

132. Synthèse de composés cyclopentaniques chiraux, di, tri et tétrasubstitués. Application à la synthèse de dérivés Oxa-13-prostanoïques

par Jean-Claude Barrière, Jeanine Cléopax, Stephan D. Géro et Marc Vuilhorgne

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S. F-91190 Gif-sur-Yvette

(4. II. 83)

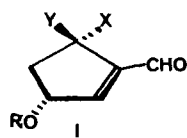
Summary

The cyclopentenecarbaldehyde **1a**, acetals **2a**, **2b** and the cyclopentenone **2c** have been transformed through regio and stereocontrolled reactions into a variety of enantiomerically pure substituted cyclopentanes. Using appropriately selected *Wittig* reagents, aldehyde **1a** furnished the condensation products **3**, **4**, **5**. *Michael* addition of diethyl malonate on the α,β -unsaturated aldehyde **1a** under phase-transfer conditions led efficiently to **7**. Reduction of the cyclopentenone **2c** gave **21** in high yield. The cyclopentenones **2a**, **2b** and **23**, submitted to hydroboration-oxidation furnished the cyclopentanol **10**, **13** and **24**, respectively, in 30, 70 and 50% yields, reflecting the substitution pattern of the starting alkenes. The salient feature of these reactions is the stereospecificity due to the chiral centre of the molecules **1a**, **2a**, **2b** and **2c**, leading to compounds with two, three and four asymmetric centres. The straightforward synthesis of 11 α -hydroxy-13-oxaprostanoic acid **20** is described and an approach towards the preparation of 9 α ,11 α -dihydroxy-13-oxaprostanoic acid **34** is also presented. The structure of these products has been determined by ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy.

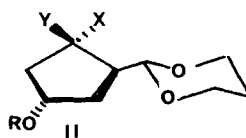
Introduction. – Un effort considérable a été déployé durant les dix dernières années pour la préparation d'analogues de prostaglandines plus stables et à activité plus spécifique que les composés naturels [1]. Cependant, si la plupart des synthèses réalisées utilisent des résolutions [2] ou des transformations enzymatiques [3], une des méthodes de choix pour la synthèse de composés énantiomériquement purs est l'emploi d'un produit de départ naturel chiral [4]. Nous avons récemment décrit [5] la synthèse de cyclopentènes chiraux du type I et II, à partir de l'acide D(-)-quinique et décrivons, dans ce mémoire, quelques-unes de leurs transformations ainsi que leur utilisation pour la synthèse d'analogues oxa-13 de l'acide prostanoïque [6].

L'importance du fragment C(13)–C(15) des prostaglandines et des prostacyclines (*Schéma*) ainsi que son comportement dans les conditions physiologiques ont été mis en évidence [7]. L'introduction d'un oxygène en position 13 pouvait être *a priori* intéressante, d'une part, pour l'étude des relations structure-activité de cette classe de composés et d'autre part pour la recherche de substances

Schéma

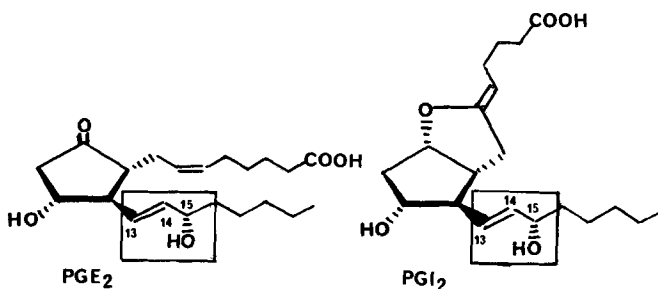


- 1a (X, Y) = S S, R = Bn
 1b (X, Y) = S S, R = Bz
 1c (X, Y) = H, H, R = Bn

Bn = CH₂Ph

- 2a X, Y = S S, R = Bn
 2b (X, Y) = H, H, R = Bn
 2c (X, Y) = O, R = Bn

Bz = COPh



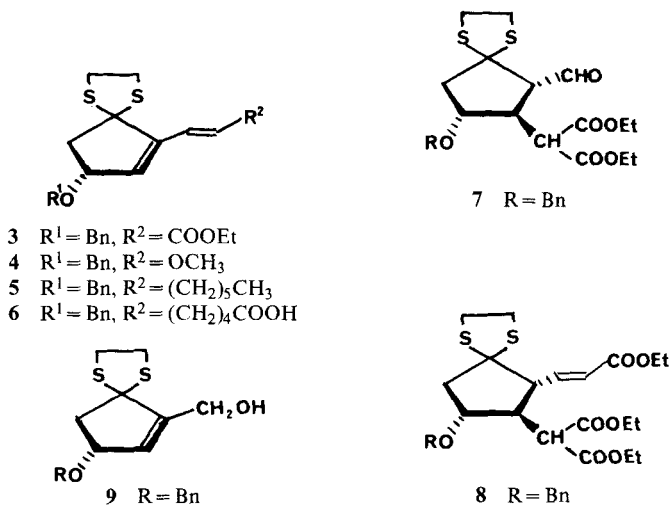
antithrombotiques [8]. Dans cet ordre d'idée, les résultats décrits en série oxa-13 de dérivés aza-9, 11-prostanoïques [9], dioxo-9, 13-prostanoïque [10] et plus récemment oxa-13-prostacycline [11] sont très prometteurs au niveau des phénomènes d'aggrégation plaquettaire. Il faut par ailleurs souligner l'activité gastrique et anti-ulcéreuse d'un dérivé hydroxy-9-bis-nor-19, 20 de l'acide prostanoïque [12].

Résultats. – 1. *Transformation des cyclopenténecarbaldéhydes du type I.* Les cyclopenténecarbaldéhydes du type I offrent plusieurs possibilités pour l'introduction des deux chaînes des systèmes prostanoïques. Trois types de transformations modèles ont été effectuées sur le dérivé 1a.

a) *Réaction de 1a avec différents ylures.* L'emploi d'un phosphorane stabilisé, l'(éthoxycarbonylméthylidène)triphenylphosphorane conduit aisément au diène 3 (72%).

L'homologation de 1a en l'éther d'énol 4 a été accomplie par action de l'ylure formé à partir du sel de (méthoxyméthyl)triphenylphosphonium dans l'éther anhydre en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium [13]. Après chromatographie sur gel de silice, l'éther d'énol 4 instable, a été isolé avec 60% de rendement.

La fixation d'une chaîne à 7 atomes de carbones s'est avérée délicate. Ainsi, l'heptylidénetriphenylphosphonium conduit au diène 5 avec seulement 15% de rendement. Le (carboxy-5-pentylidène)triphenylphosphorane à -40° fournit 6 avec un rendement de 10%. Ces résultats indiquent clairement les limites d'une telle réaction probablement associées à l'instabilité dans les conditions expérimentales de l'aldéhyde 1a et des composés diéniques formés.



b) *Addition 1,4 du malonate d'éthyle sur l'aldéhyde α,β -insaturé 1a.* L'addition 1,4 d'un nucléophile sur un système aldéhydique α,β -insaturé est peu étudiée dans la chimie des prostaglandines [14], car elle conduit généralement à de faibles rendements dus aux polymérisations et à la formation des produits d'addition 1,2 [15]. Lorsque l'aldéhyde **1a** est traité dans des conditions de transfert de phase [16] par le carbonate de potassium et le malonate d'éthyle en présence de chlorure de benzyltriéthylammonium (TEBAC) dans le benzène, le composé **7** est rapidement obtenu avec 50% de rendement. La condensation de ce dernier avec l'(éthoxycarbonylméthylidène)triphenylphosphorane conduit à un composé stable **8** dont la configuration a été déduite des spectres de ^1H et de ^{13}C -RMN. Il est intéressant de noter la simplicité des conditions expérimentales et le contrôle stéréochimique d'une telle réaction. Le seul produit isolé résulte de l'attaque du malonate d'éthyle par la face la moins encombrée du système insaturé en accord avec les résultats décrits par *Trost et al.* [14].

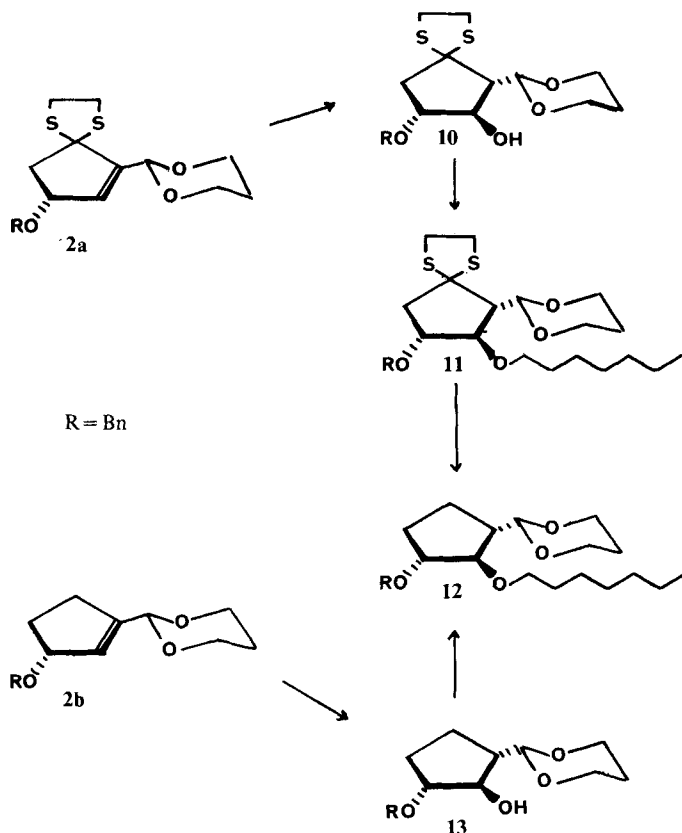
c) *Réduction de la fonction aldéhyde de 1a.* La réduction de la fonction aldéhyde de **1a** a été réalisée en vue d'obtenir un nouvel intermédiaire **9** précurseur potentiel des prostaglandines du type E [17] et des penténomycines [18]. Le meilleur résultat a été obtenu avec l'hydruire de diisobutylaluminium (DIBAL) à 0° qui permet d'isoler l'alcool allylique **9** avec un rendement de 93%.

En dépit de la relative instabilité de **1a** dans des conditions basiques, les réactions décrites confirment le potentiel synthétique du système aldéhydique α,β -insaturé **1a** pour la chimie des composés cyclopentaniques.

2. *Synthèse d'analogues oxa-13-prostanoïques.* a) *Synthèse de l'acide hydroxy-9 α -oxa-13-prostanoïque 20.* L'introduction régio et stéréosélective d'un hydroxyle sur la double liaison du cyclopentène **2a** a été réalisée par hydroboration-oxydation [19]. La présence du groupement dithioacétal ainsi que l'encombrement stérique important de la molécule nous ont conduits à utiliser un excès (5 équiv.) d'une

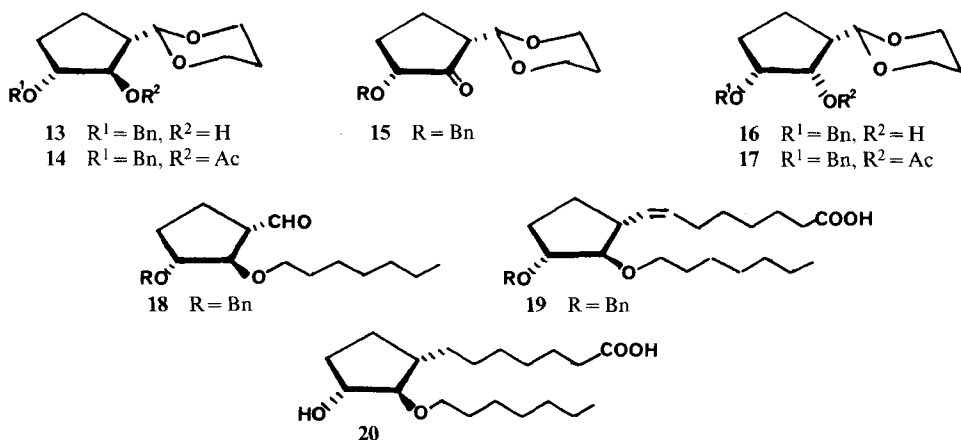
solution 1 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$. Cependant, la réaction n'est jamais totale et seulement 30% d'alcool **10** ont été isolés. La *O*-alkylation de ce dernier par l'iodoheptane donne l'éther **11** avec un rendement de 60%. La désulfuration de **11** par le nickel de *Raney* dans un mélange éthanol/acétone à reflux [20] conduit au composé **12**, précurseur de l'acide hydroxy-11 α -oxa-13-prostanoïque (**20**).

Une voie plus efficace pour accéder à l'intermédiaire **12** consiste à utiliser le synthon **2b**. L'hydroboration (1 équiv. d'une solution 1 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) suivie d'oxydation permet d'isoler le cyclopentanol **13** avec un rendement de 70%. La *O*-alkylation de **13** par l'iodoheptane conduit au dérivé **12**, identique au composé obtenu par désulfuration de **11**. La structure de **13** a été déterminée par ^1H et ^{13}C -RMN. Une telle étude nécessitait l'obtention de l'épimère α **16**. Il est en effet difficile, voire impossible, d'affirmer la stéréochimie d'un dérivé de ce type à partir de son seul spectre de ^1H -RMN. [9 a] [21]. Nous avons donc préparé à partir de l'alcool **13**, le composé épimère **16** et les acétates **14** et **17**. Les phénomènes de déplacements chimiques induits par acétylation permettent une meilleure interprétation. Le cyclopentanol **13** a été oxydé par le complexe oxyde de chrome(VI)-pyridine [22] en la cyclopentanone **15**. Celle-ci est réduite quantitativement par le borohydrure de sodium en un mélange alcool «*cis*» **16** majoritaire (87 %) et alcool



«trans» **13** par attaque préférentielle de l'hydrure sur le côté le moins encombré de la molécule **15**. Les spectres ^1H -RMN des dérivés acétylés **14** et **17** montrent (Tableau 1) des différences notables entre les déplacements chimiques de H-C(1), H-C(2) et H-C(3). Le proton porté par l'atome C(2) substitué par le groupement acétate est blindé de 0,15 ppm dans le cas du dérivé «trans» **14** alors que H-C(1) et H-C(3) sont déblindés par rapport au dérivé «cis» **17** [21a].

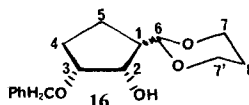
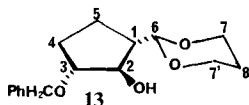
Les déplacements chimiques obtenus en ^{13}C -RMN pour les deux alcools **13** et **16** (Tableau 2) permettent de confirmer sans ambiguïté leur configuration [21b] [23]. Un déblindage des noyaux de l'isomère «trans» **13** par rapport à ceux du composé «cis» **16** est observé. Cet écart est relativement grand pour l'atome C(2) porteur de la fonction hydroxyle (8,2 ppm).



L'étape suivante dans la synthèse de l'acide hydroxy-11a-oxa-13-prostanoïque (**20**) est l'hydrolyse de l'acétal protecteur de **12**. L'acide formique aqueux permet d'obtenir l'aldéhyde **18** (95%). L'introduction de la chaîne portant le groupe carboxyle a été réalisée par condensation sur l'aldéhyde **18** du dianion obtenu par action du «dimethylsodium» sur le sel de phosphonium **29** dérivé de l'acide bromo-6-hexanoïque. L'acide **19** est isolé avec un rendement de 30%. La réduction de la

Tableau 1. ^1H -RMN (80 MHz, C_6D_6) des composés **14** «trans» et **17** «cis» (référence interne TMS, δ (ppm), J (Hz); d : doublet; t : triplet; m : multiplet)

Composés	H-C(1)	H-C(2)	H-C(3)	H-C(4)	H-C(5)	H-C(6)
14	2,4 m $J(5) = 4,5$	5,75 $d \times d$ $J(1) = 4,5$ $J(3) = 3$	3,9 m	2 m	2 m	4,7 d $J(1) = 5$
17	2,25 m	5,9 t $J(1) = 3,5$ $J(3) = 3,5$	3,6 m	1,87 m	1,87 m	4,62 d $J(1) = 7$

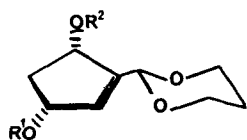
Tableau 2. ^{13}C -RMN (CDCl_3) des composés **13** «trans» et **16** «cis» (référence interne TMS: δ (ppm))


Composés	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(7')	C(8)
13	49,1	79,7	85	28,3	22	104,8	66,8	66,8	25,8
16	46,3	71,5	81,4	27,2	21,9	102,8	66,8	66,8	25,8

double liaison et l'hydrogénolyse de l'éther benzylique sont effectuées simultanément par hydrogénation sous pression (3 bars) en présence de palladium sur charbon à 10%. L'acide **20** est isolé quantitativement.

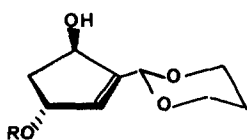
b) *Approche vers la synthèse d'analogues dihydroxy-9a,11a-oxa-13-prostanoïques.* La cétone α,β -insaturée **2c** [6] permet une approche directe à la synthèse de dérivés dihydroxy-9a,11a-oxa-13-prostanoïques. La cétone **2c** doit être transformée en l'alcool allylique **21**. La réduction a été effectuée à 0° par addition d'une solution 1 M d'hydruide de diisobutylaluminium [24] et conduit à l'alcool **21** (85%). Un faible pourcentage (5%) de l'alcool épimère **22** a été isolé des eaux-mères de cristallisation permettant ainsi de définir par ^1H -RMN à 400 MHz la configuration du centre asymétrique créé lors de la réduction. Les Figures 1 et 2 montrent les spectres des dérivés «cis» **21** et «trans» **22** et le Tableau 3 leur interprétation. En accord avec les données de la littérature [25] on observe que pour le dérivé **21** «cis», $\text{H}_\alpha\text{-C}(4)$ et $\text{H}_\beta\text{-C}(4)$ apparaissent respectivement à 1,96 et 2,45 ppm sous forme de doublets de triplets, alors que pour le dérivé **22** «trans» ils résonnent à 2,23 et 2,33 ppm sous forme de doublets deux fois dédoublés. L'enregistrement à haut champ permet d'observer la constante de couplage $^4J(1,4)=2$ Hz caractéristique de l'isomère «trans» **22** [26].

L'approche vers les composés du type dihydroxy-9a,11a-oxa-13-prostanoïques a été conduite en employant la même méthodologie que pour l'acide **20**. L'hydroboration-oxydation effectuée sur l'éther dibenzylé **23** obtenu à partir de l'alcool **21**

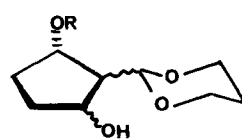


21 $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{H}$

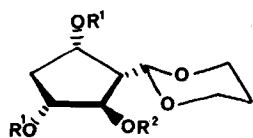
23 $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$



22 $\text{R} = \text{Bn}$

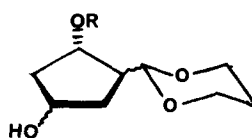


25 $\text{R} = \text{Bn}$



24 $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{H}$

27 $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$



26 $\text{R} = \text{Bn}$

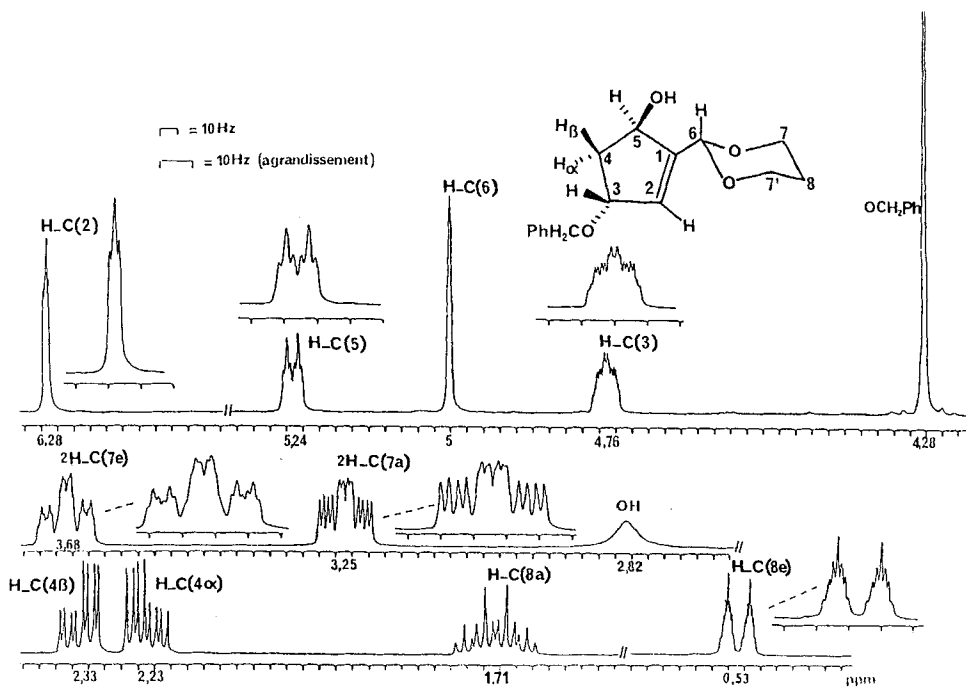
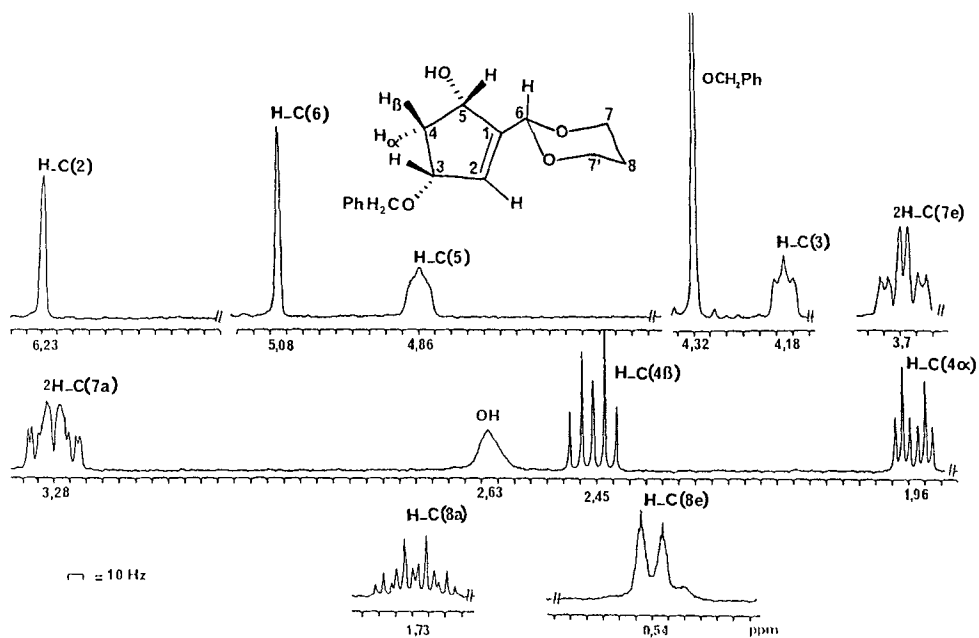
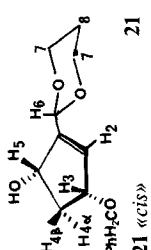
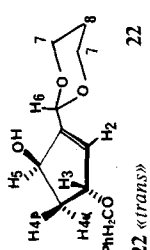
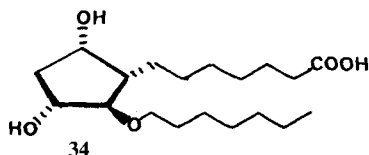
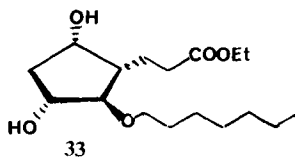
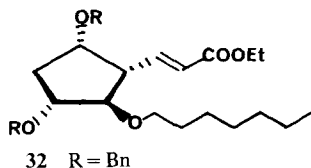
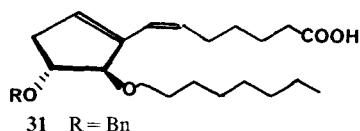
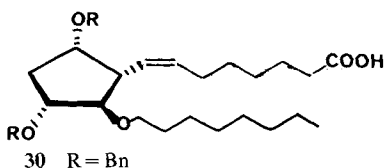
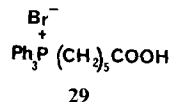
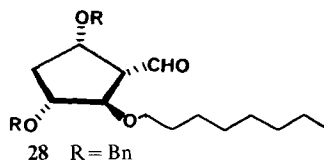


Tableau 3. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, C_6D_6) des composés **21** «cis» et **22** «trans» (référence interne TMS, δ (ppm))^{a)}

Composés	H-C(2)	OH ^{b)}	H-C(3)	H _a -C(4)	H _β -C(4)	H-C(5)	H-C(6)
 21 «cis»	6,23 br. s $J(6)=0,5$ $J(5)=0,5$ $J(3)=2$	2,63 s $J(1)=1,5$	4,18 m $J(6)=0,5$ $J(2)=2$ $J(4a)=4,5$ $J(4\beta)=7$	1,96 $d \times t$ $J(3)=4,5$ $J(5)=4,5$ $J(4\beta)=-13,5$	2,45 $d \times t$ $J(3)=7$ $J(5)=7$ $J(4a)=-13,5$	4,86 m $J(2)=0,5$ $J(\text{OH})=1,5$ $J(4a)=4,5$ $J(4\beta)=7$	5,08 br. s $J(2)=0,5$
 22 «trans»	6,28 $d \times \text{br. } d$ $J(5)=0,5$ $J(6)=1$ $J(3)=2$	2,83	4,76 m $J(6)=1$ $J(5)=2$ $J(2)=2$ $J(4a)=4$ $J(4\beta)=6,75$	2,23 $d \times d \times d$ $J(2)=0,5$ $J(3)=4$ $J(5)=6,75$ $J(4\beta)=-14$	2,33 $d \times d \times d$ $J(5)=2,5$ $J(3)=6,75$ $J(4a)=-14$	5,24 $d \times d \times d$ $J(2)=0,5$ $J(3)=2$ $J(4\beta)=2,5$ $J(4a)=6,75$	5 br. s $J(3)=1$ $J(2)=1$

^{a)} Les constantes de couplages J (Hz) ont été obtenues après expériences de découplage. s: singulet; d: doublet; t: triplet; m: multiplet; br.: large. ^{b)} disparaît par échange après addition de CD_3OD .

conduit avec 50% de rendement à l'alcool désiré **24** cristallin et à un mélange de quatre produits secondaires de formule brute $C_{16}H_{22}O_4$. Les mesures physico-chimiques effectuées indiquent pour trois d'entre eux la formule **25** et pour le quatrième la structure **26**: elles ne permettent pas cependant d'affirmer la configuration absolue des centres asymétriques de ces sous-produits. La présence d'une fonction hydroxyle sur ces composés nous indique qu'il y a eu élimination du substituant benzyloxy en position 3 puis hydroboration de l'alcène ainsi formé [27].



La chaîne en position prostanoïque 12 a été introduite avec un rendement de 90% par réaction de l'alcool **24** avec l'iodoheptane. L'hydrolyse de l'acétal **27** a été effectuée par l'acide formique aqueux pour donner quantitativement l'aldéhyde **28**.

Malheureusement, la formation de la chaîne en position prostanoïque 8 par action sur **28** du dianion formé à partir du bromure de phosphonium **29** dans le DMSO avec un excès de «dimethylsodium» ne conduit pas au produit **30** attendu mais au diène **31** résultant de l'élimination de l'éther benzylique en β de la fonction aldéhyde. Pour éviter cette élimination, l'aldéhyde **28** a été traité avec un phosphorane stabilisé, l'(éthoxycarbonylméthylidène)triphenylphosphorane pour donner l'ester α,β -insaturé **32**. La déprotection des fonctions hydroxyles et la réduction simultanée de la double liaison par hydrogénation sous pression (3 bars) en présence de palladium sur charbon à 10% permettent d'obtenir **33** quantitativement. La solution idéale pour introduire la chaîne en position prostanoïque 8 en

présence d'un éther en β de la fonction aldéhyde semble être l'utilisation d'un ylure stabilisé. Cette transformation est actuellement à l'étude dans notre laboratoire.

L'isolement d'un grand nombre de molécules (mono, bi ou polycycliques) contenant un noyau cyclopentanique a donné au cours de ces dernières années une impulsion considérable à la synthèse totale de ces produits [28]. Hors, malgré les multiples contributions réalisées dans ce domaine, une voie d'accès aisée à des composés optiquement purs reste encore un problème fondamental. Dans ce sens, les cyclopenténecarbaldéhydes **1a**, **1b**, **1c**, facilement accessibles à partir de l'acide D(-)quinique [6] apparaissent comme des composés clefs d'utilité générale. Ils ont été transformés en différents systèmes diéniques chiraux, **3a**, **3b**, **4**, **5**, pouvant être considérés entre autres comme précurseurs de systèmes polycycliques [29].

Nous avons également mis en évidence le contrôle stéréochimique des réactions effectuées sur l'aldéhyde **1a** (addition 1,4), les cyclopentènes **2a**, **2b**, **23** (hydroboration), et la cyclopenténone **2c** (réduction), dirigé par la présence d'un centre chiral convenablement situé sur ces molécules. Nous avons ainsi introduit deux (**10**, **13**, **21**) ou trois (**7**, **24**) nouveaux centres asymétriques sur la structure de départ.

La méthodologie employée nous a permis d'accéder à une nouvelle classe d'acides prostanoïques possédant un oxygène en position 13.

Nous remercions le Centre National de la Recherche Scientifique «A.T.P. Chimie Fine n° 892» pour son support financier.

Partie Expérimentale

Généralités [5]. Les chromatographies sur colonne sont effectuées sur colonnes de type Merck LOBAR (gel de silice 60, 230–400 mesh, Merck) avec une pompe faible pression DURAMAT CFG.

(E)-[3(R)-benzyloxy-3-éthylènedithio-5,5-cyclopentényl]-3-propène-2-oate d'éthyle (**3**). A l'aldéhyde **1a** (300 mg, 1,03 mmol) en solution dans 10 ml de toluène anh. on ajoute l'éthoxycarbonylméthylidène-triphénylphosphorane (796 mg, 2 mmol) dissous dans 4 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 5 h d'agitation, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O /hexane 1:1) pour donner **3** qui est cristallisé dans un mélange Et_2O /hexane (72%); F. 104–106°, $[\alpha]_D^{25} = +74^\circ$ ($c = 0,91$, CHCl_3). – ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 1,28 (t, 3 H, CH_3); 2,55 ($d \times d$, $J(4\beta) = -13,5$, $J(3) = 5$, 1 H, $\text{Ha}-\text{C}(4)$); 2,98 ($d \times d$, $J(4\alpha) = -13,5$, $J(3) = 6,3$, 1 H, $\text{H}\beta-\text{C}(4)$); 3,3 (m, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 4,47 (qa, 2 H, CH_2OCO); 4,53 (d, 2 H, CH_2PH); 4,68 (m, 1 H, $\text{H}-\text{C}(3)$); 6,23 (d, $J(3) = 2$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(2)$); 6,37 (d, $J = 16$, 1 H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$); 7,25 (d, $J = 16$, 1 H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$); 7,32 (s, 5 H, H, arom.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$ (362,50) Calc. C 62,95 H 6,11 S 17,69% Tr. C 62,96 H 6,21 S 17,50%

(4R)-Benzyloxy-4-(E)-méthoxy-2-vinyl-1-2-cyclopentène-2-one éthylène-dithioacétal (**4**). Du chlorure de (méthoxyméthyl)triphénylphosphonium (1,13 g, 3,3 mmol) est placé, sous Ar, dans un tricol contenant 20 ml d' Et_2O anh. On ajoute à -60° 1,6 équiv. d'une solution 2,5M de bis(triméthylsilyl)-amidure de sodium, goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La solution rouge vif est agitée 30 min à -50° , puis l'aldéhyde **1a** (440 mg, 1,5 mmol) dissous dans 20 ml de toluène sec est ajouté à l'aide d'une canne de transfert. La temp. est remontée lentement jusqu'à temp. amb. et le mélange agité 1,5 h. La solution est versée sur de l'eau glacée saturée en NH_4Cl , puis extraite à l' Et_2O . Les phases étherées sont réunies, séchées (Na_2SO_4) et évaporées à sec. Après purification par chromatographie sur plaque préparative ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ 3:1) on isole **4** sous forme d'huile colorée instable (60%). – ^1H -RMN (60 MHz, CDCl_3): 2,5 ($d \times d$, $J(5\beta) = -14$, $J(4) = 4,5$, 1 H, $\text{Ha}-\text{C}(5)$); 2,95 ($d \times d$, $J(5\alpha) = -14$, $J(4) = 6$, 1 H, $\text{H}\beta-\text{C}(5)$); 3,35 (s, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 3,6 (s, 3 H, CH_3O); 4,55 (m, 3 H, $\text{H}-\text{C}(4)$, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$); 5,4 (d, $J = 13$, 1 H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$); 5,7 (d, 1 H, $\text{H}-\text{C}(3)$); 7 (d, $J = 13$, 1 H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$); 7,3 (s, 5 H, H arom.).

(4R)-Benzyloxy-4-[(E)-heptène-1-yl]-2-cyclopentène-2-one éthylène-dithioacétal (5). Du bromure d'heptyltriphénylphosphonium (662 mg, 1,5 mmol) est placé sous Ar dans un tricol. On ajoute 10 ml de diméthoxyéthane anh. et la temp. est abaissée à -50° . A l'aide d'une seringue on introduit 0,9 ml d'une solution 2,5 M de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium, puis la solution orangée est agitée 1 h à -50° . L'aldéhyde **1a** (292 mg, 1 mmol) dissous dans 10 ml de diméthoxyéthane est additionné lentement à l'anion et la temp. remontée graduellement à 0° . Après 14 h d'agitation à temp. amb. le mélange est versé sur de l'eau saturée en NH_4Cl puis extrait au CH_2Cl_2 . La phase org. est séchée (Na_2SO_4), concentrée sous vide, puis purifiée par chromatographie sur colonne (Et_2O /éther de pétrole 1:1). On obtient 50 mg de l'aldéhyde **1a** et 37 mg de **5** sous forme d'huile (10%); $[\alpha]_D^{25} = +50,6^{\circ}$ ($c = 1,72$, CHCl_3). – ^1H -RMN (250 MHz), CDCl_3 : 0,86 (t, 3 H, CH_3); 1,2–1,46 (m, 8 H, 4 CH_2); 2,2 (m, 2 H, CH_2); 2,52 ($d \times d$, $J(5\beta) = -14$, $J(4) = 5$, 1 H, $\text{Ha}-\text{C}(5)$); 2,94 ($d \times d$, $J(5a) = -14$, $J(4) = 6$, 1 H, $\text{H}\beta-\text{C}(5)$); 3,33 (m, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 4,56 (d, 2 H, OCH_2Ph); 4,67 (m, 1 H, $\text{H}-\text{C}(4)$); 5,82 (m, 2 H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$, $\text{H}-\text{C}(3)$); 6,02 (d, $J = 11$, 1 H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$); 7,35 (m, 5 H, H arom.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{OS}_2$ (374,614) Calc. C 70,53 H 8,07 S 17,12% Tr. C 70,32 H 8,07 S 16,98%

[(1S,2S,5R)-Benzyloxy-5-éthylènedithio-3,3-formyl-2-cyclopentyl]malonate d'éthyle (7). A 3 ml de benzène on ajoute du K_2CO_3 (953 mg, 6,5 mmol) et du malonate d'éthyle (2,8 ml, 13 mmol). La solution est fortement agitée puis l'aldéhyde **1a** (1 g, 3,42 mmol) en solution dans 5 ml de benzène est ajouté ainsi que du TEBAC (100 mg). Le mélange est chauffé à 40° et agité 10 min. Les sels sont filtrés et rincés à l' Et_2O . La phase org. est séchée (Na_2SO_4) puis concentrée sous vide. L'excès de malonate d'éthyle est éliminé par distillation (Eb. $50^{\circ}/0,1$ Torr). On obtient ainsi 990 mg d'une huile jaune claire, contenant principalement le produit **7** instable. – IR: 1720. – ^1H -RMN (60 MHz, CDCl_3): 0,9–1,2 (2 t, 6 H, 2 CH_3); 2,3 (m, 2 H, $\text{Ha}-\text{C}(4)$, $\text{H}\beta-\text{C}(4)$); 2,7 (m, 1 H, $\text{H}-\text{C}(1)$); 2,9 (s, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 3,3–3,9 (m, 7 H, $\text{H}-\text{C}(2)$, $\text{H}-\text{C}(5)$, 2 CH_2OCO , $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$); 4 (d, 2 H, OCH_2Ph); 6,6 (s, 5 H, H arom.); 8,8 (d, 1 H, CHO).

[(1S,2S,5R)-Benzyloxy-5-((E)-éthoxycarbonyl-2-vinyl-1)-2-éthylènedithio-3,3-cyclopentyl]malonate d'éthyle (8). A l'aldéhyde **7** (690 mg, 1,52 mmol) dissous dans 10 ml de toluène anh. on ajoute 1,1 équiv. d'(éthoxycarbonylméthylidène)triphénylphosphorane dans 5 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 14 h d'agitation, le mélange est évaporé à sec puis chromatographié sur colonne (Et_2O /hexane 1:1) pour fournir **8** sous forme d'une huile incolore (50%); $[\alpha]_D^{25} = -48^{\circ}$ ($c = 1,07$, CHCl_3). – ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,18 (t, 3 H, CH_3); 1,24 (t, 3 H, CH_3); 1,29 (t, 3 H, CH_3); 2,51 (d, $J(4\beta) = -14$, $J(5) = 1$, 1 H, $\text{Ha}-\text{C}(4)$); 2,65 ($d \times d$, $J(4a) = -14$, $J(5) = 7$, 1 H, $\text{H}\beta-\text{C}(4)$); 2,7 ($t \times d$, $J(\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2) = 4$, $J(5) = 4$, $J(2) = 10$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(1)$); 2,84 (t, $J(1) = 10$, $J(\text{H}-\text{C}=\text{C}) = 10$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(2)$); 3,06–3,24 (m, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2-\text{S}$); 3,47 (d, $J(1) = 4$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$); 4–4,2 (m, 6 H, 3 CH_2OCO); 4,23 (m, 1 H, $\text{H}-\text{C}(5)$); 5,13 (AB, 2 H, OCH_2Ph); 5,88 (d, $J = 16$, 1 H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$); 7,02 ($d \times d$, $J = 16$, $J(2) = 10$, 1 H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$); 7,3 (s, 5 H, H arom.). – ^{13}C -RMN (CDCl_3): 14 (2 CH_3); 39,25 (CH_2S); 41,08 (CH_2S); 47,7 ($\text{C}(4)$); 51,45 ($\text{C}(1)$); 51,55 ($\text{C}(2)$); 58,75 ($\text{CH}-\text{CO}_2$); 60,5 (CH_2 ester); 61,55 (2 CH_2 esters); 72,73 ($\text{C}(3)$); 71,7 (OCH_2Ph); 79,85 ($\text{C}(5)$); 125,5 ($\text{C}=\text{C}$); 146,4 ($\text{C}=\text{C}$); 168,1 (CO_2); 168,2 (CO_2). – SM: 522, 494, 477, 431, 386, 91.

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{S}_2$ (522,69) Calc. C 59,74 H 6,55 O 21,42% Tr. C 59,76 H 6,51 O 21,21%

(4R)-Benzyloxy-4-hydroxyméthyl-2-cyclopentène-2-one éthylène dithioacétal (9). A l'aldéhyde **1a** (164 mg, 0,64 mmol) dissous sous argon dans 4 ml de toluène anhydre on ajoute à 0° 0,85 ml d'une solution 1 M de DIBAL dans l'hexane. Après 30 min d'agitation, le milieu réactionnel est dilué avec MeOH, puis filtré sur un gateau de Célite (MeOH). Après chromatographie sur colonne ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 5%) l'alcool **9** est isolé sous forme d'huile incolore (93%); $[\alpha]_D^{25} = +114^{\circ}$ ($c = 1,75$, CHCl_3). – ^1H -RMN (60 MHz, CDCl_3): 2,22 (s, 1 H, OH); 2,45 ($d \times d$, $J(5\beta) = -14$, $J(4) = 4$, 1 H, $\text{Ha}-\text{C}(5)$); 2,90 ($d \times d$, $J(5a) = -14$, $J(4) = 6$, 1 H, $\text{H}\beta-\text{C}(5)$); 3,25 (m, 4 H, CH_2-S); 4,3 (s, 2 H, CH_2OH); 4,55 (m, 3 H, OCH_2Ph , $\text{H}-\text{C}(4)$); 5,9 (m, 1 H, $\text{H}-\text{C}(3)$); 7,2 (s, 5 H, H arom.). – ^{13}C -RMN (CDCl_3): 40,8 (CH_2S); 41,6 (CH_2S); 53,7 ($\text{C}(5)$); 59,3 ($\text{C}(1)$); 71,1 (CH_2Ph); 71,45 (CH_2OH); 80,6 ($\text{C}(4)$); 128,8 ($\text{C}(3)$); 149,6 ($\text{C}(2)$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$ (294,441) Calc. C 61,18 H 6,16 S 21,78% Tr. C 61,20 H 6,32 S 21,82%

(1S,2R,3R)-Benzyloxy-3-hydroxy-2-(oxo-5-éthylène-dithioacétal)cyclopentanecarbaldéhyde tri-méthylène-acétal (10). Dans un tricol maintenu sous argon on dissout **2a** (700 mg, 2 mmol) dans 5 ml de THF anhydre. On ajoute à 0° , goutte à goutte, 10 ml d'une solution 1 M de BH_3 , THF (5 équiv.) puis on agite une nuit à température ambiante. L'excès d'hydruure est détruit à 0° par addition lente

d'eau (2 ml) et l'organoborane par addition d'une solution 3M de NaOH (2 ml) puis de H₂O₂ à 30% (2 ml). L'agitation est poursuivie 4 h, puis le mélange est dilué avec CH₂Cl₂ et additionné de K₂CO₃. La phase organique est recueillie et séchée (Na₂SO₄). Après évaporation à sec et chromatographie sur colonne (Et₂O/éther de pétrole 1:1) on isole 30% de l'alcool **10** sous forme d'huile incolore; $[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$ ($c = 1,27$, CHCl₃). – ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,38 (br. d, 1 H, He–C(8)); 2,14 ($qa \times t$, 1 H, Ha–C(8)); 2,35 (m, 2 H, Ha–C(4), H–C(1)); 2,61 ($d \times d$, $J(4a) = -14$, $J(3) = 7$, 1 H, H β –C(4)); 2,92 (s, 1 H, OH); 3,25 (m, 4 H, CH₂–S); 3,8 (2 $i \times d$, 2 H, Ha–C(7), Ha–C(7')); 3,92 ($i \times d$, $J(5\beta) = 7$, $J(5a) = 7$, $J(2) = 5,5$, 1 H, H–C(3)); 4,13 (m, 2 H, He–C(7), He–C(7')); 4,25 ($d \times d$, 1 H, $J(1) = 7$, $J(3) = 7,7$, 1 H, H–C(2)); 4,65 (AB, 2 H, OCH₂Ph); 4,97 (d, $J(1) = 6$, 1 H, H–C(6)); 7,34 (m, 5 H, H arom.). – ¹³C-RMN (CDCl₃): 25,7 (C(8)); 39,1 (CH₂S); 40,4 (CH₂S); 49,5 (C(4)); 60,6 (C(1)); 66,3 (C(5)); 66,8 (C(7), C(7')); 71,7 (OCH₂Ph); 79 (C(2)); 82,6 (C(3)); 103,8 (C(6)). – SM: 368, 350, 307, 275, 107, 91, 87.

C₁₈H₂₄O₄S₂ (368,522) Calc. C 58,66 H 6,56 S 17,40% Tr. C 58,99 H 6,74 S 17,20%

(1S,2R,3R)-Benzyloxy-3-heptyloxy-2-(oxo-5-éthylène-dithioacétal)cyclopentancarbaldéhyde triméthylène-acétal (**11**). L'alcool **10** (100 mg, 0,27 mmol) dissous dans 5 ml de DMF anhydre est ajouté sous N₂ à une suspension d'hydruure de sodium (40 mg) dans 5 ml de DMF. L'iodoheptane (0,7 ml) est ensuite ajouté et l'agitation est poursuivie à temp. amb. Après 7 h de réaction, le mélange est refroidi à 0° et dilué avec CH₂Cl₂. L'excès d'hydruure est détruit par addition de MeOH, et la solution est versée sur de l'eau glacée saturée en NaCl. Après extraction au CH₂Cl₂, la phase org. est séchée (Na₂SO₄) et concentrée sous vide partiel. Le produit brut est purifié sur plaque préparative (Et₂O/éther de pétrole 1:1) pour donner **11** (60%) sous la forme d'une huile incolore. – ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, 3 H, CH₃); 1,3 (m, 9 H, CH₂, He–C(8)); 1,56 (m, 2 H, CH₂); 2,08 (m, 1 H, Ha–C(8)); 2,36 (t, $J(6) = 2$, $J(2) = 2$, 1 H, H–C(1)); 2,38 (m, 2 H, Ha–C(4), H β –C(4)); 3,22 (m, 4 H, CH₂–S); 3,35 (m, 2 H, OCH₂); 3,76 (2 t, 2 H, Ha–C(7), Ha–C(7')); 4 (m, 1 H, H–C(3)); 4,07 (m, 2 H, He–C(7), He–C(7')); 4,12 (m, $J(1) = 3$, 1 H, H–C(2)); 4,58 (s, 2 H, OCH₂Ph); 4,82 (d, $J(1) = 3$, 1 H, H–C(6)); 7,32 (m, 5 H, H arom.). – ¹³C-RMN (CDCl₃): 13, 22,5, 25,5, 29, 29,7, 31,7 (chaîne heptyle); 26 (C(8)); 38,5 (CH₂S); 39,5 (CH₂S); 48,2 (C(4)); 58,6 (C(2)); 66,3 (C(7)); 66,5 (C(7')); 67,8 (C(5)); 70,8 (O–CH₂); 71,6 (OCH₂Ph); 84,1 (C(3)); 84,5 (C(2)); 102,7 (C(6)). – SM: 466, 405, 373, 91, 87.

C₂₅H₃₈O₄S₂ (466,71) Calc. C 64,34 H 8,20 S 13,74% Tr. C 64,42 H 8,05 S 13,86%

(1R,2R,3S)-Benzyloxy-3-heptyloxy-2-cyclopentancarbaldéhyde triméthylène-acétal (**12**). a) Désulfuration de **11**. Le composé **11** (280 mg, 0,6 mmol) dissous dans un mélange acétone/EtOH 1:1 est additionné d'un excès de nickel de Raney puis porté à reflux pendant 16 h. Le mélange réactionnel est filtré sur un gâteaux de Célite et rincé abondamment à l'éthanol. Après évaporation à sec et séparation sur plaque préparative (CHCl₃), on isole 138 mg (83%) de **12** sous forme d'huile incolore; $[\alpha]_D^{25} = +5^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). – ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 0,89 (t, 3 H, CH₃); 1,27 (m, 9 H, He–C(8), 4 CH₂); 1,55 (m, 2 H, CH₂); 1,83 (m, 4 H, 2 H–C(4), 2 H–C(5)); 2,05 (m, 2 H, Ha–C(8), H–C(1)); 3,49 (m, 2 H, O–CH₂); 3,75 (m, 4 H, He–C(7), He–C(7')). H–C(2), H–C(3)); 4,1 ($d \times d$, 2 H, Ha–C(7), Ha–C(7')); 4,49 (d, $J(1) = 6$, 1 H, H–C(6)); 4,54 (s, 2 H, OCH₂Ph); 7,32 (m, 5 H, H arom.). – ¹³C-RMN (CDCl₃): 14,1, 22,6, 26,1, 29,2, 29,9, 31,8 (chaîne heptyle); 22,7 (C(5)); 25,8 (C(8)); 29,9 (C(4)); 48,8 (C(1)); 67 (C(7), C(7')); 69,7 (OCH₂); 70,9 (OCH₂Ph); 85 (C(3)); 85,4 (C(2)); 103,3 (C(6)). – SM: 376, 285, 268, 115, 92, 91, 87, 57.

C₂₃H₃₆O₄ (376,537) Calc. C 73,26 H 9,63% Tr. C 73,18 H 9,62%

b) Alkylation de **13**. A de l'hydruure de sodium (600 mg), en suspension dans l'huile à 50%, placé sous N₂ et lavé à l'hexane sec, on ajoute 5 ml de DMF anhydre. L'alcool **13** (390 mg, 1,41 mmol) en solution dans 10 ml de DMF anhydre est ajouté goutte à goutte à 0°. Lorsque l'évolution d'hydrogène est terminée, l'iodoheptane (0,7 ml) est ajouté et le mélange agité pendant 2 h. Après dilution avec CH₂Cl₂, l'excès d'hydruure est détruit par addition lente de MeOH, puis la solution versée sur de l'eau saturée en NaCl. Après extraction avec CH₂Cl₂, la phase org. est séchée (Na₂SO₄), filtrée et évaporée à sec. Une chromatographie sur colonne (AcOEt/hexane 1:2) permet d'isoler **12** (75%).

(1R,2R,3S)-Benzyloxy-3-hydroxy-2-cyclopentancarbaldéhyde triméthylène-acétal (**13**). Le dérivé **2b** (2,8 g, 10,7 mmol) placé sous Ar dans un tricol muni d'un réfrigérant est dissous dans 10 ml de THF anhydre. On ajoute à 0° un équivalent d'une solution 1M de BH₃, THF (10,7 ml). Après 4 h d'agitation on ajoute 1 ml d'eau à 0°, puis une solution 2M de NaOH (3,6 ml) et H₂O₂ à 30% (3,6 ml) goutte à

goutte. L'agitation est poursuivie 3 h puis le mélange réactionnel est additionné de K_2CO_3 et dilué à l'éther. La phase étherée est décantée, séchée (Na_2SO_4) puis évaporée à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt/hexane 1:1) pour donner l'alcool **13** sous forme d'huile incolore (70%); $[\alpha]_D^{25} = +5^\circ$ ($c = 0,75$, $CHCl_3$). – 1H -RMN (80 MHz, $CDCl_3$): 1,34 (*d*, 1 H, He-C(8)); 1,5–2,5 (*m*, 6 H, H-C(1), Ha-C(4), H β -C(4), Ha-C(5), H β -C(5), Ha-C(8)); 2,81 (1 H, OH); 3,85 (*br. t*, 2 H, He-C(7), He-C(7')); 4,4–4,54 (*m*, 4 H, Ha-C(7), Ha-C(7'), H-C(2), H-C(3)); 4,57 (*d*, *J*(1)=6, H-C(6)); 4,71 (*AB*, 2 H, OCH_2Ph); 7,4 (*s*, 5 H, H arom.). – ^{13}C -RMN: voir Tableau 2. – SM: 278, 260, 187, 91, 87.

$C_{16}H_{22}O_4$ (278,336) Calc. C 69,04 H 7,96% Tr. C 68,85 H 7,94%

(1*R*,2*R*,3*S*)-Benzyloxy-3-acetoxy-2-cyclopentanecarbaldéhyde triméthylène-acétal (**14**). A l'alcool **13** (50 mg, 0,18 mmol) dissous dans 2 ml de pyridine anhydre on ajoute 0,2 ml de Ac_2O . Après une nuit à temp. amb., le mélange est évaporé à sec et chromatographié sur plaque préparative pour donner 40 mg du composé **14** (79%); $[\alpha]_D^{25} = +17,3^\circ$ ($c = 1,21$, $CHCl_3$). – 1H -RMN (80 MHz, C_6D_6): voir Tableau 1. – SM: 320, 91, 87, 43.

$C_{18}H_{24}O_5$ (320,39) Calc. C 67,47 H 7,5% Tr. C 67,25 H 7,49%

(1*R*,3*R*)-Benzyloxy-3-oxo-2-cyclopentanecarbaldéhyde triméthylène acétal (**15**). On introduit dans un tricol placé sous Ar, du CrO_3 (466 mg), 0,76 ml de pyridine anhydre et 2 ml de CH_2Cl_2 sec. Le mélange agité 15 min prend une coloration marron et un aspect pâteux. On ajoute alors l'alcool **14** (216 mg, 0,77 mmol) dissous dans 4 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 2 h, la solution est diluée avec CH_2Cl_2 puis filtrée sur un gâteau de *Célite* (AcOEt). Après évaporation à sec, le mélange est purifié par chromatographie sur plaque préparative (AcOEt/hexane 1:2) pour donner 130 mg de l'alcool **14** et 65 mg de la cétone **15**. – IR.: 1720. – 1H -RMN (80 MHz, C_6D_6): 0,61 (*d*, 1 H, He-C(8)); 1,37–2,7 (*m*, 6 H, H-C(1), 2 H-C(4), 2 H-C(5), 3 H-C(8)); 3,15–4 (*m*, He-C(7), He-C(7'), Ha-C(7'), H-C(3)); 4,8 (*AB*, 2 H, OCH_2Ph); 5,07 (*d*, *J*(1)=5, H-C(6)); 7,32 (*m*, 5 H, H arom.). – SM: 276, 275, 248, 170, 91, 87.

Réduction de la cétone **15**. A la cétone **15** (50 mg, 0,18 mmol) en solution dans 2 ml d'un mélange EtOH/eau 8:2 on ajoute $NaBH_4$ (20 mg). Après 1,5 h d'agitation l'excès d'hydrure est détruit par addition à 0° d'acide acétique puis d'eau. Le mélange est repris avec CH_2Cl_2 , lavé avec une solution de $NaHCO_3$ puis de l'eau. La phase org. est séchée (Na_2SO_4), filtrée et évaporée à sec pour donner un mélange de 2 produits séparés par chromatographie sur colonne (AcOEt/hexane 1:2). On obtient ainsi **13** (8 mg, 17%) et **16** (37 mg, 83%).

(1*R*,2*S*,3*S*)-Benzyloxy-3-hydroxy-2-cyclopentanecarbaldéhyde triméthylène-acétal (**16**). 1H -RMN (80 MHz, $CDCl_3$): 0,65 (*d*, 1 H, He-C(8)); 1,62–2,34 (*m*, 6 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5), Ha-C(8), H-C(1)); 2,65 (1 H, OH), 3,54 (*m*, 2 H, Ha-C(7), Ha-C(7')), 3,94 (*m*, 2 H, Ha-C(7'), Ha-C(7')); 4,34 (*AB*, 2 H, OCH_2Ph); 4,45 (*t*, *J*(1)=3, *J*(3)=3, 1 H, H-C(2)); 4,51 (*br. d*, *J*(2)=3, 1 H, H-C(3)); 5,06 (*d*, *J*(1)=6, 1 H, H-C(6)); 7,37 (*s*, 5 H, H arom.). – ^{13}C -RMN: voir Tableau 2. – SM: 278, 260, 187, 172, 91, 87.

(1*R*,2*S*,3*S*)-Benzyloxy-3-acétoxy-2-cyclopentanecarbaldéhyde triméthylène-acétal (**17**). La réaction est effectuée sur l'alcool **16** (30 mg, 0,11 mmol) dans les mêmes conditions que pour l'acétylation de **13**. Après 5 jours d'agitation, une chromatographie sur colonne (AcOEt/hexane 1:2,5) donne l'acétate **17** (70%). – 1H -RMN (80 MHz, C_6D_6): voir Tableau 1. – SM: 320, 91, 87, 43.

(1*S*,2*R*,3*R*)-Benzyloxy-3-heptyloxy-2-cyclopentanecarbaldéhyde (**18**). Au dérivé **12** (740 mg, 1,96 mmol) placé sous Ar on ajoute 15 ml d'acide formique aqueux (80%). La réaction est suivie par CCM. ($CHCl_3$). Après une nuit à temp. amb., le mélange est dilué avec CH_2Cl_2 anhydre et additionné de $NaHCO_3$ solide. La solution est reprise à $CHCl_3$, lavée à l'eau, puis avec une solution de $NaHCO_3$ et une dernière fois à l'eau. Après séchage (Na_2SO_4) la phase chloroformique est concentrée pour donner 620 mg (100%) d'aldéhyde **18** sous forme d'huile jaune claire relativement instable qui est utilisée directement. – IR.: 1715. – 1H -RMN (80 MHz, C_6D_6): 0,97 (*s*, 3 H, CH_3); 1,3 (*m*, 8 H, CH_2); 1,5–2,2 (*m*, 6 H, CH_2 , 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 2,55 (*m*, 1 H, H-C(1)); 3,32 (*m*, 2 H, OCH_2); 3,85 (*m*, 1 H, H-C(3)); 5,15 (*t*, *J*(1)=7, *J*(3)=7, 1 H, H-C(2)); 4,45 (*AB*, 2 H, (OCH_2Ph)); 7,32 (*m*, 5 H, H arom.); 9,6 (*d*, *J*(1)=2, 1 H, CHO). – SM: 318, 227, 212, 155, 107, 91.

Acide benzyloxy-11a-oxa-13-prosiène-6-oïque (**19**). On place dans un tricol sous Ar de l'hydrure de sodium en suspension dans l'huile à 50% (940 mg, 10 équiv.). Après avoir lavé à l'hexane sec, du DMSO anhydre (19,6 ml) est ajouté, le mélange chauffé à 70° pendant 1 h. Le dimsilsodium ainsi obtenu est transféré sous Ar sur du bromure de (carboxy-5-pentyl)triphenylphosphonium (4,48 g, 5 équiv.)

placé sous Ar. Instantanément la coloration devient rouge et l'agitation est poursuivie 1 h à temp. amb. L'aldéhyde **18** (624 mg, 1,96 mmol) dissous dans du DMSO anhydre (19 ml) est ajouté goutte à goutte à l'ylure puis le mélange est agité 14 h à température ambiante (CCM.: AcOEt/hexane 1:1). Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée saturée en NaHCO_3 et extrait avec un mélange Et_2O /hexane 1:1. La phase aqueuse est recueillie puis acidifiée à pH 3 avec de l'acide oxalique. Elle est ensuite lavée 4 fois à l'éther. Les phases étherées sont rassemblées, séchées (Na_2SO_4) et évaporées sous pression réduite. Le mélange obtenu est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt/hexane 1:1) pour conduire au dérivé **19** (33%); $[\alpha]_D^{25} = -45^\circ$ ($c=0,35$, CHCl_3). – ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3): 0,83 (t, 3 H, CH_3); 1,1–1,83 (m, 18 H, 9 CH_2); 2 (m, 2 H, 2 H–C(5)); 2,3 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 2,7 (m, 1 H, H–C(8)); 3,32 (m, 2 H, H–C(12), H–C(14)); 3,8 (m, 1 H, H–C(11)); 4,43 (s, 2 H, O– CH_2 –Ph); 5,27 (m, 2 H, H–C(6), H–C(7)); 7,16 (s, 5 H, H arom.); 9,96 (1 H, COOH). – SM: 416, 325, 309, 308, 91.

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (416,606) Calc. C 74,95 H 9,68% Tr. C 75,17 H 9,70%

Acide hydroxy-11a-oxa-13-prostanoïque (20). L'acide **19** (260 mg, 0,62 mmol) est dissous dans 10 ml d'un mélange AcOH/EtOH 1:1 et hydrogéné en présence de C/Pd 10% sur un appareil de Parr pendant 48 h. Le mélange est filtré sur papier Whatman n° 1, évaporé à sec puis chromatographié sur colonne (AcOEt/hexane/EtOH/AcOH 3:3:1:0,05) pour donner l'acide **20** sous forme d'huile incolore (90%); $[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$ ($c=0,73$, CHCl_3). – ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3): 0,87 (m, 3 H, CH_3); 1,15–1,9 (m, 25 H, H–C(8), 12 CH_2); 2,35 (m, 2 H, H–C(2)); 3,25 (br. t, 1 H, H–C(12)); 3,55 (m, 2 H, H–C(14)); 4,14 (m, 1 H, H–C(11)); 6,1 (2 H, OH, COOH). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): 14,1 (C(20)); 22,6 (C(19)); 24,7 (C(3)); 26,1 (C(17)); 27,4 (C(9)); 27,9 (C(6)); 29 (C(4)); 29 (C(5)); 29,4 (C(18)); 30,1 (C(15)); 31,8 (C(16), C(7)); 34 (C(2)); 34,6 (C(10)); 44 (C(8)); 70,4 (C(4)); 77,8 (C(11)); 92,9 (C(12)); 179,4 (C(1)). – SM: 328, 310, 283.

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (328,497) Calc. C 69,47 H 11,04% Tr. C 69,54 H 10,97%

(3R,5S)-Benzyloxy-3-hydroxy-5-cyclopentène-1-carbaldéhyde triméthylène-acétal (21). La cétone **2c** (2,44 g, 8,9 mmol) est placée dans 53 ml de toluène anhydre sous N_2 et à 0° . On ajoute goutte à goutte une solution 1M de DIBAL dans l'hexane (13,1 ml). Après 30 min d'agitation à 0° (CCM.: CH_2Cl_2 /éther 3:1) l'excès d'hydrure est détruit par addition lente de MeOH. Le mélange est filtré sur Célite et rincé avec MeOH chaud. Après évaporation à sec, l'alcool **21** est obtenu (75%) par cristallisation (CH_2Cl_2 /hexane). Les eaux-mères après séparation sur colonne (CH_2Cl_2 /Et₂O 3:1) fournissent **21** (10%) et l'alcool épimère **22** (5%) sous forme d'huile incolore. Alcool **21** «cis». F 88–90°; $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$ ($c=1,1$, CHCl_3). – ^1H -RMN: voir Tableau 3. – ^{13}C -RMN (CDCl_3): 25,6 (C(8)); 40,35 (C(4)); 67,1 (C(7), C(7')); 70,5 (OCH₂Ph); 73,2 (C(5)); 80,1 (C(3)); 98,4 (C(6)); 131,1 (C(2)); 145,8 (C(1)). – SM: 276, 275, 152, 91.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (276,336) Calc. C 69,54 H 7,29% Tr. C 69,36 H 7,30%

Alcool 22 «trans»: $[\alpha]_D^{25} = +99,5^\circ$ ($c=1,89$, CHCl_3). – ^1H -RMN: voir Tableau 3. – ^{13}C -RMN (CDCl_3): 25,7 (C(8)); 40,6 (C(4)); 67 (C(7), C(7')); 71 (O– CH_2 –Ph); 74,5 (C(5)); 82,3 (C(3)); 99,2 (C(6)); 132,3 (C(2)); 145,4 (C(1)).

(3R,5S)-Dibenzyloxy-3,5-cyclopentène-1-carbaldéhyde triméthylène-acétal (23). De l'hydrure de sodium à 50% en suspension dans l'huile (187 mg, 1,5 équiv.) est placé sous N_2 dans un tricol et lavé à l'hexane sec. On ajoute à 0° , 3 ml de DMF puis goutte à goutte l'alcool **21** (690 mg, 2,5 mmol) en solution dans 15 ml de DMF. Après 10 min d'agitation, du bromure de benzyle (1,5 équiv.) est additionné lentement et la réaction est poursuivie 3 h à temp. amb. Le mélange est alors refroidi à 0° et l'excès d'hydrure détruit par addition de MeOH. Après extraction avec CH_2Cl_2 la phase org. est séchée (Na_2SO_4) puis concentrée sous vide. Le produit **23** est obtenu par chromatographie sur colonne (Et_2O /hexane 1:1) sous forme d'une huile incolore (96%); $[\alpha]_D^{25} = +46^\circ$ ($c=1,17$, CHCl_3). – ^1H -RMN (400 MHz, C_6D_6): 0,6 (d, 1 H, He–C(8)); 1,81 ($qa \times t$, 1 H, Ha–C(8)); 1,95 ($d \times \text{br. } t$, $J(4\beta) = -14$, $J(3) = 4$, $J(5) = 4$, 1 H, Ha–C(4)); 2,35 ($d \times t$, $J(4a) = 14$, $J(3) = 7$, $J(5) = 7$, 1 H, H β –C(4)); 3,55 ($2 t \times d$, 2 H, Ha–C(7), Ha–C(7')); 3,83 ($t \times d$, 2 H, He–C(7), He–C(7')); 4,24 (t , $J(4a) = 4$, $J(4\beta) = 7$, $J(2) = 1$, 1 H, H–C(3)); 4,35 (AB, 2 H, OCH₂Ph); 4,51 (AB, 2 H, OCH₂Ph); 4,67 ($d \times \text{br. } d$, $J(4\beta) = 7$,

$J(4\alpha)=4$, 1 H, H-C(5)); 5,35 (br. s, $J(3)=1$, 1 H, H-C(2)); 7,32 (m, 10 H, H arom.). – ^{13}C -RMN (CDCl_3): 25,8 (C(8)); 37,9 (C(4)); 67 (C(7)); 67,2 (C(7)); 79,9 (C(3)); 80,1 (C(5)); 97 (C(6)); 131 (C(2)); 145 (C(1)). – SM: 366, 365, 275, 260, 169, 152, 91.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (366,461) Calc. C 75,38 H 7,15% Tr. C 75,35 H 7,18%

(1R,2R,3R,5S)-Dibenzoyloxy-3,5-hydroxy-2-cyclopentanecarbaldéhyde triméthylène-acétal (24). L'hydroboration-oxydation de **23** est réalisée dans les mêmes conditions que pour la formation de l'alcool **13**. Elle est contrôlée par CCM. (AcOEt /hexane 1:2). L'alcool **24** est obtenu par cristallisation dans EtOH aqueux (50%). La purification des eaux-mères fournit 200 mg de **23** n'ayant pas réagi et différents sous-produits dont **25** (10%). Alcool **24**: F 76–77°; $[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$ ($c=0,83$, CHCl_3). – ^1H -RMN (80 MHz, C_6D_6): 0,55 (d, 1 H, He-C(8)); 1,65 (m, 1 H, Ha-C(8)); 1,9 (m, 2 H, Ha-C(4), H β -C(4)); 2,17 ($d \times d \times d$, $J(2)=10$, $J(6)=8$, $J(5)=5$, 1 H, H-C(1)); 3,12 (m, 1 H, Ha-C(7)); 3,4 (m, 1 H, Ha-C(7)); 3,28 (1 H, OH); 3,7 (m, 4 H, He-C(7), He-C(7'), H-C(5), H-C(3)); 4,3 (AB, 2 H, OCH_2Ph); 4,7 (m, 1 H, H-C(2)); 4,8 (AB, 2 H, OCH_2Ph); 5 (d, $J(1)=8$, 1 H, H-C(6)); 7,3 (m, 10 H, H arom.). – ^{13}C -RMN (CDCl_3): 25,9 (C(8)); 35,5 (C(4)); 54,1 (C(1)); 66,4 (C(7)); 67 (C(7)); 70,6 (OCH_2Ph); 71,3 (OCH_2Ph); 76,7 (C(2)); 79,1 (C(5)); 84,1 (C(3)); 102,1 (C(6)). – SM: 384, 383, 366, 293, 202, 91, 87.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (384,477) Calc. C 71,85 H 7,34% Tr. C 71,86 H 7,33%

Sous-produit **25**: $[\alpha]_D^{25} = +55^\circ$ ($c=1,17$, CHCl_3). – ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,6 (d, 1 H, He-C(8)); 1,61 (m, 2 H, Ha-C(3), H β -C(4)); 1,75 (m, 2 H, Ha-C(8), H β -C(3)); 2,14 ($t \times d$, $J(2)=5$, $J(4)=8$, $J(6)=8$, 1 H, H-C(1)); 2,25 ($qa \times d$, $J(4\beta)=-13$, $J(3\beta)=7$, $J(3\alpha)=7$, $J(5)=7$, 1 H, Ha-C(4)); 2,98 (1 H, OH); 3,23 ($t \times d$, 1 H, Ha-C(7)); 3,38 ($t \times d$, 1 H, Ha-C(7)); 3,59 ($d \times d$, 1 H, He-C(7)); 3,74 ($d \times d$, 1 H, He-C(7)); 3,98 (m, 1 H, H-C(2)); 4,19 (AB, 2 H, OCH_2Ph); 4,61 ($t \times d$, $J(1)=8$, $J(4\alpha)=7$, $J(4\beta)=7$, 1 H, H-C(5)); 4,92 (d, $J(1)=8$, 1 H, H-C(6)); 7,2 (m, 5 H, H arom.). – SM: 278, 277, 91, 87.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (278,352) Calc. C 69,04 H 7,96% Tr. C 68,78 H 8,04%

(1R,2R,3R,5S)-Dibenzoyloxy-3,5-heptyloxy-2-cyclopentanecarbaldéhyde triméthylène-acétal (27). L'alcool **24** (563 mg, 1,46 mmol) dans 8 ml de DMF anhydre est ajouté sous N_2 à de l'hydruure de sodium (en suspension dans l'huile à 50%, 350 mg) préalablement lavé à l'hexane sec. Après 10 min, on ajoute 2 équivalents d'iodoheptane (0,7 ml) et la réaction est agitée 3 h à temp. amb. La solution est alors refroidie à 0°, diluée avec CH_2Cl_2 et l'excès d'hydruure détruit avec MeOH. Après extraction avec CH_2Cl_2 , la phase org. est séchée (Na_2SO_4) filtrée et évaporée à sec. Une chromatographie sur colonne (AcOEt /hexane 1:3) conduit à **27** (92%) obtenu sous forme d'huile incolore; $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$ ($c=1,7$, CHCl_3). – ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 0,86 (t, 3 H, CH_3); 1,26 (m, 11 H, He-C(8), 5 CH_2); 1,5 (m, 4 H, Ha-C(4), H β -C(4), CH_2); 2 (m, 1 H, Ha-C(8)); 2,14 ($t \times d$, $J(6)=5,5$, $J(5)=6,25$, $J(2)=6,25$, 1 H, H-C(1)); 3,48 (br. qa, 2 H, OCH_2); 3,76 (m, 3 H, H-C(2), Ha-C(7), Ha-C(7)); 3,96–4,15 (m, 4 H, H-C(3), H-C(5), He-C(7), He-C(7)); 4,46 (AB, 2 H, OCH_2Ph); 4,52 (s, 2 H, OCH_2Ph); 4,85 (d, $J(1)=5,5$, H-C(6)); 7,26 (m, 10 H, H arom.). – ^{13}C -RMN (CDCl_3): 14,6, 22,6, 26,1, 29,2, 31,9 (chaîne heptyle); 25,9 (C(8)); 34,9 (C(4)); 52,4 (C(1)); 67,1 (C(7), C(7)); 70,1 (OCH_2); 77,6 (C(5)); 83,7 (C(3)); 85,6 (C(2)); 101,2 (C(6)). – SM: 482, 391, 91, 87.

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_5$ (482,66) Calc. C 74,65 H 8,77% Tr. C 74,59 H 8,82%

(1S,2R,3R,5S)-Dibenzoyloxy-3,5-heptyloxy-2-cyclopentanecarbaldéhyde (28). L'acétal **27** (182 mg, 0,38 mmol) est traité dans les mêmes conditions que **12** pour la formation du composé **18**. L'aldéhyde **28** est obtenu sous forme d'huile incolore (96%). – IR: 1710. – ^1H -RMN (60 MHz, CDCl_3): 0,8 (m, 3 H, CH_3); 1,1–1,5 (m, 8 H, 4 CH_2); 1,9–2,4 (m, 4 H, CH_2 , 2 H-C(4)); 2,7–3 (m, 1 H, H-C(1)); 3,5 (m, 2 H, OCH_2); 3,9–4,7 (m, 7 H, 2 OCH_2Ph , H-C(2), H-C(3), H-C(5)); 7,2 (s, 10 H, H arom.); 9,3 (d, 1 H, CHO). – ^{13}C -RMN (CDCl_3): 13,8, 22,4, 25,8, 28,9, 29,7, 31,6 (chaîne heptyle); 35,6 (C(4)); 60 (C(1)); 70,3 ($\text{O}-\text{CH}_2$); 71,2 (OCH_2Ph); 71,4 (OCH_2Ph); 77,7 (C(5)); 82,5 (C(3)); 84 (C(2)); 201,3 (CHO).

Acide benzyloxy-11a-oxa-13-prostadiène-6,8-oïque (31). La réaction est effectuée sur l'aldéhyde **28** (630 mg, 1,49 mmol) dans les mêmes conditions qu'avec **18** pour la formation de **19**. Après évaporation à sec des phases étherées, le mélange obtenu est purifié par chromatographie sur colonne ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5%). On isole 162 mg de diène **31** (30%) sous forme d'huile jaune clair;

$[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$ ($c = 1.8$, CHCl_3). – $^1\text{H-RMN}$ (60 MHz, CDCl_3): 0.96 (m , 3 H, CH_3); 1.35–2 (m , 16 H, 8 CH_2); 2.3 (m , 4 H, 2 CH_2); 3.43 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{-C}(14)$); 4.1 (m , 1 H, $\text{H-C}(12)$); 4.32 (m , 1 H, $\text{H-C}(11)$); 4.45 (AB , 2 H, $\text{O-CH}_2\text{Ph}$); 5.2–6 (m , 3 H, $\text{H-C}(6)$, $\text{H-C}(7)$, $\text{H-C}(9)$); 7.2 (s , 5 H, H arom.); 9.4 (1 H, COOH). – SM: 414, 323, 298, 207, 91.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (414,59) Calc. ($1/2 \text{H}_2\text{O}$) C 73,72 H 9,28% Tr. C 73,80 H 9,15%

Dibenzoyloxy-9a-11a-oxa-13-tétranol-2,3,4,5-prostène-6-oate d'éthyle (32). A l'aldéhyde **28** (154 mg, 0.3 mmol) dissous dans 4 ml de toluène anhydre on ajoute l'(éthoxycarbonylméthylidène)triphenylphosphorane (137 mg, 0.4 mmol) en solution dans 4 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 15 h d'agitation à temp. amb. les solvants sont évaporés et le mélange est purifié par chromatographie sur plaque préparative (CH_2Cl_2). L'ester **32** est isolé (62%) sous forme d'huile incolore; $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$ ($c = 0.56$, CHCl_3). – $^1\text{H-RMN}$: 0.9 (m , 3 H, CH_3); 1.15–1.5 (m , 11 H, 4 CH_2 , CH_3); 2 (m , 2 H, CH_2); 2.7 (m , 1 H, $\text{H-C}(8)$); 3.45 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{-C}(14)$); 3.8–4.3 (m , 5 H, $\text{H-C}(9)$, $\text{H-C}(11)$, $\text{H-C}(12)$, $\text{CH}_2\text{-OCO}$); 4.3 (s , 2 H, $\text{O-CH}_2\text{Ph}$); 4.4 (s , 2 H, OCH_2Ph); 5.9 (d , $J(3) = 16$, 1 H, $\text{H-C}(6)$); 7–7.3 (m , 6 H, H arom., $\text{H-C}(7)$). – $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 14.2, 22.7, 26.2, 29.2, 30.1, 32 (chaîne heptyle); 14.4 (CH_3); 35.5 ($\text{C}(10)$); 51.85 ($\text{C}(2)$); 60.3 (CH_2 ester); 70.9 ($\text{C}(14)$); 71.15 ($\text{O-CH}_2\text{-Ph}$); 71.6 ($\text{O-CH}_2\text{-Ph}$); 79 ($\text{C}(9)$); 83.3 ($\text{C}(11)$); 88.6 ($\text{C}(12)$); 123.2 ($\text{C}(7)$); 146.7 ($\text{C}(6)$); 166.5 (CO). – SM: 494, 449, 403, 91.

$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_5$ (494,677) Calc. C 75,27 H 8,56% Tr. C 75,05 H 8,55%

Dihydroxy-9a,11a-oxa-13-tétranol-2,3,4,5-prostanoate d'éthyle (33). Le produit dibenzylé **32** (80 mg, 0.16 mmol) en solution dans 15 ml d'un mélange EtOH/AcOH 2:1 est hydrogéné en présence de C/Pd 10% sur un appareil de Parr. Après 24 h le mélange est filtré puis purifié par chromatographie sur colonne ($\text{AcOEt}/\text{hexane}$ 1:1) pour donner **33** (99%) sous forme d'huile incolore, $[\alpha]_D^{25} = +10.7^\circ$ ($c = 0.93$, CHCl_3). – $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.9 (t , 3 H, $\text{H}_3\text{-C}(20)$); 1.23 (m , 11 H, 4 CH_2 , CH_3 ester); 1.53–1.68 (m , 4 H, CH_2 , $\text{H}_2\text{-C}(10)$); 2.27–2.64 (m , 3 H, $\text{H}_2\text{-C}(6)$, $\text{H-C}(8)$); 2.94 (1 H, OH); 3.38 (1 H, OH); 3.45–3.72 (m , 4 H, $\text{H-C}(9)$, $\text{H-C}(12)$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4.1–4.28 (m , 3 H, CH_2 ester, $\text{H-C}(11)$). – $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 14, 22.7, 26.1, 29.1, 30, 31.8 (chaîne heptyle); 14.15 (CH_3 ester); 22.6 ($\text{C}(7)$); 33 ($\text{C}(6)$); 41.15 ($\text{C}(10)$); 52.5 ($\text{C}(8)$); 60.75 (CH_2 ester); 70.75 ($\text{C}(14)$); 77.13 ($\text{C}(11)$); 93.2 ($\text{C}(12)$); 174.9 (CO). – SM: 317, 316, 298, 282, 271.

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (313,443) Calc. C 64,52 H 10,19% Tr. C 64,23 H 10,07%

REFERENCES

- [1] a) E. W. Horton, Chemistry, Biochemistry and Pharmacological activity of Prostanoids. S. Roberts & F. Scheinmann, Pergamon Press 1979; b) J. S. Bindra & R. Bindra, 'Prostaglandin Synthesis', Academic Press, New York 1977.
- [2] a) M. Gill & R. W. Rickards, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 121; b) R. M. Christie, M. Gill & R. W. Rickards, J. Chem. Soc., Perkin Trans I 1981, 593.
- [3] a) T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Torn, S. Miura, M. Kobayashi & S. Ischimoto, Tetrahedron 32, 1713 (1976); b) ibid. 32, 1893 (1976).
- [4] a) D. Seebach & E. Hungerbühler, 'Modern Synthetic Methods'. Ed. R. Scheffold 1980, p. 91; b) F. Johnson, K. G. Paul, D. Favara, R. Ciabatti & U. Guzzi, J. Am. Chem. Soc. 104, 2190 (1982).
- [5] J. C. Barrière, J. Cléophax, S. D. Géro & M. Vuilhorgne, Helv. Chim. Acta 66, 296 (1983).
- [6] J. C. Barrière, A. Chiaroni, J. Cléophax, S. D. Géro, C. Riche & M. Vuilhorgne, Helv. Chim. Acta 65, 1627 (1982).
- [7] a) F. F. Sun & B. M. Taylor, Biochemistry 17, 4096 (1978); b) J. C. Mac Guire & F. F. Sun, Arch. Biochem. Biophys. 189, 92 (1978); c) F. F. Sun & B. M. Taylor, Prostaglandins 21, 307 (1981).
- [8] V. Internal Conference Prostaglandins, Florence (Italie), 18–21 Mai 1982.
- [9] a) S. T. Kam, P. S. Portoghese, J. M. Gerrard & E. W. Dunham, J. Med. Chem. 22, 1402 (1979); b) M. F. Ansell, M. P. L. Caton & P. C. North, Tetrahedron Lett. 1982, 4113.
- [10] L. Castellanos, A. Gateau-Olesker, F. Panne Jacolot, J. Cléophax & S. D. Géro, Tetrahedron 37, 1691 (1981).

- [11] *L. Novak, J. Aszodi & C. Szantay*, *Tetrahedron Lett.* 1982, 2135.
- [12] *U. Valcari, R. Caponi, A. Brambilla, M. Palmira, F. Minoja, F. Bernini, R. Musanti & R. Fumagalli*, *Arzneim-Forsch/Drug. Res.* 32, 657 (1982).
- [13] *H.J. Bestman*, *Pure Appl. Chem.* 51, 515 (1979).
- [14] a) *B.M. Trost, J.M. Timko & J.L. Stanton*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 436; b) *A. Hamon, B. Lacoume, A. Olivier & W.R. Pilgrim*, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4481.
- [15] *G.H. Posner*, *Org. React.* 19, 1 (1972).
- [16] *G.V. Krystal, V.V. Kulganek, V.F. Kuchеров & L.A. Yanoskaya*, *Synthesis* 1979, 107.
- [17] a) *G. Stork & M. Isobe*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4745 (1975); b) *G. Stork & M. Isobe*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6260 (1975).
- [18] a) *S.J. Branca & A.B. Smith, III*, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 7767 (1978); b) *A.B. Smith, III & N.N. Pilla*, *Tetrahedron Lett.* 1980, 4691.
- [19] a) *G. Zweifel & H.C. Brown*, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 2544 (1961); b) *G. Zweifel & H.C. Brown*, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 257 (1959); c) *H.C. Brown*, 'Organic Synthesis via Boranes', Wiley Interscience, New York 1975.
- [20] *G.R. Pettit & E.E. Van Tamelen*, *Org. React.* 12, 356 (1962).
- [21] a) *R. Hanselger & P. de Clercq*, *Org. Mag. Res.* 13, 376 (1980); b) *D.L. Venton, S.E. Enke & G.C. Le Breton*, *J. Med. Chem.* 22, 824 (1979).
- [22] *J.C. Collins, W.W. Hess & F.J. Frank*, *Tetrahedron Lett.* 1968, 3363.
- [23] *M. Christl, M.J. Reich & J.D. Roberts*, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3463 (1971).
- [24] a) *E. Winterfeldt*, *Synthesis* 1975, 617; b) *M.R. Johnson & B. Rickborn*, *J. Org. Chem.* 35, 1041 (1970); c) *K.E. Wilson, R.T. Seidner & S. Masamune*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1970, 213.
- [25] a) *H.Z. Sable, W.M. Ritchey & J.E. Nordlander*, *Carbohydr. Res.* 1, 10 (1965); b) *R. Steyn & H.Z. Sable*, *Tetrahedron* 27, 4429 (1971); c) *F.G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors & Th. Posternak*, *Helv. Chim. Acta* 53, 739 (1970); d) *ibid.* 53, 1511 (1970).
- [26] *B. Lemarié & M.C. Lasne*, *Spectr. Acta* 32A, 307 (1976).
- [27] *C.F. Lane*, *Chemical Reviews* 76, 773 (1976); *D.W. Theobald*, *J. Org. Chem.* 30, 3929 (1965); *D.J. Pasto & R. Snyder*, *J. Org. Chem.* 31, 2773 (1966); *D.J. Pasto & R. Snyder*, *ibid.* 31, 2777 (1966); *H.C. Brown & R.L. Sharp*, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 2915 (1968).
- [28] a) *M. Demuth & K. Schaffner*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21, 820 (1982); b) *M. Harre, P. Raddatz, R. Walenta & E. Winterfeldt*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21, 480 (1982); c) *B.M. Trost*, *Chem. Soc. Rev.* 11, 141 (1982).
- [29] *S.D. Géro*, travaux non publiés.