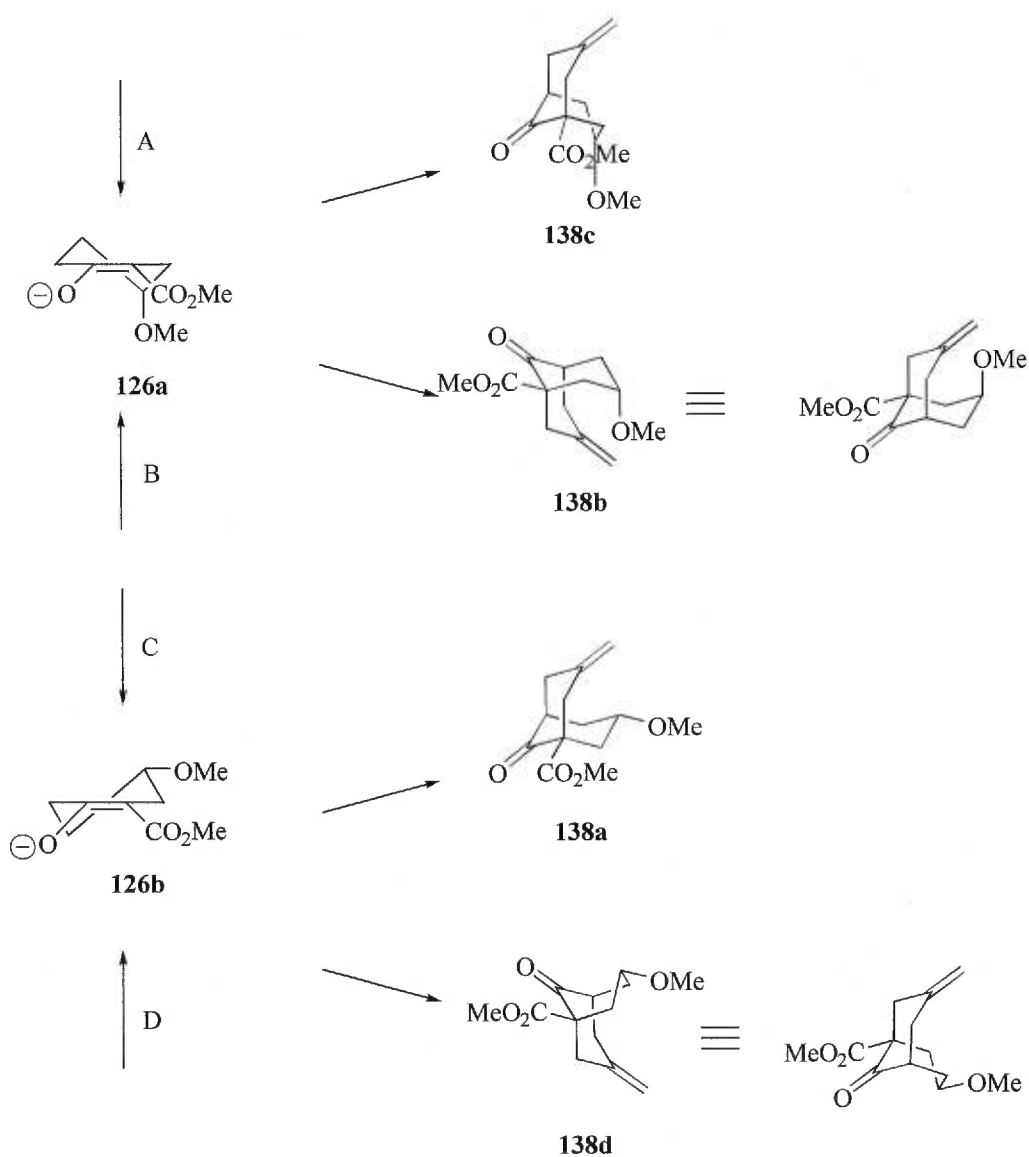
Lors de la réaction de carbométhoxylation en α de la cétone, un mélange de deux stéréoisomères est formé soit **126a** (*trans*) et **126b** (*cis*). Ces deux isomères sont chacun en interconversion rapide avec une autre forme chaise **126c** (*trans*) et **126d** (*cis*). En conditions légèrement basiques ou acides, l'isomère *trans* (**126a** et **126c**) est en équilibre avec l'isomère *cis* (**126b** et **126d**) (schéma 30).

Schéma 30 : Interconversion rapide des stéréoisomères 126.



L'intermédiaire dans cette isomérisation est la forme énolate issue de ces stéréoisomères, laquelle donc peut porter le groupe méthoxy en position axiale ou équatoriale et où ces deux conformères (demi-chaises) sont en équilibre.

Schéma 31 : Intermédiaires impliqués dans la réaction de bicycloannellation.

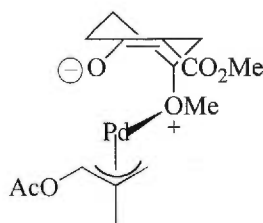


Dans les états de transition menant au produit final, l'attaque par la face D n'est pas favorisée puisque le produit devrait passer par une conformation bateau **138d**. L'attaque de la face C est la plus favorable pour ce conformère prédominant. En effet, le produit dans la conformation double chaise **138a** serait formé.

Dans le cas de l'autre conformère soit celui ayant le groupe méthoxyle axial dans la demi-chaise, l'approche par la face A est peu favorisée puisque le produit qui serait formé aurait la conformation bateau **138c** avec un groupement méthoxyle serait en position flagpole ce qui est encore plus défavorable. L'approche par la face B, d'autre part, devrait normalement être aussi défavorable dû au groupement méthoxyle axial qui gêne l'attaque de ce côté. Cependant, le ratio 2 : 1 de la réaction de bicycloannellation favorisant le méthoxyle *endo* indique que l'attaque selon B et ou D est deux fois plus favorable que l'approche selon C et ou A.

Devant cet état de faits surprenants, nous avons proposé l'hypothèse suivante pour expliquer les résultats. Dans l'approche selon B, le groupement méthoxyle en position axiale agirait comme ligand du palladium dans le complexe π -allyl stabilisant ainsi ce dernier et donc favorisant la formation du stéréoisomère *endo* selon **138b** (figure 18). Le groupement méthoxyle dirige donc l'attaque de ce côté qui devient alors favorable.

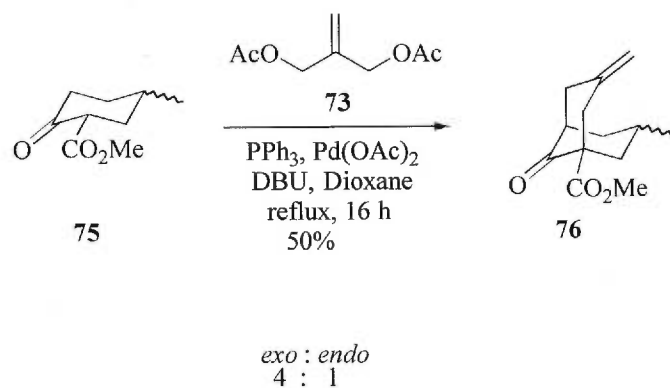
Figure 18 : Intermédiaire postulé.



138b

Une façon de démontrer la validité de cette hypothèse a été de refaire la réaction de bicycloannellation avec le β -cétoester **75** qui porte un groupement méthyle déstabilisant en C-4 au lieu d'un groupement méthoxyle.

Le β -cétoester **75** a été préparé¹⁰³ selon la méthode de carbométhoxylation⁸³ à partir de la 4-méthyl-cyclohexan-1-one disponible commercialement. Le β -cétoester **75** obtenu fut alors soumis aux mêmes conditions de bicycloannellation décrites plus tôt. Le produit bicyclique **76** a été obtenu dans un rendement de 50% sous forme d'un mélange inséparable de deux isomères dans un ratio de 4 :1. Comme on s'y attendait, le ratio observé de 4 : 1 est en faveur du groupement méthyle équatorial (équation 28).



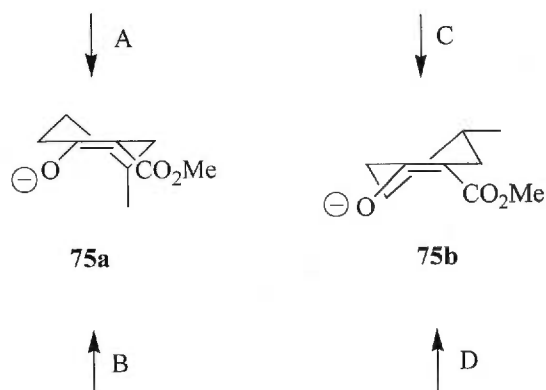
La preuve de stéréochimie repose sur les signaux exométhylènes et ceux du groupement méthyle. En effet, tout comme dans le cas du bicyclic **138**, la présence d'un isomère avec un groupement méthyle en position axiale influencerait la position des signaux exométhylène, ce qui se traduirait par le déblindage de ces signaux. Puisqu'il en coûte cher au niveau énergétique d'avoir un groupement méthyle en position axiale, la

forme *endo* ne serait pas favorisée. On observe les signaux des exométhylènes *endo* et *exo* respectivement à 5.05 ppm et 4.90 ppm sous forme de multiplet et ceux des groupements méthyle *endo* et *exo* à 0.91 ppm et 0.86 ppm sous forme de doublet. Il a été impossible d'apercevoir des signaux distincts pour les protons en α du méthyle. L'isomère avec le groupement méthyle en axial est déblindé de 0.15 ppm par rapport à l'isomère qui porte le groupement méthyle en équatorial. Le groupement méthyle de l'isomère *endo* est aussi déblindé de 0.05 ppm par rapport à celui de l'isomère *exo*.

En examinant les deux énolates conformères représenté à la figure 19, on constate que celui portant le groupement méthyle équatorial **75b** est le plus favorisé et qu'une attaque par-dessus (selon C) génère le dérivé bicyclo[3.3.1]nonane en conformation double chaise fonctionnalisée avec le groupement méthyle équatorial en position C-3. L'attaque selon D n'est pas favorable puisqu'elle génère la conformation bateau.

Dans le cas du conformère **75a**, l'attaque par la face A génère une conformation bateau défavorisée et l'approche par la face B est gênée par la présence du groupement méthyle qui déstabilise l'état de transition par une interaction 1,3-diaxiale avec le réactif π -allyl, contrairement à la situation avec le groupement méthoxyle en position axiale où cette interaction était stabilisante. Ainsi, il s'avère qu'en remplaçant le groupe méthoxyle par un groupe méthyle, l'analyse des divers états de transition possibles montre qu'une attaque selon C est favorisée et qu'elle explique le résultat expérimental observé.

Figure 19 : Intermédiaires impliqués dans la réaction de bicycloannellation.



3.4 Conclusion

Il a été démontré dans cette section que l'approche impliquant un transfert d'hydrure ne peut pas être réalisée avec la séquence envisagée. En effet, la réaction de bicycloannellation favorise la formation d'un dérivé bicyclique **138b** avec un groupement méthoxyle en position axiale au carbone C-3 plutôt qu'en position équatoriale.

Ce type de composé donne lieu en milieu acide à la formation quantitative de l'oxo-adamantane **139**. Le groupement méthoxyle axial agirait dans l'état de transition de la bicycloannellation comme ligand du palladium (schéma 59) favorisant ainsi la formation du produit *endo* non désiré.

4. Chapitre Quatrième

4.1 Seconde approche vers la synthèse de l'anhydrolycodoline 1.

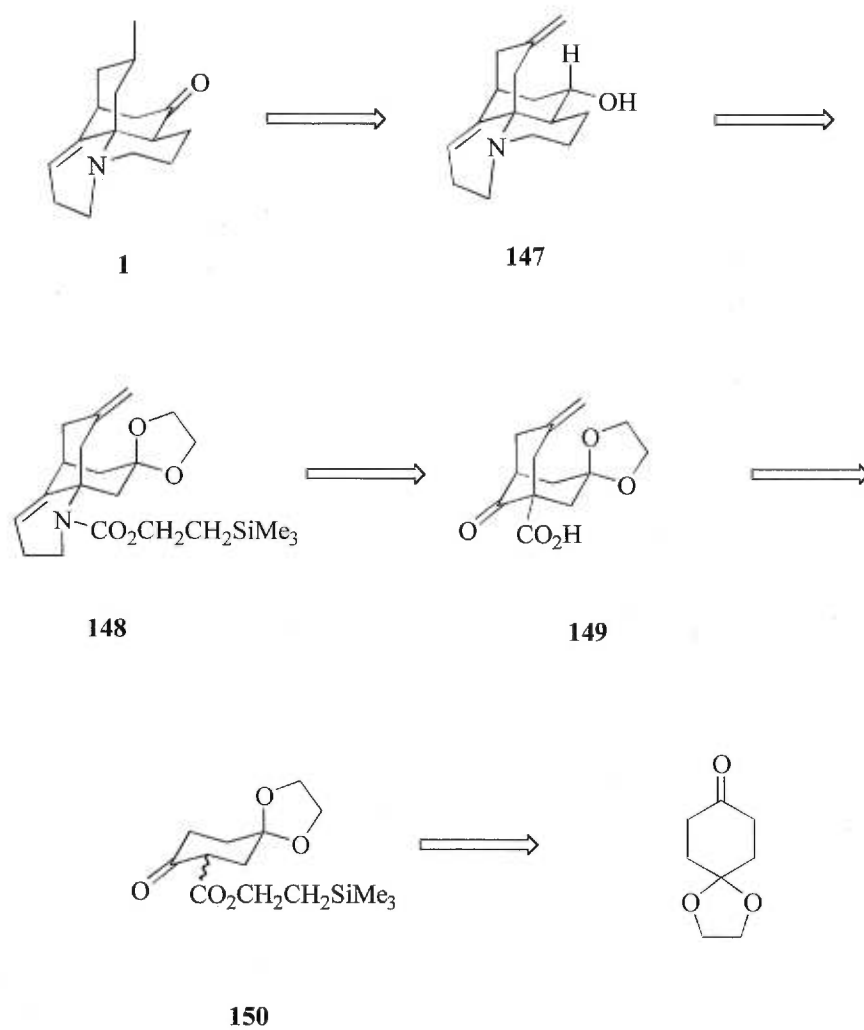
Une seconde voie de synthèse est élaborée ici pour contourner le problème de stéréochimie du groupement méthoxyle en position C-3 présenté au chapitre précédent. En effet, en remplaçant le groupe méthoxyle par un acétal cyclique, on s'assure de pouvoir contrôler par la suite l'orientation dans l'espace du groupe hydroxyle. En effet, après déprotection de l'acétal et réduction du carbonyle correspondant avec la méthode appropriée, le groupe hydroxyle équatorial serait fixé pour une réaction de transfert d'hydrure.

4.2 Analyse Rétrosynthétique

Dans cette voie alternative, l'étape finale est la même que celle présentée dans le plan de synthèse original au chapitre premier soit le transfert d'hydrure-3,7. L'intermédiaire **147** en conditions acides ou basiques devrait fournir l'anhydrolycodoline **1**. Cet alcool secondaire **147** proviendrait d'une réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley^{37,104} ou d'une réduction par transfert d'électron d'un métal¹⁰⁵ qui donnerait l'alcool équatorial thermodynamiquement le plus stable. L'anneau D serait formé par une addition-1,4 à partir de l'énolate de la cétone en C-3⁷² et d'un dérivé acrylamide sur l'azote angulaire du carbamate **148**. Ce dernier proviendrait d'une réaction de Curtius sur

149 suivie d'une alkyldénoxylation-cyclisation pour former l'anneau A. Enfin, le cétoacide **149** peut être obtenu à partir du β -cétoester **150** par une réaction de bicycloannellation développée dans nos laboratoires⁶¹. Celui-ci provient en deux étapes de la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one qui est disponible commercialement (schéma 32).

Schéma 32 : Rétrosynthèse.

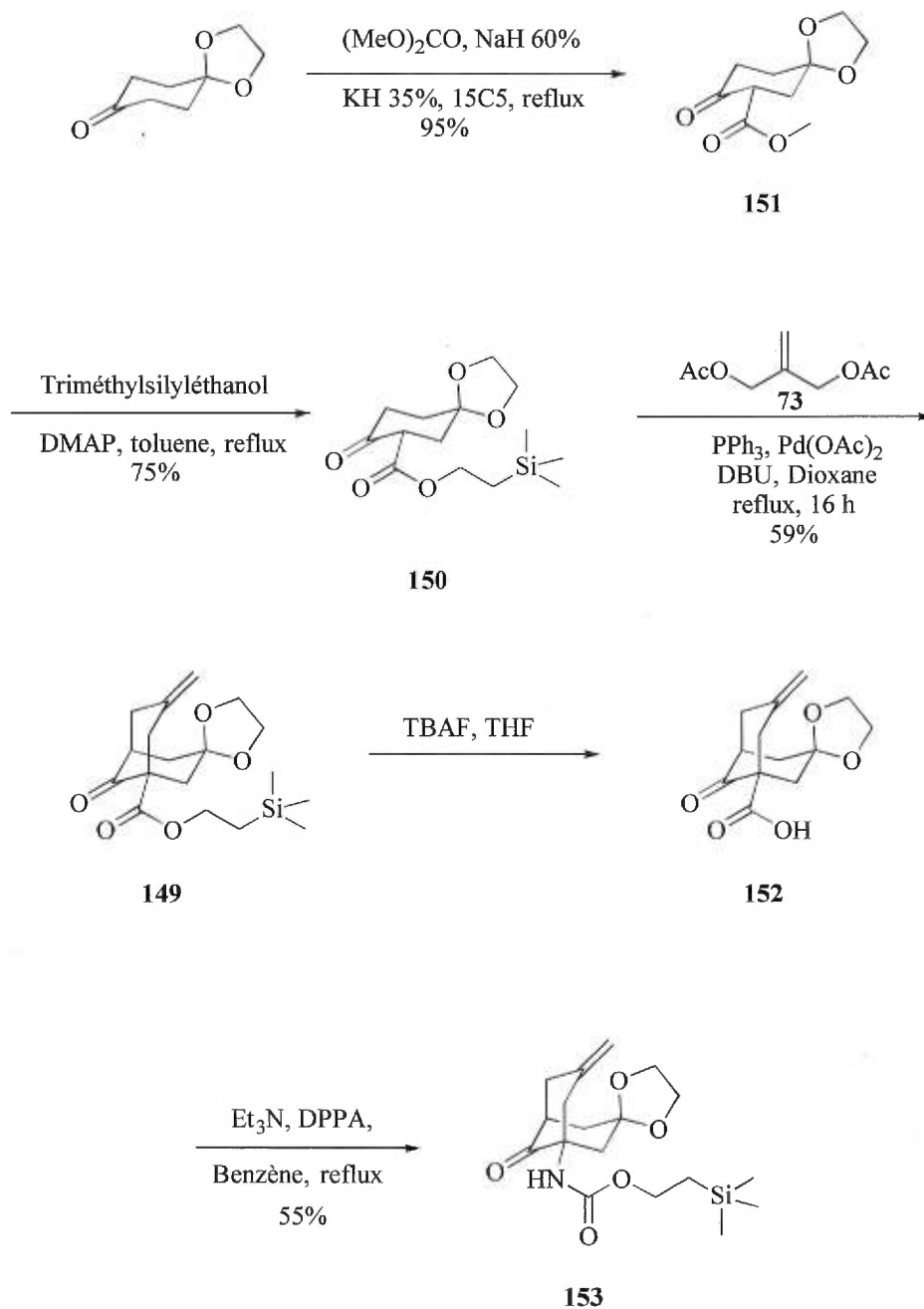


4.3 Synthèse d'un nouvel intermédiaire de l'anhydrolycodoline 1.

La synthèse débute par la carbométhoxylation de la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one selon la méthode développée par Deslongchamps et collaborateurs⁸³ pour fournir dans un rendement excellent de 95% le dérivé β -cétoester méthylique **151**. Ce dernier est alors transestérifié⁹⁰ en ester triméthylsilyléthylique **150** en présence de DMAP et de 2-triméthylsilyléthanol dans le toluène à reflux. L'ester **150** est obtenu dans un rendement de 75%. L'ester **150** est mis en condition de bicycloannellation catalysée par le palladium en présence du diacétate allylique **73** et de DBU dans le dioxane à reflux pour 16 heures. Le dérivé bicyclique **149** est alors obtenu sous forme de solide jaune dans un rendement de 59%. La structure est prouvée par RMN du proton par l'apparition d'un singulet élargi à 5.10 ppm intégrant pour deux protons correspondant à la fonction exométhylène. On note aussi le signal du proton de la jonction de cycle centré à 3.03 ppm sous forme de doublet. Le signal de l'acétal est grandement modifié par la proximité dans l'espace de l'exométhylène. En effet, le signal était un singulet élargi pour maintenant être un multiplet complexe très élargi. Le dérivé bicyclique **149** est alors traité avec le fluorure de tétrabutylammonium⁹¹ dans le THF à la température de la pièce pour libérer le cétoacide **152**. Celui-ci est mis en présence de diphenylphosphoroazidate⁹² et de triéthylamine dans le toluène à reflux pour former le dérivé isocyanate. Ce dernier est piégé *in situ* par le 2-triméthylsilyléthanol pour fournir dans un rendement de 55% le β -cétocarbamate cyclique **153** correspondant. La structure est prouvée par RMN du proton par l'apparition du signal à 6.25 ppm correspondant au proton du carbamate et en infrarouge à 3401 cm^{-1} pour le même proton. Il est à noter que

le signal de l'exo-méthylène est maintenant sous forme de doublet centré à 5.15 ppm et le signal de l'acétal est sous forme d'un singulet élargi.

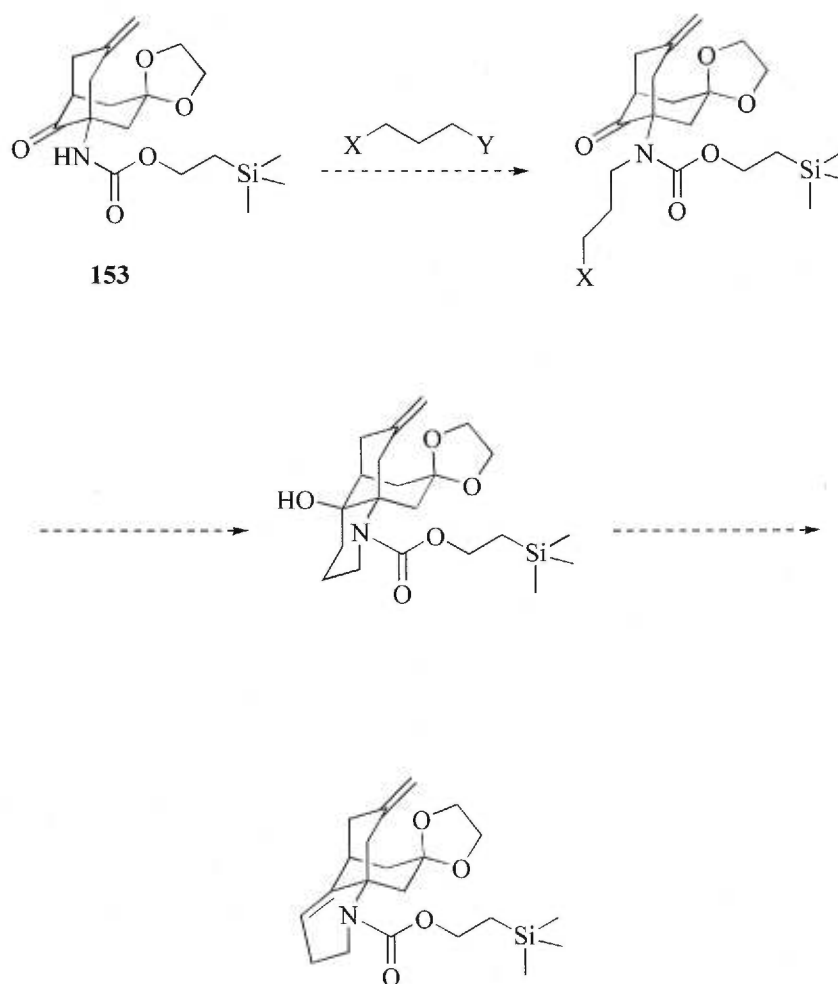
Schéma 33 : Préparation d'un intermédiaire clé de l'Anhydrolycodoline 1.



4.4 Alkylation du carbamate 153.

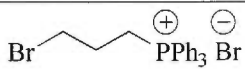
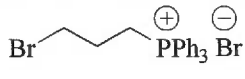
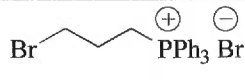

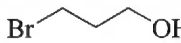
L'étape suivante consiste en l'alkylation du carbamate **153** avec une chaîne de trois carbones fonctionnalisée de façon différente aux deux extrémités. Cette alkylation devrait pouvoir permettre la formation ultérieure de l'anneau A par une attaque sur le carbonyle en position C-9 et déshydratation de l'alcool correspondant (schéma 34)

Schéma 34 : Tentative d'alkylation directe du carbamate 153.



Plusieurs tentatives d'alkylation directes du carbamate ont été effectuées mais toutes se sont soldées par des échecs (tableau 8). Les premières tentatives (entrée 1 à 3) étaient basées sur le (3-bromopropyl)triphénylphosphonium¹⁰⁶ disponible commercialement. L'utilisation de ce produit requiert une certaine prudence. En présence de base suffisamment forte, le proton en α du phosphonium est arraché pour ensuite déplacer le bromure de façon intramoléculaire. Il en résulte la formation d'un dérivé cyclopropane. À l'entrée 1, l'utilisation des conditions développées par Fones¹⁰⁷ ont menées à la décomposition du produit de départ et du réactif. À l'entrée 2, malgré l'utilisation d'une base forte et d'un éther couronne dans l'éther¹⁰⁸, aucune réaction n'est observée. Le produit de départ est retrouvé. L'agent alkylant n'est pas soluble dans ces conditions de réaction. À l'entrée 3, les conditions d'alkylation par transfert de phase développées et Zwierzak et collaborateurs¹⁰⁹ ont été utilisées. Malheureusement, le produit de départ est retrouvé inchangé; l'agent alkylant semble très peu soluble dans ces conditions. À l'entrée 4, le 1,3-dibromopropane est utilisé comme agent alkylant. Ce réactif est utilisé pour contrer les problèmes de solubilité du (3-bromopropyl)triphénylphosphonium. Le carbamate est déprotoné par l'hydrure de sodium dans le DMF¹¹⁰ et mis en présence du 1,3-dibromopropane à 80°C. Malheureusement, seulement des produits de décomposition sont observés. Finalement, à l'entrée 5, le 3-bromopropanol est utilisé comme agent alkylant. Même avec un excès de base, aucune réaction d'alkylation n'est observée. Seulement le produit de départ récupéré. Les conditions décrites ci-haut sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : conditions d'alkylation

Entrée	Chaîne à alkyler	Conditions	Résultat
1		NaH (1.2 éq), Toluène à reflux 8 heures	Décomposition du produit
2		<i>Tert</i> -butoxyde de potassium (8 éq), 18C6, Ether diéthylique, t.p.	L'agent alkylant n'est pas soluble. Le produit de départ est retrouvé.
3		NaOH (3.5 éq), K ₂ CO ₃ (2 éq), sulfate acide de <i>tetra-n</i> -butylammonium, benzène, reflux.	L'agent alkylant n'est pas soluble. Le produit de départ est retrouvé.
4		NaH (1.5 éq), DMF, 80°C	Décomposition
5		<i>Tert</i> -butoxyde de potassium (8 éq), 18C6, Ether diéthylique, t.p.	Produit de départ

4.5 Conclusion

La voie de synthèse abordée dans ce chapitre pourrait être prometteuse puisqu'elle contourne les problèmes de synthèse rencontrés aux chapitres un et deux. La réaction d'alkylation directe sur le carbamate **153** pose présentement problème mais plusieurs autres possibilités pourraient être examinées. Par exemple, la réaction d'alkylation pourrait être réalisée avec différents agents alkylants tel que le 3-bromo-1-iodopropane ou bien le 3-bromopropanol ayant la fonction alcool protégée. Une autre avenue possible est l'addition sur le carbonyle en C-9 d'un lithien contenant une chaîne de trois carbones fonctionnalisée en position terminale. Enfin, une réaction d'amination réductive à l'aide du 3-hydroxypropanal protégé à l'alcool pourrait aussi introduire les éléments de l'anneau A. Faute de temps, la séquence a été interrompue à ce point.

Partie expérimentale

Notes générales

Les réactions nécessitant des conditions anhydres sont effectuées sous atmosphère d'argon. La verrerie est séchée à l'étuve (80°C) ou à la flamme et refroidie sous gaz inerte. Certains produits et solvants ont nécessité une purification avant d'être utilisés dans les réactions. Voici le mode de purification pour les produits suivants :

Acétone :	Séchée sur de Drierite.
Dichlorométhane :	Distillé sur CaH_2 .
DMF :	Séché sur tamis moléculaire 4Å
Éther :	Distillé sur LAH
Et_3N :	Distillé sur CaH_2
THF :	Distillé sur sodium / benzophénone
TMSCl :	Distillé sous argon
$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$:	Recristallisé avec un mélange 4 :1 pentane/ SMe_2
DMAP :	Recristallisé dans le toluène.
Toluène :	Distillé sur CaH_2
DBU :	Distillé sous vide, séché sur tamis moléculaire 4A
Benzène :	Distillé sur sodium / benzophénone
Dioxane :	Distillé sur sodium / benzophénone
1-Chloro2-chlorométhylpropène :	Distillé sous argon
Diisopropylamine :	Distillée sur CaH_2

Les autres produits sont utilisés sans purification additionnelle. Les rendements rapportés réfèrent aux produits isolés, sauf lorsqu'il est mentionné autrement dans la description expérimental du produit.

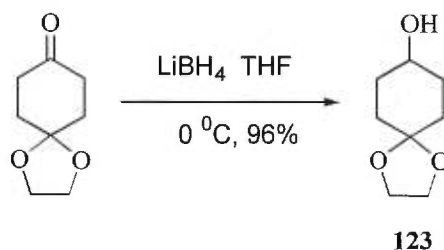
Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées avec des plaques de gel de silice commerciales (MERCK GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support d'aluminium. Après élution, les produits sont détectés avec les révélateurs suivants : chambre d'iode, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium et solution d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol 95%. La chromatographie est de type "flash"¹¹¹ et réalisée sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire H^1 ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz) ou ARX-400 (400 MHz). Les C^{13} ont été enregistrés sur le Bruker ARX-400 (100 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres RMN est donnée en spécifiant le déplacement chimique, la multiplicité, la constante de couplage (s'il y a lieu), l'intégration et l'assignation.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouge furent enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 783 entre deux pastilles de NaCl pour les huiles et sous forme de pastille de KBr pour les solides;

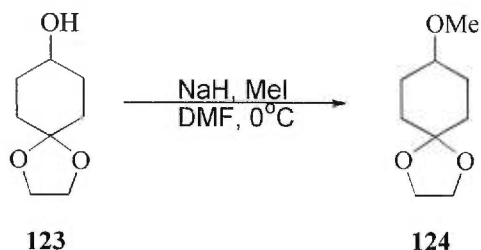
les principales bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} . Les masses exactes ont été obtenues sur un appareil MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI), d'ionisation chimique (CI), "Fast Atom Bombardment" (FAB) ou par Electrospray.

1,4-Dioxa-spiro[4.5]décan-8-ol (123)⁸⁶



À une solution de 1,4-dioxa-spiro[4.5]décan-8-one (6.00 g, 38.4 mmoles) dans 100 mL de THF anhydre à 0 °C, on ajoute le LiBH₄ (879 mg, 40.3 mmoles) et l'agitation est poursuivie à 0 °C pendant deux heures. Lorsque la réaction est terminée, on ajoute 22 mL de méthanol pour neutraliser l'excès d'hydrure et on agite une heure. On concentre le solvant et le résidu est dissous dans l'éther puis on filtre sur silice pour obtenir une huile visqueuse incolore (5.83 g, 96%). *R_f* 0.22 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98-3.94 (m, 4H, acétal), 3.78-3.71 (m, 1H, CHOH), 2.23 (sé, 1H, OH), 1.89-1.74 (m, 4H, CH₂), 1.67-1.49 (m, 4H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 108.15, 67.89, 64.11, 64.07, 31.78, 31.41; IR (film) 3396, 2941, 2884, 1652, 1448, 1372 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₈H₁₂O₃ : 157.0864. Trouvé : 157.0874.

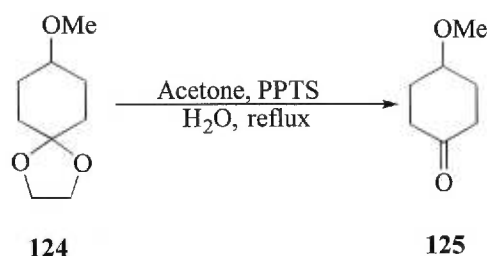
8-Méthoxy-1,4-dioxa-spiro[4.5]décane (**124**)⁸⁶



À une solution de NaH 60% (729 mg, 18.9 mmoles) dans 45 mL de DMF ayant au préalable été agitée vingt minutes à 0 °C, on ajoute une solution de 1,4-dioxa-spiro[4.5]décan-8-ol **123** (2.00 g, 12.7 mmoles) dans 15 mL de DMF. Toujours à 0 °C, on ajoute l'iodométhane (1.18 mL, 18.9 mmoles) dans 5 mL de DMF. On agite quelques minutes à 0 °C puis à la température de la pièce durant la nuit. Du NaH 60% (729 mg, 18.9 mmoles) et de l'iodométhane (1.18 mL, 18.9 mmoles) ont été ajoutés à 0 °C pour compléter la réaction. Une fois la réaction terminée, 20 mL de HCl 10% puis 100 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther. Les phases organiques sont traitées de façon habituelle et le produit est chromatographié sur gel de silice avec un mélange 30% acétate d'éthyle / hexanes pour fournir une huile incolore (1.42 g, 65 %). R_f 0.58 (30% acétate d'éthyle/ hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.92-3.86 (m, 4H, acétal), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.29-3.22 (m, 1H, CHOMe), 1.99-1.63 (m, 6H, CH_2), 1.53-1.46 (m, 2H, CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 108.29, 75.98,

64.08, 64.09, 55.08, 31.09, 27.95; IR (film) 3503, 2943, 1447, 1381, 1126 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$: 172.1099. Trouvé : 172.1066.

4-Méthoxy-cyclohexanone (125)⁸⁶

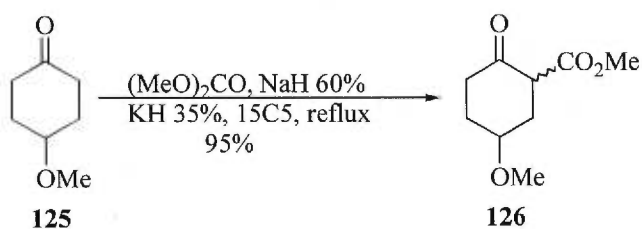


À une solution de 8-méthoxy-1,4-dioxa-spiro[4.5]décane **124** (3.03 g, 17.6 mmol) dans 88.1 mL d'acétone, on ajoute le PPTS (1.39 g, 5.53 mmol). Une goutte d'eau distillée est ajoutée puis la réaction est portée au reflux pendant douze heures. La réaction est ramenée à 25 °C puis le solvant est concentré. Le résidu est dilué dans l'éther puis lavé avec 60 mL de saumure. La phase organique est traitée de façon habituelle et chromatographiée sur gel de silice avec un mélange 30% acétate d'éthyle / hexanes pour fournir une huile jaune (2.25 g, quantitatif). R_f 0.52 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (sept., $J = 2.8$ Hz, 1H, CHOH), 3.37 (s, 3H, OMe), 2.56-2.49 (m, 2H, CH_2CO), 2.26-2.19 (m, 2H, CH_2CO), 2.09-2.01 (m, 2H, CH_2), 1.94-1.86 (m, 2H, CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211.01, 74.06, 55.87, 36.87, 29.92;

IR (film) 3509, 2940, 1710, 1442, 1114 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$: 128.0837.

Trouvé : 128.0837.

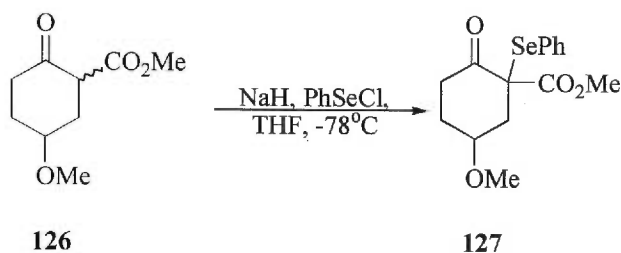
Ester méthylique de l'acide 5-méthoxy-2-oxo-cyclohexanecarboxylique (126)⁸⁶



À une solution de NaH 60 % (0.74 g, 19.2 mmoles) dans 5 mL de THF, le carbonate de diméthyle (1.98 g, 17.5 mmoles) et 0,12 mL d'éther couronne 15-crown-5 sont ajoutés. Le mélange est porté au reflux. Au reflux, on ajoute goutte-à-goutte la solution de 4-méthoxy-cyclohexanone **125** (0.98 g, 7.68 mmoles) dans 6 mL de THF. Après deux minutes d'addition, on ajoute le KH (6.23 mg, 0.12 mmoles). Le reflux est poursuivi pendant trente minutes après l'addition de la 4-méthoxy-cyclohexanone **125**. On refroidit le mélange réactionnel à 0 °C pour l'addition de 7.78 mL d'acide acétique 3M puis de 10.3 mL de saumure. Le mélange est extrait avec trois portions de 25 mL de chloroforme. Après traitement habituel, l'huile incolore obtenue est chromatographiée sur gel de silice avec un mélange 30% acétate d'éthyle / hexanes pour fournir le produit voulu sous forme d'huile (1.36 g, 95%). R_f 0.62 (30 % acétate d'éthyle / hexanes).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 12.15 (s, 1H, OH énolique), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 3.49-3.46 (m, 1H, CHOMe), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.49 (m, 4H, CH_2CO et $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 1.86-1.81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172.68, 171.32, 94.44, 74.06, 55.83, 51.30, 27.73, 26.06, 25.86; IR (film) 2951, 1722, 1652, 1442, 1282 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4$: 187.0970. Trouvé : 187.0967.

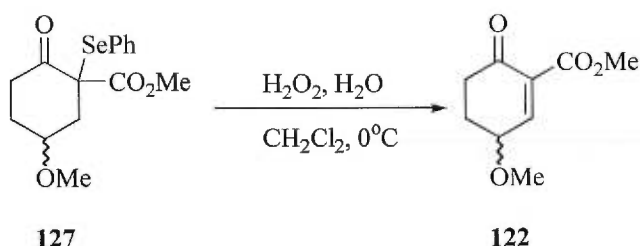
Ester méthylique de l'acide 5-méthoxy-2-oxo-1-phénylsélenyl-cyclohexanecarboxylique (127)⁸⁶



À une solution de NaH 60% (0.33 g, 8.19 mmoles) dans 20 mL de THF à 0 °C, l'ester méthylique de l'acide 5-méthoxy-2-oxo-cyclohexanecarboxylique **126** (1.00 g, 5.46 mmoles) dans 5 mL de THF est ajouté lentement. Après une agitation de trente minutes à 0 °C, le mélange est refroidi à -78 °C pour l'addition lente du chlorure de phénylsélenyle (1.27 g, 6.44 mmoles) dans 7 mL de THF. Après l'addition, on ramène le mélange à la température de la pièce. On ajoute ensuite 25 mL d'un mélange 1 :1 éther / hexanes. La

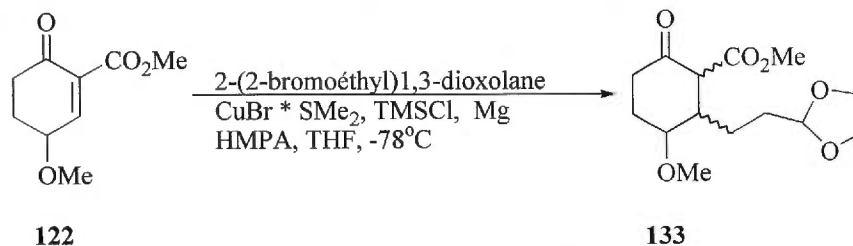
solution est versée lentement sur un mélange de glace (1 glaçon) et de 8.3 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude. La phase aqueuse est extraite avec trois portions de 10 mL d'un mélange 1 :1 d'éther / hexanes. Après traitement habituel, une huile orangée est obtenue quantitativement et utilisée telle quelle pour la prochaine étape. La caractérisation de ce composé est disponible dans la thèse de Jamelledine Khiari⁸⁶.

Ester méthylique de l'acide 3-méthoxy-6-oxo-cyclohex-1-énecarboxylique (122)⁸⁶



À une solution de l'ester méthylique de l'acide 5-méthoxy-2-oxo-1-phénylsélenylcyclohexanecarboxylique **127** (1.86 g, 5.46 mmoles) dans 27 mL de CH_2Cl_2 à 0 °C, sont ajoutés 2 mL de H_2O_2 et 3.3 mL d'eau distillée. Le mélange est agité trente minutes à 0 °C et une heure à 25 °C. La réaction est traitée avec 7 mL de carbonate de sodium 10% et extraite avec quatre portions de 10 mL de CH_2Cl_2 . Après le traitement habituel, une huile jaune est obtenue et utilisée immédiatement étant donné la grande instabilité du produit. La caractérisation de ce composé est disponible dans la thèse de Jamelledine Khiari⁸⁶.

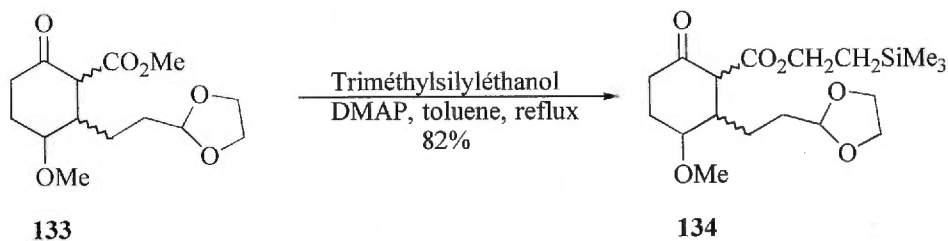
Ester méthylique de l'acide 2-(2-[1,3]Dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-6-oxo-cyclohexanecarboxylique (133)⁸⁶



À une suspension de magnésium (3.35 g, 136 mmoles) dans 12 mL de THF est ajouté goutte-à-goutte le 2-(2-bromoéthyl)1,3-dioxolane (8.15 mL, 68.3 mmoles) de façon à maintenir un léger reflux. La solution est chauffée pendant trente-cinq minutes à reflux puis refroidie à -78°C pour l'ajout de $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (3.51 g, 17.1 mmoles). Le mélange résultant est agité une heure à -78°C . Une solution de l'ester méthylique de l'acide 3-méthoxy-6-oxo-cyclohex-1-enecarboxylique **122** (5.03 g, 27.3 mmoles), de TMSCl (8.67 mL, 68.3 mmoles) et de HMPA (11.9 mL, 68.3 mmoles) dans 27 mL de THF est ajoutée goutte-à-goutte sur une période de dix minutes. Le mélange est agité à -78°C pendant trois heures puis à -50°C pendant deux heures et demi. Un volume de 50 mL d'eau est ajouté suivi de 100 mL d'un mélange 1 : 1 de NH_4Cl / NH_4OH . On laisse revenir à la température de la pièce pendant 12 heures. Après le traitement habituel, le produit brut est chromatographié sur gel de silice avec un mélange 30% acétate d'éthyle / hexanes pour fournir une huile jaune (0.78 g, 10%) sous forme de mélange ayant un ratio de 3 : 1 en faveur du produit *trans*. R_f : 0.40 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN^1H δ

12.35 (s, 1H, OH énolique), 4.84 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H, H acétal), 3.99-3.81 (m, 4H, acétal), 3.75 et 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 3.46 (t, $J = 1.94$ Hz, 1H, CHOMe), 3.34 et 3.33 (s, 3H, OMe), 3.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.3H), 2.69-2.66 (m, 1H, CH), 2.43-2.37 (m, 1H, CH), 2.20-2.12 (dd, $J = 6.3$ et 12.2 Hz, 1H, CH), 2.03-1.97 (m, 1H, CH), 1.82-1.59 (m, 4H, CH_2), 1.47-1.45 (m, 0.6H), 1.29-1.22 (m, 1H, CH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (majoritaire) 206.14, 172.09, 104.19, 99.14, 75.74, 64.75, 64.72, 55.80, 51.23, 36.67, 32.04, 28.96, 24.01, 20.14 δ (minoritaire) 172.94, 170.06, 103.77, 77.51, 58.17, 56.24, 52.08, 42.73, 35.79, 30.75, 26.50, 25.34; IR (film) 3516, 2951, 2252, 1715, 1651, 1615 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_6$: 287.1495. Trouvé : 287.1490.

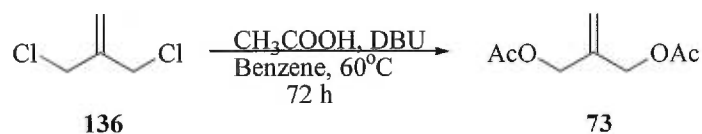
Ester 2-triméthylsilanyléthyle de l'acide 2-(2-[1,3]dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-6-oxo-cyclohexanecarboxylique (134)⁸⁶



À une solution de l'ester méthylique de l'acide 2-(2-[1,3]dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-6-oxo-cyclohexanecarboxylique **133** (200 mg, 0.70 mmoles) dans 4 mL de toluène, le DMAP (42.7 mg, 0.35) et le 2-triméthylsilanyléthanol (0.20 mL, 1.40 mmoles) sont ajoutés. Le mélange résultant est porté au reflux pour quarante heures puis

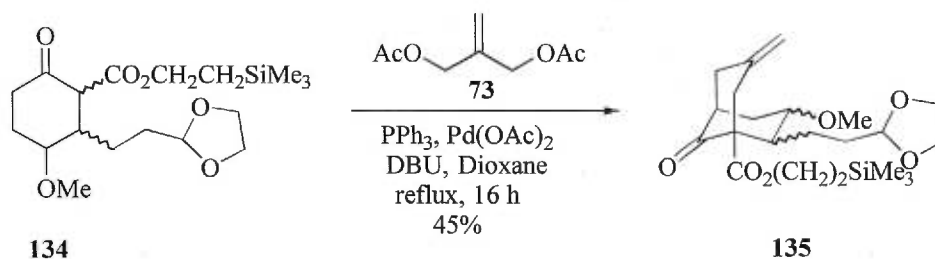
on laisse revenir à température de la pièce. La réaction est traitée avec le NH_4Cl aqueux saturé puis extraite avec 3 portions de 10 mL d'acétate d'éthyle pour fournir, après le traitement habituel, une huile jaune. Cette huile a été purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 30% éther / hexanes pour fournir une huile incolore (213 mg, 82%) sous forme de mélange ayant un ratio de 4 :1 en faveur du produit *trans*. R_f 0.51 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 12.47 (s, 1H, OH énolique), 4.85 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H acétal), 4.27-4.14 (m, 2H, CH_2CO_2), 3.99-3.83 (m, 4H, acétal), 3.45 (s, 1H, CHOMe), 3.35 et 3.34 (s, 3H, OMe), 3.12 (m, 0.3H), 2.95-2.75 (m, 0.3H), 2.69 (m, 1H, CH), 2.50-2.35 (m, 0.4H), 2.42 (m, 1H, CH), 2.19-2.11 (dd, $J = 13$ et 5.2 Hz, 1H, CH), 2.05-1.95 (m, 1H, CH), 1.84-1.59 (m, 4H, CH_2), 1.32 (m, 1H, CH), 1.50 (m, 0.5H), 1.10-0.98 (m, 2H, CH_2Si), 0.05 et 0.03 (s, 9H, SiMe_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (majoritaire) 206.31, 171.82, 104.22, 99.34, 75.82, 64.72, 64.70, 62.41, 55.78, 36.66, 32.19, 28.90, 24.02, 20.29, 17.24, -1.67) δ (minoritaire) 172.79, 103.81, 98.77, 77.58, 64.76, 64.74, 63.41, 56.21, 35.88, 32.52, 30.80, 26.54, 25.37, 17.05, -1.68; IR (film) 3496, 2952, 1735, 1648, 1416 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{Si}$: 371.1890. Trouvé : 371.1879.

Acétate du 2-acétoxyméthyl-2-propène (73)⁸⁶



À une solution d'acide acétique (21.1 mL, 368 mmoles) dans 66 mL de benzène est ajoutée goutte-à-goutte une solution de DBU (52.2 mL, 349 mmoles) dans 66 mL de benzène. Le mélange résultant est ajouté à une solution de 1-chloro-2-chlorométhylpropène **136** (18.5 mL, 131 mmoles) dans 198 mL de benzène. Le tout est chauffé à 60 °C pendant soixante-douze heures. Une fois la réaction complète, le mélange est refroidi à la température de la pièce et extrait avec de l'eau. Après le traitement habituel, le produit brut de couleur brune est distillé pour fournir un liquide incolore (20.0 g, 88%). R_f : 0.43 (30% acétate d'éthyle / hexanes). Point d'ébullition : 72°C (2 mm de Hg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.03 (s, 6H, OAc), 4.55 (s, 4H, CH₂), 5.22 (s, 2H, exo méthylène); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 170.33, 138.49, 116.51, 64.27, 20.61; IR (film) 3635, 3469, 2939, 1743, 1440 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₈H₁₃O₄ : 173.0814. Trouvé : 173.0822.

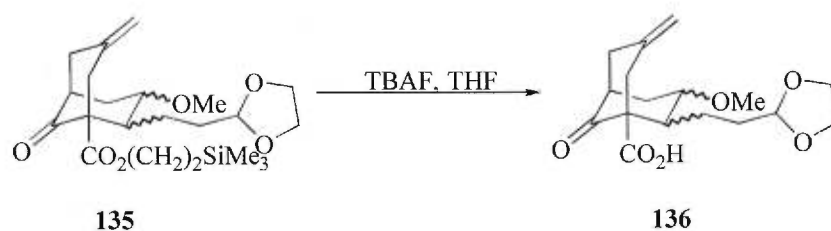
Ester 2-triméthylsilanyléthérique de l'acide 2-(2-[1,3]dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-7-méthylène-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique (135)⁸⁶



Une solution de diacétate de palladium (32.0 mg, 0.14 mmoles) et de triphénylphosphine (153 mg, 0.57 mmoles) dans 10 mL de dioxane est agitée à la température de la pièce pendant trente minutes. A ce mélange est ajoutée goutte-à-goutte une solution d'acétate du 2-acétoxyméthyl-2-propène **73** (592 mg, 3.44 mmoles) dans 10 mL de dioxane. Le mélange résultant est agité pendant quinze minutes puis une solution de l'ester 2-triméthylsilanyléthérique de l'acide 2-(2-[1,3]dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-6-oxo-cyclohexanecarboxylique **134** (1.07 g, 2.87 mmoles) et de DBU (0.92 g, 6.03 mmoles) dans 10 mL de dioxane est additionnée goutte-à-goutte. La réaction est alors portée à reflux pendant seize heures. Une fois la réaction terminée, la température est ramenée à 25 °C. Le solvant est concentré puis l'huile brute de couleur noire est chromatographiée sur gel de silice avec un mélange 30% éther / hexanes pour fournir un solide jaune (0.54 mg, 45%). R_f 0.52 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (dd, $J = 26.3$ et 1.44 Hz, 2H, exo méthylène), 4.78 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H, H acétal),

4.30-4.26 (m, 2H, CH_2CO_2), 3.95-3.79 (m, 4H, acétal), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.07 (td, $J = 11.2, 5.1$ Hz), 2.77-2.41 (m, 7H), 1.99-1.90 (m, 1H, CH), 1.69-1.46 (m, 4H), 1.14-1.01 (m, 2H, CH_2SiMe_3), 0.05 (s, 9H, SiMe_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 213.12, 170.55, 139.53, 118.07, 104.47, 76.70, 64.69, 64.62, 63.26, 60.91, 57.06, 47.84, 46.83, 44.26, 44.00, 33.57, 32.21, 23.79, 17.20, -1.66; IR (CCl_4) 2954, 1715, 1249, 1125, 750 cm^{-1} ; point de fusion : 45-46°C; SMHR calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{Si}$: 423.2203. Trouvé : 423.2212.

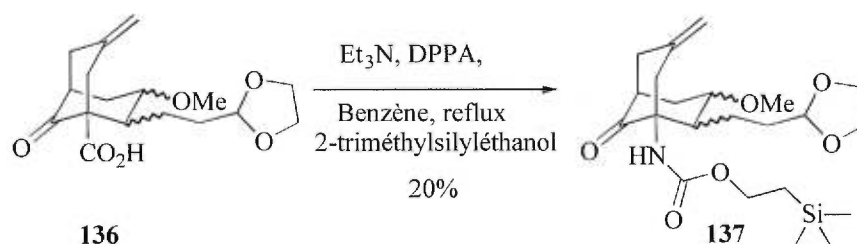
Acide 2-(2-[1,3]dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-7-méthylène-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique (136)⁸⁶



À une solution de l'ester 2-triméthylsilanyléthyle de l'acide 2-(2-[1,3]dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-7-méthylène-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique **135** (100 mg, 0.24 mmoles) dans 1.6 mL de THF, on ajoute le TBAF (1.00 mL, 4.24 mmoles) puis on agite à 25 °C pendant trois heures. Une fois la réaction terminée, on concentre le solvant et on dissout le résidu dans l'éther. On acidifie avec du HCl et on extrait avec de l'eau. Après le traitement habituel, une gomme incolore est obtenue (0.73 mg, 94%). Le

produit est utilisé sans autre purification. R_f 0 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-6.80 (m, 1H, COOH), 4.98 (dd, 17.8 et 1.2 Hz, 2H, exo méthylène), 4.78 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, H acétal), 3.93-3.74 (m, 4H, acétal), 3.29 (s, 3H, OMe), 3.20-3.11 (m, 1H, CHOMe), 2.89 (dd, $J = 12.4$ et 2.7 Hz, 1H, CH), 2.73-2.42 (m, 6H), 1.80-1.50 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 216.13, 138.91, 116.47, 104.15, 66.85, 65.69, 64.66, 64.63, 56.50, 48.59, 46.27, 44.26, 43.41, 33.64, 32.15, 24.02, 14.99; IR (film) 3447, 2953, 1721, 1436, 1235, 1125 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_6$: 323.1495. Trouvé : 323.1505.

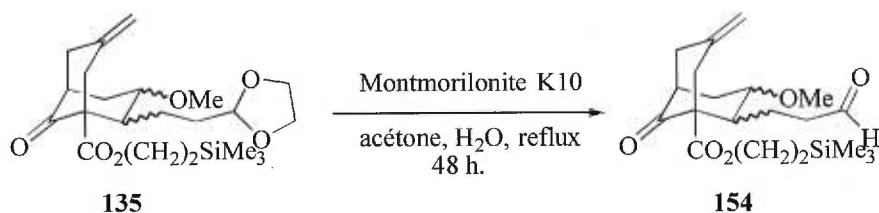
Ester 2-triméthylsilyléthylique de l'acide [2-(2-[1,3]dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-7-méthylène-9-oxo-bicyclo[3.3.1]non-5-yl]-carbamique (137)⁸⁶



À une solution d'acide 2-(2-[1,3]dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-7-méthylène-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique **136** (202 mg, 0.63 mmoles) dans 6 mL de benzène, sont ajoutés la triéthylamine (0.06 g, 0.63 mmoles) et le DPPA (0.17g, 0.63 mmoles). On agite le mélange à 80 °C pendant deux heures. Après cette période, le 2-

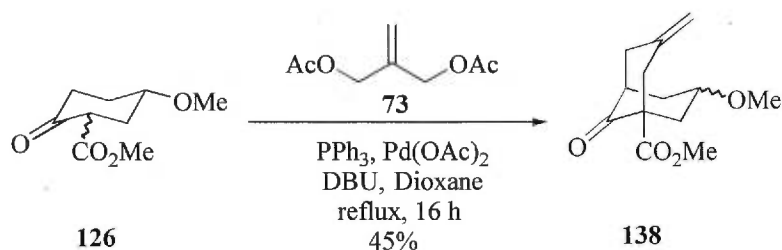
triméthylsilyléthanol (0.15g, 1.25 mmoles) est ajouté et l'agitation à 80 °C est poursuivie pendant six heures. La réaction est alors ramenée à 25 °C puis le benzène est évaporé à sec. Le résidu est dissous dans 10 mL d'acétate d'éthyle et extrait avec une solution aqueuse de NaOH 10%. La phase aqueuse est extraite avec 3 portions de 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées et traitées de façon habituelle pour fournir une huile brune. Le produit est chromatographié sur gel de silice avec un mélange 30% acétate d'éthyle / hexanes pour fournir une huile incolore (55 mg, 20 %). R_f 0.25 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.10 (sé, 1H, H carbamate), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.86-4.77 (m, 3H, H acétal et exo-méthylène), 4.12 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.98-3.79 (m, 4H, acétal), 3.29 (s, 3H, OMe), 2.80-2.68 (m, 3H), 2.58 (m, 3H), 2.44-2.27 (m, 1H), 1.91-1.66 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H, CH_2SiMe_3), 0.04 (s, 9H, SiMe_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 210.31, 137.91, 129.67, 118.19, 104.53, 77.08, 75.01, 64.76, 64.71, 64.68, 64.63, 52.56, 50.89, 42.68, 40.60, 32.40, 32.17, 23.63, 17.57, -1.60; IR (film) 3403, 2953, 1713, 1494, 1250, 1057 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{NSi}$: 440.2469. Trouvé : 440.2483.

Ester 2-triméthylsilanyléthylique de l'acide 3-méthoxy-7-méthylène-9-oxo-(3-oxo-propyl)-bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique (154)⁸⁶



À une solution de l'ester 2-triméthylsilanyléthylique de l'acide 2-(2-[1,3]dioxolan-2-éthyl)-yl-3-méthoxy-7-méthylène-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique **135** (52.0 mg, 0.12 mmole) dans 8 mL d'acétone, sont ajoutés 140 mg de montmorillonite K10 et 0.05 mL d'eau distillée. Le mélange est porté au reflux pendant une période de trente-six heures. Après cette période, la conversion est complète par RMN du proton et par chromatographie sur couche mince. La réaction est ramenée à la température de la pièce et filtrée sur un lit de gel de silice et lavée avec deux portions de 10 mL d'éther. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite. R_f : 0.52 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H, aldéhyde) 5.07 (dd, $J = 26.3$ et 1.44 Hz, 2H, exo méthylène), 4.30-4.26 (m, 2H, CH_2CO_2), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.12 (td, $J = 11.2, 5.1$ Hz, CHOMe), 2.77-2.41 (m, 7H), 1.99-1.90 (m, 1H, CH), 1.69-1.46 (m, 4H), 1.14-1.01 (m, 2H, CH_2SiMe_3), 0.05 (s, 9H, SiMe_3).

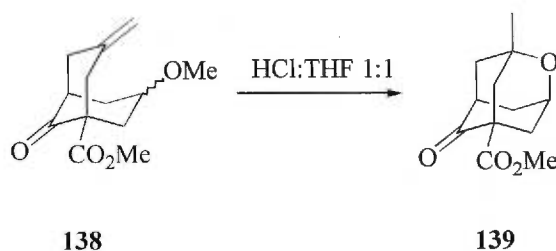
Ester méthylique de l'acide 3-méthoxy-7-méthylène-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique (138)⁸⁶



Une solution de diacétate de palladium (12.0 mg, 0.05 mmoles) et de triphénylphosphine (59.0 mg, 0.22 mmoles) dans 4 mL de dioxane est agitée à la température de la pièce pendant trente minutes. À ce mélange est ajoutée goutte-à-goutte une solution d'ester de l'acide 2-acétoxyméthyl-allyl acétique **73** (226 mg, 1.31 mmoles) dans 4 mL de dioxane. Le mélange résultant est agité pendant quinze minutes puis une solution d'ester méthylique de l'acide 5-méthoxy-2-oxo-cyclohexanecarboxylique **126** (200 mg, 1.09 mmoles) et de DBU (349 mg, 2.29 mmoles) dans 4 mL de dioxane y est additionnée goutte-à-goutte. La réaction est alors portée à reflux pendant seize heures. Une fois la réaction terminée, la température est ramenée à 25 °C. Le solvant est concentré puis l'huile brute de couleur noire est chromatographiée sur gel de silice avec un mélange 30% éther / hexanes pour fournir une huile jaune (117 mg, 45%) sous forme de mélange ayant un ratio de 2 : 1 en faveur du produit *endo*. R_f 0.48 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, exométhylène *endo*), 4.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, exométhylène *exo*), 4.35-4.30 (sept, $J = 4.7$ Hz, 1H, CHOH

axial), 3.75 (s, 3H, CO₂Me *endo*), 3.74 (s, 3H, CO₂Me *exo*), 3.30 (s, 3H, OMe *endo*), 3.29 (s, 3H, OMe *exo*), 3.28-3.19 (m, 1H, CHOH équatorial), 2.94-2.90 (d, J = 14 Hz, 1H, H jonction de cycle), 2.77-2.22 (m, 6H), 1.98-1.77 (m, 1H), 1.71-1.64 (tt, J = 12, 9 et 3 Hz, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 212.63, 211.45, 172.07, 171.45, 142.14, 138.65, 117.79, 113.68, 71.70, 70.63, 57.26, 56.46, 56.25, 56.22, 52.39, 52.36, 45.61, 45.00, 44.40, 43.47, 43.27, 41.86, 40.27, 38.37, 37.24, 34.67; IR (film) 3616, 2933, 1745, 1437 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₃H₁₉O₄ : 239.1283. Trouvé : 239.1273.

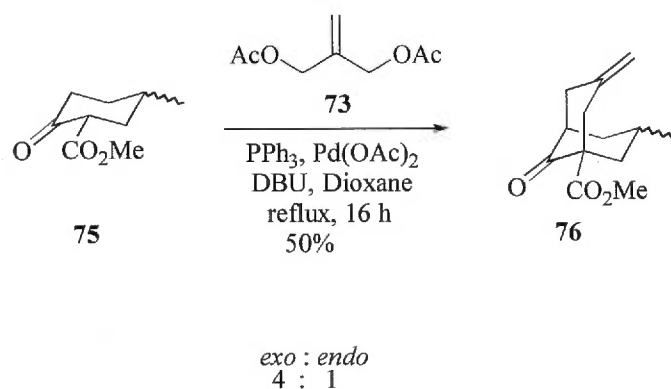
Ester méthylique de l'acide 1-méthyl-6-oxo-2-oxa-adamantane-5-carboxylique (139)



À une solution d'ester méthylique de l'acide 3-méthoxy-7-méthylène-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique **138** (10 mg, 0.4 mmoles) dans 0.20 mL de THF, est ajouté 0.20 mL de HCl 10%. Cette solution est agitée à 25 °C pendant quarante-huit heures. Lorsque la réaction est complète, l'excès d'acide est neutralisé avec 1 mL NH₄Cl saturé et extrait avec trois portions de 5 mL d'éther. On obtient après traitement habituel et chromatographie sur gel de silice, avec un mélange 20% ether / hexanes, un solide

blanc (8 mg, 98%). R_f 0.20 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (sé, 1H, H éther), 3.77 (sé, 3H, CO_2Me), 2.77-2.75 (t, $J = 3$ Hz, 1H, H jonction de cycle), 2.73-2.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 0.2H), 2.45-2.38 (m, 2H, CH_2), 2.33-2.24 (m, 2H, CH_2), 2.08-1.96 (m, 4H, CH_2), 1.70 (sé, 0.4H), 1.26 (s, 3H, Me); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 210.35, 171.01, 69.59, 67.38, 56.39, 52.14, 45.09, 44.50, 43.11, 39.30, 37.23, 27.41; IR (film) 3474, 2950, 2855, 1743, 1711, 1451, 1377, 1263, 785 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4$: 225.1127. Trouvé : 225.1133.

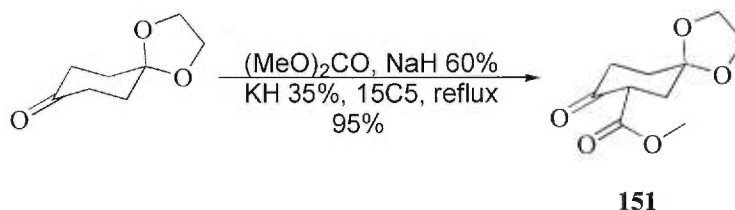
Ester méthylique de l'acide 3-méthyl-7-méthylène-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonancarboxylique (76)¹¹²



Une solution de diacétate de palladium (67.0 mg, 0.30 mmoles) et de triphénylphosphine (318 mg, 1.18 mmoles) dans 10 mL de dioxane est agitée à la température de la pièce pendant trente minutes. A ce mélange est ajoutée goutte-à-goutte une solution d'ester de l'acide 2-acétoxyméthyl-allyl acétique **73** (1.52 g, 8.85 mmoles) dans 10 mL de dioxane. Le mélange résultant est agité pendant quinze minutes puis une solution de l'ester

méthylque de l'acide 5-méthoxy-2-oxo-cyclohexanecarboxylique **75** (1.00 g, 5.90 mmoles) et de DBU (1.86 mL, 12.39 mmoles) dans 10 mL de dioxane est additionnée goutte-à-goutte. La réaction est alors portée au reflux pendant seize heures. Une fois la réaction terminée, la température est ramenée à 25 °C. Le solvant est concentré puis l'huile brute de couleur noire est chromatographiée sur gel de silice avec un mélange 30% éther / hexanes pour fournir une huile jaune (655 mg, 50.0 %) sous forme d'un mélange ayant un ratio de 4 : 1 en faveur du produit *exo*. R_f 0.55 (30% acétate d'éthyle / hexanes). La caractérisation du mélange de produit est conforme à celle dans la thèse de Serge Benoit¹¹².

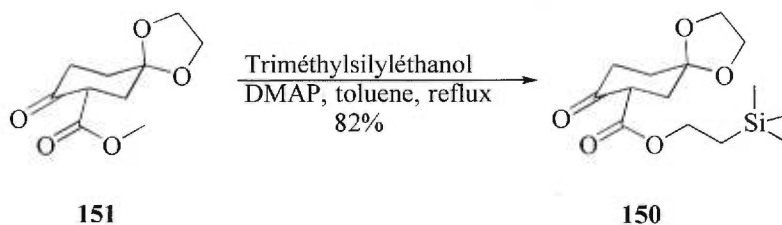
Ester méthylique de l'acide 8-oxo-1,4-dioxa-spiro[4,5]décane-7-carboxylique (**151**)



À une solution de NaH 60 % (15.4 g, 400 mmoles) dans 83 mL de THF, le carbonate de diméthyle (38.7 mL, 365 mmoles) et 3 mL de 15-crown-5 sont ajoutés. Le mélange est porté au reflux. Au reflux, on ajoute goutte-à-goutte la solution de 1,4-dioxa-spiro[4,5]décane-8-one (25.0 g, 160 mmoles) dans 124 mL de THF. Après deux minutes d'addition, on ajoute le KH (130 mg, 2.40 mmoles). Le reflux est poursuivi pendant

trente minutes après l'addition de la 1,4-dioxa-spiro[4.5]décane-8-one. On refroidit le mélange réactionnel à 0 °C pour l'addition de 188 mL d'acide acétique 3M puis de 250 mL de saumure. Le mélange est extrait avec trois portions de 200 mL de chloroforme. Après traitement habituel, l'huile incolore obtenue est chromatographiée sur gel de silice avec un mélange 30% éther / hexanes pour fournir le produit voulu (32.5 g, 95.0 %). R_f 0.52 (30 % acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 12.17 (s, 1H, énol), 4.06-3.98 (m, 4H, acétal), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.54-2.47 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 204.55, 172.31, 171.03, 107.05, 95.05, 64.43, 51.36, 32.50, 30.17, 27.75; IR (film) 2953, 2886, 2360, 1747, 1652, 1443, 1293, 1037 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5$: 215.0919. Trouvé : 215.0924.

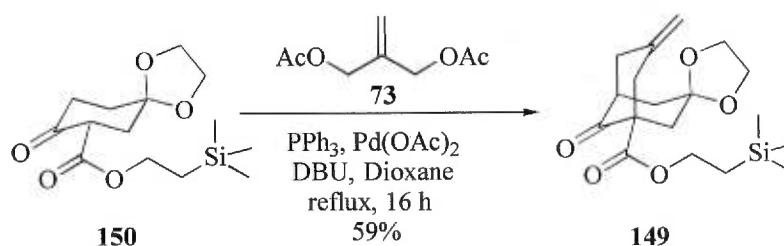
Ester 2-triméthylsilanyléthyle de l'acide 8-oxo-1,4-dioxa-spiro[4,5]décane-7-carboxylique (150)



À une solution d'ester méthylique de l'acide 8-oxo-1,4-dioxa-spiro[4,5]décane-7-carboxylique **151** (32.6 g, 152 mmoles) dans 270 mL de toluène, le DMAP (9.3 g, 76.1 mmoles) et le 2-triméthylsilanyléthanol (43.6 mL, 304 mmoles) sont ajoutés. Le mélange résultant est porté au reflux pour quarante heures puis à la température de la pièce. La

réaction est traitée avec le NH_4Cl aqueux saturé puis extraite avec 3 portions de 100 mL d'acétate d'éthyle pour fournir, après le traitement habituel, une huile jaune. Cette huile a été purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 30% éther / hexanes pour fournir une huile incolore (28 g, 82 %). R_f 0.66 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.26-4.22 (m, 2H, CH_2CO_2), 4.02-3.99 (m, 4H, acétal), 2.50-2.46 (m, 4H, CH_2), 1.86-1.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2), 1.05-1.01 (m, 2H, CH_2SiMe_3), 0.05 (s, 9H, SiMe_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 204.41, 172.07, 170.78, 106.98, 95.08, 64.29, 62.36, 32.52, 30.08, 27.68, 17.12, -1.71; IR (film) 2953, 2895, 1741, 1651, 1421, 1063, 860 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{Si}$: 299.1315. Trouvé : 299.1322.

Ester 2-triméthylsilanyléthyle de l'acide 7-méthylène-9-oxo-1,4-dioxaspiro[4,8]bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique (149)

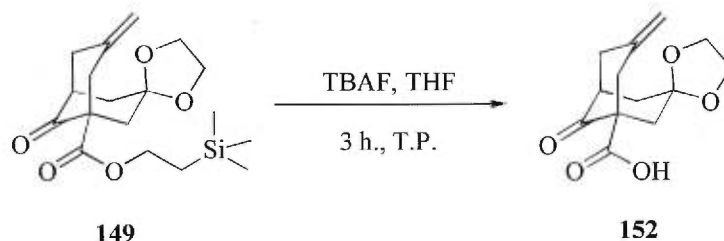


Une solution de diacétate de palladium (1.09 g, 4.87 mmoles) et de triphénylphosphine (6.56 g, 24.4 mmoles) dans 92 mL de dioxane est agitée à la température de la pièce pendant trente minutes. À ce mélange est ajouté goutte-à-goutte une solution d'ester de

l'acide 2-acétoxyméthyl-allyl acétique **73** (4.2 g, 24.4 mmoles) dans 76 mL de dioxane. Le mélange résultant est agité pendant quinze minutes puis une solution d'ester 2-triméthylsilanyléthylque de l'acide 8-oxo-1,4-dioxa-spiro[4,5]décane-7-carboxylique **150** (7.32 g, 24.4 mmoles) et de DBU (7.66 mL, 51.7 mmoles) dans 76 mL de dioxane y est additionnée goutte-à-goutte. La réaction est alors portée à reflux pendant seize heures. Une fois la réaction terminée, la température est ramenée à 25 °C. Le solvant est concentré puis l'huile brute de couleur noire est soumise à la chromatographie sur gel de silice avec un mélange 30% éther / hexanes pour fournir un solide jaune (5.91 g, 58.9 %). R_f 0.51 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.08-5.05 (sé, 2H, exo méthylène), 4.30-4.19 (m, 2H, CH_2CO_2), 4.08-3.86 (m, 4H, acétal), 3.02-2.98 (dd, $J = 13$ et 1 Hz, 1H, H jonction de cycle), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 3H), 1.06-1.02 (m, 2H, CH_2SiMe_3), 0.02 (s, 9H, SiMe_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 210.59, 171.51, 139.07, 117.64, 104.67, 65.00, 64.14, 63.79, 56.89, 46.50, 44.03, 43.59, 39.63, 38.69, 17.23, -1.68; IR (film) 3437, 3076, 2952, 2359, 2255, 1714, 1648, 1435, 1360 cm^{-1} ; Point de fusion : 51-53°C; SMHR calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{Si}$: 351.1628. Trouvé : 351.1611.

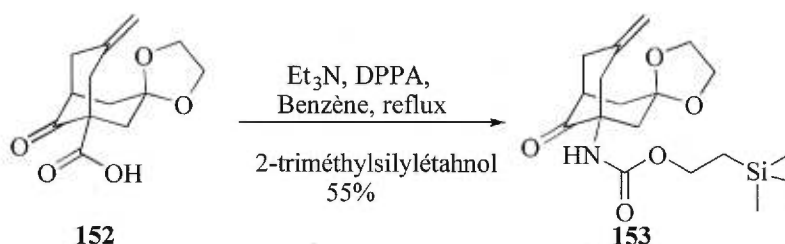
Acide 7-méthylène-9-oxo-1,4-dioxaspiro[4,8]bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique

(152)



À une solution d'ester 2-triméthylsilanyléthylique de l'acide 7-méthylène-9-oxo-1,4-dioxaspiro[4,8]bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique **149** (220 mg, 0.63 mmoles) dans 3 mL de THF, on ajoute le TBAF (2.80 mL, 2.80 mmoles) puis on agite à 25 °C pendant trois heures. Une fois la réaction terminée, on concentre le solvant. Le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle et on extrait trois fois avec de l'eau. On sépare les deux phases. On acidifie la phase aqueuse et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après le traitement habituel, une gomme incolore est obtenue (149 mg, 94%). Le produit est utilisé sans autre purification. R_f 0 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.7-7.7 (m, 1H, COOH), 5.14-5.12 (m, 2H, exo méthylène), 4.08-3.89 (m, 4H, acétal), 2.92-2.58 (m, 5H), 2.48-2.43 (tt, $J = 7.5$ et 3 Hz, 1H, jonction de pont), 2.28-2.07 (m, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 214.13, 175.09, 137.91, 118.73, 104.77, 65.26, 64.29, 47.62, 45.25, 44.26, 43.70, 40.49, 38.53; IR (film) 3441, 2936, 1735, 1444, 1265, 1098 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$: 253.1076. Trouvé : 253.1083.

Ester 2-triméthylsilanyléthyle de l'acide 7-méthylène-9-oxo-1,4-dioxaspiro[4,8]bicyclo[3.3.1]nonane-5-carbamique (153)



À une solution d'acide 7-méthylène-9-oxo-1,4-dioxaspiro[4,8]bicyclo[3.3.1]nonane-5-carboxylique **152** (0.44 mg, 1.75 mmoles) dans 4 mL de benzène, sont ajoutés la triéthylamine (0.24 mL, 1.75 mmoles) et le DPPA (0.38 mL, 1.75 mmoles). On agite le mélange à 80 °C pendant deux heures. Après cette période, le 2-triméthylsilanyléthanol (0.50 mL, 3.50 mmoles) est ajouté et l'agitation à 80 °C est poursuivie pour six heures. La réaction est alors ramenée à 25 °C puis le benzène est évaporé à sec. Le résidu est dissous dans 10 mL d'acétate d'éthyle et extrait avec une solution aqueuse de 20 mL de NaOH 10%. La phase aqueuse est extraite avec 3 portions de 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées et traitées de façon habituelle pour fournir une huile brune. Le produit est chromatographié sur gel de silice avec un mélange 30% acétate d'éthyle / hexanes pour fournir une huile incolore (0.35 g, 55%). R_f 0.48 (30% acétate d'éthyle / hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.27 (sé, 1H, amine), 5.19-5.09 (dd, $J = 26$ et 1.2 Hz, exo méthylène), 4.15-4.09 (m, 2H, CH_2CO_2), 3.91 (s, 4H,

acétal), 3.51-3.45 (dd, $J = 10$ et 3 Hz, 1H, jonction de cycle), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 3H), 1.04-0.94 (m, 2H, CH_2SiMe_3), 0.03 (s, 9H, $SiMe_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 211.09, 154.62, 138.59, 118.14, 105.40, 65.09, 64.39, 62.59, 59.54, 49.64, 45.65, 44.02, 41.74, 38.37, 17.55, -1.63; IR (film) 3401, 2952, 2894, 1714, 1494, 1245 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $C_{18}H_{30}NO_5Si$: 368.1893. Trouvé : 368.1903.

Remerciements

En premier lieu, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, le professeur Denis Gravel. Merci pour m'avoir fait une place au sein du groupe et de m'avoir confié un projet de recherche qui m'a poussé à me dépasser.

Je veux aussi remercier les membres du groupe pour le support, l'amitié et les discussions enrichissantes. Pierre, Monique, Sylvie, Marc, Caroline et Cédric. Un merci tout spécial à Cédric Rioux pour son amitié, sa jovialité, sa compréhension et à Jean-François Lévesque pour son amitié, son support. Merci les boys pour nos sorties mémorables. Un grand merci à ma famille et belle-famille pour leur support constant. Merci à toi Elise, pour ton support, tes encouragements et ton amour.

Références

- ¹ Pour des revues sur les alcaloïdes du lycopodium, voir : Blumenkopf, T.A.; Heathcock, C.H. In *Alkaloids : Chemical and Biological Perspectives*; Ed. Pelletier S.W., vol 3, John Wiley and Sons, New York, **1983**, Chapter 5. MacLean, D.B., In *The Alkaloids*, Ed. Brossi, A., vol 26, Academic Press, New York, **1985**, Chapter 5. Ayer, W.A. *Nat. Prod. Reports*, **1991**, 455.
- ² Bödeker, K. *Ann* **1881**, 208, 363.
- ³ Achmatowic, O.; Uzieblo, W. *Roczniki Chem.* **1938**, 18, 88.
- ⁴ Rodgers, D.; Quick, A.; Ul-Haque, M. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1974**, 30, 552.
- ⁵ Manske, R.H.; Marion, L. *Can. J. Res. Sect. B* **1943**, 21, 92.
- ⁶ Ayer, W.A.; Iverach, G.G., *Tetrahedron Lett.* **1960**, 10, 19.
- ⁷ Ayer, W.A.; Iverach, G.G. *Can. J. Chem.* **1964**, 42, 2514.
- ⁸ Ayer, W.A.; Altenkirk, B.; Valverde-Lopez, S.; Douglas, B.; Raffauf, R.; Weisbach, J.A. *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 15.
- ⁹ Liu, J.S.; Zhu, Y.L.; Yu, C.M.; Zhou, Y.Z.; Han, Y.Y.; Wu F.W.; Qi, B.F. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 837.
- ¹⁰ Kozikowski, A.P.; Campiani, G.; Sun, L.Q.; Aagaard, P.; McKinney, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7660
- ¹¹ Campiani, G.; Kozikowski, A.P.; Wang, S.; Ming, L.; Nacci, V.; Saxena, A.; Doctor, B.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1413.
- ¹² Chen, C.H.; Lee, S.S. *J. Taiwan. Pharm. Assoc.* **1984**, 36, 1.
- ¹³ Wang, Y.E.; Yue, D.X.; Tang, X.C. *Acta Pharmacol. Sin.* **1986**, 7, 109. Wang, Y.E.; Yue, D.X.; Tang, X.C. *Drugs of the Future* **1988**, 13, 575. Cheng, Y.C.; Lu, C.Z.; Ying, Z.L.; Ni, W.Y.; Zhang, C.L.; Sang, G.W. *New Drugs Clin. Rem.* **1986**, 5, z60. Xu, H.; Tang, X.C. *Acta Pharmacol. Sin.* **1987**, 8, 18.
- ¹⁴ Whitehouse, P.J.; Price, D.L.; Struble, R.G.; Clark, A.W.; Coyle, J.T.; DeLong, M.R. *Science* **1992**, 215, 1237. Wilcock, G.K.; Esiri, M.M.; Bowen, D.M.; Smith, C.C.T. *Neuropath. Appl. Neurobiol.* **1983**, 9, 175.

- ¹⁵ Zhang, S.L. *New Drugs Clin. Rem.* **1986**, 5(5), 260.
- ¹⁶ Yan, X.F.; Lu, W.H.; Lou, W.J. *Acta Pharmacol. Sin.* **1987**, 8, 117.
- ¹⁷ Summers W.K. et al., *New England J. Med.* **1986**, 315, 1241. Drukarch D. et al., *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, 141, 153.
- ¹⁸ Meerwein, H.; Kiel, F.; Klösgen, G.; Schoch, E. *J. Prakt. Chem.* **1922**, 104, 161.
- ¹⁹ Radcliffe, M.D.; Gutiérrez, A.; Blount, J.F.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 682.
- ²⁰ Aslanov, K.A.; Kushmuradov, Y.K.; Sadykov, A.S. *The Alkaloids* Academic Press, New York, **1987**, 31, 117. Sadykov, A.S.; Dalimov, D.N.; Godovikov, N.N. *Usp. Khim.* **1983**, 52, 1602. Bonjoch, J.; Casamitjana, N.; Quirante, J.; Torrens, A.; Paniello, A.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 377. Pelletier, S.W.; Djarmati, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2626. Page, P.C.B.; Rayner, C.M.; Sutherland, I.O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3535. Wiley, P.F.; Elrod, O.W.; Houser, O.J.; Johnson, J.L.; Pschigoda, L.M.; Krueger, W.C. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4030. Stevens, R.V.; Kenney, P.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 384.
- ²¹ Zefirov, N.S. *Usp. Khim.* **1975**, 44, 413. Zefirov, N.S. *Russ. Chem. Rev.* **1975**, 44, 196. Zefirov N.S.; Palyulin, V.A. *Topics in Stereochemistry* **1991**, 20, 171.
- ²² Peters, J.A. *Synthesis* **1979**, 321.
- ²³ Zefirov, N.S.; Rogozina, S.V. *Usp. Khim.* **1973**, 42, 423. Chiavarelli, S.; Toffler, F.; Mistry, D. *Ann. 1st. Super. Sanita* **1968**, 4, 157.
- ²⁴ Zefirov, N.S. *Usp. Khim.* **1975**, 44, 413. Zefirov, N.S. *Russ. Chem. Rev.* **1975**, 44, 196. Peters, J.A.; Bovee, W.M.M.J.; Peters-Van Cranenburgh, P.E. J.; Van Bekkum, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2553-2556.; J.M. McEuen, R.P. Nelson, R.G. Lawton, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 690.
- ²⁵ Sim, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 39, 1181.
- ²⁶ Zefirov, N.S. *Usp. Khim.* **1975**, 44, 413. Zefirov, N.S. *Russ. Chem. Rev.* **1975**, 44, 196. Peters-Van Cranenburgh, P.E.J.; Peters, J.A.; Baas, J.M.A.; Van de Graaf, B.; De Jong, G. *Rec. Trav. Chim.* **1981**, 100, 165. Peters, J.A.; Peters-Van Cranenburgh, P.E. J.; Van Der Toorn, J.M.; Wortel, Th. M.; Van Bekkum, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 34, 2217.
- ²⁷ Peters, J.A.; Baas, J.M.A.; Van de Graaf, B.; Van Der Toorn, J.M.; Van Bekkum, H. *Tetrahedron* **1978**, 34, 3313. Van Koningsveld, H. *Cryst. Struct. Commun* **1981**, 10, 775.

- ²⁸ Peters, J.A.; Remijnse, J.D.; Van Der Wiele, A.; Van Bekkum, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3065. Van Koningsveld, H.; Peters, J.A.; Jansen, J.C. *Acta Crystallogr. Sect. C* **1984**, C40, 158.
- ²⁹ Aranda, G.; Bernassau, J.M.; Fetizon, M.; Hanna, I. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1156.
- ³⁰ Raber, D.J., Janks, C.M., Johnston, M.D., Jr.; Raber, N.K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 677.
- ³¹ Peters, J.A.; Baas, J.M.A.; Van de Graaf, B.; Van Der Toorn, J.M.; Van Bekkum, H. *Tetrahedron* **1978**, 34, 3313. Peters, J.A.; Van Der Toorn, J.M.; Van Bekkum, H. *Tetrahedron* **1977**, 33, 349. Peters, J.A.; Van Der Toorn, J.M.; Van Bekkum, H. *Tetrahedron* **1974**, 30, 633.
- ³² Watt, I. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 34, 4175.
- ³³ Senda, Y.; Ishiyama, J.I.; Imaizumi, S. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1981**, 90. Murray-Rust, J.; Murray-Rust, P.; Parker, W.C.; Tranter, R.L.; Watt, C.I.F. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1979**, 1496. Momose, T.; Itooka, T.; Nishi, T.; Uchimoto, M.; Ohnishi, K.; Muraoka, O. *Tetrahedron* **1987**, 45, 3713. Eakin, M.A.; Martin, J.; Parker, W. *Chem. Comm.* **1968**, 337.
- ³⁴ Grob, C.A.; Katayama, H. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 1890.
- ³⁵ Dugas, H.; Ellison, R.A.; Valenta, Z.; Wiesner, K.; Wong, C.M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 18, 1279.
- ³⁶ Ayer, W.A.; Piers, K. *Chem. Comm.* **1965**, 21, 541.
- ³⁷ Henry, R.S.; Ridell, F.G.; Parker, W.; Watt, C.I.F. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1976**, 1549.
- ³⁸ Jean-Marc Lapierre, Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 1991
- ³⁹ Knoevenagel, E. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1894**, 281, 25. Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2136.
- ⁴⁰ Knott, P.A.; Mellor, J.M. *J. Chem. Soc.* **1971**, C, 670.
- ⁴¹ Meerwein, H.; Schürmann, W. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1913**, 398, 196.
- ⁴² Shaefer, J.P.; Honig, L.M. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2655. Stetter, H.; Held, H.; Schulte-Oestrich, A. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1687.
- ⁴³ Rabe, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 225. Rabe, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 227. Rabe, P.; Wellinger, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 1667.

- ⁴⁴ Murray, R.D.H.; Parker, W.; Raphael, R.A. *Tetrahedron* **1961**, *16*, 74.
- ⁴⁵ Paquette, L.A.; Kinney, W.A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 131. Kinney, W.A.; Crouse, G.D.; Paquette, L.A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4986.
- ⁴⁶ Taylor, R.J.K.; Turner, S.M.; Horwell, D.G.; Howarth, O.W.; Mahon, M.F.; Molloy, K.C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 2145.
- ⁴⁷ Liu, H.J.; Ho, L.K.; Lai, L.K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1685.
- ⁴⁸ Horri, Z.; Kim, S.; Imanishi, T.; Ninomiya, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 2107.
- ⁴⁹ Lorenzi-Riatsch, A.; Nakashita, T.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 249.
- ⁵⁰ Hickmott, P.W.; Hargreaves, J.R. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3151. Hickmott, P.W.; Rae, B. *S. Afri. J. Chem.* **1985**, *38*, 134.
- ⁵¹ Gravel, D.; Rahal, S. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2671.
- ⁵² Nelson, R.P.; Lawton, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3884.
- ⁵³ Nelson, R.P.; McEven, J.M.; Lawton, R.G. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1225. McEven, J.M.; Nelson, R.P.; Lawton, R.G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 690.
- ⁵⁴ Knochel, P.; Seebach, D. *Nouv. J. Chim.* **1981**, *5*, 75. Knochel, P.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 32223. Knochel, P.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3897.
- ⁵⁵ Collard, J.; Benzra, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3725.
- ⁵⁶ Anzzeveno, P.B.; Matthews, D.P.; Barney, C.L.; Barbuch, R.J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3134.
- ⁵⁷ Anzzeveno, P.B.; Matthews, D.P.; Barney, C.L.; Barbuch, R.J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3134. Knochel, P.; Normant, J.F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 425. Auvray, P.; Knochel, P.; Normant, J.F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5091. Auvray, P.; Knochel, P.; Normant, J.F. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6095.
- ⁵⁸ Gravel, D.; Bordeleau, L.; Ladouceur, G.; Rancourt, J.; Thoraval, D. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2945.
- ⁵⁹ Lu X., Huang Y., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1615.
- ⁶⁰ Lu, X.; Huang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6219. Lu, X.; Huang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5663.

- ⁶¹ Gravel, D.; Benoit, S.; Kumanovic, S.; Sivaramakrishnan, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1403. Gravel, D.; Benoit, S.; Kumanovic, S.; Sivaramakrishnan, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1407.
- ⁶² Kozikowski A.P.; Campiani G.; Sun L.Q.; Aagaard P.; McKinney M., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7660. Kozikowski, A.P.; Campiani, G.; Sun, L.Q.; Aagaard, P.; McKinney, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 860.
- ⁶³ Terashima, S.; Katoh, T.; Yoshino, T.; Kaneko, S. *Tetrahedron Assymetry* **1997**, *8*, 829.
- ⁶⁴ Stork, G.; Kretchmer, R.A.; Schlessinger, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647.
- ⁶⁵ Ayer, W.A.; Bowman, W.R.; Joseph, T.C.; Smith, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1648.
- ⁶⁶ Kim, S.; Bando, Y.; Horri, Z. *Tetrahedron Letters* **1978**, *26*, 2293. Kim, S.; Bando, Y.; Takahashi, N.; Horii, Z. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3150.
- ⁶⁷ Heathcock, C.H.; Kleinman, E.; Binkley, W.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8036.
- ⁶⁸ Wenkert, E.; Broka, C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 714.
- ⁶⁹ Kraus, G.A.; Hon, X.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4341.
- ⁷⁰ Kozikowski, P.A.; Xia, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4116.
- ⁷¹ Qian, L.; Ji, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2089.
- ⁷² Kim, S.; Bando, Y.; Horri, Z. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *26*, 2293.
- ⁷³ Horri, Z.; Imanishi, T.; Kim, S.; Ninomiya, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 1918.
- ⁷⁴ Momose, T.; Uchida, S.; Imanishi, T.; Kim, S.; Takahashi, N.; Horri, Z. *Heterocycles* **1977**, *8*, 1105.
- ⁷⁵ Horri, Z.; Kim, S.; Imanishi, T.; Momose, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2235.
- ⁷⁶ Gravel, D.; Lapierre, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2319.
- ⁷⁷ Gravel, D.; Labelle, M. *Can. J. Chem.* **1984**, *63*, 1874. Gravel, D.; Labelle, M. *Can. J. Chem.* **1984**, *63*, 1884.
- ⁷⁸ Calderari, G. thèse de doctorat, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich, 1985.
- ⁷⁹ Seebach, D.; Calderari, G.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4861.

- ⁸⁰ Williams, D.R.; White, F.H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5067.
- ⁸¹ Heathcock, C.H.; Lodge, E.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.
- ⁸² Sterzycki, R. *Synthesis* **1979**, 724.
- ⁸³ Ruest, L.; Blouin, G.; Deslongchamps, P. *Syn. Comm.* **1976**, *6*, 169.
- ⁸⁴ Reich, H.J.; Renga, J.M.; Reich, I.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5432.
- ⁸⁵ Michel-Philippe Carrignan, Mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, **1978**.
- ⁸⁶ Jamelledine Khiari, Thèse de Doctorat, Université de Montréal, **1996**.
- ⁸⁷ Corey, E.J.; Boaz, N.W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015. Kuwajima, I.; Horiguchi, Y.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7087.
- ⁸⁸ Gilman, H.; Jones, R.G.; Woods, L.A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630. Christenson, B.; Ullenius, C.; Hakansson, M.; Jagner, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3632.
- ⁸⁹ Whitesides, G.M.; Casey, C.P.; Drieger, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1379. Tanaka, T.; Kurozumi, S.; Toru, T.; Kobayashi, M.; Miura, S.; Ishimoto, S. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1105. Kauffman, G.B.; Teter, L.A. *Inorg. Synth.* **1963**, *7*, 9.
- ⁹⁰ Taber, D.F.; Deker, P.B.; Gaul, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7488.
- ⁹¹ Gerlach, H. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1108.
- ⁹² Poulter, D.; Capson, T.L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3515.
- ⁹³ Hagiwara, H.; Uda, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1351. Beauduin, G.; Bondon, D.; Pietrasanta, Y.; Pucci, B. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3269.
- ⁹⁴ Lipshutz, B.H.; Pollart, D.; Monforte, J.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 705.
- ⁹⁵ Guindon, Y.; Morton, H.E.; Yoakim, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3969.
- ⁹⁶ Bal, S.A.; Marfat, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5045. Marfat, S.A.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4217.
- ⁹⁷ Satoh, T.; Uwaya, S.; Yamakawa, K. *Chem. Lett.* **1983**, 667.
- ⁹⁸ Stütz, P.; Stadler, P.A. *Org. Syn.* **1976**, *56*, 8.
- ⁹⁹ Johnstone, C.; Kerr, W.; Scott, J. *Chem. Commun.* **1996**, 341.

- ¹⁰⁰ Grieco, P.A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S.D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5773.
- ¹⁰¹ Li, T.S.; Li, S.H. *Syn. Commun.* **1997**, *27*, 2299.
- ¹⁰² Senda, Y.; Ishiyama, J.I.; Imaizumi, S. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1981**, 90.
- ¹⁰³ Le β -cétoster **75** a été préparé par les étudiants du CHM 3386.
- ¹⁰⁴ Wilds, A.L. *Org. Reactions* **1944**, *2*, 178.
- ¹⁰⁵ Kagan, H.B.; Namy, J.L.; Girard, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693. Corey, E.J.; Bakshi, R.K.; Singh, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6187.
- ¹⁰⁶ Utimoto, K.; Tamura, M.; Sisido, K. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1169.
- ¹⁰⁷ Fones, W.S. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 1099.
- ¹⁰⁸ Luh, T.Y.; Fung, S.H. *Syn. Commun.* **1979**, *9*, 757.
- ¹⁰⁹ Zwierzak, A.; Zawadzki, S.; Koziara, A. *Synthesis* **1979**, 527. Zwierzak, A.; Gajda, T. *Synthesis*, **1981**, 1005. Zwierzak, A.; Zawadzki, S.; Koziara, A.; Gajda, T. *Synthesis* **1979**, 549. Spillane, W.J.; Burke, P.O. *Synthesis* **1985**, 935.
- ¹¹⁰ Hollweck, W.; Burger, K. *Synlett.* **1994**, 751.
- ¹¹¹ Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ¹¹² Benoit, Serge, Thèse de Doctorat, Université de Montréal, **1996**.