

**Synthèse d'acides aminés non-naturels
via un Mitsunobu S_N2'**

**Travaux exécutés
sous la direction du Pr. Claude Spino**

**Par
Amélie Dion**

**Département de chimie, Université de Sherbrooke
Projet de trimestre, Automne 2002**

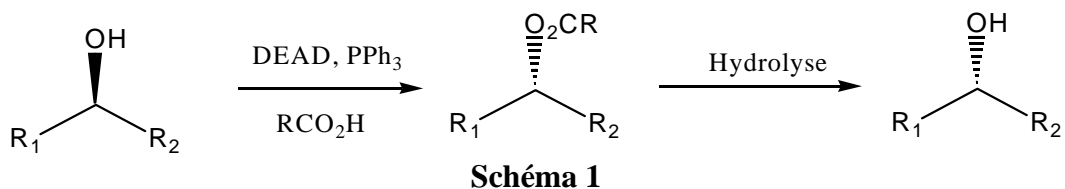
Synthèse de la 2-(9H-Fluoren-9-ylméthoxycarbonylamino)-heptanoic acid (8) via une réaction de Mitsunobu S_N2'

Amélie Dion, Claude Spino

Université de Sherbrooke, Département de chimie
2500 Bld. De l'Université, Sherbrooke (Québec) Canada, J1K 2R1

Introduction

Un survol de la littérature, permet de constater que la réaction de Mitsunobu a été très étudiée et utilisée ces dernières années. En effet, cette réaction est généralement reconnue pour permettre la fonctionnalisation des alcools secondaires ou l'inversion complète de la stéréochimie de ces dernières, comme montré dans la schéma 1, par un processus d'estérification et d'hydrolyse¹.



De plus, une grande variété de nucléophiles peuvent être utilisés pour cette réaction, tels les acides carboxyliques, les thioacides, les imides, les sulfonamides, hétérocycles, phénols, thiols, les azotures, les cyanures et les halogénures. La réaction fonctionne généralement bien, avec de bon rendement, mais est assez sensible à l'encombrement stérique des alcools, donc il peut y avoir une certaine sélectivité entre deux alcools sur une même molécule, si l'une d'elles est encombrée. Ainsi cette réaction possède une bonne stéréosélectivité et une bonne régiosélectivité. Le mécanisme¹ qui est généralement accepté, se fait en trois étapes et passe tout d'abord par l'activation de la triphénylphosphine par le diéthyle

azodicarboxylate (DEAD), pour former un adduit, appelé la bétaine de Mitsunobu qui est protoné en présence d'acide. Ensuite, l'alcool va réagir avec le groupement phosphonium activé, pour former le sel d'oxyphosphonium et l'hydrazine. Finalement, vient l'attaque du nucléophile sur le sel d'oxyphosphonium de façon S_N2 , qui donnera donc le produit désiré et l'oxyde de triphénylphosphine. Il est important de mentionner que les nucléophiles utilisés doivent avoir un pKa aqueux inférieur à 13.5 afin que la bétaine de Mitsunobu soit sous forme protonée et qu'elle puisse activer l'alcool.

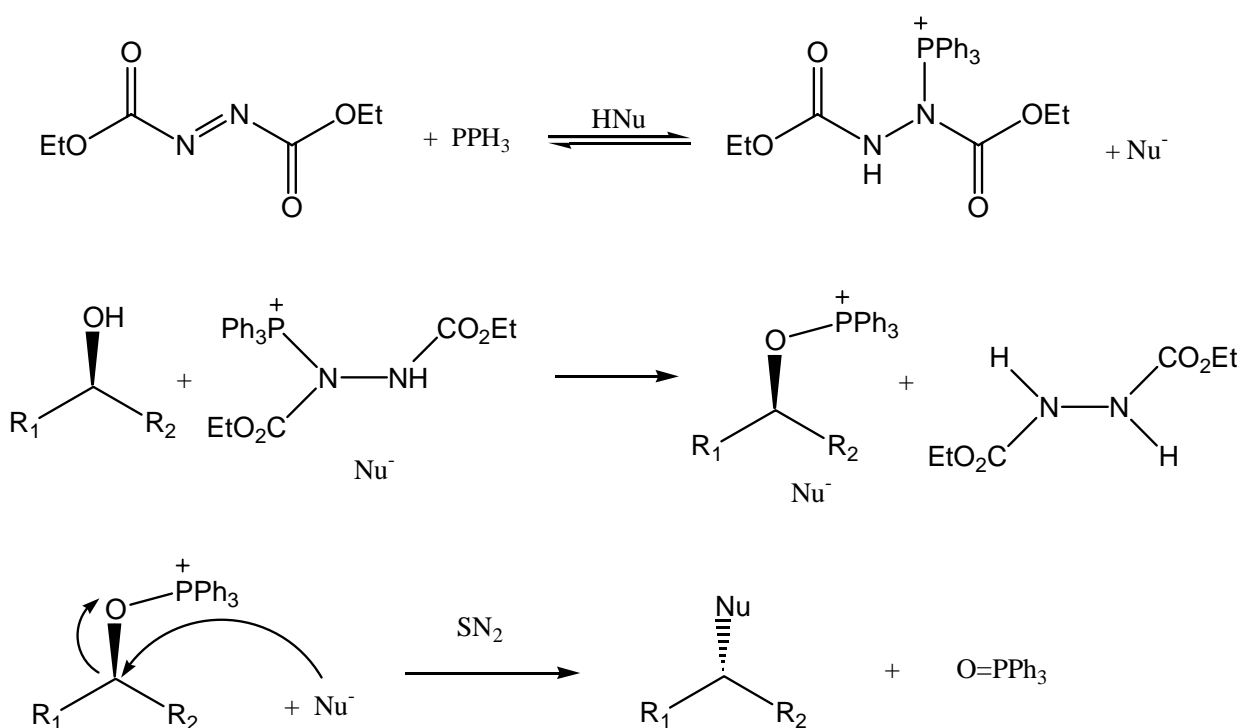


Schéma 2. Mécanisme de la réaction de Mitsunobu

En ce qui concerne les réactions ayant un mécanisme S_N2' , celles-ci ont été seulement observées à ce jour dans le cas des substrats ayant des oléfines exocycliques² non-encombrées ou lorsque les substrats possédaient les propriétés d'un système accepteur de type Michael³. Le Schéma 3 montre quelques exemples de réaction de Mitsunobu ayant un mécanisme S_N2' et il est important de remarquer que le nucléophile fait une attaque Anti dans tous les cas observés.

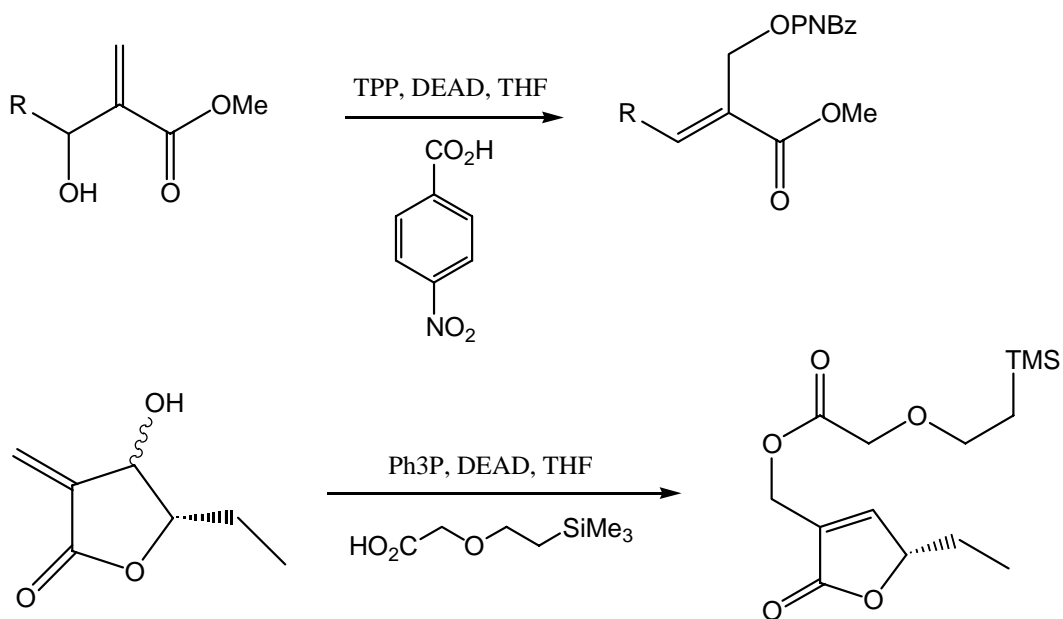


Schéma 3 : Exemple de mécanisme S_N2' de la littérature

Lors de sa maîtrise, Cedrickx Godbout décide de faire un Mitsunobu et obtient un résultat innatendu¹. Après l'analyse du RMN du produit obtenu, il s'aperçoit que la régiochimie de la réaction n'est pas S_N2 , mais semble procéder de façon S_N2' . Alors dans le but d'investiguer davantage sur ce type de réaction, le thème de mon projet de trimestre était de faire la synthèse d'un acide aminé non-naturel, avec pour réaction clé un Mitsunobu, dont le mécanisme serait S_N2' . Pour avoir plus de réponses sur cette réaction, il fallait trouver la stéréosélectivité du Mitsunobu et prouver que le mécanisme est bel et bien S_N2' . Pour ce faire, l'excès diastéréomérique du Mitsunobu devait être calculé par RMN fluor à l'aide des amides de Mosher, synthétisés à partir de l'amine. De plus, le $[\alpha]_D$ de l'acide aminé final devait être mesuré, afin de savoir si la stéréochimie du produit obtenu était celle désirée, ce qui nous donnerait une bonne indication sur le mécanisme de réaction. De cette façon, il pourrait être prouvé hors de tout doute que cette réaction de Mitsunobu serait une méthode simple, rapide et efficace pour la synthèse d'acide aminé non-naturel. Le schéma 4 montre le chemin synthétique à faire pour pouvoir obtenir les deux produits désirés, l'amide de Mosher **7** et l'acide aminé non naturel **9**.

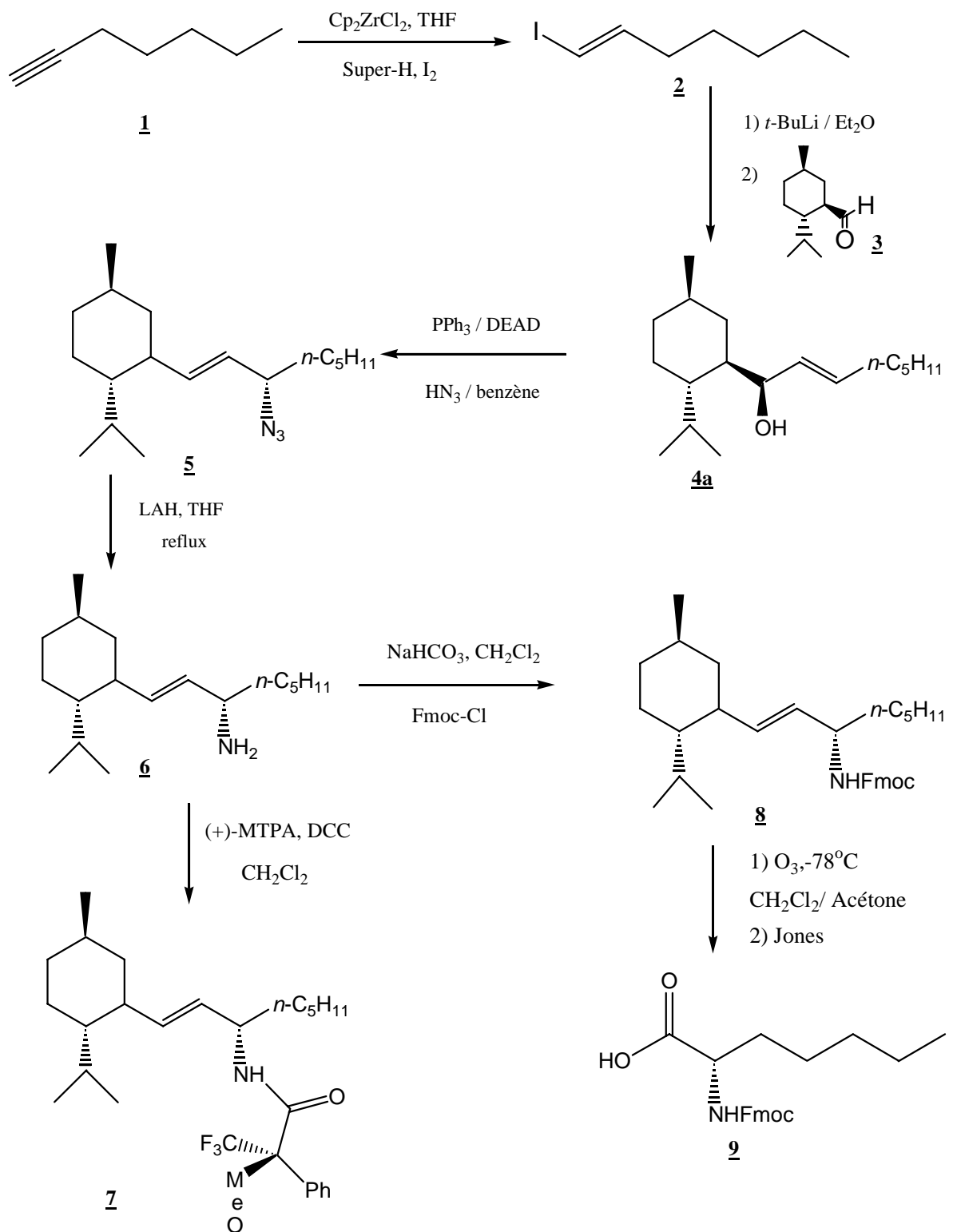


Schéma 4 : Synthèse pour l'étude du Mitsunobu $\text{S}_{\text{N}}2'$

Résultat et discussion

Tout d'abord, le 1-heptyne **1** a été soumis aux conditions de la réaction d'hydrozirconation, pour donner le produit iodé correspondant, le 1-Iodo-hept-1-ène **2**. La difficulté de cette réaction est que les produits de départ et final sont volatiles et que le produit final est sensible à la lumière et instable. Étant peu polaire, il est par contre très facile à purifier par chromatographie sur gel de silice ou par distillation Kugelrohr et aussitôt purifié, il doit être conservé au congélateur et utilisé le plus rapidement possible. Malgré l'instabilité des produits, cette réaction fonctionne très bien avec un rendement de 75%.

Ensuite vient le couplage de l'auxiliaire chirale **3** sur le produit **2**. Il est important de purifier la menthylaldéhyde avant de l'utiliser, puisque celle-ci se dégrade facilement et rapidement en acide carboxylique correspondante. Le produit **2** subi un échange métal-halogène, en présence de *t*-BuLi pour former le lithien correspondant, qui attaquera de façon Felkin-Anh l'aldéhyde de l'auxiliaire chirale, comme le montre la figure 1, pour nous donner l'alcool **4a**, majoritairement, avec un ratio de 4.5 : 1.

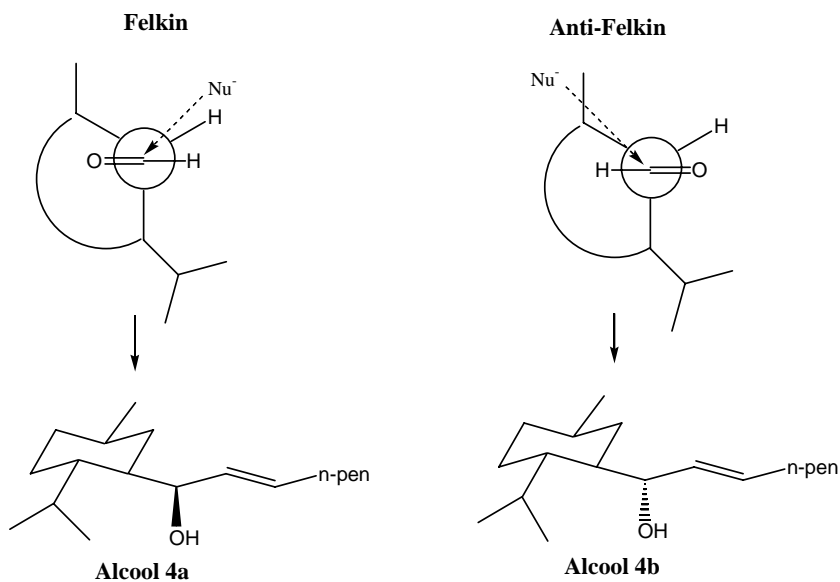


Figure 1

Les deux alcools obtenus sont difficiles à séparer par chromatographie sur gel de silice, étant donné leurs polarités semblables, mais avec beaucoup de patience, il est possible d'arriver à ses fins avec un rendement de réaction assez bas, c'est-à-dire 37%

pour l'alcool majoritaire et 8% pour l'alcool minoritaire. De plus, les alcools formés sont soupçonnés de ne pas être très stables, donc les conserver au frigo est nécessaire. Le rendement de 37% peut s'expliquer par le fait que lithien formé peut aller réagir avec le 2-Iodo-2-méthyl-propane formé, pour donner le produit d'élimination, l'isobutène et le produit protoné, le hept-1-ène.

Par la suite, l'alcool **4a** formé peut subir la réaction de Mitsunobu, en utilisant l'acide hydrazique comme nucléophile. Celui-ci doit être formé juste avant l'utilisation puisqu'il est très instable et se conserve maximum une semaine au frigo. De plus, certaines précautions sont à prendre, puisque l'acide hydrazique et le NaN_3 sont considérés comme étant explosifs. La réaction se fait très rapidement et très proprement. En effet, malgré les sels de triphénylphosphine qui collent un peu au produit, ce dernier ne nécessite aucune purification, car le RMN montre un azoture **5** très pur avec un rendement de 98%. Aucun produit de réaction SN_2 n'a été observé et la figure 2 donne une explication possible de la régiochimie et de la stéréochimie.

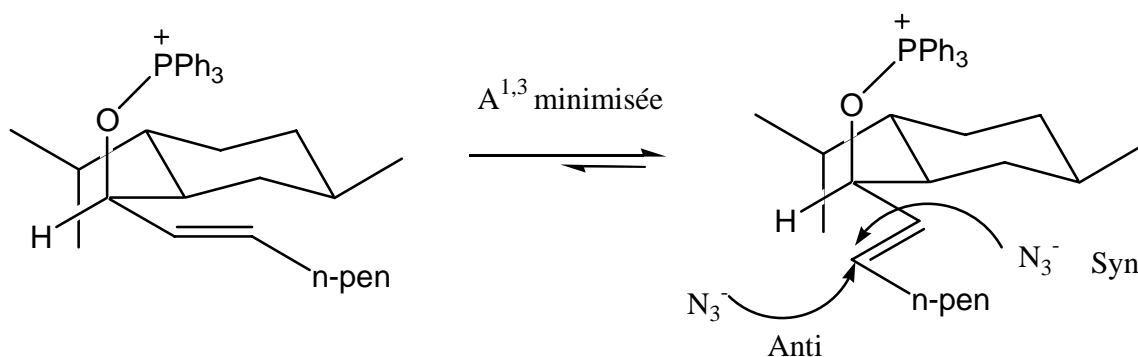


Figure 2

La conformation préférée de l'alcool est celle où la tension allylique $A^{1,3}$ est minimisée, c'est-à-dire, lorsque l'hydrogène est parallèle à la double liaison. De plus, dans cette conformation, les effets stéréoélectroniques sont maximisés puisque l'oxygène est perpendiculaire à la double liaison, ce qui favorise la donation des orbitales π de la double à l'orbitale σ^* de la liaison C-O. À cause de l'isopropyle du cycle, on voit que l'attaque directement sur l'alcool est assez encombrée, ce qui pourrait expliquer pourquoi le nucléophile préfère attaquer à la position oléphinique (régiochimie). Enfin, l'attaque

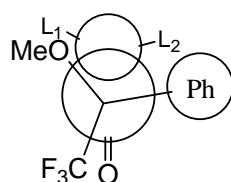
Anti est beaucoup plus favorisée puisque le nucléophile arrive sur la face la moins encombrée, tandis que pour l'attaque Syn, le nucléophile arrive sur la face la plus encombrée de la double, c'est-à-dire, la face où se trouve l'oxyphosphonium.

L'azoture **5** peut ensuite être réduit en présence de LiAlH_4 pour donner l'amine **6**. Cette réaction qui semblait à prime abord très simple, s'est avéré assez problématique. En effet, la réaction devait se faire à reflux pendant trois jours pour être complétée. Lorsque la réaction était faite sur une petite quantité, elle fonctionnait généralement bien avec un rendement de 60% après purification. D'ailleurs, l'amine était assez difficile à purifier puisqu'elle traînait sur la silice. Lorsque l'échelle augmentait, un intermédiaire de réaction a été isolé avec l'amine, dans un mélange 1 :1 et ils étaient très difficiles à séparer puisqu'ils étaient de polarités semblables. Le GC/MS de ce mélange montre que le produit mystère possède des fragments semblables à l'amine et a une masse de 40 de plus que l'amine. En observant un peu plus le RMN, il a été conclu qu'il y avait un groupement sur l'amine comme par exemple, l'aluminium et un lavage acide a été essayé sur le mélange pour nous donner 80% du sel d'ammonium qui a été isolé sous forme de solide blanc et très pur.

Lorsque l'amine **6** a été obtenue, deux réactions sont possibles, soient la formation de l'amide de Mosher **7** et la protection à l'aide du Fmoc, pour donner l'amine protégée **8**. L'amide de Mosher⁴ a été fait à l'aide de l'acide de Mosher, en présence de DCC et a été obtenu avec un rendement de 54%. Selon Mosher, il est possible de déterminer l'excès diastéréomérique de deux amides ou ester, formés avec l'acide de Mosher, selon leurs déplacements chimiques par RMN fluor. Dans notre cas l'amide de Mosher a été formé à partir de notre amine que l'on suppose de stéréochimie S, avec le (R)-MTPA (acide α -méthoxy α -trifluorophényl acétique) et si on a un mélange de deux amines, on formera un mélange de deux diastéréoisomères. La conformation du centre contenant le CF_3 est indiquée dans la figure 3. En effet, par effet stéréoélectronique le méthoxy doit être perpendiculaire au carbonyle et donc le CF_3 est parallèle au carbonyle. En ce qui nous concerne, le gros groupe L_2 éclipe le phényle dans le cas du diastéréoisomère S,R (amine S), ce qui causera une légère torsion de la conformation, pour éviter cet

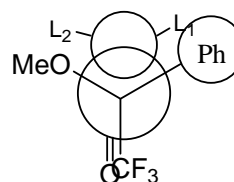
encombrement. De cette façon, le CF₃ sort du cône d'anisotropie du carbonyle et aura un signal plus blindé par RMN fluor. De la même manière, lorsque c'est le petit groupe L₁ qui éclipse le phényle comme dans le cas de l'amine R, la conformation sera plus éclipsée que dans le premier cas et donc le signal du CF₃ sera plus déblindé. Dans notre cas, notre pic majoritaire est plus blindé que notre pic minoritaire ce qui confirmerait que notre amine formée est bien de stéréochimie S. De plus, selon ces deux pics, l'excès diastéréomérique serait d'environ 85-90%. Bien sûr, ce pourcentage n'est pas tout à fait exact, puisque le rendement de la réaction est de 54% et qu'il y a eu deux étapes entre l'azoture et l'amide de Mosher.

Formé à partir de l'amine S



signal plus blindé

Formé à partir de l'amine R



signal plus déblindé

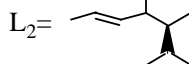
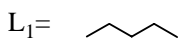


Figure 3 : Amide de Mosher

Pour ce qui est de la protection de l'amine **6** à l'aide du Fmoc-Cl, celle-ci se fait bien avec un rendement de 98%. L'amine protégée **8** se purifie très facilement par chromatographie sur gel de silice et est très stable à l'air ambiant. Afin de former l'acide aminé final, l'amine protégée doit subir une ozonolyse avec un traitement en milieu oxydant, c'est-à-dire avec le réactif de Jones. La réaction d'ozonolyse a seulement été essayée sur une petite quantité et donne un rendement très médiocre soit 15% (la fraction isolée contient de l'acide aminé mais aussi des impuretés majoritaires). De plus, par CCM on voit la formation de plusieurs produits secondaires qui sont difficiles à séparer par chromatographie éclair sur gel de silice. Il aurait été intéressant de pouvoir mesurer l' α_D de cette acide aminé, puisque la référence est dans la littérature, ce qui nous aurait permis de savoir la stéréochimie de l'acide aminé obtenu et donc de pouvoir déterminer si l'attaque du nucléophile se fait de façon Anti.

Conclusion

On peut conclure que la réaction de Mitsunobu possède une excellente régiochimie dans notre cas, puisque aucun produit de S_N2 n'a été observé. De plus, selon les résultats de l'amide de Mosher, on pourrait conclure que le mécanisme de réaction le plus probable est un mécanisme de réaction S_N2' avec une attaque Anti du nucléophile. La stéréosélectivité de la réaction semble excellente, toujours selon le Mosher, mais il serait intéressant de pouvoir calculer l'excès diastéréomérique directement sur l'amine par GC avec colonne chirale. De plus, déterminer la stéréochimie de l'acide aminé à l'aide de son $[\alpha]_D$ pourrait confirmer les résultats obtenus avec l'amide de Mosher.

Procédures expérimentales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon. Les solvants comme l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le benzène ont été distillés en présence de sodium et de benzophénone, tandis que le dichlorométhane a été distillés en présence d'hydrure de calcium.

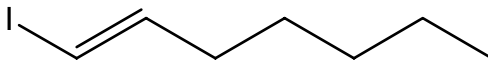
Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de gel de silice (0.25 mm, 60F-250(Merck)). Les produits ont été révélés à l'aide d'une lampe UV et avec le KmnO_4 ou le Molybdène. Les purifications par chromatographie éclairée ont été faites avec du gel de silice Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh).

Les spectres RMN ont été pris avec un appareil Bruker AC-300 (300 MHz). Le seul solvant qui a été utilisé est le CDCl_3 et il est la référence pour l'assignation des déplacements chimiques. Pour la description des spectres RMN, la légende suivante est utilisée :

s: singulet
d : doublet
t : triplet
q : quadruplet
m : multiplet

Les spectres infrarouges ont été pris avec un spectromètre Perkin-Elmer (Paragon 1000) FTIR. Les spectres de masse ont été obtenus à l'aide d'un appareil micromass ZAB-1F modèle VG.

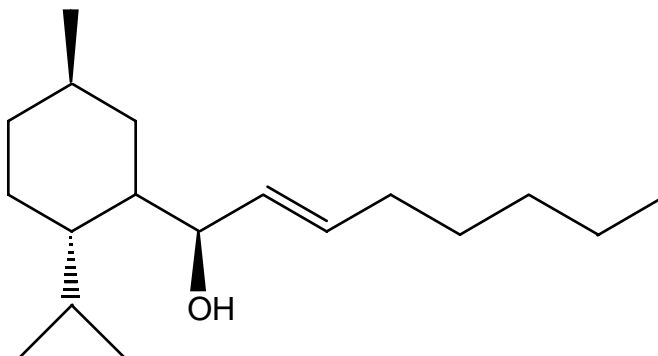
1-Iodo-hept-1-ène (2)



Dissoudre le Cp_2ZrCl_2 (13.6g, 46.5mmol) dans le THF (220ml) pour obtenir une solution de concentration 0.158M. Refroidir à 0°C. Protéger de la lumière et ajouter lentement le super-H 1.0M (46.5ml, 46.5mmol). Remonter à la température de la pièce et agiter 1 heure. Additionner lentement au mélange réactionnel une solution de 1-heptyne **1** (4.0ml, 31mmol) dans 45ml de THF et laisser agiter 1h30 à 20°C. Ajouter le I_2 (13.5g, 53mmol) et agiter 1h15 à la température de la pièce. Verser le mélange réactionnel dans un mélange biphasique d'éther et de NaHCO_3 saturé. Extraire la phase organique et laver la phase aqueuse trois fois avec de l'éther. Réunir les phases organiques, laver au $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat., sécher au MgSO_4 , filtrer et évaporer. L'huile orange obtenue est purifiée par chromatographie éclairée sur gel de silice (100% hexane) pour donner le produit **2** (4.13g, 75%) sous forme d'huile incolore.

RMN ^1H δ (ppm) : 6.49 (td, 1H, $J_1=7.15$, $J_2=14.3$), 5.96 (d, 1H, $J=14.3$), 2.04 (td, 2H, $J_1=7.15$, $J_2=7.15$), 1.55-1.24 (m, 6H), 0.88 (t, 3H, $J=6.6\text{Hz}$)

1-(2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-oct-2-en-1(R)-ol (4a)



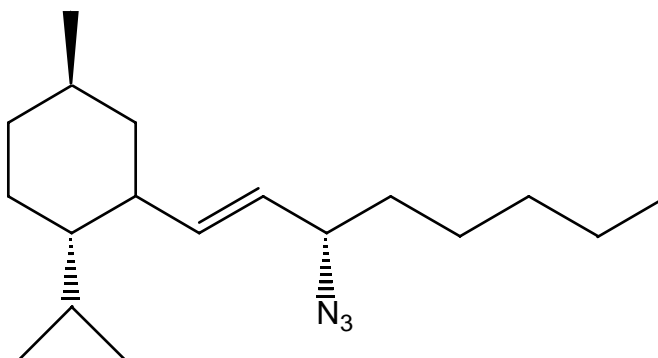
Diluer **2** (2.6g, 1.16mmol) dans de l'éther (68 ml) , refroidir à -78°C et ajouter lentement le t-BuLi 1.33M (17ml, 23.2mmol). Agiter 1h30 à -78°C et ensuite agiter 45 minutes à la température de la pièce. Refroidir à -78°C et ajouter une solution de menthylaldéhyde **3** dans un minimum d'éther. Laisser agiter le mélange réactionnel toute la nuit à la température ambiante. Refroidir à 0°C et ajouter du Na_2CO_3 jusqu'à l'obtention d'un pH basique. Ajouter du HCl 1N afin de solubiliser le précipité formé et extraire 3 fois à l'éther. Laver les phases organiques réunies avec de la brine, sécher au MgSO_4 , filtrer et évaporer. L'huile orange obtenue est purifiée par chromatographie éclairée sur gel de silice (4% éther, 96% hexane) pour donner **4a** (1.14g, 37%) et **4b** (0.5g, 10%) sous forme d'huiles jaunes.

RMN ^1H δ (ppm): 5.55 (m, 2H), 4.37 (d, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.04 (td, 2H, $J_1=6.6$, $J_2=7.15$), 1.67 (m, 3H), 1.40-1.17 (m, 9H), 0.97-0.79 (m, 13H), 0.75 (d, 2H, $J=6.6$)

IR (pastille v cm^{-1}) : 3430.4, 2954.07, 2469.9, 2341.4, 1509.81, 1298.1

Masse exacte de $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}$, si théorique= 266.261, expérimentale= 266.261

2-(3-Azido-oct-1-enyl)-1-isopropyl-4-methyl-cyclohexane (5)

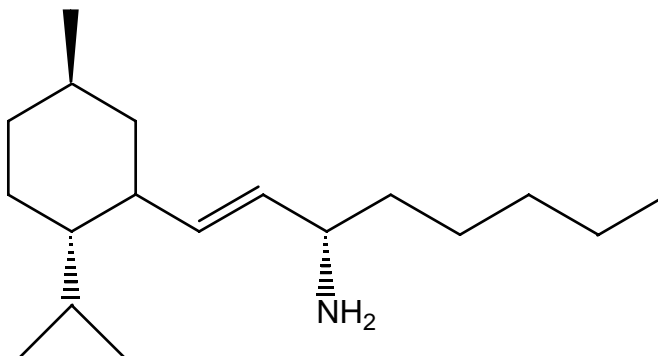


Formation de l'acide hydrazique (HN₃) : Faire une pâte de NaN₃ (3.26g, 50.2mmol) dans 3.25 ml d'eau chaude et ajouter 30ml de benzène. Refroidir à 0°C et ajouter lentement le H₂SO₄ conc. (1.28ml). Laisser agiter 15 minutes à température de la pièce, séparer la phase organique, sécher au MgSO₄ et filtrer par gravité. Titrer la solution obtenue avec une solution de NaOH 1N à concentration exacte.

Réaction de Mitsunobu : Diluer l'alcool **4a** (0.54g, 2.0mmol) et la triphénylphosphine (1.05g, 4.0mmol) dans le benzène (11ml) et refroidir à 0°C. Ajouter lentement et simultanément le DEAD (0.63ml, 4.0mmol) et la solution de HN₃ 2.0M (2.0ml, 4mmol). Remonter à température de la pièce et laisser agiter 3h à cette température. Diluer le mélange réactionnel dans l'hexane et filtrer sur célite. Extraire la phase organique avec 30% H₂O/70%MeOH (2x50ml), laver avec de la brine, sécher au MgSO₄, filtrer et évaporer. L'huile incolore obtenue (0.56g, 96%) n'est pas purifiée, mais d'après son spectre RMN ¹H elle est très pure.

RMN ¹H δ (ppm) : 5.48 (dd, 1H, J₁=8.8Hz, J₂=15.11Hz), 5.33 (dd, 1H, J₁=8.25Hz, J₂=15.4), 3.78 (q, 1H, J₁=7.15Hz), 2.09-1.08 (m, 14H), 1.06-0.70 (m, 12H), 0.67 (d, 2H, J=12.09Hz). **IR** (pastille ν cm⁻¹) : 3513.8, 3097.9, 2863.5, 2470.3, 2417.3, 2175.5, 1744.4, 1464.5, 1207.6, 1003.4

3-(2-Isopropyl-5-méthyl-cyclohexyl)-1-pentyl-allylamine (6)



Diluer l'azoture **5** (300mg, 1.0mmol) dans le THF (8 ml) et refroidir à 0°C. Ajouter lentement le LiAlH₄ solide 95% (82mg, 2.0mmol). Remonter à température de la pièce et chauffer à reflux pour 3 jours. Refroidir à 0°C et ajouter lentement de l'eau (2.0ml) suivi de HCl 1N jusqu'à un pH acide. Filtrer et rebasisifier avec NaHCO₃ 10% jusqu'à l'obtention de pH=7-8. Extraire avec de l'éther (3x15ml), laver avec de la saumure, sécher au MgSO₄ filtrer et évaporer. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie éclairée sur gel de silice (5%MeOH-95% CH₂Cl₂) pour donner l'amine **6** (160mg, 60%)

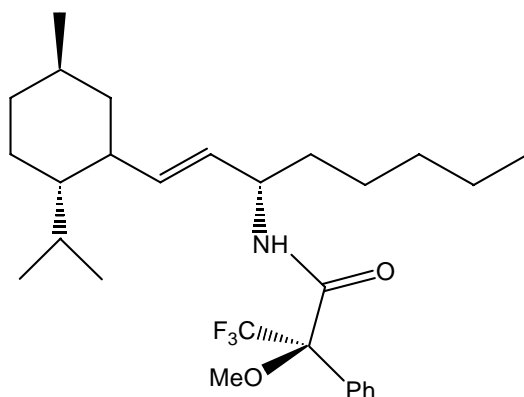
Lorsqu'un lavage au HCl est fait, on isole le sel ammonium sous forme de solide blanc.

RMN ¹H δ (ppm) : 8.5 (m, 2H), 5.60 (dd, 1H, J₁=9.35Hz, J₂=15.39Hz), 5.39 (dd, 1H, J₁=8.25 Hz, J₂=15.4Hz), 3.54 (m, 1H), 1.96-1.20 (m, 14H), 0.98-0.97 (m, 12H) 0.71 (d, 2H, J=6.6Hz)

IR (pastille v cm⁻¹) : 2945.9, 2446.7, 2373.3, 1631.9, 1404.2, 1396.9

Masse exacte pour C₁₈H₃₅N, si théorique=265.277, expérimentale =265.276

3,3,3-trifluoro-N-[3-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-1-pentyl-allyl]-2-méthoxy-2-phényl-propionamide (7)



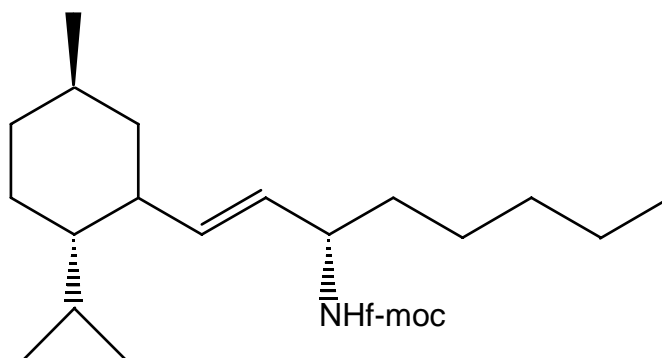
Dissoudre l'amine **6** (27mg, 0.1mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.3ml). Dans un autre ballon, dissoudre le (+)-MTPA (35.7mg, 0.15mmol) et le DCC (47.5mg, 0.23mmol) dans 0.3 ml de CH₂Cl₂. Canuler la deuxième solution à la première et 3 heures à la température de la pièce. Diluer le mélange réactionnel dans le CH₂Cl₂ (10ml) et filtrer sur célite. Laver la phase organique avec NaOH 0.5N (10ml) et avec de la saumure. Sécher au MgSO₄ filtrer et évaporer. L'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie éclairée sur gel de silice (5% AcOEt-95% hexane) pour donner l'amide de Mosher **7** (20mg, 54%) sous forme de solide blanc.

RMN ¹H δ (ppm) : 7.52-7.37 (m, 5H), 6.58 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.27 (t, J=6.6Hz), 4.4 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.81-1.23 (m, 14H), 0.98-0.69 (m, 12H), 0.64 (d, 2H, J=6.6Hz)

RMN ¹⁹F δ (ppm) : 8.5

IR (pastille v cm⁻¹) : 2969.5, 2682.2, 2447.6, 1789.9, 1510.1, 1290.7, 1215.05, 973.3

[3-(2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-1-pentyl-allyl]-carbamic acid 9H-fluorèn-9-ylméthyl ester (8)



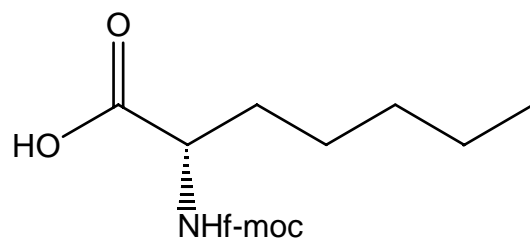
Dissoudre l'amine **6** (150mg, 0.56mmol) dans le CH₂Cl₂ (4ml), ajouter le NaHCO₃ 10% (7.2ml) et refroidir à 0°C. Ajouter une solution du 9-fluorenyl... (160mg, 0.62mmol) dans le CH₂Cl₂ (5ml) et agiter le mélange réactionnel à la température de la pièce pour 1h30. Extraire la phase organique avec de l'AcOEt (2x15ml), laver avec de la saumure, sécher au MgSO₄, filtrer et évaporer. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie éclairée sur gel de silice (20%Et₂O-80%hexane) pour donner ... sous forme de solide blanc.

RMN ¹H δ: 7.77 (d, 2H, J=7.15Hz), 7.59 (d, 2H, J=6.6Hz), 7.4 (t, 2H, J₁=7.15Hz, J₂=5.6Hz), 7.31 (t, 2H, J₁=7.15Hz, J₂=7.4Hz), 5.3 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.39 (d, 2H, J=6.6Hz), 4.23 (t, 1H, J₁=7.15Hz, J₂=6.6Hz), 4.1 (m, 1H), 1.85-1.16 (m, 14H), 1.00-0.78 (m, 12H), 0.67 (d, 2H, J=6.6Hz)

IR (pastille v cm⁻¹): 3407.8, 2984.4, 1751.85, 1592.9, 1464.5, 1192.1, 738.4

Masse exacte de C₂₈H₃₄NO₂, si théorique= 416.259, expérimentale= 416.26

2-(9*H*-Fluoren-9-ylméthoxycarbonylamino)-heptanoic acid (**9**)



Dissoudre l'amine protégé **8** (100mg, 0.20mmol) dans un mélange d'acétone (4ml) et de CH₂Cl₂ (4ml). Refroidir à -78°C et faire buller O₃ pendant environ 10 minutes. Ajouter quelques gouttes du réactif de Jones afin que le mélange devienne orange. Laisser remonter à la température de la pièce et ajouter de l'isopropanol jusqu'à ce que la solution devienne verte. Évaporer et diluer dans un mélange CH₂Cl₂ (15ml) et d'eau (15ml) et extraire la phase organique avec du CH₂Cl₂ (3x15ml). Sécher la phase organique au MgSO₄, filtrer et évaporer. L'huile obtenu est purifier par chromatographie éclairée sur gel de silice et la fraction recueilli contient peu de produit avec des impuretés.

Références

1. Godbout, C., *Thèse de maîtrise*, **2002**, 42-61.
2. Koreeda, M.; Visger, D.C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6603.
3. Charette, A.B.; Monroc, S.; Prescott, S., *J.Org.Chem.*, **1995**, 60, 6888.
4. Sullivan, G.R.; Dale, J.A.; Mosher H.S., *J.Org.Chem*, **1973**, 38, 2143.
5. Lambert, J.B.; Shurvell, H.F; Lightner, D.A., Cooks, R.G. *Organic Structural Spectroscopy*, **1998**.