

# Synthèse Totale de la Dihydro-2,3-Illudine M par Cycloaddition d'Enamine sur Cyclopropène.<sup>1</sup>

Michel Franck-Neumann\*, Michel Miesch, Francis Barth.

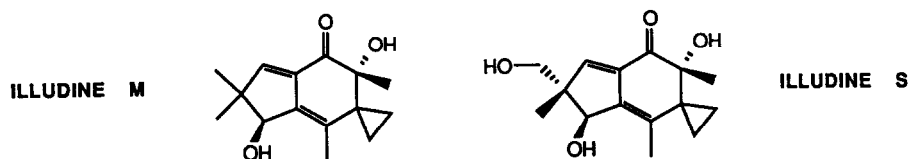
Laboratoire de Chimie Organique Synthétique, associé au CNRS, Institut de Chimie,  
Université Louis Pasteur, 1, rue Blaise Pascal 67000 - Strasbourg (France)

(Received in Belgium 16 November 1992)

**Key Words** Illudine M, electrophilic cyclopropene, spirocyclic enamine, [2+2] cycloaddition, 2-aminobicyclo [2 1 0] pentane, solvolytic cleavage, SeO<sub>2</sub> allylic oxidation, MoOPh hydroxylation

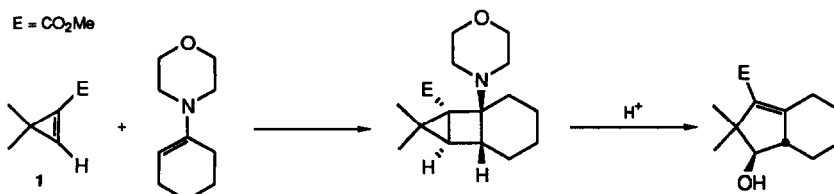
**Abstract** The cycloaddition of the gem-dimethylcyclopropenic methyl ester 1 with the morpholinospiro [2,5] octene 2, followed by solvolytic ring cleavage of the 2-morpholinobicyclo [2 1 0] pentane adduct provides the key sequence for the synthesis of 2,3-dihydro Illudine M 18, closely related to the natural antitumoral and antibacterial Illudine M

En 1950, Anchel et coll isolèrent à partir du champignon *Omphalotus Illudens* deux sesquiterpènes, l'Illudine M et l'Illudine S<sup>2</sup> qui présentent une activité cytotoxique importante vis-à-vis de certaines cellules leucémiques humaines<sup>3</sup>

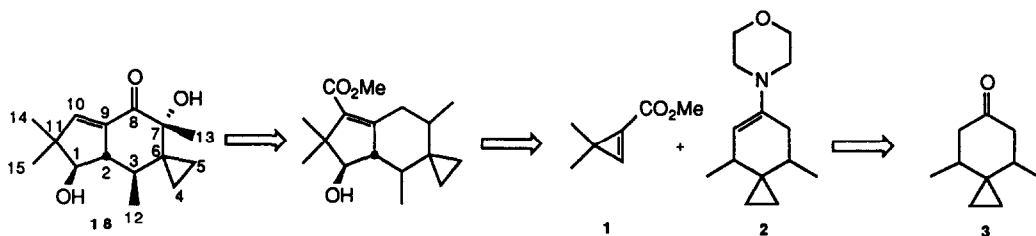


Malgré l'intérêt tant structural que biologique que présentent ces molécules, seuls Matsumoto et coll ont, à notre connaissance, réalisé la synthèse totale de ces deux sesquiterpènes naturels<sup>4</sup> à sous-structure bicyclo [3 4 0] nonanique

Nous avons montré récemment que l'accès à ce type de système bicyclique fonctionnalisé est aisé par cycloaddition [2+2] formelle d'un cyclopropène électrophile comme le diméthyl-3,3-méthoxycarbonyl-1-cyclopropène 1 sur une énamine de cyclohexanone, suivie de solvolysse acide du produit de cycloaddition<sup>5</sup>



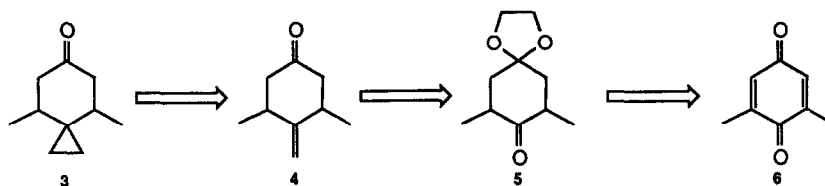
Nous avons maintenant utilisé cette suite de réactions pour réaliser la synthèse d'un dérivé très proche de l'Illudine M, la dihydro-2,3-Illudine M 18 qui possède l'intégralité de son squelette carboné et toutes ses fonctions oxygénées. Le point de départ est l'énamine 2 pouvant provenir de la diméthyl-4,8-spiro [2,5] octanone-6,3



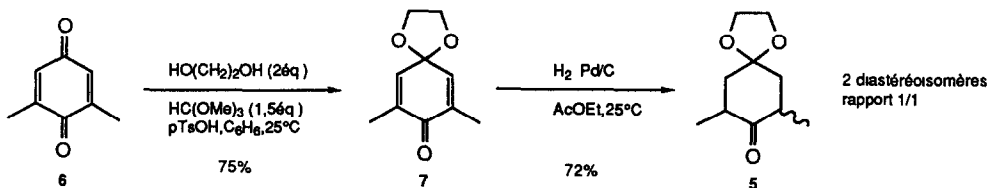
Le choix de **2** comme énamine de départ correspond à plusieurs critères grâce à sa substitution elle permettrait, dès la première étape, d'obtenir l'ensemble du squelette carboné du produit final, notamment le groupe cyclopropanique dont la formation pourrait, autrement, représenter une étape délicate, de plus l'énamine **2** correspond à une cétone symétrique, et sa préparation ne doit donc en principe pas poser de problèmes

#### *Diméthyl-4,8-spiro [2,5] octanone-6 3*

L'étape importante de la synthèse de la cétone **3** est bien évidemment la création du cycle à 3 chaînons qui pourrait résulter d'une cyclopropanation de l'oléfine **4**, dérivant elle-même de la dicétone monoprotégée **5** par réaction de Wittig. La dicétone monoprotégée **5** serait en effet un intermédiaire de synthèse commode puisqu'elle pourrait être obtenue à partir de la diméthyl-2,6-benzoquinone **6**<sup>6</sup>



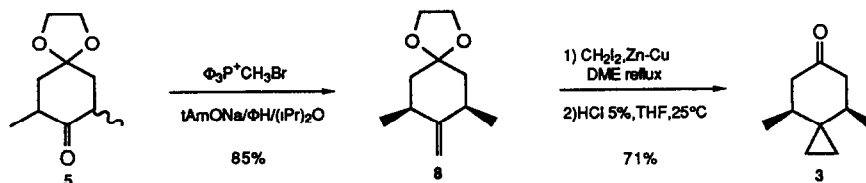
Effectivement, après monoprotection de la quinone **6** (éthylène glycol-orthoformiate d'éthyle-pTsOH)<sup>7</sup>, la diénone croisée **7** obtenue est hydrogénée en présence de Pd/C<sup>8</sup> pour conduire à la dicétone saturée monoprotégée **5** (mélange de deux diastéréomères dans le rapport 1/1)<sup>9</sup>



Pour effectuer la méthylation de la cétone **5** qui est fortement encombrée, nous avons dû faire appel à une réaction de Wittig utilisant les conditions décrites par Conia et coll<sup>10</sup>. Le réactif de Wittig est obtenu à partir du bromure de triphénylméthylphosphonium avec le t-amylate de sodium comme base. Dans ces conditions on accède avec un rendement de 85 % à l'oléfine **8**\*. Il faut remarquer que les deux isomères de la cétone **5** conduisent à un seul et même isomère, **8**, où les 2 groupements méthyles sont équatoriaux, ceci pouvant s'expliquer par l'énolisation de la cétone **5** en milieu basique.

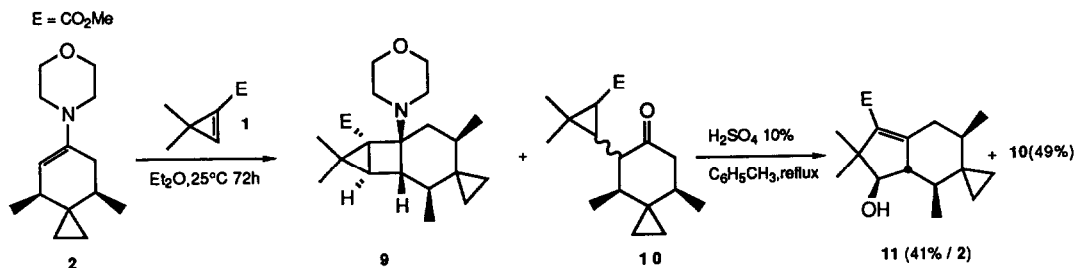
\* Les configurations relatives indiquées sur les schémas ont été déterminées par RMN (vide infra)

La cyclopropanation de l'oléfine **8** a été effectuée à l'aide de la méthode de Simmons-Smith<sup>11</sup>, utilisant le diiodométhane et le couple Zn-Cu en présence de DME dans l'éther<sup>12</sup> On obtient ainsi, après hydrolyse acide, la diméthyl-4,8-spiro [2,5] octanone-6 voulue **3** avec un rendement de 71 %

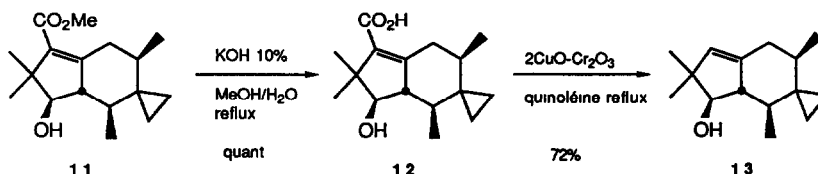


### Dihydro-2,3-Illudine M **18**

L'énamine **2** est facilement préparée à partir de la cétone **3** selon la méthode de Stork et coll<sup>13</sup> par réaction avec la morpholine dans l'éthylbenzène à reflux. Immédiatement après distillation, l'énamine **2** est mise à réagir avec le diméthyl-3,3-méthoxycarbonyl-1-cyclopropène **14**. Après 72 heures de réaction à 25° C, le dérivé tricyclique **9** s'est bien formé, accompagné toutefois des dérivés cétoniques **10\***. La solvolysé acide de ce mélange fournit l'alcool bicyclique voulu **11** (Rdt 41 % / énamine **2**) aisément séparable de la fraction cétonique **10**

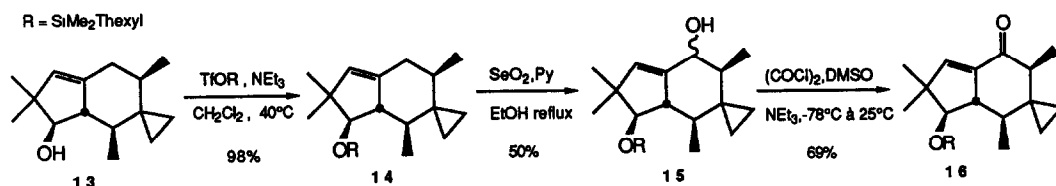


Parmi les transformation restant à accomplir pour arriver au produit final, l'élimination de la fonction ester a été réalisée en premier lieu. Il nous semblait en effet préférable d'appliquer les conditions drastiques d'une réaction de décarboxylation à une molécule possédant par ailleurs le moins de fonctions possible. L'ester **11** a donc été saponifié par la potasse dans le mélange méthanol-eau avec un rendement quantitatif, puis soumis aux conditions de décarboxylation de Sherrill et Mellack<sup>15</sup>. Par reflux en solution dans la quinoléine avec du chromite de cuivre, l'acide **12** est entièrement transformé en oléfine **13**, isolée avec un rendement de 72 %

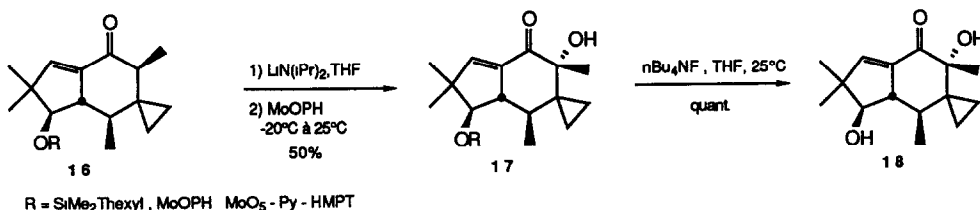


\* Leur séparation étant assez difficile, nous avons utilisé ce mélange pour l'étape suivante. Par chromatographie sur colonne de silice, nous avons cependant été en mesure d'obtenir une fraction de dérivé tricyclique **9** pur.

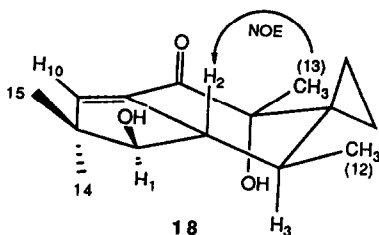
Après protection de la fonction alcool, une oxydation allylique à l'aide de dioxyde de sélénium devrait nous permettre d'introduire un second groupement hydroxyle en position 8. Cette oxydation, effectuée dans le dioxanne à reflux après protection sous forme d'éther silylé **14** selon Wetter et Oertle<sup>16</sup> conduit cependant à une décomposition totale du produit. L'utilisation d'un solvant protique, tel que l'éthanol permet heureusement l'obtention du produit attendu, après 24 heures de reflux dans l'éthanol on isole en effet l'alcool **15** avec 29 % de rendement, ainsi que le produit de départ qui n'a pas réagi et qu'on récupère avec 68 % de rendement. La méthode de Camps et coll<sup>17</sup>, utilisant l'éthanol à 95 % en présence de pyridine comme solvant, a finalement conduit aux meilleurs résultats, l'alcool **15** pouvant être ainsi obtenu avec 50 % de rendement sous la forme de deux isomères dans le rapport 2/3. L'oxydation de l'alcool en cétone **16** est alors réalisée en utilisant la méthode de Swern<sup>18</sup>, qui s'est révélée supérieure à l'oxydation par le dioxyde de manganèse<sup>19</sup> ou par le DMSO en présence de  $P_2O_5$ <sup>20</sup>. Le rendement en cétone **16**, isolée par chromatographie sur colonne de silice, est de 69 %.



L'introduction du dernier groupement hydroxyle en position 7 a pu être réalisée en traitant l'énolate lithié de la cétone **16** par le réactif de Vedejs<sup>21</sup> qui conduit au céto-alcool **17** sous forme d'un seul diastéréomère (Rdt 50 %). La dihydro-2,3-Illudine M **18** est finalement obtenue par déprotection de cet éther silylé (Rdt quantitatif).



#### Détermination de la configuration relative de la dihydro-2,3-Illudine M

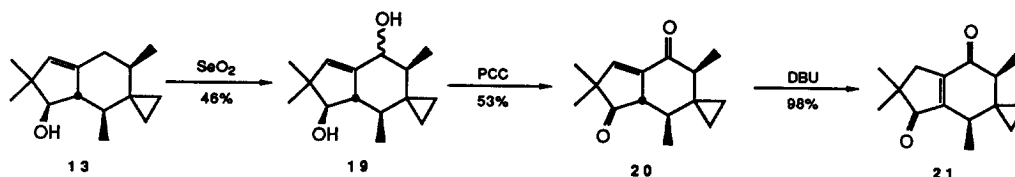


La relation trans entre les hydrogènes H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> est déterminée par la réaction d'ouverture du système tricyclique **9** qui est de configuration anti<sup>5</sup>. Un spectre de RMN a permis de montrer l'existence d'un effet NOE important entre le groupement méthyle en position 13 et le proton H<sub>2</sub> montrant ainsi que ce groupement méthyle est bien en position pseudoéquatoriale. Ceci est également vrai pour le groupement méthyle pseudoéquatorial en position 12 avec relation trans entre H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub>.

La cycloaddition d'un cyclopropène activé par un substituant électroattracteur sur une énamine de cyclohexanone, conduisant à un adduit amino-2-bicyclo [2.1.0] pentanique, peut donc valablement être utilisée pour des synthèses totales de substances contenant une sous-structure bicyclo [4.3.0] nonamique. L'inconvénient présenté par le fait que cette cycloaddition est en partie accompagnée d'une simple réaction d'alkylation est ici largement contrebalancé par l'accès extrêmement direct à des intermédiaires de synthèse possédant déjà l'intégralité du squelette carboné de la cible synthétique. En particulier la sous-structure cyclopropanique introduite dès le début de la synthèse a été conservée sans problème lors des étapes de fonctionnalisation. La dihydro-2,3-Illudine M **18** qui, rappelons le, possède le squelette carboné complet et toutes les fonctions oxygénées de l'Illudine M naturelle, a donc pu être synthétisée ici très directement. Il était tentant à ce stade de vérifier si on pouvait accéder au produit naturel par une dernière transformation aussi directe que possible en introduisant une double liaison supplémentaire en position 2-3. La deshydrogénation directe par le DDQ dans le dioxane<sup>23</sup> ne conduisant qu'à une décomposition totale de la dihydro-2,3-Illudine M **18** ou étant sans action même après 16 heures de reflux sur le diol monoprotégé **17**, nous avons essayé de transformer la liaison simple C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> en double liaison par bromation allylique au moyen de la N-bromosuccinimide (NBS) suivie d'élimination d'HBr. Ceci pouvait se concevoir soit comme une élimination 1,2 en partant de la dihydro-2,3-Illudine ou de sa forme protégée **17**, soit comme une élimination 1,4 en partant d'un isomère dont la double liaison serait commune aux deux cycles, donc en position 2-9.

Les essais de bromation allylique dans les conditions radicalaires<sup>24</sup> n'ont cependant conduit qu'à des mélanges complexes de produits au départ de **17** ou de **18**, la bromation via un carbanion<sup>25</sup> (excès de diisopropylamide de lithium puis NBS) donnant le même résultat avec une réactivité moindre (produit de départ en partie récupéré). Pour accéder à un dérivé à double liaison entre C<sub>2</sub> et C<sub>9</sub> nous avons essayé d'isomériser l'énone **17** par RhCl<sub>3</sub>, 3H<sub>2</sub>O dans l'éthanol à reflux, sans succès toutefois (→ mélange complexe de produits moins polaires). Au départ de l'énone non encore  $\alpha$ -hydroxylée **14**, les essais d'isomérisation par le même catalyseur conduisent surtout à l'ouverture du cyclopropane, les systèmes d'isomérisation basiques (MeONa/MeOH ou t BuOK/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) ne conduisant, eux, qu'à une épimérisation au niveau du carbone C<sub>7</sub>.

Les systèmes d'hydrogénation catalytique capables de promouvoir également des isomérisations comme RhH<sub>2</sub>Cl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>26</sup> ou Pd/C sous H<sub>2</sub><sup>27</sup> ont laissé l'énone **17** inchangée lors d'essais préliminaires dans les conditions assez douces où seule une isomérisation doit se faire. Nous avons alors préparé l'ène-dione **21** par oxydation allylique du  $\beta$ -cyclopenténol **13** (SeO<sub>2</sub> puis chlorochromate de pyridinium) suivie d'isomérisation par le diaza-1,8-bicyclo [5.4.0] undécène-7 (DBU).



La bromation allylique et même la bromation de la double liaison se sont avérées être très difficiles à réaliser puisque nous avons en général récupéré en partie le produit **21** après différentes modalités de traitement par NBS ou Br<sub>2</sub>, les essais d'élimination par Et<sub>3</sub>N ou le DBU immédiatement après "bromation" conduisant à la même conclusion (récupération du produit de départ à côté de nombreux produits mineurs non identifiés mais en partie aromatisés). Ce dernier échec nous a alors dissuadé d'entreprendre d'autres tentatives d'isomérisations et de bromations.

**PARTIE EXPERIMENTALE :****Indications générales :**

Les spectres infra-rouge effectués, sauf indication contraire, en solution dans  $\text{CCl}_4$ , ont été mesurés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER IR-457, les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été mesurés sur un appareil BRUKER WSP 200. La référence interne est dans tous les cas le chloroforme, le solvant, sauf indication contraire, le deutérochloroforme. Les lettres s, d, t, q et m utilisées pour préciser la multiplicité des signaux désignent respectivement un singulet, un doublet, un triplet, un quartet et un multiplet. Les déplacements chimiques  $\delta$  sont donnés par rapport au TMS. Les points de fusion sont pris au microscope à platine chauffante REICHERT. Les microanalyses ont été effectuées par le Service de Microanalyse du Département de Chimie de l'ULP de Strasbourg (précision  $\pm 0,3\%$ ). Les contrôles analytiques par chromatographie sur couche mince sont faits sur plaques de gel de silice MERCK prêtes à l'emploi. Les séparations par chromatographie liquide sur colonne d'adsorbant sont effectuées au moyen de colonnes chemisées, refroidies à l'eau courante pour minimiser les éventuelles décompositions et améliorer les séparations sous faible pression (silice MERCK Si60 230-400 mesh ASTM, groupe de pompage CFG).

Pour toutes les réactions faisant intervenir des énamines, les montages sont séchés à la flamme, sous courant d'argon. L'éther est distillé sur hydrure de calcium et le chlorure de méthylène sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

L'irradiation de pyrazolénine<sup>14</sup> est effectuée dans un appareil en verre Pyrex à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure en quartz MAZDA 250W, refroidie à l'eau courante. Avant irradiation, les solutions sont purgées à l'argon durant 10 minutes. Pendant l'irradiation, les solutions sont vivement agitées au moyen d'un barreau magnétique enrobé de téflon. La photolyse des pyrazolénines est suivie en mesurant le dégagement d'azote et est arrêtée quand le dégagement stoechiométrique de gaz est observé.

**\* Synthèse de la diméthyl-4,8-spiro [2,5] octanone-6 **3** :****- Diénone monoprotégée **7** :**

Une solution de diméthyl-2,6-benzoquinone **6** (10,80 g, 79,3 mmol) dans un mélange d'éthylène glycol anhydre (8,85 ml, 159 mmol), d'orthoformate de méthyle (13,00 ml, 119 mmol) et de benzène anhydre (10 ml) additionné d'acide p-toluène sulfonique (0,20 g) est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est alors traité par 0,50 g de potasse finement pulvérisée, hydrolysé à l'eau (80 ml) et extrait au chlorure de méthylène (3 x 50 ml). Après lavage par une solution saturée de NaCl, séchage sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporation des solvants, le mélange brut (18,20 g) est soumis à une chromatographie sur colonne de silice (160 g  $\text{SiO}_2$  - éther-hexane 5/95 à 15/85). On obtient 10,86 g de diénone monoprotégée **7** (rendement 76 %).

**Diénone monoprotégée **7** :**

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ , cristaux incolores,  $F = 45-46^\circ\text{C}$ , Anal. Calc % C 66,65 H 6,71 Tr % C 66,7 H 6,7

IR  $\nu = 1683$  (C=O),  $1655$  (C=C)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$   $\delta = 1,87$  (s, 6H),  $4,39$  (s, 4H),  $6,39$  (s, 2H)

**- Cétone **5** :**

A une suspension de Pd/C à 5 % (env. 100 mg) dans l'acétate d'éthyle (20 ml), on ajoute la diénone monoprotégée **7** (1,35 g, 7,49 mmol). Ce mélange est soumis à une légère pression statique d'hydrogène pendant 3 heures sous agitation énergique. Le mélange est alors dégazé à l'argon puis filtré sur célite. Le solvant est évaporé et le brut réactionnel (1,30 g) est chromatographié sur colonne de silice (30 g  $\text{SiO}_2$  - éther-hexane 10/90 à 15/85). On obtient ainsi la cétone **5** (994 mg, mélange d'isomères dans un rapport 1/1, rendement 72 %). Nous avons été en mesure d'isoler une petite fraction de chaque isomère pur ce qui nous a permis de déterminer avec précision leurs données spectroscopiques.

**Cétone 5:**

Isomère le moins polaire,  $C_{10}H_{16}O_3$ , liquide incolore, IR  $\nu = 1710$  (C=O)  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN  $\delta = 1.03$  (d, 6H, J = 6.5 Hz), 1.70 (dd, 2H, J = 13.5 Hz), 2.02-2.75 (m, 2H), 2.78 (h, 2H, J = 6.5 Hz), 4.09 (m, 4H)

Isomère le plus polaire,  $C_{10}H_{16}O_3$ , liquide incolore, IR  $\nu = 1710$  (C=O)  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN  $\delta = 1.15$  (d, 6H, J = 7.0 Hz), 1.83 (ddd, 2H, J = 14.0, 9.5 et 1.5 Hz), 2.10 (ddd, 2H, J = 14.0, 6.0 et 1.5 Hz), 2.64-2.76 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 4H)

**- Oléfine 8:**

A une suspension de bromure de triphénylméthylphosphonium (31.00 g, 86.8 mmoles) dans l'éther diisopropylique (100 ml) on ajoute au goutte à goutte une solution benzénique de tertioamylate de sodium 2.3 molaire (37.8 ml, 86.8 mmoles). Après quelques minutes d'agitation on ajoute goutte à goutte une solution de cétone 5 (8.00 g, 43.4 mmoles, mélange des 2 isomères dans un rapport 1/1) dans le benzène anhydre (10 ml) et on chauffe à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est hydrolysé par une solution saturée de  $NH_4Cl$  (80 ml). Le mélange est extrait au pentane (3 x 50 ml), les phases organiques sont lavées par une solution de sel de Mohr à 10 % (80 ml) puis de NaCl saturée (80 ml) et séchées sur  $MgSO_4$ . Après évaporation des solvants le mélange brut (8.60 g) est chromatographié sur colonne de silice (160 g  $SiO_2$  - éther-hexane 5/95). On obtient 6.17 g d'oléfine 8 (rendement 78 %).

**Oléfine 8:**

$C_{11}H_{18}O_2$ , liquide incolore volatil, (Anal. vide infra), IR  $\nu = 1648$  (C=C)  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN  $\delta = 1.09$  (d, 6H, J = 6.5 Hz), 1.30 (dd, 2H, J = 13.0 Hz), 1.84 (dm, 2H, J = 14.5 Hz), 2.26-2.48 (m, 2H), 3.91-4.04 (m, 4H), 4.74 (t, 2H, J = 1.5 Hz)

**- Diméthyl-4,8-spiro [2,5] octanone-6 3:**

Une suspension de zinc (9.90 g, 151 mmoles) et de chlorure cuivreux (1.50 g - 15.15 mmoles) dans l'éther anhydre (20 ml) est portée à reflux pendant 30 minutes. Le ballon contenant le mélange réactionnel est alors refroidi à 15° C et on introduit successivement le diiodométhane (6.10 ml - 75 mmoles), le DME (7.80 ml - 75 mmoles) et l'oléfine 8 (3.95 g - 21.67 mmoles). Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 heures et, après refroidissement, on ajoute à nouveau du diiodométhane (6.10 ml - 75 mmoles). Le reflux est à nouveau poursuivi pendant 8 heures. Après retour à 25° C, le mélange brut est filtré sur célite, on lave le précipité par 2 x 50 ml de THF, dilue le filtrat par 50 ml de THF et on ajoute 100 ml d'HCl à 5 %. Après 2 heures d'agitation à température ambiante on extrait à l'éther (3 x 60 ml), lave par une solution saturée de NaCl (60 ml) et sèche sur  $MgSO_4$ . Après évaporation partielle des solvants, le mélange brut (30 g) qui contient encore du diiodométhane et du DME est chromatographié sur colonne de silice (160 g  $SiO_2$  - éther-hexane 0/100 à 10/90). On obtient ainsi 2.31 g de cétone 3 (rendement 71 %).

**Cétone 3**

$C_{10}H_{16}O$ , liquide incolore, IR  $\nu = 1712$  (C=O)  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN  $\delta = 0.35-0.43$  (m, 2H), 0.54-0.62 (m, 2H), 0.76 (d, 6H, J = 6.5 Hz), 1.97-2.19 (m, 4H), 2.41 (dl, 2H, J = 10 Hz)

La volatilité des produits 8 et 3 ne nous ayant pas permis d'obtenir des analyses centésimales correctes, nous avons préparé la 2,4-DNPH de la cétone 3 pour cette caractérisation (62 % selon procédure courante<sup>22</sup>)

**2,4-DNHP de la cétone 3:**

$C_{16}H_{19}N_4O_4$ , cristaux jaunes, F = 131-132° C, Anal. Calc % C 57.82 H 6.07 N 16.86 Tr % C 58.0 H 6.1 N 16.9 IR  $\nu = 3080-3600$  (NH), 1585, 1620 (C=N)  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN  $\delta = 0.35-0.44$  (m, 2H), 0.52-0.60 (m, 2H), 0.84 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.88 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.58 (s large, 1H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.08-2.28 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 2H), 8.00 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.30 (dd, 1H, J = 9.5 et 2.8 Hz), 11.27 (s large, 1H)

\* **Enamine 2:**

Une solution de cétone 3 (1 96 g - 12 9 mmoles) et de morpholine (5 62 ml - 64 4 mmoles) dans l'éthylbenzène (20 ml) additionné de pTsOH (100 mg) est chauffée à reflux pendant 48 heures. Après élimination de la morpholine et de l'éthylbenzène (20° C/0 1 mmHg) le résidu est distillé au distillateur à boules. On obtient ainsi 1 95 g d'énamine 2 (Eb . 100-110° C/0 02 mmHg, rendement . 68 %)

<sup>1</sup>H-RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 0 30-0 55 (m, 4H), 0 94 (d, 3H, J = 7 Hz), 1 03 (d, 3H, J = 7 3 Hz), 1 50-2 00 (m, 2H), 2 15-2 30 (m, 2H), 2 69 (t, 4H, J = 4 8 Hz), 3 69 (t, 4H, J = 4 8 Hz), 4 62 (d, 1H, J = 2 8 Hz)

\* **Dérivé bicyclo [2.1.0] pentanique 2 et alcool cyclopenténique 11 :**

Une solution étherée de diméthyl-3,3-méthoxycarbonyl-1 cyclopropène 1 est préparée par irradiation de la pyrazolénine correspondante (2 20 g - 14 3 mmoles) dans l'éther anhydre (350 ml) 14. L'énamine 2 (1 95 g - 8 80 mmoles) est ajoutée à la solution étherée de cyclopropène 1 et on laisse réagir à température ambiante pendant 72 heures. Après hydrolyse à l'eau (150 ml), extraction à l'éther (3 x 50 ml), lavage par une solution saturée de NaCl (2 x 50 ml), séchage sur MgSO<sub>4</sub> puis filtration, le solvant est évaporé (20° C/15 mmHg) ce qui donne un brut réactionnel de 3 75 g. Une chromatographie sur colonne de silice (100 g, éther-hexane 2-98) permet d'isoler 0 29 g de cyclopropène 1, 2 32 g d'un mélange de dérivé tricyclique 9 et de dérivés cétoniques 10 et 0 53 g (rendement 22 %) de dérivés cétoniques 10 séparés. Nous avons été en mesure d'obtenir grâce à une seconde chromatographie une fraction analytiquement pure de dérivé tricyclique 9. Le mélange de dérivé tricyclique 9 et des dérivés cétoniques 10 (2 32 g) est soumis directement aux conditions de solvolysse acide, à savoir reflux pendant 24 heures dans un mélange 1 1 toluène-acide sulfurique à 10 %/H<sub>2</sub>O (50 ml). Après extraction à l'éther (3 x 30 ml), lavage par des solutions saturées de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) et de NaCl (50 ml) séchage sur MgSO<sub>4</sub> et élimination des solvants (25° C/15 mmHg), on récupère un brut de 1 99 g qui est chromatographié sur colonne de silice (30 g SiO<sub>2</sub> - éther-hexane 4 96). On obtient ainsi 1 00 g d'alcool 11 (rendement 41 %/énamine 2) et 0 660 g de dérivés cétoniques 10 (rendement 27 %)

**Dérivé tricyclique 9:**

C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>, cristaux incolores, F = 69-72° C, Anal Calc % C 72 59 H 9 57 N 4 03 Tr % C 72 8 H 9 6 N 3 9  
IR ν = 3620 (OH), 1715 (C=O), 1630 (C=C) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-RMN δ = 0 19-0 30 (m, 2H); 0 49-0 59 (m, 2H), 0 65 (d, 3H, J = 6 5 Hz), 0 82 (d, 3H, J = 6 5 Hz), 1 08 (s, 3H), 1 23 (s, 3H), 1 43-1 94 (m, 3H), 2 04 (t large, 1H, J = 8 0 Hz), 3 30 (dd, 1H, J = 14 2 et 2 8 Hz), 3 61 (d, 1H, J = 7 6 Hz), 3 74 (s, 3H)

**Alcool 11:**

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>, cristaux incolores, F = 112-113° C, Anal Calc % C 73 35 H 9 41 Tr % C 73 3 H 9 4  
IR ν = 3620 (OH), 1715 (C=O), 1630 C=C) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-RMN δ = 0 19-0 30 (m, 2H), 0 49-0 59 (m, 2H), 0 65 (d, 3H, J = 6 5 Hz), 0 82 (d, 3H, J = 6 5 Hz), 1 08 (s, 3H), 1 23 (s, 3H), 1 43-1 94 (m, 3H), 2 04 (t large, 1H, J = 8 0 Hz), 3 30 (dd, 1H, J = 14 2 et 2 8 Hz), 3 61 (d, 1H, J = 7 6 Hz), 3 74 (s, 3H)

\* **Saponification de l'hydroxy-ester 11 :**

Une solution d'hydroxy-ester 11 (0 84 g - 3 02 mmoles) dans un mélange 1 1 méthanol - solution aqueuse de KOH à 10 % (160 ml) est chauffée à reflux pendant 2h30. Après refroidissement, le mélange réactionnel est acidifié par une solution d'acide sulfurique à 50 % et extrait à l'éther (3 x 50 ml). Après lavage de la phase organique par une solution saturée de NaCl, séchage sur MgSO<sub>4</sub> et évaporation des solvants, on obtient 0 79 g d'acide 12 (rendement quantitatif)



**Acide 12 :**

$C_{17}H_{26}O_2$ , cristaux incolores, F = 171-173° C, Anal Calc. % C 72.69 H 9.15 Tr % C 72.6 H 9.2

IR  $\nu = 3610, 2800-3200$  (OH), 1680 (C=O), 1625 (C=C)  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN  $\delta = 0.23-0.30$  (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.67 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.83 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.10 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.65-1.95 (m, 3H), 2.04-2.14 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H, J = 14.0 et 2.5 Hz), 3.63 (d, 1H, J = 8.0 Hz)

**\* Décarboxylation de l'acide 12 :**

Une solution d'acide 12 (198 mg - 0.75 mmole) dans la quinoléine fraîchement distillée (10 ml) additionnée de chromite de cuivre (30 mg) est chauffée à reflux (240° C) pendant 1h30. Après refroidissement, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution d'acide sulfurique à 10 % (30 ml) et extrait à l'éther (3 x 30 ml). La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl, séchée sur  $MgSO_4$  et les solvants sont évaporés. Le mélange brut obtenu (240 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g  $SiO_2$  - éther-hexane 2/98 à 8/92). On obtient 127 mg d'alcool 13 (rendement 77 %).

**Alcool 13 :**

$C_{15}H_{24}O$ , cristaux incolores, F = 80-81° C, Anal Calc % C 81.76 H 10.98 Tr % C 81.7 H 10.8

IR  $\nu = 3625, 3480$  large (OH), 1655 (C=O)  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN  $\delta = 0.15-0.27$  (m, 2H), 0.38-0.55 (m, 2H), 0.60 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.79 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.93 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.20-1.80 (m, 4H), 1.95-2.30 (m, 2H), 3.66 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 5.10 (s large, 1H)

**\* Protection de l'alcool 13 :**

Une solution d'alcool 13 (135 mg - 0.61 mmole) et de triéthylamine (0.21 ml - 1.53 mmoles) dans le chlorure de méthylène distillé (10 ml) est chauffée à reflux pendant 30 minutes. On introduit alors au goutte à goutte le trifluorométhanesulfonate de diméthylhexylsilyle (0.17 ml - 0.67 mmole). On chauffe encore à reflux pendant 5 heures puis on hydrolyse à l'eau (10 ml) et on extrait au chlorure de méthylène (3 x 10 ml). Après lavage de la phase organique par une solution saturée de NaCl, séchage sur  $MgSO_4$  et évaporation du solvant, le produit brut obtenu (205 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g  $SiO_2$  - hexane). On obtient 177 mg d'éther silylé 14 (rendement quantitatif).

**Ether silylé 14 :**

$C_{23}H_{42}OSi$ , liquide incolore, IR  $\nu = 1670$  (C=C)  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN  $\delta = 0.13$  (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.17-0.28 (m, 2H), 0.34-0.48 (m, 2H), 0.60 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.73 (s, 3H, J = 6.9 Hz), 0.82 (s), 0.84 (s), 0.85 (s), 0.87 (s), 0.89 (s), 0.91 (s), 0.92 (s), 1.5H, 1.07 (s, 3H), 1.58-1.80 (m, 4H), 2.06-2.30 (m, 2H), 3.74 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.00 (s, 1H)

**\* Oxydation allylique du cyclopentène 14 :**

Une solution d'éther silylé 14 (200 mg - 0.55 mmole), de dioxyde de sélénium (183 mg - 1.65 mmoles) et de pyridine (0.16 g - 1.93 mmoles) dans l'éthanol à 95 % (15 ml) est chauffée à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le gâteau est lavé à l'éther (30 ml). La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution saturée de NaCl (2 x 15 ml), une solution d'acide chlorhydrique à 5 % (20 ml), et une solution saturée de  $NaHCO_3$  (20 ml).

Après séchage sur  $MgSO_4$  et évaporation des solvants, le mélange brut obtenu (222 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g  $SiO_2$ ). Par élution à l'éther on isole 120 mg de produit de départ 14 puis, par élution à l'éther-hexane 4/96, on obtient 72 mg d'alcool 15 (mélange de deux diastéréoisomères). Le produit de départ récupéré est retraité dans les mêmes conditions et conduit à 33 mg d'alcool 15 (rendement global 50 %). Nous avons été en mesure d'isoler une petite fraction de chaque isomère pur ce qui nous a permis de déterminer avec précision leurs données spectroscopiques.

**Alcool 15.**

Isomère le moins polaire,  $C_{23}H_{42}O_2Si$ , liquide incolore, IR  $\nu = 3600$  (OH)  $cm^{-1}$   
 $^1H$ -RMN  $\delta = 0.14$  (s, 3H),  $0.15$  (s, 3H),  $0.21-0.57$  (m, 4H),  $0.74-1.22$  (m, 24 H),  $1.50-1.96$  (m, 3H),  $2.35-2.45$  (m, 1H),  $3.78$  (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz),  $4.10$  (s large, 1H),  $4.42$  (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz),  $5.29$  (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz)

Isomère le plus polaire,  $C_{23}H_{42}O_2Si$ , cristaux incolores,  $F = 94-95^\circ C$ , Anal Calc % C 72.96 H 11.18 Tr % C 72.8 H 11.1, IR  $\nu = 3600$  (OH)  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN  $\delta = 0.13$  (s, 3H),  $0.15$  (s, 3H),  $0.21-0.29$  (m, 2H),  $0.35-0.50$  ppm (m, 2H),  $0.73$  (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz),  $0.76$  (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz),  $0.85$  (s, 6H),  $0.89$  (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz),  $0.90$  (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz),  $0.96$  (s, 3H),  $1.10$  (s, 3H),  $1.55-1.75$  ppm (m, 3H),  $2.20-2.29$  (m, 1H),  $3.70$  (d large, 1H,  $J = 9.8$  Hz),  $3.80$  (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz),  $5.28$  (t, 1H,  $J = 1.9$  Hz)

**\* Oxydation de l'alcool 15 :**

Une solution de chlorure d'oxalyle (82  $\mu l$  - 0.94 mmole) dans le chlorure de méthylène distillé (5 ml) est refroidie à  $-60^\circ C$  et on ajoute au goutte à goutte une solution de DMSO (130  $\mu l$  - 1.87 mmoles) dans le chlorure de méthylène (1 ml). Après 5 minutes de réaction, on laisse remonter la température à  $-10^\circ C$  et on introduit au goutte à goutte une solution d'alcool 15 (161 mg - 0.43 mmole) dans le chlorure de méthylène (1 ml). Après 30 minutes de réaction à  $-10^\circ C$ , on refroidit à  $-78^\circ C$  pour ajouter au goutte à goutte la triméthylamine (300  $\mu l$  - 2.13 mmoles). Après 15 minutes de réaction à  $-78^\circ C$ , on laisse revenir à température ambiante, puis on hydrolyse à l'eau (20 ml) et on extrait au chlorure de méthylène (3 x 20 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl et séchée sur  $MgSO_4$ . Après évaporation du solvant, le mélange brut obtenu (195 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g  $SiO_2$  - éther-hexane 1/99). On obtient 110 mg de cétone 16 (rendement 69 %).

**Cétone 16 :**

$C_{23}H_{40}O_2Si$ , liquide incolore, IR  $\nu = 1695$  (C=O),  $1615$  (C=C)  $cm^{-1}$   
 $^1H$ -RMN  $\delta = 0.13$  (s, 3H),  $0.15$  (s, 3H),  $0.29-0.43$  (m, 4H),  $0.87$  (s),  $0.88$  (s),  $0.89$  (s),  $0.93$  (s),  $0.98$  (s),  $0.99$  (s),  $1.02$  (s),  $1.14$  (s),  $2.4$  H,  $1.58-1.80$  (m, 2H),  $2.10$  (q, 1H,  $J = 7.3$  Hz),  $2.68$  (ddd, 1H,  $J = 8.0, 8.0$  et  $2.6$  Hz),  $3.83$  (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz),  $6.37$  (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz)

**\* Hydroxylation de la cétone 16 :**

Une solution de cétone 16 (119 mg - 0.32 mmole) dans le THF distillé (5 ml) est introduite au goutte à goutte dans une solution de diisopropylamide de lithium (diisopropylamine 0.44 ml - 3.16 mmoles, méthyllithium 2.53 mmoles dans 20 ml de THF) refroidie à  $-78^\circ C$ .

Après 5 minutes de réaction à  $-78^\circ C$ , on laisse remonter la température à  $-23^\circ C$  pendant 10 minutes (bain  $CCl_4/CO_2$ ), puis on ajoute d'un coup le complexe MoOPH (1.37 g - 3.16 mmoles) préparé selon réf. 21. On laisse réagir à  $-23^\circ C$  pendant 30 minutes, puis à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est alors hydrolyse à  $0^\circ C$  par une solution saturée de  $Na_2SO_3$  (20 ml), extrait à l'éther (3 x 20 ml) et lave la phase organique par un mélange 1/1 acide chlorhydrique à 10 % - solution saturée de NaCl. Après séchage sur  $MgSO_4$  et évaporation des solutions, le brut obtenu (154 mg) est chromatographié sur colonne de silice (3.5 g  $SiO_2$  - éther-hexane 2/98). On obtient ainsi 62 mg d'hydroxy-cétone 17 (rendement 50 %).

**Hydroxy-cétone 17 :**

$C_{23}H_{40}O_3Si$ , liquide incolore, IR  $\nu = 3460$  (OH),  $1690$  (C=O),  $1620$  (C=C)  $cm^{-1}$   
 $^1H$ -RMN  $\delta = 0.10$  (s, 3H),  $0.12$  (s, 3H),  $0.33-0.44$  (m, 2H),  $0.55-0.65$  (m, 2H),  $0.90$  (s),  $0.91$  (s),  $0.94$  (s),  $0.95$  (s),  $1.03$  (s),  $1.14$  (s),  $1.25$  (s),  $1.39$  (s),  $1.44$  (s),  $2.4$  H,  $1.63-1.83$  (m, 2H),  $2.27-2.35$  (m, 1H),  $3.55$  (s, 1H),  $3.70$  (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz),  $6.76$  (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz)

**\* Dihydro-2,3-illudine M 18 :**

Une solution d'hydroxy-cétone 17 (49 mg - 0.13 mmole) et de fluorure de tétrabutylammonium (118 mg - 0.38 mmole) dans le THF (10 ml) est agitée à température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé à l'eau (30 ml) et extrait à l'éther (3 x 20 ml). La phase organique est lavée par une solution

saturée de NaCl (30 ml), séchée sur  $MgSO_4$  et les solvants sont évaporés Le brut obtenu (60 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g  $SiO_2$  - éther-hexane 10 90 à 40 60) On obtient 31 mg de dihydro-2,3 illudine M **18** (rendement quantitatif)

**Dihydro-2,3-Illudine M 18 :**

$C_{15}H_{22}O_3$ , cristaux incolores, F = 108-109°C, Spectre de masse à haute résolution M Calc ( $C_{15}H_{22}O_3$ ) 250 1569 M Tr ( $M^+$ ) 250 1566, SM (impact électronique 70 eV) m/e 250 (6 %)  $M^+$ , 232 (36 %) ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>, 207 (100 %), 178 (91 %), IR  $\nu = 1460$  large (OH), 1685 (C=O), 1615 (C=C)  $cm^{-1}$ ,  $^1H$ -RMN  $\delta = 0.06-0.15$  (m, 1H), 0.42-0.51 (m, 1H), 0.60-0.79 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.36 (s, 3H), 1.55-1.79 (m, 2H), 2.74 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.6 et 2.6 Hz), 3.35 (s, 1H), 3.75 (d, 1H, J = 8.0), 6.77 (d, 1H, J = 2.6 Hz)

\* Oxydation allylique de l'alcool **13** :

Une solution d'alcool **13** (200 mg - 0.91 mmole), de dioxyde de sélénium (300 mg - 2.72 mmoles) et de pyridine (0.25 g - 3.18 mmoles) dans l'éthanol à 95 % (20 ml) est chauffée à reflux pendant 6 heures On opère ensuite de la même façon que pour l'obtention de l'alcool **15** Le mélange brut obtenu (250 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g  $SiO_2$  - éther-hexane 6 94 à 50 50) On isole ainsi le diol le moins polaire (45 mg, rendement 21 %) ainsi que le diol le plus polaire (55 mg, rendement 25 %)

**Diols 19 :**

Isomère le moins polaire,  $C_{15}H_{24}O_2$ , cristaux incolores, F = 150-152°C, IR  $\nu = 3200-3600$  (OH)  $cm^{-1}$ ,  $^1H$ -RMN  $\delta = 0.20-0.23$  (m, 2H), 0.38-0.51 (m, 2H), 0.76 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.78 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.97 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 1H), 3.62-3.79 (m, 3H), 5.40 (dd, 1H, J = 2.0 Hz) Isomère le plus polaire,  $C_{15}H_{24}O_2$ , cristaux incolores, F = 139-141°C, IR  $\nu = 3200-3600$  (OH)  $cm^{-1}$ ,  $^1H$ -RMN  $\delta = 0.23-0.60$  (m, 4H), 0.79 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 0.81 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.98 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.69 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 1.97 (qd, 1H, J = 7.2 Hz et 2.8 Hz), 2.25-2.38 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, J = 7.0 Hz), 4.10 (sl, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 2.0 Hz)

\* Oxydation des diols **19** :

Aux diols **19** (mélange des diastéréoisomères) (220 mg - 0.93 mmole) en solution dans du chlorure de méthylène (20 ml) on ajoute à température ambiante le PCC (800 mg - 3.72 mmoles) en solution dans du chlorure de méthylène (12 ml) Après 16 heures de réaction à température ambiante le mélange réactionnel est concentré par évaporation sous vide (15 mmHg) à un volume d'environ 20 ml On ajoute alors de l'éther (60 ml) La suspension noire obtenue est filtrée sur célite et les eaux-mères sont lavées à l'eau (2x50 ml) puis par une solution saturée de NaCl (50 ml) Après séchage sur  $MgSO_4$ , évaporation des solvants, le produit brut obtenu (285 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10g  $SiO_2$  - éther-hexane 4 96) On obtient ainsi 115 mg de dicétone **20** (rendement 53 %)

**Dicétone 20 :**

$C_{15}H_{20}O_2$ , liquide incolore,  $^1H$ -RMN  $\delta = 0.28-0.59$  (m, 4H), 0.96 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.10 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.98-2.12 (m, 1H), 2.40 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 3.11 (dd, 1H, J = 10.2 Hz et 2.8 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 2.8)

\* Isomérisation de la dicétone **20** :

A la dicétone **20** (110 mg - 0.47 mmole) en solution dans de l'éther (20 ml) est ajouté le DBU (3 gouttes) Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, lavage par une solution d'HCl à 5 % (20 ml) puis par une solution saturée de NaCl (2x20 ml), séchage sur  $MgSO_4$  et évaporation des solvants Le brut réactionnel (120 mg) est filtré sur colonne de silice (10 g  $SiO_2$  - éther-hexane 4 96) On obtient ainsi 108 mg de dicétone **21** (rendement 98 %)

**Dicétone 2L :**

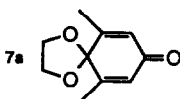
C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>, cristaux incolores, F = 86-89° C, Anal Calc % C 77 58 H 8 62 Tr % C 77 6 H 8 5

IR  $\nu = 1678$  (C=O) et  $1700$  (C=O) cm<sup>-1</sup>,

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta = 0.35-0.64$  (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 7.5 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 1.86 (q, 1H, J = 7.5 Hz), 1.94-2.08 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 2H)

**Références et Notes :**

- 1 Franck-Neumann, M, Miesch, M.; Barth, F *Tetrahedron Lett*, **30**, 3537 (1989)
- 2 Anchel, M; Hervey, A.; Robbins, W.J. *Proc Nat Acad Sci*, **36**, 300 (1950) et **38**, 927 (1952)  
Une détermination de structure de l'Illudine S par rayons X a récemment été publiée  
cf Mc Morris, T.C, Kelner, M.J; Chadha, R K; Siegel, J S, Moon, S S, Moya, M M.  
*Tetrahedron*, **45**, 5433 (1989).
- 3 Kelner, M.J, Mc Morris, T.C., Beck, W.T.; Zamora, J.M, Taetle, R  
*Cancer Research*, **47**, 3186 (1987).
- 4 Illudine M Matsumoto, T, Shiramhama, H., A Ichihara, A, Shin, M, Kagawa, S, Sakan, F,  
Matsumoto, S, Nishida, S *J Am Chem Soc*, **90**, 3280 (1968)  
Matsumoto, T, Shiramhama, H, A Ichihara, A, Shin, M., Kagawa, S, Sakan, F *Tetrahedron Lett*,  
1171 (1970) Matsumoto, T; Shiramhama, H, A Ichihara, A, Shin, M, Kagawa, S, Sakan, F *Bull  
Chem Soc Jap*, **45**, 1144 (1972).  
Illudine S. Matsumoto, T., Shiramhama, H, A Ichihara, A, Shin, M., Kagawa, S, Sakan, F,  
Miyano, K. *Tetrahedron Lett*, **23**, 2049 (1971)
- 5 Franck-Neumann, M., Miesch, M, Kempf, H *Synthesis*, 820 (1989)
- 6 Cason, J. *Org Reactions*, **4**, 325 (1948)
- 7 Sakaino, M., Meinwald, J. *Tetrahedron Lett*, **28**, 3201 (1987)



Aucun détail expérimental n'est indiqué dans cette publication  
Nous avons constaté que si l'on travaille avec un large excès  
d'éthylène glycol, seul le produit de départ est récupéré Par  
contre, l'utilisation d'un trop grand excès d'orthoformiate  
d'éthyle provoque la formation du cétal isomère 7a

- 8 Afin d'obtenir un rendement correct, nous avons travaillé sur des quantités de cétal 7 ne dépassant pas 8 mmoles En effet, en utilisant des quantités de substrat supérieures, l'absorption d'hydrogène cesse alors qu'il reste encore du produit de départ, l'adjonction d'une nouvelle quantité de catalyseur ne changeant alors plus rien
- 9 La synthèse de la dicétone monoprotégée 7 avait déjà été décrite dans la littérature [cf Gardner, P D, Rand, L.; Haynes, G R *J Am Chem Soc*, **78**, 3425 (1956)] mais en 7 étapes avec un rendement global de 30 % seulement.
- 10 Conia, J M, Limasset, J C. *Bull Soc Chim Fr*, 1936 (1967)
- 11 Simmons, H E; Blanchard E P.; Smith, R D *J Am chem Soc*, **86**, 1347 (1964)
- 12 Casey, C.P, Albin, L D, Burkhardt, T J *J Am Chem Soc*, **99**, 2533 (1977)
- 13 Stork, G; Brizzolara, A, Landesmann, H; Terrel, R., Szmuszkovicz *J Am Chem Soc*, **85**, 207 (1963)
- 14 Franck-Neumann, M, Dietrich-Buchecker C *Tetrahedron*, **33**, 745 et 751 (1977)
- 15 Sherrill, M L, Mellack, E S *J Am Chem Soc*, **59**, 2134 (1937)
- 16 Wetter, H; Oertle, K *Tetrahedron Lett*, **26**, 5515 (1985)
- 17 Camps, F; Coll, J, Parente, A *Synthesis*, 215, (1978)
- 18 Mancuso, A J, Swern, D *Synthesis*, 165 (1981)
- 19 Fataadi A J. *Synthesis*, **65**, 133 (1976)
- 20 Taber, D F, Amedio, J C, Jung, K Y *J Org Chem*, **52**, 5621 (1987)
- 21 Vedejs, E, Larsen, S *Org Synth*, **64**, 127 (1985)
- 22 Vogel, A I "Practical Organic Chemistry" 2<sup>ème</sup> Edition (1956) p 1060 Longsman, Green and Co Ltd London
- 23 Walker, D, Hiebert, J D *Chem Rev*, **67**, 153 (1967)
- 24 Dauben, W J, Devigny, E J *J Org Chem*, **24**, 1577 (1959)
- 25 Vaz, A D N, Schoellmann, G *J Org Chem*, **49**, 1286 (1984)
- 26 Biellmann, J F, Jung, M J *J Am Chem Soc*, **90**, 1673 (1968)
- 27 Greene, A E, Serra, A A, Barreiro, E J, Costa, P R R *J Org Chem*, **52**, 1169 (1987)