



**HAL**  
open science

# **Cyclisation d'équivalents asymétriques de radicaux acyle. Synthèse énantiosélective d'alpha-alkyl-cyclopentanones par voir radicalaire**

Didier Stien

## **► To cite this version:**

Didier Stien. Cyclisation d'équivalents asymétriques de radicaux acyle. Synthèse énantiosélective d'alpha-alkyl-cyclopentanones par voir radicalaire. Chimie organique. Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille, 1997. Français. <NNT : >. <tel-03896471>

**HAL Id: tel-03896471**

**<https://hal.science/tel-03896471v1>**

Submitted on 13 Dec 2022

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License

**THESE DE DOCTORAT**

Présentée par **Didier Stien**

Pour obtenir le grade de Docteur en Sciences de l'Université de Droit, d'Economie et des  
Sciences d'AIX-MARSEILLE

Spécialité : **Chimie Organique**

**Cyclisation d'Equivalents Asymétriques de Radicaux Acyle.  
Synthèse Enantiosélective d' $\alpha$ -Alkyl-cyclopentanones par Voie  
Radicalaire.**

le 5 décembre 1997

devant la commission d'examen composée de

Pr J. COSSY	ESPCI, Paris	(Rapporteur)
Pr M. BERTRAND	Université d'Aix-Marseille III	(Examineur)
Pr D. CRICH	University of Illinois at Chicago	(Examineur)
Pr W. MOTHERWELL	University College London	(Rapporteur)
Dr R. NOUGUIER	Université d'Aix-Marseille III	(Examineur)
Pr P. TORDO	Université d'Aix-Marseille I	(Examineur)



# Remerciements

Cette étude a été réalisée au Laboratoire de Chimie Moléculaire Organique. Je remercie très vivement Michèle Bertrand et Robert Nougier pour leur disponibilité permanente, leur compétence et leur joie de vivre.

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre l'équipe marseillaise et le laboratoire du professeur David Crich à l'University of Illinois at Chicago. Au cours de cette thèse, j'ai eu la chance et le plaisir d'être accueilli pendant six mois par David Crich dans son laboratoire, et je tiens à le remercier pour le rôle essentiel qui a été le sien dans la codirection de ce travail, ainsi que pour l'accueil qu'il m'a réservé. Je lui suis très reconnaissant de la confiance qu'il a placée en moi.

Je remercie respectueusement les membres du jury :

Mlle Janine Cossy, Professeur à l'ESPCI de la ville de Paris

Mr William Motherwell, Professeur à University College London

Mr Paul Tordo, Professeur à l'Université d'Aix-Marseille I

qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour Raghu Samy, qui a participé à ce travail en réalisant notamment les expériences avec les substrats porteurs de doubles liaisons substituées. Qu'il soit également remercié pour l'aide qu'il m'a apportée dans un pays dont je ne connaissais rien.

Les membres du LCMO et du laboratoire de Chicago ne seront pas oubliés pour la bonne ambiance qu'ils font régner autour d'eux et leur disponibilité, sans oublier Marie-Claire, qui ne fait partie d'aucun des deux laboratoires mais qui m'a régulièrement nourri.

Une petite pensée émue pour Sophie, Anne-Ma, Sophie, Nathalie et Gilles qui ont fait des kilomètres pour ce travail.

Je tiens à remercier également Messieurs Archavlis et De Riggi pour la réalisation des spectres de RMN  $^2\text{H}$ , les études de COSY H-H, COSY X-H, et NOESY.



# Résumé

Nous avons pour objectif d'étudier la cyclisation de radicaux  $\alpha,\alpha$ -dialcoxyalkyle dérivés d'acétals cycliques qui sont en fait des radicaux acyle masqués. Dans la perspective de réaliser la synthèse asymétrique d' $\alpha$ -alkyl-cyclopentanones, notre objectif était de trouver des diols-1,2 ou 1,3 judicieusement substitués afin de contrôler la géométrie de l'état de transition et d'induire une forte diastéréosélectivité dans l'étape de cyclisation.

Dans un premier temps et afin d'évaluer l'influence des différents paramètres sur le contrôle de la diastéréosélectivité de la cyclisation, nous avons étudié le comportement de radicaux 1,3-dioxane-2-yle et 1,3-dioxolane-2-yle formés respectivement à partir de diols-1,3 et -1,2 à axe  $C_2$ .

Pour le cas des radicaux 1,3-dioxane-2-yle, la diastéréosélectivité augmente lorsque la taille des substituants diminue. Nous avons utilisé le pentanediol-1,3 ainsi que ses homologues plus encombrés. Nous avons également réalisé des réactions de cyclisation sur des doubles liaisons mono- et disubstituées sur la position terminale. Nous avons montré que des interactions stériques rédhitoires changeaient la conformation chaise, favorable au contrôle, du cycle dioxanique en une conformation bateau croisée pour laquelle les deux substituants directeurs adoptent une orientation pseudo-équatoriale. La solution pour améliorer la diastéréosélectivité était de rigidifier l'auxiliaire chiral afin de contraindre le dioxane à adopter une conformation chaise. Des acétals bi- et tricycliques ont été préparés. Le meilleur d'entre eux conduit à une diastéréosélectivité de 100/0 lorsque la double liaison est terminale. L'hydrolyse douce des acétals obtenus par cyclisation radicalaire conduit à des  $\alpha$ -alkyl-cyclopentanones dont l'excès énantiomérique atteint 90% en raison d'une racémisation partielle.

Pour ce qui est des radicaux 1,3-dioxolane-2-yle, l'augmentation de la taille des substituants directeurs n'améliore que faiblement le contrôle de l'orientation la double liaison dans l'état de transition. Ceci se traduit par une sélectivité maximale de 78/22 à 20°C lorsque le substituant directeur est un  $CMe_2OMe$ . L'amélioration de la sélectivité avec un tel groupement est surtout le fruit d'un changement dans la géométrie du dioxolane, qui passe d'une conformation croisée à une conformation plane du fait de la répulsion stérique mutuelle des groupements directeurs. Nous avons voulu étudier la diastéréosélectivité induite lorsque le dioxolane est bloqué dans une conformation enveloppe. Outre le contrôle total du carbone acétalique, les dioxolanes que nous avons testés, dérivés du camphre, permettent de contrôler l'orientation de la double liaison grâce à un substituant directeur peu encombrant, puisqu'il s'agit d'un groupe méthyle (78/22 à 20°C). Si l'on se base sur l'excès diastéréoisomérique mesuré, dans cette conformation enveloppe, l'effet d'un substituant méthyle est le même que celui d'un substituant  $CMe_2OMe$  dans un dioxolane à axe  $C_2$ . L'augmentation de l'encombrement stérique de la double liaison conduit à une stéréoinduction totale (99/1 à 20°C) lorsque celle-ci est disubstituée sur sa position terminale.



# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	4
<b>I- Induction asymétrique dans des réactions de cyclisation radicalaire</b> .....	5
1- Porter (1989) .....	5
2- Sugimura (1997) .....	6
3- Curran (1990) .....	7
4- Snider (1991) .....	11
5- Fang et Tsai (1991) .....	14
6- Nishida (1994) .....	15
7- Malacria (1994) .....	18
8- De Mesmaeker (1993) .....	19
9- Badone (1996) .....	20
10- Zoretic et Caspar (1992) .....	21
11- Molander (1997) .....	22
12- Cossy (1993) .....	23
13- Aubé (1992) .....	23
14- Ishibashi et Ikeda (1994) .....	24
15- Orena (1994) .....	25
15- Takano (1990) .....	26
<b>II- Présentation du sujet de recherche</b> .....	27
<b>III- Formation des radicaux 1,3-dioxolan-2-yle et 1,3-dioxan-2-yle</b> .....	27
1- Arrachement direct d'un atome d'hydrogène .....	28
2- Monoréduction d'un dérivé d'orthoester .....	29
3- Décarboxylation et décarbonylation .....	30
4- Addition radicalaire sur un acétal de cétène .....	31
5- Tranfert 1,5 d'un atome d'hydrogène .....	32
<b>Utilisation de diols à axes <math>C_2</math> : Sélectivités, mécanismes réactionnels et états de transition</b> .....	34
<b>I- Synthèse des diols et des acétals à axes <math>C_2</math></b> .....	37
<b>II- Cyclisations radicalaires : dérivés soufrés</b> .....	41
<b>III- Cyclisations radicalaires : dioxanes</b> .....	42
1- Résultats préliminaires : étude du mécanisme réactionnel et détermination de la diastéréosélectivité .....	43
2- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : introduction d'un substituant phényle .....	51
3- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : cyclisation sur des doubles liaisons trisubstituées .....	53
4- Etats de transition de l'étape de cyclisation radicalaire .....	55
<b>IV- Cyclisations radicalaires : dioxolanes</b> .....	57
1- Résultats préliminaires : la double liaison n'est pas substituée sur sa position terminale .....	58
2- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : cyclisation sur des doubles liaisons trisubstituées .....	59
3- Etats de transition de l'étape de cyclisation radicalaire .....	59

**Rigidification de l'auxiliaire chiral : les dioxanes bicycliques et tricycliques. Synthèse asymétrique d' $\alpha$ -alkyl-cyclopentanones ....** 64

<b>I- Dioxadécalines : énergie des conformations chaise et bateau croisé en fonction des substituants .....</b>	64
<b>II- Synthèse des diols et des acétals .....</b>	67
<b>III- Cyclisations radicalaires .....</b>	71
1- Cyclisation radicalaire : l'auxiliaire est le trans-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-2-méthyl-cyclohexanol (201) .....	71
2- Cyclisation radicalaire de 229 : l'auxiliaire est le cis-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-2-méthyl-cyclohexanol (212) .....	74
3- Cyclisation radicalaire de 228 : l'auxiliaire est le (-)-trans-menthane-3,8-diol (212) .....	77
4- Cyclisation radicalaire de 230 : l'auxiliaire est le cis-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-cyclobutane-1-ol (215) .....	78
<b>IV- Accroissement de la rigidité. Utilisation du camphre pour la synthèse d'un équivalent asymétrique optiquement pur de 201 .....</b>	80
<b>V- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : cyclisation sur des doubles liaisons disubstituées .....</b>	85
<b>VI- Hydrolyse des acétals. Formation d'<math>\alpha</math>-alkyl-cyclopentanones chirales .....</b>	87
1- $\alpha$ -Méthylcyclopentanone .....	87
2- $\alpha$ -Benzylcyclopentanone .....	92
<b>VII- Conclusion .....</b>	93

**Rigidification de l'auxiliaire chiral : les dioxolanes tricycliques** 94

<b>I- Synthèse des diols, réactions d'acétalisation .....</b>	96
<b>II- Cyclisations radicalaires .....</b>	97
1- L'auxiliaire est le 2- <i>exo</i> -hydroxy-1-méthyl- <i>exo</i> -bornéol (283) .....	97
2- L'auxiliaire est le 2- <i>exo</i> -hydroxy-1-phényl- <i>exo</i> -bornéol (284) .....	99
3- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : cyclisation sur des doubles liaisons trisubstituées .....	100
<b>III- Conclusion .....</b>	101

**Conclusion** ..... 101

**Partie expérimentale** ..... 104

# Abréviations

ACS : agent chiral de solvation

AIBN : azobis(isobutyronitrile)

bz. : benzène

CPG : chromatographie en phase gazeuse

CSA : acide camphosulfonique

DHP : dihydropyrane

DIBAL, DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

ent : énantiomère

HMDS : hexaméthylidisilazane

HPLC : chromatographie liquide haute pression

NOE : effet nucléaire overhauser

PDC : dichromate de pyridinium

PF : point de fusion

py. : pyridine

RMN : résonance magnétique nucléaire

SOMO : orbitale moléculaire monooccupée (singly occupied molecular orbital)

TBAB : bromure de tétrabutylammonium

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBS ou TBDMS : tertibutyldiméthylsilyle

TEMPO : oxyde de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine

THF : tétrahydrofurane

THP : tétrahydropyranyle

TMS : triméthylsilyle ou tétraméthylsilane

tol. : toluène

TsOH : acide para-toluène sulfonique

TTMSS : tris-triméthylsilyl-silane



# Introduction

Il y a quinze ans à peine, les radicaux étaient encore déconsidérés pour une utilisation en synthèse organique. A l'exception de quelques réactions comme la réduction des halogénures à l'hydrure d'étain ou la bromation allylique, ils étaient déclarés trop réactifs pour pouvoir donner des réactions chimiosélectives et surtout diastéréosélectives. Durant cette dernière décennie, l'étude de la stéréoinduction en chimie radicalaire,<sup>1</sup> qu'il faut lier au développement de nouvelles réactions radicalaires, a permis de mieux comprendre et de mieux maîtriser ces "parias de la chimie" que sont les radicaux. En effet, la forte réactivité de ces intermédiaires peut être contrôlée précisément par une évolution rapide vers les produits désirés. Les réactions parasites sont alors dominées et éliminées par des réactions plus rapides encore. Ce sont les vitesses relatives qui importent et la connaissance des constantes de vitesse a permis de faire franchir le pas de l'utilisation des radicaux en synthèse organique. Dès lors, les progrès de la chimie radicalaire ont été rapides. Un "boum bibliographique" s'est produit. Après la compréhension de la chimiosélectivité, c'est l'étude des facteurs qui gouvernent la diastéréosélectivité qui est au centre des recherches.

De nombreuses inductions asymétriques ont été étudiées dans des réactions intermoléculaires pour lesquelles une réduction à l'hydrure d'étain par exemple ou un piégeage de l'intermédiaire par un système  $\pi$ , sont contrôlés par la présence d'un ou plusieurs carbones asymétriques voisins. Il est aujourd'hui possible de prédire la sélectivité de telles réactions grâce à une bonne connaissance des états de transition de ces processus bimoléculaires. C'est beaucoup plus rarement que sont reportées des formations de carbocycles ou d'hétérocycles contrôlées par un auxiliaire chiral. Nous nous appliquerons donc à en faire une étude bibliographique détaillée.

---

1- Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. in "Stereochemistry of Radical Reactions : Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications", VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany, 1996.

# I- Induction asymétrique dans des réactions de cyclisation radicalaire

## 1- Porter (1989)

Le premier à avoir publié une cyclisation radicalaire avec induction asymétrique est Ned A. Porter. Celle-ci est parue dans le "Journal of the American Chemical Society" en 1989.<sup>2</sup> La macrocyclisation du radical formé par réduction de l'iodure **1** s'effectue selon les deux modes possibles *exo* et *endo*.

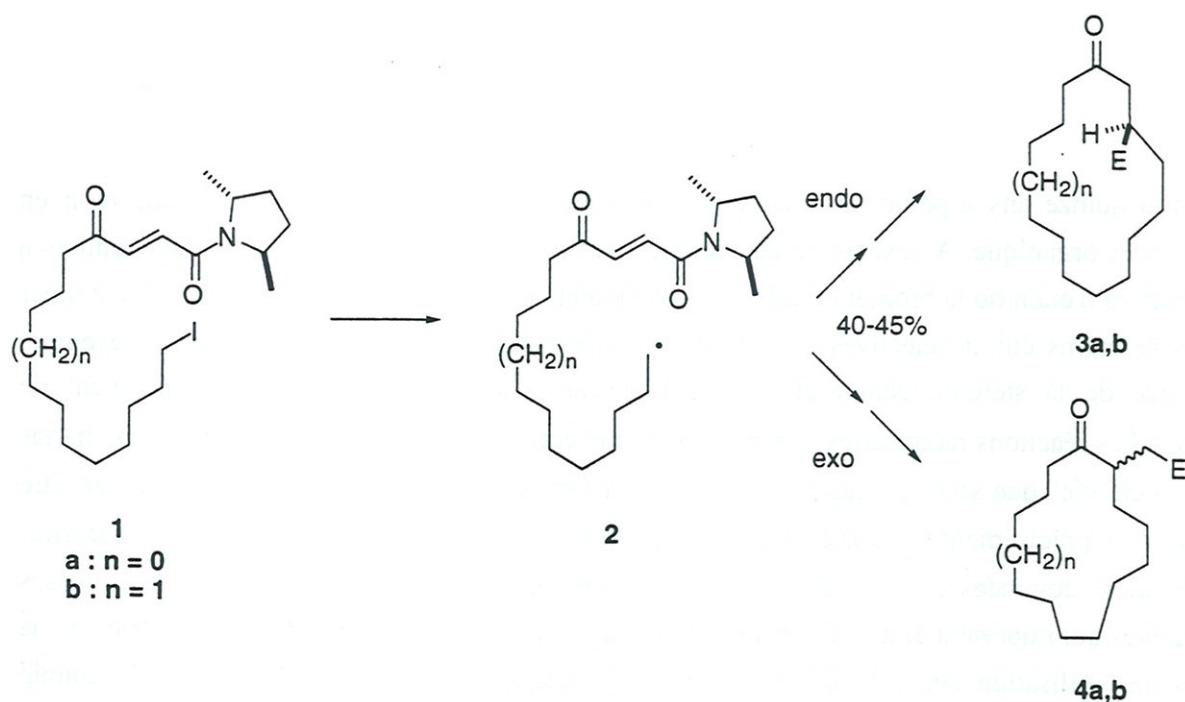


Schéma 1

Tableau 1

Substrat	<b>4</b> (diastéréosélectivité)	<b>3</b> (diastéréosélectivité)
<b>1a</b>	14% (1:1)	86% (14:1)
<b>1b</b>	13% (1:1)	87% (13:1)

2- Porter, N. A.; Lacher, B.; Chang, V. H.-T.; Magnin, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8309.

Dans les modes de cyclisation 13- et 14-*exo*, le radical primaire s'additionne sur un site trop éloigné de l'auxiliaire pour qu'une induction soit possible. Ainsi, les produits **4** sont obtenus sans contrôle du carbone asymétrique formé. Par contre, les processus de cyclisation 14 et 15-*endo*, conduisant à **3**, donnent de bons excès diastéréoisomériques.

Le contrôle repose sur la conformation privilégiée *s-cis* de l'amide  $\alpha,\beta$ -insaturée, ainsi que sur l'utilisation d'une amide à axe  $C_2$ , qui implique que la rotation autour de la liaison carbone-azote n'a pas d'incidence sur l'état de transition. L'attaque du radical primaire se fait sur la face la moins encombrée.

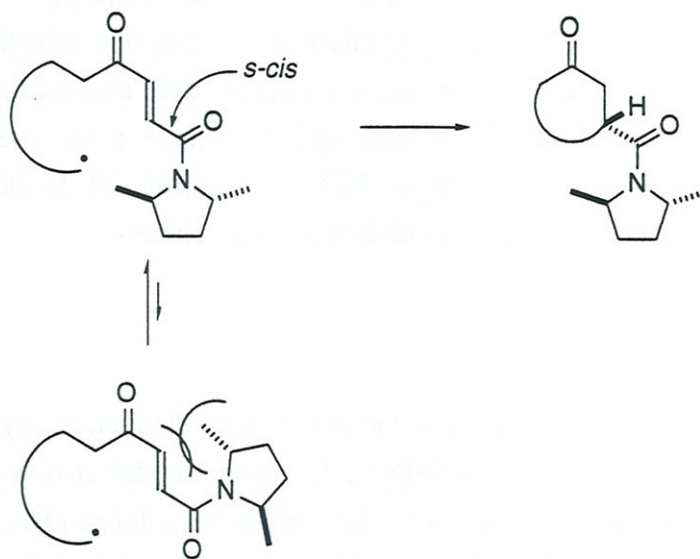


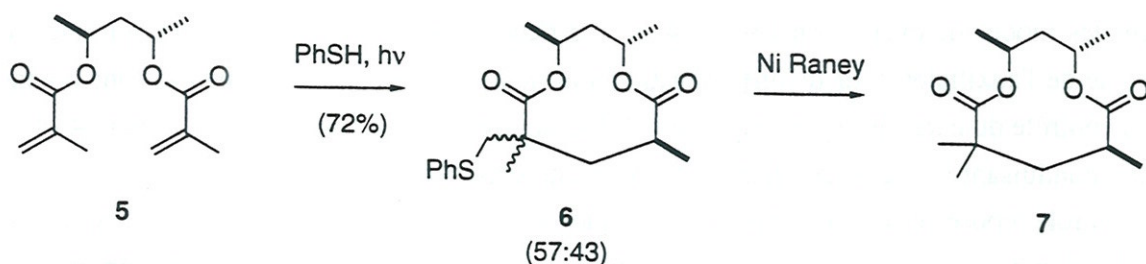
Schéma 2

Il faut également noter, et c'est ce qui fait la validité de la méthode, que les modes 14 et 15-*endo* sont majoritaires dans tous les cas, probablement par une balance favorable des effets polaires. En effet, la cétone est plus attractrice d'électrons que l'ester, et le radical primaire nucléophile est orienté vers la position la plus électropositive. Ainsi, Porter a pu synthétiser, à partir de **3b**, la muscone enrichie en son énantiomère *R* (93:7) en dix étapes après la cyclisation radicalaire.

## 2- Sugimura (1997)

Au jour d'aujourd'hui, d'autres réactions de macrocyclisation radicalaire avec induction asymétrique ont été décrites dans la littérature.<sup>3</sup> Il s'agit par exemple de la réaction d'un diester  $\alpha,\beta$ -éthylénique du pentane-2,4-diol à axe  $C_2$ .

3- (a) Sugimura, T.; Nagano, S.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3547. (b) Porter, N. A.; Scott, D. M.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1178. (c) Tamamoto, T.; Ishibuchi, S.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1997.

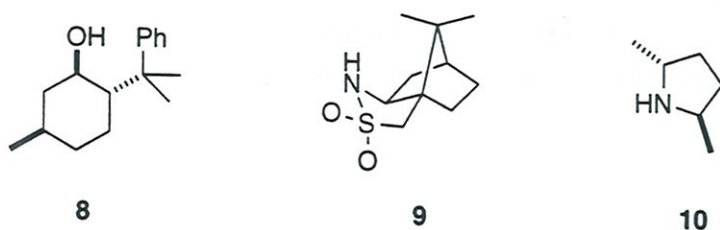


**Schéma 3**

Ce qui intéresse principalement les auteurs n'est pas le faible contrôle de la stéréochimie du carbone quaternaire formé lors de l'étape de cyclisation. En effet, une réduction par le nickel de Raney lui fait perdre son asymétrie. Le produit **7** est obtenu avec un excès diastéréoisomérique total. Cet exemple est particulier en ce sens que l'auxiliaire a un effet template. Après saponification, le produit isolé est acyclique. Porter et Kunieda ont développé des stratégies similaires pour la synthèse énantiosélective de composés acycliques.

### 3- Curran (1990)

Les groupes ester et amide ont été largement exploités pour l'induction asymétrique. Cela est sans aucun doute dû au nombre et à l'accessibilité des amines et des alcools chiraux (8-phényl-menthol (**8**), camphosultame d'Oppolzer (**9**), 2,5-diméthylpyrrolidine (**10**), etc.) (Schéma 4). Le deuxième avantage incontestable de ce type de dérivés est qu'une simple hydrolyse ou une saponification permet généralement d'enlever l'auxiliaire et de le récupérer. Dans la plupart des cas, c'est la configuration du carbone en  $\alpha$  de la fonction ester ou amide qui est contrôlée. Nous verrons que l'utilisation de systèmes complexes avec des acides de Lewis a permis également de maîtriser la configuration du carbone en  $\beta$  d'esters de 8-phényl-menthol.



**Schéma 4**

Un des auteurs les plus productifs dans le domaine est sans aucun doute Dennis P. Curran. Dans sa première publication, il utilise la camphosultame d'Oppolzer pour engendrer un amide chiral qui va permettre de contrôler la géométrie du produit de cyclisation.<sup>4</sup>

4- Curran, D. P.; Shen, W.; Zhang, J.; Heffner, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738.

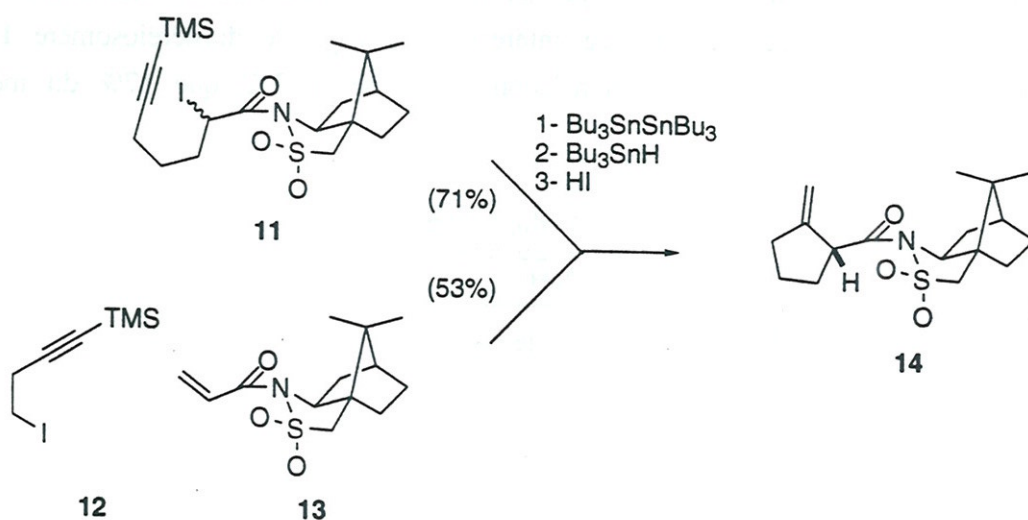


Schéma 5

Que ce soit par un processus qui correspond en bilan à une cycloaddition [3+2] ou par une réduction directe de l'iodoester **11**, le produit **14**, qui résulte d'une cyclisation selon le mode 5-*exo*, est obtenu, après réduction de l'iodure vinylique et hydrogénéolyse de la liaison carbone silicium, avec un excès diastéréoisomérique de 80%. Un modèle d'état de transition pour l'étape de cyclisation est représenté dans le schéma 6.

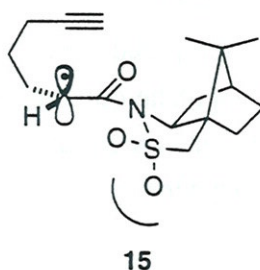
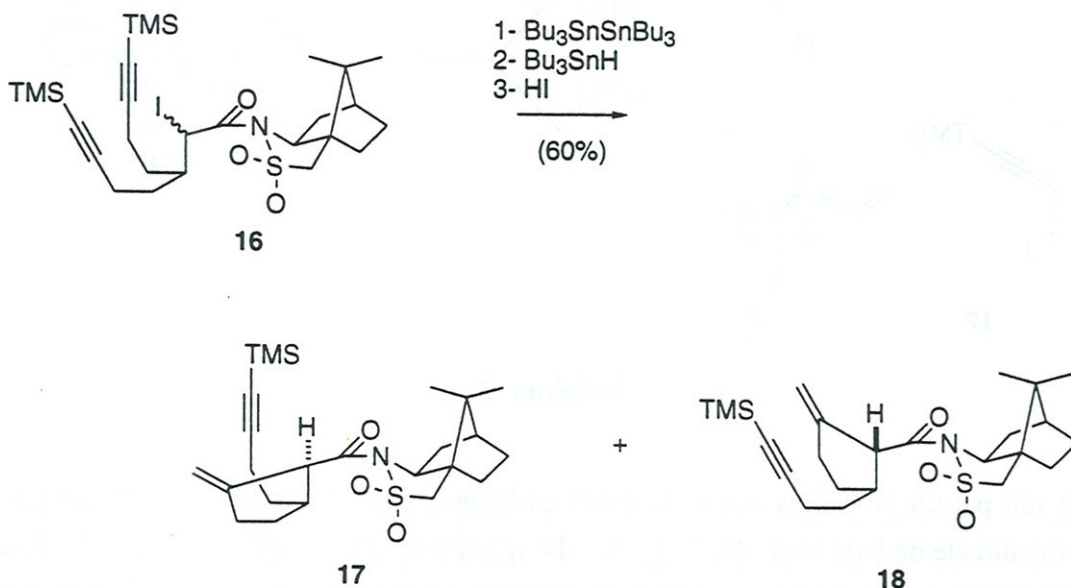


Schéma 6

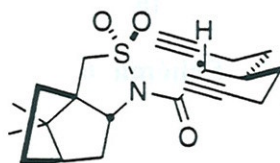
Les auteurs supposent que l'état de transition est précoce et que par conséquent, le radical peut être considéré comme plan. Ainsi, comme pour les énolates, la géométrie de la liaison C'-CONR<sub>2</sub> est préférentiellement Z, ce qui minimise les interactions stériques avec les substituants encombrants de l'azote. Il faut remarquer également que le carbonyle s'éloigne des doubles liaisons soufre-oxygène à cause de la répulsion entre les dipôles. Le piégeage de ce radical par une chaîne pentynyle par sa face supérieure conduit à **14**. La face inférieure est encombrée lors de l'approche de la triple liaison par la présence d'un oxygène pseudo-axial.

L'étude de la différenciation de deux groupes diastéréotopiques avec ces mêmes esters dérivés de la camphosultame donne des résultats intéressants puisque le diastéréoisomère **18** est minoritaire et ne représente, lorsque la réaction est réalisée à 7°C, que 17% du mélange réactionnel.<sup>5</sup>



**Schéma 7**

Là encore, l'intermédiaire acyclique adopte une configuration Z pour la liaison C'-CONR<sub>2</sub>. La cyclisation a lieu dans un état de transition pseudo-chaire où le substituant amidyle prend une orientation pseudo-équatoriale. C'est l'approche qui engendre la gêne stérique minimale qui va prédominer, c'est-à-dire celle qui se fait par l'arrière du plan du schéma 8. La face avant est là encore encombrée par la présence de l'oxygène axial du groupe SO<sub>2</sub>.



**19**

**Schéma 8** (les groupes TMS ne sont pas représentés pour des raisons de clarté)

A l'étude de cette publication, il est clair que la différenciation chimique de deux groupes diastéréotopiques est possible en chimie radicalaire. La recherche de nouveaux modèles va permettre de développer plus avant ce champ d'investigation encore peu exploité.

5- Curran, D. P.; Geib, S. J.; Lin, C.-H. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 199.

Le même auteur, associé à J. Rebek, publiait en 1992 une cyclisation diastéréosélective de radicaux  $\alpha$ -carbamoylé pour lesquels l'auxiliaire chiral était un dérivé du triacide de Kemp.<sup>6</sup> Cet acide est aujourd'hui commercialisé chez Aldrich, ce qui rend la méthode plus attractive encore.

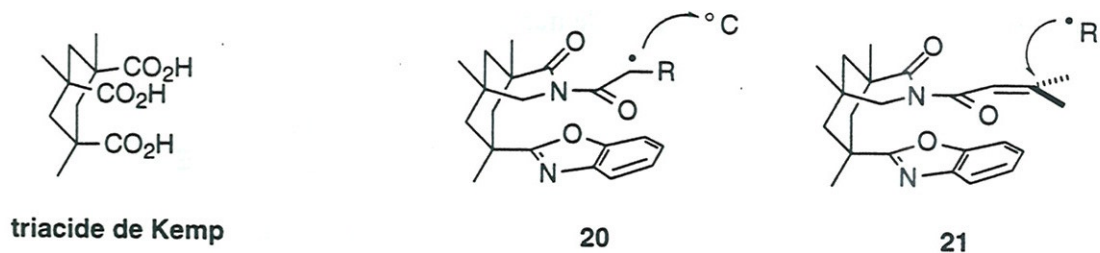


Schéma 9

L'avantage de cet auxiliaire est que l'approche de la face inférieure d'un radical (20) ou d'une double liaison (21) est tellement gênée qu'il est possible de contrôler la configuration absolue du carbone en  $\beta$  aussi bien que celle du carbone en  $\alpha$  de l'amide. Lors de réactions de cyclisation radicalaire, c'est le carbone 2 qui va importer, mais les auteurs ont réalisé des réactions d'addition sur la position 3 avec des excès diastéréoisomériques allant de 59 à 94%.<sup>6,7</sup>

Le schéma 10 est l'illustration de l'utilisation de cet auxiliaire en cyclisation. L'addition d'un radical  $\alpha$ -carbamoylé sur une triple liaison conduit à un contrôle total de la configuration du carbone en  $\alpha$  de l'amide.

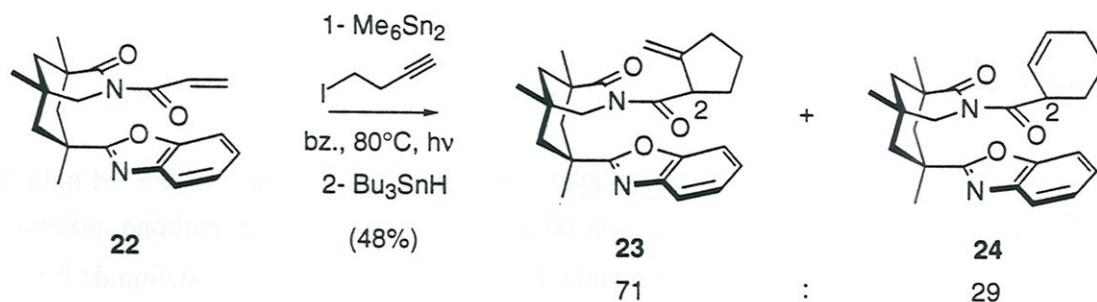


Schéma 10

La formation du premier intermédiaire radicalaire 20 se fait par addition sur une double liaison. Celui-ci peut ensuite se cycliser selon un mode 5-*exo* ou 6-*endo*. Après réduction de l'iodure vinylique, les deux produits 23 et 24 comptent respectivement pour 71 et 29% du mélange réactionnel. Pour chacun d'eux, le contrôle du carbone asymétrique formé lors du processus de cyclisation (2) est quasi-total ( $\geq 99:1$ ). Il est *R* dans les deux cas et résulte d'une cyclisation

6- Stack, J. G.; Curran, D. P.; Geib, S. J.; Rebek, J. Jr.; Ballester, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7007.

7- Stack, J. G.; Curran, D. P.; Rebek, J. Jr.; Ballester, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5918.

dans la conformation stériquement privilégiée *s-cis* du radical **20**, où la liaison carbone<sub>1</sub>-azote est *s-trans* probablement à cause d'une interaction dipôle-dipôle répulsive entre les deux hétéroatomes d'oxygène (Schéma 11). Dans les réactions d'alkylation d'énolates, la configuration du carbone est également parfaitement contrôlée avec ce même auxiliaire, mais elle est l'inverse de celle obtenue dans les processus radicalaires. Cette inversion s'explique bien lorsqu'on se penche sur les modèles d'états de transition.

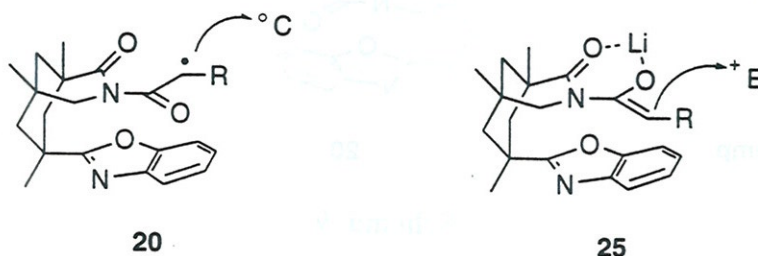


Schéma 11

Dans le cas de l'anion, la complexation par le cation lithium est suffisamment stabilisante pour bloquer la liaison carbone-azote dans une conformation *s-cis*. En conclusion de cette étude des publications de Curran, il faut souligner que le benzoxazole dérivé du triacide de Kemp était un des premiers auxiliaires à procurer une si forte induction asymétrique en chimie radicalaire, tant dans des processus bimoléculaires que dans des réactions de cyclisation. Il faut noter également qu'il permet de contrôler presque aussi bien le carbone en  $\alpha$  que le carbone en  $\beta$  de l'amide asymétrique.

#### 4- Snider (1991)

En 1991, Snider publiait la première cyclisation radicalaire avec 100% d'induction asymétrique.<sup>8</sup> L'auxiliaire chiral est un sulfoxyde. Il est placé sur le carbone porteur de l'électron célibataire lors de l'étape déterminante. Le radical est formé par oxydation de l'énol de la cétone.

8- Snider, B. B.; Wan, B. Y.-F.; Buckman, B. O.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 328.

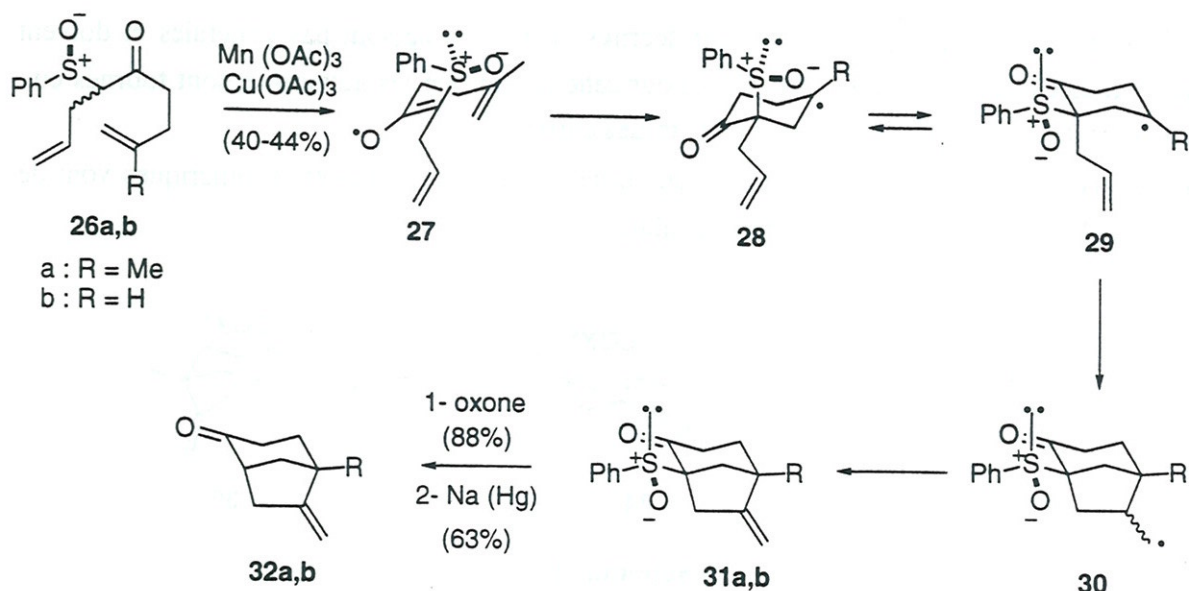


Schéma 12

Une première cyclisation selon le mode 6-endo, suivie d'une bicyclisation et d'une oxydation du radical primaire pour finalement donner une oléfine, conduisent à la cétone **31** où les configurations absolues des carbones asymétriques sont liées et totalement contrôlées. La structure rigide du produit permet de réduire le  $\beta$ -céto-sulfoxyde en cétone sans perdre la chiralité. Les cétones **32a** et **b** sont formées avec des rendements de 40% environ pour l'étape radicalaire et de 60% pour les deux étapes d'oxydation du soufre, puis de coupure de la liaison carbone soufre. L'excès énantiomérique est total dans les deux cas. Ce résultat s'explique bien si on admet que les doubles liaisons carbone-oxygène et soufre-oxygène adoptent une conformation en W pour minimiser les interactions dipôle-dipôle (Schéma 13).

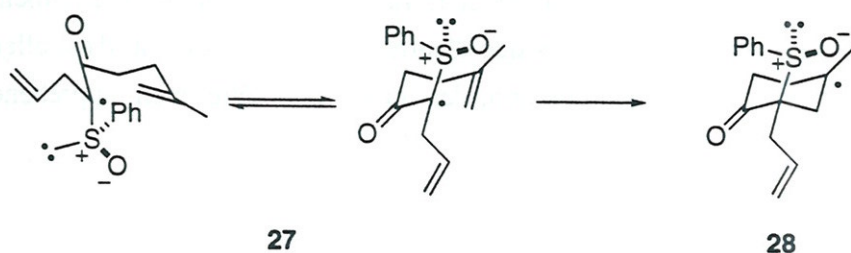


Schéma 13

Les deux conformères où les dipôles sont en W sont en équilibre via l'inversion de la chaise et une rotation autour de la liaison carbone-soufre. La cyclisation a lieu avec une bonne sélectivité sur la face la moins encombrée présentée par le sulfoxyde, puisqu'il est indéniable qu'un doublet libre est plus petit qu'un groupe phényle. La méthode est efficace sur le plan de l'induction asymétrique, mais elle est limitée car il est difficile de préparer des  $\beta$ -céto-

sulfoxydes chiraux. Des procédures sont décrites, mais elles ne sont pas générales et doivent être réétudiées pour chaque sulfure. C'est pour cette raison que les auteurs se sont tournés eux aussi vers des radicaux en  $\alpha$  d'esters et d'amides chiraux.<sup>9</sup>

Divers auxiliaires ont été essayés, alcools ou amines, et les excès diastéréoisomériques vont de moins de 10 à 92% dans les réactions radicalaires.

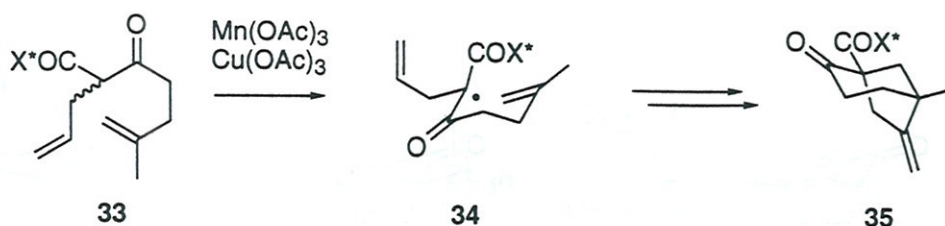


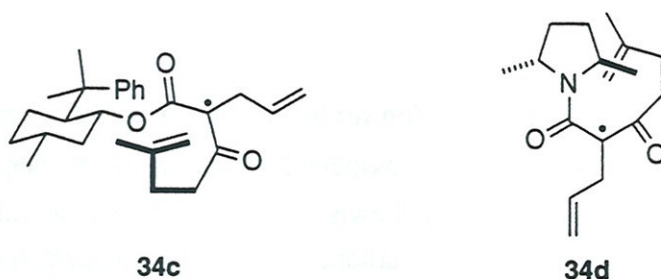
Schéma 14

Tableau 2

<p>a</p>	<p>b</p>	<p>c</p>	<p>d</p>
80% (<10% de)	87% (23% de)	etc.	90% (86% de)
			28% (92% de)

Comme dans le cas du sulfoxyde, c'est la première étape de cyclisation 6-endo qui est déterminante. Il faut également noter que la meilleure induction asymétrique est obtenue avec la 2,5-diméthylpyrrolidine qui est par ailleurs l'auxiliaire qui donne un des plus mauvais rendements en cyclisation radicalaire. Pour cette raison, l'ester du 8-phényl-menthol est un substrat à ne pas négliger. Nous verrons que d'autres auteurs ont obtenu d'excellents résultats avec ce même alcool. L'état de transition, ici aussi, peut être bien appréhendé par une stabilisation en W des deux dipôles.

9- (a) Zhang, Q.; Snider, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5921. (b) Zhang, Q.; Mohan, R. M.; Cook, L.; Kasanis, S.; Peisach, D.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7640.

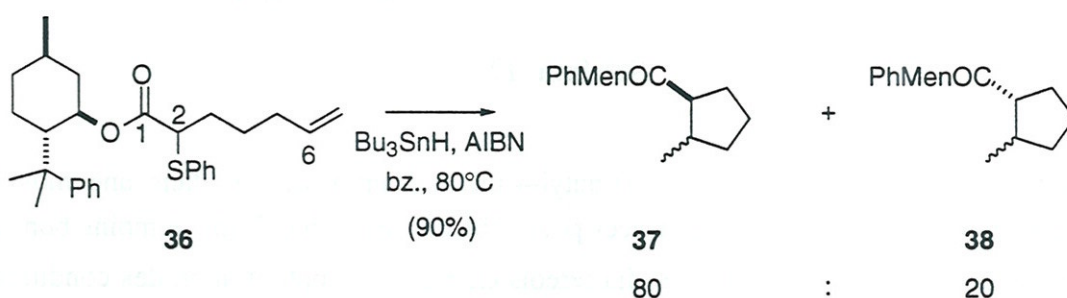


**Schéma 15**

L'attaque sur la double liaison ne peut ensuite se faire que par la face la moins encombrée du radical, c'est-à-dire par la face avant dans le cas du 8-phénylmenthol et par la face arrière dans cette représentation de l'amide à axe  $C_2$ .

### 5- Fang et Tsai (1991)

En 1991, Fang et Tsai publiaient la cyclisation d'un radical  $\alpha$ -carboxyle où l'auxiliaire était encore le 8-phénylmenthol.<sup>10</sup> La stéréochimie du carbone en  $\alpha$  de l'ester est partiellement contrôlée (80:20), contrairement à celle du carbone  $sp^2$  6 (Schéma 16). Ce qui fait que cette réaction ne donne pas une aussi bonne stéréoinduction que celle de Snider est l'absence de cette interaction dipôle-dipôle qui bloque considérablement la conformation dans l'état de transition. Cet exemple montre sans ambiguïté que cet auxiliaire peut permettre de contrôler la face du radical vers laquelle va se faire l'approche d'une double liaison. Dans des réactions intermoléculaires d'allylation et de réduction, les auteurs parviennent à une diastéréosélectivité totale à  $-80^\circ\text{C}$ .



**Schéma 16**

10- Chen, M.-Y.; Fang, J.-M.; Tsai, Y.-M.; Yeh, R.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1603.

## 6- Nishida (1994)

Pour pallier la difficulté de contrôler l'addition sur le carbone en  $\beta$  d'un ester chiral, Nishida *et al.* ont imaginé un modèle ingénieux qui associe l'utilisation du 8-phényl-menthol comme auxiliaire et la complexation par un acide de Lewis pour rigidifier l'état de transition en bloquant la liaison entre le carbone de l'ester et le carbone 2 dans une conformation *s-trans*.<sup>11</sup> Nous avons sélectionné pour notre propos les trois réactions qui ont donné les meilleures inductions asymétriques, sans considération de rendement, mais de nombreux exemples ont été traités, tant de réactions simplement d'addition que de réactions de cyclisation.

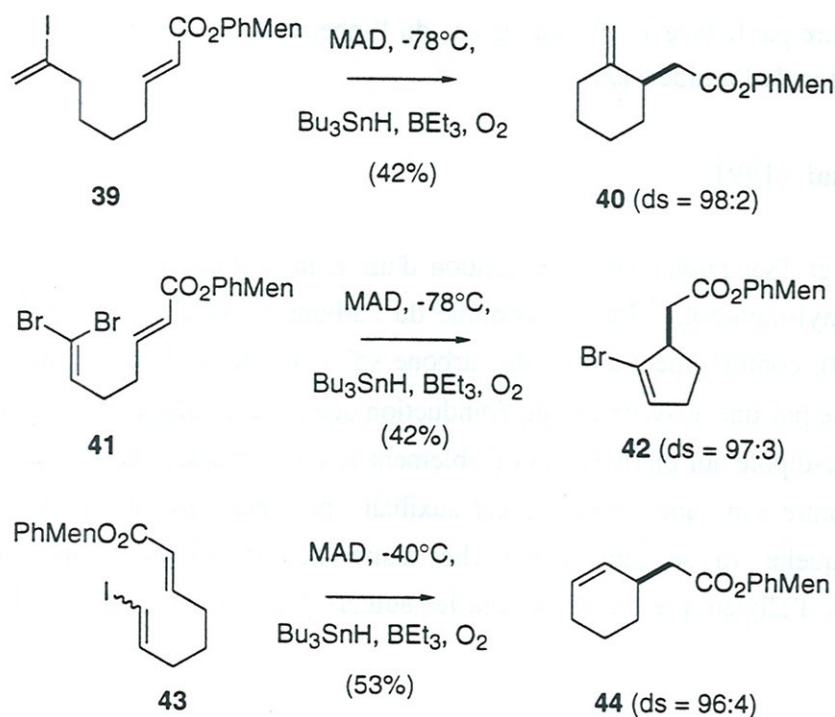


Schéma 17

Le MAD (MethylAluminium bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxyde)) et dans une moindre mesure  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  se sont avérés très efficaces pour l'objectif recherché. Dans le moins bon des exemples (non représenté), le rapport des diastéréoisomères, après optimisation des conditions, est de 81:19. Il est de 98:2 dans le meilleur des cas (schéma 17). Dans tous ces exemples, la présence d'un acide de Lewis judicieusement choisi est indispensable, faute de quoi les excès diastéréoisomériques sont faibles (voisins de 20%). L'état de transition est si rigide qu'il est

11- (a) Nishida, M.; Ueyama, E.; Hayashi, H.; Ohtake, Y.; Yamaura, Y.; Yanaginuma, E.; Yonemitsu, O.; Nishida, A.; Kawahara, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6455. (b) Nishida, M.; Hayashi, H.; Yamaura, Y.; Yanaginuma, E.; Yonemitsu, O.; Nishida, A.; Kawahara, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 269. (c) Nishida, M.; Nishida, A.; Kawahara, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3574.

possible de contrôler la configuration du carbone en  $\beta$  de l'ester. Il est probable que l'état de transition le plus stable soit celui proposé par l'auteur et représenté schéma 18.

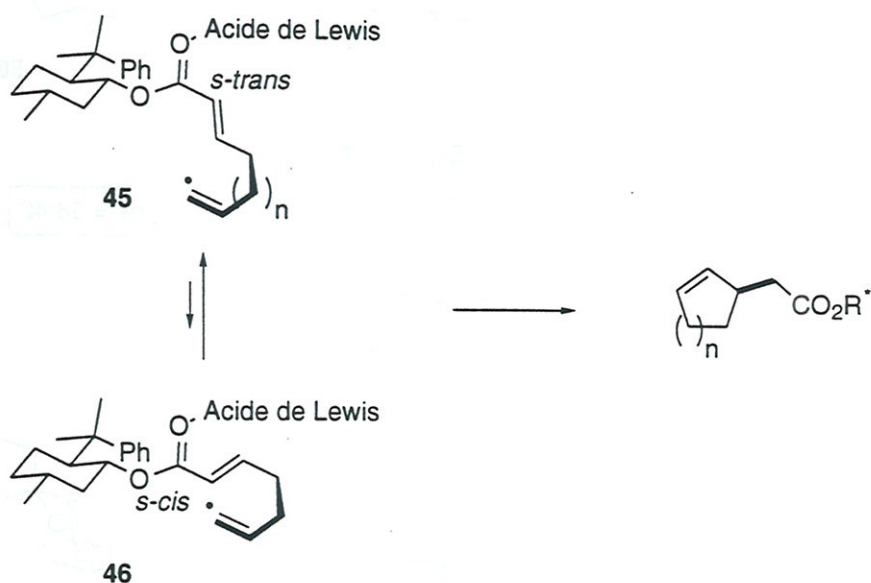


Schéma 18

La réaction d'addition du radical vinylique se fait sur la face la moins encombrée de la double liaison, qui elle-même adopte une configuration *s-trans* pour minimiser l'interaction stérique avec l'acide de Lewis. Ainsi, si l'agent complexant est suffisamment encombrant, la diastéréosélectivité est totale, tant pour des réactions simples d'addition que pour des réactions de cyclisation.

Cette méthodologie a été appliquée récemment par Ihara à la synthèse totale de la (+)-épidévinylantirhine.<sup>12</sup>

Pour compléter la bibliographie des cyclisations diastéréosélectives réalisées par Nishida et col., il convient de citer leurs travaux contemporains des nôtres et dont les objectifs sont voisins.<sup>13</sup>

12- Ihara, M.; Katsumata, A.; Fukumoto, K. . *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 991.

13- Nishida, A.; Kawahara, N.; Nishida, M.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9713.

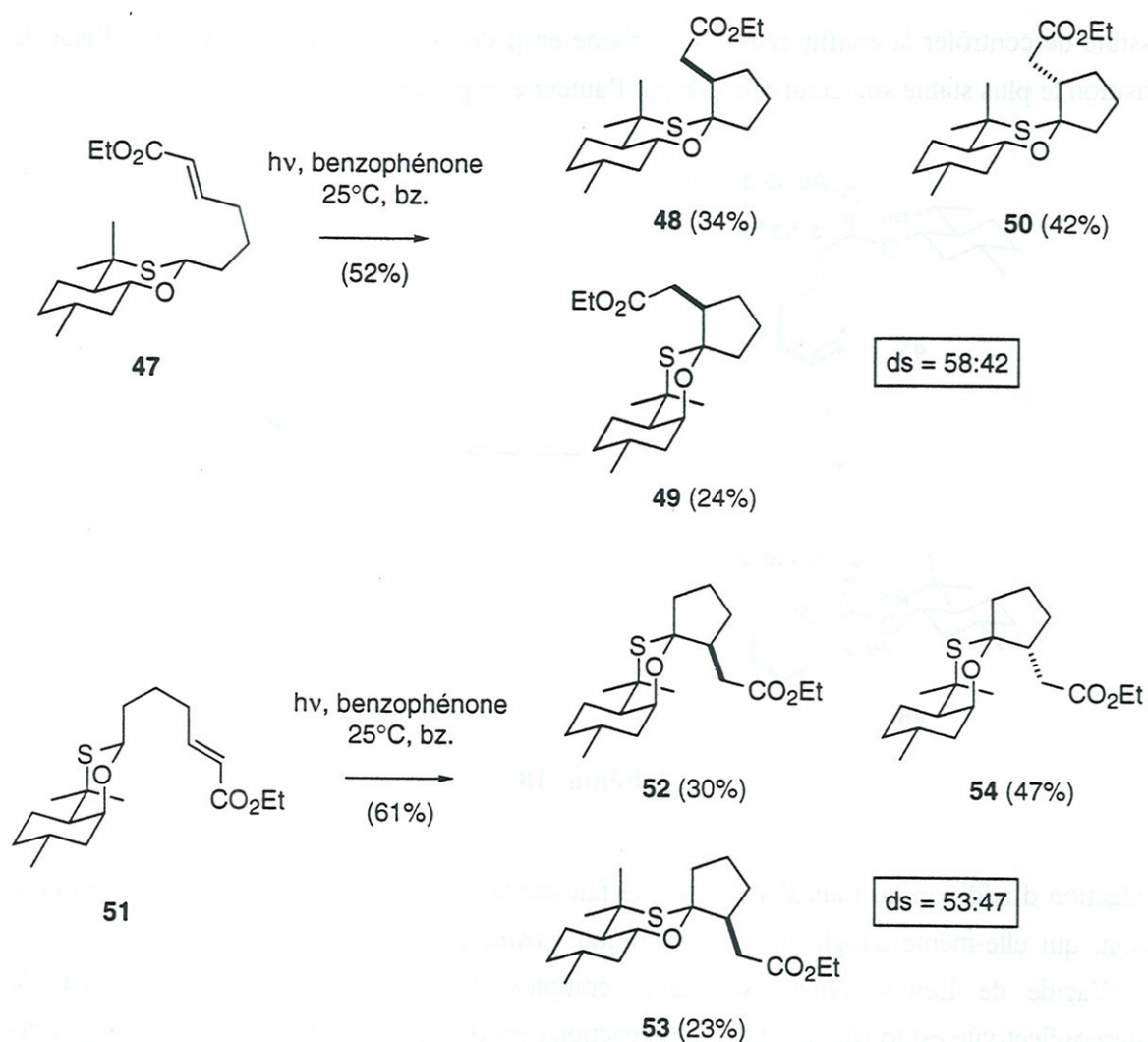


Schéma 19

La cyclisation du radical acyle masqué, formé par arrachement direct d'un atome d'hydrogène, conduit dans les deux cas à un mélange de deux radicaux cycliques épimères. L'intermédiaire minoritaire est directement réduit pour conduire respectivement à **50** et **54**. L'évolution du radical majoritaire n'a pas été clairement établie. Elle peut soit conduire à **48** et **52**, soit à **49** et **53** respectivement, selon que le substrat présente une jonction de cycle *cis* ou *trans*. Dans les deux cas, la distéréosélectivité est très faible. Nous commenterons de façon détaillée le mécanisme de ces cyclisations lors de la discussion de nos propres résultats.

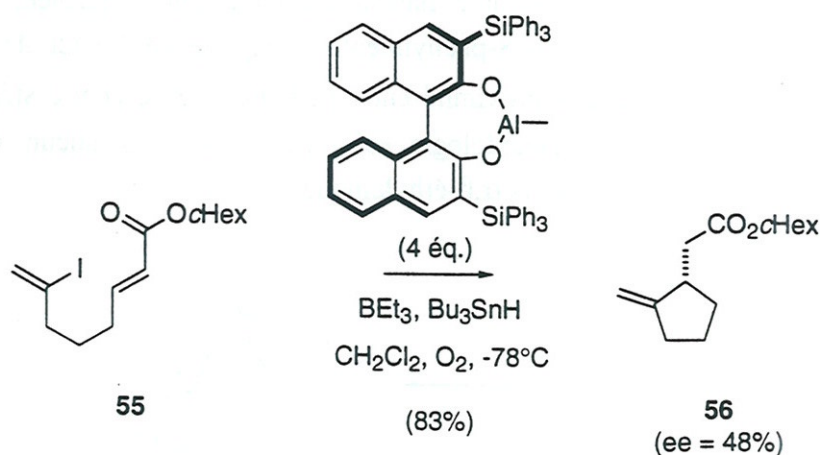
Il faut aussi mettre à l'actif de Nishida la première réaction de cyclisation radicalaire énantiosélective.<sup>14</sup> Sur le même modèle que dans la cyclisation d'esters complexés par des métaux, appliquant une méthodologie qui a été utilisée avec succès par Hoshino et Porter,<sup>15,16</sup>

14- Nishida, M.; Hayashi, H.; Nishida, A.; Kawahara, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 579.

15- (a) Murakata, M.; Tsutsui, H.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 481. (b) Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029.

16- Pour d'autres exemples postérieurs de réactions radicalaires avec catalyse énantiosélectives, voir (a) Sibi, M. P.; Ji, J.; Wu, J. H.; Gurtler, S.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9200. (b) Wu, J. H.; Zhang,

il a construit cette fois non plus des molécules ayant une chiralité sur l'ester, mais des agents de complexation contenant des ligands chiraux.

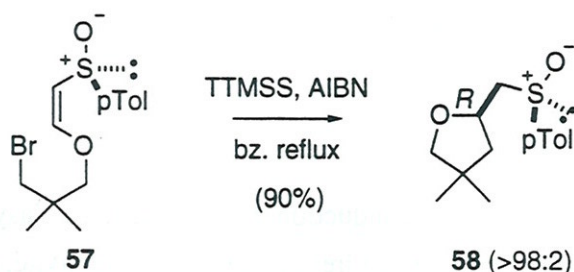


**Schéma 20**

La proximité entre le site de complexation, qui n'est autre que le carbonyle de l'ester, et le site radicalaire permet de concevoir qu'une induction asymétrique est possible. Bien sûr, l'excès énantiomérique n'est pas bon puisqu'il est au maximum de 48%, mais tout porte à croire qu'un screening systématique peut permettre, comme pour la chimie ionique, de trouver des modèles pour lesquels la réaction de cyclisation sera totalement contrôlée.

## 7- Malacria (1994)

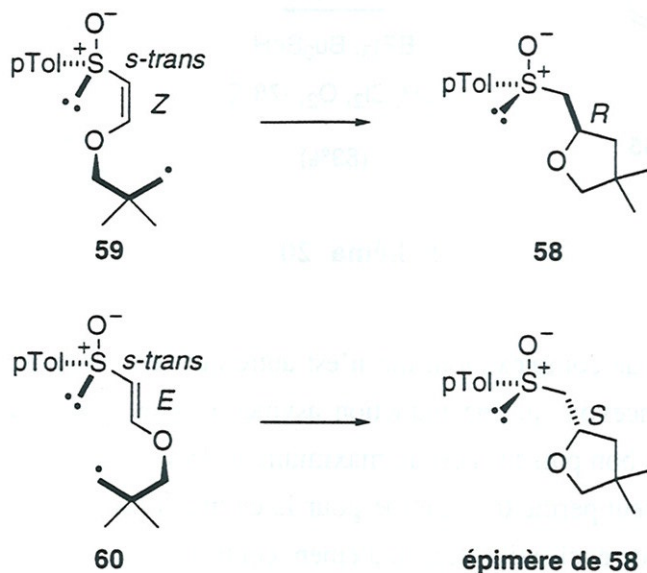
Outre celle de Snider déjà citée,<sup>8</sup> on recense dans la littérature deux autres séries d'exemples de cyclisations où l'auxiliaire chiral est un sulfoxyde. Dans une publication de 1994, Malacria greffe le soufre chiral en position vinylique sur une double liaison.<sup>17</sup> L'oléfine prend alors un caractère d'ester  $\alpha,\beta$ -éthylénique.



G.; Porter, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2067. (c) Fhal, A.-R.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2661. (d) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Ji, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5955. (e) Sibi, M. P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3800. (f) Porter, N. A.; Wu, J. H.; Zhang, G.; Aimee, R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6702. 17- Zahouily, M.; Journet, M.; Malacria, M. *Synlett* **1994**, 366.

## Schéma 21

La stéréochimie de l'addition sur la double liaison est totalement contrôlée, comme était contrôlée la cyclisation sur des esters de 8-phénylmenthol en présence d'acide de Lewis.<sup>11</sup> La méthode est ici plus simple grâce à la proximité entre l'auxiliaire et le centre stéréogénique à former. Le point faible de cette méthodologie est qu'elle est sans aucun doute moins généralisable que l'addition sur des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques.



## Schéma 22

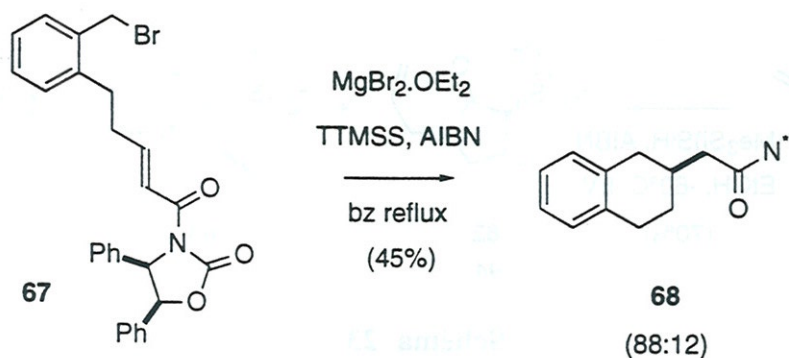
Il est également important de remarquer que c'est la stéréochimie de la double liaison qui détermine la configuration absolue du carbone formé. Ainsi, l'attaque du radical sur la face la moins encombrée de la double liaison où la liaison carbone vinylique soufre est dans une conformation *s-trans* permet d'expliquer cette différence de réactivité. Alors que l'isomère *Z* conduit à **58**, l'isomère *E* de **57**, pour lequel le sulfoxyde a aussi une configuration *R*, conduit majoritairement à l'épimère *S* de **58** (82:18).

### 8- De Mesmaeker (1993)

Le troisième exemple de cyclisation avec induction asymétrique, où l'asymétrie de l'atome de soufre d'un sulfoxyde est utilisée pour engendrer une diastéréosélectivité, est tiré des travaux de De Mesmaeker.<sup>18</sup>

18- De Mesmaeker, A.; Waldner, A.; Hoffmann, P.; Mindt, T. *Synlett* 1993, 871.



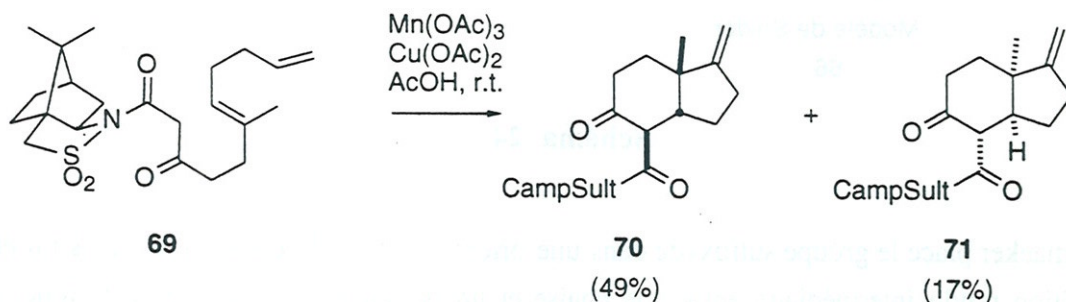


**Schéma 25**

Dans les modèles de Snider et de Curran, les deux doubles liaisons carbone oxygène adoptaient une conformation en W pour minimiser les interactions dipôle-dipôle. Ici, la présence de l'acide de Lewis, comme en chimie ionique (schéma 11), rapproche ces deux dipôles dans la conformation représentée. Le radical benzylique attaque par la face la moins encombrée pour donner **68**.

### 10- Zoretic et Caspar (1992)

L'oxydation de composés maloniques avec le couple manganèse/cuivre a conduit Zoretic et Caspar à la synthèse en une étape de squelettes de stéroïdes.<sup>19</sup> Tout naturellement, ils se sont ensuite orientés vers la synthèse diastéréosélective de ces mêmes produits.<sup>20</sup>



**Schéma 26**

En utilisant la camphosultame d'Oppolzer comme auxiliaire, ils ont obtenu un amide bicyclic précurseur de stéroïde. La configuration relative des centres asymétriques formés est totalement

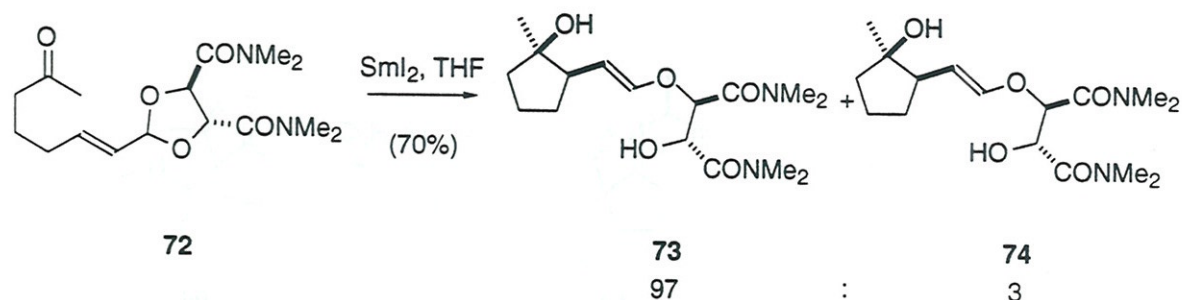
19- (a) Zoretic, P. A.; Weng, X.; Caspar, M. L.; Davis, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4819. (b) Zoretic, P. A.; Ramchandani, M.; Caspar, M. L. *Synthetic Commun.* **1991**, *21*, 923. (c) Zoretic, P. A.; Ramchandani, M.; Caspar, M. L. *Synthetic Commun.* **1991**, *21*, 915.

20- Zoretic, P. A.; Weng, X.; Biggers, C. K.; Biggers, M. S.; Caspar, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2637.

contrôlée. Les deux seuls diastéréoisomères produits sont dans un rapport de 3:1. En outre, ils sont aisément séparés par chromatographie, ce qui rend la méthode synthétiquement utile.

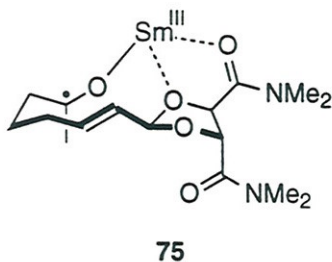
### 11- Molander (1997)

Il vient d'être publié par Molander une étude de la diastéréosélectivité induite par un acétal chiral greffé sur le carbone terminal d'une double liaison.<sup>21</sup>



**Schéma 27**

Ce qui est remarquable, c'est que l'auxiliaire se trouve loin du centre radicalaire et du carbone oléfinique dont il contrôle la géométrie dans l'état de transition. Ce contrôle lointain est rendu possible par une triple complexation du samarium par l'intermédiaire radicalaire. En général, la cyclisation de ce type de radicaux conduit aux 1,2-dialkyl-cyclopentanol *trans*. Ici, la complexation est si forte qu'elle change cette diastéréosélectivité. Les produits, le majoritaire **73** comme le minoritaire **74**, sont *cis* tous les deux. L'état de transition le plus probable pour l'isomère majoritaire est celui représenté dans le schéma 28, où l'acide de Lewis complexe le dioxolane par sa face convexe moins encombrée. C'est également celui qui permet d'obtenir l'oléfine *trans* directement, sans avoir à effectuer de décomplexation et de rotation autour d'une liaison C-C.



**Schéma 28**

21- Molander, G. A.; McWilliams, J. C.; Noll, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265.

## 12- Cossy (1993)

L'induction asymétrique a été étudiée par Cossy dans la cyclisation d'énamines dérivées de la *R*-phényl-éthylamine.<sup>22</sup> Après divers essais sur des composés achiraux conduisant à des produits spiraniques, la même réaction de cyclisation a été accomplie avec cet auxiliaire. Les diastéréoisomères (65:35) sont séparés, et leur hydrolyse permet d'obtenir les dérivés cycliques optiquement purs dont la configuration absolue reste à déterminer. La proximité entre le radical et l'auxiliaire peut permettre d'espérer de bonnes stéréoinductions.

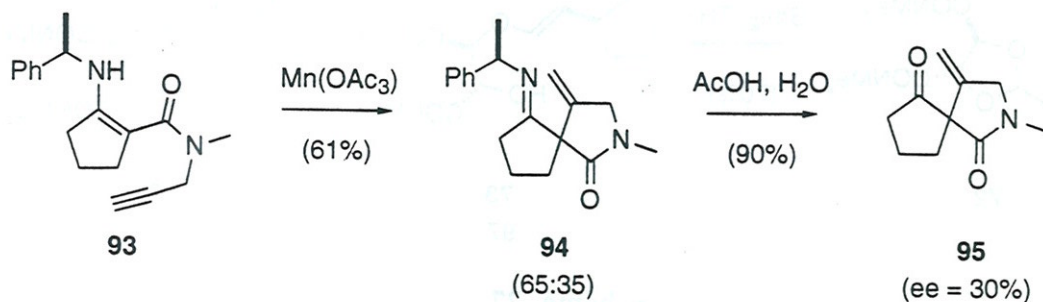


Schéma 29

## 13- Aubé (1992)

Viennent ensuite et pour finir quatre publications différentes des autres puisque l'auxiliaire est la phényléthylamine. L'azote se trouve dans la chaîne porteuse de la double liaison et du radical. Les produits obtenus sont donc des hétérocycles azotés. Pour cette raison, on ne peut pas réellement considérer qu'il s'agisse d'un auxiliaire chiral. Néanmoins, le centre asymétrique benzylique qui sert à contrôler la réaction de cyclisation peut être détruit et l'amine libérée en une seule étape (par hydrogénéolyse par exemple). C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de développer aussi ces exemples.

Citons pour commencer la publication d'Aubé.<sup>23</sup>

22- Cossy, J.; Bouzide, A.; Leblanc, C. *Synlett* **1993**, 202.

23- Aubé, J.; Peng, X.; Wang, Y.; Takusagawa, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5466.

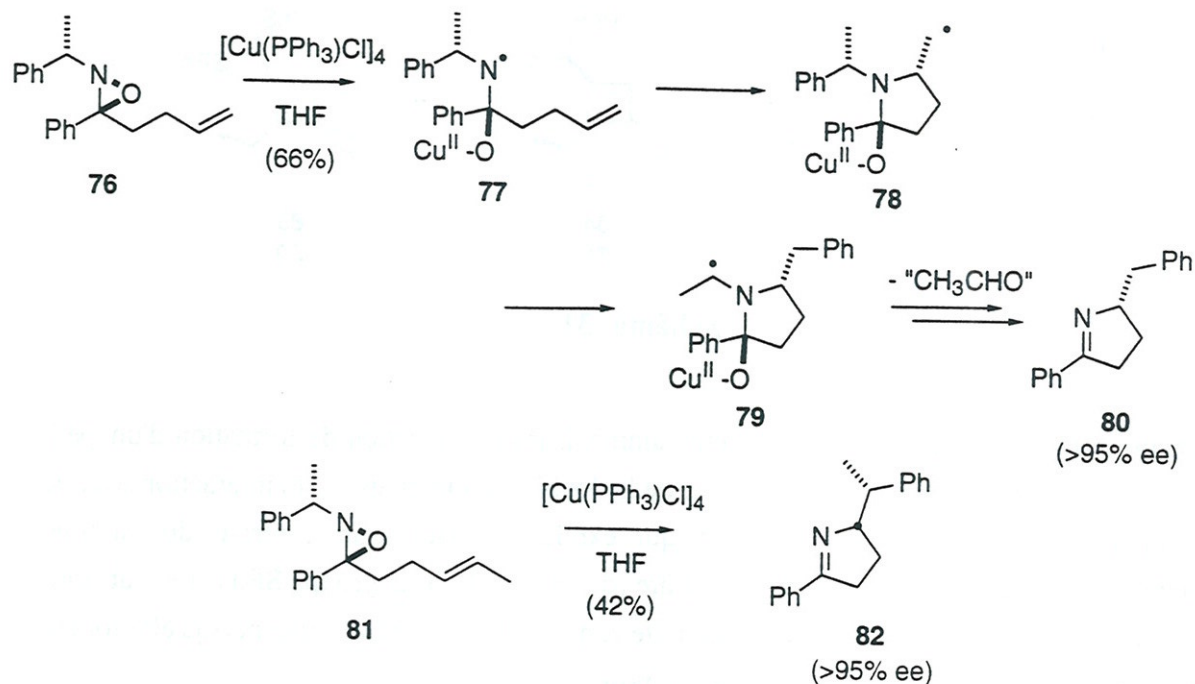


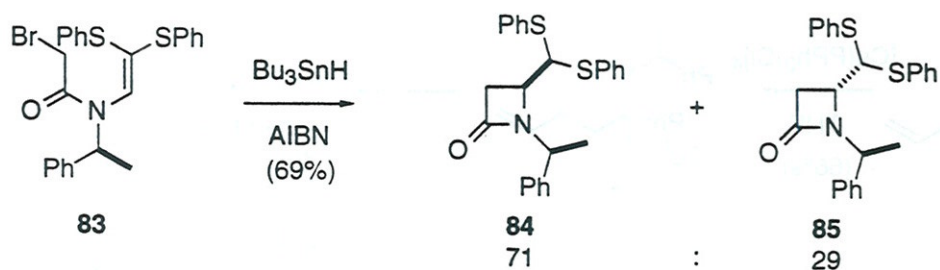
Schéma 30

L'étape clé est l'addition d'un radical aminyle sur une double liaison. Le premier radical cyclique **78** se réarrange par transfert-1,4 du groupement phényle pour conduire à **79**, qui est oxydé par le cuivre puis dégradé pour donner la pyrroline **80**. Le contrôle du carbone asymétrique formé est excellent à condition que les deux centres asymétriques du radical **77** ne s'opposent pas dans les interactions qu'ils créent dans l'état de transition. Il faut souligner que lorsque la double liaison est substituée sur le carbone terminal, la pyrroline **82** est formée avec un contrôle total de la configuration relative des deux carbones asymétriques et un excellent excès énantiomérique, de plus de 95%. Nous avons là un des rares cas où l'auxiliaire est détruit dans le processus pour être incorporé en partie (phényle) dans le produit d'arrivée. Toutefois, l'accessibilité de la phényl-éthylamine rend la méthode intéressante sur un plan préparatif.

#### 14- Ishibashi et Ikeda (1994)

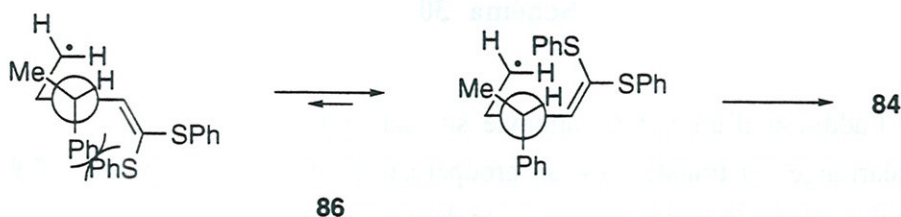
Le groupe d'Ikeda et Hishibashi a récemment développé une stratégie de formation de  $\beta$ -lactames par voie radicalaire.<sup>24,25</sup> Devant leur succès en cyclisation 4-*exo-trig* et l'utilité synthétique des  $\beta$ -lactames, ils se sont naturellement tournés vers des réactions avec induction asymétrique.<sup>25</sup>

24- Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Iriyama, H.; Kodoma, K.; Sato, T.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1276.  
 25- (a) Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Sato, T.; Ikeda, M. *Synlett* **1994**, 445. (b) Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Kodoma, K.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 489. (c) Ishibashi, H.; Kodoma, K.; Kameoka, C.; Kawanami, H.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13867.



**Schéma 31**

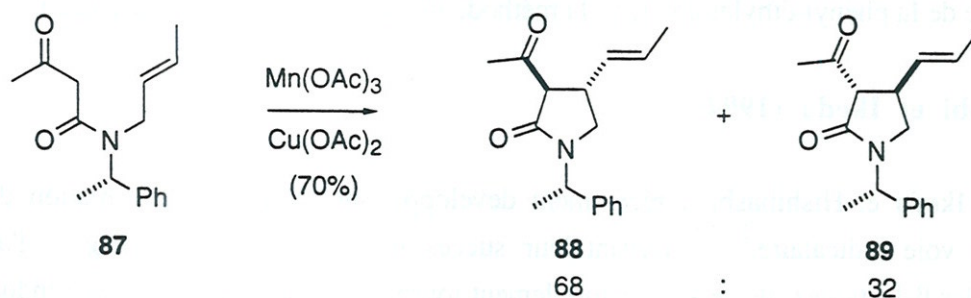
Ici encore, l'auxiliaire chiral est la phényléthylamine. Dans leur réaction de formation d'un petit cycle, elle se trouve à proximité du radical et de la double liaison, mais c'est l'interaction avec le substituant en position *cis* sur l'oléfine qui explique l'assez bon contrôle du carbone asymétrique formé dans le processus radicalaire (d.s. = 71:29). Si le groupe SPh *cis* est absent, le lactame est formé avec une diastéréosélectivité considérablement plus faible puisqu'elle tombe à 58:42 (néanmoins toujours en faveur du composé *S*).



**Schéma 32**

### 15- Orena (1994)

L'exemple qui suit est tiré d'une publication d'Orena.<sup>26</sup>



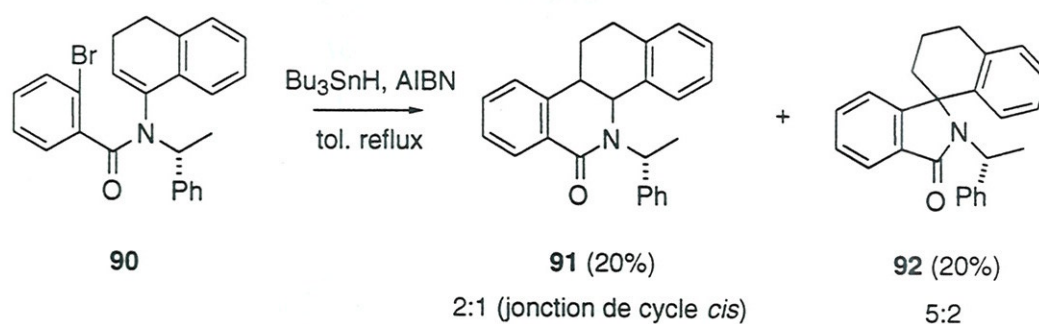
**Schéma 33**

26- (a) Cardillo, B.; Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M.; Rossetti, M. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2663. (b) Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1069.

Les auteurs engendrent le radical de deux façons différentes, soit par oxydation (schéma 33), soit par réduction d'un halogénure. L'induction asymétrique observée n'est pas très bonne sans doute à cause de l'éloignement entre l'auxiliaire, le centre radicalaire et l'oléfine. Elle avoisine 70:30 pour la dizaine de cyclisations décrites. Toutefois les deux diastéréoisomères **88** et **89** sont séparables par chromatographie. Cette propriété fait de la réaction en question un outil intéressant pour la synthèse de pyrrolidines optiquement actives.

### 15- Takano (1990)

Un essai de cyclisation radicalaire avec induction asymétrique qui n'a pas été approfondi a été réalisé par Takano.<sup>27</sup> La stéréochimie des carbones asymétriques formés n'a pas été déterminée.



**Schéma 34**

La chimiosélectivité ainsi que la diastéréosélectivité sont très faibles, mais il est possible de séparer chacun des produits. Néanmoins, il faut bien admettre que la méthode n'est pas vraiment utile synthétiquement puisque les rendements en chacun des produits sont faibles. L'intérêt du travail réside essentiellement dans le développement de cyclisations selon le mode 6-endo.

Puisqu'à un moment donné, il faut mettre une limite à ce que sont les réactions de *cyclisations radicalaires avec induction asymétrique*, quatre publications très proches de ce que nous venons de voir ne seront pas détaillées.<sup>28</sup> En effet, dans chacune d'elles, un atome d'azote fait à la fois partie de "l'auxiliaire" (qui n'en est pas réellement un) et du cycle formé lors la réaction radicalaire. La différence essentielle avec les exemples précédents réside dans le fait que plusieurs étapes sont nécessaires à enlever la chiralité portée par cet hétéroatome.

27- Takano, S.; Suzuki, M.; Kijima, A.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2315.

28- (a) Genari, C.; Poli, G.; Scolastico, C.; Vassallo, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, *2*, 793. (b) Belvisi, L.; Genari, C.; Poli, G.; Scolastico, C.; Salom, B.; Vassallo, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3945. (c) Belvisi, L.; Genari, C.; Poli, G.; Scolastico, C.; Salom, B. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *4*, 273. (d) Bowman, R. W.; Broadhurst, M. J.; Coghlan, D. R.; Lewis, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6301.

## II- Présentation du sujet de recherche

Nous nous sommes fixés comme objectif d'étudier la cyclisation 5-*exo*-trig des radicaux de type dialcoxy-carbinyle 1,3-dioxolan-2-yle et 1,3-dioxan-2-yle ou plus largement des radicaux cycliques doublement stabilisés par des hétéroatomes.

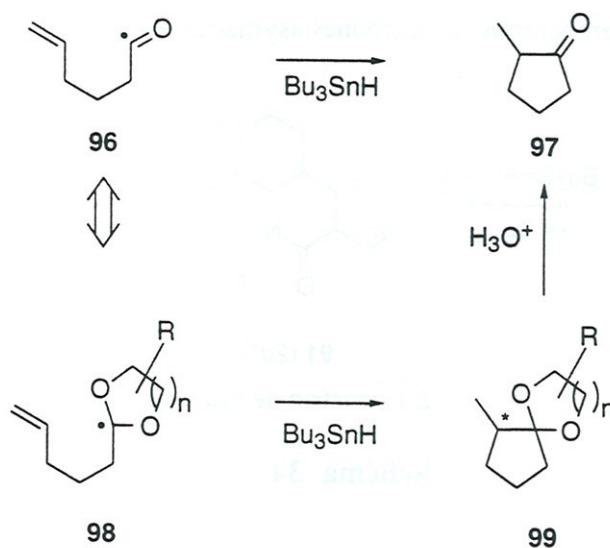


Schéma 35

Les produits formés sont alors des  $\alpha$ -alkyl-cyclopentanones protégées et diversement substituées (99). La difficulté était de trouver des diols judicieusement substitués afin d'orienter favorablement la double liaison dans l'état de transition. La cyclisation radicalaire permet de contrôler la configuration du carbone en  $\alpha$  de l'acétal. La cétone peut ensuite être libérée par hydrolyse de l'acétal. Cette série de réactions -acétalisation, cyclisation et hydrolyse- est en bilan une cyclisation asymétrique d'un radical acyle.

## III- Formation des radicaux 1,3-dioxolan-2-yle et 1,3-dioxan-2-yle

Le premier problème à résoudre était la formation du radical entre les deux hétéroatomes. Si les réactions pour former les radicaux acyle sont généralement basées sur le départ d'un groupe

libérable au sens radicalaire du terme,<sup>29</sup> il n'en est pas de même pour les radicaux acyle masqués. Nous avons recensé en tout cinq voies fondamentalement différentes les unes des autres.

## 1- Arrachement direct d'un atome d'hydrogène

La première méthode, la plus directe, consiste en l'arrachement de l'atome activé. Bien que cette réaction ait été inventée par Schenck dans les années 50,<sup>30</sup> c'est Fraser-Reid qui le premier l'a appliquée à la formation de radicaux 1,3-dioxolan-2-yle dans un but synthétique.<sup>31</sup>

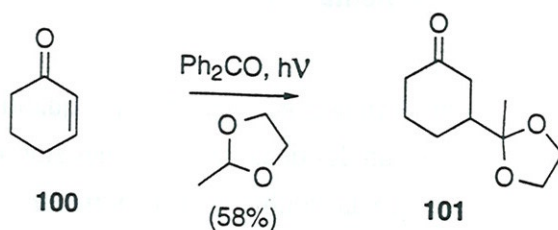


Schéma 36

L'addition sur la cyclohexénone du radical 2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yle, formé par arrachement d'hydrogène par la benzophénone dans son état triplet, conduit au produit **101** avec un assez bon rendement. Cette méthode a été appliquée à des énone polyfonctionnalisées dérivées de sucres. Là encore, les produits d'addition sont formés avec des rendements honorables (30-50%) si on considère la complexité des substrats.

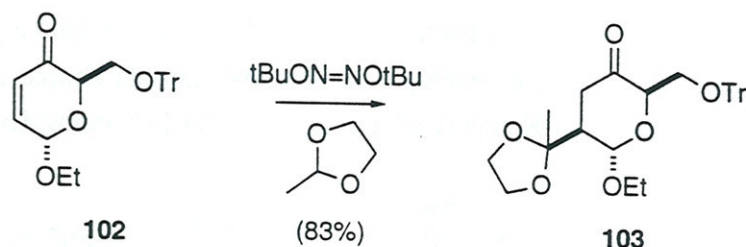


Schéma 37

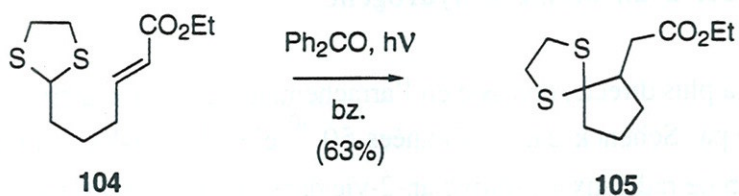
29- Pour quelques exemples de génération et cyclisation de radicaux acyle, consulter : (a) Crich, D.; Yao, Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3566. (b) Crich, D.; Chen, C.; Hwang, J.-T.; Yuan, H.; Papadatos, A.; Walter, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8937. Revues : (c) Nájera, C.; Yus, M. *Org. Prep. Proc. Int.*, **1995**, *27*, 383. (d) Crich, D.; Yuan, H. in *Advances in Free Radical Chemistry*, Ed. Rawal, V., Jai, **1997**, Vol. 2 et référence citées.

30- Schenk, G. O.; Kolzenburg, G.; Grossmann, H. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 177.

31- (a) Fraser-Reid, B.; Hicks, D. R.; Walker, D. L.; Iley, D. E.; Yunker, M. B.; Tam, S. Y.-K.; Anderson, R. C.; Saunders, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 297. (b) Fraser-Reid, B.; Anderson, R. C.; Hicks, D. R.; Walker, D. L. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3986. (c) Benko, Z.; Fraser-Reid, B.; Mariano, P.; Beckwith, A. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2066. (d) Rao, B. V.; Chan, J. B.; Moskowitz, N.; Fraser-Reid, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 229.

Lorsque l'on remplace la benzophénone dans son état triplet par l'hyponitrite de tertio-butyle, les rendements sont améliorés puisqu'ils dépassent 80%.

L'arrachement direct de l'atome d'hydrogène a été mis en oeuvre par Nishida *et al.* pour réaliser des réactions de cyclisations radicalaires.<sup>13,32</sup>



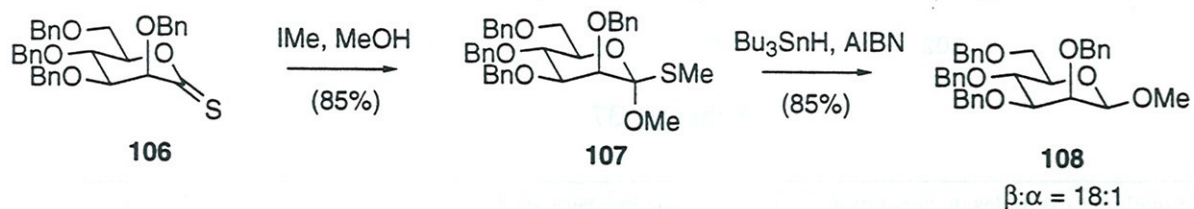
**Schéma 38**

Malheureusement, cette procédure intramoléculaire ne conduit à des quantités satisfaisantes de produits de cyclisation que lorsqu'au moins un des deux hétéroatomes stabilisants est un soufre (Schéma 19, Schéma 38). Encore faut-il que la double liaison porte un substituant attracteur d'électrons capable d'accélérer la réaction grâce à des effets polaires. Dans le cas d'un dioxolane, le rendement est inférieur à 3%.

Nous avons reproduit ces expériences et nous avons constaté que les produits secondaires formés à partir de la benzophénone introduite en quantité importante sont difficilement séparables des produits de cyclisation.

## 2- Monoréduction d'un dérivé d'orthoester

La deuxième méthode pour engendrer un radical  $\alpha,\alpha$ -dialcoxyalkyle est la réduction d'un dérivé d'orthoester. Procédant par homolyse de la liaison carbone-soufre, cette méthode a été proposée initialement par Crich. On trouve quelques exemples de ce type dans la chimie des radicaux anomères.<sup>33,34</sup> Elle a été appliquée par Kahne *et al.* à la synthèse des  $\beta$ -mannosides.



**Schéma 39**

32- Nishida, A.; Nishida, M.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7035.

33- Crich, D.; Ritchie, T. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2319.

34- Kahne, D.; Yang, D.; Lim, J. J.; Miller, R.; Paguaga, E. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8716.

Une *S*-méthylation de la thiolactone **106** suivie d'une addition de méthanol sur le cation formé conduit à **107** où deux hétéroatomes sont des oxygènes tandis que le troisième est un soufre. L'homolyse de la liaison carbone-soufre produit un radical  $\alpha,\alpha$ -dialcoyle qui est piégé préférentiellement par sa face inférieure pour conduire très majoritairement au  $\beta$ -mannoside perbenzylé **108**.

### 3- Décarboxylation et décarbonylation

Il est aussi possible d'engendrer le radical anomérique par décomposition d'un ester d'acide thiohydroxamique (Schéma 40),<sup>35,36,37</sup> ou par décarbonylation (Schéma 41).<sup>37</sup> Toutefois, la présence d'un groupement attracteur d'électrons en  $\alpha$  d'un acétal rend compliquée l'acétalisation ou la transacétalisation, car celui-ci déstabilise le carbocation intermédiaire formé lors du départ d'une molécule d'eau ou d'alcool. Ici, les auteurs fonctionnalisent la position en  $\alpha$  de l'ester et du premier oxygène par déplacement d'un groupe phénylthiyle, lui-même introduit à partir de l'énolate correspondant.<sup>38</sup>

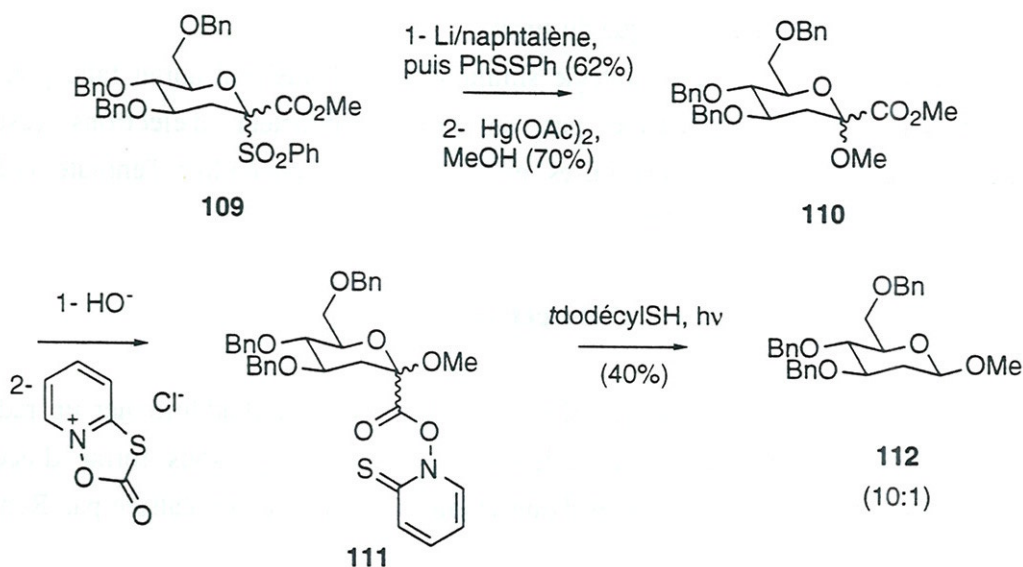


Schéma 40

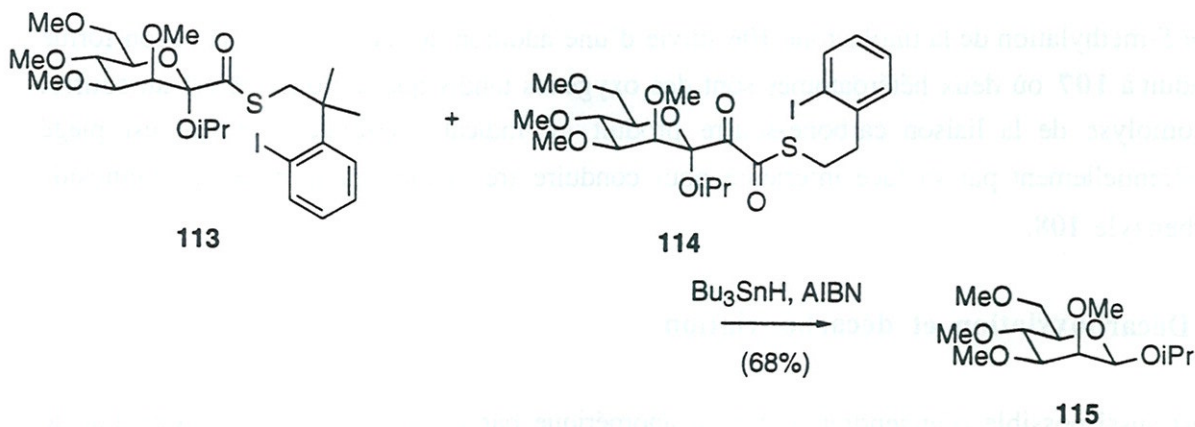
Pour l'exemple du schéma 41, là encore, l'acétal est formé par un moyen détourné, par oxydation d'un furane précurseur de l'acide carboxylique.

35- Crich, D.; Ritchie, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1461.

36- Sugai, T.; Shen, G.-J.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 413.

37- Crich, D.; Hwang, J.-T.; Yuan, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6189.

38- Crich, D.; Ritchie, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 985.



**Schéma 41**

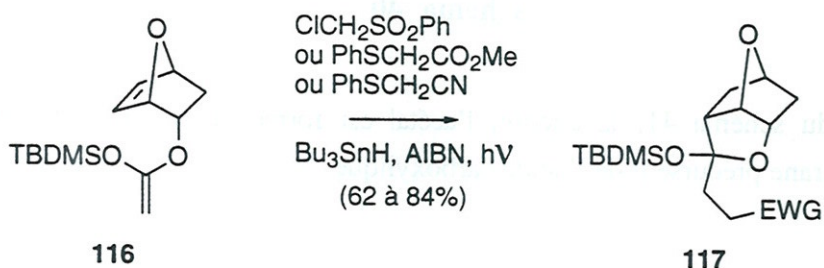
Comme le montrent ces exemples, un des grands succès de cette méthodologie est la synthèse d'anomères  $\beta$  de sucres.

Dans les deux cas, les substrats sont des dérivés du mannose dans une configuration  $\alpha$  alors que les produits ont une configuration  $\beta$ . Dans le schéma 41, une substitution homolytique intramoléculaire sur le soufre conduit à un radical acyle qui se décarbonyle rapidement pour donner le radical sur la position anomérique du sucre.

Nous avons souhaité développer une stratégie similaire, pour laquelle il aurait fallu pouvoir alkyler une position acétalique activée par un groupe attracteur d'électrons (ester). Malheureusement, toutes les méthodes mises en oeuvre pour engendrer l'énolate (LDA, LiHMDS,  $\text{Ph}_3\text{CLi}$ ,  $t\text{-BuLi}$ ) ont échouées.

#### 4- Addition radicalaire sur un acétal de cétène

Pour engendrer les radicaux acyle masqués, il est également possible d'ajouter un radical alkyle sur la double liaison d'un cétène dont le carbonyle est protégé sous forme d'acétal. L'association en cascade de cette addition et d'une cyclisation 5-*exo* a été réalisée par Renaud sur le substrat **116**.<sup>39</sup>



**Schéma 42**

39- Renaud, P.; Vionnet, J.-P.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3491.

Si les acétals silylés de cétène ont une relative stabilité, il n'en est pas de même lorsque le carbonyle est protégé par un diol-1,2 ou 1,3. Nous avons essayé d'appliquer la méthodologie d'annélation [3+2] à des acétals de cétène cycliques, mais la trop forte sensibilité de ces substrats ne nous a pas permis d'atteindre notre objectif. Nous avons donc focalisé notre attention sur la cinquième et dernière méthode décrite ci-après.

## 5- Transfert 1,5 d'un atome d'hydrogène

Le transfert d'un atome d'hydrogène acétalique vers un radical vinylique est thermodynamiquement favorisé car les deux hétéroatomes d'oxygène stabilisent le radical formé. Il faut souligner également que c'est la réaction de transfert-1,5 qui est cinétiquement favorisée, bien que l'alignement  $C^{\bullet}\cdots H-C$  ne soit pas parfait dans l'état de transition.<sup>40</sup> C'est effectivement lorsque cet angle est de  $180^{\circ}$  que le  $\Delta H_{act}$  est minimal, ce qui correspond à une transposition-1,8, mais c'est la transposition-1,5 qui représente la juste balance de l'effet enthalpique et de l'effet entropique. Cette préférence marquée permet de contrôler parfaitement la régiosélectivité de la translocation. Le radical formé peut alors s'additionner intramoléculairement sur la double liaison. Ce processus découvert par Heiba et Dessau a été appliqué par Curran à la cyclisation de radicaux acyle masqués.<sup>41,42</sup>

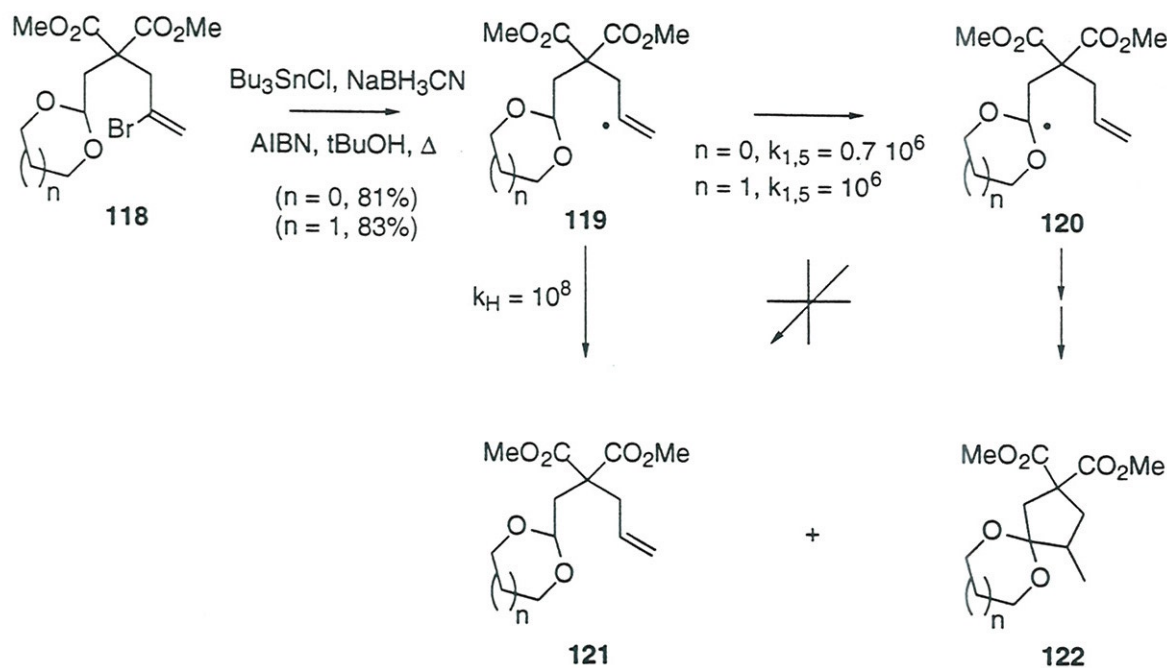


Schéma 43

40- Huang, X. L.; Dannenberg, J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5421.

41- Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3772.

42- (a) Curran, D. P.; Kim, D.; Liu, H. T.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5900. (b) Curran, D. P.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6051. (c) Curran, D. P.; Kim, D.; Ziegler, C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6189.

La constante de vitesse de translocation du radical vinylique est de  $10^6 \text{ s}^{-1}$  à  $80^\circ\text{C}$  dans le cas des dioxanes ( $n = 1$ ). Elle est légèrement inférieure pour les dioxolanes, ce qui affecte les rendements en produits de cyclisation en augmentant la proportion relative du produit de réduction directe du radical **119**. Il est intéressant de remarquer par ailleurs que la réduction de **120** par l'hydrure de tributylétain n'est pas observée (cela a été démontré par des expériences de réduction par  $\text{Bu}_3\text{SnD}$  : aucun deutérium n'est incorporé sur le carbone acétalique), ce qui simplifie grandement les calculs des constantes de vitesse de transfert-1,5 de l'atome d'hydrogène. Celles-ci sont obtenues directement à partir du rapport entre les produits de réduction **121** et de cyclisation **122**, et de la concentration en hydrure d'étain. Ainsi,  $[\mathbf{121}]/[\mathbf{122}] = k_{1,5}/k_{\text{H}}C_{\text{Bu}_3\text{SnH}}$ .

C'est cette méthodologie que nous avons d'utilisée pour engendrer les radicaux 1,3-dioxan-2-yle et 1,3-dioxolan-2-yle à partir de divers auxiliaires chiraux.

## Utilisation de diols à axes $C_2$ : Sélectivités, mécanismes réactionnels et états de transition.

Les acétals dérivés de diols à axe  $C_2$  ont la particularité de ne pas créer d'asymétrie sur le carbone acétalique. Ainsi, dans la plupart des cas, le nombre théorique de diastéréoisomères issus d'une réaction chimique est considérablement réduit, puisqu'il est divisé par deux. Ils ont été largement utilisés en chimie ionique.<sup>43</sup> Beaucoup d'exemples sont en bilan des réactions d'addition nucléophile sur le carbonyle masqué catalysées par des acides de Lewis. Dans d'autres cas, l'auxiliaire chiral permet de contrôler une réaction (alkylation, cyclopropanation...) en  $\alpha$  ou même en  $\beta$  de la position acétalique.

---

43- (a) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581. (b) Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1990**, 1, 477.

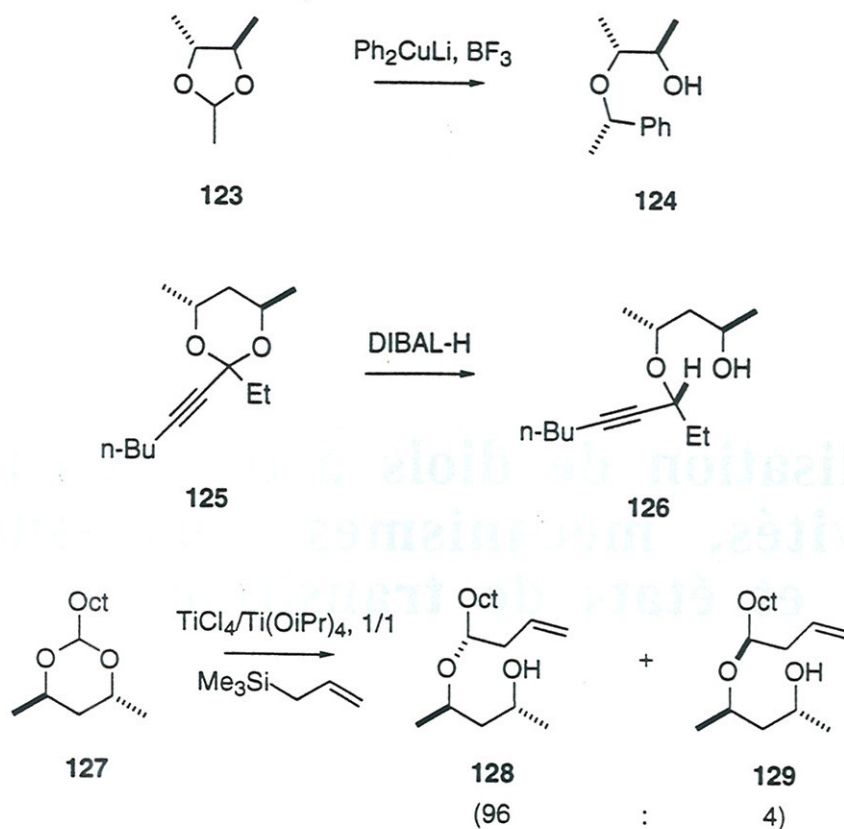


Schéma 44 : Additions Nucléophiles

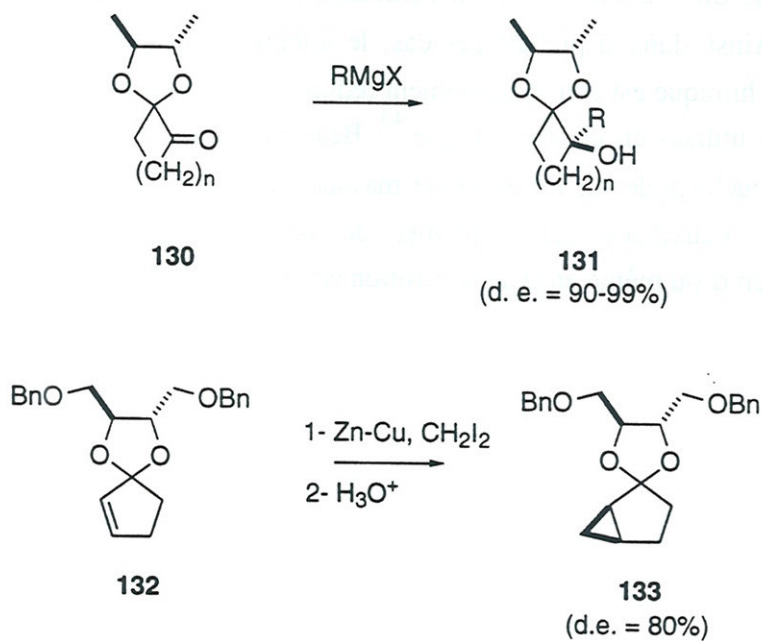


Schéma 45 : Induction Asymétrique en  $\alpha$

Les cinq exemples cités ont été sélectionnés parmi une multitude d'autres. Chacun d'eux est le reflet d'une méthode pour induire une asymétrie à partir d'acétals à axe  $C_2$ . Il existe d'autres

systèmes, qui sont répertoriés dans les revues d'Alexakis et de Whitesell. Il est à remarquer que les diols utilisés sont le pentanediol et le butanediol (commerciaux sous forme *dl* et optiquement purs), ainsi que le dibenzylthréitol (**135b**) (commercial également), qui est un dérivé de l'acide tartrique et dont la synthèse est décrite dans *Organic Syntheses* sur une grande échelle.<sup>44</sup> L'accessibilité de ces alcools en fait des auxiliaires de choix pour les premiers essais de cyclisation radicalaire.

Ont été sélectionnés, en ce qui concerne les diols-1,3, le pentane-1,3-diol ainsi que ses homologues plus encombrés. En ce qui concerne les diols-1,2, nous avons choisi le butane-1,2-diol et les deux alcools plus encombrés **135b** et **135c** dérivés de l'acide tartrique.

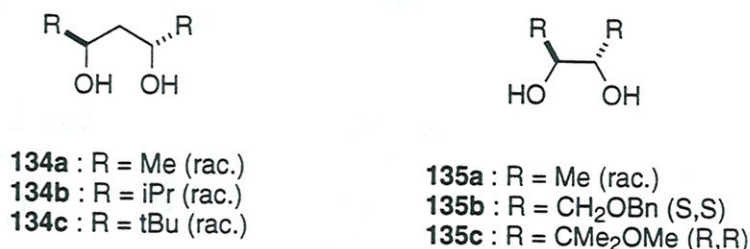


Schéma 46

Nous avons également réalisé des réactions de cyclisation radicalaire avec des aldéhydes protégés par un thioalcool et une thioamine oxydés après acétalisation.

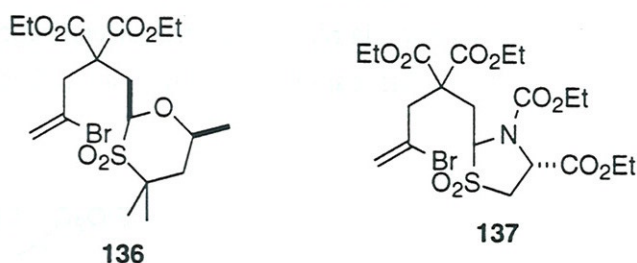


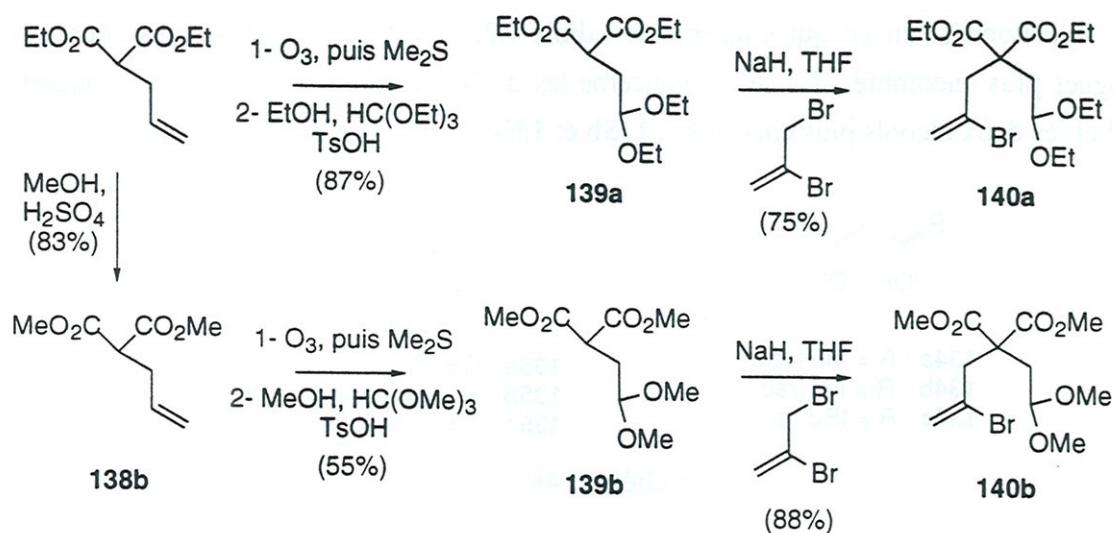
schéma 47

Ces tentatives se sont avérées infructueuses et sans suite. Elles sont par conséquent décrites dans ce chapitre dont le sujet principal est l'utilisation des diols à axe C<sub>2</sub>.

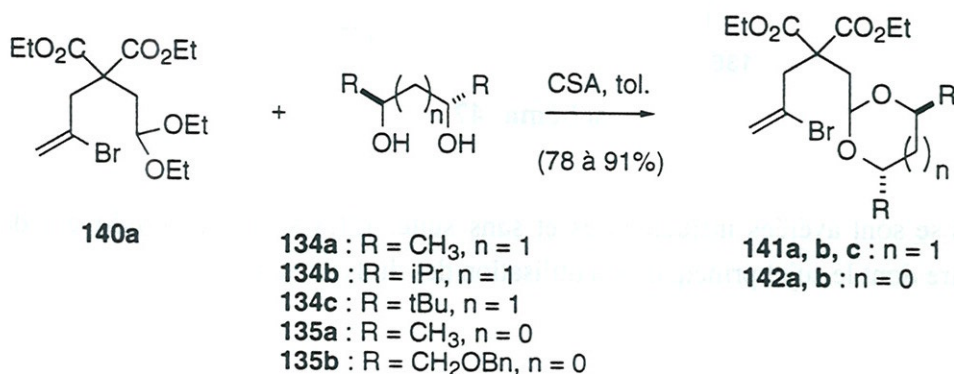
44- Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S.; Hemperly, S. B. *Org. Synth.* **1989**, 68, 92.

## I- Synthèse des diols et des acétals à axes $C_2$

Les acétals **140a** et **b** ont été obtenus à partir de l'allylmalonate de diéthyle ou de diméthyle par ozonolyse suivie d'une protection de la fonction aldéhyde, puis d'une allylation avec le 2,3-dibromopropène.



Avec les diols commerciaux **134a**, **135a** et **135b**, ainsi qu'avec les deux diols-1,3 qui portent des substituants plus encombrants (**134b** et **c**), la réaction de transacétalisation se fait dans des conditions acides classiques, avec de l'acide camphosulfonique au reflux du toluène. Les rendements sont tous excellents.



**Schéma 49**

Le diol **134b**<sup>45</sup> a été obtenu par condensation aldolique de l'énolate de la méthyl-butanone avec l'isobutyraldéhyde, puis par réduction sélective (*dl* : 90 / méso : 10) de la cétone. La petite proportion de diol méso a été définitivement éliminée par purification chromatographique après acétalisation, ce qui explique le rendement moyen de cette étape qui est d'habitude une étape à haut rendement (85% avant la séparation des acétals épimères).

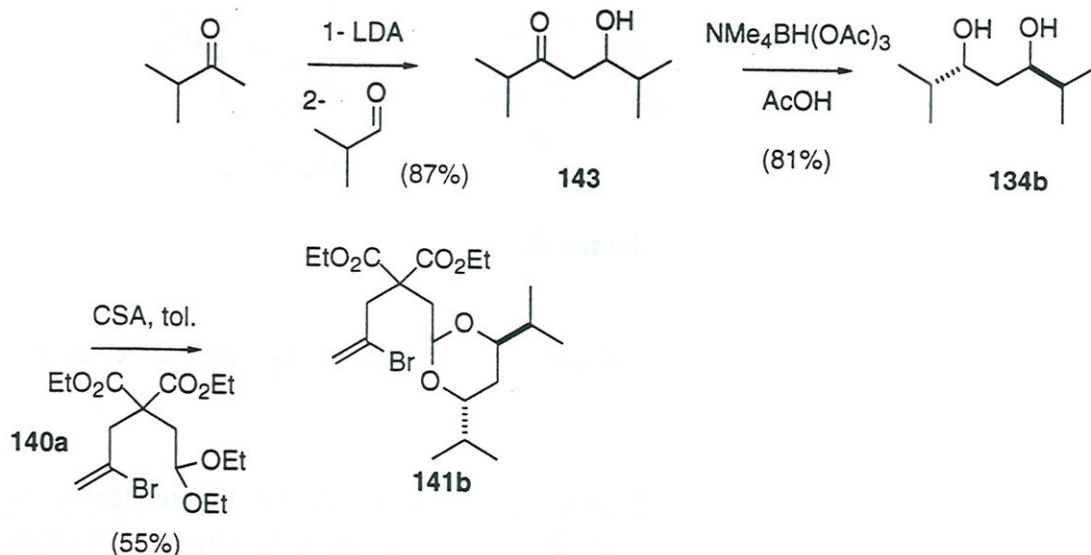


schéma 50

L'auxiliaire plus encombrant **134c** a été synthétisé par réduction de la dicétone **144** commerciale.<sup>46</sup> L'isomère *thréo* est séparable par cristallisation dans du pentane. Le spectre RMN <sup>1</sup>H de cet isomère est très proche de celui décrit dans la littérature pour le diol *thréo*.<sup>47</sup>

La géométrie de ce diol a été déterminée avec certitude par RMN <sup>13</sup>C de l'acétonide **145** d'après la méthode de Rychnovsky.<sup>48</sup> Le signal du carbone acétalique est à 99.7 ppm tandis que les signaux des méthyles portés par le carbone acétalique ont des déplacements chimiques identiques à 24 ppm. Ce spectre est caractéristique d'un dioxane disubstitué *trans*.

Si le diol était *méso*, ces deux groupes méthyle auraient des déplacements chimiques différents ( $\Delta\delta = 10$  ppm environ) caractéristique de la position axiale de l'un et équatoriale de l'autre, tandis que le carbone acétalique serait légèrement plus blindé ( $\delta$  compris entre 98 et 99 ppm).

45- Pour une synthèse du même diol optiquement pur, voir : (a) Tai, A.; Kikukawa, T.; Sugimura, T.; Inoue, Y.; Osawa, T.; Fujii, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 795. (b) Sugimura, T.; Futagawa, T.; Yoshikawa, M.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3807. (c) Jacoby, C.; Braeckman, J. C.; Daloz, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, 6, 753.

46- Dale, J. J. *J. Chem. Soc. (C)* **1961**, 910.

47- Cazaux, L.; Maroni, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 773.

48- (a) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511. (b) Rychnovsky, S. D.; Yang, G.; Powers, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5251.

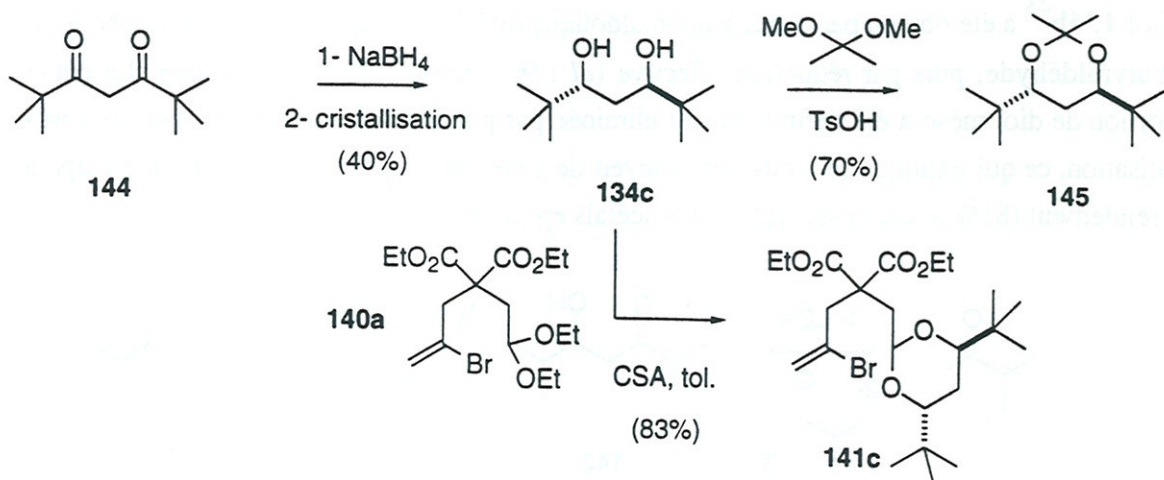


Schéma 51

L'acétalisation qui conduit au substrat de la cyclisation radicalaire se fait dans les conditions acides standard.

Le diol **135c** a été synthétisé à partir de l'acide tartrique en quatre étapes. La première réalise simultanément la protection du diol et l'estérification.<sup>44</sup> Une réaction de Grignard classique suivie d'une méthylation des fonctions alcool permettent d'obtenir le composé **147**. La déprotection de ce dernier est délicate et nécessite des conditions peu acides (BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, résine Dowex 50, TsOH ont dégradé le produit). Elle a été réalisée avec succès avec de l'acide trifluoroacétique aqueux. Sa sensibilité en milieu acide trop fort, ainsi sans doute que l'encombrement stérique de ses substituants rendent ce diol difficile à acétaliser. Nous avons trouvé que les conditions de Noyori légèrement modifiées pouvaient, à partir du dérivé disilylé **148**, accomplir la réaction désirée à condition de se placer au reflux du dichlorométhane.<sup>49</sup> L'aldéhyde **149** a été synthétisé avec un excellent rendement à partir du diéthyl acétal **140a** par hydrolyse acide.<sup>50</sup>

49- Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.

50- Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M.; Conia, J. M. *Synthesis* **1978**, 63.

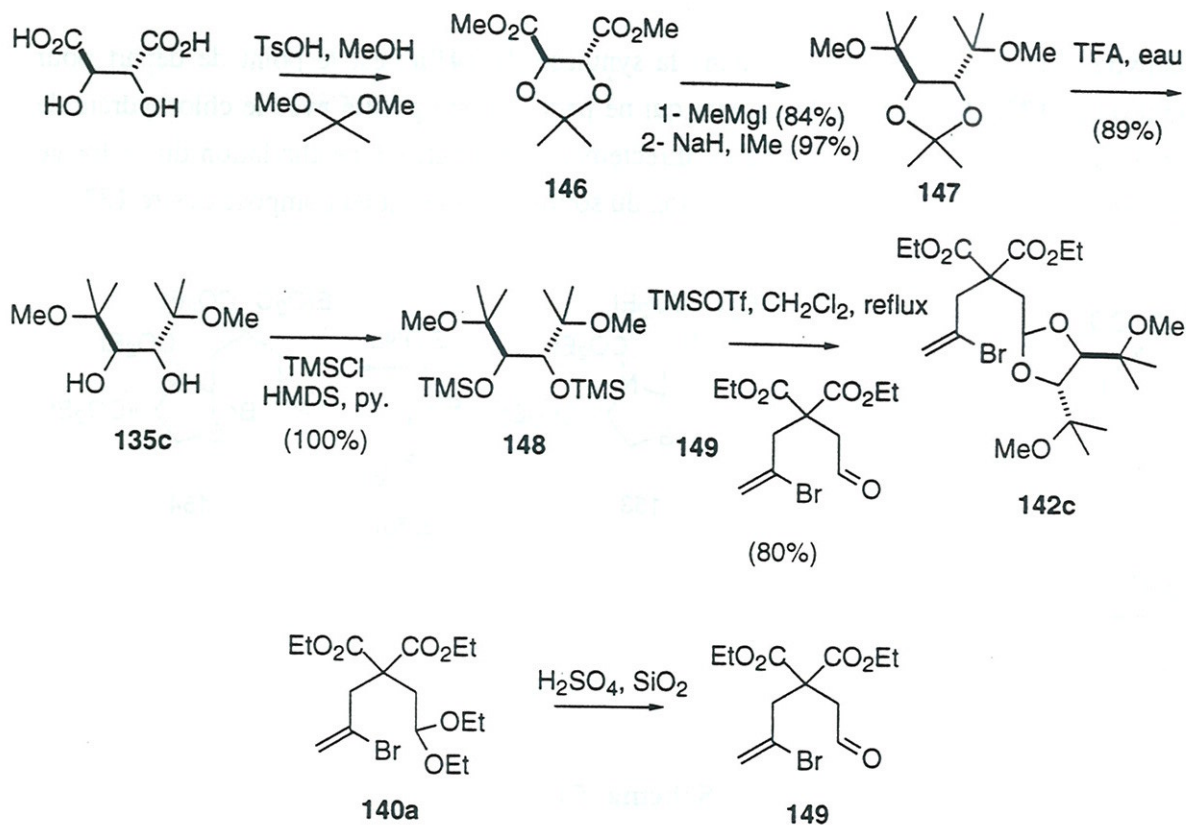


Schéma 52

Les synthèses des sulfones **136** et **137** ont été réalisées selon les protocoles ci-après. L'addition de benzylmercaptan sur l'oxyde de mésityle permet d'introduire le soufre en  $\beta$ . En une seule étape, la fonction cétone est réduite et le thiol est déprotégé pour conduire au thioalcool **151**. La synthèse de **136** est achevée par une acétalisation, puis une oxydation du sulfure en sulfone.<sup>51</sup>

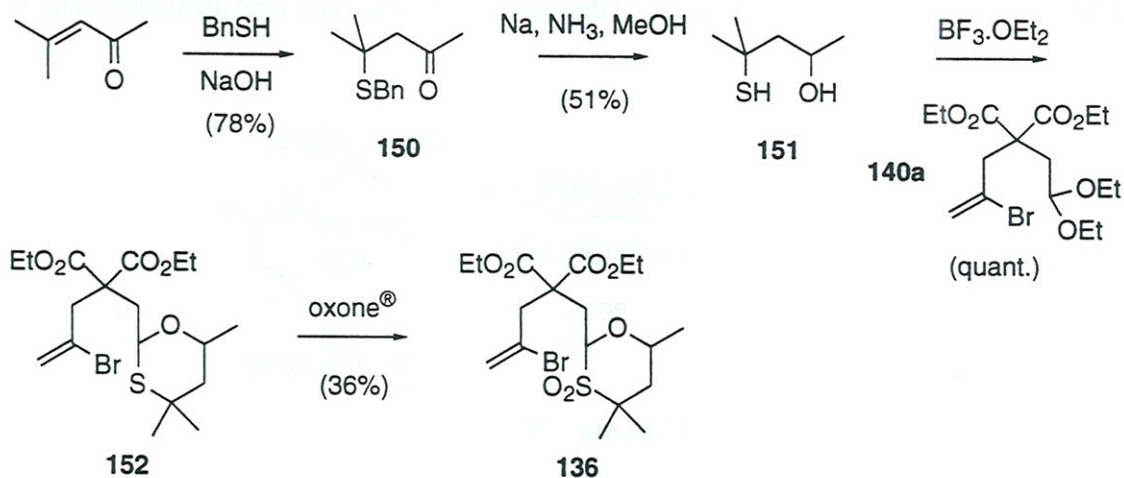


Schéma 53

51- Trost, B. M; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1287.

L'aldéhyde ci-dessous, intermédiaire dans la synthèse de **140a**, est le point de départ pour l'obtention de **137**. On forme le thioaminal qui ne peut pas être purifié avec le chlorhydrate de l'ester éthylique de la cystéine. L'amine est directement carbamatée. Une alkylation du malonate par le dibromopropène suivie d'une oxydation du soufre conduisent au composé désiré **137**.

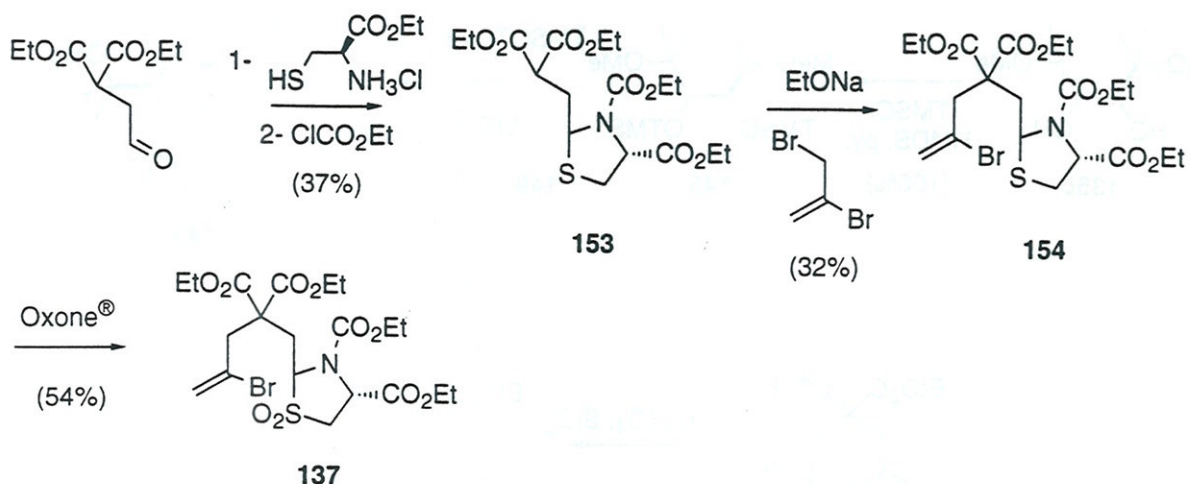


Schéma 54

## II- Cyclisations radicalaires : dérivés soufrés

La cyclisation radicalaire de **136** conduit à un mélange 50:50 de deux produits spiraniques dont la stéréochimie n'a pas pu être élucidée. En outre, le rendement de la réaction n'est que de 36%, sans doute à cause de la décomposition d'un ou de plusieurs des radicaux intermédiaires dans le processus radicalaire.

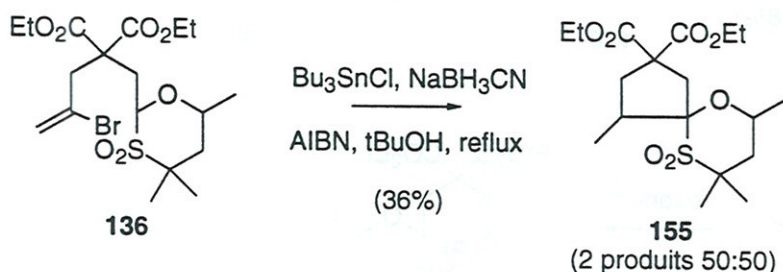
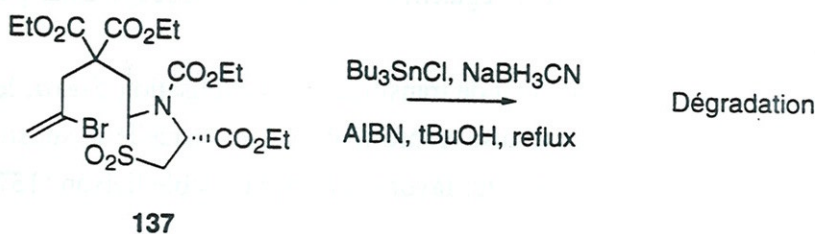


Schéma 55

Le bromure **137**, quant à lui, ne conduit à aucun produit de cyclisation. On obtient un mélange complexe de produits de décomposition.

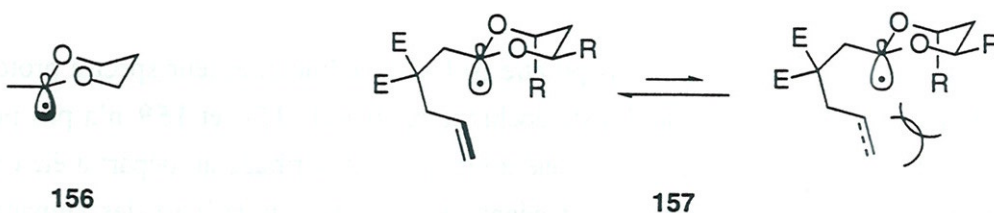


**Schéma 56**

Il est possible que la réaction évolue par des substitutions homolytiques sur l'atome de soufre soit par le radical vinyle, soit par le radical primaire issu de la cyclisation.<sup>41b</sup> Il est également envisageable que dans le cas de **137**, un arrachement d'hydrogène en position captodative engendre un radical  $\beta$ -sulfonyle dont la fragmentation est très rapide. En tout état de cause, ces deux essais peu fructueux nous ont tout naturellement aiguillés vers les radicaux acyle masqués où l'auxiliaire ne possède que des atomes d'oxygène.

### III- Cyclisations radicalaires : dioxanes

Il est généralement admis que les radicaux  $\alpha,\alpha$ -dialcoxyalkyle sont des espèces pyramidales où l'électron célibataire occupe une orbitale hybride  $sp^3$ .<sup>52</sup> Ainsi, les radicaux 1,3-dioxan-2-yle adoptent une conformation chaise dans laquelle l'orbitale décrivant l'électron célibataire occupe une position axiale.



**Schéma 57**

Le piégeage des radicaux en  $\alpha$  d'un ou plusieurs oxygènes dans un cycle à six chaînons est connu pour se faire préférentiellement selon leur direction axiale, ce qui a permis à divers auteurs de réaliser la synthèse de  $\beta$ -mannosides thermodynamiquement défavorisés (voir

52- Brunton, G.; Ingold, K. U.; Roberts, B. P.; Beckwith, A. L. J.; Krusic, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3177.

schémas 39 à 41 par exemple).<sup>53</sup> Il existe également des cas de piégeage axial par une double liaison (voir schéma 61).<sup>54</sup>

Il était raisonnable de penser que dans l'état de transition de la cyclisation 5-*exo*, le radical 1,3-dioxanyle adopterait une conformation chaise, conformation dans laquelle le substituant R axial serait suffisamment encombrant pour orienter favorablement la double liaison (**157**).

## 1- Résultats préliminaires : étude du mécanisme réactionnel et détermination de la diastéréosélectivité

La réaction radicalaire standard réalisée sur les dioxanes à axe  $C_2$  conduit pour chacun d'eux à un mélange de trois produits de cyclisation, **158**, **159** et **160**, ainsi qu'à une petite proportion du produit de réduction directe du radical vinylique (schéma 58). Ce composé **161** est soit isolé s'il est aisément séparé du mélange des produits cycliques, soit séparé après avoir été sélectivement transformé en un composé plus polaire (généralement par ozonolyse).

Les produits **158**, **159** et **160** n'ont pas pu être isolés séparément. L'identification est basée sur le spectre de RMN  $^1H$  du mélange.

Le signal des protons en  $\alpha$  des oxygènes dans l'isomère majoritaire est caractéristique pour chacun d'eux d'une position axiale. Dans le substrat **141a** à axe  $C_2$ , l'un de ces protons, celui qui est axial, sort sous la forme d'un doublet de doublet de quadruplet à  $\delta$  3.80 ppm, tandis que le deuxième, équatorial, est décrit par un multiplet plus déblindé à  $\delta$  4.08-4.27 ppm. Dans **160a**, les deux protons sont réunis dans un seul signal multiplet à  $\delta$  3.77-3.97 ppm. Ce déplacement chimique correspond à une position axiale. Le même raisonnement peut être fait à partir des signaux des groupes méthyle (lorsque R = Me). Ils donnent lieu à deux doublets distincts à  $\delta$  1.15 et 1.32 ppm dans le composé **141a** à axe  $C_2$ , tandis que leurs déplacements chimiques sont proches ( $\delta$  1.10 et 1.14) pour **160a** dans lequel ils occupent tous les deux une position équatoriale.

Les deux composés minoritaires n'ont pas pu être isolés séparément, et leur spectre proton est partiellement masqué par celui de **160**. La stéréochimie relative de **158** et **159** n'a pas pu être déterminée par RMN. La structure qui leur a été arbitrairement attribuée au départ a été ensuite confirmée par les résultats cinétiques. Il est néanmoins acquis, sur la base des signaux des protons en  $\alpha$  des atomes d'oxygène, que le cycle dioxanique de **159** n'a pas subi de transformation épimérisante. Il donnent lieu à deux signaux séparés à des déplacements chimiques de 3.85 et 4.07 ppm (qui sont masqués et qui ont été repérés grâce à une corrélation proton-carbone).

---

53- Pour un exemple dans le cas précis de radicaux 1,3-dioxan-2-yle, voir référence 63b.

54- Pour un exemple, voir référence 56. Consulter également (a) Bilawa, R. M.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2076. (b) Giese, B.; Hoch, M.; Lamberth, C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1375. (c) Kessler, K.; Wittmann, V.; Köck, M.; Kottenhahn, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 902.

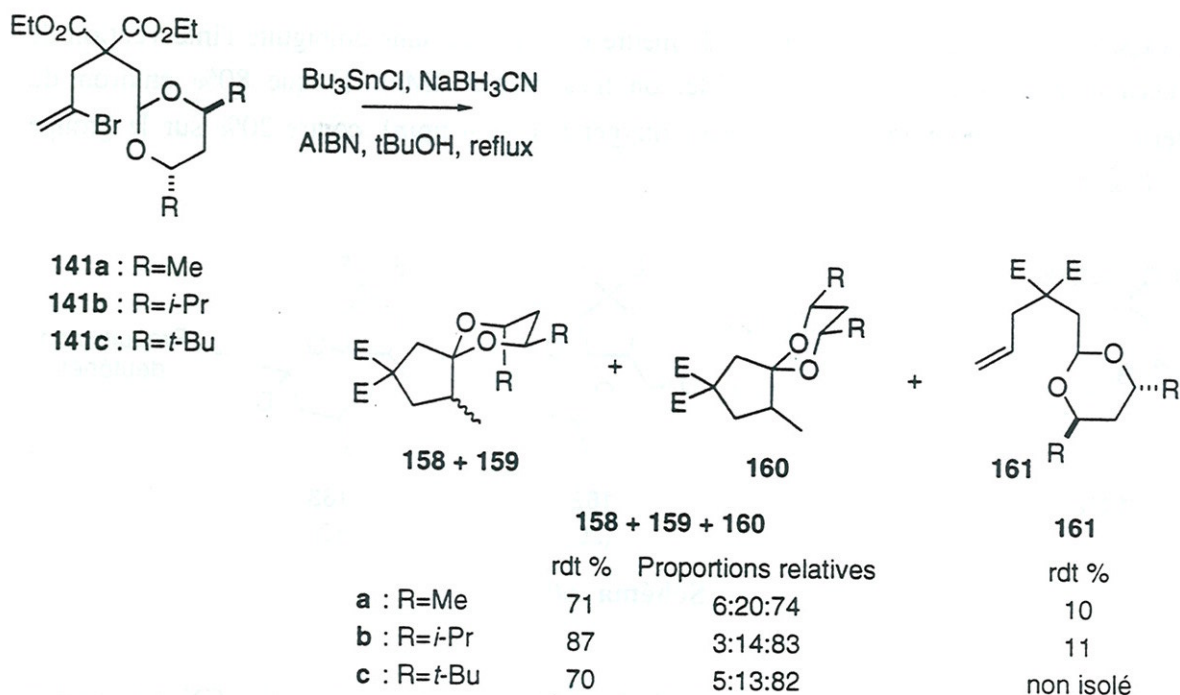


Schéma 58

Les produits normalement attendus de cette réaction sont les deux produits minoritaires **158** et **159**. L'isomère majoritaire **160** a perdu la dissymétrie au niveau de l'auxiliaire chiral au cours du processus radicalaire. Cette épimérisation est due au réarrangement du radical primaire cyclopentylméthyle par transfert-1,5 d'un atome d'hydrogène (schéma 59). Cette migration conduit à un radical 1,3-dioxan-4-yle plus stabilisé. Des deux conformères de ce dernier, le plus stable est celui dans lequel les deux groupements R occupent une position équatoriale. La réduction axiale par l'hydruire de tributylétain conduit à l'isomère majoritaire **160**.

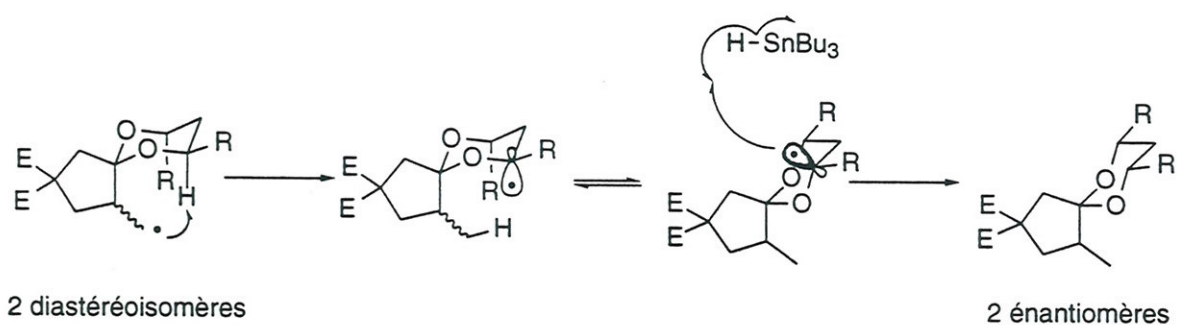
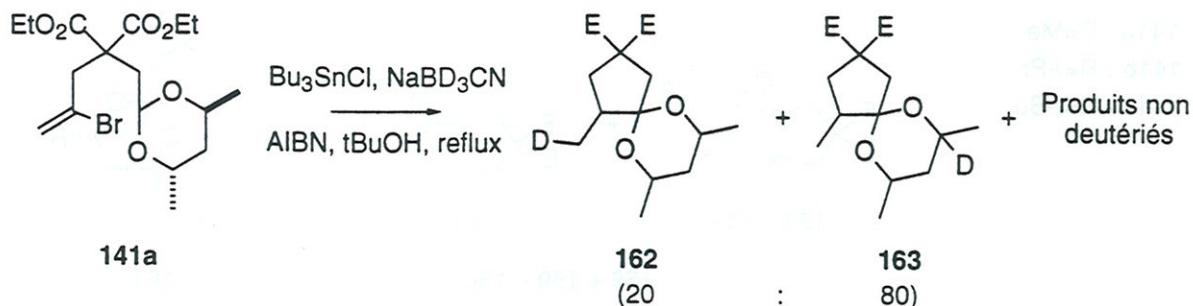


Schéma 59

Il est intéressant de remarquer que puisque **160** a perdu la chiralité de l'auxiliaire, il ne porte plus qu'un seul carbone asymétrique. Ainsi, les deux diastéréoisomères du radical cyclopentylméthyle conduisent, du fait de l'épimérisation, aux deux énantiomères de **160**.

Une expérience de deutériation a permis de mettre en évidence sans ambiguïté l'intervention de ce mécanisme puisque, lorsque R = Me, on mesure par RMN  $^2\text{H}$  que 80% environ du deutérium est incorporé en  $\alpha$  d'un atome d'oxygène ( $\delta \approx 4$  ppm), contre 20% sur le groupe  $\text{CH}_3$  ( $\delta \approx 1$  ppm).



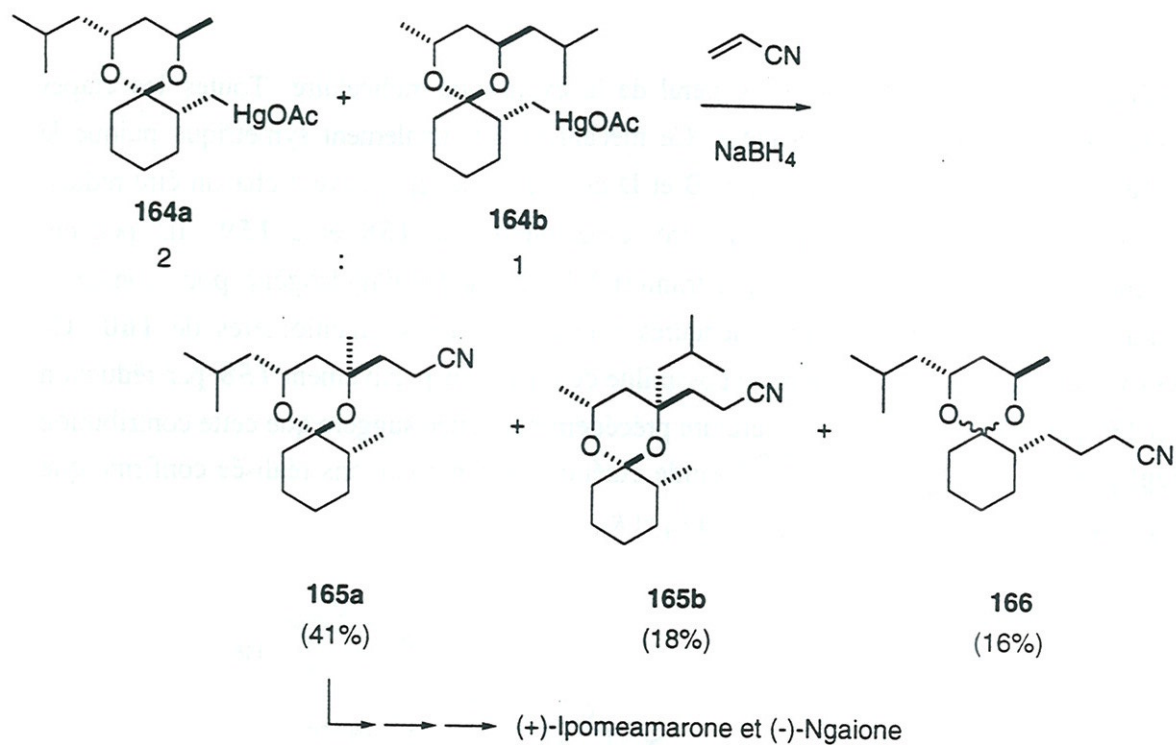
**Schéma 60**

La deutériation n'est pas totale (environ 50% de produit deutérié) car  $\text{NaBD}_3\text{CN}$  est capable d'échanger ses hydrures avec l'hydrogène porté par une espèce protique (le tertiobutanol dans cet exemple).<sup>55</sup> Le mécanisme d'échange est une substitution électrophile sur la liaison bore hydrogène. Dans notre cas, il aurait fallu utiliser du tertiobutanol deutéré. C'est la raison pour laquelle nous avons utilisé le deutérum de tributylétain dans du benzène pour les expériences ultérieures de marquage isotopique.

Cette transposition d'hydrogène avait déjà été observée auparavant sur des systèmes très similaires aux nôtres. Elle a en effet été utilisée par Sugimura et Tai pour introduire une chaîne carbonée en  $\alpha$  d'un oxygène dans un dioxane dans la synthèse totale de l'ipoméamarone et la ngaione.<sup>56</sup>

55- Kreevoy, M. M.; Hutchins, J. E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 4329.

56- (a) Sugimura, T.; Goto, S.-I.; Koguro, K.; Futagawa, T.; Misaki, S.; Morimoto, Y.; Yasuoka, N.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 505. (b) Sugimura, T.; Tai, A.; Koguro, K. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11647.



**Schéma 61**

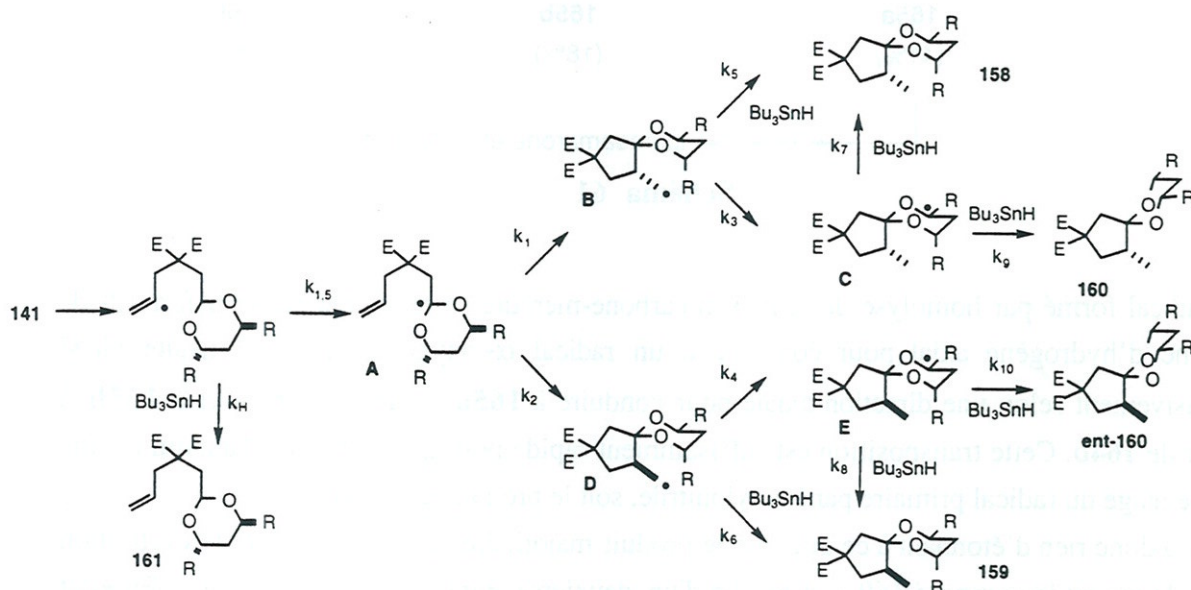
Le radical formé par homolyse de la liaison carbone-mercure se réarrange par transfert-1,5 de l'atome d'hydrogène axial pour conduire à un radical  $\alpha$ -oxygéné, qui est ensuite piégé exclusivement selon une direction axiale pour conduire à **165a** à partir de **164a** et à **165b** à partir de **164b**. Cette transposition est suffisamment rapide pour que le produit **166**, qui résulte du piégeage du radical primaire par l'acrylonitrile, soit le produit minoritaire.

Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que le produit majoritaire de notre réaction de cyclisation radicalaire soit le composé **160**, qui résulte d'un deuxième transfert-1,5 d'hydrogène. En effet les concentrations en hydruure d'étain sont faibles ( $5 \cdot 10^{-3}$  M) afin de favoriser la transposition du radical vinylique.

Il restait donc à déterminer quel était l'excès diastéréoisomérique de l'étape de cyclisation, dont la mesure directe est rendue impossible par la destruction de la chiralité de l'auxiliaire. La première possibilité, la plus simple, était de travailler avec un diol optiquement pur et de tenter de séparer les énantiomères de **160**. Malheureusement, toutes les méthodes chromatographiques sur phase chirale ont échouées (CPG : cyclodextrines Lypodex E et Hydrodex  $\beta$ PM (25 m, 0.25 mm, Macherey Nagel), HPLC : triacétylcellulose (éthanol) et Chiracel OD-H (hexane-isopropanol)), de même que les essais de résolution des signaux par RMN avec des complexes de lanthanides chiraux (europium et praséodinium).<sup>57</sup> Il a fallu alors nous tourner vers des méthodes cinétiques.

57- Pour une revue sur la séparation des signaux par RMN, consulter Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.

Le schéma suivant est le mécanisme général de la cyclisation radicalaire. Toutes les étapes élémentaires possibles y sont envisagées. Ce mécanisme est totalement symétrique puisque le mode d'évolution des deux intermédiaires **B** et **D** est identique. Ils peuvent chacun être réduits par l'hydruire de tributylétain pour conduire respectivement à **158** et à **159**. Ils peuvent également tous les deux se réarranger par transfert-1,5 d'un atome d'hydrogène pour donner **C** et **E**. La réduction de ces deux intermédiaires conduit aux deux énantiomères de **160**. Ce mécanisme tient compte également de la possibilité de former respectivement **158** par réduction de **C** et **159** par réduction de **E**. La littérature précédemment citée suggère que cette contribution est négligeable.<sup>13,33,34,35,36,37,56,63b</sup> L'étude cinétique que nous avons réalisée confirme que  $k_7$  et  $k_8$  peuvent être négligés par rapport à  $k_9$  et  $k_{10}$ .



**Schéma 62 : schéma mécanistique général**

De simples considérations stéréochimiques, d'après l'examen de modèles moléculaires, laissent penser que seul **B** possède une géométrie favorable au transfert-1,5 de l'atome d'hydrogène axial. Si on part de l'hypothèse que **160** n'est formé qu'à partir de l'intermédiaire **B** ( $k_4$  est nul), alors, compte tenu de l'incertitude sur l'identification de **158** et **159**, la diastéréosélectivité peut être mesurée directement en calculant soit le rapport  $158+160/159$  (94/6), soit le rapport  $159+160/158$  (80/20). Si tel était le cas, un de ces deux rapports devrait rester constant quelle que soit la concentration en hydruire d'étain, puisque la vitesse des étapes élémentaires 1 ( $k_1$ ) et 2 ( $k_2$ ) ne dépend que de la concentration en **A**. Nous avons fait varier la concentration en  $Bu_3SnH$  (uniquement pour le composé **141a**, lorsque  $R = Me$ ) et nous avons montré sans ambiguïté que ces deux rapports varient. De plus, il est intéressant de noter qu'ils ne varient pas aléatoirement autour d'une valeur idéale, mais qu'ils décroissent tous les deux régulièrement (tableau 3).

Il est donc clair que cette première hypothèse est trop simpliste et qu'à la fois **B** et **D** conduisent à **160**. Dès lors, seul un traitement cinétique complet pouvait nous permettre de déterminer quelle était la diastéréosélectivité de l'étape de cyclisation.

**Tableau 3 : Réduction de 141a à différentes concentrations en hydrure d'étain**

[Bu <sub>3</sub> SnH] x 10 <sup>3</sup> (M)	Proportion relative des produits				(158a+160a)	(159a+160a)
	158a	159a	160a	161a	/159a	/158a
5.4	5.8	18	61.7	14.5	3.75	13.74
13.0	9.9	21.1	40.1	28.9	2.37	6.18
15.6	10.7	20.9	35.7	32.7	2.22	5.29
19.4	11.3	20.2	30.8	37.7	2.08	4.51
38.9	12.8	16.2	16.2	54.8	1.79	2.53
45.4	11.8	14.7	14.7	58.6	1.78	2.51

En appliquant l'hypothèse de "l'état quasi-stationnaire" à chacune des espèces à courte durée de vie intervenant dans le mécanisme réactionnel, il est possible d'exprimer la vitesse de formation des produits **158** et **159** en fonction des divers paramètres (constantes de vitesse, [A], [Bu<sub>3</sub>SnH]).

$$\frac{d[158]}{dt} = k_1[Bu_3SnH][A] \frac{\frac{k_3k_7}{k_7+k_9} + k_5[Bu_3SnH]}{k_3+k_5[Bu_3SnH]} \quad \text{eq. 1}$$

$$\frac{d[159]}{dt} = k_2[Bu_3SnH][A] \frac{\frac{k_4k_8}{k_8+k_{10}} + k_6[Bu_3SnH]}{k_4+k_6[Bu_3SnH]} \quad \text{eq. 2}$$

La vitesse globale de formation des produits de cyclisation ne dépend que de  $k_1$ ,  $k_2$ , et de la concentration en **A** :  $d([158]+[159]+[160])/dt = (k_1+k_2)[A][Bu_3SnH]$ . Il est possible d'en déduire la proportion relative en **158** et en **159**, en fonction de la concentration en hydrure d'étain.

$$\frac{[158]}{[158]+[159]+[160]} = \frac{k_1}{k_1+k_2} \frac{\frac{k_3k_7}{k_7+k_9} + k_5[Bu_3SnH]}{k_3+k_5[Bu_3SnH]} \quad \text{eq. 3}$$

$$\frac{[159]}{[158]+[159]+[160]} = \frac{k_2}{k_1+k_2} \frac{\frac{k_4k_8}{k_8+k_{10}} + k_6[Bu_3SnH]}{k_4+k_6[Bu_3SnH]} \quad \text{eq. 4}$$

D'après les données de la littérature concernant le piégeage axial d'un radical 1,3-dioxan-4-yle, nous avons fait la supposition raisonnable que la réduction de **C** (resp. **E**) se faisait exclusivement selon  $k_9$  (resp.  $k_{10}$ ).

$k_7 \ll k_9 \Rightarrow \frac{k_3 k_7}{k_7 + k_9} \approx k_3 \frac{k_7}{k_9} \ll k_5 [\text{Bu}_3\text{SnH}]$ , puisque la présence des deux diastéréoisomères **122** et **124** implique que  $k_3$  et  $k_5 [\text{Bu}_3\text{SnH}]$  sont du même ordre de grandeur.

Les contributions des termes contenant  $k_7$  et  $k_8$  ont donc été négligées, tout en ne perdant pas de vue que l'approximation serait vérifiée ou contredite par les résultats. Les équations deviennent donc :

$$\frac{[158]}{[158] + [159] + [160]} = \frac{k_1}{k_1 + k_2} \frac{k_5 [\text{Bu}_3\text{SnH}]}{k_3 + k_5 [\text{Bu}_3\text{SnH}]} \quad \text{eq. 5}$$

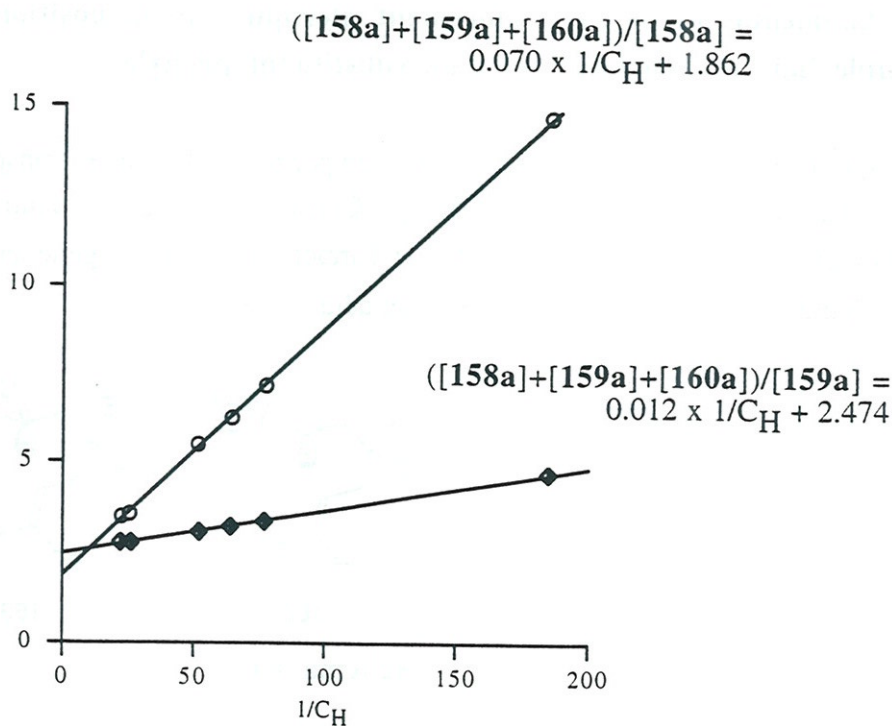
$$\frac{[159]}{[158] + [159] + [160]} = \frac{k_2}{k_1 + k_2} \frac{k_6 [\text{Bu}_3\text{SnH}]}{k_4 + k_6 [\text{Bu}_3\text{SnH}]} \quad \text{eq. 6}$$

Il est désormais possible de résoudre ces équations puisque si les approximations ne sont pas abusives, il existe une relation linéaire entre l'inverse de la proportion relative de **158** (resp. **159**) et l'inverse de la concentration en hydrure d'étain :

$$\frac{[158] + [159] + [160]}{[158]} = \frac{k_1 + k_2}{k_1} + \frac{(k_1 + k_2)k_3}{k_1 k_5} \frac{1}{[\text{Bu}_3\text{SnH}]} \quad \text{eq. 7}$$

$$\frac{[158] + [159] + [160]}{[159]} = \frac{k_1 + k_2}{k_2} + \frac{(k_1 + k_2)k_4}{k_2 k_6} \frac{1}{[\text{Bu}_3\text{SnH}]} \quad \text{eq. 8}$$

Si l'on trace les courbes expérimentales, on obtient bien des fonctions affines de l'inverse de la concentration  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Pour **158**, la pente est de 0.07 et l'ordonnée à l'origine est égale à 1.862. Pour **159**, la pente est de 0.012 et l'ordonnée à l'origine est égale à 2.474. Dans les deux cas, le coefficient de régression linéaire est excellent ( $r = 1$ ). Il faut souligner que l'erreur commise sur la mesure de la concentration en hydrure d'étain est limitée puisque celle-ci a été recalculée selon la méthode de Curran à partir de la proportion relative de la somme des produits de cyclisation et du produit de réduction directe du radical vinylique ( $[\text{cycl.}]/[\text{red.}] = k_{1,5}/(k_H [\text{Bu}_3\text{SnH}])$ ).<sup>41a</sup> La valeur de  $k_{1,5}$  à 80°C a été déterminée en réalisant deux fois la réaction de cyclisation sur une grande échelle (500 mg environ) pour minimiser les erreurs dues aux mesures de petits volumes ( $k_{1,5} = 3.2 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$  et  $k_H = 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \Rightarrow [\text{Bu}_3\text{SnH}] = 3.2 \times 10^{-2} [\text{red.}]/[\text{cycl.}]$ ).



**Schéma 63**

La valeur de la sélectivité ( $k_1/k_2$ ) peut être extraite directement. Elle est égale à 1.3 (valeur moyenne), soit une proportion relative de **B/D** de 57/43.

Nous pouvons tirer d'autres enseignements de ces résultats : si on prend  $6.2 \times 10^6$  comme valeur de la vitesse de réduction d'un radical primaire à 80°C par l'hydrure d'étain ( $k_5$  et  $k_6$ ), on peut calculer les valeurs des constantes de vitesse de deuxième translocation ( $k_3 = 2.3 \times 10^5$  et  $k_4 = 3 \times 10^4$ ).<sup>58</sup>

**B** est donc formé en quantité plus importante que **D**, mais c'est aussi lui qui se réarrange le plus rapidement pour finalement conduire à **160**. Nous avons toutes les raisons de conclure que l'isomère minoritaire **158** est bien celui qui est représenté dans le schéma 62. C'est celui qui est formé par l'état de transition le plus favorable mais pour lequel la deuxième réaction de translocation est la plus rapide grâce à la proximité entre le radical primaire  $RCH_2^\bullet$  et l'atome d'hydrogène axial en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène.

La même étude n'a pas été réalisée pour les dioxanes à axe  $C_2$  plus encombrés (**141b** et **141c**) car la proportion relative de chacun des produits reste à peu près constante que l'on passe de  $R = Me$  à  $R = iPr$  ou  $tBu$ . Nous avons pensé que la diastéréosélectivité de l'étape de cyclisation ne devait pas être suffisamment différente pour justifier une longue étude cinétique.

58- Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739.

## 2- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : introduction d'un substituant phényle

Dans le même temps, une recherche pour empêcher la deuxième transposition d'hydrogène d'avoir lieu était réalisée par Crich et Samy à Chicago.<sup>59</sup> Il s'agissait d'introduire un substituant stabilisant sur la double liaison afin que l'arrachement d'hydrogène en  $\alpha$  d'oxygène dans l'auxiliaire devienne thermodynamiquement défavorisé.

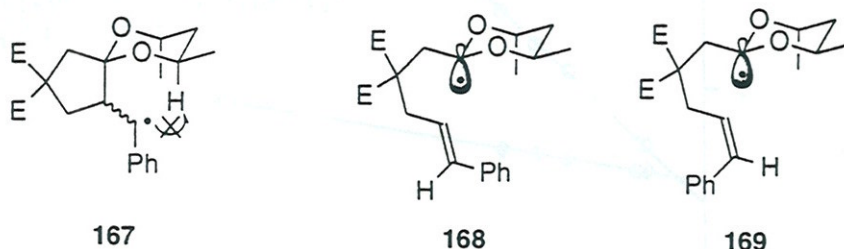
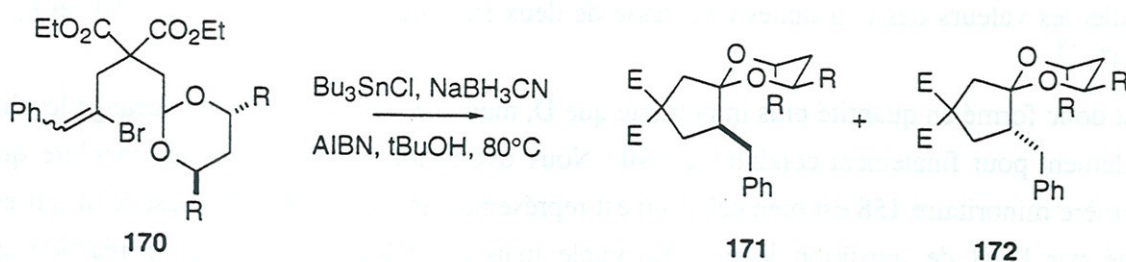


Schéma 64

Naturellement, les interactions stériques dans l'état de transition sont à reconsidérer. Si la double liaison est *trans*, le substituant phényle se trouve sous le cycle dioxanique (**168**). C'est sans aucun doute là que les interactions avec l'auxiliaire sont les plus fortes. Si la double liaison est *cis*, c'est l'atome d'hydrogène qui interagit avec le dioxane (**169**). La diastéréosélectivité doit être proche de celle observée lorsque la double liaison ne porte pas d'autre substituant (**141**).



	rendement	rapport 171:172
a : R = Me	62	67:33
c : R = <i>t</i> -Bu	60	55:45

Schéma 65

59- (a) Samy, R. *Thèse de doctorat de l'University of Illinois at Chicago* 1996, p. 46. (b) Bertrand, M. P.; Crich, D.; Nougier, R.; Samy, R.; Stien, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3588. (c) Stien, D.; Samy, R.; Nougier, R.; Crich, D.; Bertrand, M. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 275.

La cyclisation radicalaire réalisée sur les substrats **170a** et **170c** conduit à un mélange de deux diastéréoisomères spiraniques. La faible proportion de produit de réduction directe du radical vinylique a été éliminée par ozonolyse puis séparation chromatographique.

La stéréochimie de la double liaison dans l'état de transition résulte d'une balance entre l'interaction 1,2-*cis* dans l'alcène et l'interaction stérique entre le groupement phényle et le cycle dioxanique, lors de l'étape d'arrachement d'hydrogène. La stéréochimie initiale de la double liaison n'entre pas en compte car les radicaux vinyliques, hybridés  $sp^2$ , s'inversent avec une faible barrière d'énergie.<sup>60</sup> L'examen des modèles moléculaires montre que c'est sans doute l'interaction entre l'auxiliaire et le phényle qui prédomine, et que par conséquent, la double liaison devrait être *cis*. Il est possible en fait que la cyclisation ait lieu sur un mélange d'alcènes *Z* et de *E*.

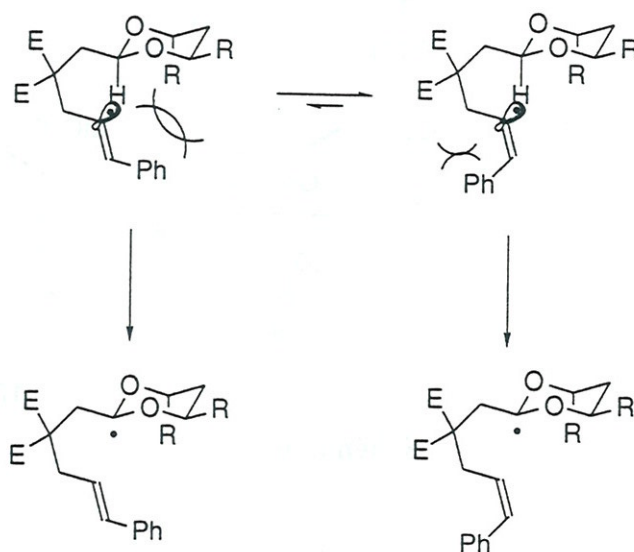


Schéma 66

Les remarques importantes tirées de ces expériences sont que la cyclisation radicalaire sur une double liaison *Z* conduit à une sélectivité très légèrement supérieure à la cyclisation de **141a** (67:33 au lieu de 57:43), mais aussi que l'augmentation de la taille des substituants de l'auxiliaire chiral entraîne une diminution de l'excès diastéréoisomérique de la cyclisation (55:45 au lieu de 67:33).

60- Pour une série de données RPE sur les radicaux vinyliques, consulter : Neugebauer, F. A. dans *Landholt-Bornstein New Series*; Fischer, H., Ed.; Springer-Verlag : Berlin, 1989; Vol. 17B, p. 492.

### 3- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : cyclisation sur des doubles liaisons trisubstituées

Nous avons alors essayé d'encombrer la position terminale de la double liaison, pensant que la diastéréosélectivité pouvait être meilleure. Le substrat **177** a donc été construit, où le radical vinylique, substitué par deux groupes identiques sur le carbone terminal de la double liaison, est formé lors d'une étape de cyclisation 5-*exo* sur triple liaison.<sup>61</sup>

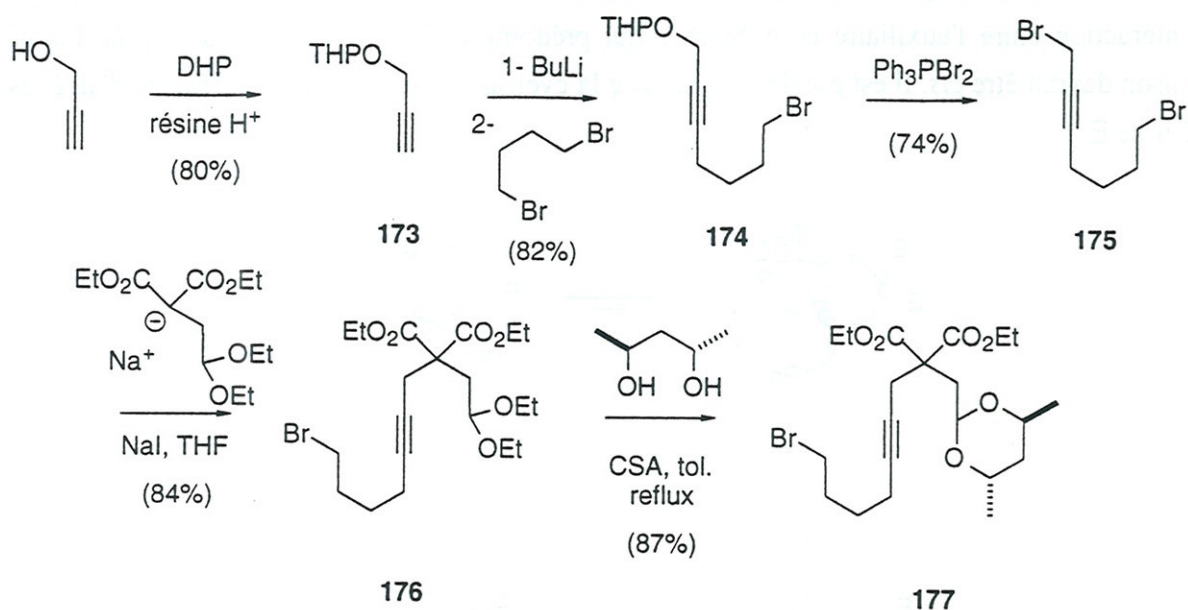


Schéma 67

L'alcool propargylique protégé est alkylé par le dibromobutane pour conduire à **174**. Le complexe PPh<sub>3</sub>.Br<sub>2</sub> permet de réaliser à la fois la déprotection de la fonction alcool, puis la transformation de cet alcool en bromure. L'alkylation du malonate est assez sélective (≈ 90:10) en faveur du bromure propargylique. Les deux régioisomères sont séparés. L'acétalisation dans les conditions standard conduit à **177** avec un rendement de 87%. La cyclisation radicalaire réalisée à 80°C sur **177** conduit à un mélange de trois diastéréoisomères spiraniques, ainsi qu'à deux produits de réduction directe du radical primaire initial et du radical vinylique.

61- Bogen, S.; Journet, M.; Malacria, M. *Synlett* **1994**, 958. Quelques essais d'induction asymétrique avec des dioxanes et des dioxolanes ont été réalisés : Bogen, S. *Thèse de doctorat de l'Université Paris 6* 1996.

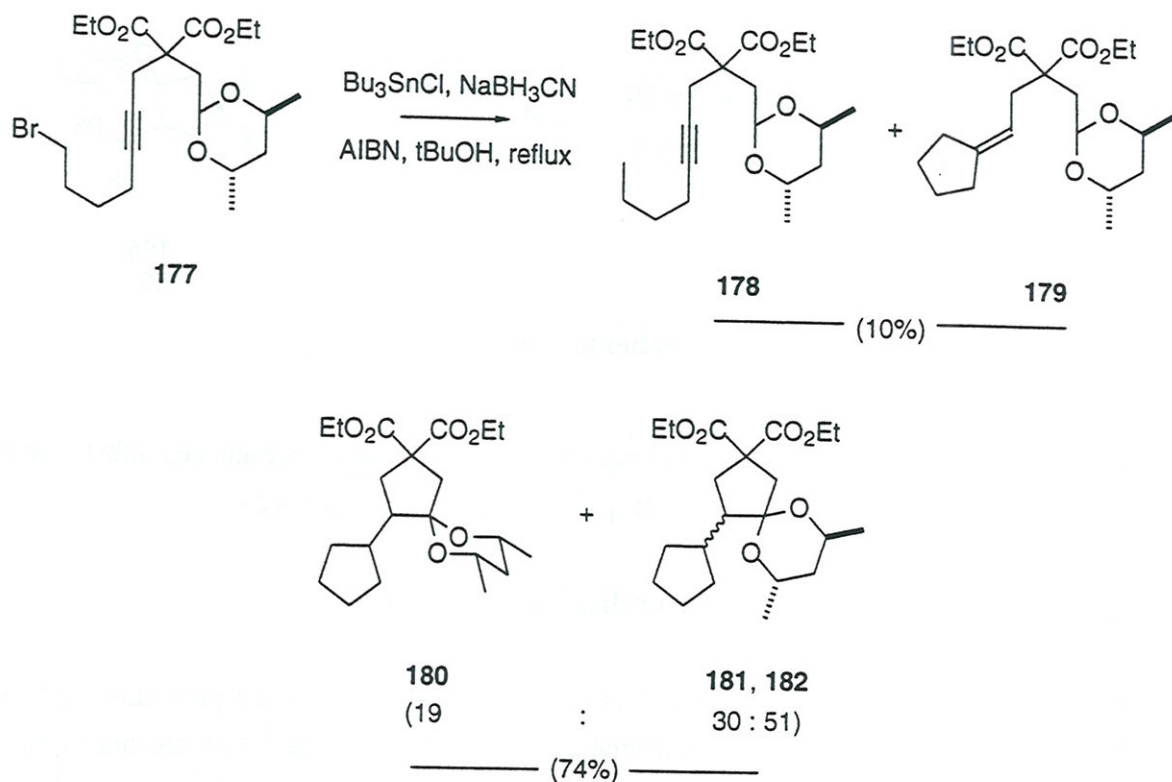
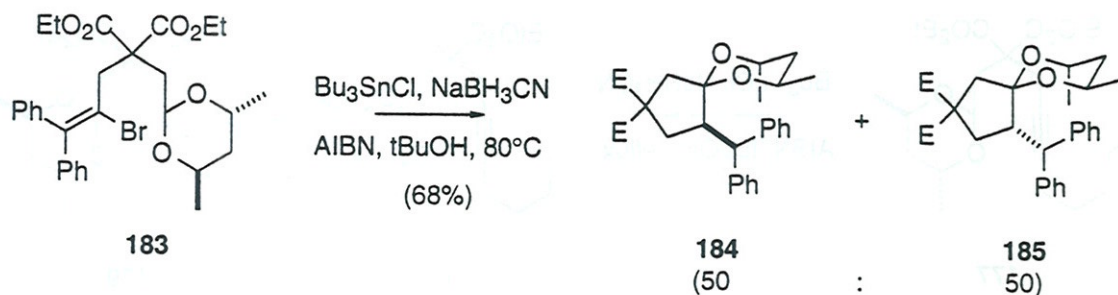


Schéma 68

Une purification chromatographique permet de séparer des échantillons purs de **180** et de **178**, ainsi qu'un mélange contenant seulement **181+182**. L'analyse des signaux caractéristiques permet d'attribuer sans ambiguïté la structure où l'auxiliaire est épimérisé à **180**. Contrairement aux cas précédents, il s'agit là de l'isomère minoritaire de cyclisation. Par conséquent, il était envisageable de faire disparaître complètement ce composé en augmentant la concentration en hydrure d'étain, et d'obtenir ainsi une mesure directe de l'excès diastéréoisomérique engendré lors de l'étape de cyclisation. La même cyclisation radicalaire réalisée sur ce substrat avec 0.7 équivalent de chlorure de tributylétain ( $[\text{Bu}_3\text{SnH}] = 3.5 \times 10^{-2}$  au lieu de  $5 \times 10^{-3}$ ) conduit à la disparition quasi totale du produit **180** au profit exclusif du produit de cyclisation **181**. Cette expérience permet de déterminer la sélectivité de l'étape de cyclisation. Elle est de 51:49.

Une expérience similaire a été réalisée par Raghu Samy. La double liaison est cette fois substituée sur sa position terminale par deux groupements phényle. La cyclisation radicalaire réalisée dans les conditions standard à  $80^\circ\text{C}$  sur l'acétal **183** conduit à un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères spiraniques.



**Schéma 69**

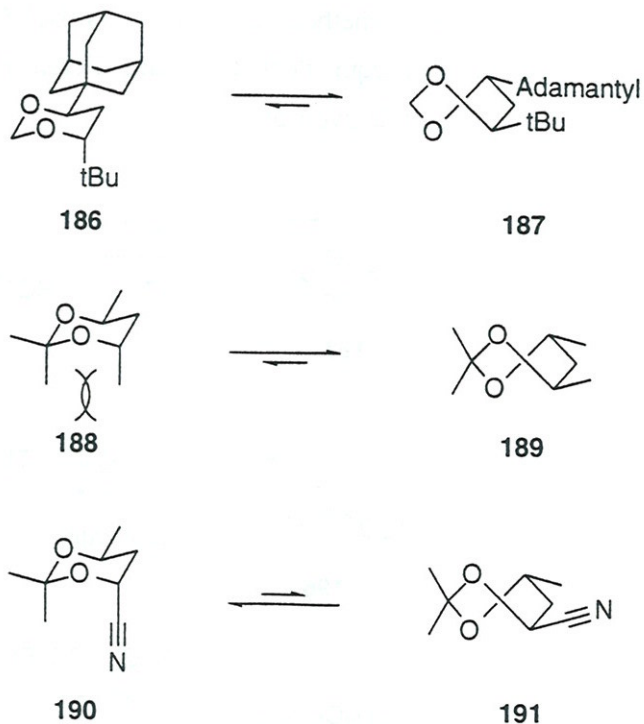
La sélectivité est nulle. Nous n'avons pas voulu tester les auxiliaires portant des substituants plus encombrants puisque nous avons montré que le contrôle était moins bon.

#### 4- Etats de transition de l'étape de cyclisation radicalaire

La faible induction asymétrique enregistrée lors de ces expériences, d'autant plus faible que le substituant R est plus volumineux, nous a amené à reconsidérer nos hypothèses mécanistiques. Contrairement au raisonnement échaffaudé au départ (Schéma 57), le radical 1,3-dioxane-2-yle n'adopte pas dans l'état de transition une conformation chaise mais une conformation bateau croisé.

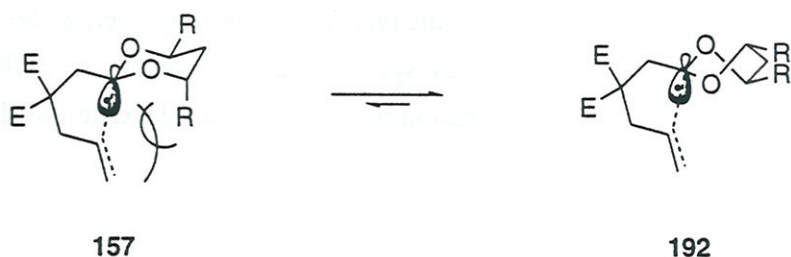
Les dioxanes sont connus pour adopter soit une conformation chaise, soit préférentiellement une conformation bateau croisé, en fonction des substituants qu'ils portent.<sup>48,62</sup> Bien que l'énergie d'activation soit plus élevée que pour les cyclohexanes, il a été montré que deux substituants encombrants pouvaient suffire. Rychnovsky a même prouvé que dans les cas des acétonides de diols-1,3 *thréo*, seul les substituants linéaires (éthynyle, cyano) pouvaient adopter une position axiale.

62- Anteunis, M. J. O.; Tavernier, D.; Borremans, F. *Heterocycles* 1976, 4, 293.



**Schéma 70**

Puisqu'il existe, dans l'état de transition de la réaction, une gêne stérique trop forte entre le substituant directeur R axial et la liaison carbone-carbone en train de se former, le cycle dioxanique adopte une conformation bateau croisé qui permet de diminuer les interactions stériques. Tandis que la liaison n'est pas encore formée les substituants R s'éloignent de la double liaison.



**Schéma 71**

Cette gêne est d'autant plus importante que le substituant R est volumineux, ou comme nous l'avons vu que la double liaison porte des substituents encombrants. Pour améliorer la sélectivité, il est alors apparu qu'il fallait non pas augmenter la taille de R, mais la diminuer. Dans ce but, nous avons synthétisé l'acétal **198**, où le groupe méthyle plus encombrant que le cyano devrait adopter préférentiellement la position équatoriale dans l'état de transition, tandis que le substituant cyano axial devrait orienter favorablement la double liaison. La synthèse du substrat se fait simplement et par des étapes à haut rendement. Malheureusement, la réaction de

cyclisation radicalaire réalisée soit avec la méthode catalytique ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ , AIBN,  $t\text{BuOH}$ , reflux), soit avec exactement un équivalent d'hydruure d'étain ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, bz., reflux), ne permet pas d'isoler de produit de cyclisation.

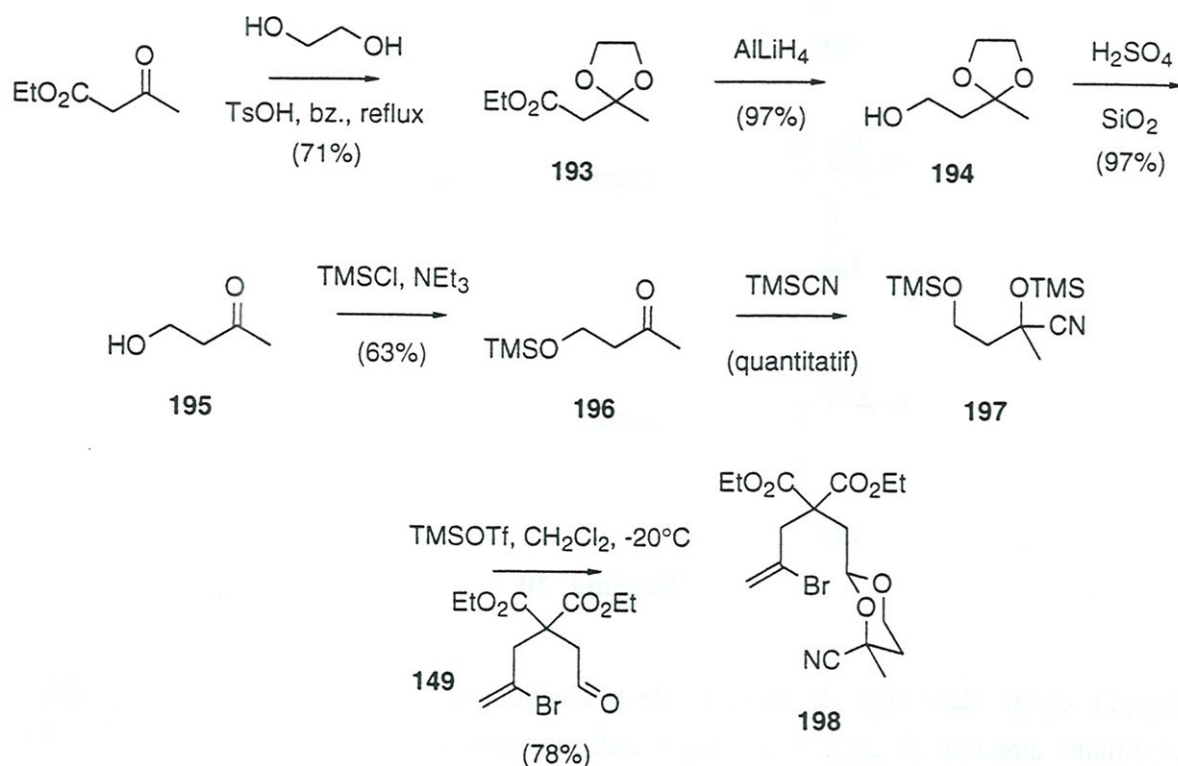


Schéma 72

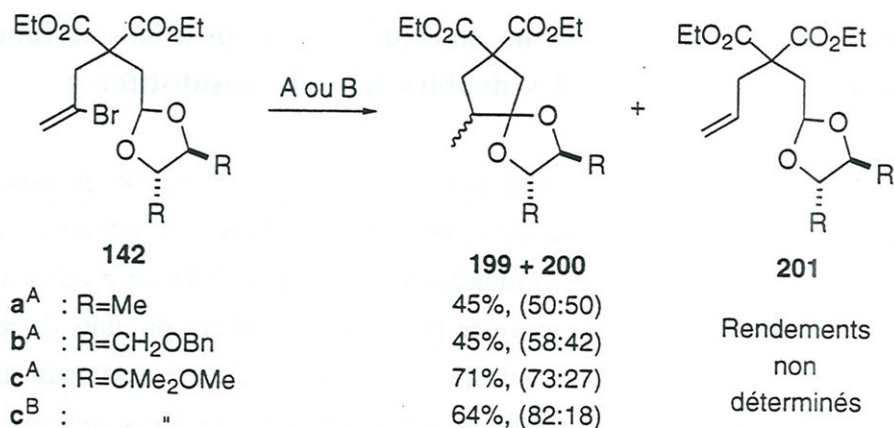
En conclusion de cette partie, nous pouvons dire que les auxiliaires à six chaînons qui ont été utilisés ont permis de comprendre le mécanisme réactionnel et d'appréhender les interactions qui entrent en jeu dans l'état de transition. Ces systèmes-là sont encore trop flexibles ou trop encombrants, car ils favorisent la conformation bateau croisé du dioxane qui donne des excès diastéréoisomériques faibles.

#### IV- Cyclisations radicalaires : dioxolanes

Les dioxolanes ont une conformation plus flexible que les dioxanes. Même à la lumière des paragraphes précédents, il est beaucoup plus difficile de prévoir a priori un état de transition pour l'étape de cyclisation. Comme dans le cas des dioxanes, l'étude a commencé par des auxiliaires à axe  $\text{C}_2$ , avec une double liaison non substituée.

**1- Résultats préliminaires : la double liaison n'est pas substituée sur sa position terminale.**

La réaction radicalaire standard à 80°C (A) a été réalisée avec chacun des substrats **142a**, **142b** et **142c**.



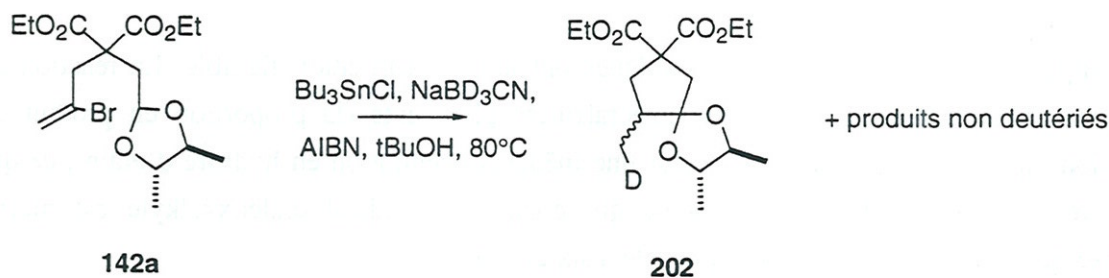
(A) Bu<sub>3</sub>SnCl, NaBH<sub>3</sub>CN, AIBN, tBuOH, 80°C

(B) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, bz., hv, 20°C

**Schéma 73**

Les rendements sont parfois faibles. Ceci est dû à la forte proportion de produits de réduction directe du radical vinylique. Les rendements en produits ouverts n'ont pas été déterminés car il a fallu transformer ces composés en dérivés plus polaires par ozonolyse afin de les séparer des produits de cyclisation. Les rapports diastéréoisomériques vont de 50:50 à 73:27 lorsque les substituants R sont les très encombrants CMe<sub>2</sub>OMe. Lorsque cette dernière réaction est réalisée à température ambiante par initiation photochimique, la sélectivité croît de 73:27 à 82:18.

Afin de s'assurer que, à l'instar des dioxanes, l'un des produits de cyclisation ne résultait pas d'une épimérisation de l'auxiliaire consécutive à la translocation du radical primaire, nous avons réalisé la réduction en présence de cyanoborodeutérure de sodium. La RMN <sup>2</sup>H révèle que l'ensemble du deutérium est incorporé sur le méthyle terminal ( $\delta \approx 1$  ppm).



**Schéma 74**

Dans le cas des dioxolanes, la tension des deux cycles à cinq chaînons spiraniques est suffisamment grande pour éloigner le site radicalaire  $RCH_2^\bullet$  de l'hydrogène en  $\alpha$  d'oxygène. L'épimérisation de l'auxiliaire ne se fait pas et le rapport des produits de cyclisation donne la mesure directe de l'excès diastéréoisomérique engendré par le processus de cyclisation.

## 2- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : cyclisation sur des doubles liaisons trisubstituées

Nous avons essayé d'encombrer la position terminale de la double liaison en espérant que la sélectivité serait meilleure. La transacétalisation de **176** se fait dans les conditions standard avec un bon rendement. Quant à la cyclisation radicalaire, elle conduit bien au produit attendu **204** avec une sélectivité nulle (52:48), ainsi qu'à une petite proportion des produits de réduction du radical primaire initial et de réduction du radical vinylique. Ces derniers n'ont pas été isolés car il a fallu ozonolyser le mélange pour pouvoir les séparer des isomères issus de la cyclisation.

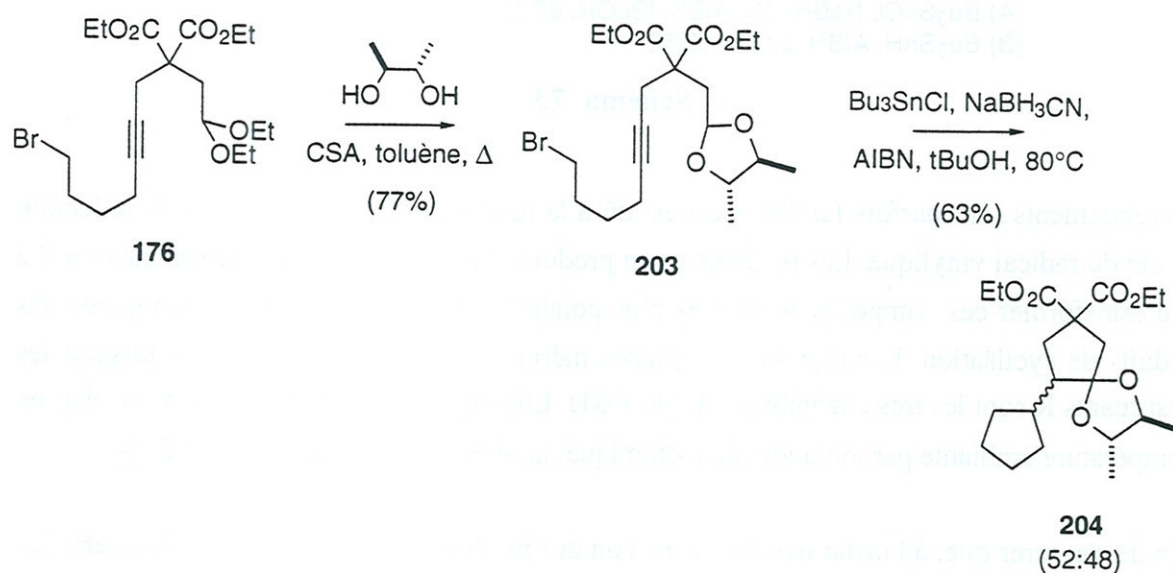


Schéma 75

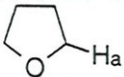
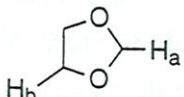
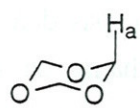
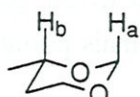
## 3- Etats de transition de l'étape de cyclisation radicalaire

En comparaison des dioxanes, les dioxolanes ont une conformation flexible. La réaction de translocation du radical vinylique est généralement plus lente (la proportion en produit de réduction directe est plus importante pour une même concentration en hydrure d'étain), ce qui implique que l'arrachement d'hydrogène qui conduit au radical dialcoxyalkyle est moins favorisé que lorsqu'il est axial dans un cycle à six chaînons.

Nous avons d'autre part noté que le rendement en produit de cyclisation est nettement plus élevé lorsque les substituants R sont encombrants. Par ailleurs, la stéréoinduction est relativement faible.

Les travaux d'Ingold et de Beckwith montrent que pour des réactions intermoléculaires, l'arrachement est au contraire plus rapide dans les cycles à cinq chaînons.<sup>63</sup> Ces résultats s'expliquent comme suit : les doublets d'électrons portés par les oxygènes décrivent l'un une orbitale qui est presque une orbitale p pure, et l'autre une orbitale quasi-s. Le doublet p est naturellement à un niveau d'énergie plus élevé que le doublet s, et c'est lui qui va interagir avec l'orbitale monooccupée. La stabilisation du radical, et l'accélération de l'arrachement d'hydrogène qui l'accompagne, sont maximales lorsque l'angle dièdre entre le doublet et la SOMO est nul. Si cet angle dièdre est de 90°, le radical n'est que très peu stabilisé. Dans un dioxolane comme dans un dioxane, l'angle dièdre approximatif entre les doublets p et l'orbitale décrivant le radical est de 30°.

**Tableau 4 : réactivités relatives vis à vis de tBuO<sup>•</sup> par équivalents d'atomes d'hydrogène**

Ether	H	Réactivité(/THF)	angles dièdres (θ)
	H <sub>a</sub> (4)	1	30°
	H <sub>a</sub> (2)	8.8	30° et 30°
	H <sub>b</sub> (4)	0.32	30°
	H <sub>a</sub> (2)	1.2	30° et 30°
	H <sub>a</sub> (2)	0.56	30° et 30°
	H <sub>b</sub> (1)	non observée	30°

A angle dièdre égal, c'est le cycle à cinq chaînons qui réagit le plus vite dans les réactions d'arrachement intermoléculaire. Ingold explique cela en supposant que l'angle dièdre de 30° observé pour les dioxolanes est en fait une valeur moyenne pour les deux hydrogènes H<sub>a</sub>, mais que dans la conformation "enveloppe", une des liaisons carbone-hydrogène éclipse quasiment les orbitales p, ce qui le rend très réactif.

63- (a) Malatesta, V.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 609. (b) Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 615.

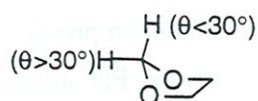


Schéma 76

Nous pensons que si, dans la réaction de transfert intramoléculaire-1,5 d'un atome d'hydrogène, les dioxolanes réagissent moins vite que les dioxanes, c'est que cette conformation "enveloppe" est défavorisée dans l'état de transition.

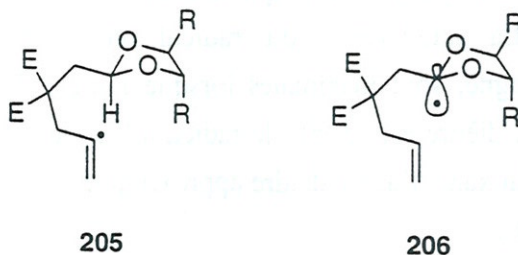
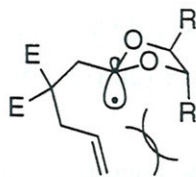


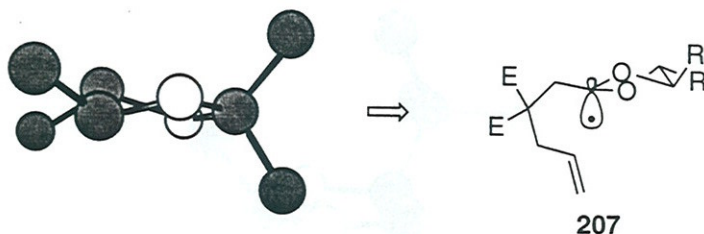
Schéma 77 : états de transitions "enveloppe" défavorisés

Tout se passe comme si les états de transition **205**, avec un hydrogène pseudo-axial dans une conformation en "enveloppe", étaient défavorisés, ce qui laisse augurer qu'il pourra en être de même dans l'état de transition de la cyclisation radicalaire (**206**).

Dans le cas des dioxolanes, comme prédemment avec les dioxanes, il semble que l'état de transition éloigne les substituants directeurs R du centre asymétrique en train de se créer. Mais cette fois, les raisons sont moins claires, à cause de la flexibilité plus grande de l'auxiliaire à cinq chaînons. Les mesures d'Ingold laissent penser que celui-ci ne se trouve pas dans une conformation "enveloppe" (**206**). Des calculs de mécanique moléculaire (champ de force d'Allinger) ont été réalisés sur l'acétonide du (*dl*)-butane-2,3-diol en postulant qu'un groupe CH<sub>3</sub> était un bon modèle de la liaison en train de se former, certes plus longue, mais portant un substituant plus volumineux.



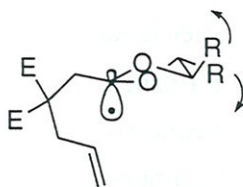
**206** : le substituant R est proche de la double liaison et est susceptible de contrôler son orientation.



**Schéma 78**

Ces calculs montrent une forte préférence du 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane pour la conformation représentée sur le schéma 78, où les substituants directeurs sont tous les deux dans une orientation pseudo-équatoriale. A l'instar de la conformation bateau croisé des dioxanes, cette conformation particulière est relativement plane. La pyramidalisation du radical contribue encore un peu plus à accroître la distance entre R et la double liaison (**207**).

L'analyse conformationnelle peut rendre compte de l'augmentation de la vitesse de translocation lorsque les substituants R deviennent volumineux et se repoussent.



**207**

**Schéma 79**

Cette répulsion fait tendre le dioxolane vers une conformation dans laquelle la liaison carbone-hydrogène se fragilise grâce à une amélioration du recouvrement avec les doublets des oxygènes. Néanmoins, le dioxolane n'adopte pas une vraie conformation "enveloppe". Le transfert-1,5 de l'atome d'hydrogène se fait approximativement à la même vitesse que dans les dioxanes (la proportion relative en produit de réduction du radical vinylique est d'environ 10% (CPG)). Cette vitesse est huit fois supérieure dans les arrachements intermoléculaires. De plus, si la conformation n'est pas optimale pour le transfert-1,5 de l'atome d'hydrogène, elle l'est

moins encore pour contrôler la stéréosélectivité de la cyclisation radicalaire, tant il est évident que la liaison carbone-carbone en train de former (**206**) est plus encombrante que la liaison carbone-hydrogène.

La minimisation de l'énergie de l'acétonide conduit à un dioxolane non plus distordu comme dans le schéma 78, mais plan. Il y a bien là une conformation intermédiaire entre le conformère croisé et le conformère en "enveloppe". Ce calcul est en accord avec les résultats expérimentaux.



Schéma 80

L'excès diastéréoisomérique est amélioré plus par un changement de la conformation qui rapproche les groupes directeurs  $CMe_2OMe$  de la double liaison, que par une simple augmentation de l'encombrement proprement dit du substituant.

En conclusion, nous avons pu appréhender l'état de transition dans la cyclisation de radicaux 1,3-dioxolane-2-yle à axe  $C_2$  en faisant varier la taille des substituants sur l'auxiliaire et sur la double liaison. Contrairement au cas des dioxanes, les substituants les plus encombrants sur l'auxiliaire sont ceux qui donnent les meilleurs excès diastéréoisomériques, grâce à l'effet de leur répulsion mutuelle sur la conformation du radical dioxolanyle.

# **Rigidification de l'auxiliaire chiral : les dioxanes bicycliques et tricycliques. Synthèse asymétrique d' $\alpha$ -alkyl-cyclopentanones.**

Nous avons montré que les dioxanes à axe  $C_2$  donnaient de mauvaises diastéréosélectivités, et que ceci était dû à la trop grande flexibilité de l'auxiliaire. En effet, celui-ci adopte une conformation bateau croisé dans l'état de transition. Si, sur la base des expériences préliminaires, on suppose que ces conformations indésirables donnent des produits cycliques avec une stéréosélectivité nulle, il devient clair que la seule chance d'obtenir un bon contrôle dans la cyclisation est de rigidifier le dioxane afin de limiter, voire d'interdire, les conformères bateau dans l'état de transition.

## **I- Dioxadécalines : énergie des conformations chaise et bateau croisé en fonction des substituants**

Nous avons pensé que l'utilisation de composés bicycliques pouvait permettre d'obtenir cette rigidité que les radicaux 1,3-dioxane-2-yle n'avaient pas.

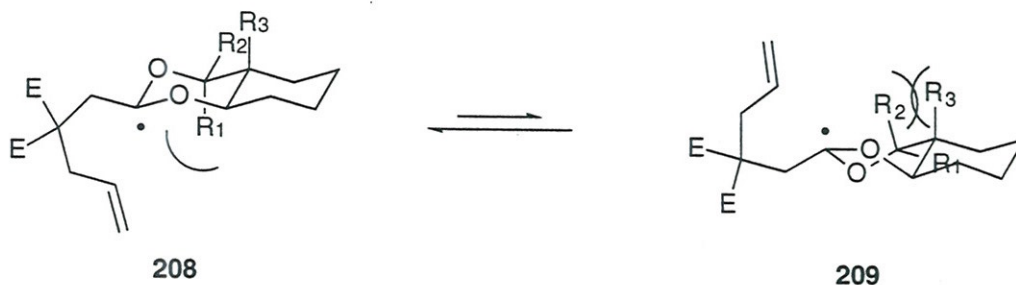


Schéma 81

Le groupe  $R_1$  est le groupement directeur destiné à orienter favorablement la double liaison dans l'état de transition.  $R_1$  ne peut pas être un hydrogène sans quoi l'environnement de la double liaison lors de la cyclisation serait symétrique.

Avec cette idée directrice, nous avons sélectionné une série de diols-1,3 (**210**, **211**, ainsi que le *trans*-menthane-3,8-diol (**212** qui est commercial sous forme optiquement pure) et préparé les acétals correspondants précurseurs de radicaux 1,3-dioxadécallyne.

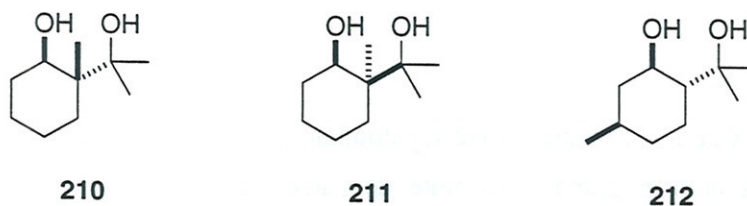
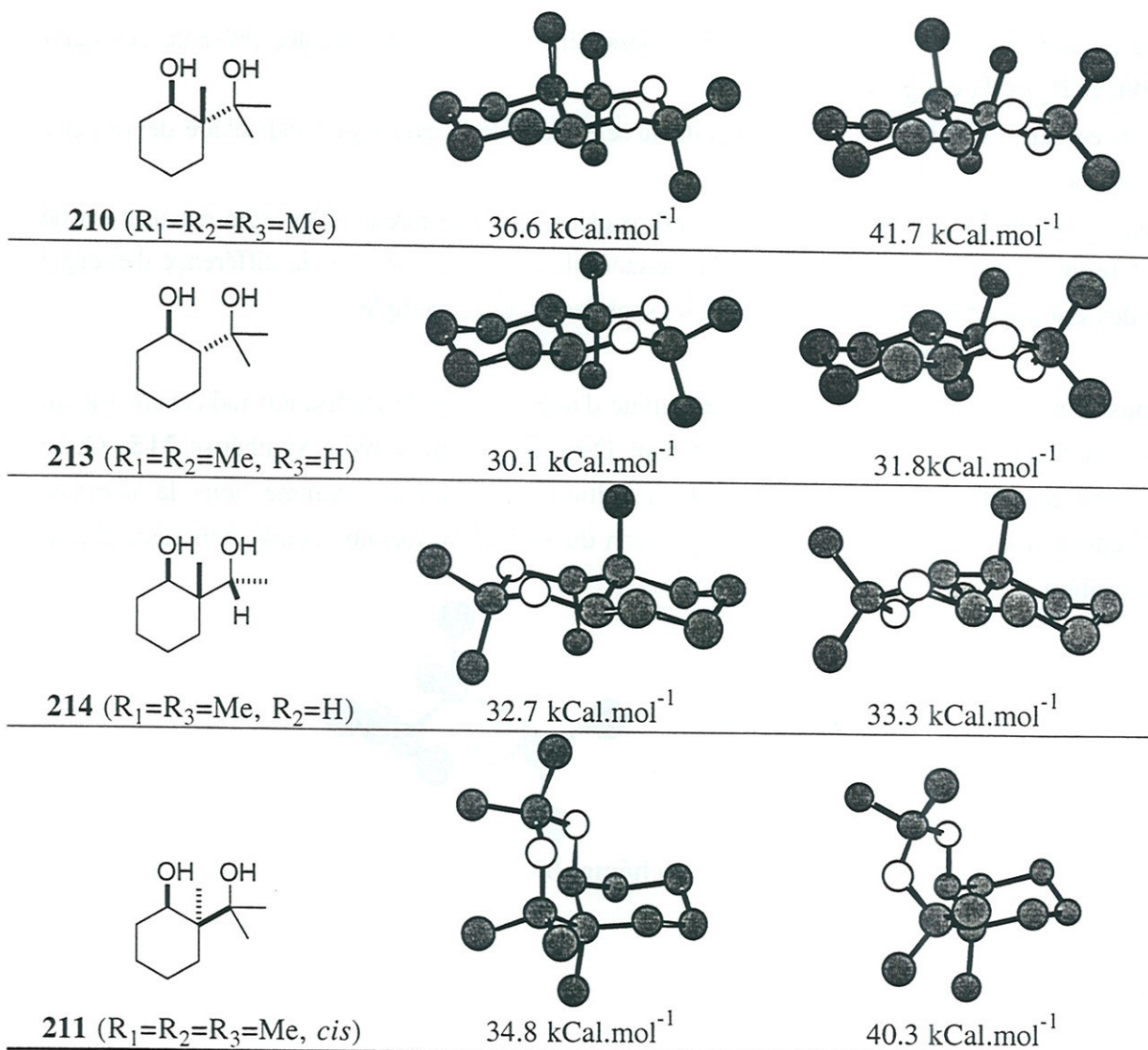


Schéma 82

Parallèlement, nous avons modélisé grâce au programme Chem3D les acétonides dérivés de ces mêmes diols afin d'évaluer l'effet des substituants R sur la préférence pour une conformation chaise plutôt que bateau croisé. Il est raisonnable de penser que la tendance dégagée devrait se refléter dans la distéréosélectivité de la cyclisation. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 5.

Tableau 5 : calculs de mécanique moléculaire sur les acétonides

Diol	Chaise	Bateau croisé
<p><b>134a</b></p>	<p><math>\Delta G_{\text{exp.}} = -1.8 \text{ kcal.mol}^{-1}</math> en faveur du bateau <sup>48b</sup> (<math>\Delta H_{\text{calc.}} = -2.0</math>)</p>	



Rychnovsky a mesuré expérimentalement la différence d'énergie entre les deux conformères pour l'acétonide dérivé du pentane-2,4-diol. La faible différence entre la valeur expérimentale et la valeur calculée pour l'acétonide du diol **134a** montre que la méthode de calcul donne des résultats cohérents, en tous cas pour le plus simple des acétonides.

En ce qui concerne les *trans*-dioxadécals, c'est l'acétonide dérivé de **210**, qui comporte à la fois le groupe méthyle axial ( $R_1 = Me$ ) et le groupe méthyle angulaire ( $R_3 = Me$ ), qui donne la différence d'énergie la plus grande entre les deux conformères (5 kCal.mol<sup>-1</sup> environ).

Lorsqu'on supprime le groupe méthyle angulaire ( $R_3 = H$ ), c'est le cas de l'acétonide dérivé de **213**, la différence d'énergie n'est plus que de 1.7 kCal.mol<sup>-1</sup>. De façon plus surprenante, lorsqu'on remplace dans le groupe *gem*-diméthyle le méthyle équatorial par un hydrogène, les conformères chaise et bateau croisé ont à peu près la même énergie.

Ainsi donc,  $R_2$ , qui au départ n'était qu'un artefact de synthèse, semble être primordial, comme  $R_3$ , pour contraindre le radical à adopter une conformation chaise. On observe effectivement

que la conformation bateau croisé de plus basse énergie qui a été calculée présente ces deux groupes  $R_2$  et  $R_3$  éclipsés.

Si les calculs ont une valeur prévisionnelle, la sélectivité de la cyclisation radicalaire devrait être moins bonne avec **212**.

Dans le cas de **211** qui conduit à une *cis*-dioxadécane, la différence d'énergie calculée est de l'ordre de  $5.4 \text{ kCal.mol}^{-1}$ . Ainsi, que la dioxadécane soit *trans* ou *cis*, la différence d'énergie ne devient importante que lorsque  $R_2$  et  $R_3$  sont des groupes méthyle.

Nous avons également voulu tester la sélectivité d'une réaction de cyclisation radicalaire sur un dioxane bloqué dans une conformation bateau. Dans ce but, nous avons synthétisé **215**. Outre la conformation particulière de l'état de transition, cet auxiliaire, comme nous le verrons, présente l'avantage d'empêcher la transposition du radical cyclopentylméthyle consécutive à la cyclisation.



Schéma 83

## II- Synthèse des diols et des acétals

**210** est synthétisé à partir de la 2-carbéthoxycyclohexanone commerciale.

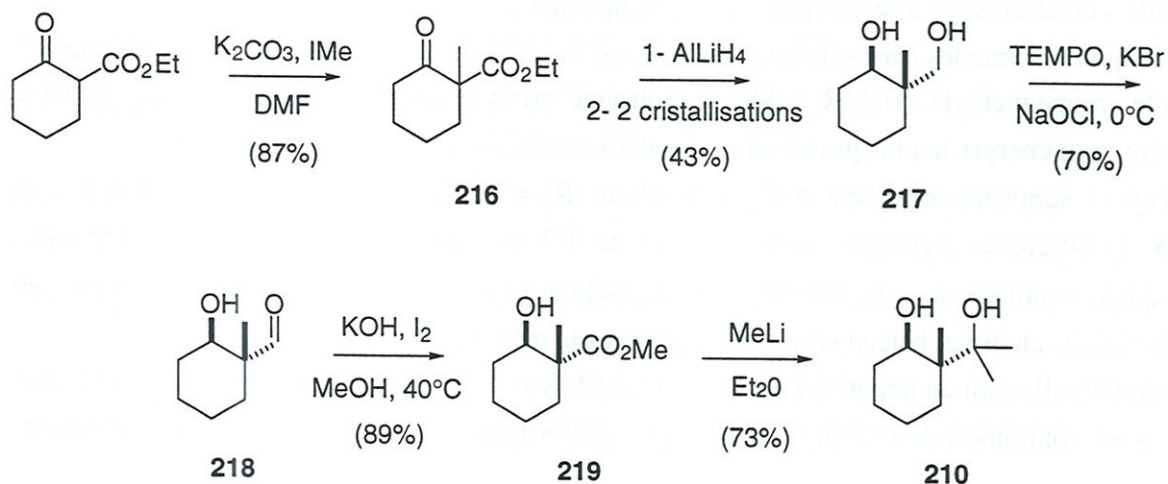
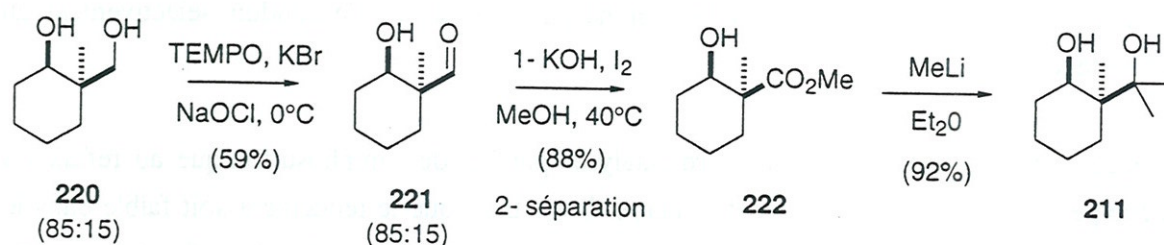


Schéma 84

Après avoir été méthylié, le cétoester est réduit par l'hydru de lithium aluminium pour conduire à un mélange d'alcool **217** et de son épimère. **217** est isolé pur à la suite de deux cristallisations dans un mélange benzène/hexane (1:1).<sup>64</sup> La configuration relative des carbones asymétriques de ce diol a été déterminée par cristallographie. Une oxydation sélective de l'alcool primaire conduit à l'aldéhyde **218**.<sup>65</sup> C'est l'encombrement stérique de l'espèce oxydante issue du TEMPO qui est à l'origine de la régiosélectivité vis à vis des alcools primaires. L'aldéhyde est ensuite oxydé directement en ester méthylique en ajoutant une solution méthanolique de potasse sur une solution d'aldéhyde et d'iode dans le même solvant.<sup>66</sup> Une perméthylation avec le méthyllithium conduit à **210**. Il faut souligner que quelle que soit la stoechiométrie utilisée, l'organomagnésien ne donne pas une alkylation totale, et que 50% d'ester **219** est récupéré à l'issue de la réaction.

La fraction soluble de première recristallisation conduisant à **217** contient majoritairement le diol diastéréoisomère **220** (62:38). Une série d'HPLC semi-préparatives permet d'enrichir ce mélange en l'épimère **220** (85:15). Nous nous sommes aperçus ultérieurement que la séparation est beaucoup plus facile au stade de l'ester.



**Schéma 85**

Comme pour la synthèse précédente, deux étapes consécutives d'oxydation de l'alcool primaire conduisent à l'ester **222**. Le diastéréoisomère indésirable est éliminé définitivement à ce stade par HPLC. L'action du méthyllithium conduit au diol *cis* **211** dépourvu de toute trace de **210**.

Quant au dérivé cyclobutanique **215**, il a été synthétisé à partir du diéthylacétal de la carbéthoxycyclobutanone (**224**) (l'ester méthylique a été décrit dans la littérature).<sup>67</sup> L'élimination d'HBr à partir du diéthylacétal du bromoacétaldéhyde commercial a été réalisée en transfert de phase solide-liquide sans solvant.<sup>68</sup> La synthèse de ce composé a été décrite

64- Smith, W. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1631.

65- A titre d'exemple, l'oxydation d'un mélange 1:1 de 1-nonanol et de 2-nonanol conduit à 90% d'oxydation de l'alcool primaire. Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559.

66- Inch, T. D.; Ley, R. V.; Rich, P. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1693.

67- (a) Amice, P.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 479. (b) Amice, P.; Conia, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1016.

68- Diez-Barra, E.; De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Prieto, P. *Synlett* **1992**, 893.

auparavant dans Organic Syntheses par une méthode d'élimination beaucoup plus difficile à mettre en oeuvre.<sup>69</sup> La formation du cyclobutane se fait ensuite par un processus qui est en bilan une cycloaddition 2+2 mais qui est en réalité une addition de Michael suivie d'une cyclisation.<sup>67</sup>

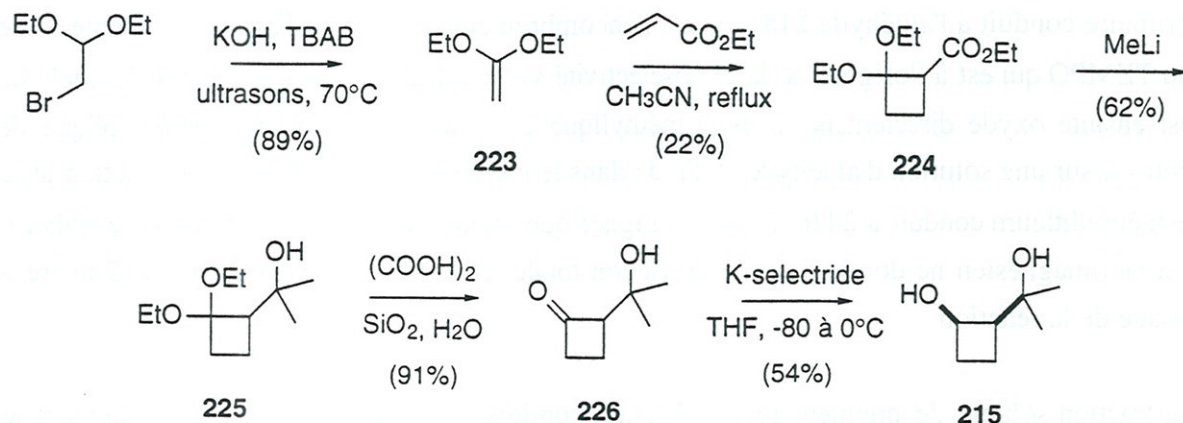


Schéma 86

L'ester **224** est méthylié, puis le diéthylacétal **225** est déprotégé avec de l'acide oxalique déposé sur silice.<sup>50</sup> La réduction de la fonction cétone par le K-selectride conduit sélectivement au cyclobutanol *cis*.<sup>70</sup>

La réaction de transacétalisation standard catalysée par l'acide camphorsulfonique au reflux du toluène peut être réalisée sur chacun des quatre diols. Bien que le rendement soit faible dans le cas de **215**, une quantité de substrat suffisante pour la cyclisation a été isolée. C'est pour cette raison que nous n'avons pas cherché à optimiser la méthode.

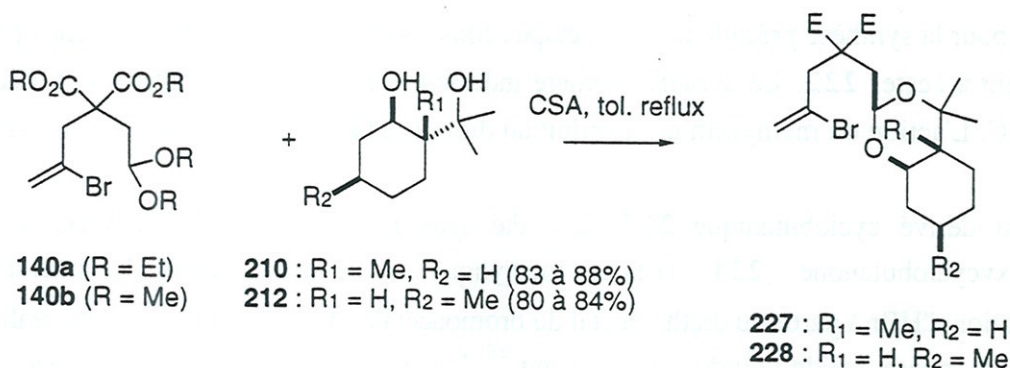


Schéma 87

69- McElvain, S. M.; Kundiger, D. *Org. Synth.*; Wiley : New York, 1955; Coll. Vol. 3, p. 506.

70- Trost, B. M.; Jungheim, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7910.

Nous avons, pour certaines réactions radicalaires, utilisé les esters méthyliques et éthyliques. Ils sont complémentaires car ils masquent chacun une partie différente du spectre de RMN  $^1\text{H}$  (respectivement environ 3.7 et 4.1 ppm), ce qui nous a permis de mettre en évidence les isomères dont le signal caractéristique du proton en tête de pont était masqué par les signaux des groupes éthyle. C'est pour cette raison que, chaque fois que nous avons fait la réaction avec les deux types d'esters, nous écrirons E pour la fonction en question. Dans le cas contraire, la nature de l'ester sera précisée.

Dans la plupart des cas, l'acétalisation ne donne qu'un seul des épimères possibles au niveau du carbone acétalique. Nous n'avons bien entendu pas de preuve structurale irréfutable pour identifier le diastéréoisomère majoritaire, mais on peut raisonnablement penser que la chaîne alkyle se place dans une direction équatoriale dans un conformère chaise ou dans un conformère bateau (le cas de **215**). Il n'y a que le diol **212** qui donne une petite proportion de l'autre diastéréoisomère, ce qui laisse déjà augurer une moindre préférence pour la conformation chaise dans l'état de transition de la cyclisation.

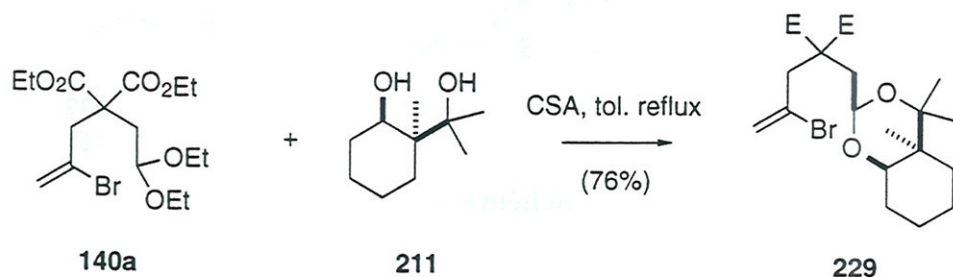


Schéma 88

Comme pour **210**, l'acétalisation de **211** se fait sélectivement de façon à ce que la chaîne alkyle adopte une direction équatoriale.

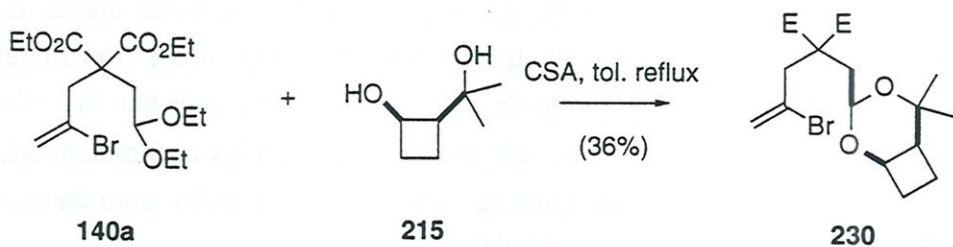


Schéma 89

Dans le cas de **215**, nous pensons que l'unique stéréoisomère formé est celui où la chaîne éthylénique est équatoriale, mais cette fois il s'agit un conformère bateau calculé par mécanique moléculaire pour être le moins énergétique dans le cas de l'acétonide.

### III- Cyclisations radicalaires

#### 1- Cyclisation radicalaire : l'auxiliaire est le *trans*-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-2-méthyl-cyclohexanol (201)

La cyclisation radicalaire réalisée dans les conditions standard sur l'acétal **227** conduit à un mélange 85:15 de deux diastéréoisomères, **231** et **232**. Chacun d'eux a pu être isolé séparément et caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  au moyen de séquences NOESY.

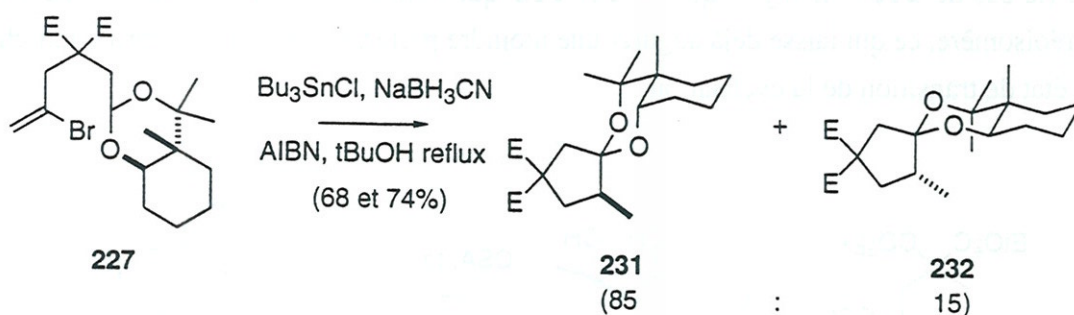


Schéma 90

Il est clair, d'après la RMN du proton, que l'isomère majoritaire a été épimérisé au niveau de l'auxiliaire en raison d'un second transfert d'hydrogène (le signal du proton en tête de pont est un singulet large à 3.84 ppm alors qu'il est un doublet de doublet à 3.68 ppm avec une grande constante de couplage  $J_{trans} = 11$  Hz et une petite  $J_{cis} = 5$  Hz dans substrat **227** qui est une *trans*-dioxadécane).

Le composé **231** est par conséquent formé par cyclisation selon le mode prévu. Le radical cyclopentylméthyl se réarrange ensuite par transposition-1,5 d'un atome d'hydrogène pour conduire à un radical plus stabilisé, en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène (schéma 91). Ce dernier s'inverse rapidement afin que le substituant alkyle secondaire le plus encombrant adopte une position équatoriale. Il est ensuite réduit selon sa direction axiale par l'hydrure de tributylétain pour donner **231** où l'auxiliaire a été totalement épimérisé.

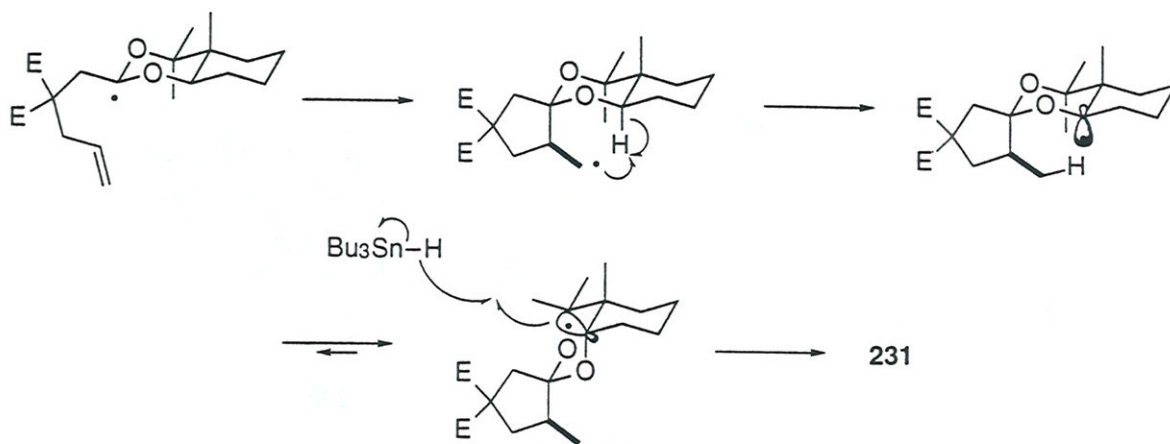


Schéma 91

Nous avons voulu nous assurer que ce composé **231** résultait bien d'un second transfert d'hydrogène, et surtout que **232**, qui lui, était toujours resté une *trans*-dioxadécane (le signal du proton en tête de pont est un doublet de doublet à 3.74 ( $J = 10.9$  et  $4.9$  Hz)), ne résultait pas de la réduction du même intermédiaire que **230**, mais par son autre face. Nous avons donc réalisé la réaction radicalaire en présence de deutéride de tributylétain au reflux du benzène.

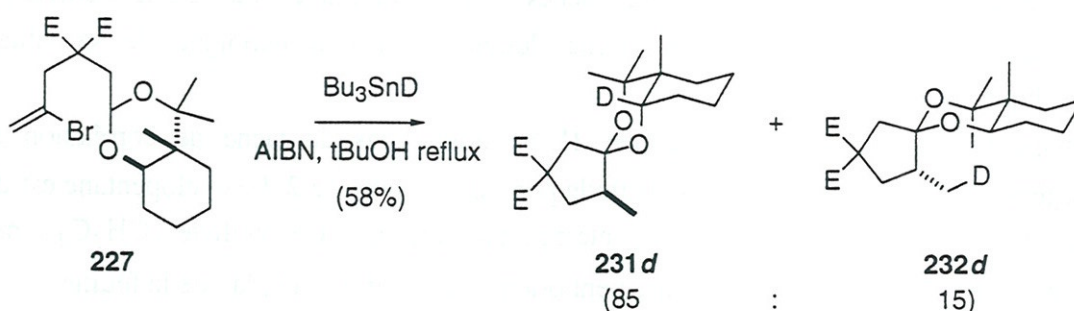
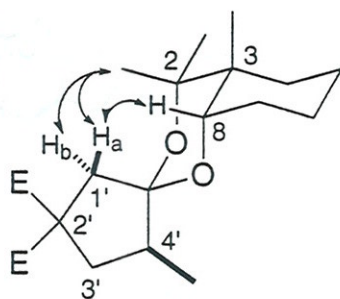


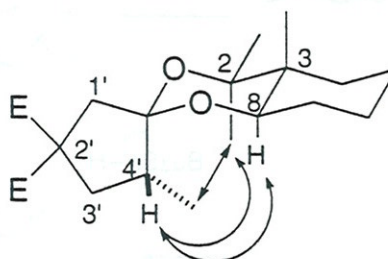
Schéma 92

L'isomère majoritaire est bien deutérié en  $\alpha$  de l'oxygène, tandis que le deutérium est incorporé sur le groupe méthyle du composé minoritaire (on observe la disparition totale du signal à 3.84 ppm alors que le doublet de doublet à 3.74 ppm reste inchangé). Ainsi, contrairement au cas des dioxolanes à axe  $C_2$ , le diastéréoisomère minoritaire ne se réarrange pas par un second transfert d'hydrogène. L'isomère **232** est bien formé par réduction directe du radical  $RCH_2^\bullet$  par l'hydrure d'étain.

Les expériences NOESY confirment cette hypothèse puisqu'il n'y a pas de tache de corrélation entre le méthyle doublet et l'hydrogène angulaire dans **232**, alors qu'une forte interaction entre ce méthyle et le même hydrogène est observée pour **231**. Les interactions les plus importantes pour la détermination de structure sont représentées sur le schéma 93.



231



232

### Schéma 93

Pour **231**, la paire AB des protons **1'** présente des taches de corrélation avec les hydrogènes de la face convexe de la dioxadécaline. Il faut souligner également que le proton en **4'** est en interaction avec un des protons de la paire **3'**, qui est lui-même en faible interaction avec l'un des protons de la paire AB en **1'**. Cette faible corrélation associée aux preuves mécanistiques déjà invoquées permettent d'élucider sans ambiguïté la structure de **231**.

Quant à **232**, le proton **4'** donne de fortes taches de corrélation avec à la fois le méthyle porté par le carbone **2** et l'hydrogène **8**. Cette double interaction témoigne de sa situation endocyclique.

Le groupe méthyle porté par le carbone **4'** ne donne pas de tache de corrélation avec l'hydrogène **8**, mais seulement avec le méthyle porté par le carbone **2**. Le cyclopentane est donc sans doute déformé pour minimiser les interactions stériques. Ce méthyle ( $\text{CH}_3\text{C}_4$ ) ne se trouve pas sous le dioxane mais est clairement orienté vers l'arrière du plan de la feuille.

D'autres caractéristiques spectrales font état d'une géométrie particulière pour le cycle à cinq chaînons; l'un des protons **3'** sort sous la forme d'un doublet de doublet, tandis que l'autre n'est pas couplé avec le proton en  $\text{C}_4$ , et ne donne qu'un simple doublet, ce qui est inhabituel dans la série des acétals de cyclopentanones synthétisés. De plus, le méthyle porté par le carbone **4'** donne une tache de corrélation avec un des protons de la paire AB en **1'**. Pour mieux comprendre la conformation de cet isomère minoritaire **232**, nous avons minimisé son énergie par mécanique moléculaire.



Schéma 94 ( $H_{3'a}$ ,  $C_{3'}$ ,  $C_{4'}$ ,  $H_{4'}$ ) =  $90^\circ$

La conformation est bien celle que les expériences de NOE laissaient pressentir, avec une forte distorsion du cyclopentane afin d'éviter une interaction déstabilisante trop forte entre les groupes méthyle. Cette forte interaction stérique permet de penser que l'état de transition conduisant à **232** n'est pas un état de transition chaise au niveau du cycle dioxanique, mais plutôt un état de transition bateau croisé qui donnerait sélectivement ou non, le mauvais diastéréoisomère.

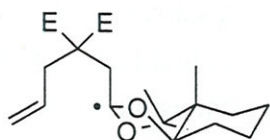


Schéma 95

## 2- Cyclisation radicalaire de **229** : l'auxiliaire est le *cis*-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-2-méthyl-cyclohexanol (**212**)

La réaction standard de cyclisation radicalaire conduite sur l'acétal **228** à  $80^\circ\text{C}$  donne un mélange inséparable de trois diastéréoisomères de cyclisation, **233**, **234** et **235** (70:19:11), ainsi qu'une petite proportion du produit de réduction directe du radical vinylique. Ce dernier est ozonolysé afin d'être séparé du mélange des dérivés spiraniques.

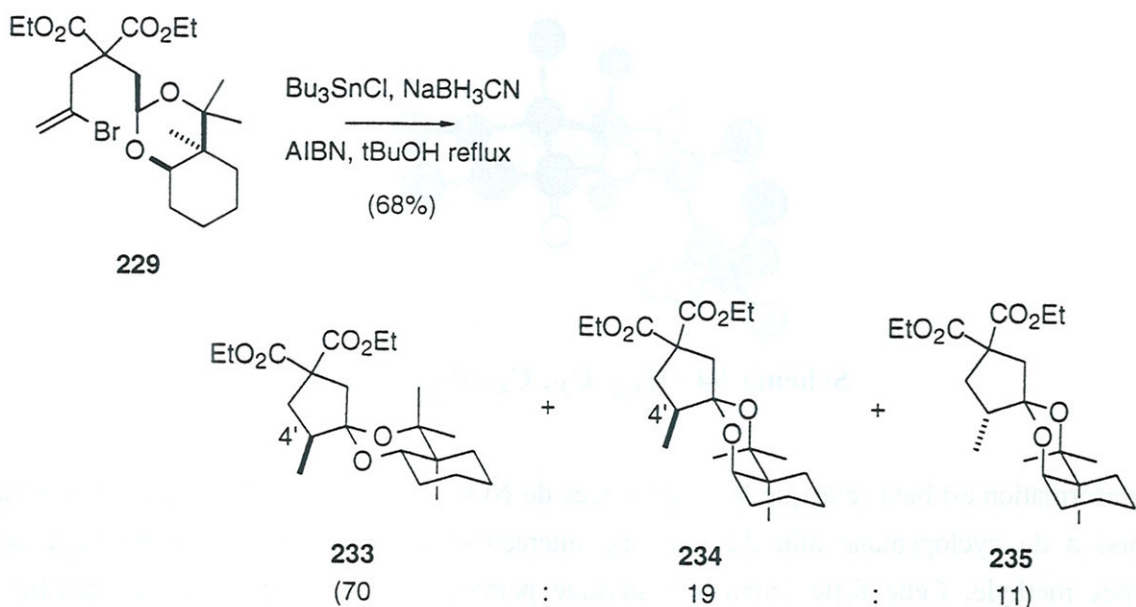


Schéma 96

La stéréochimie de l'isomère minoritaire **235** n'a pas pu être déterminée avec certitude. L'attribution structurale est basée sur la réaction de cyclisation précédente. En effet, l'état de transition de la cyclisation de **229** doit être proche de celui de la cyclisation radicalaire de **227**. De plus, le signal du proton en tête de pont est un singulet large à 3.69 ppm, caractéristique d'une *cis*-décaline.

Les deux diastéréoisomères majoritaires réunis comptent pour 89% du mélange. Ils possèdent la même stéréochimie du carbone **4'**, et ne diffèrent que par la configuration de la dioxadécaline. Dans le composé majoritaire, elle est épimérisée (le proton en  $\alpha$  d'oxygène sort en RMN  $^1\text{H}$  sous la forme d'un triplet large à 3.82 ppm,  $J = 7.9$  Hz), tandis qu'elle est inchangée dans l'isomère **234** (le proton en tête de pont donne un singulet large à 3.77 ppm). Les structures proposées de **233** et de **234** sont confirmées par une expérience de deutériation. En présence de deutérum de tributylétain, ces deux composés incorporent du deutérium en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène dans la dioxadécaline (**233** : 100%, **234**, environ 50% de deutérium en  $\alpha$  de l'oxygène), tandis que **235** est deutérié exclusivement sur le groupe méthyle.

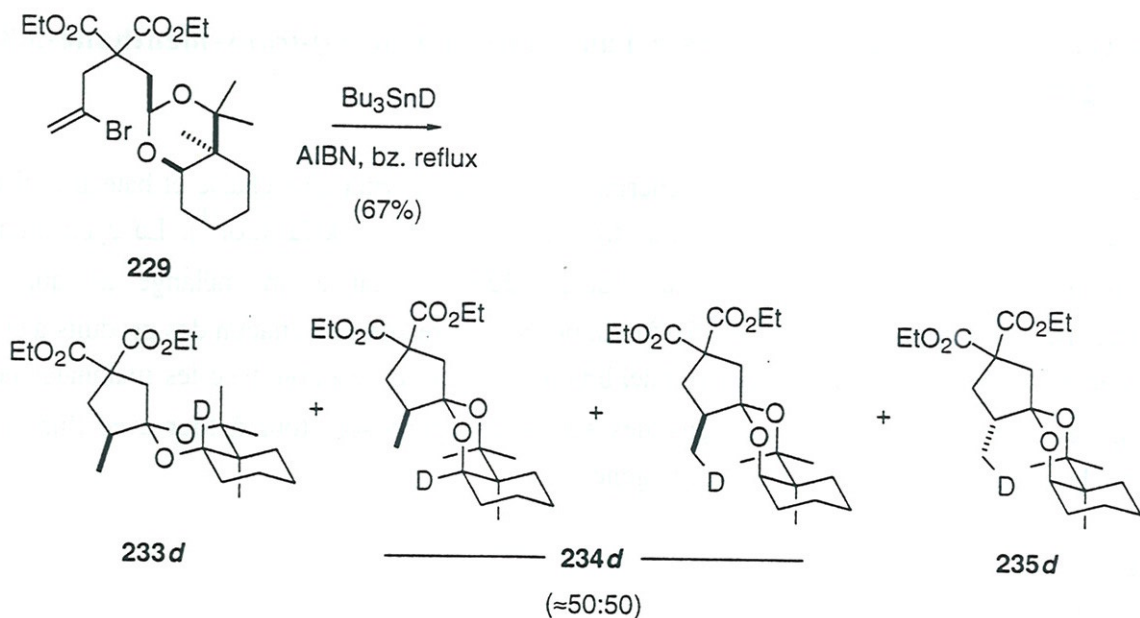


Schéma 97

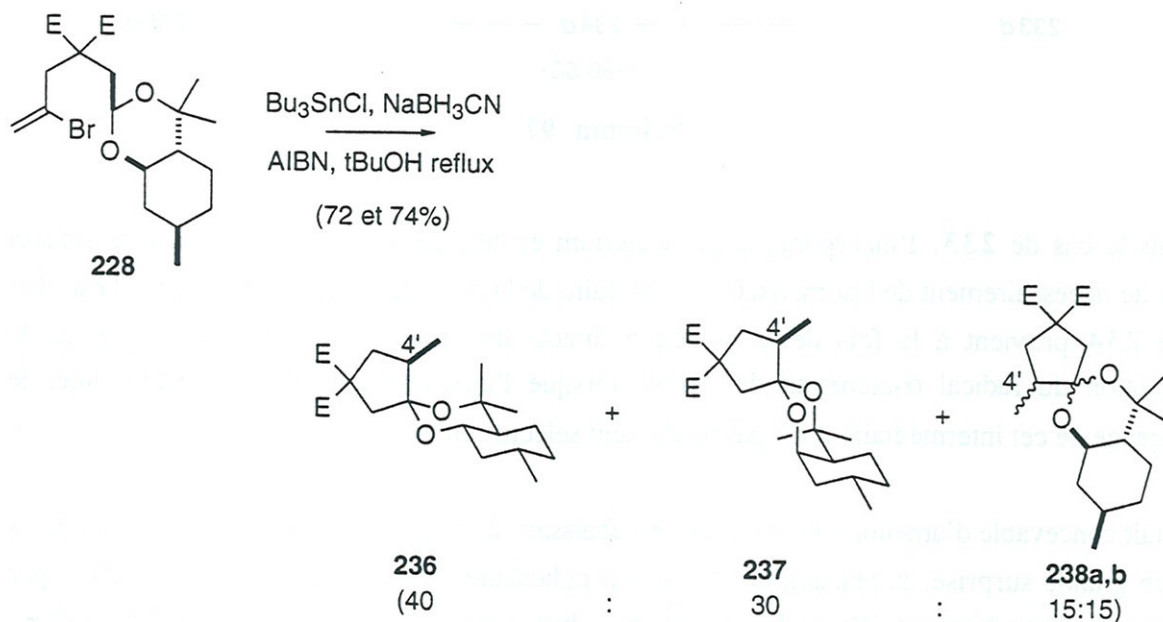
Dans le cas de **233**, l'incorporation de deutérium en tête de pont est totale puisque celui-ci résulte nécessairement de l'isomérisation radicalaire de la dioxadécaline. En revanche, il est clair que **234** provient à la fois de la réduction directe du radical cyclopentylméthyle et de la réduction du radical  $\alpha$ -alcoxyalkyle. Ainsi, lorsque l'auxiliaire est la *cis*-dioxadécaline, le piégeage de cet intermédiaire n'est pas totalement sélectif (environ 90/10).

Il était concevable d'améliorer la sélectivité en abaissant la température du milieu réactionnel. A notre grande surprise, la réaction de cyclisation radicalaire réalisée sur ce substrat à  $20^\circ\text{C}$  par initiation photochimique ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{AIBN}$ ,  $\text{bz.}$ ,  $h\nu$ ) conduit à un mélange des trois mêmes produits de cyclisation dans des proportions à peu près inchangées. La précision de la mesure sur la faible proportion en chacun des isomères minoritaires explique sans doute cette apparente invariance des résultats.

En accord avec les calculs de mécanique moléculaire, nous avons vérifié que les deux auxiliaires *cis*- et *trans*-dioxadécalines étudiés permettent un bon contrôle du carbone asymétrique formé dans le processus de cyclisation (89:11 et 85:15 respectivement). Il reste désormais à étudier l'influence des substituants méthyle portés par la dioxadécaline, ainsi qu'à étudier la cyclisation radicalaire de **221** pour lequel l'auxiliaire adopte préférentiellement une conformation bateau.

### 3- Cyclisation radicalaire de **228** : l'auxiliaire est le (-)-*trans*-menthane-3,8-diol (**212**)

Nous avons calculé que la différence d'énergie entre les conformations chaise et bateau croisé de l'acétonide formé à partir de ce diol était très faible ( $\Delta H = 1.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). La cyclisation radicalaire standard réalisée à 80°C sur l'acétal **228** conduit à un mélange de quatre diastéréoisomères spiraniques (40:30:15:15). La proportion relative en chacun des produits a été mesurée par RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel brut en réalisant la réaction avec les malonates de diméthyle et de diéthyle, car les signaux des esters se superposent tour à tour avec l'un ou l'autre des signaux des protons en  $\alpha$  d'oxygène.



**Schéma 98**

D'après le spectre de RMN  $^1\text{H}$  des mélanges (E = CO<sub>2</sub>Et et CO<sub>2</sub>Me), il est clair que le composé majoritaire **236**, ainsi que les deux diastéréoisomères minoritaires **238a** et **b** n'ont pas subi d'épimérisation de l'auxiliaire chiral. Seul **237** possède le signal caractéristique d'une *cis*-dioxadécaline (multiplet très déblindé à 4.21 ppm). Pour les autres isomères, ce signal se situe entre 3.40 et 3.60 ppm.

Afin de déterminer la stéréochimie au niveau du carbone 4' pour les différents composants du mélange réactionnel, la réaction de cyclisation radicalaire a été réalisée à une concentration différente en hydruure d'étain. Si **236** résultait de la réduction directe du radical RCH<sub>2</sub><sup>•</sup>, sans *transposition d'hydrogène*, la proportion relative en cet isomère devrait fortement augmenter avec la concentration en Bu<sub>3</sub>SnH. Avec 0.4 équivalent de chlorure de tributylétain, la réaction conduit à un rapport des deux produits majoritaires de 1.7/1 (contre 1.3/1). L'écart est loin de



La proportion en produit de réduction directe du radical vinylique est d'environ 10%. Celui-ci est séparable après ozonolyse du mélange réactionnel brut.

Il y a trois produits de cyclisation (CPG : 66/29/5). La stéréochimie de chacun des isomères de cyclisation n'a pas pu être déterminée, mais nous pensons que la réaction évolue préférentiellement par l'état de transition **241** qui correspond au piégeage axial du radical par la double liaison. Cet état de transition conduirait aux deux composés majoritaires, **239a** et **b**. L'atome d'hydrogène en position angulaire n'est pas suffisamment encombrant pour orienter la double liaison.

Quant à l'isomère minoritaire **240**, il est possible qu'il soit formé par l'intermédiaire d'un état de transition chaise (**242**). C'est le groupe méthyle axial qui contrôlerait alors l'orientation de la double liaison lors de l'étape de cyclisation.

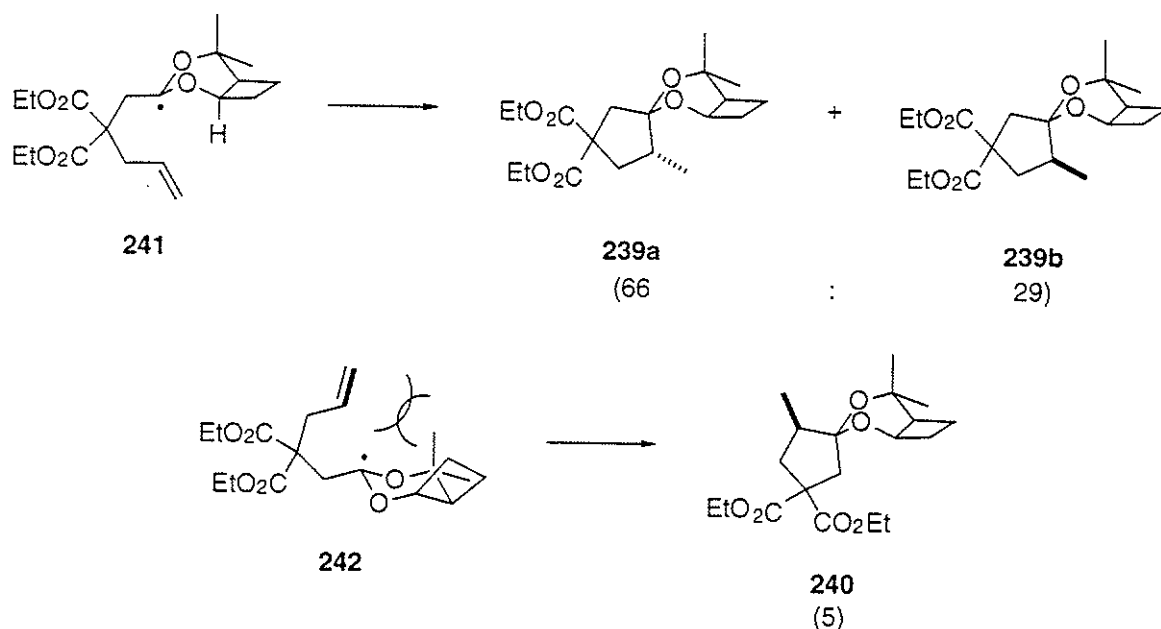


Schéma 100

La difficulté à prouver les structures et la mauvaise sélectivité nous ont conduits à abandonner ce modèle. Il aurait peut-être été possible d'améliorer le contrôle en introduisant un groupe méthyle supplémentaire, mais la réaction de rétro-Dieckman aurait été prédominante lors de l'alkylation de la carbéthoxycyclobutanone.<sup>67</sup>

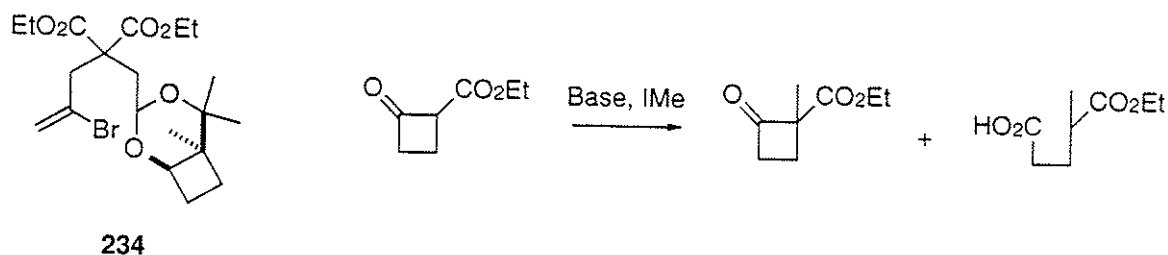


Schéma 101

#### IV- Accroissement de la rigidité. Utilisation du camphre pour la synthèse d'un équivalent asymétrique optiquement pur de 201.

Tel que nous l'avons synthétisé, le diol **210** est racémique. Il était certes possible de le résoudre, mais il est apparu plus simple de construire un auxiliaire optiquement pur à partir d'une molécule du "pool chiral". L'hédéragénine (**244**) et l'acide camphosulfonique ont été sélectionnés. L'hédéragénine est un stéroïde complexe, et c'est sans doute la présence de la double liaison qui a empêché la réaction d'oxydation de l'alcool primaire par le TEMPO et l'eau de Javel de se faire sans dégradation du squelette.

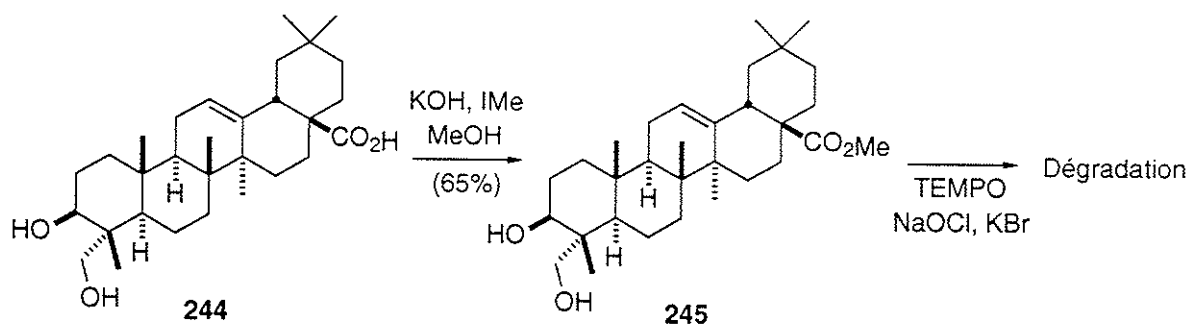


Schéma 102

Le diol **249** en revanche est accessible à partir de l'acide camphosulfonique. Il existe dans la littérature quelques exemples d'utilisation de dérivés de l'acide camphosulfonique comme auxiliaire chiral particulièrement rigide et optiquement pur par nature. Dans la synthèse de l'éther méthylique de l'acide atrolactique optiquement pur (**248**), Eliel alkyle diastéroselectivement une cétone greffée sur la position acétalique.<sup>71</sup>

71- Eliel, E. L.; Frasee, W. J. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3598.

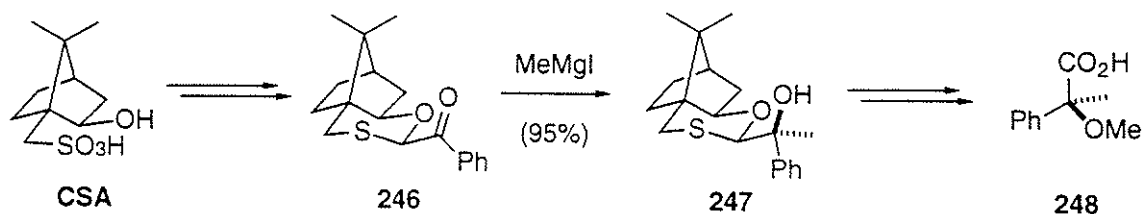


Schéma 103

Comme le montre le schéma 104, **249** est équivalent au diol **210**. Il peut permettre d'augmenter encore la sélectivité, puisque le substituant méthyle angulaire de l'acétal **227**, dont nous avons montré qu'il était essentiel, est ici remplacé par un groupe alkyle tertiaire.

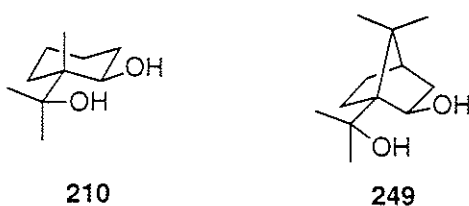


Schéma 104

L'acide camphosulfonique est obtenu à partir du camphre par sulfonation.<sup>72</sup> Il est commercial. Sa conversion en acide cétopinique (**250**) est décrite dans *Organic Syntheses*.<sup>73</sup> L'acide cétopinique est estérifié après avoir été transformé *in situ* en chlorure d'acide. La réduction chimio- et diastéréosélective de la fonction cétone conduit à l'hydroxy-pinolate de méthyle.<sup>74</sup> Lorsque cet hydroxyester est mis à réagir avec un organomagnésien ou un organolithien, il se dégrade, sans doute par une réaction de rétro-aldolisation. Il faut donc protéger la fonction alcool sous la forme d'un éther de tertibutyldiméthylsilyle.

72- Bartlett, P. D.; Knox, L. H. *Org. Synth.*, Wiley, New York, 1973, Coll. Vol. 5, p. 194.

73- Bartlett, P. D.; Knox, L. H. *Org. Synth.*, Wiley, New York, 1973, Coll. Vol. 5, p. 689.

74- Ishizuka, T.; Kimura, K.; Ishibushi, S.; Kunieda, T. *Chem. Lett.* **1990**, 38, 1717.

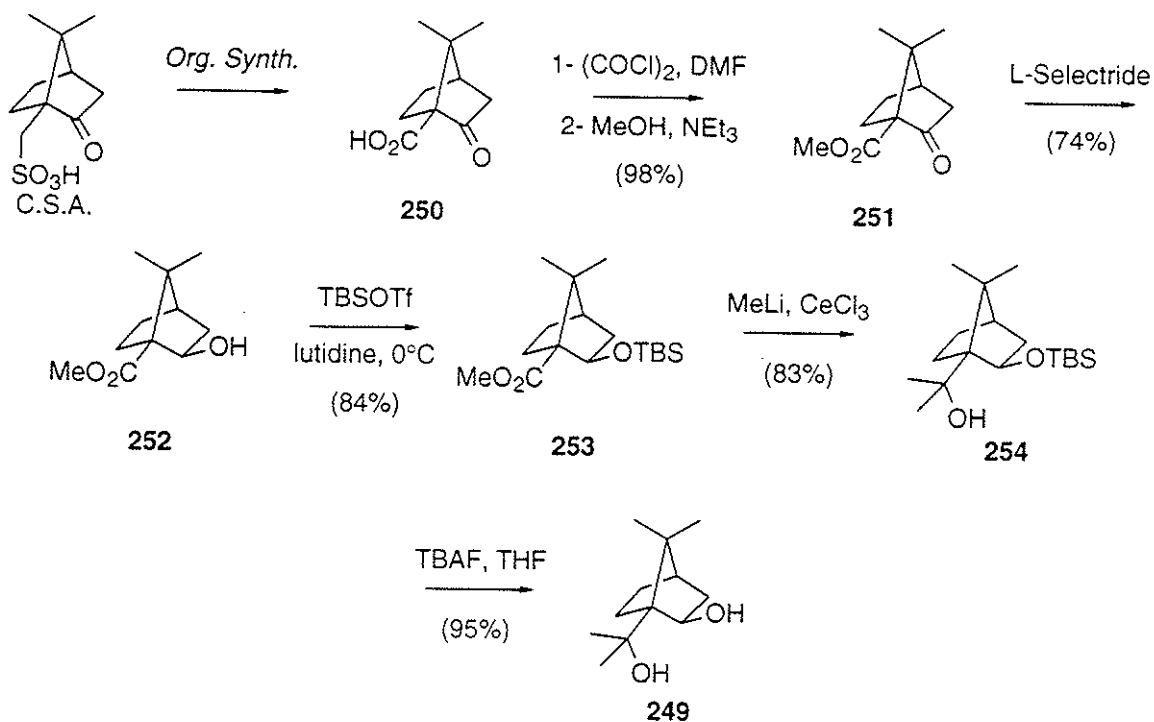


Schéma 105

L'addition d'un organomagnésien sur l'ester **253** ne permet pas de former l'alcool tertiaire. Même au reflux de l'éther, **253** est récupéré inchangé. L'addition de méthyllithium conduit à un mélange approximativement équimolaire de l'alcool **241** et de la méthylcétone intermédiaire. Naturellement, la quantité d'organolithien n'est pas en cause. Cette cétone est rendue inerte par une réaction compétitive d'énolisation. L'utilisation d'un organocérien permet d'éliminer totalement cette réaction parasite. Le seul produit isolé est l'alcool souhaité. La déprotection de l'alcool secondaire se fait avec du fluorure de tétrabutylammonium.

L'acétalisation de ce diol ne peut pas être réalisée avec de l'acide camphosulfonique, car il se dégrade. Il a donc été silylé, et l'acétal est formé par la méthode de Noyori.<sup>49</sup> Si cette étape est réalisée à 15°C exactement, on obtient le produit désiré avec un bon rendement.

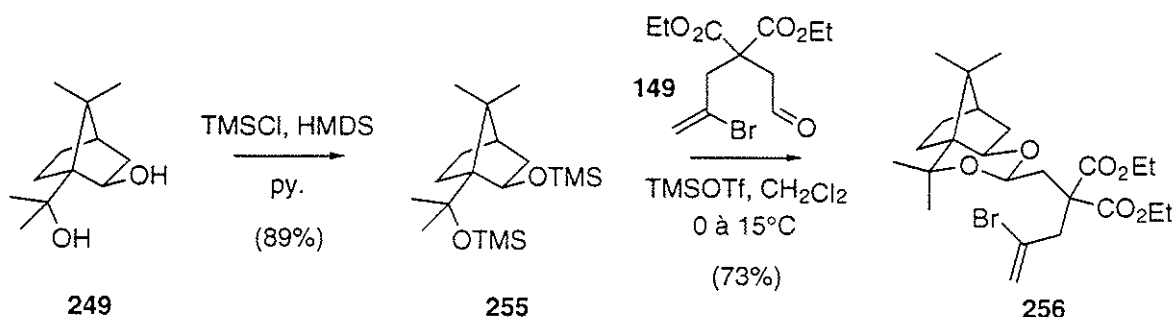


Schéma 106



Une expérience de deutériation a permis de d'établir sans ambiguïté la stéréochimie de **258** et de **257**. Lorsque la réduction est réalisée avec du deutéride de tributylétain dans du benzène, tous deux sont deutériés en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène. Si cela est tout à fait normal pour le premier, il est clair que le second est également formé par réduction du radical  $\alpha$ -alcoxyalkyle **262**. Ils résultent donc tous les deux du même intermédiaire **261**, qui se réarrange pour donner **262**.

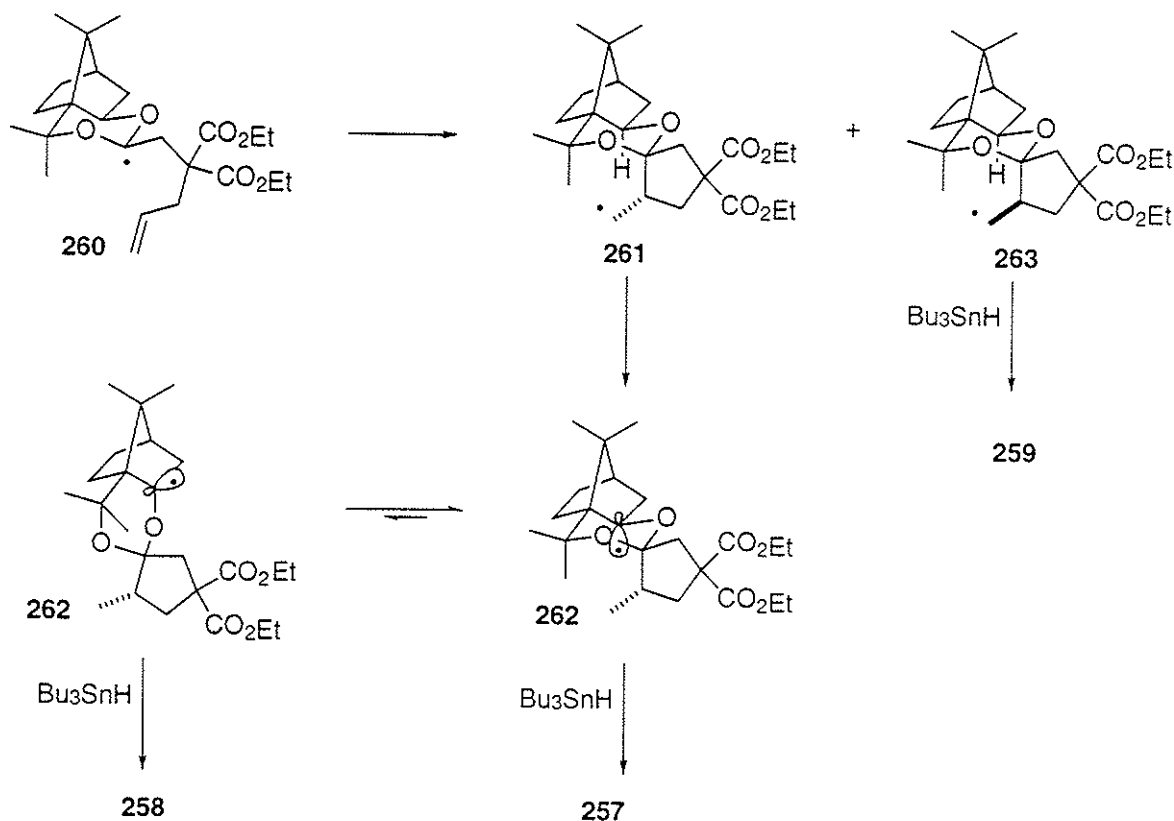


Schéma 108

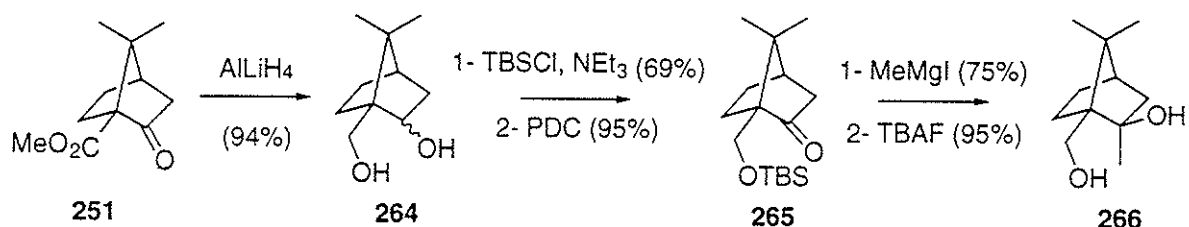
L'intermédiaire **262** est piégé par l'hydrure d'étain soit par sa face inférieure pour conduire à **257**, soit par sa face supérieure, ce qui donne **258**.

Le mode de cyclisation minoritaire du radical **260** n'a pas été clairement établi. Nous avons supposé que l'état de transition ne devait pas être très différent de celui observé lorsque le diol **210** était l'auxiliaire. C'est la raison pour laquelle il est raisonnable de penser que l'intermédiaire qui conduit au produit minoritaire est **263**. Ce radical ne se transpose pas. Il est directement réduit par l'hydrure d'étain (seul **259** n'incorpore pas de deutérium en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène).

Lorsque la réaction de cyclisation radicalaire est réalisée à température ambiante, l'isomère **259** n'est plus détecté dans le mélange réactionnel brut. On obtient seulement les deux diastéréoisomères **257** et **258** dans des proportions relatives de 87:13.

L'abaissement de la température inhibe donc totalement le mode de cyclisation minoritaire conduisant à **263**. Le contrôle du centre stéréogénique formé lors de l'étape de cyclisation est total. Le seul inconvénient est qu'une faible proportion de l'auxiliaire se trouve épimérisée au cours du processus. Ce diol présente par conséquent un double avantage par rapport à ceux testés auparavant : il contrôle totalement la cyclisation radicalaire, et il est par nature optiquement pur puisqu'il a été synthétisé à partir du camphre.

L'autre alcool dérivé du camphre qu'il était envisageable de préparer est le diol **266**. Celui-ci présentait l'avantage de ne pas pouvoir subir d'épimérisation de l'auxiliaire au cours du processus radicalaire, puisque la position en  $\alpha$  d'oxygène porte cette fois deux hydrogènes.



**Schéma 109**

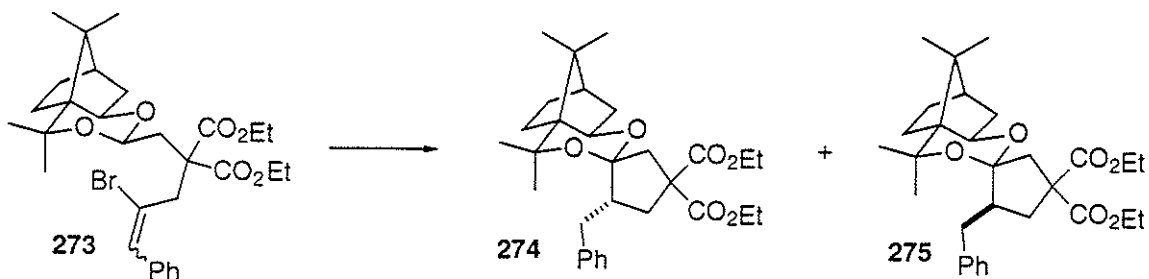
Sa synthèse a été réalisée sans grande difficulté par des réactions classiques et à haut rendement (réduction, protection sélective de l'alcool primaire, réoxydation de l'alcool secondaire, méthylation et déprotection). Malheureusement, celui-ci n'a pas pu être acétalisé dans les conditions acides standard (CSA, tol., reflux), bien qu'il ne se dégrade pas au cours de la réaction. L'alternative était l'acétalisation de Noyori, mais l'alcool tertiaire *exo* trop encombré n'a pas pu être silylé (TMSOTf, NEt<sub>3</sub> ou BuLi, TMSOTf).

## V- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : cyclisation sur des doubles liaisons disubstituées.

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de David Crich par Raghu Samy.<sup>59</sup> Il s'agissait d'étudier la cyclisation radicalaire sur des doubles liaisons substituées.

Lorsque la double liaison porte un substituant phényle, le contrôle observé dans la cyclisation n'est que légèrement plus faible. Ainsi, avec le diol **210** comme auxiliaire, la diastéréosélectivité est de 65:35 (au lieu de 85:15 sans substituant). Puisque le radical





(a)  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , AIBN,  $t\text{BuOH}$  reflux  
 (b)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, benzène,  $h\nu$ ,  $20^\circ\text{C}$

	Rdt.	274:275
(a)	61%	80:20
(b)	29%	94:6

Schéma 112

Il est normal que le contrôle soit du même ordre de grandeur que lorsque la position terminale de la double liaison n'est pas substituée, si on considère que cette double liaison est *cis* dans l'état de transition de la cyclisation (voir schéma 66).

La faible diminution dans le contrôle peut s'expliquer soit par la présence d'une petite proportion de double liaison *trans*, soit et surtout par un état de transition plus précoce. En effet, la liaison en train de se former est alors plus longue, ce qui diminue les interactions stériques entre le substituant méthyle directeur et la double liaison.

## VI- Hydrolyse des acétals. Formation d' $\alpha$ -alkyl-cyclopentanones chirales.

### 1- $\alpha$ -Méthylcyclopentanone

Afin que la réaction de cyclisation puisse être utilisée dans la formation d' $\alpha$ -alkyl-cyclopentanones optiquement pures, il fallait trouver une méthode d'hydrolyse de la fonction cétal qui soit non épimérisante.

Pour mesurer la racémisation au cours de l'hydrolyse, il était essentiel de trouver une méthode de dosage des proportions relatives des deux énantiomères de la méthylcétone.

La synthèse de la 3,3-dicarbéthoxy-5-méthylcyclopentanone racémique **278** a été réalisée par Raghu Samy par cyclisation radicalaire de l'allylpropargylmalonate **276** suivie d'une protonolyse de la liaison carbone-étain,<sup>75</sup> puis par ozonolyse de la double liaison exocyclique.

75- La procédure a été empruntée à Mook, R. Jr.; Sher, P. M. *Org. Synth.* 1987, 66, 75.

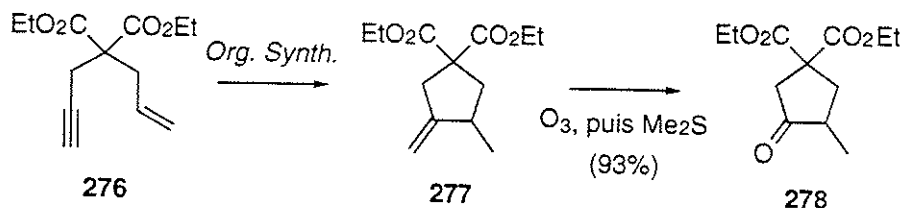


Schéma 113

Le malonate de diméthyle n'a pas pu être synthétisé par transestérification à partir de **278**. La cétone **280** a donc été fabriquée à partir de l'acétal ouvert **140b**, par la cyclisation radicalaire standard. La forte proportion du produit de réduction directe du radical vinylique est éliminée par ozonolyse du mélange réactionnel. Lors de la purification, une partie du diméthylacétal de la cyclopentanone est hydrolysée. Le mélange est mis à réagir avec de l'acide *para*-toluènesulfonique dans de l'acétonitrile aqueux, afin de terminer l'hydrolyse de l'acétal.

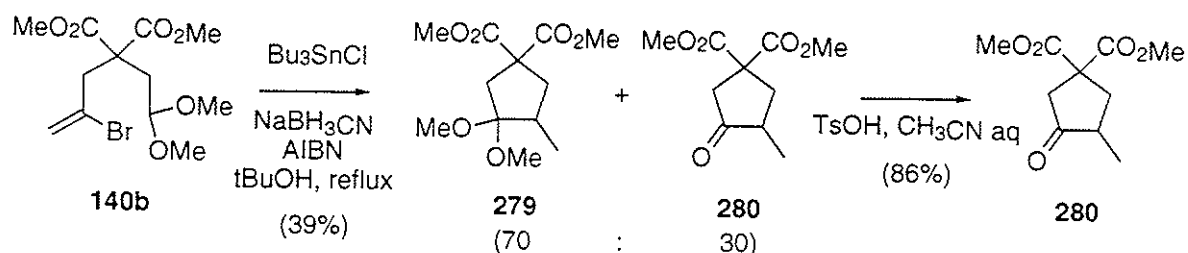


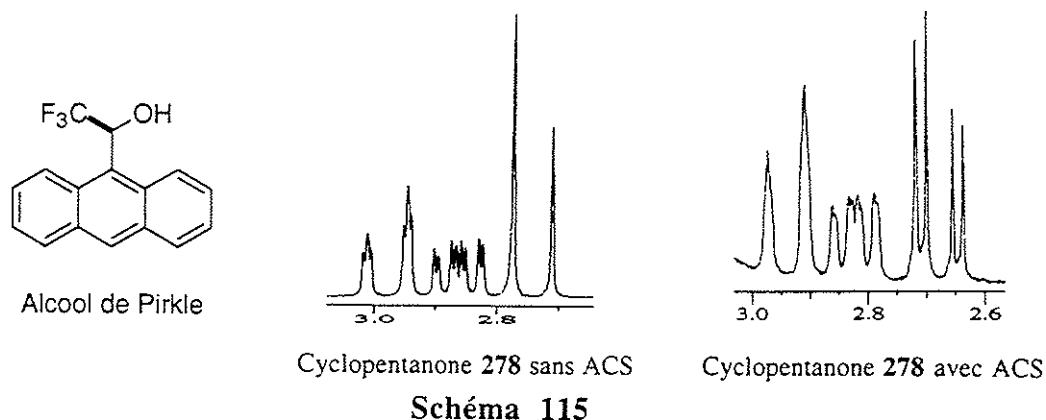
Schéma 114

Les essais de séparation des signaux des deux cétones énantiomères par RMN ont échoué avec des sels d'euprium et de praséodinium chiraux commerciaux.<sup>57</sup> Nous avons alors essayé de synthétiser l'aminal dérivé la (*R,R*)-stilbène-diamine.<sup>76</sup> Malheureusement même après 24 heures dans  $\text{CDCl}_3$ , la réaction n'est toujours pas complète. Il est probable que la cétone est trop encombrée. A cause du risque d'une résolution cinétique, il fallait chercher une autre méthode. Nous avons trouvé enfin que l'utilisation d'un agent chiral de solvation tel que l'alcool de Pirkle permettait de séparer, avec un retour à la ligne de base, les signaux doublets d'un des protons de la paire AB en  $\alpha$  de la fonction cétone pour les deux énantiomères.<sup>77</sup> Bien que la résolution des signaux avec l'alcool de Pirkle ait généralement été appliquée à des espèces

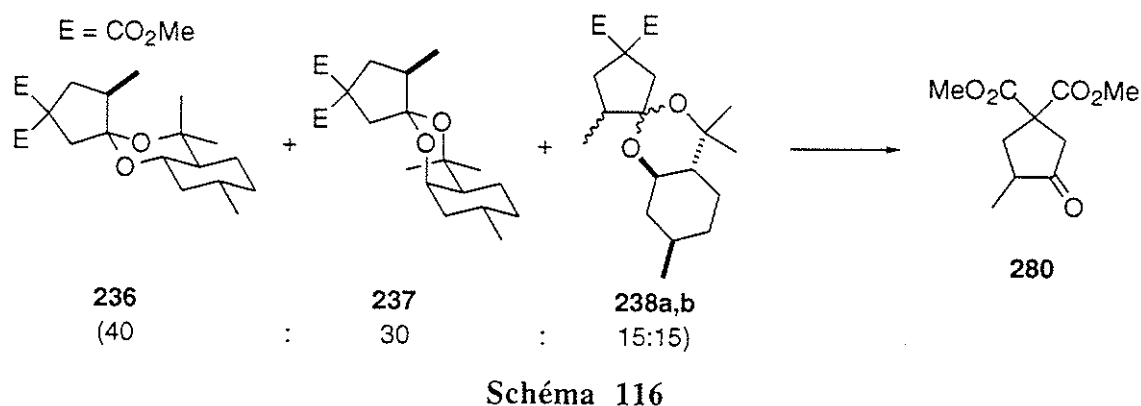
76- Pour la synthèse de la stilbène-diamine optiquement pure, voir Pikul, S.; Corey, E. J. *Org. Synth.* **1972**, *71*, 22. Pour l'utilisation de N,N-diméthyl-stilbènediamine dans la résolution RMN d'aldéhydes, consulter (a) Mangeney, P.; Alexakis, A.; Normant, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 2677. (b) Cuvilot, D.; Mangeney, P.; Alexakis, A.; Normant, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2420.

77- Approximativement quatre équivalents d'alcool de Pirkle, dix milligrammes de cétone et un minimum de  $\text{CDCl}_3$  pour faire la RMN permettent d'obtenir une séparation complète du signal.

plus polaires, il existe dans la littérature des exemples antérieurs d'application au dosage de lactones.<sup>78</sup>



Le substrat de choix facilement accessible pour les premières expériences d'hydrolyse était l'acétal du *trans*-menthane-3,8-diol. Cet alcool est commercial et optiquement pur puisqu'il est synthétisé à partir du menthol. Une quantité importante du mélange des quatre acétals spiraniques (**236**, **237** et **238 a** et **b**) a donc été synthétisée, et diverses réactions d'hydrolyse lui ont été appliquées. Les résultats *qualitatifs* concernant le taux d'épimérisation pour la réaction suivante sont reportés dans le tableau 6.



78- (a) Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Palvin, M. S. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384. (b) Pirkle, W. H.; Adams, P. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 378.

Tableau 6 : mesure de la racémisation en fonction de la méthode d'hydrolyse

	Méthode	Produit (rapport des deux énantiomères)
1	1- MeOH sec, SOCl <sub>2</sub> , 25°C 2- TsOH.H <sub>2</sub> O, 25°C	280 (50:50)
2	HCl 0.1 M, acétone, 25°C	Produits de départs
3	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H, dichloroéthane, 15°C, 2 h.	280 (70:30)
4	MeOH, MeSO <sub>3</sub> H, 25°C, 18 h.	280 (50:50)
5	H <sub>2</sub> O, MeSO <sub>3</sub> H, 20°C, 50 min.	280 (50:50)
6	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H, CDCl <sub>3</sub> , 10°C, quelques secondes	280 (61:39)
7	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H, hexane, 0°C, 5 min.	280 (62:38)
8	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> , acétone, 25°C, 24 h.	280 (76:24)

En règle générale, les solvants aprotiques donnent de bien meilleurs résultats que les solvants protiques. Sur les huit méthodes mises en oeuvre, trois sont totalement racémisantes (entrées 1, 4 et 5). L'une d'elles n'est pas suffisamment acide pour permettre l'hydrolyse de l'acétal (2). L'acide trifluorométhanesulfonique permet d'obtenir des excès énantiomériques honorables. Il est surprenant de constater que des solvants aussi proches que le chloroforme deutéré et le dichloroéthane donnent une si forte différence d'excès énantiomérique (près de 20%). La meilleure méthode est celle qui utilise PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> dans de l'acétone.<sup>79</sup> La réaction dure 24 heures, mais c'est celle qui donne le meilleur excès énantiomérique (52%). Il faut souligner que l'excès énantiomérique maximal que l'on pouvait espérer était de 70% (85:15). Il n'y a donc que 9% du produit qui a été épimérisé. En outre, cette expérience est la preuve que l'un des deux isomères minoritaires de cyclisation, dont la structure n'a pas pu être élucidée, possède la bonne configuration au niveau du carbone asymétrique en α de l'acétal.

La même réaction d'hydrolyse conduite sur le mélange des produits de cyclisation avec l'auxiliaire dérivé du camphre (pour la réaction de cyclisation radicalaire à 80°C) conduit à la méthylcétone 278 avec un excès énantiomérique de 78%.

79- Lipshutz, B. H.; Pollart, D.; Monforte, J.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 705.

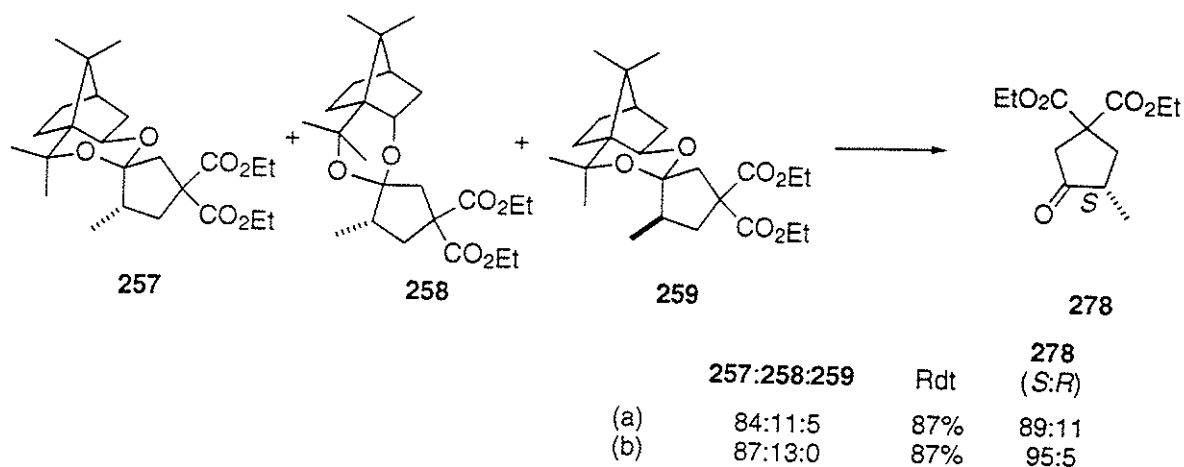


Schéma 117

Pour le mélange ne contenant plus l'isomère minoritaire **259** (réaction de cyclisation radicalaire réalisée à température ambiante), la cétone **278** est obtenue avec un excès énantiomérique de 90% (le spectre RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) en présence d'alcool de Pirkle (*S*) est reporté dans le schéma suivant).

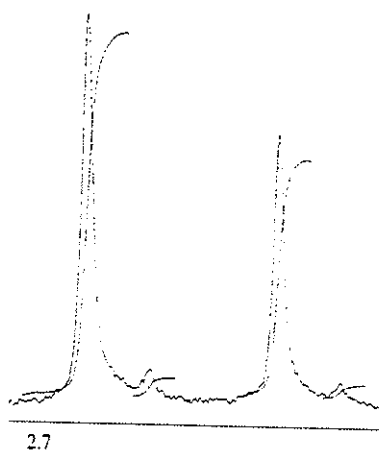


Schéma 118

La cétone **278** obtenue est lévogyre et présente un effet Cotton positif d'après le spectre de dichroïsme circulaire, ce qui implique qu'elle est enrichie en son énantiomère *S*.<sup>80</sup> Cette mesure est une preuve supplémentaire de la validité des états de transition et de l'identification des isomères de cyclisation. Par comparaison entre les spectres RMN des cétones (esters éthyliques) formées à partir de **2367+237+238a,b** et de **257+258**, il est possible de conclure que la cétone **280** issue de l'hydrolyse des premiers a la même configuration absolue que celle produite à partir du mélange **257+258** et dont nous avons mesuré l'effet Cotton.

80- Kagan, H. G. in "Stereochemistry", Georg Thieme Pub., Stuttgart, 1977, Vol. 2 p. 122.

## 2- $\alpha$ -Benzylcyclopentanone

La réaction d'hydrolyse ménagée sur le mélange des acétals **274+275** conduit à la benzylcétone **281**. Malheureusement, le signal des protons benzyliques se superpose avec celui de la paire AB en  $\alpha$  du carbonyle, empêchant toute mesure de l'excès énantiomérique avec l'alcool de Pirkle.

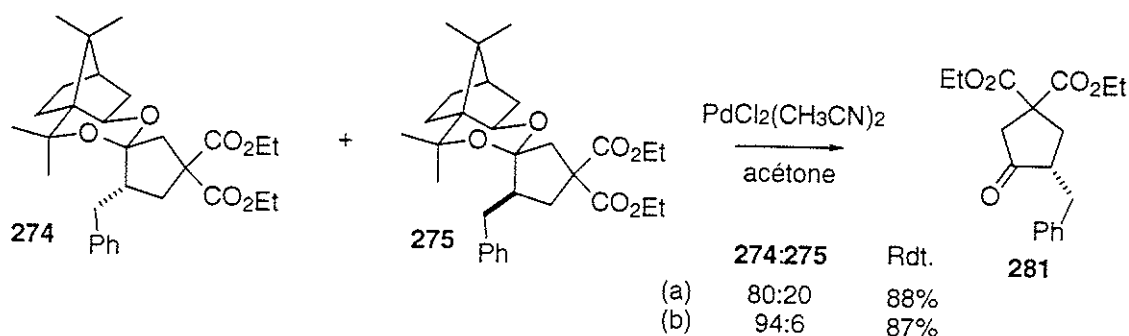


Schéma 119

Pour pallier cette difficulté, la cétone a été réduite en un mélange des deux alcools *cis* et *trans*, et c'est l'excès diastéréoisomérique des esters de Mosher qui a été mesuré par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{19}\text{F}$ .

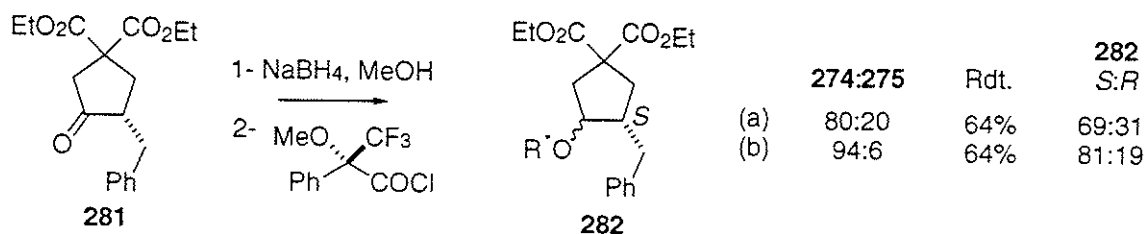


Schéma 120

Dans ce cas, l'excès énantiomérique est très nettement inférieur à l'excès théorique. Puisqu'il n'y a aucune raison pour que cette cétone s'énolise plus rapidement que la précédente, il faut en conclure que la valeur qui a été mesurée ici est une valeur limite inférieure, et que c'est sans doute l'étape de réduction avec  $\text{NaBH}_4$  dans le méthanol qui induit la perte supplémentaire d'excès énantiomérique.

## VII- Conclusion

Nous avons montré que pour induire une bonne sélectivité dans les réactions de cyclisation des radicaux 1,3-dioxane-2-yle, il était essentiel de rigidifier l'auxiliaire chiral. L'utilisation de dérivés de camphre permet d'obtenir cette rigidification, et, en sus d'avoir un auxiliaire optiquement pur par nature. Sa synthèse ne nécessite que quelques étapes à haut rendement, et elle a été réalisée sur une grande échelle (plusieurs grammes de diol final) aussi bien que sur une petite échelle.

La réaction d'hydrolyse permet d'engendrer des  $\alpha$ -alkyl-cyclopentanones optiquement actives avec un minimum d'épimérisation (5% environ).

## Rigidification de l'auxiliaire chiral : les dioxolanes tricycliques.

Après le succès de la rigidification de l'auxiliaire chiral dans le cas des dioxanes, il était concevable que des dioxolanes bloqués dans une conformation "enveloppe" vraie soient capables de contrôler la configuration du carbone asymétrique formé lors de la cyclisation, et ce même avec un groupement directeur dont l'encombrement stérique est moindre que le  $\text{CMe}_2\text{OMe}$  de l'acétal **142c**. Pour cela, il fallait introduire un substituant volumineux sur une face de l'auxiliaire, afin que la double liaison soit piégée exclusivement par l'autre face, dans une direction pseudoaxiale. Nous avons trouvé dans la littérature les diols suivants (**283** et **284**), dont la structure correspondait tout à fait au modèle recherché.<sup>81</sup> Le second avantage de ces auxiliaires est qu'ils sont encore des dérivés du camphre. Ils sont par conséquent optiquement purs.

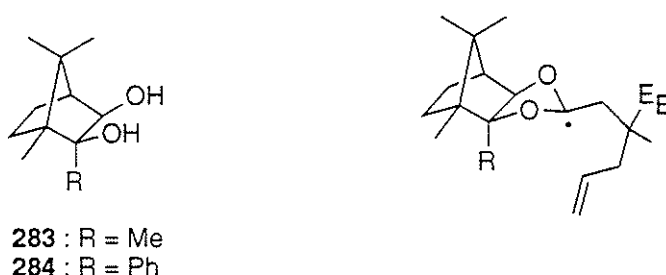


Schéma 121

En raison de l'encombrement stérique du pont isopropylidène, le radical devrait être piégée par sa face inférieure selon la conformation représentée sur le schéma 121.

81- (a) Dallacker, F.; Erkens, M.; Kusumawati, S. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3191. (b) Herold, T.; Schrott, U.; Hoffmann, R. W.; Schnell, G.; Ladner, W.; Steinback, K. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 359.

La minimisation de l'énergie de l'acétonide de **283** par MM2 conduit bien à un cycle dioxolanique dans une conformation enveloppe, le groupement isopropylidène étant fortement repoussé par le pont volumineux du camphre.

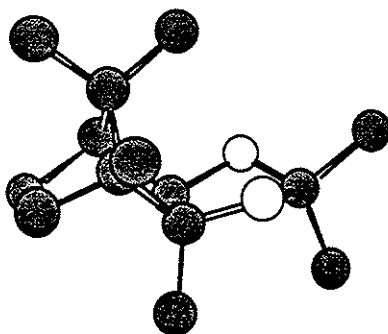


Schéma 122

Ces diols, ainsi que divers autres de structure équivalentes, ont été utilisés auparavant sous forme d'esters boroniques pour additionner des substituants allyle sur divers aldéhydes.<sup>81b,82</sup>

L'excès énantiomérique de l'alcool formé peut atteindre 86%, et c'est la rigidité du boronate entraînant la complexation de l'aldéhyde par le bore selon une orientation pseudo-axiale, qui permet un aussi bon contrôle dans ces réactions.

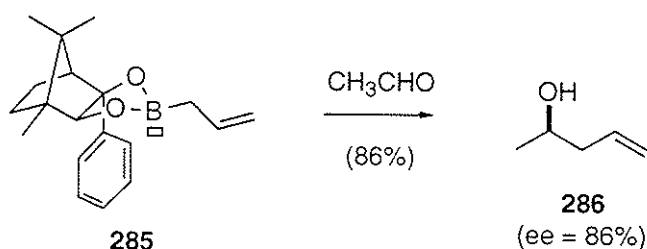


Schéma 123

Venant s'ajouter à la minimisation de l'énergie de l'acétonide par mécanique moléculaire, cette expérience illustre bien la préférence équatoriale d'une chaîne alkyle dans un conformère enveloppe d'un cycle à cinq chaînons issus des diols-1,2 **283** et **284**.

82- (a) Hoffmann, R. W.; Herold, T. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 375. (b) Chataigner, I.; Lebreton, J.; Zammattio, F.; Villiéras, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3719.

## I- Synthèse des diols, réactions d'acétalisation

Les deux diols-1,2 ont été synthétisés en suivant les protocoles décrits dans la littérature, mais en y apportant les modifications qui s'imposaient. C'est pour cette raison qu'elle sont décrites ici. La camphoquinone (**287**, disponible chez Aldrich) a été fabriquée sur une grande échelle (20 g) à partir du camphre par oxydation en  $\alpha$  de la fonction cétone avec du dioxyde de sélénium.<sup>83</sup>

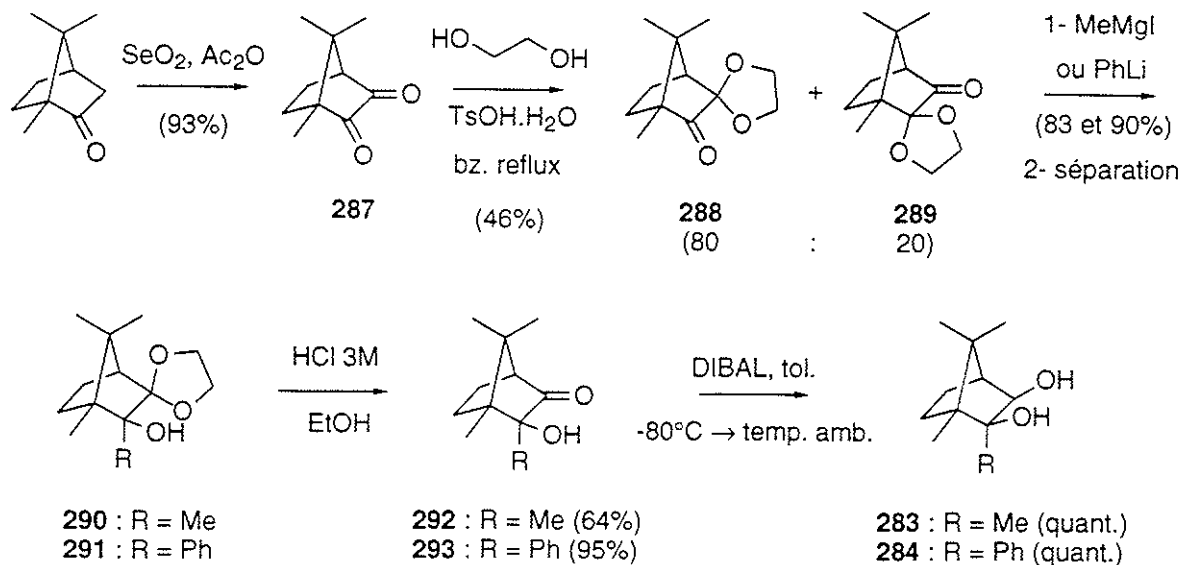


Schéma 124

La monoprotection de la camphoquinone conduit à un mélange inséparable (80:20) des deux acétals **288** et **289**. Dans les deux cas, que le groupement R introduit soit le phényllithium ou l'iodure de méthylmagnésium, la séparation est réalisée chromatographiquement au stade de l'alcool tertiaire. Pour les deux substrats, une hydrolyse acide, puis une réduction de la fonction cétone, conduisent aux diols-1,2 désirés.

Les réactions d'acétalisation se font pour les deux diols dans les conditions acides standard. Bien que le rendement soit relativement faible dans le cas où  $\text{R} = \text{Ph}$ , une quantité de substrat suffisante pour la cyclisation radicalaire a pu être isolée. C'est la raison pour laquelle l'acétalisation selon la méthode de Noyori n'a pas été tentée, bien qu'elle soit susceptible de conduire à un rendement supérieur. La perte de rendement est sans doute imputable à la formation du carbocation benzylique à partir de l'alcool tertiaire.

83- Marquet, A.; Dvolaitzky, M.; Arigoni, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2956.

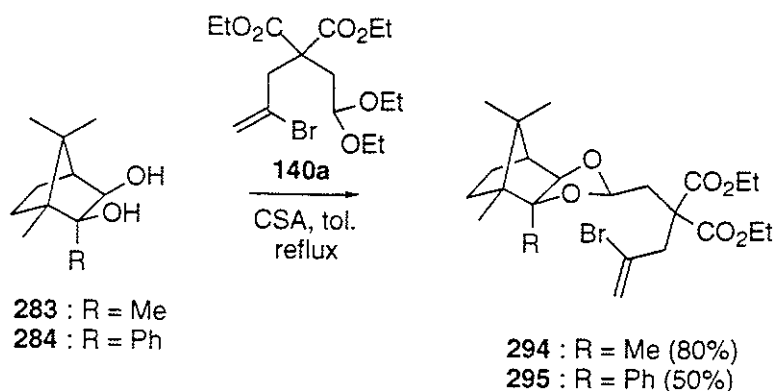


Schéma 125

## II- Cyclisations radicalaires

### 1- L'auxiliaire est le 2-*exo*-hydroxy-1-méthyl-*exo*-bornéol (283)

La réaction de cyclisation radicalaire réalisée dans les conditions standard à 80°C conduit à un mélange de deux produits de cyclisation (71:27), ainsi qu'à une faible proportion du produit de réduction directe du radical vinylique ( $\approx 5\%$  d'après la CPG). Celui-ci n'a pas été isolé. Il a dû être ozonolysé pour pouvoir être séparé du mélange réactionnel. Toutefois, la faible proportion contenue dans le mélange réactionnel brut indique clairement qu'au moins lors de l'arrachement d'hydrogène par le radical vinylique, le dioxolane est dans une conformation enveloppe.

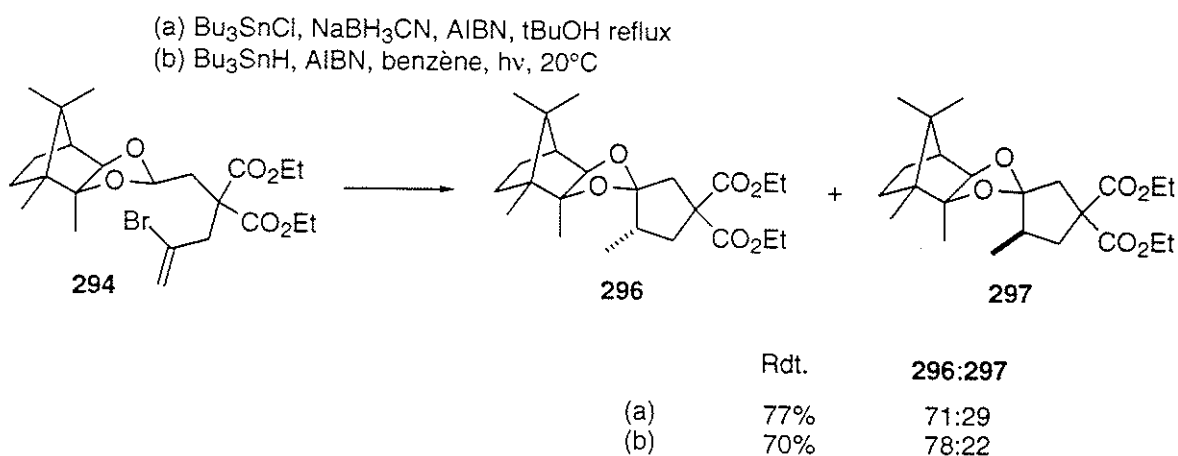


Schéma 126

La stéréochimie des deux produits de cyclisation a été déterminée par des expériences de NOESY réalisées sur chacun d'eux séparément (la séparation a été effectuée par HPLC semi-préparative). Les interactions qui permettent l'attribution sont représentées sur le schéma suivant.

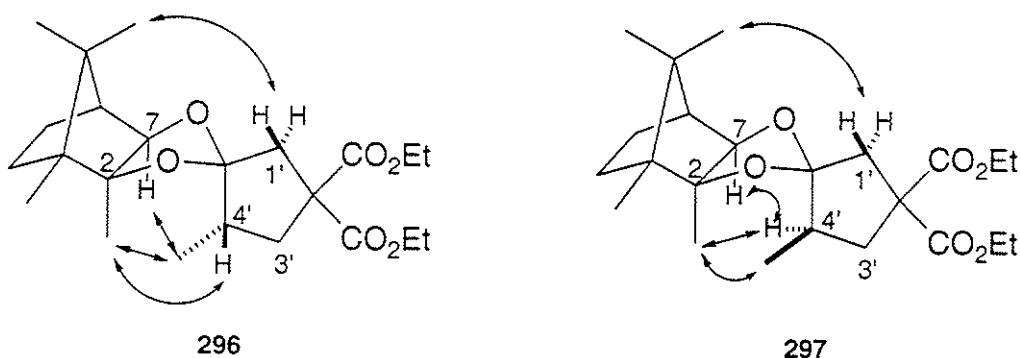


Schéma 127

La seule interaction entre un des groupements méthyle sur le pont de l'auxiliaire et les protons de la paire AB sur le carbone **1'** mise en évidence pour les deux diastéréoisomères permet d'attribuer au carbone acétalique la configuration *S* dans les deux cas.

Dans le composé majoritaire **296**, le groupe méthyle porté par le carbone **4'** est en interaction à la fois avec l'hydrogène en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène et avec le groupe méthyle porté par le carbone **2**. Au contraire, le proton porté par ce même carbone **4'** est uniquement en interaction avec le groupe  $\text{CH}_3\text{C}_2$ . La comparaison des interactions observées par NOESY sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$  de **297** permet d'attribuer sans ambiguïté la configuration *S* au carbone **4'** dans **296**.

En effet, dans **297**, c'est le proton porté par le carbone **4'** qui est en interaction à la fois avec le proton sur le carbone **8** et le groupe méthyle sur le carbone **2**. Le groupe méthyle porté par le carbone **4'**, quant à lui, ne donne une tache de corrélation qu'avec le groupe méthyle  $\text{CH}_3\text{C}_2$ .

Comme preuve structurale supplémentaire, **297** présente, comme le composé **232**, une figure de couplage caractéristique d'un cyclopentane déformé pour l'un des protons portés par le carbone **3'**. La torsion est telle que l'un d'eux donne un doublet de doublet (2.65 ppm,  $J_{\text{AB}} = 13.9$  Hz, et  $J_{\text{AX}} = 7.2$  Hz), alors que le signal du second est un simple doublet ( $\delta = 2$  ppm) car la constante de couplage  $J_{\text{BX}}^3$  est nulle.

Lorsque la même réaction de cyclisation radicalaire est réalisée à  $20^\circ\text{C}$ , la diastéréosélectivité est légèrement améliorée (78:22 au lieu de 71:29). Le rendement reste bon car le radical vinylique se transpose rapidement.

Grâce à ces expériences, nous avons montré que dans une conformation enveloppe vraie, la double liaison est sélectivement piégée dans la direction pseudo-axiale du radical (schéma 121). La configuration du carbone acétalique est totalement contrôlée. Toutefois, malgré cette conformation enveloppe, le groupement méthyle axial n'est pas suffisamment encombrant pour contrôler totalement l'orientation de cette double liaison dans l'état de transition. Le contrôle est

le même que dans l'acétal à axe  $C_2$  où le groupement directeur était le très encombrant  $CMe_2OMe$  (**142c**). Le fait qu'un groupe moins encombrant contrôle aussi bien la double liaison est bien l'illustration d'un changement de conformation du cycle dioxolanique.

## 2- L'auxiliaire est le 2-*exo*-hydroxy-1-phényl-*exo*-bornéol (**284**)

Lorsque l'auxiliaire possède un groupe phényle comme substituant directeur, la réaction de cyclisation radicalaire réalisée dans les conditions standard à 80°C conduit à un mélange de deux isomères de cyclisation dans des proportions relatives de 71:29. Là encore, la proportion de produit de réduction directe du radical vinylique est très faible. Il est nécessaire d'ozonolyser le mélange pour pouvoir le séparer des diastéréoisomères spiraniques.

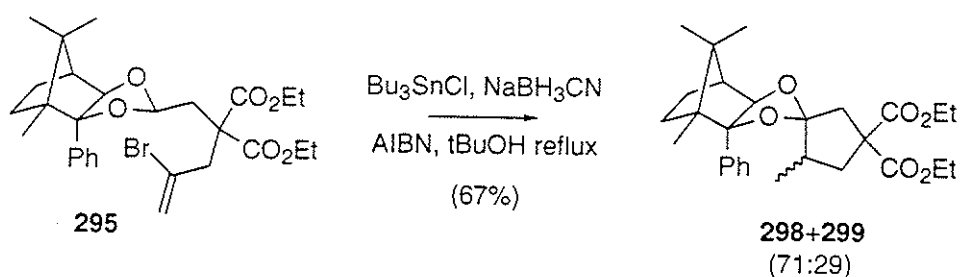


Schéma 128

La stéréochimie des deux produits cycliques n'a pas été déterminée avec certitude. L'attribution est basée essentiellement sur l'analogie avec la réaction précédente puisque nous avons supposé que l'état de transition ne devait pas être très différent.

L'analyse des spectres de RMN  $^1H$  est rendue compliquée par le fait que ces deux isomères n'ont pas pu être séparés. Néanmoins, pour le composé majoritaire, il est possible d'invoquer une évidence spectrale supplémentaire. En effet, le groupement méthyle doublet porté par le carbone 4' se trouve dans le cône d'anisotropie du groupe phényle. Cela se traduit par un blindage d'environ 0.3 ppm par rapport au glissement chimique moyen, et cela indique que le carbone acétalique possède une configuration *S*. Afin de rationaliser ce résultat, il faut imaginer qu'il existe une interaction attractive entre une liaison carbone-hydrogène vinylique et le noyau  $\pi$  de l'aromatique.<sup>84</sup> Si cette observation se confirmait, la stéréosélectivité serait l'inverse de celle observée avec un méthyle comme groupement directeur.

84- (a) Nishio, M.; Hirota, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7201. (b) Nishio, M.; Umezawa, Takeuchi, Y.; Hirota, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8665.

### 3- Augmentation de l'encombrement stérique sur la position terminale de la double liaison : cyclisation sur des doubles liaisons trisubstituées

Il était raisonnable de supposer que puisque la cyclisation sur des doubles liaisons non substituées se faisait exclusivement selon la direction pseudo-axiale du radical, la faible diastéréosélectivité était due à une interaction trop faible entre la double liaison et le groupement directeur axial dans l'état de transition (**300**).

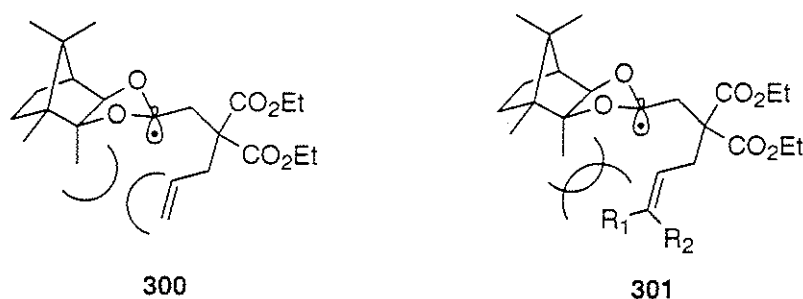


Schéma 129

Ainsi, si on admet que la cyclisation radicalaire par la face supérieure du radical devrait rester totalement rédhibitoire, on peut conclure qu'il suffit que la position terminale de la double liaison soit substituée *trans* ( $R_1 = \text{alkyle}$ ) pour que la diastéréosélectivité soit forte.

Nous avons montré auparavant que si un des deux substituants ( $R_1$ ) est un hydrogène, la double liaison est probablement *cis* à cause des interactions stériques entre  $R_2$  et l'auxiliaire lors du réarrangement du radical vinylique. Le contrôle de la double liaison lors de la cyclisation est alors proche de ce qu'il est lorsque celle-ci est une double liaison terminale (94:6 au lieu de 100:0). Il était donc primordial pour cet essai qu'à la fois  $R_1$  et  $R_2$  soient des groupes alkyle. Nous avons donc choisi **302** comme composé modèle.

La réaction de transacétalisation réalisée dans les conditions standard sur **176** avec le diol **283** conduit avec un bon rendement au substrat de la réaction radicalaire.

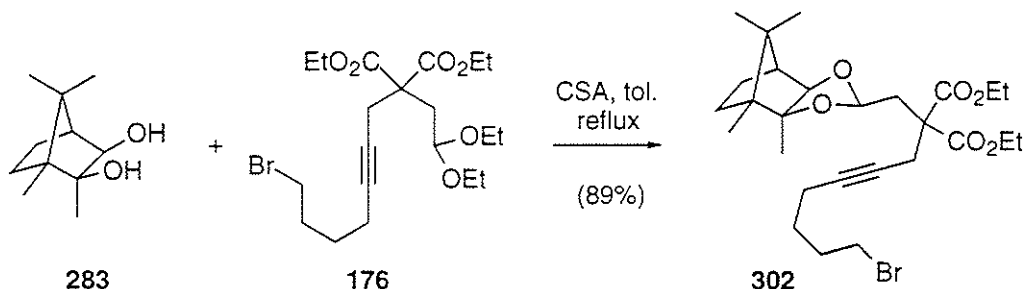


Schéma 130

La réaction radicalaire à 80°C conduit à un mélange des produits de cyclisation (96:4), ainsi qu'à une faible proportion des produits de réduction (le composé majoritaire étant l'isomère de réduction du radical primaire avant cyclisation 5-exo-dig, d'après le spectre de RMN du proton du mélange réactionnel brut).

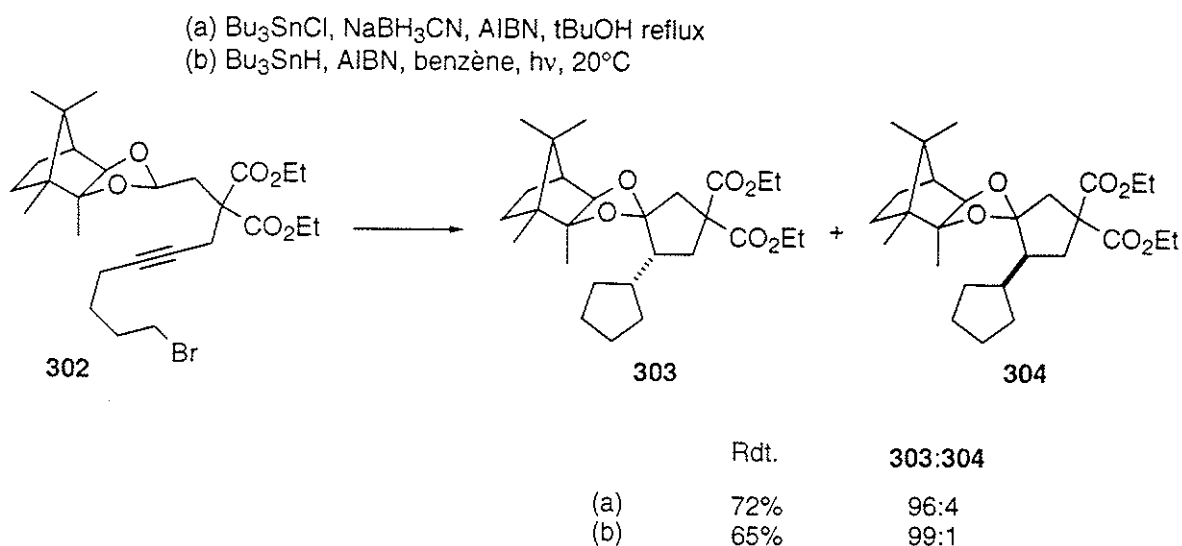


Schéma 131

Les produits de réduction avant la cyclisation 5-exo-trig n'ont pas pu être isolés car il a fallu ozonolyser le mélange réactionnel brut afin d'isoler pur le mélange des diastéréoisomères de cyclisation. Leur stéréochimie relative n'a pas été établie avec une certitude absolue, mais il est raisonnable de penser que l'état de transition de la cyclisation doit être identique à celui des substrats qui évoluent par cyclisation sur des doubles liaisons moins encombrées. En accord avec les prévisions, nous constatons que la diastéréosélectivité est fortement améliorée avec la double liaison substituée.

Lorsque la réaction de cyclisation radicalaire est réalisée à 20°C, l'isomère minoritaire n'est plus observé par RMN. La diastéréosélectivité mesurée par CPG est de 99:1.

### III- Conclusion

Nous avons montré qu'il était également possible de rigidifier l'auxiliaire chiral dans le cas de diols-1,2. L'amélioration de la sélectivité est moins spectaculaire que dans le cas des dioxanes pour ce qui est du contrôle de la diastéréosélectivité faciale par rapport à une double liaison peu encombrée dans l'état de transition. Toutefois, le pont isopropylidène permet de contrôler totalement la face du radical par laquelle va être piégée la double liaison. Cette dernière évidence

ainsi que la diminution de la proportion relative du produit de réduction directe du radical vinylique et l'augmentation concomitante du rendement en produits de cyclisation indique bien que le dioxolane adopte une conformation enveloppe dans l'état de transition. Si l'on se base sur l'excès diastéréoisomérique mesuré, dans cette conformation enveloppe, l'effet d'un substituant méthyle est le même que celui d'un substituant  $CMe_2OMe$  dans un dioxolane à axe  $C_2$ .

Lorsque la double liaison est disubstituée sur sa position terminale, la diastéréosélectivité est totale.

# Conclusion

Notre objectif était d'étudier la cyclisation radicalaire d'équivalents asymétriques de radicaux acyle masqués.

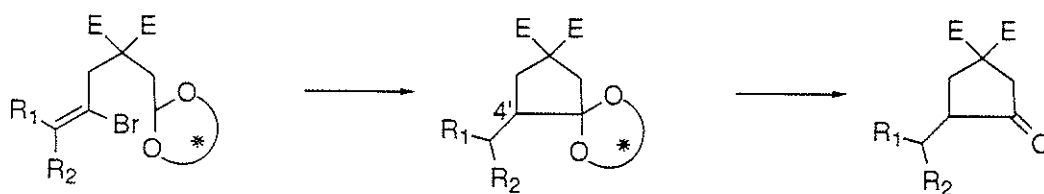


Schéma 132

Nous avons développé toute une série d'auxiliaires à axe  $C_2$  portant des groupements directeurs différents qui nous ont aidés à appréhender les états de transitions de la cyclisation. Les résultats obtenus, avec et sans substituant sur la double liaison, montrent que la flexibilité conformationnelle des radicaux 1,3-dioxolane-2-yle et surtout 1,3-dioxane-2-yle est responsable de la faible stéréoinduction. Il faut rigidifier le squelette de ces radicaux afin qu'ils adoptent une conformation enveloppe dans le cas des dioxolanes et chaise dans le cas des dioxanes, plutôt que des conformations croisées.

L'utilisation d'acétals bicycliques et tricycliques a permis dans le cas des dioxolanes comme dans le cas des dioxanes, de contrôler la configuration du carbone acétalique dans la quasi totalité des expériences. Celle-ci résulte généralement du piégeage de la double liaison selon la direction axiale du radical.

Le deuxième centre stéréogénique (carbone 4') est totalement ou quasi totalement contrôlé dans le cas du dioxane dérivé du camphre, que la double liaison soit substituée sur sa position terminale ou non ( $R_1 = H, Ph, R_2 = H$ ).

L'hydrolyse dans des conditions douces des acétals ainsi formés permet d'obtenir les  $\alpha$ -alkyl-cyclopentanones avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 90%.

Dans le cas des dioxolanes bloqués dans une conformation enveloppe, la stéréoinduction est totale lorsque la double liaison est disubstituée sur sa position terminale.

# Partie Expérimentale

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des appareils Brüker AC 200, 300 ou 400 MHz ou Brüker AMX 400. Les glissements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Les abréviations utilisées : s, d, t, q, quint, m, désignent respectivement un singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet et multiplet.

Les séparations par chromatographie liquide ont été réalisées sur colonne de silice Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur gel de silice 60 F254, d'épaisseur 0,2 mm, déposé sur feuille d'aluminium (Merck).

Les études par HPLC analytique ont été effectuées sur un appareil Waters Model 510 couplé à un réfractomètre R 401. Celui-ci est équipé d'une colonne de silice (3,9 mm x 15 cm) Waters Nova-Pack<sup>®</sup> (4mm). Les intégrations sont réalisées à l'aide d'un enregistreur-intégrateur Shimadzu C-R6A chromatopac.

Les séparations par HPLC semi-préparative ont été effectuées sur un appareil Waters 610 possédant 2 colonnes de silice en série (25 x 100mm) Prep Nova-Pak<sup>®</sup> HR Silica 6  $\mu\text{m}$  60Å.

Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un chromatogramme Shimadzu GC-14A, équipé d'une colonne capillaire J&W (phase DB-1, longueur 30 m, diamètre intérieur de 0.32 mm, gaz vecteur  $\text{N}_2$  à la pression de 1 bar). Les intégrations ont été réalisées avec un enregistreur-intégrateur Shimadzu C-R6A Chromatopac.

Toutes les réactions sont conduites sous pression d'argon. Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther éthylique sont distillés sur sodium/benzophénone. Le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le diméthylformamide (DMF) sont distillés sur hydrure de calcium. Le *n*-butyllithium et le méthyllithium sont titrés, avant chaque utilisation, à l'aide d'acide diphenylacétique.<sup>85</sup>

Les analyses élémentaires ont été réalisées au service de microanalyse de l'UDESAM.

---

85- Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

Le NaH utilisé est en suspension à 60% en masse dans de l'huile de paraffine. Le calcul de la molarité en tient compte. Le sulfate de sodium est le desséchant utilisé.

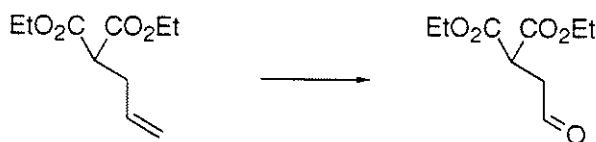
### Méthode générale d'acétalisation avec l'acide camphosulfonique.

Une solution de diéthyl- ou de diméthyl-acétal (0.14 mmol/mL de solvant), de diol (1.1 eq.) et d'acide camphorsulfonique (0.1 eq.) dans du toluène est chauffée au reflux pendant deux heures. L'azéotrope toluène-(m)éthanol est ensuite distillé. Lorsqu'environ la moitié du solvant a été enlevée, le mélange réactionnel brut est refroidi, l'acide est neutralisé avec un peu de triéthylamine, et le solvant est évaporé. Le substrat est purifié par chromatographie sur silice.

### Méthode générale de cyclisation radicalaire.

On additionne à la spatule de l'AIBN (0.2 eq.) à une solution au reflux de substrat ( $C_i = 0.05$  M), de chlorure de tributylétain (0.1 eq.) et de cyanoborohydrure de sodium (2 eq.) dans du tertibutanol dégazé, pendant une durée de cinq heures. Lorsque la réaction est terminée, les solvants sont évaporés. Le résidu est repris au dichlorométhane et filtré sur coton. Après une seconde évaporation, le mélange des produits est purifié sur colonne de silice.

### 2-(2-Oxo-éthyl)-malonate de diéthyle.



A  $-80^{\circ}\text{C}$ , on fait circuler de l'ozone dans une solution d'allylmalonate de diéthyle (5.43 g, 0.027 mol) dans du dichlorométhane (100 mL) et de l'éthanol (20 mL). Lorsque le mélange réactionnel devient bleu, on fait circuler de l'azote pendant 30 minutes, puis on additionne 5 mL de diméthylsulfure, on coupe la circulation d'azote et on laisse revenir à température ambiante sous argon. Le solvant est évaporé, le résidu est repris à l'éther (100 mL) et lavé à l'eau (2x40 mL). La phase organique est séchée, filtrée et évaporée. On obtient l'aldéhyde attendu (5.32g, 97%). Son spectre de RMN  $^1\text{H}$  à 200 MHz est indescriptible car il polymérise à basse température mais est régénéré facilement par chauffage à partir de  $50^{\circ}\text{C}$ . L'étape suivante montre qu'il est parfaitement pur.

## 2-(2,2-Diéthoxy-éthyl)-malonate de diéthyle (139a).



Une solution d'aldéhyde (2.02 g, 10 mmol), d'orthoformiate d'éthyle (3.3 mL, 20 mmol) et d'acide para-toluène-sulfonique (0.19 g, 1 mmol) dans de l'éthanol (50 mL) est chauffée au reflux pendant deux heures. Après refroidissement, l'acide est neutralisé avec du  $\text{NaHCO}_3$ , le solvant est évaporé et l'excès d'orthoformiate est enlevé à la pompe à vide (1 mb). Une filtration sur silice (éther) permet d'isoler l'acétal attendu (2.60g, 94%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.17 (t, 6 H,  $J = 7.1$ ), 1.25 (t, 6 H,  $J = 7.1$ ), 2.22 (dd, 2 H,  $J = 7.3$  et 5.7), 3.34-3.71 (m, 5 H), 4.17 (q, 2 H,  $J = 7.1$ ), 4.18 (q, 2 H,  $J = 7.1$ ), 4.54 (t, 1 H,  $J = 5.7$ ).

## 2-(2-Bromo-allyl)-2-(2,2-diéthoxy-éthyl)-malonate de diéthyle (140a).



On additionne le malonate **139a** (4.973 g, 18 mmol) en solution dans du tétrahydrofurane (40 mL) sur une suspension d'hydrure de sodium (1.08 g, 27 mmol) dans le même solvant (100 mL). Après une heure à température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à  $0^\circ\text{C}$  pour y additionner lentement le dibromopropène (2.8 mL, 27 mmol). On laisse remonter lentement à température ambiante et après deux heures, le volume de la solution est doublé avec de l'éther et le précipité est filtré sur célite. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 98/2, 97/3 et enfin 95/5)). On isole une huile incolore (5.357 g, 75%) qui est le produit attendu.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.18 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.26 (t, 6H,  $J = 7.2$ ), 2.37 (d, 2H,  $J = 5.9$ ), 3.23 (s large, 2H), 3.55 (partie AB d'un  $\text{ABX}_3$ , 4H), 4.18 (q large, 4H,  $J = 7.2$ ), 4.60 (t, 1H,  $J = 5.9$ ), 5.60 (d, 1H,  $J = 1.5$ ), 5.73 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.95 ( $\text{CH}_3$ ), 15.22 ( $\text{CH}_3$ ), 35.37 ( $\text{CH}_2$ ), 43.40 ( $\text{CH}_2$ ), 54.72 (C), 61.56 ( $\text{CH}_2$ ), 62.03 ( $\text{CH}_2$ ), 100.23 (CH), 122.23 ( $\text{CH}_2$ ), 129.39 (C), 170.31 (C).

## 2-Allyl-malonate de diméthyle (138b).



Une solution d'allylmalonate de diéthyle (9.9 mL, 0.05 mmol) dans du méthanol (150 mL) est acidifiée à l'acide sulfurique (0.5 g) et est chauffée pendant deux heures au reflux. Le mélange est neutralisé au NaHCO<sub>3</sub> et le solvant est évaporé. La RMN révèle que la conversion est de 50%. Le résidu est filtré (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), le dichlorométhane est évaporé et on recommence deux fois les mêmes opérations en laissant quinze heures au reflux. On obtient enfin un composé pur (7.42 g, 83%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 2.62-2.69 (m, 2H), 3.48 (t, 1H, *J* = 7.6), 3.74 (s, 6H), 5.04-5.15 (m, 2H), 5.78 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.2 et 6.9).

## 2-(2-Oxo-éthyl)-malonate de diméthyle.



A -80°C, on fait circuler de l'ozone dans une solution d'allylmalonate de diméthyle (7.13 g, 0.041 mol) dans du dichlorométhane (160 mL) et du méthanol (30 mL). Au virage, on fait circuler de l'azote jusqu'à ce que la couleur bleue disparaisse, puis on additionne du diméthylsulfure (10 mL), on coupe la circulation d'azote et on place le montage sous argon pour laisser revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé, le résidu est repris à l'éther (100 mL) et lavé trois fois à l'eau. La phase organique est séchée, filtrée et évaporée. On obtient l'aldéhyde attendu (4.12g, 57%). Son spectre de RMN <sup>1</sup>H est celui d'un composé partiellement polymérisé, mais il se dépolymérise en chauffant.

## 2-(2,2-Diméthoxy-éthyl)-malonate de diméthyle (139b).



Une solution d'aldéhyde (4.12 g, 23.7 mmol), d'orthoformiate de méthyle (5.2 mL, 47.3 mmol) et d'acide para-toluène-sulfonique (0.45 g, 2.4 mmol) dans du méthanol (50 mL) est chauffée au reflux pendant deux heures. Après refroidissement, l'acide est neutralisé au NaHCO<sub>3</sub>, le solvant est évaporé et l'excès d'orthoformiate est évaporé à la pompe à vide (1 mb). Une filtration sur silice (éther) permet d'isoler l'acétal attendu (5.05 g, 97%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 2.24 (dd, 2H, *J* = 7.2 et 5.5), 3.32 (s, 6H), 3.54 (t, 1H, *J* = 7.2), 3.74 (s, 6H), 4.41 (t, 1H, *J* = 5.5).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ 31.39 (CH<sub>2</sub>), 46.99 (CH), 52.16 (CH<sub>3</sub>), 53.04 (CH<sub>3</sub>), 102.07 (CH), 169.19 (C).

### 2-(2-Bromo-allyl)-2-(2,2-diméthoxy-éthyl)-malonate de diméthyle (140b).

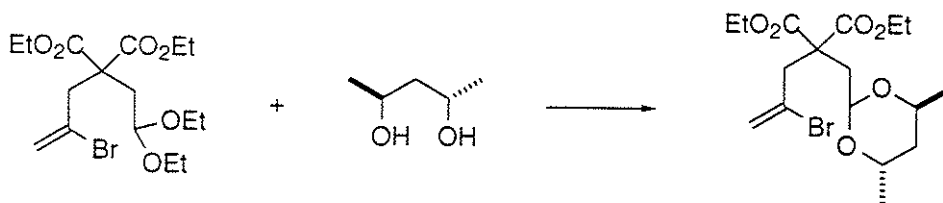


On additionne le malonate **139b** (3.914 g, 17.8 mmol) en solution dans du tétrahydrofurane (40 mL) sur une suspension d'hydrure de sodium (1.066 g, 26.7 mmol) dans le même solvant (100 mL). Après une heure à température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à -10°C pour y additionner le dibromopropène (2.76 mL, 26.7 mmol). On laisse remonter lentement à température ambiante pendant la nuit, puis la solution est doublée de volume avec de l'éther et le précipité est filtré sur célite. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 90/10)). On isole une huile incolore (5.3 g, 88%) qui est le produit attendu.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 2.32 (d, 2H, *J* = 5.6), 3.23 (d, 2H, *J* = 0.8), 3.31 (s, 6H), 3.73 (s, 6H), 4.50 (t, 1H, *J* = 5.6), 5.61 (d, 1H, *J* = 1.7), 5.69-5.72 (m, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ 34.71 (CH<sub>2</sub>), 43.43 (CH<sub>2</sub>), 52.14 (CH<sub>3</sub>), 53.11 (CH<sub>3</sub>), 53.85 (C), 101.25 (CH), 121.97 (CH<sub>2</sub>), 126.55 (C), 170.09 (C).

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,6-diméthyl-[1,3]dioxan-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (141a).**



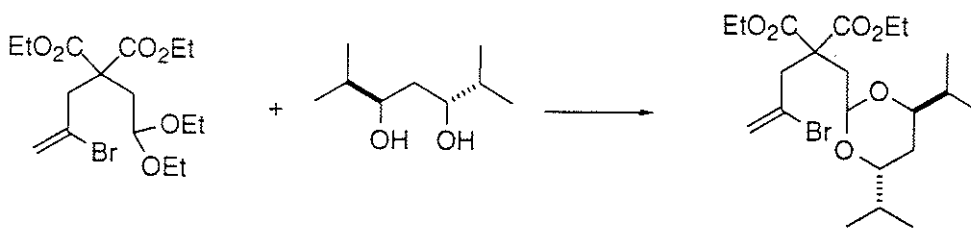
L'acétalisation du diéthyl-acétal **140a** (580 mg, 1.47 mmol) avec le (dl)-pentane-2,4-diol dans les conditions standard conduit après chromatographie sur silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10)) au produit désiré (543 mg, 91%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.15 (d, 3H,  $J = 6.1$ ), 1.26 (t, 6H,  $J = 7.3$ ), 1.32 (d, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.14-1.34 (m superposé, 1H), 1.80 (ddd, 1H,  $J = 13.2$ , 11.6 et 6.1), 2.32 (d, 2H,  $J = 5.1$ ), 3.25 (s large, 2H), 3.80-4.03 (m, 2H), 4.03-4.30 (m, 4H), 4.99 (t, 1H,  $J = 5.1$ ), 5.59 (d, 1H,  $J = 1.5$ ), 5.71 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.73 ( $\text{CH}_3$ ), 16.76 ( $\text{CH}_3$ ), 21.50 ( $\text{CH}_3$ ), 36.28 ( $\text{CH}_2$ ), 36.39 ( $\text{CH}_2$ ), 43.50 ( $\text{CH}_2$ ), 54.30 (C), 61.29 ( $\text{CH}_2$ ), 67.50 (CH), 67.87 (CH), 91.29 (CH), 122.01 ( $\text{CH}_2$ ), 127.30 (C), 170.01 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BrO}_6$  : C, 50.13; H, 6.68. Trouvée : C, 50.59; H, 6.83.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,6-diisopropyl-[1,3]dioxan-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (141b).**



L'acétalisation du diéthyl-acétal **140a** (1.186 g, 3.0 mmol) avec le (dl)-2,6-diméthyl-heptane-3,5-diol dans les conditions standard conduit après chromatographie sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (95/5)) au produit désiré (770 mg, 55%).

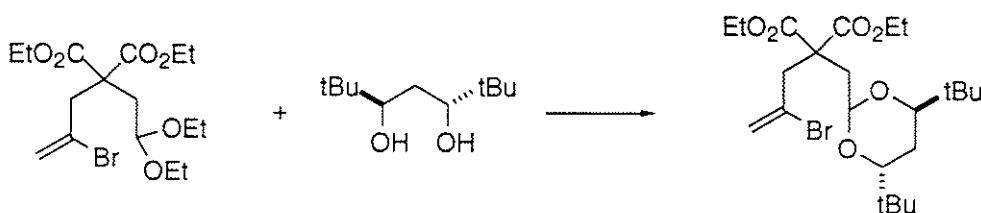
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.84 (d, 3H,  $J = 6.3$ ), 0.86 (d, 3H,  $J = 6.8$ ), 0.91 (d, 3H,  $J = 6.8$ ), 0.96 (d, 3H,  $J = 6.6$ ), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.3$ ), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.3$ ), 1.49-1.79 (m, 3H),

2.14-2.30 (m, 1H), 2.38 (d, 2H,  $J = 5.1$ ), 3.19 (dd, 1H,  $J = 15.1$  et 0.5), 3.35 (dd, 1H,  $J = 15.1$  et 0.5), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 4H), 4.86 (t, 1H,  $J = 5.1$ ), 5.60 (d, 1H,  $J = 1.7$ ), 5.77 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.73 ( $\text{CH}_3$ ), 17.66 ( $\text{CH}_3$ ), 18.06 ( $\text{CH}_3$ ), 19.27 ( $\text{CH}_3$ ), 19.33 ( $\text{CH}_3$ ), 26.38 (CH), 27.85 ( $\text{CH}_2$ ), 32.61 (CH), 36.08 ( $\text{CH}_2$ ), 43.13 ( $\text{CH}_2$ ), 54.27 (C), 61.26 ( $\text{CH}_2$ ), 61.35 ( $\text{CH}_2$ ), 77.00 (CH), 78.24 (CH), 92.65 (CH), 122.10 ( $\text{CH}_2$ ), 127.41 (C), 169.95 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{BrO}_6$  : C, 54.53; H, 7.63. Trouvée : C, 54.41; H, 7.69.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,6-ditertiobutyl-[1,3]dioxan-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (141c).**



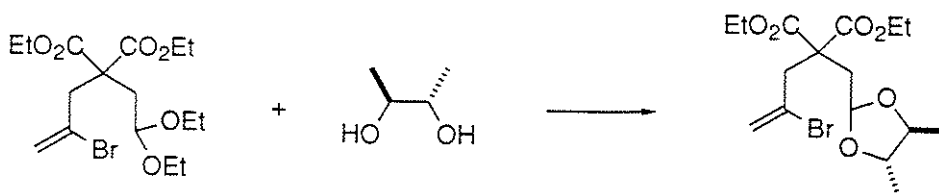
L'acétalisation du diéthyl-acétal **140a** (197 mg, 0.5 mmol) avec le (dl)-2,6-diméthyl-heptane-3,5-diol dans les conditions standard conduit après chromatographie sur silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10)) au produit désiré (203 mg, 83%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.82 (s, 18H), 1.23 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.58 (m, 2H), 2.30 (dd, 1H,  $J = 14.7$  et 3.9), 2.44 (dd, 1H,  $J = 14.7$  et 7.3), 3.22-3.32 (m, 4H), 4.07-4.37 (m, 4H), 4.97 (dd, 1H,  $J = 7.3$  et 3.8), 5.59 (d, 1H,  $J = 1.5$ ), 5.73 (s large, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  13.80 ( $\text{CH}_3$ ), 13.88 ( $\text{CH}_3$ ), 25.31 ( $3\text{CH}_3$ ), 25.84 ( $3\text{CH}_3$ ), 26.89 ( $\text{CH}_2$ ), 33.78 (C), 34.10 (C), 35.62 ( $\text{CH}_2$ ), 43.21 ( $\text{CH}_2$ ), 54.39 (C), 61.40 ( $\text{CH}_2$ ), 61.50 ( $\text{CH}_2$ ), 74.68 (CH), 80.50 (CH), 96.93 (CH), 121.90 ( $\text{CH}_2$ ), 127.82 (C), 169.99 (C), 170.10 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{BrO}_6$  : C, 56.21; H, 8.00. Trouvée : C, 56.21; H, 7.76.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,5-diméthyl-[1,3]dioxolan-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (142a).**



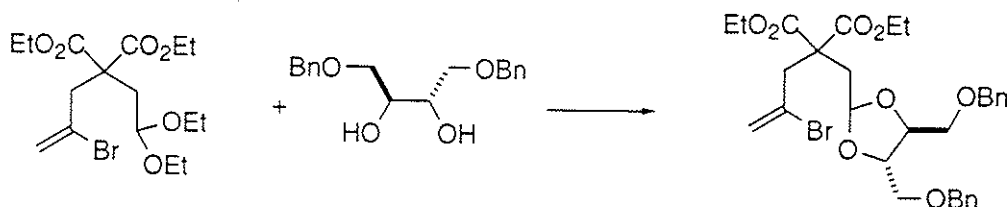
L'acétalisation du diéthyl-acétal **140a** (280 mg, 0.71 mmol), avec le (*dl*)-butanediol conduit après chromatographie sur silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10)) au produit souhaité (230 mg, 83%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.16-1.20 (m, 3H), 1.23-1.27 (m superposé, 3H), 1.27 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 2.39 (d, 2H,  $J = 4.9$ ), 3.29 (d, 2H,  $J = 0.5$ ), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.12-4.25 (m, 4H), 5.17 (t, 1H,  $J = 4.9$ ), 5.61 (d, 1H,  $J = 1.5$ ), 5.77 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.59 ( $\text{CH}_3$ ), 16.33 ( $\text{CH}_3$ ), 16.62 ( $\text{CH}_3$ ), 35.62 ( $\text{CH}_2$ ), 43.13 ( $\text{CH}_2$ ), 54.01 (C), 61.23 ( $\text{CH}_2$ ), 61.29 ( $\text{CH}_2$ ), 77.49 (CH), 79.45 (CH), 100.01 (CH), 122.16 ( $\text{CH}_2$ ), 127.15 (C), 169.83 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BrO}_6$  : C, 48.97; H, 6.43. Trouvée : C, 48.90; H, 6.38.

**(*S,S*)-2-(4,5-Bis-benzyloxyméthyl-[1,3]dioxolan-2-ylméthyl)-2-(2-Bromo-allyl)-malonate de diéthyle (142b).**



L'acétalisation du diéthyl-acétal **140a** (395 mg, 1.0 mmol), avec le (*S,S*)-dibenzyl-thréitol conduit après chromatographie sur silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10 puis 80/20)) au produit souhaité (471 mg, 78%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.22 (t, 6H,  $J = 7.3$ ), 2.43 (d, 2H,  $J = 4.6$ ), 3.28 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 4H), 3.88-4.10 (m, 2H), 4.10-4.22 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.18 (t, 1H,  $J = 4.6$ ), 5.57 (d, 1H,  $J = 1.5$ ), 5.74 (m, 1H), 7.31 (m, 10H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.70 ( $\text{CH}_3$ ), 35.18 ( $\text{CH}_2$ ), 43.41 ( $\text{CH}_2$ ), 54.10 (C), 61.49 ( $\text{CH}_2$ ), 70.10 ( $\text{CH}_2$ ), 70.27 ( $\text{CH}_2$ ), 73.21 ( $\text{CH}_2$ ), 73.30 ( $\text{CH}_2$ ), 77.08 (CH), 77.69 (CH), 101.86 (CH), 122.50 ( $\text{CH}_2$ ), 127.12 (C), 127.33 (CH), 127.50 (CH), 128.25 (CH), 137.69 (C), 169.98 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{Br}$  : C, 59.59; H, 6.17. Trouvée : C, 59.57; H, 6.17.

### 2,6-Diméthyl-5-hydroxy-heptan-3-one (143).



A  $-10^\circ\text{C}$ , on additionne lentement une solution de butyllithium (21.3 mL, 0.030 mol) dans de l'éther de pétrole sur une solution de diisopropylamine (4.6 mL, 0.033 mol) dans du THF (20 mL). Après 10 minutes à  $-10^\circ\text{C}$ , le mélange réactionnel est refroidi en dessous de  $-70^\circ\text{C}$  pour additionner la méthyl-butanone (3.2 mL, 0.030 mol), et après 30 minutes, on ajoute lentement l'isobutyraldéhyde (2.7 mL, 0.030 mol). 10 à 15 minutes après la fin de l'addition, on neutralise avec une solution saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) en agitant vigoureusement. L'agitation est arrêtée et le mélange réactionnel est réchauffé jusqu'à température ambiante. On y ajoute de l'éther (50 mL), et la phase aqueuse est séparée. La phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (2x30 mL), séchée, filtrée et évaporée. Les substrats non transformés sont enlevés à la pompe à vide (5 mb). Le produit brut (4.14 g, 87%) est assez pur pour l'étape de réduction.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.92 (d, 3H,  $J = 6.8$ ), 0.95 (d, 3H,  $J = 6.8$ ), 0.90-0.97 (m superposé, 1H), 1.07 (d, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.60-1.80 (m, 1H), 2.45-2.71 (m, 2H), 3.1 (d large,  $J = 2.9$ ), 3.74-3.86 (m, 1H).

### 2,6-Diméthyl-heptan-3,5-diol (134b).



On additionne goutte à goutte une solution d'hydroxycétone **143** (1.424 g, 9.0 mmol) dans de l'acétonitrile (24 mL) sur une solution de  $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$  (9.35 g, 0.036 mol) dans de

l'acétonitrile (120 mL) et de l'acide acétique (12 mL). Le mélange réactionnel est maintenu pendant 30 min. à  $-40^{\circ}\text{C}$ , puis on le laisse revenir à température ambiante pendant une nuit. Il est ensuite neutralisé avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La fraction organique est séparée et la phase aqueuse est lavée à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et évaporées. On obtient le produit attendu (1.17 g, 81%) avec une excellente pureté. La petite proportion de diol méso formée sera séparée après acétalisation.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.85-1.05 (m, 12H), 1.60-1.74 (m, 4H), 2.37 (s large, 1H), 3.63 (t large, 2H,  $J = 6.1$ ), 3.72 (s large, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) :  $\delta$  17.97 ( $\text{CH}_3$ ), 18.52 ( $\text{CH}_3$ ), 33.54 (CH), 36.31 ( $\text{CH}_2$ ), 73.82 (CH).

### 2,2,6,6-Tétraméthyl-heptan-3,5-diol (134c).



Du borohydrure de sodium (8.76 g, 0.232 mol) et de la soude (560 mg, 14 mmol) sont ajoutés à une solution méthanolique (100 mL) de dicétone (9.21 g, 50 mmol). La réaction est portée au reflux pendant deux heures, puis, après avoir été refroidie à température ambiante, elle est diluée à l'eau et extraite quatre fois à l'éther. Les fractions organiques réunies sont lavées à l'eau salée, séchées, filtrées et évaporées. Le diol thréo est obtenu pur (3.76 g, 40%) par recristallisation dans du pentane; PF =  $166^{\circ}\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  0.92 (s, 18H), 1.45 (spectre AA'XX', 2H), 1.64 (s large, 2H), 3.54 (dd, 2H,  $J = 10.6$  et 2.0).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  25.71 ( $6\text{CH}_3$ ), 32.58 ( $\text{CH}_2$ ), 34.84 (C), 76.20 (CH).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2$  : C, 70.16; H, 12.85. Trouvée : C, 69.87; H, 12.78.

### 4,6-Ditertiobutyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxane (145).

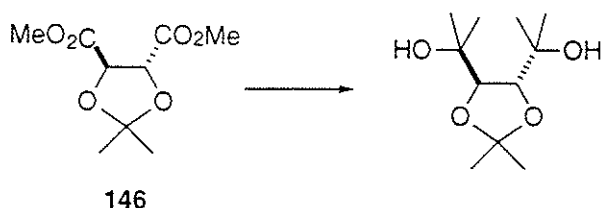


De l'acide paratoluène-sulfonique (5 mg, 0.025 mmol) est ajouté à une solution de diol **134c** (47 mg, 0.25 mmol) dans du diméthoxypropane (2 mL). Après deux heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué à l'éther et lavé trois fois avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, séché, filtré et évaporé. On obtient le produit désiré (40 mg, 70%) suffisamment pur.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 0.84 (s, 18H), 1.25 (s, 6H), 1.50 (t, 2H, *J* = 8.4), 3.32 (t, 2H, *J* = 8.4).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ 24.03 (2CH<sub>3</sub>), 25.32 (6CH<sub>3</sub>), 28.39 (CH<sub>2</sub>), 33.34 (C), 74.01 (CH), 99.74 (C).

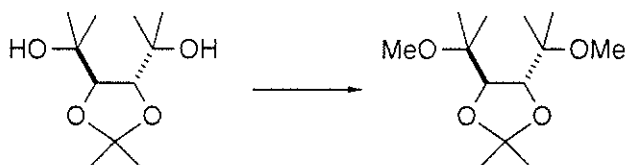
### 2,3-Di-*O*-isopropylidène-1,1,4,4-tétraméthylthréitol.



On additionne une solution d'iodure de méthyle (2.35 mL, 38 mmol) dans de l'éther (40 mL) sur des copeaux de magnésium (0.92 g, 38 mmol), de façon à maintenir un léger reflux. La solution d'organomagnésien est refroidie à 0°C, et on ajoute le diester **146** (1.96 g, 9 mmol) également en solution dans de l'éther (40 mL). Après deux heures, la solution est neutralisée avec un peu d'eau, puis avec de l'acide chlorhydrique 0.5 M jusqu'à dissolution de tout le magnésium. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 100 mL). Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. On obtient le produit attendu (1.64 g, 84%) sous la forme d'un cristal blanc.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.28 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 3.39 (s, 2H), 3.76 (s, 2H).

### 2,3-Di-*O*-isopropylidène-1,4-di-*O*-méthyl-1,1,4,4-tétraméthylthréitol (**147**).



On additionne une solution de diol (0.95 g, 4.35 mmol) dans du THF (20 mL) sur de l'hydrure de sodium (522 mg, 13 mmol). Après trente minutes, on ajoute l'iodure de méthyle (2.2 mL,

35 mmol). Après six heures d'agitation à température ambiante, la réaction est ouverte sous une hotte bien ventilée et chauffée à 50°C pendant la nuit. Une filtration sur célite (éther) permet d'enlever la majeure partie du NaI. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 95/5)). On obtient le produit diméthylé (1.04 g, 97%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.16 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.44 (s, 6H), 3.21 (s, 6H), 4.01 (s, 2H).

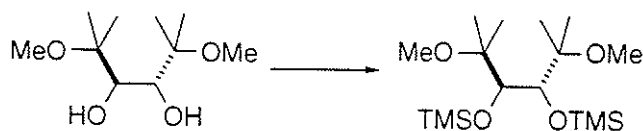
#### 1,4-Di-*O*-méthyl-1,1,4,4-tétraméthylthréitol (135c).



L'isopropylidène acétal **147** (780 mg, 3.2 mmol) est déprotégé dans une solution à 0°C d'acide trifluoroacétique (18 mL) et d'eau (2 mL) pendant une période de 2h30. Le mélange réactionnel est jeté sur de la glace pilée (50 g) et neutralisé avec de la soude (9 g) en solution concentrée puis avec un peu de  $\text{NaHCO}_3$  solide pour terminer. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les fractions organiques réunies sont séchées, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (pentane/acétate d'éthyle (60/40)) pour conduire au produit attendu (580 mg, 89%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.21 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 2.65 (s large, 2H), 3.27 (s, 6H), 3.63 (s, 2H).

#### 2,3-Di-*O*-triméthylsilyl-1,4-di-*O*-méthyl-1,1,4,4-tétraméthylthréitol (148).



On ajoute le chlorure de triméthylsilyle (1.2 mL, 9.1 mmol) sur une solution de diol (0.47 g, 2.3 mmol) et d'HMDS (0.9 mL, 4.6 mmol) dans de la pyridine (7 mL). Après une nuit à température ambiante, on ajoute une solution saturée de NaCl (5 mL) et du pentane. La phase aqueuse est séparée et la phase organique est lavée à la saumure, séchée, filtrée et évaporée. Le reste de solvants et de réactifs volatils est enlevé à la pompe à vide. On obtient un cristal blanc

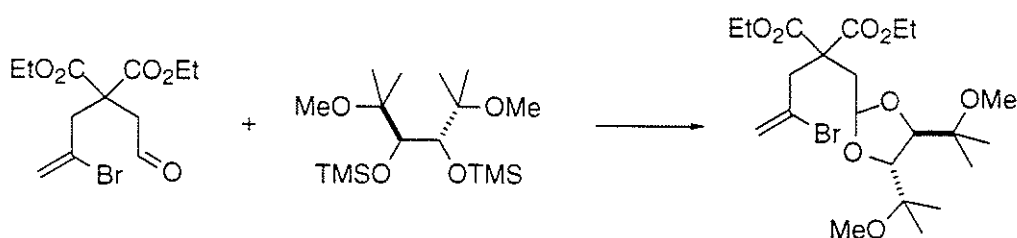
qui est le produit attendu (0.8 g, 100%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.13 (s, 18H), 1.10 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 3.13 (s, 6H), 3.65 (s, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  0.85 ( $\text{CH}_3$ ), 18.75 ( $\text{CH}_3$ ), 20.28 ( $\text{CH}_3$ ), 47.54 ( $\text{CH}_3$ ), 78.69 (C), 78.81 (CH).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}_2$  : C, 54.81; H, 10.92. Trouvée : C, 54.76; H, 10.95.

**2-[4,5-Bis-(1-méthoxy-1-méthyl-éthyl)-[1,3]dioxolan-2-ylméthyl]-2-(2-bromoallyl)-malonate de diéthyle (142c).**



On additionne le TMSOTf (14  $\mu\text{L}$ , 0.07 mmol) sur une solution à  $-20^\circ\text{C}$  d'aldéhyde **149** (207 mg, 0.64 mmol) et de diol protégé **148** (226 mg, 0.64 mmol) dans du dichlorométhane (5 mL). Après un retour à température ambiante, rien ne s'est passé. La réaction est donc portée trente minutes au reflux. Elle est complète. Le TMSOTf est neutralisé avec quelques gouttes de pyridine, puis avec une solution saturée en  $\text{NaHCO}_3$ . La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (95/5 puis 90/10)) permet d'isoler le produit désiré (260 mg, 80%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.07 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.25 (t, 6H,  $J = 7.2$ ), 2.38 (d, 2H,  $J = 5.5$ ), 3.17 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.27 (spectre AB, 2H,  $J_{\text{AB}} = 15.4$ ), 3.76 (d, 1H,  $J = 3.6$ ), 4.2 (d, 1H,  $J = 3.6$ ), 4.08-4.27 (m, 4H), 5.27 (t, 1H,  $J = 5.5$ ), 5.59 (d, 1H,  $J = 1.5$ ), 5.72-5.75 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.76 ( $2\text{CH}_3$ ), 18.73 ( $\text{CH}_3$ ), 21.06 ( $2\text{CH}_3$ ), 22.13 ( $\text{CH}_3$ ), 35.73 ( $\text{CH}_2$ ), 43.13 ( $\text{CH}_2$ ), 49.02 ( $\text{CH}_3$ ), 49.33 ( $\text{CH}_3$ ), 54.44 (C), 61.46 ( $\text{CH}_2$ ), 75.55 (C), 77.14 (C), 81.27 (CH), 83.90 (CH), 102.23 (CH), 122.16 ( $\text{CH}_2$ ), 127.38 (C), 169.98 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{Br}$  : C, 51.87; H, 7.32. Trouvée : C, 51.86; H, 7.34.

### 2-(2-Bromo-allyl)-2-(2-oxo-éthyl)-malonate de diéthyle (149).



On imbibe de la silice (3 g) avec un minimum de dichlorométhane, puis on ajoute onze gouttes d'acide sulfurique à 15%. Lorsque le mélange est redevenu homogène, on additionne le diéthylacétal **140a** (415 mg, 1.05 mmol). La réaction est suivie par CCM. Dès qu'elle est terminée, elle est neutralisée avec du NaHCO<sub>3</sub>, puis évaporée. La silice est déposée sur une courte colonne de silice et le tout est élué à l'éther. Après évaporation, on obtient le produit désiré (326 mg, 97%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 1.27 (t, 6H, *J* = 7.1), 3.25 (d, 2H, *J* = 0.7), 3.34 (d, 2H, *J* = 0.6), 4.17-4.27 (m, 4H), 5.56 (d, 1H, *J* = 1.6), 5.59-5.61 (m, 1H), 9.74 (m, 1H).

### 4-Benzylsulfanyl-4-méthyl-pentan-2-one (150).



On ajoute de la soude à 10% (1.5 mL) à un mélange de benzylmercaptan (23.5 mL, 0.2 mol) et d'oxyde de mésityle (28.7 mL, 0.25 mol) dans du tétrahydrofurane (70 mL). La solution est chauffée au reflux sous argon pendant deux heures. Après refroidissement, elle est lavée avec une solution saturée de NaCl (2x50 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x50 mL). Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées sur une courte colonne de silice et évaporées. Une distillation sous pression réduite (100-107°C, 10<sup>-2</sup> mb) permet de recueillir une huile jaune pâle (34.73 g, 78%) qui est le produit attendu.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.46 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H).

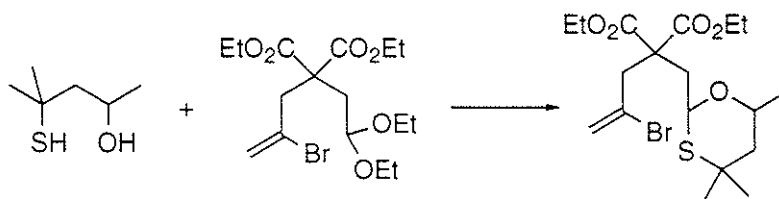
### 4-Mercapto-4-méthyl-pentan-2-ol (151).



Sous argon, à  $-80^{\circ}\text{C}$ , on additionne du sodium en morceaux (12.5 g, 0.54 mol) dans 300 mL d'ammoniac distillé. On ajoute ensuite en trois heures une solution du substrat **150** (20.01 g, 0.09 mol) et de méthanol (5.76 g, 0.18 mol) dans de l'éther anhydre (60 mL). La réaction est laissée encore 30 minutes à  $-80^{\circ}\text{C}$ , puis on additionne du méthanol (15 mL) et on laisse évaporer l'ammoniac pendant la nuit sous une hotte bien ventilée. Le ballon est plongé dans un bain de glace et le résidu est noyé dans l'eau (70 mL). La solution résultante est transférée dans une ampoule à décanter et les produits organiques sont enlevés par lavage à l'éther (2x30 mL). La phase aqueuse est versée lentement sur un mélange d'acide chlorhydrique concentré (50 mL) et de glace pilée (100 g), puis extraite avec de l'éther (4x20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'eau (20 mL) puis de l'eau salée (20 mL), séchées et évaporées. Le résidu est purifié sur silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10)) pour conduire à une huile incolore à odeur fétide (6.13 g, 51%) qui est le produit attendu.

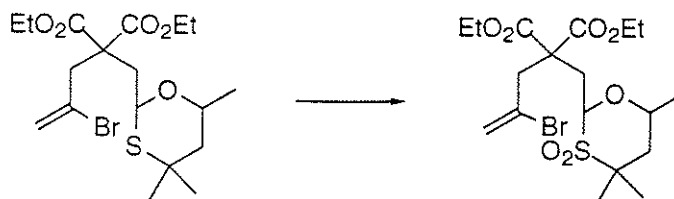
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.21 (d, 3H,  $J = 6.1$ ), 1.42 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.88 (s large, 1H), 2.77 (d large, 1H,  $J = 2.9$ ), 4.04-4.18 (m, 1H).

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,4,6-triméthyl-[1,3]oxathian-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (152).**



On ajoute du trifluoroéthérate de bore ( $37\ \mu\text{L}$ , 0.3 mmol) sur une solution de l'acétal **140a** (593 mg, 1.5 mmol) et du thiolalcool **151** (212 mg, 1.58 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL). Après cinq heures à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (3x10 mL), séché, filtré et évaporé. On obtient une huile incolore (670 mg, 100%) qui sera purifiée après oxydation.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,4,6-triméthyl-3,3-dioxo-[1,3]oxathian-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (136).**



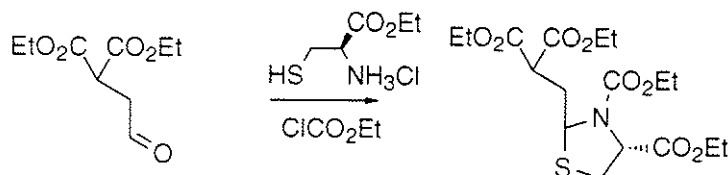
On ajoute une solution aqueuse saturée d'oxone (1.88 mg, 3.06 mmol) sur le sulfure **152** (670 mg, 1.5 mmol) dilué dans de l'éthanol (10 mL). Après une nuit à température ambiante, l'éthanol et l'eau sont évaporés et le résidu est purifié sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10 puis 60/40)). On obtient ainsi un cristal blanc (260 mg, 36%) qui est un seul des deux diastéréoisomères du produit souhaité.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.18 (d, 3H,  $J = 6.1$ ), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.37 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.71 (dd, 1H,  $J = 14.5$  et 1.0), 2.24 (dd, 1H,  $J = 14.5$  et 11.8), 2.50 (dd, 1H,  $J = 15.1$  et 10.2), 2.73 (dd, 1H,  $J = 15.1$  et 1.7), 3.23 (spectre AB, 2H,  $J = 16.6$  et  $\Delta\nu = 30.7$ ), 3.93-4.17 (m, 1H), 4.21 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 4.22 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 4.88 (dd, 1H,  $J = 10.2$  et 1.7), 5.64 (d, 1H,  $J = 2.0$ ), 5.72 (s large, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.73 ( $\text{CH}_3$ ), 13.84 ( $\text{CH}_3$ ), 20.43 ( $\text{CH}_3$ ), 20.98 ( $\text{CH}_3$ ), 22.02 ( $\text{CH}_3$ ), 27.13 ( $\text{CH}_2$ ), 43.50 ( $\text{CH}_2$ ), 45.84 ( $\text{CH}_2$ ), 54.30 (C), 57.59 (C), 61.58 ( $\text{CH}_2$ ), 61.81 ( $\text{CH}_2$ ), 71.54 (CH), 84.30 (CH), 122.71 ( $\text{CH}_2$ ), 126.03 (C), 169.49 (C), 169.60 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BrO}_7\text{S}$ , 0.5( $\text{H}_2\text{O}$ ) : C, 46.84; H, 6.56. Trouvée : C, 46.81; H, 6.48.

**2-(2,2-Bis-éthoxycarbonyl-éthyl)-thiazolidine-3,4-dicarboxylate de diéthyle (153).**

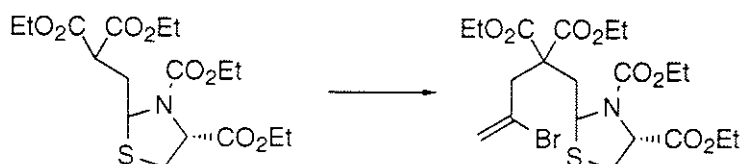


Une solution d'aldéhyde (2.02 g, 10 mmol) et de chlorhydrate d'éthylcystéine (1.86 g, 10 mmol) dans de l'éthanol (10 mL) est agitée pendant 4 heures en chauffant périodiquement à 50°C pour dépolymériser l'aldéhyde. Ensuite, l'alcool est évaporé et on ajoute une solution

aqueuse (25 mL) d'hydrogénocarbonate de sodium (1,6 g, 19 mmol). Lorsque le dégagement gazeux a cessé, on ajoute du chloroformiate d'éthyle (0,90 mL, 9,5 mmol). Après une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est repris à l'éther (100 mL). La phase aqueuse est décantée et la phase organique est lavée à l'eau (2 x 40 mL), au NaHCO<sub>3</sub> saturé (40 mL), puis à l'eau (40 mL), séchée, filtrée et évaporée. L'huile est purifiée sur colonne de silice (Pentane/acétate d'éthyle (80/20)) pour conduire à 1,43 g (37%) de produit purifié.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : 1.27 (t, 6H, *J* = 7.3), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.3), 2.37-2.48 (m, 2H), 3.23-3.40 (m, 2H), 3.56 (t large, 1H), 4.08-4.30 (m, 8H), 4.62-4.90 (m, 1H), 5.20-5.42 (m, 1H).

**2-(4-Bromo-2,2-bis-éthoxycarbonyl-pent-4-ényl)-thiazolidine-3,4-dicarboxylate de diéthyle (154).**



On additionne de l'éthanol fraîchement distillé sur éthylate de sodium (15 mL) sur un morceau de sodium (76 mg, 3,3 mmol). Lorsque celui-ci est totalement consommé, on ajoute lentement et à 15°C le malonate **153** (1,32 g, 3,3 mmol) dilué dans 5 mL d'éthanol. Après une demi-heure, on additionne, toujours à 15°C, le dibromopropène (385 µL, 3,9 mmol) et on agite pendant deux heures. Ensuite, le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur silice fine (30-70 µm) (pentane/acétate d'éthyle (90/10)). On isole ainsi le produit allylé pur (570 mg, 32%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 1.27 (t, 9H, *J* = 7.1), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1), 2.67 (partie AB d'un ABX, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 14.9), 3.05-3.46 (m, 4H), 4.11-4.32 (m, 8H), 4.50-4.80 (m, 1H), 5.22-5.43 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.71-5.90 (m, 1H).

**2-(4-Bromo-2,2-bis-éthoxycarbonyl-pent-4-ényl)-1,1-dioxo-thiazolidine-3,4-dicarboxylate de diéthyle (137).**



On ajoute une solution aqueuse saturée d'oxone (1,30 mg, 2,12 mmol) sur le sulfure **154** (560

mg, 1.04 mmol) dilué dans de l'éthanol (7 mL). Après une nuit à température ambiante, l'éthanol et l'eau sont évaporés et le résidu est purifié sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (60/40 puis 40/60)). On obtient ainsi le produit attendu (310 mg, 54%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.22-1.34 (m, 12H), 2.20 (dd, 1H,  $J = 15.6$  et  $9.0$ ), 2.42 (dd large, 1H,  $J = 15.6$  et  $4.6$ ), 2.96-3.52 (m, 4H), 4.10-4.32 (m, 8H), 5.03-5.26 (m, 2H), 5.61 (d, 1H,  $J = 1.7$ ), 5.71-5.80 (m, 1H).

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  est trop complexe en raison de la présence des signaux dus aux rotamères des deux diastéréoisomères pour être décrit.

### Cyclisation radicalaire de 136.



La réaction conduite sur le substrat **136** (117 mg, 0.25 mmol) aboutit après purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (95/5), puis (65/35)) à deux diastéréoisomères (50/50) parmi les quatre produits de cyclisation possibles (35 mg, 36%). Il n'y a pas de produit de réduction directe du radical vinylique.

### 4,7,9,9-Triméthyl-10,10-dioxo-6-oxathia-spiro[4,5]decane-2,2-dicarboxylate d'éthyle (**155**), mélange des deux diastéréoisomères :

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.12 (d, 1.5H,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_3\text{C}_7$ ), 1.19 (d, 1.5H,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_3\text{C}_7$ ), 1.21 (d, 1.5H,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_3\text{C}_4$ ), 1.24 (d, 1.5H,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_3\text{C}_4$ ), 1.26 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.35 (s, 1.5H), 1.36 (s, 1.5H), 1.56 (s, 3H), 1.69 (dd, 0.5H,  $J = 14.4$  et  $1.5$ ,  $\text{H}_{8a}$ ), 1.71 (dd, 0.5H,  $J = 14.4$  et  $1.5$ ,  $\text{H}_{8a}$ ), 1.96 (dd, 0.5H,  $J = 12.7$  et  $10.7$ ,  $\text{H}_{3a}$ ), 2.15-2.33 (m,  $3 \times 0.5\text{H}$ ,  $\text{H}_{3a}$ ,  $\text{H}_{8b}$  et  $\text{H}_{8b}$ ), 2.46-2.65 (2m superposés,  $2 \times 0.5\text{H}$ ,  $\text{H}_{3b}$  et  $\text{H}_4$ ), 2.61 (dd, 0.5H,  $J = 12.7$  et  $8.3$ ,  $\text{H}_{3b}$ ), 2.70-2.90 (m superposé, 0.5H,  $\text{H}_4$ ), 2.79 (d, 0.5H,  $J = 14.6$ ,  $\text{H}_{1a}$ ), 2.82 (d, 0.5H,  $J = 14.6$ ,  $\text{H}_{1a}$ ), 3.35 (d, 0.5H,  $J = 14.6$ ,  $\text{H}_{1b}$ ), 3.39 (d, 0.5H,  $J = 14.6$ ,  $\text{H}_{1b}$ ), 4.20 (q, 4H,  $J = 7.1$ ), 4.10-4.40 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.70 ( $\text{CH}_3\text{C}_4$ ), 13.95 ( $\text{CH}_3$ ), 17.01 ( $\text{CH}_3\text{C}_4$ ), 20.88 ( $\text{CH}_3\text{C}_7$ ), 22.29 ( $\text{CH}_3\text{C}_9$ ), 22.49 ( $\text{CH}_3\text{C}_9$ ), 22.58 ( $\text{CH}_3\text{C}_9$ ), 34.91 ( $\text{C}_1$ ), 37.50 ( $\text{C}_3$ ), 38.66 ( $\text{C}_3$ ), 39.64 ( $\text{C}_1$ ), 39.99 ( $\text{C}_4$ ), 44.96 ( $\text{C}_4$ ), 45.51 ( $\text{C}_8$ ), 45.57 ( $\text{C}_8$ ), 57.84 ( $\text{C}_2$ ), 58.27 ( $\text{C}_2$ ), 59.02 ( $\text{C}_9$ ), 61.85 ( $\text{CH}_2$ ), 61.91 ( $\text{CH}_2$ ), 62.05 ( $\text{CH}_2$ ), 64.50 ( $\text{C}_7$ ), 99.50 ( $\text{C}_5$ ), 102.25 ( $\text{C}_5$ ),

170.77 (C), 171.09 (C), 171.26 (C), 171.35 (C).

Anal. Calc. pour  $C_{18}H_{30}O_7S$  : C, 55.36; H, 7.75. Trouvée : C, 55.33; H, 7.75.

**Deutériation** : la réaction de cyclisation radicalaire réalisée sur le substrat **136** (190 mg, 0.40 mmol) en présence de cyanoborodeutérure de sodium conduit aux produits de cyclisation deutériés exclusivement sur le méthyle porté par le carbone 4', ce qui semble montrer que les radicaux capables de se transposer dans l'auxiliaire sont ceux qui donnent des produits de dégradation.

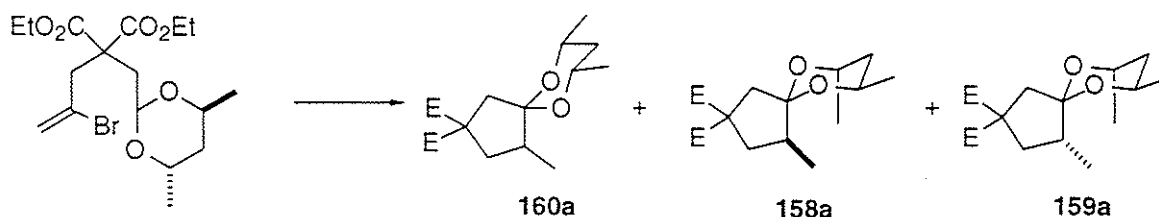
RMN  $^2H$  ( $CCl_4$ , 14.3 MHz) :  $\delta$  1 (s,  $1^2H$ ).

**Cyclisation radicalaire de 137.**



La réaction radicalaire standard conduite sur le substrat **137** (200 mg, 0.36 mmol) n'aboutit à aucun produit de cyclisation ou de réduction.

**Cyclisation radicalaire de 141a.**



La réaction conduite sur le substrat **141a** (244 mg, 0.6 mmol) aboutit après purification sur silice (pentane, puis pentane/acétate d'éthyle (90/10)) aux trois diastéréoisomères possibles ( $74^{160a}/20^{159a}/6^{158a}$ ) du produit de cyclisation (140 mg, 71%) ainsi qu'au produit de réduction directe du radical vinylique **161a** (20 mg, 10%).

**Isomère majoritaire, 4,7,9-Triméthyl-6,10-dioxa-spiro[4,5]décane-2,2-dicarboxylate d'éthyle (160a) :**

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.95 (d, 3H,  $J = 6.6$ ,  $CH_3C_4$ ), 1.10 (d, 3H,  $J = 5.9$ ,  $CH_3C_7$  ou 9), 1.14 (d, 3H,  $J = 6.1$ ,  $CH_3C_7$  ou 9), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.30-

1.40 (m superposé, 1H, H<sub>8ax</sub>), 1.49 (dt, 1H,  $J = 12.9$  et  $2.4$ , H<sub>8eq</sub>), 1.91 (dd,  $J = 12.5$  et  $11.5$ , H<sub>3a</sub>), 1.98-2.13 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.22 (d, 1H,  $J = 13.7$ , H<sub>1a</sub>), 2.48 (dd, 1H,  $J = 12.7$  et  $7.3$ , H<sub>3b</sub>), 3.05 (d, 1H,  $J = 13.7$ , H<sub>1b</sub>), 3.77-3.97 (m, 2H, H<sub>7 et 9</sub>), 4.17 (q, 4H,  $J = 7.1$ ).

Anal. Calc. pour C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> : C, 62.16; H, 8.60. Trouvée : C, 62.01; H, 8.62.

**2-allyl-2-(4,6-diméthyl-[1,3]dioxan-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (161a) :**  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  1.15 (d, 3H,  $J = 6.1$ ), 1.24 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.31 (d, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.10-1.30 (m superposé, 1H), 1.80 (ddd, 1H,  $J = 13.2$ ,  $11.5$  et  $6.1$ ), 2.20 (partie AB d'un ABX, 2H), 2.71 (dt, 2H,  $J = 7.3$  et  $0.9$ ), 3.81-3.97 (m, 1H), 4.08-4.27 (m, 5H), 4.96 (t, 1H,  $J = 5.2$ ), 5.06 (m, 1H), 5.13 (dm, 1H,  $J = 4.6$ ), 5.58-5.79 (m, 1H).

#### Deutériation :

La réaction de cyclisation radicalaire réalisée sur le substrat **141a** (202 mg, 0.50 mmol) en présence de cyanoborodeutérure de sodium conduit aux produits deutériés en position 7 (80%) et sur le méthyle porté par le carbone 4 (20%).

RMN <sup>2</sup>H (CCl<sub>4</sub>, 14.3 MHz) :  $\delta$  1 (s, 0.2<sup>2</sup>H), 4 (s, 0.8<sup>2</sup>H).

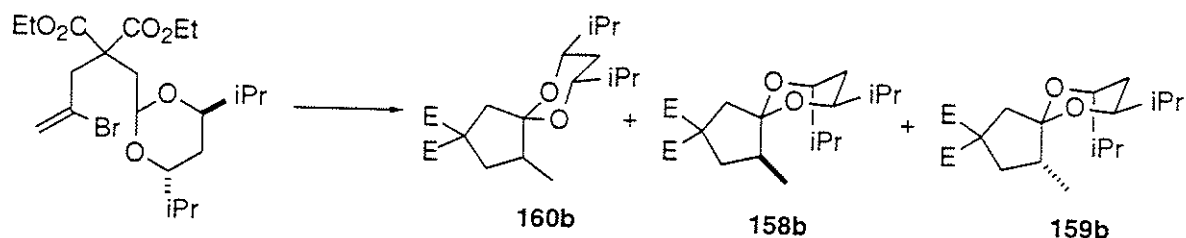
#### Etude cinétique :

On réalise la cyclisation radicalaire standard sur ce composé à différentes concentrations en chlorure de tributylétain. Le rapport des produits est mesuré directement sur le mélange réactionnel brut par CPG. La concentration réelle en hydrure d'étain est recalculée à partir du rapport entre produits cyclisés et produit de réduction directe du radical vinylique, car les réactions ont été réalisées sur de trop petites quantités de substrat, de solvant et donc de Bu<sub>3</sub>SnCl. D'après Curran,  $k_{1,5} = 3 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ . Nous avons mesuré sur nos expériences à grande échelle une valeur légèrement supérieure :  $k_{1,5} = 3.2 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ , que nous utiliserons dans le calcul.

$$\frac{k_{1,5}}{k_H[Bu_3SnH]} = \frac{[\text{Produits Cyclisés}]}{[\text{Produit Réduit}]} \quad k_H = 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

d'où on tire  $[Bu_3SnH] = 3.2 \times 10^{-2} \times \frac{[\text{Produit Réduit}]}{[\text{Produits Cyclisés}]}$

## Cyclisation radicalaire de 141b.



La réaction conduite sur le substrat **141b** (185 mg, 0.4 mmol) aboutit à trois diastéréoisomères (83<sup>160b</sup>/14/3) du produit de cyclisation. Une purification sur silice (pentane, puis pentane/acétate d'éthyle (97/3)) permet d'isoler les produits de cyclisation attendus (134 mg, 87%), dont 34 mg du produit majoritaire pur. On isole également le produit de réduction directe du radical vinylique (**161b**) (17 mg, 11%).

### Isomère majoritaire, 7,9-diisopropyl-4-méthyl-6,10-dioxa-spiro[4,5]décane-2,2-dicarboxylate d'éthyle (**160b**) :

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 0.88 (d, 3H, *J* = 6.5), 0.89 (d, 6H, *J* = 6.5), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.5), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.6), 1.27 (t, 6H, *J* = 7.1), 1.27 (m superposé, 1H, H8ax), 1.46 (dt, 1H, *J* = 12.4 and 2.4, H8eq), 1.52-1.72 (m, 2H), 1.92 (dd, 1H, *J* = 12.5 and 10.0, H3a), 2.02-2.20 (m, 1H, H4), 2.20 (d, 1H, *J* = 14.6, H1a), 2.47 (dd, 1H, *J* = 12.5 and 7.3, H3b), 3.05 (d, 1H, *J* = 14.6, H1b), 3.33-3.53 (m, 2H, H7 and H9), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1), 4.14-4.26 (m superposé, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) : δ 11.71 (CH<sub>3</sub>), 13.90 (CH<sub>3</sub>), 17.54 (CH<sub>3</sub>), 17.80 (CH<sub>3</sub>), 17.89 (CH<sub>3</sub>), 18.06 (CH<sub>3</sub>), 30.28 (CH<sub>2</sub>), 32.87 (CH), 33.08 (CH), 37.70 (CH<sub>2</sub>), 43.04 (CH), 56.35 (C), 61.20 (CH<sub>2</sub>), 61.35 (CH<sub>2</sub>), 74.08 (CH), 76.27 (CH), 105, 93 (C), 171.65 (C), 172.49 (C).

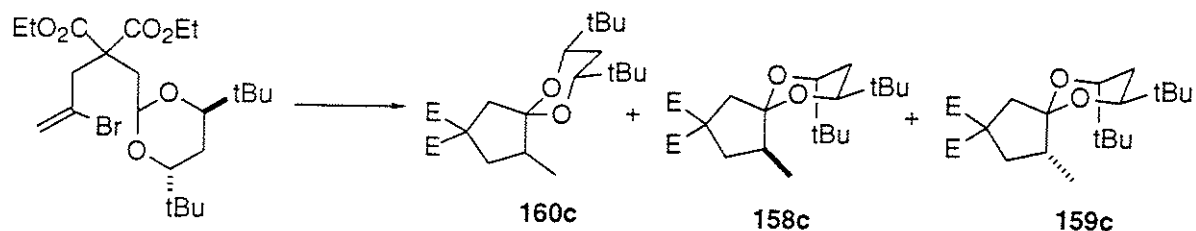
Anal. Calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> : C, 65.60; H, 9.44. Trouvée : C, 65.54; H, 9.34.

### Produit de réduction directe du radical vinylique (**161b**).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 0.83 (d, 3H, *J* = 6.6), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.8), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.8), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.6), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.2), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.2), 1.50-1.80 (m, 3H), 2.12-2.36 (m, 3H), 2.62-2.85 (m, 2H), 3.33 (ddd, 1H, *J* = 11.2, 6.1 et 2.9), 3.47 (ddd, 1H, *J* = 12.0, 8.8 et 1.5), 4.02-4.25 (m, 4H), 4.81 (dd, 1H, *J* = 5.9 et 3.9), 5.02-5.16 (m, 2H), 5.61-5.82 (m, 1H).

Anal. Calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> : C, 65.60; H, 9.44. Trouvée : C, 65.56; H, 9.44.

## Cyclisation radicalaire de 141c.



La réaction radicalaire standard réalisée sur le composé **141c** (166 mg, 0.34 mmol) conduit après ozonolyse et purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 95/5)) à un mélange inséparable de trois isomères de cyclisation (90 mg, 65%) ( $82^{160c}$ :13:5, RMN).

**Isomère majoritaire, 7,9-ditertiobutyl-4-méthyl-6,10-dioxa-spiro[4,5]décane-2,2-dicarboxylate d'éthyle (160c) :**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  0.82 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.93 (d, 3H,  $J = 6.6$ ), 1.20-1.33 (m, 6H), 1.27 (d, 1H,  $J = 2.6$ ), 1.29 (d, 1H,  $J = 2.6$ ), 1.91 (d, 1H,  $J = 12.5$ ), 1.88-2.20 (m, 2H), 2.38 (dd, 1H,  $J = 12.5$  and 7.1), 3.06 (d, 1H,  $J = 13.9$ ), 3.23 (dd, 1H,  $J = 11.3$  and 2.3), 3.34 (dd, 1H,  $J = 11.3$  et 2.6), 4.14-4.26 (m, 4H).

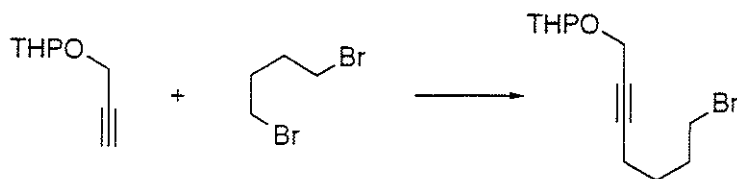
Anal. Calc. pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_6$  : C, 66.96; H, 9.77. Trouvée : C, 66.73; H, 9.69.

**O-Tétrahydropyranyl-prop-2-yn-1-ol (173).**



Une solution d'alcool propargylique (11.8 mL, 0.2 mmol) et de dihydropyrane (20.1 mL, 0.22 mmol) dans du dichlorométhane (200 mL) est acidifiée avec une spatule de résine Amberlyst A15. Après deux heures à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par distillation sous pression réduite (92-95°C, 45 mB). On obtient le produit attendu (22.4 g, 80%).

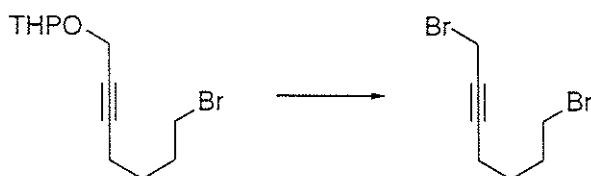
### *O*-Tétrahydropyranyl-7-bromo-hept-2-yn-1-ol (174).



Une solution de *O*-tétrahydropyranyl-prop-1-yn-3-ol **173** (2.103 g, 0.015 mol) dans du THF (20 mL) est refroidie à  $-80^{\circ}\text{C}$ . On lui additionne du butyllithium (1.4 M, 10.7 mL, 0.015 mol), puis après retour à température ambiante, le 1,4-dibromobutane (9 mL, 0.075 mol). La réaction nécessite une catalyse par une pointe de spatule de NaI. Après trois jours à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé avec une goutte d'eau, le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 90/10)). On obtient une huile incolore (3.39 g, 82%) qui est le produit attendu.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.51-1.83 (m, 8H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.28 (tt, 2H,  $J = 7.0$  et 2.2), 3.43 (t, 2H,  $J = 6.6$ ), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.78-3.91 (m, 1H), 4.24 (partie AB d'un  $\text{ABX}_2$ ,  $J_{\text{AB}} = 15.1$ ), 4.78-4.83 (m, 1H).

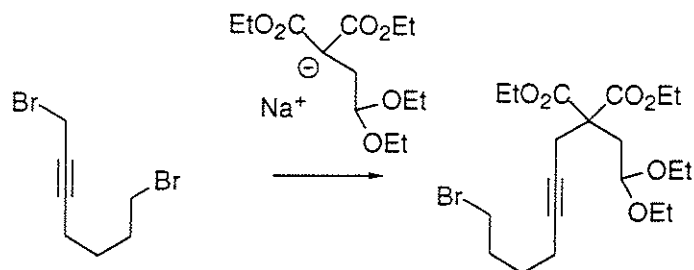
### 1,7-Dibromo-hept-2-yne (175).



Le bromure de bromo-triphénylphosphonium est engendré in situ par addition de brome (1.91 g, 0.012 mol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) sur une solution à  $0^{\circ}\text{C}$  de triphénylphosphine (3.76g, 0.014 mol) dans du dichlorométhane également (40 mL). La solution est agitée pendant 20 minutes à température ambiante. On obtient un précipité blanc. Le substrat **174** (2.71 g, 9.9 mmol) est additionné en solution dans le même solvant (30 mL) à la seringue. Après 4 heures à  $0^{\circ}\text{C}$ , le solvant est évaporé et le résidu est repris au pentane, filtré et évaporé. Une colonne de silice (pentane) permet d'isoler le produit attendu (1.84 g, 74%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.60-1.75 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.30 (tt, 2H,  $J = 6.8$  et 2.3), 3.44 (t, 2H,  $J = 6.7$ ), 3.92 (t, 2H,  $J = 2.3$ ).

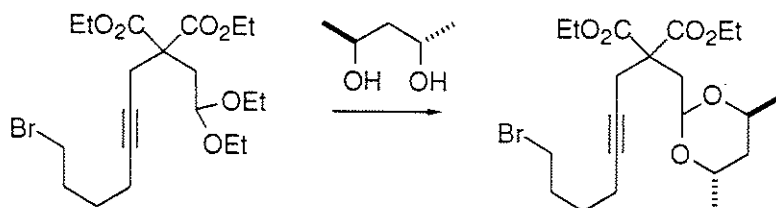
**2-(7-Bromo-hept-2-yn-1-yl)-2-(2,2-diéthoxy-éthyl)-malonate de diéthyle (176).**



Une solution de malonate **140a** (1.10 g, 4 mmol) dans du THF (40 mL) est additionnée sur une suspension de NaH (0.241 g, 6 mmol) dans ce même solvant (10 mL). Après 30 minutes à température ambiante, le dibromure **175** (1.07 g, 4.2 mmol) dans du THF (10 mL) est additionné rapidement. Le mélange réactionnel est agité quatre heures à température ambiante. Le THF est dilué dans de l'éther (150 mL) et la phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl (2x30 mL), séchée, filtrée et évaporée. Une colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 95/5)) permet d'isoler le produit attendu (1.51g, 84%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.17 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.24 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H), 2.18 (tt, 2H,  $J = 6.8$  et 2.3), 2.40 (d, 2H,  $J = 5.8$ ), 2.83 (t, 2H,  $J = 2.3$ ), 3.42 (t, 2H,  $J = 6.6$ ), 3.46 (dq, 2H,  $J = 9.3$  et 7.1), 3.65 (dq, 2H,  $J = 9.3$  et 7.1), 4.17 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 4.18 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 4.55 (t, 1H,  $J = 5.8$ ).

**2-(7-Bromo-hept-2-yn-1-yl)-2-(4,6-diméthyl-[1,3]dioxan-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (177).**



L'acétalisation du diéthyl-acétal **176** (539 mg, 1.2 mmol) avec le (*dl*)-pentan-2,4-diol dans les conditions standard conduit après chromatographie sur silice (pentane/acétate d'éthyle (97/3)) au produit désiré (480 mg, 87%).

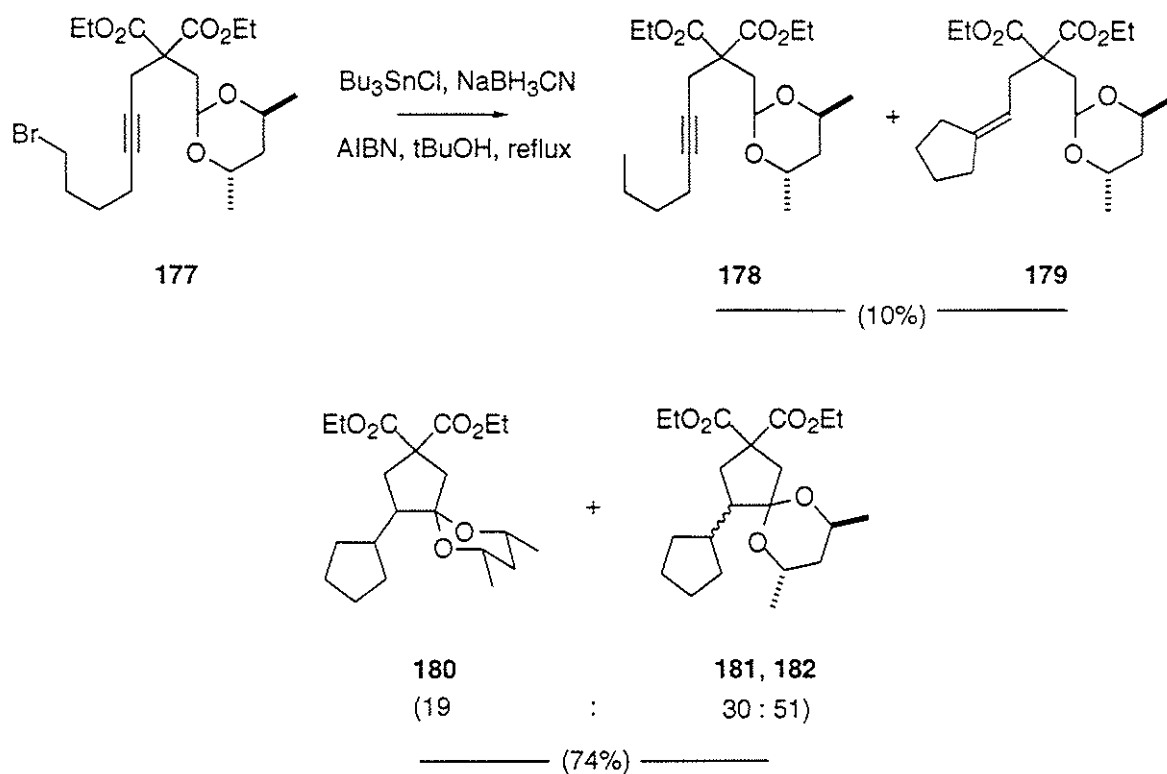
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.15 (d, 3H,  $J = 6.1$ ), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.24-1.33 (m superposé, 1H), 1.32 (d, 3H,  $J = 6.8$ ), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.80 (ddd, 1H,  $J = 13.4$ , 11.7 et 6.3), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.35 (d, 2H,  $J = 5.4$ ),

2.83-2.87 (m, 2H), 3.42 (t, 2H,  $J = 6.6$ ), 3.82-3.97 (m, 1H), 4.08-4.30 (m, 5H), 4.95 (t, 1H,  $J = 5.4$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.79 ( $\text{CH}_3$ ), 16.73 ( $\text{CH}_3$ ), 17.60 ( $\text{CH}_2$ ), 21.50 ( $\text{CH}_3$ ), 23.46 ( $\text{CH}_2$ ), 26.93 ( $\text{CH}_2$ ), 31.29 ( $\text{CH}_2$ ), 33.11 ( $\text{CH}_2$ ), 36.37 ( $\text{CH}_2$ ), 36.74 ( $\text{CH}_2$ ), 54.44 (C), 61.12 ( $\text{CH}_2$ ), 67.38 (CH), 67.76 (CH), 75.24 (C), 82.28 (C), 91.12 (CH), 169.83 (C);

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{BrO}_6$  : C, 54.67; H, 7.21. Trouvée : C, 54.62; H, 7.24.

### Cyclisation radicalaire de 177.



La réaction conduite sur le substrat **177** (185 mg, 0.4 mmol) aboutit après purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) aux trois diastéréoisomères possibles (51.5/30/18.5) du produit de cyclisation (113 mg, 74%) ainsi qu'aux produits de réduction (15 mg, 10%).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (mélange des produits de cyclisation) : C, 65.94; H, 8.96. Trouvée : C, 65.92; H, 8.94.

#### 4-Cyclopentyl-7,9-diméthyl-6,10-dioxa-spiro[4,5]décane-2,2-dicarboxylate d'éthyle (180).

Certaines fraction pures ont été isolées et permettent de dire que le produit de cyclisation minoritaire est celui qui résulte de la translocation dans la copule chirale du radical tertiaire formé lors de l'étape de cyclisation (temps de rétention le plus faible en CPG).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.05-1.60 (m, 10H), 1.10 (d superposé, 3H,  $J = 6.1$ ), 1.14 (d superposé, 3H,  $J = 6.1$ ), 1.25 (t superposé, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.27 (t superposé, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.48 (dt superposé, 1H,  $J = 12.9$  et 2.6), 1.84-2.12 (m, 3H), 2.20 d, 1H,  $J = 13.8$ ), 2.23-2.53 (m, 1H), 3.12 (d, 1H,  $J = 13.8$ ), 3.74-4.02 (m, 2H), 4.17 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 4.18 (q, 2H,  $J = 7.1$ ).

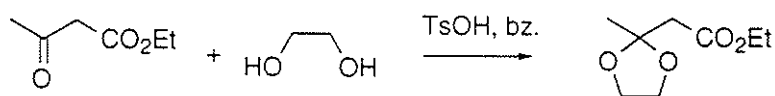
#### 2-(Hept-2-yn-1-yl)-2-(4,6-diméthyl-[1,3]dioxan-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (178).

On isole également une petite fraction pure du produit de réduction directe du radical primaire (sort le deuxième en CPG).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.85-0.95 (m, 3H), 1.15-1.45 (m superposé, 2H), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.1$ ), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.32 (d, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.54-1.62 (m, 3H), 1.73-1.89 (m, 1H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.37 (d, 2H,  $J = 5.6$ ), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.82-4.01 (m, 1H), 4.08-4.27 (m, 5H), 4.96 (t, 1H,  $J = 5.6$ ).

La même cyclisation radicalaire réalisée sur ce substrat (59 mg, 0.13 mmol) avec toutefois 0.7 équivalent de  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  conduit à la disparition quasi totale du produit où la copule chirale est détruite au profit exclusif du produit cyclisé qui est minoritaire dans les conditions standard. On déduit de cette expérience que la sélectivité de la précédente était de 1.04/1.

#### (2- Méthyl-[1,3]dioxalan-2-yl)-acétate d'éthyle (193).

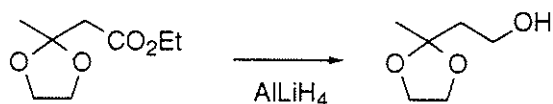


Une solution d'acétoacétate d'éthyle (10 g, 0.077 mol), de glycol (5,24 g, 0.084 mol) et de  $\text{TsOH.H}_2\text{O}$  (1.32 g, 7 mmol) dans 150 ml de benzène est porté au reflux pendant 2h, l'eau est évacuée dans un Dean Stark. 2,5g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sont alors additionnés et le mélange réactionnel est agité 1h. Après filtration le produit est purifié par distillation (55°C sous 0,5 mbar). 9,5g (0,054 mol) de **193** sont ainsi obtenus (71%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.29 (t,  $J= 7.1$ , 3H); 1.51 (s, 3H); 2.67 (s, 2H); 3.99 (s, 4H); 4.16 (q,  $J= 7.1$ , 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ); 24.4 ( $\text{CH}_3$ ); 44.2 ( $\text{CH}_2$ ); 60.5 ( $\text{CH}_2$ ); 64.7 ( $\text{CH}_2$ ); 107.6 (C); 169.4 (C).

#### 2-(2-Méthyl-[1,3]dioxalan-2-yl)-éthanol (194).

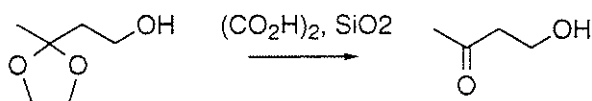


Une solution d'hydruure de lithium aluminium (1.85 g, 49 mmol) dans 50 ml de d'éther éthylique anhydre, est refroidie à  $0^\circ\text{C}$ . L'ester (8.5 g, 49 mmol) en solution dans 10 ml d'éther éthylique est alors additionné. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à  $0^\circ\text{C}$ . L'excès d'hydruure est alors détruit par l'ajout de 15.8 g de sulfate de sodium décahydraté. La solution ainsi obtenue est filtrée, après 1h d'agitation, sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant conduit à l'alcool attendu (6.25g, 47 mmol) utilisé sans autre purification (Rdt 97%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.28 (s, 3H); 1.86 (t,  $J= 5.6$ , 2H); 2.96 (s large, 1H); 3.66 (m, 2H); 3.90 (m, 4H).

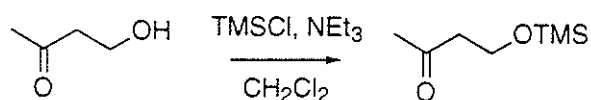
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  23.7 ( $\text{CH}_3$ ); 40.3 ( $\text{CH}_2$ ); 58.6 ( $\text{CH}_2$ ); 64.3 ( $\text{CH}_2$ ); 110.1 (C).

#### 4-Hydroxy-butan-2-one (195):



On ajoute une solution aqueuse à 14% d'acide oxalique dihydrate (11 gouttes) sur 3g de silice mouillée avec un minimum de dichlorométhane. Après que la silice soit redevenue homogène, on ajoute l'acétal (925 mg, 7 mmol). Après une nuit à température ambiante, le solvant est évaporé et la silice est déposée au sommet d'une courte colonne de silice, qui est ensuite éluee à l'éther. Le solvant est évaporé et on obtient la  $\beta$ -hydroxycétone suffisamment pure pour l'étape de protection de l'alcool (600 mg, 97%).

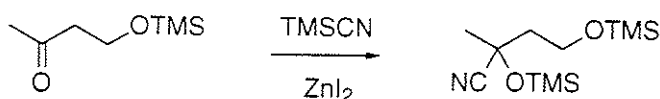
#### 4-Silyloxy-butan-2-one (196):



On additionne le chlorure de triméthylsilyle (1.21 mg, 9.54 mmol) puis la triéthylamine (1.37 ml, 9.86 mmol) sur l'hydroxycétone (560 mg, 6.36 mmol) dissoute dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). Après deux heures à température ambiante, la solution est versée dans une ampoule à décanter contenant de l'eau. Après agitation, la phase organique est séparée, séchée, filtrée et évaporée. Une distillation au four à boules ( $E_b = 80^\circ\text{C}/50 \text{ mb}$ ) permet d'isoler le produit désiré (640 mg, 63%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.10 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.63 (t, 2H,  $J = 6.3$ ), 3.84 (t, 2H,  $J = 6.3$ ).

#### 2,4-Bis-triméthylsilyloxy-2-méthyl-butyronitrile (197) :

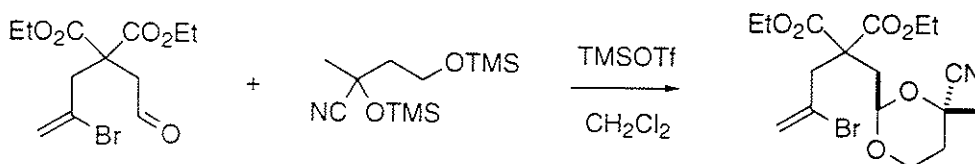


On additionne lentement du TMSCN (500  $\mu\text{L}$ , 3.74 mmol) sur un mélange de cétone (600 mg, 3.74 mmol) et de  $\text{ZnI}_2$  (60 mg, 0.19 mmol). Après trente minutes, le mélange réactionnel est repris au dichlorométhane, filtré et évaporé. On obtient le produit attendu (985 mg, rendement quantitatif).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.11 (s, 9H), 0.22 (s, 9H), 1.60 (s, 3H), 1.97 (t, 2H,  $J = 6.6$ ), 3.78 (t, 2H,  $J = 6.6$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  -0.77 ( $\text{CH}_3$ ), 1.14 ( $\text{CH}_3$ ), 29.29 ( $\text{CH}_3$ ), 45.23 ( $\text{CH}_2$ ), 57.77 ( $\text{CH}_2$ ), 65.58 (C).

#### 2-(2-Bromo-allyl)-2-(4-cyano-4-méthyl-[1,3]dioxan-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (198).

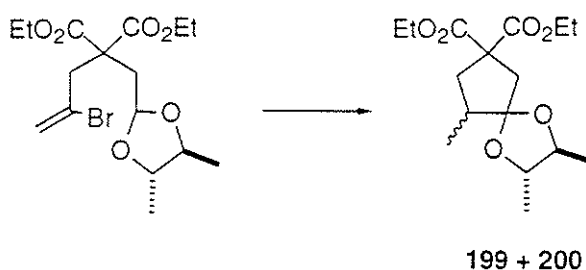


On additionne le TMSOTf (17  $\mu$ L, 0.09 mmol) sur une solution à  $-30^{\circ}\text{C}$  d'aldéhyde **149** (290 mg, 0.9 mmol) et de diol disilylé **197** (234 mg, 0.9 mmol) dans du dichlorométhane (7.7 mL). Après un lent retour à  $-20^{\circ}\text{C}$  (30 min.), la réaction est arrêtée par ajout de quelques gouttes de pyridine, puis d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase aqueuse est extraite trois fois au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (85/15)) permet d'isoler l'acétal attendu (290 mg, 78%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.27 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.60 (s, 3H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.93 (ddd, 1H,  $J = 13.7$ , 11.7 et 5.4), 2.27-2.49 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.86-4.27 (m, 6H), 5.07 (t, 1H,  $J = 5.2$ ), 5.61 (d, 1H,  $J = 1.7$ ), 5.74-5.77 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.75 ( $\text{CH}_3$ ), 27.12 ( $\text{CH}_3$ ), 34.89 ( $\text{CH}_2$ ), 35.84 ( $\text{CH}_2$ ), 43.52 ( $\text{CH}_2$ ), 53.94 (C), 61.54 ( $\text{CH}_2$ ), 61.60 ( $\text{CH}_2$ ), 63.74 ( $\text{CH}_2$ ), 70.49 (CH), 96.86 (CH), 118.76 (C), 122.33 ( $\text{CH}_2$ ), 127.03 (C), 169.69 (C).

#### Cyclisation radicalaire de **142a**.



La réaction type réalisée sur le substrat **142a** (212 mg, 0.54 mmol) conduit après colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 95/5)) à l'obtention d'un mélange de produits cyclisés et du produit de réduction directe du radical vinylique (122 mg, 72%). L'ensemble est ozonolysé (ozonolyse réductrice), et une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (95/5)) permet d'isoler le mélange des deux diastéréoisomères (50/50) du produit de cyclisation (74 mg, 45%).

#### **4,7,8-Triméthyl-6,9-dioxa-spiro[4,4]nonane-2,2-dicarboxylate d'éthyle**

**(199a+ 200a) :**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.94 (d, 3H,  $J = 6.6$ ), 1.19-1.28 (m, 12H), 1.88 (dd, 0.5H,  $J = 12.4$  et 5.3,  $\text{H}_{3a}$ ), 1.94 (dd, 0.5H,  $J = 12.6$  et 4.0,  $\text{H}_{3a}$ ), 2.05-2.25 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.33 (partie A d'un spectre AB, 0.5H,  $J = 14.2$ ,  $\text{H}_{1a}$ ), 2.47 (partie A d'un spectre AB, 0.5H,  $J = 14.2$ ,  $\text{H}_{1a}$ ), 2.38-2.48 (m superposé, 1H,  $\text{H}_{3b}$ ), 2.59 (partie B d'un spectre AB, 0.5H,  $J = 14.2$ ,  $\text{H}_{1b}$ ), 2.61 (partie B d'un spectre AB, 0.5H,  $J = 14.2$ ,  $\text{H}_{1b}$ ), 3.43-3.71 (m, 2H,  $\text{H}_7$  et

H<sub>g</sub>), 4.10-4.25 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) : δ 11.82 (CH<sub>3</sub>), 13.85 (CH<sub>3</sub>), 15.95 (CH<sub>3</sub>), 16.24 (CH<sub>3</sub>), 17.20 (CH<sub>3</sub>), 38.13 (CH<sub>2</sub>), 38.30 (CH<sub>2</sub>), 40.38 (CH), 40.58 (CH), 43.47 (CH<sub>2</sub>), 44.54 (CH<sub>2</sub>), 55.48 (C), 55.80 (C), 61.23 (CH<sub>2</sub>), 61.35 (CH<sub>2</sub>), 77.60 (CH), 78.50 (CH), 79.05 (CH), 79.16 (CH), 115.00 (C), 115.29 (C), 171.51 (C), 172.00 (C), 172.20 (C).

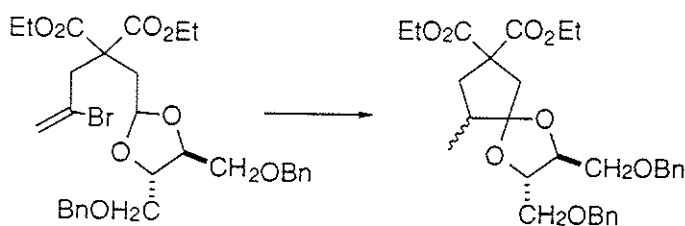
Anal. Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> : C, 61.11; H, 8.34. Trouvée : C, 61.09; H, 8.30.

#### Deutériation :

La réaction de cyclisation radicalaire réalisée sur le substrat **142a** (230 mg, 0.58 mmol) en présence de cyanoborodeutérure de sodium conduit aux produits deutériés uniquement sur le méthyle porté par le carbone 4.

\* RMN <sup>2</sup>H (CCl<sub>4</sub>, 14.3 MHz) : δ 1 (s, 1<sup>2</sup>H).

#### Cyclisation radicalaire de 142b.



La réaction type réalisée sur le substrat **142b** (200 mg, 0.33 mmol) conduit après colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 90/10)) à l'obtention d'un mélange de produits cyclisés et du produit de réduction directe du radical vinylique (130 mg, 75%). L'ensemble est ozonolysé (ozonolyse réductrice), et une purification sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10)) permet d'isoler le mélange des deux diastéréoisomères (58/42) du produit de cyclisation (74 mg, 45%).

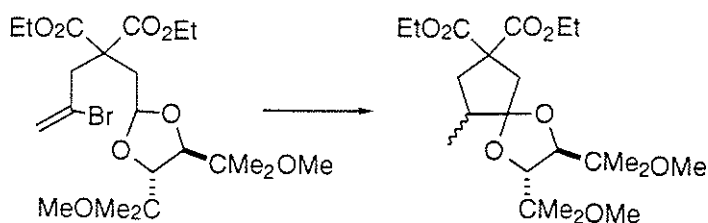
#### 2,3-Bis-benzyloxyméthyl-9-méthyl-1,4-dioxa-spiro[4,4]nonane-7,7-dicarboxylate d'éthyle (199b+200b) :

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 0.93 (d, 3H, J = 6.6, CH<sub>3</sub>C<sub>9</sub>), 1.18-1.27 (m, 6H), 1.90 (dd, 0.42H, J = 12.7 et 3.2, H<sub>8a</sub>), 1.96 (dd, 0.58H, J = 12.7 et 2.9, H<sub>8a</sub>), 2.13-2.32 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 2.32-2.53 (m, 2H, H<sub>6a</sub> et H<sub>8b</sub>), 2.64 (d, 0.42H, J = 14.4, H<sub>6b</sub>), 2.67 (d, 0.58H, J = 14.4, H<sub>6b</sub>), 3.55-3.64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.81-4.15 (m, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub>), 4.10-4.22 (m, 4H), 4.55, 4.56 et 4.57 (trois s, 4H), 7.28-7.32 (m, 10H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  11.77 ( $\text{CH}_3\text{C}_9$ ), 11.82 ( $\text{CH}_3\text{C}_9$ ), 13.87 ( $\text{CH}_3$ ), 38.01 ( $\text{C}_8$ ), 38.27 ( $\text{C}_8$ ), 39.98 ( $\text{C}_9$ ), 40.44 ( $\text{C}_9$ ), 43.21 ( $\text{C}_6$ ), 43.99 ( $\text{C}_6$ ), 55.57 ( $\text{C}_7$ ), 55.66 ( $\text{C}_7$ ), 61.32 ( $\text{CH}_2$ ), 61.43 ( $\text{CH}_2$ ), 69.69 ( $\text{CH}_2$ ), 69.86 ( $\text{CH}_2$ ), 70.12 ( $\text{CH}_2$ ), 70.47 ( $\text{CH}_2$ ), 70.70 ( $\text{CH}_2$ ), 73.21 ( $\text{CH}_2$ ), 73.33 ( $\text{CH}_2$ ), 76.62 ( $\text{CH}$ ), 77.95 ( $\text{CH}$ ), 78.09 ( $\text{CH}$ ), 78.32 ( $\text{CH}$ ), 116.73 ( $\text{C}_5$ ), 117.08 ( $\text{C}_5$ ), 127.41 ( $\text{CH}$ ), 127.50 ( $\text{CH}$ ), 128.25 ( $\text{CH}$ ), 137.81 ( $\text{C}$ ), 137.92 ( $\text{C}$ ), 171.45 ( $\text{C}$ ), 172.00 ( $\text{C}$ ), 172.11 ( $\text{C}$ ).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_8$  : C, 68.41; H, 7.28. Trouvée : C, 68.45; H, 7.31.

### Cyclisation radicalaire de 142c.



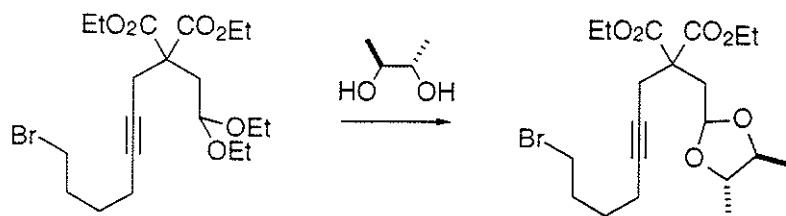
La réaction type réalisée sur le substrat **142c** (102 mg, 0.2 mmol) conduit après une première colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 90/10)) au produit souhaité (73:27, dosage par CPG sur le mélange réactionnel brut) contenant une très faible proportion du produit de réduction directe du radical vinylique (environ 10%). L'ensemble est ozonolysé (ozonolyse réductrice), et une purification sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10)) permet d'isoler le mélange des deux diastéréoisomères du produit de cyclisation (61 mg, 71%).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_8$  : C, 61.37; H, 8.90. Trouvée : C, 61.72; H, 9.06.

### 2,3-Bis-[1-méthoxy-1-méthyléthyl]-9-méthyl-1,4-dioxa-spiro[4,4]nonane-7,7-dicarboxylate d'éthyle (199c+200c) :

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.93 (d, 2.1H,  $J = 6.8$ ), 0.96 (d, 0.9H,  $J = 6.8$ ), 1.10-1.29 (m, 18H), 1.77-1.98 (m, 1.4H), 2.10-2.30 (m, 0.6H), 2.35-2.70 (m, 2.3H), 2.77 (d, 0.7H,  $J = 14.2$ ), 3.17, 3.18 et 3.20 (3 s, 6H en tout), 3.84 (d, 0.7H,  $J = 5.9$ ), 3.89 (d, 0.3H,  $J = 5.1$ ), 3.98 (d, 0.7H,  $J = 5.9$ ), 4.01 (d, 0.3H,  $J = 5.1$ ), 4.02-4.27 (m, 4H).

**2-(7-Bromo-hept-2-yn-1-yl)-2-(4,5-diméthyl-[1,3]dioxolan-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (203).**



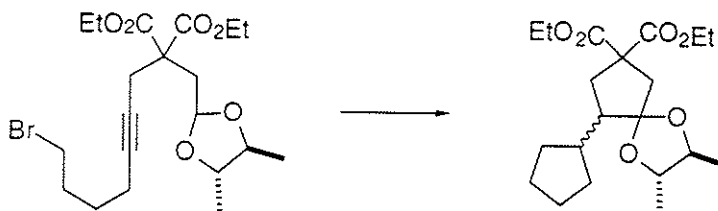
L'acétalisation du diéthyl-acétal **176** (539 mg, 1.2 mmol) avec le (*dl*)-butan-2,3-diol dans les conditions standard conduit après chromatographie sur silice (pentane/acétate d'éthyle (97/3)) au produit désiré pur (413 mg, 77%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.11-1.20 (m, 6H), 1.19 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.47-1.62 (m, 2H), 1.81-1.96 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.35 (d, 2H,  $J = 5.1$ ), 2.85 (t, 2H,  $J = 2.3$ ), 3.36 (t, 2H,  $J = 6.6$ ), 3.44-3.54 (m, 2H), 4.03-4.21 (m, 2H), 4.12 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 5.10 (t, 1H,  $J = 5.1$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.73 ( $\text{CH}_3$ ), 16.53 ( $\text{CH}_3$ ), 16.68 ( $\text{CH}_3$ ), 17.54 ( $\text{CH}_2$ ), 23.35 ( $\text{CH}_2$ ), 26.90 ( $\text{CH}_2$ ), 31.26 ( $\text{CH}_2$ ), 33.02 ( $\text{CH}_2$ ), 36.37 ( $\text{CH}_2$ ), 54.50 (C), 61.20 ( $\text{CH}_2$ ), 75.18 (C), 77.57 (CH), 79.48 (CH), 82.28 (C), 100.13 (CH), 169.77 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BrO}_6$  : C, 53.70; H, 6.98. Trouvée : C, 53.68; H, 7.02.

**Cyclisation radicalaire de 203.**



La réaction standard conduite sur le substrat **203** (190 mg, 0.425 mmol) en présence de 0.05 eq. de  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  aboutit après purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) au mélange des deux diastéréoisomères (40/36) du produit de cyclisation (63%) ainsi qu'à un mélange des produits de réduction du radical primaire et du radical vinylique (respectivement 11/7) (15%).

#### 4-Cyclopentyl-7,8-diméthyl-6,9-dioxa-spiro[4,4]nonane-2,2-dicarboxylate d'éthyle (204) :

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.19-1.28 (m, 6H), 1.26 (t, 6H,  $J = 7.2$ ), 1.47-1.64 (m, 2H), 1.70-2.12 (m, 4H), 2.05 (s large, 5H), 2.32 (d, 0.5H,  $J = 14.2$ ), 2.46 (d, 0.5H,  $J = 14.2$ ), 2.37-2.52 (m, 0.5H), 2.57 (d, 0.5H,  $J = 14.2$ ), 2.60 (d, 0.5H,  $J = 14.2$ ), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.12 (q, 2H,  $J = 7.2$ ), 4.10-4.23 (m, 2H).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$  : C, 65.18; H, 8.76. Trouvée : C, 65.27; H, 8.77.

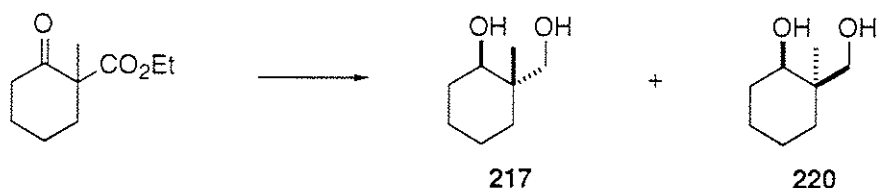
#### 1-Méthyl-2-oxo-cyclohexanecarboxylate d'éthyle (216).



On additionne le  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en poudre (8.29 g, 60 mmol) sur une solution de 2-carbéthoxycyclohexanone (4.8 mL, 30 mmol) et d'iodure de méthyle (3.7 mL, 60 mmol) dans du DMF sec (40 mL). Après quatre heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans de l'eau et repris à l'éther. La phase étherée est séparée, lavée trois fois à l'eau, séchée, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie (pentane/acétate d'éthyle (98/2, puis 95/5)) pour conduire au produit souhaité (4.78 g, 87%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.25 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.28 (s, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.60-1.76 (m, 3H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.41-2.54 (m, 3H), 4.15-4.22 (m, 2H).

#### 2-Hydroxyméthyl-2-méthyl-cyclohexanol (217).



Une solution de cétone-ester **216** (1.273 g, 6.9 mmol) dans de l'éther (10 mL) est additionnée sur une suspension d'hydrure de lithium aluminium (0.394 g, 10.4 mmol) dans ce même solvant (10 mL). Après une heure à température ambiante, la solution est neutralisée avec du  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (1 eq. par rapport à  $\text{AlLiH}_4$ ), puis filtrée et évaporée. L'huile est dissoute dans un mélange benzène-hexane (1/1) et après une nuit, les cristaux formés sont filtrés et lavés à l'hexane. Une deuxième cristallisation dans les mêmes conditions permet d'obtenir un produit

parfaitement pur (431 mg, 43%).

**217** :

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  0.99 (s, 3H), 0.96-1.07 (m, 1H), 1.12-1.27 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.63-1.75 (m, 2H), 3.17 (s large, 2H), 3.41 (d, 1H,  $J = 10.4$ ), 3.49 (d, 1H,  $J = 10.4$ ), 3.61 (dd, 1H,  $J = 11.4$  et 4.3).

Le jus de première cristallisation contient le diol **220** pur à 62% (HPLC). Une série d'HPLC semi-préparatives (isooctane/acétate d'éthyle (70/30), 20 mL/min) permet d'isoler de diol *cis* pur à 85%. Cette purification n'était pas nécessaire car elle est beaucoup plus facile au stade du  $\beta$ -hydroxyester.

**220** :

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.02 (s, 3H), 1.02-1.83 (m, 8H), 2.73 (s large, 1H), 2.88 (s large, 1H), 3.42 (d, 1H,  $J = 11$ ), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.87 (d, 1H,  $J = 11$ ).

**2-Hydroxy-1-méthyl-cyclohexanecarbaldéhyde (218).**



Sur une solution de diol **217** (1.73 g, 12 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL), on additionne tour à tour les solutions de TEMPO (19 mg, 0.12 mmol) dans ce même solvant (15 mL) et de KBr (143 mg, 1.2 mmol) dans de l'eau (15 mL). Le mélange est refroidi à 0°C, et on y ajoute avec une forte agitation la solution d'eau de Javel (0.35 M, 32 mL, 11.2 mmol) tamponnée à pH=8.6 avec du  $\text{NaHCO}_3$  (1.6 g, 50 mg/mL). Après quelques minutes, le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et la phase organique est séparée, séchée, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10)). On isole le produit attendu (1.185 g, 70%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.11 (s, 3H), 0.99-1.59 (m, 6H), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.91-2.09 (s large, 1H), 3.91 (dd, 1H,  $J = 10.5$  et 4.0), 9.47 (s, 1H).

## 2-Hydroxy-1-méthyl-cyclohexanecarboxylate de méthyle (219).



On prépare une solution d'aldéhyde **218** (0.95 g, 6.7 mmol) et d'iode (1.696 g, 6.7 mmol) dans du méthanol (20 mL). Le mélange est porté à 40°C et on lui additionne lentement une solution méthanolique de potasse à 4% jusqu'à décoloration. Le méthanol est ensuite évaporé et le résidu est repris à l'éther et à l'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite une fois à l'éther. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. On obtient ainsi le produit attendu avec une bonne pureté (1.029 g, 89%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 1.21 (s, 3H), 1.22-1.57 (m, 6H), 1.66-1.81 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.94 (dd, 1H, *J* = 10.6 et 4.1).

## 2-(1-Hydroxy-1-méthyl-éthyl)-2-méthyl-cyclohexanol (210).

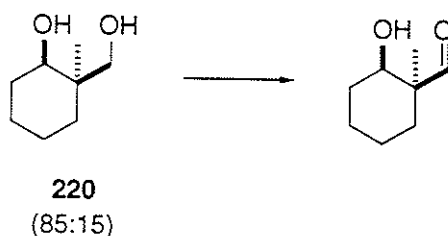


On additionne une solution étherée de méthyllithium (14.7 mL, 20.62 mmol, 1.4 M) sur une solution d'ester **219** (710 mg, 4.12 mmol) dans de l'éther. La réaction est laissée trente minutes à température ambiante, puis arrêtée avec quelques gouttes d'eau, et évaporée. Une purification du résidu sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (60/40)) permet d'isoler le produit attendu (520 mg, 73%); PF = 62°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 1.06 (s, 3H), 1.05-1.56 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 3.22 (d, 1H, *J* = 2.5), 3.93 (m, 1H).

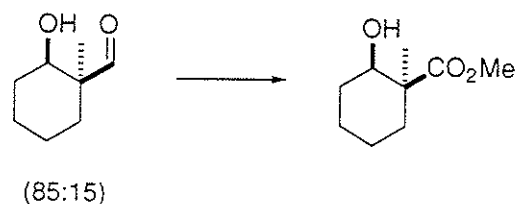
Anal. Calc. pour C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> : C, 69.72; H, 11.70. Trouvée : C, 69.67; H, 11.77.

## 2-Hydroxy-1-méthyl-cyclohexanecarbaldéhyde (221).



Sur une solution de diol **220** (85% *cis*) (590 mg, 4.09 mmol) dans du dichlorométhane (5 mL), on additionne tour à tour les solutions de TEMPO (6.4 mg, 0.041 mmol) dans ce même solvant (5 mL) et de KBr (49 mg, 0.41 mmol) dans de l'eau (0.8 mL). Le mélange est refroidi à 0°C, et on y ajoute avec une forte agitation la solution d'eau de Javel (0.35 M, 10.9 mL, 3.82 mmol) tamponnée à pH=8.6 avec du NaHCO<sub>3</sub> (545 g, 50 mg/mL). Après quelques minutes, le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et la phase organique est séparée, séchée, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 90/10)). On isole le produit attendu (320 mg, 59%) qui est immédiatement oxydé.

## 2-Hydroxy-1-méthyl-cyclohexanecarboxylate de méthyle (222).

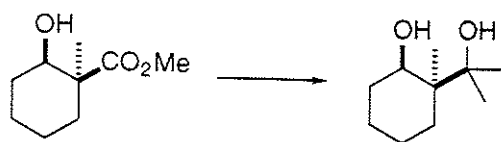


On prépare une solution d'aldéhyde (300 mg, 2.11 mmol) et d'iode (535 mg, 2.11 mmol) dans du méthanol. Le mélange est porté à 40°C et on lui additionne lentement une solution méthanolique de potasse à 4% jusqu'à décoloration. Le méthanol est ensuite évaporé sur un peu de NH<sub>4</sub>Cl et le résidu est repris à l'éther et à l'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite une fois à l'éther. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. On obtient ainsi le produit attendu avec une bonne pureté (320 mg, 88%). Une HPLC semi-préparative permet aisément d'isoler le dérivé *cis* dépourvu de toute trace de l'isomère *trans*.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.06-1.71 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.73-1.87 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 1H), 3.22-3.43 (m, 2H), 3.65 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) : δ 22.57 (CH<sub>2</sub>), 23.61 (CH<sub>3</sub>), 23.78 (CH<sub>2</sub>), 31.66 (CH<sub>2</sub>), 34.40 (CH<sub>2</sub>), 47.86 (C), 51.47 (CH<sub>3</sub>), 75.75 (CH), 178.00 (C).

## 2-(1-Hydroxy-1-méthyl-éthyl)-2-méthyl-cyclohexanol (211).



On additionne une solution étherée de méthyllithium (2.9 mL, 3.5 mmol, 1.2 M) sur une solution d'ester **222** (120 mg, 0.697 mmol) dans de l'éther (5 mL). La réaction est laissée trente minutes à température ambiante, puis on ajoute de la silice et le solvant est évaporé. Une purification sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (60/40)) permet d'isoler le produit attendu (110 mg, 92%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.81 (s, 3H) , 1.09 (s, 3H) , 1.29 (s, 3H), 1.20-1.72 (m, 7H), 1.98 (td, 1H,  $J = 12.2$  et  $3.7$ ), 3.93 (s large, 1H), 4.17 (s large, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  19.04 ( $\text{CH}_3+\text{CH}_2$ ), 21.12 ( $\text{CH}_2$ ), 24.53 ( $\text{CH}_3+\text{CH}_2$ ), 24.88 ( $\text{CH}_3$ ), 29.76 ( $\text{CH}_2$ ), 41.34 (C), 72.38 (CH), 79.91 (C).

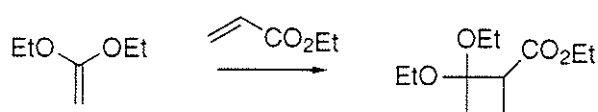
Anal. Calc. pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$  : C, 69.72; H, 11.70. Trouvée : C, 69.70; H, 11.69.

## 1,1-Diéthoxyéthylène (223) :



On additionne lentement et en agitant de la potasse pilée (6.8 g, 0.12 mol) sur un mélange du diéthylacétal du bromoacétaldéhyde (4.7 mL, 0.03 mol) et de TBAB (1.9 g, 6 mmol). On place ensuite le ballon dans une cuve à ultrasons à  $75^\circ\text{C}$  pendant une heure. Le mélange réactionnel brut est filtré sur célite avec un minimum d'éther anhydre. On rajoute au filtrat 4 à 5 grains de potasse et on le place à l'évaporateur rotatif. Le produit est utilisé brut (3.1 g, 89%) pour l'étape ultérieure de formation du cyclobutane.

## Diéthylacétal de la 2-carbéthoxycyclobutanone (224) :



On prépare une solution d'acétal de cétène **223** (3.05 g brut, 26.2 mmol) et d'acrylate d'éthyle (2.85 mL, 26.2 mmol) dans de l'acétonitrile sec (6 mL). Après huit jours de reflux, le solvant est évaporé et le résidu est distillé au four à boules (140-160°C, 100 à 200 mb environ) pour donner par crackage le produit brut (2.9 g, 51%). Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (95/5)) permet d'obtenir le produit désiré (1.23 g, 22%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.08 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.16 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.72-1.87 (m, 1H), 1.94-2.32 (m, 3H), 3.18-3.31 (m, 1H), 3.35 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 3.42-3.67 (partie AB d'un  $\text{ABX}_3$ , 2H), 3.99-4.22 (partie AB d'un  $\text{ABX}_3$ , 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.98 ( $\text{CH}_2$ ), 14.71 ( $\text{CH}_3$ ), 14.82 ( $\text{CH}_3$ ), 14.97 ( $\text{CH}_3$ ), 30.44 ( $\text{CH}_2$ ), 49.21 (CH), 56.17 ( $\text{CH}_2$ ), 56.81 ( $\text{CH}_2$ ), 60.07 ( $\text{CH}_2$ ), 101.97 (C), 170.75 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$  : C, 61.09; H, 9.32. Trouvée : C, 61.08; H, 9.32.

**Diéthylacétal de la 2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-cyclobutanone (225) :**



On additionne une solution de méthyllithium (4.3 mL, 1.4 M, 6 mmol) sur une solution d'ester **224** (433 mg, 2 mmol) dans de l'éther (2 mL). Après quelques minutes, la réaction est arrêtée avec de l'eau et diluée dans de l'éther. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée, filtrée et évaporée. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (95/5)) permet d'isoler le produit désiré (250 mg, 62%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.05 (s, 3H), 1.16 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.17 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.27 (s, 3H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.88-2.23 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 1H), 3.41 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 3.42 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 3.70 (s large, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.29 ( $\text{CH}_2$ ), 15.02 ( $\text{CH}_3$ ), 15.11 ( $\text{CH}_3$ ), 29.03 ( $\text{CH}_3$ ), 30.16 ( $\text{CH}_3$ ), 30.44 ( $\text{CH}_2$ ), 52.56 (CH), 55.80 ( $\text{CH}_2$ ), 56.49 ( $\text{CH}_2$ ), 70.12 (C), 104.05 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$  : C, 65.31; H, 10.96. Trouvée : C, 65.28; H, 10.96.

## 2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-cyclobutanone (226) :



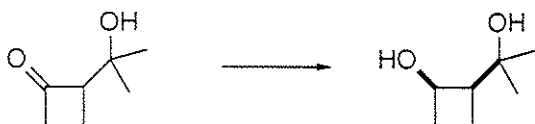
On additionne 11 gouttes de solution aqueuse à 14% d'acide oxalique dihydraté sur 3 g de silice en suspension dans du dichlorométhane. Lorsque la silice est redevenue homogène, on ajoute le diéthylacétal **225** (190 mg, 0.94 mmol). Après trente minutes à température ambiante, on neutralise avec un peu de NaHCO<sub>3</sub> solide et on évapore le solvant. Une purification sur silice (pentane/éther (90/10 puis 0/100)) permet d'isoler le produit attendu (110 mg, 91%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.15 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.86-2.13 (m, 2H), 2.69-3.02 (m, 2H), 2.84 (s large superposé, 1H), 3.30 (ddt, 1H, J = 10, 8.1 et 2.2).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) : δ 12.75 (CH<sub>2</sub>), 27.24 (CH<sub>3</sub>), 27.33 (CH<sub>3</sub>), 44.66 (CH<sub>2</sub>), 70.18 (C), 70.30 (CH), 210.92 (C).

Anal. Calc. pour C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> : C, 65.60; H, 9.44. Trouvée : C, 65.17; H, 9.44.

## 2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-cyclobutanol (215) :



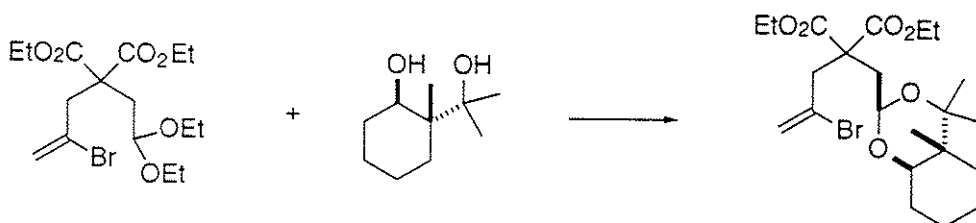
Une solution commerciale de K-selectride (5.15 mL, 2.57 mmol) dans du THF est additionnée sur une solution à -80°C de cétone **226** (110 mg, 0.858 mmol) dans le même solvant (1.5 mL). Après trente minutes à -80°C, on remplace le bain d'acétone par un bain glace/sel et on laisse lentement revenir à température ambiante. On ajoute ensuite un peu de solution de soude 6M, puis lentement de l'eau oxygénée à 30% (1.9 mL). Le mélange réactionnel brut est dissous dans de l'eau et extrait à l'éther. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0, 90/10 puis 70/30)) permet d'isoler le produit attendu (60 mg, 54%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.10 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.70-1.92 (m, 2H), 2.09-2.41 (m, 3H), 3.59 (s large, 2H), 4.49-4.59 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  17.92 ( $\text{CH}_2$ ), 26.98 ( $\text{CH}_3$ ), 28.60 ( $\text{CH}_3$ ), 30.16 ( $\text{CH}_2$ ), 47.98 ( $\text{CH}$ ), 70.96 ( $\text{CH}$ ), 72.58 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$  : C, 64.58; H, 10.84. Trouvée : C, 64.60; H, 10.81.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,4,4a-triméthyl-hexahydro-benzo[1,3]dioxin-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (227a).**



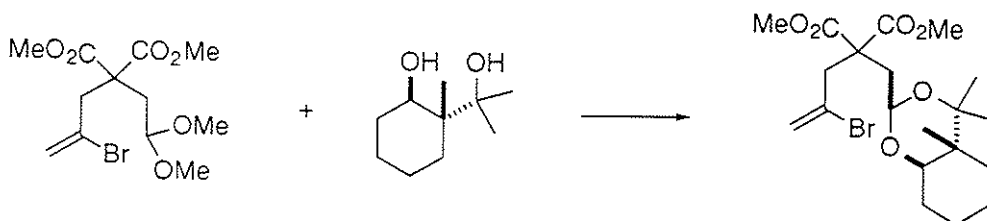
La réaction standard de transacétalisation sur le diéthyl-acétal **140a** (255 mg, 0.644 mmol) avec le diol **210** conduit après purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (97/3)) au produit souhaité (270 mg, 88%) (un seul épimère).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.00-1.10 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.25 (t, 6H,  $J = 7.2$ ), 1.30 (s, 3H), 1.34-1.64 (m, 6H), 1.70-1.78 (m, 1H), 2.34 (d, 2H,  $J = 5.4$ ), 3.21 (dd, 1H,  $J = 15.2$  et 0.7), 3.30 (dd, 1H,  $J = 15.2$  et 0.7), 3.68 (dd, 1H,  $J = 11.0$  et 5.0), 4.16 (q, 2H,  $J = 7.2$ ), 4.16 (q, 2H,  $J = 7.2$ ), 5.00 (t, 1H,  $J = 5.4$ ), 5.59 (d, 1H,  $J = 1.5$ ), 5.74 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  13.45 ( $\text{CH}_3$ ), 13.78 ( $\text{CH}_3$ ), 19.73 ( $\text{CH}_3$ ), 20.81 ( $\text{CH}_2$ ), 24.01 ( $\text{CH}_3$ ), 26.70 ( $\text{CH}_2$ ), 30.75 ( $\text{CH}_2$ ), 35.80 ( $\text{CH}_2$ ), 39.24 (C), 43.32 ( $\text{CH}_2$ ), 54.30 (C), 61.23 ( $\text{CH}_2$ ), 76.74 (CH), 78.05 (C), 93.17 (CH), 122.01 ( $\text{CH}_2$ ), 127.57 (C), 170.08 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BrO}_6$  : C, 55.58; H, 7.42. Trouvée : C, 55.59; H, 7.48.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,4,4a-triméthyl-hexahydro-benzo[1,3]dioxin-2-ylméthyl)-malonate de diméthyle (227b).**



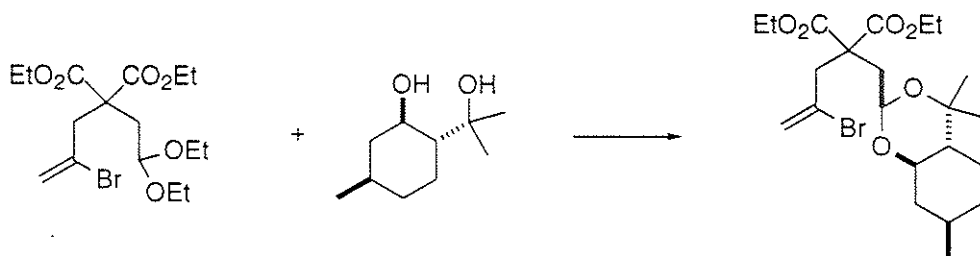
La réaction standard de transacétalisation réalisée sur le composé **140b** (204 mg, 0.6 mmol) avec le diol **210** conduit après purification sur gel de silice (pentane/acétate d'éthyle (96/4)) au produit souhaité présent sous la forme d'un seul épimère (224 mg, 83%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.00-1.11 (m, 1H), 1.06 (s, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.20-1.66 (m, 6H), 1.71-1.79 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H,  $J = 15.2$  et  $0.7$ ), 3.68 (dd superposé,  $J =$  (non mesurable) et  $5.0$ ), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.00 (t, 1H,  $J = 5.2$ ), 5.60 (d, 1H,  $J = 1.6$ ), 5.73 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) :  $\delta$  13.42 ( $\text{CH}_3$ ), 19.66 ( $\text{CH}_3$ ), 20.76 ( $\text{CH}_2$ ), 24.05 ( $\text{CH}_3$ ), 24.47 ( $\text{CH}_2$ ), 26.69 ( $\text{CH}_2$ ), 30.73 ( $\text{CH}_2$ ), 36.04 ( $\text{CH}_2$ ), 39.22 (C), 43.56 ( $\text{CH}_2$ ), 52.28 ( $\text{CH}_3$ ), 52.31 ( $\text{CH}_3$ ), 54.16 (C), 76.71 (CH), 78.04 (C), 93.03 (CH), 122.26 ( $\text{CH}_2$ ), 127.24 (C), 170.47 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BrO}_6$  : C, 53.70; H, 6.98. Trouvée : C, 53.79; H, 6.95.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,4,7-triméthyl-hexahydro-benzo[1,3]dioxin-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (228a).**



La réaction de transacétalisation du diéthyl-acétal **140a** (588 mg, 2.5 mmol) réalisée avec le (-)-*trans-p*-menthane-3,8-diols dans les conditions standard conduit après purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (98/2)) au produit attendu où l'un des deux épimères est largement prédominant (95:5 environ) (1 g, 84%).

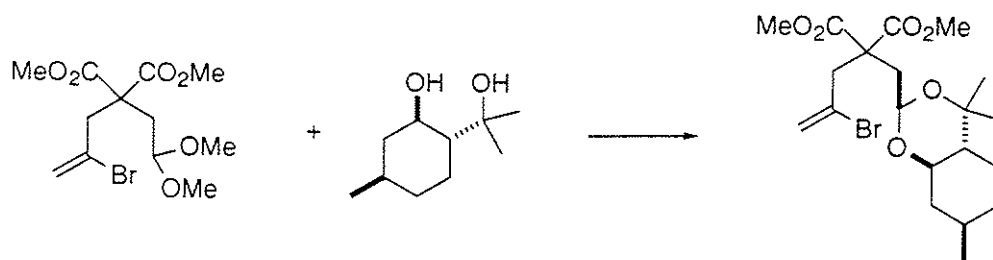
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) (isomère majoritaire) :  $\delta$  0.91 (d, 3H,  $J = 6.5$ ), 0.80-1.09 (m, 3H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.25 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.25-1.59 (m, 3H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 3.15-3.37 (m, 2H), 3.39 (td, 1H,  $J = 10.6$  et  $4.2$ ), 4.09-4.24 (m, 4H), 4.93 (t, 1H,  $J = 5.2$ ), 5.59 (d, 1H,  $J = 1.6$ ), 5.73 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  13.68 ( $\text{CH}_3$ ), 18.15 ( $\text{CH}_3$ ), 22.02 ( $\text{CH}_3$ ), 24.85 ( $\text{CH}_2$ ),

28.49 (CH), 30.94 (CH), 34.29 (CH<sub>2</sub>), 35.76 (CH<sub>2</sub>), 40.32 (CH<sub>2</sub>), 43.17 (CH<sub>2</sub>), 49.25 (CH), 54.19 (C), 61.11 (CH<sub>2</sub>), 61.16 (CH<sub>2</sub>), 74.73 (C), 74.86 (CH), 92.10 (CH), 121.98 (CH<sub>2</sub>), 127.30 (C), 169.93 (C), 169.96 (C).

Anal. Calc. pour C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>BrO<sub>6</sub> : C, 55.58; H, 7.42. Trouvée : C, 55.37; H, 7.36.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,4,7-triméthyl-hexahydro-benzo[1,3]dioxin-2-ylméthyl)-malonate de diméthyle (228b).**



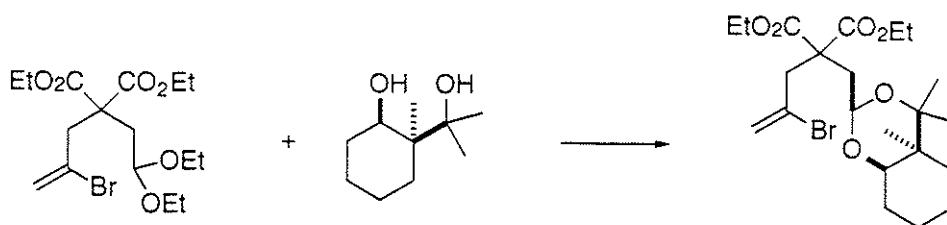
Le diméthyl-acétal **140b** (0.984 g, 2.9 mmol) est transacétalisé par le (-)-*trans-p*-menthane-3,8-diol avec la méthode standard. On obtient après purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (96/4)) le produit attendu (1.032 g, 80%) où un des deux épimères est largement prédominant.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 0.92 (d, 3H, *J* = 6.5), 0.81-1.09 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.26-1.59 (m, 3H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.33 (partie AB d'un ABX, 2H), 3.22 (dd, 1H, *J* = 15.2 et 0.7), 3.30 (dd, 1H, *J* = 15.2 et 0.7), 3.39 (td, 1H, *J* = 10.6 et 4.2), 3.71 (s, 6H), 4.95 (t, 1H, *J* = 5.3), 5.60 (d, 1H, *J* = 1.6), 5.72 (m, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ 18.16 (CH<sub>3</sub>), 21.99 (CH<sub>3</sub>), 24.92 (CH<sub>2</sub>), 28.58 (CH<sub>3</sub>), 31.00 (CH), 34.37 (CH<sub>2</sub>), 36.07 (CH<sub>2</sub>), 40.43 (CH<sub>2</sub>), 43.48 (CH<sub>2</sub>), 49.31 (CH), 52.28 (CH<sub>3</sub>), 52.33 (CH<sub>3</sub>), 54.20 (C), 74.80 (C), 74.91 (CH), 92.03 (CH), 122.14 (CH<sub>2</sub>), 127.15 (C), 170.41 (C), 170.45 (C).

Anal. Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>6</sub> : C, 53.70; H, 6.98. Trouvée : C, 54.03; H, 6.98.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(4,4,4a-triméthyl-hexahydro-benzo[1,3]dioxin-2-ylméthyl)-malonate de diéthyle (229).**



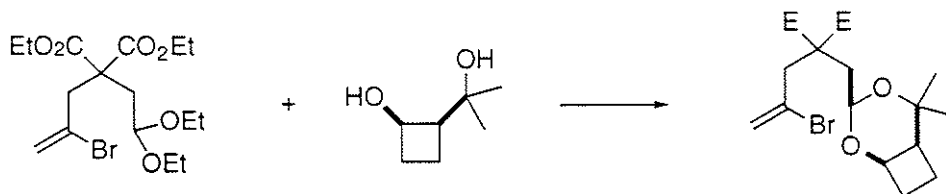
La réaction standard de transacétalisation sur le diéthyl-acétal **140a** (209 mg, 0.53 mmol) avec le diol *cis* **211** conduit après purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0, 98/2 puis 97/3)) au produit souhaité (190 mg, 76%) (un seul épimère).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.75 (s, 3H) , 1.02 (s, 3H), 1.21-1.30 (m, 6H), 1.10-1.70 (m, 6H), 1.90-2.07 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 3.23 (d, 1H,  $J = 14.7$ ), 3.27 (d, 1H,  $J = 14.7$ ), 3.71 (s large, 1H), 4.03-4.24 (m, 4H), 4.99, (t, 1H,  $J = 5.1$ ), 5.60 (d, 1H,  $J = 1.5$ ), 5.75 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.73 ( $\text{CH}_3$ ), 16.34 ( $\text{CH}_3$ ), 19.19 ( $\text{CH}_2$ ), 20.37 ( $\text{CH}_3$ ), 21.15 ( $\text{CH}_2$ ), 23.26 ( $\text{CH}_3$ ), 26.29 ( $\text{CH}_2$ ), 27.19 ( $\text{CH}_2$ ), 35.76 ( $\text{CH}_2$ ), 36.46 (C), 43.18 ( $\text{CH}_2$ ), 54.27 (C), 61.17 ( $\text{CH}_2$ ), 74.69 (CH), 77.55 (C), 91.75 (CH), 122.01 ( $\text{CH}_2$ ), 127.53 (C), 170.06 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BrO}_6$  : C, 55.58; H, 7.42. Trouvée : C, 55.47; H, 7.48.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(5,5-diméthyl-2,4-dioxa-bicyclo[4,2,0]oct-3-ylméthyl)-malonate de diéthyle (230).**



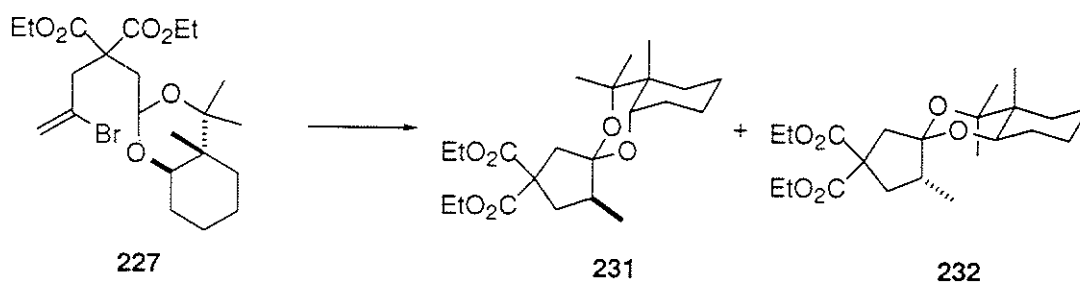
La procédure standard de transacétalisation avec le diéthylacétal **140a** (182 mg, 0.461 mmol) et le diol **215** (60 mg, 0.461 mmol) conduit après purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0, 98/2 puis 95/5)) au produit désiré (72 mg, 36%). La réaction d'acétalisation de Noyori donne sensiblement le même rendement.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.00 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.24 (t large, 6H,  $J = 7.2$ ), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.72-1.99 (m, 3H), 2.25-2.43 (m, 1H), 2.36 (m superposé, 2H,  $J = 5.1$ ), 3.19 (dd, 1H,  $J = 15.1$  et 0.7), 3.29 (dd, 1H,  $J = 15.1$  et 0.7), 4.07-4.22 (partie AB d'un  $\text{ABX}_3$ , 2H), 4.15 (q, 2H,  $J = 7.2$ ), 4.29 (q, 1H,  $J = 4.4$ ), 4.73 (t, 1H,  $J = 5.1$ ), 5.57 (d, 1H,  $J = 1.7$ ), 5.70-5.73 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.76 ( $\text{CH}_3$ ), 21.56 ( $\text{CH}_2$ ), 23.26 ( $\text{CH}_3$ ), 25.22 ( $\text{CH}_3$ ), 25.40 ( $\text{CH}_2$ ), 35.96 ( $\text{CH}_2$ ), 40.73 ( $\text{CH}$ ), 43.39 ( $\text{CH}_2$ ), 54.36 (C), 61.20 ( $\text{CH}_2$ ), 61.29 ( $\text{CH}_2$ ), 71.16 (C), 72.75 ( $\text{CH}$ ), 89.90 ( $\text{CH}$ ), 121.98 ( $\text{CH}_2$ ), 127.44 (C), 170.00 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{Br}$  : C, 52.66; H, 6.75. Trouvée : C, 52.58; H, 6.77.

### Cyclisation radicalaire de **227** (E = $\text{CO}_2\text{Et}$ ).



La réaction standard de cyclisation réalisée sur le composé **227** conduit après traitement oxydant du mélange réactionnel brut au  $\text{NaIO}_4$  (5 eq.)/ $\text{OsO}_4$  (cat.) dans du THF/eau (4/1) et purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) à isoler une première fraction contenant le produit majoritaire seul (47 mg, 56%) (épimérisé en  $\alpha$  de l'oxygène dans la copule chirale), ainsi qu'un mélange du produit majoritaire et du minoritaire (15 mg, 18%) (rendement global, 74%). Le rapport des deux produits calculé à partir des intégrations RMN du spectre du mélange réactionnel brut de la cyclisation est de  $85^{231}/15^{232}$ . Ceux-ci peuvent être parfaitement séparés par HPLC semi-préparative (isooctane/acétate d'éthyle (98/2), 20 mL/min).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6$  : C, 66.64; H, 9.15. Trouvée : C, 66.50; H, 9.09.

### Isomère majoritaire **231** (E = $\text{CO}_2\text{Et}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  0.79 (s, 3H), 1.03 (d, 3H,  $J = 6.7$ ), 1.04 (s, 3H), 1.23 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.30 (s, 3H), 1.15-1.63 (m, 8H), 1.87 (t, 1H,  $J = 12.5$ ), 1.95 (d, 1H,  $J = 13.6$ ), 1.92-2.12 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H,  $J = 12.8$  et 7.8), 3.18 (d, 1H,  $J = 13.6$ ), 3.84 (s large, 1H), 4.12-4.20 (partie AB d'un  $\text{ABX}_3$ , 2H), 4.16 (q, 2H,  $J = 7.1$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  11.43 ( $\text{CH}_3$ ), 13.90 ( $\text{CH}_3$ ), 16.54 ( $\text{CH}_3$ ), 19.33 ( $\text{CH}_2$ ), 21.16 ( $\text{CH}_2$ ), 24.16 ( $\text{CH}_3$ ), 24.61 ( $\text{CH}_3$ ), 25.87 ( $\text{CH}_2$ ), 27.23 ( $\text{CH}_2$ ), 35.97 (C), 36.13 ( $\text{CH}_2$ ), 41.25 ( $\text{CH}_2$ ), 44.16 (CH), 56.54 (C), 61.12 ( $\text{CH}_2$ ), 61.32 ( $\text{CH}_2$ ), 67.65 (CH), 77.23 (C), 103.87 (C), 171.78 (C), 172.79 (C).

#### Isomère minoritaire 232 (E = $\text{CO}_2\text{Et}$ ).

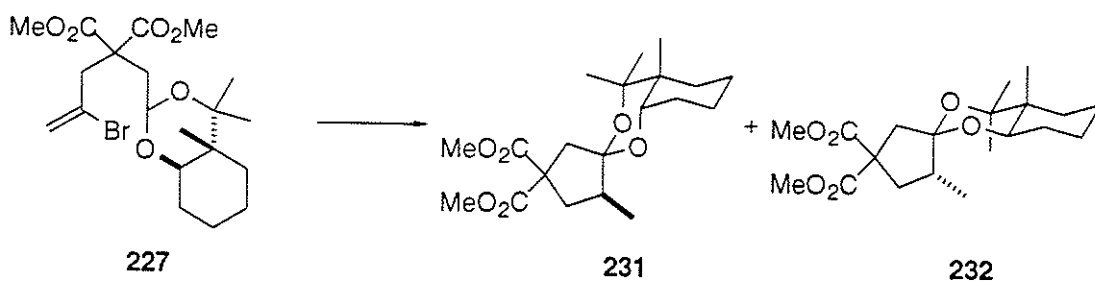
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.96 (d, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.00 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.18 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.19 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.20-1.50 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.76 (d, 1H,  $J = 13.8$ ), 2.37 (d large, 1H,  $J = 13.7$ ), 2.43 (q large, 1H,  $J = 7.2$ ), 2.64 (d, 1H,  $J = 13.7$ ), 2.84 (dd, 1H,  $J = 13.8$  et 7.4), 3.72 (dd, 1H,  $J = 10.9$  et 4.8), 4.05-4.18 (m, 4H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) :  $\delta$  13.32 ( $\text{CH}_3$ ), 13.84 ( $\text{CH}_3$ ), 13.91 ( $\text{CH}_3$ ), 17.74 ( $\text{CH}_3$ ), 20.95 ( $\text{CH}_2$ ), 22.97 ( $\text{CH}_3$ ), 24.41 ( $\text{CH}_2$ ), 24.98 ( $\text{CH}_3$ ), 26.91 ( $\text{CH}_2$ ), 30.96 ( $\text{CH}_2$ ), 36.97 (CH), 38.59 (C), 39.43 ( $\text{CH}_2$ ), 44.05 ( $\text{CH}_2$ ), 54.21 (C), 60.00 ( $\text{CH}_2$ ), 61.31 ( $\text{CH}_2$ ), 69.29 (CH), 78.53 (C), 108.04 (C), 171.64 (C), 172.99 (C).

#### Expérience de réduction avec $\text{Bu}_3\text{SnD}$ .

On additionne en deux heures au pousse-seringue une solution de deutéreur de tributylétain (65.6  $\mu\text{L}$ , 0.243 mmol) et d'AIBN (5.3 mg, 0.032 mmol) dans du benzène (1 mL) sur une solution à 80°C de substrat (77 mg, 0.162 mmol) dans ce même solvant (3 mL). Après deux heures de reflux supplémentaire, le mélange réactionnel est évaporé et une première purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 95/5)) permet d'isoler les produits de cyclisation et de réduction entachés d'étain. Cette fraction purifiée est oxydée par le couple  $\text{NaIO}_4$  (5 eq.)/ $\text{OsO}_4$  (cat.) dans un mélange THF/eau (4/1) (10 mL) pendant la nuit. L'ensemble est ensuite repris à l'eau et à l'éther. La phase étherée est séparée et la phase aqueuse est extraite une fois. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Une deuxième purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0, 99/1 puis 97/3)) permet d'isoler le mélange des deux isomères de cyclisation (35 mg, 58%). L'un, le majoritaire, est deutérié sur le proton en  $\alpha$  de l'oxygène de la copule chirale (on observe la disparition du signal de ce proton en RMN  $^1\text{H}$  (3.84 ppm)), tandis que l'autre est deutérié sur le groupe méthyle (le signal du proton en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène dans l'auxiliaire est toujours présent).

## Cyclisation radicalaire de 227 (E = CO<sub>2</sub>Me).



Le substrat **227** (103 mg, 0.23 mmol) est cyclisé par la méthode habituelle. Le mélange réactionnel est évaporé, le résidu est repris à l'éther et filtré, puis de nouveau évaporé. On obtient ainsi un produit brut qui est oxydé avec OsO<sub>4</sub> (cat.)/NaIO<sub>4</sub> (5 eq.) dans une solution THF/eau (4/1) (10 mL). Le mélange réactionnel est repris à l'éther et à l'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est réextraite à l'éther. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) permet d'isoler le produit attendu (58 mg, 68%) qui est un mélange 85<sup>231</sup>/15<sup>232</sup> de deux diastéréoisomères (le produit majoritaire est épimérisé dans la copule chirale).

Anal. Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> : C, 65.19; H, 8.75. Trouvée : C, 64.82; H, 8.84.

### Isomère majoritaire **231** (E = CO<sub>2</sub>Me).

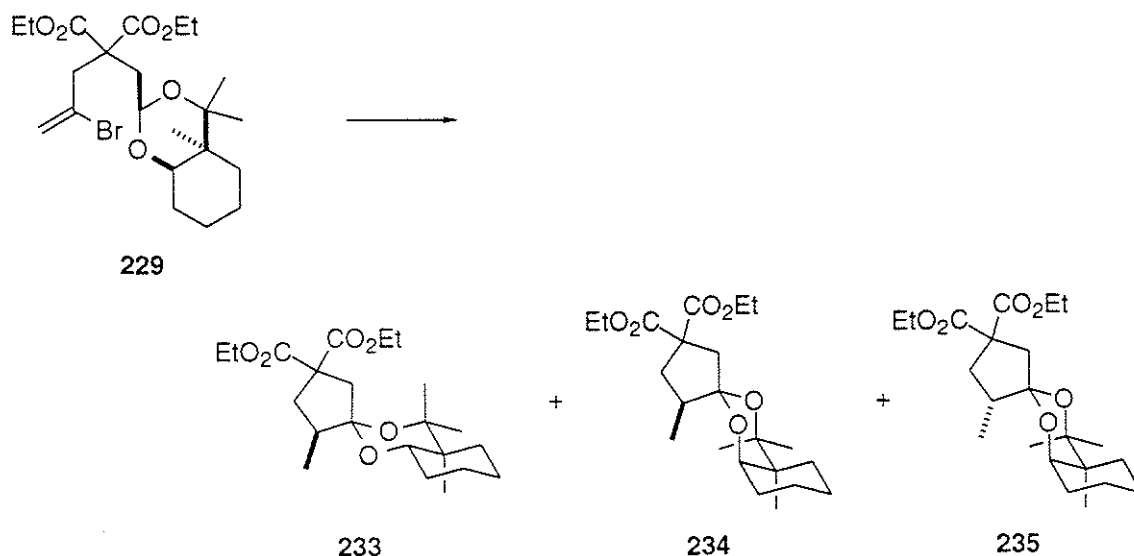
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 0.80 (s, 3H), 0.87-0.94 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, *J* = (non mesurable)), 1.04 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.16-1.62 (m, 7H), 1.90 (t, 1H, *J* = 12.5, H), 1.96 (d, 1H, *J* = 13.5, H), 1.94-2.12 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H, *J* = 12.5 et 7.8, H), 3.20 (d, 1H, *J* = 13.5, H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.82-3.84 (m, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ 11.43 (CH<sub>3</sub>), 17.78 (CH<sub>3</sub>), 19.32 (CH<sub>2</sub>), 21.15 (CH<sub>2</sub>), 24.16 (CH<sub>3</sub>), 24.60 (CH<sub>3</sub>), 25.87 (CH<sub>2</sub>), 27.26 (CH<sub>2</sub>), 35.98 (C), 36.20 (CH<sub>2</sub>), 41.40 (CH<sub>2</sub>), 44.13 (CH), 52.52 (CH<sub>3</sub>), 52.67 (CH<sub>3</sub>), 67.68 (CH), 77.27 (C), 103.80 (C), 172.28 (C), 173.24 (C).

### Isomère minoritaire **232** (pics caractéristiques) (E = CO<sub>2</sub>Me).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 0.98 (d, 3H, *J* = 7.1), 1.03 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.68 (d, 1H, *J* = 13.7), 2.89 (dd, 1H, *J* = 13.8 et 7.4), 3.69 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

## Cyclisation radicalaire de 229.



La réaction standard sur le composé **229** conduit après traitement oxydant du mélange réactionnel brut par NaIO<sub>4</sub> (5 eq.)/OsO<sub>4</sub> (cat.) dans du THF/eau (4/1) et purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0, 98/2 puis 97/3)) à isoler le mélange des produits de cyclisation (27 mg, 68%) (**233**, **234** et **235**). Le rapport des produits dosé par CPG sur le mélange réactionnel brut de la cyclisation est de 70<sup>233</sup>/19<sup>234</sup>/11<sup>235</sup>.

Anal. Calc. pour C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> : C, 66.64; H, 9.15. Trouvée : C, 66.92; H, 9.18.

### Isomère majoritaire **233**.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 0.95 (d, 3H, *J* = 6.6), 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.1), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1), 1.33 (s, 3H), 1.05-1.80 (m, 8H), 1.83 (t, 1H, *J* = 12.8), 1.92 (d, 1H, *J* = 13.7), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.30 (dd, 1H, *J* = 12.8 et 8.0), 3.21 (d, 1H, *J* = 13.7), 3.82 (pseudo t, 1H, *J* = 7.9), 4.06-4.19 (m, 4H).

### Isomère contant pour 11% (**234**), signaux caractéristiques.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 2.63 (d, 1H, *J* = 14.3), 2.87 (dd, 1H, *J* = 13.9 et 7.3), 3.77 (s large, 1H).

### isomère minoritaire **235**, signaux caractéristiques.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 2.68 (d, 1H, *J* = 13.8), 2.92 (dd, 1H, *J* = 13.9 et 7.9), 3.69 (s large, 1H).

### Expérience de réduction avec Bu<sub>3</sub>SnD.

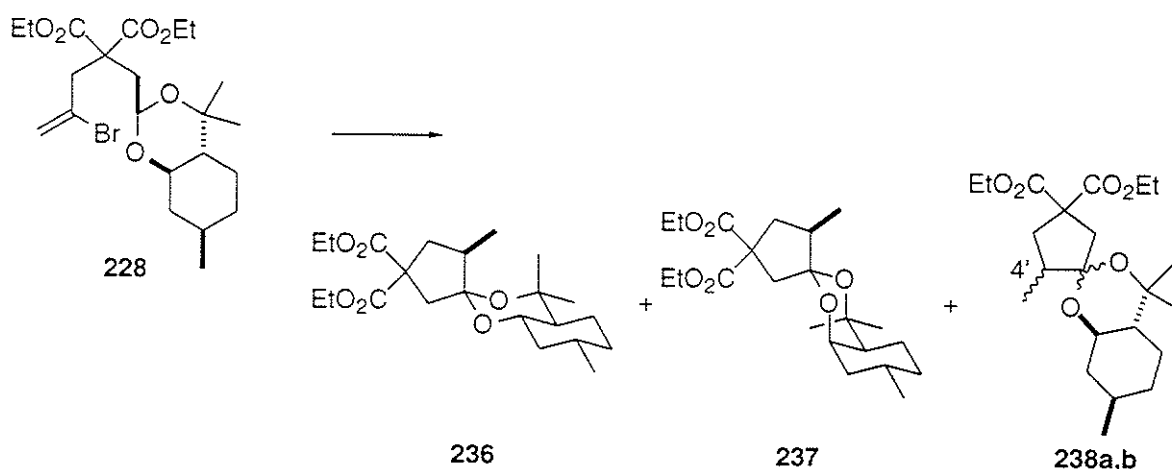
On additionne en deux heures au pousse-seringue une solution de deutérence de tributylétain (40

$\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) et d'AIBN (3.3 mg, 0.02 mmol) dans du benzène (0.8 mL) sur une solution à 80°C de **229** (45 mg, 0.1 mmol) dans ce même solvant (2 mL). Après deux heures de reflux supplémentaire, le mélange réactionnel est évaporé et une RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut atteste que les deux produits majoritaires **233** et **234** sont deutérés sur la position en  $\alpha$  de l'oxygène de l'auxiliaire (on note la disparition complète du signal à 3.82 ppm et la disparition partielle (50%) du signal à 3.77 ppm sur le spectre proton du mélange réactionnel brut). La sélectivité de la réaction radicalaire standard était donc de 89(**233**+**234**)/11.

### Expérience de réduction à température ambiante.

Une solution de substrat **229** (45 mg, 0.1 mmol), d'AIBN (3.2 mg, 0.02 mmol) et d'hydrure de tributylétain (32  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol) dans du benzène (10 mL) est irradiée pendant trois heures à 20°C. Le benzène est évaporé et le résidu est ozonolysé, puis purifié par chromatographie (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 95/5)) pour conduire au mélange des isomères de cyclisation (71:19:10, mesuré par CPG sur le mélange réactionnel brut) (26 mg, 66%).

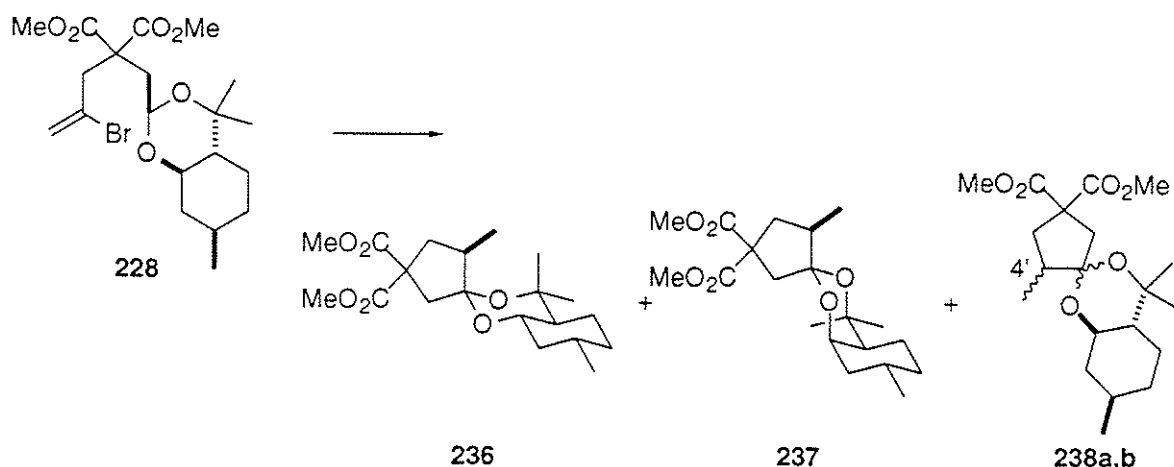
### Cyclisation radicalaire de **228** (E = CO<sub>2</sub>Et).



La réaction standard conduite sur le substrat **228** (200 mg, 0.42 mmol) conduit après purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 98/2)) à un mélange complexe et difficile à analyser des produits de cyclisation et de réduction. Un traitement de ce mélange par  $\text{NaIO}_4$  (5 eq.)/ $\text{OsO}_4$  (cat.) dans du THF/eau (4/1), suivi d'une deuxième purification dans les mêmes conditions permet d'isoler seuls les produits cyclisés (123 mg, 74%). La complexité de du spectre de RMN  $^1\text{H}$  nous a conduits à préparer le malonate diméthylique afin de déterminer la diastéréosélectivité.

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6$  : C, 66.64; H, 9.15. Trouvée : C, 65.84; H, 9.25.

## Cyclisation radicalaire de **228** (E = CO<sub>2</sub>Me).



On réalise la réaction standard sur le substrat **228** (1.03 g, 2.3 mmol). Le mélange réactionnel brut est évaporé, repris au dichlorométhane et filtré. Le solvant est évaporé et le résidu est oxydé avec le couple OsO<sub>4</sub> (cat.)/NaIO<sub>4</sub> (5 eq.) dans un mélange THF/eau (4/1) (60 mL) pendant une nuit. La solution est reprise à l'eau et extraite au dichlorométhane. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (99/1 puis 96/4)) pour conduire à une huile incolore qui est un mélange de quatre diastéréoisomères (40<sup>236</sup>/30<sup>237</sup>/15<sup>238a</sup>/15<sup>238b</sup>) du produit de cyclisation (606 mg, 72%), dont un seul est épimérisé en  $\alpha$  d'oxygène dans la copule chirale (**237**).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) du mélange:  $\delta$  0.82-2.08 (m, 22H), 2.33-2.41 (m, 1.5H), 2.65-2.79 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 0.3H), 3.46<sup>236</sup> (td, 0.4H,  $J = 10.6$  et 4.4), 3.49-3.57<sup>238a</sup> et <sup>238b</sup> (m, 0.3H), 3.69-3.74 (m, 6H), 4.21<sup>237</sup> (m, 0.3H).

Anal. Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> : C, 65.19; H, 8.75. Trouvée : C, 64.70; H, 8.68.

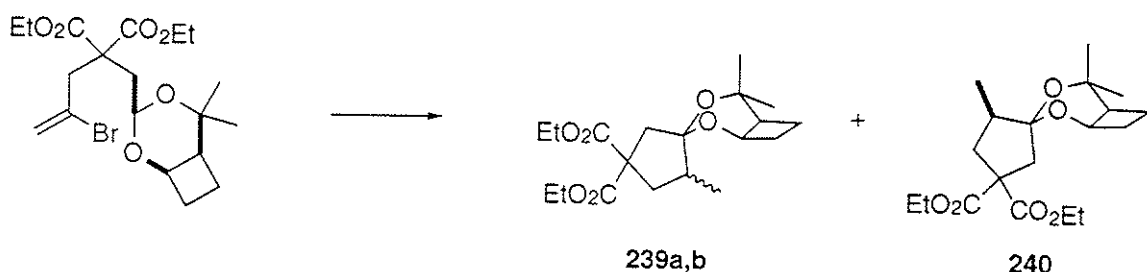
La réaction de cyclisation radicalaire réalisée sur ce composé (89.5 mg, 0.2 mmol) avec 0.4 équivalent de chlorure de tributylétain conduit après traitement oxydant habituel et purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (99/1 puis 96/4)) à un rapport des deux produits majoritaires de 1.8/1 (contre 1.4/1). L'écart est loin de celui qu'il devrait être s'il y avait compétition entre la deuxième translocation dans la copule chirale et la réduction du radical primaire engendré par la cyclisation.

### Réduction par Bu<sub>3</sub>snD.

Le même composé **228** (45 mg, 0.1 mmol) est dissous dans du benzène (2 mL) au reflux. On y additionne en deux heures au pousse-seringue une solution de deutérum de tributylétain (54  $\mu$ L, 0.2 mmol) et d'AIBN (3.3 mg, 0.02 mmol) dans du benzène également (0.85 mL). La réaction

est encore chauffée deux heures, puis le mélange réactionnel est évaporé. La RMN montre sans ambiguïté que les deux produits majoritaires sont deutériés sur la position en  $\alpha$  de l'oxygène dans la copule chirale (les signaux à  $\delta = 3.46$  et  $4.21$  ppm disparaissent en RMN  $^1\text{H}$ ). Ceci et les résultats précédents permet de dire que les deux produits majoritaires ont la même configuration au niveau du méthyle qui nous intéresse.

### Cyclisation radicalaire de **230**.



On additionne de l'AIBN (12 mg, 0.072 mmol) en solution dans du benzène (1 mL) pendant une durée de dix heures sur une solution au reflux de bromure **230** (104 mg, 0.24 mmol), de chlorure de tributylétain (3.3  $\mu\text{L}$ , 0.012 mmol) et de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (30 mg, 0.48 mmol) dans du tertiobutanol (4.8 mL). A la fin de l'addition, on chauffe encore pendant deux heures, puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris au dichlorométhane et filtré. On ajoute un peu de méthanol au filtrat et la solution est ozonolysée ( $\text{O}_3$ ,  $-80^\circ\text{C}$ , puis  $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $-80^\circ\text{C}$  à temp. amb.). Il se forme trois produits de cyclisation (CPG : 66/29/5). Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) permet d'isoler le mélange des produits cycliques (56 mg, 66%).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6$  : C, 64.39; H, 8.53. Trouvée : C, 64.39; H, 8.56.

#### isomère majoritaire (**239a**).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.95 (d, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.16 (s, 3H), 1.20-1.30 (m, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.65-2.40 (m, 8H), 2.52 (d large, 1H,  $J = 13.9$ ), 2.68 (d, 1H,  $J = 13.9$ ), 4.12-4.23 (m, 2H), 4.18 (q, 2H,  $J = 7.1$ ), 4.34-4.44 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  13.93 ( $\text{CH}_3$ ), 15.61 ( $\text{CH}_3$ ), 19.97 ( $\text{CH}_2$ ), 20.11 ( $\text{CH}_2$ ), 25.51 ( $\text{CH}_3$ ), 27.33 ( $\text{CH}_2$ ), 30.28 ( $\text{CH}_3$ ), 38.19 ( $\text{CH}_2$ ), 41.88 (CH), 42.03 (CH), 55.98 (C), 61.23 ( $\text{CH}_2$ ), 61.72 ( $\text{CH}_2$ ), 68.19 (CH), 71.22 (C), 107.55 (C), 172.00 (C).

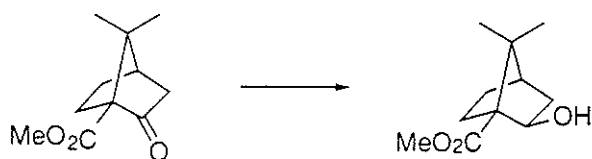
### 7,7-Diméthyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylate de méthyle (251).



Une solution d'acide cétopinique (1.34 g, 7.35 mmol) et d'une goutte de DMF dans du dichlorométhane (20 mL) est refroidie à 0°C. On lui additionne du chlorure d'oxalyle (0.77 mL, 8.83 mmol), puis on laisse revenir à température ambiante. Après deux heures, le mélange réactionnel est de nouveau refroidi à 0°C afin de lui ajouter le mélange pyridine (1.9 mL, 23.5 mmol)/méthanol (0.48 mL, 11.8 mmol). On laisse lentement revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est transféré dans une ampoule à décantation, dilué dans l'éther, lavé à l'acide chlorhydrique 1M jusqu'à ce que la phase aqueuse soit acide, puis une fois avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La fraction organique est séchée, filtrée et évaporée. On obtient ainsi le produit souhaité suffisamment pur pour l'étape de réduction de la cétone (1.415 g, 98%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 1.08 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.42 (ddd, 1H, *J* = 12.4, 9.3 et 4.0), 1.80 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 9.3 et 4.7), 1.96 (d, 1H, *J* = 18.4), 1.98-2.13 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.55 (dt, 1H, *J* = 18.4 et 4.0), 3.76 (s, 3H).

### 2-Hydroxy-7,7-diméthyl-bicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylate de méthyle (252).



Une solution commerciale 1M de L-Selectride (41.5 mL, 41.5 mmol) dans du THF est additionnée sur une solution à -80°C de (1R)-cétopinate de méthyle **251** (6.79 g, 34.6 mmol) dans ce même solvant (52 mL). Après trente minutes à cette température, la réaction est conservée à 0°C pendant trente minutes supplémentaires, puis arrêtée par addition de quelques gouttes d'eau et diluée dans de l'acétate d'éthyle. On ajoute alors de la soude 6M, puis de l'eau oxygénée à 30% (30 mL) (la réaction est violente). Après une demi-heure, le mélange réactionnel est dilué dans l'eau et extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. On obtient le produit attendu avec une excellente pureté.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.07 (s, 3H), 1.08-1.17 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.31 (ddd, 1H,  $J = 12.9, 9.3$  et  $3.9$ ), 1.71-1.94 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H,  $J = 8.0$  et  $3.5$ ).

**2-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-7,7-diméthyl-bicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylate de méthyle (253).**



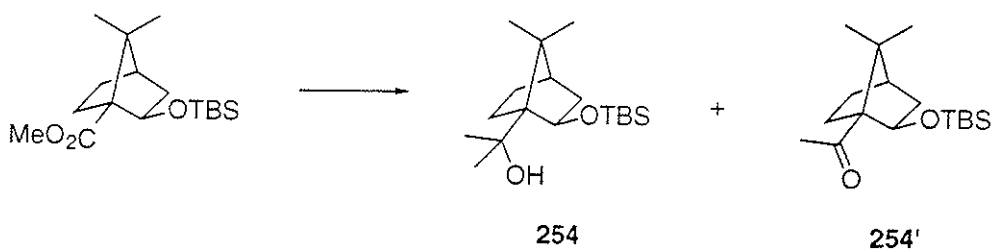
On additionne goutte à goutte le triflate de tertibutyldiméthylsilyle (9.8 mL, 42.8 mmol) sur une solution à  $0^\circ\text{C}$  d'alcool **252** (5.65 g, 28.5 mmol) et de lutidine (6.6 mL, 57 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). Après vingt minutes, on arrête la réaction avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La fraction organique est séchée, filtrée et évaporée. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 98/2)) permet d'obtenir le produit désiré (7.45 g, 84%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  -0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 1.01-1.11 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.41 (ddd, 1H,  $J = 12.9, 9.2$  et  $3.8$ ), 1.65-1.95 (m, 5H), 3.64 (s, 3H), 4.00 (dd, 1H,  $J = 7.5$  et  $3.4$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  -5.61 ( $\text{CH}_3$ ), -4.73 ( $\text{CH}_3$ ), 17.55 (C), 20.59 ( $\text{CH}_3$ ), 21.07 ( $\text{CH}_3$ ), 25.47 ( $\text{CH}_3$ ), 26.41 ( $\text{CH}_2$ ), 30.54 ( $\text{CH}_2$ ), 41.99 ( $\text{CH}_2$ ), 45.80 (CH), 46.83 (C), 50.59 ( $\text{CH}_3$ ), 59.44 (C), 79.25 (CH), 173.64 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$  : C, 65.33; H, 10.32. Trouvée : C, 65.29; H, 10.21.

**2-[2-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-7,7-diméthyl-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl]-propan-2-ol (254).**



On additionne une solution étherée 1.4 M de méthyllithium (50 mL, 70.5 mmol) sur une

solution à 0°C d'ester **253** (7.35 g, 23.5 mmol) dans de l'éther anhydre (100 mL). Après une demi-heure à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé à l'eau et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie (pentane/acétate d'éthyle (98.5/1.5)) pour conduire à l'alcool souhaité (3.03 mg, 41%) ainsi qu'à la cétone (2.92 g, 42%).

#### Alcool **254**.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.92-1.00 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.51 (t, 1H,  $J = 4.4$ ), 1.60-1.89 (m, 4H), 4.12 (dd, 1H,  $J = 7.9$  et 3.6), 4.89 (s, 1H).

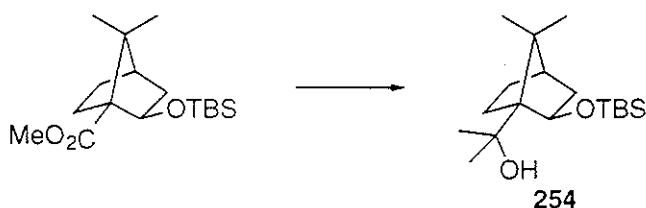
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  -5.26 ( $\text{CH}_3$ ), -3.80 ( $\text{CH}_3$ ), 17.41 (C), 22.51 ( $\text{CH}_3$ ), 24.50 ( $\text{CH}_3$ ), 25.64 ( $\text{CH}_3$ ), 26.42 ( $\text{CH}_3$ ), 26.64 ( $\text{CH}_2$ ), 29.35 ( $\text{CH}_3$ ), 30.27 ( $\text{CH}_2$ ), 41.32 ( $\text{CH}_2$ ), 47.99 (C), 48.16 (CH), 56.52 (C), 74.67 (C), 81.91 (CH).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$  : C, 69.17; H, 11.61. Trouvée : C, 69.26; H, 11.40.

#### Cétone **254'**.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  0.04 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.03-1.13 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.40 (ddd, 1H,  $J = 12.4$ , 9.3 et 3.7), 1.62-1.76 (m, 3H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 4.09 (dd, 1H,  $J = 7.4$  et 3.5).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$  : C, 68.86; H, 10.88. Trouvée : C, 69.08; H, 10.78.



Du chlorure de cérium (III) heptahydraté.  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , finement broyé (11.44 g, 30.7 mmol, 3.2 éq) est chauffé à 130°C sous vide pendant 10 heures. De l'azote est ensuite introduit dans le ballon qui est alors refroidi à 0°C. Du tétrahydrofurane anhydre (100 ml) est additionné, et on laisse agiter trois heures à température ambiante. Cette suspension est de nouveau refroidie à 0°C, puis du méthyllitium (19.2 ml, 30.7 mmol) est additionné goutte à goutte. La suspension jaune obtenue est agitée trois heures à cette température avant d'ajouter lentement l'ester **253** (3.0 g, 9.6 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant cinq heures, et de l'eau est ajoutée avec précaution. Plusieurs extractions à l'acétate d'éthyle sont effectuées et les phases

organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées. Une chromatographie sur gel de silice (pentane/ acétate d'éthyle: 99/1) permet d'obtenir l'alcool **254** pur (2.45 g, 83%).

**1-(1-Hydroxy-1-méthyl-éthyl)-7,7-diméthyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (249).**



On additionne une solution commerciale 1 M de fluorure de tétrabutylammonium (14.4 mL, 14.4 mmol) dans du THF sur une solution à 0°C de substrat **254** (3.01 g, 9.63 mmol) également dans du THF (30 mL). La réaction est réchauffée à température ambiante et est suivie par CCM. Lorsqu'elle est terminée, le solvant est évaporé et une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (80/20)) permet d'isoler le produit souhaité (1.82 g, 95%); PF = 109°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 0.96-1.04 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.55 (t, 1H, *J* = 4.2), 1.66-1.90 (m, 4H), 3.54 (s large, 2H), 4.14 (dd, 1H, *J* = 7.9 et 3.5).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ 22.17 (CH<sub>3</sub>), 24.42 (CH<sub>3</sub>), 26.69 (CH<sub>2</sub>), 27.00 (CH<sub>3</sub>), 29.29 (CH<sub>3</sub>), 30.33 (CH<sub>2</sub>), 40.69 (CH<sub>2</sub>), 47.78 (C), 48.19 (CH), 56.25 (C), 76.00 (C), 80.02 (CH).

Anal. Calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> : C, 72.68; H, 11.18. Trouvée : C, 72.64; H, 11.22.

**7,7-Diméthyl-1-(1-méthyl-1-triméthyl-silanyloxy-éthyl)-2-triméthyl-silanyloxy-bicyclo[2.2.1]heptane (255).**



On additionne goutte à goutte le chlorure de triméthylsilyle (1.1 mL, 8 mmol) sur une solution de diol **249** (397 mg, 2 mmol) et d'HMDS (0.81 mL, 4 mmol), dans de la pyridine (6 mL). Après une nuit à température ambiante, on additionne de l'eau glacée (4 mL) et on extrait au

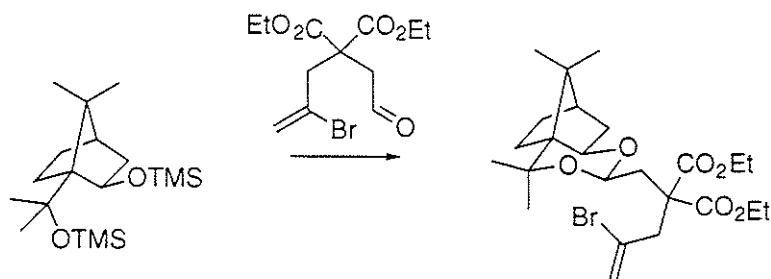
pentane. Les fractions organiques sont réunies et lavées avec de l'eau saturée en NaCl, puis séchées, filtrées et évaporées. On obtient après un long moment à la pompe à vide le produit attendu (612 mg, 89 %) débarrassé de tous les sous-produits volatils.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  0.08 (s, 9H), 0.09 (s, 9H), 0.84-0.97 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.43 (t, 1H,  $J = 4.4$ ), 1.49 (s, 3H), 1.55-1.77 (m, 3H), 2.22-2.35 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  0.05 ( $\text{CH}_3$ ), 2.43 ( $\text{CH}_3$ ), 23.29 ( $\text{CH}_3$ ), 24.42 ( $\text{CH}_3$ ), 26.11 ( $\text{CH}_2$ ), 27.76 ( $\text{CH}_3$ ), 28.55 ( $\text{CH}_2$ ), 29.67 ( $\text{CH}_3$ ), 42.10 ( $\text{CH}_2$ ), 47.15 (C), 48.46 (CH), 58.31 (C), 76.28 (C), 78.86 (CH).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}_2$  : C, 63.09; H, 11.18. Trouvée : C, 62.96; H, 11.22.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(2,2,11,11-tétraméthyl-3,5-dioxatricyclo[6.2.1.0<sup>1,6</sup>]undec-4-ylmétyl)-malonate de diéthyle (256).**



On ajoute le TMS-triflate (21  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol) sur une solution à  $0^\circ\text{C}$  de diol disilylé **255** (3.63 mg, 1.06 mmol) et d'aldéhyde **149** (340 mg, 1.06 mmol) dans du dichlorométhane (9 mL). Le mélange réactionnel est lentement réchauffé jusqu'à  $15^\circ\text{C}$  (deux heures), puis la réaction est arrêtée en ajoutant quelques gouttes de pyridine, puis une solution saturée en  $\text{NaHCO}_3$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (97/3)) permet d'isoler le produit souhaité (390 mg, 73%); PF =  $97^\circ\text{C}$ .

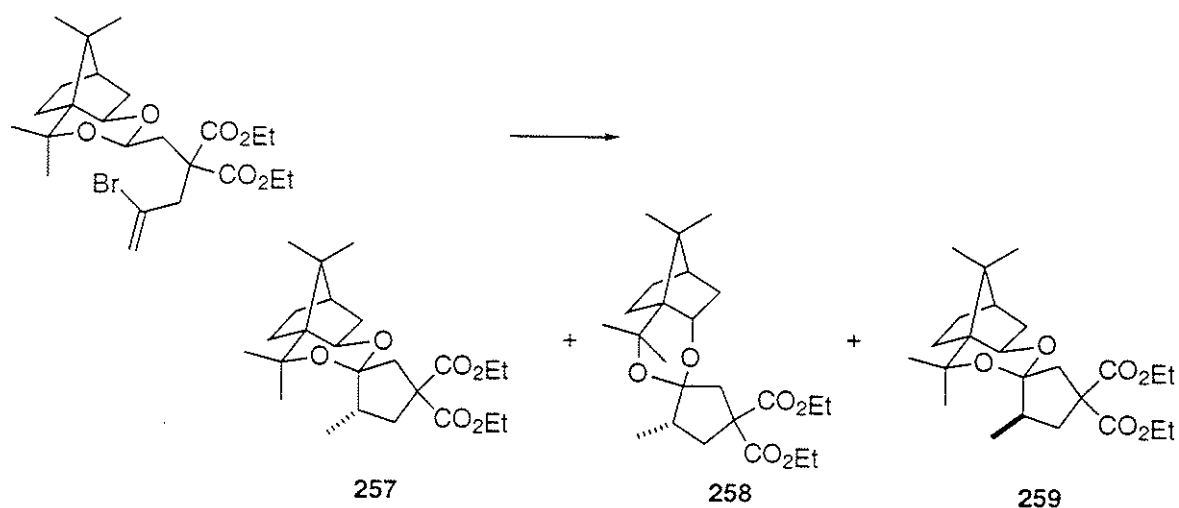
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  0.82-1.08 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.25 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.27 (s, 3H), 1.50-1.78 (m, 5H), 2.33 (d, 2H,  $J = 5.7$ ), 3.16 (d large, 1H,  $J = 15.3$ ), 3.29 (d large, 1H,  $J = 15.3$ ), 3.78 (dd, 1H,  $J = 7.8$  et  $2.9$ ), 4.11-4.21 (m, 4H), 4.96 (t, 1H,  $J = 5.7$ ), 5.59 (d, 1H,  $J = 1.6$ ), 5.71-5.72 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  13.79 ( $\text{CH}_3$ ), 21.60 ( $\text{CH}_3$ ), 23.57 ( $\text{CH}_3$ ), 24.04 ( $\text{CH}_3$ ),

25.59 (CH<sub>3</sub>), 26.98 (CH<sub>2</sub>), 27.93 (CH<sub>2</sub>), 35.71 (CH<sub>2</sub>), 36.61 (CH<sub>2</sub>), 43.11 (CH<sub>2</sub>), 46.98 (C), 47.20 (CH), 50.25 (C), 54.35 (C), 61.24 (CH<sub>2</sub>), 61.34 (CH<sub>2</sub>), 76.17 (C), 79.88 (CH), 90.57 (CH), 121.94 (CH<sub>2</sub>), 127.55 (C), 170.03 (C), 170.12 (C).

Anal. Calc. pour C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>BrO<sub>6</sub> : C, 57.49; H, 7.41. Trouvée : C, 57.43; H, 7.50.

### Cyclisation radicalaire de 256.



On réalise la réaction standard de cyclisation radicalaire sur le substrat **256** (138 mg, 0.275 mmol), puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris au dichlorométhane, filtré et évaporé. Le produit brut est oxydé avec le couple OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub> dans un mélange THF/eau (4/1) (10 mL). Après une nuit à température ambiante, on ajoute de l'eau et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les fractions organiques sont séchées, filtrées et évaporées. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (99/1 puis 97/3)) permet d'isoler le produit attendu (86 mg, 74%) qui est un mélange de trois diastéréoisomères (84<sup>257</sup>/11<sup>258</sup>/5<sup>259</sup> mesuré par RMN <sup>1</sup>H).

Anal. Calc. pour C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> : C, 68.22; H, 9.06. Trouvée : C, 67.81; H, 9.20.

#### Isomère majoritaire (257).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 0.87-1.05 (m, 2H), 0.95 (d superposé, 3H, *J* = 7.2), 1.03 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2), 1.28 (s, 3H), 1.49-1.69 (m, 4H), 1.68 (dd superposé, 1H, *J* = 13.7 et 3.3), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.40 (d, 1H, *J* = 13.6), 2.58 (d, 1H, *J* = 13.6), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H, *J* = 13.7 et 3.3), 3.79 (dd, 1H, *J* = 7.8 et 2.6), 4.08-4.22 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ 13.85 (CH<sub>3</sub>), 13.94 (CH<sub>3</sub>), 17.43 (CH<sub>3</sub>), 21.79 (CH<sub>3</sub>), 23.88 (CH<sub>3</sub>), 26.97 (CH<sub>2</sub>), 27.06 (CH<sub>3</sub>), 28.21 (CH<sub>2</sub>), 28.31 (CH<sub>3</sub>), 37.18 (CH<sub>2</sub>), 37.77 (CH),

39.27 (CH<sub>2</sub>), 45.18 (CH<sub>2</sub>), 46.96 (C), 47.16 (CH), 55.50 (C), 60.95 (CH<sub>2</sub>), 61.26 (CH<sub>2</sub>), 75.41 (C), 75.44 (CH), 107.31 (C), 171.52 (C), 172.61 (C).

**Isomère à 11% (258) (pics caractéristiques).**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 2.85 (dd, 1H, *J* = 13.7 et 7.3), 3.19 (d, 1H, *J* = 13.7), 4.10-4.21 (m, 4H), 4.50-4.55 (m, 1H).

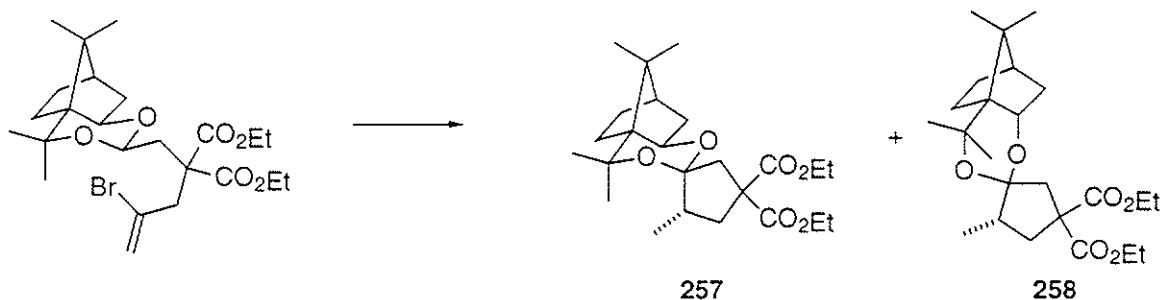
**Isomère minoritaire (259).**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 2.99 (d, 1H, *J* = 13.6), 3.80 (dd, 1H, *J* = ?(non mesurable) et 2.5).

**Réduction avec Bu<sub>3</sub>SnD.**

On additionne en trois heures au pousse-seringue une solution de Bu<sub>3</sub>SnD (34 μL, 126 μmol) et d'AIBN (2.7 mg, 17 μmol) dans du benzène (0.89 mL) sur une solution au reflux de substrat **256** (42 mg, 84 μmol) dans ce même solvant (1.6 mL). Le mélange réactionnel est encore chauffé deux heures, puis évaporé. La RMN montre sans ambiguïté que le produit majoritaire et le produit présent pour 11% (où la copule chirale est épimérisée) incorporent tous les deux du deutérium au pied de l'oxygène dans la copule (disparition des signaux des protons à δ = 3.79 et 4.50-4.55). La sélectivité est donc de 95/5.

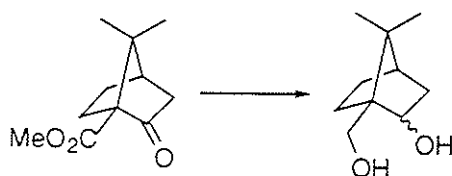
**Cyclisation radicalaire de 256 à température ambiante.**



Une solution de substrat **256** (75 mg, 0.15 mmol), d'hydruide de tributylétain (48 μL, 0.18 mmol) et d'AIBN (5 mg, 0.03 mmol) dans du benzène (15 mL) est irradiée trois heures à 18°C, puis évaporée. Une première purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) permet d'isoler les produits de cyclisation (87<sup>257</sup>/13<sup>258</sup>) accompagnés du produit de réduction du radical vinylique et d'un tout petit peu de produit de départ. Le mélange est ozonolysé à -80°C dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (15 mL/4 mL), et lorsque la réaction vire au bleu, on purge avec de l'azote, on ajoute du diméthylsulfure et de la triéthylamine puis on laisse lentement revenir à température ambiante. La solution est évaporée et le résidu est purifié sur silice une deuxième fois (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) pour conduire aux produits de cyclisation (32

mg, 51%).

### 8-Hydroxy-bornéol (264).



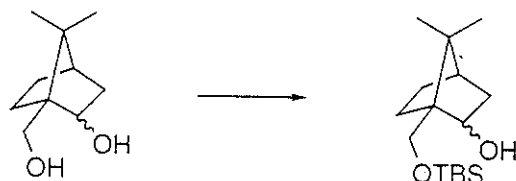
On additionne de l'hydrure de lithium aluminum en poudre (1.52 g, 40 mmol) sur une solution de cétoester **251** (1.96 g, 10 mmol) dans de l'éther (20 mL). Après 30 minutes, la réaction est arrêtée avec 8 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O, filtrée sur célite et évaporée. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (60/40)) permet d'isoler le produit désiré (1.47 g, 86%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) (isomère majoritaire) : δ 0.85 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.90-1.40 (m, 6H), 2.08-2.32 (m, 1H), 3.66 (d, 1H, *J* = 11.2), 3.81 (s large, 2H), 3.88 (d, 1H, *J* = 11.2), 3.93 (dd, 1H, *J* = 7.6 et 3.9).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) (isomère majoritaire) : δ 20.48 (CH<sub>3</sub>), 20.77 (CH<sub>3</sub>), 26.72 (CH<sub>2</sub>), 29.81 (CH<sub>2</sub>), 40.12 (CH<sub>2</sub>), 45.86 (CH), 46.27 (C), 52.74 (C), 62.58 (CH<sub>2</sub>), 77.80 (CH).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) (isomère minoritaire, signaux caractéristiques) : δ 0.88 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, *J* = 10.5), 3.74 (d, 1H, *J* = 10.5), 4.41 (ddd, 1H, *J* = 10, 3.4 et 1.9).

### 8-*tertio*-Butyldiméthylsilyloxy-bornéol.



De la triéthylamine (1.44 mL, 10.36 mmol) est additionnée sur un mélange de diol **264** (1.47 g, 8.32 mmol) et de TBSCl (1.171 g, 7.769 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL). Après une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est repris dans de l'éther et lavé deux fois avec une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est séchée, filtrée et évaporée. Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 98/2)) permet d'isoler le produit souhaité (1.52 g, 69%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) (isomère majoritaire) :  $\delta$  0.05 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85-1.10 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.29-1.44 (m, 1H), 1.57-1.84 (m, 3H), 3.54 (s large, 1H), 3.71 (d, 1H,  $J = 10.4$ ), 3.87 (d, 1H,  $J = 10.4$ ), 3.93 (dd, 1H,  $J = 7.8$  et 3.5).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) (isomère majoritaire) :  $\delta$  -5.84 ( $\text{CH}_3$ ), -5.77 ( $\text{CH}_3$ ), 17.88 (C), 20.57 ( $\text{CH}_3$ ), 20.98 ( $\text{CH}_3$ ), 25.65 ( $3\text{CH}_3$ ), 26.72 ( $\text{CH}_2$ ), 30.25 ( $\text{CH}_2$ ), 39.64 ( $\text{CH}_2$ ), 46.01 (CH), 52.39 (C), 52.74 (C), 63.51 ( $\text{CH}_2$ ), 78.76 (CH).

### 8-*tertio*-Butyldiméthylsilyloxy-camphre (265).

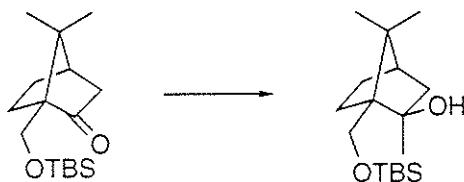


On additionne le PDC (207 mg, 0.8 mmol) sur une solution d'hydroxybornéol protégé (57 mg, 0.2 mmol) dans du DMF (2 mL). Lorsque la réaction est terminée (6 heures), le mélange réactionnel est repris à l'éther et lavé à l'eau trois fois. La phase organique est évaporée, et une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (95/5)) permet d'obtenir le produit désiré (54 mg, 95%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.15-1.40 (m, 3H), 1.80 (d, 1H,  $J = 18.2$ ), 1.90-2.19 (m, 3H), 2.36 (ddd, 1H,  $J = 18.2$ , 4.6 et 3.2), 3.76 (s, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) :  $\delta$  -5.88 ( $\text{CH}_3$ ), -5.77 ( $\text{CH}_3$ ), 18.02 (C), 20.54 ( $\text{CH}_3$ ), 20.59 ( $\text{CH}_3$ ), 24.50 ( $\text{CH}_2$ ), 25.71 ( $3\text{CH}_3$ ), 26.57 ( $\text{CH}_2$ ), 43.44 ( $\text{CH}_2$ ), 43.73 (CH), 46.85 (C), 59.00 ( $\text{CH}_2$ ), 61.89 (C), 206.20 (C).

### 8-*tertio*-Butyldiméthylsilyloxy-1-méthyl-*exo*-bornéol.



L'organomagnésien est fabriqué en additionnant de l'iodure de méthyle (0.43 mL, 6.94 mmol) sur une suspension de copeaux de magnésium (169 mg, 6.94 mmol) dans de l'éther (5 mL). On

additionne ensuite la cétone (980 mg, 3.469 mmol) dans ce même solvant (5 mL). Après 30 minutes, l'excès de magnésien est détruit avec un peu de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solide. Le mélange réactionnel est filtré sur célite et évaporé. Une colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (98/2)) permet d'isoler le produit désiré (780 mg, 75%).

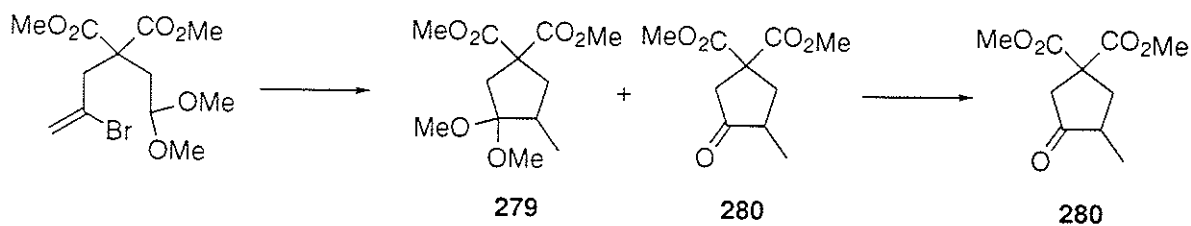
### 8-Hydroxy-1-méthyl-*exo*-bornéol (266).



On ajoute du TBAF trihydraté (1.189 g, 3.769 mmol) sur une solution d'alcool silylé (750 mg, 2.513 mmol) dans du THF (10 mL). Après trois heures, la réaction est évaporée, et une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (98/2 puis 70/30)) permet d'isoler le produit désiré (460 mg, 100%).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$  : C, 71.70; H, 10.94. Trouvée : C, 71.68; H, 10.98.

### Cyclisation radicalaire de 140b.



On réalise la cyclisation radicalaire standard sur le composé **140b** (509 mg, 1.5 mmol) afin d'obtenir un échantillon authentique de la cétone **280** racémique. Le mélange réactionnel brut est évaporé, repris au dichlorométhane et filtré, puis de nouveau évaporé. L'huile résiduelle est traitée avec le couple  $\text{OsO}_4$  (cat.)/ $\text{NaIO}_4$  (5 eq.) dans une solution de THF/eau (4/1) (40 mL). L'ensemble est repris à l'éther et à l'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite une fois. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Une purification sur colonne de silice (pentane/acétate d'éthyle (99/1, 95/5 puis 90/10)) conduit à un mélange d'acétal cyclique et de la cétone correspondante (environ 2/1) (144 mg). Ce mélange est hydrolysé complètement pendant huit heures à température ambiante dans de l'acétonitrile (3.4 mL) aqueux (4% vol.), avec comme catalyseur de l'acide *para*-toluène-sulfonique (11.4 mg, 0.06 mmol). Le mélange réactionnel est neutralisé avec du  $\text{NaHCO}_3$  solide, puis repris à l'eau et à l'éther. La phase aqueuse est séparée et la phase organique est lavée à l'eau, séchée,

filtrée et évaporée. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (90/10)) permet d'isoler la cétone attendue (110 mg, 34%).

### 3-Méthyl-4-oxo-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de méthyle (180) :

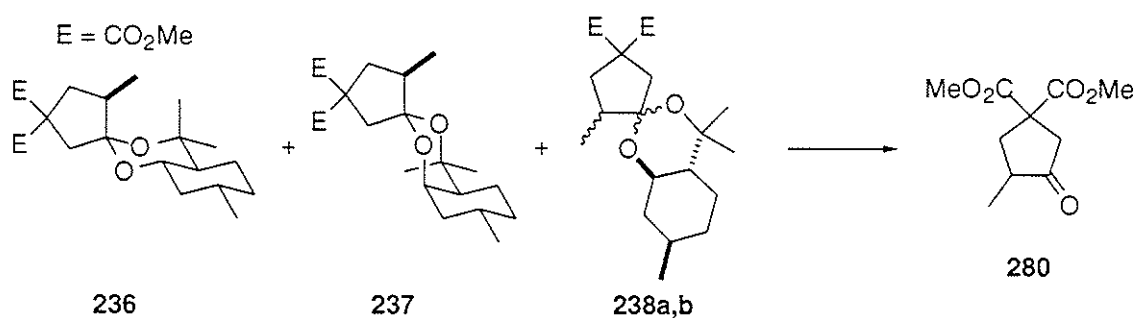
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.12 (d, 3H,  $J = 7.0$ ), 1.98 (dd, 1H,  $J = 13.2$  et 12.4), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.74 (d, 1H,  $J = 19.0$ ), 2.87 (ddd, 1H,  $J = 13.2$ , 8.5 et 2.1), 3.77 (s, 6H), 3.96 (ddd, 1H,  $J = 19.0$ , 2.1 et 1.9).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$  : C, 56.07; H, 6.59. Trouvée : C, 55.85; H, 6.69.

### Résolution des signaux par RMN $^1\text{H}$ .

En présence d'un agent chiral de solvation, l'alcool de Pirkle, on résoud les signaux doublets correspondants aux protons de la paire AB dus aux deux énantiomères solvatés. Il convient d'utiliser une solution diluée du mélange à résoudre (environ 10 mg de cétone dans le minimum de chloroforme deutéré pour faire la RMN) et d'ajouter quatre équivalents d'alcool chiral. La résolution est la même qu'il s'agisse du malonate de diméthyle ou de diéthyle.

### Hydrolyses du mélange des acétals issu de la cyclisation de 228.



1- On distille sur sodium du méthanol (5 mL) directement dans le mélange réactionnel où on a placé au préalable le mélange d'acétal à déprotéger (69 mg, 0.19 mmol). On ajoute du  $\text{SOCl}_2$  (30  $\mu\text{L}$ ) afin d'engendrer in situ de l'acide chlorhydrique. Après une nuit à température ambiante, la solution est neutralisée au  $\text{NaHCO}_3$  solide, puis évaporée. Une chromatographie sur silice permet d'isoler un mélange de produits transacétalisés et hydrolysés. Le tout est hydrolysé pendant six heures dans un mélange acétonitrile/eau (4/1) avec de l'acide *para*-toluène-sulfonique (13.7 mg, 0.072 mmol, 0.018 M). La solution est neutralisée au  $\text{NaHCO}_3$  et reprise à l'éther. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée, filtrée et évaporée. On obtient le produit attendu (280) (32 mg, 80%) racémique ( $ee = 0$ ).

2- La réaction conduite sur le même mélange (11.6 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) avec de l'acide chlorhydrique 0.1 M (1 mL) et de l'acétone (2 mL) n'a pas évolué après 24 heures.

3- On ajoute de l'acide trifluorométhane-sulfonique (45  $\mu\text{L}$ , 51  $\mu\text{mol}$ ) à une solution du mélange des acétals (10.2 mg, 26  $\mu\text{mol}$ ) dans du dichloroéthane (1 mL) maintenue à 15°C. Après deux heures, le mélange réactionnel est neutralisé avec du  $\text{NaHCO}_3$  solide et évaporé. La RMN du mélange réactionnel brut permet de déterminer un rapport en énantiomères de **70/30** (**ee = 40%**).

4- Le mélange d'acétals (12 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) et du méthanol (15  $\mu\text{L}$ , 0.37 mmol) sont dilués dans de l'acide méthane-sulfonique (1 mL). Après 18 heures à température ambiante, le mélange est repris à l'éther et lavé à l'eau trois fois. La phase organique est séchée, filtrée et évaporée. La RMN montre sans ambiguïté qu'il y a eu **racémisation complète**.

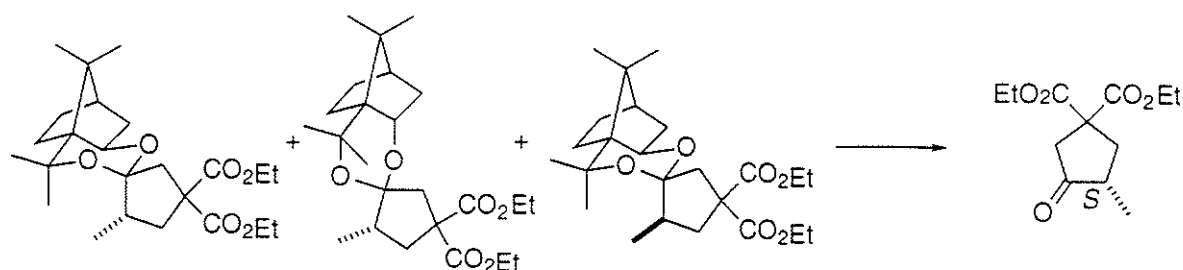
5- Le substrat à hydrolyser (9.5 mg, 24  $\mu\text{mol}$ ) et l'eau (1.2  $\mu\text{L}$ , 6.6  $\mu\text{mol}$ ) sont dilués par de l'acide méthane-sulfonique (1 mL). Après 50 minutes à 20°C, le mélange réactionnel est dilué dans de l'éther et de l'eau. La phase aqueuse est séparée et la phase organique est lavée avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$ , séchée, filtrée et évaporée. La RMN atteste d'une réaction très propre où la cétone obtenue est **racémique**.

6- Une solution des acétals (10 mg, 25.2  $\mu\text{mol}$ ) dans du chloroforme deutéré (1 mL) est refroidie à 10°C dans la sonde RMN, puis acidifiée à l'acide trifluorométhane-sulfonique (4.5  $\mu\text{L}$ , 50.4  $\mu\text{mol}$ ). La RMN révèle que le produit de départ disparaît en quelques secondes. Le mélange réactionnel est neutralisé avec du  $\text{NaHCO}_3$  solide jusqu'à décoloration. Le rapport des deux énantiomères est de **61/39** (**ee = 22%**).

7- Une solution d'acétal (12.8 mg, 35  $\mu\text{mol}$ ) dans de l'hexane (1 mL) est refroidie à 0°C. On lui additionne l'acide trifluorométhane-sulfonique (6  $\mu\text{L}$ , 69  $\mu\text{mol}$ ), puis après cinq minutes, le mélange réactionnel est neutralisé au  $\text{NaHCO}_3$ . L'hydrolyse est totale, mais le rapport des deux énantiomères n'est que **62/38** (**ee = 24%**).

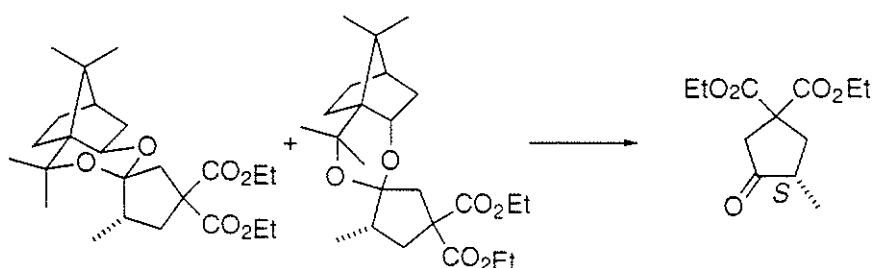
8- Le mélange des acétals (8.2 mg, 22  $\mu\text{mol}$ ) est dilué dans de l'acétone deutérée (0.5 mL). On ajoute une quantité catalytique de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  et la réaction est suivie par RMN. Lorsqu'elle est terminée (24 heures), on ajoute du  $\text{NaHCO}_3$  solide et le mélange réactionnel est évaporé. Le résidu est repris dans du chloroforme deutéré et la RMN révèle que le rapport des énantiomères est **76/24** (**ee = 52%**).

Hydrolyse de 257+258+259, mélange des acétals issu de la cyclisation radicalaire à 80°C de 256.



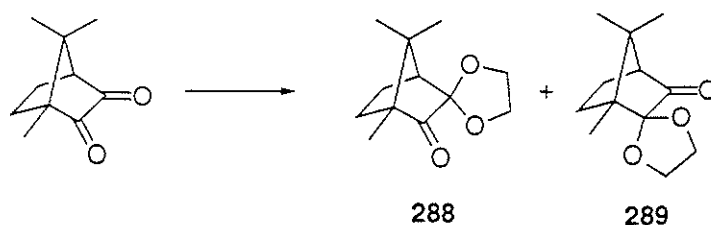
Le mélange des acétals **257**, **258** et **259** (60 mg, 142  $\mu\text{mol}$ ) en solution dans de l'acétone (1.4 mL) est hydrolysé en présence d'une quantité catalytique de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  (1.8 mg, 7  $\mu\text{mol}$ ). On agite à température ambiante pendant 24 heures. L'acétone est évaporée en présence d'un peu de  $\text{NaHCO}_3$  et le résidu est purifié par chromatographie (pentane/acétate d'éthyle (95/5 puis 90/10)) pour conduire au produit attendu (30 mg, 87%). Un dosage de l'énantiosélectivité dans le chloroforme deutéré avec de l'alcool de Pirkle donne un rapport des énantiomères de **89/11** (ee = 78%). Le spectre de dichroïsme circulaire donne un effet Cotton positif avec deux minimums :  $\lambda = 302.5$ ,  $\epsilon = -2.03$ ;  $\lambda = 295$ ,  $\epsilon = -2.04$ .  $[\alpha]_{\text{mélange}} = -56.6^\circ \Rightarrow [\alpha]_{\text{D}} = -78.6^\circ$ .

Hydrolyse de 257+258, mélange des acétals issu de la cyclisation radicalaire à 20°C de 256.



Le mélange des acétals **257** et **258** (12 mg, 0.028 mmol) obtenu avec la cyclisation radicalaire de **256** à température ambiante est agité 24 heures dans de l'acétone (0.3 mL) en présence de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ . Le mélange réactionnel est évaporé en présence d'hydrogénocarbonate de sodium et purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/acétate d'éthyle (97/3 puis 90/10)). On obtient le produit attendu (6 mg, 87%) pour lequel le dosage par RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) permet de mesurer une pureté optique de **95/5** (ee = 90%).

### Monoéthylèneglycol acétal de la camphoquinone (288).

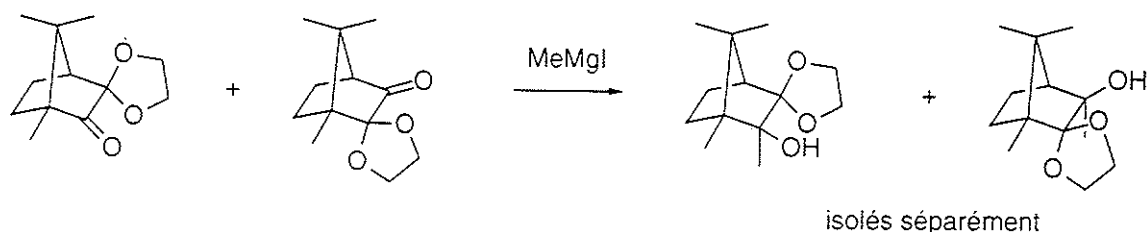


Dans un appareil de Dean-Stark, une solution de camphoquinone (20 g, 0.12 mol), d'éthylène glycol (7.4 mL, 0.132 mol) et d'acide paratoluène sulfonique (0.58 g, 3 mmol) dans du benzène (130 mL) est chauffée au reflux pendant 30 heures. Le mélange réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter et est lavé trois fois avec une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La fraction organique est séchée sur carbonte de potassium, filtrée et évaporée. Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (98/2)) permet d'isoler le produit souhaité, dans un mélange avec l'autre régioisomère (80/20) (11.6 g, 46%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.90 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.45-2.05 (m, 5H), 3.92-4.33 (m, 4H).

Signaux caractéristiques de l'isomère minoritaire : RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.90 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

### Ethylène glycol acétal du 1-méthyl-2-oxa-*exo*-bornéol (290).



Une solution de  $\text{MeMgI}$  est préparée en additionnant de l'iodure de méthyle (1.25 mL, 20 mmol) sur une suspension de magnésium (490 mg, 20 mmol) dans de l'éther (10 mL). On ajoute ensuite la cétone (2.1 g, 10 mmol) de façon à maintenir un léger reflux. Après trente minutes, la réaction est diluée avec de l'éther et arrêtée par addition une solution saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La fraction organique est séparée et lavée avec une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , puis à l'eau, séchée, filtrée et évaporée. Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (94/6 puis 92/8)) permet d'isoler une fraction où le produit désiré est pur (1.16 g, 51%), ainsi qu'une fraction mélange (630 mg, 28%) et une fraction pure de l'autre alcool (90 mg, 6%).

### Isomère majoritaire 290 :

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.83 (s, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.17-1.78 (m, 5H), 2.79 (s large, 1H), 3.72-4.10 (m, 4H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  10.09 ( $\text{CH}_3$ ), 20.63 ( $\text{CH}_2$ ), 20.78 ( $\text{CH}_3$ ), 21.76 ( $\text{CH}_3$ ), 21.99 ( $\text{CH}_3$ ), 30.65 ( $\text{CH}_2$ ), 46.79 (C), 52.86 (C), 53.29 (CH), 64.32 ( $\text{CH}_2$ ), 65.24 ( $\text{CH}_2$ ), 81.79 (C), 115.57 (C).

### 1-Méthyl-2-oxa-*exo*-bornéol (292).



On chauffe une heure au reflux une solution d'acétal (679 mg, 3 mmol) dans un mélange d'éthanol (4.5 mL) et d'acide chlorhydrique 3M (6.5 mL). Le chauffage est arrêté et la réaction est extraite à l'éther. La fraction organique est séchée, filtrée et évaporée. On obtient ainsi le produit désiré suffisamment pur pour être utilisé dans l'étape suivante (350 mg, 64%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.97 (s, 6H), 0.87-1.04 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.30-1.50 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.15 (s large, 1H), 2.23 (d, 1H,  $J = 5.1$ ).

### 2-*exo*-Hydroxy-1-méthyl-*exo*-bornéol (283).

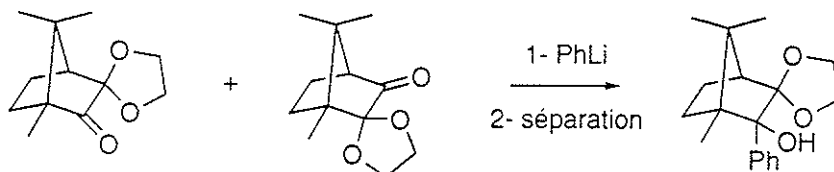


Le DIBAL (7.7 mL, 1M, 7.7 mmol) en solution dans du dichlorométhane est lentement additionné sur une solution à  $-80^\circ\text{C}$  de cétone (350 mg, 1.92 mmol) dans du toluène (3 mL). Après un lent retour à température ambiante, on arrête la réaction en ajoutant avec précaution un peu d'eau, puis de l'acide chlorhydrique jusqu'à dissolution de l'alumine. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les fractions organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées. Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 90/10) permet d'isoler le produit désiré (360 mg, 100%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.81 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.86-1.02 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.58 (s large, 1H), 3.30 (s large, 1H), 3.43 (s large, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  12.72 ( $\text{CH}_3$ ), 24.96 ( $\text{CH}_2$ ), 25.45 ( $\text{CH}_3$ ), 27.27 ( $\text{CH}_3$ ), 28.45 ( $\text{CH}_3$ ), 33.62 ( $\text{CH}_2$ ), 51.81 (C), 54.38 (CH), 54.73 (C), 82.88 (C), 86.26 (CH).

### Ethylène glycol acétal du 1-phényl-2-oxa-*exo*-bornéol (291).

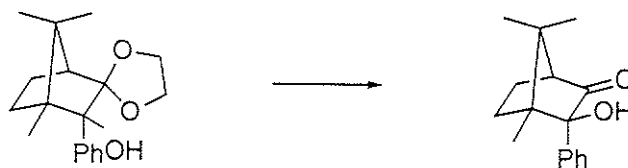


Une solution commerciale de PhLi (30 mL, 2 M, 60 mmol) est additionnée sur le mélange des deux cétones **290** et **291** (2.1 g, 10 mmol) dans de l'éther (15 mL). Après trente minutes, la réaction est diluée dans de l'éther et arrêtée avec quelques gouttes d'eau. La fraction organique est lavée trois fois à l'eau, séchée, filtrée et évaporée. Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (95/5)) permet d'isoler le produit désiré entaché d'une petite proportion de l'autre isomère (2.6 g, 90%). Une série d'HPLC semi-préparatives (isooctane/acétate d'éthyle (98/2)) permet d'obtenir pur l'alcool souhaité (1.65 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.73 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.17 (ddd, 1H,  $J = 13.7$ , 12 et 5.4), 1.34 (s, 3H), 1.44 (ddd, 1H,  $J = 13.7$ , 9 et 3.9), 1.64-1.81 (m, 1H), 1.87 (d, 1H,  $J = 4.9$ ), 2.01 (ddd, 1H,  $J = 13.2$ , 9 et 5.1), 3.12-3.26 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.71-3.87 (m, 3H), 7.15-7.32 (m, 3H), 7.75-7.84 (m, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  9.86 ( $\text{CH}_3$ ), 20.97 ( $\text{CH}_2$ ), 22.19 ( $\text{CH}_3$ ), 22.68 ( $\text{CH}_3$ ), 29.95 ( $\text{CH}_2$ ), 46.87 (C), 53.60 (CH), 54.56 (C), 63.74 ( $\text{CH}_2$ ), 64.60 ( $\text{CH}_2$ ), 84.35 (C), 116.64 (C), 126.08 (CH), 126.25 (CH), 129.23 (CH), 140.84 (C).

### 1-Phényl-2-oxa-*exo*-bornéol (293).



On chauffe au reflux 45 minutes une solution d'acétal **291** (1.65 mg, 5.72 mmol) dans un

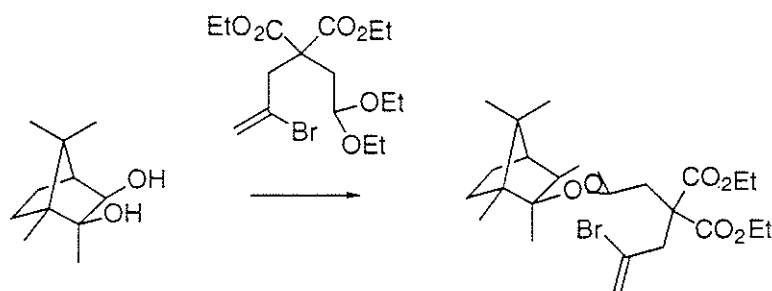
mélange d'éthanol (20 mL) et d'acide chlorhydrique 3M (30 mL). Le chauffage est arrêté et le mélange réactionnel est extrait à l'éther. La fraction organique est lavée deux fois avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, séchée, filtrée et évaporée. On obtient ainsi le produit désiré suffisamment pur pour être utilisé dans l'étape suivante (1.33 mg, 95%).

**2-*exo*-Hydroxy-1-méthyl-*exo*-bornéol (283).**



Le DIBAL (21.8 mL, 1M, 21.8 mmol) en solution dans du dichlorométhane est lentement additionné sur une solution à -80°C de cétone **284** (1.33 g, 5.44 mmol) dans du toluène (8.5 mL). Après un lent retour à température ambiante (une nuit), on arrête la réaction en ajoutant avec précaution un peu d'eau et de l'éther, puis de l'acide chlorhydrique 1M jusqu'à dissolution de l'alumine. La phase aqueuse est séparée et la phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique 1M, puis trois fois au NaHCO<sub>3</sub> saturé. Elle est ensuite séchée, filtrée et évaporée. Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 90/10) permet d'isoler le produit désiré (1.34 g, 100%).

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(1,2,10,10-tétraméthyl-3,5-dioxa-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]déc-4-ylméthyl)-malonate de diéthyle (294).**



La réaction de transacétalisation standard réalisée sur le diéthylacétal **140a** (316 mg, 0.8 mmol) et avec le diol **283** (167 mg, 0.88 mmol) conduit après purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 95/5)) au produit désiré (310 mg, 80%).

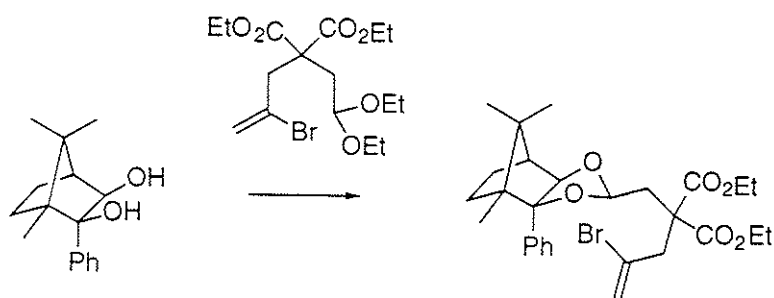
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 0.79 (s, 3H), 0.72-0.87 (m superposé, 1H), 0.88 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.23 (t, 6H, J = 7.1), 1.13-1.30 (m superposé, 2H), 1.58-1.77 (m, 1H), 1.86 (d, 1H, J = 5.1), 2.48 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 4.17 (q, 4H, J =

7.1), 4.71 (t, 1H,  $J = 5.4$ ), 5.58 (d, 1H,  $J = 1.7$ ), 5.75 (s large, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  9.31 ( $\text{CH}_3$ ), 13.73 ( $2\text{CH}_3$ ), 18.93 ( $\text{CH}_3$ ), 20.92 ( $\text{CH}_3$ ), 23.09 ( $\text{CH}_2$ ), 23.29 ( $\text{CH}_3$ ), 29.55 ( $\text{CH}_2$ ), 33.48 ( $\text{CH}_2$ ), 42.95 ( $\text{CH}_2$ ), 47.49 (CH), 48.15 (C), 50.43 (C), 54.68 (C), 61.52 ( $\text{CH}_2$ ), 89.07 (CH), 89.67 (C), 97.99 (CH), 122.42 ( $\text{CH}_2$ ), 126.89 (C), 169.75 (C), 169.83 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{Br}$  : C, 56.68; H, 7.24. Trouvée : C, 56.57; H, 7.22.

**2-(2-Bromo-allyl)-2-(2-phényl-1,10,10-triméthyl-3,5-dioxa-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-déc-4-ylméthyl)-malonate de diéthyle (295).**



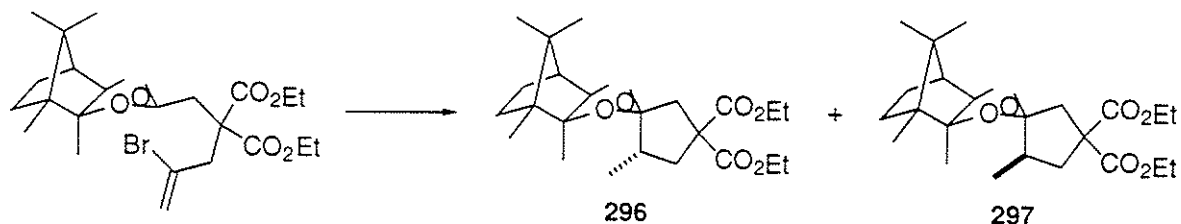
La réaction de transacétalisation standard réalisée sur le diéthylacétal **140a** (395 mg, 1 mmol) et avec le diol **284** (271 mg, 1.1 mmol) conduit après purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) au produit désiré (270 mg, 50%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.87 (s, 6H), 0.87-1.3 (m superposé, 3H), 1.19 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.29 (s, 3H), 1.63-1.90 (m, 1H), 2.05 (d, 1H,  $J = 4.9$ ), 2.48 (d, 2H,  $J = 5.1$ ), 3.10 (spectre AB, 2H,  $J_{\text{AB}} = 15.4$ ), 4.04-4.37 (m, 4H), 5.44-5.49 (m, 2H), 7.10-7.40 (m, 4H), 7.50-7.60 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  9.57 ( $\text{CH}_3$ ), 13.64 ( $2\text{CH}_3$ ), 21.00 ( $\text{CH}_3$ ), 23.37 ( $\text{CH}_2$ ), 23.69 ( $\text{CH}_3$ ), 29.11 ( $\text{CH}_2$ ), 33.19 ( $\text{CH}_2$ ), 42.43 ( $\text{CH}_2$ ), 47.60 (CH), 50.02 (C), 51.15 (C), 54.56 (C), 61.49 ( $\text{CH}_2$ ), 61.54 ( $\text{CH}_2$ ), 86.98 (CH), 94.35 (C), 98.42 (CH), 122.15 ( $\text{CH}_2$ ), 126.51 (CH), 126.92 (C), 127.18 ( $2\text{CH}$ ), 127.93 (CH), 128.42 (CH), 140.06 (C), 169.65 (C) (tous les CH aromatiques ont des déplacements chimiques différents).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{Br}$  : C, 61.20; H, 6.79. Trouvée : C, 61.15; H, 6.87.

### Cyclisation radicalaire de 294.



La réaction de cyclisation radicalaire réalisée dans les conditions standard sur ce substrat (97 mg, 0.2 mmol) conduit à un mélange de deux produits de cyclisation (71:29, CPG) associés à une faible proportion de composé éthylénique résultant de la réduction directe du radical vinylique. Le mélange réactionnel brut est évaporé, repris au dichlorométhane et filtré. On ajoute un peu de méthanol au filtrat (1/4 vol.), et la solution est ozonolysée ( $O_3$ ,  $-80^\circ C$ , puis  $Me_2S$ ), puis évaporée. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (95/5)) permet d'isoler le mélange des produits de cyclisation.

Anal. Calc. pour  $C_{23}H_{36}O_6$  : C, 67.62; H, 8.88. Trouvée : C, 67.61; H, 8.77.

Les deux isomères peuvent être séparés par HPLC semi-préparative (isooctane/acétate d'éthyle (98/2), 45 mL/min). Des séquences de NOESY phasée sur chacun des isomères permet d'attribuer sans ambiguïté les structures de **296** pour le majoritaire et de **297** pour le minoritaire.

#### Isomère majoritaire 296.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.79 (s, 3H), 0.75-0.82 (m superposé, 1H), 0.84 (s, 3H), 1.00 (d, 3H,  $J = 7$ ), 1.07 (s, 3H), 1.14-1.28 (m superposé, 2H), 1.19 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.22 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.30 (s, 3H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.72 (dd, 1H,  $J = 13$  et 8.7), 1.88 (d, 1H,  $J = 3.5$ ), 2.29-2.38 (m, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 13$ , 7.5 et 1.5), 2.68 (d, 1H,  $J = 14.8$ ), 2.73 (d large, 1H,  $J = 14.8$ ), 3.70 (s, 1H), 4.09-4.24 (m, 4H).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  9.02 ( $CH_3$ ), 13.87 ( $2CH_3$ ), 15.83 ( $CH_3$ ), 20.34 ( $CH_3$ ), 22.42 ( $CH_3$ ), 22.85 ( $CH_2$ ), 23.69 ( $CH_3$ ), 29.40 ( $CH_2$ ), 40.35 ( $CH_2$ ), 41.99 (CH), 43.87 ( $CH_2$ ), 47.31 (C), 48.06 (CH), 51.75 (C), 56.75 (C), 61.28 ( $CH_2$ ), 61.40 ( $CH_2$ ), 89.35 (CH), 90.01 (C), 117.45 (C), 171.16 (C), 171.50 (C).

### Isomère minoritaire 297.

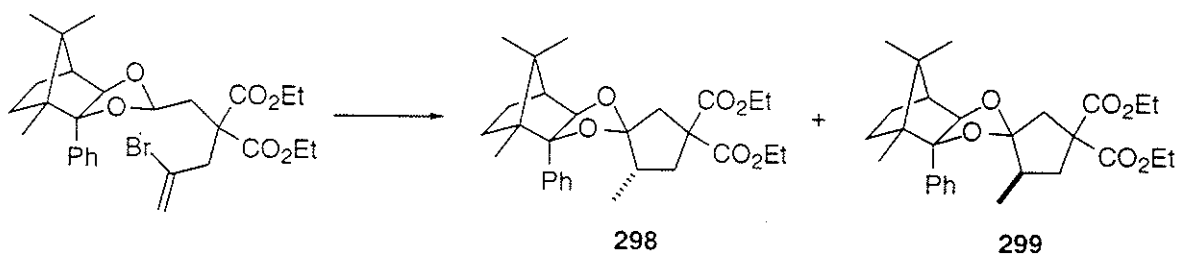
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.80 (s, 3H), 0.74-0.81 (m superposé, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.91 (d, 3H,  $J = 7.2$ ), 1.13 (s, 3H), 1.15-1.30 (m superposé, 2H), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.27 (s, 3H), 1.62-1.70 (m, 1H), 1.88 (d, 1H,  $J = 3.5$ ), 2.00 (d, 1H,  $J = 13.9$ ), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.61 (dd,  $J = 14.7$  et 1.4), 2.65 (dd, 1H,  $J = 13.9$  et 7.2), 2.78 (d, 1H,  $J = 14.6$ ), 3.60 (s, 1H), 4.09-4.24 (m, 4H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  9.36 ( $\text{CH}_3$ ), 13.90 ( $\text{CH}_3$ ), 13.96 ( $\text{CH}_3$ ), 17.07 ( $\text{CH}_3$ ), 20.60 ( $\text{CH}_3$ ), 21.17 ( $\text{CH}_3$ ), 22.97 ( $\text{CH}_2$ ), 23.69 ( $\text{CH}_3$ ), 29.90 ( $\text{CH}_2$ ), 38.04 ( $\text{CH}_2$ ), 38.59 ( $\text{CH}_2$ ), 39.11 (CH), 47.68 (C), 48.09 (CH), 51.29 (C), 55.05 (C), 61.43 ( $\text{CH}_2$ ), 61.57 ( $\text{CH}_2$ ), 88.08 (CH), 90.82 (C), 117.62 (C), 171.67 (C), 172.60 (C).

### Cyclisation radicalaire de l'acétal 294 à 20°C.

Une solution de bromure **294** (73 mg, 0.15 mmol), de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (48  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) et d'AIBN (5 mg, 0.03 mmol) dans du benzène (15 mL) est irradiée pendant quatre heures à température ambiante. Le rapport des deux produits de cyclisation est de 78:22 (CPG). Le mélange réactionnel brut est évaporé et ozonolysé. Une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 95/5)) permet d'isoler le mélange des produits de cyclisation (43 mg, 73%).

### Cyclisation radicalaire de 295.



La réaction de cyclisation radicalaire réalisée dans les conditions standard sur ce substrat (99 mg, 0.18 mmol) conduit à un mélange de deux produits de cyclisation (71:29, CPG) associés à une faible proportion de composé éthylénique résultant de la réduction directe du radical vinylique. Le mélange réactionnel brut est évaporé, repris au dichlorométhane et filtré. On ajoute un peu de méthanol au filtrat (1/4 vol.), et la solution est ozonolysée ( $\text{O}_3$ ,  $-80^\circ\text{C}$ , puis  $\text{Me}_2\text{S}$ ), puis évaporée. Une purification sur silice (pentane/acétate d'éthyle (100/0, 98/2 puis 97/3)) permet d'isoler le mélange des produits de cyclisation (57 mg, 67%).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_6$  : C, 73.03; H, 6.13. Trouvée : C, 72.96; H, 6.13.

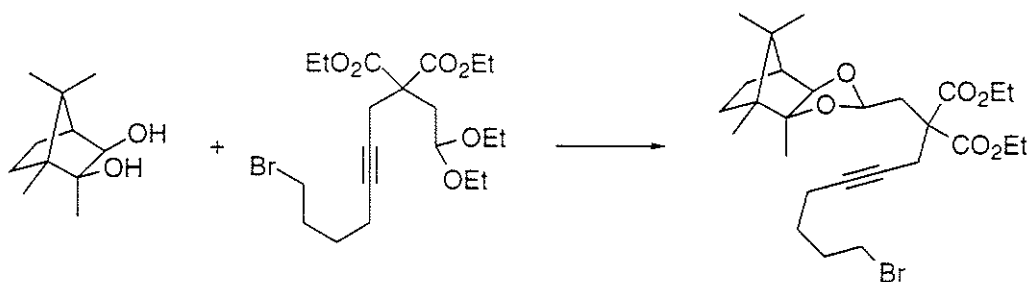
### Isomère majoritaire.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.60 (d, 3H,  $J = 7.1$ ), 0.85 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.20 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.28 (s, 3H), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 0.80-1.50 (m superposé, 5H), 2.10 (d, 1H,  $J = 5.1$ ), 2.32-2.50 (m, 2H), 2.72 (d large, 1H,  $J = 14.8$ ), 2.80 (d, 1H,  $J = 14.8$ ), 4.09-4.32 (m, 4H), 4.45 (s, 1H), 7.13-7.40 (m, 4H), 7.51-7.58 (m, 1H).

### Isomère minoritaire, signaux caractéristiques.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.80 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.98 (d, 3H,  $J = 5.1$ ), 1.09 (s, 3H).

### 2-(7-Bromo-hept-2-ynyl)-2-(1,2,10,10-tétraméthyl-3,5-dioxatricyclo[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]déc-4-ylméthyl)-malonate de diéthyle (302) :



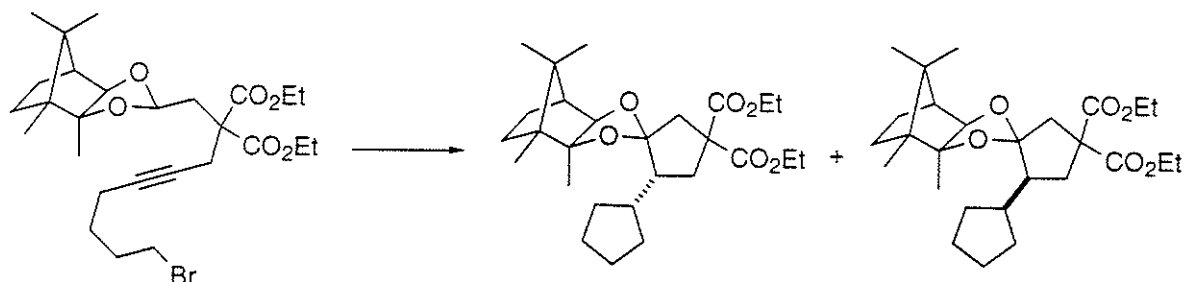
La réaction de transacétalisation réalisée dans les conditions standard avec ce diéthylacétal (404 mg, 0.9 mmol) conduit au produit désiré (435 mg, 89%) après purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (97/3)).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.82 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.75-0.93 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.24 (t, 6H,  $J = 7.1$ ), 1.15-1.32 (m, 3H), 1.52-1.79 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 3H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 3.41 (t, 2H,  $J = 6.6$ ), 3.50 (s, 1H), 4.10-4.26 (m, 4H), 4.73 (t, 1H,  $J = 5.6$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  9.16 ( $\text{CH}_3$ ), 13.78 ( $2\text{CH}_3$ ), 17.57 ( $\text{CH}_2$ ), 18.84 ( $\text{CH}_3$ ), 20.71 ( $\text{CH}_3$ ), 23.05 ( $\text{CH}_2$ ), 23.17 ( $\text{CH}_2$ ), 23.31 ( $\text{CH}_3$ ), 26.92 ( $\text{CH}_2$ ), 29.43 ( $\text{CH}_2$ ), 31.28 ( $\text{CH}_2$ ), 33.04 ( $\text{CH}_2$ ), 33.91 ( $\text{CH}_2$ ), 47.51 (CH), 48.03 (C), 50.40 (C), 54.84 (C), 61.31 ( $2\text{CH}_2$ ), 74.97 (C), 82.48 (C), 89.00 (CH), 89.61 (C), 97.87 (CH), 169.54 (C), 169.63 (C).

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Br}$  : C, 59.89; H, 7.63. Trouvée : C, 59.83; H, 7.59.

### Cyclisation radicalaire :



La cyclisation radicalaire à 80°C réalisée dans les conditions standard sur ce substrat (162 mg, 0.3 mmol) conduit après filtration et ozonolyse du mélange réactionnel brut, puis purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) aux produits de cyclisation (100 mg, 72%). Il semble que l'isomère minoritaire ait été perdu lors de la chromatographie, mais l'analyse par CPG du mélange réactionnel brut, du mélange réactionnel après ozonolyse et la RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel brut, attestent de sa présence.

Anal. Calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_6$  : C, 70.10; H, 9.15. Trouvée : C, 70.06; H, 9.11.

#### Isomère majoritaire (303) :

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.80 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.75-0.92 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.1$ ), 1.33 (s, 3H), 1.15-1.98 (m, 14H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.58 (dd, 1H,  $J = 13.4$  et 8.1), 2.66 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 4.06-4.22 (m, 4H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) :  $\delta$  8.96 ( $\text{CH}_3$ ), 13.84 ( $\text{CH}_3$ ), 13.90 ( $\text{CH}_3$ ), 20.22 ( $\text{CH}_3$ ), 22.47 ( $\text{CH}_3$ ), 22.85 ( $\text{CH}_2$ ), 23.77 ( $\text{CH}_3$ ), 24.84 ( $\text{CH}_2$ ), 25.30 ( $\text{CH}_2$ ), 29.26 ( $\text{CH}_2$ ), 29.46 ( $\text{CH}_2$ ), 32.41 ( $\text{CH}_2$ ), 33.85 ( $\text{CH}_2$ ), 40.29 (CH), 42.14 ( $\text{CH}_2$ ), 47.25 (C), 48.00 (CH), 50.54 (CH), 51.81 (C), 56.06 (C), 61.20 ( $\text{CH}_2$ ), 61.40 ( $\text{CH}_2$ ), 89.50 (CH), 89.81 (C), 117.88 (C), 171.16 (C), 171.96 (C).

signaux caractéristiques dans la RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel brut :

#### Isomère minoritaire (304) :

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  3.67 (s, 1H).

#### Isomère de réduction du radical primaire :

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $J = 7.5$ ), 3.50 (s, 1H).

### Cyclisation radicalaire :

On irradie pendant trois heures une solution de bromure (97 mg, 0.18 mmol), de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (58  $\mu\text{L}$ , 0.216 mmol) et d'AIBN (6 mg, 0.036 mmol) dans du benzène (18 mL). La CPG du

mélange réactionnel brut donne un rapport de 99:1 entre les deux diastéréoisomères de cyclisation précédemment identifiés. Le mélange réactionnel brut est ozonolysé, et une purification chromatographique (pentane/acétate d'éthyle (100/0 puis 97/3)) permet d'isoler les produits de cyclisation (54 mg, 65%).

