



HAL
open science

Nouvelles synthèses de composés polycycliques cyclopentaniques : une application des réactions d'élimination-addition réalisées au moyen des bases complexes

Nicolas Brosse

► **To cite this version:**

Nicolas Brosse. Nouvelles synthèses de composés polycycliques cyclopentaniques : une application des réactions d'élimination-addition réalisées au moyen des bases complexes. Chimie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 1993. Français. NNT: 1993NAN10294 . tel-01747156

HAL Id: tel-01747156

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01747156v1>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DE NANCY I

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE NANCY I

en chimie et physico-chimie moléculaires

par

Nicolas BROSSE



**Nouvelles synthèses de composés polycycliques cyclopentaniques.
Une application des réactions d'élimination-addition
réalisées au moyen des Bases Complexes.**

soutenue publiquement le 13 décembre 1993

Jury :

Rapporteurs : MM. J.M. KAMENKA Directeur de recherche , CNRS, ENSCM
D. SINOU Professeur à l'université de LYON I

Examineurs : MM. P. CAUBERE Professeur à l'université de NANCY I
Ph. COUTROT Professeur à l'université de NANCY I
Mme B. JAMART-GREGOIRE Professeur à l'E.E.I.G.M. I.N.P.L.

à Christine

à mes parents

à ma famille

à mes amis

En témoignage de profonde affection

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de Chimie Organique 1 de l'université de Nancy 1 sous la direction du Professeur Paul Caubère.

Je le remercie pour le sujet de cette thèse et je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour ses conseils éclairés et sa disponibilité .

Je tiens à assurer

Monsieur D. Sinou Professeur à l'université de Lyon 1

et

Monsieur J.P. Kamenka Directeur de recherche au CNRS

de ma respectueuse reconnaissance pour l'honneur
qu'ils m'ont fait en acceptant de juger cette thèse.

Je remercie vivement Monsieur Ph. Coutrot
professeur à l'université de Nancy qui a bien voulu faire partie de
la commission d'examen.

Je tiens à marquer ici ma vive reconnaissance à Madame Brigitte Jamart-Grégoire qui m'a fait profiter de son savoir et de son expérience.

Elle a su, par son soutien amical et sa disponibilité de tous les instants, me guider tout au long de ce travail et assurer ma formation de chercheur.

Je remercie également Messieurs Yves Fort et Régis Vanderesse pour leur contribution et pour les discussions fructueuses que nous avons eues.

Je ne saurais oublier tous mes camarades du laboratoire.

J'adresse en particulier mes plus sincères remerciements à Sophie, Karine, Catherine, Sandrine et Jacques pour l'appui amical qu'ils m'ont apporté au quotidien.

Enfin, que soient remerciés ici

Bernard Reibel, Jean-Luc Vasseur, Claude Mathieu, Mme Eppiger et Catherine Antoni pour leur aide efficace,

Pierre Mutzenhardt et Monsieur D. Canet du laboratoire de méthodologie RMN, Madame S. Ianelli et Monsieur M. Nardelli de l'université de Parme pour leur contribution fructueuse.

Table des abréviations

APTS :	acide paratoluène sulfonique
ccm :	chromatographie sur couche mince
CLHP :	chromatographie liquide haute performance
DME :	1,2-diméthoxyéthane
DMSO :	diméthylsulfoxyde
HMPT :	hexaméthylphosphotriamide
iPr :	isopropyle
IR :	spectroscopie infrarouge
EP :	éther de pétrole
Eu (DPM) ₃ :	Europium [2,2,6,6- tétraméthylheptane-3,5-dione]
mmole :	millimole
Ms- :	CH ₃ SO ₂ -
ppm :	partie par million
RMN :	spectroscopie de résonance magnétique nucléaire
THF :	tétrahydrofurane
TMS :	tétraméthylsilane

Table des Matières

Introduction Générale.	1
CHAPITRE I : Synthèse des précurseurs cyclobutaniques.	
I-1 Préparation des alkyldènes cyclobutanols.	9
I-1-1 Résultats et discussion.	11
I-1-2 Identification des structures.	13
I-2 Blocage de la fonction hydroxyle des alkyldènes cyclobutanols.	15
I-3 Conclusion.	17
CHAPITRE II : Synthèse de bicyclo [n,3,0] alcénones.	
II-1 Introduction.	18
II-2 Etude exploratoire.	19
II-3 Préparation des cétones cyclobutaniques.	
II-3-1 Hydroxylation du motif méthylène cyclobutane.	22
II-3-2 Oxydation des alcools.	23
II-4 Transposition des cétones cyclobutaniques.	
II-4-1 Résultats et discussion.	24
II-4-2 Interprétation des résultats.	27
II-5 Conclusion.	29

CHAPITRE III : Synthèse de tricyclo [m,n,0,0²,m] alcan m+1 ones.

III-1	Introduction.	30
III-2	Bis hydroxylation du motif méthylène cyclobutane.	
III-2-1	Recherche des meilleures conditions opératoires de bis hydroxylation.	32
III-2-2	Bis hydroxylation par la méthode de Tsuji.	33
III-2-3	Interprétation des résultats.	33
III-2-4	Identification des structures.	35
III-2-5	Conclusion.	37
III-3	Transposition des diols par ménylation.	38
III-3-1	Etude de la transposition.	38
III-3-1-1	Etude de la ménylation des diols.	38
III-3-1-2	Etude du mécanisme de la transposition.	40
	a) Préparation des monoménylates.	40
	b) Etude de la transposition d'un monoménylate.	41
	c) Transposition des monoménylates en présence de triéthylamine.	43
	d) Etude du comportement chimique d'un céto acétate cyclopentanique.	44
III-3-1-3	Interprétation des résultats.	45
III-3-1-4	Conclusion.	50
III-3-2	Extension à la synthèse de composés tricycliques cyclopentaniques.	51

III-3-2-1	Transposition des diols cis-anti-cis en série cyclohexanique (m=1).	51
III-3-2-2	Transposition des diols en série cycloheptanique (m=2).	52
	a) Résultats et discussion.	52
	b) Etude du comportement chimique d'un céto acétate cyclopentanique.	53
III-3-2-3	Elimination en milieu basique des céto acétates cyclopentaniques.	55
III-3-2-4	Interprétation des résultats.	56
III-3-2-5	Conclusion.	58
III-3-3	Etablissement des structures.	59
	III-3-3-1 Etablissement des structures des cétones cyclopentaniques.	59
	a) Cas de m=2.	59
	b) Cas de m=1.	61
	III-3-3-2 Etablissement des structures des énones.	63
	a) Cas de m=2.	63
	b) Cas de m=1.	65
III-4	Transposition des diols par oxydation.	68
	III-4-1 Introduction.	68
	III-4-2 Résultats et discussion.	70
	III-4-3 Interprétation des résultats.	74
	III-4-4 Conclusion.	76
	III-4-5 Identification des structures.	77
	a) cas des hydroxyénones.	77
	b) cas des hydroxycétoacétates.	78
III-5	Conclusion	79

CHAPITRE IV : Etude de la fonctionnalisation des bicyclo [n,3,0] alcénones.

IV-1	Introduction	81
IV-2	Formation d'une liaison carbone-hétéroatome.	84
IV-2-1	Addition de nucléophiles oxygénés.	84
IV-2-2	Addition de thiophénol.	85
	a) Réactions catalysées par une amine.	85
	b) Réactions catalysées par un thiophénate alcalin.	86
	c) Interprétation des résultats.	87
IV-2-3	Conclusion.	91
IV-3	Formation d'une liaison carbone-carbone	92
IV-3-1	Addition d'organocuprates.	92
	a) Réaction en l'absence de triméthylchlorosilane.	93
	b) Réaction en présence de triméthylchlorosilane.	96
	c) Interprétation des résultats.	97
	d) Conclusion.	99
IV-3-2	Addition d'organolithiens et d'organomagnésiens et réarrangement des alcools allyliques.	100
	a) addition des organolithiens	100
	b) addition des organomagnésiens	101
	c) réarrangement des alcools allyliques	102
IV-4	Conclusion.	103
	Conclusion Générale	104

Table des abréviations

APTS :	acide paratoluène sulfonique
ccm :	chromatographie sur couche mince
CLHP :	chromatographie liquide haute performance
DME :	1,2-diméthoxyéthane
DMSO :	diméthylsulfoxyde
HMPT :	hexaméthylphosphotriamide
iPr :	isopropyle
IR :	spectroscopie infrarouge
EP :	éther de pétrole
Eu (DPM) ₃ :	Europium [2,2,6,6- tétraméthylheptane-3,5-dione]
mmole :	millimole
Ms- :	CH ₃ SO ₂ -
ppm :	partie par million
RMN :	spectroscopie de résonance magnétique nucléaire
THF :	tétrahydrofurane
TMS :	tétraméthylsilane

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

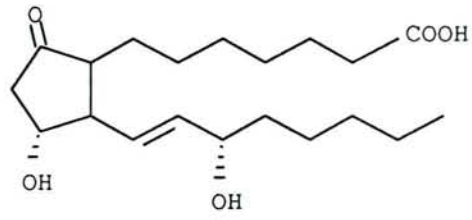
Au début des années 60, mise à part la famille des iridoïdes et des cédranes, très peu de produits naturels polycycliques possédant un ou plusieurs cycles à cinq atomes de carbone avaient été isolés et identifiés.

La détermination de la structure des prostaglandines en 1962^{1a} puis de l'acide hirsutique en 1967^{1b} fut suivie de la découverte d'un grand nombre de produits naturels possédant un ou plusieurs motifs cyclopentaniques. En quinze ans, plus de 80 composés naturels possédant le noyau triquinane, c'est à dire un enchaînement de trois cycles à cinq chaînons, furent isolés^{1c}; certains sont donnés dans le schéma 1. Nous y avons également placé un représentant de la famille des prostaglandines (la PGE₂).

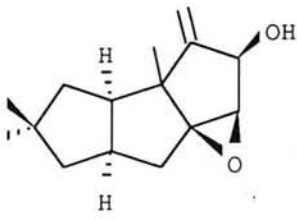
Outre les structures originales et variées de ces composés, la plupart d'entre eux est dotée de propriétés antibiotiques ou antitumorales^{1c}. C'est pourquoi des synthèses totales de ce type de composés furent rapidement proposées.

Dans un premier temps, les méthodes de formation de cycle à 6 chaînons utilisées avec succès en série stéroïde comme la réaction de Dieckmann ou la condensation aldolique furent appliquées dans la synthèse de cyclopentanes mais ne donnèrent pas les résultats escomptés.

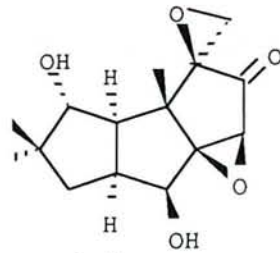
schéma 1



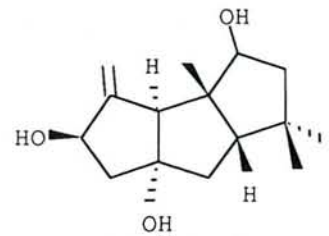
PGE2



acide hirsutique



corioline



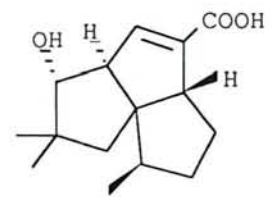
capnellane



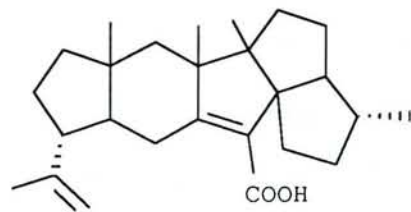
modhephène



isocomène



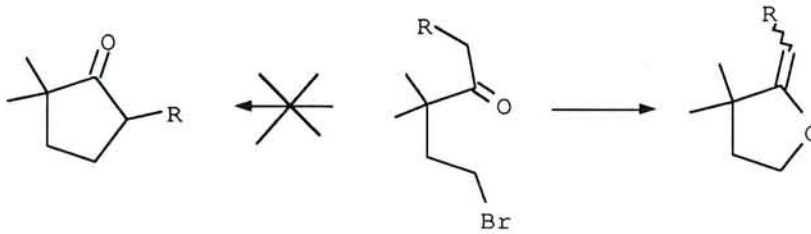
acide pentalénique



acide rétigéranique

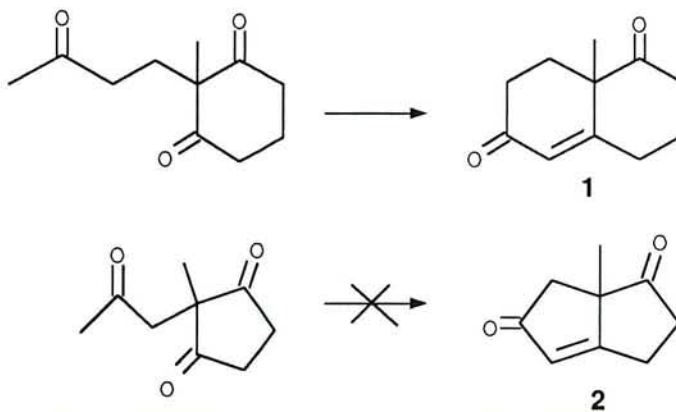
Par exemple, l'alkylation intramoléculaire représentée sur le schéma 2, qui donne de bons résultats en série cyclohexanique, ne conduit pas à la réaction de C-alkylation attendue mais à une O-alkylation².

schéma 2



Alors que la condensation aldolique conduisant à la cétone de Wieland-Miescher **1** est très utilisée dans la synthèse de stéroïdes (schéma 3), celle-ci ne peut être mise à profit pour la préparation de l'enchaînement bicyclique cyclopentanique **2**³.

schéma 3

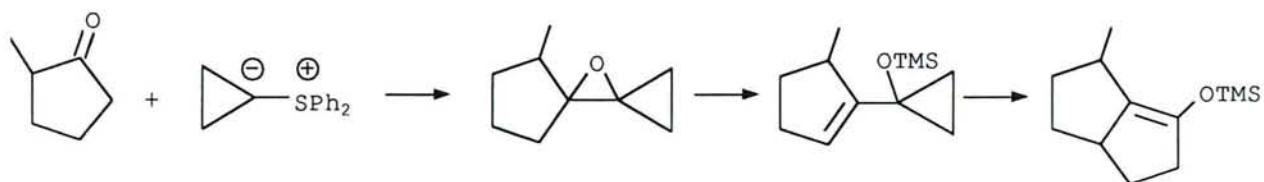


Cette différence de réactivité entre les deux séries, attribuée à une augmentation de la tension de cycle des structures cyclopentaniques, amena certains chimistes à proposer de nouvelles synthèses de produits

naturels, mais également dans un cadre plus général, de nouvelles stratégies donnant accès à des squelettes carbonés polycycliques possédant un ou plusieurs cycles à cinq atomes de carbone.

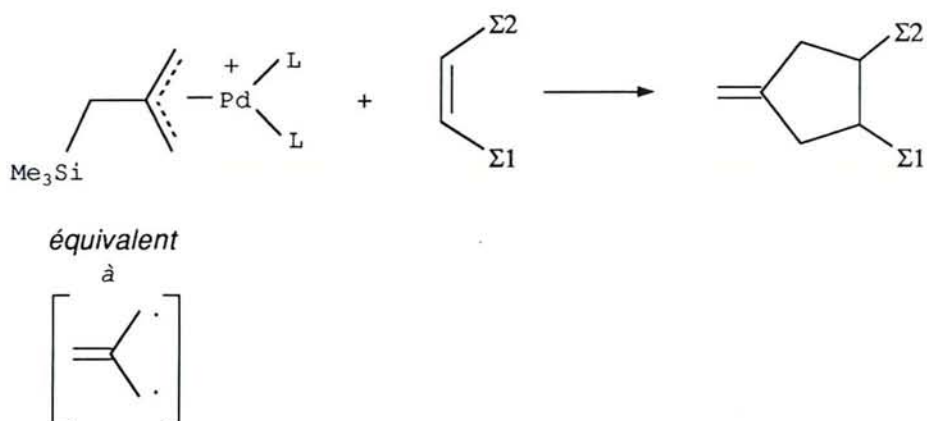
Ainsi, Conia puis plus récemment Trost et ses collaborateurs proposent des synthèses spécifiques pour la préparation de cycles à 5 chaînons par le réarrangement de vinylcyclopropanes en cyclopentènes⁴ (schéma 4).

schéma 4



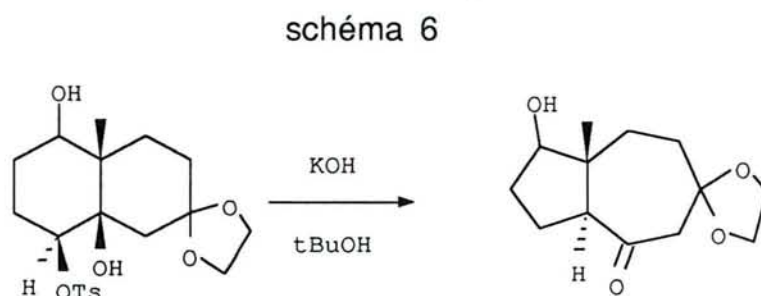
Par analogie avec la réaction de Diels-Alder très efficace pour la préparation de cyclohexènes, la cycloaddition 1-3 dipolaire, représentée sur le schéma 5, constitue une voie d'accès immédiate pour la préparation de composés cyclopentaniques^{5,6}.

schéma 5



Outre les méthodes de cyclisation récentes, les réactions de réarrangement par migration de côté de cycle qui comptent certainement parmi les voies de synthèse les plus anciennes pour la préparation de structures cyclopentaniques sont encore très utilisées. Elles ont le mérite d'être simples à mettre en oeuvre et généralement très efficaces.

Ainsi, Heathcock et ses collaborateurs utilisent le réarrangement d'un 1,2-diol monotosylé comme étape clé dans la synthèse de la confertine appartenant à la famille des sesquiterpènes⁷. (schéma 6)



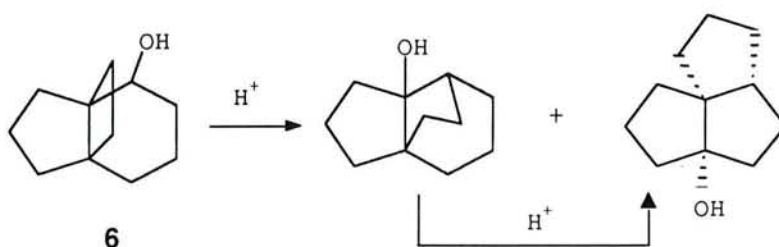
Toujours dans le cadre général de ce type de transposition, des réactions d'agrandissement de cycle de composés cyclobutaniques sont abondamment décrites pour la préparation de composés cyclopentaniques. Elles reposent généralement sur le réarrangement du cation cyclobutylcarbynile **4** en cation cyclopentyle **5** représenté sur le schéma 7.

schéma 7



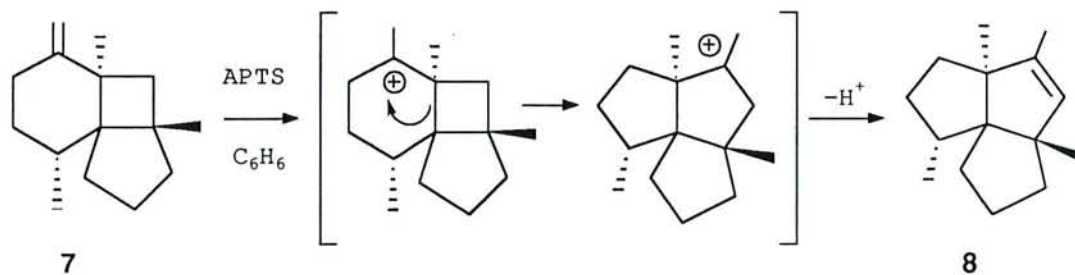
Ainsi, Smith et ses collaborateurs réalisent la synthèse de différents triquinanes par un réarrangement acido-catalysé de dérivés du tricyclo[4.3.2]propellane **6**⁸ donné dans le schéma 8.

schéma 8



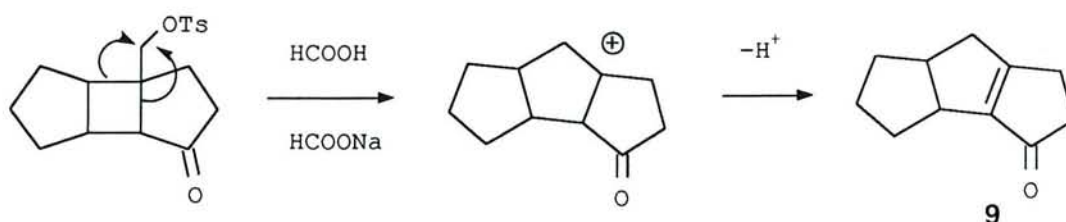
De même Pirrung montre que le composé **7** par traitement par l'acide paratoluène sulfonique dans le benzène conduit en une étape à l'isocomène **8** par un réarrangement du même type^{9a}. (schéma 9)

schéma 9



Lange et ses collaborateurs réalisent la solvolysé de dérivés d'alcools α cyclobutaniques dans l'acide formique conduisant au triquinane **9**¹⁰.

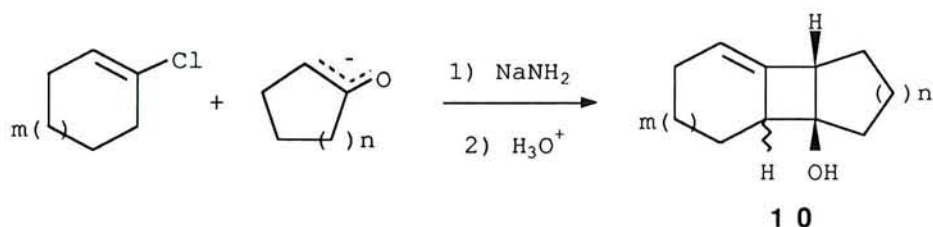
schéma 10



De nombreux autres exemples de transformations de ce type sont donnés dans la littérature pour la préparation de composés polycycliques possédant un ou plusieurs motifs cyclopentaniques. Cependant, le point délicat de cette stratégie réside bien souvent dans l'élaboration de la matière première. En effet, la méthode presque exclusivement utilisée pour la synthèse des dérivés cyclobutaniques est la photocycloaddition [2+2]. Cette méthode quoique performante, nécessite du matériel et des techniques bien particuliers et pose souvent problème lorsque l'on veut travailler sur des quantités importantes.

Dans notre laboratoire, la condensation d'énolates de cétones sur les chloro-1-cycloalcènes avait conduit à la synthèse de composés tricycliques cyclobutaniques¹¹. (schéma 11)

schéma 11



Cette réaction est facile à mettre en oeuvre à partir de matières premières peu coûteuses. Elle conduit, avec de bons rendements, à une série d'alkylidènes cyclobutanols **10**.

D'après leur structure et leur potentiel de fonctionnalisation, ces composés pouvaient constituer un point de départ intéressant pour la synthèse de structures polycycliques cyclopentaniques. C'est avec cet objectif que nous avons entrepris les travaux exposés dans le présent mémoire.

Cependant, la réactivité chimique des alkyldènes cyclobutanols **10** n'ayant jamais été examinée, il fallait donc, dans un premier temps, étudier les fonctionnalisations susceptibles de conduire à des dérivés capables de se réarranger en structures cyclopentaniques par migration d'un côté de cycle.

Deux voies ont été envisagées :

i) la première consiste à hydroxyler l'alcène en α du motif cyclobutanique grâce à une réaction d'hydroboration puis à transformer l'alcool obtenu en mésylate ou en fonction carbonyle. Nous verrons que ce type de transformation a pu être réalisé et que la transposition de ces dérivés fonctionnels donne accès à des structures bicycliques cyclopentaniques originales dont le squelette carboné rappelle celui d'une prostaglandine cyclique.

Nous rapporterons dans le dernier chapitre du présent mémoire l'étude exploratoire de la fonctionnalisation de ces composés.

ii) la seconde est une bis hydroxylation de l'alkylidène cyclobutanol, méthode qui présente l'avantage d'introduire une fonction alcool supplémentaire.

Les mêmes transformations chimiques que celles envisagées précédemment (mésylation ou oxydation de l'hydroxyle α cyclobutanique) ont permis d'obtenir des dérivés dont les transpositions ont conduit à des résultats tout à fait différents. Ils ont ainsi donné accès à plusieurs séries de cétones tricycliques cyclopentaniques.

Tenant compte de ce que nous venons d'exposer, notre travail sera présenté de la façon suivante :

Chapitre I : Synthèse des précurseurs cyclobutaniques.

Chapitre II : Transposition en bicyclo [n,3,0] alcénones.

Chapitre III : Transposition en tricyclo [m,n,0,0²,m] alcan m+1 ones.

Chapitre IV : Etude exploratoire de la fonctionnalisation
des bicyclo [n,3,0] alcénones.

PREMIER CHAPITRE

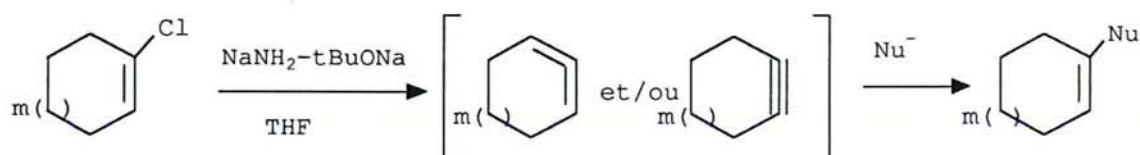
CHAPITRE I : Synthèse des précurseurs cyclobutaniques.

I-1 Préparation des alkydènes cyclobutanols.

Les Bases Complexes (B.C.) résultent de l'activation d'un amidure alcalin par un alcoolate ou un énolate de cétone du même métal¹². Un des grands intérêts de ces réactifs est que leurs propriétés sont modulables en fonction de l'activant utilisé.

Ainsi, Caubère et Brunet ont montré que l'amidure de sodium activé par un alcoolate permet d'engendrer, à partir d'halogéno-1-cycloalcènes, les cycloalcynes ou cycloalcadiènes correspondants et de les condenser pour la première fois sur des nucléophiles différents de la base utilisée comme les amines ou les thiolates¹³ (schéma 12).

schéma 12



En utilisant une B.C. nucléophile pour laquelle un énolate de cétone joue à la fois le rôle d'activant de l'amidure et de nucléophile, ces réactions d'élimination-addition se sont montrées particulièrement

schéma 13

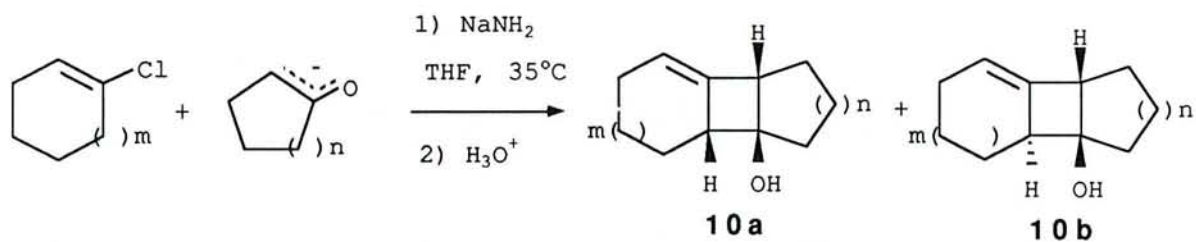


Tableau 1 : Condensations d'énolates de cétones sur les chlorocycloalcènes. Résultats antérieurs.

essai	m	n	t(h)	10a% a)	10b% a)	Rdt% a)
1	1	2	24	55	0	55
2	1	3	35	52	0	52
3	2	1	48	15	30	45
4	2	2	48	22	33	55
5	2	3	72	14	31	45

a) Rendement en produit isolé

intéressantes en synthèse et ont permis d'isoler des alcools tricycliques cyclobutaniques **10**¹¹.

Les résultats qui avaient été obtenus sont donnés dans le schéma 13 et le tableau 1 et peuvent se résumer comme suit :

- Les condensations réalisées à partir de 25 mmoles de chlorocycloalcène conduisaient à des rendements en alcools cyclobutaniques **10** variant de 45 à 55%.

- Quelles que soient les valeurs de n (1, 2 ou 3), les condensations sur le chloro-1-cyclohexène ($m=1$) avaient conduit aux alkyldènes cyclobutanols **10a** de stéréochimie cis-syn-cis. Par contre, à partir du chlorocycloheptène ($m=2$), les deux isomères **10a** et **10b** avaient été isolés.

- Seuls les énoles de cyclanones possédant un cycle supérieur à cinq atomes de carbone ($n>1$) avaient pu être condensés sur le chloro-1-cyclohexène.

Compte tenu de l'intérêt que pouvait présenter les alkyldènes cyclobutanols, nous devons, avant d'étudier leur comportement chimique, trouver les conditions opératoires permettant de travailler sur des quantités importantes. Il nous fallait, de plus, étendre ces réactions à la condensation de l'énoles de la cyclopentanone sur le chlorocyclohexène mais également tenter d'expliquer la différence de réactivité observée lors des condensations du chlorocycloheptène ($m=2$) et celles du chlorocyclohexène ($m=1$).

Tableau 2 : Condensation d'énolates de cétones sur les chlorocycloalcènes.

essai	m	n	solvant	T(°C)	chloro- cyclohexène (mmoles)	t(h) ^{a)}	10a% ^{b)}	10b% ^{b)}	Rdt%
1	1	2	THF	35	400	20	48	-	48
2	1	3	THF	35	400	48	47	-	47
3	2	1	THF	35	400	48	14	29	43
4	2	2	THF	35	400	48	20	21	51
5	2	3	THF	35	400	72	12	32	44
6	1	1	THF	35	25	20	15	-	15
7	1	1	THF	20	25	22	30	-	30
8	1	1	DME	0	25	20	32	11	43
9	1	1	DME	-15	25	48	27	29	56
10	1	1	DME	-15	400	48	24	26	50
11	1	2	DME	0	25	20	45	3	48
12	1	3	DME	0	25	20	47	0	47

a) La disparition du chlorocycloalcène est suivie par chromatographie en phase gazeuse.

b) Rendement en produit isolé calculé à partir du chlorocycloalcène.

I-1-1 Résultats et discussion.

Les conditions opératoires définies par Brunet et Caubère pour la condensation de 25 mmoles de chlorocyclohexène utilisent le THF comme solvant à une température de 35°C. Nous avons dans un premier temps utilisé ces conditions réactionnelles à partir de quantités de réactifs plus importantes.

Les résultats obtenus dans le cadre de notre étude sont rassemblés dans le tableau 2.

Les temps réactionnels des condensations correspondent à la disparition du chlorocycloalcène, suivie par chromatographie en phase gazeuse. Les essais 1 à 5 montrent que les condensations d'énolates de cétones réalisées à partir de 400 mmoles de chloro-1-cyclohexène donnent accès à l'alcool **10** avec des résultats satisfaisants. Il apparaît cependant que dans ces conditions, les rendements sont légèrement inférieurs à ceux obtenus à partir de 25 mmoles de chlorocyclohexène (essais 1 à 5 du tableau 1).

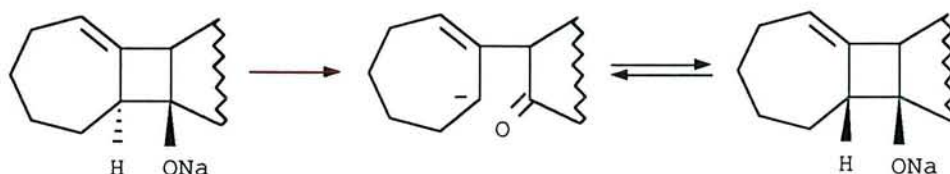
Pour ce qui concerne la condensation de l'énolate de la cyclopentanone sur le chlorocyclohexène, l'essai 6 montre que l'utilisation des conditions classiques de condensation (THF comme solvant, 35°C) conduit à un rendement faible en alcool **10a**. Or, d'après les travaux antérieurs menés au laboratoire, on sait que la cyclopentanone est fragile et difficile à émoliser. Compte tenu de cette observation et afin de minimiser les réactions de crotonisation de l'énolate, nous avons été amené à baisser la température de condensation. Par ailleurs, il est connu au laboratoire que

le DME est un solvant qui donne de bons résultats en condensation arylique, surtout à basse température^{12b}. Ainsi, nous constatons, au travers des essais 8 à 10, que l'utilisation du DME comme solvant à basse température nous permet d'augmenter considérablement les rendements en alcool **10**. De plus, nous observons, dans ces conditions, la formation de l'isomère trans **10b** dont la proportion augmente lorsque l'on diminue la température de condensation. Or jusqu'à présent, l'obtention de l'isomère trans n'avait jamais été observée au cours des condensations d'énolates de cétone sur le chlorocyclohexène ($m=1$).

Compte tenu de ce résultat, nous avons réalisé la condensation des énolates de la cyclohexanone ($n=2$) et de la cycloheptanone ($n=3$) dans le DME à 0°C. Nous constatons (essais 11 et 12) que ces conditions opératoires nous permettent d'isoler l'alcool **10** avec des rendements comparables à ceux obtenus à 35°C dans le THF. Concernant la stéréochimie des produits isolés, nous observons, pour $n=2$ (essai 11), la formation de **10b** avec un rendement très faible de 3% alors que pour $n=3$ (essai 12), seul l'isomère cis **10a** a été isolé. Il apparaît donc que pour $m=1$ la proportion de l'alcool trans **10b** diminue quand la taille de cycle de l'énolate condensé augmente.

Brunet, Fixari et Caubère ont montré, en série cyclohepténique ($m=2$), que l'alcoolate trans s'épimérise en son isomère cis plus stable selon le mécanisme donné dans le schéma 1411, inspiré d'une isomérisation du même type observée par Wiberg¹⁴.

schéma 14



Il semble alors logique d'admettre qu'en série cyclohexénique ($m=1$), l'augmentation de la tension de structure entraîne une épimérisation rapide de l'isomère trans dans le milieu conduisant aux seules structures cis **10a** isolées jusqu'à présent. Une diminution de la température de condensation, en provoquant un ralentissement de la vitesse d'isomérisation, nous permettrait ainsi d'isoler les composés **10b** pour la première fois dans cette série.

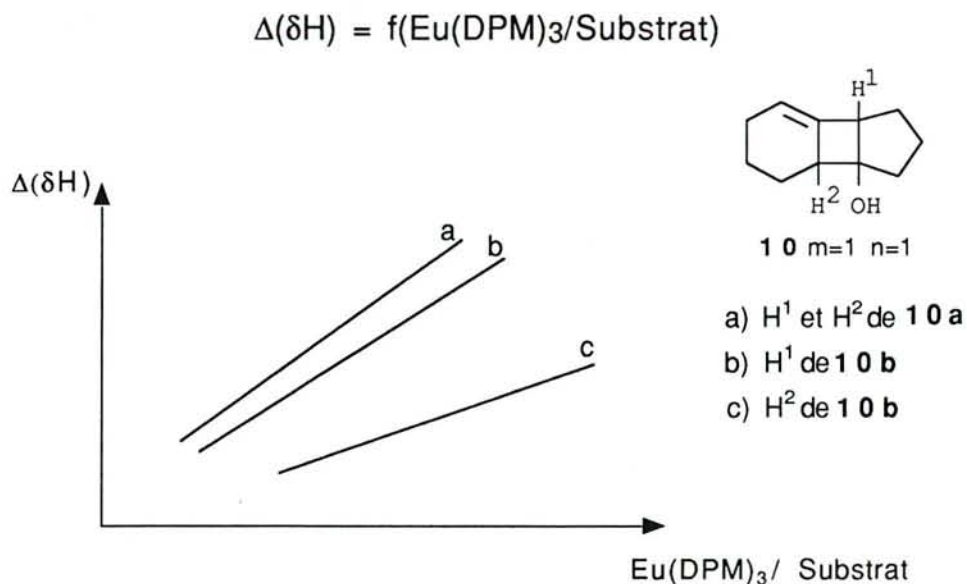
Cette hypothèse n'explique cependant pas la diminution de la proportion d'isomère trans **10b** avec l'augmentation de la taille du cycle de l'énolate.

I-1-2 Identification des structures

Pour déterminer la structure des composés **10a** $m=1$ $n=1$ et **10b** $m=1$ $n=1$, nous avons réalisé les spectres RMN ^1H de ces deux isomères en présence de quantités croissantes du complexe paramagnétique. $\text{Eu}(\text{DPM})_3$. Cette technique avait déjà été utilisée avec succès par Brunet et Caubère pour confirmer les stéréochimies des composés **10a** $m=2$ et **10b** $m=2$ ^{11a}.

Pour chacun des deux alcools, nous obtenons des courbes de variation de déplacement chimique des deux hydrogènes cyclobutaniques H1 et H2 représentées sur la figure 1.

Figure 1



On peut remarquer que les deux protons H^1 et H^2 de l'isomère **10 a** $m=1$ $n=1$ subissent des variations de déplacement chimique identiques. Ils ont donc des positions équivalentes par rapport à l'hydroxyle. Par contre, les deux protons cyclobutaniques du composé trans **10 b** ne subissent pas les mêmes variations de déplacement chimique: le proton H^2 , le plus éloigné de l'hydroxyle, est moins sensible à l'effet paramagnétique de l'euprium.

Pour conclure, nous avons montré au cours de cette étude que les condensations d'énolates de cétone sur les chlorocycloalcènes étaient applicables avec succès à des quantités importantes de produit de départ. De nouvelles conditions opératoires utilisant le DME à basse température nous ont permis d'obtenir les alcools cyclobutaniques **10** $m=1$ $n=1$ avec de bons rendements. Pour la première fois en série cyclohexénique ($m=1$), ces mêmes conditions réactionnelles nous ont permis d'isoler les isomères trans **10 b** pour certaines tailles de cycle.

Tableau 3 : Blocage de la fonction hydroxyle des alkyldènes cyclobutanols 10.

essai	composé	R	m	n	méthode	t(h)	11% ^{a)}
1	10a	Me	1	1	B	60	70
2	10a	Me	1	2	A	60	29
3	10a	Me	1	2	B	72	82
4	10a	Me	1	3	A	60	25
5	10a	Me	1	3	B	72	50
6	10b	Me	1	1	B	120	75
7	10a	Me	2	1	B	120	52
8	10a	Me	2	3	B	120	14
9	10a	Ac	1	1	C	72	61
10	10a	Ac	1	1	D	24	80
11	10b	Ac	1	1	C	72	52
12	10b	Ac	1	1	D	24	85
13	10a	Ac	1	2	C	48	80
14	10a	Ac	1	2	D	392	92
15	10a	Ac	1	3	C	72	61
16	10a	Ac	2	1	D	30	60
17	10b	Ac	2	1	D	96	94
18	10a	Ac	2	2	C	48	75
19	10b	Ac	2	2	C	48	80
20	10a	Ac	2	3	C	48	65
21	10b	Ac	2	3	C	48	71

a) Rendement en produit isolé.

Avant d'envisager la fonctionnalisation de la double liaison des alcools **10** nous décrivons la protection de leur fonction hydroxyle qui est une étape nécessaire pour la suite de notre travail.

I-2 Blocage de la fonction hydroxyle des alkylidènes cyclobutanols.

Nous avons utilisé le groupement méthyle et le groupement acétyle comme motifs protecteurs.

Concernant le blocage sous forme d'éther, deux modes opératoires classiques de méthylation d'alcools tertiaires ont été envisagés :

- Méthode A : elle consiste à traiter l'alcool **10** par de l'iodure de méthyle dans du chloroforme en présence d'oxyde d'argent fraîchement préparé¹⁵.

- Méthode B : elle utilise le sulfate de méthyle comme agent d'alkylation dans des conditions de transfert de phase¹⁶.

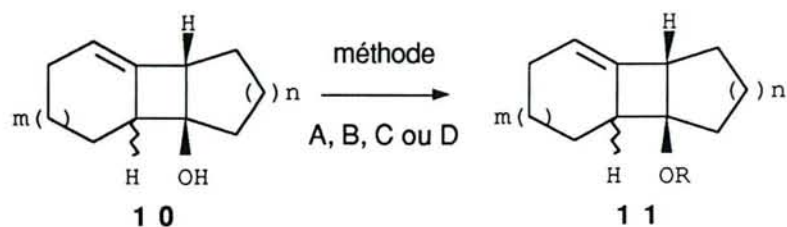
Pour réaliser le blocage sous forme d'acétate, là encore deux méthodes ont été essayées:

- Méthode C : elle utilise le chlorure d'acétyle en présence de N,N diméthylaniline dans le chloroforme¹⁷.

- Méthode D : elle consiste à traiter l'alcool **10** par de l'anhydride acétique, de la triéthylamine et de la diméthylaminopyridine (DMAP) dans le chlorure de méthylène¹⁸.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le schéma 15 et le tableau 3.

schéma 15



Les essais 2 et 4 montrent que la méthode A a conduit à un rendement en éther **11** R=Me faible, inférieur à 30%. Par contre, la méthode B donne de bons résultats pour les petites tailles de cycle ($m=1$, $n=1, 2$, essai 1, 3 et 6). Cependant, pour des tailles de cycle plus importantes, les rendements chutent. Ainsi, pour l'essai 8 réalisé à partir du composé **10a** $m=2$ $n=3$ le rendement de la réaction est de 14% seulement. La diminution de la réactivité des composés **10** pour les grandes tailles de cycle pourrait être liée à une augmentation de l'encombrement stérique.

Par contre, nous constatons au travers des résultats exposés dans le tableau 3 que les composés **11** R=Ac sont obtenus avec de bons rendements, quelles que soient les tailles de cycle envisagées. Notons cependant que la méthode D semble donner de meilleurs résultats, principalement à partir des composés **10** $m=1$, $n=1$ (essais 9 à 12).

I-3 Conclusion

Les condensations d'énolates de cétone sur les chlorocycloalcènes constituent une méthode générale de préparation d'alkylidènes cyclobutanols **10**.

Nous avons montré que la protection de la fonction hydroxyle des composés **10** était réalisable avec de bons rendements. La formation des éthers méthyliques s'est néanmoins révélée peu efficace avec les grandes tailles de cycle; par contre la protection sous forme d'acétate est généralisable à tous les composés de notre étude.

Enfin, la facilité de mise en oeuvre de ces réactions, leur prix de revient peu élevé à partir de matières premières simples en font une voie d'accès facile aux structures cyclobutaniques nécessaires à la poursuite de nos recherches.

DEUXIEME CHAPITRE

Chapitre II : Synthèse de bicyclo[3,n,0]alcénones.

II-1 Introduction

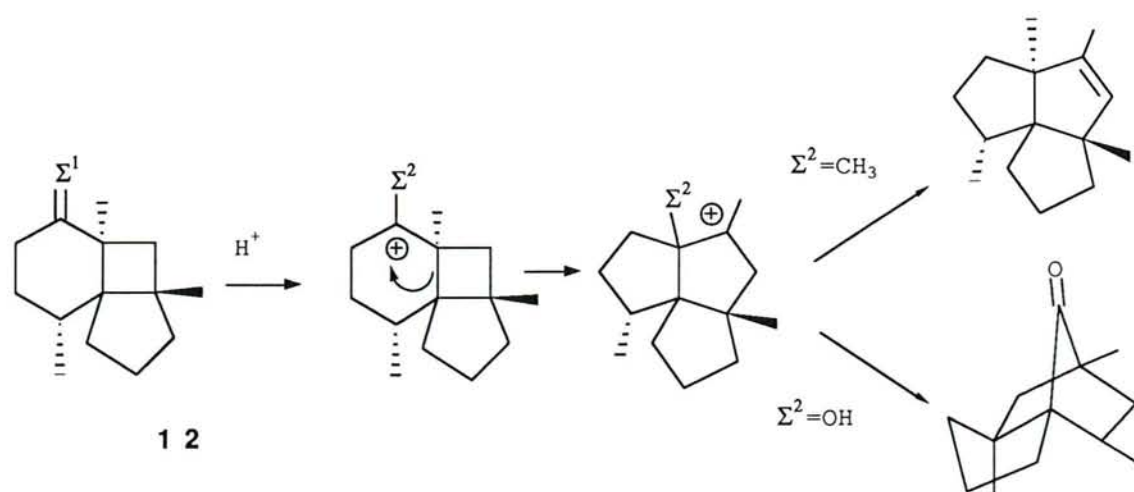
En nous inspirant des travaux décrits dans la littérature^{8,9,10}, l'une des stratégies que nous pouvons envisager pour la préparation de structures cyclopentaniques consistait à créer un déficit électronique en α du cyclobutane des composés **11** permettant d'engendrer une transposition du type cyclobutylcarbynyle représentée dans le schéma 7.

Nous avons choisi d'utiliser la double liaison pour introduire une fonction cétone ou une fonction mésylate en α du motif cyclobutanique. Nous avons ensuite étudié le réarrangement cationique des dérivés fonctionnels α cyclobutaniques ainsi formés en les plaçant respectivement en milieu acide ou dans des conditions de solvolysse.

Les travaux de Pirrung et Cargill⁹ montrent que ce type de réarrangement peut évoluer différemment selon la nature des substituants du cation cyclopentanique intermédiaire de la transposition. Ainsi, en milieu acide, le composé **12** donné dans le schéma 16 conduit à un cation cyclopentanique qui évolue dans ce cas :

- soit vers la formation de l'isocomène pour $\Sigma^2=\text{Me}$ par une réaction d'élimination
- soit pour former une cétone pontée^{9a} pour $\Sigma^2=\text{OH}$ par une seconde migration de côté de cycle.

schéma 16



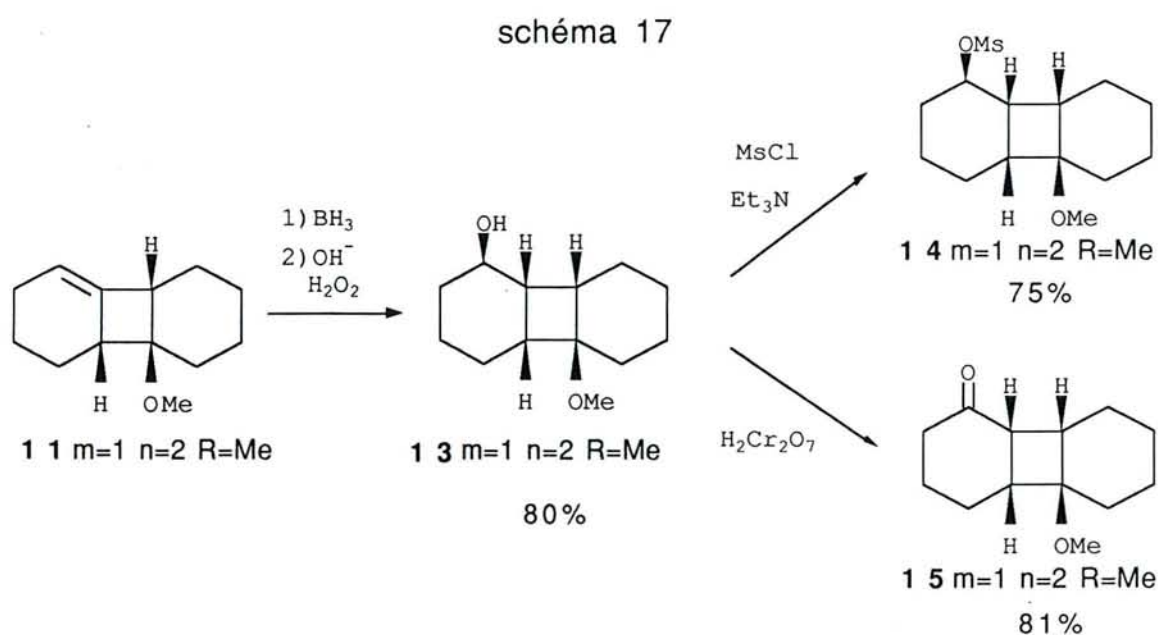
Nous verrons que dans le cadre de notre étude, la réaction évolue vers la formation de structures bicycliques cyclopentaniques par un autre type de réarrangement.

II-2 Etude exploratoire.

Un essai préliminaire de fonctionnalisation du motif méthylène cyclobutane de l'alcool **10a** $m=1$ $n=2$ ayant échoué, nous en avons conclu que la protection préalable de sa fonction hydroxyle était nécessaire. Nous avons donc réalisé une étude exploratoire à partir de l'éther méthylique **11a** $m=1$ $n=2$ $\text{R}=\text{Me}$ dont la préparation a été décrite précédemment (voir § I-2).

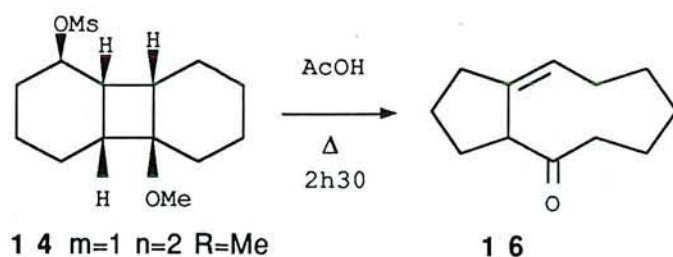
Nous avons, dans un premier temps, hydroxylé ce composé par une réaction classique¹⁹ d'hydroboration suivie d'une oxydation par l'eau oxygénée en milieu basique (voir schéma 17). L'alcool **13** $m=1$ $n=2$ a ainsi été isolé avec 80% de rendement.

La fonction hydroxyle α cyclobutanique de ce composé est alors aisément transformée d'une part en fonction mésylate par action de chlorure de mésyle et en présence de triéthylamine²⁰, d'autre part en fonction carbonylée par une oxydation de Jones²¹. (schéma 17)



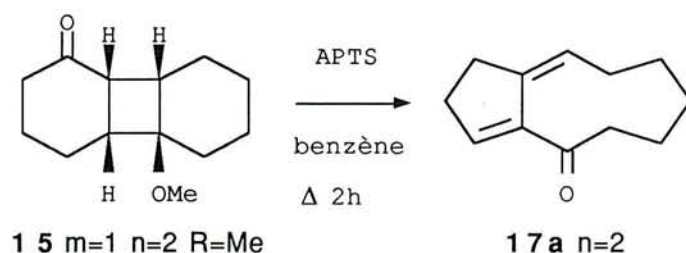
Nous avons réalisé la solvolysé du mésylate **14** dans l'acide acétique. Le produit majoritaire de la réaction, obtenu avec 40% de rendement, est la cétone bicyclique cyclopentanique **16** représentée sur le schéma 18.

schéma 18



Par ailleurs, la cétone **15**, traitée par 1 équivalent d'acide paratoluène sulfonique dans le benzène à reflux, conduit à la formation du composé cyclopenténique bicyclique **17a** $n=2$ avec 70% de rendement (schéma 19).

schéma 19



Il ressort donc de cette étude préliminaire que la formation de composés cyclopentaniques est envisageable à partir de nos matières premières. Ainsi, la transposition de la cétone **15** permet d'accéder avec un bon rendement à la diénone **17a** qui possède une structure bicyclique dotée d'un système diénique partiellement conjugué à la fonction carbonyle.

La structure originale de ce composé ainsi que son potentiel de fonctionnalisation nous ont incité à généraliser cette transposition à d'autres composés de notre étude.

schéma 20a

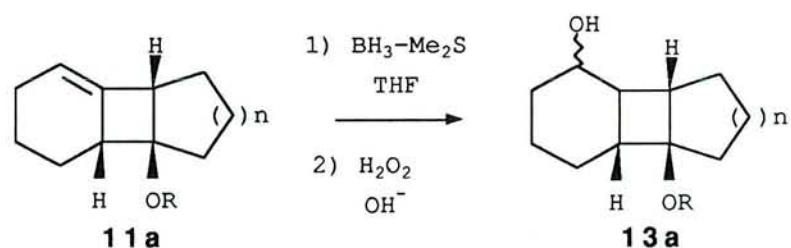
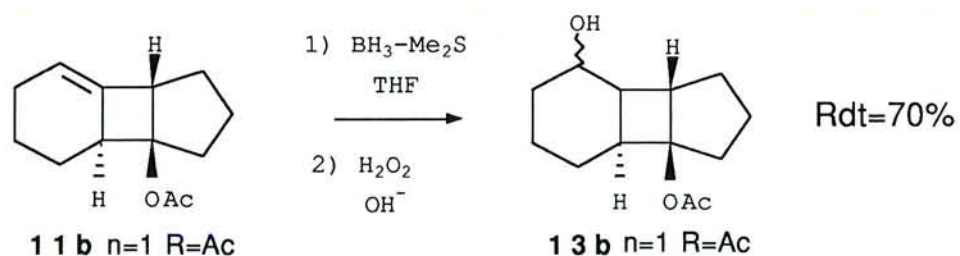


Tableau 4 : Hydroxylation des composés 11a

essai	n	R	13a% a)
1	1	Me	66
2	1	Ac	60
3	2	Me	81
4	2	Ac	74
5	3	Me	80
6	3	Ac	69
7	4	Ac	61

a) Rendement en produit isolé.

schéma 20b



II-3 Préparation des cétones cyclobutaniques.

II-3-1 Hydroxylation du motif méthylène cyclobutane.

La méthode de formation des alcools **13** a été décrite précédemment dans le cadre de l'étude préliminaire (schéma 17).

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les schémas 20a et 20b et dans le tableau 4.

Nous constatons que les rendements en alcool **13** sont bons et varient de 60 à 81%. Cependant, nous pouvons remarquer que les essais 1, 3 et 5 réalisés sur les composés **11** R=Me conduisent à des rendements de 5 à 10% supérieurs à ceux des essais 2, 4 et 6 réalisés à partir des esters correspondants (R=Ac).

Les composés **13** obtenus devant être ultérieurement oxydés en dérivés carbonylés, nous n'avons pas cherché à déterminer leur stéréochimie.

schéma 21

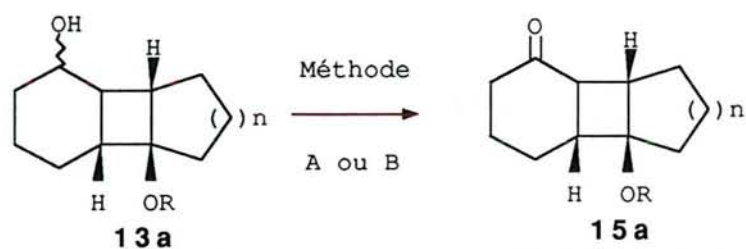
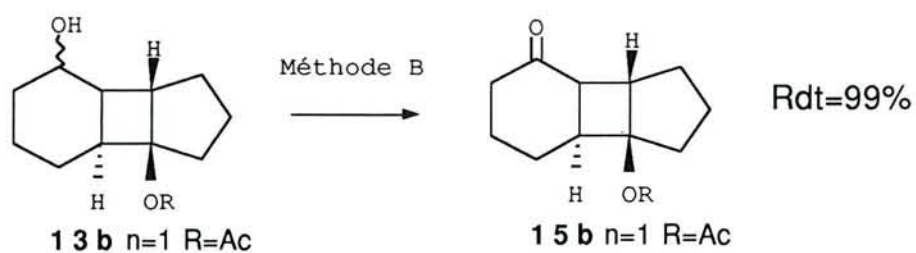


Tableau 5 : Oxydation des alcools 13a.

essai	n	R	Méthode	15a% ^a
1	1	Me	A	76
2	1	Ac	B	98
3	2	Me	A	66
4	2	Me	B	99
5	2	Ac	B	97
6	3	Me	A	61
7	3	Ac	B	92
8	3	H	B	85
9	4	Ac	B	75

a) Rendement isolé

schéma 22



II-3-2 Oxydation des alcools cyclobutaniques.

Deux méthodes classiques d'oxydation des alcools par le chrome VI ont été utilisées.

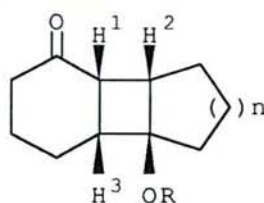
- la méthode A, emploie le complexe CrO₃-pyridine dans le chlorure de méthylène²².

- la méthode B est la méthode d'oxydation de Jones²¹; elle utilise une solution de CrO₃ dans l'acide sulfurique, additionnée à l'alcool **13** dans l'acétone comme solvant.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les schémas 21 et 22 et dans le tableau 5.

Nous constatons que les rendements en cétones **15** sont très bons quelle que soit la nature de l'alcool **13** envisagé. Néanmoins, c'est la méthode B qui a donné les meilleurs résultats, la transformation étant quasiment quantitative pour les essais 2, 4 et 5. Nous avons pu déterminer la stéréochimie cis-syn-cis des composés **15a** n=2 et **15a** n=3, par la mesure des constantes de couplage J(H¹H²) et J(H¹H³) des protons en jonction de cycle²³. (Figure 2)

Figure 2



15 a

$$J_{H^1H^2} = J_{H^1H^3} = 11\text{Hz}$$

schéma 23

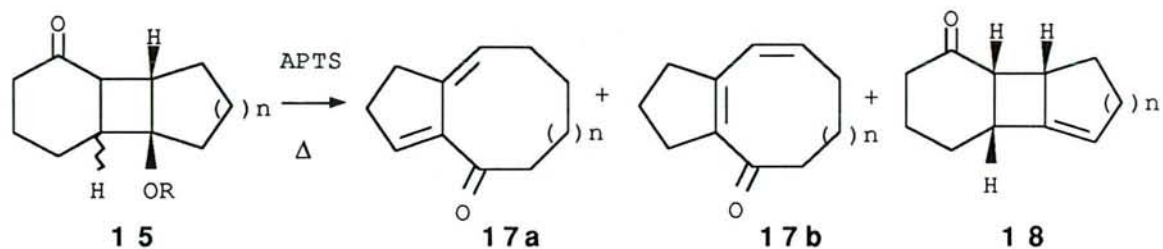


Tableau 6 : Transposition des cétones 15.

essai	composé	n	R	solvant	APTS(éq.)	t(h)	17a a)	17b a)	18 a)
1	15a	2	Me	Benzène	0,1	15	32	-	-
2	15a	2	Me	Benzène	1	2	75	-	-
3	15a	2	Me	Toluène	1	0,5	76	-	-
4	15a	2	Ac	Benzène	1	1	84	4	-
5	15a	2	Ac	Toluène	1	0,25	85	-	-
6	15a	1	Me	Toluène	1	48	-	-	-
7	15a	1	Ac	Toluène	1	1	40	32	-
8	15b	1	Ac	Benzène	1	3	25	16	-
9	15b	1	Ac	Toluène	1	0,75	39	22	-
10	15a	3	Me	Toluène	1	48	-	-	-
11	15a	3	Ac	Toluène	1	3	26	-	23
12	15a	3	H	Benzène	1	0,5	35	0	20
13	15a	3	H	Toluène	1	0,25	13	-	25
14	15a	4	Ac	Toluène	1	1	28	-	22

a) Rendement en produit isolé.

II-4 Transposition des cétones cyclobutaniques.

II-4-1 Résultats et discussion.

La transposition des cétones cyclobutaniques **15** a été réalisée en présence d'acide paratoluène sulfonique dans le benzène ou le toluène à reflux.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le schéma 23 et dans le tableau 6.

En présence d'une quantité catalytique d'acide (0,1 éq., essai 1) nous isolons le produit de transposition **17a** n=2 avec un rendement faible de 32%. Par contre, les essais 2 à 5 montrent que pour n=2 et en utilisant une quantité stoechiométrique d'APTS, les rendements de transposition sont bons.

Les essais 2 et 4, comparés respectivement aux essais 3 et 5 montrent que l'utilisation d'un solvant à plus haut point d'ébullition (toluène à reflux) entraîne une diminution sensible des temps réactionnels. Il est à noter, pour l'essai 4, la formation de 4% d'un second produit de transposition **17b** présentant un système diénique totalement conjugué avec la fonction cétone.

Concernant la nature du groupement R, nous notons que les essais 4 et 5 réalisés avec la fonction acétate comme motif protecteur (R=Ac), conduisent au composé **17a** n=2 avec un temps réactionnel plus court et des rendements supérieurs d'environ 10% à ceux des essais 2 et 3 effectués à partir des céto éthers **15a** R=Me.

De plus, pour R=Me les cétones **15a** n=1 et n=3 (essais 6 et 10) ne conduisent pas à la formation des diénones **17**. Ces composés se sont en effet montrés particulièrement peu réactifs dans les conditions expérimentales employées et ont été récupérés en fin de réaction. Pour n=3, nous avons cependant isolé 15% de la cétone alkyldène cyclobutanique **18**. Ce composé, fragile et rapidement dégradable, a pu être identifié d'après ses données spectroscopiques (RMN ^1H , IR et MS). Sa formation peut s'expliquer par une élimination du groupement OR dans le milieu. Par contre, pour R=Ac, les cétones **15a** n=1, n=3 et **15b** n=1 se transposent en composés bicycliques cyclopentaniques **17**. Ainsi, pour n=1 et lorsque l'on utilise le toluène comme solvant (essais 7 et 9), les rendements de transposition sont bons (72 et 61%) . Nous notons, dans ce cas, la formation de l'isomère **17b** dans des proportions importantes. Pour les plus grandes tailles de cycle (n=3 et n=4 R=Ac), nous constatons néanmoins que les rendements sont nettement plus faibles (respectivement de 26 et 28%), le produit **17** étant accompagné dans tous les cas de la cétone **18**.

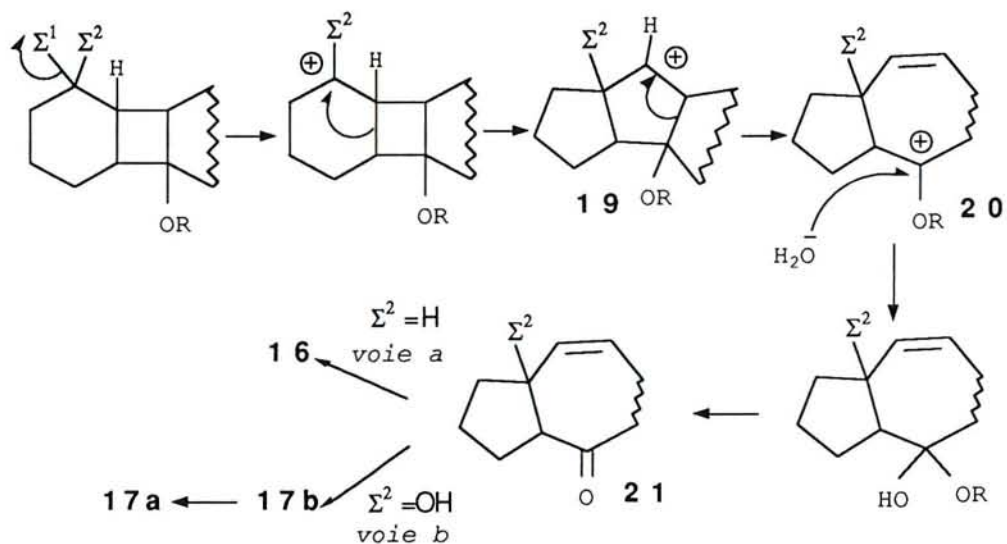
Compte tenu de ces résultats, il semble que la nature du groupement R joue un rôle important dans le déroulement de la transposition; ceci nous a incité à étudier la réactivité de la cétone cyclobutanique **15a** n=3, R=H préparée par une réduction par LiAlH_4 dans l'éther du céto acétate **13** n=3 R=Ac suivie d'une oxydation de la fonction hydroxyle secondaire du diol ainsi obtenu. L'essai 12 montre que la transposition de ce composé dans le benzène en présence d'un équivalent d'APTS nous permet d'obtenir la diénone **17a** avec un rendement de 35%. Curieusement, l'essai 13 réalisé dans le toluène a conduit à une dégradation plus importante du substrat et à un rendement plus faible.

Pour tenter d'augmenter les rendements de transposition dans le cas des cétones à grand cycle, nous avons étudié d'autres systèmes acides. Ainsi les cétones **15a** $n=3$ $R=Ac$ et **15a** $n=3$ $R=H$ ont été placées en présence d'acide sulfurique adsorbé sur silice et de différents acides de Lewis ($ZnCl_2$, BF_3-Et_2O , $AlCl_3$, $TiCl_4$, $SnCl_2$) dans le chlorure de méthylène comme solvant; cependant, aucune des conditions expérimentales utilisées n'a conduit à la formation du produit de transposition. Nous avons observé, dans tous les cas, une dégradation du substrat. Pour tenter d'expliquer les mauvais résultats obtenus pour $n=3$ et 4, il faut noter que cette réaction conduit à la formation de cycles respectivement à 10 et 11 atomes de carbone. Or, il est connu que ces tailles de cycle sont difficilement accessibles, principalement à cause des tensions de structure qui règnent dans ces composés²⁴.

II-4-2 Interprétation des résultats.

Pour expliquer la formation des composés **16** et **17** isolés au cours de cette étude, nous pouvons proposer le mécanisme donné dans le schéma 24.

schéma 24



Dans les deux cas ($\Sigma^1 = OMs$ et $\Sigma^2 = H$ ou Σ^1 et $\Sigma^2 = O$), la réaction conduirait à la formation d'un cation cyclobutylcarbinyle qui évoluerait vers le cation β fonctionnel cyclopentanique **19** par migration d'un côté de cycle.

On peut alors envisager une réaction d'agrandissement de cycle conduisant au développement d'une charge positive au pied du groupement OR.

Par addition d'une molécule d'eau présente dans le milieu sur l'intermédiaire **20**, la réaction conduirait alors à un hémiacétal qui évoluerait vers la formation de la cétone bicyclique **21**.

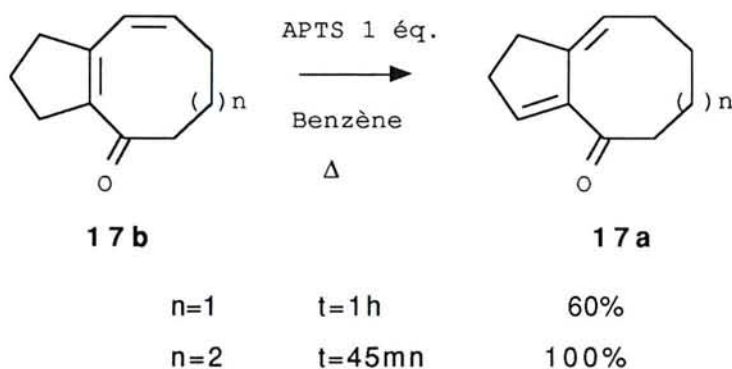
- Pour $\Sigma^2=H$ (voie a), le composé **16** serait obtenu par une simple isomérisation de la double liaison de **21**.

- Pour $\Sigma^2=OH$ (voie b), l'élimination d'une molécule d'eau conduirait à la diénone conjuguée **17b** qui s'isomériserait éventuellement dans le milieu en **17a**.

La dernière étape d'isomérisation de **17b** en **17a** a été confirmée expérimentalement en plaçant les diénones **17b** $n=1$ et **17b** $n=2$ en présence d'un équivalent d'APTS dans du benzène à reflux.

Les résultats sont donnés dans le schéma 25.

schéma 25



Nous constatons que **17b** $n=2$ s'isomérisent quantitativement en **17a** alors que pour $n=1$ et dans les mêmes conditions, l'isomérisation est plus lente et accompagnée d'une dégradation partielle du substrat.

Cependant, le mécanisme de transposition proposé dans le schéma 24 ne permet pas d'expliquer la différence de réactivité observée lors de la transposition des céto éthers **15a** $n=1$ et $n=3$ $R=Me$ et des céto acétates correspondants.

II-5 Conclusion.

La transposition des dérivés fonctionnels α cyclobutaniques étudiés au cours de ce chapitre montre que cette réaction conduit à des structures bicycliques cyclopentaniques. Le mécanisme proposé suppose une réaction d'agrandissement de cycle du cation cyclopentanique tricyclique **19** intermédiaire.

Nous avons étudié plus particulièrement le réarrangement de la cétone **15** qui donne accès à la diénone **17** avec de bons rendements pour les petites tailles de cycle. Cependant, le point négatif de ce chapitre reste la généralisation de cette réaction. En effet pour $n=3$ et 4 les rendements de cette transposition sont faibles.

Le composé **17a** présente un système diénique en jonction de cycle partiellement conjugué avec la fonction cétone qui doit lui conférer un potentiel de fonctionnalisation non négligeable et une réactivité intéressante. Le quatrième chapitre du présent mémoire sera consacré à l'étude exploratoire de la réactivité et à la fonctionnalisation du composé **17a** $n=2$.

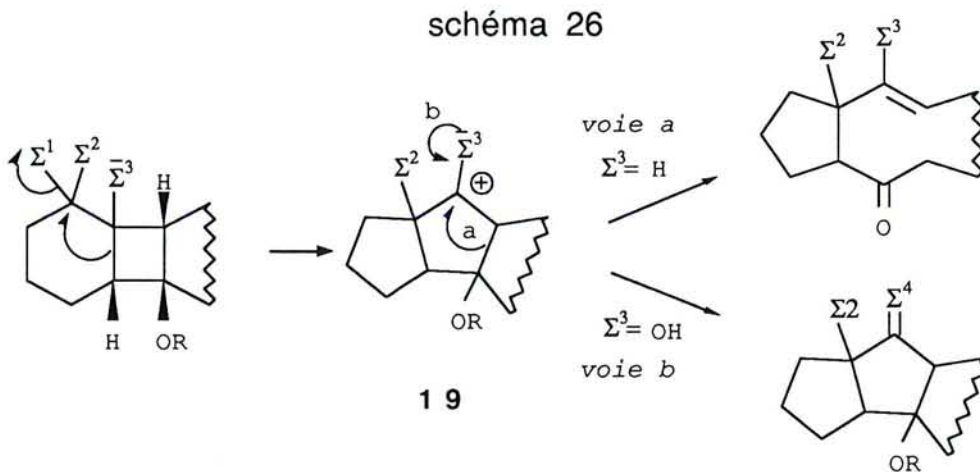
TROISIEME CHAPITRE

CHAPITRE III : Synthèse de tricyclo[m,n,0,0²,m] alcan m+1 ones.

III-1 Introduction

Compte tenu des résultats que nous venons d'exposer dans le deuxième chapitre, la transposition des composés cyclobutaniques α fonctionnalisés étudiés conduit à des structures bicycliques. Le mécanisme proposé précédemment et représenté dans le schéma 26 (voie a, $\Sigma^3=H$) suppose une réaction d'ouverture de cycle du cation **19** intermédiaire.

Avec pour objectif d'obtenir des structures tricycliques cyclopentaniques, nous pouvons alors penser que la présence d'une fonction hydroxyle en jonction de cycle ($\Sigma^3=OH$) pourrait permettre à l'intermédiaire **19** de se stabiliser grâce au doublet de l'atome d'oxygène, évitant ainsi la réaction d'ouverture de cycle (voie b du schéma 26).

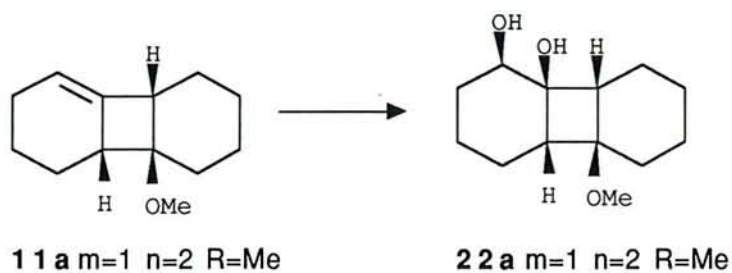


Cette réaction pourrait conduire à des composés présentant des enchaînements carbonés tricycliques fonctionnels qui rappellent ceux des produits naturels évoqués dans l'introduction générale (schéma 1).

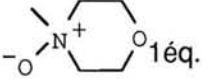
Il nous fallait donc introduire dans un premier temps deux fonctions hydroxyles : l'une en jonction de cycle et l'autre en α du cyclobutane. Pour ce faire, nous avons alors logiquement pensé effectuer une bis hydroxylation de la fonction éthylénique des alkylidènes cyclobutanols. Par analogie avec l'étude menée dans le chapitre précédent, l'hydroxyle secondaire a été ultérieurement transformé en fonction mésylate ou carbonyle. Nous verrons que ces deux types de fonctionnalisation conduisent à la préparation de cétones cyclopentaniques tricycliques hydroxylées ou non.

Notre premier travail a donc été de trouver les meilleures conditions opératoires de bis hydroxylation de la double liaison des composés **11** et de déterminer la stéréochimie de cette réaction.

schéma 27



**Tableau 7 : Bis hydroxylation de 11a m=1 n=2 R=Me.
Etude préliminaire.**

essai	solvant	oxydant	22a % a)
1	CH ₂ Cl ₂ -NaOH 40%	KMnO ₄	0
2	Acétone-eau	OsO ₄ 2%mol.  1 éq.	7
3	THF-eau	OsO ₄ 2%mol. KClO ₃ 1 éq.	40
4	tBuOH-eau	OsO ₄ 2%mol. K ₃ Fe(CN) ₆	62

a) rendement en produit isolé.

III-2- Bis hydroxylation du motif méthylène cyclobutane.

III-2-1 Recherche des meilleures conditions opératoires de bis hydroxylation.

Une étude préliminaire a été réalisée dans un premier temps à partir du composé **11a** $m=1$ $n=2$ $R=Me$. Nous avons rassemblé dans le schéma 27 et le tableau 7 les conditions opératoires ainsi que les résultats obtenus dans cette étude.

L'essai 1 montre qu'une oxydation par du permanganate dilué dans des conditions douces de transfert de phase²⁵ conduit à une dégradation rapide du substrat.

En utilisant du tétroxyde d'osmium en quantité catalytique et en présence d'oxyde de N-méthyle morpholine^{26a} (essai 2), nous avons isolé le diol **22a** avec un rendement très faible de 7%. Par contre, l'utilisation de chlorate de potassium comme agent de réoxydation du tétroxyde d'osmium^{26b} nous a permis d'obtenir un rendement de 40% en diol.

La dernière méthode, récemment décrite par Tsuji et ses collaborateurs²⁷ emploie du tétroxyde d'osmium en quantité catalytique en présence de $K_3Fe(CN)_6$ et de K_2CO_3 dans un mélange $H_2O-tBuOH$. Cette méthode nous a permis d'isoler le diol **22a** $m=1$ $n=2$ $R=Me$ avec un rendement satisfaisant de 62%; nous l'avons appliquée aux autres composés de notre étude.

schéma 28

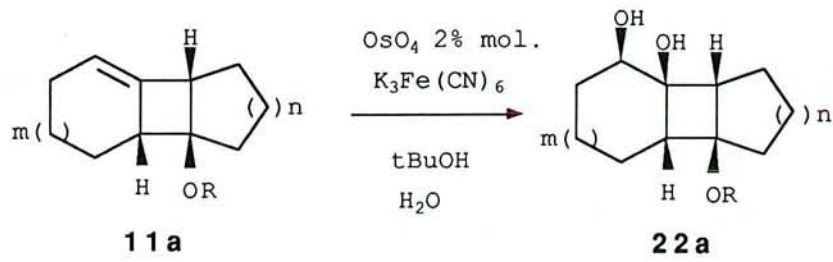


TABLEAU 8 : Bis hydroxylation des composés 11a

Essai	R	m	n	22a% a)
1	Ac	1	1	95
2	Me	1	1	95
3	Ac	1	2	70
4	Me	1	2	60
5	Ac	1	3	65
6	Ac	2	1	100
7	Ac	2	2	70
8	Ac	2	3	70

schéma 29

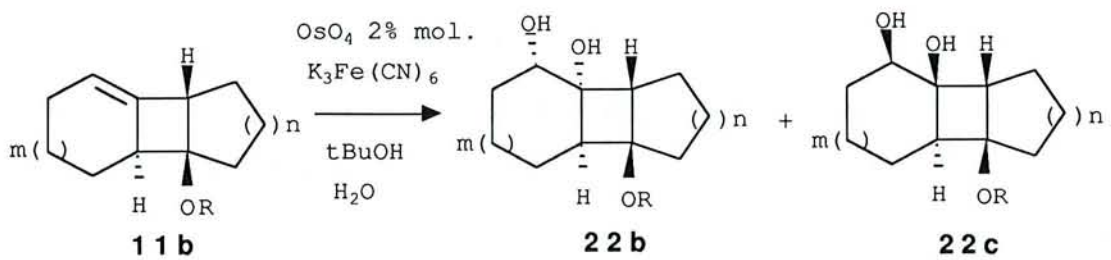


TABLEAU 9 : Bis hydroxylation des composés 11b.

Essai	R	m	n	22b% a)	22c% a)
1	Ac	1	1	95	0
2	Me	1	1	95	0
3	Ac	2	1	93	5
4	Ac	2	2	65	0
5	Ac	2	3	70	0

a) Rendement en produit isolé

III-2-2 Bis hydroxylation par la méthode de Tsuji.

Les schémas 28 et 29 et les tableaux 8 et 9 regroupent les résultats obtenus.

Nous constatons que les rendements de bis hydroxylation sont bons quelle que soit la nature du composé **11** envisagé. Les essais 1, 2 et 6 du tableau 8 et 1, 2 et 3 du tableau 9 montrent que pour $n=1$ les rendements sont compris entre 95 et 100%. Par contre, pour $n=2$ et $n=3$, les diols **22** sont isolés avec des rendements variant de 65 à 70%.

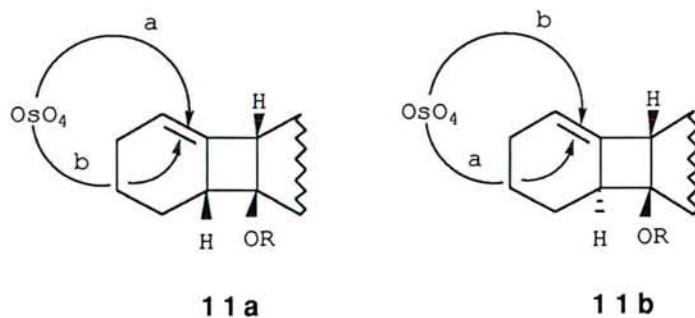
La détermination des stéréochimies, réalisée par diffraction des rayons X et par RMN sera exposée plus loin (voir § III-2-4).

Nous constatons, au vu de ces résultats, que la bis hydroxylation des composés **11** conduit généralement à la formation d'un seul isomère de stéréochimie cis-syn-cis (**22a**) obtenu à partir de **11a** ou cis-anti-cis (**22b**) obtenu à partir de **11b**. Cependant, pour l'essai 3 du tableau 9, la bis hydroxylation de **11b** $m=2$, $n=1$ conduit à la formation des deux isomères **22b** et **22c**; ce dernier, de stéréochimie trans est isolé avec 5% de rendement.

III-2-3 Interprétation des résultats.

La bis hydroxylation des éthyléniques par OsO_4 procède par une addition cis des deux fonctions hydroxyles²⁸; ainsi, il existe deux possibilités d'attaque sur les alkylidènes cyclobutanols selon les deux voies a ou b du schéma 30.

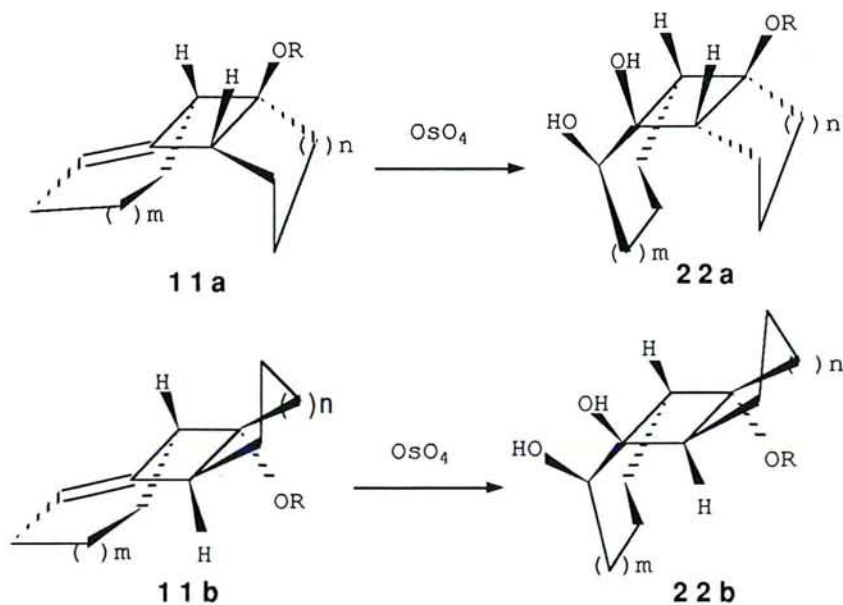
schéma 30



Au vu des résultats obtenus, nous constatons que cette réaction conduit avec une grande régiospécificité aux composés **22a** et **22b** qui proviennent d'une addition du réactif selon les voies a du schéma 30.

L'examen des modèles moléculaires montre en fait que cette attaque se fait sur la face la moins encombrée des deux molécules **11a** et **11b**. (schéma 31)

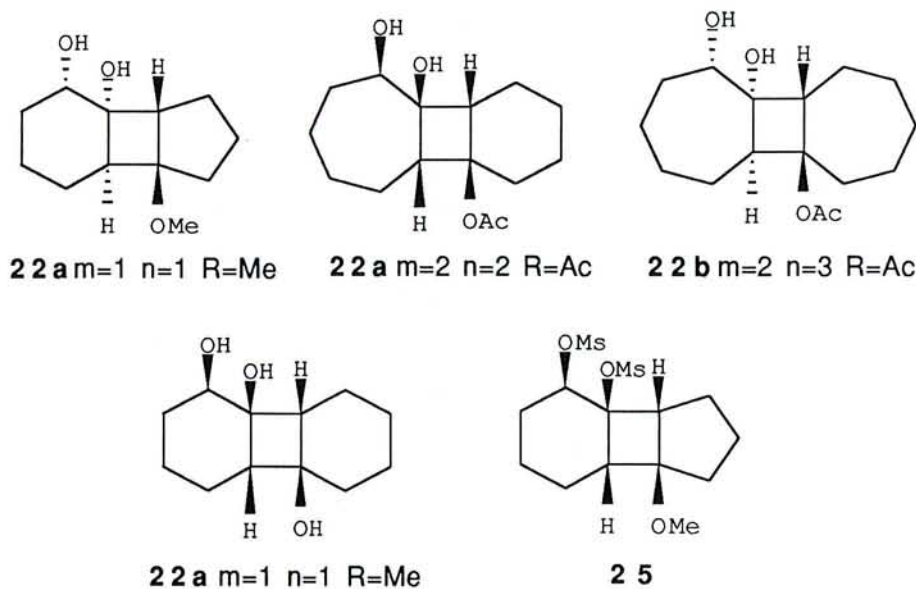
schéma 31



III-2-4 Identification des structures

Une analyse par diffraction des rayons X réalisée sur les cinq structures données dans la figure 3 menée en parallèle avec une étude RMN nous a permis de déterminer la structure des composés **22**.

Figure 3

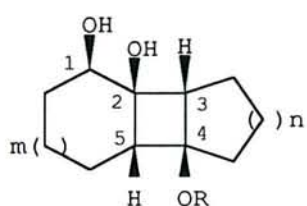


Le triol **22a** $m=1$ $n=2$ $R=H$ a été obtenu par une réduction du composé **22a** $m=1$ $n=2$ $R=Ac$ utilisant 4 équivalents de $LiAlH_4$ dans l'éther. La détermination de la structure du bis mésylate **25** (voir § III-3-1) nous a permis de connaître la stéréochimie cis-syn-cis du diol **22a** $m=1$ $n=1$ $R=Me$.

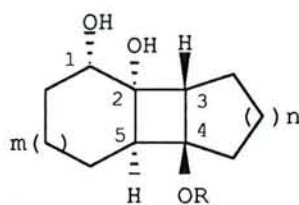
Etude RMN 1H

Dans le cas des isomères **22a** de stéréochimie cis-syn-cis, nous observons un couplage faible ($<1Hz$) et un effet N.O.E. ($<0,5\%$) entre les

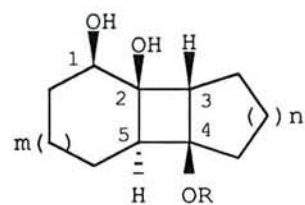
Tableau 10 : Valeurs des déplacements chimiques^{a)} des carbones caractéristiques des composés 22.



22 a



22 b



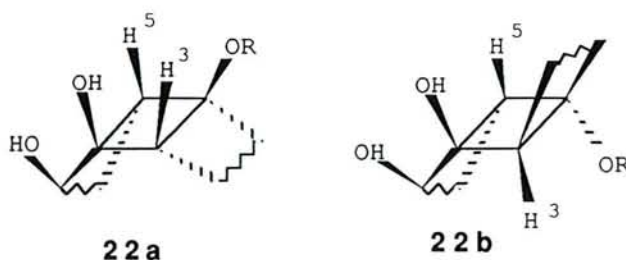
22 c

composé	m	n	R	C1	C2	C3+C5	C4
22 a	1	1	Me	70,0	67,3	57,0+48,0	86,2
22 a	1	1	Ac	70,5	66,8	57,2+50,0	87,0
22 a	1	2	Me	69,6	69,0	50,2+49,3	73,1
22 a	1	2	Ac	70,7	69,7	52,2+49,9	46,8
22 a	1	3	Ac	70,0	69,5	57,8+50,9	82,3
22 a	2	1	Ac	75,2	71,4	54,0+53,4	85,7
22 a	2	2	Ac	76,5	73,6	55,5+51,3	77,4
22 a	2	3	Ac	75,2	73,3	57,8+53,7	82,4
22 b	1	1	Me	69,4	74,2	49,1+47,7	86,8
22 b	1	1	Ac	69,2	73,9	52,1+48,5	87,3
22 b	2	1	Ac	74,0	77,2	53,1+50,5	86,2
22 b	2	2	Ac	73,6	76,1	55,5+51,2	77,4
22 b	2	3	Ac	71,8	77,0	52,9+52,0	83,1
22 c	2	1	Ac	76,5	71,3	53,6+45,0	86,7

a) Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne et dans CDCl₃ comme solvant.

deux protons H^3 et H^5 en jonction de cycle du cyclobutane. Ces deux effets sont nuls dans le cas des diols **22b**. Ceci témoigne, dans le cas des isomères **22a**, d'une distance interatomique plus faible entre les deux protons H^3 et H^5 que pour les composés **22b** (Figure 4) et prouve la stéréochimie relative de ces deux protons.

Figure 4



Etude RMN ^{13}C

Les déplacements chimiques en RMN ^{13}C des carbones remarquables des composés **22** sont reportés dans le tableau 10.

Nous constatons que les fréquences de résonance des deux carbones C^1 et C^2 porteurs des fonctions hydroxyles sont fonctions de la stéréochimie du diol.

En effet, pour les diols **22a** et **22c**, dont les deux fonctions hydroxyles sont en cis par rapport au groupement OR, le carbone secondaire C^1 résonne à une fréquence plus élevée que le carbone C^2 . Par contre, pour les composés **22b**, dont les fonctions hydroxyles sont en trans par rapport au groupement OR, le carbone C^2 est déblindé par rapport à C^1 .

III-2-5 Conclusion

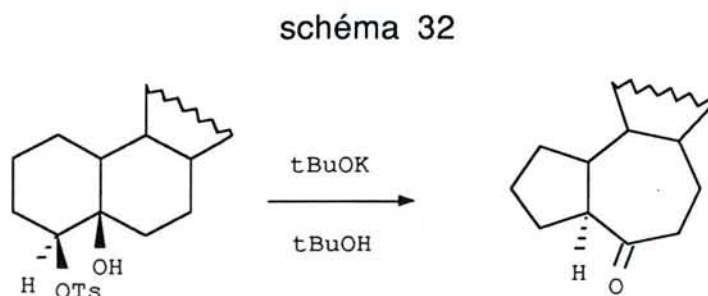
Les travaux effectués au cours de cette étude montrent que la fonctionnalisation des alkylidènes cyclobutanols par bis hydroxylation de la double liaison éthylénique est possible avec de bons rendements en utilisant la méthode de Tsuji et ses collaborateurs.

La structure des diols **22a** et **22b**, établie grâce à des études par diffraction des rayons X et par RMN, montre que l'addition du réactif se fait sur la face la moins encombrée des composés **11a** et **11b** et conduit à la formation d'une jonction de cycle de stéréochimie cis.

Il est à noter que ces réactions sont peu onéreuses et permettent la préparation des quantités importantes de diols **22** nécessaires à la poursuite de notre étude.

III-3 Transposition des diols par mésylation.

La transposition de glycols-1,2 monotosylés ou monomésylés est une réaction connue de longue date. Ainsi, Nussim et Mazur réalisent en 1961 un tel réarrangement en série stéroïde en présence de tertibutylate de potassium dans le tertibutanol²⁹. (schéma 32)



A partir des diols **22**, cette réaction pouvait constituer une voie d'accès intéressante à des structures tricycliques cyclopentaniques. Nous avons commencé cette étude par la transposition des composés **22a** m=1.

III-3-1 Etude de la transposition.

La stratégie envisagée consiste à placer, dans un premier temps, les diols **22a** m=1 dans des conditions de mésylation et à étudier ensuite le réarrangement des hydroxymésylates ainsi obtenus.

III-3-1-1 Etude de la mésylation des diols.

Deux méthodes de mésylation ont été retenues:

schéma 33

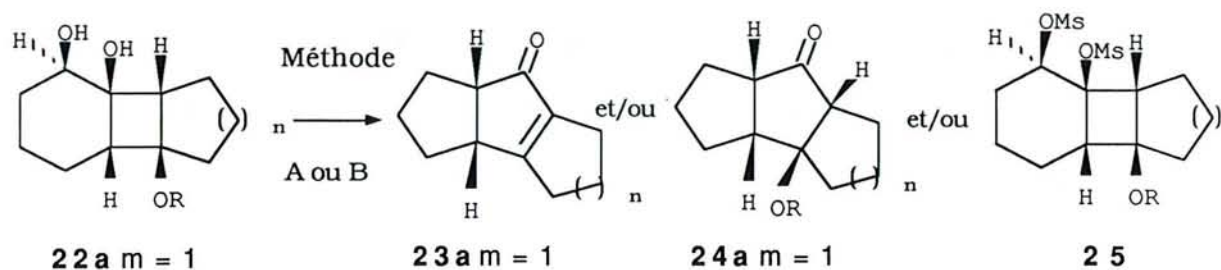


TABLEAU 11 : Mésoylation des diols 22a m=1.

Essai	n	R	Méthode	t (h)	23a% ^{a)}	24a% ^{a)}	25% ^{a)}
1	1	Me	A	60	7	60	0
2	1	Me	B	10	15	30	23
3	1	Ac	A	36	55	-	-
4	1	Ac	B	36	65	-	-
5	2	Me	A	24	65	-	-
6	2	Ac	A	20	75	-	-
7	2	Ac	B	25	60	-	-
8	3	Ac	A	72	65	-	-

a) Rendement en produit isolé.

- la méthode A qui utilise 1,2 équivalent de chlorure de mésyle en présence de 2 équivalents de triéthylamine dans le chlorure de méthylène à reflux.

- la méthode B qui consiste à utiliser 1,2 équivalent de chlorure de mésyle et 100 équivalents de pyridine également dans le chlorure de méthylène à reflux.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans schéma 33 et le tableau 11.

Nous constatons que les deux méthodes A et B ne conduisent pas aux hydroxymésylates attendus mais directement aux composés cyclopentaniques recherchés avec de bons rendements.

Les essais 1 à 4 réalisés à partir des diols **22a** $m=1$ $n=1$ donnent des résultats qui diffèrent en fonction du groupement protecteur R et de la méthode de mésylation utilisée. En effet, pour **22a** $m=1$ $n=1$ $R=Me$, la méthode A (essai 1) nous a permis d'isoler seulement 7% d'énone tricyclique cyclopentanique **23a**, le produit majoritaire de la réaction étant le céto éther **24a**. La détermination de la stéréochimie de ce composé sera exposée ultérieurement. Par contre, par la méthode B (essai 2), nous avons obtenu les deux produits **23** et **24a** accompagnés de 23% du bis mésylate **25** dont la structure a été confirmée par une étude par diffraction des rayons X. Les essais 3 et 4 réalisés sur les composés **22a** $m=1$ $n=1$ possédant une fonction acétate protectrice montrent que les deux méthodes de mésylation conduisent à la formation exclusive de l'énone **23a**.

Par contre, les essais 5 à 8 réalisés à partir des diols **22a** $n=2$ et 3 montrent que quelle que soit la nature du groupement R et la méthode de

schéma 34

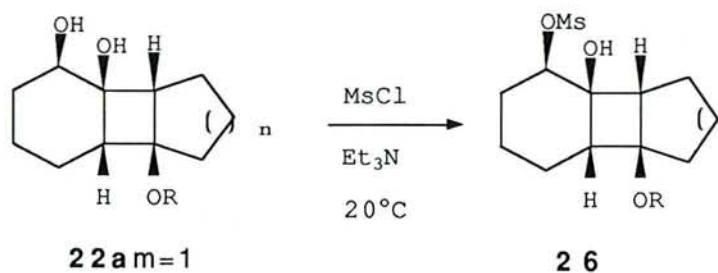


Tableau 12 : Préparation des monomésylates 26.

Essai	n	R	t (h)	26% a)
1	1	Me	72	70
2	1	Ac	15	85
3	2	Ac	24	75
4	3	Ac	48	92

a) Rendement en produit isolé.

mésylation utilisée, le seul produit obtenu est l'énone **23a** avec un rendement variant de 65 à 75%.

La nature des produits isolés semble montrer que ces transformations sont en fait constituées d'une succession de plusieurs réactions. Ceci nous conduit à poser différentes questions :

- L'hydroxymésylate initialement attendu est-il un intermédiaire réactionnel ?
- Quel est le mécanisme de la transposition ?
- Est-il possible de généraliser la préparation des composés **24** ?

Pour y répondre, il nous fallait tenter de décomposer cette transformation dans le but d'isoler certains des intermédiaires réactionnels.

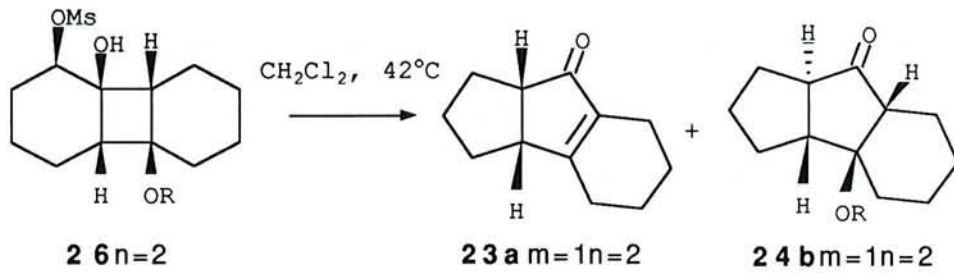
III-3-1-2 Etude du mécanisme de la transposition.

a) Préparation des monomésylates.

Pour tenter de répondre à la première question, nous avons dans un premier temps placé les composés **22a** $m=1$ dans du chlorure de méthylène à reflux en présence d'un équivalent de triéthylamine. Aucune transformation n'ayant été observée la présence de chlorure de mésyle apparaît comme étant nécessaire à la transposition.

D'après ce résultat, les monomésylates semblent être les intermédiaires de cette transposition; nous avons alors tenté de les

schéma 35

Tableau 13 : Etude de la transposition de 26 $n=2$ $R=Ac$

essai	conditions	t (h)	23a a)	24b % a)
1	-	3	70	-
2	Et ₃ N 2 éq.	80	4	76
3	pyridine 2 éq.	8	79	-
4	pyridine 100 éq.	80	70	5
5	Et ₃ N 1 éq. Et ₃ N, HCl 1 éq.	5	74	-
6	pyridine 1 éq. pyridine, HCl 1 éq.	3,5	80	-
7	pyridine 100 éq. pyridine, HCl 1 éq.	8	80	-

a) Rendement en produit isolé.

isoler. Ceci a pu être réalisé grâce à une troisième méthode de méthylation des diols **22a** $m=1$ (la méthode C) qui consiste à utiliser les conditions expérimentales de la méthode B non pas à 44°C mais à température ambiante. Ces conditions opératoires nous ont ainsi conduit aux composés **26** avec de bons rendements.

Le schéma 34 et tableau 12 regroupent les résultats obtenus.

Afin de comprendre le déroulement de la transposition, nous avons étudié la réactivité de l'un des monomésylates obtenus : le composé **26** $n=2$.

b) Etude de la transposition d'un monomésylate .

Nous avons placé ce composé dans différentes conditions réactionnelles, à savoir :

- dans du chlorure de méthylène seul à reflux,
- en présence de 2 équivalents de triéthylamine ou de 100 équivalents de pyridine, ces deux amines étant celles utilisées dans les méthodes A et B.

En considérant la formation du monomésylate intermédiaire lors de la transposition observée précédemment à partir des diols **22a**, il nous fallait également tenir compte de l'acide chlorhydrique engendré au cours de cette réaction. Nous avons donc également étudié la réactivité de **26** $n=2$ en présence de triéthylamine et de chlorhydrate de triéthylamine ou de pyridine et de chlorhydrate de pyridinium.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le schéma 35 et le tableau 13.

Dans le chlorure de méthylène seul à reflux (essai 1), le composé **26** $n=2$ est rapidement transformé en énone **23a**. Par contre, en présence

d'amine (essai 2, 3 et 4), les temps réactionnels sont considérablement augmentés. Ainsi, avec 2 équivalents de triéthylamine (essai 2), 80 heures sont nécessaires à la transposition. En utilisant la même quantité de pyridine (essai 3), la réaction, quoique ralentie par rapport à l'essai 1 réalisé en l'absence de base, est nettement plus rapide qu'en présence de triéthylamine. L'essai 4 montre que l'utilisation d'un large excès de pyridine conduit néanmoins à un temps réactionnel comparable à celui de l'essai 2 utilisant 2 équivalents de triéthylamine.

Ces résultats tendent donc à montrer que la présence de base ralentit la réaction. Cependant, en présence d'un équivalent de chlorhydrate d'amine et d'un équivalent d'amine (essais 5 et 6), l'effet inhibiteur de la base sur la réaction de transposition semble pratiquement neutralisé. Un effet identique, quoique plus modéré, est obtenu pour l'essai 7 utilisant 100 équivalents de pyridine et 1 équivalent de chlorhydrate de pyridinium.

Un autre point important à souligner concerne les essais 2 et 4 du tableau 13 : la présence d'amine non seulement ralentit la réaction mais aussi nous permet d'isoler un nouveau produit de transposition. En effet, en utilisant 100 équivalents de pyridine (essai 4), nous avons obtenu l'énone **23a** accompagnée de 5% du céto acétate **24b**. Ce même composé a été isolé avec 75% de rendement dans l'essai 2 utilisant 2 équivalents de triéthylamine. En supposant que la formation de l'énone **23a** est due à une réaction d'élimination du groupement acétate du composé **24**, ces résultats semblent montrer que celle-ci nécessite la présence de sel d'amine. Nous confirmerons cette hypothèse ultérieurement.

Dans le but d'isoler les composés **24b** pour toute la série étudiée, nous avons appliqué les conditions opératoires de l'essai 2 du tableau 13 aux autres monomésylates **26**.

schéma 36

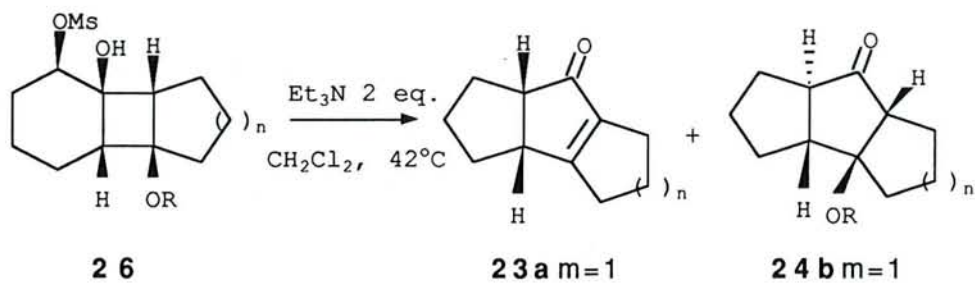


Tableau 14 : Transposition des composés 26 en présence de deux équivalents de Et₃N.

essai	n	R	t(h)	23a% a)	24b% a)
1	1	Me	22	20	61
2	1	Ac	40	81	0
3	2	Ac	80	5	74
4	3	Ac	92	0	80

a) Rendement en produit isolé.

*c) Transposition des monomésylates
en présence de triéthylamine.*

Les monomésylates **26** ont été placés en présence de deux équivalents de triéthylamine dans du chlorure de méthylène à reflux.

Le schéma 36 et le tableau 14 rassemblent les résultats obtenus.

A partir des composés **26** $n=2$ et 3 (essais 3, 4), le céto acétate **24b** est isolé avec un très bon rendement (74 à 80%). Par contre, pour $n=1$, les résultats diffèrent en fonction de la nature du groupement protecteur R :

- pour $R=Me$, nous obtenons le céto éther **24b** avec 61% de rendement accompagné de 20% d'énone **23a**;

- pour $R=Ac$, l'unique produit isolé est l'énone **23a**.

La détermination des structures des composés **24b** qui sera exposée ultérieurement a été réalisée par corrélation de leurs données RMN.

A ce stade de cette étude et toujours dans le but d'élucider le mécanisme de la transposition, il nous fallait répondre à une autre question importante : la cétone cyclopentanique de stéréochimie trans **24b** est-elle un intermédiaire de la réaction qui évoluerait dans le milieu vers la formation de l'énone **23a** et du céto éther **24a** ? Dans ce but, nous avons entrepris l'étude du comportement chimique d'un céto acétate cyclopentanique dans différentes conditions expérimentales.

schéma 37

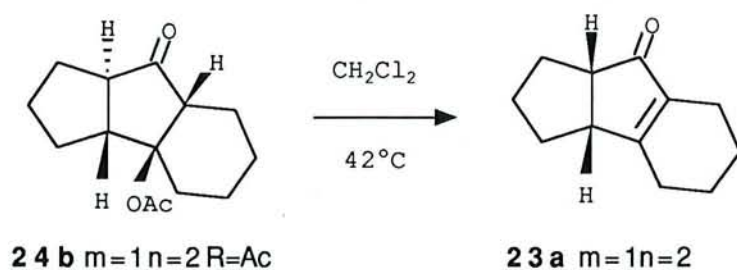


Tableau 15 : Etude du comportement chimique du composé 24b $m=1$ $n=2$ $R=\text{Ac}$.

essai	conditions	t (h)	23a% a)
1	Et ₃ N 2 éq.	72	5
2	pyridine 100éq.	72	10
3	Et ₃ N 1 éq. Et ₃ N,HCl 1 éq.	48	100
4	pyridine 100éq. pyridine,HCl 1 éq.	48	100
5	pyridine 100éq pyridine,MeSO ₃ H1 éq.	22	100
6	Et ₃ NHCl 1 éq. pyridine,MeSO ₃ H1 éq.	1	100

a) Rendement en produit isolé.

d) *Etude du comportement chimique
d'un céto acétate cyclopentanique.*

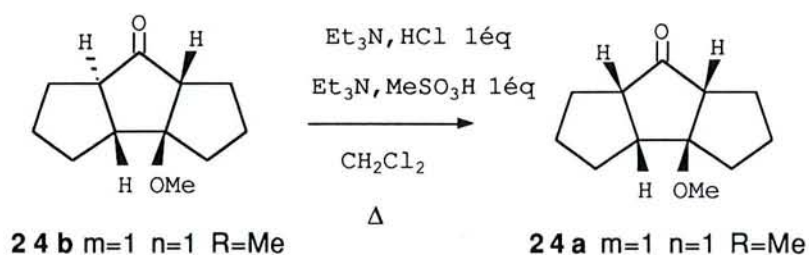
Pour reproduire les conditions expérimentales de la transposition, nous avons placé le composé **24b** $m=1$ $n=2$ $R=Ac$ en présence de triéthylamine ou de pyridine mais également de chlorhydrate d'amine ou de méthane sulfonate d'amine. En effet, nous avons vu précédemment que 1 équivalent d'acide chlorhydrique est produit lors de la réaction de méthylation; cependant, à ce stade de notre étude, il faut également tenir compte de l'acide méthane sulfonique engendré au cours de la transposition.

Le schéma 37 et le tableau 15 regroupent les études réalisées et les résultats obtenus.

Au vu de ces résultats, il semble que là encore, les sels d'amine favorisent la réaction. En effet, les essais 1 et 2 montrent qu'en présence d'amine seule, la transformation de **24b** en énone **23a** est très lente; la conversion n'est que de 5 à 10% en 72 h. Par contre, en présence de sel d'amine, la réaction est beaucoup plus rapide. Ainsi, pour l'essai 3, utilisant 1 équivalent de triéthylamine et 1 équivalent de chlorhydrate de triéthylamine, la réaction est totale en 48h. De même, les réactions effectuées avec 100 équivalents de pyridine et 1 équivalent de sel de pyridinium (essai 4 et 5) conduisent également à l'énone **23a** quantitativement. L'essai 6 montre qu'en utilisant 1 équivalent de chlorhydrate de triéthylamine et 1 équivalent de méthane sulfonate de triéthylamine, la réaction est totale en 1h.

Néanmoins, ces dernières conditions réactionnelles, utilisées dans le cas de la cétone **24b** $m=1$ $n=1$ $R=Me$, n'ont pas conduit à la formation de l'énone **23a** correspondante mais à celle de la cétone épimérisée **24a** en 12 h. (schéma 38)

schéma 38



Cette différence de réactivité des composés **24** $m=1$ $n=1$ $R=Me$ a déjà été observée précédemment; nous avons en effet noté que, dans des conditions identiques, l'élimination de ce céto éther en énone **23** était relativement défavorisée par rapport aux céto acétates correspondants ($R=Ac$) et aux autres tailles de cycle étudiées. (voir § III-3-1-1)

Il ressort donc de l'ensemble de cette étude que le réarrangement des monomésylates **26** conduit aux composés **24b** de stéréochimie trans qui, en présence des sels d'amine engendrés au cours des étapes successives de méthylation et de transposition, évolueraient vers la formation des énones **23a**. Dans le cas particulier de **24b** $m=1$ $n=1$ $R=Me$, nous avons montré son épimérisation en céto acétate **24a** de stéréochimie cis-anti-cis.

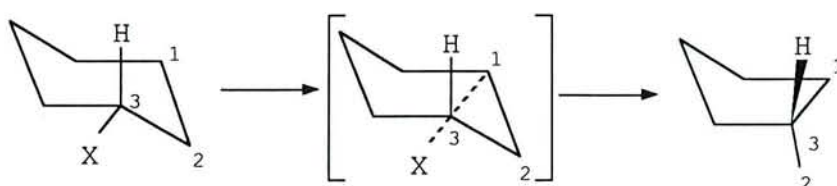
III-3-1-3 Interprétation des résultats

En examinant la stéréochimie des diols **22a** et des céto acétates transposés **24b**, nous constatons que la migration du côté de cycle semble

s'effectuer avec rétention de configuration. En effet, le proton initialement au pied de la fonction hydroxyle secondaire de **22** garde sa stéréochimie au cours de la transformation par rapport aux autres protons en jonction des cycles.

Ce résultat est en accord avec le mécanisme avec rétention de configuration proposé pour ce type de réarrangement par Shoppee et ses collaborateurs³¹. Ces auteurs invoquent la formation d'un état de transition linéaire impliquant les 4 centres coplanaires 1, 2, 3 et X représentés sur le schéma 39. La transposition se fait alors selon un mécanisme "d'inversion formelle", la structure cyclique interdisant une inversion de configuration effective³¹.

schéma 39

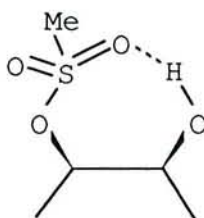


Il nous reste cependant à expliquer l'influence des amines et des sels d'amine sur les temps réactionnels des transpositions des monomésylates **26**. En effet, les exemples donnés dans la littérature pour ce type de réarrangement sont décrits avec une assistance basique^{7, 29, 30}. Il est donc surprenant que, dans notre étude, la présence d'amine inhibe la réaction !

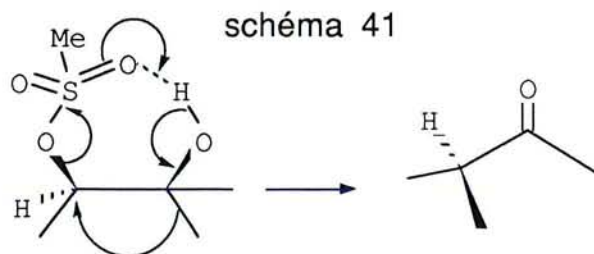
Dans le but d'expliquer ce fait expérimental, nous avons émis l'hypothèse d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre un oxygène de

la fonction mésylate et l'hydrogène de la fonction alcool représentée sur le schéma 40.

schéma 40

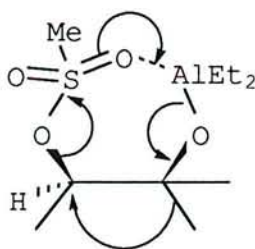


L'existence de cette liaison hydrogène semble confirmée par une étude infra rouge : la bande OH de **26** $m=1$ $n=2$ $R=Ac$ se présente sous forme d'un pic relativement fin à 3530 cm^{-1} qui subsiste même à grande dilution. D'autre part, une analyse conformationnelle réalisée par le logiciel de modélisation moléculaire SYBYL^R, confirme que la distance interatomique entre l'oxygène de la fonction mésylate et l'hydrogène de la fonction hydroxyle autorise la création d'une telle liaison hydrogène. Celle-ci pourrait alors jouer un rôle d'assistance électrophile lors de la transposition en formant l'intermédiaire cyclique représenté sur le schéma 41.



Un réarrangement similaire avec assistance électrophile interne est décrit dans la littérature en présence de sels d'aluminium³². (schéma 42)

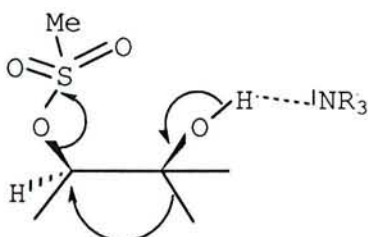
schéma 42



Cette transposition avec assistance interne ne nécessite pas de catalyse extérieure; elle est donc purement thermique. Ceci expliquerait que les temps de transposition les plus courts aient été obtenus par simple chauffage dans le chlorure de méthylène.

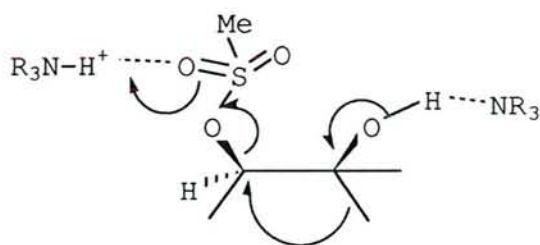
En présence d'amine, une compétition entre l'atome d'oxygène de la fonction mésylate et l'atome d'azote de l'amine pour la formation d'une liaison hydrogène aurait pour conséquence de diminuer l'assistance électrophile et donc la vitesse de la réaction de transposition. (schéma 43)

schéma 43



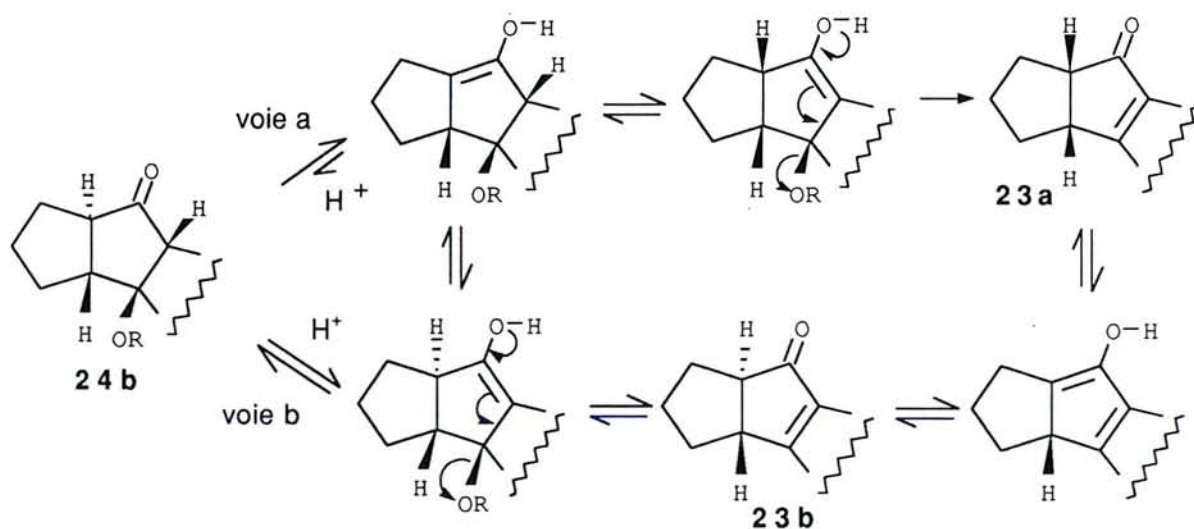
D'après les temps réactionnels mesurés au cours de cette étude, la complexation intermoléculaire semble plus forte avec la triéthylamine qu'avec la pyridine. Enfin, les temps réactionnels plus courts obtenus en présence de sel d'amine s'expliqueraient par une assistance électrophile externe due aux protons acides du sel qui viendrait compenser partiellement l'effet de la présence d'amine (schéma 44).

schéma 44



Le mécanisme de la transposition étant en partie éclairci, il nous reste à expliquer la formation des énones **23** à partir des composés **24**. D'après les résultats donnés dans le tableau 15, celle-ci semble favorisée par la présence de sels d'amine. Ainsi, le mécanisme que nous proposons pour expliquer la formation des énones repose sur une énolisation préalable par catalyse acide du composé **24 b**. Les deux voies réactionnelles a et b possibles sont représentées sur le schéma 45.

schéma 45



La voie a suppose une épimérisation par énolisation de la cétone du côté de la jonction de cycle de stéréochimie trans, suivie d'une élimination du groupement OR. Selon la voie b, la réaction d'énolisation-

élimination conduit à l'énone **23b** présentant une jonction de cycle de stéréochimie trans qui s'épimérise ultérieurement par énoisation en **23a**.

Les deux voies réactionnelles a et b sont envisageables; cependant nous pensons que la voie a est favorisée car elle conduit à une diminution de tension de la molécule par l'épimérisation préalable du proton de la jonction de cycle trans. Cette hypothèse semble être confirmée par la réaction donnée dans le schéma 38 où la cétone **24b** $m=1$ $n=1$ $R=Me$ s'épimérise en **24a**.

III-3-1-4 Conclusion.

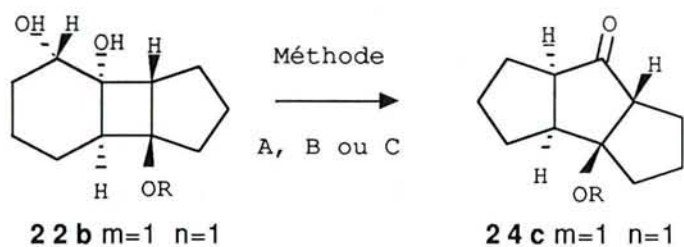
La transposition par méthylation des diols **22a** $m=1$ constitue une voie d'accès facile à une série d'énones tricycliques cyclopentaniques **23** $m=1$ et au céto éther **24a** $m=1$ $n=1$ avec de bons rendements.

Les monomésylates **26** intermédiaires ont pu être isolés. L'étude de leur réactivité a permis de proposer un mécanisme de transposition avec rétention de configuration et assistance électrophile interne conduisant aux cétones cyclopentaniques **24b** de stéréochimie trans.

Celles-ci, en présence des sels d'ammonium engendrés au cours des étapes successives, subissent une réaction d'épimérisation conduisant à **24a** $m=1$ $n=1$ $R=Me$ ou d'épimérisation-élimination pour former les énones **23a**.

Le mécanisme de la transposition ayant été éclairci, nous pouvons désormais entreprendre la généralisation de cette réaction aux diols **22b** $m=1$ et **22** $m=2$.

schéma 46

**Tableau 16 : Transposition des diols 22b $m=1$.**

essai	méthode	R	t(h)	24 c% a)
1	A	Me	5	90
2	B	Me	3	90
3	A	Ac	5	90
4	B	Ac	4	95
5	C	Ac	24	92

a) rendement en produit isolé.

III-3-2 Extension à la synthèse de composés tricycliques cyclopentaniques.

Les méthodes de méthylation A, B et C utilisées dans le paragraphe précédent pour la transposition des diols **22a** $m=1$ ont été appliquées aux composés **22b** $m=1$ $n=1$ puis **22** $m=2$.

III-3-2-1 Transposition des diols cis-anti-cis en série cyclohexanique ($m=1$).

Les résultats obtenus à partir des diols **22b** $m=1$ sont regroupés dans le schéma 46 et le tableau 16.

Quels que soient le groupement protecteur ou la méthode de méthylation utilisés, nous obtenons la cétone tricyclique cyclopentanique **24c** avec d'excellents rendements et dans des temps réactionnels courts. Il est à noter l'absence d'énone **23**.

De plus, dans ce cas nous constatons que l'utilisation de la méthode C ne permet pas d'isoler le monométhylate **26** correspondant mais conduit directement à la cétone **24c** (essais 5). Ainsi, à partir du diol **22b** $m=1$, aucun des produits intermédiaires de la réaction n'a pu être isolé.

Les bons rendements de transposition dans des temps réactionnels courts, l'épimérisation rapide de la cétone trans intermédiaire ainsi que l'absence de produit d'élimination peuvent s'expliquer par la grande stabilité du triquinane obtenu. En effet, d'une part il est connu que la tension transannulaire d'un enchaînement linéaire de cycles à 5 atomes de

schéma 47

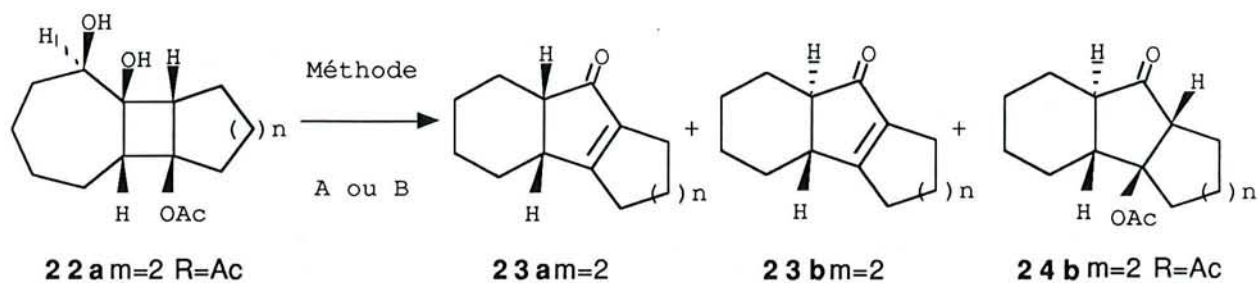


Tableau 17 : Méthylation des diols 22a m=2.

essai	n	méthode	t (h)	23a% a)	23b% a)	24b% a)	Rdt% a)
1	1	A	9	-	-	97	97
2	1	B	9	-	-	97	97
3	2	A	5	35	-	35	70
4	2	B	18	-	25	68	93
5	3	A	8	60	-	0	60
6	3	B	18	-	15	58	73

a) Rendement en produit isolé.

carbone favorise une structure de stéréochimie cis-anti-cis par rapport à un enchaînement cis-syn-cis^{33b}. De plus, ce type de structure est le squelette carboné d'un grand nombre de produits naturels et notamment, de la famille des hirsutènes.

III-3-2-2 Transposition des diols en série cycloheptanique (m=2).

a) Résultats et discussion

Les deux méthodes de méthylation A et B ont été appliquées aux diols **22** m=2; les résultats sont rassemblés dans les schémas 47, 48 et 49 et dans les tableaux 17 et 18.

Les rendements de transposition en composés tricycliques cyclopentaniques sont là encore très bons, voire même excellents dans le cas de n=1 (essais 1 et 2 tableaux 17 et 18 et schéma 49).

Nous observons la formation de deux types de composés : les énones **23** et les céto acétates **24** dont les proportions relatives varient en fonction de la méthode de méthylation et de la taille des cycles. Ainsi, la proportion d'énone **23** est plus importante par la méthode A et pour les grandes tailles de cycle; pour n=3, la transposition des diols **22** par la méthode A (essai 5, tableau 17 et 18) conduit à la formation exclusive de l'énone **23** avec 60% de rendement. Par contre, pour n=1 (essais 1 et 2 tableaux 17 et 18), nous remarquons l'absence de produit d'élimination.

schéma 48

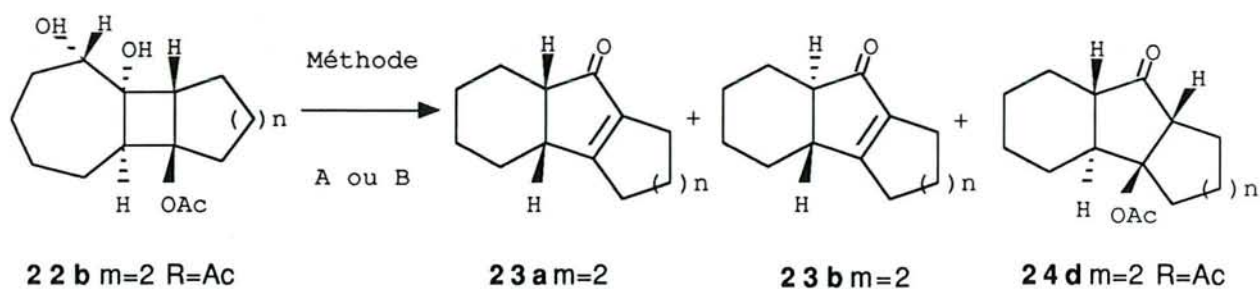
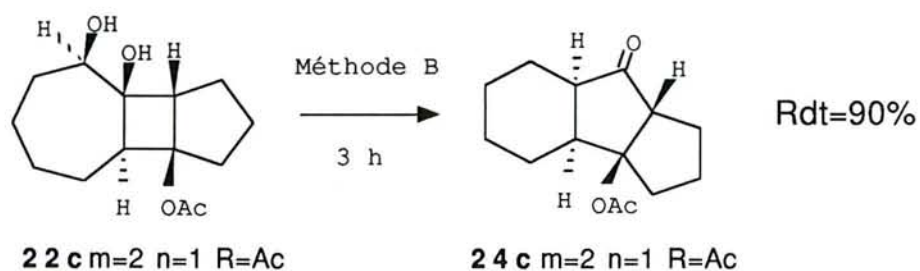


Tableau 18 : Métylation des diols 22b m=2.

essai	n	méthode	t(h)	23a% a)	23b% a)	24d% a)	Rdt% a)
1	1	A	7	-	-	80	80
2	1	B	13	-	-	99	99
3	2	A	72	70	-	-	70
4	2	B	20	-	-	75	75
5	3	A	34	60	-	-	60
6	3	B	40	-	35	35	70

a) Rendement en produit isolé.

schéma 49



Les méthodes de détermination des structures des différents composés isolés seront exposées ultérieurement. Il est à noter que les céto acétates **24b** et **24d** présentent une stéréochimie trans alors que **24c** possède une jonction de cycle cis. Nous constatons donc que dans tous les cas, la stéréochimie du proton au pied de la fonction hydroxyle secondaire des diols **22** est conservée dans leur produit de transposition respectif **24**. Ceci est en accord avec le mécanisme réactionnel avec rétention de configuration proposé dans le paragraphe précédent (§ III-3-1). Par ailleurs, une différence importante est à signaler quant à la structure des produits d'élimination **23** obtenus selon la méthode de méthylation utilisée. Par la méthode A, les énones cyclopentaniques **23a** isolées sont de stéréochimie cis alors que par la méthode B, les composés **23b** possèdent une jonction de cycle de stéréochimie trans.

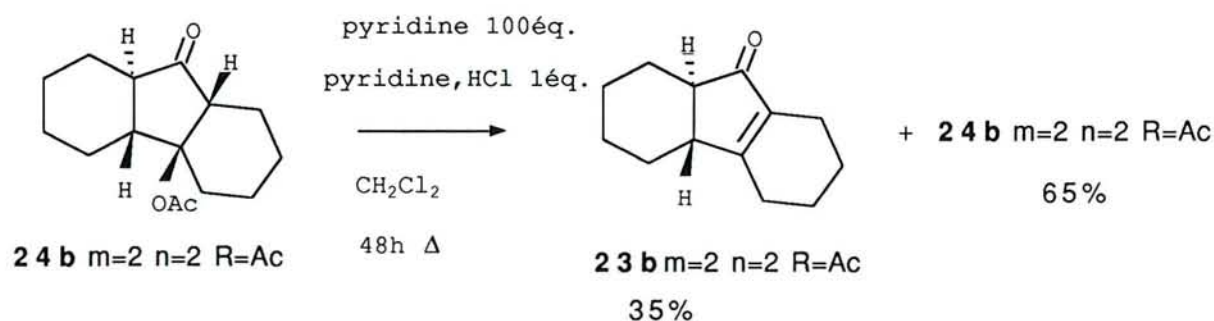
Par analogie avec l'étude mécanistique menée dans le paragraphe III-3-1-2 et dans le but de comprendre cette différence de réactivité en fonction de la méthode de méthylation A ou B utilisée, nous avons étudié le comportement d'un céto acétate cyclopentanique dans différentes conditions opératoires.

*b) Etude du comportement chimique
d'un céto acétate cyclopentanique.*

Nous avons placé le composé **24b** $m=2$, $n=2$ $R=Ac$ en présence d'amine et chlorhydrate d'amine, un équivalent d'acide chlorhydrique étant formé durant la réaction de méthylation. Les conditions opératoires utilisées sont celles des essais 3 et 4 du tableau 15.

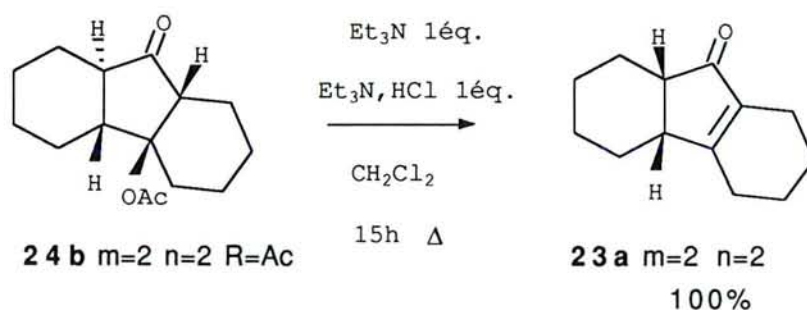
Ainsi, en présence de 100 équivalents de pyridine et de 1 équivalent de chlorhydrate de pyridinium dans du chlorure de méthylène à reflux, le composé **24b** $m=2$ $n=2$ conduit à la formation de 35% d'énone trans **23b** en 48h (schéma 50).

schéma 50



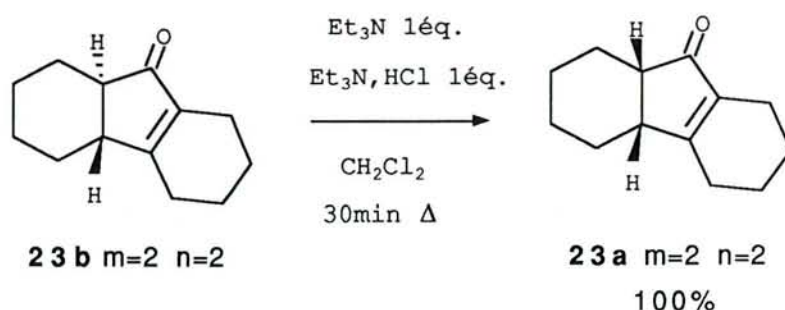
Ce résultat semble montrer que la formation de **23b** par la méthode B est due à une élimination dans le milieu par catalyse acide du groupement acétate de **24**. Par contre, ce même composé placé en présence de 1 équivalent de chlorhydrate de triéthylamine et de 1 équivalent de triéthylamine se transforme quantitativement en énone cis **23a** en seulement 15 heures (schéma 51).

schéma 51



Ces dernières conditions opératoires appliquées à l'énone **23b** $m=2$, $n=2$ ont conduit à son épimérisation rapide en **23a** (schéma 52).

schéma 52



Ces deux dernières réactions (schéma 51 et 52) tendent à expliquer la formation des énones **23a** de stéréochimie cis isolées par la méthode A : celles-ci proviendraient d'une élimination du groupement acétate des composés **24b** ou **24d** pour conduire aux énones trans **23b** suivie d'une épimérisation rapide de ces dernières en **23a**.

Ainsi, ces résultats semblent montrer que les conditions réactionnelles de la méthode A sont plus favorables à l'épimérisation des énones **23b** que celles de la méthode B.

III-3-2-3 Elimination en milieu basique des céto acétates cyclopentaniques.

La structure intéressante et le potentiel de fonctionnalisation des énones **23** nous ont incité à entreprendre la préparation de ces composés à partir des céto acétates **24** correspondants. Les conditions opératoires utilisées mettent en oeuvre 2 équivalents de tertio-butylate de potassium dans du tertio-butanol.

schéma 53

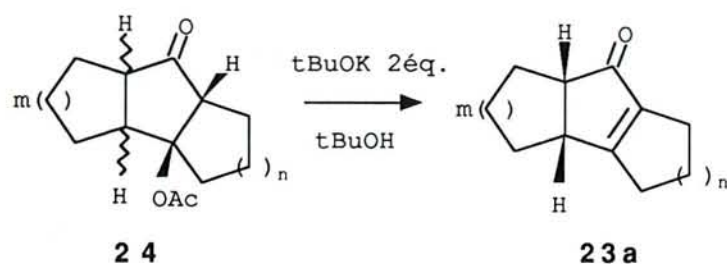


Tableau 19 : Elimination en milieu basique des composés 24.

essai	composé	m	n	t(h)	23a% a)
1	24 b	2	1	6	75
2	24 b	2	2	0,5	95
3	24 b	2	3	0,5	99
4	24 c	1	1	6	60
5	24 d	2	1	4	75
6	24 d	2	2	0,5	90
7	24 d	2	3	0,5	95

a) Rendement en produit isolé.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le schéma 53 et le tableau 19.

Dans ces conditions, les céto acétates **24** conduisent avec de bons rendements aux énones **23a** correspondantes. Nous constatons néanmoins que l'élimination du groupement acétate en jonction de deux cycles à cinq chaînons (essais 1, 4 et 5) s'effectue avec des rendements plus faibles que pour les autres tailles de cycle et avec des temps réactionnels nettement plus longs. Nous avons déjà constaté à plusieurs reprises au cours des études précédentes, la plus faible réactivité de ce type de structure pour la réaction d'élimination.

Notons également que les énones **23** obtenues sont de stéréochimie cis, dans tous les cas. Il apparaît ainsi que pour les composés trans **24b** et **24d**, la réaction d'élimination du groupement acétate est accompagnée d'une épimérisation du proton de la jonction de cycle.

III-3-2-4 Interprétation des résultats

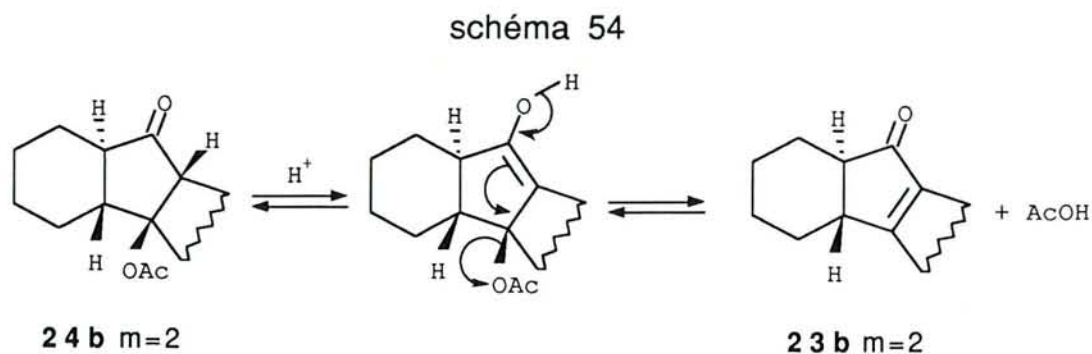
A partir des diols **22** $m=2$, nous obtenons les céto acétates **24**, accompagnés, dans certains cas des énones **23**. Nous avons constaté que la stéréochimie des composés **24** est en accord avec le mécanisme réactionnel de la transposition proposé dans la paragraphe précédent (§ III-3-1-3).

Il apparaît donc que les composés **24b** $m=2$, **24d** $m=2$ et **23b**, présentant une jonction de cycle de stéréochimie trans, sont accessibles par les méthodes A et B de métylation. Par contre, nous avons vu dans le cadre de l'étude exploratoire exposée dans le tableau 11, que ces mêmes

méthodes de méthylation appliquées aux diols **22a** $m=1$ conduisaient aux composés **23a** et **24a** issus d'une épimérisation du proton de la jonction de cycle trans.

Cette différence de réactivité entre les deux séries ($m=1$ et $m=2$) peut s'expliquer par une différence de stabilité entre les deux systèmes polycycliques. En effet, pour un enchaînement de deux cycles à cinq atomes de carbone ($m=1$), une structure de stéréochimie cis est nettement plus stable que son isomère trans; dans le cas du bicyclo[3.3.0]octane, cette différence a été chiffrée à 6 Kcal/mol³³. Aussi, l'épimérisation du proton d'une jonction de cycle trans conduisant à une structure moins contrainte sera un facteur de stabilisation du système. Par contre, pour un système hydrindanique, constitué d'un enchaînement d'un cycle à 6 et d'un cycle à 5 chaînons, même si la structure cis est généralement favorisée, la différence d'énergie entre les deux configurations est très faible; elle a été établie pour l'hydrindane à $0,74 \pm 0,52$ kcal/mol³⁴. Le système hydrindanique trans, toutes choses étant égales par ailleurs, aura donc une moins grande tendance à l'épimérisation.

C'est pourquoi nous proposons pour $m=2$ le mécanisme d'élimination par énolisation représenté dans le schéma 54.



Cette réaction conduirait sans épimérisation à la formation des énones trans **23b** $m=2$ que nous avons isolées par la méthode B. Par contre, celles-ci s'épimériseraient en présence de $\text{Et}_3\text{N-Et}_3\text{NHCl}$ (méthode A) en énones **23a** de stéréochimie cis.

III-3-2-5 Conclusion.

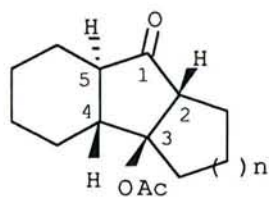
Au cours de cette étude, nous avons appliqué la méthode de préparation de composés tricycliques cyclopentaniques mise au point dans le paragraphe III-3-1 aux diols **22a** $m=2$, **22b** et **22c**.

La structure des composés isolés est en accord avec les mécanismes de transposition et d'élimination proposés précédemment. Par rapport aux résultats obtenus pour $m=1$, nous avons cependant constaté une différence de réactivité des produits de transposition pour $m=2$ liée à une plus grande stabilité du système hydrindanique trans obtenu.

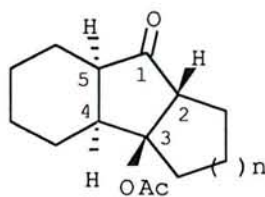
Nous avons également montré que l'élimination en milieu basique des composés **24** pouvait être une bonne voie d'accès aux énones **23a**.

Toutes ces réactions constituent donc une méthode de synthèse facile pour la préparation de toute une palette de structures tricycliques cyclopentaniques, éthyléniques ou saturées, présentant des stéréochimies de jonction de cycle variées.

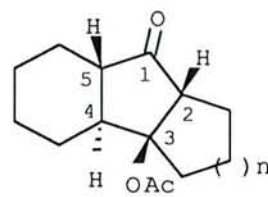
Tableau 20 : Caractéristiques RMN ^1H des composés 24 m=2.



24 b m=2 R=Ac



24 c m=2 R=Ac



24 d m=2 R=Ac

composé	$\delta(\text{H}2)$	$\delta(\text{H}5)$	allure du signal de H^5 (J_1, J_2, J_3)	J (H^4H^5)
24b m=2 n=1	2,97	-	-	-
24b m=2 n=2	3,14	2,40	ddd 12Hz, 12Hz, 2Hz	12Hz
24b m=2 n=3	2,90	2,39	ddd 12Hz, 12Hz, 1Hz	12Hz
24c m=2 n=1	2,71	2,96	ddd 13Hz, 8Hz, 8Hz	8Hz
24d m=2 n=1	3,09	2,33	ddd 14Hz, 11Hz, 4Hz	14 ou 11Hz
24d m=2 n=2	3,11	2,40	ddd 13Hz, 13Hz, 5Hz	13Hz
24d m=2 n=3	2,90	2,29	ddd 12Hz, 12Hz, 1Hz	12Hz

III-3-3 Etablissement des structures.

Un des points importants de cette étude était la détermination de la stéréochimie des jonctions de cycle des produits de transposition; celle-ci a en grande partie été rendue possible grâce à la diffraction des rayons X.

III-3-3-1 Etablissement des structures des cétones cyclopentaniques.

a) Cas de m=2

La structure des composés **24d** m=2 n=2 R=Ac et **24c** m=2 n=1 R=Ac a été établie par diffraction des rayons X. Connaissant la stéréochimie de ces deux composés, nous avons pu, par corrélation de leurs données spectroscopiques, établir la structure des autres céto acétates **24** m=2.

Etude RMN 1H

Les données RMN 1H de ces composés sont reportées dans le tableau 20.

Mis à part **24b** m=2 n=1 R=Ac, dans tous les cas les deux protons H² et H⁵ se distinguent du massif et se présentent respectivement sous forme d'un doublet dédoublé et d'un triplet dédoublé. Pour les composés **24b** et **24d** de stéréochimie trans, le proton H⁵ est plus blindé ($\delta = 2,33$ à $2,40$) que H² ($\delta = 2,90$ à $3,14$) et son signal a une allure de triplet dédoublé avec deux grandes constantes de couplage (J^1 et J^2 de 12 à 14 Hz) et une petite (J^3 de 1 à 5 Hz). Nous donnons dans la figure 5 le spectre RMN 1H à 400 MHz de **24d** m=2 n=2 R=Ac.

Figure 5 : Spectre RMN H1 à 400 MHz du composé **24d** m=2 n=2 R=Ac

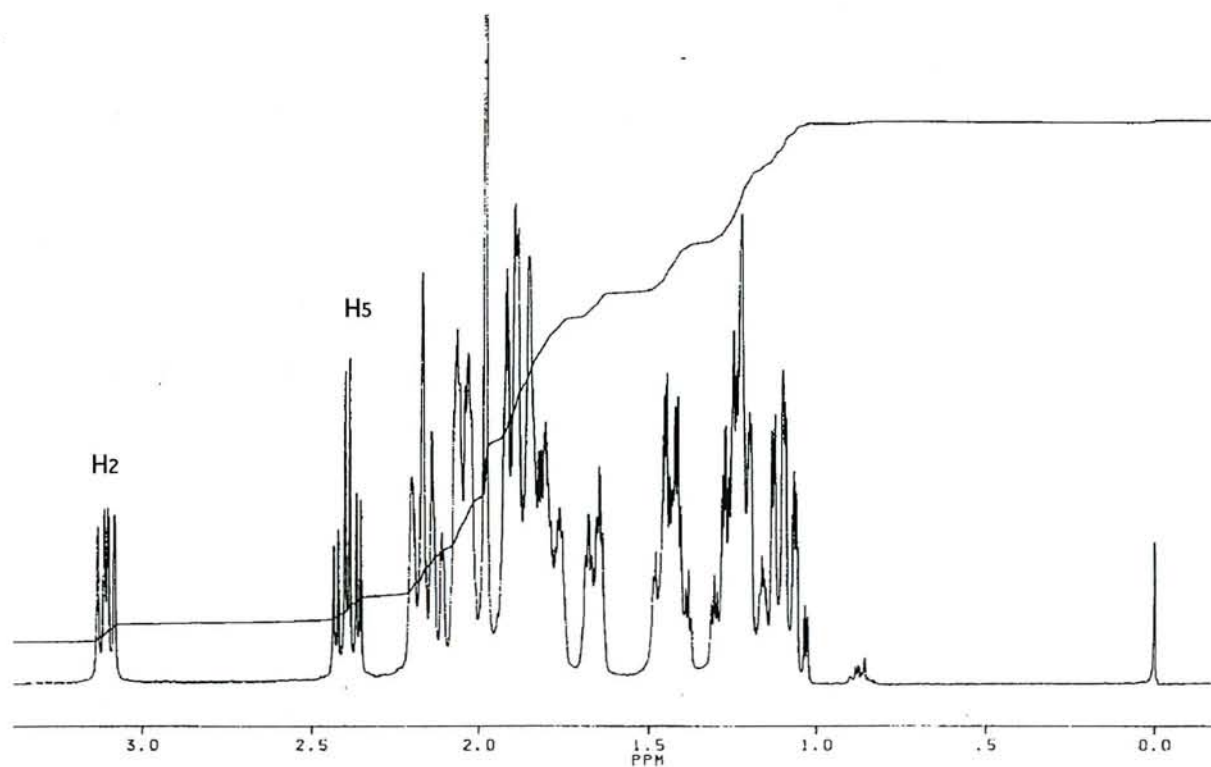
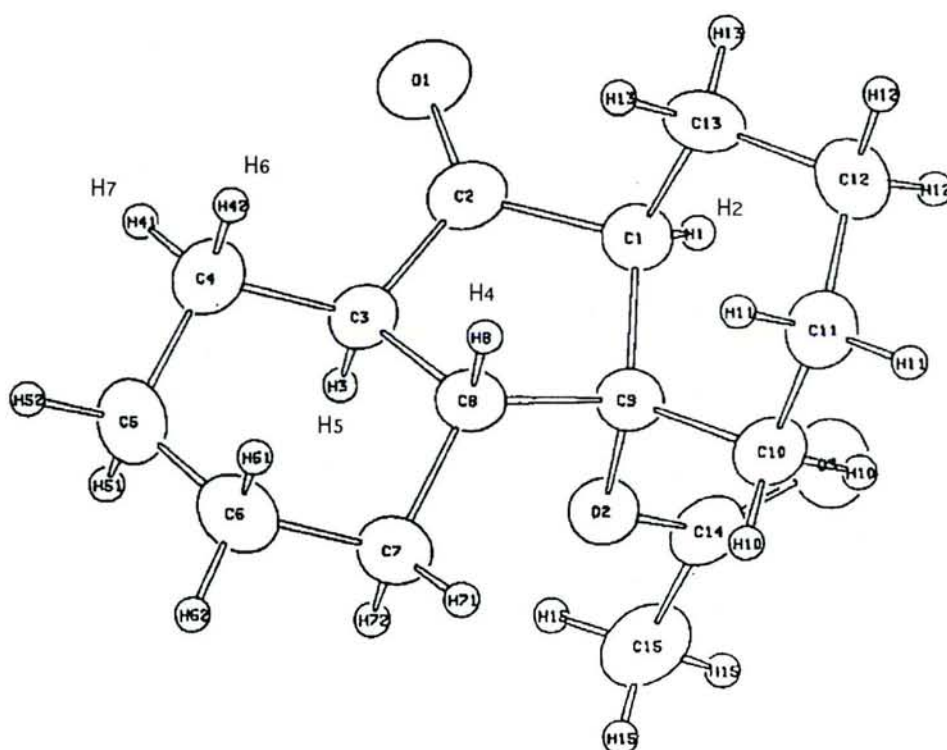
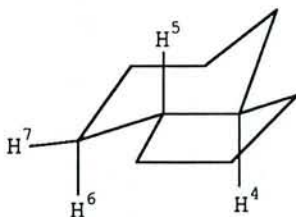


Figure 7 : ORTEP du composé **24d** m=2 n=2 R=Ac



Par ailleurs, il est connu que le trans hydrindane (Figure 6) présente une conformation bloquée avec des angles H^4-H^5 et H^6-H^5 voisins de 180° ^{35,36}.

Figure 6



De plus, si l'on se réfère à l'image ORTEP de **24d** $m=2$ $n=2$ $R=Ac$ donnée dans la figure 7, on constate que ce composé présente une conformation comparable; en effet les trois protons H^4 , H^5 et H^6 sont situés en position axiale sur le cycle à 6 atomes de carbone alors que H^7 est en position équatoriale. Nous pouvons donc supposer que les composés de stéréochimie trans **24b** et **24d** adoptent une telle conformation; conformément à la loi de Karplus, nous attribuons les deux grandes constantes (de 12 à 14 Hz) aux couplages entre les protons situés en position axiale (H^4H^5 et H^6H^5) et la petite, au couplage entre les deux protons situés l'un en axial et l'autre en équatorial (H^5H^7).

Le spectre RMN 1H à 400 MHz de **24c** $m=2$ $n=1$ $R=Ac$ ainsi que sa représentation ORTEP sont donnés respectivement dans les figures 8 et 9. Nous constatons que pour ce composé, le déplacement chimique de H^5 ($\delta = 2,96$ ppm) est supérieur à celui de H^2 ($\delta = 2,71$ ppm). De plus, son signal présente deux constantes de couplage de 8 Hz et une de 13 Hz. Par irradiation nous avons pu attribuer une des deux constantes de 8 Hz au couplage entre les deux protons H^4 et H^5 de la jonction de cycle.

Figure 8 : Spectre RMN H1 à 400 MHz du composé 24c m=2 n=1 R=Ac

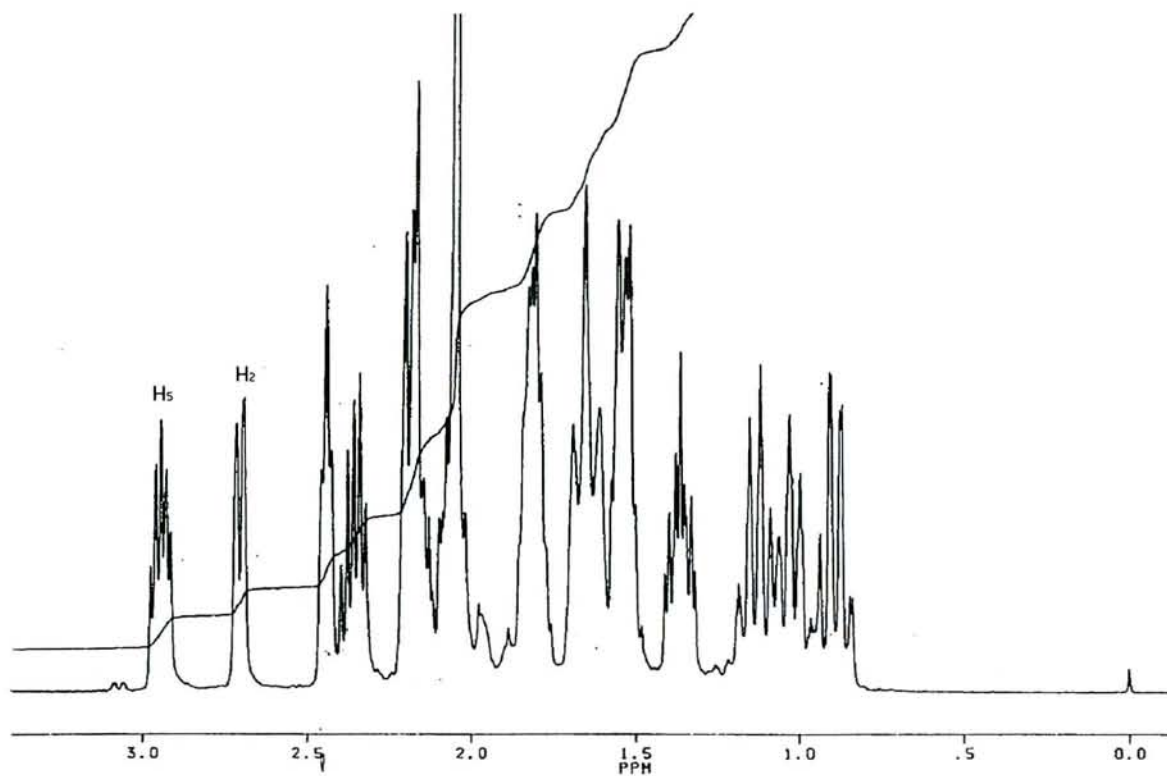
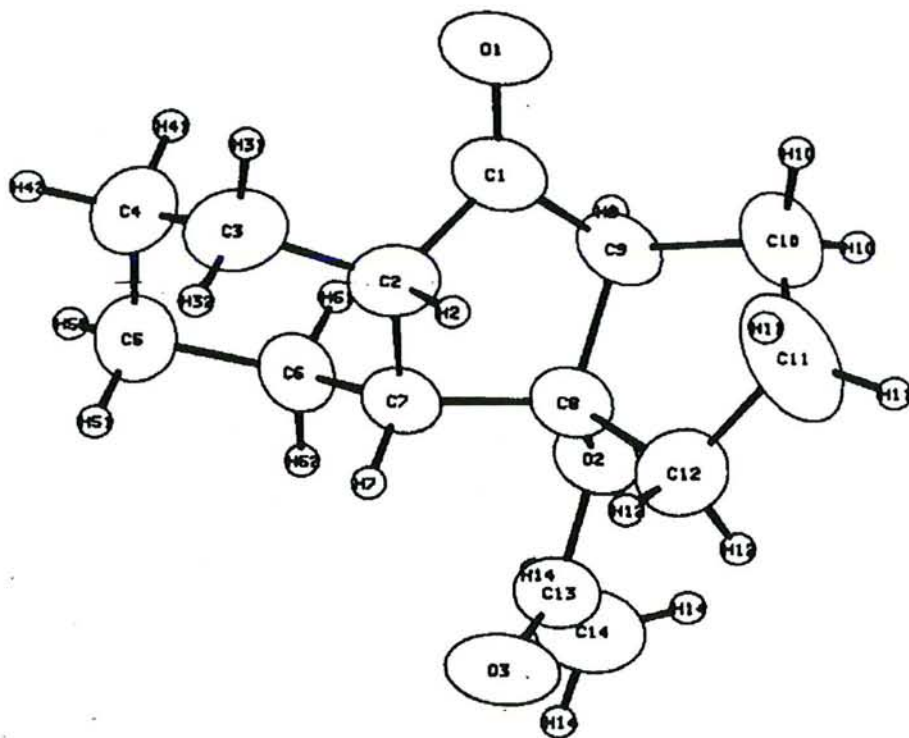


Figure 9 : ORTEP du composé 24c m=2 n=1 R=Ac



Ainsi, les constantes de couplage entre les protons H⁴ et H⁵ en jonction de cycle des composés **24b** $m=2$, **24d** $m=2$ de stéréochimie trans varient de 12 à 14 Hz alors que pour la structure de stéréochimie cis **24c** $m=2$ cette constante est de 8 Hz. Ces valeurs sont en accord avec celles données dans la littérature par Dana et ses collaborateurs respectivement pour les trans et cis 4-hydrindanones³⁵.

Etude RMN ¹³C

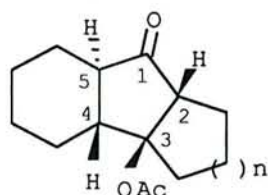
Le déplacement chimique des cinq carbones caractéristiques des composés **24** $m=2$ sont donnés dans le tableau 21.

Dans le cadre d'une étude spectroscopique des 4-hydrindanones, Dana et ses collaborateurs³⁵ ont montré que les isomères de stéréochimie cis se caractérisent par une résonance du carbone de la fonction cétone supérieure de 3 ppm à celle des isomères trans. Ainsi, nous constatons que les deux composés de stéréochimie trans (**24b** et **24d** $m=2$ $n=1$) présentent un déplacement chimique du carbone C¹ inférieur de 2 à 2,5 ppm par rapport au composé de stéréochimie cis (**24c** $m=2$ $n=1$).

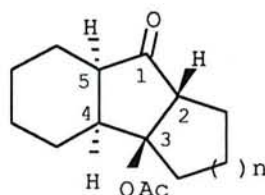
b) Cas de $m=1$.

Le composé **27a** est un des deux alcools isomères obtenus par réduction par LiAlH₄ du cétoéther **24a** $m=1$ $n=1$ R=Me (schéma 55). Sa structure, déterminée par diffraction des rayons X, nous a permis de déduire la stéréochimie cis-syn-cis de **24a** $m=1$ $n=1$ R=Me.

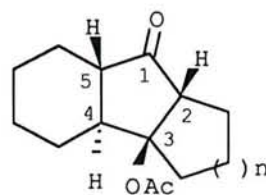
Tableau 21 : Valeurs des déplacements chimiques^{a)} des carbones caractéristiques des composés 24 m=2.



24 b m=2 R=Ac



24 c m=2 R=Ac

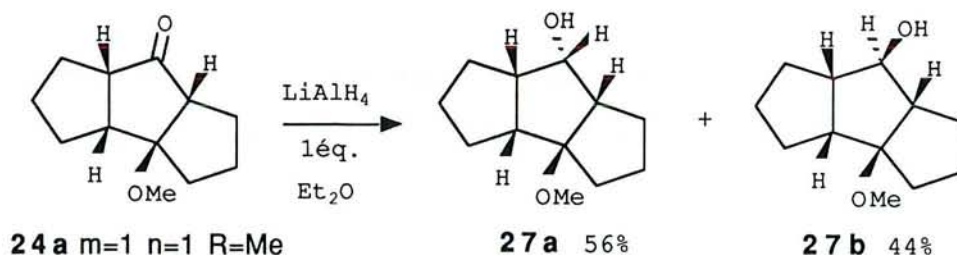


24 d m=2 R=Ac

composé	C1	C3	C2 , C4 et C5
24b m=2 n=1	215,5	94,8	57,9 , 51,9 et 47,8
24b m=2 n=2	214,8	85,8	53,0 , 52,9 et 47,3
24b m=2 n=3	214,8	90,6	59,6 , 52,0 et 50,0
24c m=2 n=1	217,6	94,3	56,8 , 49,3 et 42,8
24d m=2 n=1	215,2	92,9	56,3 , 50,4 et 49,1
24d m=2 n=2	217,1	86,8	50,9 , 50,1 , 45,3
24d m=2 n=3	216,9	91,3	58,1 , 49,2 et 48,8

a) Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne et dans CDCl₃ comme solvant.

schéma 55



Connaissant la stéréochimie de **24a**, nous avons pu déterminer celle des composés **24b** $m=1$ $n=1, 2$ et 3 et **24c** $m=1$ $n=1$ par corrélation de leurs données spectroscopiques.

La constante de couplage des deux protons en jonction des cycles à cinq atomes de carbone ainsi que le déplacement chimique des cinq carbones du cycle central sont reportés dans le tableau 22.

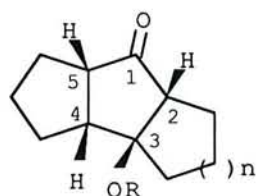
Etude RMN ^1H

Les composés de stéréochimie cis **24a** et **24c** présentent une constante de couplage entre les deux protons H^4 et H^5 de la jonction de cycle de 10 et 8 Hz respectivement. Ces valeurs sont voisines de celles décrites dans la littérature pour des structures comparables³⁷. Pour les composés **24b**, présentant une jonction de cycle trans, la constante de couplage est nettement plus élevée; elle est de 16 à 17 Hz.

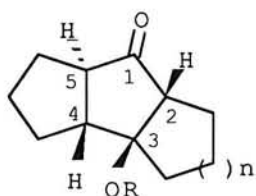
Etude RMN ^{13}C

Pour les composés **24a** et **24c**, le déplacement chimique du carbone de la fonction carbonylée est compris entre 218 et 220 ppm. Pour les

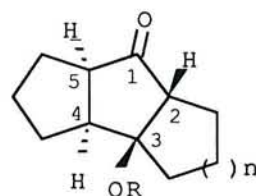
Tableau 22 : Caractéristiques spectroscopiques des composés 24 m=1.



24 a m=1



24 b m=1



24 c m=1

Composé	RMN ¹ H	RMN ¹³ C		
	J H ⁴ H ⁵	δ(C1)	δ(C3)	δ(C2), δ(C4), δ(C5)
24a m=1 n=1 R=Me	10	220,0	89,0	55,6+55,1+52,0
24c m=1 n=1 R=Me	8	219,5	93,2	61,0+54,9+50,5
24c m=1 n=1 R=Ac	8	218,4	90,4	56,2+53,3+48,8
24b m=1 n=1 R=Me	16	211,5	89,5	66,3+58,7+53,5
24b m=1 n=2 R=Ac	16	211,1	81,4	62,1+60,2+55,8
24b m=1 n=2 R=Ac	17	211,5	86,6	67,5+58,2+57,6

structures trans **24b**, le déplacement chimique de ce même carbone est voisin de 211 ppm. Nous constatons donc que l'effet de blindage du carbone de la fonction carbonylée des isomères trans est nettement plus marqué pour des composés présentant deux cycles à cinq chaînons accolés ($m=1$, $\Delta\delta = 7$ à 9 ppm), que pour les structures hydrindaniques ($m=2$) étudiées précédemment (voir tableau 21, $\Delta\delta = 2$ à 3 ppm).

III-3-3-2 Etablissement de la structure des énones.

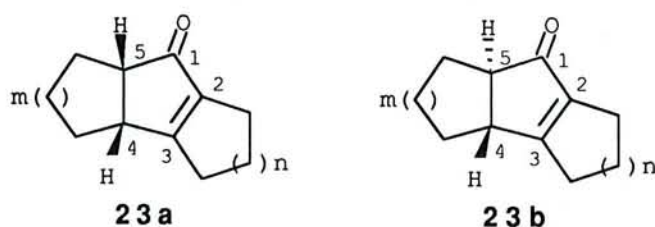
a) Cas de $m=2$.

Pour $m=2$, les deux isomères **23a** et **23b** ont été isolés.

Nous avons vu précédemment que la constante de couplage entre les deux protons de la jonction de cycle nous donne des renseignements précieux pour la détermination des stéréochimies. Cependant, il nous a été impossible, dans cette série, de distinguer en RMN ^1H les protons de la jonction de cycle.

Néanmoins, la détermination des stéréochimies des énones **23** $m=2$ a été rendue possible en grande partie grâce à la RMN du carbone ^{13}C . Ainsi, nous avons pu établir la structure de l'énone **23a** $m=2$ $n=2$ en utilisant la méthode utilisée par Eaton et ses collaborateurs³⁸. Celle-ci consiste tout d'abord à effectuer une hydrogénation sur Pd de **23a** $m=2$ $n=2$ puis à étudier le spectre RMN ^{13}C du mélange des deux cétones **28a** et **28b** (environ 9/1) obtenues (schéma 56). Ce spectre ne présente que la moitié des signaux ce qui est caractéristique d'une symétrie P_2 et C_2 .

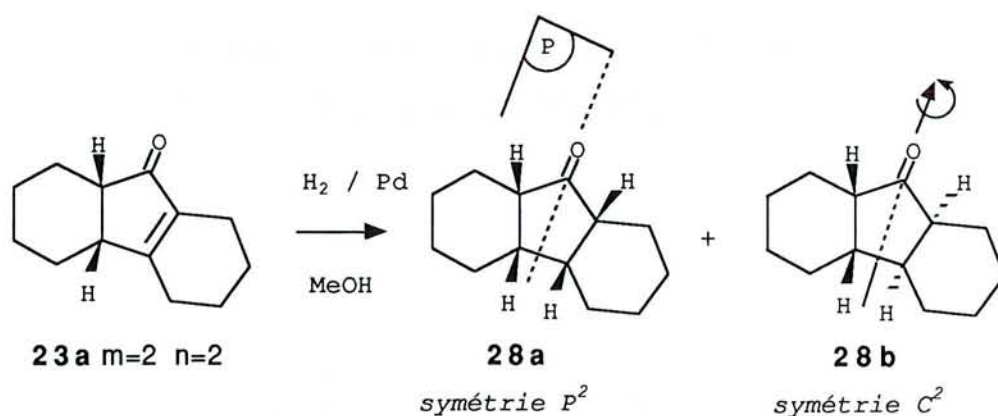
Tableau 23 : Valeurs des déplacements chimiques^{a)} des carbones caractéristiques des composés 23.



composé	C1	C2	C3	C4 + C5
23a m=2 n=1	204,8	145,5	187,8	50,6 + 36,5
23b m=2 n=1	202,1	145,9	182,2	60,5 + 45,2
23a m=2 n=2	210,2	136,5	175,7	45,4 + 41,3
23b m=2 n=2	206,9	136,5	169,5	55,9 + 49,5
23a m=2 n=3	209,5	139,8	178,5	45,2 + 42,8
23b m=2 n=3	206,5	139,9	171,7	55,2 + 48,5
23a m=1 n=1	206,6	149,3	188,9	56,1 + 42,8
23a m=1 n=2	208,0	138,9	174,9	50,2 + 47,0
23a m=1 n=3	210,1	142,3	177,7	49,4 + 47,8
23b m=1 n=3	202,6	144,3	168,1	61,0 + 54,1

a) Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne et dans CDCl₃ comme solvant.

schéma 56



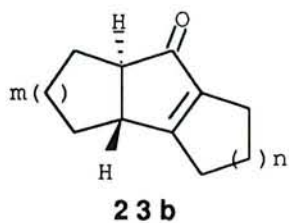
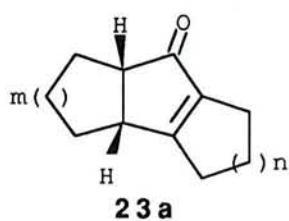
Ceci nous permet d'attribuer une stéréochimie cis au composé **23a** étudié et par conséquent, une stéréochimie trans à son isomère **23b** $m=2, n=2$.

La détermination de la structure des autres énones **23** $m=2$ a été réalisée en corrélant leurs données spectroscopiques avec celles des composés **23** $m=2, n=2$.

Les déplacements chimiques des cinq carbones caractéristiques des énones **23** sont rassemblés dans le tableau 23.

Il apparaît que l'observation effectuée précédemment concernant la différence de déplacement chimique entre les carbones des fonctions carbonylées des deux isomères cis et trans est encore valable en série insaturée. En effet, nous constatons que le carbone C1 résonne à des champs plus faibles pour les énones trans **23b**. Ainsi, pour $m=2$ le carbone C1 des isomères cis **23a** est déblindé de 2 à 3 ppm par rapport aux isomères trans correspondants.

Tableau 24 : Valeurs des nombres d'ondes (ν cm⁻¹) caractéristiques des composés 23.



composé	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
23a m=2 n=1	1695	1634
23b m=2 n=1	1703	1619
23a m=2 n=2	1698	1645
23b m=2 n=2	1703	1634
23a m=2 n=3	1698	1643
23b m=2 n=3	1705	1628
23a m=1 n=1	1699	1635
23a m=1 n=2	1698	1645
23a m=1 n=3	1694	1645
23b m=1 n=3	1703	1637

Nous observons également une diminution de la valeur du déplacement chimique du carbone éthylénique C³ pour les isomères trans, accompagnée d'une augmentation du déplacement chimique des carbones C⁴ et C⁵ du cycle saturé.

Etude Infra Rouge

Les valeurs d'absorption caractéristiques de la fonction énone des composés **23** sont rassemblées dans le tableau 24.

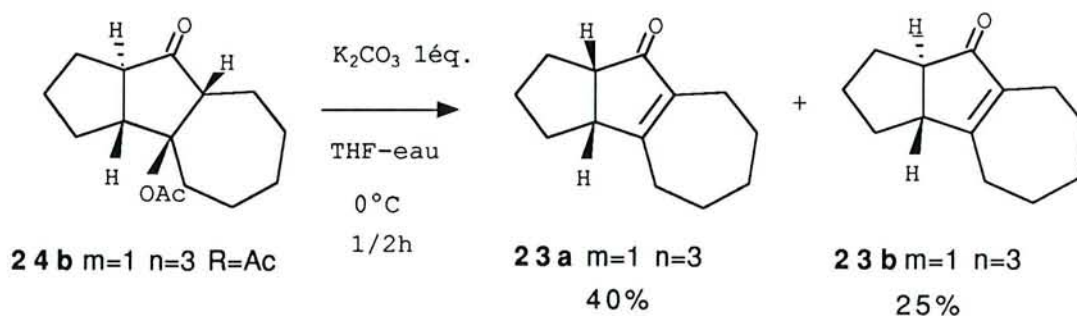
Pour les composés **23b** m=2 de stéréochimie trans comparés à leur isomère respectif **23a** m=2, on observe une élévation de la valeur des $\nu(\text{C}=\text{O})$ de 5 à 8 cm^{-1} et une diminution des $\nu(\text{C}=\text{C})$ de 11 à 15 cm^{-1} .

b) Cas de m=1.

Le composé **23a** m=1 n=1 est décrit dans la littérature³⁸.

Pour m=1, les études réalisées conduisent à la formation unique de **23a**. Dans le but d'examiner ces caractéristiques spectroscopiques, l'énone trans **23b** m=1 n=3 a cependant pu être isolée par une élimination ménagée en milieu basique du céto acétate **24b** m=1 n=3 R=Ac représentée sur le schéma 57.

schéma 57



La structure des composés **23a** $m=1$ $n=2$ et **23a** $m=1$ $n=3$ a été établie grâce à leurs caractéristiques spectroscopiques (RMN ^1H , RMN ^{13}C et IR).

Etude RMN ^1H :

Les composés **23a** $m=1$ $n=2$ et **23a** $m=1$ $n=3$ présentent des constantes de couplage entre les deux protons de la jonction de cycle respectivement de 6 et 5,5 Hz. Ces valeurs sont très voisines de celles décrites dans la littérature pour des structures comparables dotées d'une stéréochimie *cis*³⁹.

Etude RMN ^{13}C :

Nous constatons que le carbone C1 du composé *trans* **23b** $m=1$ $n=3$ est déblindé d'environ 8 ppm par rapport à son isomère *cis* **23a** $m=1$ $n=3$. Cette différence de déplacement chimique est comparable à celle mesurée entre les deux isomères *cis* et *trans* des céto acétates **24** $m=1$ ($\Delta\delta = 8$ à 10 ppm).

De plus, nous constatons que pour l'isomère *trans* **23b** $m=1$ $n=3$, le carbone C3 est déblindé de 10 ppm alors que les deux carbones C4 et C5 de la jonction des cycles saturés sont blindés d'environ 6 et 11 ppm par rapport à l'isomère *cis* **23a** $m=1$ $n=3$. Si l'on compare les deux composés **23a** $m=1$ $n=2$ et **23a** $m=1$ $n=3$, il apparaît également que les variations de déplacement chimique des quatre carbones C2, C3, C4 et C5 sont proches de celles mesurées pour les composés de stéréochimie *cis* **23a** $m=2$ $n=2$ et **23a** $m=2$ $n=3$ étudiés précédemment.

Etude Infra Rouge :

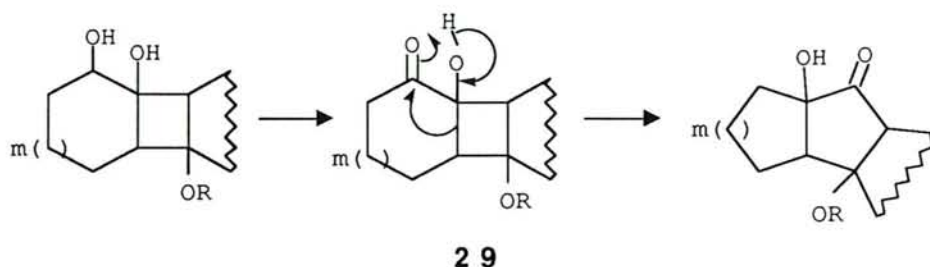
Conformément aux observations faites pour $m=2$, nous constatons pour le composé de stéréochimie trans **23b** $m=1$ $n=3$ une élévation de la valeur du $\nu(\text{C=O})$ et une diminution de celle du $\nu(\text{C=C})$ par rapport à **23a** $m=1$ $n=3$. (voir tableau 24)

III-4 Transposition des diols par oxydation.

III-4-1 Introduction.

La seconde méthode de transposition des diols **22** consiste à oxyder la fonction hydroxyle secondaire pour former l' α hydroxycétone cyclobutanique **29** susceptible de se réarranger en un composé cyclopentanique selon le schéma 58.

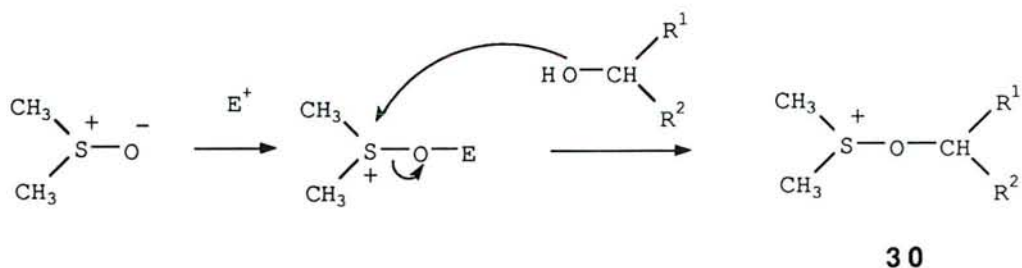
schéma 58



Parmi les méthodes d'oxydation que l'on pouvait envisager, nous avons écarté celles utilisant des oxydants métalliques, la coupure de la liaison C-C étant souvent observée dans ces conditions. Par contre, l'oxydation de Swern par le DMSO activé est une technique tout à fait adaptée pour réaliser ce type de réaction⁴⁰.

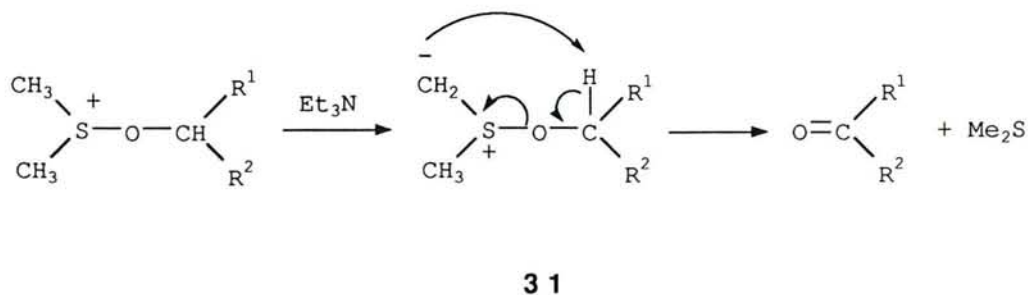
Le mécanisme de cette oxydation est bien connu⁴¹. Il a ainsi été montré que le diméthylsulfoxyde en présence de certains électrophiles forme un intermédiaire activé qui réagit à basse température avec les alcools pour conduire à l'ion méthylméthylène sulfonium **30**. (schéma 59)

schéma 59



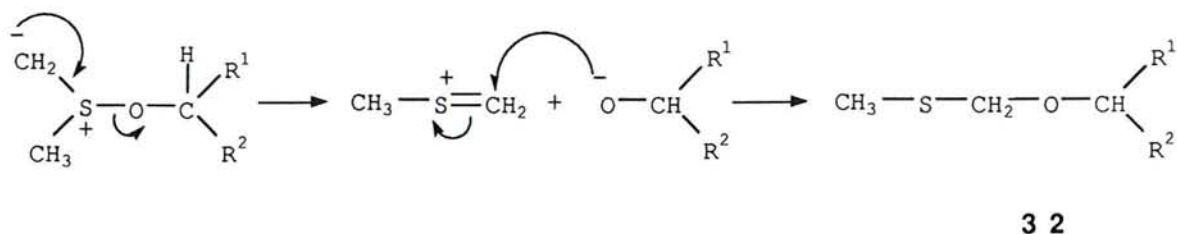
L'addition d'une base, généralement une amine, engendre l'anion **31** qui par un transfert intramoléculaire du proton initialement placé au pied de l'hydroxyle, conduit à la formation du dérivé carbonylé correspondant selon le schéma 60.

schéma 60



Une réaction secondaire souvent rencontrée dans ce type d'oxydation est la formation du méthylthiométhyléther **32**. Pour expliquer sa formation, Swern propose le mécanisme donné dans le schéma 61, similaire à celui rencontré dans le réarrangement de Pummerer.

schéma 61



Néanmoins, en utilisant des conditions opératoires adaptées, il est possible de minimiser la formation du produit secondaire **32** au profit de la réaction d'oxydation. Ainsi, l'utilisation de chlorure d'oxalyle⁴² ou d'anhydride trifluoroacétique⁴³ comme activant du DMSO à basse température (-70°C) constitue une méthode d'oxydation des alcools primaires et secondaires performante et couramment utilisée. Par contre, il est connu que les alcools tertiaires réagissent en présence de DMSO activé pour conduire aux méthylthiométhyléthers correspondants. Cette réaction, qui donne de bons rendements en particulier lorsque l'on utilise un anhydride d'acide comme électrophile est même utilisée comme méthode de protection d'alcools tertiaires⁴⁴.

Dans le cadre de notre étude, nous avons appliqué cette méthode d'oxydation aux diols **22**. Le chlorure d'oxalyle et l'anhydride trifluoroacétique ont été utilisés comme activateurs du DMSO. Nous verrons que cette réaction constitue une voie d'accès intéressante à des structures tricycliques cyclopentaniques hydroxylées.

III-4-2 Résultats et discussions.

Trois procédures expérimentales différentes ont été utilisées à -70°C et dans le chlorure de méthylène comme solvant.

- La procédure A utilise 6 équivalents de chlorure d'oxalyle et 12 équivalents de DMSO⁴².

- La procédure B consiste à traiter le diol par 3 équivalents d'anhydride trifluoroacétique et de DMSO⁴³.

schéma 62

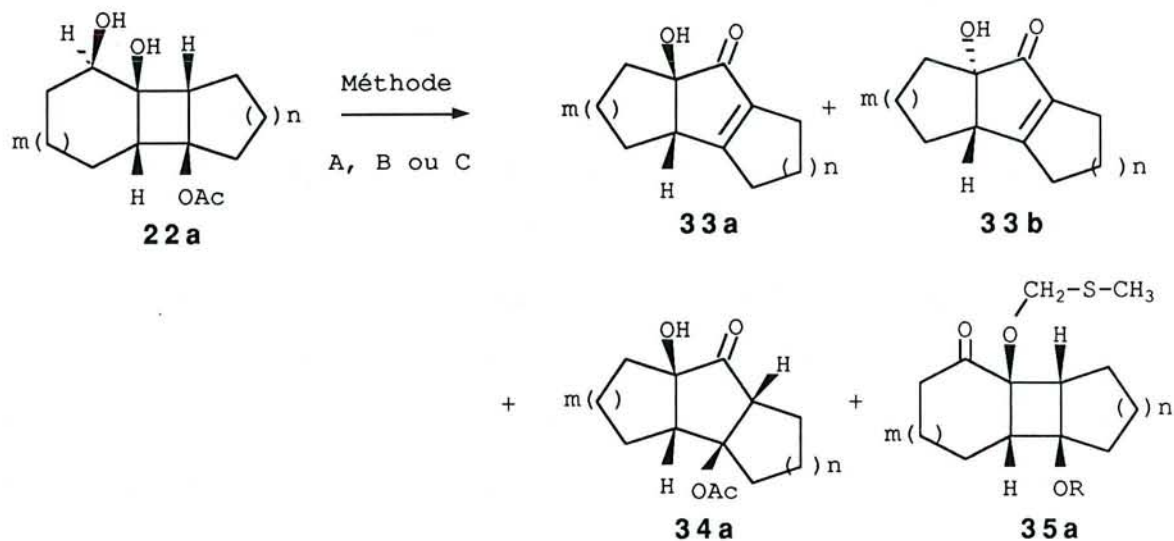


Tableau 25 : Oxydation des diols 22a par le DMSO activé.

essai	m	n	méthode	33a a)	33b a)	34a a)	35a a)	Rdt%
1	1	1	B	41	-	-	10	51
2	1	1	C	40	-	-	35	75
3	1	2	A	21	-	-	-	21
4	1	2	B	39	-	-	-	39
5	1	2	C	49	-	-	24	73
6	1	3	B	25	-	-	10	35
7	1	3	C	34	-	-	28	62
8	2	1	A	-	-	30	-	30
9	2	1	C	-	-	49	-	49
10	2	2	B	40	4	-	-	44
11	2	2	C	49	5	-	-	54
12	2	3	C	51	-	-	-	51

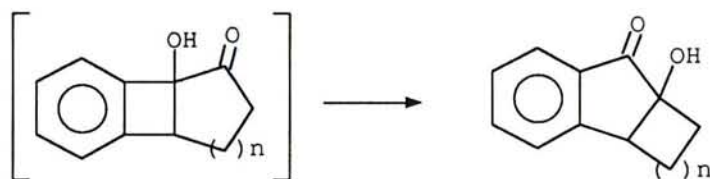
a) Rendement en produit isolé.

- La procédure C emploie 6 équivalents d'anhydride trifluoroacétique et 12 équivalents de DMSO.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les schémas 62 et 63 et dans les tableaux 25 et 26.

La première remarque que nous pouvons faire est que l'oxydation des diols **22** ne conduit pas aux α hydroxycétones cyclobutaniques **29** mais directement aux composés transposés cyclopentaniques **33** et **34**. Compte tenu des études réalisées antérieurement au laboratoire en série aromatique par B. Jamart-Grégoire⁴⁵, ce résultat ne semble pas surprenant. En effet, l' α céto benzocyclobutérol donné dans le schéma 64 n'a jamais pu être isolé mais il se transpose en dérivé indanique.

schéma 64



Deux types d'hydroxycétones cyclopentaniques ont été isolés :

- les hydroxycétoacétates **34** obtenus à partir des diols **22** $n=1$.
- les hydroxyénones **33**, isolées dans tous les autres cas, c'est à dire pour $n>1$.

En se référant aux résultats obtenus dans le paragraphe III-3, nous constatons que là encore la formation des énones cyclopentaniques est favorisée pour les composés dont le cycle porteur du groupement OR est

schéma 63

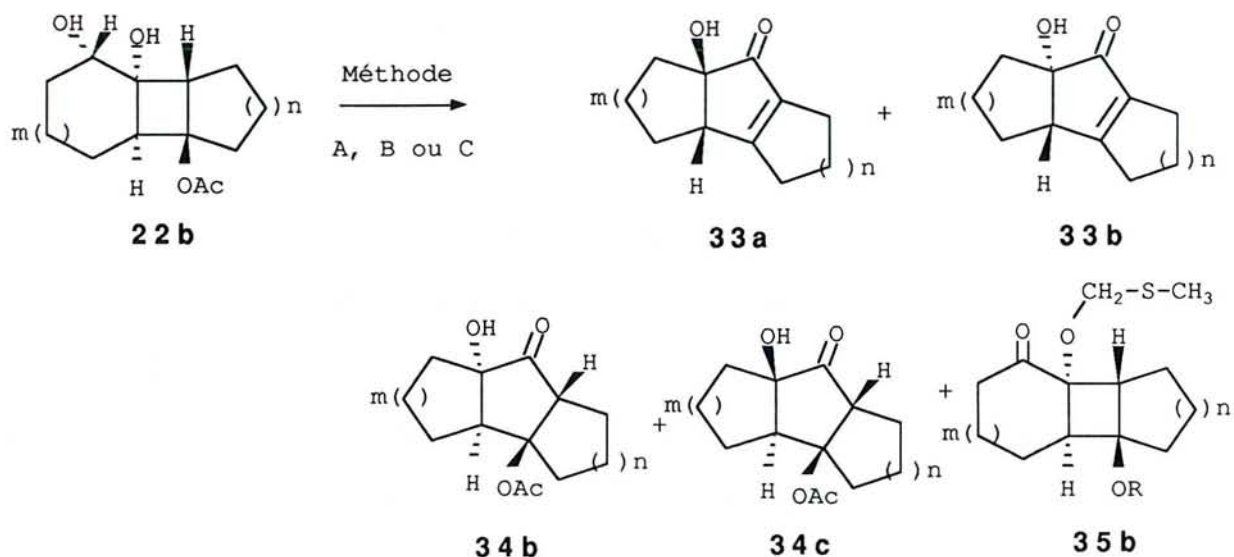


Tableau 26 : Oxydation des diols 22b par le DMSO activé.

essai	m	n	méthode	33a a)	33b a)	34b a)	34c a)	35b a)	Rdt%
1	1	1	A	-	-	75	-	-	75
2	1	1	C	-	-	74	-	14	88
3	2	1	A	-	-	73	3	-	76
4	2	1	C	-	-	50	-	-	50
5	2	2	A	52	-	-	-	-	52
6	2	2	C	55	-	-	-	-	55
7	2	3	A	69	-	-	-	-	69
8	2	3	C	42	7	-	-	-	49

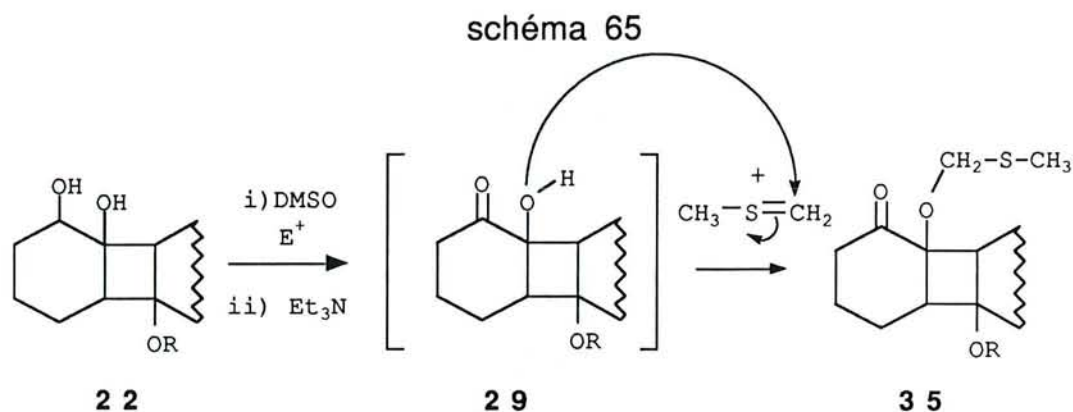
a) Rendement en produit isolé.

supérieur à 5 atomes de carbone ($n > 1$). Ce résultat semble être dû à une élimination plus aisée du groupement OR pour les grandes tailles de cycle.

Les rendements varient considérablement en fonction de la procédure d'oxydation envisagée et de la nature du diol étudié. Ainsi, les essais 3 et 8 du tableau 25 montrent que la procédure A appliquée aux diols **22a** $m=1$ $n=2$ et $m=2$ $n=1$ conduit à des rendements d'oxydation faibles (respectivement 21 et 30%), alors que la procédure C appliquée à ces deux mêmes composés a donné de bons résultats et a pu être généralisée à tous les composés de cette série. Par contre, les essais 3 et 7 comparés aux essais 4 et 8 du tableau 26 montrent que l'oxydation des diols **22b** $m=2$ $n=1$ et $m=2$ $n=3$ par la procédure A conduit à des rendements supérieurs à ceux obtenus par la procédure C.

Nous constatons que dans tous les cas les produits majoritaires issus de la transposition présentent une stéréochimie de jonction de cycle cis. Nous avons néanmoins isolé trois composés possédant une jonction de cycle de stéréochimie trans : les deux énones **33b** $m=2$ $n=2$ (essais 10 et 11 tableau 25) et $m=2$ $n=3$ (essai 8 tableau 26) et le céto acétate **34c** $m=2$ $n=1$ (essai 3 tableau 26).

Pour $m=1$ et en utilisant l'anhydride trifluoroacétique comme activant (procédures B et C), nous constatons également la formation des α céto thiométhyléthers cyclobutaniques **35**. La proportion la plus importante en ce composé est obtenue pour les essais 2, 5 et 7 du tableau 25 utilisant la procédure C. La formation de **35** semble due à une réaction d'alkylation de la fonction hydroxyle tertiaire du céto alcool cyclobutanique **29** intermédiaire. (schéma 65).



En effet, nous avons vu dans l'introduction de ce paragraphe que le DMSO activé par les anhydrides d'acides constitue un bon agent de fonctionnalisation des alcools tertiaires⁴⁴. Ainsi, le blocage in situ de cette fonction hydroxyle nous permet d'isoler des cétones α cyclobutaniques non transposées. De plus, nous avons constaté qu'en plaçant les composés **35** dans des conditions de déprotection d'une fonction acétale, à savoir en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique dans l'acétone, ils conduisent directement à des structures cyclopentaniques transposées.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le schéma 66 et le tableau 27.

Ainsi, à partir des cétoéthers **35a** et **35b**, nous avons isolé respectivement les hydroxyénones **33a** et le céto acétate **34b** avec de bons rendements.

D'un point de vue pratique, ce résultat nous a incité à développer une quatrième procédure de transformation des diols **22**. Elle consiste à utiliser dans un premier temps la procédure d'oxydation C; après extraction, le brut de la réaction est ensuite traité par une quantité

schéma 66

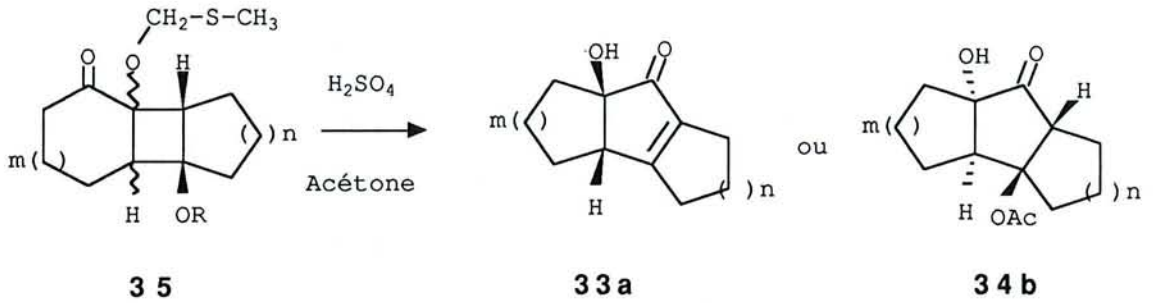


Tableau 27 : Hydrolyse des composés 35.

essai	composé	m	m	t(h)	33a % a)	34b % a)
1	35 b	1	1	20	-	78
2	35 a	1	1	18	79	-
3	35 a	1	2	24	67	-
4	35 a	1	3	20	77	-

a) rendement en produit isolé.

schéma 67

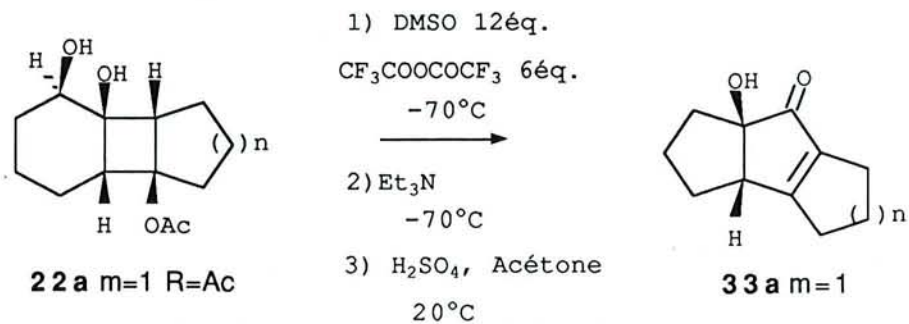


Tableau 28 : Transposition des composés 22a $m=1$ par la procédure D.

essai	n	33a% a)
1	1	68
2	2	65
3	3	58

a) rendement en produit isolé.

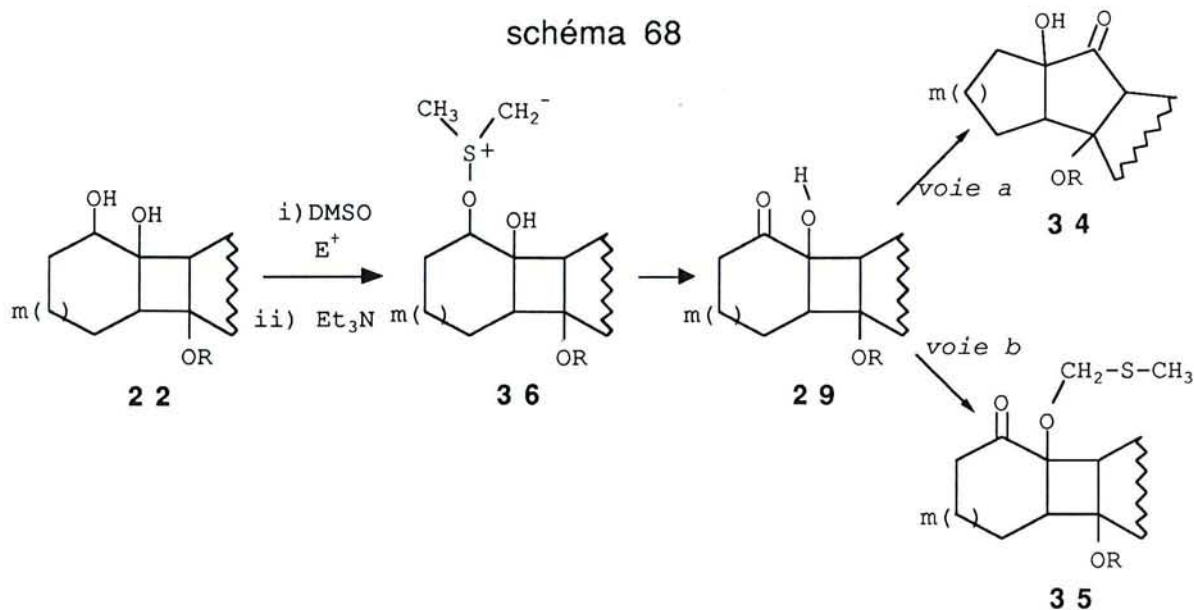
catalytique d'acide sulfurique dans l'acétone à température ambiante durant 24 h. Cette méthode a été appliquée aux diols **22a** $m=1$ qui ont conduit, comme nous l'avons vu précédemment à des rendements en composés tricycliques cyclopentaniques faibles par les méthodes A, B et C.

Les résultats obtenus sont donnés dans le schéma 67 et le tableau 28.

Ainsi, en comparant les essais 2, 5 et 7 du tableau 25 avec les essais 1, 2 et 3 du tableau 28, nous constatons que cette procédure expérimentale permet d'augmenter considérablement les rendements en produits de transposition **33a** $m=1$.

III-4-3 Interprétation des résultats.

Nous allons tenter d'expliquer la formation des différents produits isolés au cours de cette étude en tenant compte de la structure des diols **22** de départ. Le mécanisme général que nous pouvons proposer pour cette réaction est représenté sur la schéma 68.



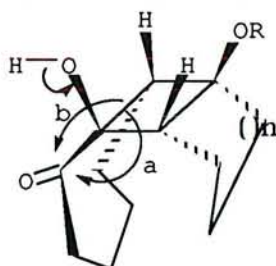
L'oxydation de la fonction hydroxyle secondaire selon le mécanisme donné dans l'introduction de ce paragraphe conduirait au céto alcool **29** non isolable.

Pour $m=1$, celui-ci pourrait évoluer selon les deux voies réactionnelles a et b du schéma 68 pour conduire soit à un réarrangement en céto alcool cyclopentanique **34** (voie a), soit au composé **35** par addition du cation méthylméthylène sulfonium (voie b).

Par contre, pour $m=2$, seules les structures tricycliques cyclopentaniques formées selon la voie a ont été isolées. Dans ce cas, la réaction aboutit alors à un système hydrindanique peu contraint (voir § III-3-2-4). Nous pouvons donc penser que le céto alcool **29** $m=2$ se transposerait rapidement selon la voie a du schéma 68. Ainsi, pour $m=2$, le blocage de la fonction hydroxyle conduisant au composé **35** selon la voie b ne serait plus une réaction compétitive.

Concernant la stéréochimie des composés isolés, pour $m=2$, même si les produits majoritaires de cette réaction présentent une jonction de cycle cis, dans certains cas, nous avons également isolé les isomères trans avec des rendements faibles. En remplaçant les hydroxyénones **33a** et **33b** $m=2$ $n=2$ dans des conditions réactionnelles proches des conditions expérimentales (Et_3N , CH_2Cl_2 , DMSO), nous n'avons pas observé de réaction d'isomérisation. La stéréochimie des produits obtenus semble donc directement liée au mécanisme de la transposition. Nous proposons donc pour $m=2$ un réarrangement par migration d'un côté de cycle faisant intervenir les deux attaques a et b données dans le schéma 69.

schéma 69



Celles-ci conduiraient respectivement à des structures hydrindaniques de stéréochimie cis et trans possédant, comme nous l'avons vu dans le paragraphe III-3-2-4, des stabilités thermodynamiques voisines³⁴.

III-4-4 Conclusion

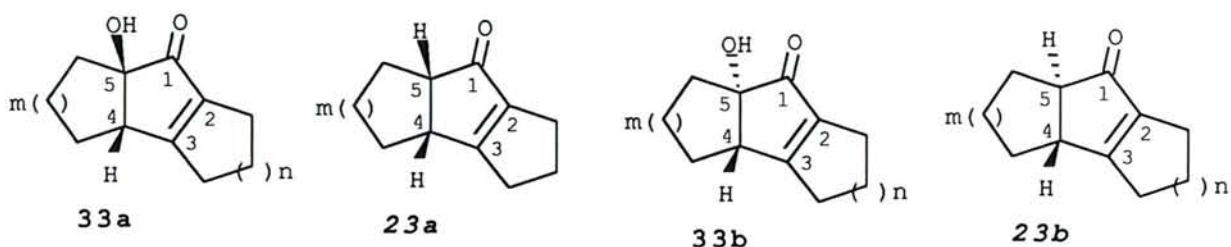
L'oxydation des diols **22** par le DMSO activé conduit à la préparation d' α hydroxycétones tricycliques cyclopentaniques.

Deux activants du DMSO ont été utilisés : le chlorure d'oxalyle et l'anhydride trifluoroacétique; c'est ce dernier qui a globalement donné les meilleurs résultats.

Nous avons ainsi isolé deux types de composés : les hydroxyénones **33** et les hydroxyacétates **34**.

Pour $m=1$ et en utilisant l'anhydride trifluoroacétique comme activant, les céto thiométhyléthers cyclobutaniques **35** ont également été isolés. Ceux-ci peuvent conduire par une simple hydrolyse acide aux composés tricycliques cyclopentaniques correspondants.

Tableau 29 : Valeurs des déplacements chimiques^{a)} des carbones caractéristiques des composés 33 et 23.



composé	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵
33a m=1 n=1	204,2	146,2	187,2	50,5	91,7
23a m=1 n=1	206,6	149,3	188,9	44,7	57,4
33a m=1 n=2	208,7	136,6	174,1	54,4	85,4
23a m=1 n=2	208,0	138,8	174,9	47,0	50,7
33a m=1 n=3	208,9	140,7	177,8	55,5	85,0
23a m=1 n=3	210,1	142,3	177,7	47,8	49,4
23b m=1 n=3	202,6	144,3	168,1	54,1	61,0
33a m=2 n=1	205,7	144,2	186,9	45,2	82,6
23a m=2 n=1	204,8	145,5	187,9	36,5	50,6
23b m=2 n=1	202,1	145,9	182,2	45,2	60,5
33a m=2 n=2	210,0	134,9	173,7	48,3	75,1
23a m=2 n=2	210,2	136,5	175,7	41,3	45,4
33b m=2 n=2	206,2	134,9	171,2	51,2	76,3
23b m=2 n=2	206,9	136,9	169,5	45,2	60,5
33a m=2 n=3	209,6	138,8	177,1	49,3	76,3
23a m=2 n=3	209,8	140,1	178,7	42,8	45,2
33b m=2 n=3	206,5	138,2	173,6	51,5	75,6
23b m=2 n=3	206,4	139,9	171,6	48,5	55,2

a) Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne et dans CDCl₃ comme solvant.

III-4-5 Identification des structures.

a) Cas des hydroxyénones.

La structure des hydroxyénones **33** a été établie par comparaison de leurs caractéristiques spectroscopiques avec celles des énones **23** isolées précédemment et celles du composé **33a** $m=2$ $n=3$ dont la stéréochimie cis a été déterminée par une analyse par diffraction des rayons X.

Etude RMN ^{13}C

Les déplacements chimiques des cinq carbones du cycle central des composés **33** et **23** sont rassemblés dans le tableau 29.

Pour $m=2$, nous constatons que le déplacement chimique du carbone C1 des composés **33** est proche de celui des énones **23** correspondantes. Selon l'observation faite précédemment (voir § III-3-3), la valeur relative du déplacement chimique du carbone de la fonction cétone est révélatrice de la stéréochimie cis ou trans de deux isomères. Ainsi, concernant les deux composés **33** $m=2$ $n=2$ et **33** $m=2$ $n=3$, nous avons pu attribuer la stéréochimie cis à celui présentant un déplacement chimique du carbone C1 voisin de 210 ppm; pour la structure trans, cette valeur est inférieure d'environ 3 à 4 ppm ($\delta(\text{C}=\text{O}) = 206\text{ppm}$).

Pour $m=1$, nous constatons également que le déplacement chimique de ce carbone pour les composés **33a** est comparable à celui des énones **23a** correspondantes.

Tableau 30 : Valeurs des nombres d'ondes (ν cm⁻¹) caractéristiques des énones 33 et 23.

composé	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
33a m=1 n=1	1702	1626
23a m=1 n=1	1695	1633
33a m=1 n=2	1702	1637
23a m=1 n=2	1695	1645
33a m=1 n=3	1703	1637
23a m=1 n=3	1694	1645
23b m=1 n=3	1709	1613
33a m=2 n=1	1702	1623
23a m=2 n=1	1695	1634
33b m=2 n=1	1698	1610
23b m=2 n=1	1703	1619
33a m=2 n=2	1702	1635
23a m=2 n=2	1698	1645
33b m=2 n=2	1697	1628
23b m=2 n=2	1703	1634
33a m=2 n=3	1702	1633
23a m=2 n=3	1698	1643
33b m=2 n=3	1688	1624
23b m=2 n=3	1705	1628

Etude IR

Les valeurs d'absorption caractéristiques de la fonction énone des composés **33** sont reportées dans le tableau 30. Nous y avons également placé, à titre de comparaison, celles des composés **23**.

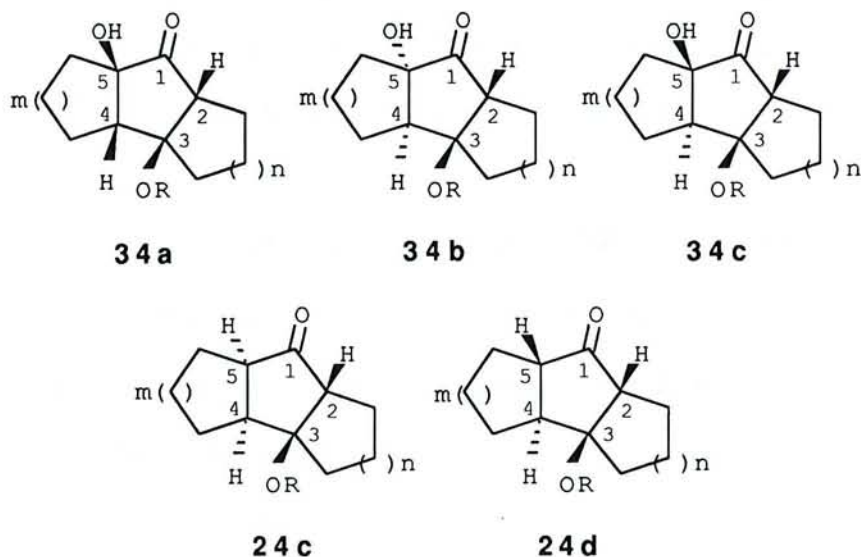
On constate d'une façon générale que les valeurs des $\nu(\text{C}=\text{C})$ des composés **23a** sont supérieures à celles des composés **33a** de 9 à 10 cm^{-1} pour $m=1$ et de 7 à 8 cm^{-1} pour $m=2$. Par contre, pour les composés **33** $m=2$, les valeurs des $\nu(\text{C}=\text{O})$ pour les isomères cis **33a** sont supérieures à celles des isomères trans **33b** alors que c'est le phénomène inverse qui est observé en série non hydroxylée pour les deux isomères **23a** et **23b**. Nous n'avons pas d'argument à proposer pour tenter d'expliquer ce phénomène.

b) Cas des hydroxycétoacétates.

Une étude par diffraction des rayons X nous a permis de connaître la stéréochimie cis-anti-cis du composé **34b** $m=2$ $n=1$ $\text{R}=\text{Ac}$. Nous avons déterminé la stéréochimie des composés **34a** $m=2$ $n=1$, **34b** $m=1$ $n=1$ et **34c** $m=2$ $n=1$ par corrélation de leurs données RMN ^{13}C .

Les déplacements chimiques des cinq carbones du cycle central des composés **34** sont rassemblés dans le tableau 31; nous y avons également placé, à titre de comparaison, les valeurs des composés **24** correspondant.

Tableau 31 : Valeurs des déplacements chimiques^{a)} des carbones caractéristiques des composés 34 et 24.



composé	C ¹	C ³	C ² et C ⁴	C ⁵
34b <i>m=1 n=1 R=Ac</i>	217,4	89,7	54,1 et 52,5	78,6
24c <i>m=1 n=1 R=Ac</i>	218,4	90,4	56,2 , 53,3 et 48,8	
34a <i>m=2 n=1 R=Ac</i>	218,3	97,4	58,1 et 50,4	77,3
34b <i>m=2 n=1 R=Ac</i>	218,9	93,4	54,3 et 47,5	78,4
24c <i>m=2 n=1 R=Ac</i>	217,6	94,3	56,8 , 49,3 et 42,8	
34c <i>m=2 n=1 R=Ac</i>	214,4	93,8	55,3 et 51,6	77,3
24d <i>m=2 n=1 R=Ac</i>	215,2	92,9	56,3 , 50,4 et 49,1	

a) Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne et dans CDCl₃ comme solvant.

Nous constatons que les déplacements chimiques des carbones C¹ des deux composés **34a** m=2 n=1 (218,3 ppm) et **34b** m=2 n=1 (218,9 ppm) sont voisins de celui de **24c** m=2 n=1 (217,6). Par contre, l'isomère trans **34c** m=2 n=1 respecte la règle énoncée précédemment et présente un déplacement chimique pour ce même carbone blindé de 3 à 4 ppm (214,4 ppm) par rapport aux isomères cis **34a** et **34b** m=2 n=1 et voisin de celui de son isomère non hydroxylé **24d** (215,2 ppm). De même, le déplacement chimique de C¹ du composé **34b** m=1 n=1 (217,4 ppm) est proche de celui de **24c** m=1 n=1 (218,4); or pour m=1, nous avons vu précédemment qu'une structure trans présente un déplacement chimique pour ce carbone voisin de 211 ppm (voir § III-3).

III-5 Conclusion.

Nous avons montré dans ce chapitre que les alkyldènes cyclobutanols **10** constituent des matières premières intéressantes pour la préparation de structures cyclopentaniques tricycliques.

Ainsi, après protection de la fonction hydroxyle des composés **10a** et **10b**, une bis hydroxylation de leur double liaison éthylénique conduit respectivement aux diols **22a** et **22b** avec de bons rendements.

Deux méthodes de transposition par transformation de la fonction hydroxyle α cyclobutanique ont été étudiées.

- La réaction de méthylation conduit à la préparation de cétones

cyclopentaniques tricycliques; elle donne accès à un grand nombre de structures et s'est montrée particulièrement performante notamment par la diversité des stéréochimies des jonctions de cycle des composés obtenus.

L'étude de cette réaction nous a permis de proposer un mécanisme de transposition avec rétention de configuration et assistance électrophile interne.

- L'oxydation des composés **22** par la méthode de Swern conduit en une seule étape à des α hydroxycétones cyclopentaniques tricycliques avec de bons rendements.

Nous avons ainsi montré que les alkyldènes cyclobutanols **10** obtenus facilement en grande quantité grâce aux Bases Complexes donnent accès en seulement trois étapes à un grand nombre de composés tricycliques cyclopentaniques diversement fonctionnalisés et présentant des stéréochimies variées.

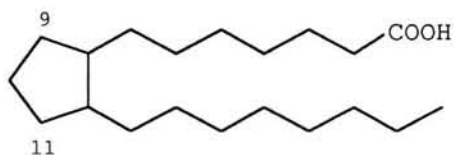
QUATRIEME CHAPITRE

CHAPITRE IV : Etude de la fonctionnalisation des bicyclo [n,3,0] alcénones.

IV-1 Introduction.

Les prostaglandines constituent une famille de produits naturels dont tous les membres possèdent la structure carbonée de l'acide prostanoïque (figure 10), fonctionnalisée bien souvent par des fonctions hydroxyles ou carbonyles principalement sur le motif cyclopentanique en C⁹ et/ou C¹¹.

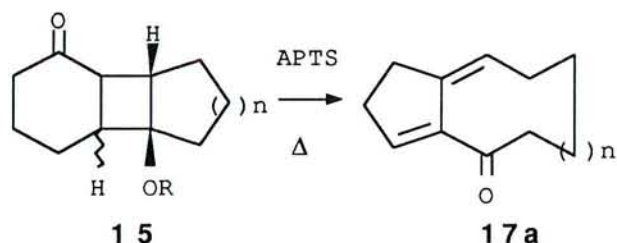
figure 10



acide prostanoïque

Nous avons vu dans le deuxième chapitre que le réarrangement acide des cétones **15** conduisait à la formation des diénones bicycliques cyclopentaniques **17a** (schéma 70).

schéma 70

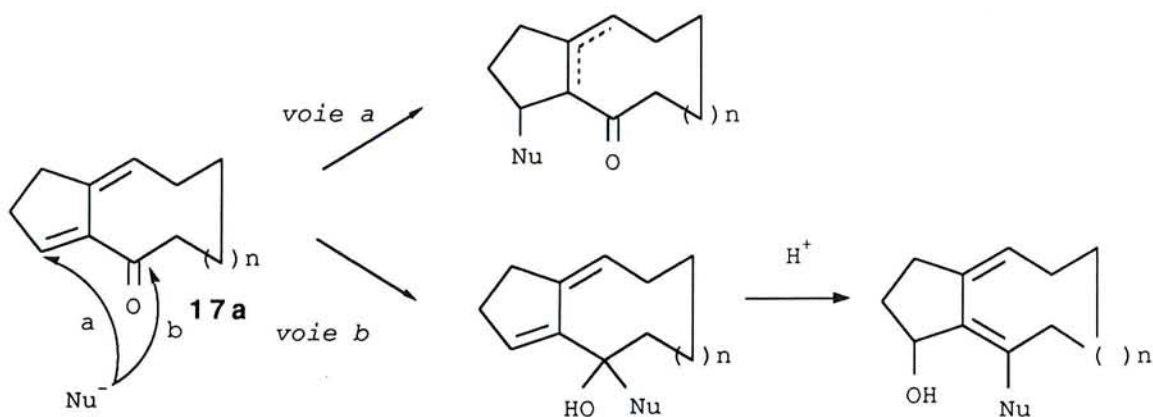


Au vu de leur structure carbonée, ces composés semblaient pouvoir constituer des précurseurs d'analogues cycliques de prostaglandines. Dans ce but, il nous fallait envisager la fonctionnalisation du motif cyclopentanique; deux types d'addition nucléophile étaient alors possibles sur le système diénique conjugué des composés **17a** :

- l'addition 1-4, selon la voie a du schéma 71 qui conduirait à une fonctionnalisation directe du cycle à cinq atomes de carbone sur le site carboné correspondant à la position 9 ou 11 des prostaglandines.

- l'addition 1-2 sur la fonction carbonyle, selon la voie b, permettant d'obtenir un alcool allylique susceptible de se réarranger en un composé présentant une fonction hydroxyle sur le cycle pentagonal (voir schéma 71).

schéma 71



Nous avons donc amorcé une étude visant à explorer le comportement chimique de ces diénones à partir du composé **17a** $n=2$ dont la préparation posait le moins de problème.

Nous avons examiné dans un premier temps sa réactivité vis à vis de nucléophiles oxygénés qui s'additionnent généralement en 1-4 sur les fonctions α,β éthyléniques. Nous verrons que les résultats obtenus ne sont pas concluants. Ainsi, afin de mieux comprendre la réactivité des composés **17a** nous avons poursuivi par l'étude de l'addition du thiophénol qui est un nucléophile très utilisé dans la littérature pour réaliser des fonctionnalisations en 1-4 sur les systèmes insaturés. De plus cette réaction pouvait conduire à des dérivés thiophénylés présentant des possibilités de transformations ultérieures.

Enfin, avec le double objectif de fonctionnaliser mais aussi d'examiner la réactivité du composé **17a**, nous avons ensuite étudié l'addition de différents organométalliques. Nous verrons que selon la nature du réactif envisagé, il est possible d'orienter la réaction vers la formation directe de composés substitués sur le motif cyclopentanique ou vers l'attaque sur la fonction carbonyle, ce dernier type de réaction étant, comme nous l'avons précisé précédemment, particulièrement intéressant dans le cadre de la préparation de structures hydroxylées (voir schéma 71).

Tableau 32 : Conditions opératoires d'addition de nucléophiles oxygénés sur le composé 17a n=2.

essai	conditons
1	CH ₃ OH , CH ₃ ONa catal.
2	CH ₃ OH , KOH 1 éq.
3	CH ₃ ONa 1 éq., THF
4	CH ₃ OH, H ₂ SO ₄
5	NaOH , H ₂ O-THF
6	H ₂ SO ₄ , H ₂ O-THF

IV-2 Formation d'une liaison carbone-hétéroatome.

IV-2-1 Addition de nucléophiles oxygénés.

Les nucléophiles oxygénés peuvent s'additionner en 1-4 sur les doubles liaisons conjuguées⁴⁶ en présence d'un catalyseur basique ou acide.

Nous nous sommes inspiré de modes opératoires décrits dans la littérature⁴⁶ pour tenter de fonctionnaliser le composé **17a** $n=2$. Les méthodes retenues, données dans le tableau 32, utilisent le méthanol ou l'eau comme nucléophile.

Dans tous les cas, le milieu réactionnel a été laissé plusieurs jours à température ambiante. Aucune évolution n'ayant été observée, il a ensuite été porté à reflux 24 h. Que ce soit par catalyse acide (essais 4 et 6) ou basique (essais 1, 2, 3 et 5), aucune de ces conditions ne nous a permis d'obtenir les résultats escomptés et la diénone a été récupérée intégralement. Ainsi, ce composé s'est révélé particulièrement inerte dans les conditions expérimentales utilisées.

N'ayant aucune explication logique pour tenter de comprendre un tel phénomène, nous avons choisi d'étudier la réactivité de cette diénone vis à vis d'un autre nucléophile, le thiophénol, dont l'utilisation pour la fonctionnalisation de systèmes insaturés a été largement étudiée.

schéma 72

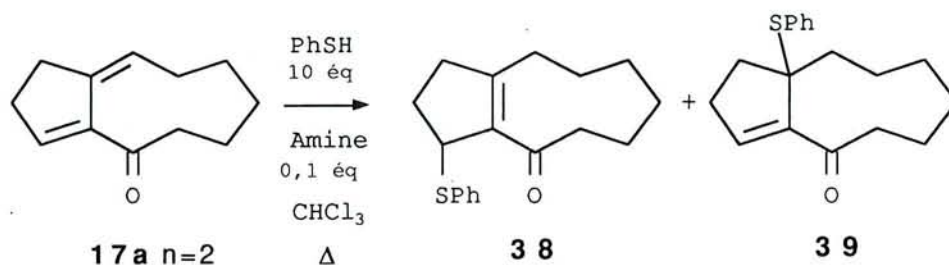


Tableau 33 : Addition de thiophénol en présence d'amine.

essai	amine	t(h)	17a% a)	38% a)	39% a)	Rdt%
1	PhCH ₂ NH ₂	15	60	8	0	8
2	iPrNH ₂	15	75	15	5	20
3	nBu ₃ N	15	35	30	25	55
4	Et ₃ N	15	35	22	27	49
5	Et ₃ N	170	19	24	29	53

a) rendement en produit isolé.

IV-2-2 Addition de thiophénol.

Parmi les modes opératoires classiques décrits dans la littérature, nous avons choisi ceux qui mettent en oeuvre une quantité catalytique d'amine⁴⁷ ou de thiophénate alcalin⁴⁸, en présence d'un excès de thiophénol.

a) Réactions d'addition catalysées par une amine.

La diénone a été placée en présence de 10 équivalents de thiophénol et de 0,1 équivalent d'amine dans du chloroforme à reflux⁴⁷. Nous avons fait varier au cours de cette étude la nature de l'amine et le temps réactionnel.

Les résultats obtenus sont donnés dans le schéma 72 et le tableau 33.

Il apparaît que la nature de l'amine joue un rôle important dans le déroulement de la réaction. Ainsi, en employant la benzylamine comme catalyseur (essai 1), nous observons un faible taux de conversion et la formation de l'énone **38** avec seulement 8% de rendement. Par contre, l'essai 2 montre que dans les mêmes conditions l'utilisation d'isopropylamine permet d'obtenir un rendement global légèrement supérieur (20%). Cependant, dans ce cas, nous isolons l'énone **38** accompagnée du composé **39** dont un mécanisme de formation sera proposé ultérieurement. Les essais 3 à 5 montrent que l'utilisation d'amines tertiaires conduit également à la formation des deux composés **38** et **39** mais avec des rendements nettement supérieurs et voisins de 50%.

Néanmoins, les essais 4 et 5 montrent qu'une augmentation du temps réactionnel ne permet ni d'augmenter sensiblement le rendement

schéma 73

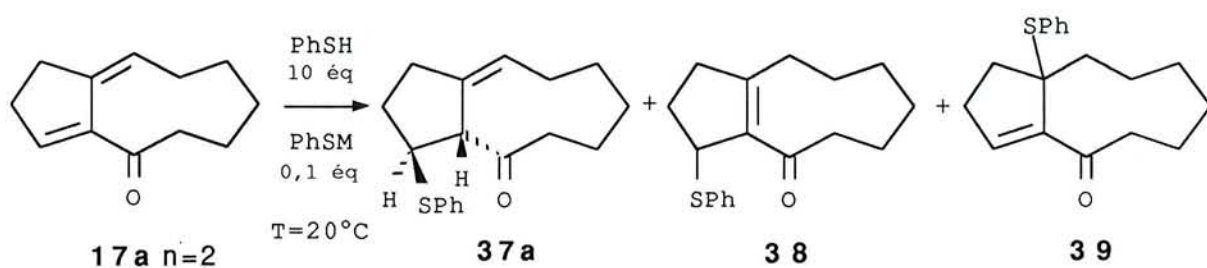


Tableau 34 : Addition de thioph\u00e9nate sur le compos\u00e9 17a n=2.

essai	solvant	M	t(h)	37a% a)	38% a)	39% a)	Rdt%
1	THF	Li	1,5	75	18	0	94
2	THF	Li	18	65	15	17	97
3	THF-HMPT	Li	18	25	35	30	90
4	THF	K	18	40	20	19	84

a) Rendement isol\u00e9.

d'addition, ni d'orienter la réaction vers la formation d'un produit majoritaire.

b) Réactions catalysées par un thiophénate alcalin.

Les modes opératoires décrits pour ce type de réaction utilisent 10 équivalents de thiophénol et 0,1 équivalent de thiophénate alcalin préparé in situ⁴⁸. Afin d'étudier l'influence des conditions expérimentales sur le déroulement de la réaction, nous avons fait varier la polarité du solvant et la nature du cation alcalin utilisé.

Les résultats obtenus sont donnés dans le schéma 73 et le tableau 34.

Nous constatons que dans ce cas la transformation de **17a** est pratiquement totale. Cependant, dans ces conditions, le produit majoritaire est généralement la cétone déconjuguée **37a**. Ainsi, l'essai 1 montre que pour $M = \text{Li}$ dans le THF, la réaction conduit au composé **37a** avec 75% de rendement accompagné de 18% d'énone **38**. Pour un temps réactionnel plus long, la proportion de **37** diminue alors que celle des deux énones **38** et **39** augmente (essai 2).

Toujours pour $M = \text{Li}$ et en utilisant un mélange THF-HMPT comme solvant (essai 3), nous observons une nette diminution du rendement en **37a** au profit des deux composés **38** et **39**. L'essai 4 montre que pour $M = \text{K}$ la réaction conduit à la formation des trois produits **37a**, **38** et **39** avec un rendement global légèrement inférieur à celui observé pour les autres essais. Comparé à l'essai 2 ($M = \text{Li}$), nous constatons une diminution sensible du rendement en **37a** au profit, là encore, des deux composés **38** et **39**.

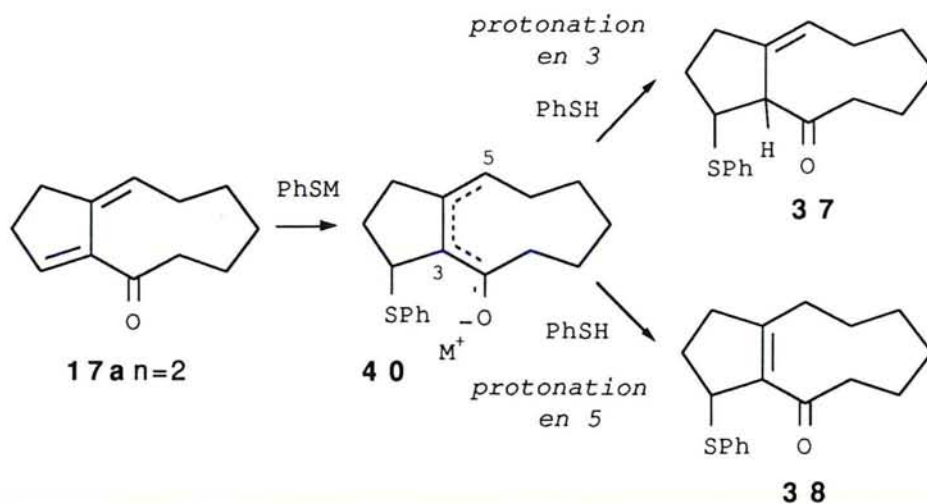
Il semblerait donc, d'après ces deux derniers essais (3 et 4), qu'une augmentation du caractère ionique de la liaison oxygène-métal de l'énolate intermédiaire favorise la formation des composés **38** et **39**.

c) *Interprétation des résultats.*

Le schéma réactionnel proposé dans la littérature pour l'addition de thiophénol par catalyse basique sur une cétone α,β éthylénique considère la formation d'un énolate qui est protoné dans le milieu par le thiophénol présent en excès, la protonation due à l'hydrolyse de fin de réaction étant généralement considérée comme négligeable⁴⁸.

Si l'on rapporte ce mécanisme au cas de la diénone **17a**, la réaction peut se schématiser par la formation du diénolate **40** qui pourrait alors conduire, après protonation, aux deux cétones éthyléniques **37** et **38**. (schéma 74)

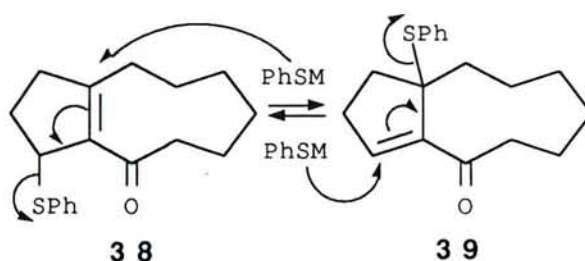
schéma 74



Pour $M=Li$, nous avons constaté au cours de l'étude exposée précédemment (voir § IV-2-2-b) qu'une augmentation du temps réactionnel entraîne une diminution de la proportion de **37a** au profit des deux composés **38** et **39**. Ce résultat tend à montrer que la cétone déconjuguée **37a** peut s'isomériser dans le milieu. Le mécanisme que nous proposons pour cette transformation considère une énoélisation de **37a** par PhSM pour former le diénolate **40** qui par protonation conduit à l'énone **38**.

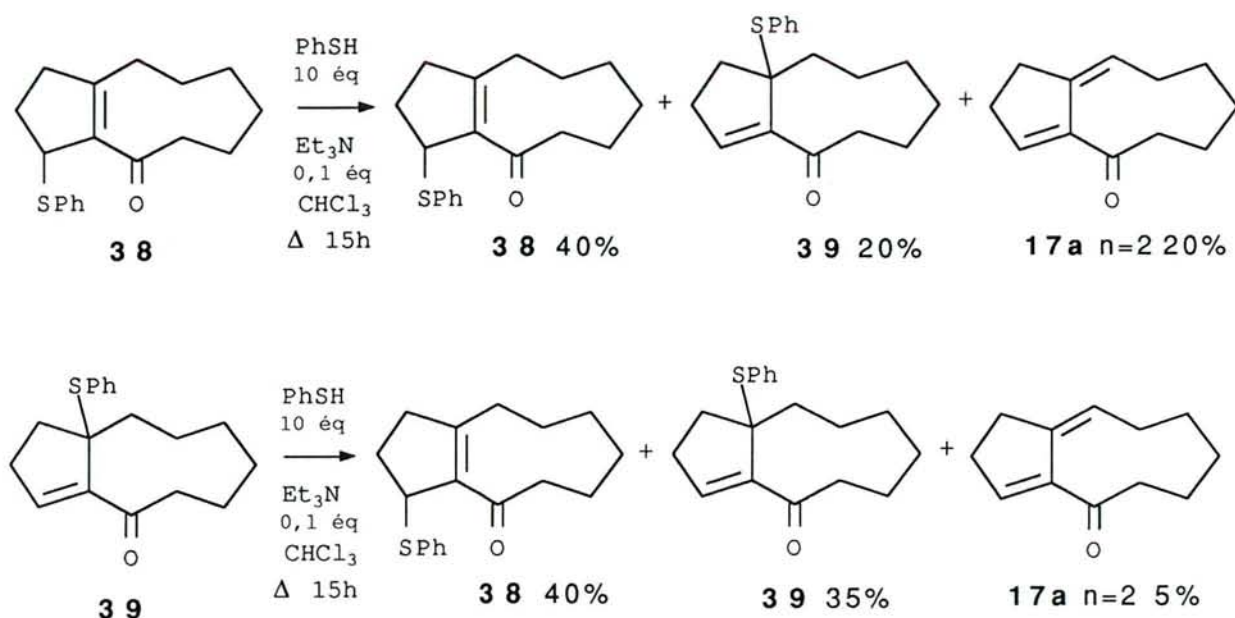
Pour expliquer la formation du composé **39** également isolé au cours de cette étude, nous pouvons proposer le mécanisme réactionnel donné dans le schéma 75.

schéma 75



Ce composé proviendrait d'une attaque nucléophile de thiophénate sur le système insaturé de **38**. Cette hypothèse a pu être en partie confirmée de façon expérimentale. En effet, lorsque l'énone **38** est replacée dans les conditions opératoires utilisées précédemment (voir § IV-2-2-a) à savoir en présence de 10 équivalents de thiophénol et de 0,1 équivalent de triéthylamine, elle conduit à la formation du produit de départ **17a** et de l'énone **39**. Inversement, le composé **39** placé dans les mêmes conditions se transforme en **38**. (schéma 76)

schéma 76

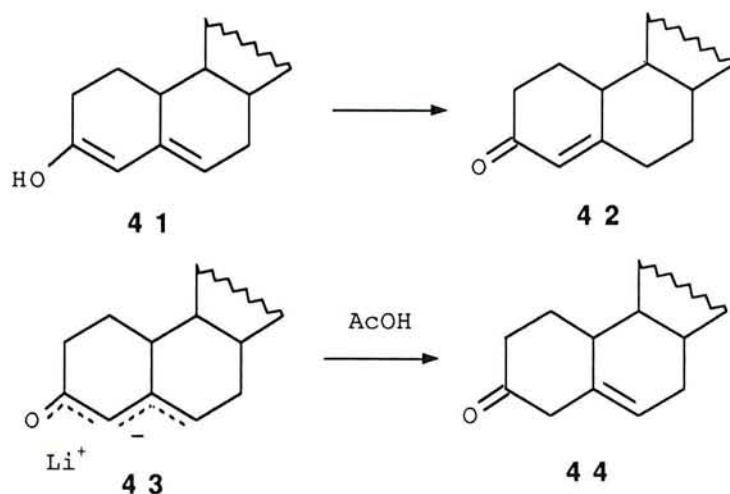


Concernant les proportions des produits obtenus, la protonation du diénolate est l'étape clé de cette réaction. Il est à noter, en effet, que la charge négative de **40** est délocalisée sur trois atomes (l'oxygène, le carbone 3 et le carbone 5) qui seront protonés dans des proportions différentes en fonction des conditions expérimentales. Ainsi, il est possible d'orienter la réaction de protonation du diénolate vers l'oxygène ou vers les sites carbonés. En effet, pour $M = \text{Li}$ et dans le THF comme solvant, la liaison oxygène-métal de **40** a un caractère covalent plus marqué qu'en présence de HMPT ou que pour $M = \text{K}$ ou $M = \text{R}_3\text{NH}^+$. Dans ce cas, la localisation du cation sur l'oxygène favorise alors la C-protonation (en C³ ou C⁵). Or, des études expérimentales ont montré que généralement la densité électronique d'un ion diénolate de lithium est plus importante en α qu'en γ ⁴⁹. Dans des conditions cinétiques, sa C-protonation intervient alors majoritairement en α , sur le carbone C₃, conduisant dans notre cas au composé déconjugué **37**.

Par contre, la O-protonation de **40** est favorisée lorsque le caractère ionique de la liaison oxygène-cation est plus marqué ($M = K$, présence de HMPT, $M = R_3NH^+$); cette protonation formerait alors majoritairement un diénoI. Or, il est connu que ce type de composé évolue généralement par une réaction de tautomérie vers la formation de la cétone conjuguée⁴⁹.

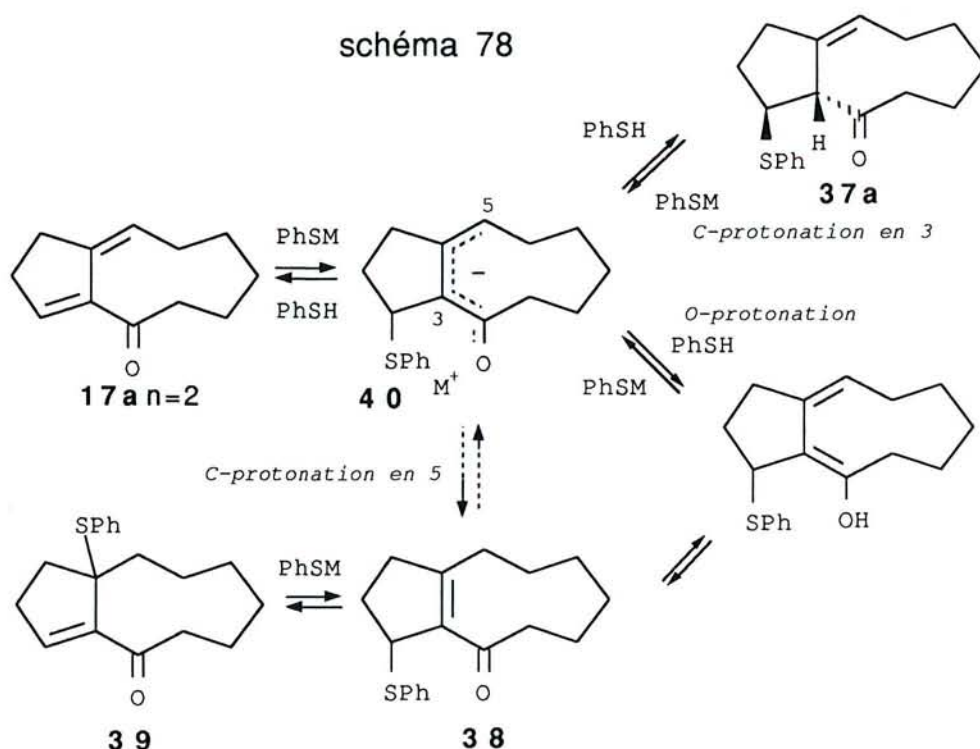
Ce que nous venons d'exposer est en accord avec les travaux de Malhotra et Ringold^{49b}. En effet, ces auteurs ont montré que le diénoI **41** (schéma 77) évolue vers la formation de l'énone **42** alors que le diénoIate correspondant **43** traité par de l'acide acétique, conduit par une protonation en C3 au composé déconjugué **44** avec 95% de rendement. (schéma 77)

schéma 77



En résumé, cette étude nous conduit à proposer le mécanisme général rapporté dans le schéma 78.

schéma 78



IV-2-3 Conclusion.

Dans les conditions réactionnelles utilisées, le composé **17a** $n=2$ s'est révélé inerte vis à vis des nucléophiles oxygénés. Par contre le thiophénol réagit aisément en présence d'une catalyse basique pour conduire à la formation de cétones thiophénylées possédant le groupement SPh soit sur le cycle en C-5 soit à la jonction des cycles.

Nous avons montré que selon les conditions opératoires utilisées, il est possible d'orienter la réaction vers la formation du composé déconjugué **37a** ou des étones **38** et **39**. Ainsi, en augmentant le caractère covalent de la liaison oxygène-métal du diénolate intermédiaire, on favorise sa protonation sur le site C₃ conduisant à la formation du composé déconjugué **37a**. Par contre, lorsque cette liaison présente un caractère ionique plus marqué, les deux composés **38** et **39** sont isolés dans des proportions plus importantes.

IV-3 Formation d'une liaison carbone-carbone.

Dans une deuxième partie de cette étude, nous avons examiné la réactivité de différents organométalliques envers le composé **17a** dans l'objectif d'étudier sa fonctionnalisation en 1-4 et en 1-2 par divers groupements alkyles.

IV-3-1 Addition d'organocuprates

Parmi la grande variété d'organocuprates proposés dans la littérature pour réaliser des additions en 1-4 sur les cétones α,β -éthyléniques, les cuprates d'ordre supérieur et de formule générale $R_2Cu(CN)Li_2$ se sont montrés particulièrement efficaces et simples d'utilisation⁵⁰. Ce sont donc ces réactifs que nous avons retenus pour additionner différents groupements alkyles R sur le composé **17a** $n=2$. Ces réactions ont été effectuées en l'absence ou en présence de triméthylchlorosilane (TMCS). En effet, il a été montré dans notre laboratoire que l'ajout de ce réactif à un Réducteur Complexe accroît ses propriétés réductrices et sa sélectivité vis à vis notamment des cétones α,β -éthyléniques⁵¹. Ultérieurement, cet acide de Lewis s'est révélé présenter un effet activant pour les réactions d'addition d'organocuprates sur les systèmes conjugués⁵². Ainsi, nous pouvons nous attendre à une influence de ce réactif sur le déroulement de la réaction d'addition.

schéma 79

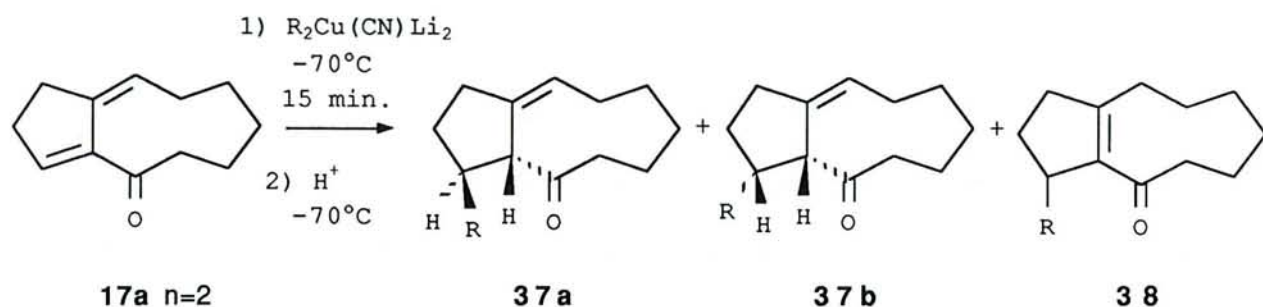


Tableau 35 : Addition d'organocuprates sur le composé 17a n=2.

essai	R	solvant	acide	37a)%	37a ^{b)}		Rdt ^{a)} %
					37b	38a)%	
1	Bu	Et ₂ O-Hexane 1/2	AcOH	19	4/1	15	34
2	Bu	Et ₂ O-Hexane 1/1	AcOH	38	4/1	32	70
3	Bu	Et ₂ O - THF 1/3	AcOH	0	-	0	0
4	Me	Et ₂ O-Hexane 1/1	AcOH	34	4/1	28	52
5	Ph	Et ₂ O-Hexane 1/1	AcOH	45	3/2	35	80
6	tBu	Et ₂ O-Hexane 1/1	AcOH	16	3/2	45	61
7	Bu	Et ₂ O-Hexane 1/1	HCOOH	15	4/1	60	75
8	Bu	Et ₂ O-Hexane 1/1	CH ₃ SO ₃ H	90	4/1	0	90
9	Bu	Et ₂ O-Hexane 1/1	CF ₃ SO ₃ H	51	4/1	5	56

a) rendement en produit isolé

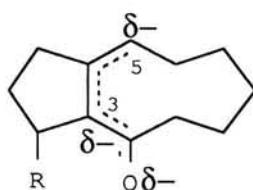
b) rapport établi par dosage RMN ¹H

*a) additions d'organocuprates
en l'absence de triméthylchlorosilane*

Nous avons recherché les conditions opératoires optimales en utilisant différents mélanges de solvants.

De plus, contrairement à l'étude de l'addition du thiophénol réalisée précédemment (voir § IV-2-2), la protonation du diénolate **40** intermédiaire (figure 11) n'a pas lieu dans ce cas in situ mais en fin de réaction par l'addition d'un acide dans le milieu.

Figure 11



40

Dans le but de définir les meilleures conditions opératoires de synthèse des produits d'addition, il nous a donc semblé intéressant d'étudier l'influence de la nature de l'acide. Nous avons utilisé, dans un premier temps, l'acide acétique; nous avons ensuite fait varier la nature de l'agent protonant.

Les résultats obtenus sont donnés dans le schéma 79 et le tableau 35.

Nous constatons que les cyanocuprates s'additionnent sur le système insaturé de la diénone **17a** pour conduire au mélange des deux composés **37** et **38**, issus respectivement d'une protonation du diénolate **40** sur les

sites 3 et 5 (voir Figure 11). Les composés **37** sont isolés sous forme des deux isomères **37a** et **37b** qui n'ont pas pu être séparés par chromatographie. Cependant, les proportions relatives des deux isomères ont pu être déterminées par des dosages en RMN ^1H . (voir partie expérimentale)

Les essais 1 à 3 montrent que la nature du solvant a une grande influence sur le rendement de la réaction. Ainsi, l'utilisation de $\text{Bu}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ dans un mélange Et_2O -Hexane 1/2 (essai 1) conduit à un rendement faible en produits d'addition. En diminuant la polarité du solvant (mélange Et_2O -Hexane 1/1, essai 2), nous avons pu augmenter considérablement le rendement en produits **37** et **38**. Par contre, l'utilisation d'un solvant plus polaire (THF, essai 3) ne conduit à aucune réaction.

Compte tenu de ces résultats, les conditions opératoires de l'essai 2 ont été appliquées aux autres organocuprates de notre étude. Les essais 4, 5 et 6 montrent que les produits d'addition sont isolés avec des rendements satisfaisants quel que soit le groupement R utilisé (52 à 80%). De plus, en comparant les résultats obtenus dans les essais 2, 4, et 5, nous constatons que la proportion relative des isomères **37** et **38** est sensiblement la même pour $\text{R} = \text{Bu}$, Me et Ph ($\text{37/38} = 55/45$). Par contre, en utilisant un groupement R nettement plus encombrant ($\text{R} = \text{tBu}$, essai 6), le composé **38** est, dans ce cas, le produit majoritaire de la réaction ($\text{37/38} = 25/75$).

Concernant les deux isomères **37a** et **37b**, il apparaît que dans tous les cas le composé de stéréochimie trans **37a** est le produit majoritaire de la réaction. Néanmoins, la proportion relative des deux isomères semble

être liée, là encore, à la nature du groupement R additionné. Ainsi, pour un groupement alkyle peu encombrant ($R = \text{Bu}$ et $R = \text{Me}$), le rapport **37a/37b** est de 4/1. Par contre, pour un groupement R plus volumineux ($R = \text{Ph}$ et $R = \text{tBu}$), ce même rapport est de 3/2.

Dans le but d'étudier l'influence de l'agent protonant sur la nature des produits isolés, les essais 2, 7, 8 et 9 du tableau 35 ont été réalisés dans les mêmes conditions réactionnelles mais en utilisant différents acides. On remarque avec l'acide acétique (essai 2) la formation des deux produits **37** et **38** dans des proportions comparables alors que l'utilisation d'acide formique (essai 7) conduit presque exclusivement au composé conjugué **38**. Avec l'acide méthane sulfonique (essai 8), seul le composé **37** est isolé avec un très bon rendement alors qu'en utilisant l'acide trifluorométhane sulfonique (essai 9), les deux produits **37** et **38** ont été obtenus; le rendement relativement faible pour ce dernier essai est dû à une dégradation partielle du substrat par l'acide utilisé. Cependant, en ce qui concerne **37a** et **37b**, nous constatons que la proportion des deux isomères est constante quel que soit l'acide utilisé.

Il apparaît donc que la nature de l'acide protonant influe de façon importante sur la structure des produits isolés. De plus, il semblerait, d'après les résultats obtenus, que ce ne soit pas son encombrement stérique qui oriente la protonation du diénolate mais plutôt son acidité. En effet, si l'on compare successivement la réactivité des deux acides carboxyliques et sulfoniques, on constate qu'une augmentation de l'acidité semble favoriser la formation du composé conjugué **38**. Nous n'avons cependant pas d'argument à proposer pour tenter d'expliquer cette observation.

schéma 80

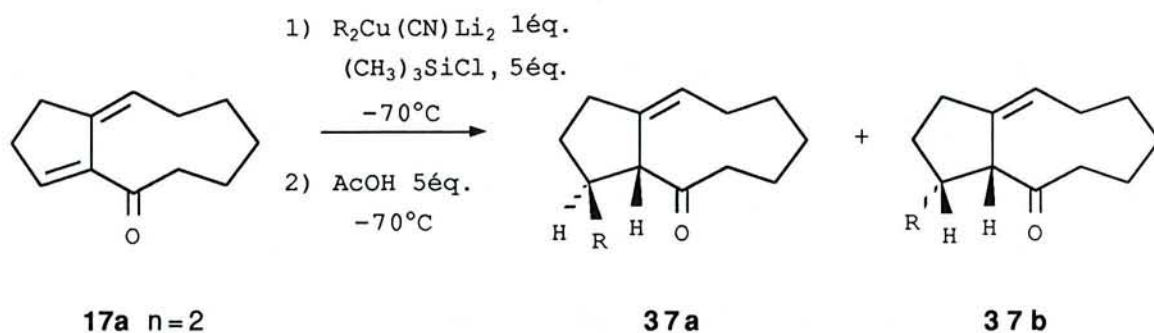


Tableau 36 : Addition d'organocuprates sur le composé 17a $n=2$ en présence de triméthylchlorosilane.

essai	R	37% a)	<u>37a</u> ^{b)} 37 b
1	Bu	80	4 / 1
2	Me	64	4 / 1
3	Ph	74	3 / 2
4	tBu	75	3 / 2

a) rendement en produit isolé

b) rapport établi par dosage RMN 1H

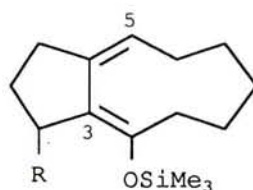
b) Réactions en présence de triméthylchlorosilane.

En présence de triméthylchlorosilane, il a été montré que la réaction d'un organocuprate sur un système conjugué donne de meilleurs rendements dans des temps plus courts, l'énolate formé après addition du groupement alkyle étant piégé sous forme d'un éther d'énol silylé⁵².

Nous pouvons donc nous attendre, dans le cadre de l'étude de la fonctionnalisation du composé **17a**, à une influence de ce réactif :

- d'une part sur le rendement global de la réaction
- d'autre part, sur la nature des produits isolés après protonation de l'éther d'énol silylé intermédiaire **45** représenté sur la figure 12.

Figure 12



45

Nous avons donc examiné l'influence du triméthylchlorosilane sur la réactivité des quatre cyanocuprates étudiés précédemment, avec comme solvant un mélange éther-hexane 1/1 et comme agent de protonation l'acide acétique.

Les résultats sont rassemblés dans le schéma 80 et le tableau 36.

Nous constatons que les rendements en produit d'addition sont très bons et sont tous supérieurs à ceux obtenus respectivement dans les

mêmes conditions en l'absence de triméthylchlorosilane. De plus, dans ces conditions seuls les composés **37** ont été isolés sous forme de ses deux isomères **37a** et **37b**. L'absence des composés **38** est donc à souligner.

c) Interprétation des résultats.

D'après les résultats obtenus, la protonation du diénolate **40** semble orientée, au moins en partie, par l'encombrement stérique des groupements R additionnés. En effet, en l'absence de triméthylchlorosilane, nous avons constaté que l'utilisation d'un groupement alkyle encombrant (R = tBu) conduit à une proportion d'énone **38** plus importante que pour les autres essais. Or, la formation de ce composé peut s'expliquer :

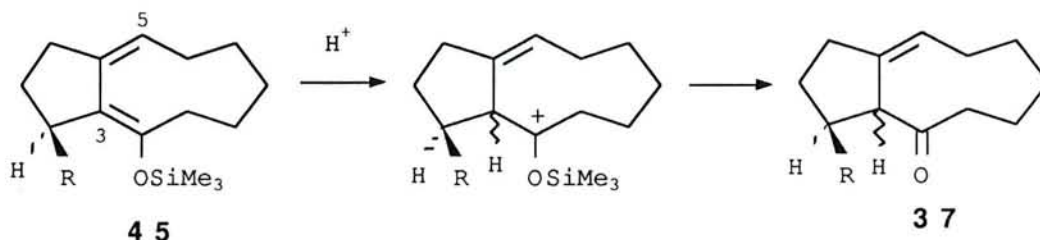
- soit par une C-protonation sur le site 5 du diénolate **40** (figure 11)
- soit par une O-protonation qui pourrait conduire, comme nous l'avons envisagé dans le paragraphe IV-2-2, à la formation de l'énone **38** par une réaction de prototropie du diénol ainsi formé.

Ainsi, il apparaît qu'une augmentation de l'encombrement stérique du groupement alkyle défavorise la protonation du diénolate **40** en C₃.

En ce qui concerne les deux isomères **37a** et **37b**, nous avons constaté une diminution de la proportion de l'isomère **37a** pour les groupements alkyles R = tBu et R = Ph. Nous pouvons alors penser que dans ce cas, l'approche de l'acide protonant en cis par rapport au groupement R et conduisant à la formation de **37a** deviendrait plus difficile en raison de l'encombrement stérique de R qui dans ces deux cas est plus important que pour les autres essais.

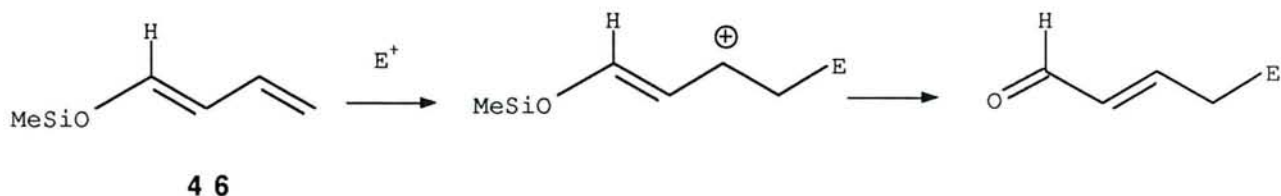
En présence de triméthylchlorosilane, la réaction d'addition des organocuprates sur le composé **17a** conduit sélectivement aux composés déconjugués **37**; dans ce cas, la protonation des éthers de diénols silylés intermédiaires **45** semble donc intervenir sur le carbone 3. Nous proposons le mécanisme donné dans le schéma 81.

schéma 81



Ce résultat semble a priori contradictoire avec les données de la littérature. En effet il est connu que les éthers de diénols silylés, et plus généralement les éthers de diénols, présentent une réactivité marquée envers les additions électrophiles en 5^{3a,b}. Ainsi, Mukaiyama et ses collaborateurs^{53a} ont montré que l'éther de diénol silylé **46** réagit exclusivement en γ avec les électrophiles. (schéma 82)

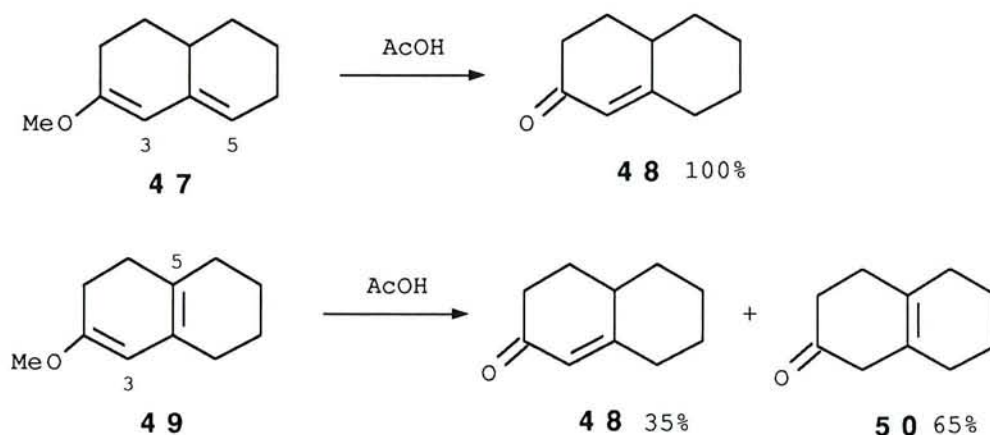
schéma 82



Cependant, selon des études théoriques et expérimentales, il apparaît qu'avec les systèmes diéniques homoannulaires la protonation sur le carbone C₃ des éthers de diénols peut devenir une réaction compétitive voire majoritaire^{53c,d}. Ainsi, Rogers et Sattar^{53c} ont montré qu'en présence d'acide acétique, le composé diénique hétéroannulaire **47** évolue

vers la formation de la cétone conjuguée **48** par une protonation en γ alors que l'éther de diénol homoannulaire correspondant **49** conduit aux deux composés **48** et **50**. (schéma 83)

schéma 83



Nous pouvons alors penser que dans le cas des éthers de diénols silylés **45**, la structure bicyclique homoannulaire favorise la protonation sur le carbone 3 conduisant ainsi aux composés **37**.

d) Conclusion.

L'addition d'organocuprates sur le composé **17a** $n=2$ conduit à la préparation de différentes structures bicycliques cyclopentaniques alkylées. Selon les conditions expérimentales utilisées, il est possible d'orienter la réaction vers la préparation des cétones déconjuguées **37** ou des énonés **38**. Ainsi, l'utilisation d'un groupement alkyle encombrant ou d'acide formique comme agent de protonation du diénolate **40** intermédiaire oriente sa protonation vers la préparation de l'énone **38**; par contre la synthèse exclusive des composés **37** avec de bons rendements a pu être réalisée en effectuant cette réaction en présence de triméthylchlorosilane.

IV-3-2 Addition d'organolithiens et d'organomagnésiens et réarrangement des alcools allyliques.

Nous avons étudié dans un premier temps l'addition d'organolithiens sur le composé **17a** $n=2$; ce type de réactif est connu pour s'additionner sur les cétones α,β -éthyléniques en 1-2 pour conduire aux alcools allyliques tertiaires correspondants⁵⁴.

Par contre, le comportement chimique des organomagnésiens envers les systèmes insaturés est régi par une compétition entre l'addition 1-2 et l'addition 1-4 souvent contrôlée par des facteurs stériques. Nous nous sommes également intéressé à l'étude de ces réactifs dont la préparation est simple et largement généralisable.

Nous avons enfin étudié le réarrangement de certains des alcools allyliques tertiaires obtenus au cours de cette étude dans l'objectif de la synthèse des structures cyclopentaniques hydroxylées qui n'ont pu être préparées par addition directe de nucléophiles oxygénés (voir § IV-2-1).

a) addition d'organolithiens

Les additions ont été réalisées dans l'éther comme solvant. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est hydrolysé par un mélange EtOH-eau.

Les résultats obtenus sont donnés dans le schéma 84 et dans les essais 1 à 4 du tableau 37.

Le meilleur rendement a été obtenu avec le méthyllithium qui conduit en 1/2 h à 0°C à 90% en composé **51**.

schéma 84

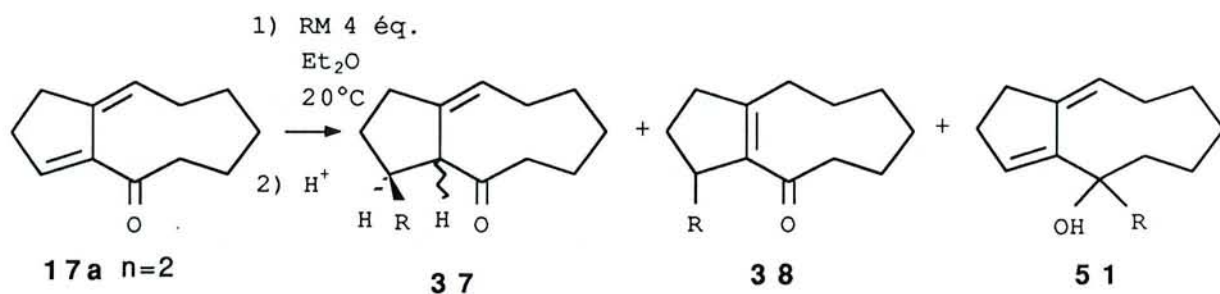




Tableau 37 : Addition d'organolithiens et d'organomagnésiens sur le composé 17a n=2.

essai	R	M	T°C	t(h)	37 ^{a,b})			Rdt%	
					37% a)	37 b	38% a)		
1	Me	Li	0	0,5	0	-	0	90	90
2	Ph	Li	20	3	0	-	0	55	55
3	Bu	Li	20	2	0	-	0	60	60
4		Li	20	2	0	-	0	62	62
5	Me	MgI	0	0,3	15	4/1	0	50	65
6	Et	MgBr	0	0,3	35	4/1	0	35	52
7		MgBr	0	1	0	-	55	0	55
8	(CH ₃) ₂ CH	MgBr	0	1	0	-	51	0	51

a) rendement en produit isolé

b) rapport établi par dosage RMN ¹H

b) addition d'organomagnésiens.

Les résultats obtenus pour l'addition d'organomagnésiens sur le composé **17a** sont regroupés dans les essais 5 à 8 du tableau 37.

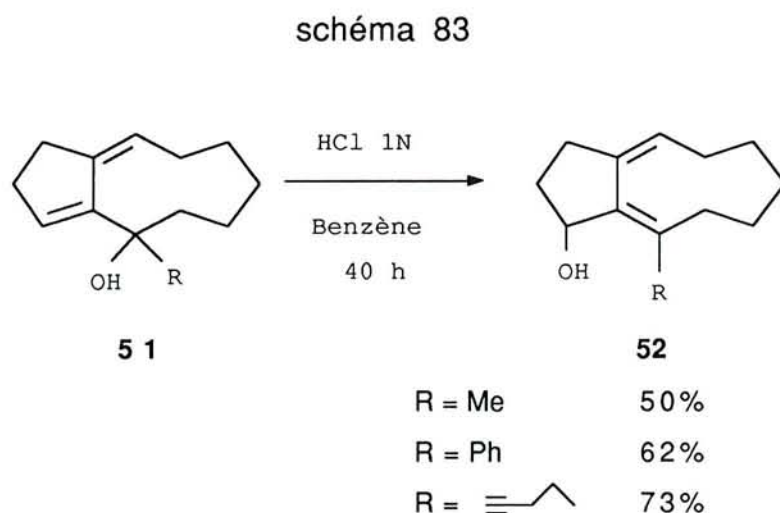
Nous constatons que l'utilisation de groupements alkyles primaires peu encombrants (R=Me et R=Et, essais 5 et 6) conduit à un mélange d'addition 1-2 et 1-4 dans des proportions différentes. Pour R = Me (essai 5), l'addition 1-2 est prédominante alors que pour R = Et (essai 6), le composé provenant d'une addition 1-4 est le produit majoritaire. Par contre, la réaction de deux organomagnésiens secondaires plus encombrants, le bromure de cyclohexylmagnésium (essai 7) et le bromure d'isopropylmagnésium (essai 8), conduisent exclusivement à une addition 1-4.

De plus, il est à noter, pour R = Me et R = Et, que l'addition 1-4 conduit au composé **37**, isolé sous forme d'un mélange des deux isomères **37a** et **37b**. Par contre, à partir des deux organomagnésiens secondaires, nous avons obtenu l'énone conjuguée **38**. Or, nous avons vu dans le paragraphe IV-3-1 que lors d'une addition de type Michael, le site de protonation du diénolate **40** intermédiaire semblait lié à l'encombrement stérique du groupement alkyle R. Ceci tenderait donc à expliquer dans le cas de l'addition d'un groupement alkyle primaire peu encombrant que l'addition 1-4 conduirait aux composés déconjugués **37** issus d'une protonation de **40** sur le carbone 3. Par contre l'encombrement stérique des groupements alkyles secondaires, en défavorisant la protonation du diénolate sur le site carboné 3, orienterait la réaction vers la formation du composé **38**.

c) Réarrangement des alcools allyliques.

Les alcools allyliques **51** R=Me, Ph et \equiv ont été placés en milieu biphasique Benzène-HCl sous vive agitation durant 40 h.

Les résultats sont donnés dans le schéma 83.



Nous constatons au travers de ces résultats que les alcools **51** placés en milieu acide se transposent⁵⁵ en composés **52** avec des rendements variant de 50 à 73%. Pour R = Ph et R \equiv , la transposition conduit à un rendement réactionnel supérieur à celui obtenu pour R=Me.

Nous constatons donc que le réarrangement allylique des composés **51** constitue une méthode de préparation simple et efficace de structures ramifiées et fonctionnalisées sur le motif cyclopentanique par une fonction hydroxyle.

IV-4 Conclusion.

Au cours de ce chapitre nous avons montré que la diénone **17a** possède des possibilités de fonctionnalisation et une réactivité intéressante.

Ainsi, l'addition 1-4 de thiophénol en présence d'une catalyse basique conduit à la formation de cétones thiophénylées possédant le groupement SPh soit sur le cycle en C-5 soit à la jonction des cycles. Selon les conditions opératoires utilisées, il est possible d'orienter la réaction vers la formation du composé déconjugué **37a** ou des énones **38** et **39**.

L'addition d'organométalliques sur le composé **17a** $n=2$ conduit à la préparation de différentes structures bicycliques cyclopentaniques alkylées. Ainsi, les organocuprates et les organomagnésiens encombrés s'additionnent en 1-4 pour conduire à la formation de cétones éthyléniques qui diffèrent par la position de la double liaison. Selon les conditions opératoires, il est possible d'orienter la réaction vers la formation de chacun de ces composés. L'addition d'organolithiens ou d'organomagnésiens peu encombrés conduit à des alcools allyliques tertiaires qui en milieu acide se transposent en composés fonctionnalisés sur le motif cyclopentanique par une fonction hydroxyle

Ainsi, la fonctionnalisation du composé **17a** sur le cycle pentagonal est réalisable par différents groupements. Cette étude n'est qu'exploratoire mais elle montre néanmoins que ces diénones bicycliques cyclopentaniques pourraient constituer des précurseurs d'analogues de prostaglandines diversement fonctionnalisés.

CONCLUSION

Conclusion Générale

Au cours de ce travail, nous avons montré que les alkyldènes cyclobutanols, obtenus facilement grâce aux Bases Complexes, sont des matières premières intéressantes pour la préparation de composés polycycliques cyclopentaniques.

Ainsi, en mettant à profit le motif méthylène cyclobutane de ces composés, il est possible de préparer des dérivés fonctionnels capables de se réarranger par migration d'un côté de cycle. Selon le type de fonctionnalisation envisagé, nous avons montré que la transposition peut alors conduire à la synthèse de composés bicycliques ou tricycliques cyclopentaniques.

Les composés bicycliques ont été obtenus en transformant, dans un premier temps, la double liaison des alkyldènes cyclobutanols en fonction cétone. Une transposition acide conduit alors à une diénone possédant une structure intéressante et un grand potentiel de fonctionnalisation. Le mécanisme proposé pour cette transformation suppose une réaction d'agrandissement de cycle du cation tricyclique cyclopentanique intermédiaire.

Par contre, après bis hydroxylation de la double liaison, les diols obtenus ont pu être transposés dans différentes conditions en composés tricycliques, la présence d'une fonction alcool sur le motif cyclobutanique permettant dans ce cas d'éviter la réaction d'agrandissement de cycle qui conduit aux structures bicycliques.

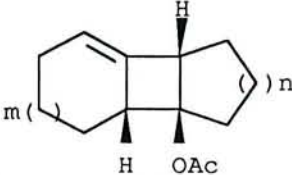
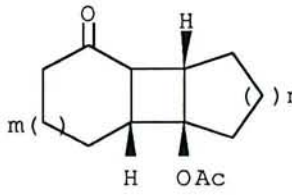
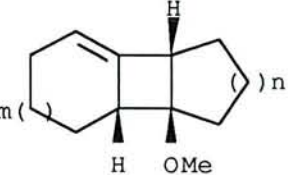
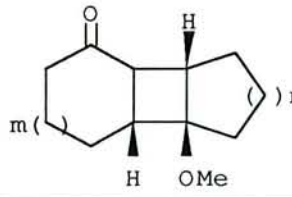
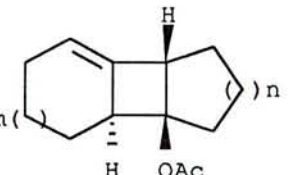
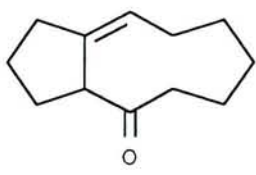
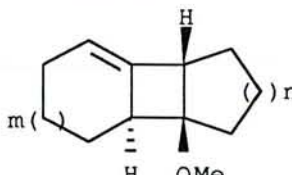
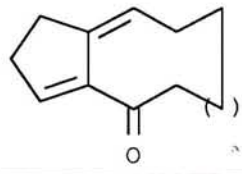
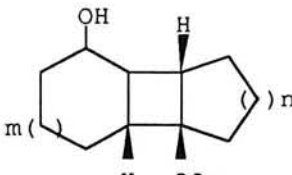
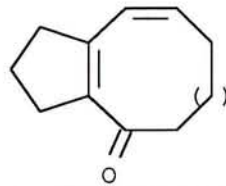
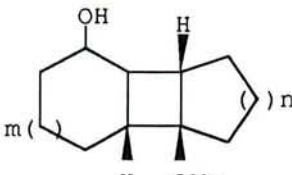
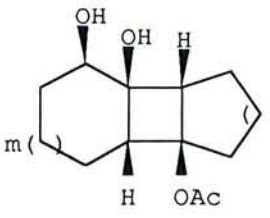
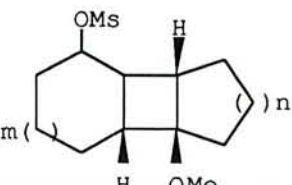
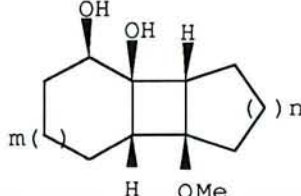
Ainsi, une simple méthylation des diols a conduit à la préparation de céto acétates, de céto éthers ou d'étones possédant des stéréochimies de jonction de cycle variées. Les données expérimentales ont permis de proposer pour ce réarrangement un mécanisme avec rétention de configuration faisant intervenir une chélation interne et conduisant aux cétones tricycliques cyclopentaniques de stéréochimie trans.

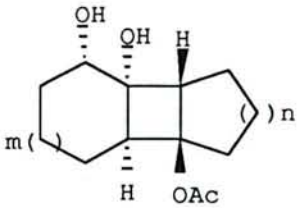
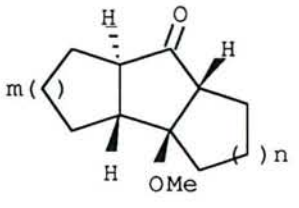
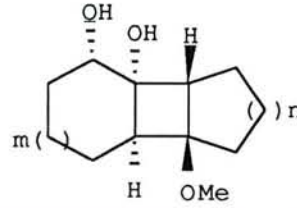
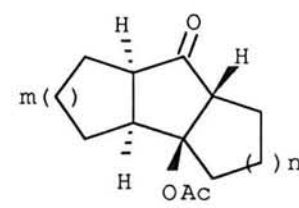
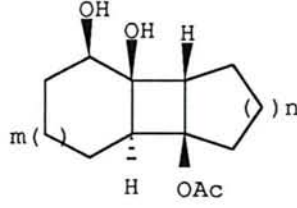
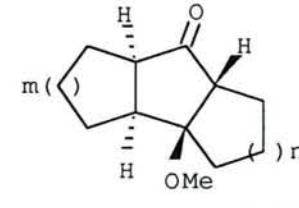
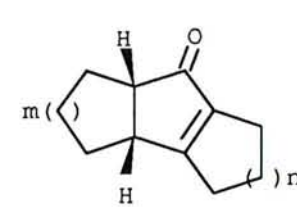
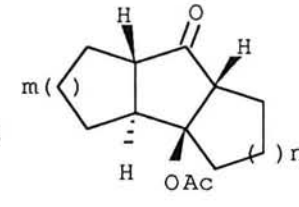
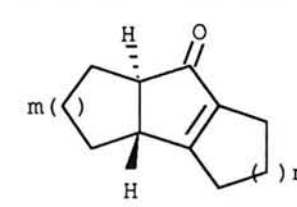
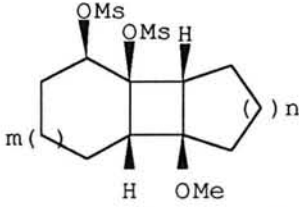
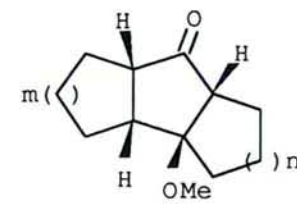
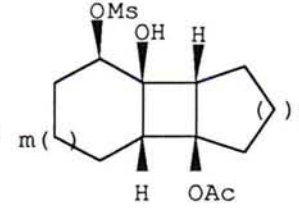
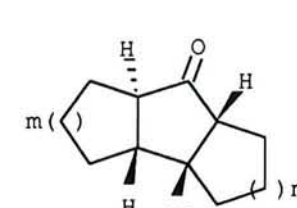
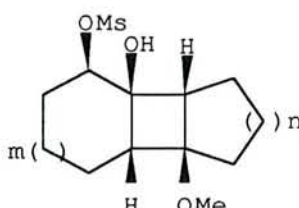
Par ailleurs, nous avons montré que la transposition des diols de départ dans des conditions d'oxydation par le DMSO activé par le chlorure d'oxalyle ou l'anhydride trifluoroacétique permet la préparation de céto acétates et d'étones tricycliques cyclopentaniques hydroxylés.

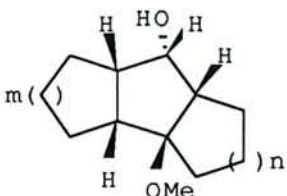
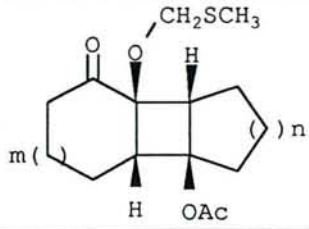
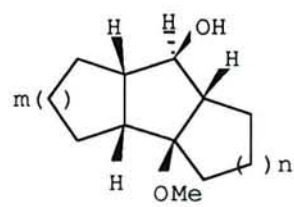
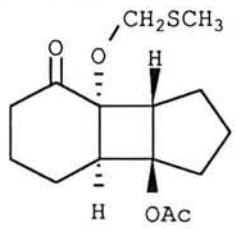
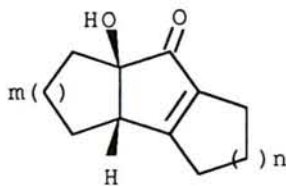
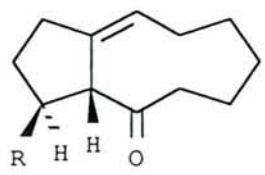
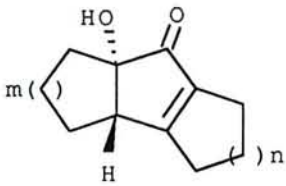
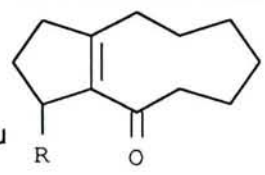
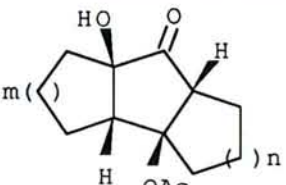
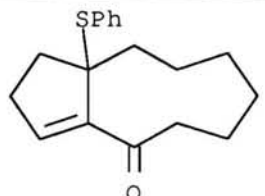
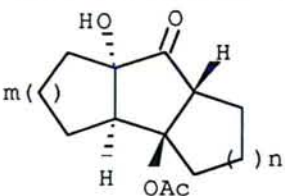
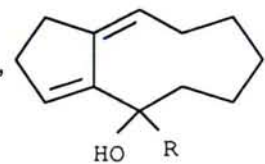
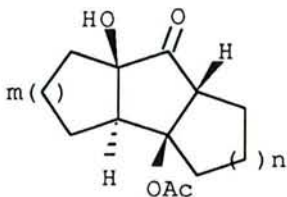
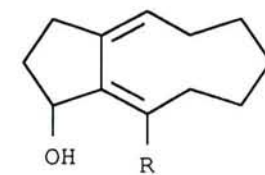
Enfin, une étude exploratoire a permis de montrer que la fonctionnalisation des diénones bicycliques isolées dans la première partie de cette étude était envisageable. En effet, l'addition de différents nucléophiles en 1-2 ou en 1-4 sur le système insaturé de ces composés conduit à une fonctionnalisation de leur motif cyclopentanique et laisse ainsi entrevoir une nouvelle voie d'accès à des précurseurs d'analogues cycliques de prostaglandines.

Pour conclure, il est à souligner que toutes les réactions développées au cours de cette étude sont peu coûteuses, faciles à mettre en oeuvre et qu'elles conduisent en seulement quatre ou cinq étapes à une grande variété de structures difficilement accessibles par ailleurs.

Ce tableau récapitulatif regroupe les composés nouveaux isolés au cours de cette étude. Nous avons ainsi tenté de faire ressortir l'intérêt synthétique de notre travail.

Produits	Nombre d'étapes a)	Produits	Nombre d'étapes a)
11a R=Ac m=1 n=1,2,3 m=1 n=1,2,3	 2	15a R=Ac m() n	 4
11a R=Me m=1 n=1,2,3	 2	15a R=Me m=1 n=1,2,3	 4
11b R=Ac m=1 n=1 m=2 n=1,2,3	 2	16	 5
11b R=Me m=1 n=1	 2	17a	 5
13 R=Ac m=1 n=1,2,3	 3	17b n=1,2	 5
13 R=Me m=1 n=1,2,3	 3	22a R=Ac m=1 n=1,2,3 m=2 n=1,2,3	 3
14 m=1 n=2	 4	22a R=Me m=1 n=1,2	 3

Produits	Nombre d'étapes a)	Produits	Nombre d'étapes a)
22b R=Ac m=1 n=1 m=2 n=1,2,3	 3	24b R=Me m=1 n=1	 4
22b R=Me m=1 n=1	 3	24c R=Ac m=1 n=1 m=2 n=1	 4
22c R=Ac m=2 n=1	 3	24c R=Me m=1 n=1	 4
23a m=1 n=1,2,3 m=2 n=1,2,3	 4 ou 5	24d R=Ac m=2 n=1,2,3	 4
23b m=1 n=3 m=2 n=1,2,3	 4	25 m=1 n=1	 4
24a R=Me m=1 n=1	 4	26 R=Ac m=1 n=1,2,3	 4
24b R=Ac m=1 n=2,3 m=2 n=1,2,3	 4	26 R=Me m=1 n=1	 4

Produits	Nombre d'étapes a)	Produits	Nombre d'étapes a)
27a $m=1$ $n=1$ 	5	35a $m=1$ $n=1,2,3$ 	4
27b $m=1$ $n=1$ 	5	35b 	4
33a $m=1$ $n=1,2,3$ $m=2$ $n=1,2,3$ 	4	37a $R=\text{SPh, Me, Bu, Ph, tBu}$ 	6
33b $m=2$ $n=2,3$ 	4	38 $R=\text{SPh, Me, Bu, Ph, tBu, iPr, Et, cyclohexyle}$ 	6
34a $m=2$ $n=1$ 	4	39 	6
34b $m=1$ $n=1$ $m=2$ $n=1$ 	4	51 $R=\text{Me, Ph, Et, } \equiv$ 	6
34c $m=2$ $n=1$ 	4	52 $R=\text{Me, Ph, } \equiv$ 	7

a) Le nombre d'étapes est donné par rapport au chlorocycloalcène.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

L'amidure de sodium utilisé est de l'amidure FLUKA en poudre, lavé au THF ou au DME avant utilisation. Le THF et le DME sont fraîchement distillés et conservés sur fil de sodium. Avant chaque utilisation, l'absence de peroxyde a été vérifiée. Sauf indication contraire, les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote.

Les produits préparés au cours de ce travail sont isolés :

- par chromatographie liquide-solide (silice Kiesegel 63-200 mm) avec, comme éluant, des mélanges AcOEt/EP dans des proportions variables;
- par chromatographie éclair (silice Kiesegel 40-63 mm) avec des mélanges AcOEt/EP dans des proportions variables;
- par CLHP préparative, effectuées sur des appareils WATERS 500 équipés de colonnes Waters ou d'une colonne PROCHROM LC50 VE500 à compression axiale.

Les spectres IR sont enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 841 et ceux d'UV sur un appareil SECOMAM S 1000. Les spectres RMN du proton ont été effectués sur des appareils JEOL 60 à 60 MHz, BRUKER AM 400 à 400 MHz, BRUKER à 250 MHz. Les déplacements chimiques (δ) en RMN sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les spectres de Masse ont été effectués sur un appareil Hewlett Packard 59710a ou par le laboratoire de spectroscopie de masse de la faculté de pharmacie de Nancy.

CHAPITRE I Synthèse des précurseurs cyclobutaniques.

I-1 Préparation des alkyldènes cyclobutanols.

Préparation des chlorocycloalcènes.

Le chlorocyclohexène et le chlorocycloheptène ont été préparés selon la méthode de Mousseron et Jacquier⁵⁶ par action de pentachlorure de phosphore dans l'éther sur les cycloalcanones correspondantes. Nous les utilisons fraîchement distillés sur quinoléïne.

Chlorocyclohexène Eb : 138-140°C

Chlorocycloheptène Eb₁₄ : 55-58°C

Mode opératoire général des condensations

réalisées sur 400 mmoles de chlorocycloalcène (TABLEAU 2) :

Dans un tétracol d'un litre sous azote, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre, d'une ampoule de Mariotte, d'un réfrigérant protégé par un tube à CaCl₂, on place 100 g d'amidure en poudre dans 650 ml de solvant. On ajoute goutte à goutte 800 mmoles de cétone (environ 2 h) en veillant à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 40°C (réaction exothermique). A la fin de l'addition, le milieu est agité à 35-40°C durant 2 heures.

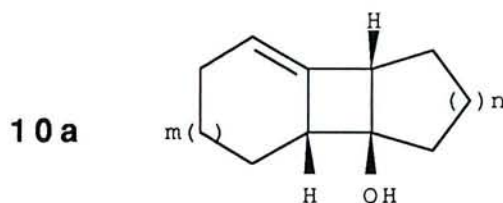
Sur la Base Complexe ainsi formée, on additionne goutte à goutte 400 mmoles de chlorocycloalcène (environ 1 h 30) à 30-35°C; on laisse à cette température durant les temps indiqués dans le tableau 2. Après retour à température ambiante, on jette sur glace, extrait à l'éther; la phase

éthérée est lavée à HCl 1 N à neutralité, séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite.

Le résidu est distillé grossièrement sous 5 à 10 mmHg de façon à récupérer une partie de la cycloalcanone qui n'a pas réagi. Les produits formés sont purifiés par CLHP préparative.

*Condensation de la cyclopentanone
sur le chlorocyclohexène (m=1, n=1)*

Dans le cas de la condensation de la cyclopentanone sur le chlorocyclohexène, la Base Complexe est préparée à la température de condensation (essais 6 à 10, tableau 2).



10a m=1 n=1

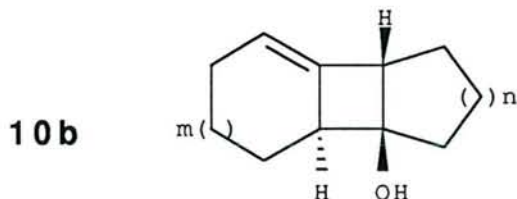
IR (KBr) cm⁻¹ : 3600-3090 (OH); 1695 (C=C)

RMN ¹H 60 MHz (CCl₄) :

- 5,2 à 5,1, m (=CH)
- 4,5 à 4,4, m disparaissant à D₂O (OH)
- 3,2 à 3,0, m (CH)
- 2,9 à 2,6, m (CH)
- 2,1 à 1,1, m (CH₂)

Rapport des intensités : 1/1/1/1/12

RMN ¹³C (CDCl₃) : 137,5 (C=); 116,6 (CH=); 85,0 (C-OAc); 57,9; 52,3 (2 x CH); 34,5; 28,9; 26,6; 25,4; 21,9; 21,7 (6 x CH₂).



10b m=1 n=1

IR (KBr) cm^{-1} : 3500-3060 (OH); 1690 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,4 à 5,1, m (=CH)
 2,9 à 2,2, m (2 x CH)
 2,1 à 1,4, m (6 x CH_2 et OH)

Rapport des intensités : 1/2/13

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 141,1 (C=); 117,4 (CH=); 86,6 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 55,0; 48,6 (2 x CH); 39,9; 30,3; 26,0; 24,9; 21,0; 20,8 (6 x CH_2).

10b m=1 n=2

IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1705 (C=C)

RMN ^1H 400MHz (CCl_4) : 5,43 à 5,35, m (=CH)
 2,98 à 2,87, m (CH)
 2,45 à 2,43, m disparaissant à D_2O (OH)
 2,42 à 2,35, m (CH)
 2,05 à 0,95, m (7 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/1/1/1/14

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 142,2 (C=); 115,3 (CH=); 75,0 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 51,6; 44,9 (2 x CH); 33,2; 29,3; 26,6; 24,6; 22,8; 20,7; 19,7 (7 x CH_2).

Masse - m/z : 178

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ - Calc.% : C 80,89 H 10,11
 Tr.% : C 80,21 H 9,82

I -2 Blocage de la fonction hydroxyle
des alkyldènes cyclobutanols. (tableau 3)

Protection sous forme d'éther méthylique.

Méthode A :

Dans un monocol de 100 ml, on place l'alcool **10** (3 mmoles), en solution dans du CHCl_3 (30 ml); on y ajoute 1,5 équivalent d'oxyde d'argent fraîchement préparé et 3,5 équivalents de CH_3I . Le mélange est soumis à une agitation mécanique.

La réaction est suivie par ccm. La solution est filtrée, lavée à l'éther. Les solvants sont chassés sous pression réduite et le brut est purifié sur colonne de silice.

Méthode B :

Dans un monocol de 500 ml muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant, on place l'alcool **10** (53 mmoles) et NBu_4Br (1 g, 3 mmoles), dans 100 ml de CH_2Cl_2 ; on y ajoute 150 ml de NaOH 50% puis 2 équivalents de Me_2SO_4 (10 ml, 110 mmoles). Le mélange est laissé sous vive agitation à température ambiante. La réaction est suivie par ccm. A la fin de la réaction, une solution d'ammoniaque à 32% est ajoutée; après 10 mn sous agitation, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois à CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée à HCl dilué, séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le brut est purifié sur colonne de silice.

Protection sous forme d'acétate.

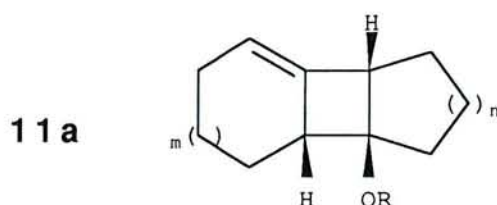
Méthode C :

A une solution d'alcool **10** (30 mmoles) dans 100 ml de CHCl_3 , on ajoute 1,2 équivalent de N,N-diméthylaniline puis 1,1 équivalent de chlorure d'acétyle. La solution est laissée à température ambiante sous agitation; la réaction est suivie par ccm. On jette la réaction sur glace et on l'extrait à CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée à HCl 1 N, séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont chassés sous pression réduite et le brut est purifié sur colonne de silice ou par CLHP préparative (éluant 2% AcOEt/EP).

Méthode D :

Dans un monocol de 250 ml muni d'un agitateur magnétique, on place l'alcool **10** (30 mmoles) en solution dans 100 ml de CH_2Cl_2 . On ajoute l'anhydride acétique (35 mmoles), la triéthylamine (35 mmoles) et la diméthylaminopyridine (5 mmoles).

La réaction est suivie par ccm. La solution est jetée sur glace, extraite à CH_2Cl_2 ; la phase organique est lavée à HCl dilué puis avec une solution saturée de NaHCO_3 ; elle est ensuite séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut est purifié sur colonne de silice ou par CLHP préparative.



11a m=1 n=1 R=Me

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,3 à 5,1, m (=CH)
 3,3 à 2,6, m dont s à 3,1 (2 x CH et OCH_3)
 2,2 à 1,0, m (6 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/5/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 137,5 (C=); 116,2 (CH=); 89,8 (C-OMe); 54,1; 51,6; 48,1
 (2 x CH, OMe); 30,1; 28,5; 26,3; 24,9; 22,5; 21,5 (6 x CH_2)

Masse - m/z : 178

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ - Calc.% : C 80,85 H 10,17
 Tr.% : C 80,42 H 9,97.

11a n=1 m=1 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 1739 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,7 à 5,3, m (=CH)
 3,3 à 2,8, m (CH)
 2,5 à 1, m dont s à 2,0 (OAc, 6 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/2/15

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 169,6 (C=O); 137,5 (C=); 117,0 (CH=); 89,4 (C-OAc); 55,1;
 50,5 (2 x CH); 32,3; 28,1; 26,4; 25,0; 22,1; 21,3 (6 x CH_2); 21,3 (Me)

Masse - m/z : 206

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ - Calc.% : C 75,70 H 8,79
 Tr.% : C 75,25 H 8,49

11a m=1 n=2 R=Me

IR (film) cm^{-1} : 1710 (C=C)

RMN ^1H 400MHz(CDCl_3) : 3,33 à 3,27, m (=CH)
 3,22, s (OMe)
 3,00 à 2,94, m (CH)
 2,73 à 2,64, m (CH)
 2,09 à 1,91, m
 1,81 à 1,67, m
 1,58 à 1,42, m
 1,36 à 1,18, m (7 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/3/1/1/2/3/6

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 135,8 (C=); 113,6 (CH=); 78,0 (C-OMe); 51,1; 49,1; 48,7
 (2 x CH, OMe); 24,8; 24,3; 22,4; 21,8; 21,7; 21,4; 20,4
 (7 x CH_2)

Masse : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ - m/z : 192.

11a m=1 n=2 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 1733 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,4 à 5,1, m (=CH)
 3,1 à 2,8, m (CH)
 2,8 à 2,5, m (CH)
 2,1 à 1, m dont s à 2,0 (OAc, 7 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/1/1/15

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 169,0 (C=O); 135,5 (C=); 113,9 (CH=); 78,0 (C-OAc); 51,8;
 48,4; (2 x CH); 26,2; 24,4; 22,3; 21,1; 21,0 (OMe); 20,6;
 19,7 (7 x CH_2)

Masse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ - m/z : 220

11a m=1 n=3 R=Ac

IR (film) cm⁻¹ : 1740 (C=O)

RMN ¹H 60 MHz (CCl₄) : 5,4 à 5,2, m (=CH)
 3,3 à 2,6, m (2 x CH)
 2,4 à 1, m dont s à 2,0 (OAc, 8 x CH₂)

Rapport des intensités : 1/2/19

RMN ¹³C (CDCl₃) : 168,8 (C=O); 140,0 (C=); 114,4 (CH=); 84,1 (C-OAc); 60,1;
 53,4 (2 x CH); 32,2; 29,2; 25,6; 25,5; 23,6; 21,2 (CH₃);
 19,9; 19,0; 18,6 (8 x CH₂).

Analyse : C₁₅H₂₂O₂ - Calc.% : C 76,90 H 9,45
 Tr.% : C 76,51 H 9,29

11a m=1 n=4 R=Ac

IR (film) cm⁻¹ : 1737 (C=O)

RMN ¹H 60 MHz (CCl₄) : 5,5 à 5,3, m (=CH)
 3,6 à 2,9, m (2 x CH)
 2,6 à 0,9, m dont s à 2,0 (OAc, 9 x CH₂)

Rapport des intensités : 1/2/21

RMN ¹³C (CDCl₃) : 169,4 (C=O); 138,9 (C=); 114,2 (CH=); 83,7 (C-OAc); 54,9;
 52,4 (2 x CH); 26,6; 24,9; 24,5; 23,6; 22,2; 21,5 (CH₂)
 21,2 (CH₃).

Masse : C₁₆H₂₄O₂ - m/z : 248

11a m=2 n=1 R=Ac

IR (film) cm⁻¹ : 1739 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,6 à 5,3, m (=CH)
 3,3 à 2,8, m (CH)
 2,5 à 1,0, m dont s à 2,0 (OAc, 7 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/2/17

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,1 (C=O); 143,2 (C=); 122,6 (CH=); 88,2 (C-OAc); 53,3;
 51,0; (2 x CH); 32,6; 30,0; 29,5; 29,4; 28,8; 26,9; 26,0
 (7 x CH_2); 21,3 (Me)

Masse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ - m/z : 220

11a n=2 m=2 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 1739 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,5 à 5,1, m (CH=)
 3,0 à 2,5, m, (2 x CH)
 2,4 à 0,9, m dont s à 2,0 (OAc, 8 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/2/19

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 169,2 (C=O); 140,1 (C=); 116,8 (CH=); 78,4 (C-OAc); 55,5;
 45,6; (2 x CH); 29,1; 28,8; 28,1; 27,7; 26,6; 21,3; 21,1
 (Me); 20,6; 19,6 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ - Calc.% : C 76,90 H 9,45
 Tr.% : C 76,47 H 9,34

11a m=2 n=3 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 1739 (C=O)

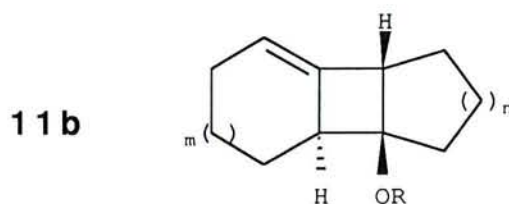
RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,5 à 5,2, m, (=CH)
 3,1 à 2,7, m (2 x CH)
 2,4 à 0,9, m dont s à 2,0 (OAc, 9 x CH_2).

Rapport des intensités : 1/2/21

RMN ^{13}C (CDCl_3 -DMSO) : 169,6 (C=O); 144,5 (C=); 120,6 (CH=); 85,1 (C-OAc); 53,6; 52,8; (2 x CH); 34,6; 31,2; 29,1; 28,3; 28,0; 27,7; 27,2; 26,9; 23,6; (9 x CH_2); 21,8 (Me)

Masse - m/z : 248

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ - Calc.% : C 77,38 H 9,73
Tr.% : C 76,97 H 9,68



11b m=1 n=1 R=Me

IR (film) cm^{-1} : 1710 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,3 à 5,1 (1H, m, CH=)
3,1, s (OMe)
3,0 à 2,7, m (CH)
2,6 à 1,1, m (6 x CH_2 , CH)

Rapport des intensités: 1/3/1/13

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 41,4 (C=); 117,2 (CH=); 91,8 (C-OMe); 53,2; 51,7; 48,2 (2 x CH, OMe); 35,1; 30,2; 25,9; 24,7; 22,2; 21,2 (6 x CH_2)

Masse - m/z : 178

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ - Calc.% : C 80,85 H 10,17
Tr.% : C 80,37 H 9,84.

11b m=1 n=1 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 1738 (OAc)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,4 à 5,2, m (=CH)
 3,3 à 3,0, m (CH)
 2,9 à 1,0, m dont s à 2,0 (OAc, CH, 6 x CH_2)

Rapport des intensités: 1/1/16

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,4 (OAc); 140,8 (C=); 117,5 (CH=); 91,7 (C-OAc);
 52,9; 49,2 (2 x CH); 37,4; 29,4; 26,2; 24,6; 22,9; 21,1
 (Me); 20,8 (6 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ - Calc.% : C 75,70 H 8,79
 Tr.% : C 75,32 H 8,41

11b m=2 n=1 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 1739 (OAc)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,7 à 5,3, m (=CH)
 3,3 à 2,6, m (2 x CH)
 2,5 à 1,1, m dont s à 2,0 (OAc, 7 x CH_2)

Rapport des intensités: 1/2/17

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 169,6 (OAc); 145,2 (C=); 123,6 (CH=); 86,9 (C-OAc);
 52,4; 49,7 (2 x CH); 37,7; 30,8; 30,5; 28,7; 27,8; 27,0;
 25,1 (7 x CH_2)

Masse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ - m/z : 220

11b m=2 n=2 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 1738 (OAc)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,7 à 5,3, m (=CH)
 3,2 à 2,7, m (2 x CH)
 2,3 à 1,0, m dont s à 1,9 (OAc, 8 x CH_2)

Rapport des intensités: 1/2/19

RMNC¹³ (CDCl₃) : 169,9 (C=O); 146,4 (C=); 121,7; 80,6 (C-OAc); 52,0; 45,1
 (2 x CH); 30,3; 30,1; 29,0; 28,5; 26,8; 26,6; 21,6 (OAc);
 20,7; 20,0 (8 x CH₂)

Analyse : C₁₅H₂₂O₂ - Calc.% : C 76,90 H 9,45
 Tr.% : C 76,47 H 9,34

11b m=2 n=3 R=Ac

IR (film) cm⁻¹ : 1737 (OAc)

RMN ¹H 60 MHz (CCl₄) : 5,6 à 5,2, m (=CH)
 3,2 à 2,6, m (2 x CH)
 2,5 à 1,2, m dont s à 2,0 (OAc, 9 x CH₂)

Rapport des intensités: 1/2/21

RMN ¹³C (CDCl₃) : 169,6 (OAc); 144,7 (C=); 122,4 (CH=); 86,4 (C-OAc);
 52,5; 51,9 (2 x CH); 33,7; 31,3; 30,8; 28,7; 28,0; 27,1;
 23,8 (CH₂); 21,3 (CH₃)

Masse : C₁₆H₂₄O₂ - m/z : 248

CHAPITRE II Synthèse de bicyclo [n,3,0] alcénones.

II-2 Etude exploratoire.

Hydroxylation du composé 11a m=1 n=2 R=Me.

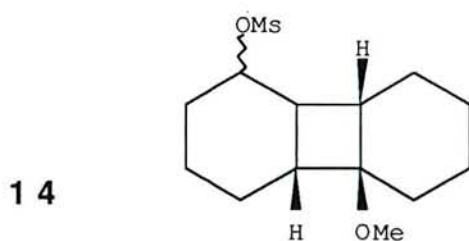
Dans un tétacol de 250 ml muni d'une ampoule de Mariotte, d'un thermomètre et d'un réfrigérant protégé par un tube à CaCl₂, on place l'alcène (4 mmoles) en solution dans 50 ml de THF. On ajoute, à 0°C, 1 ml de BH₃-Me₂S (2 M dans le THF, Aldrich); la réaction est laissée sous agitation à température ambiante et la disparition de **11** est suivie par

ccm. On ajoute alors, à 0°C, 1 ml de soude 3 N puis 1,2 ml de H₂O₂ 30%. La solution est portée 1 h à reflux; on ajoute environ 50 ml d'eau, on extrait trois fois à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO₄ et chasse les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice.

Les caractéristiques spectroscopiques du composé **13a** n=2 seront données ultérieurement.

Mésylation du composé **13** n=2 R=Me.

A une solution d'alcool **13** n=2 R=Me (2 mmoles, 410 mg) dans 100 ml de CH₂Cl₂, on ajoute 2 équivalents de triéthylamine (4 mmoles, 400 mg) puis 1,2 équivalent de chlorure de mésyle (2,4 mmoles, 280 mg). La solution est laissée à température ambiante durant 15 h et est suivie par ccm. La solution est jetée sur glace, extraite à l'éther, lavée à HCl 1 N, séchée sur MgSO₄; les solvants sont chassés sous pression réduite. Le composé **14** est purifié sur colonne de silice.



RMN H¹ 60MHz (CCl₄) : 5,2 à 5,1, m (CH-OMs)
 3,0 et 2,8, 2s (OCH₃ et SO₂CH₃)
 2,9 à 1,0, m (7 x CH₂ et 3 x CH)

Rapport des intensités : 1/3/3/17

RMN ¹³C (CDCl₃) : 82,0 (SO₂CH₃); 79,5 (C-OCH₃); 49,5 (OCH₃); 41,1; 39,7;
 39,5; 35,2 (3 x CH et C-H-OMs); 33,3; 23,7; 22,0; 21,7;
 20,5; 20,0; 18,3 (7 x CH₂).

*Oxydation du composé **13** $n=2$ $R=Me$.*

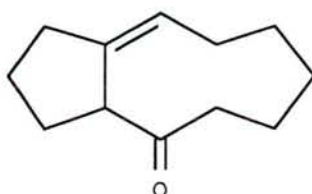
- Préparation du réactif d'oxydation : 10 g de CrO_3 sont dissous dans 45 ml d'eau et 16 ml d'acide sulfurique concentré.

- Oxydation : à une solution de l'alcool **13** $n=2$ $R=Me$ dans l'acétone à $0^\circ C$, on additionne au goutte à goutte le réactif oxydant préparé préalablement. La solution prend immédiatement une coloration verte (formation de Cr^{III}). L'addition est maintenue jusqu'à ce qu'une teinte rouge persistante apparaisse due à la présence de Cr^{VI} en excès. La réaction est ensuite laissée sous agitation environ 1 h à température ambiante. De l'alcool isopropylique est additionné jusqu'à disparition de la coloration rouge. Le mélange est passé sur une colonne de célite puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'éther, lavé par une solution de $NaHCO_3$, séché sur $MgSO_4$. Les solvants sont chassés et la cétone **15a** $n=2$ $R=Me$ obtenue est purifiée sur colonne de silice.

Les caractéristiques spectroscopiques du composé **15a** $n=2$ seront données ultérieurement.

*Transposition du composé **14** $n=2$.*

Dans un monocol de 100 ml, on place le mésylate **14** (1 mmole) en solution dans 40 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à $70^\circ C$. La réaction est suivie par ccm; après 2 h 30, la solution est jetée sur glace, neutralisée par $NaHCO_3$ et extraite à l'éther. Le composé **16** est purifié sur colonne de silice.

16

IR (film) cm^{-1} : 1713 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,5 à 5,2, m (CH=)
 3,1 à 2,7, pt (CO-CH)
 2,5 à 1,0, m (8 x CH_2).

Rapport des intensités : 1/1/16

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 211,7 (C=O); 135,7 (C=); 123,5 (CH=); 58,6 (CH); 41,9;
 31,7; 27,5; 27,1; 25,1; 24,7; 22,7; 22,3 (8 x CH_2).

*Transposition du composé **15a** $n=2$ $R=\text{Me}$.*

A une solution de cétone **15a** $n=2$ $R=\text{Me}$ (2 mmoles, 420 mg) dans du benzène, on ajoute 1 équivalent d'acide paratoluène sulfonique (APTS). La solution est portée à reflux; la réaction est suivie par ccm. Après 2 h, de l'eau est ajoutée et la solution est extraite trois fois à l'éther; la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 puis séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont chassés sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie éclair.

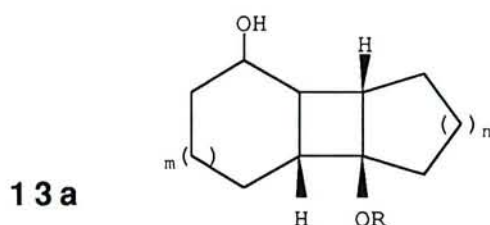
Les caractéristiques spectroscopiques du composé **17a** $n=2$ seront données ultérieurement.

II-3 Préparation des cétones cyclobutaniques.

II-3-1 Hydroxylation du motif méthylène cyclobutane.

(tableau 4)

Le mode opératoire est celui décrit précédemment dans le cadre de l'étude préliminaire. (§ II-2)



13a m=1 n=1 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1731 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 3,80, ddd, $J_1 = J_2 = 10\text{Hz}$, $J_3 = 5\text{ Hz}$ (CH-OH)
 3,00 à 2,92, pt (CH)
 2,76 à 2,67, m (CH)
 2,32 à 2,19, m
 2,00, s (OAc)
 1,93 à 1,43, m
 1,78 à 1,05, m

Rapport des intensités : 1/1/1/2/3/12/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,3 (OAc); 92,5 (C-OAc); 67,1 (CH-OH); 45,5; 40,8; 39,9
 (3 x CH); 33,2; 31,1; 27,8; 26,0; 21,5 (OAc); 20,9; 20,0 (6
 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ - Calc.% : C 69,61 H 8,99
 Tr.% : C 69,52 H 8,98

F = 81°C

13a m=1 n=2 R=Ac

IR (film) cm⁻¹ : 3600-3150 (OH); 1730 (C=O)

RMN H¹ 60 MHz (CCl₄) : 4,2 à 3,7, m (CH-OH)
2,8 à 1,1, m dont s à 1,9 (OAc)

Rapport des intensités : 1/21

RMN ¹³C (CDCl₃) : 170,0 (OAc); 83,7 (C-OAc); 69,4 (CH-OH); 43,7; 39,7; 39,4
(3 x CH); 32,8; 26,2; 22,2; 22,0; 21,5 (Me); 20,5; 19,9;
18,6 (6 x CH₂)

Analyse : C₁₄H₂₂O₃ - Calc.% : C 70,55 H 9,31
Tr.% : C 70,40 H 9,30

F = 64-66°C

13a m=1 n=2 R=Me

IR (film) cm⁻¹ : 3600-3100 (OH)

RMN H¹ 400MHz (CDCl₃) : 4,05, dt, J₁ = J₂ = 11Hz, J₃ = 4 Hz (CH-OH)
3,15, s (OMe)
2,60, ddd, J₁ = J₂ = 9,5 Hz, J₃ = 2 Hz (CH)
2,45, m (CH)
2,15, m disparaît à D₂O (OH)
2,10, dt, J₁ = J₂ = J₃ = 9,5 Hz (CH)
1,80 à 1,20, m (7 x CH₂)

Rapport des intensités : 1/3/1/1/1/1/14

RMN ¹³C (CDCl₃) : 79,9 (C-OMe); 69,7 (CH-OH); 49,5 (OMe); 40,8; 39,6; 38,9
(3 x CH); 32,8; 23,8; 22,6; 22,3; 21,1; 20,4; 18,7 (7 x
CH₂)

Masse - m/z : 210

13a m=1 n=3 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 3700-3100 (OH); 1732 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 4,0 à 3,5, m (CH-OH)
 3,3 à 3,0, m, disparaît à D_2O (OH)
 2,8 à 0,9, m dont s à 1,9 (OAc)

Rapport des intensités : 1/1/22

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 169,0 (OAc); 88,2 (C-OAc); 68,3 (CH-OH); 46,3; 41,2; 37,7
 (3 x CH); 31,7; 31,4; 28,6; 27,3; 25,8; 23,4; 21,3; 20,9
 (Me); 19,8 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ - Calc.% : C 71,39 H 9,59
 Tr.% : C 71,10 H 9,71

F = 106°C

13a m=1 n=3 R=H

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH)

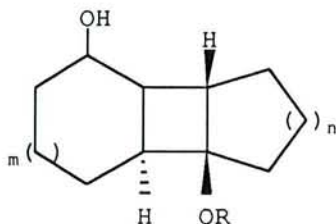
RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 4,2 à 3,5, m (CH-OH)
 2,6 à 2,4, m disparaît à D_2O (OH)
 2,3 à 1,0, m (8 x CH_2 et 3 x CH)

Rapport des intensités : 1/2/19

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 78,8 (C-OH); 67,7 (CH-OH); 48,9; 43,5; 36,2 (3 x CH); 32,5;
 31,9; 28,1; 26,4; 23,4; 21,4; 19,3 (CH_2).

F = 106-110°C

13b



13b m=1 n=1 R=Ac

IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (OH); 1734 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3): 3,88 à 3,81, m (CH-OH)
 2,68 à 2,53, m
 2,29 à 2,20, m
 2,13 à 2,06, m disparaît à D_2O (OH)
 2,00, s (OAc)
 1,94 à 1,37, m

Rapport des intensités : 1/2/1/1/3/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,3 (OAc); 88,4 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 68,4 ($\underline{\text{C}}$ H-OH); 48,2; 40,0 (2 x CH); 38,2 (CH_2) ; 37,6 (CH); 29,8; 29,7; 25,7; 21,1; 21,0 (Me); 17,1 (6 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ - Calc.% : C 69,61 H 8,99
 Tr.% : C 69,47 H 9,01

F = 58°C

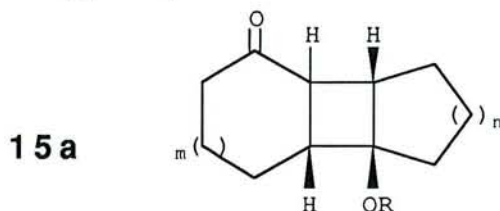
II-3-2 Oxydation des alcools cyclobutaniques. (tableau 5)

Méthode A :

Dans un tricol de 100 ml, on place 6 équivalents de CrO_3 (7 mmoles) dans 15 ml de CH_2Cl_2 ; on ajoute au goutte à goutte 12 équivalents de pyridine (14 mmoles). Après 15 mn sous agitation et à température ambiante, on additionne en une fois 1 équivalent d'alcool **13** (1,2 mmoles) dissous dans 5 ml de CH_2Cl_2 . Après une nuit à température ambiante, la solution est jetée sur glace, extraite à CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée à HCl 1 N puis séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés et la cétone **15** est purifiée sur colonne de silice ouverte.

Méthode B :

Le mode opératoire est celui décrit précédemment dans le cadre de l'étude préliminaire. (§ II-2)



15a m=1 n=1 R=OAc

IR (film) cm⁻¹ : 1728 (OAc); 1703 (C=O)

RMN H¹ 400MHz (CDCl₃) : 3,13 à 2,90, m (3 x CH)

2,42, dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 14 Hz

2,35 à 2,17, m

2,05 à 1,60, m

1,51 à 1,42, m

1,36 à 1,23, m (CH₂)

Rapport des intensités : 3/1/2/10/1/1

RMN ¹³C (CDCl₃) : 212,6 (C=O); 170,0 (Ac); 90,1 (C-OAc); 46,9; 42,0 (2xCH);
40,0 (CH₂-CO); 37,9 (CH); 33,1; 26,0; 25,9; 21,4; 21,2
(OAc); 20,6 (5 x CH₂)

Analyse : C₁₃H₁₈O₃ - Calc.% : C 70,24 H 8,16

Tr.% : C 70,23 H 8,20

F = 72°C

15a m=1 n=1 R=OMe

IR (film) cm⁻¹ : 3600-3200 (OH)

RMN H¹ 60 MHz (CCl₄) : 3,1, s (OMe)

2,8 à 1,5, m

Rapport des intensités : 3/15

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 214,3 (C=O); 86,4 (C-OMe); 51,3; 47,8; 42,3; 42,1 (3 x CH et OMe); 39,2 (CH₂-CO); 35,1; 31,7; 24,1; 22,1; 21,3 (5 x CH₂)

15a m=1 n=2 R=OAc

IR (film) cm^{-1} : 1739 (OAc); 1701 (C=O)

RMN H¹ 60MHz (CDCl_3) : 3,1 à 1 m dont s à 2

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 212,1 (C=O); 168,8 (OAc); 79,4 (C-OAc); 44,3; 41,2; 40,1 (3 x CH); 39,8; 25,7; 21,1; 21,0 (CH₂); 20,7 (Me); 20,3 (CH₂)

15a m=1 n=2 R=Me (environ 30% sous forme énole)

IR (film) cm^{-1} : 3700-3200 (OH); 1700 (C=O)

RMN H¹ 400MHz (CDCl_3) : 3,17, s (OMe)
 2,98 à 2,85, m (CH)
 2,76, dd, $J_1 = J_2 = 11$ Hz (CH-CO)
 2,60 à 2,50, m (CH)
 2,35 à 2,25, m (CH₂-CO)
 2,00, ps (OH)
 2,00 à 1,20, m (CH₂)

Rapport des intensités:3/1/0,7/1/2/0,3/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 213,8 (C=O); 79,8 (C-OMe); 50,0; 41,7; 41,6; 40,4 (3 x CH et OMe); 40,6 (CH₂-CO); 24,0; 22,0; 21,7; 19,1 (CH₂)

Masse : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ - m/z : 208

15a m=1 n=3 R=OAc

IR (film) cm^{-1} : 1732 (OAc); 1702 (C=O)

RMN H¹ 60MHz (CDCl_3) : 3,2 à 1 m dont s à 2,0 (OAc)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 212,6 (C=O); 169,7 (OAc); 88,0 (C-OAc); 48,9; 41,9; 40,3
 (3 x CH); 41,0; 31,0; 28,8; 28,4; 28,1; 23,5; 22,1 (CH_2);
 21,7 (Me); 21,1 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ - Calc.% : C 71,96 H 8,86
 Tr.% : C 71,83 H 8,77

F = 40°C

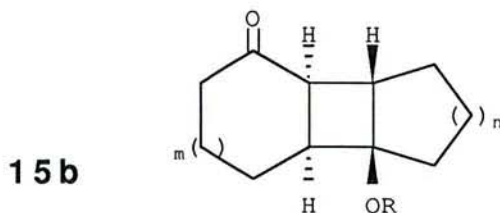
15a m=1 n=3 R=H

IR (film) cm^{-1} : 2700-2150 (C=O); 1695 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 3,18, dd, $J_1 = J_2 = 11$ Hz (CO-CH)
 2,95 à 2,75, m disparaît à D_2O (OH)
 2,68 à 2,50, m (2 x CH)
 2,36 à 2,26, m
 2,20 à 2,11, m
 1,95 à 1,47, m
 1,22 à 1,08, m (CH_2)

Rapport des intensités : 1/1/2/1/1/11/3

Masse : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ - m/z : 208



15b m=1 n=1 R=Ac

IR (KBr) cm^{-1} : 1741 (OAc); 1702 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3) : 2,93 à 2,85, m
 2,48 à 2,26, m
 2,11 à 1,59, m dont s à 2,03 (OAc)

Rapport des intensités : 2/4/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 212,6 (C=O); 169,7 (OAc); 86,2 (C-OAc); 48,8 (CO-C $\underline{\text{H}}$);
43,0; 42,2 (2 x CH); 38,4; 30,4; 24,5; 22,5 (CH_2); 20,7
(Me); 20,6 (CH_2).

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ - Calc.% : C 70,24 H 8,16
Tr.% : C 70,21 H 8,47

F = 38°C

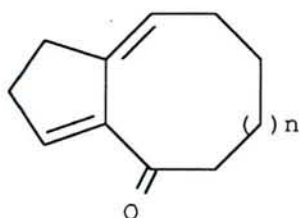
II-4 Transposition des cétones cyclobutaniques. (tableau 6)

Essai 1 : à une solution de cétone **15** dans du benzène, on ajoute 0,1 équivalent d'acide paratoluène sulfonique. La solution est portée à reflux; la réaction est suivie par ccm. Après retour à l'ambiante, de l'eau est ajoutée et la solution est extraite trois fois à l'éther; la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 puis séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont chassés sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie éclair.

Essai 2 : on utilise le même mode opératoire que ci-dessus (essai 1) avec 1 équivalent d'APTS.

Essai 3 : le mode opératoire est la même que pour l'essai 2 en remplaçant le benzène par le toluène.

17 a



17a n=1

IR (film) cm^{-1} : 1687 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3) : 6,80 à 6,77, m (CH=)
 6,55 à 6,52, m (CH=)
 2,53 à 2,44, m (4 x CH_2)
 2,04 à 1,95, m (CH_2)
 1,89 à 1,80, m (CH_2)

Rapport des intensités : 1/1/8/2/2

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 198,8 (C=O); 144,8 (C=); 139,7; 135,1 (2 x CH=); 131,1 (C=); 39,6; 33,9; 33,8; 26,3; 22,7; 22,1 (6 x CH_2).

Masse : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ - m/z : 162

17a n=2

IR (film) cm^{-1} : 1678 (C=O); 3010 (C=C)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3) : 6,81 à 6,71, m (CH=)
 5,84 à 5,74, m (CH=)
 2,53 à 2,37, m (2 x CH_2)
 2,21 à 1,95, m (3 x CH_2)
 1,74 à 1,58, m (2 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/1/4/6/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 199,0 (C=O); 144,6 (CH=); 142,8; 135,3 (2 x C=); 126,5 (CH=); 39,4; 27,9; 26,2; 25,5; 23,0; 22,8; 22,0 (7 x CH_2)

Masse : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ - m/z : 176

17a n=3

IR (film) cm^{-1} : 1678 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CHCl_3) : 6,7 à 6,4 , m (CH=)
 5,7, t, J = 6Hz (CH=)
 2,5 à 1,2, m (CH₂)

Rapport des intensités : 1/1/16

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 199,0 (C=O); 145,0 (C=); 144,2 (CH=); 143,6 (C=); 130,9 (CH=); 39,0; 32,7; 32,6; 28,6; 26,8; 26,6; 26,0; 22,9 (8 x CH₂)

Masse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ - m/z : 190

17a n=4

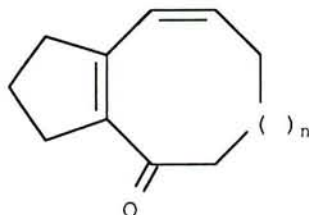
IR (film) cm^{-1} : 3030 (=CH); 1678 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3) : 6,7 à 6,4, m (CH=)
 5,7 à 5,3, m (CH=)
 2,5 à 1,0, m (9 x CH₂)

Rapport des intensités : 1/1/18

Masse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ - m/z : 204

17b



17b n=1

IR (film) cm^{-1} : 3040 (=CH); 1687 (C=O); 1629; 1590 (C=C)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3) : 6,3 , d, J = 10 Hz (CH=)
 5,9 à 5,5, m (CH=)
 3,3 à 1,0, m (6 x CH₂)

Rapport des intensités : 1/1/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 199,9 (C=O); 158,8 (C=); 127,5; 125,3 (2 x CH=); 125,0 (C=); 39,7; 34,7; 32,9; 26,9; 25,3; 24,6 (6 x CH_2)

Masse : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ - m/z : 162

17b n=2

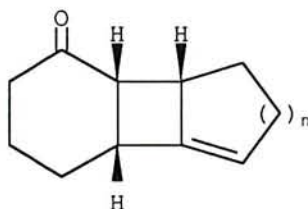
IR (film) cm^{-1} : 3041 (=CH); 1695 (C=O); 1629 , 1588 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 6,6 , d, J = 10Hz (CH=)
6,0 à 5,6, m (CH=)
2,9 à 1,2, m (7 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/1/14

Masse : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ - m/z : 176

18



18 n=3

IR (film) cm^{-1} : 1699 (C=C)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 5,48 à 5,41 (=CH)
3,40 à 3,33
3,27 à 3,19, m
2,97, dd, $J_1 = J_2 = 11\text{Hz}$
2,20 à 1,15, m

Rapport des intensités : 1/1/14

Masse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ - m/z : 190

CHAPITRE III Synthèse de tricyclo [m,n,0,0²,m] alcan m+1 ones.

III-2 Bis hydroxylation du motif méthylène cyclobutane.

(tableau 7)

Essai 1 : dans un monocol, on place l'oléfine **11a** m=1 n=2 R=Me (1,3 mmoles), 10 ml de CH₂Cl₂, 10 ml de NaOH 40% et 50 mg de PhCH₂NEt₃Cl puis 1 équivalent de KMnO₄ à 0°C. On assiste à une dégradation rapide du substrat.

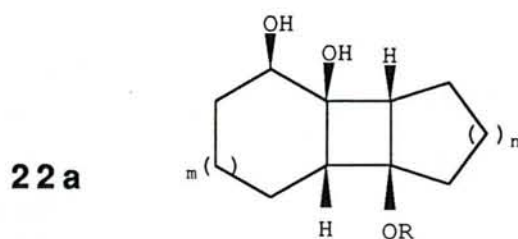
Essai 2 : à une solution constituée d'alcène **11a** m=1 n=2 R=Me (10 mmoles), dans un mélange acétone-eau (1/1) sont ajoutés 1 équivalent d'oxyde de N-méthyle morpholine fraîchement préparé puis 0,05 équivalent de OsO₄. La solution est chauffée pendant 48 h à 50°C; elle est ensuite extraite à l'éther et séchée sur MgSO₄. Après évaporation des solvants, le brut est purifié sur colonne de silice.

Essai 3 : le mode opératoire est le même que ci-dessus en remplaçant l'oxyde de N-méthyle morpholine par un équivalent de KClO₃ et dans un mélange THF-eau comme solvant.

Essai 4 (Méthode de Tsuji) :

- Préparation de la solution d'OsO₄ : 1 g d'OsO₄ est dissous dans 80 ml de tBuOH; on y ajoute quelques gouttes de tBuOOH 70%. La solution peut être stockée à 5°C durant plusieurs mois. Chaque millilitre contient 0,05 mmole d'OsO₄.

- Bis hydroxylation : Dans un monocol, on place l'oléfine **11** $m=1$ $n=2$ $R=Me$ (3,8 g, 20 mmoles), K_2CO_3 (8,3 g, 60 mmoles), $K_3Fe(CN)_6$ (20 g, 60 mmoles) dans 100 ml de $tBuOH$ et 100 ml d'eau. La solution d' OsO_4 (8 ml, 0,4 mmoles) est additionnée et le mélange est laissé sous vive agitation durant 48 h. Environ 1 g de Na_2SO_3 solide est ajouté et le mélange est laissé une heure sous agitation puis est extrait à l'éther; la phase étherée est séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur une colonne de silice ouverte.



22a $m=1$ $n=1$ $R=Ac$

IR (film) cm^{-1} : 3600-3150 (OH); 1732 (C=O)

RMN 1H 400MHz ($CDCl_3$) : 3,75, dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 5$ Hz (CH-OH)
 3,57 à 3,46, m disparaissant à D_2O
 2,87 à 2,82, pd (CH)
 2,78 à 2,70, m disparaissant à D_2O (OH)
 2,65 à 2,59, m
 2,17 à 1,43, m dont s à 2,03

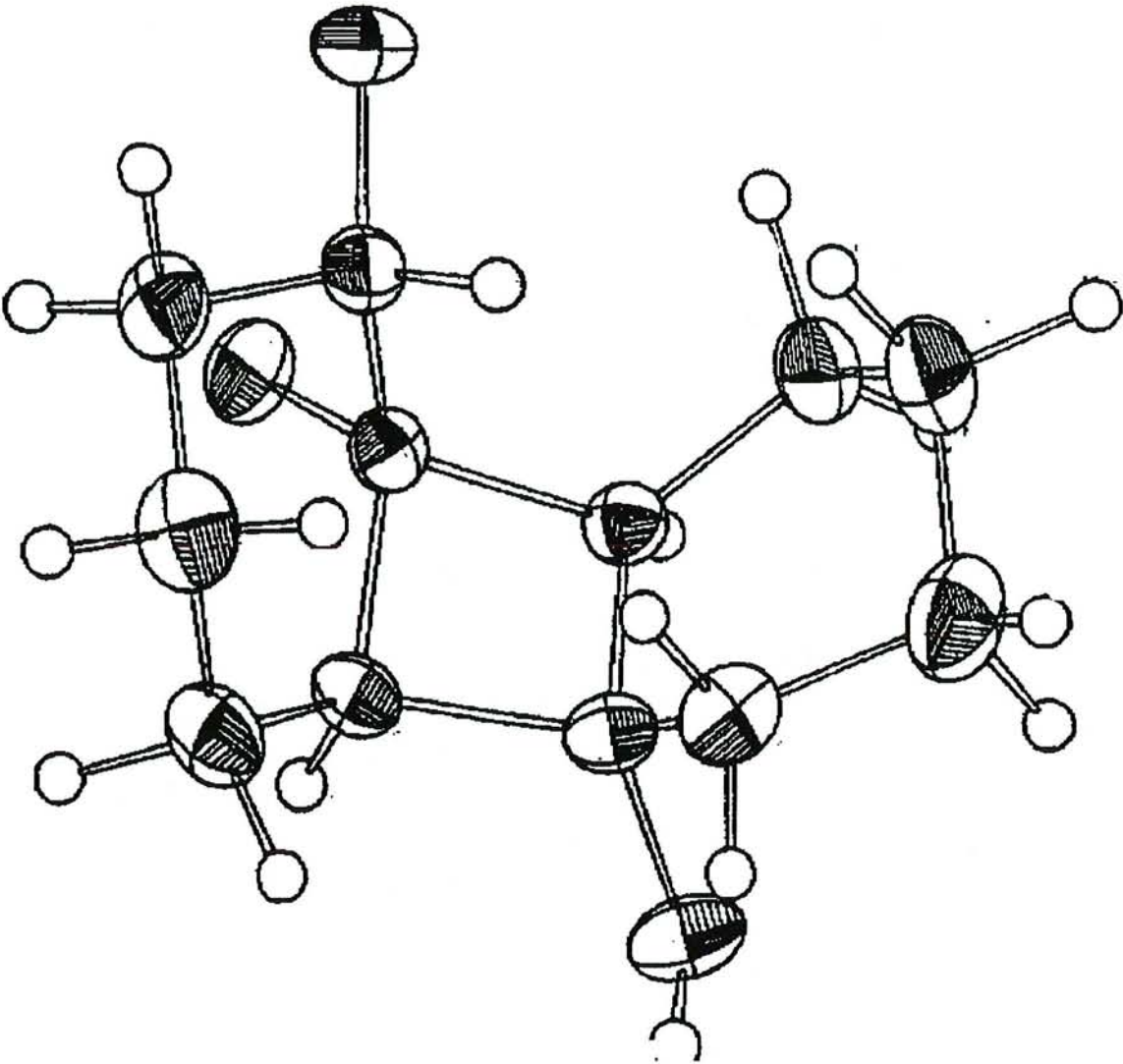
Rapport des intensités : 1/1/1/1/1/15

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 170,5 (C=O); 87,0 (C-OAc); 70,5 (C-OH); 66,8 (CH-OH);
 57,2; 50,0 (2 x CH); 32,7; 27,5; 26,7; 25,6; 21,2 (OMe);
 20,3; 19,0 (6 x CH_2)

Analyse : $C_{13}H_{20}O_4$ - Calc.% : C 64,98 H 8,39
 Tr.% : C 64,34 H 8,48

F = 86-88°C

Figure 13 : ORTEP du composé 22a m=1 n=2 R=H



22a n=1 m=1 R=MeIR (KBr) cm^{-1} : 3600-3100 (OH)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 4,12 à 3,80, m, disparaît à D_2O (OH)
 4,62, dd (CH-OH)
 3,44 à 3,20, m, disparaît à D_2O (OH)
 3,14, s (OMe)
 2,56 à 2,44, m (2 x CH)
 1,89 à 1,35, m (6 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/1/1/3/2/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 86,2 (C-OMe); 70,0 (C-OH); 67,3 (CH-OH); 57,0 (CH); 51,1 (OMe); 48,0 (CH); 30,4; 27,8; 27,1; 26,2; 20,9; 20,0 (6 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ - Calc.% : C 67,89 H 9,49
 Tr.% : C 67,78 H 9,62

22a m=1 n=2 R=AcIR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1731 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz(CCl_4) : 4,2 à 3,7, m (CH-OH)
 3,7 à 3,5, m, disparaît à D_2O (OH)
 3,2 à 2,8, m, (CH)
 2,6 à 1,1, m, disparaît à D_2O (OH)
 2,7 à 1,2, m, dont s à 2,0 (OAc, 7 x CH_2 , 2 x CH)

Rapport des intensités : 1/1/1/1/19

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,1 (C=O); 76,8 (C-OAc); 70,7 (C-OH); 69,7 (CH-OH);
 52,2; 49,9; (2 x CH); 28,7; 26,6; 22,1; 21,4 (OMe); 21,3;
 19,1; 19,0; 18,9 (7 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ - Calc.% : C 66,11 H 8,72
 Tr.% : C 65,46 H 8,68

F = 89°C

22a m=1 n=2 R=MeIR (KBr) cm^{-1} : 3600-3100 (OH)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 3,94, dd, $J_1 = 11 \text{ Hz}$, $J_2 = 4 \text{ Hz}$ (CH-OH)
 3,90 à 3,80, m, disparaît à D_2O (OH)
 3,09, s (OMe)
 2,50 à 2,44, pd (CH)
 2,29 à 2,26, pd (CH)
 1,94 à 1,26, m, (7 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/2/3/1/1/14

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 73,1; (C-OMe); 69,6 (CH-OH); 69,6 (C-OH); 50,2; 49,3;
 49,2 (2 x CH, OMe); 28,7; 24,0; 22,4; 21,5; 19,6; 19,3;
 18,9 (7 x CH_2)

Masse (Ionisation Chimique) : $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ - M+1 : 227**22a** m=1 n=3 R=AcIR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1731 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3) : 3,86 à 3,75, m (CH-OH)
 3,68 à 3,63, m, disparaît à D_2O (OH)
 2,95, pd (CH)
 2,65, pd (CH)
 2,59 à 2,50, m, 1 x CH_2 et OH disparaît à D_2O
 2,11 à 1,11, m dont s à 2,04, 7 x CH_2 et OAc

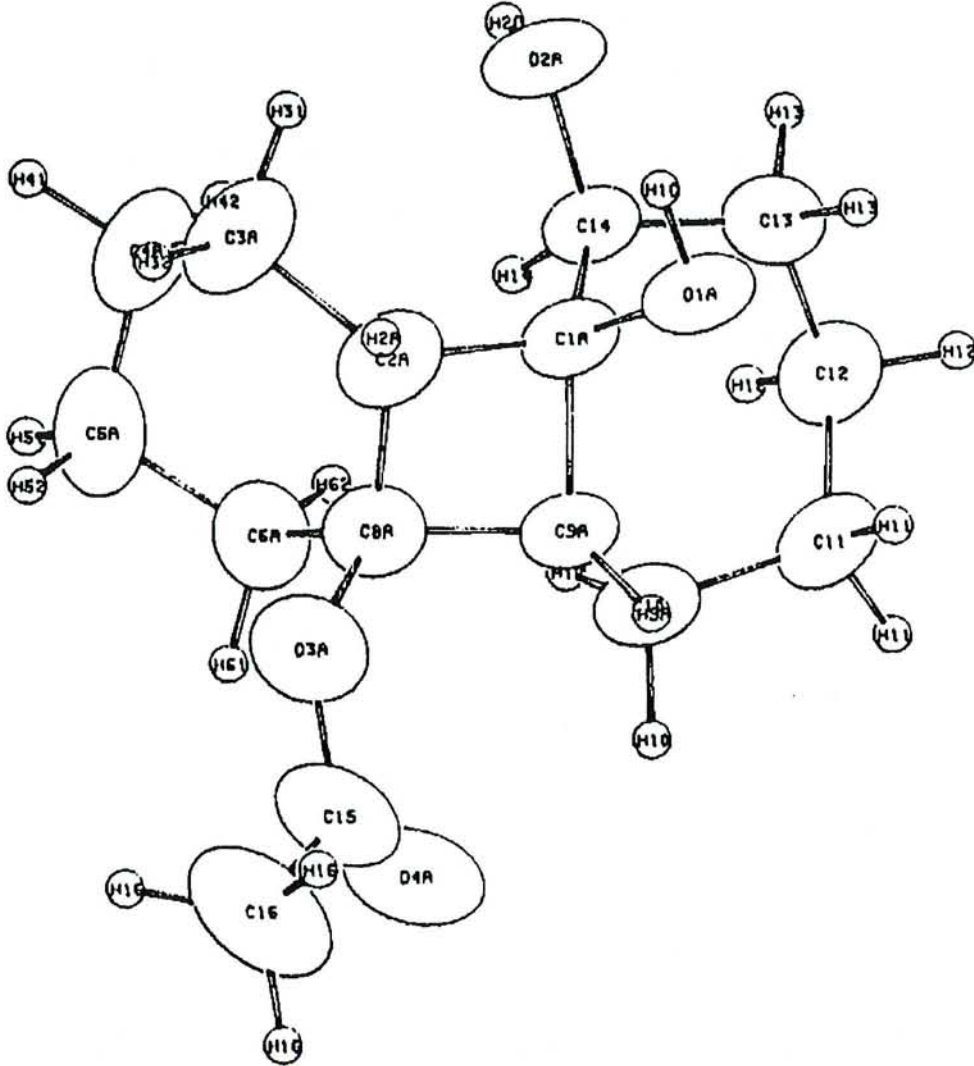
Rapport des intensités : 1/1/1/1/3/17

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 169,9 (C=O); 82,3 (C-OAc); 69,5 (C-OH); 57,8; 50,9 (2 x
 CH); 32,1; 29,2; 28,6; 27,4; 26,2; 23,9; 22,0; 21,5
 (OAc); 19,2 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ - Calc.% : C 67,18 H 8,95 O 23,86
 Tr.% : C 67,17 H 8,78 O 24,04

F = 121°C

Figure 14 : ORTEP du composé 22a m=2 n=2 R=Ac



22a m=2 n=1 R=AcIR (KBr) cm⁻¹: 3500-3200 (OH); 1732 (C=O)RMN ¹H 400MHz (CDCl₃) : 3,65, pdd3,55 à 3,51 m, disparaît à D₂O (OH)

2,75, pd, CH

2,65, d, disparaît à D₂O (OH)

2,54 à 2,47, m (CH)

2,29, dd

2,07 à 1,75, m dont s à 2,04 (OAc)

1,68 à 1,47, m

1,29 à 1,05, m

Rapport des intensités : 1/1/1/1/1/1/10/3/3

RMN ¹³C (CDCl₃) : 170,8 (C=O); 85,7 (C-OAc); 75,2 (C-OH); 71,4 (CH-OH);
54,0; 53,4 (2 x CH₂); 34,1; 32,6 (2 x CH); 28,1; 27,3;
27,1; 25,9; 25,6 (7 x CH₂); 21,4 (CH₃)Analyse : C₁₄H₂₂O₄ - Calc.% : C 66,11 H 8,72

Tr. % : C 66,18 H 8,80

F = 105-108°C

22a m=2 n=2 R=AcIR (KBr) cm⁻¹ : 3600-3150 (OH); 1733 (OAc)RMN ¹H 60 MHz (CDCl₃) : 3,9 à 3,6, pd2,7 à 1,0, m dont s à 2,0 (8 x CH₂, 2 x CH, OAc,
2 x OH disparaissant à D₂O)

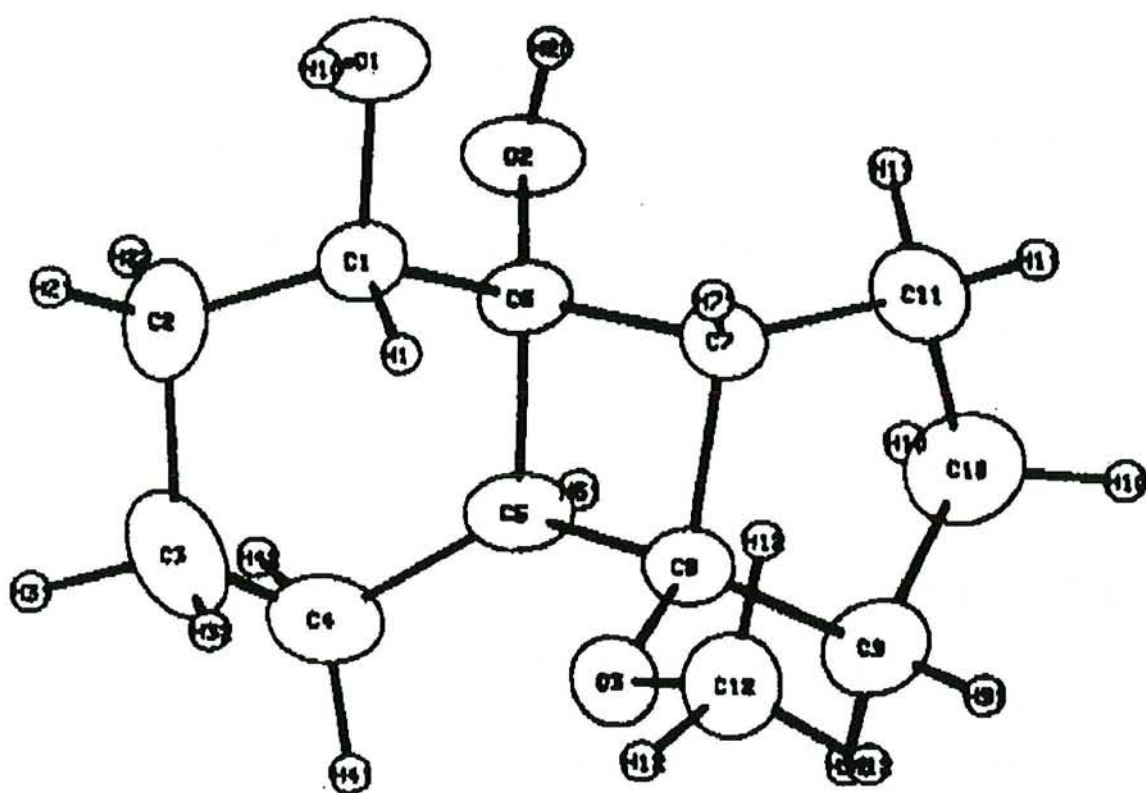
Rapport des intensités : 1/23

RMN ¹³C (CDCl₃) : 170,3 (C=O); 73,7 (C-OH); 55,5; 51,3 (2 x CH); 34,5; 28,3;
27,7; 25,9 ;24,5; 21,6 (OAc); 19,8; 19,5; 17,57 (8 x CH₂)Analyse : C₁₅H₂₄O₄ - Calc.% : C 67,18 H 8,95 O 23,86

Tr. % : C 67,47 H 8,94 O 24,10

TF: 119°C

Figure 15 : ORTEP du composé 22b m=1 n=1 R=Me



22a m=2 n=3 R=AcIR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (OH); 1735 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 3,77 à 3,71, pd (CH-OH)
 3,00, s, disparaît à D_2O (OH)
 2,87, dd, $J_1 = 13 \text{ Hz}$, $J_2 = 7,5 \text{ Hz}$ (CH)
 2,46 à 2,44, m, disparaît à D_2O (OH)
 2,43, dd, $J_1 = 11 \text{ Hz}$, $J_2 = 7 \text{ Hz}$ (CH)
 2,21, dd, $J_1 = 12 \text{ Hz}$, $J_2 = 4 \text{ Hz}$
 2,04, s (OAc)
 1,90 à 1,14, m (9 x CH_2)

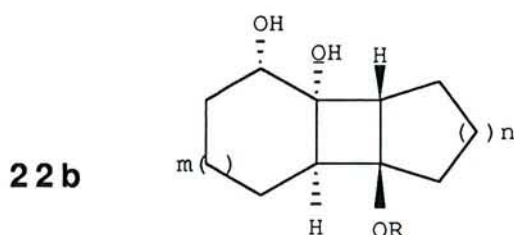
Rapport des intensités : 1/1/1/1/1/1/3/17

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,2 (C=O); 82,4 (COAc); 75,2 (C-OH); 73,3 (C-OH); 57,8;
 53,7 (2 x CH); 34,6; 31,3; 29,2; 28,3; 28,1; 27,8; 27,2;
 27,0; 23,7 (9 x CH_2); 21,9 (OAc)

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$ - Calc.% : C 68,05 H 9,28 O 22,66

Tr.% : C 69,39 H 9,46 O 22,56

F = 138-140°C

**22b** m=1 n=1 R=AcIR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (OH); 1732 (OAc)

RMN ^1H 400MHz CCl_4 : 3,75, dd, $J_1 = 12 \text{ Hz}$, $J_2 = 5 \text{ Hz}$ (CH-OH)
 2,86 à 2,70, m disparaît à D_2O (OH)
 2,75 à 2,55, pd (CH)
 2,47 à 2,39, m (CH)
 2,18 à 1,45, m dont s à 2,05 (OAc)

Rapport des intensités : 1/2/1/1/15

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,6 (C=O); 87,3 (C-OAc); 73,9 (CH-OH); 69,2 (C-OH);
52,1; 48,5 (2 x CH); 36,7; 26,8; 25,6; 24,1; 21,4 (OAc);
20,6; 19,1; (6 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ - Calc.% : C 64,98 H 8,39
Tr.% : C 64,70 H 8,68

F = 118°C

22b $n=1$ $m=1$ R=Me

IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3100 (OH)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 4,87, dd (CH-OH)
3,23, s (OMe)
2,44, d (CH)
2,23, dd (CH)
3,14, s (OMe)
2,56 à 2,44, m (2xCH)
1,90 à 1,40, m (6 x CH_2 et 2 x OH)

Rapport des intensités : 1/3/1/1/14

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 86,6 (C-OMe); 74,2 (C-OH); 69,4 (CH-OH); 51,6 (OMe);
49,1; 47,7 (2 x CH); 33,4; 27,6; 25,2; 24,8; 21,4; 16,7
(6 x CH_2)

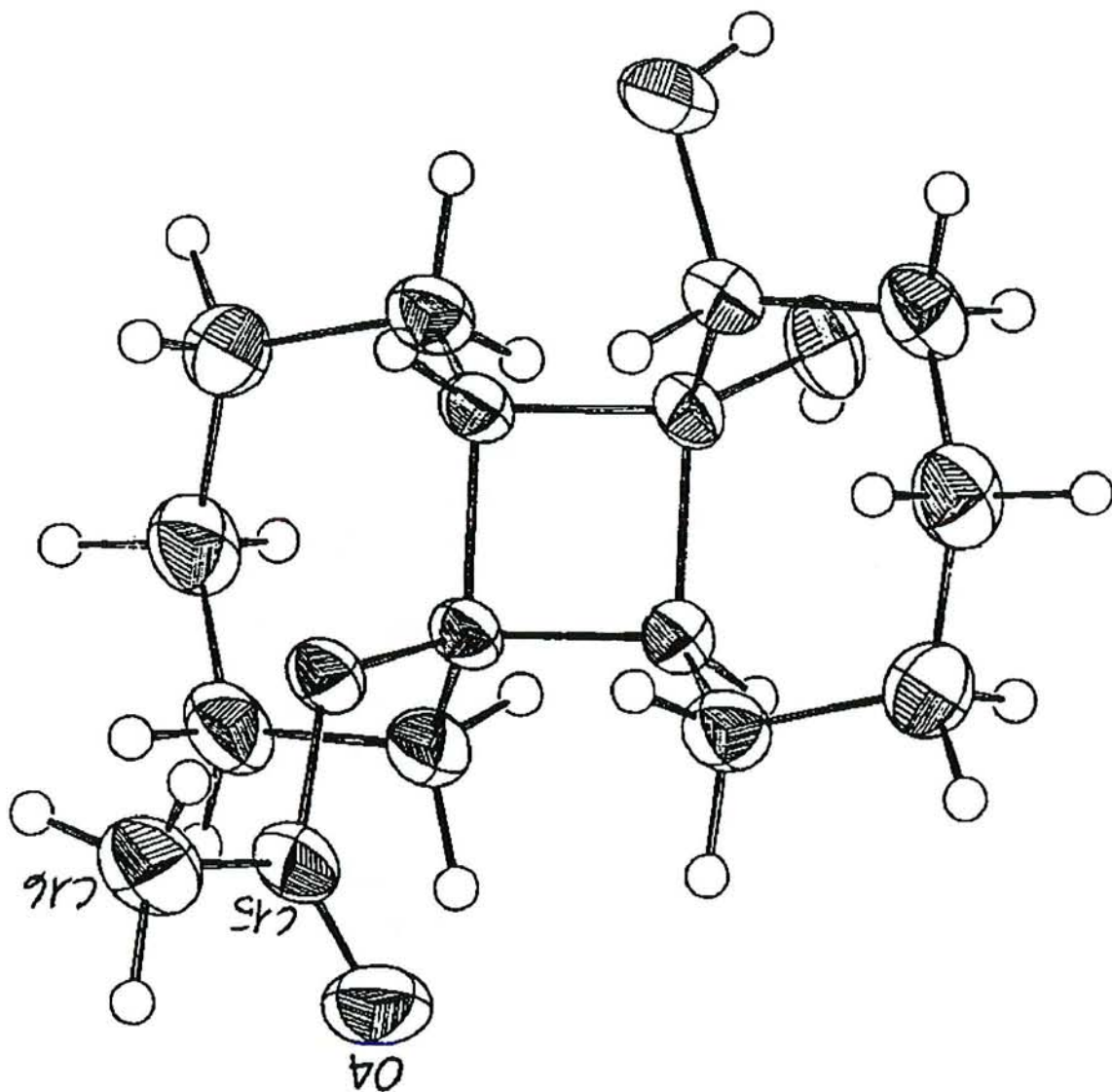
Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ - Calc.% : C 67,89 H 9,49
Tr.% : C 67,71 H 9,52

F = 124°C

22b $m=2$ $n=1$ R=Ac

IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3150 (OH); 1732 (OAc)

Figure 16 : ORTEP du composé **22b** $m=2$ $n=3$ $R=Ac$



RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 3,78, pd (CH-OH)
 2,69, pd disparaît à D_2O (OH)
 2,29 à 2,18, m
 2,05 à 1,60, m dont s à 2,03

Rapport des intensités : 1/1/3/17

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,6 (C=O); 86,2 (COAc); 77,2 (CH-OH); 74,0 (C-OH);
 53,1; 50,5 (2 x CH); 38,0; 33,6; 27,8; 26,5; 26,1; 25,3
 (CH_2); 21,4 (OAc)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ - Calc.% : C 66,11 H 8,72
 Tr.% : C 65,95 H 8,79

F = 152°C

22b m=2 n=2 R=Ac

IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (OH); 1732 (OAc)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3,73, pd (CH-OH)
 2,63, ps disparaît D_2O (OH)
 2,56 à 2,42, m
 2,35, dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz
 2,01, s (OAc)
 1,93 à 1,47, m

Rapport des intensités : 1/1/2/1/3/16

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,3 (C=O); 77,4 (COAc); 76,1 (COH); 73,6 (CHOH); 55,5;
 51,2 (2 x CH); 34,4; 28,3; 27,6; 25,9; 24,5; 21,6 (OAc);
 19,8; 19,5; 17,5 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ - Calc.% : C 67,18 H 8,95
 Tr.% : C 67,09 H 8,82

F = 84°C

22b m=2 n=3 R=Ac

IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (OH); 1733 (OAc)

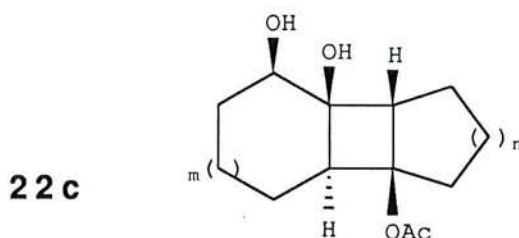
RMN 1H 400MHz (CDCl₃) : 3,76, pd (CH-OH)
 2,89, dd
 2,45 à 2,40, m
 2,22, dd
 2,06, s (OAc)
 1,95 à 1,50, m
 1,38 à 1,10, m

Rapport des intensités : 1/1/2/1/3/12/6

RMN C¹³ (CDCl₃-DMSO) : 168,0 (C=O); 83,1 (C-OAc); 77,01 (CH-OH); 71,8 (C-OH); 52,9; 52,0 (2 x CH); 32,4; 32,2; 30,2; 26,6; 26,3; 24,8; 24,3; 24,0; 22,4 (9 x CH₂); 20,0 (OAc)

Analyse: C₁₆H₂₆O₄ - Calc.% : C 68,05 H 9,28
 Tr.% : C 67,55 H 9,78

F = 87-89°C



22c n=1 m=2 R=Ac

IR (KBr) cm⁻¹ : 3600-3200 (OH); 1735 (OAc)

RMN 1H 400MHz CDCl₃ : 3,56, dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 9 Hz (CH-OH)
 3,10 à 3,00, m disparaît à D₂O (OH)
 2,66, dd, J₁ = J₂ = 7 Hz
 2,32 à 1,44 dont s à 2,08 (OAc)

Rapport des intensités : 1/3/18

RMN ¹³C (CDCl₃) : 170,9 (C=O); 86,7 (C-OAc); 76,5 (C-OH); 71,3 (CH-OH); 53,6; 45,0 (2 x CH); 35,9; 25,6; 25,4; 24,5; 21,5 (OAc); 21,4; 19,1; (CH₂)

Analyse : C₁₅H₂₄O₄ - Calc.% : C 66,11 H 8,72
Tr.% : C 65,62 H 8,40

F = 125°C

III-3 Transposition des diols par mésylation.

III-3-1-1 Mésylation.

Méthode A :

Dans un tétracol de 250 ml, muni d'un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl₂, on place le diol **22** (2 mmoles) dans 80 ml de CH₂Cl₂. On ajoute 2 équivalents de triéthylamine (4 mmoles, 400 mg) puis 1,2 équivalents de chlorure de mésyle (2,4 mmoles, 280 mg). La solution est portée à reflux durant le temps indiqué dans le tableau 11. La réaction est suivie par ccm. La solution est jetée sur glace, extraite à l'éther; la phase organique est lavée à HCl 1N, séchée sur MgSO₄; les solvants sont chassés sous pression réduite. Le brut est purifié sur colonne de silice.

Méthode B :

Le mode opératoire utilisé est le même que celui donné ci-dessus (méthode A) en remplaçant la triéthylamine par 16 ml de pyridine (100 équivalents).

Les caractéristiques spectroscopiques des composés **23**, **24** et **25** seront données ultérieurement.

III-3-1-2 Etude du mécanisme de la transposition.

a) Préparation des monomésylates (tableau 12)

Méthode C :

Le mode opératoire utilisé est celui de la méthode B donné précédemment mais à température ambiante (20°C).

b) Etude de la transposition d'un monomésylate

(Tableau 13) :

essai 2 : Dans un monocol de 100 ml, on place le composé **26** $n=2$ (0,5 mmole, 170 mg) et 2 équivalents de triéthylamine (1 mmole, 100 mg) dans 50 ml de CH_2Cl_2 . La solution est portée à reflux. La réaction est suivie par ccm. La solution est jetée sur de l'eau, extraite à CH_2Cl_2 ; la phase organique est lavée à HCl dilué puis séchée sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant, le résidu est purifié sur colonne de silice ouverte.

essai 3 : Le mode opératoire utilisé est le même que celui donné ci-dessus pour l'essai 2 en remplaçant la triéthylamine par 2 équivalents de pyridine (1 mmole, 80 mg).

essai 4 : Le mode opératoire est le même que celui donné ci-dessus pour l'essai 2 mais en utilisant 100 équivalents de pyridine (4 ml).

essai 5 : Dans un monocol de 100 ml, on place le monomésylate **26** $n=2$ (0,5 mmole, 170 mg), Et_3N (1 éq., 50 mg), Et_3NHCl fraîchement

préparé (1 éq., 70 mg) dans 50 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est porté à reflux et la réaction est suivie par ccm. La solution est jetée sur de l'eau, extraite à CH_2Cl_2 , lavée à HCl dilué puis séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont chassés sous pression réduite et le brut est purifié sur colonne de silice ouverte.

essai 6 : Le mode opératoire est le même que pour l'essai 5 en utilisant 1 équivalent de pyridine et 1 équivalent de chlorhydrate de pyridinium fraîchement préparé.

essai 7 : Le mode opératoire est le même que pour l'essai 6 mais avec 100 équivalents de pyridine.

c) Transposition des monomésylates en présence de triéthylamine (tableau 14) :

Le mode opératoire utilisé est celui de l'essai 2 du tableau 13 donné précédemment.

Les caractéristiques spectroscopiques des composés **24b** seront données ultérieurement.

*d) Etude du comportement chimique du composé **24b** $m=1$ $n=2$ $R=Ac$ (tableau 15) :*

Les modes opératoires des essais 1, 2, 3 et 4 sont les mêmes que ceux donnés respectivement pour les essais 2, 4, 5 et 7 du tableau 13.

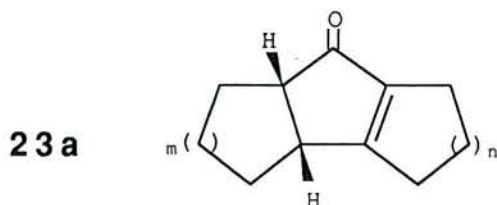
essai 5 : Dans un monocol de 100 ml, on place le céto acétate **24b** $m=1$ $n=2$ $R=Ac$ (0,5 mmole, 120 mg), 100 équivalents de pyridine et 1 équivalent d'acide méthane sulfonique dans 50 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est porté à reflux; la réaction est suivie par ccm. La solution est jetée sur de l'eau, extraite à CH_2Cl_2 , lavée à HCl dilué puis séchée sur $MgSO_4$. Les solvants sont chassés sous pression réduite et le brut est purifié sur colonne de silice ouverte.

essai 6 : Le mode opératoire est le même que précédemment mais en utilisant 1 équivalent de Et_3N , 1 équivalent de Et_3NHCl fraîchement préparé et 1 équivalent d'acide méthane sulfonique.

III-3-2-3 Elimination en milieu basique

des céto acétates cyclopentaniques (tableau 19).

Dans un tricol de 100 ml muni d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on place le céto acétate **24** (1 mmole) dans 20 ml de $tBuOH$. On ajoute en une fois 2 équivalents de $tBuOK$ (2 mmoles, 220 mg). La solution est agitée à $25^\circ C$ durant le temps indiqué dans le tableau 19. 50 ml d'eau sont ajoutés et la solution est extraite à l'éther, séchée sur $MgSO_4$; les solvants sont évaporés et le brut est purifié sur colonne de silice.



23a m=1 n=1

IR (film) cm^{-1} : 1695 (C=O); 1633 (C=C)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 3,19 à 3,07, m (2 x CH)
 2,58 à 2,27, m
 1,97 à 1,87, m
 1,71 à 1,53, m
 1,34 à 1,22, m

Rapport des intensités : 2/6/1/4/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 206,6 (C=O); 188,9; 149,3 (C=C); 57,4; 44, 7 (2x CH);
 30,3; 29,3; 27,8; 27,6; 24,5; 24,3 (6 x CH_2)

Masse : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ - m/z : 162

23a m=1 n=2

IR (film) cm^{-1} : 1695 (C=O); 1645 (C=C)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 3,04 à 2,97, m (CH)
 2,66, dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 6$ Hz (CH)
 2,38 à 2,28, m
 2,21 à 2,11, m
 2,08 à 2,02, m
 1,84 à 1,78, m
 1,70 à 1,42, m

Rapport des intensités: 1/1/1/1/2/1/9

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 186,0 (C=O); 174,9; 138,8 (C=C); 50,7; 47,0 (2 x CH);
 28,7; 28,0; 26,4; 23,6; 22,0; 21,5; 19,7 (7 x CH_2)

UV(MeOH) $\lambda(\log \epsilon)$: 243 (4,1)

Masse : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ - m/z : 176

23a m=1 n=3

IR (film) cm^{-1} : 1694 (C=O); 1645 (C=C)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 3,19 à 3,07, m (CH)
 2,71, dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz (CH)
 2,57 à 2,43, m
 2,38 à 2,21, m
 1,93 à 1,39, m
 1,24 à 1,11, m

Rapport des intensités : 1/1/2/2/10/2

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 210,1 (C=O); 177,7; 142,3 (C=C); 49,4; 47,8 (2 x CH);
 31,5; 31,0; 29,2; 29,1; 27,5; 26,1; 26,0; 22,7 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ON}$ - Calc.% : C 76,05 H 9,27 N 6,81
 Tr.% : C 75,90 H 9,29 N 6,65

23a m=2 n=1

IR (film) cm^{-1} : 1695 (C=O); 1634 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3 à 0,9 m

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 203,8 (C=O); 187,8; 145,5 (C=C); 50,6; 36,5 (x CH); 29,0;
 26,3; 25,6; 23,6; 21,8; 20,0 : 19,9 (7 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ - Calc.% : C 81,77 H 9,15.
 Tr.% : C 81,44 H 9,02.

23a m=2 n=2

IR (film) cm^{-1} : 1698 (C=O); 1645 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3 à 1, m

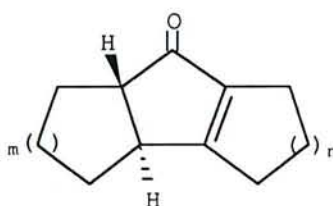
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 210,2 (C=O); 175,7; 136,5 (C=C); 45,4; 41,3 (2 x CH);
 26,6; 26,1; 22,4; 22,3; 22,1; 21,7; 20,9; 19,7 (8 x CH_2)

Analyse réalisée sur l'oxime correspondante :

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ON}$ - Calc.% : C 76,05 H 9,27 N 6,81
 Tr.% : C 75,83 H 9,27 N 6,61

23a m=2 n=3IR (film) cm^{-1} : 1698 (C=O); 1643 (C=C)RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3 à 0,8, mRMN ^{13}C (CDCl_3) : 209,8 (C=O); 178,7; 140,1 (C=C); 45,2; 42,8 (2 x CH);
31,3; 31,1; 26,8; 26,5; 26,2; 23,1; 22,2; 21,0; 20,7 (9 x CH_2)Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ - Calc.% : C 82,30 H 9,87.

Tr.% : C 81,84 H 9,59.

23b**23b** m=2 n=1IR (film) cm^{-1} : 1703 (C=O); 1619 (C=C)RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 2,8 à 1 mRMN ^{13}C (CDCl_3) : 202,1 (C=O); 182,2; 145,9 (C=C); 60,5; 45,2 (2 x CH);
29,2; 28,0; 26,5; 26,1; 25,7; 24,3; 23,9 (7 x CH_2)Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ - Th % : C 81,77 H 9,15

Tr % : C 81,58 H 9,13

23b m=2 n=2IR (film) cm^{-1} : 1703 (C=O); 1634 (C=C)RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 2,5 à 1 m

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 206,9 (C=O); 169,5; 136,5 (C=C); 55,9; 48,5 (2 x CH);
27,8; 26,5; 26,2; 24,9; 24,0; 21,8; 21,7; 19,6 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ - Th % : C 82,06 H 9,53
Tr % : C 81,85 H 9,45

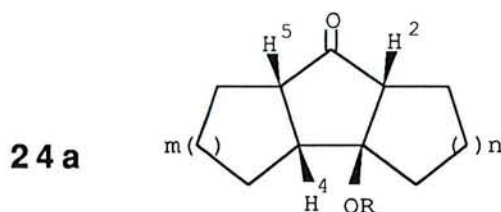
23b m=2 n=3

IR (film) cm^{-1} : 1705 (C=O); 1628 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 2,7 à 1 m

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 206,4 (C=O); 171,6; 139,9 (C=C); 55,25; 48,5 (2 x CH);
30,6; 28,6; 27,9; 26,6; 26,4; 26,1; 25,9; 23,9; 22,4 (9 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ - Th % : C 82,30 H 9,87
Tr % : C 82,04 H 9,51



24a n=1 m=1 R=Me

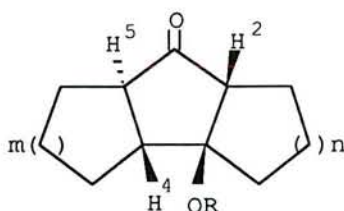
IR (film) cm^{-1} : 1738 (C=O)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 3,20, s (OMe)
3,06, dddd, $J_1 = J_2 = 10$ Hz, $J_3 = 5$ Hz, $J_4 = 2$ Hz
2,86, m
2,78, ddd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, $J_3 = 2$ Hz
1,84 à 1,58, m
1,51 à 1,24, m

Rapport des intensités : 3/1/1/1/6/6

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 220,0 (C=O); 89,0 (C-OMe); 55,6; 55,1; 52,0 (3 x CH); 49,5
(OMe); 37,0; 35,9; 33,9; 33,1; 24,2; 18,4 (6 x CH_2)

Masse : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ - m/z : 194

24b**24b** m=1 n=1 R=MeIR (film) cm^{-1} : 1743 (C=O)RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 3,26, s (OMe)2,79, dd, $J_1=6\text{Hz}$, $J_2=10\text{Hz}$ (H^2)2,53, ddd, $J_1 = 7\text{Hz}$, $J_2 = 11\text{Hz}$, $J_3 = 16\text{Hz}$ 2,33, ddd, $J_1 = 6\text{Hz}$, $J_2 = 12\text{Hz}$, $J_3 = 16\text{Hz}$ (H⁴ et H⁵)

2,16 à 1,35, m

Rapport des intensités : 3/1/1/1/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 211,5 (C=O); 89,5 (C-OMe); 66,3; 58,7; 53,5 (3x CH); 51,5 (OMe); 29,6; 28,3; 27,2; 27,1; 24,2; 18,2 (6 x CH₂)Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ - Calc.% : C 68,55 H 8,62

Tr.% : C 68,42 H 8,57

24b m=1 n=2 R=OAcIR (film) cm^{-1} : 1741 (C=O)RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 2,71, pd (H^2)

2,57 à 2,51, m

2,44, ddd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 10\text{Hz}$, $J_3 = 16\text{Hz}$ (H^5)2,38, ddd, $J_1 = 5\text{Hz}$, $J_2 = 12\text{Hz}$, $J_3 = 16\text{Hz}$ (H^4)

2,11 à 1,85, m dont s à 2,04 (OAc)

1,80 à 1,30, m

Rapport des intensités : 1/1/1/1/8/8

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 211,1 (C=O); 169,9 (OAc); 81,4 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 62,1; 60,2; 55,8
 (3 x CH); 26,3; 24,6; 23,8; 23,0; 22,1; 21,9 (Me); 20,2;
 19,7 (7 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ - Calc.% : C 71,16 H 8,53
 Tr.% : C 70,71 H 8,49

F = 55°C

24b m=1 n=3 R=OAc

IR (film) cm^{-1} : 1741 (C=O)

RMN H^1 400MHz (CDCl_3) : 2,84 à 2,74, m (H^2)
 2,79, ddd, $J_1=7$ Hz, $J_2 = 11$ Hz , $J_3=17$ Hz (H^5)
 2,59, ddd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 12$ Hz , $J_3 = 17$ Hz (H^4)
 2,16 à 1,21, m dont s à 2,06 (OAc, CH_2)

Rapport des intensités:2/1/1/18

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 211,5 (C=O); 169,7 (OAc); 86,6 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 67,5; 58,2; 57,6
 (3 x CH); 31,3; 29,8; 26,6; 26,4; 26,2; 24,7; 23,0; 21,8
 (Me); 18,9 (8 x CH_2).

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ - Calc.% : C 71,96 H 8,86
 Tr.% : C 71,21 H 8,56

F = 68°C

24b m=2 n=1 R=OAc

IR (film) cm^{-1} : 1739 (C=O)

RMN H^1 400MHz (CDCl_3) : 2,97, dd, $J_1=10$ Hz, $J_2 = 4$ Hz (H^2)
 2,30 à 1,95, m dont s à 2,0 (OAc, H^5 , CH_2)
 1,90 à 1,72, m
 1,67 à 1,55, m
 1,39 à 1,01, m

Rapport des intensités: 1/8/4/2/5

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 215,5 (C=O); 169,9 (OAc); 94,8 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 57,9; 51,9; 47,8
 (3 x CH); 32,8; 29,7; 27,6; 26,4; 25,4; 24,9 (CH_2); 21,6
 (OMe)

Analyse réalisée sur l'oxime correspondante :

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ - Calc.% : C 66,90 H 8,42 N 5,57
 Tr.% : C 66,56 H 8,66 N 5,24

F(oxime) : 170-175°C

24b m=2 n=2 R=OAc

IR (film) cm^{-1} : 1743 (C=O) avec un épaulement <1740 (OAc)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 3,14, d, J = 7 Hz (H^2)
 2,45 à 2,38, ddd, $J_1 = J_2 = 12\text{Hz}$, $J_3 = 2\text{ Hz}$ (H^5)
 2,05 à 2,30, m dont s à 2,06
 1,75 à 1,90, m
 1,10 à 1,06, m

Rapport des intensités: 1/1/8/2/10

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 214,0 (C=O); 170,3 (OAc); 85,8 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 53,0; 52,9; 47,3
 (3 x CH); 27,6; 25,8; 25,7; 25,6; 22,5; 22,0 (Me); 21,7;
 20,6; 20,0 (8 x CH_2).

Analyse réalisée sur l'oxime correspondante :

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ - Calc.% : C 67,89 H 8,73 N 5,27
 Tr.% : C 67,48 H 8,59 N 4,88

F(oxime) : 170-175°C

24b m=2 n=3 R=OAc

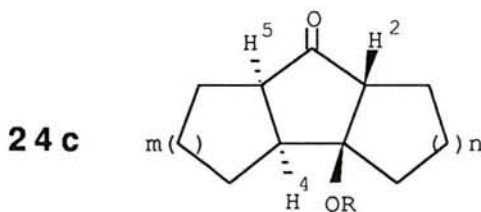
IR (film) cm^{-1} : 1742 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 2,94 à 2,81, m (H^2)
 2.32, dd, $J_1 = J_2 = 12 \text{ Hz}$ $J_3 = 1 \text{ Hz}$ (H^5)
 2.21 à 1,05, m

Rapport des intensités: 1/1/22

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 214,8 ($\text{C}=\text{O}$); 169,3 ($\text{C}-\text{OAc}$); 90,6 ($\text{C}-\text{OAc}$); 59,6 ; 52,0;
 50,0 (C^2 , C^4 et C^5); 30,0; 28,6; 28,1; 27,7; 25,7; 25,6;
 25,3; 24,8; 22,5 (9 x CH_2); 21,6 (OAc)

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ - Calc.% : C 72,69 H 9,15
 Tr.% : C 72,41 H 9,05



24c n=1 m=1 R=OMe

IR (film) cm^{-1} : 1749 ($\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 3,23, s (OMe)
 2,42 à 2,38, m (H^2)
 2,24, dd, $J_1 = 8 \text{ Hz}$, $J_2 = 5,5 \text{ Hz}$ (H^5)
 1,17 à 1,74, m
 1,58 à 1,36, m
 1,23 à 1,13, m

Rapport des intensités : 3/1/1/7/3/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 219,5 ($\text{C}=\text{O}$); 93,2 ($\text{C}-\text{OMe}$); 61,0; 54,9; 50,5 (OMe); 45,7
 (3 x CH); 31,4; 29,7; 27,2; 27,0; 25,2; 25,1 (6 x CH_2)

Masse : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ - m/z : 194

24c m=1 n=1 R=OAc

IR (film) cm^{-1} : 1740 ($\text{C}=\text{O}$) (avec un épaulement > 1740)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 2,96 à 2,88, m (H^2)
 2,56, dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5$ Hz (H^5)
 2,33 à 1,46, m
 1,33 à 1,21, m

Rapport des intensités : 1/1/15/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 218,4 ($\text{C}=\text{O}$); 169,6 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OMe}$); 90,4 ($\underline{\text{C}}\text{-OAc}$); 56,2; 53,3;
 48,8 (3 x CH); 39,4; 36,5; 33,3; 33,0; 24,1; 20,6 (Me);
 18,1 (6 x CH_2)

Analyse réalisée sur l'oxime correspondante :

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ - Calc. % : C 65,80 H 8,07 N 5,90
 Tr.% : C 65,85 H 7,85 N 5,96

F (oxime) : 135°C

24c m=2 n=1 R=OAc

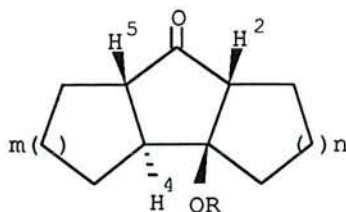
IR (film) cm^{-1} : 1738 ($\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 2,96, ddd, $J_1 = 13$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, $J_3 = 8$ Hz (H^5)
 2,71, d, (H^2)
 2,47 à 2,3, m
 2,24 à 2,00, m dont s à 2,05
 1,87 à 1,77, m
 1,71 à 1,49, m
 1,43 à 1,31, m
 1,20 à 0,83, m

Rapport des intensités : 1/1/2/6/2/4/1/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 217,6 ($\text{C}=\text{O}$); 170,2 ($\underline{\text{C}}\text{-OOMe}$); 94,3 (C^3); 56,8 ; 49,3; 42,8
 (C^2 , C^4 et C^5); 38,8; 29,8; 26,4; 26,3; 24,0; 22,3; 21,9
 (7 x CH_2); 21,3 (OAc)

F = 86°C

24d**24d** m=2 n=1 R=AcIR (film) cm^{-1} : 1740 (C=O)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 3,09, dd, $J_1=11$ Hz, $J_2 = 2$ Hz (H^2)
 2,33, ddd, $J_1=14$ Hz, $J_2 = 11$ Hz, $J_3 = 4$ Hz (H^5)
 2,26 à 2,16, m
 2,11 à 1,78, m dont s à 2,07
 1,53 à 1,01, m

Rapport des intensités : 1/1/1/11/6

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 215,2 (C=O); 169,7 ($\underline{\text{C}}\text{-OCH}_3$); 92,9 ($\underline{\text{C}}\text{-OAc}$); 56,3 ; 50,4;
 49,1 (CH^1 , CH^2 et CH^3); 34,0; 25,7; 25,6; 25,4; 25,1;
 24,7; 24,5 (7 x CH_2); 21,2 (OAc)

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ - Calc.% : C 71,15 H 8,53
 Tr.% : C 71,14 H 8,59

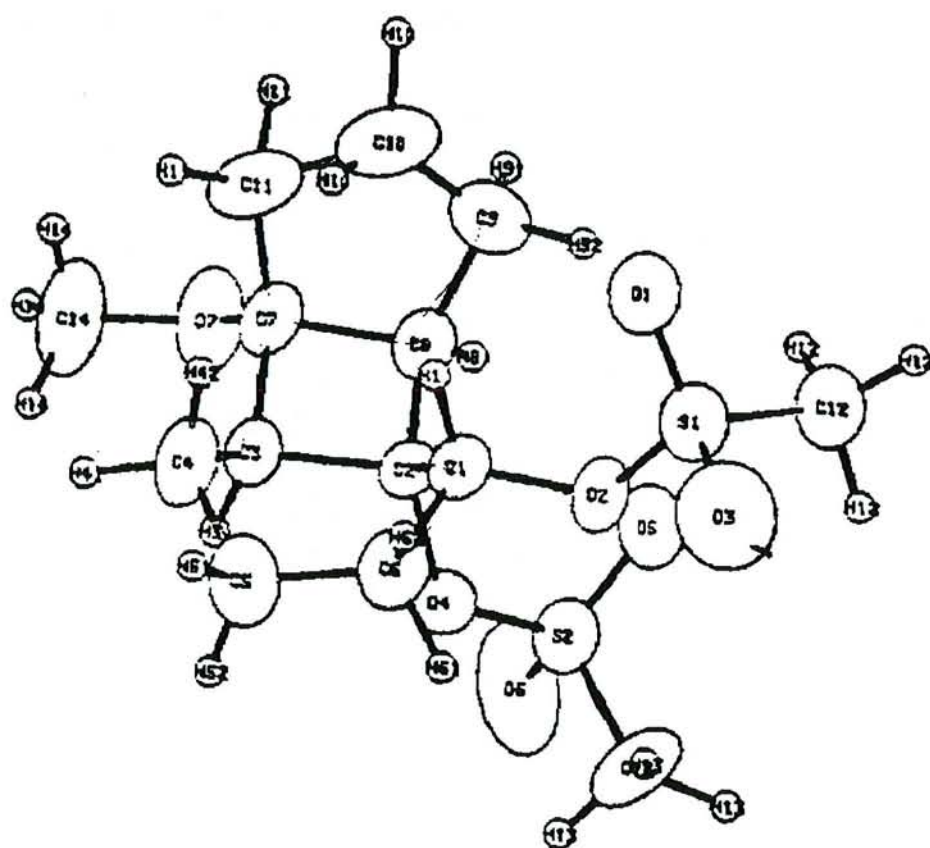
F = 65°C

24d m=2 n=2 R=AcIR film) cm^{-1} : 1743 avec un épaulement (<1740) (C=O)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 3,11, dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 8$ Hz (H^2)
 2,40, ddd, $J_1=13$ Hz, $J_2 = 13$ Hz, $J_3 = 5$ Hz (H^5)
 2,24 à 1,63, m dont s à 2,00
 1,50 à 1,00, m

Rapport des intensités : 1/1/13/7

Figure 17 : ORTEP du composé 25



RMN ^{13}C (CDCl_3) : 217,1 (C=O); 170,2 (OAc); 86,8 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 50,9; 50,1; 45,3
(3 x CH); 26,8; 26,0; 25,9; 25,7; 25,6; 24,6; 23,0; 22,7 (8
x CH_2); 22,0 (OAc)

F = 104-106°C

24d m=2 n=3 R=Ac

IR (film) cm^{-1} : 1738 (C=O)

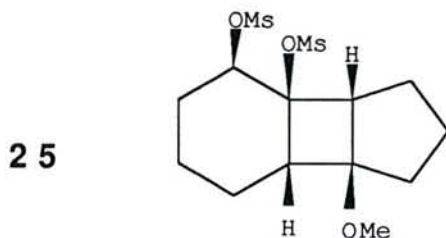
RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 2,97 à 2,84, m (H^2)
2,29, dd, $J_1 = J_2 = 12\text{Hz}$ (H^5)
2,14 à 1,43, m dont s à 2,04 (OAc)
1,33 à 1,03, m

Rapport des intensités : 1/1/16/6

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 216,9 (C=O); 170,5 (OAc); 91,3 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 58,1 ; 49,2; 48,8
(3 x CH); 32,4; 31,0; 27,3; 26,5; 25,9; 25,3; 25,1; 23,7
(CH_2)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$ - Calc.% : C 72,69 H 9,15
Tr.% : C 72,37 H 9,27

F = 83°C

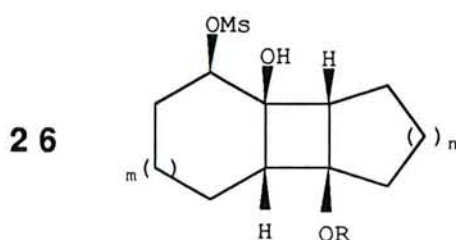


RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 4,18, dd, $J_1 = 10\text{Hz}$, $J_2 = 7\text{Hz}$ (CH-OMs)
3,5 à 2,8, m dont 3 s à 3,2, 3,1 et 3,0 (2 x CH, 2 x
S O_2CH_3 et OCH_3)
2,2 à 1,3, m (6 x CH_2)

Rapport des intensités : 1/11/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 86,6; 85,3 ($\underline{\text{C}}\text{-OMs}$ et $\underline{\text{C}}\text{-OMe}$); 77,7 ($\underline{\text{C}}\text{H-OMs}$); 54,7; 51,3; 49,5 (3 x OMe); 41,0; 39,7 (2 x CH); 30,2; 27,5; 25,6; 24,6; 19,8; 19,2 (6 x CH_2).

F = 112°C



26 n=1 m=1 R=OAc

IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (OH); 1732 (OAc)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,0 à 4,5, m (CH-OMs)
3,1 à 1,0, m dont 2s à 3,0 (OSO₂Me) et 2,0 (OAc)
Rapport des intensités : 1/21

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,2 (C=O); 86,1 ($\underline{\text{C}}\text{-OAc}$); 78,8 ($\underline{\text{C}}\text{-OMs}$); 70,2 (C-OH); 56,7; 51,6 (2 x CH); 39,7 (SO₂Me); 32,7; 27,4; 25,0; 23,2; 21,3 (Me); 19,4; 17,9 (6 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{SO}_6$ - Calc.% : C 52,98 H 6,97 S 10,10
Tr.% : C 52,94 H 6,97 S 9,88

F = 97°C

26 n=1 m=1 R=Me

IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (OH)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,0 à 4,6, m (CH=)
3,1, s, (CH_3)
3,0, s, (CH_3)
2,8 à 2,4, m (2 x CH, OH disparaissant à D_2O)
2,2 à 1,3, m (6 x CH_2)
Rapport des intensités : 1/3/3/3/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 85,7 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$); 79,0 ($\underline{\text{C}}\text{-OMs}$); 69,2 (C-OH); 56,0; 50,9
(OMe); 49,2 (2 x CH); 39,7 (SO_2Me); 30,2; 27,4; 25,4;
23,3; 19,7; 18,6 (6 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{SO}_5$ - Calc.% : C 53,77 H 7,64 S 11,04
Tr.% : C 53,57 H 7,74 S 11,22

F = 95-97°C

26 m=1 n=2 R=Ac

IR (KBr) cm^{-1} : 3528 (OH); 1737 (OAc)

RMN ^1H 60 MHz (CHCl_3) : 5,4 à 5,1, m disparaît à D_2O
5,0 à 4,5, m (CH-OMs)
3,0, m (OSO_2Me)
2,9 à 1,1, m dont s à 1,9 (OAc)

Rapport des intensités : 1/1/3/19

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 169,8 (OAc); 82,0 ($\underline{\text{C}}\text{H-OMs}$); 75,9; 70,3 ($\underline{\text{C}}\text{-OAc}$ et C-OH);
53,5; 50,0; 40,0 (2 x CH et SO_2CH_3); 26,5; 25,6; 21,4;
21,3 ($\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 20,8; 18,7; 18,6; 18,5 (7 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{SO}_6$ - Calc.% : C 54,38 H 7,29 S 9,68
Tr.% : C 54,43 H 7,19 S 9,60

F = 106°C

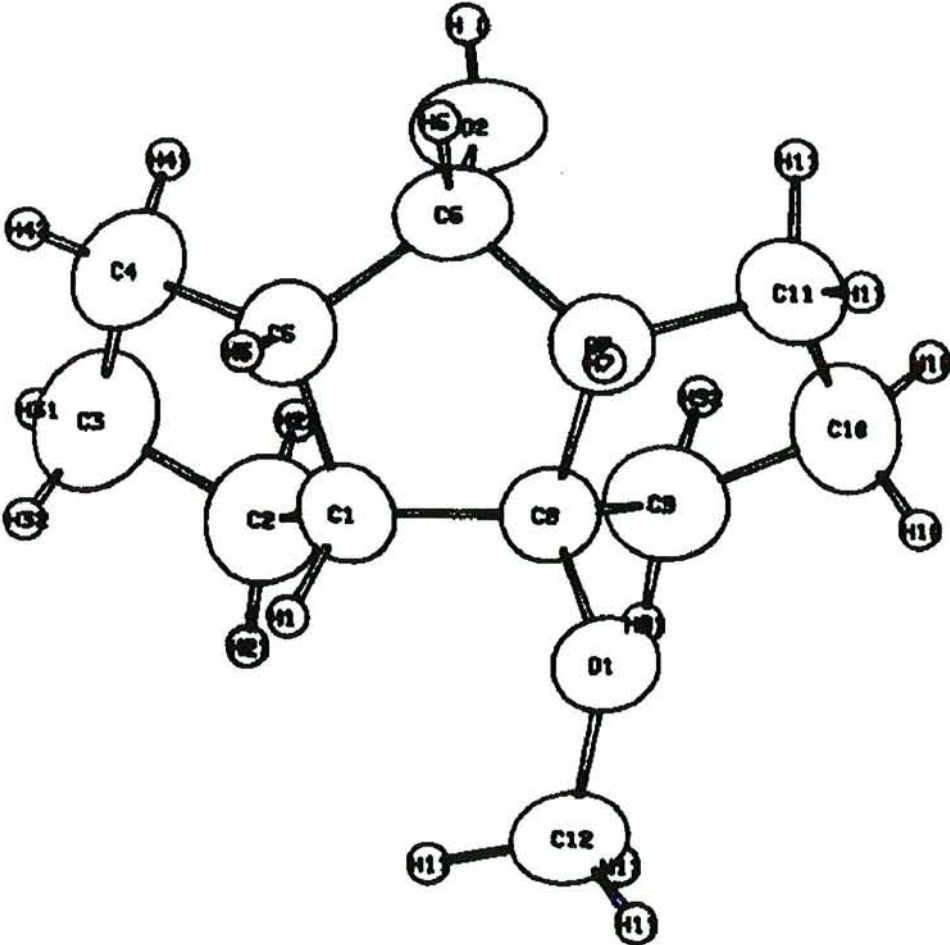
26 m=1 n=3 R=Ac

IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (OH); 1728 (OAc)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,0 à 4,6, m (CH=)
3,8 à 3,5, m disparaît à D_2O (OH)
3,1, s (SO_2CH_3)
2,8 à 2,3, m
2,2 à 1,0, m dont s à 2,0 (OAc)

Rapport des intensités : 1/1/3/2/19

Figure 18 : ORTEP du composé 27a



RMN ^{13}C (CDCl_3) : 169,3 (OAc); 81,1 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 81,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -OMs); 69,4 (C-OH);
 57,3; 51,8 (2 x CH); 39,7 (SO_2CH_3); 31,4; 28,7; 26,5;
 26,0; 25,0; 23,4; 21,1 ($\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 20,8; 18,0 (8 x CH_2)

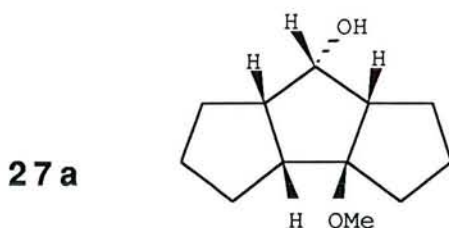
Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{SO}_6$ - Calc.% : C 55,64 H 7,56 S 9,28

Tr.% : C 55,27 H 7,19 S 8,95

III-3-3 Etablissement des structures.

Réduction du composé 24a m=1 n=1 R=Me.

La réduction du céto éther **24a** m=1 n=1 R=Me par 4 équivalents de LiAlH_4 dans l'éther a conduit à la formation de deux alcools isomères **27a** et **27b**.



IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (OH)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3) : 3,95, dd, $J_1 = J_2 = 6\text{Hz}$ ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -OH)

3,19, s (OMe)

2,88 à 2,79, m

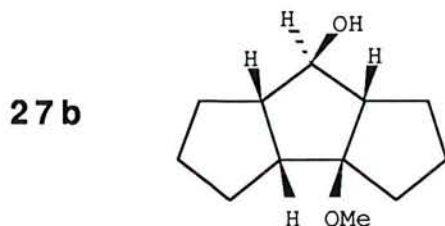
2,57 à 2,49, m

1,86 à 1,45, m

Rapport des intensités : 1/3/1/2/13

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 98,6 ($\underline{\text{C}}$ -OMe); 74,2 (CH-OH); 59,11; 51,3; 50,6; 49,6 (3 x CH et OCH_3); 29,6; 29,5; 28,6; 26,2; 25,4; 23,3 (6 x CH_2)

F = 56°C



IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3100 (OH)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3) : 3,25 à 3,11, m disparaissant à D_2O
 3,15, s (OMe)
 3,13, dd
 2,62 à 2,53, m
 2,52 à 2,40, m
 2,31 à 2,27, m
 1,82 à 1,32, m

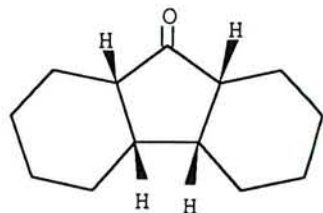
Rapport des intensités : 1/3/1/1/1/1/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 98,6 ($\underline{\text{C}}$ -OMe); 74,2 (CH-OH); 59,11; 51,3; 50,6; 49,6 (3 x CH et OCH_3); 30,7; 29,7; 28,8; 27,1; 26,8; 24,7 (6 x CH_2)

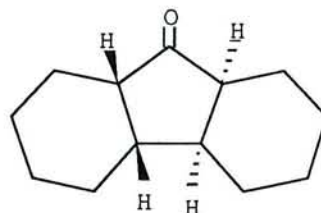
Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ - Calc.% : C 73,43 H 10,27
 Tr.% : C 73,63 H 10,27

Hydrogénation catalytique du composé 23a m=2 n=2.

Dans un ballon à hydrogéner, on place 1 mmole d'énone **23a** m=2 n=2 dans 10 ml d'éthanol et du palladium sur charbon à 5% (environ 10 mg) sous une atmosphère d'hydrogène. La solution est agitée durant 2 h à température ambiante. La réaction est suivie par ccm. Après filtration, le solvant est évaporé et on isole le mélange des deux cétones **28**.



28 a



28 b

28a + 28b

IR (film) cm^{-1} : 1738 (C=O).

RMN ^{13}C (CDCl_3) (les valeurs correspondant au composé **28b** sont données en italique) : 221,2; *220,0* (C=O); 47,1; *45,1* (CH); 38,3; *37,4* (CH); 27,6; 26,0; *24,0* 23,4; *23,3*; 22,9 (3 x CH_2).

*Elimination en milieu basique
du composé **24b** m=1 n=3 R=Ac.*

A une solution de **24b** m=1 n=3 R=Ac (2 mmoles) dans un mélange THF/eau (8 ml/2ml) à 0°C, on ajoute 1 équivalent de K_2CO_3 . La réaction est suivie par ccm. Après 30 min. à 0°C, la solution est extraite à l'éther, séchée sur MgSO_4 et les solvants sont évaporés. Le brut est purifié sur colonne de silice.

23b m=1 n=3

IR (NaCl) cm^{-1} : 1709 (C=O); 1613 (C=C)

RMN ^1H 400 MHz (CCl_4) : 2,74 à 2,66, m
2,54 à 2,37, m
2,27 à 2,21, m
2,11 à 2,00, m
1,89 à 1,32, m (CH_2)

Rapport des intensités : 1/3/2/2/10

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 202,6 (C=O); 168,1; 144,3 (C=C); 61,0; 54,1 (2 x CH); 31,0; 30,8; 27,4; 26,8; 26,5; 24,5; 24,0; 20,3 (8 x CH_2)

III-4 Transposition des diols par oxydation.

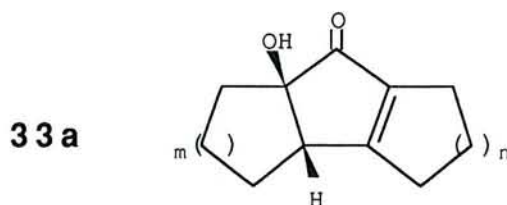
méthode A : Dans un tétacol de 250 ml muni d'une ampoule de Mariotte, d'un thermomètre et d'un réfrigérant protégé par un tube à CaCl_2 , on place à une température de -70°C , le chlorure d'oxalyle (6 équivalents, 2,6 ml) dans 50 ml de CH_2Cl_2 .

On additionne au goutte à goutte le DMSO (12 équivalents, 4,7 g) en solution dans 20 ml de CH_2Cl_2 ; le mélange est laissé sous agitation 10 mn à -70°C puis le diol (1 équivalent, 5 mmoles) en solution dans 50 ml de CH_2Cl_2 est ajouté au goutte à goutte. Après 1 heure sous agitation à -70°C , la triéthylamine (15 équivalents, 7,6 g) dans 50 ml de CH_2Cl_2 est ajoutée et la solution est laissée revenir lentement à température ambiante (environ 3 h).

On ajoute alors 100 ml d'eau et l'on extrait trois fois à CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée plusieurs fois à HCl dilué puis avec une solution saturée de NaHCO_3 . Elle est séchée sur MgSO_4 et les solvants sont chassés sous pression réduite. Le brut est purifié sur colonne de silice.

méthode B : Le mode opératoire est le même que celui décrit ci-dessus (méthode A) mais en utilisant 3 équivalents de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ et 3 équivalents de DMSO.

méthode C : Le mode opératoire est identique à celui donné pour la méthode A en employant 6 équivalents de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ et 12 équivalents de DMSO.



33a m=1 n=1

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1702 (C=O); 1626 (C=C)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 3,60, ps (OH disparaissant à D_2O)
 2,98, pd (CH)
 2,60 à 2,14, m
 2,03 à 1,59, m

Rapport des intensités : 1/1/7/5

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 204,2 (C=O); 187,2; 146,2 (C=C); 91,7 (C-OH); 50,5 (CH);
 37,2; 30,2; 26,6; 26,5; 24,7; 24,6 (6 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ - Calc.% : C 74,13 H 7,92
 Tr.% : C 73,98 H 7,90

F = 84°C

33a m=1 n=2

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1702 (C=O); 1637 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CDCl_3) : 4,2 à 3,8, m disparaît à D_2O (OH)
 3,0 à 2,7, m (CH)
 2,5 à 1,2, m

Rapport des intensités : 1/1/14

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 208,9 (C=O); 174,1; 136,6 (C=C); 85,4 (C-OH); 54,4 (CH);
 36,9; 27,0; 26,0; 24,2; 21,9; 21,3; 19,7 (7 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ - Calc.% : C 74,96 H 8,39
 Tr.% : C 74,51 H 8,21

F = 65°C

33a m=1 n=3

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1703 (C=O); 1637 (C=C)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 3,49 à 3,33, m disparaît à D_2O (OH)
 2,94, pd (CH)
 2,55 à 2,25, m
 2,03 à 1,45, m

Rapport des intensités : 1/1/4/12

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 208,9 (C=O); 177,8; 140,7 (C=C); 85,0 (C-OH); 55,5 (CH);
 37,7; 31,7; 31,3; 27,0; 26,4; 26,2; 24,0; 23,3 (8 x CH_2)

33a m=2 n=1

IR (film) cm^{-1} : 3500-3200 (OH); 1702 (C=O); 1623 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3,8 à 3,5, m disparaît à D_2O (OH)
 2,8 à 1,0, m

Rapport des intensités : 1/15

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 205,7 (C=O); 186,9; 144,2 (C=C); 82,6 (C-OH); 45,2 (CH);
 32,0; 30,2; 26,3; 24,9; 23,1; 20,1; 18,2 (7 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ - Calc.% : C 74,96 H 8,39
 Tr.% : C 73,12 H 8,16

33a m=2 n=2

IR (film) cm^{-1} : 3600-3200 (OH); 1702 (C=O); 1635 (C=C)

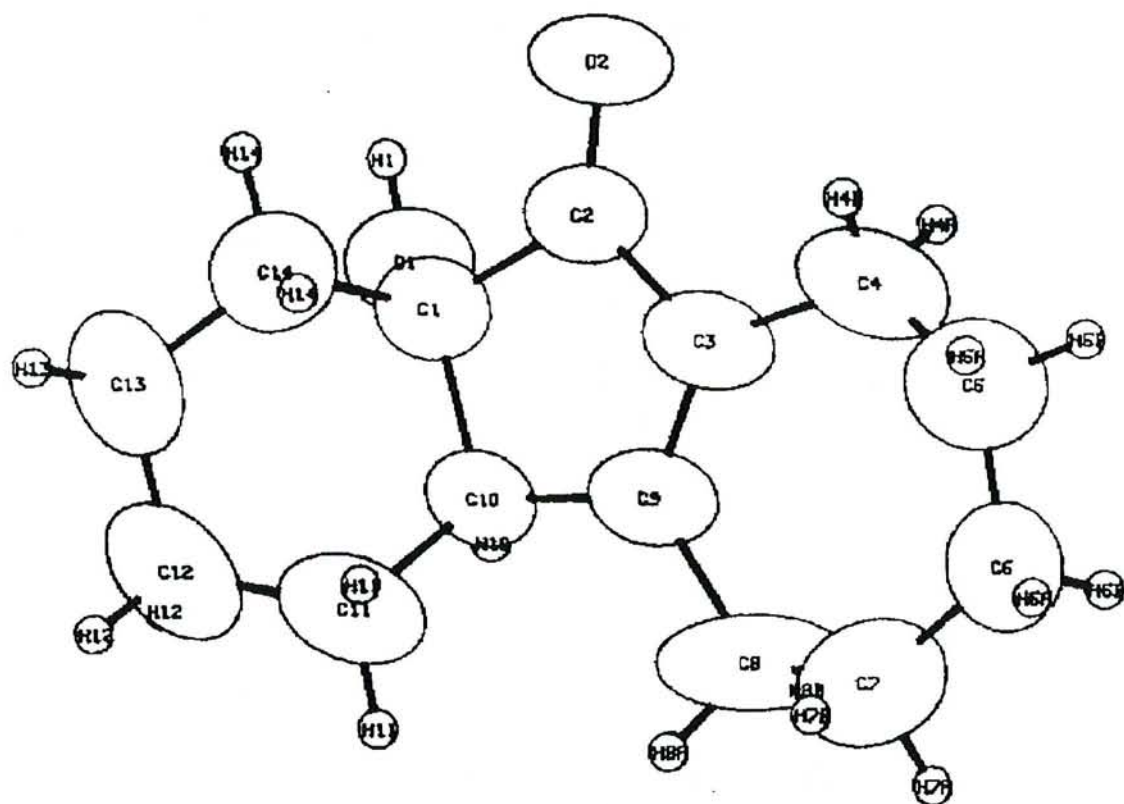
RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3,1 à 3,0, m disparaît à D_2O (OH)
 2,8 à 1,0, m

Rapport des intensités : 1/17

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 210,0 (C=O); 173,7; 134,9 (C=C); 75,1 (C-OH); 48,3 (CH);
 31,4; 25,6; 22,5; 21,9; 21,4; 19,9; 19,7; 18,2 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ - Calc.% : C 75,69 H 8,79
 Tr.% : C 75,48 H 8,62

Figure 19 : ORTEP du composé **33a** m=2 n=3



33a m=2 n=3

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1702 (C=O); 1633 (C=C)

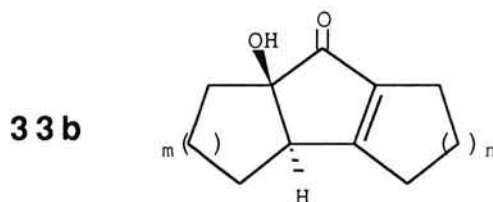
RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3,9 à 3,5, m disparaît à D_2O (OH)
2,8 à 1,0, m

Rapport des intensités : 1/19

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 209,6 (C=O); 177,1; 138,8 (C=C); 76,3 (C-OH); 49,3 (CH);
30,8; 30,7; 30,0; 26,1; 25,7; 23,0; 22,5; 19,5; 17,6 (9 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ - Calc.% : C 76,32 H 9,15
Tr.% : C 76,39 H 9,23

F = 98°C



33b m=2 n=2

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1697 (C=O); 1628 (C=C)

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : 1,45 à 1,25, m

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 206,2 (C=O); 171,2; 134,9 (C=C); 76,3 (C-OH); 51,2 (CH);
28,9; 25,9; 25,5; 21,7; 21,6; 20,5; 20,3; 19,7 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ - Calc.% : C 75,69 H 8,79
Tr.% : C 75,53 H 8,70

33b m=2 n=3

IR (film) cm^{-1} : 3600-3200 (OH); 1688 (C=O); 1624 (C=C)

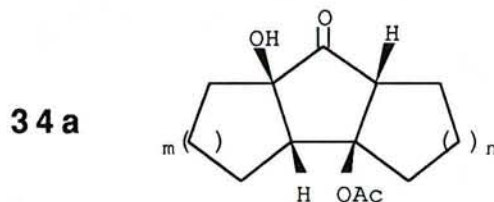
RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3,0 à 2,8, m disparaît à D_2O (OH)
2,5 à 0,7, m (9 x CH_2 et CH)

Rapport des intensités : 1/19

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 206,5 ($\text{C}=\text{O}$); 173,6; 138,2 ($\text{C}=\text{C}$); 75,6 ($\text{C}-\text{OH}$); 51,5 (CH);
30,5; 29,3; 29,0; 26,4; 26,1; 25,9; 23,2; 20,6; 20,1 (9 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ - Calc.% : C 76,32 H 9,75
Tr.% : C 75,62 H 9,25

F = 136°C



34a m=2 n=1

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1740 ($\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3,2 à 3,1, m disparaît à D_2O (OH)
3,1 à 2,8, m (CO-CH)
2,5 à 1,1, m dont s à 1,9

Rapport des intensités : 1/1/18

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 216,2 ($\text{C}=\text{O}$); 170,7 (OAc); 97,4 ($\text{C}-\text{OH}$); 77,3 ($\text{C}-\text{OAc}$);
58,1; 50,4 (2 x CH); 34,1; 31,3; 31,2, 26,7; 25,6; 22,2
(OCOMe); 20,7; 20,3 (7 x CH_2)

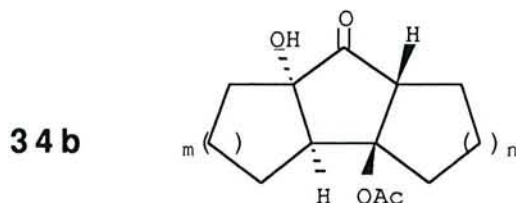
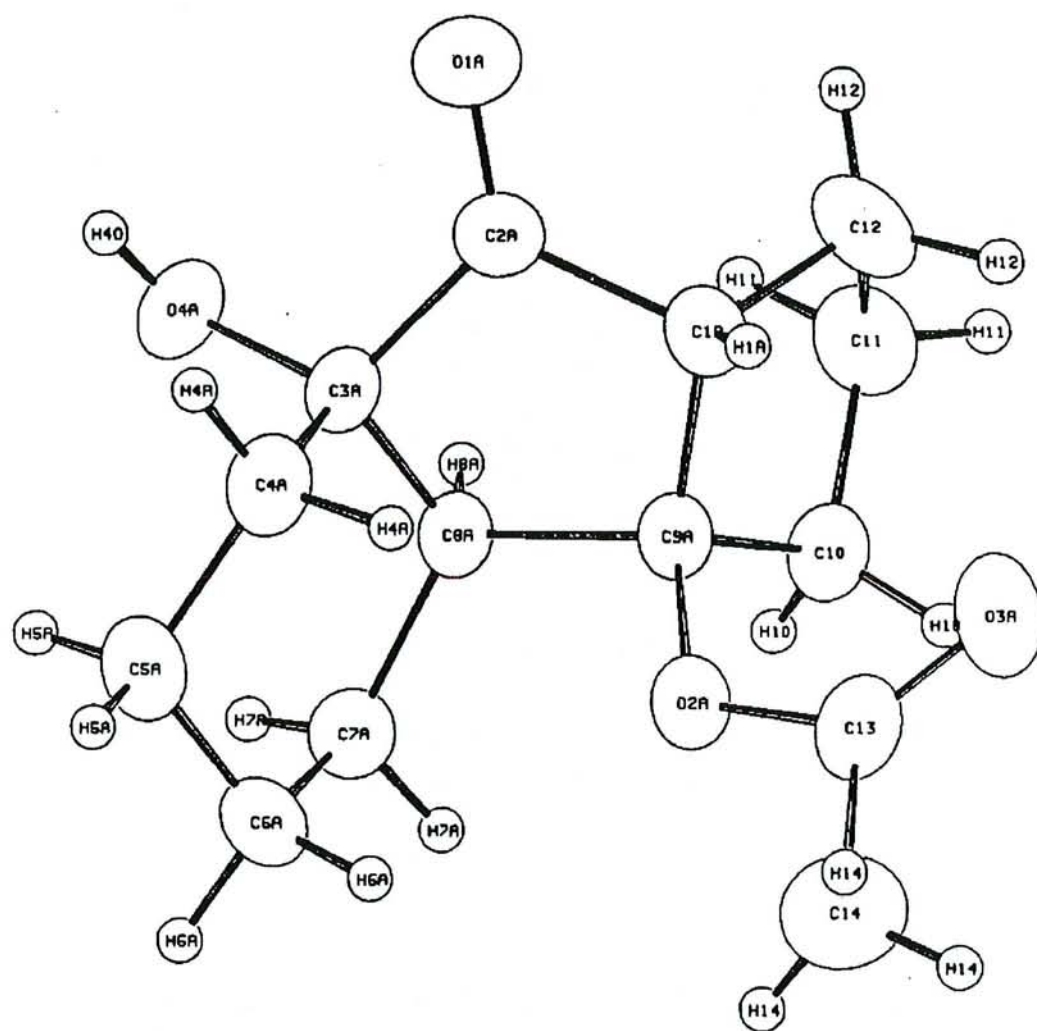


Figure 20 : ORTEP du composé **34b** m=2 n=1 R=Ac



34b m=1 n=1

IR (film) cm⁻¹ : 3600-3100 (OH); 1738 avec épaulement à 1740 (2 x C=O)

RMN ¹H 400MHz (CDCl₃) : 3,20 à 3,15, m disparaît à D₂O
 3,12 à 3,07, m (CO-CH)
 2,31 à 2,17, m
 2,12 à 1,79, m dont s à 2,09
 1,74 à 1,55, m

Rapport des intensités :1/1/1/3/8/4

RMN ¹³C (CDCl₃) : 217,4 (C=O); 170,2 (OAc); 89,7 (C-OAc); 78,6 (C-OH);
 54,1; 52,5 (2 x CH); 44,4; 40,1; 32,5 , 27,0; 24,6; 21,1
 (OCOMe); 18,6 (6 x CH₂)

Analyse : C₁₃H₁₈O₄ - Calc.% : C 65,53 H 7,61
 Tr.% : C 65,38 H 7,58

F = 84°C

34b m=2 n=1

IR (film) cm⁻¹ :3600-3200 (OH); 1738 (C=O)

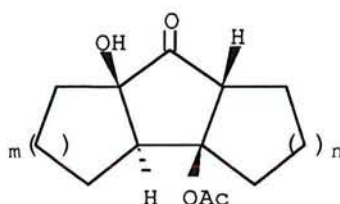
RMN ¹H 400MHz (CDCl₃) : 3,19, pd (CO-CH)
 2,80 à 2,60, m disparaissant à D₂O (OH)
 2,64 à 2,18, m
 2,10 à 1,28, m dont s à 2,07 (OAc)

Rapport des intensités :1/1/3/15

RMN ¹³C (CDCl₃) : 218,9 (C=O); 170,1 (OAc); 93,4 (C-OAc); 78,4 (C-OH);
 54,3; 47,5 (2 x CH); 37,2; 30,6; 28,3; 25,2; 21,8 (OMe);
 21,0; 19,8 (7 x CH₂)

Analyse : C₁₄H₂₀O₄ - Calc.% : C 66,64 H 7,99
 Tr.% : C 66,93 H 8,06

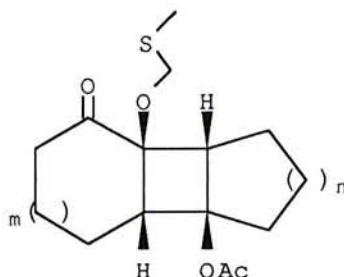
F = 98°C

34c**34c** m=2 n=1IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 1740 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 3,5 à 3,2, m (CO-CH)
 3,0 à 2,7, m disparaissant à D_2O (OH)
 2,5 à 1,0, m dont s à 2,0 (OAc, 7 x CH_2 et CH)

Rapport des intensités : 1/1/18

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 214,4 (C=O); 170,1 (OAc); 93,8 ($\underline{\text{C}}$ -OAc); 77,3 (C-OH);
 55,3; 51,6 (2 x CH); 35,1; 30,0; 25,9; 25,8; 25,3; 21,9
 (OCOMe); 21,2; 19,8 (7 x CH_2)

35a**35a** m=1 n=1IR (film) cm^{-1} : 1737 (OAc); 1703 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CDCl_3) : 4,4, d, J = 3Hz (OCH_2S)
 3,1 à 2,7, m (2 x CH)
 2,6 à 1,0, m dont 2 s à 3,1 et 3,0 (OAc et SMe)

Rapport des intensités : 2/2/18

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 206,9 (C=O); 169,9 (OAc); 85,6; 74,4 ($\underline{\text{C}}$ -OAc et $\underline{\text{C}}$ - OCH_2);
 68,83 (OCH_2-); 52,4; 50,2 (2 x CH); 39,1; 32,4; 26,5;
 26,4; 21,1 (OMe); 20,7; 19,8 (6 x CH_2); 14,2 (S- CH_3)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{SO}_4$ - Calc.% : C 60,37 H 7,43 S 10,74

Tr.% : C 60,11 H 7,50 S 10,61

F = 47°C

35a m=1 n=2

IR (film) cm^{-1} : 1737 (OAc); 1709 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CDCl_3) : 4,4, ps (O- CH_2 -S)
3,0 à 1,0, m dont s à 2,1 (OAc) et 1,9 (SMe)

Rapport des intensités : 2/22

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 207,6 (C=O); 169,6 (OAc); 75,3; 75,2 ($\underline{\text{C}}$ -OAc + $\underline{\text{C}}$ -OCH $_2$);
69,5 (O-CH $_2$); 52,6; 47,2 (2 x CH); 39,0; 28,0; 21,4 (OMe); 21,2; 21,1; 20,8; 20,6; 19,0 (7 x CH $_2$); 14,5 (S-CH $_3$)

35a m=1 n=3

IR (film) cm^{-1} : 1732 (OAc); 1709 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CDCl_3) : 4,3, d, J=2 Hz (O- CH_2 -S)
3,0 à 1,0, m dont 2 s à 2,1 et 2,0 (SMe et OAc)

Rapport des intensités : 2/24

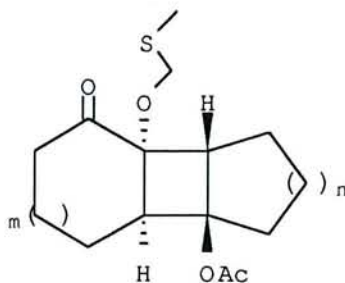
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 207,8 (C=O); 169,4 (OAc); 81,5; 75,9 ($\underline{\text{C}}$ -OAc et $\underline{\text{C}}$ -OCH $_2$);
69,4 (OCH $_2$); 54,5; 50,3 (2 x CH); 39,6; 31,1; 29,1; 28,8;
26,9; 23,5; 21,3 (OMe); 20,8; 20,6 (8 x CH $_2$); 14,2 (S-CH $_3$)

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{SO}_4$ - Calc.% : C 62,25 H 8,03 S 9,82

Tr.% : C 62,48 H 7,87 S 10,69

F = 55°C

35b



35b m=1 n=1

IR (KBr) cm^{-1} : 1731 (OAc); 1706 (C=O)

RMN ^1H 60 MHz (CDCl_3) : 4,4, d, J = 3Hz (O-CH₂-S)
 3,2 à 1,0, m dont 2 s à 3,1 et 3,0 (OAc et SMe,
 2x CH, 6 x CH₂)

Rapport des intensités : 2/20

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 210,7 (C=O); 170,1 (OAc); 86,2; 76,3 (C-OAc et C-OCH₂);
 70,35 (OCH₂); 48,7; 48,4 (2xCH); 38,7; 38,3; 26,2; 25,2;
 22,0; 21,4 (6 x CH₂); 21,3 (OMe); 14,6 (S-CH₃)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{SO}_4$ - Calc.% : C 60,37 H 7,43 S 10,74

Tr.% : C 60,31 H 7,58 S 10,46

F = 95°C

Hydrolyse des composés 35 (tableau 27).

A une solution du céto éther **35** (5 mmoles) dans l'acétone comme solvant (100 ml), on ajoute une goutte d'acide sulfurique concentré. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante et est suivie par ccm. Après le temps indiqué dans le tableau 27, la solution est jetée sur glace, extraite à l'éther, lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 et enfin séchée sur MgSO_4 . Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice.

Méthode D (tableau 28) :

Cette méthode consiste à utiliser, dans un premier temps, le mode opératoire de la méthode C; avant purification, le brut réactionnel est placé en solution dans l'acétone comme solvant et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré sont additionnées. La réaction est laissée 24 h sous agitation. On neutralise par addition d'une solution de NaHCO_3 saturée; la solution est extraite à l'éther, séchée sur MgSO_4 et les solvants sont chassés sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice.

IV Etude de la fonctionnalisation des bicyclo [n,3,0] alcénones.

IV-2-2 Addition de thiophénol.

a) Réactions catalysées par une amine.

Dans un monocol de 100 ml, on place la diénone **17a** n=2 (430 mg, 2,4 mmoles), PhSH (10 éq.) et l'amine (0,1 éq.) en solution dans 70 ml de CHCl₃. Après 15 h à reflux, on ajoute 50 ml d'eau et l'on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec une solution de soude à 10% puis avec une solution saturée de NH₄Cl; elle est ensuite séchée sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés et le résidu est purifié par chromatographie éclair. Les caractéristiques spectroscopiques des composés **38** et **39** seront données ultérieurement.

b) Réactions catalysées par un thiophénate alcalin.

essai 1 : Dans un tricol de 100 ml, on place PhSH (10 éq., 20 mmoles, 2,35 ml), dans 30 ml de THF à 0°C. On ajoute BuLi (1,6 M dans l'hexane, Aldrich, 0,1 éq., 0,2 mmole, 0,125 ml) et on laisse sous agitation durant 1/2 h à cette température. On additionne ensuite au goutte à goutte la diénone **17a** n=2 (2 mmoles, 350 mg) en solution dans 5 ml de THF. On laisse le milieu revenir à température ambiante; la réaction est suivie par ccm. Le milieu réactionnel est jeté sur glace, extrait à l'éther; la phase

organique est lavée avec une solution de soude à 10% puis avec une solution saturée de NH_4Cl ; elle est ensuite séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie éclair.

essai 3 : Le mode opératoire utilisé est le même que celui décrit pour l'essai 1 en ajoutant 10 équivalents de HMPT (3,65 ml) au goutte à goutte avant l'addition de la diénone **17a** $n=2$.

essai 4 : Le mode opératoire est le même que celui donné pour l'essai 1 en remplaçant le butyllithium par du potassium (0,1 éq., 10 mg).

Les caractéristiques spectroscopiques des composés **37a**, **38** et **39** seront données ultérieurement.

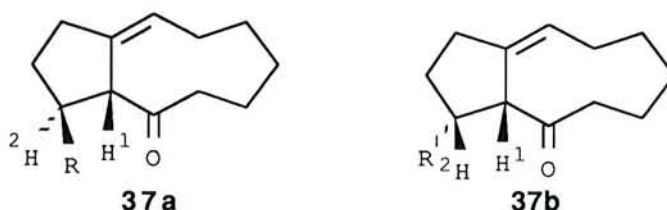
IV-3-1 Addition d'organocuprates.

a) Réaction en l'absence de triméthylchlorosilane

Dans un tétracol de 250 ml muni d'une ampoule de Mariotte, d'un thermomètre et d'un réfrigérant protégé par un tube à CaCl_2 , on place 3 mmoles de CuCN (270 mg) dans 3 ml de solvant. On ajoute en une fois 2 équivalents d'organolithien (RLi , 6 mmoles) à -70°C . On laisse la température du milieu réactionnel remonter lentement jusqu'à 0°C (en environ 1/2 h); on constate alors une dissolution du sel; la solution est de nouveau amenée à une température de -70°C . La diénone **17a** $n=2$ (2,85 mmoles, 500 mg) dissoute dans 3 ml de solvant est additionnée au goutte à goutte. Après 15 mn à -70°C et sous agitation, 20 mmoles d'acide sont additionnées en une fois. On laisse la température revenir à 0°C puis on ajoute 50 ml d'une solution saturée de NH_4Cl ; on extrait trois fois à l'éther, lave la phase organique avec une solution de NaHCO_3 saturée et

sèche sur MgSO_4 . Les solvants sont chassés sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie éclair.

Le composé **37** est isolé sous forme des deux isomères **37a** et **37b** qui ont été identifiés grâce aux constantes de couplage $J(\text{H}^1\text{H}^2)$ qui valent respectivement 11 et 5 Hz.



Ces deux composés ont des polarités très proches et n'ont pas pu être séparés par chromatographie. Cependant, la proportion relative des deux isomères a été établie par un dosage en RMN ^1H . Le composé de stéréochimie trans **37a** a pu être isolé par une épimérisation acide de **37b** : on place le mélange dans un monocol de 100 ml en présence d'une quantité catalytique d'APTS (environ 0,1 éq.) en solution dans du benzène. Le milieu réactionnel est porté à reflux durant 1 heure. On laisse revenir à température ambiante, on jette le milieu réactionnel sur de l'eau, extrait à l'éther; la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 puis séchée sur MgSO_4 . Le composé **37a** est isolé après évaporation des solvants.

b) Réaction en présence de triméthylchlorosilane.

On utilise le mode opératoire donné ci-dessus, le triméthylchlorosilane étant additionné dans le milieu réactionnel avec la diénone **17a** $n=2$.

Les caractéristiques spectroscopiques des composés **37a** et **38** seront données ultérieurement.

IV-3-2 Addition d'organolithiens et d'organomagnésiens.

a) Mode opératoire d'addition des organolithiens :

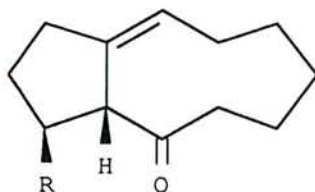
A une solution de lithien (4 éq., 11 mmoles) dans 30 ml d'éther à 0°C, on additionne au goutte à goutte la diénone **17a** n=2 (2,85 mmoles, 500 mg) dans 10 ml de THF. La réaction est suivie par ccm.

La réaction terminée, on ajoute, à 0°C, 10 ml d'EtOH, puis 50 ml d'eau. La solution est extraite trois fois à l'éther; la phase organique est lavée avec une solution saturée de NH₄Cl puis séchée sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés et le brut est purifié sur colonne de silice.

b) Mode opératoire d'addition des organomagnésiens :

Le magnésien est préparé dans un tétracol de 250 ml muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule de Mariotte, à partir de 15 mmoles de magnésium (370 mg) et de 15 mmoles du dérivé halogéné correspondant dans 20 ml d'éther. Une fois le magnésien préparé (dosé à 70-80%), on additionne au goutte à goutte et à 0°C, 2,85 mmoles de diénone **17a** n=2 (500 mg) dans 10 ml d'éther. La réaction est suivie par ccm. La solution est jetée sur glace, extraite à l'éther; la phase organique est lavée avec une solution saturée de NH₄Cl puis séchée sur MgSO₄. Les solvants sont chassés sous pression réduite et le résidu est purifié sur colonne de silice.

37 a



37a R=SPh

IR (film) cm^{-1} : 3040 (CH Arom.); 1700 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 7,47 à 7,42, m (CH arom.)
 7,37 à 7,26, m (CH arom.)
 5,53 à 5,47, m, (CH=)
 3,45, ddd, $J_1 = 4\text{Hz}$, $J_2 = J_3 = 11\text{Hz}$ (CH-SPh)
 2,92, d, $J = 11\text{Hz}$ (CH-CO)
 2,50 à 1,50, m (CH_2)

Rapport des intensités:2/3/1/1/1/14

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 208,4 (C=O); 133,8 (C=); 133,3 (CH=); 133,1 (C= et C arom); 128,8; 127,5; 127,1 (CH arom); 64,0 (CH-SPh)
 49,0 (CH-CO); 41,0; 31,8; 25,7; 25,3; 24,1; 22,6; 22, (7 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{OS}$ - Calc.% : C 75,48 H 7,74 S 11,20
 Tr.% : C 75,48 H 7,71 S 11,67

F : 140°C

37a R=Bu

IR (film) cm^{-1} : 1713 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CHCl_3) : 5,40 à 5,35, m (CH=)
 2,58, d, $J=12\text{Hz}$ (CH-CO)
 2,43 à 2,35, m
 2,30 à 2,17, m
 2,12 à 1,05, m
 0,90, t, $J=7\text{Hz}$ (Me)

Rapport des intensités : 1/1/1/1/19/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 210,6 (C=O); 133,9 (C=); 125,7 (CH=); 64,8 (CH-CO); 40,4 (CH_2); 40,1 (CH-Bu); 33,5; 29,8; 28,2; 25,6; 25,0; 22,5; 22,2 (CH_2); 13,7 (Me)

Analyse réalisée sur l'oxime correspondante :

Calc.% : C 77,05 H 10,91 N 5,62 O 6,42

Tr.% : C 77,27 H 10,86 N 5,85 O 6,36

F (oxime) = 128°C

37a R=Ph

IR (film) cm-1 : 3027 (CH=); 1712 (C=O); 1603 (C=C)

RMN 1H 400MHz (CHCl₃) : 7,28 à 7,22, m (CH arom.)
 7,19 à 7,11, m (CH arom.)
 5,18 à 5,15, m (CH=)
 3,13, d, J=12Hz (CH-CO)
 3,03, ddd, J₁=12Hz, J₂=12 Hz, J₃= 4 Hz (CH-Ph)
 2,50 à 2,34, m
 2,13 à 1,17, m

Rapport des intensités : 2/3/1/1/1/2/12

RMN 13C (CDCl₃) : 210,3 (C=O); 143,5 (C arom.); 133,0 (C=); 128,0; 127,1;
 126,8; 126,1 (3 x CH arom. + CH=) 64,7 (CH-CO); 48,4
 (CH-Ph); 41,8; 34,8; 26,2; 25,7; 22,5; 22,0; 22,5 (7 x
 CH₂)

F (oxime) = 145-150°C

37a R=Me

IR (film) cm-1 : 1713 (C=O)

RMN 1H 60 MHz (CHCl₃) : 5,4 à 5,2, m (CH=)
 2,7 à 8, m dont 2 d à 2,4, J =11Hz (CH-Me) et à
 0,97, J = 6Hz (Me)

Rapport des intensités : 1/19

RMN 13C (CDCl₃) : 211,1 (C=O); 134,2 (C=); 126,0 (CH=) 66,7 (CH-CO); 48,4
 (CH-Ph); 41,6 (CH₂); 36,1 (CH-Me); 33,8; 25,8; 25,4;
 25,3; 22,8; 22,4 (7 x CH₂); 20,8 (Me)

37a R=Cyclohexyle

IR (film) cm-1 : 1711 (C=O)

RMN 1H 400MHz (CHCl₃) : 5,44 à 5,39, m (CH=)
 2,83, d, J =12Hz (CH-CO)
 2,44 à 2,34, m
 2,24, dddd, J₁=12Hz, J₂=12Hz, J₃ = 6Hz, J₄ = 1Hz
 2,15 à 1,98, m
 1,90 à 0,90, m

Rapport des intensités : 1/1/1/1/3/21

RMN 13C (CDCl₃) : 211,9 (C=O); 134,1 (C=); 126,0 (CH); 62,5 (CH-CO); 45,6
 (CH); 41,8 (CH₂); 38,8 (CH); 32,2; 27,1; 26,7; 25,8; 25,5;
 25,3; 25,2; 22,8; 22,4 (9 x CH₂)

37a R=Et

IR (film) cm-1 : 1712 (C=O)

RMN 1H 400MHz (CHCl₃) : 5,40 à 5,36, m (CH=)
 2,60, d, J=12Hz (CH-CO)
 2,40 à 2,34, m
 2,23, ddd, J₁ =12Hz, J₂ =12Hz, J₃ = 6Hz
 2,13 à 1,96, m
 1,78 à 1,12, m
 0,89,t, J=7,5Hz (-CH₂-CH₃)

Rapport des intensités : 1/1/1/1/5/10/3

RMN 13C (CDCl₃) : 221,2 (C=O); 134,0 (C=); 125,9 (CH=); 64,6 (CH-CO); 41,7
 (CH); 41,6; 29,3; 26,6; 25,7; 25,2; 22,6; 22,3 (CH₂); 10,6
 (CH₃)

Masse (Ionisation Chimique) : C₁₄H₂₂O - M+1-H₂O = 189

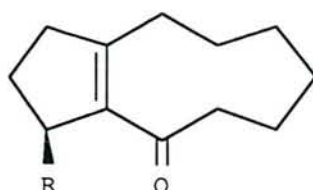
Analyse réalisée sur l'oxime correspondante :

Calc.% : C 75,97 H 10,47

Tr.% : C 76,13 H 10,70

F(oxime) = 133°C

38



38 R=SPh

IR (film) cm^{-1} : 3055 (CH=); 1687 (C=O)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 7,54 à 7,43, m (CH arom)
 7,32 à 7,27, m (CH arom)
 4,70 à 4,65, m (CH-SPh)
 2,65 à 0,97, m (8 x CH_2)

Rapport des intensités : 2/3/1/16

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 203,9 (C=O); 149,0; 135,0; 133,5; 130,4; 128,6; 127,9 (:
 x C=, C arom. et 3 x CH arom.); 49,7 (CH-SPh); 43,2; 31,7
 30,4; 29,8; 28,7; 27,8; 26,2; 21,0 (8 x CH_2)

UV (MeOH) : $\lambda(\log \epsilon)$: 222 (2,73) ; 250 (3,42)

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{OS}$ - Calc.% : C 75,48 H 7,74 O 5,62 S 11,20
 Tr.% : C 75,36 H 7,47 O 6,08 S 11,07

38 R=Bu

IR (film) cm^{-1} : 1687 (C=O); 1630 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3,2 à 2,7, m (CH-Bu)
 2,5 à 0,7, m

Rapport des intensités : 1/25

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 207,3 (C=O); 143,3; 135,7 (C=C); 43,7 (CH_2); 38,3 (CH-
 Bu); 33,1; 31,7; 30,4; 29,9; 29,1; 28,6; 28,3; 26,5; 22,5;
 21,2 (11 x CH_2); 13,7 (Me)

Masse : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$ - m/z : 234

38 R=Ph

IR (film) cm^{-1} : 3059; 3024 (CH=); 1677 (C=O); 1602 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 7,2 à 6,8, m (CH arom.)
4,3 à 4,1, m (CH-Ph)
2,7 à 0,8, m

Rapport des intensités : 5/1/16

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 206,1 (C=O); 150,9 (C arom); 144,7; 132,2 (C=C); 128,2;
127,4; 125,8 (3 x CH arom.); 44,1 (CH-Ph); 42,8; 33,1;
32,1; 31,5; 28,8; 28,1; 26,4; 20,6 (8 x CH_2)

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$ - Calc.% : C 84,99 H 8,72
Tr.% : C 84,89 H 8,52

F = 67°C

38 R=Me

IR (film) cm^{-1} : 1683 (C=O); 1620 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3,3 à 2,8, m (CH-Me)
2,5 à 1,3, m
0,9, d, J = 7 Hz (Me)

Rapport des intensités : 1/16/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 206,7 (C=O); 144,8; 135,8 (C=C); 43,4 (CH_2); 33,0 (CH-Me); 31,7; 30,3; 28,5; 28,4; 26,5; 20,9 (CH_2); 19,9 (Me)

Masse (Ionisation Chimique) : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ - M+1 : 193

38 R=tBu

IR (film) cm^{-1} : 1691 (C=O); 1617 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 3,0 à 2,7, m (CH-tBu)
2,4 à 1,3, m
0,8, s (tBu)

Rapport des intensités : 1/16/9

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 210,1 (C=O); 144,9; 133,8 (C=C); 45,3 ($\underline{\text{C}}\text{H-tBu}$); 41,9 (CH₂); 35,9 ($\underline{\text{C}}\text{-Me}_3$) 31,5; 31,1; 28,6; 27,9; 27,6 (Me); 26,4; 25,7; 21,0 (8 x CH₂)

Masse (Ionisation Chimique) : $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}$ - M+1 : 234

38 R=iPr

IR (film) cm^{-1} : 1685 (C=O); 1624 (C=C)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 2,65 à 2,59, m
 2,46 à 2,27, m
 2,20 à 2,11, m
 1,96 à 1,46, m
 0,89 et 0,80, 2s, J=3Hz (2 x CH₃)

Rapport des intensités:1/3/3/4/7/3/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 208,2 (C=O); 142,2; 135,9 (2 x C=); 45,4 ($\underline{\text{C}}\text{H-CO}$); 43,8
 31,8; 30,5 (3 x CH₂); 28,8 (CH); 28,6; 27,9; 27,4; 26,6
 21,2 (5 x CH₂); 20,8; 19,5 (2 x CH₃)

Masse (Ionisation Chimique) : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ - M+1 : 221

38 R = Cyclohexyle

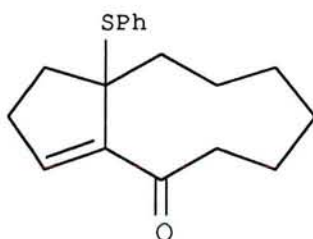
IR (film) cm^{-1} : 1688 (C=O); 1628 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 2,8 à 0,7, m

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 208,2 (C=O); 142,2; 135,7 (C=C); 44,2 ($\underline{\text{C}}\text{H-R}$); 43,9 (CH₂); 38,0 ($\underline{\text{C}}\text{H-CH-C=}$) 31,8; 30,9; 30,6; 29,9; 28,6; 28,0; 27,1; 26,6; 26,4; 26,3; 26,2; 21,3 (13 x CH₂)

Masse (Ionisation Chimique) : $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$ - M+1 : 261

39



IR (film) cm^{-1} : 3050 (CH=); 1679 (C=O)

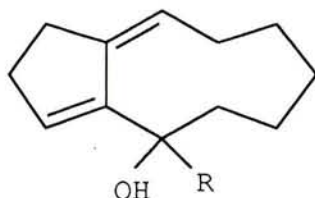
RMN ^1H 60MHz (CDCl_3) : 7,3 à 7,0, m (CH arom)
 6,2 à 6,0, pt (CH=)
 2,5 à 0,8, m (8 x CH_2)

Rapport des intensités : 5/1/16

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 197,6 (C=O); 146,2; 139,3; 137,1; 128,3; 127,8 (2 x C=, C arom. et CH arom.); 54,3 (C-SPh); 40,4; 35,5; 26,2; 25,9; 22,6; 22,2 (CH_2)

UV (MeOH) : $\lambda(\log \epsilon)$: 248 (3,23)

51




51 R=Ph

IR (film) cm^{-1} : 3650-3200 (OH); 3023 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 7,4 à 6,8, m (CH arom.)
 5,9 à 5,7, m (CH=)
 5,4 à 5,1, m (CH=)
 2,4 à 1,1, m

Rapport des intensités :

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 148,0 (C arom.); 142,4; 134,9 (2 x C=); 127,4; 126,3; 126,1; 125,9; 125,7 (5 x CH=); 74,6 (OH-C-Ph); 41,8; 27,9; 25,6; 25,3; 22,8; 21,8; 18,1 (7 x CH_2)

51 R = 

IR (film) cm^{-1} : 3650-3200 (OH); 3023 (C=C); 2229 (C=C)

RMN ^1H 400MHz (CDCl_3) : 6,17 à 6,14, m (CH=)
 5,67 à 5,64, m (CH=)
 2,63 à 2,65, m disparaît à D_2O (OH)
 2,38 à 2,26, m
 2,18, t
 2,16 à 2,06, m
 1,87 à 1,48, m
 0,98, t

Rapport des intensités : 1/1/1/2/2/5/9/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 142,3; 135,3 (2 x C=); 125,3; 124,4 (2 x CH=); 84,6; 84,2
 (C C); 66,4 (OH-C-R); 39,6; 28,2; 25,3; 22,7; 21,8; 20,5;
 18,9 (7 x CH_2); 13,1 (Me)

Masse : $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$ - m/z : 244

51 R=Me

IR (film) cm^{-1} : 3650-3100 (OH); 3020 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,7 à 5,3, m (2 x CH=)
 2,5 à 1,4, m (7 x CH_2)
 1,3, s (CH_3)

Rapport des intensités : 2/14/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 145,9; 138,2 (2 x C=); 125,1; 124,6 (2 x CH=); 69,7 (OH-
 C-Me); 39,7; 30,1; 28,0 (Me); 25,6; 25,3; 23,0; 22,0;
 20,0 (7 x CH_2)

Masse (Ionisation Chimique) : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ - M+1 : 193

F : 96°C

51 R=Et

IR (film) cm^{-1} : 3650-3200 (OH); 3018 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,7 à 5,4, m (2 x CH=)
2,4 à 1,2, m (8 x CH_2 et OH)
0,8, t (CH_3)

Rapport des intensités : 2/17/3

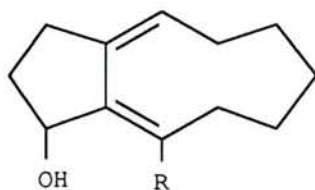
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 145,4; 138,2 (2 x C=); 126,8; 124,6 (2 x CH=); 72,2 (OH-C-Et); 32,4; 30,1; 25,7; 25,4; 23,1; 22,0; 18,5 (7 x CH_2); 8,3 (CH_3)

Masse (Ionisation Chimique) : $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ - M- $\text{H}_2\text{O}+1$: 189

c) Réarrangement des alcools allyliques.

On place l'alcool allylique **51** (2 mmoles) dans un mélange benzène / HCl 1 N (20 ml / 20 ml) sous vive agitation; la réaction est suivie par ccm. La solution est extraite à l'éther, séchée sur MgSO_4 ; les solvants sont chassés sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie éclair.

52




52 R=Ph

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH); 3023 (CH=); 1719 (C=O);

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 7,3 à 7,0, m (CH arom.)
5,5 à 5,2, m (CH=)
4,3 à 4,1, m (CH-OH)
2,6 à 1,2, m

Rapport des intensités : 5/1/1/15

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 143,6; 139,3; 136,7; 136,3 (4 x $\text{C}=\text{C}$); 128,2; 127,9; 127,5;
 126,2 (4 x $\text{CH}=\text{C}$); 66,4 ($\text{OH}-\text{C}-\text{H}$); 31,9; 30,8; 29,0; 25,3;
 22,7; 21,9; 18,6 (7 x CH_2)

52 R= 

IR (film) cm^{-1} : 3600-3100 (OH)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 5,7 à 5,5, m ($\text{CH}=\text{C}$)
 4,2 à 3,8, m ($\text{CH}-\text{OH}$)
 2,4 à 1,3, m (9 x CH_2)
 1,2 à 0,8, pt (Me)

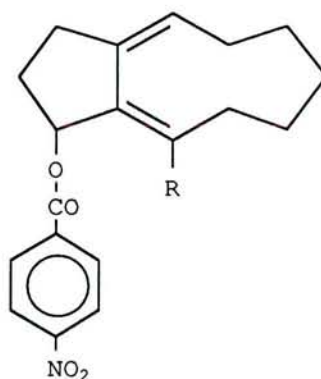
Rapport des intensités :1/1/18/3

Les composés **52** ont également été identifiés par les données spectroscopiques des para nitro benzoates **53** correspondants.

Préparation des para nitro benzoates 53

A une solution d'alcool **52** dans le chlorure de méthylène à température ambiante sont additionnés successivement 1 équivalent de chlorure de para nitro benzoyle et 1 équivalent de diméthylaminopyridine (DMAP). La réaction est suivie par ccm. Après hydrolyse et extraction au chlorure de méthylène, les esters **53** sont purifiés sur colonne de silice et sont isolés avec des rendements variant de 80 à 100 %.

53



53 R=Ph

IR (KBr) cm^{-1} : 3109, 3078, 3053, 3021 (CH=); 1719 (C=O); 1607 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 8,1, s (CO-Ph-NO₂)
 7,1, s (-Ph)
 5,9 à 5,7, m (CH=)
 5,4 à 5,2, m (CH-OBz)
 2,7 à 1,1, m

Rapport des intensités : 4/5/1/1/14

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 164,1; 150,2; 142,8; 139,2; 136,2; 135,2 (3 x C. arom. + 3 x C=); 130,5; 127,8; 127,6; 127,5; 126,5; 123,3 (5 x CH arom. + CH=); 71,8 (CH-OCOPh); 31,5; 28,9; 28,8; 25,2; 22,6; 21,7; 18,7 (7 x CH₂)

Analyse : $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ - Calc.% : C 74,42 H 6,01 N 3,52

Tr.% : C 74,42 H 6,23 N 3,47

F : 80°C

53 R =

IR (KBr) cm^{-1} : 1724 (C=O); 1609 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 8,2, s (CO-Ph-NO₂)
 5,8 à 5,5, m (CH= et CH-OBz)
 2,5 à 1,3, m
 1,0, t, J = 6Hz (Me)

Rapport des intensités : 4/2/18/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 163,9; 150,2; 142,0; 136,5; 136,0 (5 x C=); 130,4; 126,2; 123,3 (3 x CH=); 121,4 (C=); 94,1; 80,8 (C C); 70,7 (CH-OBz); 30,7; 28,4; 27,7; 25,1; 22,7; 22,1; 21,9; 21,4; 18,1 (9 x CH₂); 13,3 (Me)

53 R=Me

IR (KBr) cm^{-1} : 3112 (CH=); 1721 (C=O); 1609 (C=C)

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4) : 8,3 à 7,8, m (CO-Ph-NO₂)
5,7 à 5,2, m (CH= et CH-OBz)
2,3 à 1,0, m

Rapport des intensités : 4/2/17

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 231,8 (C=O); 164,2; 150,2; 136,5; 134,8; 132,9 (2 x C arom. et 3 x C=); 130,5; 125,8; 123,3 (2 x CH arom. et CH=); 71,3 (CH-OCOPh); 31,1; 28,9; 28,4; 25,2; 22,8; 22,0 (CH₂); 20,5 (CH₃); 18,5 (7 x CH₂)

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ - Calc.% : C 70,36 H 6,79 N 4,10
Tr.% : C 70,26 H 6,77 N 4,42

F : 81°C

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1a J.S. Bindra *The total synthesis of natural products* vol 4 Wiley 1981.
- b F.W. Comer, F.MacCapra, I.H. Qureshi et A.I. Scott
Tetrahedron **23**, 4761 (1967)
F.W. Comer et J. Trotter
J. Chem. Soc. B **1969** 11.
- c T. Hudlicky, G. Sinai-Zingde, M.G. Natchus, B.C. Ranu et P.Papadopolous
Tetrahedron **43**, 4761 (1987).
- 2a J.E. Baldwin et L.I. Kruse
J. Chem. Soc. , Chem Commun. **1977** 233
- b H.O. House, W. V. Phillips, T.S.B. Sayer et C.C. Yau
J. Org. Chem **43** 700 (1978).
- 3 W.G. Dauben et D.J. Hart
J. Org. Chem **42** 3787 (1977).
- 4 C. Girard, P. Arnice, J.P. Barnier et J.M. Conia
Tetrahedron lett. 3329 (1974).
- 5 Sustmann, Wenning, et Huisgen
Tetrahedron lett. 877 (1977).
- 6a R. Noyori, Y. Kumagai, I. Umeda et H. Takaya
J. Am. Chem. Soc. **101**, 4018 (1979).
- b P. Binger et A. Germer
Chem. Ber. **114** 3325 (1981)
- c B.M. Trost et D.M.T. Chan
J. Am. Chem. Soc. **102**, 6359 (1980).
- 7 C.H. Heathcock, E.G. DelMar et S.L. Graham
J. Am. Chem. Soc. , **104**, 1907 (1982).
- 8 A.B. Smith et B.A. Wexler
Tetrahedron lett. 2317 (1984)

- 9a M.C. Pirrung
J. Am. Chem. Soc. **101** 7130 (1979) et **103** 82 (1981).
- b R. Cargill, T. Jackson, N. Peet et D. Pond
Acc. Chem. Res. **7** 106 (1974).
- 10 G.L. Lange, C.P. Decicco, J. Willson et L.A. Strickland
J. Org. Chem **54** 1805 (1989).
- 11a P. Caubère et J.J. Brunet
Tetrahedron **28**, 4835 (1972)
- b J.J. Brunet, B. Fixari et P. Caubère
Tetrahedron **30**, 1237 (1973)
- c J.J. Brunet, B. Fixari et P. Caubère
Tetrahedron **30**, 1245 (1973)
- 12a P. Caubère
Rev. Heteroatom. Chem. **4** 78 (1991).
- b P. Caubère, G. Guillaumet et M.S. Mourad
Bull. Soc. Chim. Fr. **12** 3493 (1973).
- 13 J.J. Brunet, B. Fixari et P. Caubère
Tetrahedron **30**, 2931 (1974)
- 14 K.B. Wiberg, J.E. Hiatt et K. Hsieh
J. Am. Chem. Soc. **92**, 544 (1970).
- 15 B.J. Arnold, P.G. Sammes et T. Wallace
J. Chem. Soc. Perkin I 409 (1974)
- 16 H. Ogawa,
Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 2481 (1986).
- 17 M.L. Viriot-Guillaume, M.C. Carré et P. Caubère
J.C.S. Perkin Trans. I 1395 (1979).
- 18 G. Höfle et W. Streblich
Synthesis 649 (1972)

- 19 C.F. Lane
J. Org. Chem **39** 1457 (1974).
- 20 R.K. Crossland et K.L. Servis
J. Org. Chem **35** 3195 (1970).
- 21 Bowden, Heilbron, Jones et Weedon
J. Chem. Soc. 2548 (1953).
- 22 R. Ratcliffe et Rodehorst
J. Org. Chem **35** 4000 (1970).
- 23 Legon
Chem. Rev. **80** 231 (1980).
- 24 Granik
Russ. Chem. Rev. **51** 119-134 (1982)
- 25 W.P. Weber et J.P. Shepherd
Tetrahedron lett. 4907 (1972).
- 26a M.C. Carré
Thèse d'état Nancy (1978).
- b Vanrheenen et Kelly
Tetrahedron lett. 1973 (1976)
- 27 M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji
J. Org. Chem **55** 766 (1990).
- 28 B.B. Lohray
Tetrahedron Asymmetry **3**,1317 (1992).
- 29a Y. Mazur et M. Nussim
J. Am. Chem. Soc. , 3911 (1961).
- b Y. Mazur et M. Nussim
Tetrahedron **24**, 5337 (1968).
- 30 G.Büchi, W. Hofheinz et J.V. Paukstelis
J. Am. Chem. Soc. , **91**, 6473 (1969)

- 31 R.J.W. Cremlyn, D.L. Garmaise et C.W. Shoppee
J. Chem. Soc. 1847 (1953).
- 32 K. Suzuki, E. Katayama et G. Tsuchihashi
Tetrahedron lett. 4997 (1983).
- 33a J.W. Barrett et R.P. Linstead
J. Chem. Soc. 611 (1936).
- b P.E. Eaton
Tetrahedron **35** 2189 (1979).
- 34 H. Hanack
Conformation Theory Academic Press N.Y. (1965).
- 35 B.L. Cicero, F. Weisbuch et G. Dana
J. Org. Chem **46** 914 (1936).
- 36 J.M. Conia et G. Moinet
Bull. Soc. Chim. Fr. 2, 500 (1969).
- 37 S.V. Ley, P.J. Murray et B.D. Palmer
Tetraedron **41** 4765 (1985).
- 38a P.E. Eaton, C. Giordano, G. Schloemer et U. Vogel
J. Org. Chem **41** 2238 (1976).
- b J.M. MacIntosh et K.C. Cassidy
Tetrahedron Asymmetry **2** 1053 (1991).
- 39a G. Mehta, A.N. Nayarana, D.S. Reddy et V. Reddy
J. Am. Chem. Soc. **108** 3443 (1986).
- b P.E. Eaton, A. Srikrishna et F. Uggeri
J. Org. Chem **49** 1728 (1984).
- c H. Grebe, A. Lange. H. Riechers, K. Kieslich, W. Viergutz, P. Washausen
et E. Winterfeldt
J. Chem. Soc. Perkin Trans I 2651 (1991).
- 40a J.D. Godfroy, E.M. Gordon, D.J. Von Langen
Tetrahedron lett. 1603 (1987).

- b F.M. Hauser, P. Hewawasam, D. Mal
J. Am. Chem. Soc. **110**, 2919 (1988).
- c K. Takeuchi, K. Ikai, M. Yoshida, A. Tsugeno
Tetrahedron **44**, 5681 (1988).
- 41 K. Omura, D. Swern
Tetrahedron **34**, 1651 (1978).
- 42 D.L. Boger et I.C. Jacobson
Tetrahedron lett. 2037 (1989).
- 43 T. Nakano, Y. Ishii et M. Ogawa
J. Org. Chem **52** 4855 (1987).
- 44 R.M. Otoski et C.S. Wilcox
Tetrahedron lett. 2615 (1988).
- 45 B. Jamart-Grégoire
Thèse d'état **1986** Nancy.
- 46a H. Hart, B. Chen et M. Jeffares
J. Org. Chem **44** 2722 (1979).
- b G.S. Abernethy et M.E. Wall
J. Org. Chem **34** 1606 (1969).
- c J.R. Hwu et N. Wang
Synthetic Comm. **18** (1) 21 (1988).
- 47 R. Tamura, K. Watabe, N. Ono et Y. Yamamoto
J. Org. Chem **55** 2437 (1990)
- 48 R. Tamura, K. Watabe, N. Ono et Y. Yamamoto
J. Org. Chem **57** 4895 (1992) et *J. Org. Chem* **57** 4903 (1992).
- 49a I. Fleming *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*
John Wiley **1976** p 45 à 46.
- b S.K. Malhotra et H.J. Ringold
J. Am. Chem. Soc. **85**, 1538 (1963).

- c A.J. Birch
J. Chem. Soc. 2325 (1950).
- d I. Casinos et R. Mestres
J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1651 (1978).
- 50 B.H. Lipshutz, R.S. Wilhelm et J. Kozlowski
Tetrahedron Lett 3755 (1982) et *Tetrahedron* **40**, 5005 (1984).
- 51 J.J. Brunet, D. Besozzi et P. Caubère
Synthesis 721 (1982).
- 52 E.J. Corey et N.W. Boaz
Tetrahedron Lett. 6015 (1985).
- 53a A. Ischida et T. Mukaiyama
Bull. Chem. Soc. Jap. **51**, 2077 (1978).
- b E. Colvin *Silicon in Organic Synthesis* Butterworths 1981 p. 229.
- c N.A.J. Rogers et A. Sattar
Tetrahedron Lett. 1311 (1964)
- d N.A.J. Rogers et A. Sattar
Tetrahedron Lett. 1471 (1965)
- 54 *The Chemistry of Carbonyl Compounds* T. Eicher (1966)
Interscience Publishers, New York, p 624 à 631 et p 662 à 678.
- 55a Claisen
J. Prak. Chem **105**, 65 (1922).
- b Pocker
J. Chem. Soc. 4318 (1958).
- c C. Prévost et C. Moureu
Comptes Rendus 132 (1927).
- d E. A. Baude et E. R. H. Jones
J. Chem. Soc. 122 (1946).
- 56 M. Mousseron et R. Jacquier
Bull. Soc. Chim. Fr. **1950** 648.

UNIVERSITE DE NANCY I

NOM DE L'ETUDIANT : Monsieur BROSSE Nicolas

NATURE DE LA THESE : DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE NANCY I

en CHIMIE & PHYSICO-CHIMIE MOLECULAIRES

VU, APPROUVE ET PERMIS D'IMPRIMER

NANCY, le 15 NOV. 1993 - u^o Hbf

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DE NANCY I



M. BOULANGÉ

Résumé

Les alkylidènes cyclobutanols sont des composés obtenus en grande quantité par condensation d'énolates de cétone sur des intermédiaires cycliques tendus de type "ène" ou "yne" à courte durée de vie, engendrés grâce aux Bases Complexes.

La présence d'un groupement méthylène cyclobutane permet de préparer, à partir de ces composés, des dérivés fonctionnels capables de se réarranger par migration d'un côté de cycle. Selon le type de fonctionnalisation envisagé, la transposition peut conduire à la synthèse de composés bicycliques ou tricycliques cyclopentaniques.

Ainsi, les composés bicycliques sont obtenus en transformant, dans un premier temps, la double liaison des alkylidènes cyclobutanols en fonction cétone. Une transposition acide conduit alors à une diénone possédant une structure intéressante et un grand potentiel de fonctionnalisation.

Par ailleurs, après bis hydroxylation de la double liaison, les diols obtenus ont pu être transposés dans des conditions de méthylation ou d'oxydation en céto acétates, céto éthers ou en énones tricycliques possédant des stéréochimies de jonction de cycle variées.

Enfin, une étude exploratoire a permis de montrer que la fonctionnalisation des diénones bicycliques était envisageable. En effet, l'addition de nucléophiles en 1-2 ou en 1-4 sur le système insaturé de ces composés conduit à une fonctionnalisation de leur motif cyclopentanique et laisse ainsi entrevoir une nouvelle voie d'accès à des précurseurs d'analogues cycliques de prostaglandines.

Mots clé

- élimination-addition
- alkylidène cyclobutanol
- composés bicycliques cyclopentaniques
- composés tricycliques cyclopentaniques
- transposition avec rétention de configuration
- addition de type Michael
- diénone
- protonation de diénolate