

UNE APPROCHE DE SYNTHESE DE L'ENTEROCINE  
ADDITION DE CARBANIONS  $\alpha$ -SOUFRÉS SUR LE QUINIDE.

Angéline FLORES-PARRA et Françoise KHUONG-HUU\*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.,  
91190 GIF-sur-YVETTE, France.

(Received in Belgium 11 June 1986)

**Abstract.** Chemical transformation of the  $\gamma$ -lactonic function of quinide in a keto-2  $\delta$ -lactone, by addition of  $\alpha$ -thiocarbanions, has been studied, as an approach of synthesis of enterocine 1. The addition of acetophenone anion on the keto group of a  $\alpha$ -keto ester has also been studied.

**Résumé.** La transformation du système  $\gamma$ -lactonique du quinide 3 en système céto-2  $\delta$ -lactonique par addition de carbanions  $\alpha$ -soufrés a été étudiée dans l'optique d'une synthèse du système tricyclique de l'entéroïcine 1. L'addition de l'anion de l'acétophénone sur le carbonyle cétonique d' $\alpha$ -céto esters a également été étudiée.

L'entéroïcine 1 est un antibiotique actif contre les bactéries gram + et gram - qui a été isolé des milieux de culture de Streptomyces du sol, S. candidus var. enterostaticus et S. viridochromogenes (1-3). Sa structure peut être décomposée en 3 fragments principaux: un squelette tricyclique, une méthoxy-4  $\alpha$ -pyrone et un groupe benzoyle. Nous avons envisagé la synthèse du système tricyclique particulier de l'entéroïcine, à partir de l'acide quinique 2 selon le schéma rétrosynthétique ci-après (Schéma 1)

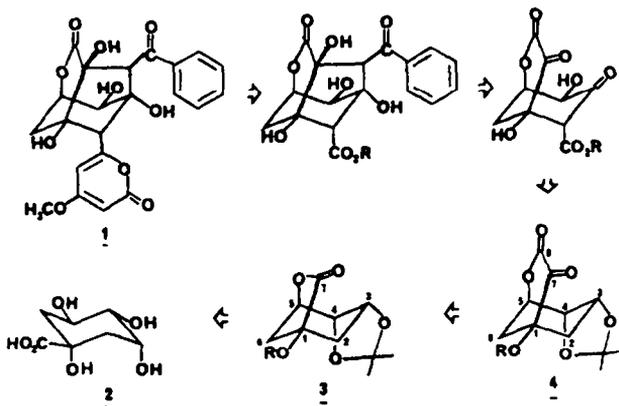
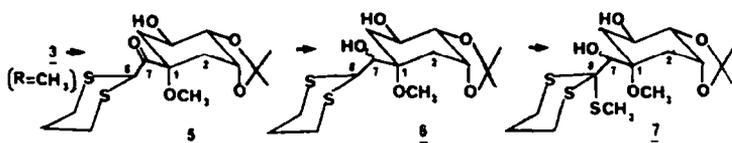


Schéma 1

Ce schéma prévoit la transformation du système  $\gamma$ -lactonique du dérivé du quinide 3 ( $R = CH_3$ ) (4) en cycle céto-2  $\delta$ -lactonique, 4 ( $R = CH_3$ ), ce que nous avons étudié.

L'addition sur 3 d'orthoformiates  $\alpha$ -métallés (5),  $(RS)_3ClI$ , qui aurait conduit à des précurseurs directs de la céto-2  $\delta$ -lactone désirée, n'a pas été obtenue, en raison soit de la compétition défavorable entre addition et décomposition thermique de l'anion (6), soit de la réversibilité possible de la réaction. Par contre, l'ouverture de la lactone 3 ( $R = CH_3$ ) par un thioacétal  $\alpha$ -lithié (7), le lithio-2 dithiane-1,3, a été réalisée aisément et la cétone 5 obtenue (Rdt = 92%) a été transformée (9) en orthothioester 7 via l'alcool thio-acétal 6.

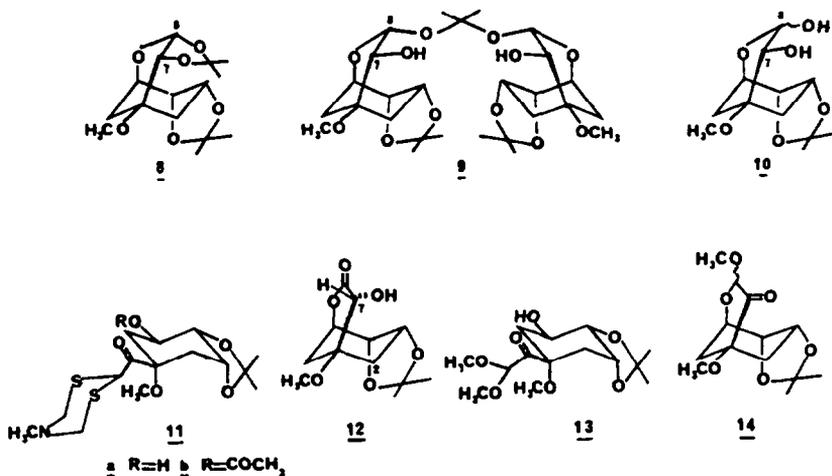


Mais les transformations de ces composés 5, 6 et 7, se sont révélées difficiles et il ne nous a pas été possible d'obtenir 4 à partir de l'un d'entre eux. En effet, les essais d'hydrolyse dans les diverses conditions décrites dans la littérature (6) (induction par les métaux de transition, par S-alkylation ou S-oxydation) de la fonction thioacétal de 5 ou orthothioester de 6, en  $\alpha$  d'un carbonyle, ont été infructueux, les produits étant soit inchangés, soit dégradés. Par contre, l'hydroxydithiane 6 traité par  $ICH_3$  dans l'acétone aqueuse en présence de  $Na_2CO_3$  a fourni avec un rendement modeste l'isopropylidène 8 (10%) et le dimère 9 (30%), ce dernier se formant lors de la purification de 8 sur colonne de silice.

L'hydrolyse sélective du cétal-7,8 de 8 par  $H_2SO_4$  à 1% a fourni le dérivé 10 qui malheureusement a été difficilement oxydable en céto-lactone 4.

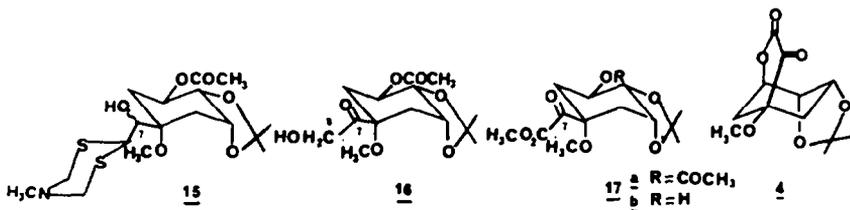
En présence d'anhydride benzèneséléninique (9) l'alcool 6 a été transformé en cétone 5 par une réaction inattendue d'oxydation par ce réactif, d'un alcool secondaire non allylique et qui doit faire intervenir les atomes de soufre.

Devant ces difficultés, nous avons étudié l'ouverture de la  $\gamma$ -lactone 3 par la N-méthyl-dihydrodithiazine  $\alpha$ -lithiée (10, 11) dont les dérivés sont décrits comme étant plus aisément hydrolysables que les thioacétals. La condensation de 3 avec 2 équivalents de lithio-2 N-méthyl-dihydrodithiazine conduit au composé d'addition 11a avec un rendement de 88%. Traité par  $HgCl_2/HgO$  dans l'acétonitrile aqueux, 11a a fourni l'hydroxylactone 12, par tautomérisation du céto-lactol primitivement formé. L'existence d'une constante de couplage  $J^W = 2$  Hz entre H-2 $\alpha$  et H-7 permet de placer le proton H-7 de 12 en position exo. Mais l'oxydation de 12 en céto-lactone 4, dans différentes conditions ( $MnO_2$ , anhydride benzèneséléninique,  $SO_3$ -pyridine,  $CrO_3$ -pyridine, réactif de Jones, carbonate de triphénylbismuth, nitrate d'ammonium et de cérium) s'est révélée décevante (Rdt < 20%). L'hydrolyse de 11a par  $HgCl_2/HgO$  dans le méthanol



aqueux a fourni un mélange de 13 et 14 (Rdt = 60%, 2:1) dont les transformations ultérieures furent également peu exploitables.

Pour éviter la formation de composés bicycliques lors de l'hydrolyse de 11a nous avons protégé l'hydroxyle en 5 par acétylation et pour faciliter cette hydrolyse nous avons réduit la fonction cétone de 11b en alcool. L'hydrolyse de 15 (mélange d'isomères en 7) par les sels mercuriques fournit un produit dont le spectre de RMN est très complexe (absence d'hydrogène aldéhydique, présence de 4 petits singulets pour le signal du OCH<sub>3</sub> en 1). Cependant par chromatographie lente sur silice, le mélange réactionnel fournit le céto-alcool 16 avec un rendement de 78%. La complexité du spectre de RMN du produit initial pourrait s'expliquer par la formation intermédiaire de dioxannes-1,4 par dimérisation de l' $\alpha$ -hydroxyaldéhyde, produit primaire de la réaction. Russel et coll. (12) avaient mis en évidence de tels composés lors de l'hydrolyse du thioacétal de l'aldéhyde mandélique.



L'oxydation de 16 par le tétroxyde de ruthénium (13) suivie d'une estérification par le diazométhane a fourni le céto ester 17a. Après coupure du groupe acétyle par le méthanolate de sodium, la cyclisation en céto-lactone 4 est aisément obtenue par traitement de 17b par un équivalent de base.

La formation du cycle C de l'entéroïcine implique une double aldolisation de l'acétophénone avec les carbonyles en 3 et en 7 respectivement.

Nous avons donc étudié le comportement de l'acétophénone vis-à-vis du carbonyle en 7 des produits que nous venons de préparer, le céto-ester 17a et le céto-alcool 16, dans les conditions d'une réaction d'aldolisation. Les conditions de réactions ont été mises au point sur la méthoxalyl-3 cyclohexanone-1, 18, préparée selon le schéma 2, et qui condensée avec l'anion de l'acétophénone en présence de HMPT a fourni 21, mélange de diastéréoisomères, par attaque régiosélective du carbonyle en 2'.

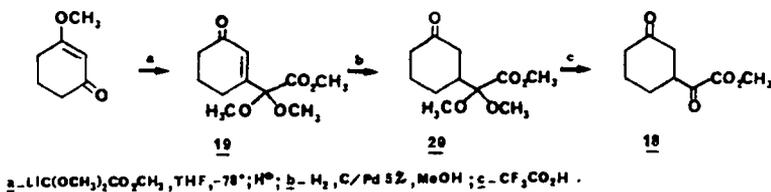
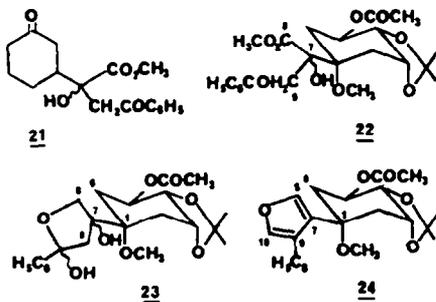


Schéma 2

Cette même réaction effectuée sur 17a a donné le dérivé 22 (Rdt = 40%), un seul isomère, dont la stéréochimie n'a pas été déterminée.



Par ailleurs, l'anion de l'acétophénone additionnée sur le céto-alcool 16 a fourni le dérivé 24 par déshydratation de l'intermédiaire 23.

Ces résultats préliminaires (17) nous montrent la possibilité d'élaborer le système tricyclic de l'entéroïcine à partir de l'acide quinique et dans ce but l'oxydation sélective de l'hydroxyle en 3 du céto-ester 17a est étudiée par ailleurs (17).

#### Partie Expérimentale

Les points de fusion pris en tubes capillaires ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide du polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MC, à une température voisine de 20°, les produits étant en solution dans  $\text{CHCl}_3$  RP. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectromètre Varian T-60, Brüker WM-400 ou le prototype expérimental IEF 400 de l'institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay. Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  ont été mesurés sur spectromètres Cameca 250, Brüker WM-400 ou Brüker WP 250-SY. Les échantillons sont en solution dans  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les constantes de couplage en Hz (TMS référence 0). Les produits caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à 0,3% de la théorie pour les éléments soulignés.

Les solvants ont été séchés et distillés avant usage selon les procédés décrits dans la littérature. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur silicagel 60-H Merck.

L'acide quinique commercial a été transformé en l-0-méthyl 0,0'-isopropylidène-3,4 quinide 3 selon (4).

5 - Une solution de 3 (1,76 g, 7,75 mmoles) dans le THF anhydre (30  $\text{cm}^3$ ) est additionné sous argon à une solution de lithio-2 dithiane (7) (31 mmoles) dans le THF (20  $\text{cm}^3$ ) à -78°. Le mélange est agité 18 h sous argon en laissant revenir à la température ambiante. Après addition d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , l'extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fournit un mélange duquel, par chromatographie sur colonne de silice, 5 (2,48 g, Rdt = 92%) est séparé: F = 147°,  $[\alpha]_D^{25} -35^\circ$  (C = 1),  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2$ , SM: M<sup>+</sup> 348, m/e 333, 201; RMN  $^1\text{H}$ : (400 MHz): 1,95 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,07 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,2 (3H, s large, OH), 2,4 (1H, dd,  $J_{6\alpha-6\beta} = 14$ ,  $J_{6\beta-5} = 10$ , H-6 $\beta$ ), 2,6 (1H, m, H-11), 2,69 (3H, m, H-6 $\alpha$ , H-2 $\beta$ , H-11'), 2,8 (1H, ddd,  $J_{2\alpha-2\beta} = 4$ ,  $J_{2\alpha-3} = 2$ , H-2 $\alpha$ ), 3,0 (2H, ddd,  $J_{10-10'} = J_{12-12'} = 14$ ,  $J_{10-11} = J_{12-11} = 6$ , H-10, H-12), 3,7 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,85 (2H, m, H-12', H-10'), 4,3 (1H, t,  $J = 6$ , H-4), 4,4 (1H, ddd,  $J_{5-6\beta} = 10$ ,  $J_{5-6\alpha} = 5$ ,  $J_{5-4} = 6$ , H-5), 4,7 (1H, dd,  $J_{3-2\beta} = 5$ ,  $J_{3-2\alpha} = 4$ ,  $J_{3-4} = 6$ , H-3), 5,0 (1H, s, H-8).

RMN  $^{13}\text{C}$ : 25,67 et 28,07 (2 $\text{CH}_2$ ), 24,89 (C-10, C-11 et C-12), 30,54 (C-6), 34,77 (C-8), 36,13 (C-7), 53,48 ( $\text{OCH}_3$ ), 67,91 (C-3), 72,72 (C-5), 80,13 (C-4), 83,71 (C-1), 108,86 (C-isopropylidène), 207,32 (C-7); IR  $\nu_{\text{C}} = 0$  1700  $\text{cm}^{-1}$ .

6 - On additionne  $\text{NaBH}_4$  à une solution de 5 (0,36 g, 1,03 mmole) dans MeOH (40  $\text{cm}^3$ ). Après 4 h à la température ordinaire, le traitement habituel fournit 6, mélange d'isomères. SM: M<sup>+</sup> 350, m/e 335, 332, 231, 249; RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz): 4,5 (1H, d,  $J = 2,56$ , H-8).

7 - A une solution de 6 (0,57 g, 1,63 mmole) dans le THF anhydre (10  $\text{cm}^3$ ), on ajoute sous argon à -30° une solution de n-butyllithium 1,3M dans l'hexane (6,52 mmoles). Après 4h à -30°, le mélange est refroidi à -78° et une solution de  $\text{CH}_3\text{SSCH}_3$  (0,58  $\text{cm}^3$ , 6,52 mmoles) dans le THF anhydre (5  $\text{cm}^3$ ) est ajoutée. On laisse 18h sous agitation en laissant revenir à la température à l'ambiante. Après addition d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , l'extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fournit un résidu qui par chromatographie sur silice donne les alcools isomères 7 (0,402 g, Rdt = 62%); SM: M<sup>+</sup> 396, m/e 381, 201, RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz): 2,6 (1,5H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 2,7 (1,5H, s,  $\text{SCH}_3$ ).

8 et 9 - Une solution de 6 (102 mg, 0,286 mmole), de  $\text{Cu}_2\text{O}$  (91 mg, 1,14 mmole) et de  $\text{CuCl}_2$  (77 mg, 0,572 mmole) dans un mélange acétone-eau 8-2 (20  $\text{cm}^3$ ) est chauffée 3 h à reflux. Les sels en excès sont filtrés sur célite, l'extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et une chromatographie sur silice fournit 8 (28 mg, 32%) et 9 (17 mg, 11%).

8 - SM: M<sup>+</sup> 300, m/e 285, 200; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz): 1,3 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,4 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,5 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,6 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,9 (1H, dd,  $J_{6\alpha-6\beta} = 14$ ,  $J_{6\beta-5} = 7$ , H-6 $\alpha$ ), 2,0 (1H, dd,  $J_{2\alpha-2\beta} = 13$ ,  $J_{2\alpha-3} = J_{2\alpha-7} = 2$ , H-2 $\alpha$ ), 2,16 (1H, ddd,  $J_{6\alpha-6\beta} = 14$ ,  $J_{6\beta-5} = 6$ ,  $J_{6\beta-2\beta} = 2$ , H-6 $\beta$ ), 2,24 (1H, m, H-2 $\beta$ ), 3,3 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,0 (1H, dd,  $J_{7-8} = 8$ ,  $J_{5-4} = 6$ , H-7), 4,12 (1H, dd,  $J_{4-5} = 6$ ,  $J_{4-3} = 2$ , H-4), 4,3 (1H, td,  $J_{5-6\alpha} = 7$ ,  $J_{5-6\beta} = 8$ ,  $J_{5-4} = 6$ , H-5), 4,4 (1H, q,  $J = 2$ , H-3), 5,4 (1H, s, H-8).

9 - SM: M<sup>+</sup> 568, m/e 301, 259.

10 - On agite 1 h à la température ambiante une solution de 8 (0,121 g, 0,403 mmole) dans un mélange de MeOH (2  $\text{cm}^3$ ) et de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  à 3% (10  $\text{cm}^3$ ). Après neutralisation par  $\text{BaCO}_3$ , on extrait par  $\text{CHCl}_3$ ; la phase organique, décolorée par du charbon végétal et évaporée fournit 10 (0,085 g, Rdt = 80%). SM: M<sup>+</sup> 260, m/e 245, 243, 200; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz): 1,2 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,5 (1H, s large, OH), 1,73 (2H, m, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ ), 1,79 (1H, ddd,  $J_{6\beta-6\alpha} = 15$ ,  $J_{6\beta-5} = 7$ ,  $J_{6\beta-2\beta} = 2$ , H-6 $\beta$ ), 1,85 (1H, dd,  $J_{6\alpha-6\beta} = 15$ ,  $J_{6\alpha-5} = 5$ , H-6 $\alpha$ ), 3,2 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,5 (1H, dd,  $J_{6\beta-2\beta} = 2$ ,  $J_{6\beta-5} = 2$ , H-7), 4,2 (1H, t,  $J = 6$ , H-4), 4,3 (1H, ddd,  $J_{3-4} = 4$ ,  $J_{3-2\alpha} = 3$ ,  $J_{3-2\beta} = 2$ , H-3), 4,4 (1H, ddd,  $J_{5-6\alpha} = 7$ ,  $J_{5-6\beta} = 5$ ,  $J_{5-4} = 4$ , H-5), 4,6 (1H, s large, H-8).

- Action de l'anhydride benzèneséléminique sur 6 - On ajoute de l'anhydride benzèneséléminique (0,17 g, 0,483 mmole) à une solution de 6 (0,246 g, 0,72 mmole) dans le THF anhydre (10  $\text{cm}^3$ ). Après 16 h à température ambiante, le traitement habituel fournit un résidu qui par chromatographie préparative sur plaque donne 6 (10%) et 5 (0,100 g, 40%).

11a - A une solution de N-méthylidihydrodithiazine (0,226 g, 1,68 mmole) dans le THF anhydre (50  $\text{cm}^3$ ), on ajoute à -78°, sous argon, une solution de n-BuLi 1,3M dans l'hexane (1,68 mmole). Après 1 h à -78°, une solution de 3 (0,2 g, 0,84 mmole) dans le THF anhydre (10  $\text{cm}^3$ ) est ajoutée goutte à goutte. On laisse la température remonter jusqu'à la température ambiante, et on ajoute une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le traitement habituel fournit après chromatographie sur silice 11a (0,27 g, 89%). F: 134-135°,  $[\alpha]_D^{25} -29^\circ$  (C = 1),  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2\text{N}$ ; IR  $\nu_{\text{C=O}}$  1722  $\text{cm}^{-1}$ , SM: M<sup>+</sup> 363, m/e 348, 201; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz): 1,4 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,23 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,65 (1H, dd,  $J_{6\beta-6\alpha} = 14$ ,  $J_{6\beta-5} = 11$ , H-6 $\beta$ ), 2,08 (2H, m, H-6 $\alpha$ , H-2 $\beta$ ), 2,2 (1H, ddd,  $J_{2\alpha-2\beta} = 16$ ,  $J_{2\alpha-3}$

= 4, J<sup>w</sup><sub>2α-6α</sub> = 2, H-2α), 2,65 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3,18 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,76 (2H, m, H-10, H-12), 3,8 (1H, dd, J<sub>5-6α</sub> = 7, J<sub>4-3</sub> = 6, H-4), 3,9 (1H, ddd, J<sub>5-6β</sub> = 11, J<sub>5-6α</sub> = 4, J<sub>5-4</sub> = 7, H-5), 4,3 (1H, td, J<sub>3-4</sub> = 13, J<sub>3-2α</sub> = 6, J<sub>3-2β</sub> = 4, H-3), 5,0 (1H, s, H-8), 5,3 (2H, s, J = 12, H-10'), H-12'); RMN<sup>13</sup>C: 3-28,66 et 25,71 (2CH<sub>2</sub>), 30,95 et 35,52 (C-2 et C-6), 37,63 (C-8), 38,71 (NCH<sub>3</sub>), 53,58 (OCH<sub>3</sub>), 56,31 (C-10 et C-12), 70,29 et 72,73 (C-4 et C-3), 79,99 (C-5), 83,76 (C-1), 109,08 (C-isopr.), 208,21 (C-7).

12 - Un mélange de 11a (0,2 g, 0,562 mmoles) de HgO rouge (0,69 g, 2,81 mmoles) de HgCl<sub>2</sub> (0,274 g, 1,68 mmole) dans CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O 8-2 (10 cm<sup>3</sup>) est agité 14 h à la température ambiante. Après filtration sur célite, une extraction par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et une chromatographie sur silice on obtient 12 (0,06 g, 40%), F: 124-126°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -6° (C = 1), C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; SM: pas de M<sup>+</sup>, m/e 243 (M-15), 184, 125; IR: ν<sub>C=O</sub> 1741 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1H</sup> (400 MHz): 1,37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,55 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,93 (2H, m, H-2β, H-6β), 2,4 (1H, dd, J<sub>2β-2α</sub> = 16, J<sub>6β-6α</sub> = 6, H-6α), 2,55 (1H, dd, J<sub>2α-3</sub> = 14, J<sub>2α-3</sub> = 2, H-2α), 3,8 (1H, s large, OH), 3,6 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,2 (2H, m, H-4, H-7), 4,4 (1H, q, J<sub>5-6</sub> = 6, H-5), 4,77 (1H, td, J<sub>3-2β</sub> = 5, J<sub>3-2α</sub> = J<sub>3-4</sub> = 2, H-3); RMN<sup>13</sup>C: 25,43 et 27,79 (2CH<sub>2</sub>), 28,09 et 29,94 (C-2 et C-6), 35,37 (OCH<sub>3</sub>), 71,25, 73,94, 75,15 et 76,09 (C-3, C-4, C-5 et C-7), 73,48 (C-1), 109,88 (C-isopr.), 173,07 (C-8).

13 et 14 - Un mélange de 11a (0,4 g, 1,1 mmole) de HgO (1,23 g, 5,6 mmoles) et de HgCl<sub>2</sub> (0,89 g, 3,306 mmoles) dans CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, 8-2 (20 cm<sup>3</sup>) est agité 3 h à la température ambiante. Après filtration, extraction par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et séparation des produits par chromatographie sur silice on obtient 13 (120 mg, 40%) et 14.

13 - SM: pas de M<sup>+</sup>, M-15 (289) m/e 229, 201; RMN<sup>1H</sup> (400 MHz): 1,3 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,5 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,87 (1H, dd, J<sub>2β-2α</sub> = 13, J<sub>2β-3</sub> = 5, H-2β), 2,25 (1H, dd, J<sub>6β-6α</sub> = 11, J<sub>6β-5</sub> = 6, H-6β), 2,38 (1H, ddd, J<sub>2β-2α</sub> = 11, J<sub>2β-3</sub> = 6, J<sub>6β-5</sub> = 3, H-6α), 2,68 (1H, ddd, J<sub>2α-3</sub> = 13, J<sub>2α-3</sub> = 9, J<sub>5-6</sub> = 3, H-2α), 3,3 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,5 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,6 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,8 (1H, s large, OH), 4,2 (1H, dd, J<sub>4-3</sub> = 7, J<sub>5-4</sub> = 3, H-4), 4,36 (1H, s, H-8), 4,37 (1H, td, J<sub>5-6α</sub> = 5+6 = 6, J<sub>5-4</sub> = 3, H-5), 4,75 (1H, ddd, J<sub>3-2α</sub> = 9, J<sub>3-2β</sub> = 5, J<sub>3-4</sub> = 7, H-3).

14 - SM: M<sup>+</sup> 272, M-15, m/e 228, 200; RMN<sup>1H</sup> (200 MHz): 1,28 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,47 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,05 (1H, dd, J<sub>2α-2β</sub> = 14, J<sub>2α-3</sub> = 3, H-2α), 2,13 (2H, m, H-6α, H-2β), 2,5 (1H, dd, J<sub>6β-6α</sub> = 14, J<sub>6β-5</sub> = 5, J<sub>6β-2α</sub> = 2, H-6β), 3,4 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,49 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,8 (1H, s large, OH), 4,25 (1H, dd, J<sub>6β-2α</sub> = 8, J<sub>5-4</sub> = 3, H-4), 4,3 (1H, s, H-8), 4,36 (1H, td, J<sub>5-6α</sub> = J<sub>5-6β</sub> = 5, J<sub>5-4</sub> = 3, H-5), 4,55 (1H, td, J<sub>3-2β</sub> = J<sub>3-4</sub> = 8, J<sub>3-2α</sub> = 3, H-3).

16 - a) 11a (0,2 g, 0,55 mmole) est traité 12 h à la température ambiante par un mélange pyridine-anhydride acétique 1-1 (2 cm<sup>3</sup>). Après traitement habituel on obtient 11b (0,2 g, 90%), F: 106-108°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -91,6° (C = 0,7); IR: ν<sub>C=O</sub> 1730 et 1700 cm<sup>-1</sup>; SM: M<sup>+</sup> 405, m/e 390, 347, 243; RMN<sup>1H</sup> (400 MHz): 2,1 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5,15 (1H, ddd, J<sub>5-6β</sub> = 12, J<sub>5-6α</sub> = 4, J<sub>5-4</sub> = 8, H-5).

b) On ajoute NaBH<sub>4</sub> en excès à une solution de 11b (0,2 g, 0,5 mmole) dans MeOH (10 cm<sup>3</sup>). Après 30 min, le traitement habituel fournit 15 (0,2 g), deux isomères. SM: M<sup>+</sup> 407, m/e 392, 243; RMN<sup>1H</sup> (200 MHz): 3,5 et 3,9 (H-7) 4,5 et 4,7 (H-8).

c) Un mélange de 15 (0,3 g, 0,74 mmole), de HgO (0,8 g, 3,7 mmoles) et de HgCl<sub>2</sub> (0,8 g, 2,9 mmoles) dans CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, 8-2 (10 cm<sup>3</sup>) est agité 20 min à la température ambiante. Après filtration des sels en excès, et extraction par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le résidu par chromatographie très lente sur colonne de silice 60 H (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), fournit 16 (0,163 g, 73%); SM: pas de M<sup>+</sup>, m/e 287 (M-15), 243; IR: ν<sub>C=O</sub> 1710 et 1740 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1H</sup> (400 MHz): 1,35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,53 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,65 (1H, dd, J<sub>2β-2α</sub> = 5, J<sub>2β-2α</sub> = 15, H-2β), 2,07 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2,2 (1H, ddd, J<sub>6α-6β</sub> = 14, J<sub>6α-5</sub> = 3, J<sub>6α-2α</sub> = 2, H-6α), 2,3 (1H, ddd, J<sub>2α-2β</sub> = 15, J<sub>2α-3</sub> = 3, J<sub>2α-6α</sub> = 2, H-6α), 4,06 (1H, dd, J<sub>4-5</sub> = 8, J<sub>4-3</sub> = 6, H-4), 4,4 (1H, ddd, J<sub>3-2β</sub> = 5, J<sub>3-4</sub> = 6, J<sub>3-2α</sub> = 3, H-3), 4,5 et 4,54 (2H, AB, J = 20, CH<sub>2</sub>OH), 5,16 (1H, ddd, J<sub>5-6β</sub> = 11, J<sub>5-6α</sub> = 3, J<sub>5-4</sub> = 8, H-5); RMN<sup>13</sup>C: 21,16 (COCH<sub>3</sub>), 25,93 et 28,07 (2CH<sub>2</sub>), 30,95 et 33,08 (C-2 et C-6), 53,14 (OCH<sub>3</sub>), 64,76 (C-8), 70,62 et 72,83 (C-3 et C-4), 76,77 (C-5), 82,54 (C-1), 109,59 (C.isopr.), 170,41 (COCH<sub>3</sub>), 212,49 (C-7).

17a - On ajoute goutte à goutte une solution de 16 (0,1 g, 0,33 mmole) dans un mélange acétone-eau 2-1 (5 cm<sup>3</sup>) à une suspension dans les mêmes solvants de RuO<sub>2</sub>.nH<sub>2</sub>O (20 mg/g substrat) en présence de m-periodate de Na (0,17 g, 0,83 mmole). Après 45 min, on filtre et extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, un acide qui dissout dans l'éther anhydre est traité par un excès de CH<sub>3</sub>N, dans l'éther. Après 1 h à 0° et 20 h à la température ambiante, l'évaporation du solvant fournit 17a (0,08 g, 80%); SM: pas de M<sup>+</sup>, M-15, m/e 287; IR: ν<sub>C=O</sub> 1710 et 1740 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1H</sup> (400 MHz): 1,34 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,54 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,75 (1H, dd, J<sub>6β-6α</sub> = 14, J<sub>6β-5</sub> = 11, H-6β), 2,06 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2,14 (1H, dd, J<sub>2β-2α</sub> = 15, J<sub>2β-3</sub> = 6, H-2β), 2,33 (1H, ddd, J<sub>6α-6β</sub> = 14, J<sub>6α-5</sub> = 4, J<sub>6α-2α</sub> = 2,5, H-6α), 2,43 (1H, ddd, J<sub>2α-2β</sub> = 15, J<sub>2α-3</sub> = 3, J<sub>2α-6α</sub> = 6, H-2α), 3,3 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,08 (1H, dd, J<sub>4-5</sub> = 7, J<sub>4-3</sub> = 6, H-4), 4,45 (1H, td, J<sub>5-6</sub> = 3, J<sub>5-4</sub> = 3, H-5), 4,5 (1H, dd, J<sub>3-2β</sub> = 5, J<sub>3-2α</sub> = 6, H-3), 5,2 (1H, ddd, J<sub>5-6β</sub> = 11, J<sub>5-6α</sub> = 4, J<sub>5-4</sub> = 7, H-5); RMN<sup>13</sup>C: 21,14 (COCH<sub>3</sub>), 25,98 et 28,05 (CH<sub>2</sub>), 32,50 et 33,59 (C-2 et C-6), 52,31 et 52,56 (OCH<sub>3</sub>), 70,82 et 73,07 (C-3 et C-4), 76,77 (C-5), 79,21 (C-1), 109,37 (C.isopr.), 170,13 et 173,16 (COCH<sub>3</sub> et C-8), 206,51 (C-7).

4 - Une solution de 17a (0,1 g, 0,30 mmole) est traitée 1 h à température ambiante par une solution méthanolique à 1% (5 cm<sup>3</sup>) de méthanoate de sodium. Après traitement habituel, on obtient 17b (0,70 g, Rdt = 80%) C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -9,3° (C = 0,14), qui est traité en solution dans le THF anhydre par 1 équivalent de HNa. Après 10 min le traitement habituel donne 4, purifié par chromatographie sur silice (63 mg, 71%), F: 72-73°, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; SM: M<sup>+</sup> 256, m/e 228, 213; IR: ν<sub>C=O</sub> 1784 et 1767 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1H</sup> (400 MHz): 2,0 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,1 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,7 (1H, dd, J<sub>2β-2α</sub> = 15, J<sub>6α-5</sub> = 3, H-6α), 2,9 (1H, ddd, J<sub>6β-6α</sub> = 15, J<sub>6β-5</sub> = 7, J<sub>6β-2α</sub> = 2, H-6β), 2,91 (1H, q, J = 12, H-2α), 2,98 (1H, dddd, J<sub>2β-2α</sub> = 16, J<sub>2β-3</sub> = 8, J<sub>2β-6β</sub> = 6, J<sub>2β-4</sub> = 1, H-2β), 3,8 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,6 (1H, ddd, J<sub>4-5</sub> = 7, J<sub>4-3</sub> = 2,5, J<sub>4-2β</sub> = 1, H-4), 4,8 (1H, td, J<sub>5-4</sub> = J<sub>5-6β</sub> = 7, J<sub>5-6α</sub> = 3, H-5), 4,96 (1H, ddd, J<sub>3-2β</sub> = 7, J<sub>3-4</sub> = 2,5, H-3); RMN<sup>13</sup>C: 24,44 et 27,1 (CH<sub>2</sub>), 29,87 et 35,72 (C-2 et C-6), 52,13 (OCH<sub>3</sub>), 71,5 et 72,53 (C-4 et C-5),

74,99 (C-3), 76,97 (C-1), 107,77 (C.isopr.), 175,61 (C-8), 187,16 (C-7).

18 - 1) On ajoute, à  $-78^{\circ}$ , sous argon, une solution de diméthoxyacétate de méthyle (3,35 g, 25 mmoles) (14) dans le THF anhydre (50 cm<sup>3</sup>) à une solution de tétraméthylpipéridine de lithium (26 mmoles) dans le même solvant (50 cm<sup>3</sup>) (15). Après 15 minutes à  $-78^{\circ}$ , on ajoute une solution de méthoxy-3 cyclohexen-2 one-1 (16) (2,8 g, 25 mmoles) dans le THF (20 cm<sup>3</sup>). Après 30 minutes à  $-78^{\circ}$ , on acidifie avec HCl 2N et extrait par de l'éther. Une chromatographie sur silice fournit 19 (2,6 g, 56%);  $RMN^1H$  (60 MHz): 3,66 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,70 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,16 (1H, t, J = 1, H-4).

2) Une solution méthanolique de 19 (2,6 g, 11,4 mmoles) est hydrogéné en présence de charbon palladié à 10%. Après filtration, l'évaporation du solvant donne 20; SM: M<sup>+</sup> 230, m/e 199, 171, 133;  $RMN^1H$  (60 MHz): 3,18 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,21 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

3) Une solution de 20 (0,97 g, 4,22 mmoles) dans CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (2 cm<sup>3</sup>) est laissée 2 h à la température ambiante. Après addition de glace et neutralisation, l'extraction par de l'éther fournit 18 (0,65 g, 86%);  $C_9H_{12}O_4$ ; IR:  $\nu_{C=O}$  1720 et 1680 cm<sup>-1</sup>; SM: M<sup>+</sup> 184, m/e 125, 97, 69;  $RMN^1H$  (80 MHz): 1,64 (1H, m, H-4), 1,74 (1H, m, H-4), 2,05 (2H, m, CH<sub>2</sub>-2), 2,28 (2H, m, CH<sub>2</sub>-5), 2,41 (2H, m, CH<sub>2</sub>-6), 3,45 (1H, m, H-3), 3,72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>);  $RMN^{13}C$ : 24,2 et 26,2 (C-4 et C-5), 40,5 et 41,0 (C-6 et C-2), 46,0 (C-3), 52,7 (OCH<sub>3</sub>), 161,2 (C-1), 193,9 (C-1), 207,8 (C-1').

21 - Une solution dans l'hexane de n-BuLi 1,3M (2 mmoles) est ajoutée, sous argon, à  $-20^{\circ}$ , à une solution de triméthylsilyloxy-2' styrène (2 mmoles) dans le THF anhydre (10 cm<sup>3</sup>). Après 15 min à  $-20^{\circ}$ , on ajoute du HMPT (2 mmoles) et 10 min après, une solution de 18 (1,7 mmole) dans le THF anhydre. Après 30 min à  $-20^{\circ}$ , on ajoute une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl et extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, un produit purifié par chromatographie sur silice (0,157 g, 30%), mélange de 2 diastéréoisomères; IR:  $\nu_{C=O}$  1700 et 1640 cm<sup>-1</sup>; SM: M<sup>+</sup> 304, m/e 286, 245, 225, 199, 97, 77.

22 - A une solution d'anion de l'acétophénone (0,47 mmole) préparée comme précédemment, dans le THF et additionnée de HMPT, on ajoute à  $-20^{\circ}$ , sous argon une solution de 17a (0,1 g, 0,303 mmole) dans le THF anhydre (5 cm<sup>3</sup>). Après 45 min à  $-20^{\circ}$ , le traitement habituel et une chromatographie sur silice fournit 22 (50 mg, 40%); SM: pas de M<sup>+</sup>, m/e 243;  $RMN^1H$  (400 MHz): 1,37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,54 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,75 (1H, dd, J<sub>6 $\alpha$ -6 $\beta$</sub>  = 14, J<sub>6 $\beta$ -5</sub> = 12, H-6 $\beta$ ), 2,08 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2,1 (1H, dd, J<sub>2 $\beta$ -2 $\alpha$</sub>  = 16, J<sub>2 $\beta$ -3</sub> = 6, H-2 $\beta$ ), 2,4 (1H, ddd, J<sub>2 $\alpha$ -3</sub> = 5, J<sub>2 $\alpha$ -6 $\alpha$</sub>  = 3, H-2 $\alpha$ ), 2,44 (1H, ddd, J<sub>6 $\alpha$ -6 $\beta$</sub>  = 14, J<sub>6 $\beta$ -5</sub> = 12, J<sub>2 $\alpha$ -3</sub> = 5, H-6 $\alpha$ ), 3,3 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,56 (1H, s, OH), 3,8 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,1 (1H, dd, J<sub>6 $\alpha$ -6 $\beta$</sub>  = 14, J<sub>6 $\beta$ -5</sub> = 12, H-4), 4,45 (1H, td, J<sub>3-4</sub> = J<sub>3-2 $\beta$</sub>  = 6, J<sub>3-2 $\alpha$</sub>  = 5, H-3), 4,9 (2H, s, CH<sub>2</sub>-9), 5,2 (1H, ddd, J<sub>5-6 $\beta$</sub>  = 12, J<sub>5-4</sub> = 6, J<sub>5-6 $\alpha$</sub>  = 5, H-5);  $RMN^{13}C$ : 21,13 (COCH<sub>3</sub>), 26,04 et 28,1 (CH<sub>3</sub>), 32,09 et 33,72 (C-2 et C-6), 52,33 et 52,6 (OCH<sub>3</sub>), 65,56 (C-9), 70,9 et 73,14 (C-3 et C-4), 76,86 (C-5), 77,47 (C-7), 79,28 (C-1), 109,45 (C.isopr.), 127,78, 129,05 et 134,29 (CH aromatiques), 170,17, 173,25 et 205,35 (C=O).

24 - Une solution dans le THF (5 cm<sup>3</sup>) de 16 (0,226 g, 0,75 mmole) est ajoutée à  $-20^{\circ}$  sous argon, à une solution d'anion de l'acétophénone en présence de HMPT. Après 45 min à  $-20^{\circ}$ , le traitement habituel suivi d'une chromatographie sur silice fournit 24, F = 152°,  $C_{22}H_{26}O_4$ ; SM: M<sup>+</sup> 386, M-15, m/e 326, 275;  $RMN^1H$  (400 MHz): 1,43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,63 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,86 (1H, t, J = 13, H-6 $\beta$ ), 1,98 (1H, dd, J<sub>2 $\beta$ -2 $\alpha$</sub>  = 16, J<sub>2 $\beta$ -3</sub> = 6, H-2 $\beta$ ), 2,15 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2,58 (1H, dd, J<sub>6 $\alpha$ -6 $\beta$</sub>  = 13, J<sub>6 $\alpha$ -5</sub> = 4, H-6 $\alpha$ ), 2,73 (1H, dd, J<sub>6 $\alpha$ -6 $\beta$</sub>  = 16, J<sub>2 $\alpha$ -3</sub> = 2, H-2 $\alpha$ ), 3,24 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,15 (1H, dd, J<sub>4-3</sub> = 8, J<sub>4-3</sub> = 6, H-4), 4,46 (1H, td, J<sub>3-4</sub> = 6, J<sub>3-2 $\beta$</sub>  = 6, J<sub>3-2 $\alpha$</sub>  = 2, H-3), 5,16 (1H, ddd, J<sub>5-6 $\beta$</sub>  = 13, J<sub>5-4</sub> = 4, H-5), 6,7 (1H, s, H-9), 7,3 (1H, t, J = 7,5, H aromatique), 7,35 (1H, s, H-8), 7,4 (2H, t, J = 7,5, H aromatiques), 7,66 (2H, d, J = 7,5, H aromatiques);  $RMN^{13}C$ : 21,3 (COCH<sub>3</sub>), 26,1 et 28,3 (CH<sub>3</sub>), 35,6 et 36,7 (C-2 et C-6), 50,7 (OCH<sub>3</sub>), 71,8 et 73,8 (C-3 et C-4), 73,9 (C-5), 77,6 (C-1), 104,0 (C-9), 109,5 (C.isopr.), 123,9 (2CH<sub>2</sub> aromatiques), 128,8 (3CH aromatiques), 129,2 (C-8), 138,6 (C-aromatique), 149,7 (C-7), 154,9 (C-10), 170,0 (C=O).

#### Bibliographie

1. T. Miyoshi, N. Miyoshi, K. Shimizu, H. Imanaka et H. Sakai, Patent 47-15750. D. Gottlieb, *J. Antibiotics*, **29**, 987 (1976).
2. N. Miyairi, H. Sakai, T. Konomi et H. Imanaka, *J. Antibiotics*, **29**, 227 (1976).
3. Y. Tokuma, N. Miyairi et Y. Morimoto, *J. Antibiotics*, **29**, 1114 (1976).
4. H.O.L. Fischer, *Ber.*, **54**, 775 (1921); *Ber* **65**, 1009 (1932).
5. E.J. Corey et D. Seebach, *Angew.Chem.Internat.Ed.*, **4**, 1075 (1965); *J.Org.Chem.*, **31**, 4097 (1966).
6. D. Seebach, *Angew.Chem.Internat.Ed.*, **6**, 442 (1967).
7. D. Seebach, *Synthesis*, **17** (1969).
8. R.A. Ellison, W.D. Woessner et C.C. Williams, *J.Org.Chem.*, **37**, 2757 (1972).
9. D.H.R. Barton, N.J. Cussans et S.V. Ley, *JCS, Chem. Commun.*, 751 (1977); idem, *ibidem.*, **147**, (1977).
10. R.D. Balanson, V.M. Kaba et R.R. Schumaker, *J.Org.Chem.*, **42**, 393 (1977).
11. D.A. Evans et G.C. Andrews, *Acc.Chem.Res.*, **7**, 147 (1974).
12. G.A. Russel et L.A. Ochrijmowycz, *J.Org.Chem.*, **34**, 3618 (1969).
13. P.E. Eaton et R.H. Mueller, *J.Amer.Chem.Soc.*, **94**, 1014 (1972); P.E. Eaton, G.F. Cooper, R.C. Johnson et R.H. Mueller, *J.Org.Chem.*, **37**, 1947 (1972).
14. E. Bisagni, J.P. Marquet et J. André-Lousfert, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 637 (1968).
15. H.O. House, G.H. Rasmunsson, *J.Org.Chem.*, **28**, 27 (1963).
16. G. Neef et U. Eder, *Tetrahedron Lett.*, 2825 (1977).
17. A. Flores-Parra, Thèse de Doctorat d'Etat ès-Sciences, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, (1985).