

Induction Asymétrique dans la Réaction de Diels-Alder du Cyclopentadiène sur des Dérivés Acryliques de *O*-méthylèneacétals de l'Arabinose et du Ribose.

Robert Nouguier^{a*}, Jean-Louis Gras^b, Bouchra Giraud^a, Albert Virgili^c.

a) Laboratoire de Chimie Organique B, URA 1412 - b) Laboratoire de Synthèse Organique, URA 1411

Faculté des Sciences de Saint Jérôme - Av. Normandie Niemen - 13397 - Marseille cedex 13. France

c) Unitat de Química Orgànica, Universitat Autònoma de Barcelona - 08193 - Bellaterra - Espagne.

(Received in Belgium 20 May 1992)

Résumé : Les acrylates des méthyl β -D-arabinopyranoside et méthyl β -D-ribofuranoside protégés respectivement sous forme de 3,4- et de 2,3-*O*-méthylèneacétals ont été utilisés comme matrices chirales dans les réactions asymétriques de Diels-Alder avec le cyclopentadiène. Les deux copules chirales se sont révélées être très stables vis-à-vis des acides de Lewis et le dérivé de l'arabinose très efficace comme inducteur d'asymétrie.

Abstract : The acrylates of methyl β -D-arabinopyranoside and methyl β -D-ribofuranoside protected respectively as 3,4- and 2,3-*O*-methyleneacetals have been used as chiral templates in the asymmetric Diels-Alder reaction with cyclopentadiene. Sugar moieties are very stable towards Lewis acids and the arabinose derivative is very efficient for asymmetric induction.

Réactions de Diels-Alder Asymétriques - Introduction

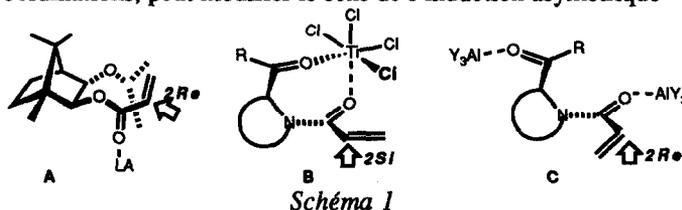
La réaction de Diels-Alder asymétrique est une réaction clé de la synthèse organique moderne¹. L'utilisation maintenant classique de diènes² ou de diénophiles portant un groupe chiral détachable reste une alternative à l'emploi plus récent de catalyseurs chiraux³ pour la réaction de Diels-Alder. Nous nous limiterons à la description des cas où le diénophile est un acrylate fixé sur une molécule chirale.

Un des exemples les plus anciens fait intervenir un acrylate de menthol⁴ comme diénophile chirale; la réaction de Diels-Alder entre ce diénophile et un diène, catalysée (ou assistée) par un acide de Lewis, permet d'obtenir un adduit, qui après saponification non épimérisante, conduit à un acide insaturé chirale. Les excès énantiomériques sont en général très bons et dépendent de la structure de la copule chirale⁵.

Les bons résultats obtenus en induction sont la conséquence de deux types de phénomènes (schéma 1). Une des faces de la double liaison est gênée stériquement par un groupement voisin appartenant à la copule chirale; l'acide de Lewis qui est associé au carbonyle: d'une part, active le caractère diénophile et d'autre part engendre un encombrement autour du carbonyle entraînant une géométrie transoïde de l'acrylate (A)⁶. Dans ce cas, la nature de l'acide de Lewis n'a pas d'influence sur le sens de l'induction.

Pour les molécules possédant, outre le carbonyle de l'acrylate, une autre fonction (carbonyle d'ester, lactone⁷ ou lactame⁸ et sulfone⁹) capable de s'associer avec des acides de Lewis comme TiCl₄ ou

SnCl_4 et de former des chélates (B), la conformation la plus stable de l'acrylate est de forme cisoïde. Dans ce cas, le remplacement de TiCl_4 par des acides de Lewis comme EtAlCl_2 ou BF_3 acceptant seulement quatre coordinations, peut modifier le sens de l'induction asymétrique¹⁰ (C).



Nous avons voulu montrer que des dérivés de sucres stables comme le méthyl 3,4-*O*-méthylène- β -D-arabinopyranoside (1) et le méthyl 2,3-*O*-méthylène- β -D-ribofuranoside (2) que nous savons préparer facilement avec de bons rendements¹¹ pouvaient être des alternatives à l'utilisation des alcools chiraux habituellement utilisés, après transformation en acrylate. Il était également intéressant de savoir si la présence de nombreux atomes d'oxygène dans la copule chirale permettrait une association avec les acides de Lewis utilisés¹².

De façon générale, de par leur origine végétale, donc renouvelable, et la grande variété des structures disponibles, avec des configurations connues et variées des carbones portant les fonctions hydroxyle, les sucres devraient devenir la source de nombreux intermédiaires chiraux pour la synthèse organique¹³.

Pour tester les possibilités des deux sucres précédemment cités comme inducteurs d'asymétrie, nous nous sommes limités dans un premier temps à l'utilisation du cyclopentadiène comme diène¹⁴.

Nous en avons profité pour mettre au point des déterminations précises des excès diastéréoisomériques, et avons comparé les différentes méthodes utilisées.

Ces méthodes sont en général : l'analyse et le dosage par HPLC des mélanges de diastéréoisomères des adduits, l'analyse par RMN de ces mêmes mélanges si les signaux sont différenciés, la saponification ou la réduction des adduits en acides ou en alcools respectivement, la mesure du pouvoir rotatoire des produits obtenus, et la comparaison avec les pouvoirs rotatoires absolus s'ils sont connus.

Préparation des acrylates

La transformation des alcools 1 et 2 (schéma 2) en acrylates a été réalisée de façon classique. On obtient l'acrylate de 1: le méthyl 2-*O*-acryloyl-3,4-*O*-méthylène- β -D-arabinopyranoside (3) avec 92% de rendement. A noter qu'au niveau de l'acrylate il devient très facile par chromatographie d'éliminer les 5-10% d'anomère α (14) (dûs à la présence de 5-10% d'anomère α non séparables du β dans l'alcool 1). L'acrylate de 2, le méthyl 5-*O*-acryloyl-2,3-*O*-méthylène- β -D-ribofuranoside (4) est obtenu de la même façon avec 99% de rendement.

Réactions de Diels -Alder - Résultats

Les réactions de Diels-Alder sont réalisées de façon classique à basse température, en présence d'un acide de Lewis, et de 8 équivalents de cyclopentadiène.

Le tableau 1 indique les différents paramètres choisis pour les réactions effectuées.

Dans notre cas où le diène est le cyclopentadiène quatre adduits peuvent être obtenus, deux adduits

endo majoritaires diastéréoisomères dans un rapport qui est l'image de l'induction provoquée par le sucre, et deux adduits exo minoritaires.

| Acrylate | LA | Solvant | Temp °C | Temps h | Rdt % | %R / %S | ed% |
|----------|---------------------|---|---------|---------|-------|---------|-----|
| 3 | TiCl ₄ | CH ₂ Cl ₂ | -40 | 18 | 54 | 10-90 | 80 |
| 3 | TiCl ₄ | C ₆ H ₅ CH ₃ | -78 | 10 | 82 | 0-100 | >99 |
| 3 | SnCl ₄ | CH ₂ Cl ₂ | -78 | 8 | 93 | 4-96 | 92 |
| 3 | EtAlCl ₂ | CH ₂ Cl ₂ | -78 | 7 | 60 | 27-73 | 46 |
| 4 | TiCl ₄ | CH ₂ Cl ₂ | -40 | 18 | 40 | 38-62 | 24 |
| 4 | TiCl ₄ | C ₆ H ₅ CH ₃ | -78 | 9 | 65 | 47-53 | 6 |
| 4 | SnCl ₄ | CH ₂ Cl ₂ | -40 | 6 | 53 | 43-57 | 14 |

Tableau 1

L'analyse HPLC du mélange des adduits devient donc difficile. On observe un produit majoritaire obligatoirement endo montrant que l'induction asymétrique existe et trois produits minoritaires : l'autre adduit endo et les deux adduits exo. Pour déterminer avec précision l'excès diastéréoisomérique dans les adduits, il faut pouvoir repérer avec précision en HPLC l'adduit endo minoritaire parmi les adduits exo.

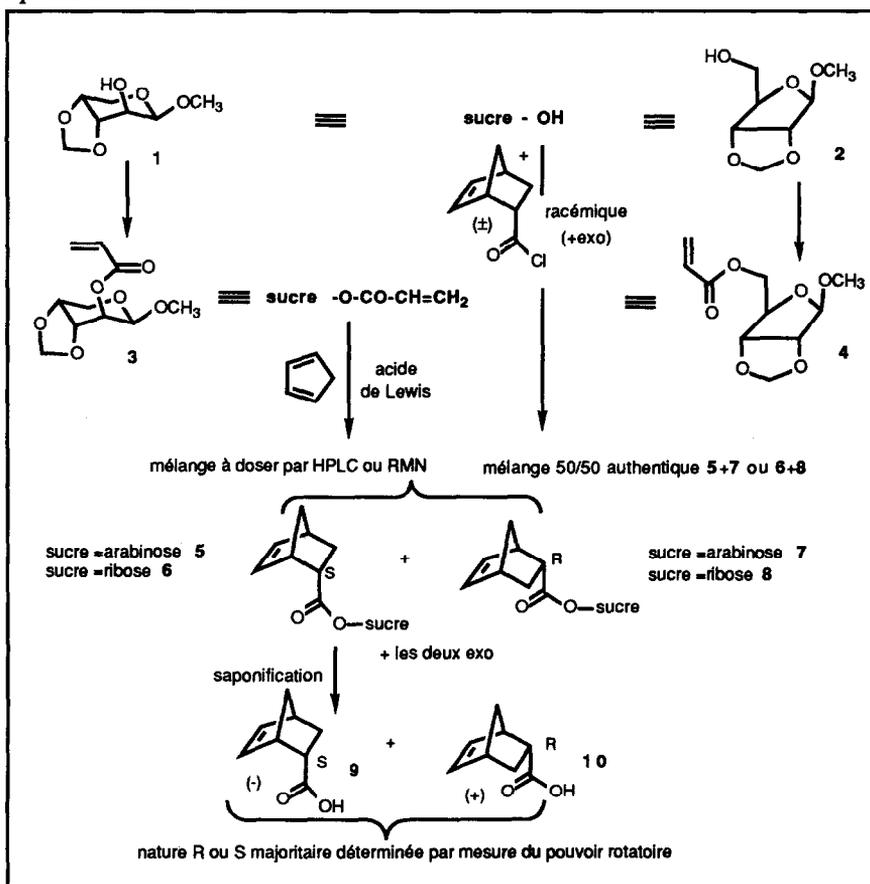


Schéma 2

Pour cela nous avons synthétisé de façon authentique un mélange contenant les deux

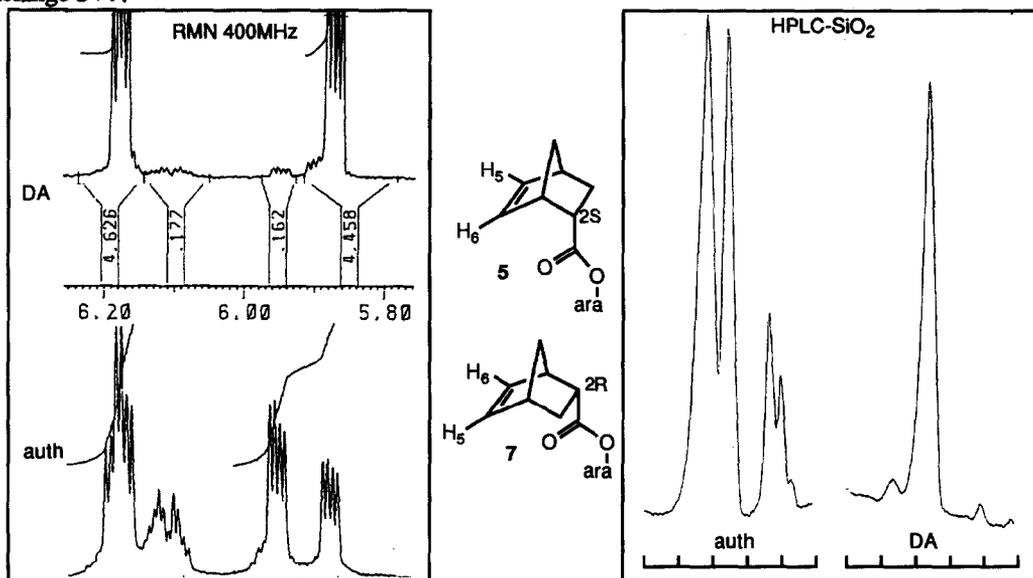
diastéréoisomères endo majoritaires dans un rapport 50/50 et les deux diastéréoisomères exo.

Le schéma 2 résume le principe de la méthode que nous avons utilisée.

Le mélange racémique du chlorure de l'acide 5-norbornène carboxylique a été préparé par réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et l'acrylate d'éthyle, saponification et réaction avec SOCl_2 .

La réaction de ce chlorure d'acide, en présence de triéthylamine avec les alcools 1 et 2 conduit aux mélanges environ 50/50 des deux diastéréoisomères 5+7 pour l'arabinose et 6+8 pour le ribose accompagnés des deux produits exo correspondants.

L'analyse HPLC sur colonne de silice avec pour éluant un mélange isooctane/acétate d'éthyle 80/20 et détection réfractométrique permet d'obtenir le chromatogramme représenté sur le schéma 3 pour le mélange 5+7.



Comparaison des mélanges 5+7 authentiques et obtenus par réaction de DA avec SnCl_4

Schéma 3

Pour le mélange authentique, le doublet de doublet centré à 5,86 correspond au signal de H6 dans 5 (2S), celui à 5,94 à H6 dans 7 (2R). Le massif centré à 6,10 aux signaux de H5 et H6 dans les composés exo. Les deux doublets de doublet partiellement superposés centrés à 6,17 correspondent à H5 dans 5 et 7.

La comparaison avec les adduits de Diels-Alder obtenus permet de repérer les deux diastéréoisomères et de déterminer les excès diastéréoisomériques reportés sur le tableau 1.

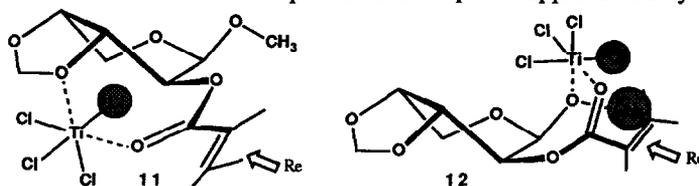
Dans le même esprit, l'analyse des spectres de RMN ^1H à 400MHz du mélange authentique 50/50 et des adduits permet également de déterminer les excès diastéréoisomériques. Cependant même à 400MHz, pour des pourcentages de diastéréoisomères < 2%, la précision n'est pas suffisante et la HPLC devient alors la méthode la plus adaptée pour la mesure de l'excès diastéréoisomérique.

La saponification par LiOH de l'adduit obtenu avec SnCl_4 permet d'obtenir l'acide endo norbornène carboxylique pur. Cet acide a un pouvoir rotatoire négatif, le carbone 2 de l'acide a la configuration S.

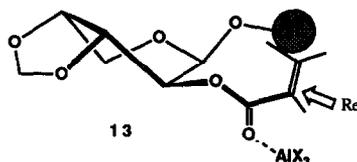
Pour l'acide obtenu par saponification de l'adduit (entrée 3 du *tableau 1*), le pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20}$ est de -140. Cette valeur correspond, si on considère que le pouvoir rotatoire absolu de ce composé $[\alpha]_D^{20}$ est de -147 (c 3, EtOH 95%), à un excès énantiomérique de 90%. Cette valeur est assez proche des 92% d'excès diastéréoisomérique déterminés par HPLC.

Interprétation des résultats

Les bons excès énantiomériques obtenus en série arabinose avec TiCl_4 et SnCl_4 montrent qu'il existe une complexation par l'acide de Lewis du carbonyle de l'acrylate et des oxygènes du sucre. Sur des modèles moléculaires on peut voir que dans les deux états de transition envisageables **11** et **12**, qui font intervenir les oxygènes portés par les carbones 1 ou 3 du sucre, la face *Re* de la double liaison de l'acrylate est dans les deux intermédiaires la plus accessible pour l'approche du cyclopentadiène.



Pour les deux états de transition le groupement acryloyle est dans la conformation *s-cis* qui est la moins énergétique dans ce type de complexe où le titane est hexacoordonné. Dans **11** l'approche de la face *Si* est gênée par un des atomes de chlore de TiCl_4 , dans **12** le masquage de cette même face est dû à la présence du groupement O-CH_3 en β et d'un des atomes de chlore de TiCl_4 .



Lorsque l'acide de Lewis utilisé est EtAlCl_2 , l'aluminium ne pouvant accepter que quatre coordinations, seul le carbonyle de l'acrylate est associé à l'acide de Lewis (état de transition **13**), le groupement acryloyle est alors de conformation *s-trans*, la face *Si* est masquée par le groupement O-CH_3 , l'approche se fait préférentiellement par la face *Re*, mais la diastéréosélectivité est plus faible que lorsque le complexe fait intervenir les oxygènes du sucre.

Nous avons pu obtenir l'acrylate α **14** épimère de **3** (*schéma 4*). Cet acrylate α est un produit très mineur obtenu lors de la purification de **3**. La réunion de plusieurs fractions provenant de différentes réactions permet d'obtenir suffisamment de produit pour réaliser quelques réactions de Diels-Alder.

Après saponification de l'adduit **15** nous avons pu constater que le cyclopentadiène approche encore par la face *Re*, cette approche est donc la plus favorable quelle que soit la configuration du carbone 1 du sucre. Le groupement OCH_3 joue donc un rôle stérique identique sur l'approche du diène qu'il soit en α ou en β . Ceci semble montrer que, avec TiCl_4 , l'état de transition serait plutôt du type **11** que **12**.

Dans le cas du ribose, les modèles moléculaires confirment qu'il est impossible même dans un

complexe avec TiCl_4 , de différencier les faces *Re* et *Si* de l'acrylate lors de l'approche du cyclopentadiène.



Schéma 4

Conclusion

L'utilisation de dérivés de sucres comme inducteurs d'asymétrie dans les réactions de Diels-Alder est décrite depuis plusieurs années lorsque le diène est branché sur le sucre. Cependant, ce n'est que très récemment que des acrylates de sucres **D**, **E**, et **F** (schéma 5) ont été utilisés dans les réactions de Diels-Alder asymétriques¹⁵. La facilité de séparation de la copule chirale de l'adduit par saponification non épimérisante, confère à cette dernière méthode un intérêt synthétique certain.

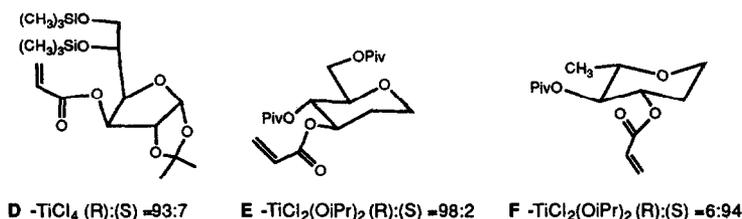


Schéma 5

Le composé **D** dérivé du glucose conduit, en présence de TiCl_4 à $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ et à un alkoxy titane, acide de Lewis plus doux que TiCl_4 , qui, s'il était présent dans le milieu, réagirait sur la fonction isopropylidèneacétal. Les composés **E** et **F** dérivés du D-glucose et du L-rhamnose, n'ont plus la fonction acétal caractéristique d'un oside, et sont stables vis-à-vis des acides de Lewis forts.

En résumé, L'acrylate du méthyl 3,4-*O*-méthylène- β -D-arabino-**3** très facilement accessible, a donné d'excellents excès diastéréoisomériques dans les réactions de Diels-Alder et, bien que possédant deux fonctions acétal, est stable en présence d'acide de Lewis comme SnCl_4 et TiCl_4 .

A noter que l'équivalent isopropylidène acétal du produit **1** a été utilisé comme copule chirale¹⁶; sa stabilité moins grande que le dérivé méthylèneacétal ne permet pas d'utiliser TiCl_4 comme acide de Lewis mais seulement EtAlCl_2 et donc d'avoir une induction limitée.

Pour le ribose, la partie acrylate est portée par un hydroxyle primaire; le degré de liberté plus grand que dans le cas de l'arabinose et l'éloignement du premier carbone asymétrique ne permettent pas la différenciation des faces *Si* et *Re* de la double liaison.

La synthèse du mélange authentique qui nous a permis de repérer en HPLC les deux diastéréoisomères *endo* et les deux diastéréoisomères *exo*, permet la détermination précise des *ed* sur le mélange brut de la réaction de Diels-Alder contenant éventuellement encore de l'acrylate; alors que l'analyse par RMN nécessite une séparation totale des adduits et de l'acrylate résiduel qui peut entraîner la perte d'une partie d'un des diastéréoisomères et fausser le dosage.

Partie expérimentale

Les solvants utilisés sont anhydres et conservés sur tamis moléculaire, la triéthylamine distillée est conservée sur potasse, les alcools **1** et **2** sont, avant réaction d'acrylation, séchés sous vide (10^{-2} mbar) à 40°C pendant 2 heures; il en est de même des acrylates avant réaction de Diels–Alder. La verrerie est conservée dans une étuve à 150°C. Les réactions sont effectuées sous atmosphère d'argon, les réactifs, en solution dans des solvants anhydres ou purs, sont transvasés à l'aide de seringues étanches au gaz par des septa en silicone. Le chlorure d'acryloyle et la solution de TiCl_4 1M Aldrich proviennent d'un récipient récemment entamé, SnCl_4 est utilisé pur. Les HPLC sont effectuées sur colonne Waters, Nova-Pak, Silica 4 μm , 3,9x150mm, avec un mélange isoocane-acétate d'éthyle 90/10, 0,5mL/min.

L'identification complète des absorptions en RMN ^1H et ^{13}C des produits décrits peut être envoyée sur simple demande

Synthèse des acrylates

A une solution de 0,1g d'alcool **1** ou **2** dans 0,3mL de triéthylamine, maintenue à -20°C on ajoute en 30 min 0,15mL de chlorure d'acryloyle, après 1,5h à cette température, la solution est ramenée progressivement à température ambiante; après 5h on refroidit à 0°C et ajoute 2mL d'acide chlorhydrique 1N. Après avoir ajouté 10mL de CH_2Cl_2 la phase organique décantée est lavée avec de l'eau, une solution saturée de NaHCO_3 puis de l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage et évaporation, une purification sur SiO_2 (éther/chloroforme 1/1) permet d'isoler 0,12g d'acrylate **3** (Rdt=92%) (Rf=0,75) ou 0,13g d'acrylate **4** (Rdt=99%) (Rf=0,8).

RMN (**3**) : ^1H , (Bruker AC200), δ : 6,54(dd, $J=1,5$ - $J=17,2$, 1H); 6,25(dd, $J=10,3$ - $J=17,2$, 1H); 5,94(dd, $J=1,5$ - $J=10,3$, 1H); 5,26(s, 1H); 5,05(s, 1H); 4,96(d, $J=3,4$, 1H); 4,96 à 4,90(m, 1H); 4,47(dd, $J=8,5$ - $J=5,3$, 1H); 4,14(d, $J=13,3$, 1H); 4,10(t, $J=3,6$, 1H); 3,98(dd, $J=2,5$ - $J=13,3$, 1H); 3,44(s, 3H).

^{13}C , (Bruker AC100), δ : 165,65; 131,78; 127,87; 97,05; 94,62; 74,48; 72,25; 70,44; 58,15; 55,63.

Analyse, calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$: C, 52,17 ; H, 6,13 ; trouvé : C, 52,15 ; H, 6,15. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -242 (c 1,5 CHCl_3).

RMN (**4**) : ^1H , (Bruker AC200), δ : 6,52(dd, $J=1,4$ - $J=17,1$, 1H); 6,22(dd, $J=10,3$ - $J=17,1$, 1H); 5,94(dd, $J=10,3$ - $J=1,4$, 1H); 5,08(s, 1H); 5,06(s, 1H); 5,02(s, 1H); 4,74(d, $J=5,8$, 1H); 4,59(d, $J=5,8$, 1H); 4,49(t, $J=7,0$, 1H); 4,36 à 4,20(ABX, $J=11,4$, 2H); 3,39(s, 3H).

^{13}C , (Bruker AC100), δ : 165,66; 131,48; 127,99; 108,85; 95,91; 84,22; 83,44; 81,34; 64,64; 54,93.

Analyse, calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$: C, 52,17 ; H, 6,13 ; trouvé : C, 52,14 ; H, 6,15.

Réactions de Diels–Alder

A une solution de 0,1g (0,43mmol) d'acrylate **3** ou **4** dans 10mL de CH_2Cl_2 à -40°C (ou -78°C) on ajoute 0,72mL (1,2équiv) d'une solution de TiCl_4 1M. Après 45 min on additionne 0,3mL de cyclopentadiène (8équiv). Après 18 h de réactions à -40°C, on ajoute 0,3g de CaCO_3 pulvérisé. Après retour à température ambiante, on filtre sur du sulfate de sodium. La purification sur SiO_2 (éther-chloroforme 1-1) permet d'isoler l'adduit, et éventuellement l'acrylate qui n'a pas réagi.

Les rendements obtenus en fonction des conditions opératoires figurent sur le *tableau 1*.

RMN (**5**) : ^1H , (Bruker 400), δ : 6,23(dd, $J=3,1$ - $J=5,7$, 1H); 5,92(dd, $J=2,8$ - $J=5,7$, 1H); 5,21(s, 1H); 5,01(s, 1H); 4,81(d, $J=3,5$, 1H); 4,74(dd, $J=3,5$ - $J=8,1$, 1H); 4,41(dd, $J=8,1$ - $J=5,4$, 1H); 4,09 à 4,04(m, 2H); 3,95(dd, $J=2,7$ - $J=13,5$, 1H); 3,42(s, 3H); 3,29(s large, 1H); 3,07(dt, $J=9,3$ - $J=3,8$, 1H); 2,94(sl, 1H); 1,93(ddd, $J=9,3$ - $J=11,9$ - $J=3,7$, 1H); 1,49 à 1,45(m, 2H); 1,31(d, $J=8,1$, 1H).

^{13}C , (Bruker 400), δ : 174,33; 138,01; 132,11; 97,10; 94,71; 74,48; 72,37; 70,15; 58,24; 55,66; 49,69; 45,95; 43,23; 42,67; 29,18.

Analyse, calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 60,80 ; H, 6,80 ; trouvé : C, 60,78 ; H, 6,78.

RMN (**6**) : ^1H , (Bruker 400), δ : 6,17(dd, $J=3,1$ - $J=5,7$, 1H); 5,93(dd, $J=2,6$ - $J=5,7$, 1H); 4,97(sl, 1H); 4,96(sl, 1H); 4,93(d, $J=1,4$, 1H); 4,61(d, $J=5,7$, 1H); 4,48(d, $J=5,7$, 1H); 4,31(td, $J=7,1$ - $J=3,4$, 1H); 4,07 à 4,03(m, 2H); 3,29(s, 3H); 3,20(sl, 1H); 2,96(dt, $J=9,3$ - $J=3,8$, 1H); 2,89(sl, 1H); 1,92 à 1,86(m, 1H); 1,42(d, $J=8,1$, 1H); 1,42-1,38(m, 1H); 1,25(d, $J=8,1$, 1H).

^{13}C , (Bruker 400), entre $[\]$ δ pour le diastéréoisomère minoritaire si la résolution est suffisante, δ : 174,24-[174,21]; 137,91; 132,34-[132,26]; 108,75; 95,89-[95,87]; 84,18; 83,45-[83,42]; 81,34; 64,36-[64,29]; 54,86; 49,67-[49,65]; 45,82-[45,79]; 43,28-[43,24]; 42,55; 29,25-[29,22].

RMN (**14**) : ^1H , (Bruker 200), δ : 6,55(dd, $J=1,5$ - $J=17,1$, 1H); 6,23(dd, $J=10,3$ - $J=17,1$, 1H); 5,97(dd, $J=1,5$ - $J=10,3$, 1H); 5,31(s, 1H); 5,18(t, $J=5,6$, 1H); 5,07(s, 1H); 4,49(d, $J=5,6$, 1H); 4,26(m, 2H); 4,13(dd, $J=4,5$ - $J=12,6$, 1H); 3,85(dd, $J=4,4$ - $J=12,6$, 1H); 3,51(s, 1H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -77 (c 1,75 CHCl_3).

RMN (**15**) : ^1H , (Bruker 400), δ : 6,20(dd, $J=3,1$ - $J=5,6$, 1H); 5,91(dd, $J=2,8$ - $J=5,6$, 1H); 5,20(sl, 1H); 4,98(sl, 1H); 4,94(t, $J=5,8$, 1H); 4,35(d, $J=5,8$, 1H); 4,16 à 4,12(m, 2H); 4,05(dd, $J=4,3$ - $J=12,8$, 1H); 3,76(dd, $J=4,2$ - $J=12,8$, 1H); 3,44(s, 3H); 3,22(sl, 1H); 3,01(dt, $J=3,9$ - $J=9,2$, 1H); 2,92(sl, 1H); 1,90(ddd, $J=3,6$ - $J=9,2$ - $J=12,8$, 1H); 1,49 à 1,42(m, 1H); 1,44(d, $J=8,2$, 1H); 1,29(d, $J=8,2$, 1H).

^{13}C , (Bruker 400), δ : 173,39; 137,89; 132,05; 100,32; 95,14; 75,50; 71,93; 69,68; 60,91; 56,14; 49,58; 45,97; 43,23; 42,59; 29,06.

Synthèse du mélange authentique 50/50 des diastéréoisomères 5/7 et 6/8

Le chlorure de l'acide-5-norbornène-2-carboxylique est préparé par réaction de Diels-Alder entre l'acrylate d'éthyle et le cyclopentadiène, catalysée par AlCl_3 , suivie par la saponification en acide par la potasse, et passage au chlorure avec SOCl_2 .

A une solution de 0,1g de sucre protégé (1 ou 2) dans 10mL de CH_2Cl_2 et 0,3mL de triéthylamine, on ajoute à -20°C 0,3g du chlorure d'acide distillé. Après 24h d'agitation à température ambiante et traitement habituel on isole (SiO_2 -éther/chloroforme 7/3) 0,08-0,09g des mélanges environ 50/50 (5+7 ou 6+8), Rdt 50%.

Saponification des adduits

Dans 10mL du mélange THF-eau (5/4) on agit pendant 26h à température ambiante 0,82g d'adduit et 0,49g de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Après évaporation du THF sous pression réduite, la solution est acidifiée (HCl 1N) puis extraite avec un mélange *n*-pentane- CH_2Cl_2 (98/2). Après séchage sur Na_2SO_4 filtration et évaporation on récupère 0,02g de l'acide 9 dont la pureté et la structure sont confirmées par RMN ^1H 400MHz, (Rdt 73%).

Remerciement : Nous remercions la Société Roquette Frères pour son soutien financier

Bibliographie

- Smith, A. B.; Hale, K. J.; Laakso, L. M.; Chen, K.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6963-6966. Kocienski, P.; Stocks, M.; Donald, D.; Perry, M. *Synlett*, **1990**, 38-39. Boeckman Jr, R. K.; Naegely, P. C.; Arthur, S. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 754-755. Helmchen, G.; Hady, A. F. H.; Hartmann, H.; Karge, R.; Krotz, A.; Sartor, K.; Urmann, M. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 409-412. Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876-889. Yamamoto, H.; Maruoka, K.; Furuta, K.; Naruse, Y. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 419-422.
- David, S.; Lubineau, A. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 375-376. Lubineau, A.; Queneau, Y. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6697-6712. Larsen, D. S.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 1841-1852. Konopelski, J. P.; Boehler, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4515-4517. Thiem, R.; Rotscheidt, K.; Breitmaier, E. *Synthesis*, **1989**, 836-843.
- Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728-729. Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493-5495. Mikami, K.; Terada, M.; Motoyama, Y.; Nakai, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, *2*, 643-646. Sartor, D.; Saffrich, J.; Helmchen, G.; Richards, C. J.; Lambert, H. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, *2*, 639-642.
- Farmer, R. F.; Hamer, J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2418-2419. Hondrogiannis, G.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W.; Kurt, R.; Cox, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *21*, 2303-2306. Walborsky, H. M.; Barash, L.; Davis, T. C. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4778-4779.
- Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908-6909. De Jong, J. C.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7239-7340.
- Martinelli, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5065-5073. Oppolzer, W.; Chapuis, C. Dao, G. M.; Reichlin, D.; Gödel, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4781-4784.
- Poll, T.; Hady, A. F. A.; Karge, R.; Linz, G.; Weetman, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5595-5598. Linz, G.; Weetman, J.; Hady, A. F. A.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5599-5602.
- Tomioka, K.; Hamada, N.; Suenaga, T.; Koga, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 426-428. Ikota, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2219-2221. Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1228-1256.
- Oppolzer, W.; Wills, M.; Kelly, M. J.; Signer, M.; Blagg, J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5015-5018.
- Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6133-6136. Poll, T.; Sobczak, A.; Hartmann, H.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3095-3098. Waldmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 671-680.
- Nouguier, R.; Gras, J.-L.; Giraud, B.; Virgili, A. *Bull. Soc. Chim. France* **1991**, 945-951.
- Kunz, H.; Müller, B.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 267-269. Gras, J.-L.; Pellissier, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7043-46.
- Hannessian, S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 159-165. Paquette, L. A. in *Asymmetric Synthesis* Morrison, J. D. ed vol 3, **1984**, 455-501.
- Nouguier, R.; Gras, J.-L.; Giraud, B.; Virgili, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5529-30.
- Stähle, W.; Kunz, H. *Synlett*, **1991**, 260-262.
- Shing, T.M.K.; Lloyd-Williams, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 423-24.