CHAPITRE 7 :

Synthèse de structures bicycliques variées

Chapitre 7 : Synthèse de structures bicycliques variées

7.1. Introduction

7.1.1 Vers les hydrindanes et [5.4.0]-undécane

Nous avons précédemment mis au point une méthode de cyclisation réductrice intramoléculaire entre la fonction énone endocyclique de la cyclohexénone et le groupement ester α,β-insaturé de sa chaîne substituante en α. Afin de tester ces conditions réactionnelles dans la synthèse de structures autres que les décalines, à savoir des bicycles hydrindanes et [5.4.0]-undécanes, nous désirons synthétiser des cyclopenténones et des cyclohepténones α-substituées par cette même chaîne, possédant un groupement ester α,β-insaturé.

Nous voudrions cependant éviter de réitérer, pour chacune des cycloénones de tailles différentes, une séquence linéaire telle que celle qui nous a mené au composé **347**. Nous envisageons de greffer directement la chaîne possédant la fonctionnalité requise aux cycloénones, comme l'illustre le schéma rétrosynthétique 301. La synthèse du substrat **560** donnerait donc accès en une seule étape à différentes structures. Notre premier objectif dans cette proposition de synthèse plus convergente de cycloénones α-substituées sera de synthétiser ce substrat **560**, possédant à la fois une fonction aldéhydique qui permettra sa jonction au substrat cyclique et le groupement ester α,β-insaturé.

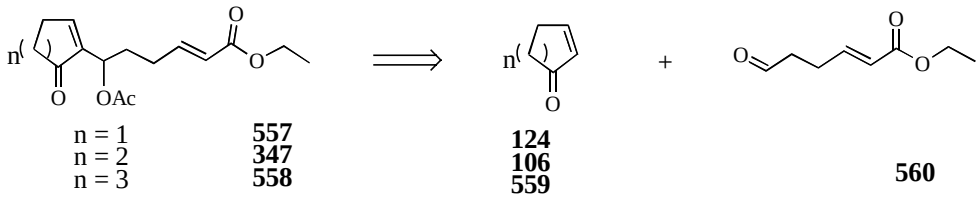


schéma 301

7.1.2 Synthèse du substrat 560

Nous avons tout d'abord élaboré cette structure à partir du penténal **409** précédemment synthétisé. Pour ce faire, nous avons choisi comme première transformation, la modification de la fonction aldéhydique du penténal en groupement ester α,β-insaturé. Nous avons appliqué la réaction de Horner - Wadsworth - Emmons modifiée par Masamune - Roush[1], que nous avons précédemment présentée. Dans ces conditions utilisant le LiCl et le DBU en présence du phosphorane **441**, le composé **561** de configuration *trans*, a été obtenu avec un rendement de 95 %.

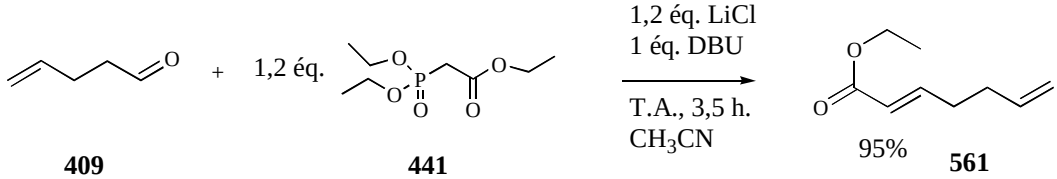
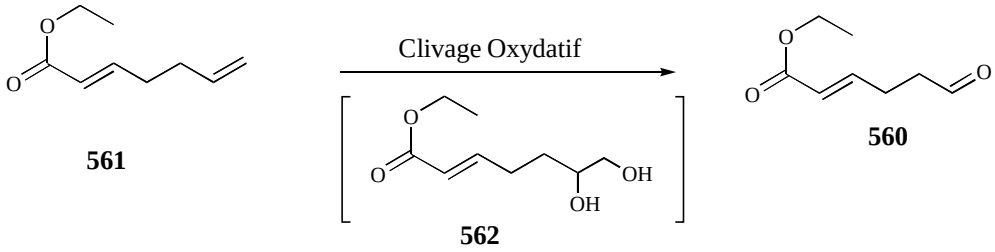


schéma 302

[1] M. Blanchette, W. Choy, J. Davis, A. Essenfeld, S. Masamune, W. Roush, T. Sakai ; *Tetrahedron Lett.*, 2183, (25), **1984**. Voir chapitre 5.2.6

La transformation de l'oléfine terminale du substrat **561** en aldéhyde a été abordée suivant deux méthodes[2] ; la formation intermédiaire d'un diol suivie de son clivage oxydatif ou l'ozonolyse permettant une rupture directe de l'oléfine en aldéhyde.

Nous avons tout d'abord testé la réaction de Lemieux-Johnson[3]. A température ambiante, cette réaction mettant en jeu deux équivalents de periodate de sodium et une quantité catalytique de tétroxyde d'Osmium, a mené à un mélange intraitable de composés. Par contre, la même réaction effectuée à 0°C nous a permis d'observer la formation de l'aldéhyde **560**. En limitant le temps de réaction à une heure, nous avons isolé 19 % d'aldéhyde **560** et récupéré 34 % de réactif **561**, ce qui correspond à un taux de conversion de 29 %. Afin de pousser la conversion du réactif à complétion, nous avons augmenté le temps de réaction. Toutefois, cette modification a conduit à une dégradation des substrats et parallèlement à une diminution du rendement en aldéhyde **560**.



561 **562** **560**

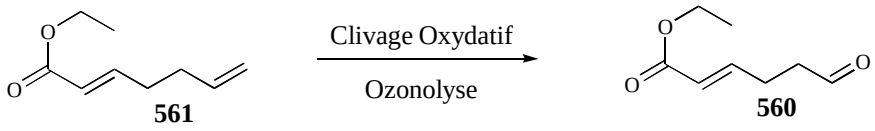
Condions réactionnelles	**561**	**560**
Lemieux-Johnson		
2 $NaIO_4$/ 0,04 OSO_4 ; THF/H_2O 3/1 ; T.A. ; 2h	Mélange intraitable	
2,2 $NaIO_4$/ 0,04 OSO_4 ; CH_3CN/H_2O 10/1 ; T.A. ; 1,5h	Mélange intraitable	
2 $NaIO_4$/ 0,04 OSO_4 ; CH_3CN/H_2O 10/1 ; 0°C ; 1h	34%	19%
2 $NaIO_4$/ 0,04 OSO_4 ; CH_3CN/H_2O 10/1 ; 0°C ; 2h.	6%	7%
2 $NaIO_4$/ 0,04 OSO_4 ; CH_3CN/H_2O 10/1 ; 0°C ; 3,2h	0%	7%
Osmylation	**561**	**diol 562**
0,05 OSO_4/ 1,2 NMO ; Acétone/H_2O 10/1 ; 0°C-3h ; TA-1h	27%	0%

schéma 303

Les tentatives d'osmylation de cette oléfine ne s'avérant pas plus prometteuses, nous avons définitivement abandonné cette voie pour nous tourner vers l'ozonolyse.

Afin d'optimiser les conditions d'ozonolyse, nous avons testé la réaction dans différents solvants, variant du dichlorométhane au méthanol en passant par des mélanges de différentes proportions dichlorométhane / méthanol. Bien que chacune de ces conditions donne un rendement moyen, entre 30 et 55 % en aldéhyde **560**, la quantité de réactif récupérée est variable. Le compromis le plus intéressant est d'utiliser un mélange 10 / 1 dichlorométhane / méthanol car il mène à un rendement de 44 % en aldéhyde **560** et permet de récupérer 31 % du réactif de départ **561**, ce qui correspond à un taux de conversion de 64 % du réactif **561** en aldéhyde **560**.

[2] Voir chapitre 5.2.5
[3] E. Baggiolini, J. Iacobelli, B. Hennessy, A. Batcho, J. Sereno, M. Uskokovic ; *J. Org. Chem*., 3098, (51), **1986**.



561 **560**

conditions réactionnelles	**561**	**560**
Ozonolyse		
CH_2Cl_2, rouge sudan ; 3 éq. Me_2S ; -78°C, 6min. ; -78°C-T.A.	0%	41%
MeOH, rouge sudan ; 3 éq. Me_2S ; -78°C, 6min. ; -78°C-T.A.	15%	45%
CH_2Cl_2 / 1 éq.MeOH, rouge sudan ; 3 éq. Me_2S; -78°C, 6min. ; -78°C-T.A.	27%	30%
CH_2Cl_2/MeOH 10/1, rouge sudan ; 4 éq. Me_2S ; -60°C, 1 h. ; -60°C-T.A.	31%	44%
CH_2Cl_2/MeOH 15/1, rouge sudan ; 4 éq. Me_2S ; -78°C, 20min. ; -78°C-T.A.	/	55%

schéma 304

Il nous est arrivé de pouvoir isoler dans ces conditions, une petite quantité de produit secondaire acétalique **564**, augmentant encore la conversion formelle du réactif en aldéhyde.

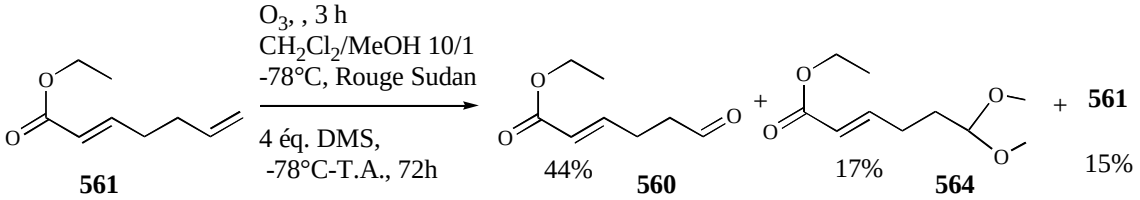
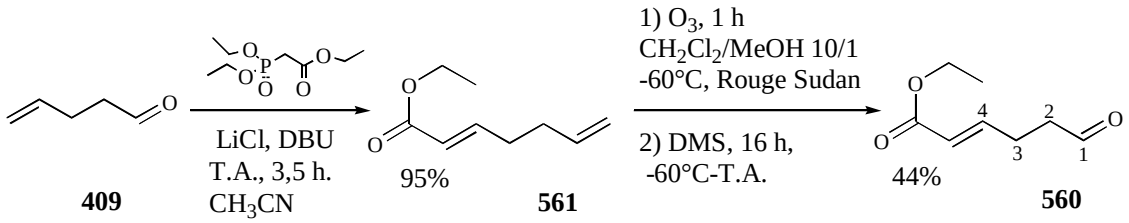


schéma 305

Cette synthèse, récapitulée au schéma 306, bien qu'aboutissant au substrat **560**, souffre cependant du faible rendement obtenu lors du clivage oxydatif de l'oléfine ainsi que de la nécessité de synthétiser le penténal.



409 **561** **560**

schéma 306

De plus, comme le rappelle le schéma 307, nous aurons besoin d'introduire des substituants méthyles en C3 et en C4 afin de synthétiser des substrats modèles plus proches de la structure de la Clérocidine. C'est pourquoi, nous proposons une nouvelle approche de

synthèse du substrat **560**, décrite au schéma 308, qui s'adapte facilement à l'introduction de substituants méthyles supplémentaires.

7.1.3. Vers la Clérocidine

Pour rappel, le cœur bicyclique de la Clérocidine possède plusieurs substituants méthyles. Après avoir mis au point une technique de cyclisation réductrice intramoléculaire sur des composés peu encombrés stériquement, nous avons pour objectif d'appliquer la même méthodologie à des réactifs possédant des substituants méthyles afin de vérifier que leur présence n'affecte pas la cyclisation. Cette étude nous permettra de synthétiser des modèles plus proches du noyau bicyclique de la Clérocidine.

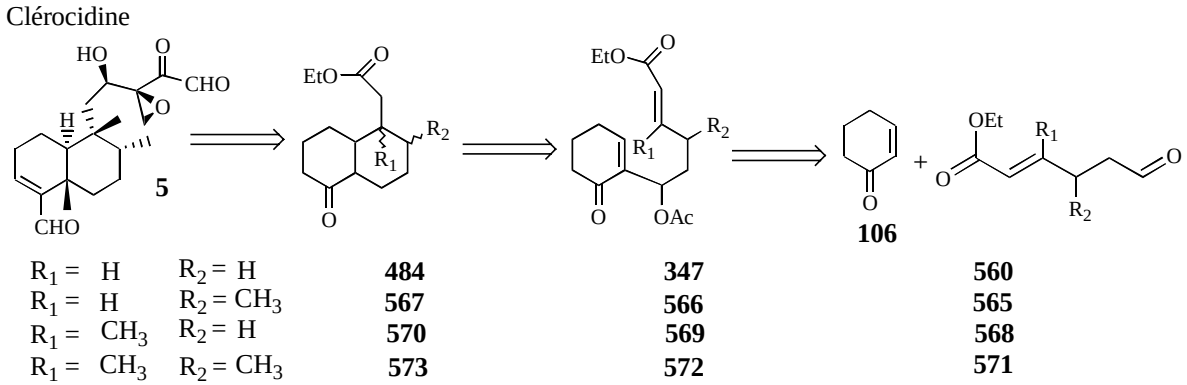


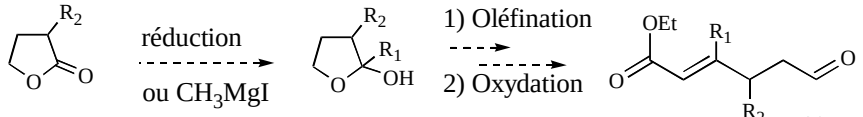
schéma 307

Ayant précédemment obtenu la décaline **484**, nous avons pour objectif d'appliquer les mêmes conditions réductrices aux deux substrats **566** et **569**, afin d'étudier la fiabilité de cette technique sur des composés un peu plus substitués que **347**, et dans la mesure du possible, d'étudier l'influence de ses substituants sur la stéréochimie des bicycles obtenus. Enfin, l'influence provoquée par la présence simultanée des deux groupements méthyles (substrat **572**), ainsi que la stéréochimie des bicycles **573** qui en découlent, devra faire l'objet d'une étude ultérieure. Il serait également intéressant d'étudier l'influence de la stéréochimie relative des substituants R_2 et OAc sur la stéréochimie des bicycles obtenus. Afin de pouvoir aboutir au cœur bicyclique de la Clérocidine, il restera alors à introduire un troisième substituant méthyle, positionné à la jonction de cycle en α du carbonyle.

7.1.4 Synthèse générale pouvant mener aux substrats 560, 565, 568 et 571

Nous proposons une synthèse générale basée sur la transformation de la butyrolactone **574** ou de son homologue **575**, tous deux commerciaux. Cette séquence devrait être applicable à l'élaboration des chaînes **565**, **568** et **571**. Cette synthèse serait également une alternative pour l'obtention du substrat **560**. La transformation des réactifs **574** et **575** permettrait en effet d'aboutir respectivement aux substrats **576**, **578** et **577**, **579** qui mèneront aux aldéhydes **560**, **568** et **565**, **571**. Nous proposons dans un premier temps la formation des lactols au départ des lactones correspondants, soit par réduction ($R_1 = H$), soit par addition d'un composé organométalique ($R_1 = CH_3$) permettant l'introduction d'un méthyle supplémentaire. Les deux étapes suivantes seraient constituées d'une réaction

d'oléfination, générant l'ester α,β-insaturé et enfin d'une réaction d'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde.

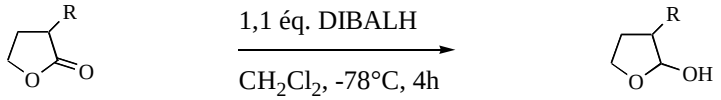


R_1 = H	R_2 = H	**574**	**576**	**560**
R_1 = H	R_2 = CH_3	**575**	**577**	**565**
R_1 = CH_3	R_2 = H		**578**	**568**
R_1 = CH_3	R_2 = CH_3		**579**	**571**

schéma 308

Nous développons ci-dessous la synthèse des substrats **560** et **565**, mais les produits **568** et **571** devraient s'obtenir de manière similaire en modifiant cependant la première étape de la séquence, afin d'introduire le groupement méthyle R_1 sur le carbonyle.

Afin d'aboutir aux substrats **560** et **565**, la première étape de la séquence réactionnelle consiste en la réduction des lactones **574** et **575** en leurs lactols correspondants **576** et **577**. A cette fin, nous avons utilisé le DIBALH[4] à -78°C dans le dichlorométhane. Ce réactif permet de limiter la réduction de ce type de composés pour s'arrêter à la forme lactol que nous avons isolée respectivement avec 72 % et 90 % de rendement.



R		Rendements	
H	**574**	72 %	**576**
CH_3	**575**	90%	**577**

schéma 309

L'équilibre d'ouverture des lactols **576** et **577** en leurs équivalents 1-hydroxybutanal **580** et **581** a été déplacé par la transformation de la fonction aldéhydique en ester α,β-insaturé par une réaction de Wittig. Pour ce faire, nous avons utilisé une méthode décrite dans la littérature[4] sur le méthylbutyrolactol **577**. Les auteurs effectuent cette transformation grâce au phosphorane **582**, dans le tétrahydrofurane au reflux, en présence d'acide benzoïque en quantité catalytique. Par réaction des substrats **576** et **577**, avec l'ylure de phosphore **582**, nous avons obtenu des rendements en alcools **583** et **538a** qui

[4] M. Labelle, Y. Guidon ; *J. Am. Chem. Soc*., 2204, (111), **1989**.
M. Labelle, H. Morton, Y. Guidon, J. Springer ; *J. Am. Chem. Soc*., 4533, (111), **1988**.

s'élèvent respectivement à 78 % et 90 %. Ces composés sont isolés chacun sous la forme d'un unique isomère de configuration *trans*.

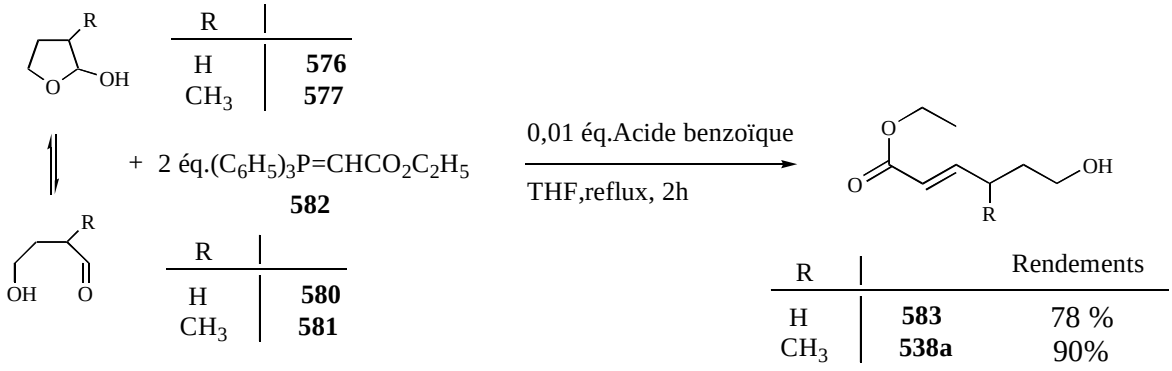


schéma 310

La présence de l'acide benzoïque[5] en quantité catalytique a pour rôle non seulement de favoriser l'équilibre d'ouverture du lactol mais également d'augmenter la réactivité de l'ylure **582**. La délocalisation de la charge négative sur le carbonyle de la fonction ester a tendance à diminuer la nucléophilie du phosphorane. Il a été prouvé que la présence d'acide catalyse les interconversions *cis-trans* de l'ylure, passant par les intermédiaires **586** et **588**. Cet effet rend la charge négative plus accessible sur l'atome de carbone, ce qui résulte en une augmentation de la nucléophilie. L'ylure est donc plus réactif grâce à cette rapide interconversion *cis-trans*, catalysée par une trace d'acide.

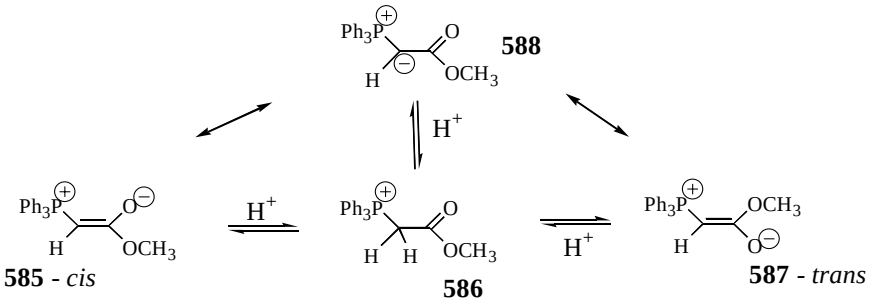
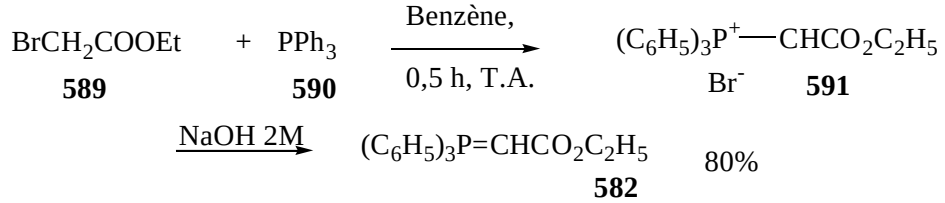


schéma 311

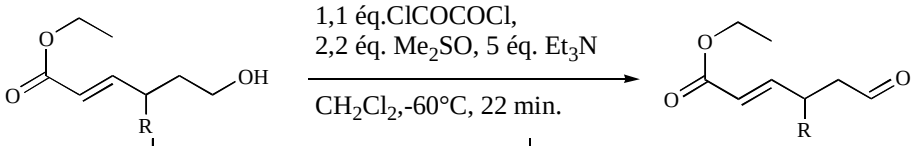
Au vu du prix élevé de cet éthoxycarbonylméthylène(triphényl)-phosphorane **582**, nous avons préféré le synthétiser. La préparation de ce réactif s'est effectuée par une réaction de substitution nucléophile du brome de l'éthyl 2-bromoacétate **589** par la triphénylphosphine **590**. Cette réaction s'effectue dans le benzène, à température ambiante. L'utilisation d'hydroxyde de sodium permet ensuite d'abstraire l'hydrogène fortement acide, en position α du phosphore de **591** pour aboutir au phosphorane **582**. Celui-ci est ensuite isolé sous forme d'un solide blanc avec 80 % de rendement.



[5] M. Kayser, D. Hooper ; *Can. J. Chem*., 2123, (68), **1990**.

schéma 312

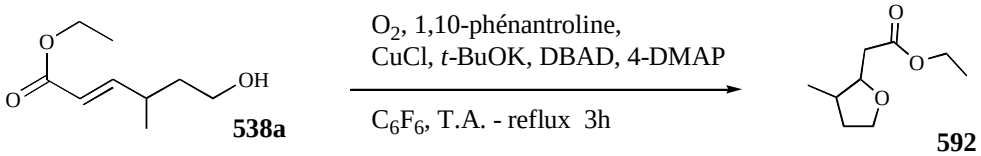
Nous avons appliqué la réaction de Swern[6] aux substrats **583** et **538a** et avons isolé les aldéhydes **560** et **565** avec un rendement respectif de 75 % et 94 %.



R		Rendements	
H	**583**	75 %	**560**
CH_3	**538a**	94%	**565**

schéma 313

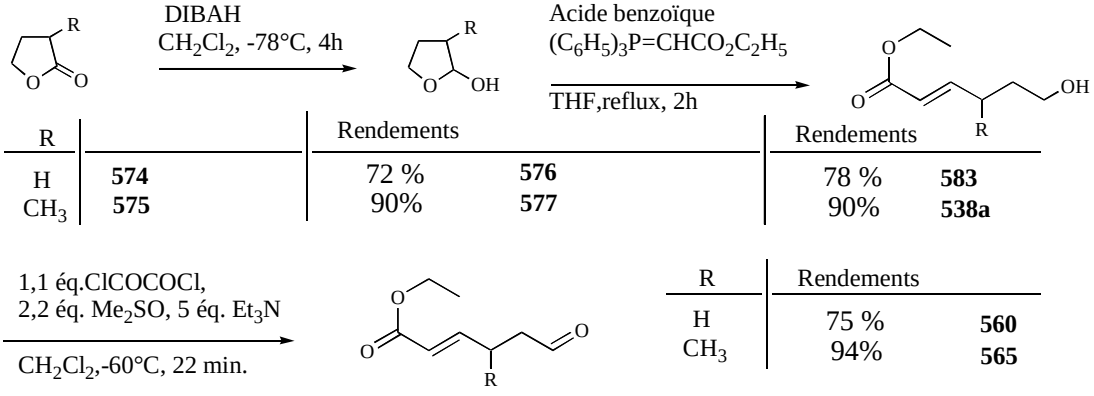
Relevons de manière anecdotique que lors de l'étape d'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde sur le composé **538a**, nous avons également testé une nouvelle méthode d'oxydation élaborée dans notre laboratoire[7]. Cette nouvelle technique d'oxydation sélective d'alcool primaire utilise un flux d'oxygène en présence de 1,10-phénantroline, le chlorure de cuivre (I), le *t*-butanolate de potassium, le diterbutylazadicarboxylate et la 4-diméthylaminopyridine au reflux du flurorobenzène. Dans le cas du réactif **538a**, ces nouvelles conditions d'oxydation ont mené au substrat **592**. La formation de cet éther cyclique **592** proviendrait de l'addition de Michaël intramoléculaire de l'alcoolate de la fonction hydroxyle terminale sur la fonction ester α,β-insaturé, qui correspondrait dans ce cas à une réaction plus rapide que l'oxydation de la fonction alcool. Dans ces conditions, cette nouvelle méthode ne s'est donc pas avérée efficace contrairement à un grand nombre d'autres alcools primaires.



538a **592**

schéma 314

Comme le récapitule le schéma 315, nous avons ainsi abouti à la synthèse aisée des esters α,β-insaturés **560** et **565**, en trois étapes à partir de la butyrolactone.



R		Rendements		Rendements	
H	**574**	72 %	**576**	78 %	**583**
CH_3	**575**	90%	**577**	90%	**538a**

R	Rendements	
H	75 %	**560**
CH_3	94%	**565**

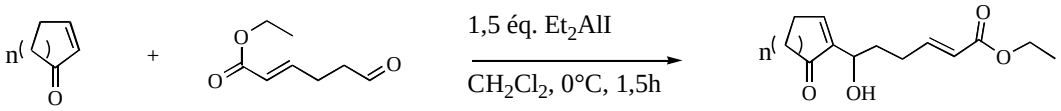
[6] J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern ; *J. Org. Chem*., 2480, (43), **1978**.
J. Mancuso, D. Swern ; *Synthesis*, 165, **1981**.
K Omura, D. Swern ; *Tetrahedron*, 1651, (34), **1978**.
[7] I.E. Markó, P.R. Giles, M. Tsukazaki, I. Chellé-Regnaut, A. Gautier, S.M. Brown, C.J. Urch ; *J. Org. Chem*., 2433, (64), **1999**.

schéma 315

7.2. Bicycles décalines substituées, hydrindanes et [5.4.0]-undécane

7.2.1 Synthèse des précurseurs 347, 557, 558 et 566

Nous avons réitéré la réaction de Nozaki sur cette nouvelle chaîne aldéhydique **560**. Nous avons appliqué cette réaction entre la cyclohexénone **106** et ce substrat **560**, la cyclopenténone **124** et ce substrat **560** ou encore entre la cyclohepténone **559** et ce même réactif **560**. Suite à de nombreuses précautions au niveau du respect des conditions réactionnelles, telles que la concentration (0,1 M), la vitesse d'addition de l'iodure de diéthyl aluminium, et surtout la température à laquelle s'effectue la réaction mais aussi son traitement (0°C), nous avons isolé les adduits de type Baylis-Hillman **538b**, **593** et **594**. Ces adduits sont obtenus avec des rendements respectifs de 70 %, 49 % et 52 %. Cette réaction, qui élargi le domaine d'application de la réaction de Nozaki, a donc mené à une série de composés sur lesquelles nous allons pouvoir mettre à l'épreuve les conditions réactionnelles précédemment développées pour la cyclisation réductrice intramoléculaire.

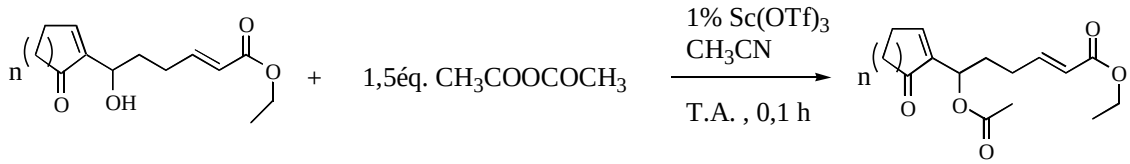


			Rendements	
n = 2	**106**	**560**	70 %	**538b**
n = 1	**124**	**560**	49 %	**593**
n = 3	**559**	**560**	52 %	**594**

schéma 316

Bien que les rendements obtenus par cette méthode de synthèse soient supérieures sur la cyclohexénone (70 %) ; les rendements moyens obtenus lors de la synthèse de la cyclopentènone α-substituée **593** (49 %) et de la cyclohepténone α-substituée **594** (52 %) se sont avérés tout à fait satisfaisant au vu de la courte stratégie employée pour les assembler.

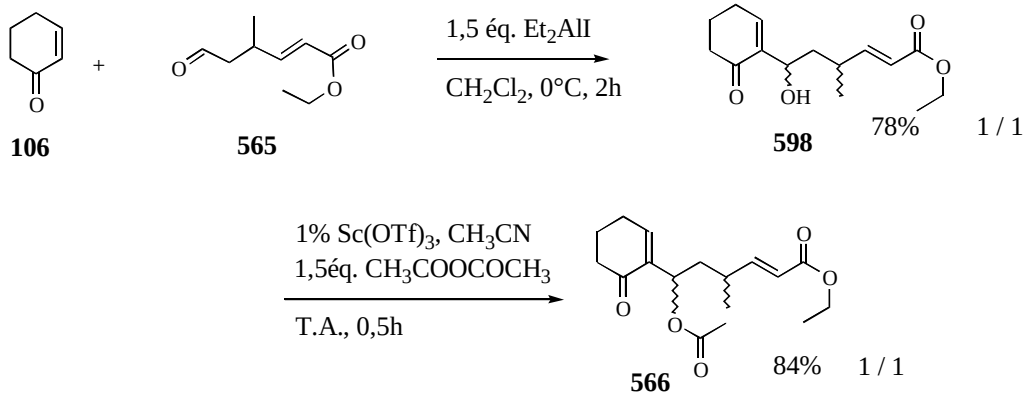
Nous avons ensuite effectué l'acylation de la fonction hydroxy, présente sur les trois composés **538b**, **593** et **594**, en utilisant l'anhydride acétique en présence de triflate de scandium dans l'acétonitrile. Cette méthode, qui a pour avantage de s'effectuer en un temps très limité de trente minutes, possède également l'atout de mener à de très bons rendements. En effet, cette réaction a fourni des rendements respectifs de 96 %, 94 % et 83 % en substrats **347**, **557** et **558**.



			Rendements	
n = 2	**538b**	**597**	96%	**347**
n = 1	**593**	**597**	94%	**557**
n = 3	**594**	**597**	83 %	**558**

schéma 317

De même, en ce qui concerne le greffage de la chaîne méthylée **565** sur la cyclohexénone, ces mêmes conditions réactionnelles, appliquées avec toutes les précautions requises, ont mené au composé **598** avec un rendement de 78 % sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 1 / 1. Nous avons alors appliqué à cet alcool les conditions d'acylation décrite ci-dessus pour aboutir au substrat **566** avec 84 % de rendement.

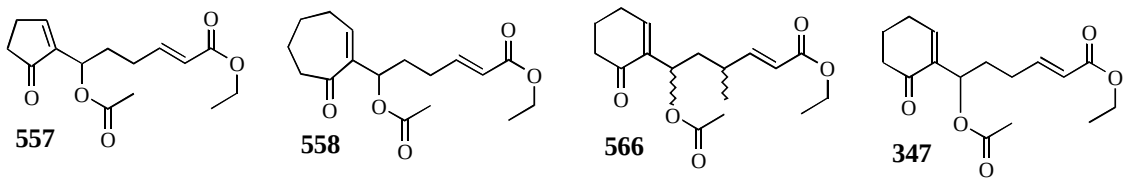


106 **565** **598** **566**

schéma 318

Ces nouveaux produits **598** et **566** sont isolés chacun sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. La séparation des uns comme des autres n'étant pas triviale, nous avons effectué les premiers essais de cyclisation de ce nouveau substrat **566** sur le mélange des deux isomères ; notre intérêt étant dans un premier temps de confirmer l'efficacité des conditions de cyclisations réductrices précédemment mises au point, sur cette structure possédant un groupement méthyle supplémentaire.

Cette courte synthèse de cycloénones α-substituées, récapitulées au schéma 319, donne accès en cinq étapes à des précurseurs variés, tant au niveau de la taille du cycle que de la nature, substituée ou non, de la chaîne en α de la fonction énone. Au cours de cette étude, nous avons exploité la réaction de Nozaki et prouvé son efficacité sur des substrats variés. L'utilisation d'une méthode convergente de synthèse de cycloénones α-substituées doit son efficacité à cette jonction de type Baylis-Hillman que nous avons montrée possible entre différents substrats linéaires et des cycloénones de tailles variées. Cette séquence réactionnelle nous a permis, avec de bons rendements, d'élaborer les précurseurs **347**, **557**, **558** et **566** que nous allons pouvoir exploiter pour étudier le domaine d'application de notre méthode de cyclisation réductrice.

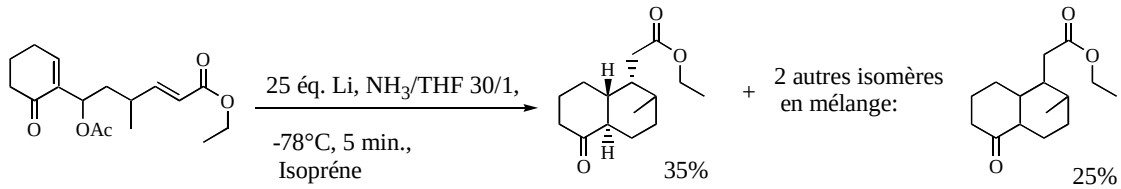


557 **558** **566** **347**

schéma 319

7.2.2 Synthèse d'un bicycle décaline substitué par un méthyle

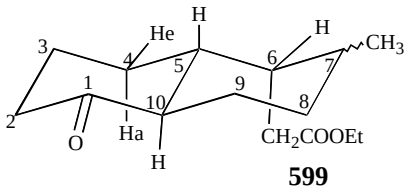
L'application, sur le substrat **566**, de la méthodologie de cyclisation réductrice précédemment décrite, utilisant un excès de lithium dans l'ammoniac, nous a conduit à la formation d'un mélange de trois décalines dans un rapport 2 / 1 / 0,4 avec 60 % de rendement. L'isomère majoritaire a pu être isolé des deux autres grâce à une chromatographie sur gel de silice utilisant pour solvant éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole, dont nous avons varié la polarité en passant d'un rapport en volume de 1/6 à un rapport de 1/4.



566 **599** **600**

schéma 320

L'isomère majoritaire **599**, isolé avec 35 % de rendement, possède une stéréochimie *trans* au niveau de la jonction de cycle. La chaîne substituante portant la fonction ester se trouve du côté opposé à l'hydrogène en tête de pont adjacent. Cette stéréochimie est différente de celle observée auparavant sur le substrat **522** et atteste de l'influence que doit avoir la présence du méthyle en C7 sur la stéréochimie obtenue lors de la cyclisation. Ces résultats concernant la stéréochimie du composé ont été obtenus en collaboration avec le Dr R. Touillaux, par analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire à 500 MHz. Nous n'avons cependant pas pu définir la configuration du groupement méthyle en C7. En effet, nous n'avons pas pu mesurer les constantes de couplage qui s'y réfèrent, même par découplage sélectif. La configuration des deux autres isomères, restés sous forme d'un mélange, n'a pas pu être déterminée.



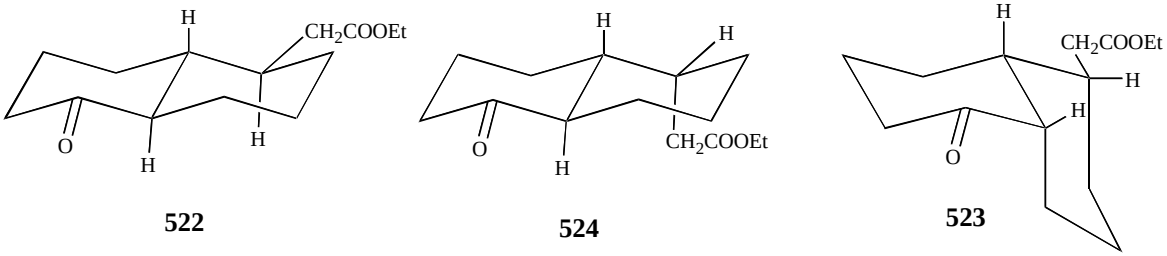
599

$J^{5\text{-}4e}$=3,6
$J^{5\text{-}4a}$=12,6
$J^{5\text{-}6}$=3,6
$J^{5\text{-}10}$=12,6

schéma 321

La réaction du substrat **566**, dans les conditions réductrices Li / NH_3, mène à la synthèse de décalines **599** et **600**. Ce résultat nous permet de conclure que la présence supplémentaire d'un substituant en C7 n'ôte nullement la possibilité de cycliser. En ce qui concerne la stéréochimie du substrat identifié **599**, il est à noter que celui-ci possède la chaîne substituante en C6 en position axiale, tout comme la *trans*-décaline **524** issue de l'isomérisation du substrat **523**, mais inversement à la *trans*-décaline **522**. Etant donné que nous n'avons pas identifié la stéréochimie des deux autres décalines obtenues,

correspondant à *quasi* 50 % du rendement, il est difficile de tirer une conclusion sur l'influence de la présence du méthyle sur la stéréochimie de la cyclisation.



522 **524** **523**

schéma 322

7.2.3 Synthèse de bicycles [5.4.0]-undécane et hydrindane

La réitération de cette réaction de cyclisation réductrice à la structure cyclohepténone **558**, nous a conduit à l'élaboration du bicycle [5.4.0]-undécane **601** sous forme d'un mélange de deux isomères dans un rapport de 1 / 1. Le rendement de cette réaction atteint 70 %.

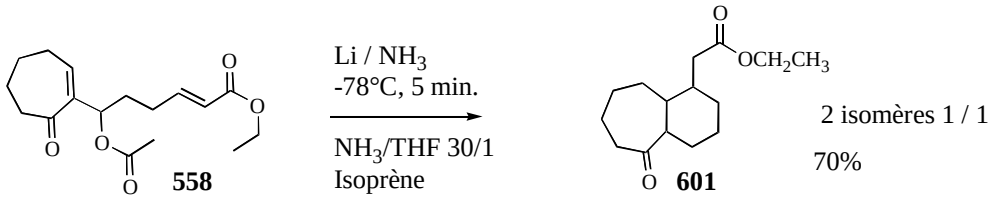


schéma 323

L'étude de la stéréochimie des différentes structures bicycliques a été effectuée en collaboration avec le Dr R. Touillaux. En ce qui concerne la stéréochimie des deux bicycles [5.4.0]-undécane **601**, nous avons pu attribuer, grâce à une étude approfondie des spectres de résonance magnétique nucléaire C^{13} et H^{1}, par découplages sélectifs, les déplacements chimiques carbones et protons pour chacun des isomères mais nous n'avons pas pu déterminer les constantes de couplages des protons présents sur les différents centres stéréogéniques. De plus, plusieurs protons possédant exactement le même déplacement chimique, l'analyse en J résolu de ces structures n'est pas exploitable pour déterminer la stéréochimie relative de ces deux substrats. La stéréochimie des deux isomères de [5.4.0]-undécane **601** reste donc inconnue à ce stade de notre étude.

Appliquée au substrat cyclopenténone **557**, cette même réaction, mettant en jeu un excès de lithium dans l'ammoniac, mène à la synthèse du bicycle *cis*-hydrindane **602**, sélectivement. Le rendement de cette réaction menant à l'isomère unique **602**, possédant la chaîne substituante en C5 du côté opposé à l'hydrogène en tête de pont adjacent, s'élève à 59 %.

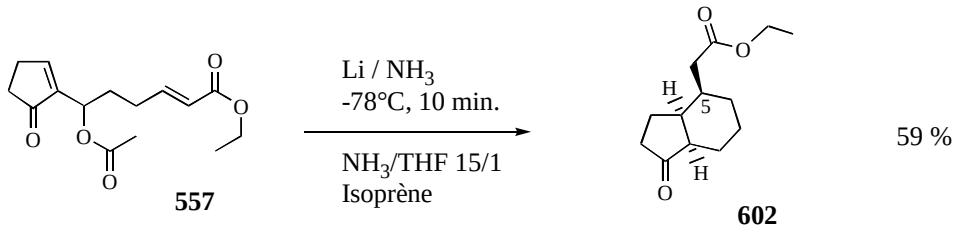
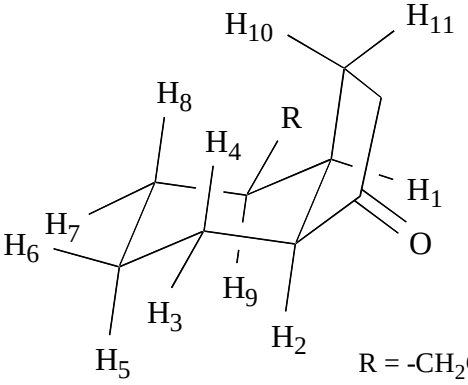


schéma 324

La détermination de la stéréochimie du bicycle hydrindane **602** a été effectuée grâce à l'étude des constantes de couplages des différents protons du bicycles sur base de spectres de résonance magnétique nucléaire carbone et proton dans le $CDCl_3$ et le $C_3D_3COC_3D_3$ à 500 MHz. Il est intéressant de remarquer que c'est une étude comparative, menée dans le chloroforme et l'acétone deutériés, qui nous a permis d'observer les constantes de couplage du proton H_2 sans lesquelles nous n'aurions pu aboutir à aucune conclusion. En effet, dans le chloroforme deutérié, les protons H_2 et H_9 possèdent le même déplacement chimique (2,23 ppm) tandis que dans l'acétone deutérié, ils sont différenciés (H_2 à 2,13 ppm et H_9 à 2,23 ppm).



J^{8-7}= 12,0 Hz J^{5-3}= 3,2 Hz
J^{8-6}= 3,2 Hz J^{4-3}= 13,0 Hz
J^{8-9}= 12,0 Hz J^{4-6}= 3,2 Hz
J^{5-6}= 13,0 Hz J^{2-1}= 6,0 Hz
J^{5-8}= 13,0 Hz J^{2-4}= 13,0 Hz
J^{5-4}= 13,0 Hz J^{2-3}= 6,0 Hz
J^{5-7}= 3,2 Hz J^{1-9}= 6,0 Hz
J^{1-10}= 6,0 Hz J^{1-2}= 6,0 Hz
J^{1-11}= 6,0 Hz

schéma 325

Nous avons pu déterminer les constantes de couplage du proton H_2 (J^{2-1}= 6,0 Hz ; J^{2-3}= 6,0 Hz ; J^{2-4} = 13,0 Hz). Ceci nous a permis de déterminer deux éléments. Tout d'abord, la présence d'un grand couplage de 13 Hz entre les protons H_2 et H_4 suggère la position axiale du proton H_2. La position équatoriale n'aurait en effet donné lieu qu'à des petites constantes de couplages. Ensuite, la petite constante de 6 Hz avec le proton H_1 propose une position équatoriale pour ce proton H_1. Un couplage entre les deux protons en positions axiales étant de l'ordre de 13 Hz, tandis qu'un couplage entre deux protons en positions équatoriales s'avère de l'ordre de 4 Hz. Nous avons pu conclure de ces informations, la stéréochimie *cis* de la jonction hydrindane.

Les couplages présents sur le proton H_9 ne peuvent être déterminés directement car ce proton a un déplacement chimique trop proche d'autres protons. Nous avons cependant pu tirer des informations à partir des constantes de couplages déterminées sur les protons H_7 et H_8. En effet, le travail de découplage sélectif permet de déterminer la valeur de la constante de couplage entre les protons H_9 et H_8, cette valeur s'élève à 12 Hz. Ceci suggère la position axiale du proton H_9. Le proton H_1 ayant été suggéré en position équatoriale,

nous pouvons en conclure la position *cis* des protons H_1 et H_9. Cette information est confirmée par la structure fine apparaissant sur le proton H_1 comme un triplet équivalent en fait à un doublet de doublet de doublet de doublet dont les constantes de couplages sont toutes les quatre de 6 Hz ($J^{1-9}= J^{1-2}= J^{1-10}= J^{1-11}= 6$ Hz). Le proton H_1 ne peut donc bien n'être qu'en position équatoriale vu qu'il n'y a aucune constante de couplage correspondant à une interaction entre deux protons axiaux et que les protons H_2 et H_9 sont axiaux. Les valeurs des constantes de couplage étudiées sur les protons H_8, H_1 et H_2, nous permettent donc de déterminer la stéréochimie relative de ce bicycle hydrindane qui possède une jonction de cycle *cis* entre les cycles à six et à cinq carbones ainsi qu'une chaîne latérale en position *cis* par rapport au cycle à cinq carbones.

En conclusion, l'ensemble de ces bons résultats de cyclisations sur des cycloénones de tailles variées prouvent l'efficacité de la méthode de cyclisation réductrice que nous avons nouvellement mise au point. Pour rappel, la cyclisation du substrat **347** nous a permis initialement d'isoler les deux décalines **522** et **523** dans un rendement global de 68 %.

Ces résultats élargissent le champ d'application de notre nouvelle méthodologie de synthèse de structures bicycliques et répondent ainsi à notre objectif qui était de pouvoir

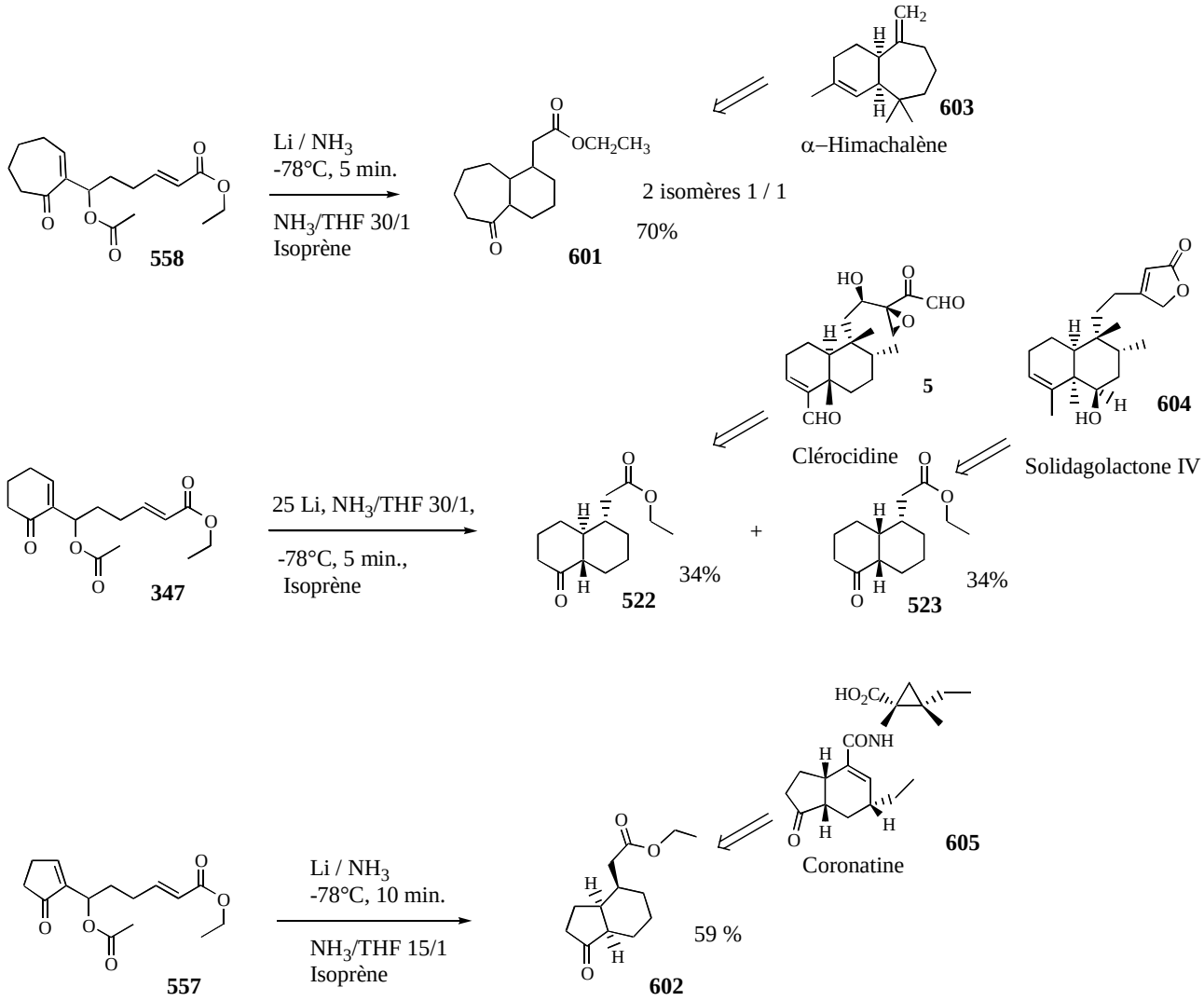


schéma 326

étendre la cyclisation réductrice, étudiée initialement pour la synthèse de décalines, à la synthèse de structures hydrindanes et [5.4.0]-undécane.

L'application de cette méthode pour obtenir des bicycles décalines, hydrindanes et [5.4.0]-undécanes ouvre la perspective d'accès à de nombreux types de composés naturels : Solidagolactone IV, Clérocidine, Coronatine, α-Himachalène,...