

**UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**  
**ECOLE NORMALE SUPERIEURE**

**MASTER DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES**  
**MENTION CHIMIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE**

**SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE ET BIOORGANIQUE**

**Rapport de stage- NC 503- Année 2004- 2005**

**APPLICATION D'UNE NOUVELLE METHODOLOGIE POUR LA FORMATION**  
**DE CENTRES QUATERNAIRES CHIRAUX ENCOMBRES :**  
**SYNTHESE D'ALCALOIDES HOMOTROPANES :**  
**(-)- euphococcinine *et* (-)- aladaline**

Melle FERRET Haidy

*Professeur Claude SPINO*  
*Université de Sherbrooke, Québec, Canada*

## **REMERCIEMENT**

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Claude Spino de m' avoir permise d'effectuer mon stage de Master au sein de son groupe et de m'avoir confié un sujet aussi motivant. Ce fut pour moi un très grand honneur.

Je tiens également à remercier Amélie Dion, ma tutrice de stage pour son aide, ses conseils, son encadrement. Merci de m'avoir enrichie de ton expérience professionnelle et scientifique.

Ce fut un très grand plaisir de travailler sur le même bench que toi !!!

Je tiens également à remercier tous les « Spinosaires » que j'ai côtoyé au laboratoire pour leurs bonnes humeurs et leurs aides à gérer les problèmes de paillasse: Luc, Patrice, Christine, Kristina, Sophie, David, Pascal, Stéphane, Francis, Joannie, Marc-André et Stéphanie. Travailler au sein d'une équipe aussi coopérative et aussi sympathique me fut très agréable !!!

Je désire aussi remercier le travail exemplaire des professionnels du Département de Chimie notamment M. Normand Pothier (spectroscopie RMN), M. Gaston Boulay (spectrométrie de masse) pour leurs grandes disponibilités et leurs aides précieux et indispensables aux activités de recherche.

## SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	4
RESUME	5
INTRODUCTION	6
<b><u>I. Développement d'une nouvelle methodologie de synthèse des centres quaternaires chiraux</u></b>	<b>7</b>
<i>1°) Formation d'un système allylique tri substitué</i>	7
<i>2°) Sélectivité de l'addition des cuprates</i>	9
<b><u>II. Application à la synthèse totale d' alcaloides homotropanes : (-)-Euphococcinine et (-)- Adaline</u></b>	<b>12</b>
<i>1°) Défi synthétique</i>	12
<i>2°) Analyse rétrosynthétique</i>	13
<i>3°) Synthèse</i>	14
CONCLUSION	21
PARTIE EXPERIMENTALE	23
LISTING DES REFERENCES	32

## LISTE DES ABREVIATIONS

APTS: Acide *para*- toluènesulfonique

4MS A : tamis moleculaire 4 A.

CCM : Chromatographie sur couche mince

iPr : isopropile

Ed : excès diastéréosélectif

éq: Équivalent

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

PCC : Chlorochromate de pyridinium

Piv : Pivaloate

Ph : Phényle

Rdt : rendement

RMN : Résonance magnétique nucléaire

SMBR ou SMHR : Spectre de masse basse résolution ou haute résolution

TFAA : acide trifluoroacétique anhydre

Tp, ta : température ambiante

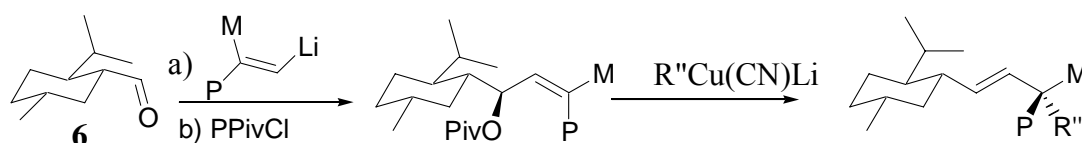
TBDMS : *t*-butyldiméthylsilyle

TMS : Triméthylsilyle

## RESUME

Durant mon stage au sein du laboratoire du Pr. Spino, à l'université de Sherbrooke, au Canada, j'ai travaillé sur la synthèse d'alcaloïdes homotropans, la (-)- euphococcinine et la (-)- adaline, molécules possédant un hétérocarbone azoté chiral, en utilisant la méthodologie développée au sein du groupe du Pr. Spino pour former des centres quaternaires chiraux encombrés.

Cette méthodologie repose sur l'utilisation d'un auxiliaire chirale la menthylaldéhyde (**6**) afin d'obtenir des alcools allyliques trisubstitués chiraux. La formation des centres quaternaires résulte d'une addition  $S_N2'$  de cyanocuprates sur les pivaloates provenant des alcools allyliques trisubstitués chiraux correspondant (*Schéma 1*).



*Schéma 1*

Pour réaliser la synthèse de la (-)- euphococcinine et la (-)- adaline, le Pr. Spino a élaboré une stratégie de synthèse mettant en jeu un alcool allylique trisubstitué chiral en commun pour la synthèse de ces deux molécules. Cet alcool allylique commun provient de la condensation d'un vinylmétal avec la menthylaldéhyde. Ce vinylmétal résulte d'une carbotitanation stéréosélective. Ainsi, l'addition diastéréosélective sur la menthylaldéhyde a permis de donner un ratio 4 :1 en faveur de l'alcool majoritaire correspondant à une addition de type Felkin- Ahn.

Pour former le centre quaternaire portant un atome d'azote, il a été nécessaire de changer les conditions (cuprates, groupes partant) optimisées au sein du groupe du Pr. Spino.

Ainsi, les alcools allyliques ont été transformés en carbamates correspondant. Mais malheureusement, l'addition  $S_N2'$  ne donne que le produit d'élimination provenant de l'arrachement d'un proton vinylique. Cependant, une autre méthodologie alternative basée sur un réarrangement sigmatropique peut être utilisée pour continuer la synthèse.

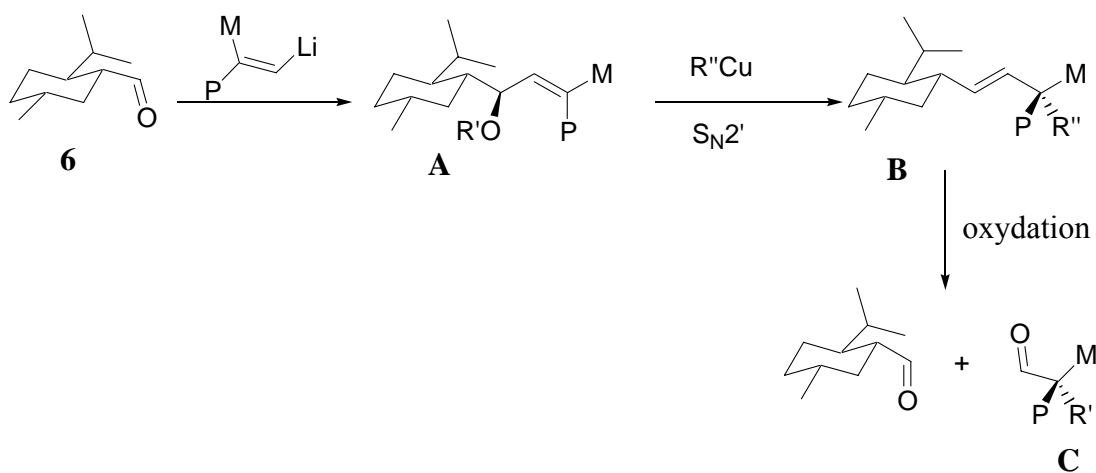
## INTRODUCTION

Un des intérêts de recherche dans le laboratoire du Pr. Claude Spino est la synthèse des quassinoïdes, molécules très intéressantes aussi bien du point de vue de leur complexité structurale que de leur activité biologique.

En élaborant leur stratégie de synthèse, le laboratoire du Pr. Spino a découvert une nouvelle méthodologie très efficace pour développer la formation stéréosélective de centres chiraux quaternaires encombrés.

Cette méthodologie est basée sur l'addition  $S_N2'$  d'organocuprates sur un système allylique trisubstitué chiral, obtenu à partir de, p- menthone-3- carboxaldéhyde (**6**), surnommée la mentylaldéhyde énantiomériquement pure. L'addition  $S_N2'$  d'un réactif de cuprate, sur ce système allylique chiral obtenu, permet ainsi d'obtenir une double liaison disubstituée et un centre quaternaire chirale en  $\alpha$  (**B**). L'oxydation de cette double liaison permet, ainsi, d'obtenir un dérivé carbonylé énantiomériquement pure (**C**) et de régénérer l'auxiliaire chirale. (*Schéma 2*)

Ainsi, cette méthode, permettant de créer des centres quaternaires chiraux encombrés, représente une alternative à l'alkylation des énolates chiraux.



*Schéma 2*

Suite à un rappel de la méthodologie développée au sein du groupe du Pr. Spino, nous exposerons nos résultats trouvés en appliquant cette méthodologie à la synthèse totale d'alcaloïdes homotropanes : la (-)- euphococcinine et la (-)- adaline.

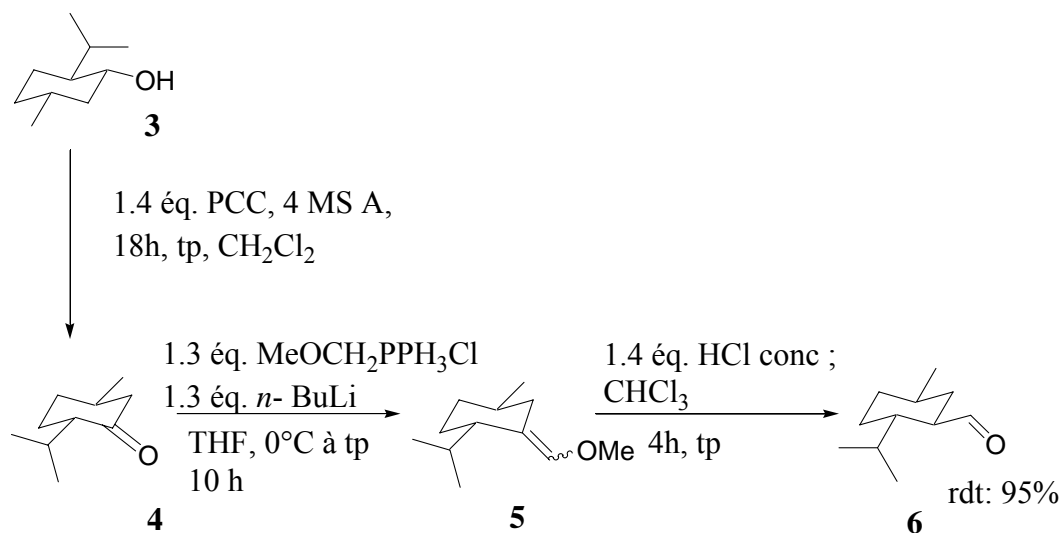
## I. Développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse des centres quaternaires chiraux

Cette méthodologie repose sur 2 parties : la préparation d'un alcool allylique trisubstitué énantiomériquement pure et l'addition  $S_N2'$  stéréosélective d'organocuprates sur celui-ci.

### *1°) Formation d'un système allylique trisubstitué*

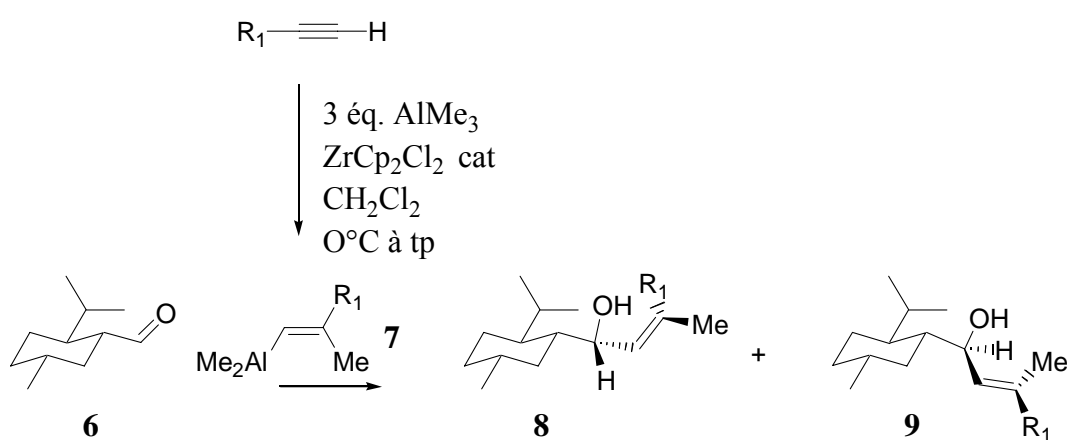
La formation du système allylique trisubstitué provient d'une synthèse convergente entre l'auxiliaire chiral énantiomériquement pure, le p-menthone-3-carboxaldéhyde (**6**), surnommé le menthylaldéhyde, et un vinylmétal.

Le menthylaldéhyde (**6**) est obtenu en 3 étapes suivies par GC (*Schéma 3*). La première étape consiste en une oxydation du menthol (**3**), énantiomériquement pure, pour donner la menthone pure dérivée. Cette étape permet de limiter la formation d'isomenthone qu'on retrouve comme contaminant dans les bouteilles de menthone commerciales. Puis une réaction d'oléfination de Wittig utilisant le chlorure de méthoxymethyltriphenylphosphonium comme réactif, est ensuite, réalisée sur la menthone (**4**), énantiomériquement pure obtenue (**2**), pour former l'éther d'énol (**5**). Cet éther d'énol brut est ensuite hydrolysé en présence d'acide chlorhydrique concentré. Le menthylaldéhyde (**6**) est ainsi obtenue avec un rendement de 95%.



*Schéma3*

L'inconvénient de la menthylaldéhyde est qu'elle s'oxyde en très peu de temps en acide carboxylique, ce qui à un impact sur le rendement de la réaction d'addition nucléophile. Il faut donc la flasher et la distiller tout de suite avant son utilisation. Malgré ceci, l'addition de vinylmétaux, plus particulièrement de vinylalanes (**7**), sur la menthylaldéhyde (**6**) a permis d'obtenir une très bonne sélectivité contrairement aux lithiens et aux magnésiens qui donnent un ratio 3/1 des deux alcools diastéréoisomères **8** et **9**. (*Tableau 1*, *Schéma 4*). Les vinylalanes utilisés sont préparés par carboalumination d'alcynes terminaux en présence de 3 éq. de triméthylaluminium AlMe<sub>3</sub> et du chlorure de zirconocène utilisé comme catalyseur.<sup>1</sup>



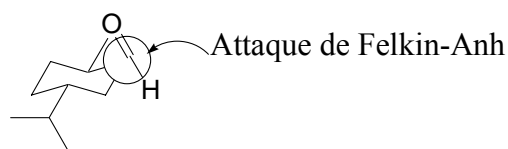
*Schéma 4*

	Alcools	R <sub>1</sub>	Rendement (%)	<b>8 :9</b>
1	<b>8a et 9a</b>	n-Bu	70	12 :1
2	<b>8b et 9b</b>	(CH <sub>2</sub> )OTBDMS	68	8 :1
3	<b>8c et 9c</b>	Cy	80	14 :1
4	<b>8d et 9d</b>	Ph	63	18 :1
5	<b>8e et 9e</b>	CH <sub>2</sub> Ph	76	11 :1

*Tableau 1*

<sup>1</sup> Ei-ichi Neguischi ; David E. Van Horn; Tadao Yoshida; *J. Am. Chem. Soc.*; **1985**; 23 ; 6639- 6647.

Selon la méthode d'analyse développée par Mosher<sup>2</sup>, le laboratoire du Pr. Spino a démontré que la stéréochimie de l'alcool majoritaire correspond à une addition de type Felkin-Anh (**Schéma 6**).



**Schéma 6**

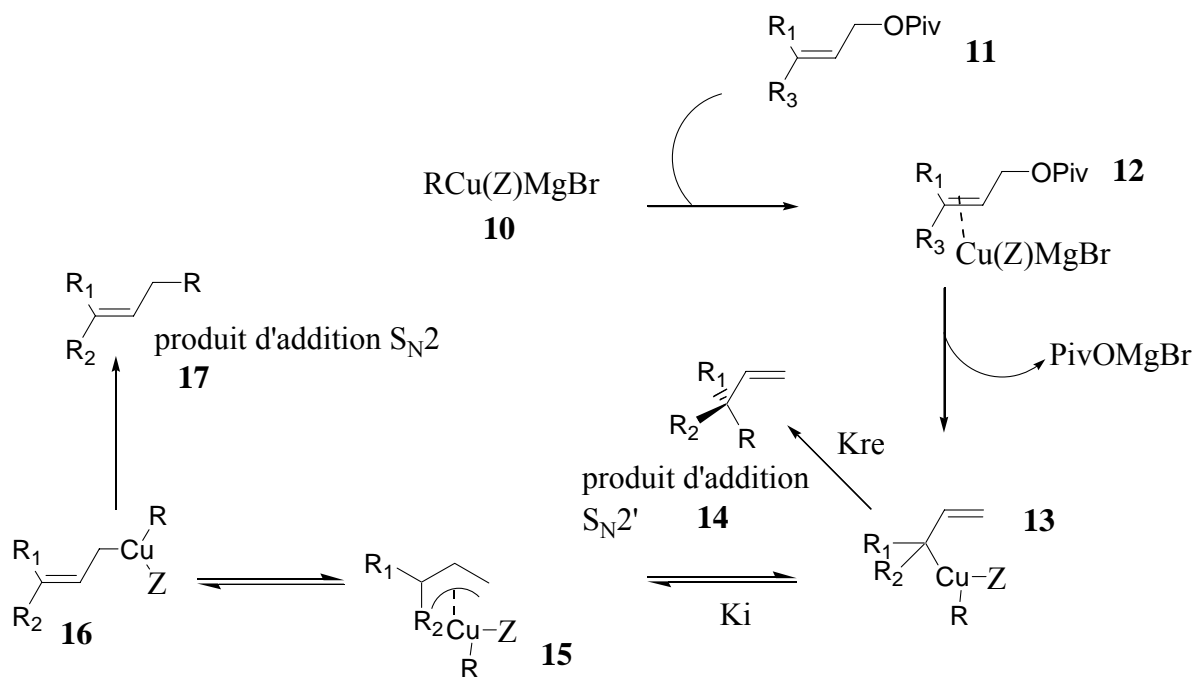
### 2°) Sélectivité de l'addition des cuprates

Ainsi, l'addition stéréosélective de vinylalanes sur la menthylaldéhyde a donné accès au système allylique chiral sur lequel l'addition  $S_N2'$  d'organocuprates peut permettre la préparation de centres quaternaires chiraux encombrés.

L'addition  $S_N2'$  dépend fortement du groupe partant et de la nature de l'organocuprate utilisé. En effet, la régiosélectivité des cuprates est expliquée par la théorie des bases et des acides durs et mous mais aussi par la nature de l'organocuprate impliquée. Selon les travaux de Goering *et al.*<sup>3</sup>, le produit d'addition  $S_N2'$  est obtenu en utilisant un cyanocuprate du premier ordre obtenu à partir d'un organomagnésien (**10**) (**Schéma 7**). La présence du groupement cyano (Z) accélère l'élimination réductrice du complexe oléfinique **13** ce qui empêche la formation du complexe  $\pi$ -allyle de cuivre **15** qui mène à un mélange de produits d'addition  $S_N2'$  (**14**) et  $S_N2$  (**17**). Quand le groupe Z est un halogénure ou une chaîne alkyle, comme dans le cas des cuprates de Gilman ou des monoorganocuprates, l'élimination réductrice est plus lente et entre en compétition avec l'isomérisation. Ainsi, la régiosélectivité des cyanocuprates est supérieure à celles des cuprates correspondants préparés à partir de l'iodure de cuivre.

<sup>2</sup> James A. Dale ; Harry Mosher ; *J. Am. Chem. Soc.* ; **1973** ; 95 ; 512

<sup>3</sup> Goering, H. L., Tseng, C. C., Paisley, S. D., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2884



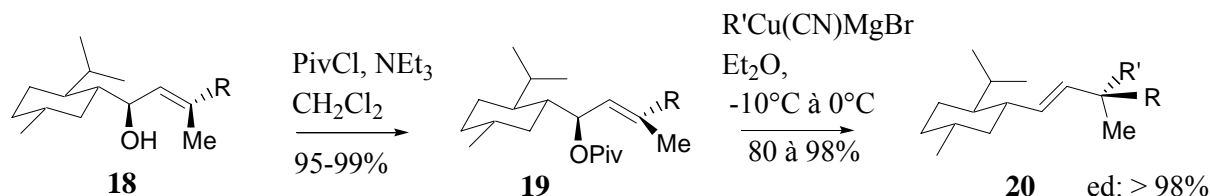
**Schéma 7**

La nature du groupement partant détermine la stéréosélectivité. En effet, il peut soit diriger l'attaque du réactif de cuivre en le chélatant et faire ainsi une addition  $\text{S}_{\text{N}}2'$  *syn* (c'est le cas des carbamates), soit diriger l'attaque du réactif de cuivre en encombrant l'une des faces d'attaque du centre prochiral et faire une addition  $\text{S}_{\text{N}}2'$  *anti* (cas des pivaloates.).

Dans les deux cas, l'addition stéréospécifique des organocuprates est permise seulement si le système  $\pi$  de la double liaison est parallèle à la liaison C–Y du groupement partant afin d'avoir un meilleur recouvrement entre l'HOMO du nucléophile mou, ici le cuivre, et la LUMO ( $\pi^*$ ) de la double liaison C=C.

En se basant sur ces résultats, le groupe du Pr. Spino a découvert que la seule combinaison (nature du cuprate et groupe partant) adéquate donnant un excès diastéréoisomérique élevé, pour un système allylique possédant un groupement méthyle en position allylique, correspondait à l'utilisation d'un cyanocuprate et d'un pivaloate comme groupe partant.

Ainsi, l'addition stéréosélective de vinylalanes sur la menthylaldéhyde a donné un système allylique chiral sur lequel l'addition de cyanocuprates a permis de créer des centres quaternaires très encombrés (**Tableau 2**, **Schéma 8**). Les excès diastéréoisomériques obtenus ont été déterminés par HPLC.



**Schéma 8**

Pivaloate	R	R'	Adduit de Cuprates	Rdt (%)	Ed (%)
<b>19a</b>	n-Bu	iPr	<b>20a</b>	90	> 98
<b>19b</b>	n-Bu	Et	<b>20b</b>	98	> 98
<b>19c</b>	n-Bu	n-heptyle	<b>20c</b>	97	> 98
<b>19d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OTBDMS	iPr	<b>20d</b>	95	> 98
<b>19 e</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OTBDMS	Et	<b>20 e</b>	89	> 98
<b>19f</b>	Cy	iPr	<b>20f</b>	95	> 98
<b>19g</b>	Ph	iPr	<b>20g</b>	90	91
<b>19h</b>	CH <sub>2</sub> Ph	iPr	<b>20h</b>	92	> 98

**Tableau 2**

Ainsi, cette méthodologie, développée au sein du groupe du Pr. Spino, pour la préparation stéréosélective de centres chiraux quaternaires encombrés, s'est avérée très sélective et très flexible

En effet, cette méthodologie a permis la synthèse énantiosélective d'acides aminés<sup>4</sup> et peut être utilisée comme alternative pour former des centres quaternaires hétérocarbonés, notamment des centres C-N, que l'on trouve dans de nombreux produits naturels, comme les alcaloïdes homotropanes.

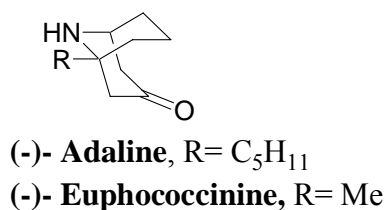
<sup>4</sup> Claude Spino ; Cédric Godbout ; *J. Am. Chem. Soc. Communication* ; **2003** ; 125 ; 1206-1207

Afin de généraliser la méthodologie développée au sein du groupe du Pr. Spino, on se propose, d'augmenter le degré de complexité de l'encombrement stérique à la position allylique (à la place d'un méthyle, il y a une chaîne alkyle insaturée) en appliquant notre méthodologie à la synthèse d'alcaloïdes homotropanes, la (-)- euphococcinine et la (-)- adaline.

## **II. Application à la synthèse totale d' alcaloïdes homotropanes : (-)- Euphococcinine et (-)- Adaline**

### **1\*) Défi synthétique**

Les alcaloïdes homotropanes constituent un défi synthétique très intéressant par la présence de deux centres quaternaires dont un hétérocarbone quaternaire C-N, et par la présence d'un azote chirale en jonction d'un bicyclo [3.3.1]. Nous présentons ici, deux exemples d'alcaloïdes homotropanes : la (-)- adaline, produit naturel isolé dans les sécrétions défensives d'une coccinelle européenne (*Adalia Bipunctata*), et la (-)- euphococcinine, énantiomère de l'alcaloïde naturel (*Schéma 9*). Ces deux alcaloïdes diffèrent seulement par leur chaîne latérale, le laboratoire du Pr. Spino a planifié leur synthèse à partir d'un intermédiaire commun. La plupart des synthèses publiées montrent un mélange racémique de ces deux molécules.

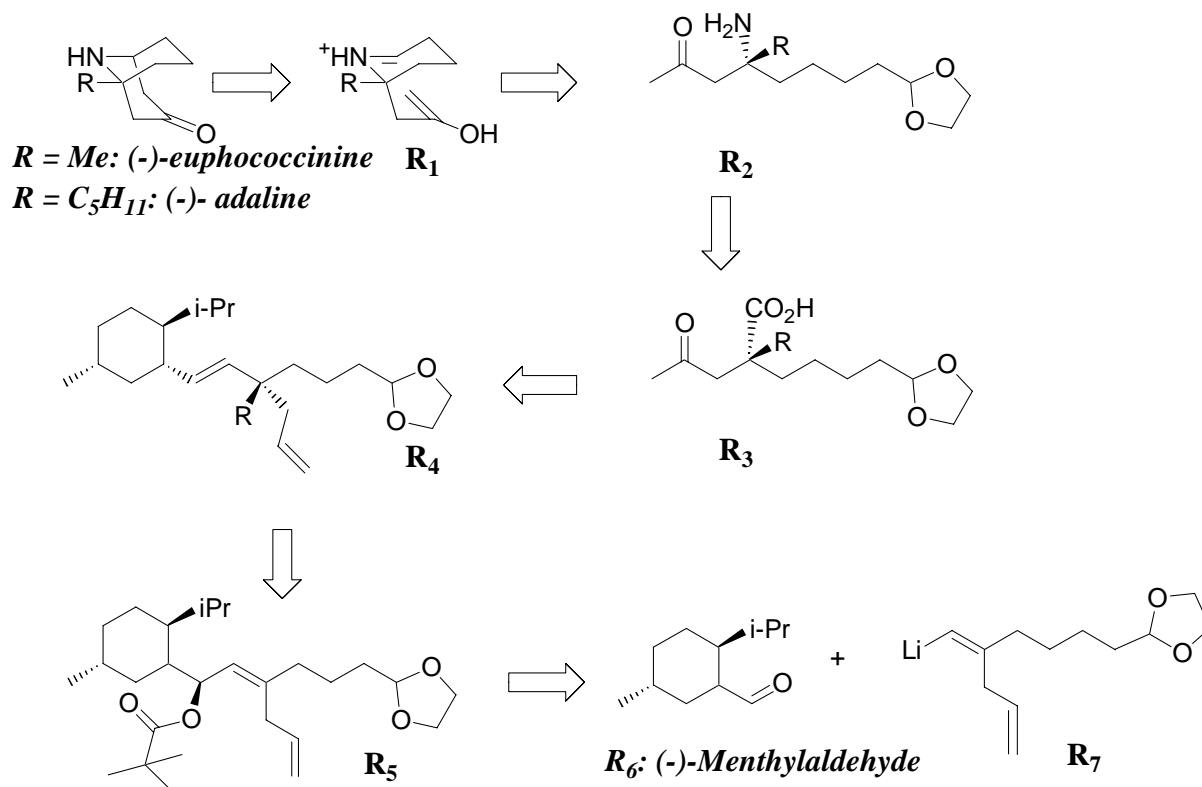


*Schéma 9*

### **2\*) Analyse rétrosynthétique**

En se basant sur la méthodologie développée au sein du groupe du Pr. Spino, la (-)- euphococcinine (ou la (-)- adaline) peut être obtenue par une réaction de Mannich intramoléculaire de l'intermédiaire iminium-énol **R<sub>1</sub>**, généré à partir de l'intermédiaire

acyclique **R**<sub>2</sub>. Cette amine proviendrait d'un réarrangement de Curtius à partir de l'acide carboxylique **R**<sub>3</sub> précurseur. Le rétron **R**<sub>3</sub> proviendrait du clivage oxydatif du système allylique chiral **R**<sub>4</sub>. Le centre quaternaire présent sur **R**<sub>4</sub> est obtenu par addition S<sub>N</sub>2' d'une chaîne alkyle (CH<sub>3</sub> ou C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>) sur le pivaloate **R**<sub>5</sub>. Ce rétron **R**<sub>5</sub> provenant de la condensation d'un vinylithien **R**<sub>7</sub> sur l'auxiliaire chiral, la menthylaldéhyde **R**<sub>6</sub> (*Schéma 10*)



*Schéma 10*

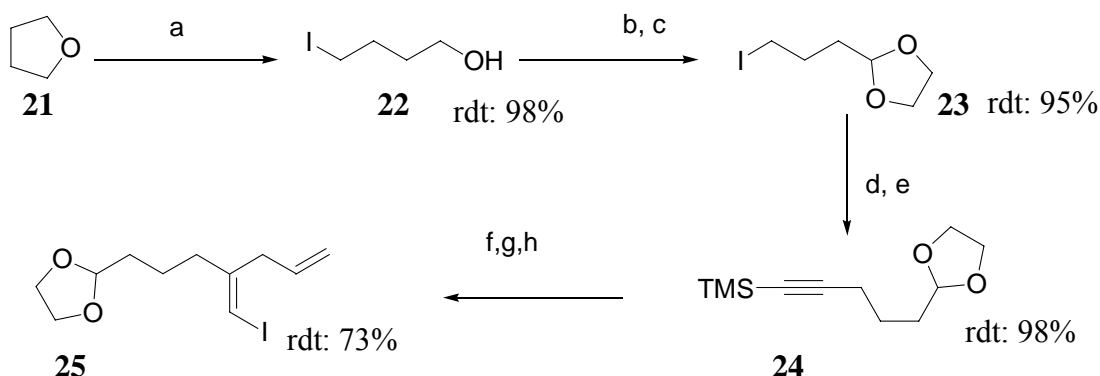
### 3°) Synthèse

Le rétron **R**<sub>7</sub> est obtenu à partir du dérivé iodé (**25**) correspondant par échange halogène /métal en présence de 2 éq. de *t*-BuLi, à -78°C. Ce dérivé iodé **25** est obtenu en 3 étapes à partir de l'alcool iodé (**22**) issu de l'ouverture du tétrahydrofurane en milieu réducteur. L'alcool iodé **22** est ensuite oxydé en aldéhyde sous les conditions de Swern<sup>5</sup> puis acétalisé. On obtient l'acétal **23** avec un rendement de 95% pour ces deux étapes (*Schéma 11*). Ce produit **23** réagit avec le lithien dérivé du trisilylacétylène selon un mécanisme S<sub>N</sub>2<sup>6</sup>.

<sup>5</sup> Theodore C. Adams, Donald W. Combs, G. Doyle Daves Jr., Frank M. Hauser, *J. Org. Chem.*; **1981**, 46, 4582- 4584.

<sup>6</sup> Matthew Buck, Michael Chong, *Tetrahedron Letter*, **2001**, 42, 5825-5827

L'avantage de cette méthode est qu'elle ne nécessite ni l'utilisation d'agent chélatant cancérigène ni de purification du produit (**24**) obtenu par la suite.



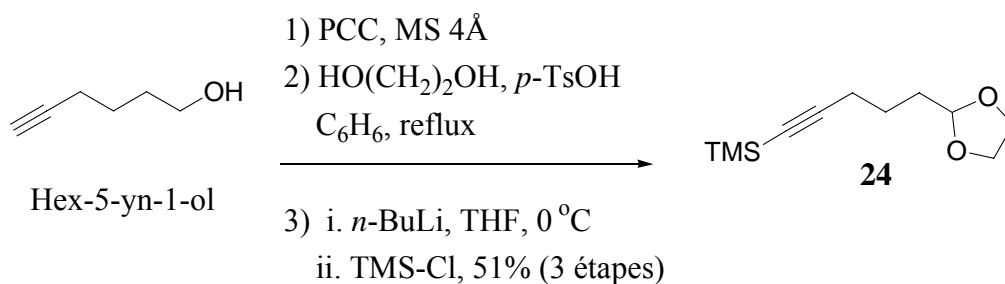
**Conditions :** a) 1 éq de  $\text{NaBH}_4$ , 2 éq de  $\text{I}_2$ , THF, tp, 1h ; b) oxydation de Swern c) 0.01 éq d' APTS, 5 éq d'éthylène glycole, benzène, reflux, 48h ; d) 1,1 éq de triméthylsilylacétylène, 2 éq de  $n\text{-BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 10 min ; e) reflux, 18h ; f) 1.2 éq de  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , 1.1 éq de bromure d'allyle, 2.4 éq de  $i\text{-PrMgCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-40^\circ\text{C}$  à tp 12h ; g) 1.3 éq. d'  $\text{I}_2$ , THF, 2h ; h) 2.3 éq de TBAF,  $0^\circ\text{C}$ , THF, 3h

**Schéma 11**

Pour insérer une chaîne alkyle insaturée à la place du méthyle présent dans les vinylalanes, une réaction de carbotitanation à partir de l'alcyne **24**, dans les conditions développées par Sato<sup>7</sup> *et al.*, en 1997, a été réalisé pour former le dérivé iodé **25** obtenu après désilylation par les ions fluorures.

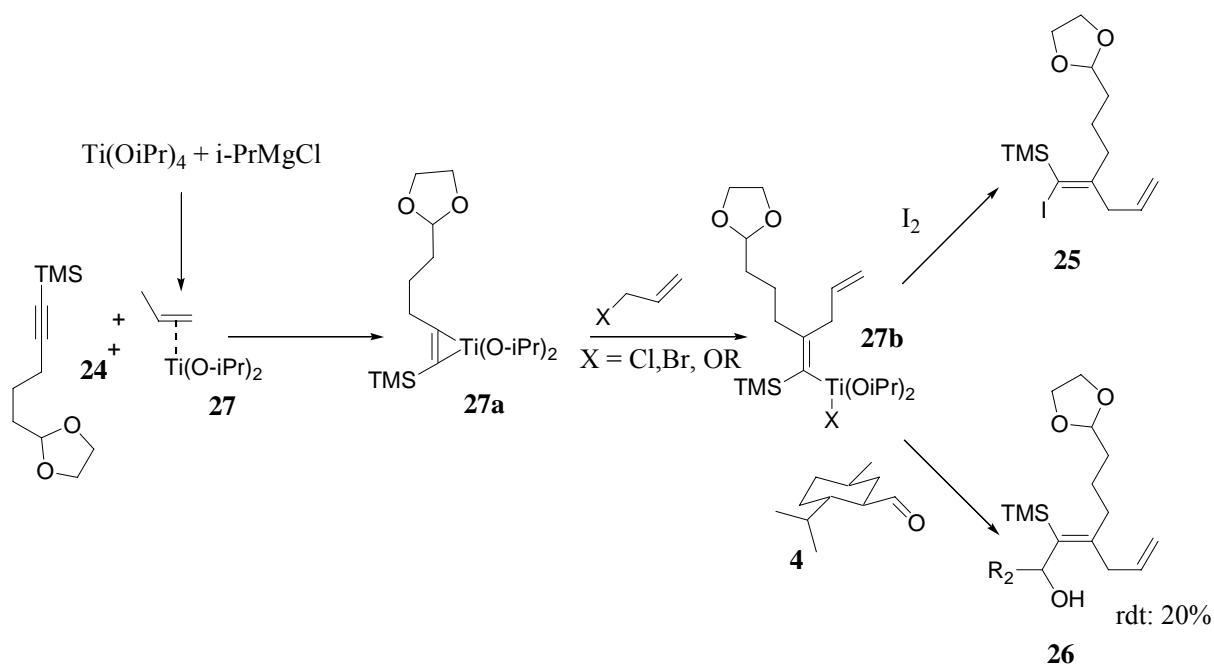
Une autre stratégie de synthèse de l'alcyne **24** m'a été proposée et consistait à commencer avec l'hex-5-yn-1-ol commercial avec une impureté puis de faire l'aldéhyde correspondant en présence de PCC, puis de faire l'acétal et de silyler. (**Schéma 12**) Mais la synthèse de ces intermédiaires m'a été difficile car ils sont très volatils et difficilement purifiables. Ainsi, suite à mes vains efforts j'ai élaboré la stratégie de synthèse partant du THF, décrite précédemment, pour arriver au précurseur **24** du dérivé iodé **25**.

<sup>7</sup> Fumie Sato, Aleksandr Kasatkin; Takashi Nakagawa; Sentaro Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*; **1997**; *117*, 3881-3882.



**Schéma 12**

La méthodologie développée par Sato *et al.* tire avantage d'une métalacyclisation sur des liaisons C-C insaturées initiée par l'espèce Ti<sup>II</sup> (**27**), générée in situ dans des conditions douces par échange de ligands de l'espèce Ti<sup>IV</sup> (OiPr)<sub>4</sub> avec 2 éq. d' *i*-PrMgCl. Ainsi, le nouveau complexe alcyn-titane **27a** formé permet de générer des intermédiaires vinyltitanes **27b**, utilisés en tant que source de carbanion. En effet, ces intermédiaires peuvent être trapés par un groupement électrophile (RCHO, I<sub>2</sub>) pour donner soit un alcool homoallylique **26** soit un iodure vinylique **25** (*schéma 13*).

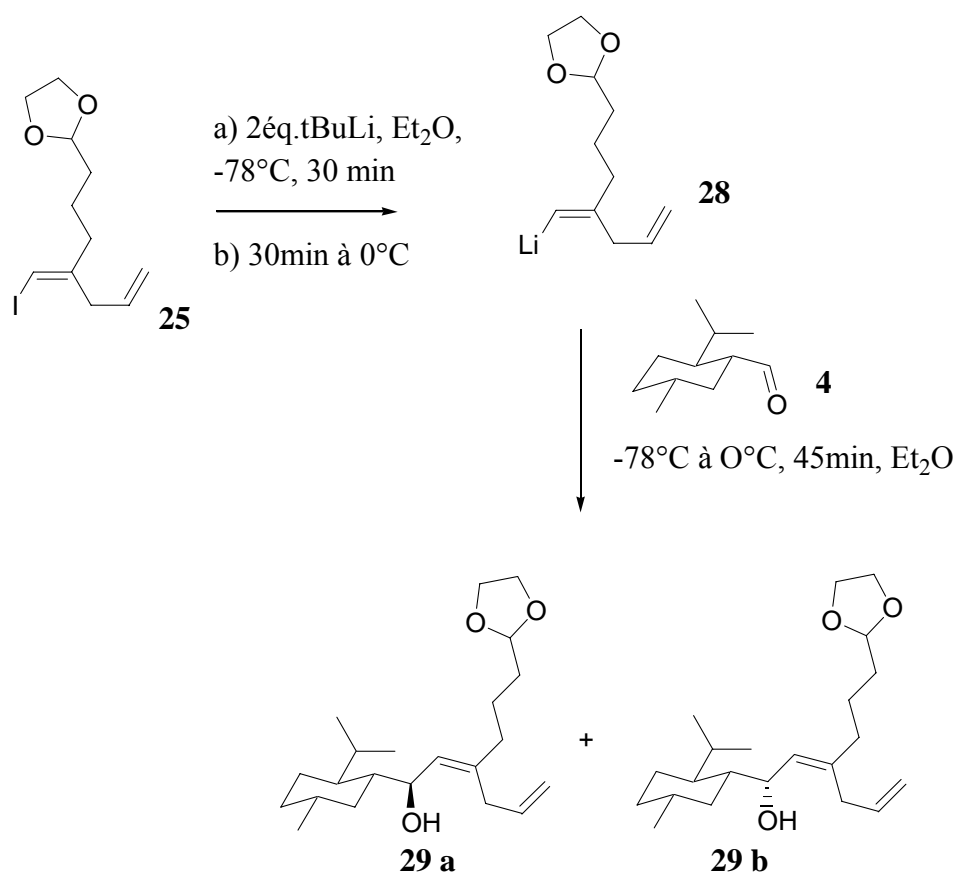


**Schéma 13**

Le quench de l'intermédiaire vinyltitane **27b** aurait pu être réalisé avec la menthylaldéhyde **4** mais malheureusement, les travaux antérieurs montrent un mauvais

rendement (20%). Ceci peut s'expliquer par le fort encombrement stérique présent dans la sphère de coordination du titane.

A partir de cet iodure vinylique **25**, on réalise une réaction d'échange halogène / métal avec *t*-BuLi pour former le lithien dérivé **28** que l'on condense sur la menthylaldéhyde **4** pour donner un mélange d'alcools diastéréoisomériques **29a**, **29b** avec un ratio de 4:1 pour l'alcool majoritaire **29a** selon le spectre RMN du proton. (*Schéma 14*)



*Schéma 14*

Ce ratio aurait pu être amélioré par un excès d' $\text{AlMe}_3$ , malheureusement, faute de temps je n'ai pas pu optimiser ce ratio.

D'autre part, le rendement de cette réaction varie entre 50% et 70%. Ceci peut s'expliquer par le fait que la réaction est très sensible à l'eau, à l'acide provenant de l'oxydation du menthylaldéhyde, et à la température.

En effet, d'après les quelques essais réalisés, le produit de quench dérivé du lithien formé est observé en grande quantité par rapport aux alcools obtenus. Ainsi, pour limiter la

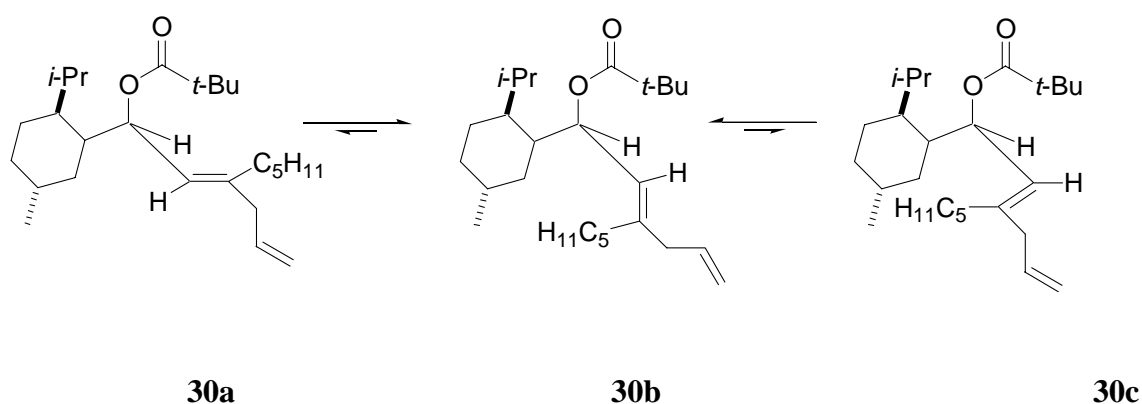
formation de ce produit de quench, le dérivé iodé a été séché au tamis durant trois jours, et même azéotropé trois fois au benzène. Mais malheureusement, le produit de quench est toujours aussi présent en grande quantité. On pourrait se demander si la menthylaldéhyde est énolisée par le lithien. D'autre part, d'après les suivis par CCM de cette réaction, on a pu constaté que la réaction ne commence à se faire que si la température se rapproche de 0°C.

Ces deux alcools diastéréoisomériques **29a** et **29b** sont facilement séparables par chromatographie éclair ce qui permet de continuer parallèlement la synthèse à partir de chacun des deux diastéréoisomères obtenus.

En accord, avec les résultats antécédents découverts au sein du groupe du Pr. Spino, l'alcool majoritaire **29a** correspond à l'attaque sur la face Ré du carbonyle selon le modèle Felkin-Ahn vu précédemment pour former l'alcool majoritaire de configuration R.

Pour former le centre quaternaire par l'addition de cuprates selon une réaction  $S_N2'$ , il a été nécessaire de transformer les fonctions alcools formés précédemment en bons groupes partants c'est-à-dire en pivaloate, puis de réaliser l'addition  $S_N2'$  anti sous les conditions de Goering. Selon les travaux antérieures réalisés par Dr. Cédric Godbout, tous les essais réalisés (changement du cuprate, température, solvant) n'ont pas donné le produit attendu : seul le produit de départ a été obtenu.

Selon Dr. Cédric Godbout, cette attaque intermoléculaire est considérablement empêchée à cause de la grande congestion stérique à la position allylique.<sup>8</sup> Ainsi, l'encombrement stérique déstabilise considérablement le conformère réactif **30a** en faveur d'un conformère non réactif **30b** de plus faible énergie (*Schéma 15*). Si c'est le cas, aucune réaction d'addition stéréospécifique ne peut se produire.

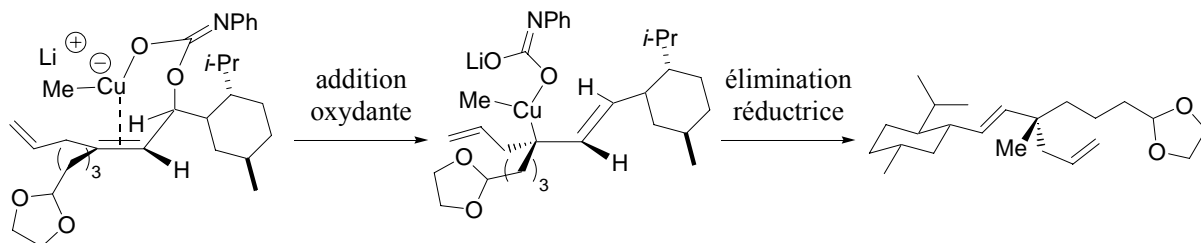


*Schéma 15*

<sup>8</sup> Thèse de Cédric GodBout, 2005

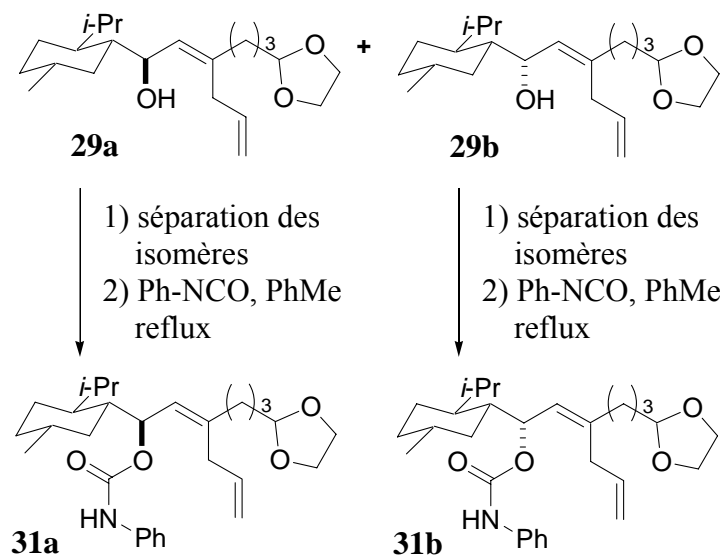
Pour résoudre ce problème, un des moyens trouvé par Dr. Cédric Godbout est de coordonner un nucléofuge à l'atome de cuivre pour effectuer l'addition oxydante du réactif de cuivre (I) selon un processus intramoléculaire cyclique.

Ainsi, le pivaloate a été remplacé par un carbamate ce qui favorise une  $S_N2'$  syn du cuprate dirigée par complexation du cuivre avec le carbamate (*Schéma 16*)



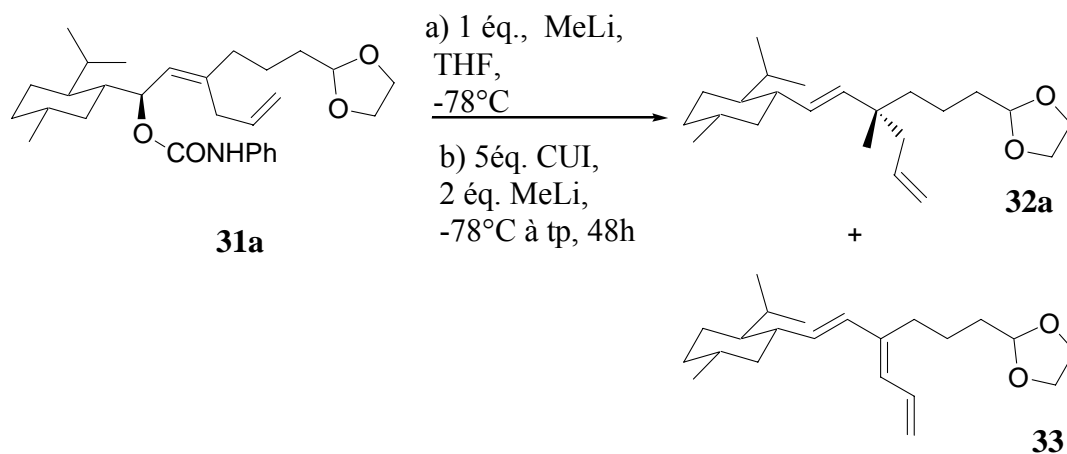
*Schéma 16*

Les carbamates ont été obtenus à partir de l'isocyanate et de leurs alcools dérivés. (*Schéma 17*)



*Schéma 17*

En me basant sur les résultats du Dr. Cédric Godbout, j'ai réalisé l'addition  $S_N2'$  syn sur le carbamate **31a** à partir du cuprate de Gilman obtenu par addition de  $\text{MeLi}$  sur du  $\text{CuI}$  à  $-78^\circ\text{C}$  dans l'éther anhydre afin d'obtenir le produit  $S_N2'$  **32a**. (*Schéma 18*)



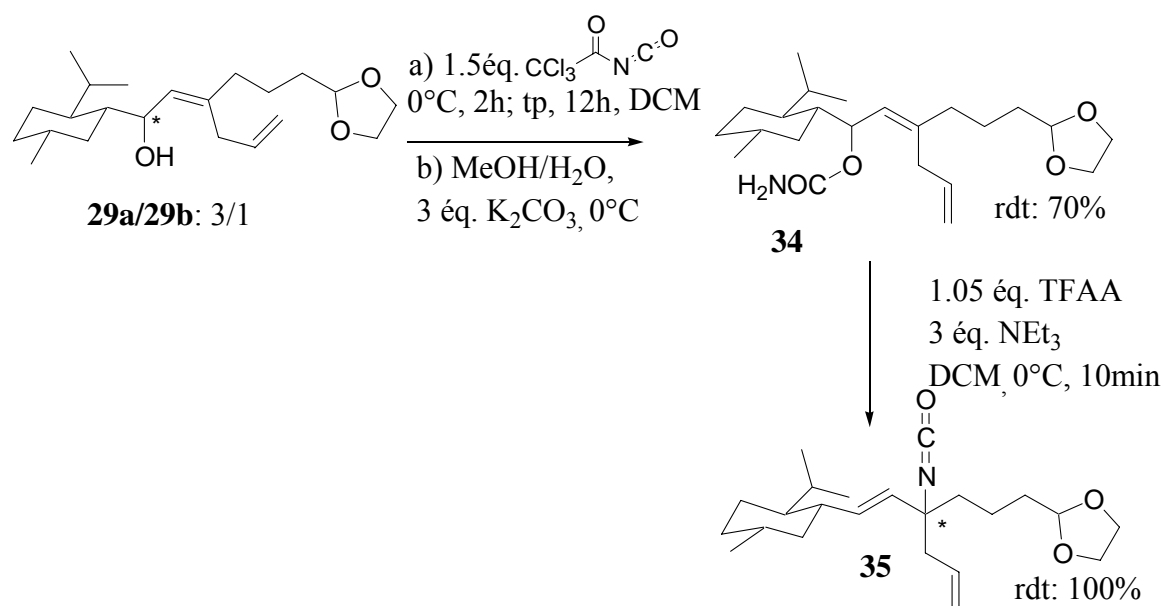
**Schéma 18**

Malheureusement, un produit d'élimination **33**, non caractérisé, venant de l'arrachement d'un proton vinylique a été observé. Le défi majeur de cette réaction réside dans le compromis qu'il faut faire entre la réactivité et la stabilité de l'organocuprate. En effet, d'après les suivis par CCM, aucune réaction n'est observée à des températures inférieurs à 0°C et les organocuprates ont tendance à se dégrader à température ambiante.

Ainsi, la réaction  $S_N2'$  étant difficilement optimisable et reproductible. La synthèse des alcaloïdes homotropanes n'a pas pu aboutir selon cette stratégie impliquant une addition  $S_N2'$  de cuprates. Pour pouvoir continuer la synthèse, une autre stratégie a été mise en place.

En effet, lors de ses quelques essais sur l'addition  $S_N2'$ , Dr. Cédric Godbout a découvert que la chiralité des alcools allyliques obtenus à partir de la (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde **4** est efficacement transposée par les réarrangements sigmatropiques stéréospécifiques pour générer en une seule étape des centres stéréogéniques quaternaires hétérosubstitués. Cette découverte a permis de développer plusieurs axes de recherche au sein du laboratoire du Pr. Spino. Un des axes de recherche étudiés par Mlle Stéphanie Roy concerne le réarrangement de carbamates primaires chiraux provenant des alcools allyliques trisubstitués correspondant en isocyanate. En me servant des résultats de Mlle Roy, j'ai exploré cette voie alternative pour pouvoir continuer la synthèse des alcaloïdes.

Ainsi, j'ai synthétisé le carbamate primaire **34** à partir d'un mélange d'alcools **29a** et **29b** (ratio 3/1 pour l'alcool **29a**) puis j'ai formé l'isocyanate correspondant **35**. (*Schéma 19*)



*Schéma 19*

Les rendements obtenus sont très bons et les spectres RMN des produits bruts sont très propres.

Ainsi, cette stratégie s'avère être très prometteuse pour la synthèse des alcaloïdes sans qu'elle ne nécessite de grands changements dans le schéma rétrosynthétique.

## CONCLUSION

Le laboratoire du Pr. Spino a développé une puissante méthodologie pour la formation de centres quaternaires encombrés. Cette méthodologie repose d'une part sur la formation d'un système d'alcools trisubstitués chiraux et d'autre part, sur l'addition  $S_N2'$  d'organocuprates sur ce dérivé. Les alcools allyliques trisubstitués chiraux sont obtenus par condensation d'un vinylmétal sur la menthylaldéhyde utilisé comme l'auxiliaire chirale. Puis pour réaliser l'addition  $S_N2'$  de cuprates, il a été nécessaire de transformer les alcools obtenus en bon groupe partant notamment en pivaloate et d'utiliser des cyanocuprates afin d'obtenir, ainsi, des centres quaternaires chiraux encombrés. La force de cette stratégie est basée sur le fait que l'auxiliaire chirale se retrouve sur l'électrophile plutôt que sur le nucléophile.

Afin d'illustrer cette méthodologie et de la généraliser en augmentant l'encombrement à la position allylique, on s'est proposé d'appliquer cette méthodologie à la synthèse totale d'alcaloïdes homotropanes possédant un centre quaternaire hétérocarboné. Pour ce faire, on a synthétisé, dans un premier temps, l'alcool allylique chiral par condensation de la menthylaldéhyde avec un vinylolithiens obtenus par carbotitanation stéréosélective de l'alcyne **24**. Le rendement de cette réaction de condensation dépend de la pureté de la menthylaldéhyde et de la présence d'eau. Cependant, cette réaction permet d'obtenir un ratio de 4/1 en faveur de l'alcool majoritaire en absence d' $AlMe_3$ .

Dans un deuxième temps, ces alcools allyliques trisubstitués chiraux obtenus ont été transformés en bon groupe partant pour former de façon hautement diastéréosélective des centres quaternaires stériquement encombrés en utilisant une réaction  $S_N2'$  de cyanocuprates. Dans notre cas, le nucléofuge pivaloate doit être remplacé par un groupement carbamate afin de permettre une coordination du réactif de cuprate. Cette condition est essentielle pour permettre l'addition des réactifs organocuprate à un centre prochiral stériquement encombrés. Malheureusement, l'addition  $S_N2'$  de cyanocuprates sur les carbamates permet d'obtenir uniquement que des produits d'élimination provenant

de l'arrachement d'un proton vinylique. Faute de temps, cette réaction n'a pas pu être optimisée.

Afin, de pouvoir continuer la synthèse, une autre approche a été explorée. Cette nouvelle approche est basée sur un réarrangement sigmatropique de carbamates primaires, obtenus à partir des alcools allyliques trisubstitués chiraux, en isocyanate. Ce réarrangement s'effectue avec rétention de configuration des alcools de départ. Cette approche s'avère être très efficace et se révèle être une alternative pour continuer la synthèse

## PARTIE EXPERIMENTALE

### General procedure

All reactions performed were run under an inert atmosphere of argon in glassware that had been oven or flame dried. Solvents were distilled from potassium/benzophenone ketyl (Ether, THF, benzene, toluene) or from calcium hydride ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , triethylamin) prior to use. Reagents were purchased from Aldrich without purification.

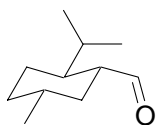
Flash chromatography was performed using Merck silica gel (230-400 Mesh) ASTM with solvent distilled prior to use.

<sup>1</sup>H-NMR spectra were recorded on a Bruker AC-300 (300 MHz) spectrometer. The following abbreviations were used

Chemical shifts are reported in ppm with the solvent resonance as the internal standard ( $\text{CDCl}_3$ : 7.26 ppm).

Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer 1600 FTIR spectrometer with a thin layer of the product on a NaCl disk.

### I. Synthèse de l'auxiliaire chiral: p-menthone-3- carboxaldéhyde, la menthylaldéhyde



p- menthone- 3- carboxaldehyde

To a solution of 37.9g (-) - menthol (37.9g, 242 mmoles) and molecular tamis 4A (60g) in 500 ml of dry dichloromethane was added pyridinium chlorochromate (1.4 éq., 73 g) slowly. The dark mixture obtained was stirred vigorously during 18h. After, 6g of activated charbon was added. The solution was filtered though a pad of celite, washed abundantly with pentane. Then, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give uncoloured oil. The reaction was followed by GC/MS (100°C, 5min; 100°C à 130°C , 3°C/min,  $t_r$  = 15.064 min).

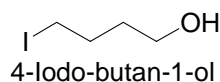
Next, to a suspension of methoxymethyltriphenylphosphonium chloride ( 1.3 éq., 442 mmoles, 151.8 g) in 217 ml of dry THF, cooled in 0°C, was added 184 ml of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.3 éq., 442 mmoles) via syringe over a period of 25 min. The red mixture was stirred 30 min at 0°C and (-) - menthone (52.2g, 340mmoles) obtained was added over 30 min. The reaction mixture was stirred for 10 h at room temperature and then, quenched with 442.6ml of HCl (1N), extracted with 3 x 200 ml of ether. The combined organics layers were washed with 2 x 200 ml of water and 1 x 150ml of brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated partially under reduced pressure. The residue was filtered to remove the solid triphenylphosphine oxide and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The reaction was followed with GC/MS (100°C, 5min; 100°C à 130°C , 3°C/min,  $t_{r1}$  = 17.985 min,  $t_{r2}$  = 19.176 min).The enol ether (yellow oil) obtained was dissolved in 372 ml of chloroform and 39.7 ml of 12N of HCl ( 1.4 éq., 154 mmoles) was added. The solution was stirred during 4h00 at room temperature. And the chloroform was evaporated. Diethyl ether and water were added and the aqueous phase was extracted by 3 x 150 ml of ether. The combined organics layers were washed with 1 x 150ml with water and 1 x 150ml with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The yellow oil obtained was purified by flash chromatography using pentane/dichloromethane: 8/2 and by distillation (35°C, 20mm).The product was followed by GC/MS ( 100°C, 5min; 100°C à 130°C , 3°C/min,  $t_r$  = 18.103 min)

**Yield:** 89%

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\delta$  in ppm): 9.49 (d, 1H, J=4.4 Hz) ; 2.24 (tt, 1H, J = 11.5 Hz, J= 4.4 Hz); 1.83 - 1.63 (m, 4H); 1.54 (tt, 1H, J= 11.8 Hz; J= 3.2 Hz); 1.46-1.22 (m, 2H); 1.17 -0.88 (m, 2H); 0.92 (d, 6H, J= 6.5 Hz); 0.80 ( d, 3H, J= 7.5 Hz).

## II. Vers la synthèse de l'Euphoccine

### Product 22



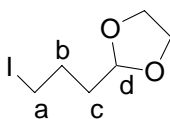
A dark solution of iodine (30,4g, 120 mmoles, 2 éq.) in dry tétrahydrofuran THF (80 ml) was added to a white solution of sodium borohydride NaBH<sub>4</sub> (2,7g, 60 mmoles, 1 éq.) in 200 ml of dry THF. The yellow mixture obtained after the addition was stirred at room temperature during 1 hour. Then, at 0°C, the reaction was quenched with 150 ml of distilled water. The layers were separated and the organic layer was extracted with 3x 50 ml of diethyl ether. The organic layer recombined was washed with 1x 50 ml of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The organic phase uncoloured was filtered and concentrated under reduced pressure.

A Brown oil was obtained.

**Yield:** 98%

**<sup>1</sup>H-NMR** (δ in ppm): 4.23 (s large, 1H, OH); 3.59 (t, 2H, CH<sub>2</sub>I, J= 6.06 Hz); 3.17 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OH, J=6.60 Hz); 1.84 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5.49 Hz); 1.59 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5.49 Hz).

### Product 23



2-(3-Iodo-propyl)-[1,3]dioxolane

The procedure of Swern *et al.* was used.

To a solution of 5.54 ml of oxalyl chloride in 120 ml of methylene chloride at -78°C was added drop wise stirring 9.44 ml of dimethyl sulfoxide in 30 ml of methylene chloride. When addition was complete 11.7 g of alcohol (**product 22**) in 50 ml of methylene chloride was added over a 25 min interval. The solution was stirred in the cold for 20 min before adding 33 ml of triethylamine, which caused a heavy precipitate to form. After, 25 min, the reaction mixture was removed from the cooling bath and allowed to warm to room temperature during 1h00. Distilled water (125 ml) was added and the organic layer was removed. The aqueous layer was extracted with methylene chloride and discarded. The organic layers were combined and washed with 5% hydrochloric acid solution followed by a saturated sodium chloride solution. After drying over magnesium sulfate and filtering, the solvent was evaporated under reduced pressure to yield which used immediately without further purification. Then, the aldehyde (12g, 0.06 moles) resulting was put in 119.4 ml of benzene with p- toluensulfonique acid APTS (0. 01 éq, 114mg, 0.6 moles ) and 5 éq of

ethylene glycol ( 18.8 ml, 0.3 moles).Using a montage of Deal Stark, the mixture was stirred to reflux during 48 h00. The organic layer was extracted by 3 x 50 ml of ether. The combined organics layers were washed with  $\text{NaHCO}_3$  sat, brine, dried by  $\text{MgSO}_4$  anhydrous, filtered then concentrated under reduced pressure. The orange mixture was purified by flash chromatography using hexane/ether: 9/1 as eluent. An Yellow oil was obtained.

**Yield:** 95%

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\delta$  in ppm): 4.85 (t, 1H,  $\text{H}_d$ ,  $J= 4.41$  Hz); 3.9 ( m, 4H,  $(\text{CH}_2\text{O})_2$ ); 3.20 ( t, 2H,  $\text{H}_a$ ,  $J= 7.17$  Hz); 1.90 ( m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

### Other method

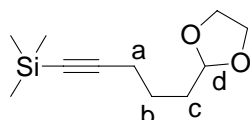
To a solution of 1-hexynol (24.4g, 249mmoles) and 75g of molecular tamis 4 MSA in 500 ml of dichloromethane, was added at  $0^\circ\text{C}$  slowly pyridinium chlorochromate (75.2g, 349 mmoles, 1.3 éq). The dark mixture was agitated vigorously during 8h00. Then the solvent was partially distilled and the residue obtained was filtered trough silicium. The filtrate was concentrated by distillation. A yellow oil was obtained .The NMR shows impurities. So the aldehyd try to be purified by distillation. Nothing was recupered, the aldehyde was very volatile. Then, the aldehyd obtained was put in 500ml of benzene with 5 éq of ethylene glycol and 0.01 éq of APTS. The mixture was stirred to reflux during 20h. Then, the solvent evaporated by distillation .the organic layer was extracted by 50ml of ether. The combined organic layers were washed by a solution saturated of  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50ml) and 1 x 50ml of brine. Organic layers were dried by  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated by distillation. The crude was put in 500ml of THF at  $0^\circ\text{C}$  and a solution of *n*-BuLi (2.2 M in hexanes, 125ml, 299 mmoles) was added slowly. Then the red solution was stirred to one hour. Next, a solution of chlorotrimethylsilane was added at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred during 10min before to be neutralised by a solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The layers were separated, the organic layer was extracted by 3x 50ml of ether, and the combined organics layers were washed with water and brine, dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure.

Orange oil was obtained after a distillation ( $150^\circ\text{C}$ , 5mm)

**Yield:** 10%

The NMR was not clean for the reaction of carbotitanation.

### **Product 24**



(5-[1,3]Dioxolan-2-yl-pent-1-ynyl)-trimethyl-silane

To a cold (- 78°C ), stirred solution of trimethylsilylacetylene ( 1.1 éq; 4.83 ml; 34.8 mmoles) in 145 ml of dry THF was added drop wise a solution of 14.4 ml *n*-BuLi ( 2.5 M in hexane, 2 éq; 34.2mmoles ) over a period of 20 min solution was allowed to warm to room temperature before adding alkyl halide **product 23** (7g; 29 mmoles). The reaction mixture was heated to gentle reflux and stirred until all of the alkyl halide was consumed (18 hours).The mixture was cooled to 0°C and quenched with sat NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was extracted by 3x 50 ml of ether. The organic layer combined was washed with 1x50ml of brine, dried by MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Pure oil uncoloured was obtained without other further purification.

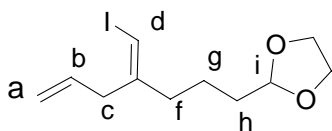
**Yield:** 98.9%

**<sup>1</sup>H-NMR** (δ in ppm): 4,84 ( t, 1H, H<sub>d</sub>, J = 4.95 Hz ); 3,93 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O ); 2,26 ( t, 2H, H<sub>a</sub>, J= 6.87 Hz ), 1.73 (m, 2H, H<sub>b</sub>) ; 1, 63( CH<sub>2</sub>, m, 2H, H<sub>c</sub>); (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si)

**SMBR:** 211 (M-H); 99(90)

**SMHR** (m/z, intensity relative) calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>Si: 211.1154; found: 211.1149

### **Product 25**



2-(4-Iodomethylene-hept-6-enyl)-[1,3]dioxolane

A procedure of Sato *et al.* was used.

To a yellow solution of alkyn **product 24**, ( 1 éq, 5 g, 23 mmoles), tétraisopropoxide titanium IV,  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$  ( 1.2 éq, 28 mmoles, 8.33ml ) and bromoallylic distilled before (1.1 éq, 25.3 mmoles, 2.19 ml) in 106 ml of dry  $\text{Et}_2\text{O}$  at  $40^\circ\text{C}$ , was added a solution of isopropyle magnesium chloride ( 2.4 éq, 2.065 M , 55.2 mmoles, 26.73 ml) over a period of 20 min. The brown mixture resulting were allowed to warm to  $0^\circ\text{C}$ . After stirring 12h, a solution of iodine ( 1.3 éq, 29.9 mmoles, 7.59 g) in 29.4 ml of dry THF was added at  $-40^\circ\text{C}$  to the dark solution, over a period of 15 min. The reaction mixture was stirred during 2 hours warming to room temperature. Then the red mixture was poured into saturated sodium thiosulfate / hexane: 1:1 (400 ml); and the white precipitate was filtered off through a pad of cellite and washed with hexane abundantly .The filtrate was extracted with hexane (3x50 ml), washed with aqueous saturated sodium thiosulfate (50 ml) and then with brine (50 ml). The oraganic layer combined was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo.

Yellow oil was obtained which used immediately for the next step without further purification.

To a solution of iodide, thus prepared, in dry THF (1ml) was added tetrabutylammonium fluoride TBAF (45.3 ml, 45.3 mmoles, 1 M in THF, 2, 3 éq) at  $0^\circ\text{C}$ . After stirring for 3 hours at room temperature, the reaction was quenched by addition of aqueous saturated ammonium chloride (50 ml). The organic layer was extracted with ether (3 x 50 ml). The organic layer combined was washed with 50 ml of brine and 50ml of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure.

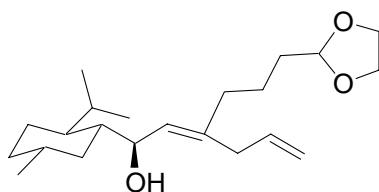
Oil uncoloured was obtained after purification by flash chromatography on a silica gel column eluting with a mixture of dichloromethane and hexane (50:50).

**Yield:** 77%

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  in ppm): 5.98 (s, 1H,  $\text{H}_d$ ); 5.72 (ddt; 1H,  $\text{H}_b$ ,  $J= 2.65$  Hz,  $J= 6.60$  Hz,  $J= 17$  Hz); 5.13 (dd, 1H,  $J= 1.7$  Hz;  $J= 16.5$  Hz ); 5.08 ( dd, 1H,  $\text{H}_c$ ,  $J= 1.73$  Hz,  $J= 9.88$  Hz); 4.84 (

t,1H,Hi, J= 4.40 Hz); 3.89 ( m; 4H, OCH<sub>2</sub>); 2.97 (d, 2H, H<sub>c</sub>, J= 6.6 Hz); 2.22 ( t, 2H, H<sub>f</sub>, J= 7.14 Hz); 1.60 (m; 4H).

**Product 29a**



3-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-hexa-2,5-dien-1-ol

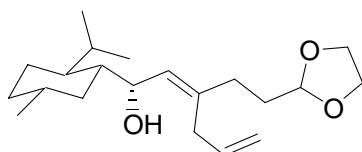
To a solution of iodide, product **25**, ( 300 mg, 1 $\acute{e}$ q, 0.97 mmoles) in 5 ml of dry ether at -78 $^{\circ}$ C was added a solution of *t*-BuLi ( 2  $\acute{e}$ q; 1,7 M in hexane; 1, 14 ml; 1.94 mmoles) over a period of 10 min. The yellow mixture reaction was turned at this temperature during 10 min, then, during 20 min at 0 $^{\circ}$ C. At this temperature, the mixture reaction becomes orange. In an other flask, 3  $\acute{e}$ q. of *p*- menthyl- 3- carboxaldehyde (212mg, 1. 26 mmoles purified before by distillation and flash chromatography) in 2ml of ether, was added over a period 10 min at - 78 $^{\circ}$ C.

After addition, the yellow reaction mixture obtained was stirred at 0 $^{\circ}$ C during 45 min. Then, at 0 $^{\circ}$ C, 5 ml of NH<sub>4</sub>Cl was added .The layers were separated. The organic layer was extracted with 3 x15 ml of ether. The organic layer combined were washed with a saturated solution of sodium chloride NaCl (15ml), dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography using toluene: Ether/ 8:2 as eluant. The NMR <sup>1</sup>H spectrum shows a ratio of 4:1 for the major alcohol diast $\acute{e}$ risomer. Uncoloured oil was obtained.

**Yield:** 70% (for the two diastereoisomers alcohols)

**<sup>1</sup>H-NMR:** ( $\delta$  in ppm): 5.8 (ddt, 1H, H<sub>d</sub>, J= 16.5 Hz, J= 9.33 Hz, J= 6.60 Hz); 5.45 (d, 1H, H<sub>b</sub>, J= 8.25 Hz); 5.11 (m, 2H, H<sub>e</sub>); 4.9 (t, 1H, H<sub>i</sub>, J= 4.4 Hz); 4.68 (d, 1H, H<sub>a</sub>, J= 7.71 Hz); 3.95 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>) ; 2.81 (d, 2H, H<sub>c</sub>, J= 6.03 Hz); 2.14 (m, 4H ); 1.80-1.49 (m, 8H), 1.31-1.17 (m, 4H), 1.04-0.82 (m, 2H), 0.93 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.76 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

**Product 29b**

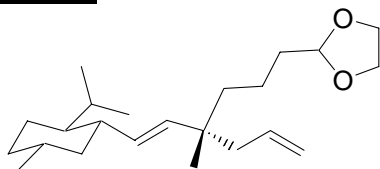


3-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1-(5-isopropyl-2-methyl-cyclohexyl)-hexa-2,5-dien-1-ol

Adduct prepared by the same way as product 29a

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\delta$  in ppm): 5.77 (ddt, 1H,  $J = 17.1, 9.9$  et  $6.6$  Hz), 5.44 (d, 1H,  $J = 9.4$  Hz), 5.06 (dd, 1H,  $J = 17.1$  et  $1.7$  Hz), 5.02 (dd, 1H,  $J = 8.6$  et  $1.7$  Hz), 4.85 (t, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 4.59 (dd, 1H,  $J = 9.4$  et  $4.4$  Hz), 3.98-3.82 (m, 4H), 2.93 (dd, 1H,  $J = 14.9$  et  $6.6$  Hz), 2.85 (dd, 1H,  $J = 14.9$  et  $6.6$  Hz), 2.08 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 2.06 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 1.95-1.50 (m, 10H), 1.42-1.24 (m, 2H), 1.02-0.76 (m, 3H), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz), 0.81 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 0.77 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

**Product 32a**



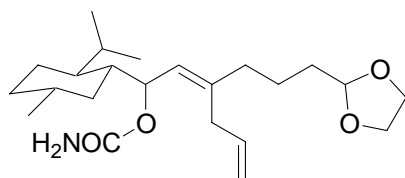
2-{4-[2-(2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-vinyl]-4-methyl-hept-6-enyl}-[1,3]dioxolane

At 0°C, a solution of 2 éq. of MeLi ( 0.69M in ether; 9.2 ml; 6.36 mmoles) was added to a solution of dry CuI ( 5éq; 3;18 mmoles; 605.6mg) in 12.7 ml of dry ether over a period of 10 min. The mixture becomes immediately yellow. After addition, the mixture was

added to a solution of 300 mg of carbamate **31a** (0.63 mmoles; 1 éq) in 1.2 ml of dry THF. The solution becomes brown after the addition. The mixture was stirred at room temperature during 48h00. During this time, the solution becomes green and finally black green. The reaction was quenched at 0°C, with a solution of NH<sub>4</sub>Cl<sub>sat</sub>/NH<sub>4</sub>OH: 9/1. The organic layer was extracted with 3 x 10 ml of ether. The organic layer combined was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

<sup>1</sup>H-NMR of the crude shows only the product resulting of elimination.

### Product 34



Carbamic acid 3-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-hexa-2,5-dienyl es

At 0°C, a solution of trichloroacetylisocyanate (1.5 éq., 0.33mmoles; 62mg; 40µl) was added to a solution of 78mg( 0.22 mmoles) of a melange of the 2 diastéréoisomers alcohols ( **product 29a, b**; ratio 3/1) in 1.82 ml of dichloromethane, over a period of 3 min. The mixture was stirred during 3h00 at 0°C.

The solvent was evaporated and the yellow residue was dissolved in 2.2 ml of a solution of methanol/water: 2/1. Then to this solution, at 0°C, 91mg of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhydrides was added slowly and the mixture was stirred during 2h00 at 0°C and to room temperature overnight.

The methanol was evaporated. The organic layers were extracted with 3 x 5 ml of dichloromethane. The combined organics layers were washed with a solution of brine / water: 1/1, dried, filtered and concentrated under reduced pressure.

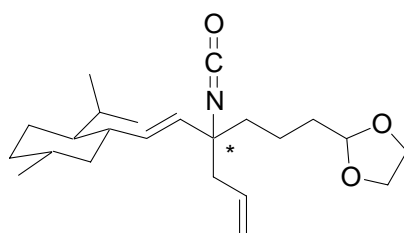
Yellow oil, very clean, was obtained.

**YIELD:** 70%

<sup>1</sup>H-NMR (δ in ppm): 5.75 (m; 1H, Ha); 5.59 (dd; 1H, Hb, J= 2.19 Hz, J = 8.82 Hz); 5.32 (d; 1H, Hc, J= 8.79 Hz); 5.13 (m, 2H); 4.84 (t, 1H, J= 3.84 Hz); 4.65 (s, NH<sub>2</sub>); 3.92 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>); 2.98 (dd, 2H, H, J= 6.57 Hz, J= 14.82 Hz); 2.79 (dd, 2H, J= 6.57 Hz, J=

15.39 Hz); 2.10 (m, 4H); 1.80 -, 1.42-1.11 (m, 2H), 1.02-0.81 (m, 8H), 0.67 (d, 3H,  $J = 4.41$  Hz).

**Product 35**



2-[4-Isocyanato-4-[2-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-vinyl]-hept-6-enyl]-[1,3]dioxolane

At 0°C, a solution of dry triethylamine (3 éq.; 0.33mmoles; 45µl) was added to a solution of product (40mg; 0.11mmoles) in 0.85 ml of dichloromethane. Then, a solution of acid trifluoroacetic (1.05 éq.; 16µl, 24.4mg), distilled before under P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> was added slowly.

The mixture was stirred to 0°C during 10 min. Then, the organic layer was extracted with 3 x 25 ml of ether. The combined organics layer were washed with 25 ml brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

**Yield:** 100%

**<sup>1</sup>H-NMR** (δ in ppm): 5.77 (ddt, 1H, H); 5.43 (m, 1H, H); 5.25 (s, 1H, H); 5.12 (m, 2H, H); 4.83 (t, 1H, H,  $J = 4.95$  Hz); 3.95 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>); 3.13 (s large, 2H, H); 2.35 (d; 2H, H,  $J = 7.14$  Hz); 1.62- 1.25 (m, 11 H); 1.02- 0.80 ( m, 11H); 0.67 (d, 3H,  $J = 4.5$  Hz).

**IR:** (cm<sup>-1</sup>) 2953 (C=N), 2921 (C=O)

## LISTING DES REFERENCES

- <sup>1</sup> Ei-ichi Neguischi ; David E. Van Horn; Tadao Yoshida; *J. Am. Chem. Soc.*; **1985**; 23; 6639- 6647.
- <sup>2</sup> James A. Dale ; Harry Mosher ; *J. Am. Chem. Soc.* ; **1973** ; 95 ; 512
- <sup>3</sup> Goering, H. L., Tseng, C. C., Paisley, S. D., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2884
- <sup>4</sup> Claude Spino; Cédricks Godbout; *J. Am. Chem. Soc. Communication*; **2003**; 125; 1206-1207
- <sup>5</sup> Theodore C. Adams, Donald W. Combs, G. Doyle Daves Jr., Frank M. Hauser, *J. Org. Chem.*; **1981**, 46, 4582- 4584
- <sup>6</sup> Matthew Buck, Michael Chong, *Tetrahedron Letter*, **2001**, 42, 5825-5827
- <sup>7</sup> Fumie Sato, Aleksandr Kasatkin; Takashi Nakagawa; Sentaro Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*; **1997**; 117, 3881- 3882
- <sup>8</sup> Thèse de Cédricks GodBout, **2005**