



HAL
open science

Application de la réaction de métathèse d'oléfines à l'obtention de molécules d'intérêt biologique

Ludovic Raffier

► **To cite this version:**

Ludovic Raffier. Application de la réaction de métathèse d'oléfines à l'obtention de molécules d'intérêt biologique. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2012. Français. NNT : 2012LYO10216 . tel-00986492

HAL Id: tel-00986492

<https://theses.hal.science/tel-00986492v1>

Submitted on 2 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

présentée devant l'Université Claude Benard – Lyon 1
Ecole doctorale de Chimie

en vue de l'obtention du
DIPLOME DE DOCTORAT
Spécialité Chimie

(arrêté du 25 Avril 2002)

soutenue publiquement le 7 Novembre 2012

par

Ludovic RAFFIER

**APPLICATION DE LA REACTION DE METATHESE D'OLEFINES A L'OBTENTION
DE MOLECULES D'INTERET BIOLOGIQUE**

Jury

Pr. David AITKEN - Université Paris Sud - Rapporteur
Dr. Jean-François POISSON - Université Grenoble 1 - Rapporteur
Pr. Olivier BAUDOIN - Université Lyon 1 - Examineur
Pr. Olivier PIVA - Université Lyon 1 - Directeur de thèse

Remerciements

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été réalisés à l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, au sein de l'équipe SURCOOF. Je tenais tout d'abord à remercier son directeur, le Pr. Olivier Piva, pour son accueil et son encadrement tout au long de ces années. Sa disponibilité, sa pédagogie, ses idées, ainsi que ses encouragements se sont avérés extrêmement précieux, et m'ont toujours permis de travailler dans des conditions idéales.

Je remercie les rapporteurs, le Pr. David Aitken (Université Paris Sud) et le Dr. Jean-François Poisson (Université Grenoble 1), d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour les conseils et les remarques constructives qu'ils ont pu apporter. Je remercie également le Pr. Olivier Baudoin d'avoir accepté le double rôle d'examineur et de président du jury. Merci aussi pour son accord immédiat quant à l'utilisation de l'HPLC chirale, ainsi que pour son accueil au début de ma thèse, lors des travaux de rénovation du laboratoire.

Je remercie le personnel des centres d'analyse de masse (Florian Albrieux, Natali Henriques, Christian Duchamp) et de RMN (Bernard Fenet, Caroline Toppan, Anne Baudouin, Christophe Gilbert) pour le temps qu'ils ont pu me consacrer.

Je souhaitais également remercier les membres du SURCOOF, tout d'abord le Dr. Fabienne Fache, pour sa bonne humeur permanente et communicative, son soutien, ses gâteaux (une autre forme de soutien), et son susucre dans le café ! Merci aussi au Dr. Béatrice Pellotier, notamment pour son aide lors de mes trois années de monitorat. Merci aux thésards actuels et passés (CheOPS en force !) pour la bonne ambiance qui a régné au lab, Damien « le dandy glouton » (prend bien soin de côtelette !), Sophie « le triangle des Bermudes » (n'oublie pas qu'un mars vaut mieux qu'un twix !), Jean-Fred (dont les pas de danse et le « don de soi » sont encore dans toutes les mémoires) et Fanny (dont l'ombre vient encore hanter quelques pots de thèse). Une pensée également pour les collègues du 4^{ème}, Julie (spécialiste en tacle glissé et pause café), Sébastien (même si on ne se sera croisé que brièvement), Bogdan (le playboy venu du froid), et plus généralement pour ceux de l'ICBMS, Cato « la COSMO b**** !! » (tant de chemin parcouru depuis CPE...), Mathieu « Wikirouquin », Anne-So, « Maniacus » (sans rancune pour les raclées que j'ai pris au squash), Sam (sans rancune pour les raclées que t'as pris au squash ?), « Pento » (dont le calme et la sérénité résonne encore sur les murs du Madisson), Gildas (le fournisseur officiel) et Séb (vu la qualité de tes blagues du midi, j'avoue que j'ai hésité).

Merci aux montpelliérains (alias les bisounours), Cam², Béné, Guigui, Pascale, Laurent, pour les bons moments / bonnes soirées / bonnes bouffes / bonnes bouteilles que l'on a pu partager.

Un grand merci à ma femme, Sonia, pour son soutien au quotidien. Ces trois années d'éloignement n'ont pas toujours été simples à vivre, mais tu as su être présente dans les moments les plus difficiles. Aujourd'hui, les sacrifices ont payé...nous voilà docteurs et plus que jamais réunis ! Une chose est sûre, on n'est pas prêt d'oublier 2012...Merci également à ma belle-famille, qui nous a toujours accueilli à bras ouvert et le sourire aux lèvres, nous permettant de décompresser un peu au passage.

Enfin, je voudrais remercier ma famille et plus particulièrement mes parents, pour m'avoir toujours fait confiance et soutenu dans mes choix d'orientation. Vous avez toujours cru en ma réussite et m'avez donné les moyens d'y parvenir...merci.

Encore merci à tous.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	7
ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	15
I. METATHESE CROISEE ET METATHESE CYCLISANTE : QUELQUES RAPPELS	19
II. FONCTIONNALISATION PAR METATHESE CROISEE D'INTERMEDIAIRES TETRAHYDROPYRANIQUES OBTENUS PAR CYCLISATION DE PRINS. APPLICATION A LA SYNTHESE D'HOMOLOGUES DE LA DIOSPONGINE A....	25
II.1. LA CYCLISATION DE PRINS	25
II.1.a. Mécanisme général et diastéréosélectivité relative	25
II.1.b. Le phénomène de racémisation en cyclisation de Prins	29
<i>II.1.b.i. Le réarrangement 2-oxonia-Cope</i>	29
<i>II.1.b.ii. La solvolyse</i>	33
II.2. RESULTATS ET DISCUSSION	34
II.2.a. Désymétrisation du 1,6-heptadièn-4-ol par cyclisation de Prins : accès à des intermédiaires fonctionnalisables.....	34
II.2.b. Fonctionnalisation des intermédiaires par métathèse croisée : application à la synthèse d'homologues de la diospongine A.....	36
III. VERS LA SYNTHESE TOTALE DE LA NHATRANGINE A	45
III.1. ISOLEMENT, STRUCTURE ET COMPOSES APPARENTES	45
III.2. ETUDES SYNTHETIQUES SUR LA CHAINE CARBONEE PRINCIPALE	46

III.2.a.	Synthèse par le groupe de Kishi	46
III.2.b.	Synthèse par le groupe de Yamamura	48
III.2.c.	Synthèse par le groupe de Walkup	50
III.2.d.	Synthèse par le groupe d'Urpí	51
III.3.	ACCES A LA STEREOCHIMIE TRANS EN ALDOLISATION DIASTEREOSELECTIVE ET ENANTIOSELECTIVE	54
III.3.a.	Les méthodes diastéréosélectives	55
III.3.b.	Les méthodes énantiosélectives	60
III.4.	PREMIERE APPROCHE	67
III.4.a.	Formation de la pyrone	68
III.4.b.	Hydrogénation diastéréosélective et suite de la synthèse	72
III.5.	DEUXIEME APPROCHE	76
III.5.a.	Synthèse des partenaires de couplage	77
III.5.b.	Couplage des fragments par métathèse croisée	79
III.6.	TROISIEME APPROCHE	82
III.6.a.	Les additions 1,4 énantiosélectives d'énolates (et d'énamines) prochiraux sur les α -méthylène cétones	83
III.6.b.	Résultats et discussion	86
III.7.	QUATRIEME APPROCHE	92
III.7.a.	Les additions 1,2 énantiosélectives d'aryles sur des aldéhydes aliphatiques ..	93
III.7.b.	Synthèse de l'acide carboxylique	98
III.7.b.i.	<i>Première voie considérée</i>	<i>98</i>
III.7.b.ii.	<i>Deuxième voie considérée</i>	<i>100</i>
III.7.b.iii.	<i>Troisième voie considérée</i>	<i>101</i>
III.7.b.iv.	<i>Quatrième voie considérée</i>	<i>103</i>
III.7.c.	Synthèse de l'alcool	104
III.7.d.	Couplage des fragments et suite de la synthèse	107

IV. VERS UNE SYNTHÈSE STEREOCONTROLEE DU BERKELEYAMIDE A....	111
IV.1. ISOLEMENT, STRUCTURE ET PROPRIETES.....	111
IV.2. SYNTHÈSES EXISTANTES	112
IV.2.a. Synthèse par le groupe de Brimble	112
IV.2.b. Synthèse par le groupe d'Avery	113
IV.2.c. Synthèse par le groupe de Chakor	115
IV.3. PREMIERE APPROCHE	117
IV.3.a. Allylation diastéréosélective d'aldimines dérivés de la 1-phényléthanamine .	117
IV.3.b. Synthèse de la pyrrolidinone	118
IV.3.c. Tests de métathèse croisée.....	120
IV.4. SECONDE APPROCHE	124
IV.4.a. Tests de métathèse croisée	124
IV.4.b. Cyclisation et suite de la synthèse	128
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	135
PARTIE EXPERIMENTALE	139
BIBLIOGRAPHIE	219

ABREVIATIONS

μ W	Irradiation micro-ondes
Ac	Acétyle
acac	Acétylacétonyle
AL	Acide de Lewis
AML	Leucémie myéloïde aiguë
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Aromatique
ATPH	Tris(2,6-diphénylphénoxyde) d'aluminium
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BINOL	1,1'-bi-2,2'-naphtol
BL	Base de Lewis
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
BOM	Benzyloxyméthyle
cat.	Catalyseur
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CCB	Chlorocatécholborane
CI	Ionisation chimique
CM	Métathèse croisée
Cy / c-hex	Cyclohexane
dba	Dibenzylidèneacétone
DBNE	Dibutylnoréphédrine
DBU	1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCBQ	2,6-dichloro-1,4-benzoquinone
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	<i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin

DMSO	Diméthylsulfoxyde
d.r.	Ratio diastéréoisomérique
EI	Ionisation électronique
Eq.	Equivalents
e.r.	Ratio énantiomérique
ESI	Ionisation par électronébulisation
Et	Ethyle
FD	Catalyseur de Fürstner-Dixneuf
G _I	Catalyseur de Grubbs de 1 ^{ère} génération
G _{II}	Catalyseur de Grubbs de 2 ^{nde} génération
GC/MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GH	Catalyseur de Grubbs-Hoveyda
GP	Groupement protecteur
h.	Heure
hν	Photons
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
Hz	Hertz
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butyle
IBX	Acide <i>ortho</i> -iodobenzoïque
IR	Spectroscopie infrarouge
lpc	Isopinocampényle
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
KHMDS	Hexaméthylidisilylamidure de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LHMDS	Hexaméthylidisilylamidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Mes	Mésityle
MHz	Méga Hertz
MIB	2-méthylisoborneol
min.	Minutes
MMP-3	Métalloprotéinases matricielles-3
Ms	Mésyle
<i>n</i> -Bu	<i>néo</i> -butyle
ND	Non disponible

Nu	Nucléophile
Ox.	Oxydation
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
PMB / MPM	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr	Propyle
Qté.	Quantité
Quant.	Quantitatif
RAMP	(<i>R</i>)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
RCM	Métathèse cyclisante
Rdt	Rendement
RMN	Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire
sat.	Saturée
t.a.	Température ambiante
TADDOL	2,2-diméthyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TEEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraéthyléthylènediamine
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhylsulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
T _{fus}	Température de fusion
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Tosyle

INTRODUCTION

La formation de liaisons carbone-carbone constitue un sujet de recherche primordial en chimie organique. Parmi toutes les techniques existantes, la métathèse d'oléfines a conduit à une véritable révolution. La littérature atteste d'ailleurs d'un engouement certain pour cette réaction aux vues des nombreuses applications synthétiques et travaux méthodologiques qui y font référence. Une brève introduction sur les réactions de métathèse croisée (CM) et métathèse cyclisante (RCM), les seules abordées dans ce manuscrit, sera proposée dans un premier temps.

Dans une seconde partie, la métathèse croisée, associée à la cyclisation de Prins, sera utilisée afin d'obtenir plusieurs séries d'homologues (principalement fluorés) de la diospongine A (Figure 1), une molécule intéressant beaucoup les chimistes du fait de son activité anti-ostéoporotique.

La troisième partie sera consacrée à la présentation des différentes approches réalisées en vue de l'établissement de la première synthèse totale de la nhatrangine A (Figure 1), une molécule potentiellement active contre la lignée cancéreuse humaine CoL-2. Quatre déconnexions ont été envisagées, dont deux se basent sur l'utilisation d'une RCM et d'une CM respectivement.

Enfin, une quatrième partie traitera des efforts réalisés en vue de synthétiser le berkeleyamide A (Figure 1), une molécule possédant une activité inhibitrice micromolaire envers les enzymes MMP-3 et caspase-1, notamment impliquées dans la croissance des cellules cancéreuses.

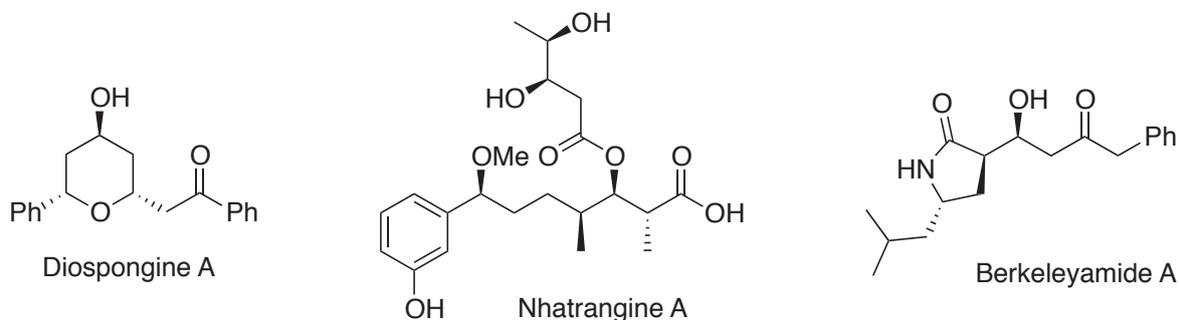


Figure 1 : Structure des diospongine A, nhatrangine A et berkeleyamide A

Précision importante :

Dans tout le manuscrit, les molécules dont le numéro est précédé du chapitre réfèrent à des produits synthétisés durant la thèse (ex : **II-1**). A l'inverse, les composés identifiés uniquement par un numéro se rapportent à la littérature (ex : **1**).

CHAPITRE I

METATHÈSE CROISÉE ET METATHÈSE CYCLISANTE :

QUELQUES RAPPELS

I. METATHESE CROISEE ET METATHESE CYCLISANTE : QUELQUES RAPPELS

La métathèse d'oléfines s'est imposée au cours de la dernière décennie comme un outil incontournable de la synthèse organique moderne. Cet essor a notamment été rendu possible grâce au développement de catalyseurs performants, faciles d'utilisation (stables à l'air), et tolérants vis-à-vis de bon nombre de groupements fonctionnels. Parmi les plus utilisés, figurent les catalyseurs de Grubbs de 1^{ère} et 2^{nde} génération (respectivement **G_I** et **G_{II}**), de Grubbs-Hoveyda (**GH**) ou encore de Fürstner-Dixneuf (**FD**), dont les structures sont représentées Figure I-1.

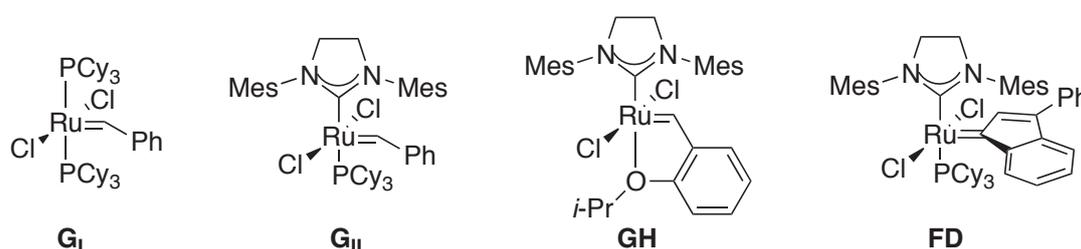


Figure I-1: Structure des catalyseurs de Grubbs de 1^{ère} et 2^{nde} génération, de Grubbs-Hoveyda et de Fürstner-Dixneuf

Largement plébiscitées dans la littérature, les réactions de métathèse croisée (CM) et métathèse cyclisante (RCM) constituent aujourd'hui des étapes stratégiques importantes dans de nombreuses analyses rétrosynthétiques (Figure I-2). Pour la formation de macrocycles, par exemple, la RCM est devenue une alternative courante aux réactions plus classiques, telles que la macrolactonisation de Yamaguchi ou les réactions de couplages au palladium (Suzuki-Miyaura, Stille, etc). La CM peut quant à elle être envisagée pour le couplage de fragments avancés, lors d'une synthèse convergente, ou à l'inverse, permettre d'introduire rapidement une diversité chimique lors d'une synthèse divergente.

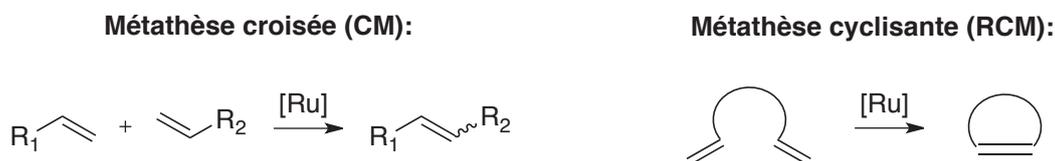


Figure I-2: Réactions de métathèse croisée et métathèse cyclisante

Toutefois, contrairement à la RCM (favorisée entropiquement), la CM souffre d'un défaut majeur : le manque de sélectivité de la réaction, menant bien souvent à l'obtention d'un mélange plus ou moins complexe d'homodimères et de produits de couplage (Figure I-3).

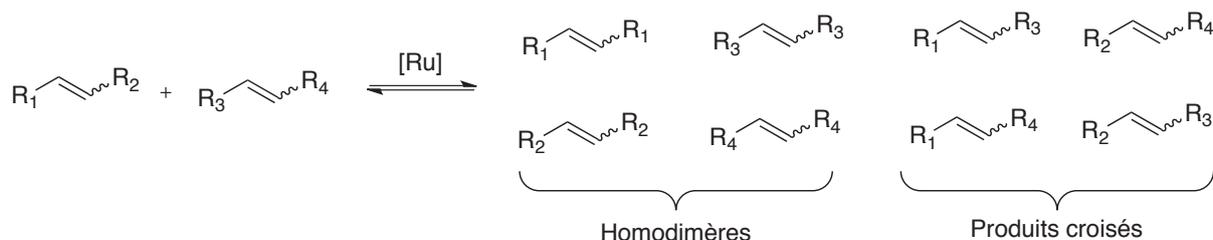


Figure I-3: Produits pouvant être obtenus à l'issue d'une réaction de métathèse croisée

Afin de pouvoir apporter une prédictibilité à cette réaction, le groupe de Grubbs a proposé en 2003 une classification générale des oléfines en fonction du catalyseur utilisé.¹ Il est ainsi possible de distinguer quatre catégories :

- Les oléfines de type I ont tendance à former rapidement l'homodimère, ce dernier pouvant par la suite réagir en CM.
- Les oléfines de type II conduisent plus lentement à l'homodimère que celles de type I, mais une fois formé, celui-ci est quasiment inerte.
- Les oléfines de type III ne subissent que peu voire pas d'homodimérisation, mais peuvent réagir avec des oléfines de type I ou II.
- Les oléfines de type IV ne réagissent pas en réaction de métathèse, mais n'inhibent pas la réaction, elles sont donc spectatrices.

De façon générale, la réactivité des oléfines en CM diminue lorsque l'on descend dans cette liste. En conséquence, il est recommandé que les réactifs à coupler appartiennent à deux catégories différentes, afin d'obtenir une efficacité optimale. En effet, si deux oléfines de type I ou deux de type II sont mises en réaction, une distribution statistique des produits d'homodimérisation et de couplage croisé sera observée. L'utilisation de l'un des réactifs en large excès sera donc nécessaire. Les alcènes de type III ne sont réactifs, pour leur part, qu'envers les oléfines de type I et II.

Le Tableau I-1 présente la classification des alcènes vis-à-vis des catalyseurs G_I et G_{II} . Cette liste n'est cependant pas exhaustive.

[1] Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.

	G_I	G_{II}
Type I	Oléfines terminales, silanes allyliques, alcools allyliques primaires, éthers, esters, esters de boronates allyliques, halogénures d'allyle	Oléfines terminales, alcools allyliques primaires, esters de boronates allyliques, halogénures d'allyles, styrènes (sans groupements larges en ortho), phosphonates d'allyles, silanes allyliques, oxydes de phosphines allyliques, sulfures allyliques, amines allyliques protégées
Type II	Styrènes, alcools allyliques secondaires, dioxolanes vinyliques	Styrènes (avec larges substituants en ortho), acrylates, acrylamides, acide acrylique, acroléine, cétones vinyliques, alcools allyliques tertiaires non protégés, alcools allyliques secondaires, oléfines comportant une chaîne perfluorée
Type III	Siloxanes vinyliques	oléfines 1,1-disubstituées, oléfines trisubstituées non volumineuses, phosphonates vinyliques, oléfines comportant un carbone quaternaire allylique, alcools allyliques tertiaires protégés
Type IV	Oléfines 1,1-disubstituées, carbonyles α - β -insaturées, oléfines comportant un carbone quaternaire allylique, oléfines comportant une chaîne perfluorée, amines allyliques tertiaires protégées	alcools allyliques protégés trisubstitués, oléfines nitro vinyliques

 Tableau I-1: Classification des oléfines vis-à-vis des catalyseurs G_I et G_{II}

D'un point de vue mécanistique, la réaction de métathèse consiste en une succession de cycloadditions et rétrocycloadditions [2+2], conformément à ce qui a été proposé par Chauvin en 1971.² Des études complémentaires réalisées par les groupes de Katz et Grubbs ont permis de confirmer le passage par des intermédiaires métallacyclobutanes (Figure I-4).³

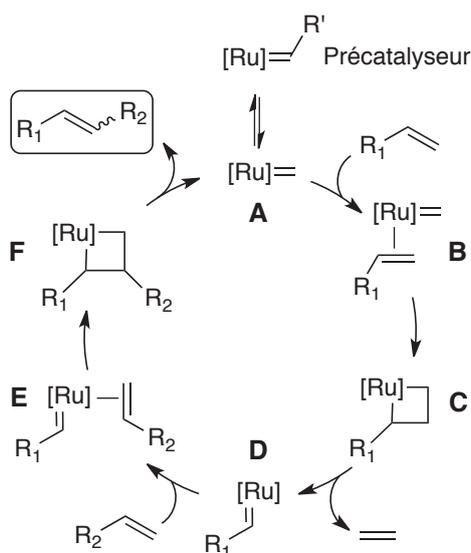


Figure I-4: Mécanisme de la métathèse d'oléfine

[2] Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.

[3] (a) Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592-1594; (b) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.

Les espèces organométalliques représentées dans la Figure I-1 sont en réalité des précatalyseurs, susceptibles de fournir l'espèce **A** à l'issue d'un premier cycle catalytique (Figure I-4). Une molécule d'oléfine va alors se coordiner sur le complexe (**B**), puis la première cycloaddition va prendre place, conduisant à la formation du métallacyclobutane **C**. Une rétrocycloaddition va alors libérer une molécule d'éthylène et le nouveau métallocarbène **D**. La coordination d'une nouvelle molécule d'oléfine (**E**), la formation du métallacyclobutane **F**, puis une nouvelle rétrocycloaddition vont permettre de libérer l'espèce catalytique **A** et le produit de couplage croisé souhaité.

CHAPITRE II

**FONCTIONNALISATION PAR METATHESE CROISEE
D'INTERMEDIAIRES TETRAHYDROPYRANIQUES OBTENUS PAR
CYCLISATION DE PRINS.
APPLICATION A LA SYNTHESE D'HOMOLOGUES DE LA
DIOSPONGINE A**

II. FONCTIONNALISATION PAR METATHÈSE CROISÉE D'INTERMÉDIAIRES TÉTRAHYDROPYRANIQUES OBTENUS PAR CYCLISATION DE PRINS. APPLICATION À LA SYNTHÈSE D'HOMOLOGUES DE LA DIOSPONGINE A

Les tétrahydropyranes (ou cycles mono-oxygénés à six chaînons) constituent un motif présent dans de nombreuses molécules naturelles bioactives, comme par exemple les (-)-diospongines A et B, la (-)-centrolobine, le bistramide A ou encore la (+)-leucascandrolide A (Figure II-1). L'accès rapide à ces unités de façon diastéréo- ou énantiosélective constitue de fait un sujet de recherche toujours d'actualité.

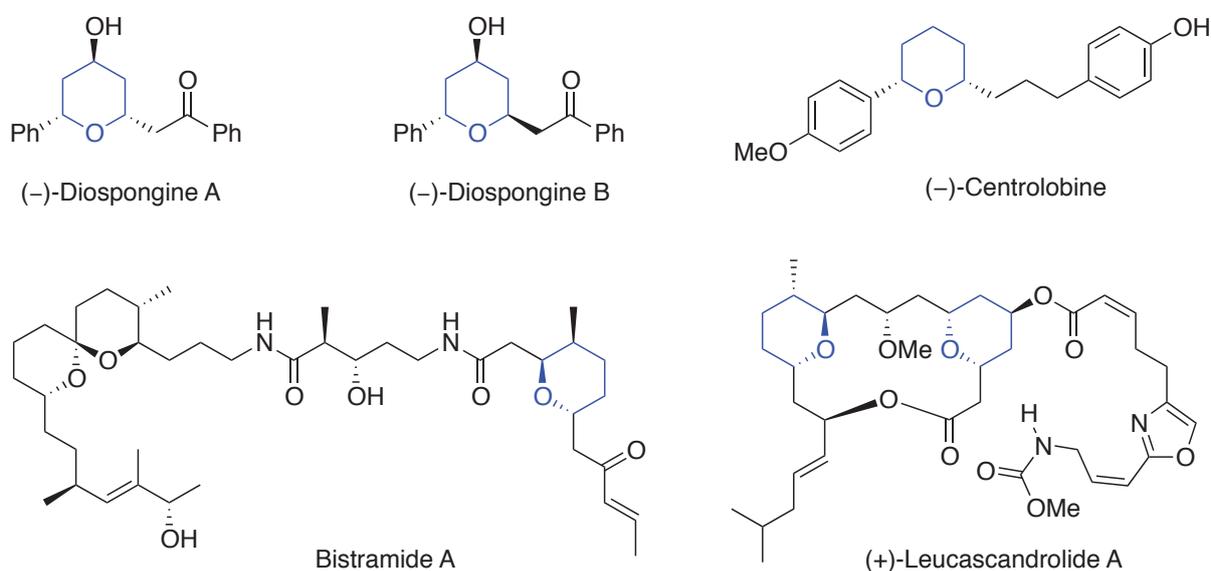


Figure II-1: Exemples de produits naturels possédant un motif tétrahydropyrane

II.1. La cyclisation de Prins

II.1.a. Mécanisme général et diastéréosélectivité relative

De nombreuses méthodes ont été développées et appliquées en synthèse pour former des tétrahydropyranes. Les cyclisations par ouverture d'époxydes, les réactions d'oxa-Michael, les substitutions nucléophiles de type Williamson ou encore les réactions d'hétéro-Diels-Alder figurent probablement parmi les plus marquantes.⁴ Une méthode semble néanmoins prendre de plus en plus d'importance: la cyclisation de Prins. De façon

[4] (a) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045-2053; (b) Nising, C. F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1218-1228; (c) Nising, C. F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 988-999.

générale, cette réaction utilisée pour la première fois par Stapp en 1969⁵ débute par la formation d'un intermédiaire oxonium **3**, issu par exemple de la condensation entre un alcool homoallylique **1** et un composé carbonylé **2** (Schéma II-1). Cet ion oxonium va ensuite subir une attaque intramoléculaire de la part de l'oléfine, créant ainsi un carbocation **4**, susceptible à son tour de réagir avec un nucléophile présent dans le milieu pour conduire au tétrahydropyrane **5**. Le succès de cette réaction a conduit à son utilisation dans de nombreuses synthèses et au développement de plusieurs variantes, dans lesquelles la nature du nucléophile ou celle du précurseur de l'ion oxonium ont été modifiées.⁶

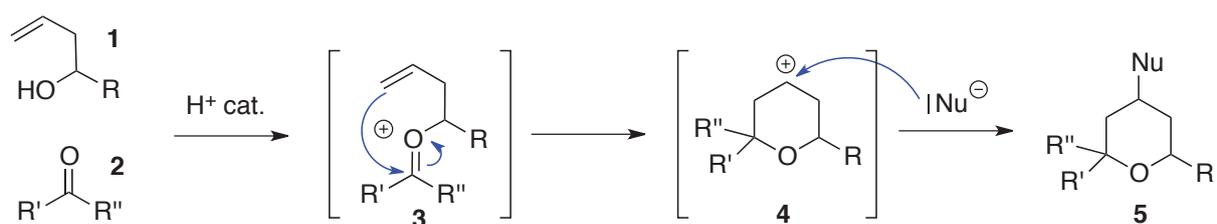


Schéma II-1: Mécanisme général de la cyclisation de Prins

La cyclisation de Prins est généralement hautement diastéréosélective, et s'avère particulièrement efficace pour la synthèse de tétrahydropyranes possédant des groupements de configuration relative *syn* en position 2 et 6. L'état de transition conduisant à la formation du carbocation étant admis de type chaise, cette sélectivité peut s'expliquer par la minimisation des interactions 1,3-diaxiales de la forme **6** par rapport à la **8** (Schéma II-2).⁷ Le carbocation **7** est ainsi formé préférentiellement par rapport à son diastéréoisomère **9**.

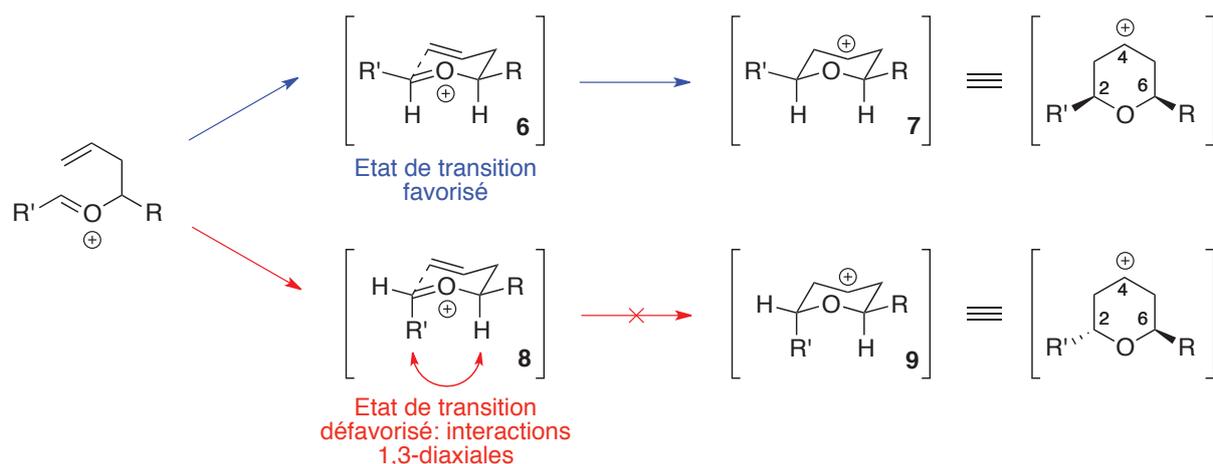


Schéma II-2: Formation préférentielle de 2,6-*syn*-tétrahydropyranes par cyclisation de Prins

[5] Stapp, P. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 479-485.

[6] Olier, C.; Kaafarani, M.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 413-445.

[7] Chan, K.-P.; Seow, A.-H.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 37-41.

En règle générale, l'attaque du nucléophile sur le carbocation se déroule également de façon diastéréosélective, la configuration le plaçant en position équatoriale étant thermodynamiquement favorisée. De plus, le groupe d'Alder a ajouté une considération cinétique à cette observation.⁸ Son étude a en effet révélé que l'intermédiaire cationique **10** est particulièrement stabilisé par l'orientation de l'hydrogène en position pseudo-axiale (Schéma II-3). La raison de cette géométrie exceptionnelle semble résider dans l'alignement de l'orbitale vacante du carbocation avec celles de deux liaisons du cycle et d'un doublet non liant de l'oxygène, permettant alors une délocalisation de la charge par un phénomène d'hyperconjugaison. Ce positionnement inattendu de l'atome d'hydrogène a pour conséquence de favoriser l'addition nucléophile en position pseudo-équatoriale (la plus dégagée) pour conduire majoritairement au produit **11**.

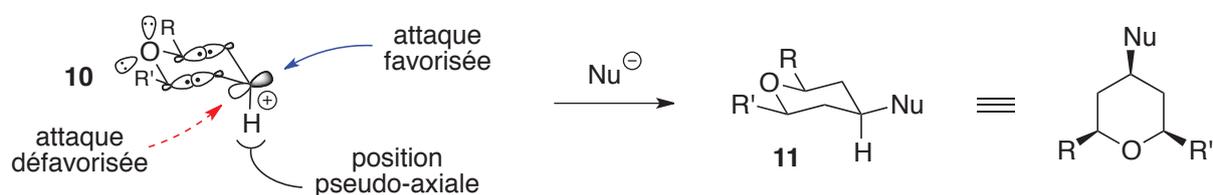


Schéma II-3: Addition nucléophile selon le modèle d'Alder

Bien que ce modèle semble fonctionner dans le cas général, des exceptions subsistent. En effet, le groupe de Speckamp et Hiemstra a montré qu'un intermédiaire cationique **12** possédant au moins un groupement ester en α de l'oxygène peut favoriser la formation du produit **14** pour lequel le nucléophile se trouve en *anti* des autres substituants (Schéma II-4).⁹ Ceci pourrait être dû à une assistance anchimérique de l'ester, conduisant au carbocation cétalique stabilisé **13**, pour lequel les groupements occupent nécessairement une position pseudo-axiale. L'attaque du nucléophile, nécessairement de manière pseudo-équatoriale, expliquerait de fait la stéréochimie relative observée.

[8] Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960-4961.

[9] (a) Lolkema, L. D. M.; Hiemstra, H.; Semeyn, C.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7115-7128; (b) Lolkema, L. D. M.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7129-7140.

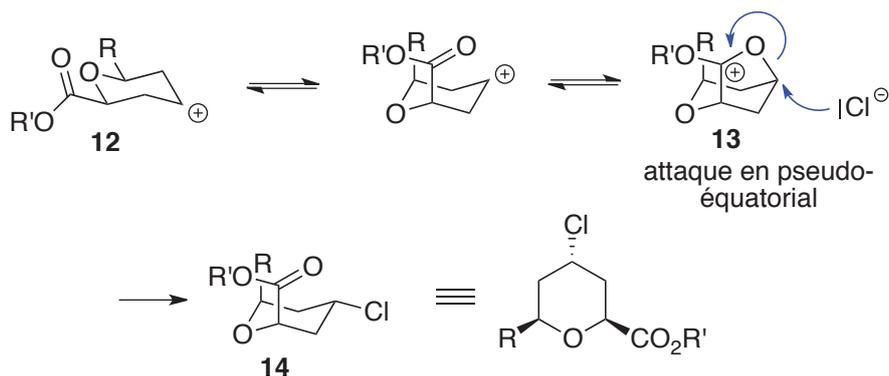


Schéma II-4: Mécanisme supposé d'assistance interne d'un groupement ester

Cette stéréochimie particulière a également été observée par le groupe de Rychnovsky lors de l'utilisation d'agents halogénants peu encombrés (TMS-Br, TMS-I, AcBr, HBr) sur des α -acétoxyéthers tels que **15**, faisant office de précurseurs d'ions oxonium (Schéma II-5).¹⁰ De façon intéressante, l'utilisation de réactifs plus encombrés comme SnBr₄, conduit à la formation du tétrahydropyrane de configuration relative classique *syn/syn*.

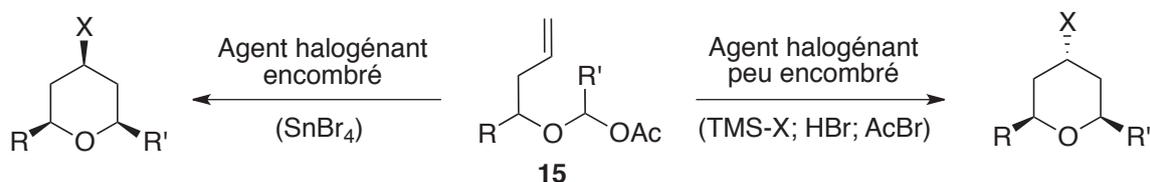


Schéma II-5: Stéréochimies relatives observées à partir d' α -acétoxyéthers

La rationalisation de cette observation a été proposée d'après une étude RMN, ayant tout d'abord permis l'identification d'un intermédiaire α -halogénoéther commun **16** (Schéma II-6). L'utilisation d'un agent halogénant peu encombré et fortement nucléophile sur ce dernier conduirait alors à la création d'une paire d'ions non solvatés **17** avec l'oxonium. Après formation du carbocation **18**, l'attaque de l'halogénure prendrait alors place sur la position la plus proche, ici en pseudo-axial, pour conduire à l'espèce **19**. A l'inverse, les espèces moins nucléophiles et plus encombrées créeraient une paire d'ions solvatés **20**, permettant après formation de l'intermédiaire d'Alder **21**, de favoriser le modèle classique d'addition pseudo-équatoriale, conduisant au composé **22**. Une sélectivité axiale similaire a récemment été observée par le groupe de Saikia en utilisant le couple TMSOTf/TBAI.¹¹

[10] Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904-9905.

[11] Saikia, A. K.; Bondalapati, S.; Indukuri, K.; Gogoi, P. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1176-1178.

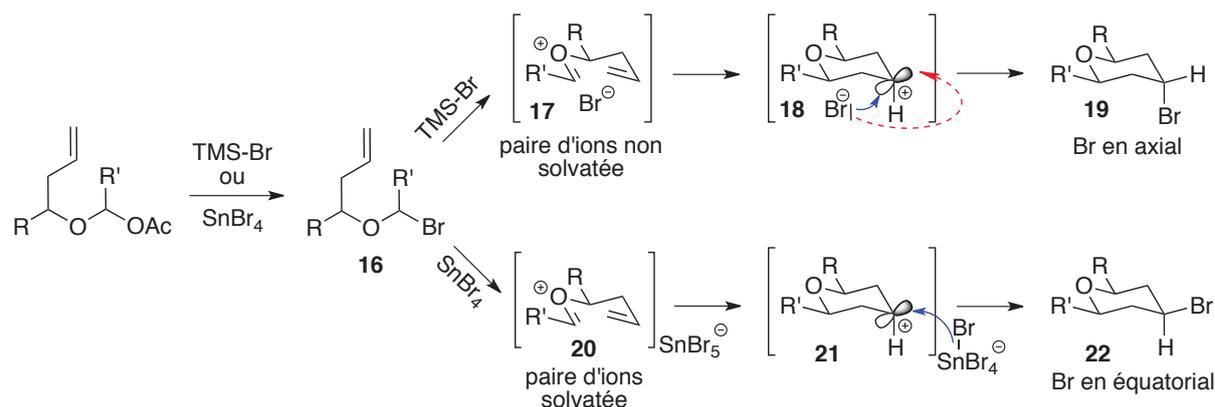


Schéma II-6: Addition nucléophile selon le modèle de Rychnovsky

II.1.b. Le phénomène de racémisation en cyclisation de Prins

Si la diastéréosélectivité de la cyclisation de Prins est généralement bien contrôlée, l'énantiosélectivité s'avère plus difficile à maîtriser, et de nombreux exemples ont montré que l'utilisation de cette méthode, à partir de composés énantiopurs, peut conduire à la formation de produits ayant subi une racémisation partielle voire totale. A ce jour, deux phénomènes majeurs à l'origine de ce problème ont été décrits: le réarrangement sigmatropique 2-oxonia-Cope et la solvolysse de l'oxonium.

II.1.b.i. *Le réarrangement 2-oxonia-Cope*

En 1988, le groupe de Speckamp a été le premier à envisager que l'oxonium intermédiaire puisse subir un réarrangement sigmatropique [3,3] (plus couramment appelé réarrangement 2-oxonia-Cope), compétitif à la cyclisation de Prins.¹² Il faudra attendre 1994 pour qu'il en apporte la preuve, en montrant que seul ce mécanisme peut expliquer la formation du produit **26**, observé lors de la réaction d'un acide de Lewis (ici, du BF₃•Et₂O) sur le vinylsilane **23** (Schéma II-7).^{9b} En effet, **26** provient de la décomposition de l'intermédiaire **25**, lui-même issu du réarrangement sigmatropique de l'ion oxonium **24**.

[12] Lolkema, L. D. M.; Hiemstra, H.; Mooiweer, H. H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6365-6368.

[9] (b) Lolkema, L. D. M.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7129-7140.

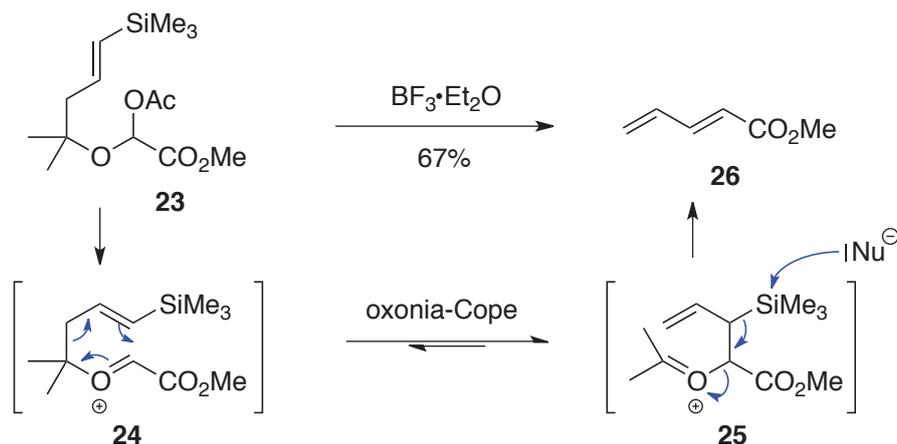


Schéma II-7: Preuve de l'existence du mécanisme 2-oxonia-Cope

En 2001, le groupe de Rychnovsky apportera une preuve supplémentaire de la véracité de ce mécanisme en décrivant la surprenante formation d'un épimère en position 3 **30** du tétrahydropyrane **28** (Schéma II-8).¹³ La rationalisation qu'il propose fait intervenir la géométrie de l'état de transition lors de l'étape d'oxonia-Cope. En effet, si un état de transition de type chaise **27** (majoritaire) conduit au même produit que la cyclisation directe, un état de transition de type bateau **29** (minoritaire) semble expliquer l'origine de cette épimérisation.

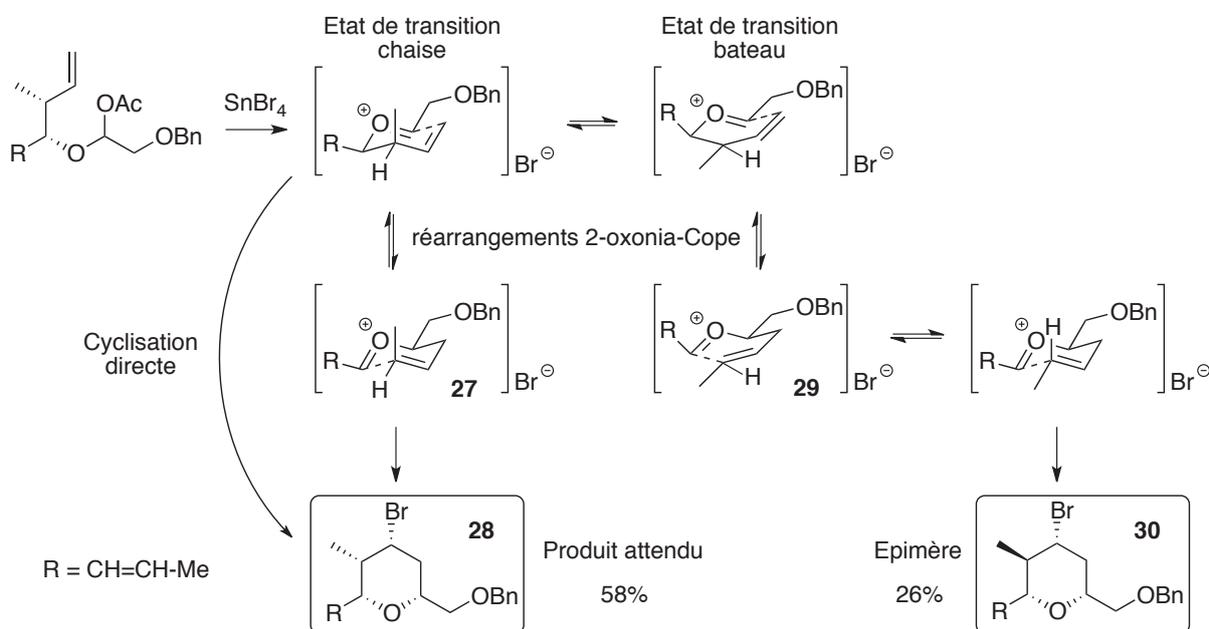


Schéma II-8: Formation d'un épimère en position 3 dû à un mécanisme de type 2-oxonia-Cope

[13] Rychnovsky, S. D.; Marumoto, S.; Jaber, J. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3815-3818.

Un an plus tard, le groupe de Willis invoquera également un mécanisme 2-oxonia-Cope pour expliquer la formation du tétrahydropyrane symétrique **35**, en plus du produit attendu **31** (Schéma II–9).¹⁴ En effet, une fois le réarrangement effectué, l'ion oxonium **32** est susceptible de s'hydrolyser pour fournir un nouvel aldéhyde **33** et un nouvel alcool homoallylique **34**. Ce dernier, en réagissant en cyclisation de Prins sur l'aldéhyde de départ, fournit bien le composé symétrique.

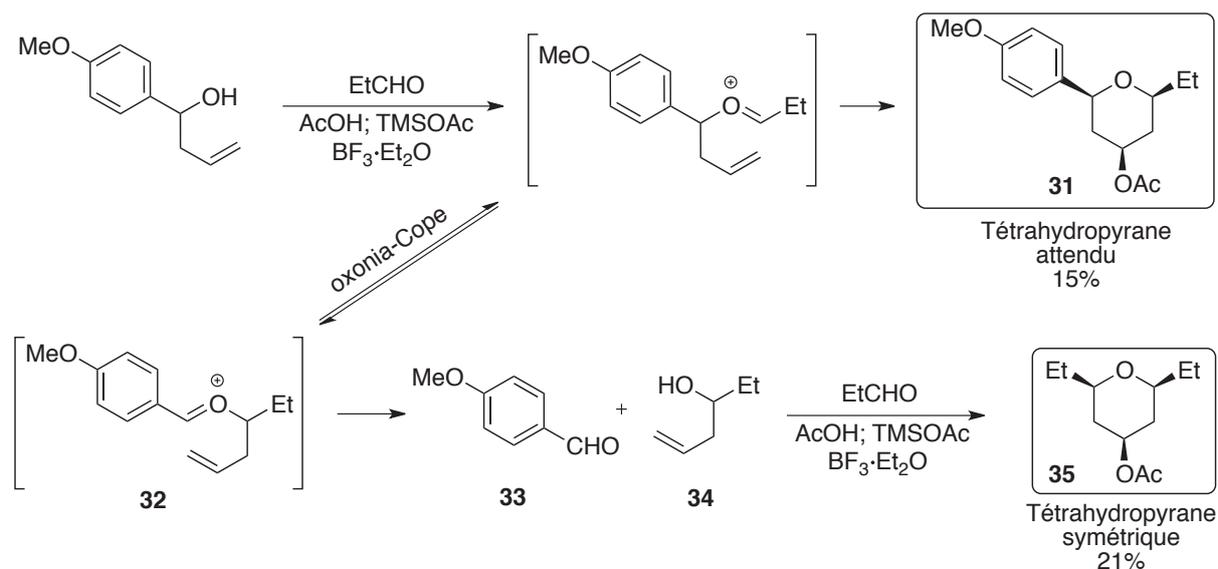


Schéma II–9: Formation de produits secondaires suite à un réarrangement d'oxonia-Cope

En se basant sur cette observation, le groupe de Rychnovsky fournira une des explications au phénomène de racémisation rencontré parfois lors de l'utilisation de réactifs énantiopurs tels que **36** (Schéma II–10).¹⁵ Il a en effet montré qu'après un premier réarrangement 2-oxonia-Cope, l'aldéhyde **37** relargué est susceptible de se condenser sur l'alcool de départ. L'ion oxonium **38** ainsi obtenu peut alors subir un nouveau réarrangement sigmatropique et une nouvelle hydrolyse, pour conduire à l'énantiomère **39** de l'alcool de départ **36**. La pureté optique de ce dernier s'en trouve donc diminuée.

[14] Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577-580.

[15] Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919-3922.

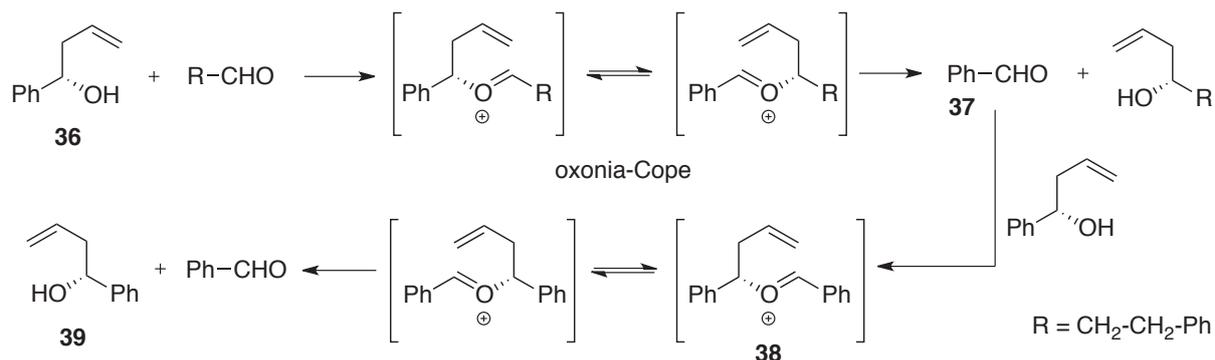
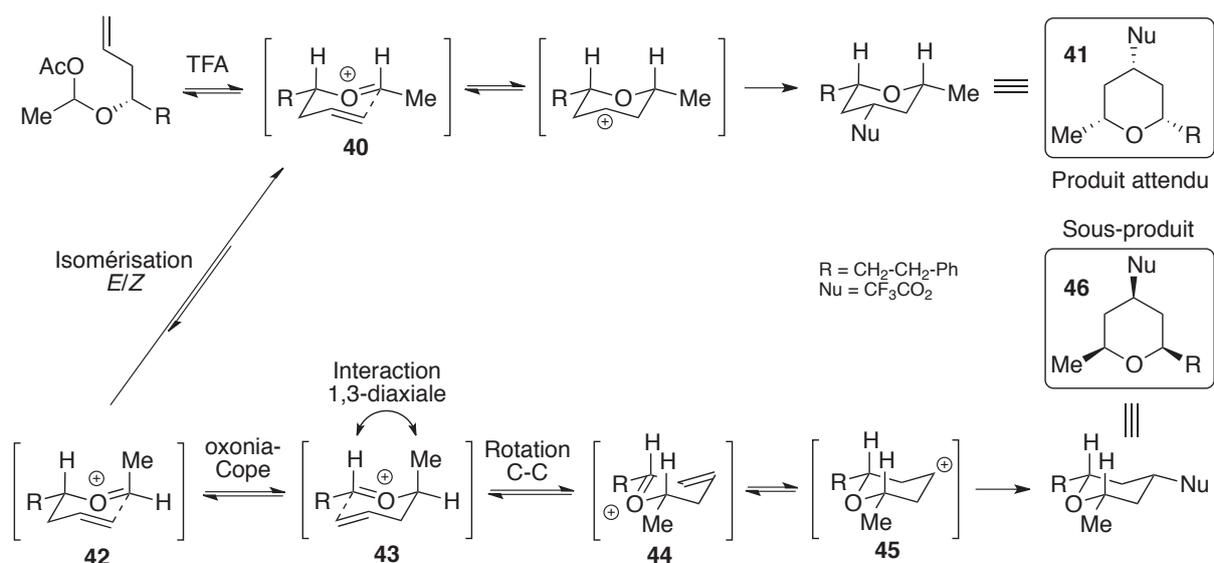


Schéma II-10: Phénomène de racémisation du produit de départ par réarrangement d'oxonia-Cope

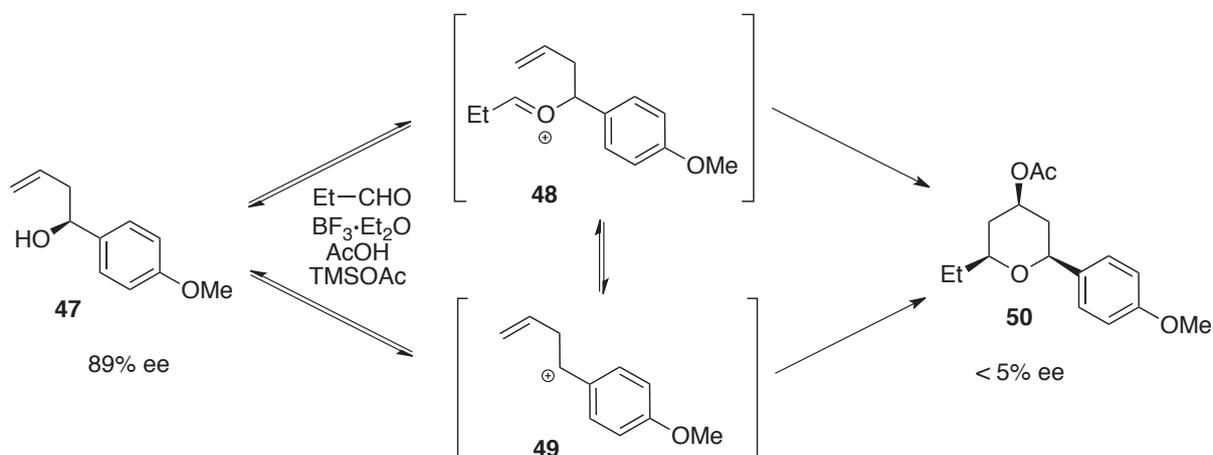
Plus tard, le même groupe montrera que la perte d'énantiosélectivité pouvant se produire lors d'une cyclisation de Prins ne tient pas uniquement à la racémisation du produit de départ, mais peut provenir d'une isomérisation *E/Z* de l'ion oxonium, suivie d'un réarrangement 2-oxonia-Cope (Schéma II-11).¹⁶ En effet, bien que majoritairement *E*, l'oxonium **40** est en équilibre permanent avec son isomère *Z* **42**. En subissant un réarrangement 2-oxonia-Cope, ce dernier peut conduire au composé **43**, peu stable du fait de la présence d'interactions 1,3-diaxiales. Une rotation autour d'une liaison C-C pousse cet intermédiaire à adopter préférentiellement la conformation **44**, pour laquelle les substituants se retrouvent en position pseudo-équatoriale. Après formation du carbocation **45**, l'attaque nucléophile conduit, selon le modèle d'Alder, à la formation du tétrahydropyrane **46**, énantiomère du produit **41** souhaité. Il est à noter toutefois que ce type de mécanisme n'est pertinent que lorsqu'un nucléophile faible est utilisé, permettant ainsi à l'équilibre conformationnel de prendre place, et d'être déplacé vers la formation de **44**.

[16] Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13640-13648.



II.1.b.ii. La solvolysse

La racémisation n'est toutefois pas uniquement liée à un processus oxonia-Cope. En effet, lors de son étude relative à des alcools benzyliques tels que **47**, le groupe de Willis suggère la possibilité de décomposer l'intermédiaire oxonium **48** en un carbocation benzylique **49** (Schéma II-12).¹⁴ Il montrera notamment que la formation de ce dernier est d'autant plus favorable que le noyau aromatique est enrichi en électrons, ce qui semble logique compte tenu de la stabilisation engendrée. L'équilibre avec cette forme carbocationique conduit donc à la perte de l'information stéréochimique du produit de départ, et de fait, à l'obtention d'un produit quasi racémique **50**.



Bien que l'on commence à cerner les origines des problèmes de racémisation dans la cyclisation de Prins, et que certaines synthèses parviennent à contourner cette difficulté,^{15,17} des progrès restent à faire sur ce sujet afin de pouvoir disposer d'un plus large choix de conditions opératoires.

II.2. Résultats et discussion

II.2.a. Désymétrisation du 1,6-heptadièn-4-ol par cyclisation de Prins : accès à des intermédiaires fonctionnalisables.

Dans son application, la réaction de Prins a souvent été utilisée pour coupler des fragments avancés lors de synthèses convergentes.¹⁸ De façon surprenante, cette méthode a été peu exploitée pour créer des intermédiaires synthétiques pouvant par la suite être fonctionnalisés. Ce processus, typique des synthèses divergentes, s'inscrirait pleinement dans une démarche de chimie médicinale, pour laquelle il est important d'avoir accès à un grand nombre d'analogues d'une même famille de composés (Figure II-2).¹⁹

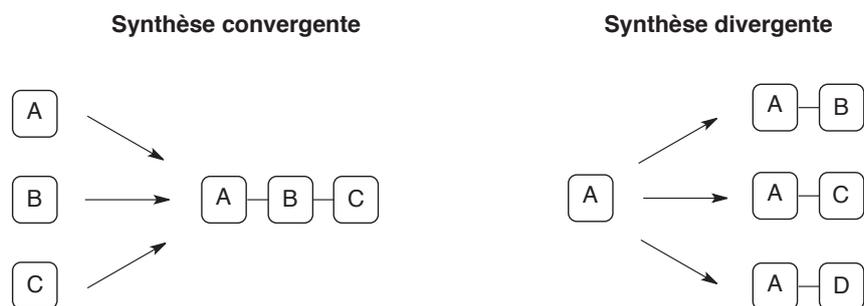


Figure II-2: Présentation générale d'une synthèse convergente et divergente

Le choix du 1,6-heptadièn-4-ol (alcool symétrique doublement insaturé) comme partenaire pour la cyclisation de Prins semble intéressant, car il permettrait l'obtention d'un tétrahydropyrane **51** possédant un motif allyle facilement fonctionnalisable en position 6 (Schéma II-13). Ce réactif, bien que disponible commercialement, peut être synthétisé de façon très efficace et beaucoup moins onéreuse par double addition de bromure d'allylmagnésium sur le formiate d'éthyle.²⁰ Le benzaldéhyde, produit commercial et bon marché, a été choisi comme deuxième réactif pour cette étude.

[17] Chan, K.-P.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4491-4494.

[18] Crane, E. A.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316-8326.

[19] Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964-1969.

[20] Parks, B. W.; Gilbertson, R. D.; Domaille, D. W.; Hutchison, J. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9622-9627.

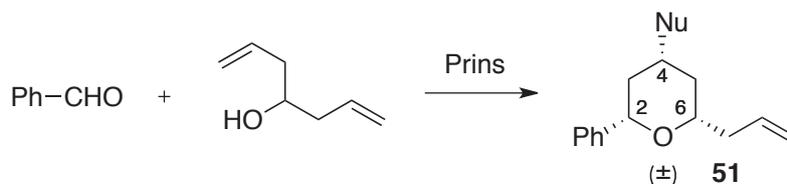


Schéma II-13: Cyclisation de Prins envisagée entre le 1,6-heptadien-4-ol et le benzaldéhyde

Dans un premier temps, l'utilisation de chlorure ferrique, réactif impliqué pour la première fois en cyclisation de Prins par le groupe de Martin, a été envisagée.²¹ Conformément à ses observations ainsi qu'à des travaux réalisés précédemment au laboratoire,²² la formation du tétrahydropyran **II-1** possédant un atome de chlore en position 4 s'est faite avec un excellent rendement de 97% et une diastéréosélectivité relative totale en faveur du composé *cis/cis* (Schéma II-14).

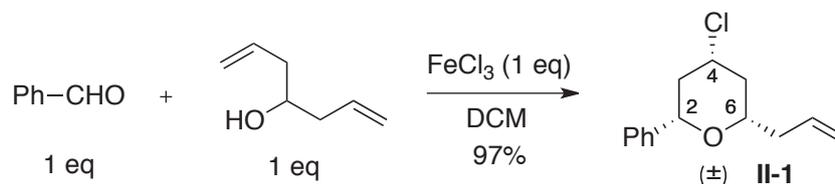


Schéma II-14: Synthèse du composé **II-1**

Très performante, cette réaction a permis de vérifier la faisabilité de la désymétrisation du 1,6-heptadien-4-ol. Néanmoins, le produit obtenu ne possède à première vue qu'un intérêt limité, les tétrahydropyranes porteurs d'un halogène étant très peu présents dans la nature. A l'inverse, les 4-tétrahydropyrans (groupement hydroxyle en position 4) se retrouvent dans plusieurs molécules naturelles bioactives, dont certaines ont été présentées Figure II-1 (p.25). En 2003, le groupe de Willis a décrit une technique permettant d'accéder à ces motifs par utilisation d'acide trifluoroacétique.²³ Cette molécule va jouer ici un double rôle, le proton servant d'activateur pour la réaction, et l'ion trifluoroacétate servant de nucléophile. Le tétrahydropyran intermédiaire **52**, portant le groupement trifluoroacétate, peut ensuite être saponifié dans des conditions douces de méthanolyse, directement sur le brut réactionnel (Schéma II-15). Il est à noter que la diastéréosélectivité de la réaction est ici parfaitement contrôlée selon le modèle d'Alder.

[21] Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979-1982.

[22] Hiebel, M.-A. *Accès stéréocontrôlé aux tétrahydropyranes 2,6-disubstitués - Application à la synthèse totale de la diospongine A et du bistramide A*. Thèse. Université Claude Bernard, Lyon, 2008.

[23] Barry, C. S. J.; Crosby, S. R.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2429-2432.

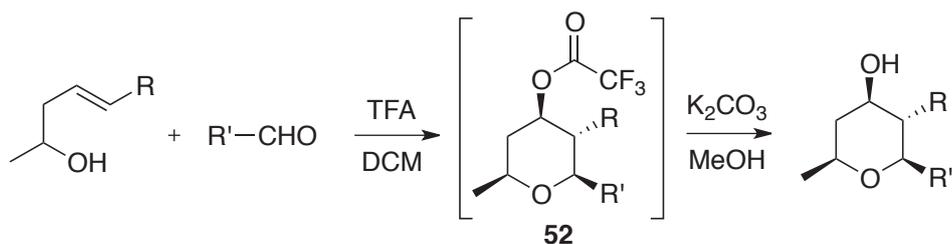
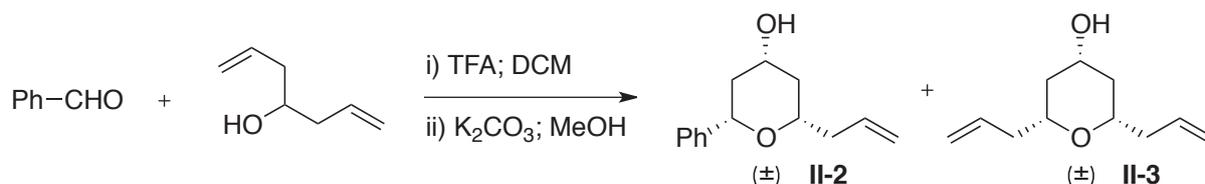


Schéma II-15: Accès aux 4-tétrahydropyransols selon Willis

En appliquant cette méthode à la désymétrisation du 1,6-heptadiène-4-ol, la réaction s'est montrée plus difficile que celle initiée par le chlorure ferrique, probablement du fait de la faiblesse du nucléophile (10 à 15 équivalents de TFA sont généralement utilisés). Bien que la formation du produit souhaité **II-2** soit bien observée, elle s'accompagne, dans les conditions initialement préconisées, de celle du tétrahydropyrane symétrique **II-3**, issu du réarrangement d'oxonia-Cope (Tableau II-1; entrée 1). Alors que la température ne semble pas avoir un effet majeur quant au ratio des deux produits (entrées 2 et 3), l'utilisation d'un excès d'aldéhyde a permis de limiter la formation de **II-3** (entrée 4).



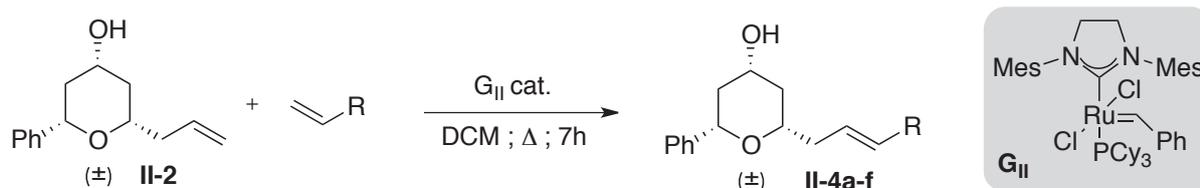
Entrée	Eq. PhCHO	Eq. TFA	Température	Ratio II-2 : II-3 (Rdt II-2)
1	1	10	t.a.	60 : 40
2	1	10	0°C	65 : 35
3	1	10	-78°C	65 : 35
4	2	15	0°C	85 : 15 (67%)

Tableau II-1: Tests de synthèse du composé **II-2**

II.2.b. Fonctionnalisation des intermédiaires par métathèse croisée : application à la synthèse d'homologues de la diospongine A

L'intérêt de l'intermédiaire **II-2** réside dans le fait que sa partie oléfinique peut être facilement fonctionnalisée. Pour ce faire, la métathèse croisée constitue une méthode attrayante, permettant d'atteindre rapidement une large variété de structures. Par ailleurs, l'importance que peut revêtir l'introduction d'un atome de fluor en chimie médicinale, de par la modification des propriétés pharmacologiques que cela entraîne, est aujourd'hui bien

établie.²⁴ De fait, l'introduction de dérivés fluorés a été particulièrement considérée. Le couplage de **II-2** avec plusieurs dérivés éthyléniques et vinyliques (en excès car les deux oléfines sont de type I) a ainsi été réalisé par utilisation de catalyseur de Grubbs de 2^{nde} génération, pour conduire aux produits **II-4a** à **II-4f** dans une gamme de rendements correcte, comprise entre 48 et 68% (Tableau II-2). Il est à noter que ces derniers sont exclusivement de configuration *E*, comme en témoigne la valeur de la constante de couplage éthylénique (de l'ordre de $J = 15,0$ Hz).



Entrée	R	Eq. oléfine	Qté cat.	n°	Rdt isolé
1	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	5	2,5 mol%	II-4a	66%
2	Br-CH ₂ - ^a	5	2,5 mol%	II-4b	59%
3	Ph- ^b	2	5 mol%	II-4c	68%
4	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -	2	5 mol%	II-4d	53%
5	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	2	5 mol%	II-4e	48%
6	<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	2	5 mol%	II-4f	58%

^a Le réactif utilisé ici est le 1,4-dibromobut-2-ène.

^b Le réactif utilisé ici est le stilbène, l'utilisation de styrène ayant conduit à un rendement légèrement inférieur.

Tableau II-2: Réactions de métathèses croisées sur le composé **II-2**

Les rendements observés étant globalement acceptables, l'application de cette séquence à une molécule d'intérêt biologique a ensuite été envisagée. De par sa potentielle activité anti-ostéoporotique et sa structure relativement proche des composés synthétisés, la diospongine A (Figure II-3) s'est révélée être une cible intéressante pour cette étude. Cette molécule, isolée des rhizomes de l'arbuste *Dioscorea spongiosa* en 2004 par le groupe de Kadota,²⁵ appartient à la famille des 1,7-diarylheptanoïdes, connue pour les nombreuses molécules bioactives qu'elle comporte. De nombreux laboratoires, dont le nôtre,²⁶ se sont déjà intéressés à la synthèse de cette molécule.²⁷ Plus récemment, les équipes de Chandrasekhar et Reddy ont

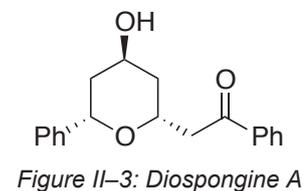


Figure II-3: Diospongine A

[24] (a) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992-1012; (b) Liu, P.; Sharon, A.; Chu, C. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 743-766.

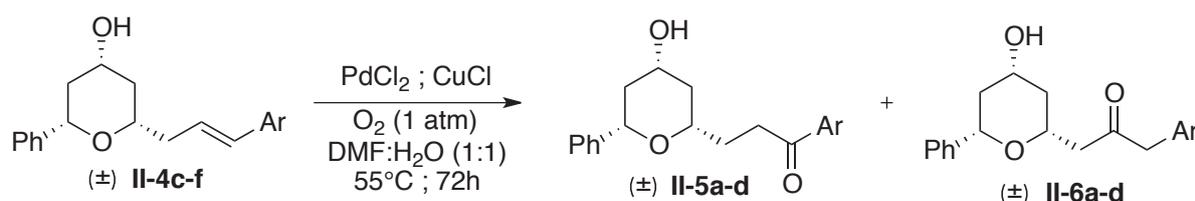
[25] Yin, J.; Kouda, K.; Tezuka, Y.; Le Tran, Q.; Miyahara, T.; Chen, Y.; Kadota, S. *Planta Med.* **2004**, *70*, 54-58.

[26] Hiebel, M.-A.; Pelotier, B.; Piva, O. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7874-7878.

[27] (a) Bressy, C.; Allais, F.; Cossy, J. *Synlett* **2006**, 3455-3456; (b) Sawant, K. B.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7911-7914; (c) Bates, R. W.; Song, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4497-4499; (d) Yadav, J. S.; Padmavani, B.; Reddy, B. V. S.; Venugopal, C.; Rao, A. B. *Synlett* **2007**, 2045-2048; (e) Wang, H.; Shuhler, B.

respectivement publié la synthèse d'un analogue azoté²⁸ et de l'énantiomère non naturel²⁹ de la diospongine A. L'intérêt de la communauté scientifique pour cette molécule ainsi que pour certains de ses analogues a conforté son choix comme sujet d'étude. De plus, si bon nombre de 1,7-diarylheptanoïdes, et plus récemment de 1,9-diarylnonanoïdes, ont pu être isolés et testés biologiquement,³⁰ aucune molécule naturelle possédant un motif 1,8-diaryloctanoïde n'a encore été rapportée. Les homologues considérés seraient donc particulièrement intéressants, en vue d'une potentielle étude structure-activité.

Les produits **II-4c** à **II-4f** déjà synthétisés (Tableau II-2 ; entrées 3 à 6) ont tout d'abord été engagés dans une réaction d'oxydation de Wacker,³¹ pour conduire à une série dans laquelle tous les substituants du tétrahydropyrane sont en *cis* les uns des autres. Toutefois, cette réaction ne s'est pas avérée régiosélective, et a conduit à la formation de la fonction cétone en position α ou β de l'aryle. Par chance, ces régioisomères ont pu être facilement séparés par chromatographie sur gel de silice, permettant ainsi l'isolement de deux familles pour cette série (Tableau II-3).



Entrée	n° réactif	Ar	n°	Rdt II-5	n°	Rdt II-6
1	II-4c	Ph-	II-5a	24%	II-6a	18%
2	II-4d	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -	II-5b	26%	II-6b	21%
3	II-4e	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	II-5c	16%	II-6c	17%
4	II-4f	<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	II-5d	14%	II-6d	- ^a

^a Dégradation pendant la purification.

Tableau II-3: Oxydations de Wacker en série *cis*

J.; Xian, M. *Synlett* **2008**, 2651-2654; (f) Sabitha, G.; Padmaja, P.; Yadav, J. S. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2235-2239; (g) Kumaraswamy, G.; Ramakrishna, G.; Naresh, P.; Jagadeesh, B.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8468-8471; (h) Lee, K.; Kim, H.; Hong, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5202-5205; (i) Anada, M.; Washio, T.; Watanabe, Y.; Takeda, K.; Hashimoto, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6850-6854; (j) More, J. D. *Synthesis* **2010**, 2419-2423; (k) Karlubíková, O. g.; Babjak, M.; Gracza, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4980-4987; (l) Kumar, R. N.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1003-1007; (m) Kawai, N.; Mahadeo Hande, S.; Uenishi, J. i. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9049-9056; (n) Ho, T.-L.; Tang, B.; Ma, G.; Xu, P. *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 455-458. [28] Chandrasekhar, S.; Kiran Babu, G. S.; Raji Reddy, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2216-2219. [29] Reddy, C. R.; Reddy, G. B.; Srikanth, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1725-1728. [30] (a) Lu, H.; She, G. *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, 1687-1708; (b) Bennini, B.; Chulia, A. J.; Kaouadji, M.; Fondanèche, P.; Allais, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1597-1600. [31] (a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176-182; (b) Clement, W. H.; Selwitz, C. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 241-243.

Souhaitant également atteindre une série plus proche de la molécule naturelle, pour laquelle la fonction hydroxyle est en *trans* des deux autres groupements, l'intermédiaire **II-2** a été engagé dans une réaction d'inversion de configuration selon les conditions de Mitsunobu, pour conduire au composé **II-7** avec un rendement de 88% (Schéma II-16).

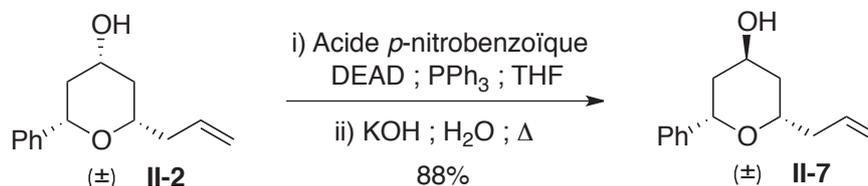
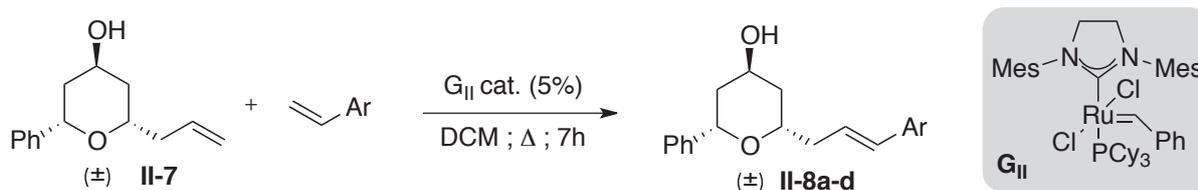


Schéma II-16: Inversion de Mitsunobu sur le composé **II-2**

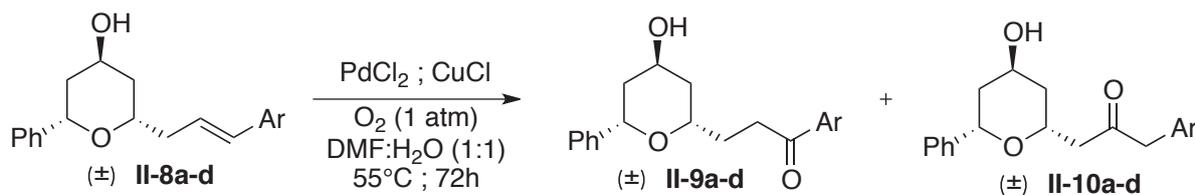
Comme précédemment, ce nouvel intermédiaire **II-7** a été engagé dans différentes réactions de métathèse croisée avec les dérivés styréniques (Tableau II-4). Ici encore, l'utilisation du catalyseur de Grubbs de 2^{nde} génération a été privilégiée, et les oléfines formées se sont révélées uniquement de configuration *E*. Les rendements, compris entre 45 et 75%, restent satisfaisants voire bons compte tenu du type de réaction envisagée.



Entrée	Ar	Eq. styrène	n°	Rdt isolé
1	Ph-	2	II-8a	55%
2	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -	2	II-8b	45%
3	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	2	II-8c	59%
4	<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	2	II-8d	75%

Tableau II-4: Réactions de métathèses croisées sur le composé **II-7**

Les produits de couplage en série *trans* ainsi obtenus ont par la suite été engagés en oxydation de Wacker, pour conduire comme précédemment à deux familles de régioisomères **II-9a-d** et **II-10a-d**, séparables par chromatographie sur gel de silice (Tableau II-5).



Entrée	n° réactif	Ar	n°	Rdt II-9	n°	Rdt II-10
1	II-8a	Ph-	II-9a	26	II-10a	24
2	II-8b	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -	II-9b	17	II-10b	- ^a
3	II-8c	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	II-9c	10	II-10c	18
4	II-8d	<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	II-9d	9	II-10d	22

^a Dégradation pendant la purification.

Tableau II-5: Oxydations de Wacker en série *trans*

Les résultats présentés Tableau II-3 et Tableau II-5 soulèvent deux interrogations: Pourquoi l'oxydation de Wacker se déroule-t-elle avec un tel manque de régiosélectivité et pourquoi les rendements globaux sont-ils aussi modestes?

Un élément de réponse à la première question a été apporté par le groupe de Spencer en 2001.³² La clé semble résider dans la stabilisation de l'intermédiaire lors de l'oxypalladation. Si à première vue, une addition de type Markovnikov passant par un carbocation benzylique semble favorable, l'étude de Spencer a montré que la présence d'un atome d'hydrogène en position allylique est susceptible de renverser la sélectivité (Figure II-4). Deux hypothèses sont avancées. La première ferait intervenir cet hydrogène dans une liaison agostique avec le palladium. Les électrons contenus dans l'orbitale moléculaire σ de la liaison C-H seraient partiellement cédés à une orbitale vide du métal, qui lui-même pourrait effectuer une rétro-donation dans l'orbitale de haute énergie σ^* . Le fait que l'orbitale vide se situe proche de l'hydrogène allylique pourrait alors induire un effet électronique fragilisant la liaison C-H et rendre l'orbitale σ^* plus accessible, augmentant de fait l'effet π -accepteur du groupement.³³ La deuxième hypothèse serait le passage par un complexe ényle ($\sigma+\pi$). Une attaque de l'eau, puis une protonation intramoléculaire conduirait également au composé d'addition anti-Markovnikov. Il est à noter qu'une simple compétition entre effets électroniques et stériques n'est pas non plus à exclure.

[32] Gaunt, M. J.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Chem. Commun.* **2001**, 1844-1845.

[33] Crabtree, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 789-805.

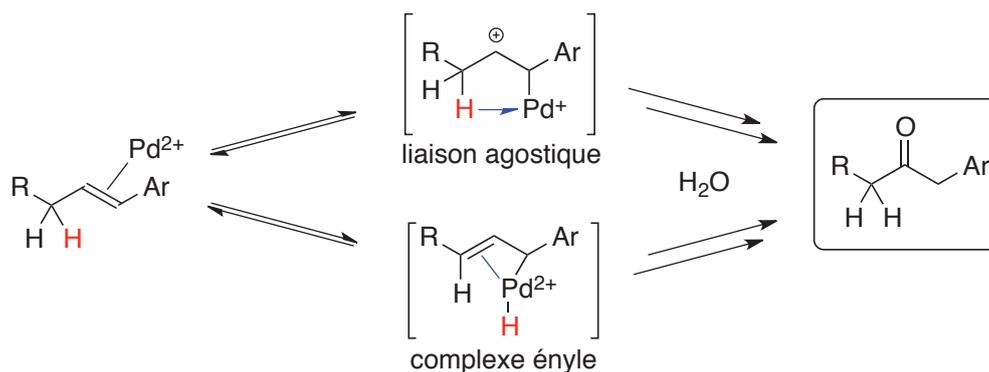


Figure II-4: Voies d'accès aux cétones homobenzyles par oxydation de Wacker

Concernant les faibles rendements globaux, les résultats figurant Tableau II-3 et Tableau II-5 ne font pas office d'exception. Lors de sa synthèse de la diospongine A, le groupe d'Uenishi a également fait l'expérience d'une oxydation de Wacker ne fournissant qu'un rendement moyen.^{27m} Si dans leur cas, une activation sous micro-ondes a permis de sensiblement améliorer la réaction, il est possible de remarquer que l'utilisation d'un groupement protecteur de la fonction hydroxyle (volontairement délaissée dans notre cas afin de minimiser les étapes de synthèse), n'a pas réellement eu d'effet bénéfique. Pour expliquer le faible rendement observé, il est alors possible d'envisager la formation d'un complexe π -allyle trop stable pour réagir avec l'eau.

Lors de ce chapitre, il a été montré que trois intermédiaires tétrahydropyraniques facilement fonctionnalisables **II-1**, **II-2** et **II-7** ont pu être synthétisés par cyclisation de Prins à partir du 1,6-heptadiène-4-ol. Deux d'entre eux (**II-2** et **II-7**) ont été couplés par métathèse croisée avec plusieurs dérivés styréniques. Une oxydation de Wacker sur chacun a permis l'isolement de deux familles de régioisomères par série, correspondant à des analogues de la diospongine A. Les produits synthétisés sont actuellement disponibles pour une évaluation de leurs propriétés biologiques.

CHAPITRE III

VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA NHATRANGINE A

III. VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA NHATRANGINE A

III.1. Isolement, structure et composés apparentés

Les milieux aquatiques sont bien connus pour leur extrême biodiversité. Les molécules naturelles que l'on y trouve présentent de fait une vaste chimiodiversité, et les activités biologiques qui leur sont bien souvent associées constituent un attrait pour les chimistes et les biologistes. Actuellement, environ 16 000 molécules ont été isolées et caractérisées de différents organismes marins, principalement des animaux, des éponges, des algues ou encore des cyanobactéries.³⁴ C'est de l'une de ces dernières, *Lyngbya majuscula* (Image III-1), connue pour être la source de nombreux métabolites secondaires, que les nhatrangines A et B (Figure III-1) ont été isolées par le groupe d'Orjala en 2010.³⁵ De par la nature de leur chaîne carbonée principale, ces deux molécules se sont révélées apparentées aux aplysiatoxines et aux oscillatoxines A (Figure III-1),³⁶ deux familles de molécules relativement proches structurellement et connues pour favoriser la croissance des tumeurs par activation des protéines kinases C.³⁷ A l'inverse, l'oscillatoxine D et son analogue 30-méthyl-oscillatoxine D (Figure III-1), qui possèdent également une chaîne carbonée similaire à celle des nhatrangines, ont montré des effets thérapeutiques anti-leucémiques intéressants dans la lignée cellulaire L1210.³⁸ Par chance, une étude préliminaire réalisée sur les nhatrangines a révélée une potentielle activité contre une lignée cancéreuse humaine (CoL-2).³⁵ Le manque de produit nécessaire pour confirmer ou infirmer ces observations, le faible rendement d'extraction à partir du biotope, et le fait qu'aucune synthèse n'ait été décrite jusqu'alors, justifient l'intérêt que nous avons porté à ces molécules.



Image III-1: *Lyngbya majuscula*

[34] Kornprobst, J.-M., *Substances naturelles d'origine marine*. Tec & Doc Lavoisier ed.; 2005.

[35] Chlipala, G. E.; Tri, P. H.; Hung, N. V.; Kronic, A.; Shim, S. H.; Soejarto, D. D.; Orjala, J. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 784-787.

[36] Moore, R. E.; Blackman, A. J.; Cheuk, C. E.; Mynderse, J. S.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J.; Woodard, R. W.; Craig, J. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2484-2489.

[37] (a) Kishi, Y.; Rando, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 163-172; (b) Arcoleo, J. P.; Weinstein, I. B. *Carcinogenesis* **1985**, *6*, 213-217; (c) Suganuma, M.; Fujiki, H.; Tahira, T.; Cheuk, C.; Moore, R. E.; Sugimura, T. *Carcinogenesis* **1984**, *5*, 315-318; (d) Fujiki, H.; Tanaka, Y.; Miyake, R.; Kikkawa, U.; Nishizuka, Y.; Sugimura, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *120*, 339-343; (e) Fujiki, H.; Sugimura, T.; Moore, R. E. *Environ. Health Perspect.* **1983**, *50*, 85-90; (f) Eliasson, L.; Kallin, B.; Patarroyo, M.; Klein, G.; Fujiki, H.; Sugimura, T. *Int. J. Cancer* **1983**, *31*, 7-11; (g) Moore, R. E. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1919-1934.

[38] Entzeroth, M.; Blackman, A. J.; Mynderse, J. S.; Moore, R. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1255-1259.

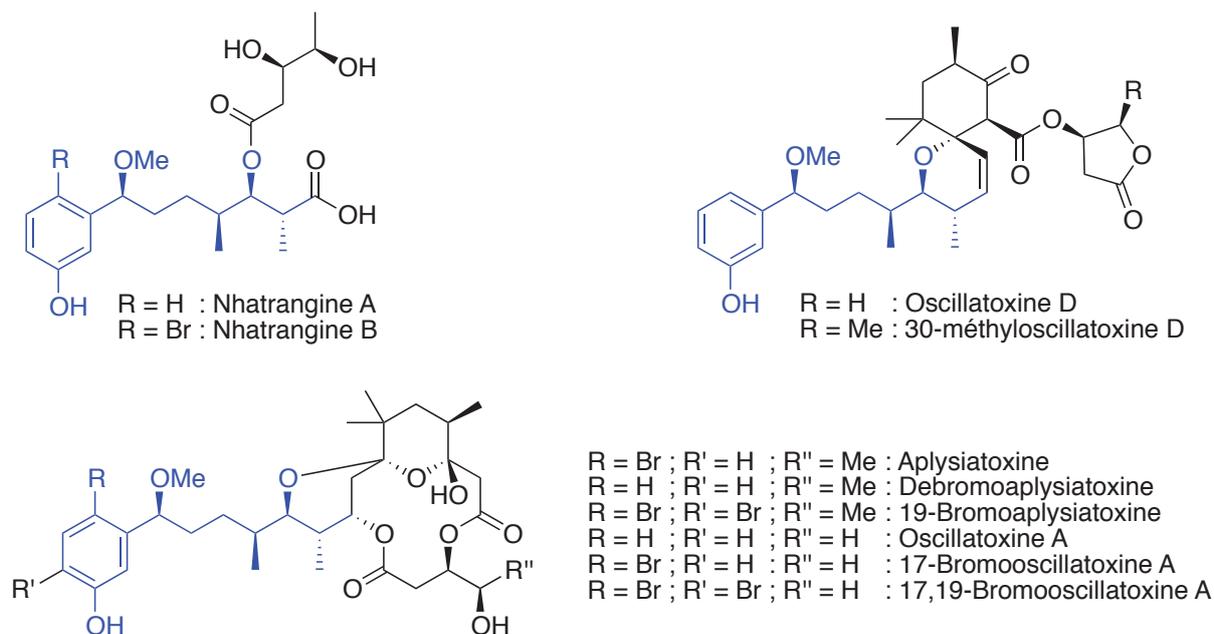


Figure III-1: Structure des nhatrangines, des aplysiatoxines et des oscillatoxines

III.2. Etudes synthétiques sur la chaîne carbonée principale

Si aucune synthèse des nhatrangines n'a encore été rapportée, plusieurs groupes se sont intéressés aux aplysiatoxines et aux oscillatoxines présentées ci-dessus. Différentes voies d'accès à des dérivés protégés de la chaîne linéaire commune à toutes ces espèces ont donc été réalisées.

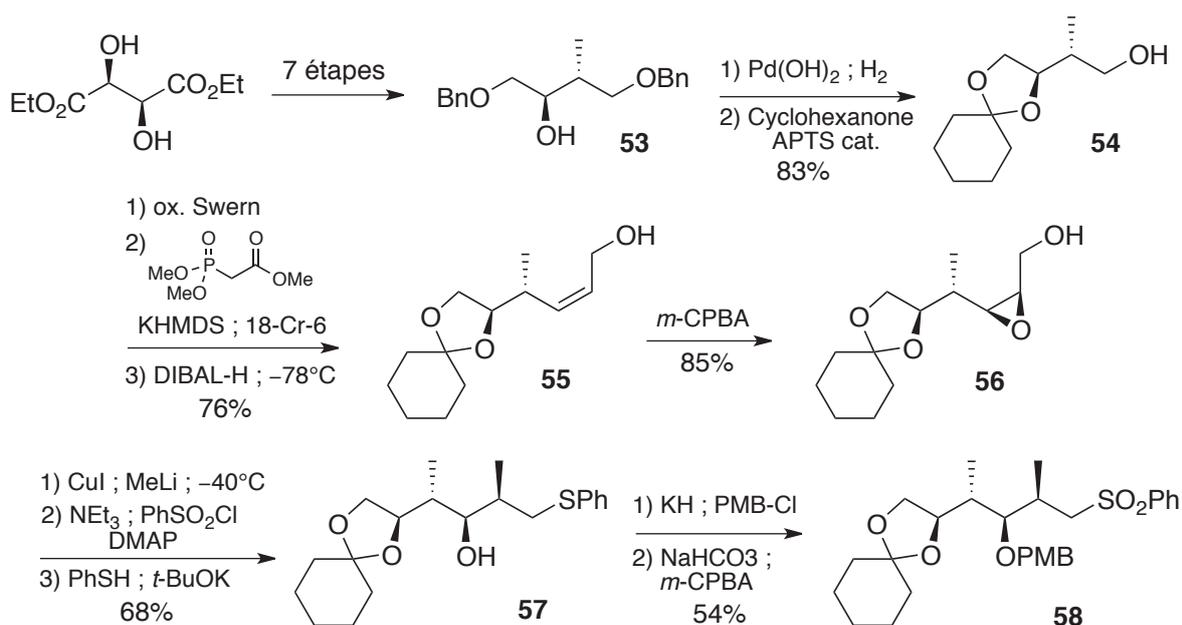
III.2.a. Synthèse par le groupe de Kishi

En 1987, le groupe de Kishi fut le premier à proposer une synthèse totale de l'aplysiatoxine et de la debromoaplysiatoxine.³⁹ Son approche consiste en un couplage entre une sulfone **58** et un époxyde **61** dont les synthèses sont décrites ci-dessous.

La synthèse du fragment **58** débute à partir du (-)-tartrate de diéthyle, qui a été transformé en alcool **53** en 7 étapes (Schéma III-1). Une hydrogénolyse des groupements benzyle, suivie d'une acétalisation sur la cyclohexanone ont conduit à un mélange 6:1 des diols protégés 1,2 et 1,3. Pour des raisons de clarté, les étapes nécessaires pour séparer ces deux composés ont été volontairement omises. A noter toutefois que cette séparation a nécessité de reformer l'ester de benzyle, d'effectuer une chromatographie sur gel de silice,

[39] Park, P. U.; Broka, C. A.; Johnson, B. F.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6205-6207.

puis de réaliser une nouvelle hydrogénéolyse du groupement protecteur. Le composé **54** a ainsi été obtenu avec un rendement de 83%. L'alcool a ensuite été oxydé en aldéhyde selon les conditions de Swern. Celui-ci a directement été engagé dans une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons pour conduire quasi exclusivement à l'ester α,β -insaturé possédant une oléfine de géométrie *Z*. Cette stéréosélectivité inhabituelle pour ce genre de réaction a déjà été observée au laboratoire,⁴⁰ et semble être due à la présence d'un groupement méthyle en α de l'aldéhyde.⁴¹ La réduction de cet ester à l'aide de DIBAL-H a conduit à la formation de l'alcool allylique **55** avec 76% de rendement. L'oléfine a ensuite été oxydée sous forme d'époxyde **56** par utilisation de *m*-CPBA, avec un rendement de 85%. La stéréosélectivité est ici assurée par l'induction des centres stéréogènes déjà présents sur la molécule. L'ouverture de cet époxyde par un cuprate de méthyle formé *in situ*, suivie d'une substitution de l'alcool primaire par le thiophénol à l'aide d'une activation préalable en sulfonate, ont permis la formation du composé **57** avec un rendement de 68%. Une protection de l'alcool en PMB puis une oxydation du thioéther en sulfone achèvent la synthèse du premier fragment avec un rendement de 54% sur ces deux étapes.

Schéma III-1: Synthèse de la sulfone **58** par le groupe de Kishi

Le deuxième intermédiaire a lui été formé en 4 étapes à partir de l'amide **59** (Schéma III-2). Tout d'abord, une protection du phénol sous forme d'éther de BOM a conduit au composé **60** avec un rendement modeste de 55%. Une réduction de l'amide en amine, suivie d'une perméthylation de celle-ci, puis d'une substitution intramoléculaire réalisée en milieu

[40] Raffier, L.; Piva, O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 151-155.[41] Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873-3888.

basique ont finalisé la formation du fragment **61**, avec 77% de rendement sur les trois dernières étapes.

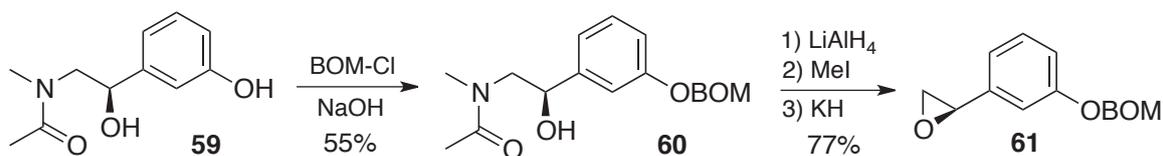


Schéma III-2: Synthèse de l'époxyde **61** par le groupe de Kishi

Le couplage des deux fragments a été effectué par ouverture de **61** à l'aide du dianion issu de **58** (Schéma III-3). Une désulfurisation par l'amalgame de sodium puis la méthylation de l'alcool secondaire ont permis d'atteindre la chaîne principale **63** avec un rendement de 54% sur ces deux étapes.

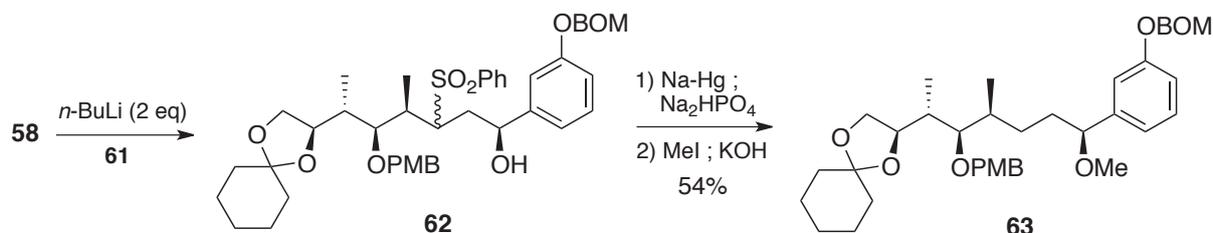


Schéma III-3: Synthèse de la chaîne principale **63** par le groupe de Kishi

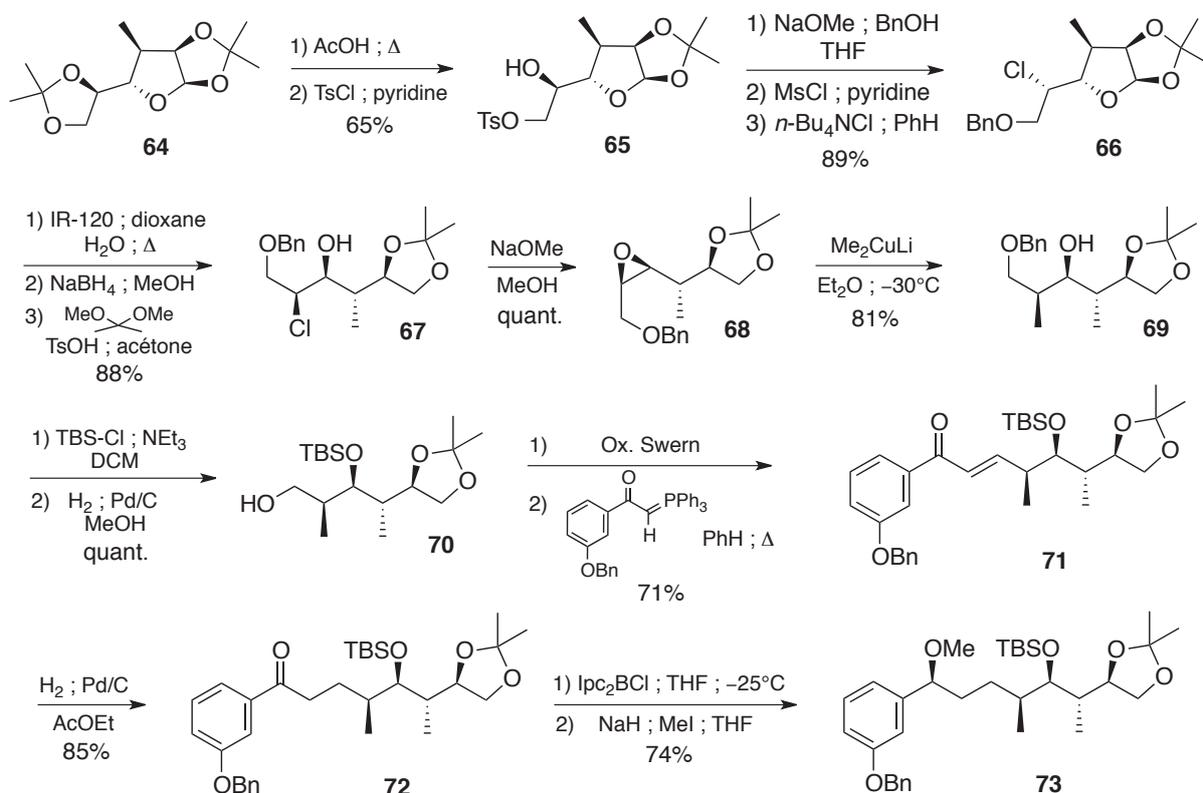
Malgré une bonne maîtrise de la stéréochimie, cette synthèse possède l'inconvénient d'être relativement longue, requérant pas moins de 21 étapes pour la séquence linéaire la plus longue.

III.2.b. Synthèse par le groupe de Yamamura

En 1989, le groupe de Yamamura a également proposé une synthèse de la chaîne linéaire des aplysiatoxines à partir d'un dérivé du glucose **64** (Schéma III-4).⁴² Après une déprotection régiosélective d'un des groupements acétone, l'alcool primaire a pu être tosylé sélectivement par rapport au secondaire pour conduire au produit **65**, avec un rendement de 65%. La formation de l'époxyde en conditions basiques et sa réouverture à l'aide d'alcool benzylique ont par la suite été réalisées en cascade. La méthylation de l'alcool secondaire, puis sa substitution à l'aide de chlorure de *tert*-butylammonium, ont permis la formation du composé **66** avec un rendement de 89% sur les trois étapes. Après

[42] Toshima, H.; Yoshida, S.-i.; Suzuki, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6721-6724.

déprotection de l'acétonide et ouverture du cycle par utilisation d'une résine acide, l'aldéhyde intermédiaire a été réduit par le borohydrure de sodium. Le triol ainsi formé a pu être reprotégé sous forme d'acétonide dans des conditions classiques, pour fournir le composé **67** avec un rendement de 88% sur les trois étapes. Il est à noter que lors de la formation de ce dernier, l'apparition d'un régioisomère à 6 chaînons a également été observée. Un simple traitement acide (TsOH/acétone) de ce produit minoritaire a permis de le convertir en produit désiré. La génération de l'époxyde par substitution nucléophile, puis sa réouverture par action de diméthyl cuprolithien ont permis la formation de l'alcool **69**, avec un rendement de 81% sur les deux étapes. Celui-ci a par la suite été protégé sous forme d'éther silylé, puis une hydrogénolyse du groupement benzyle a conduit de façon quantitative à l'alcool primaire **70**. Une oxydation dans les conditions de Swern, puis une réaction de Wittig ont permis la formation de l'énone **71** avec un rendement de 71%. L'oléfine nouvellement créée a par la suite été engagée dans une hydrogénation, pour former le produit **72** avec un rendement de 85%. Une réduction énantiosélective de la cétone benzylique selon les conditions de Brown, puis une méthylation de l'alcool obtenu, ont permis d'atteindre la chaîne **73** avec un rendement de 74% sur les deux dernières étapes.

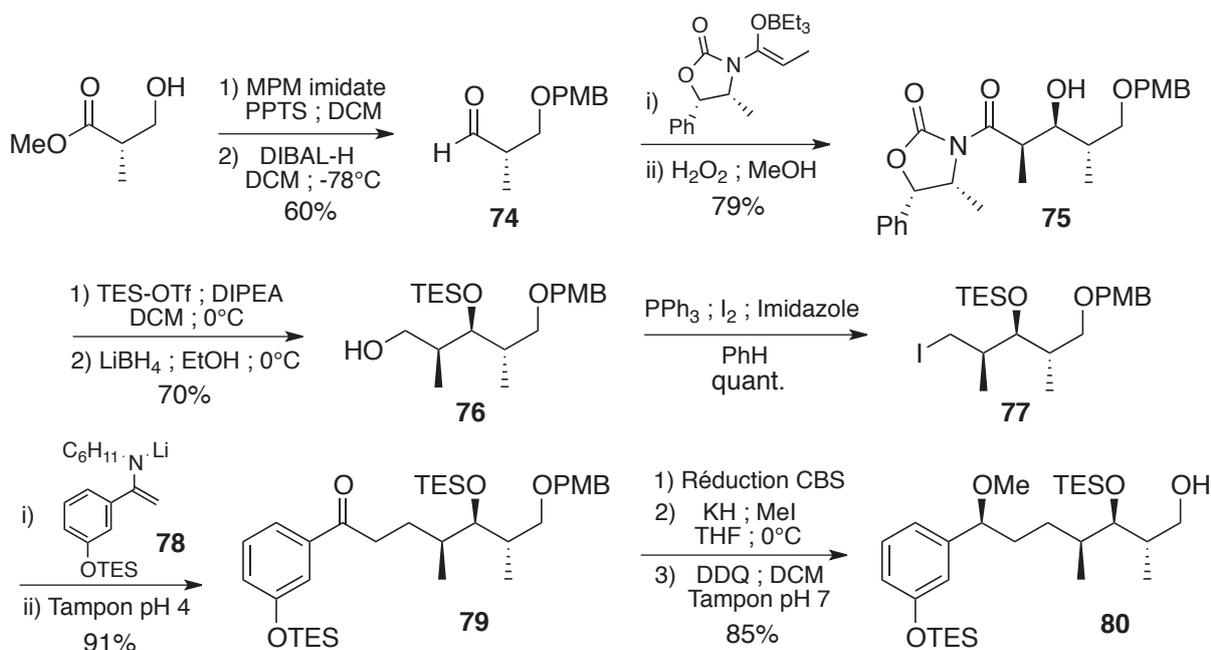
Schéma III-4: Synthèse de la chaîne linéaire **73** selon Yamamura

Tout comme la synthèse précédente, cette approche permet un contrôle stéréochimique total, mais possède l'inconvénient d'être relativement longue, avec au total 17 étapes et un rendement global de 18,4%.

III.2.c. Synthèse par le groupe de Walkup

En 1998, le groupe de Walkup s'est à son tour intéressé à la synthèse du fragment C₉-C₂₁ des aplysiatoxines et des oscillatoxines.⁴³ Tout comme les deux approches précédentes, sa synthèse va être basée sur l'utilisation du pool chiral, en l'occurrence de l'ester de Roche (Schéma III-5). Le groupement hydroxyle a dans un premier temps été protégé sous forme de PMB, puis la fonction ester a été réduite en aldéhyde correspondant, avec un rendement de 60% sur les deux étapes. Une aldolisation diastéréosélective impliquant une oxazolidinone d'Evans a permis, après cristallisation, l'obtention du composé **75** sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec un rendement de 79%. La protection de l'alcool secondaire sous forme d'éther silylé, puis la coupure de la copule chirale à l'aide d'hydrures, ont conduit à la formation de l'alcool primaire **76**, lui même converti en son dérivé iodé correspondant **77**, avec un rendement de 70% sur les trois étapes. L'addition de la lithioénamine **78** sur ce composé, suivie de l'hydrolyse de l'imine résultante, ont permis d'isoler la cétone **79** avec un rendement de 91%. Une réduction énantiosélective de cette dernière dans les conditions de Corey-Bakshi-Shibata, une méthylation de l'alcool créé et enfin une déprotection du groupement PMB complètent la synthèse du fragment **80** avec 85% de rendement sur ces dernières étapes.

[43] Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9113-9116.

Schéma III-5: Synthèse de la chaîne linéaire **80** selon Walkup

Le fragment **80** des aplysiatoxines et des oscillatoxines a ainsi pu être synthétisé en 10 étapes, avec un rendement global de 25,8%. Même si une comparaison avec les approches précédentes est difficile (le produit formé n'est pas identique), cette voie de synthèse semble représenter une alternative plus directe et performante. Il est à noter que le même groupe avait déjà publié une approche très similaire en 1990, avec toutefois moins d'efficacité.⁴⁴

III.2.d. Synthèse par le groupe d'Urpí

En 2006, le groupe d'Urpí a proposé la première synthèse entièrement énantiosélective de ce même fragment C₉-C₂₁.⁴⁵ Celle-ci débute par la formation du diméthylacétal **81** en deux étapes à partir du *m*-hydroxybenzaldéhyde, avec 80% de rendement (Schéma III-6). L'ajout d'un énolate de titane issu de l'acétyl thiazolidinethione **81** directement sur l'acétal en présence d'éthérate de trifluorure de bore, va permettre, selon une méthode développée par ce même groupe, de former l'aldol *O*-méthylé **82** avec une diastéréosélectivité acceptable (d.r. = 87:13).⁴⁶ Une simple chromatographie a permis d'isoler le composé énantipur avec un rendement de 82%. La coupure de la copule chirale libérant l'alcool, puis la transformation de ce dernier en dérivé iodé **84** ont été réalisées avec un rendement de 84%. **84** sera ensuite engagé dans une alkylation diastéréosélective selon

[44] Walkup, R. D.; Kane, R. R.; Boatman, D. P.; Cunningham, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7587-7590.

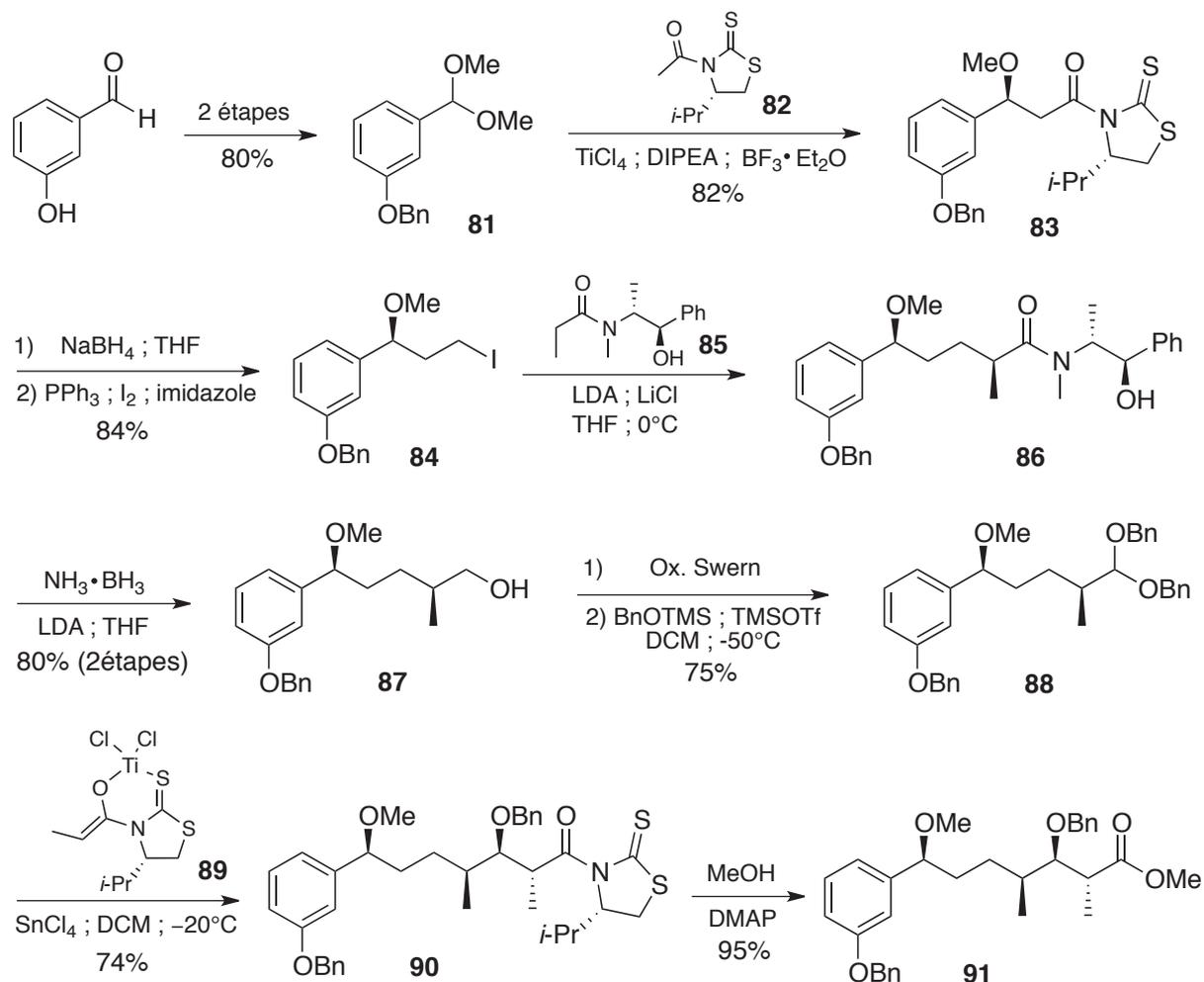
[45] Cosp, A.; Llàcer, E.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5819-5823.

[46] Cosp, A.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4629-4631.

les conditions de Myers, utilisant le propionamide de la pseudoéphédrine **85** comme inducteur chiral.⁴⁷ Le produit **86** a ainsi pu être obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La réduction de la fonction amide en alcool a par la suite conduit au composé **87**, avec un rendement de 80% sur les deux étapes. Il est à noter que l'utilisation d'une oxazolidinone d'Evans a également été testée, mais représentait une alternative plus longue et moins efficace. Une oxydation de Swern, suivie d'une protection sous forme de dibenzylacétal, ont permis la formation du produit **88** avec 75% de rendement. Une fois encore, l'utilisation d'un énolate de titane, cette fois-ci de la *N*-propionyl thiazolidinethione **89**, a permis l'obtention de l'aldol protégé *trans* **90**, avec 74% de rendement et une très bonne diastéréosélectivité (d.r. = 98:2), toujours selon des conditions décrites par ce groupe.⁴⁸ L'origine supposée de cette sélectivité sera discutée dans le paragraphe II.3.a. La synthèse a finalement été achevée en réalisant une méthanolyse de la copule chirale, pour conduire au fragment **91** avec un rendement de 95% sur cette dernière étape.

[47] Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.

[48] (a) Cosp, A.; Romea, P.; Talavera, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 615-617; (b) Cosp, A.; Larrosa, I.; Vilasis, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synlett* **2003**, 1109-1112.

Schéma III-6: Synthèse de la chaîne linéaire **91** selon Urpí

Cette approche a conduit au fragment C₉-C₂₁ des aplysiatoxines et oscillatoxines en 11 étapes, avec un rendement global de 23,3%. Bien que ce dernier soit légèrement inférieur à l'approche précédente, il est important de noter que tous les centres stéréogènes ont ici été créés.

A l'instar de ce qui a été présenté dans la dernière synthèse, toutes les voies d'accès à la nhatrangine A considérées dans ce manuscrit feront appel à une réaction de *trans* aldolisation. Un récapitulatif des méthodes diastéréo- et énantiosélectives permettant d'atteindre cette stéréochimie est ainsi tout d'abord proposé.

III.3. Accès à la stéréochimie *trans* en aldolisation diastéréosélective et énantiosélective

La réaction d'aldolisation (ou condensation aldolique) est reconnue comme un processus biologique extrêmement important et sélectif. Au fil des années, les recherches menées pour mimer cette réaction se sont avérées capitale en chimie organique. En particulier, le motif polypropionate se retrouve dans bon nombre de molécules naturelles, et l'accès rapide à chaque stéréoisomère a représenté un des enjeux majeurs de ces 30 dernières années. Tout d'abord, il est important de se rappeler qu'il existe deux processus d'aldolisation :

- Les aldolisations de type I, employant un énolate formé à partir d'un métal pouvant coordonner l'aldéhyde, passent par un état de transition fermé, en suivant le modèle « chaise » de Zimmerman-Traxler. Afin de minimiser les interactions, un maximum de groupements se place donc en position équatoriale. De fait, la diastéréosélectivité relative de cette réaction est entièrement contrôlée par la géométrie de l'énolate. Une configuration *E* conduira ainsi au composé *trans*, alors qu'une géométrie *Z* fournira le produit *cis* (Figure III–2).

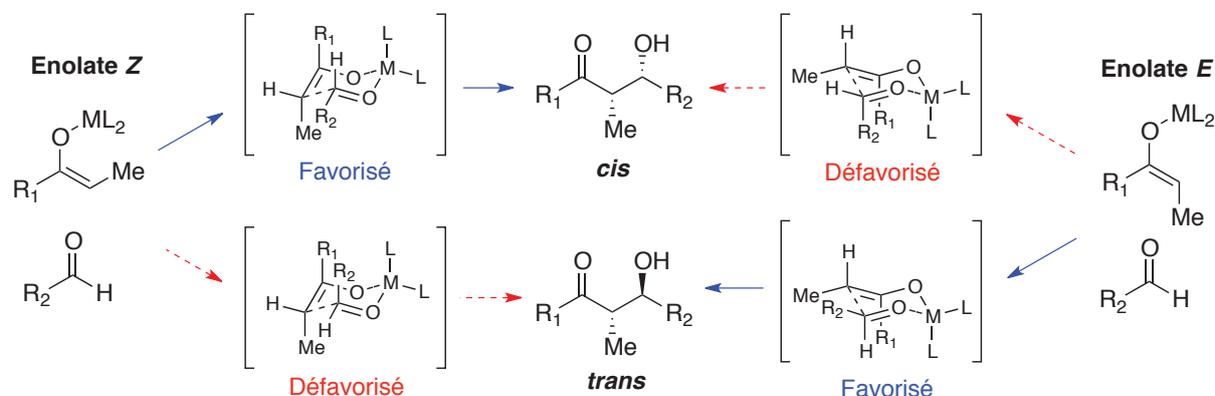


Figure III–2: Stéréochimie relative en fonction de la géométrie de l'énolate

- Les aldolisations de type II (ou type Mukaiyama), principalement réalisées avec des éthers d'énols silylés et un acide de Lewis permettant l'activation de l'aldéhyde, passent à l'inverse par un état de transition ouvert. Le contrôle de la diastéréosélectivité relative est généralement beaucoup plus délicat que dans le cas précédent, et la configuration de l'énolate ne suffit pas à expliquer la formation du produit *cis* ou *trans*. En effet, la compétition entre les différentes approches synclinales et anticlinales est susceptible de conduire à un mélange des deux stéréoisomères (l'exemple d'un énolate *E* est présenté Figure III–3). La

forme prédominante dépendra principalement de la nature de l'aldéhyde, de l'énolate, ou encore de l'acide de Lewis.

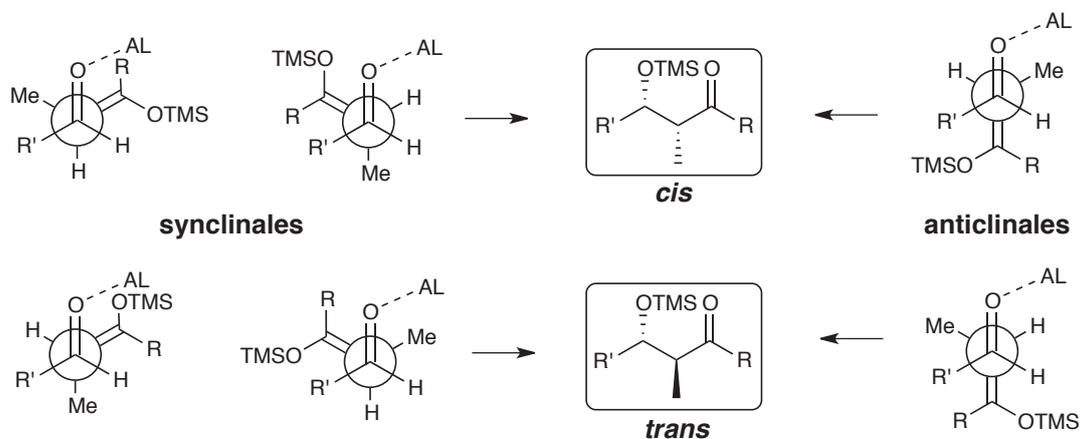


Figure III-3: Approches possibles pour un énolate de configuration E en aldolisation de Mukaiyama

Si seule la diastéréosélectivité relative des centres formés a été évoquée ici, plusieurs méthodes ont par la suite été mises au point afin de fixer leurs configurations absolues. En voici une présentation générale.

III.3.a. Les méthodes diastéréosélectives

Acteur incontestable de la chimie des énolates, Evans a rapporté en 2002 une voie d'accès à chaque composé *trans*, en partant pour l'un de *N*-acyloxazolidinones, et pour l'autre de *N*-acylthiazolidinthiones.⁴⁹ Toutefois, ces entités à l'instar des amides, sont connues pour fournir des énolates de géométrie *Z* après déprotonation, ce qui semble contradictoire avec le modèle présenté Figure III-2. La clé de ces réactions réside dans l'utilisation d'une quantité catalytique d'halogénure de magnésium, qui par chélation, va conduire non plus à un état de transition de type chaise (Zimmerman-Traxler) mais de type bateau. La différence de stéréosélectivité absolue observée dans les deux cas s'explique par la participation (cas des oxazolidinones) ou non (cas des thiazolidinthiones) de l'hétéroatome de la copule chirale à la chélation avec l'atome de magnésium (Figure III-4). Si cette méthode possède l'avantage de pouvoir fournir aisément chaque énantiomère après coupure de la copule chirale, elle n'est malheureusement applicable qu'à des aldéhydes non énolisables. En 2010, la description par le groupe de Hoye d'un protocole se basant

[49] (a) Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127-1130; (b) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392-393.

principalement sur l'ajout lent du carbonyle (au pousse-seringue) a permis de résoudre ce problème, et ainsi d'élargir le domaine d'application de cette technique.⁵⁰

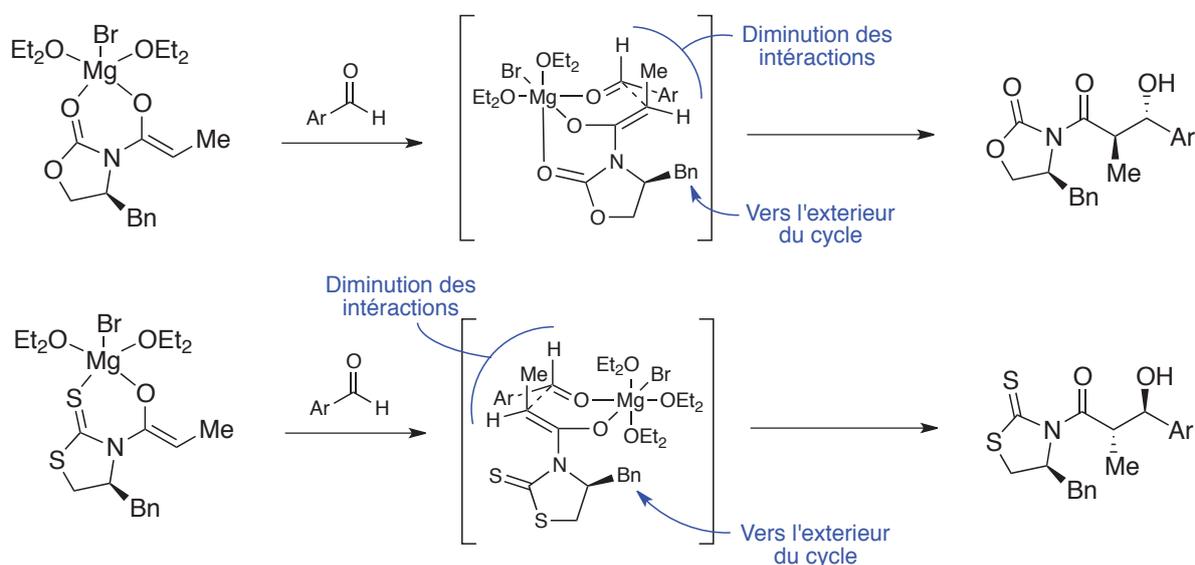


Figure III-4: Accès aux aldols *trans* selon les méthodes d'Evans

En 1998, le groupe de Paterson a montré que les dérivés de lactates engagés en réaction d'aldolisation vis-à-vis d'aldéhydes, conduisent aux produits *trans* avec de fortes sélectivités.⁵¹ Si la géométrie *E* de l'énolate peut être facilement maîtrisée par l'utilisation d'un borane encombré ($[c\text{-hex}]_2\text{BCl}$), la sélectivité faciale de l'attaque peut être rationalisée par l'implication à la fois de facteurs stériques et électroniques, générés par les substituants du centre stéréogène du lactate (Figure III-5). De façon générale, l'hydrogène se place toujours en position éclipsée à la double liaison, afin de diminuer la contrainte allylique. De plus, la possibilité de créer une liaison hydrogène dans le cas où un benzoate est utilisé est aussi à prendre en considération. Néanmoins, le peu de possibilité de fonctionnalisation du produit obtenu constitue une limite de cette méthode.

[50] May, A. E.; Connell, N. T.; Dahlmann, H. A.; Hoye, T. R. *Synlett* **2010**, 1984-1986.

[51] Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 639-652.

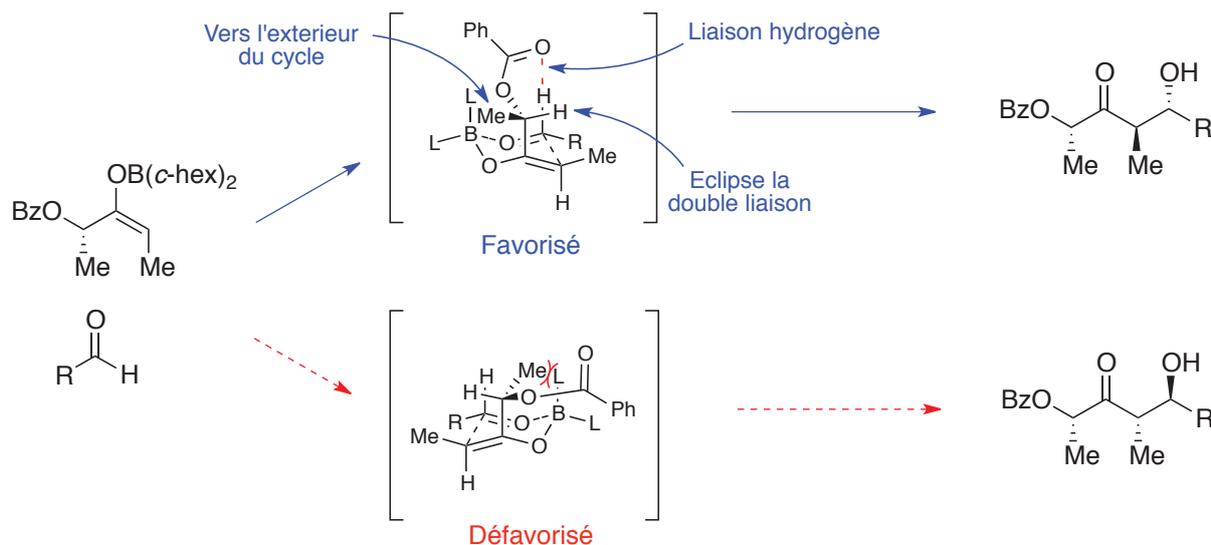
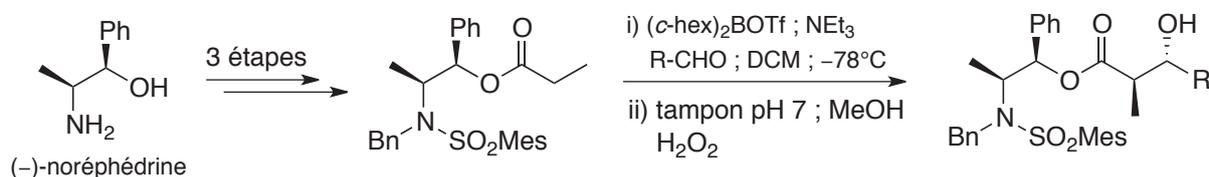


Figure III-5: Modèle d'aldolisation sur des dérivés de lactates selon Paterson

Abiko et Masamune ont quant à eux proposé l'utilisation d'un dérivé de la noréphédrine pour réaliser l'aldolisation *trans* d'esters sur des aldéhydes.⁵² Contrairement aux deux cas précédents, le contrôle de la géométrie de l'énolate d'ester a constitué un des défis de la méthode, le ratio *E/Z* étant dépendant notamment du borane utilisé, de la taille de la base, de la température et de la nature même de l'ester. Après plusieurs tests, il s'est avéré que l'utilisation du couple $(c\text{-hex})_2\text{BOTf}$ / triéthylamine à basse température (-78°C ou mieux, -95°C) permet l'obtention de l'énolate *E* de façon assez générale. Par ailleurs, la dérivatisation de l'azote de la noréphédrine sous forme de *N*-benzyl-*N*-mésitylsulfonamide a permis d'atteindre de fortes diastéréosélectivités (Schéma III-7). Contrairement aux deux méthodes précédentes, celle-ci peut être utilisée sur des aldéhydes énolisables, et la fonction ester introduite permet d'envisager de multiples modifications pour la suite de la synthèse, ce qui la rend particulièrement attrayante.

Schéma III-7: Aldolisation *trans* d'esters selon Abiko et Masamune

Si tous les exemples précédents ont comme point commun de proposer des états de transitions fermés, Heathcock a montré que la pré-chélation d'un acide de Lewis encombré

[52] (a) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587; (b) Abiko, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387-395; (c) Inoue, T.; Liu, J.-F.; Buske, D. C.; Abiko, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256.

tel que le chlorure de diéthylaluminium (Et_2AlCl) sur des aldéhydes permet, après introduction d'un énolate d'oxazolidinone, de conduire aux produits d'aldolisation *trans* avec une bonne sélectivité faciale, en passant par un état de transition ouvert.⁵³ La rationalisation de ce dernier semble être principalement due à la diminution de la gêne stérique entre l'acide de Lewis et les deux partenaires. Sur l'aldéhyde, celui-ci va se placer du côté le plus dégagé, c'est à dire du côté de l'hydrogène. L'approche de l'énolate va alors se faire en minimisant les interactions avec la chaîne carbonée (Figure III-6). Cette méthode souffre toutefois de rendements parfois médiocres et la stéréosélectivité faciale prenant place dans un état de transition ouvert reste souvent moins fiable que dans un état de transition fermé.

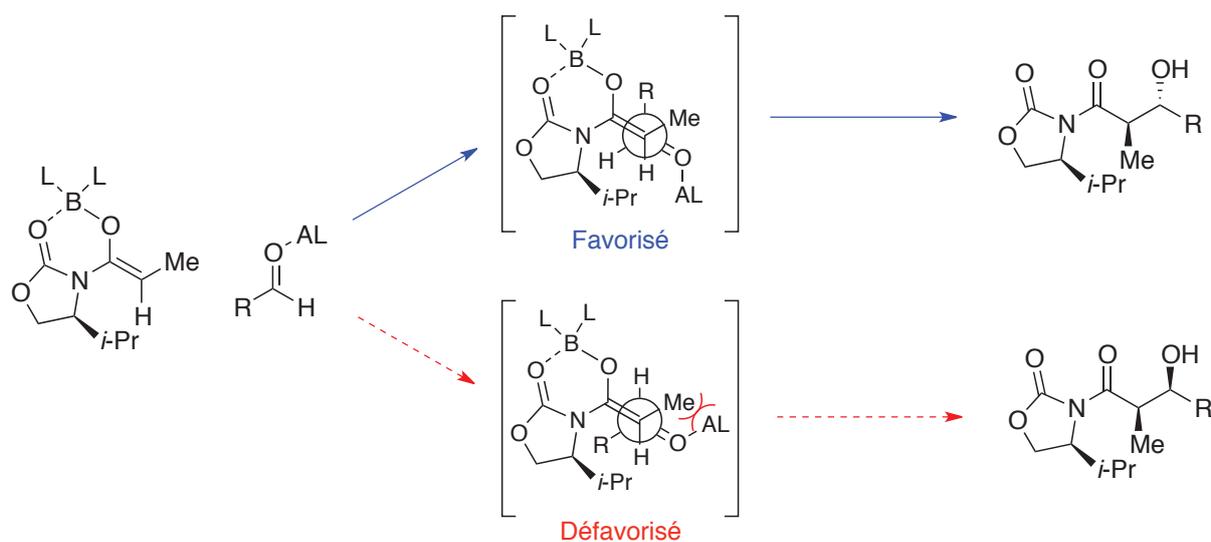


Figure III-6: Accès aux aldols *trans* via un état de transition ouvert selon Heathcock

De façon similaire, Oppolzer a montré que les énolates de bore de *N*-propionylsultames conduisent avec une bonne diastéréosélectivité faciale aux aldols *trans*, toujours en passant par un état de transition ouvert.⁵⁴ Cette réaction est conduite en présence de TiCl_4 , afin d'activer le composé carboné (Figure III-7). La diminution de la gêne stérique entre la chaîne carbonée de l'aldéhyde et la copule chirale va être à l'origine de la stéréodifférenciation.

[53] Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747-5750.

[54] Oppolzer, W.; Lienard, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4321-4324.

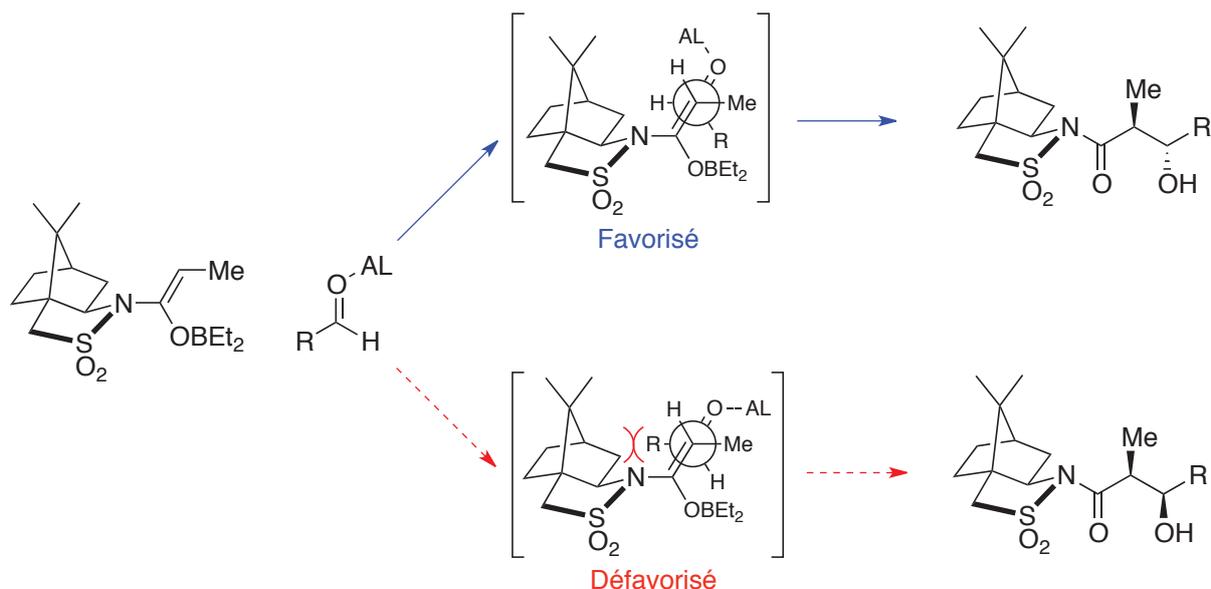


Figure III-7: Accès aux aldols trans via un état de transition ouvert selon Oppolzer

Plus récemment, le groupe d'Urpí a montré que, de façon très semblable, les énolates de titane d'*N*-acylthiazolidinones sont susceptibles de s'additionner sur un ion oxonium, formé *in situ* par action d'un acide de Lewis (typiquement SnCl_4) sur un acétal.⁴⁸ Le produit formé sera ainsi obtenu sous forme d'éther, dont la nature dépend de l'acétal utilisé. La rationalisation de la stéréochimie invoque ici la minimisation des interactions entre le substituant de l'ion oxonium et la copule chirale (Figure III-8).

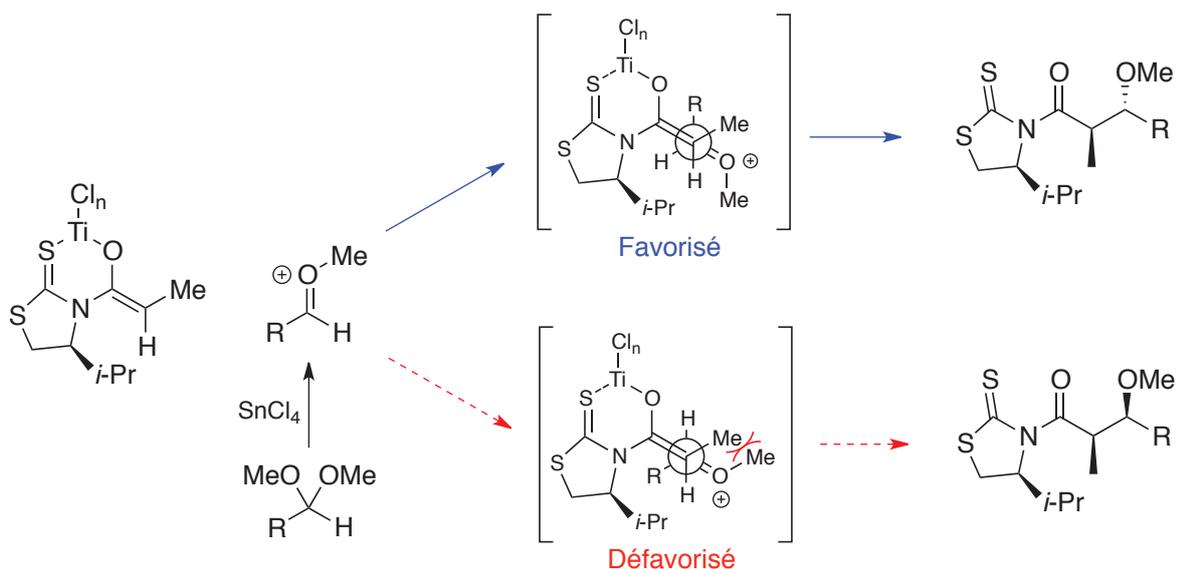


Figure III-8: Accès aux aldols trans protégés sous forme d'éther via un état de transition ouvert selon Urpí

Si toutes les réactions de ce paragraphe traitent de l'addition d'une copule chirale (dérivés d'acides aminés, de lactate, de sultame ou de noréphédrine) sur un composé

carbonylé, il est possible de générer des énolates pour lesquels le métal est substitué de manière labile par des groupements chiraux, rendant le processus globalement énantiosélectif.

III.3.b. Les méthodes énantiosélectives

Parmi les premières conditions efficaces décrites dans la littérature, figurent celles rapportées en 1986 par le groupe de Masamune.⁵⁵ Celui-ci a montré qu'un triflate de bore cyclique à symétrie C_2 associé à la base de Hünig et à un thioester *S*-alkyle, permet d'obtenir le produit *trans* avec de bons rendements et de bonnes sélectivités. Il est important de noter que la nature du thioester joue un rôle important sur le ratio $E(O)/Z(O)$ ⁵⁶ de l'énolate et donc sur la diastéréosélectivité relative de la réaction, un état de transition de type Zimmerman-Traxler étant ici invoqué. De façon générale, plus l'alkyle est encombrant, plus la formation de l'énolate est en faveur de l'isomère $E(O)$. La sélectivité faciale se justifie par la diminution de la gêne stérique entre les groupements chiraux de la copule et le groupement alkyle, qui dans tous les cas se place à l'opposé du groupement méthyle porté par l'énolate (Figure III–9). La même année, une étude de Reetz avec un substrat similaire a fourni des résultats un peu moins probants.⁵⁷

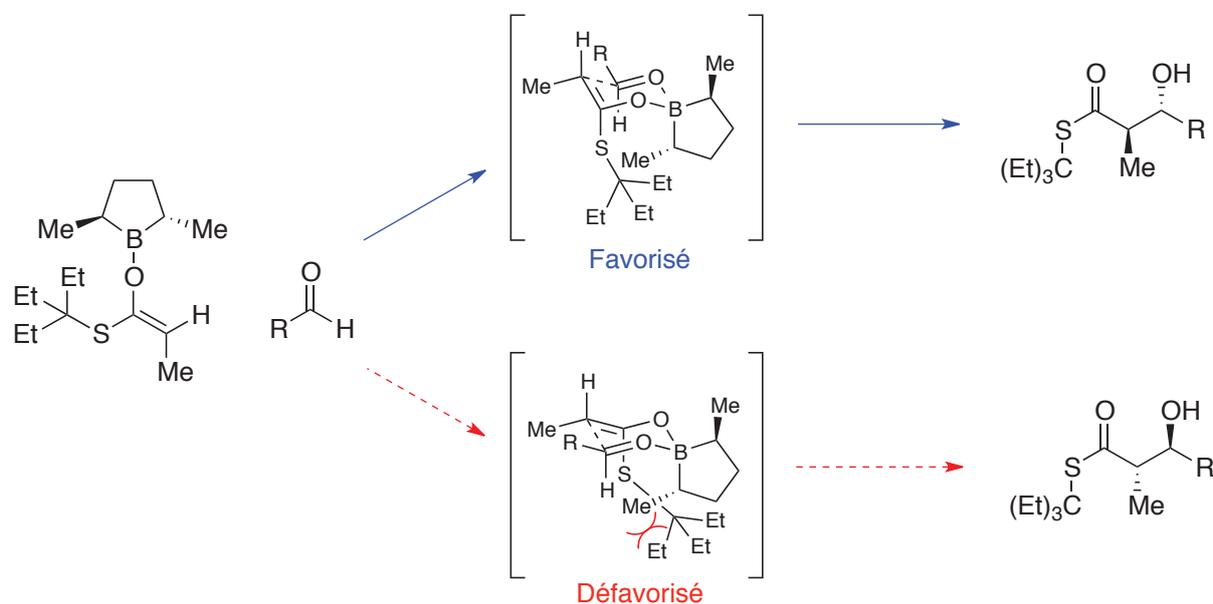


Figure III–9: Modèle d'aldolisations *trans* énantiosélectives selon Masamune

[55] Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B.; Wollmann, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279-8281.

[56] Dans la définition de Masamune, l'hétéroatome substitué par le métal est prioritaire.

[57] Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4721-4724.

Corey a lui aussi développé un réactif à symétrie C_2 , permettant d'obtenir des produits d'aldolisation énantio-purs *trans*, moyennant un choix judicieux de conditions opératoires, afin de s'assurer de la géométrie *E* de l'énolate.⁵⁸ Cette méthode s'applique particulièrement aux esters et thioesters encombrés (Figure III-10).

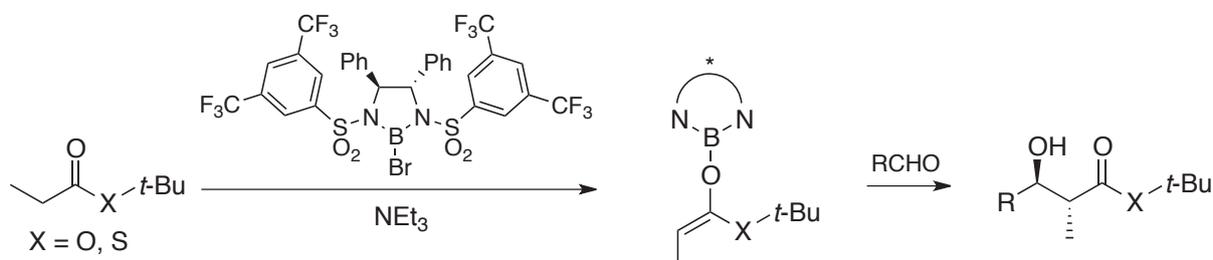


Figure III-10: Aldolisation *trans* énantiosélective selon Corey

Par ailleurs, un réel effort a été fait sur les réactions d'aldolisations catalytiques énantiosélectives de type Mukaiyama, conduisant au développement de nombreuses conditions réactionnelles. Le principe général de ce genre de réactions consiste en l'utilisation d'un métal (acide de Lewis) possédant un ligand chiral permettant d'orienter l'attaque sur une des faces énantiotopiques de l'aldéhyde (Figure III-11).

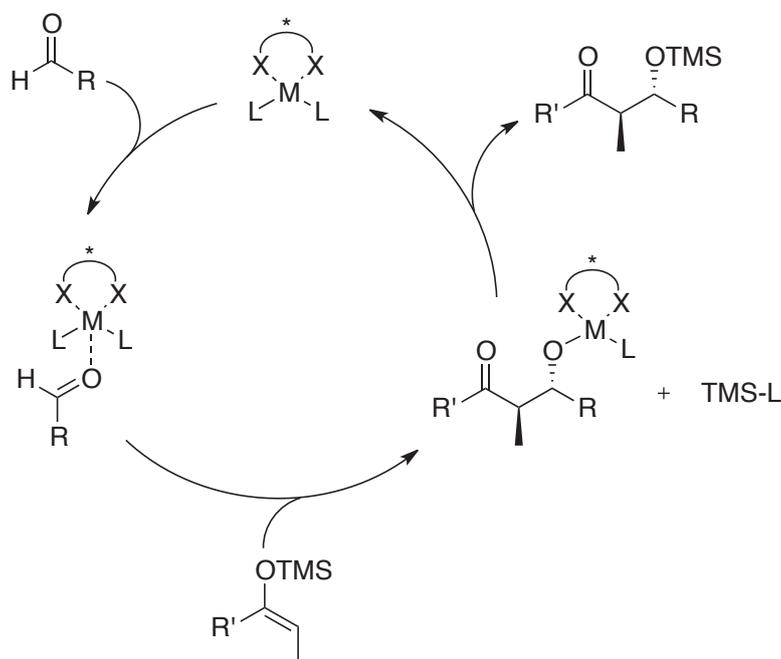


Figure III-11: Mécanisme général d'une aldolisation de type Mukaiyama catalytique énantiosélective

[58] (a) Corey, E. J.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976-4977; (b) Corey, E. J.; Lee, D.-H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1737-1740.

Reetz fut le premier à décrire une telle réaction, par utilisation de complexes d'aluminium et de rhodium.⁵⁹ Si les excès énantiomérique obtenus sont loin d'être compétitifs avec ceux pouvant être atteints aujourd'hui, ces résultats ont le mérite d'avoir ouvert la porte à un nouveau domaine de recherche. Cinq ans plus tard, Masamune décrira la première méthode conduisant à une sélectivité *trans* à partir de thioacétals silylés de cétènes, et des oxazaborolidines **92** et **93** (Figure III–12).⁶⁰ En plus du bore, une multitude de métaux ont par la suite été testés, tels que l'étain, le palladium, le titane, le cuivre, le platine ou encore le zirconium.⁶¹ La nature des ligands a également été largement modulée, débouchant sur de nombreux composés dérivés d'acides aminés, de tartrates, de bisoxazolines ou encore du BINOL. Parmi toutes les conditions décrites, l'utilisation du complexe **94**, récemment développée par le groupe de Kobayashi, semble particulièrement polyvalente et efficace (Figure III–12).^{61b,62}

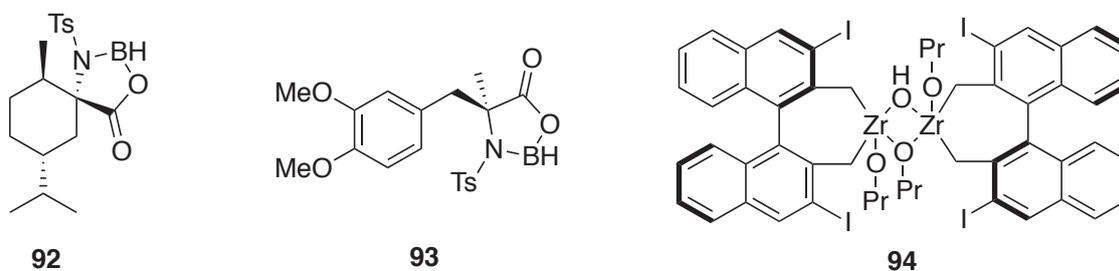


Figure III–12: Exemples d'acides de Lewis chiraux utilisés en aldolisation de Mukaiyama énantiosélective

Dans le même esprit, l'utilisation de bases de Lewis chirales en quantité catalytique est également possible. Cette chimie, largement développée par le groupe de Denmark, se base principalement sur la réactivité des énolates de trichlorosilyle. En se coordonnant avec la base de Lewis chirale, ces derniers vont permettre de contrôler l'énantiosélectivité de la réaction (Figure III–13).

[59] Reetz, M. T.; Vougioukas, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 793-796.

[60] (a) Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365-9366; (b) Parmee, E. R.; Hong, Y.; Tempkin, O.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1729-1732.

[61] (a) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095-1120; (b) Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3292-3302; (c) Kiyooka, S.-i.; Matsumoto, S.; Shibata, T.; Shinozaki, K.-i. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1806-1816.

[62] Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5403-5404.

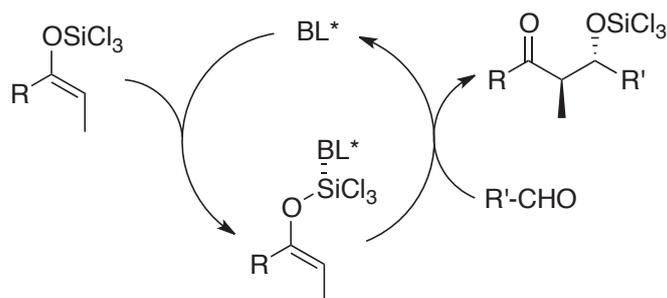


Figure III-13: Mécanisme générale d'aldolisation par utilisation catalytique de bases chirales

Contrairement à ce qui a été décrit dans le cas des acides de Lewis chiraux, l'état de transition de cette transformation est admis de type fermé (passant intermédiairement par un silicium hexacoordiné). En particulier, l'utilisation du phosphoramidate **95** permet la formation du produit *trans* avec une forte énantiosélectivité.⁶³ Une étude mécanistique a révélé que pour observer cette stéréochimie relative, deux molécules de base doivent se chélater au silicium afin de favoriser le passage par un état de transition de type chaise (Figure III-14). De façon intéressante, si une base plus encombrée telle que **96** est utilisée, une seule molécule sera impliquée dans l'état de transition, qui prendra alors une conformation bateau, et conduira à un complet renversement de la stéréosélectivité.⁶⁴

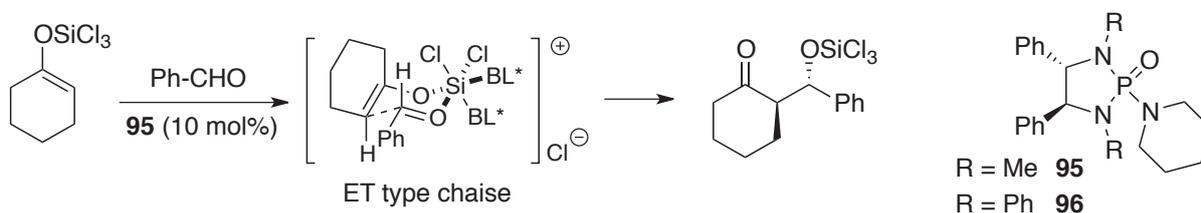


Figure III-14: Aldolisation catalytique énantiosélective à partir d'une base chirale et d'éthers d'énols trichlorosilylés

Plus récemment, Denmark a réalisé une nouvelle percée en appliquant la technique des bases chirales aux acétals silylés de cétènes, plus vastement utilisés en synthèse. Il montrera notamment que l'utilisation d'une quantité catalytique de **97** associée à un acide de Lewis pour activer l'aldéhyde (typiquement SnCl_4) permet d'obtenir le produit d'aldolisation *trans* avec une forte stéréosélectivité.⁶⁵ De façon très intéressante, la géométrie de l'énolate semble n'avoir aucune influence sur la nature ou le niveau de sélectivité atteint. Ce phénomène de stéréoconvergence semble indiquer dans ce cas le passage par un état de transition ouvert (Figure III-15).

[63] (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K.-T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10389-10402; (b) Denmark, S. E.; Su, X.; Nishigaichi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12990-12991.

[64] Denmark, S. E.; Pham, S. M. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1846-1853.

[65] (a) Denmark, S. E.; Wynn, T.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405-13407; (b) Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774-3789.

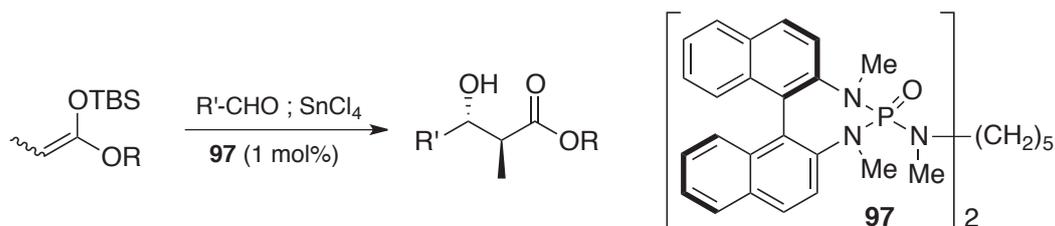


Figure III-15: Aldolisation catalytique énantiosélective à partir d'une base chirale et d'acétals silylés de cétones

Toujours dans l'optique de faciliter le travail des chimistes de synthèse, les aldolisations directes, autrement dit impliquant la formation *in situ* de l'énolate en présence de l'espèce électrophile (aldéhyde), constituent un sujet de recherche attrayant. Si les participations de Shibasaki et Trost ont largement contribuées au développement de méthodes asymétriques dans ce domaine,⁶⁶ il faudra attendre 2008 pour que le groupe de Nishiyama en présente une version *trans*-sélective, par utilisation du complexe bisoxazoline/rhodium **98**, associé à un sel d'argent (Figure III-16).⁶⁷ Cette méthode est toutefois limitée aux aldéhydes aromatiques.

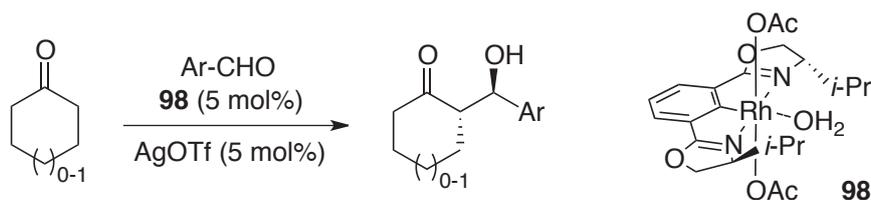


Figure III-16: Aldolisation directe catalytique énantiosélective selon Nishiyama

Plus tard, Kotani et Nakajima montreront que des conditions relativement proches de celles employées dans la chimie des bases chirales présentée précédemment, permettent de réaliser des aldolisation énantiosélectives directes, en utilisant un oxyde de phosphine dérivé du BINAP **99** et du triflate de trichlorosilane (Figure III-17).⁶⁸ Ces conditions sont toutefois restreintes aux cétones cycliques à six chaînons et aux aldéhydes non énoles.

[66] Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600-1632.

[67] Inoue, H.; Kikuchi, M.; Ito, J.-i.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 493-499.

[68] Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2834-2836.

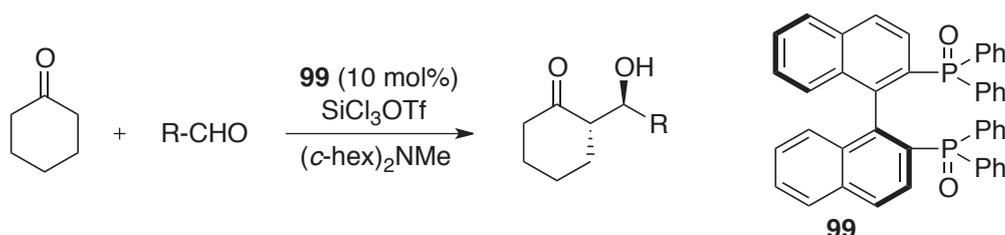


Figure III-17: Aldolisation directe catalytique énantiosélective selon Kotani et Nakajima

Le regain d'intérêt pour l'organocatalyse, observé lors de cette dernière décennie, va conduire à une percée dans la chimie des aldolisations directes.⁶⁹ Si les séquences aldolisation/crotonisation intramoléculaires énantiosélectives catalysées par la (L)-proline sont connues depuis les années 1970,⁷⁰ il faudra attendre les années 2000 pour que Barbas et List montrent que la réaction peut également prendre place intermoléculairement.⁷¹ Ce dernier rapportera un an plus tard la première aldolisation directe organocatalysée possédant une sélectivité *trans*, avec cependant des rendements ou diastéréosélectivité médiocres.⁷² Le mécanisme de la réaction est admis comme passant par une énamine, qui par établissement d'une liaison hydrogène avec l'aldéhyde pourrait engendrer un état de transition cyclique de type chaise, justifiant de fait la sélectivité faciale observée (Figure III-18).

[69] (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591; (c) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.

[70] Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

[71] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

[72] List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573-575.

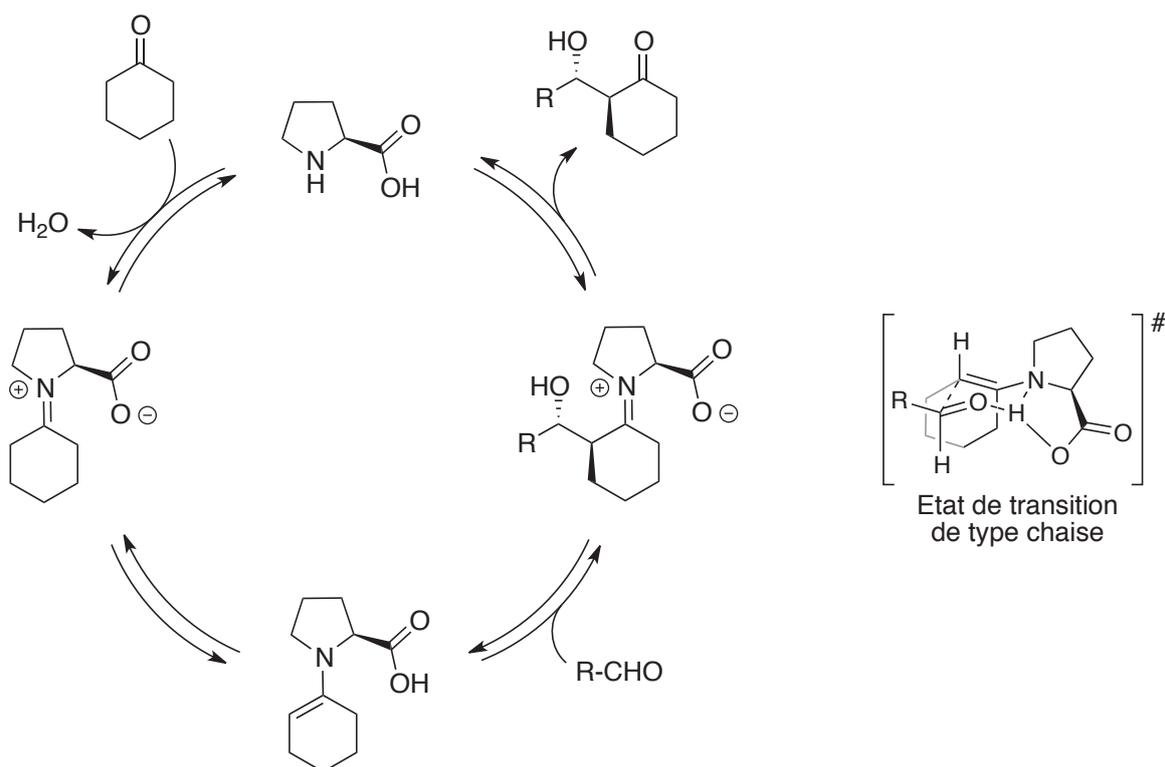


Figure III-18: Mécanisme et état de transition supposés de la réaction d'aldolisation directe catalysée par la (L)-proline

En 2002, MacMillan décrira la première aldolisation croisée entre deux aldéhydes énoles, toujours par utilisation de (L)-proline, conduisant au produit *trans* avec cette fois de bien meilleurs rendements et sélectivités (Figure III-19).⁷³ Depuis, bon nombre de groupes se sont intéressés au développement de différents organocatalyseurs, (généralement dérivés d'acides aminés) conduisant à des résultats plus ou moins bons.⁷⁴

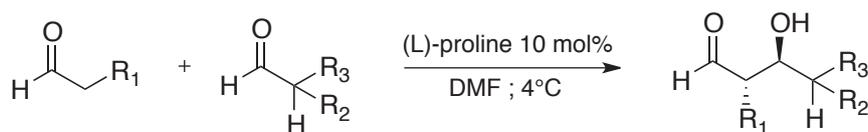


Figure III-19: Accès aux aldols *trans* organocatalysés à partir d'aldéhydes énoles selon MacMillan

[73] Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.

[74] (a) Paradowska, J.; Pasternak, M.; Gut, B.; Gryzlo, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 173-187; (b) Miura, T.; Kasuga, H.; Imai, K.; Ina, M.; Tada, N.; Imai, N.; Itoh, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2209-2213; (c) Xu, J.; Fu, X.; Wu, C.; Hu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 840-850; (d) Tian, H.; Gao, J.-I.; Xu, H.; Zheng, L.-Y.; Huang, W.-B.; Liu, Q.-W.; Zhang, S.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1074-1080; (e) Ma, G.; Bartoszewicz, A.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3114-3122; (f) Liu, Y.; Wang, J.; Sun, Q.; Li, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3584-3587; (g) Li, S.; Wu, C.; Fu, X.; Miao, Q. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 13711-13716; (h) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6953-6959; (i) Yang, Y.; He, Y.-H.; Guan, Z.; Huang, W.-D. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2579-2587; (j) Yang, H.; Mahapatra, S.; Cheong, P. H.-Y.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7279-7290; (k) Raj, M.; Parashari, G. S.; Singh, V. K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1284-1288.

III.4. Première approche

Dans cette première approche, l'accès à la nhatrangine A a été envisagé par une réaction d'estérification (suivie de trois déprotections) entre l'alcool **A** et de l'acide **B** (Figure III–20). Possédant un motif polypropionate, **A** pourrait être synthétisé par réaction de *trans* aldolisation diastéréosélective sur l'aldéhyde **C**. Celui-ci pourrait provenir de l'ouverture de la lactone **D** sous forme de δ -hydroxyester, nécessitant par la suite une méthylation de l'alcool puis une réduction de l'ester en aldéhyde. La formation du centre stéréogène en position α de la lactone est supposée pouvoir procéder de façon diastéréosélective, par hydrogénation de l'oléfine **E** correspondante. La formation de la double liaison est ici envisagée par RCM, à partir du diène **F**. Ce dernier pourrait être facilement obtenu par estérification de l'alcool **G** par le chlorure de méthacryloyle, **G** pouvant lui-même issu d'une allylation énantiosélective sur l'aldéhyde **H**.

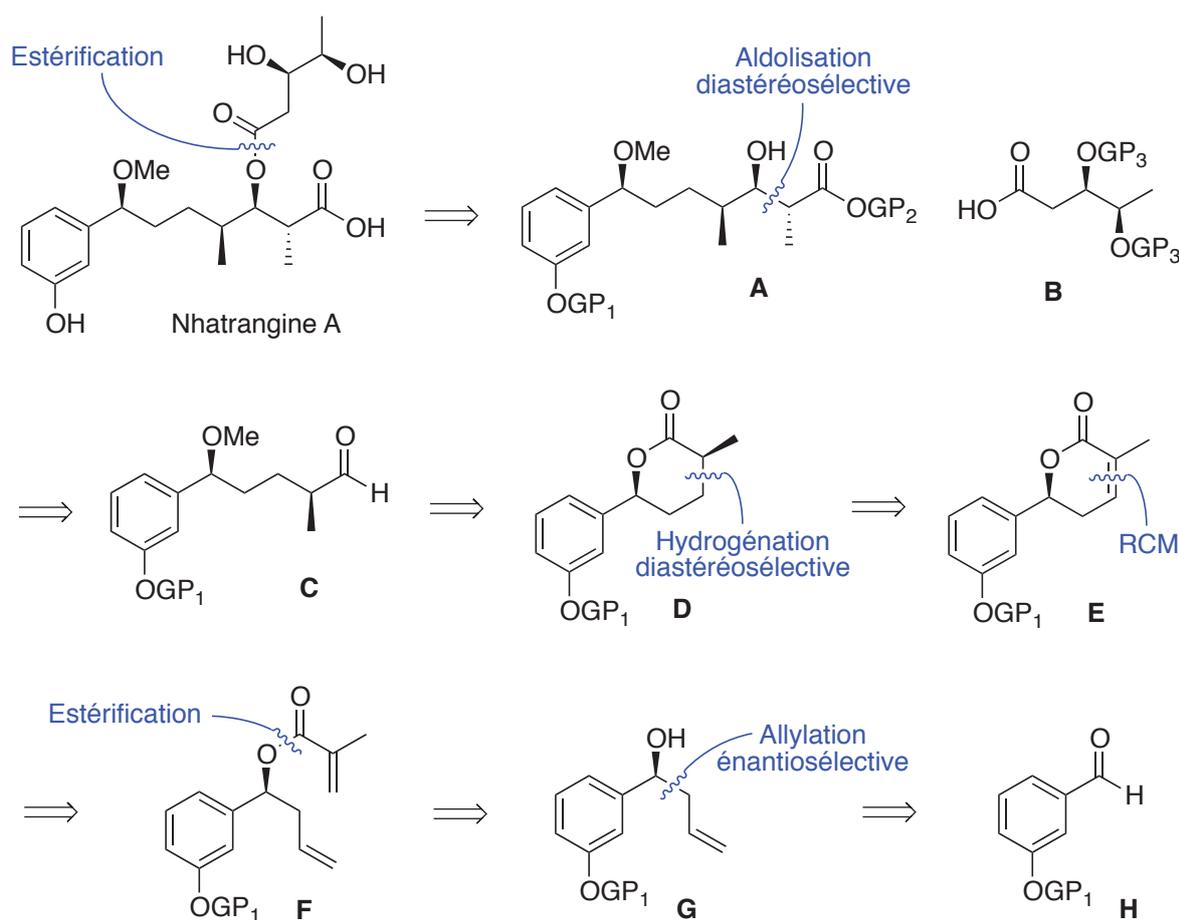


Figure III–20: Première approche rétrosynthétique de la nhatrangine A

Dans un premier temps, la synthèse a été envisagée de manière racémique afin de vérifier la faisabilité de la séquence. Comme exposé Figure III–20, le produit de départ correspond à

un *m*-hydroxybenzaldéhyde protégé. Le choix du *m*-anisaldéhyde, un réactif commercial largement disponible et bon marché, a paru être une bonne solution.

III.4.a. Formation de la pyrone

L'étape d'allylation du *m*-anisaldéhyde a été réalisée à l'aide de bromure d'allyle et de zinc dans les conditions de Barbier,⁷⁵ pour conduire à l'alcool **III-1**. Ce dernier a ensuite été directement engagé dans une étape d'estérification en présence de chlorure de méthacryloyle, pour conduire au composé souhaité **III-2**, avec un rendement de 90% sur les deux étapes (Schéma III-8).

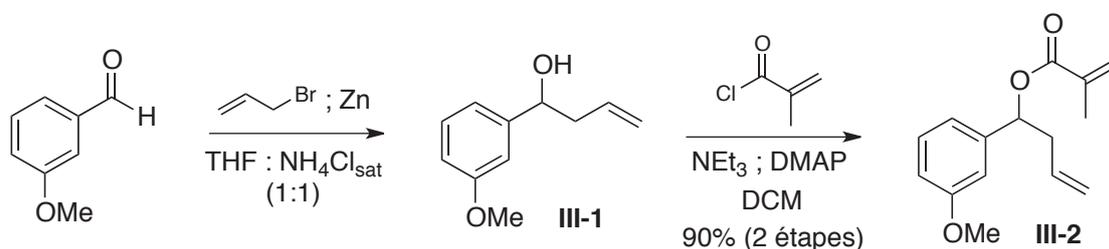


Schéma III-8: Accès au diène **III-2**

La RCM a été abondamment utilisée pour la formation de pyrones α,β -insaturés. Si les rendements sont bien souvent excellents à partir d'acrylates,^{27b,76} ils deviennent plus modestes voire mauvais lorsque cette réaction est menée sur des méthacrylates.⁷⁷ Ceci s'explique assez simplement par le fait que l'oléfine conjuguée, déjà désactivée électroniquement, va subir une contrainte stérique supplémentaire du fait de la présence du groupement méthyle. Cette différence de réactivité a été particulièrement mise en avant par le groupe de Martens qui en 2011 a synthétisé par RCM plusieurs produits, différant uniquement par la substitution de la partie ester (Figure III-21).⁷⁸

[75] Li, C.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643-5668.

[76] (a) Wang, X.; Wang, W.; Zheng, H.; Su, Y.; Jiang, T.; He, Y.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3136-3138; (b) Georges, Y.; Ariza, X.; Garcia, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2008-2012; (c) Das, B.; Laxminarayana, K.; Krishnaiah, M.; Kumar, D. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6396-6398; (d) Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Okado, K.; Toyo, T.; Shoji, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1405-1408; (e) Enders, D.; Dhulut, S.; Steinbusch, D.; Herrbach, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3942-3949; (f) Zhang, J.; Li, Y.; Wang, W.; She, X.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2918-2921.

[77] (a) Fujioka, K.; Yokoe, H.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 244-247; (b) O'Neil, G. W.; Black, M. J. *Synlett* **2010**, 107-110; (c) Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4800-4804; (d) Smith, A. B.; Freeze, B. S.; LaMarche, M. J.; Hirose, T.; Brouard, I.; Rucker, P. V.; Xian, M.; Sundermann, K. F.; Shaw, S. J.; Burlingame, M. A.; Horwitz, S. B.; Myles, D. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 311-314; (e) Cho, C.-G.; Kim, W.-S.; Smith, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3569-3572; (f) Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13155-13164.

[78] Schwäblein, A.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4335-4344.

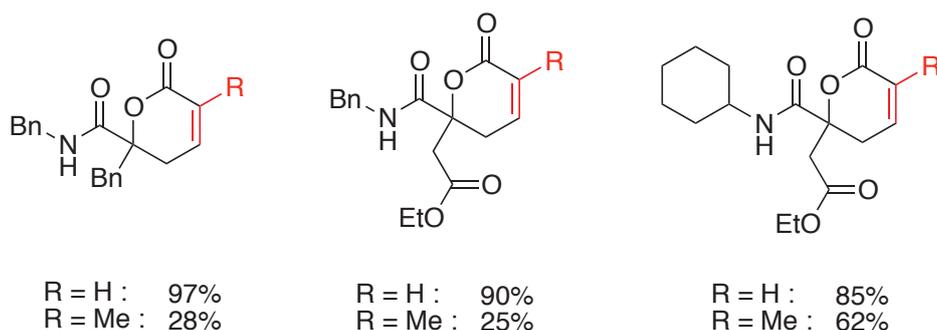


Figure III-21: Comparaison de l'efficacité de cyclisation par RCM d'acrylates et de méthacrylates par le groupe de Martens

La RCM menée sur le diène **III-2** s'est montrée encore moins efficace que dans les exemples précédemment cités. En effet, l'utilisation de catalyseur de Grubbs 2nde génération (**G_{II}**) ou de Grubbs-Hoveyda (**GH**) dans des conditions de dilution et de chauffage classiques, ont conduit de façon très majoritaire à la formation du dimère **III-4** (Tableau III-1; entrées 1 à 3). L'irradiation micro-ondes, souvent utilisée pour mener à bien des réactions de métathèse récalcitrantes, a effectivement permis d'augmenter la quantité de pyrone **III-3** formée, mais s'accompagne inéluctablement de la formation de la furanone résultant d'une isomérisation de la double liaison terminale, suivie d'une RCM (entrées 4 et 5). Pensant que la conformation majoritaire du produit de départ pouvait être à l'origine du problème rencontré, l'utilisation d'acides de Lewis, supposés modifier l'équilibre conformationnel par chélation avec le substrat, a également été envisagée. Parmi les plus employés, le tétraisopropoxyde de titane a permis une amélioration sensible par rapport aux conditions classiques (entrée 6).⁷⁹ Son utilisation en excès ne semble pas en revanche influencer sur la formation de **III-3** (entrée 7). L'utilisation de tris(2,6-diphénylphénoxyde) d'aluminium ou ATPH (Figure III-22), un acide de Lewis extrêmement volumineux, utilisé initialement par le groupe de Nguyen pour la cyclisation de lactones à 7 chaînons,⁸⁰ a permis, associé au **G_{II}**, d'isoler le monomère souhaité avec un excellent rendement de 96% (entrée 9), ce résultat souffrant toutefois de problèmes de reproductibilité. De façon surprenante, l'utilisation de **G_I** dans les mêmes conditions n'a conduit qu'à la formation du dimère **III-4** (entrée 8).

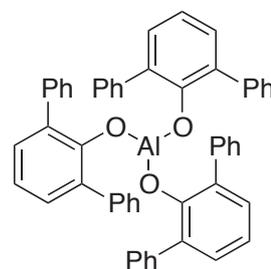
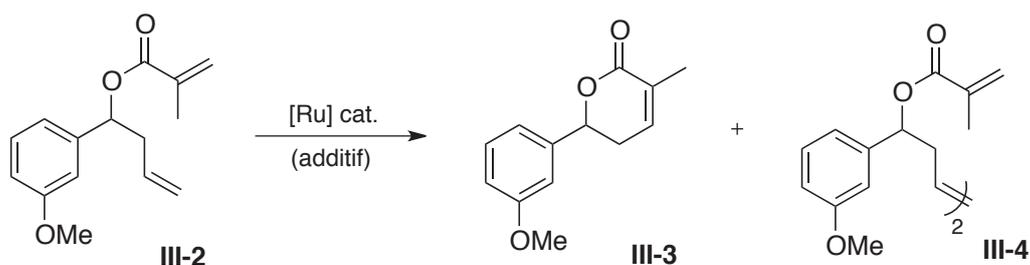


Figure III-22: ATPH

[79] Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

[80] Pentzer, E. B.; Gadzikwa, T.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5613-5615.

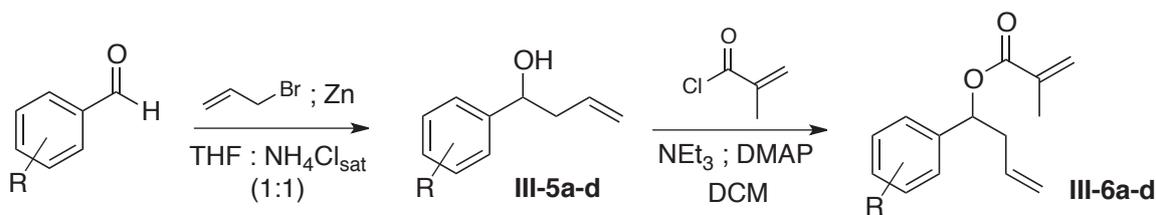


Entrée	Cat. (mol%)	Solvant (conc.)	Chauf.	Temps	Additif (eq)	Rdt III-2	Rdt III-3	Rdt III-4
1	G _{II} (5+2,5)	DCM (0,01M)	Δ	12+5h	-	N/D	-	53%
2	G _{II} (5)	Toluène (0,01M)	Δ	24h	-	40%	-	49%
3	GH (5)	DCM (0,01M)	Δ	24h	-	9%	13%	76%
4	GH (5)	DCM (0,1M)	μW (100°C)	2×1h	-	7%	45% ^a	35%
5	GH (5+2,5)	DCE (0,1M)	μW (170°C)	2×2h	-	-	54% ^a	11%
6	G _{II} (5)	DCM (0,01M)	Δ	19h	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ (1)	-	26%	65%
7	G _{II} (5)	DCM (0,01M)	Δ	19h	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ (5)	-	25%	35%
8	G _I (5)	DCM (0,01M)	Δ	19h	ATPH (1,1)	-	-	79%
9	G _{II} (5)	DCM (0,01M)	Δ	19h	ATPH (1,1)	-	96%	-

^a 15% du produit récupéré correspond à la lactone à 5 chaînons (furanone).

Tableau III-1: RCM menées sur le diène III-2

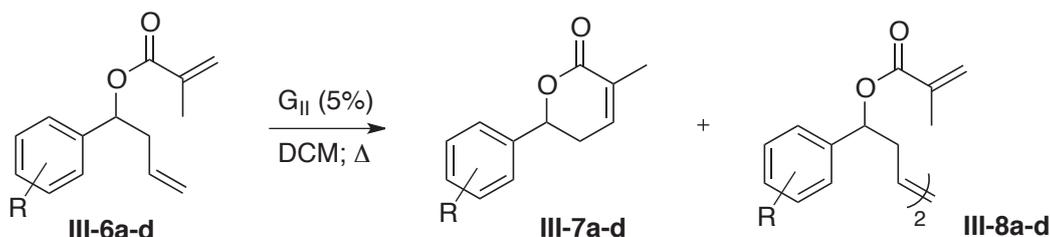
Encouragés par ce résultat, une généralisation de la méthode a ensuite été envisagée. Pour ce faire, plusieurs diènes **III-6a-d**, différant par la nature de l'aromatique, ont été synthétisés par utilisation de la séquence d'allylation de Barbier / estérification décrite précédemment (Tableau III-2).



Entrée	R	n°	Rendement (2 étapes)
1	<i>p</i> -MeO	III-6a	96%
2	<i>o</i> -MeO	III-6b	69%
3	<i>m</i> -CF ₃	III-6c	94%
4	<i>m</i> -Me	III-6d	86%

Tableau III-2: Synthèse des diènes **III-6a-d**

Les diènes ainsi synthétisés ont été engagés en RCM, tout d'abord en conditions classiques, puis en ajoutant du Ti(O*i*-Pr)₄ ou de l'ATPH, afin d'étudier l'influence de l'acide de Lewis (Tableau III-3). Malheureusement, les résultats obtenus se sont avérés décevants, en particulier sur les diènes **III-6a** et **III-6b**, pour lesquels l'utilisation d'ATPH a conduit à des dégradations (entrées 3 et 6). Ceci pourrait s'expliquer par la plus forte acidité de ce dernier comparé à celle de Ti(O*i*-Pr)₄, rendant la coupure de la partie ester plus facile par délocalisation d'un doublet non liant du groupement méthoxy. Pour le composé **III-6d** en revanche, quasiment aucune différence n'a été observée quant à l'utilisation ou non d'un acide de Lewis, ou quant à la nature de celui-ci (entrées 10 à 12). De façon plus surprenante, l'ATPH s'est même révélé moins efficace que le Ti(O*i*-Pr)₄ dans le cas du diène **III-6c** (entrée 8 et 9). Son emploi est donc très dépendant de la nature du substrat considéré, et n'a donné de résultats intéressants que dans le cas du diène **III-2**, avec toutefois quelques problèmes de reproductibilité.



Entrée	n° réactif	R	Additif (1,1 eq)	n°	Rdt III-7	n°	Rdt III-8
1			-		19%		58%
2	III-6a	<i>p</i> -MeO	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	III-7a	37%	III-8a	58%
3			ATPH		- ^a		- ^a
4			-		30%		49%
5	III-6b	<i>o</i> -MeO	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	III-7b	29%	III-8b	59%
6			ATPH		- ^a		- ^a
7			-		4%		61%
8	III-6c	<i>m</i> -CF ₃	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	III-7c	18%	III-8c	62%
9			ATPH		Traces		N/D ^b
10			-		27%		44%
11	III-6d	<i>m</i> -Me	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	III-7d	30%	III-8d	37%
12			ATPH		30%		N/D ^b

^aDégradation^bEn mélange avec l'acide de LewisTableau III-3: Métathèses cyclisantes menées sur les diènes **III-6a-d**

III.4.b. Hydrogénation diastéréosélective et suite de la synthèse

L'étape suivante de la synthèse va consister à hydrogéner la double liaison de façon diastéréosélective. De façon générale, cette réaction est extrêmement sensible à l'encombrement stérique, et le catalyseur approche donc sur la face diastérotopique la plus dégagée (Figure III-23).⁸¹ Dans les cas « mismatch » où plusieurs groupements orientent l'approche sur une face différente, le produit majoritaire sera généralement celui ayant subi l'induction du substituant le plus volumineux.⁸² Une chute de la diastéréosélectivité est toutefois observée.

[81] (a) Choi, J.; Lee, B.; Yu, C.-M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3811-3813; (b) Dias, L. C.; Lima, D. J. P.; Gonçalves, C. C. S.; Andricopulo, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1491-1494; (c) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Czaicki, N. L.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2648-2659; (d) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2792-2793; (e) Bernardi, R.; Ghiringhelli, D. *Synthesis* **1989**, 938-939; (f) Fujimoto, Y.; Iwadate, H.; Ikekawa, N.; Kihira, K.; Hoshita, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2701-2704.

[82] (a) Chen, Y.-H.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4568-4569; (b) Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5909-5922.

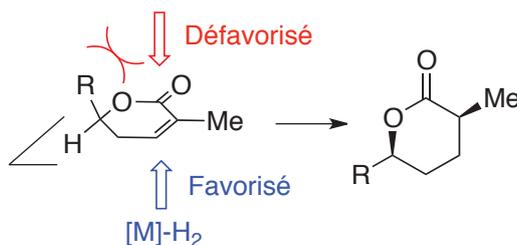
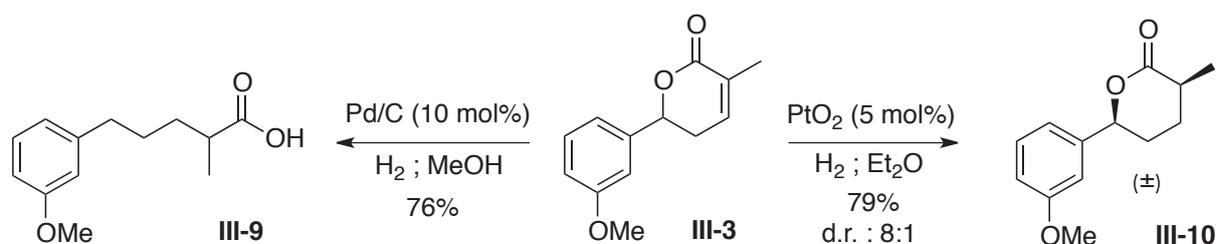
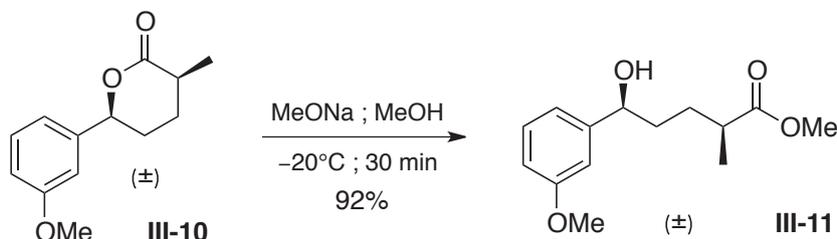


Figure III-23: Diastéréosélectivité majoritaire lors de l'hydrogénation des pyrones

Dans le cas de la pyrone **III-3**, l'utilisation de Pd/C, un catalyseur classique pour effectuer cette réaction, n'a pas conduit au produit attendu, mais à celui résultant d'une coupure en position benzylique **III-9**. Ce problème a été résolu par utilisation de PtO₂, pour conduire au composé **III-10** avec un rendement de 79%, et un ratio diastéroisomérique de 8:1 (Schéma III-9). La stéréochimie relative des groupements a été confirmée par effet NOE (détails en partie expérimentale).

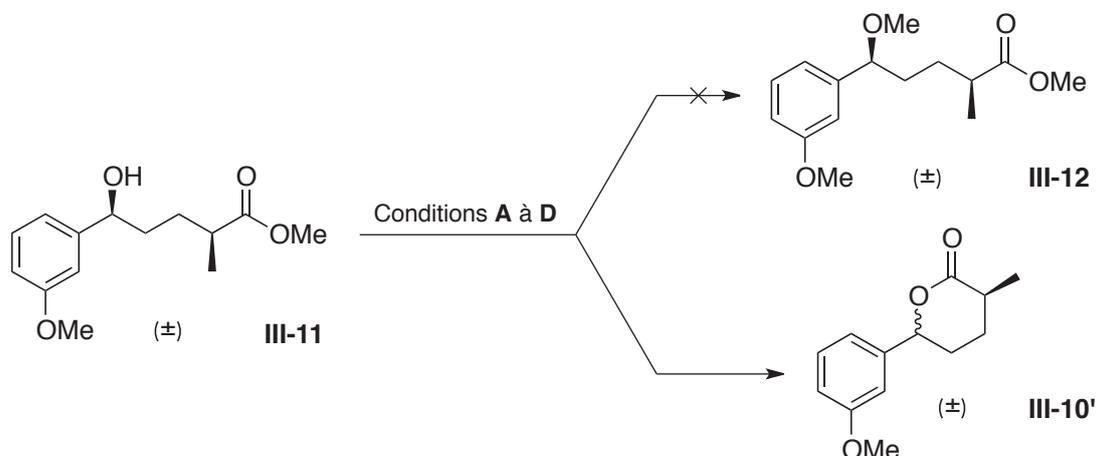
Schéma III-9: Hydrogénation diastéréosélective de la pyrone **III-3**

L'ouverture de la lactone **III-10** a alors été réalisée par ajout de méthanolate de sodium, pour conduire avec un bon rendement et sans épimérisation au δ -hydroxyester **III-11** (Schéma III-10). Il est à noter que la stabilité de ce composé est assez faible, et que même conservé au congélateur, des traces de produit lactonisé **III-10** apparaissent après quelques jours. Il est donc nécessaire d'engager rapidement ce dérivé en réaction.

Schéma III-10: Ouverture de la lactone **III-10**

L'étape suivante de la synthèse consiste à méthyler la fonction alcool de **III-11**. Cette réaction, d'apparence triviale, s'est en réalité révélée extrêmement délicate. En effet, quelles

que soient les conditions utilisées (basiques ou neutres), le composé **III-12** n'a jamais pu être obtenu, seul le produit de lactonisation ayant été observé en fin de réaction (Schéma III-11).



A: MeI, 2,6-lutidine, DCM ; **B:** MeOTf, pyridine, DCM ; **C:** MeI, Ag₂O ; **D:** Me₃OBF₄, DCM

Schéma III-11: Tentatives de méthylation de l'alcool **III-11**

Connaissant la tendance naturelle du produit **III-11** à évoluer vers la forme lactone, ces résultats ne paraissent pas inconcevables, malgré l'utilisation de méthodes de méthylation relativement douces. Toutefois, l'analyse des spectres RMN des produits obtenus va révéler une chute significative du ratio *cis:trans* pour le composé **III-10'** par rapport à la lactone initiale **III-10** (Figure III-24).

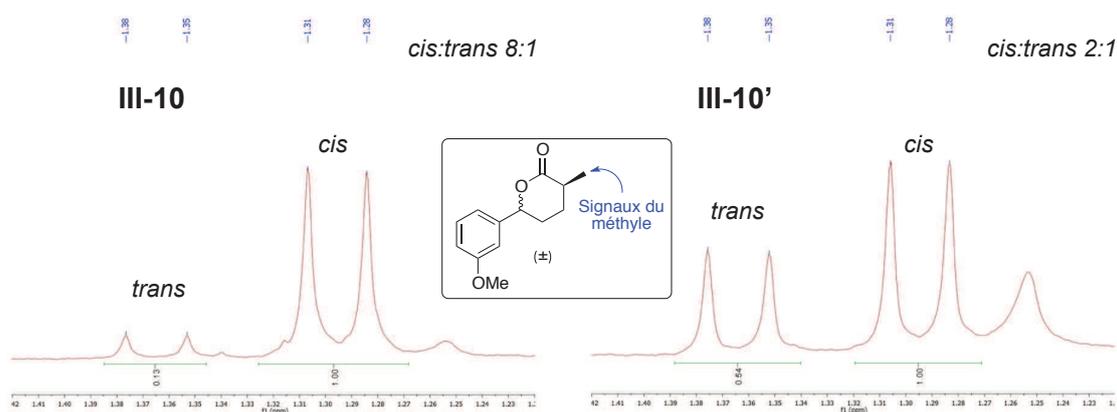


Figure III-24: RMN de la lactone initiale **III-10** et de lactone **III-10'** formée après méthylation

Sachant que l'ouverture au méthanoate de sodium n'a pas conduit à une épimérisation du centre en α de l'ester d'après les analyses RMN, et que les conditions utilisées pour la méthylation ne sont pas suffisamment basiques pour déprotoner directement cette position, l'explication réside probablement dans le mécanisme de lactonisation. En effet, si la cyclisation de la fonction alcool sur l'ester conduit naturellement à la lactone de départ **III-10**,

la formation du produit *trans* pourrait provenir de l'élimination d'une molécule de méthanol sur l'intermédiaire méthylé **A**, résultant ainsi en l'apparition d'un carbocation benzylique stabilisé **B** (Schéma III-12). Une cyclisation du groupement ester sur ce carbocation, suivie de l'abstraction du méthyle porté par l'ion oxonium **C**, par un nucléophile présent dans le milieu (tel qu'un iodure), permettrait d'expliquer l'origine de cette épimérisation.

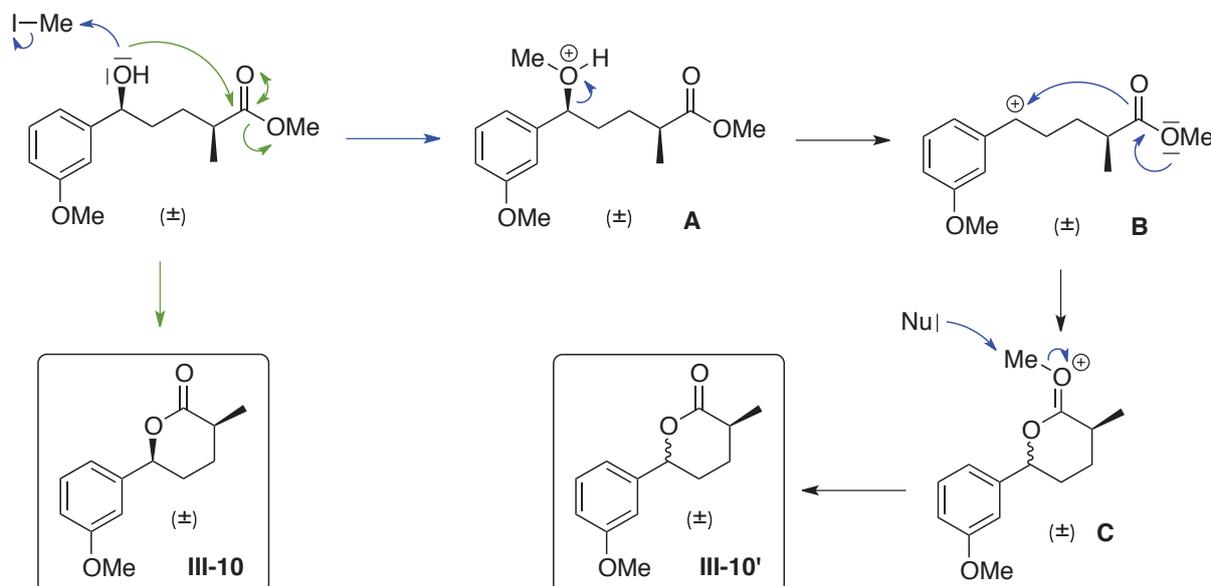


Schéma III-12: Proposition de mécanisme expliquant la perte de diastéréosélectivité

Compte tenu de ces résultats, plusieurs alternatives ont été envisagées, mais aucune ne semble réellement satisfaisante :

- Tout d'abord, l'ouverture de **III-10** par un groupement plus encombrant (par exemple *t*-BuONa) pourrait rendre plus difficile la relactonisation spontanée. Toutefois, la plus faible nucléophilie et la plus grande basicité d'un tel composé pourrait entraîner facilement l'épimérisation du centre en α de l'ester, et ne résoudrait pas le problème supposé de la formation d'un carbocation benzylique. Par ailleurs, l'équilibre de refermeture serait susceptible être déplacé, du fait de la création d'isobutène.
- La réduction de **III-10** en diol éviterait également les problèmes de lactonisation spontanée, mais nécessiterait plusieurs séquences de protection / déprotection, diminuant ainsi l'efficacité de la synthèse. De plus, l'étape d'aldolisation qui suivrait, nécessiterait dans la plupart des cas l'utilisation d'un acide de Lewis fort, qui pourrait favoriser la création du carbocation benzylique.
- L'utilisation d'un autre groupement protecteur pour le phénol pourrait être considérée, de façon à appauvrir le cycle aromatique, et ainsi diminuer la fragmentation en carbocation benzylique. Toutefois, une substitution différente du noyau aromatique ne permet pas de

s'assurer du bon déroulement de la RCM, tant celle-ci semble dépendante du substrat (Tableau III-3).

Devant ces interrogations, le choix a été fait de s'orienter vers une autre voie de synthèse, plus robuste.

III.5. Deuxième approche

Pour tenter de faire face aux problèmes rencontrés ou suspectés, l'étape d'aldolisation a été envisagée en l'absence du groupement méthoxy benzylique, afin d'éviter tout risque de formation du carbocation par emploi d'un acide de Lewis fort. De plus, l'introduction d'une contrainte géométrique pour empêcher une cyclisation éventuelle est également souhaitable. La solution retenue fait intervenir la molécule **A**, possédant une double liaison de géométrie *E*, susceptible de fournir la nhatrangine A par hydrogénation diastéréosélective (Figure III-25). **A** pourrait, pour sa part, provenir de l'estérification entre l'acide **B** et l'alcool **C**. La double liaison présente sur ce dernier, pourrait être créée par CM entre les oléfines **D** et **E**, respectivement formées par aldolisation diastéréosélective sur la méthacroléine, et par allylation énantiosélective sur l'aldéhyde **F**, suivie de la méthylation de l'alcool résultant.

Pour être viable, cette déconnection repose donc entre autres sur la réussite de la CM. Les oléfines 1,1-disubstituées telles que **D** sont de type III (vis-à-vis du catalyseur **G_{II}**). Pour rappel, elles ne sont donc pas impliquées dans des réactions d'homodimérisation et sont supposées réagir uniquement sur des oléfines de type I et II. Les doubles liaisons terminales telles que **E** sont justement de type I, autrement dit, elles forment rapidement l'homodimère, et ce dernier est susceptible de réagir à son tour en CM. La déconnexion envisagée Figure III-25 semble donc cohérente, d'autant que plusieurs exemples de la littérature démontrent la faisabilité de ce genre de couplage.⁸³

[83] (a) Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1939-1942; (b) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.

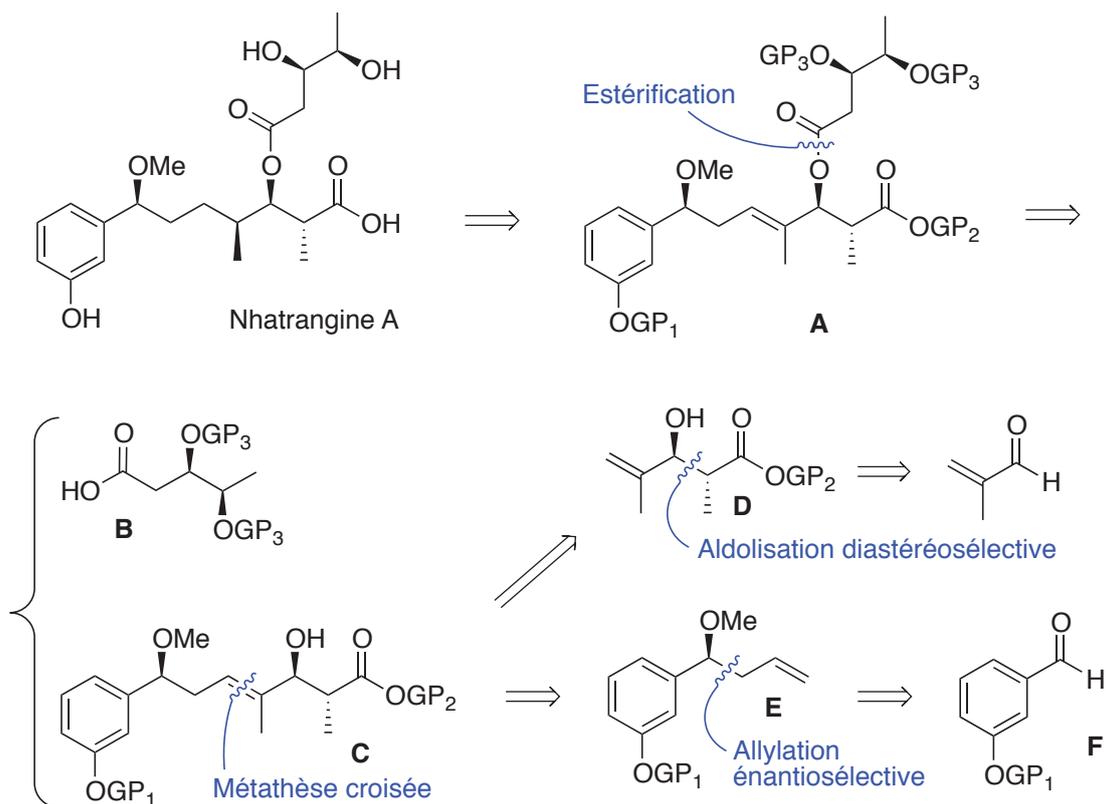


Figure III-25: Deuxième approche rétrosynthétique vers la nhatrangine A

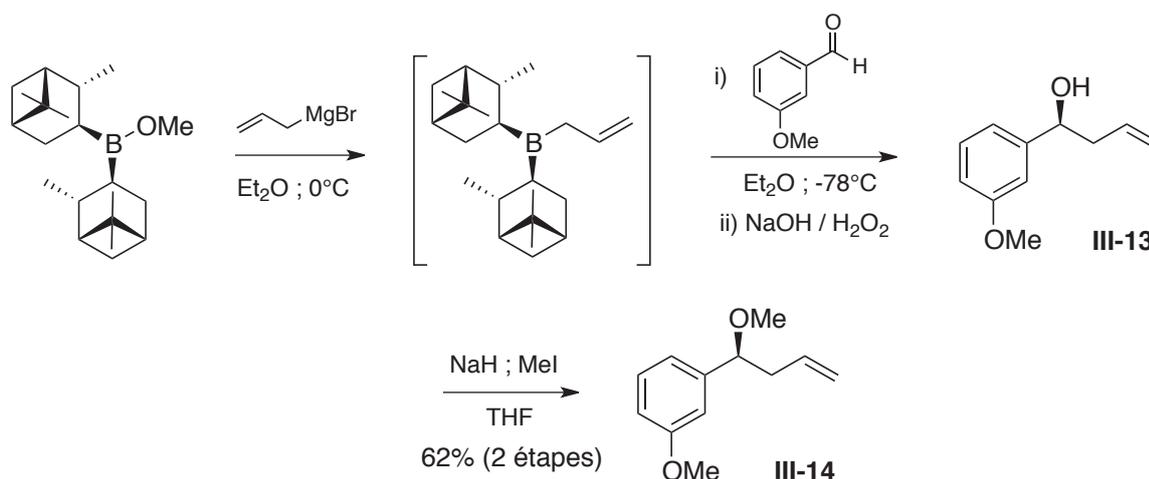
La présence sur **D** d'un groupement hydroxyle en position allylique semble être un atout supplémentaire au bon déroulement de la réaction. En effet, la présence d'un hétéroatome (principalement celle d'un chalcogène) en cette position est connue pour activer l'oléfine, et augmenter la cinétique de la réaction dans de nombreux cas.⁸⁴ L'explication la plus probable avancée, pour expliquer cet effet bénéfique, repose sur la création d'une liaison hydrogène entre le groupement chalcogène et un des chlores portés par le catalyseur. Par ailleurs, le fait de protéger la fonction alcool conduirait à une augmentation de la gêne stérique autour de l'oléfine. Celle-ci étant déjà de type III, sa réactivité en métathèse aurait de fortes chances d'être altérée.

III.5.a. Synthèse des partenaires de couplage

Tout comme pour la voie précédente, le produit de départ choisi pour cette approche est le *m*-anisaldéhyde. La première étape consiste ici en une allylation énantiosélective, réalisée selon les conditions de Brown (Schéma III-13). Malheureusement, l'alcool homoallylique **III-13** correspondant n'a pas pu être obtenu pur, l'isopinocampéol, sous-

[84] Lin, Y. A.; Davis, B. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1219-1228.

produit de la réaction, ayant visiblement la même polarité. Il est à noter qu'une autre méthode d'allylation à base de camphre développée par le groupe de Loh⁸⁵ a été testée, mais n'a pas conduit au produit désiré avec un rendement correct. Le composé **III-13** a donc été directement engagé dans l'étape de méthylation réalisée dans des conditions classiques (NaH / MeI), pour conduire au premier partenaire **III-14**, avec un rendement de 62% sur les deux étapes.

Schéma III-13: Synthèse du fragment **III-14**

Le deuxième fragment pourrait quant à lui provenir d'une *trans* aldolisation menée sur la méthacroléine. Cette dernière n'étant pas énoalisable, le protocole d'Evans en conditions chélatantes est applicable (voir paragraphe III.3.a.). La première étape de la synthèse consiste à acyler la (*S*)-4-benzyl-2-oxazolidinone dans des conditions classiques, pour conduire à **III-15** avec un bon rendement. Conformément à ce qui a été décrit précédemment dans la littérature,⁸⁶ l'aldol **III-16** a par la suite pu être isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère selon les analyses RMN. La méthanolyse de l'oxazolidinone dans des conditions rapportées par Evans⁸⁷ a abouti à la synthèse du fragment **III-17**, tout en permettant un recyclage de la copule chirale (Schéma III-14).

[85] Lee, C.-H. A.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5819-5822.

[86] Dias, L. C.; Steil, L. J.; Vasconcelos, V. d. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 147-150.

[87] Evans, D. A.; Nagorny, P.; McRae, K. J.; Reynolds, D. J.; Sonntag, L.-S.; Vounatsos, F.; Xu, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 537-540.

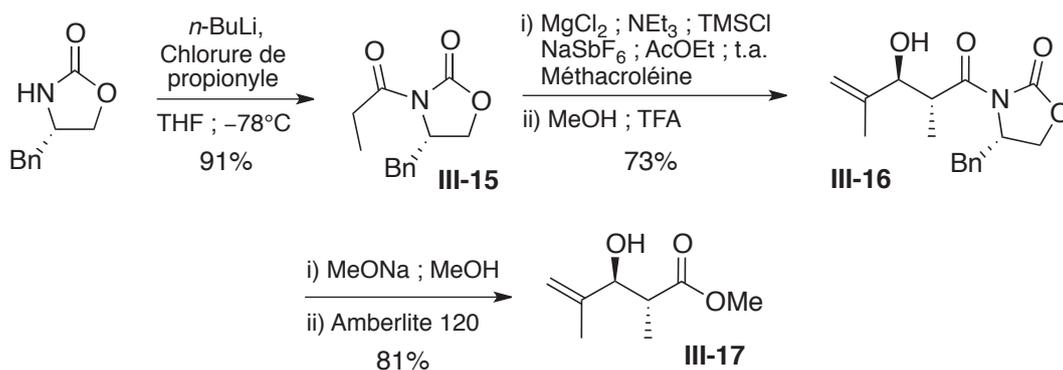
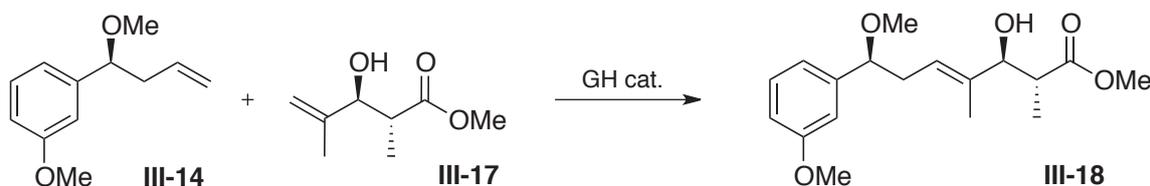


Schéma III-14: Synthèse du fragment III-17

III.5.b. Couplage des fragments par métathèse croisée

Les tests de couplage entre les fragments III-14 et III-17 ont ensuite été effectués. Malheureusement, les résultats présentés Tableau III-4 montrent que la réaction prend place beaucoup plus difficilement que prévu. En effet, aucun produit de couplage III-18 n'est observé au reflux du DCM (entrée 1), un chauffage à plus haute température étant nécessaire pour commencer à le voir apparaître (entrées 2 et 3). Les activations micro-ondes envisagées n'ont pas non plus fourni les résultats escomptés, puisqu'elles ont au mieux conduit à des conversions similaires à celles obtenues en chauffage classique (entrées 4 et 5).



Entrée	mol% GH	Eq. III-14	Solvant (conc.)	Chauf.	Temps	Ratio III-17 : III-18
1	5	2	DCM (0,1M)	Δ	12h	100 : 0
2	5+5	1,5	Toluène (0,2M)	Δ	12+24h	81 : 19
3	20	1,5	Toluène (0,1M)	Δ	12h	88 : 12
4	5+10	1,5	DCM (0,2M)	μW (100°C)	1,5+2h	85 : 15
5	5	1,5	Toluène (0,2M)	μW (150°C)	2h	100 : 0

Tableau III-4: Métathèse croisée entre III-14 et III-17

Il est à noter que dans tous les cas, conformément à son statut d'oléfine de type I, le produit III-14 n'est plus présent dans le milieu en fin de réaction. Seul son homodimère III-19 et le composé III-20 ont été observés (Figure III-26). Ce dernier provient très probablement d'une

isomérisation de la double liaison catalysée par un hydrure de ruthénium formé *in situ*, suivie d'une CM avec une autre molécule **III-14**.

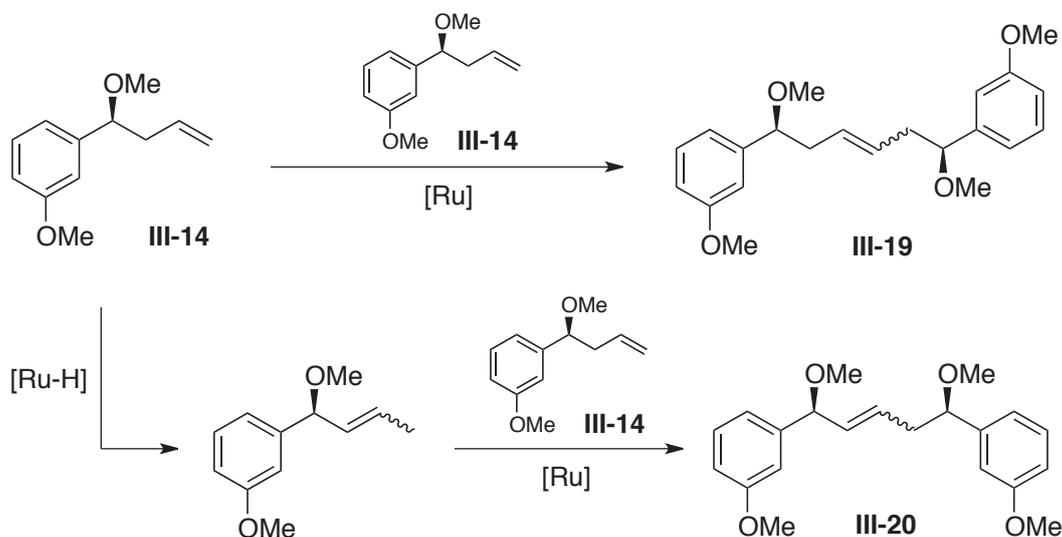


Figure III-26: Sous-produits observés en fin de réaction

Si la formation du produit **III-19** était attendue, celle de **III-20** doit à tout prix être évitée pour assurer le bon fonctionnement de la réaction. Pour ce faire, l'utilisation directe de l'homodimère **III-19** a été envisagée. Ce dernier a été facilement synthétisé par la mise en présence de **III-14** et du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération, connu pour isomériser dans une moindre mesure les oléfines terminales, en comparaison des générations suivantes (Schéma III-15).⁸⁸ Le composé **III-19**, obtenu sous la forme d'un mélange *E:Z* 1,5:1, a été utilisé tel quel pour les réactions de couplages croisés.

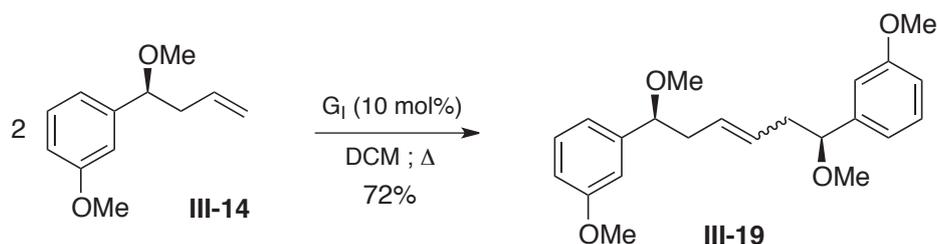
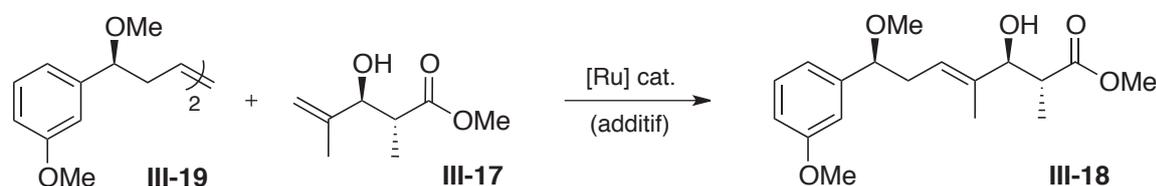


Schéma III-15: Réaction d'homodimérisation de **III-14**

Malheureusement, les résultats obtenus se sont montrés une fois encore décevants (Tableau III-5), et le rendement isolé en produit de couplage **III-18** n'a jamais dépassé 30% (entrée 2). De façon surprenante, la formation du produit d'isomérisation **III-20** a toujours été

[88] (a) Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1839-1841; (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Luna, A. *Synthesis* **2005**, 668-672.

observée, ce qui semble indiquer le passage préférentiel par une séquence d'ouverture de l'homodimère / isomérisation / CM sur **III-14**, plutôt qu'un couplage direct sur **III-17**. Pour tenter de résoudre ce problème, l'ajout de 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone (DCBQ), un réactif réduisant l'isomérisation pendant les processus de métathèse,⁸⁹ a été testée. Malheureusement, le produit **III-20** reste toujours détectable en fin de réaction, et la formation de **III-18** s'en est trouvée affectée (entrée 4 et 5). En dernier recours, l'utilisation du catalyseur de Fürstner-Dixneuf (FD) dans les conditions décrites par Mauduit et Grela (activation micro-ondes dans un solvant perfluoré),⁹⁰ qui ont montré une grande efficacité dans plusieurs cas complexes, ont malheureusement conduit à un résultat très similaire aux précédents (entrée 6).



Entrée	Cat. (mol%)	Eq. III-19	Solvant (conc.)	Chauf.	Temps	Additif (mol%)	III-17 : III-18 (Rdt isolé III-18)
1	GH (5)	1	Toluène (0,1M)	Δ	6h	-	76 : 24 (20%)
2	GH (5+5)	1	Toluène (0,1M)	Δ	3+3h	-	59 : 41 (30%)
3	GH (6×2,5)	1	Toluène (0,2M)	Δ	6×2h	-	68 : 32 (18%)
4	GH (5)	1,5	Toluène (0,2M)	Δ	4h	DCBQ (10)	95 : 5
5	GH (5)	1,5	DCE (0,1M)	Δ	5h	DCBQ (10)	100 : 0
6	FD (2+2)	1,5	C ₇ F ₈ (0,1M)	μW (120°C)	20+20 min	-	83 : 17

Tableau III-5: Métathèse croisée entre **III-17** et **III-19**

Compte tenu des résultats présentés Tableau III-4 et Tableau III-5, deux alternatives semblaient envisageables :

- L'utilisation d'une agrafe silylée temporaire fixée sur les fonctions alcools des molécules **III-13** et **III-17** pourrait permettre de faciliter la réaction en rendant le processus intramoléculaire. Toutefois, la double liaison créée serait très probablement de géométrie Z,⁹¹ ce qui rendrait l'issue de l'hydrogénation diastéréosélective incertaine. De plus, une fois l'agrafe retirée, la différenciation des deux groupements hydroxyles secondaires s'avérerait relativement délicate pour la suite de la synthèse.

[89] Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.

[90] Samojłowicz, C.; Borré, E.; Mauduit, M.; Grela, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1993-2002.

[91] Čusak, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5800-5824.

- L'utilisation d'une métathèse relayée permettrait de s'affranchir des problèmes d'encombrement stérique, mais nécessiterait une forte modification de la partie aldol, rendant la synthèse plus longue et fastidieuse.⁹²

La décision de s'orienter vers une autre voie de synthèse n'incluant plus de métathèse d'oléfine a donc été prise.

III.6. Troisième approche

Compte tenu des difficultés rencontrées dans les précédentes approches, une voie de synthèse plus linéaire a été envisagée. Pour éviter les problèmes liés au groupement méthoxy benzylique, son introduction a été pensée en fin de synthèse à partir du composé **A** (Figure III–27). L'alcool benzylique chiral de ce dernier est susceptible d'être obtenu par réduction énantiosélective de la cétone correspondante **B**, dans les conditions de Corey-Bakshi-Shibata.⁹³ **B** pourrait à son tour être obtenu par estérification entre l'acide carboxylique **C** et l'alcool **D**. La création du motif polypropionate de ce dernier est envisagée par *trans* aldolisation à partir de l'aldéhyde **E**, dont l'accès représente une étape clé de cette déconnection. Celui-ci est envisagé par addition de Michael énantiosélective organocatalysée sur la vinylicétone **F**.

[92] (a) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211; (b) Hoye, T. R.; Jeon, J., Metathesis Involving a Relay and Applications in Natural Product Synthesis. In *Metathesis in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2010; pp 261-285.

[93] Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.

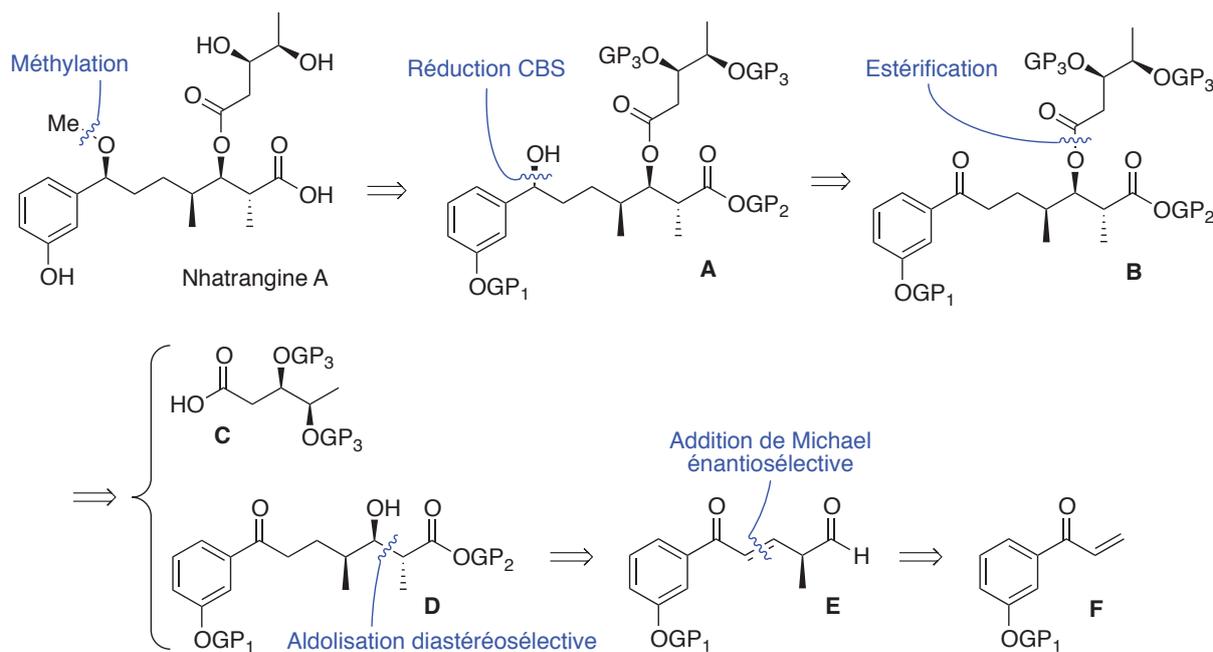


Figure III-27: Troisième approche rétrosynthétique vers la nhatrangine A

III.6.a. Les additions 1,4 énantiosélectives d'énolates (et d'énamines) prochiraux sur les α -méthylène cétones

Les additions de Michael sont extrêmement répandues en synthèse organique et le développement de méthodes énantiosélectives constitue un sujet d'étude important.⁹⁴ Si l'addition de groupements alkyles ou aromatiques par l'intermédiaire de réactifs organométalliques a été particulièrement étudiée, l'introduction stéréocontrôlée d'énolates constitue également une réaction intéressante. En particulier, de nombreux efforts ont été faits pour réaliser l'introduction énantiosélective de malonates sur des accepteurs de Michael prochiraux.⁹⁴ Ce paragraphe traitera à l'inverse de l'addition d'énolates prochiraux sur des cétones α,β -insaturés.

Suite logique aux travaux menés sur les malonates, les β -cétoesters, espèces facilement déprotonables elles-aussi, ont été considérés afin d'introduire un centre stéréogène sur le nucléophile. Le premier exemple d'addition énantiosélective sur la méthylvinylcétone a été décrit en 1984 par Brunner et Hammer, par utilisation d'une quantité catalytique de $\text{Co}(\text{acac})_2$ en présence d'une diamine chirale à symétrie C_2 .⁹⁵ Si les rendements et les excès énantiomériques observés étaient dans ce cas relativement modestes (jusqu'à 59% et 66% respectivement), plusieurs systèmes différant par la nature

[94] (a) P. Sibi, M.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061; (b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196.

[95] Brunner, H.; Hammer, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312-313.

du métal (cuivre, rhodium, nickel, etc...) et/ou du ligand (diamine chirale, diphosphanes chiraux, etc...) ont par la suite été développés, améliorant significativement le potentiel de la réaction.^{94,96} On pourra retenir en particulier le complexe de cuivre / salycimine **100** développé par le groupe de Desimoni, ayant fourni de bons résultats sur les substrats testés (Figure III–28).⁹⁷

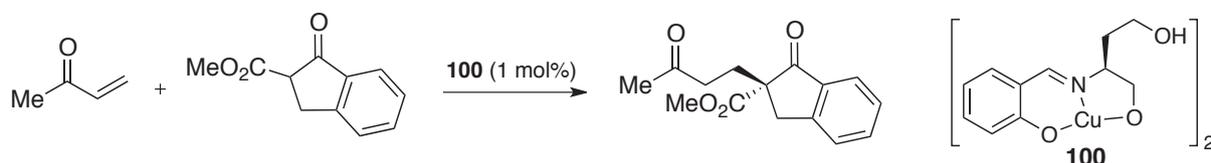


Figure III–28: Addition énantiosélective de β -cétocesters selon le groupe de Desimoni

De façon similaire, les α -cyano esters et les α -cyano amides de Weinreb peuvent procéder à ce type d'addition. Cette chimie, principalement développée par le groupe d'Ito, permet en règle général d'obtenir de bien meilleurs rendements et excès énantiomériques que dans le cas des β -cétocesters (jusqu'à 99% et 94% respectivement).⁹⁸ Elle consiste en l'utilisation catalytique d'un complexe de rhodium $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ associé à la diferrocényldiphosphine (S,S)-(R,R)-PhTRAP **101** (Figure III–29).

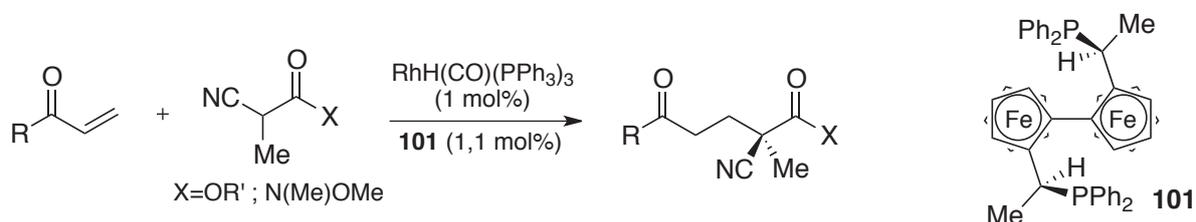


Figure III–29: Addition de Michael énantiosélective d' α -cyano carboxylates et d' α -cyano amides de Weinreb selon le groupe d'Ito

En 1997, le groupe de Feringa a rapporté la possibilité de réaliser ce type d'addition avec des α -nitroesters.⁹⁹ Cette réaction se base sur l'utilisation catalytique d'un complexe hétérobimétallique **102** dérivé du BINOL (Figure III–30). Malheureusement, celle-ci s'est avérée extrêmement dépendante de la température et des substrats employés.

[96] Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1998, 1259-1266.

[97] Desimoni, G.; Dusi, G.; Faita, G.; Quadrelli, P.; Righetti, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131-4144.

[98] (a) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295-8296; (b) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4439-4454; (c) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Shinoto, H.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6479-6482.

[99] Keller, E.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3403-3413.

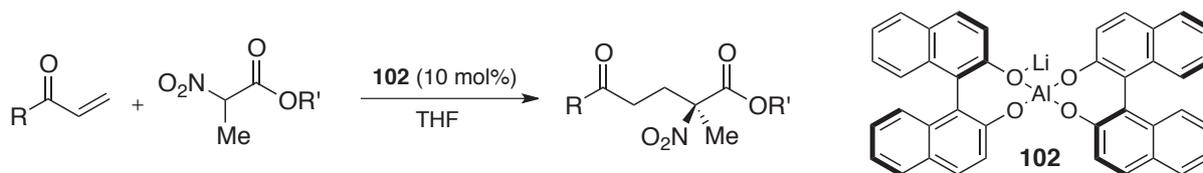


Figure III-30: Addition de Michael énantiosélective d' α -nitroesters selon le groupe de Feringa

Si toutes les réactions précédentes ont comme point commun l'utilisation de catalyseurs métalliques, le développement de méthodes organocatalysées va donner un nouveau souffle à cette chimie. Le groupe de Corey a en effet montré que le dérivé de la glycine **103** peut s'additionner sur une série de composés carbonyles α,β -insaturés, avec des sélectivités extrêmement élevées (jusqu'à 400:1) par un processus de transfert de phase, utilisant le sel d'ammonium d'un dérivé de cinchonidine **104** (Figure III-31).¹⁰⁰ Cette méthode permet à terme d'avoir accès très efficacement à une variété d' α -aminoacides chiraux. Le groupe de Ma a par la suite décrit une réaction très similaire en remplaçant **104** par une guanidine chirale, avec des sélectivités beaucoup plus modestes.¹⁰¹

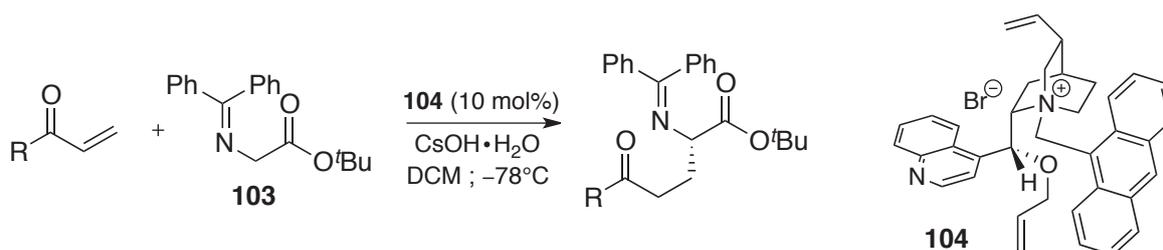


Figure III-31: Addition de Michael énantiosélective d' α -iminoesters selon le groupe de Corey

Une des applications organocatalytiques les plus impressionnantes va être initiée par les travaux du groupe de Jørgensen, qui est parvenu à additionner directement des aldéhydes sur diverses énonés par utilisation de dérivés de pyrrolidine.¹⁰² Les rendements et excès énantiomériques mesurés sont globalement bons mais vont par la suite être améliorés par le groupe de Gellman, lors de l'utilisation d'une imidazolidinone de Seebach-MacMillan,¹⁰³ puis de l'éther de méthyle du diphenylprolinol **105**,¹⁰⁴ tous deux associés à un dérivé du catéchol **106** permettant d'activer l'énone (Figure III-32).

[100] Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347-5350.

[101] Ma, D.; Cheng, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 713-719.

[102] Melchiorre, P.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151-4157.

[103] Peelen, T. J.; Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598-11599.

[104] Chi, Y.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253-4256.

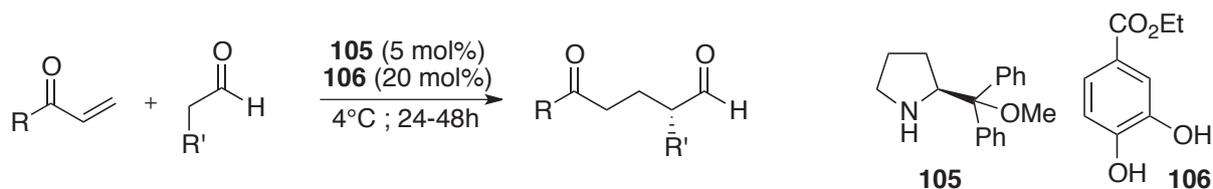


Figure III-32: Addition de Michael organocatalysée d'un aldéhyde sur une énone selon le groupe de Gellman

Cette dernière réaction semble particulièrement intéressante et sera appliquée à cette voie de synthèse.

III.6.b. Résultats et discussion

L'accepteur de Michael **III-22**, produit de départ de l'approche, a pu être synthétisé en deux étapes avec un rendement de 83% par addition de bromure de vinylmagnésium sur le *m*-anisaldéhyde, suivie d'une oxydation par le périodinate de Dess-Martin. Il est à noter que l'utilisation de PCC, réactif moins coûteux, n'a pas permis d'isoler le produit souhaité, mais a conduit à l'aldéhyde de départ (Schéma III-16).

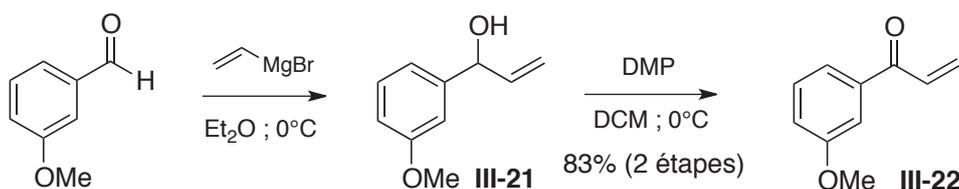


Schéma III-16: Synthèse de l'accepteur de Michael **III-22**

Le composé **III-22** a ensuite été engagé en addition de Michael organocatalytique avec le propionaldéhyde. Contrairement aux conditions publiées par Gellman, le choix du catalyseur s'est tout d'abord porté sur l'éther de triméthylsilyl diphénylprolinol **107**, réactif commercial dix fois moins cher que son analogue éther méthylique **105'** (Schéma III-17). Si dans les cas décrits par Gellman, les deux catalyseurs sont similaires du point de vue de l'énantiosélectivité de l'addition, l'emploi recommandé de **105'** se justifie par une conversion trois fois supérieure à celle obtenue dans le cas de **107**, dans un même temps réactionnel. Pour le substrat **III-22**, le problème ne s'est pas posé, puisque le produit d'addition **III-23** a été isolé de façon quantitative après 48h de réaction. Malheureusement, l'énantiosélectivité de la réaction, mesurée par GC/MS après dérivatisation sous forme d'hydrazone de RAMP,¹⁰⁵ se trouve être modeste (e.r. = 4.5:1). Avant de chercher à optimiser cette réaction,

[105] Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.

le produit **III-23** a été engagé dans la suite de la synthèse, afin de confirmer ou d'infirmer la faisabilité de l'approche envisagée.

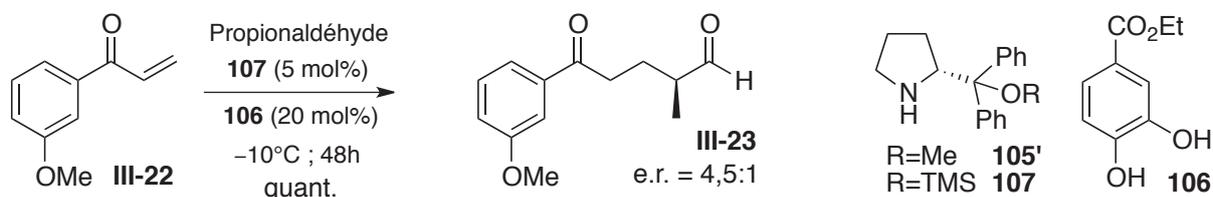


Schéma III-17: Synthèse de **III-23** par addition de Michael énantiosélective organocatalysée

L'étape clé d'aldolisation a tout d'abord été considérée en essayant de tirer profit de la chiralité de l'aldéhyde. Si le contrôle de la stéréochimie relative *trans* des deux nouveaux centres créés va exclusivement reposer sur la nature *E* de l'énolate (il est envisagé de passer par un état de transition fermé de type Zimmerman-Traxler), il est nécessaire de contrôler également la sélectivité faciale de l'addition. En 1991, une étude de Roush a montrée que les énolates de lithium ou de bore sont susceptibles de favoriser l'attaque sur l'une ou l'autre des faces diastérotopiques d'aldéhydes α -méthylés, en fonction de la configuration de leur double liaison.¹⁰⁶ En ce qui concerne les énolates *E*, la diminution des interactions de l'état de transition semble privilégier les additions suivant le modèle de Felkin-Anh (Figure III-33).

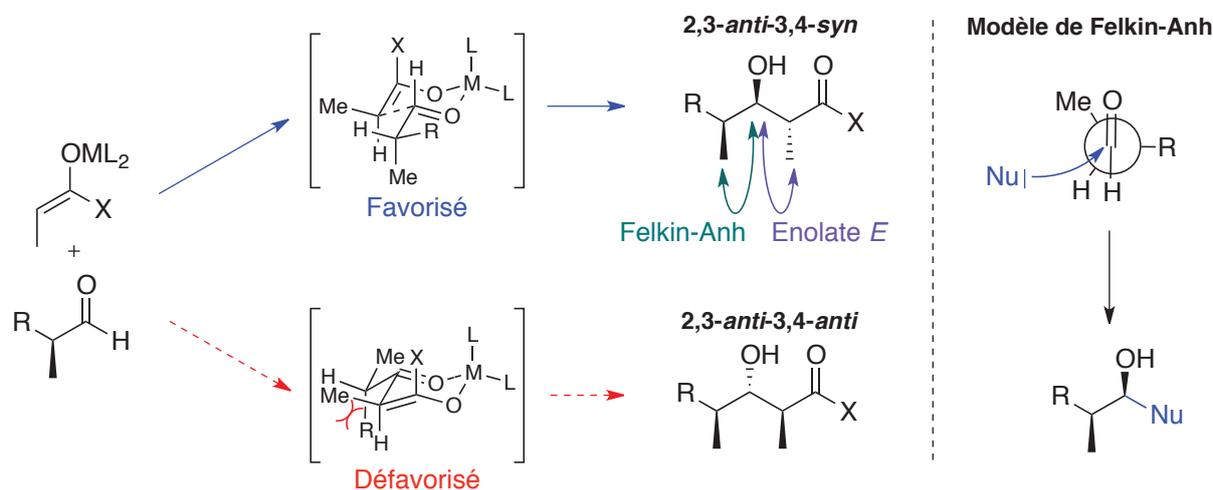


Figure III-33: Rationalisation de la stéréosélectivité faciale lors de l'aldolisation d'énolates *E* sur des aldéhydes chiraux

Le type de stéréotriade 2,3-*anti*-3,4-*syn* obtenu majoritairement par cette méthode, correspond exactement à l'enchaînement présent dans les nhatrangines. Ces conditions ont

[106] Roush, W. R. *J. Org. Chem* **1991**, 56, 4151-4157.

donc été testées en priorité. Afin de pouvoir accéder facilement à la fonction acide carboxylique souhaitée en fin de synthèse, l'utilisation de l'énolate d'un dérivé carboxylique a été envisagée. Ce dernier devant être exclusivement de géométrie *E*, l'emploi classique d'amides connus pour donner à l'inverse la géométrie *Z* est à proscrire.¹⁰⁷ Le choix s'est donc orienté vers l'utilisation d'énolates d'esters. Malheureusement, la formation de ceux-ci s'avère parfois compliquée, et donne dans la plupart des cas un mélange d'isomères non souhaitable pour la réaction. Masamune et Abiko ont montré en 1996 que l'utilisation de propionate de benzyle associée au couple triéthylamine/(*c*-hex)₂BOTf permet d'atteindre l'énolate *E* correspondant, avec un bon rapport rendement / sélectivité.¹⁰⁸ Ces conditions ont été ici privilégiées pour l'addition sur le composé **III-23**. Malheureusement, lors de son application, un mauvais ratio diastéréoisomérique de 1,8:1 a été observé pour l'aldol. Par ailleurs, les analyses RMN, et plus particulièrement celle du ¹³C, ont démontré que le produit formé ne correspond pas exactement au produit attendu (Figure III-34). En effet, il est possible de constater qu'un seul signal figure dans la zone de déplacements chimiques correspondant aux atomes hybridés sp² liés à un atome d'oxygène, pouvant raisonnablement être attribué au carbone de la fonction ester (point bleu). S'il semble logique que le signal de l'aldéhyde (point vert) ait disparu, il était attendu que celui de la cétone (point rouge) persiste.

[107] Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233-4236.

[108] Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591.

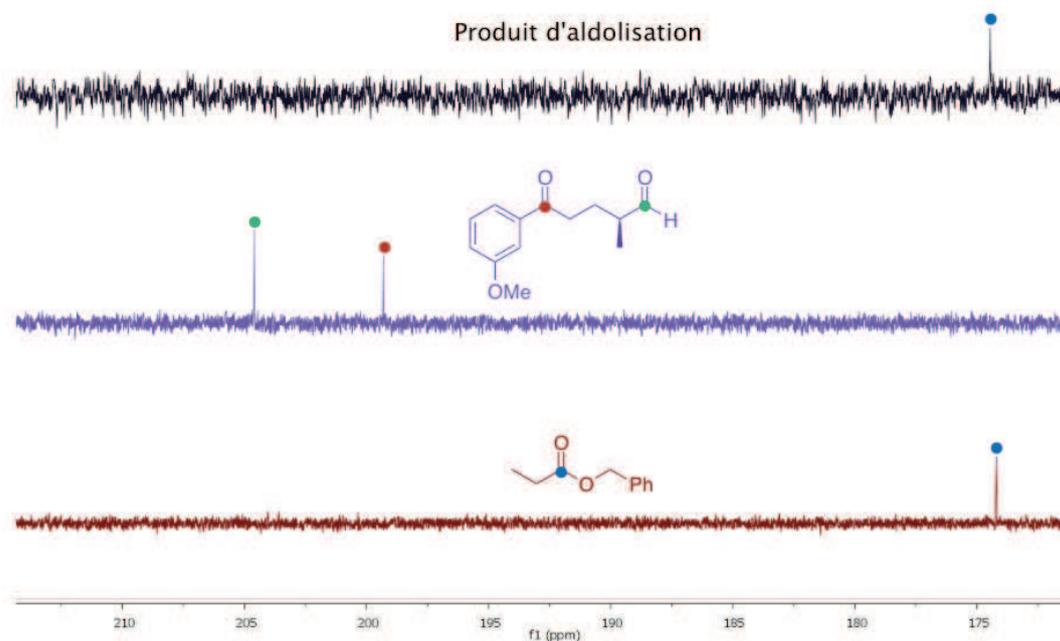


Figure III-34: Troncature du spectre RMN ^{13}C du propionate de benzyle (rouge), de l'aldéhyde III-23 (violet) et du produit d'aldolisation III-24 (noir)

Ceci pourrait être expliqué par l'existence d'un équilibre fortement déplacé vers une forme lactol à 6 chaînons III-24 (Schéma III-18).

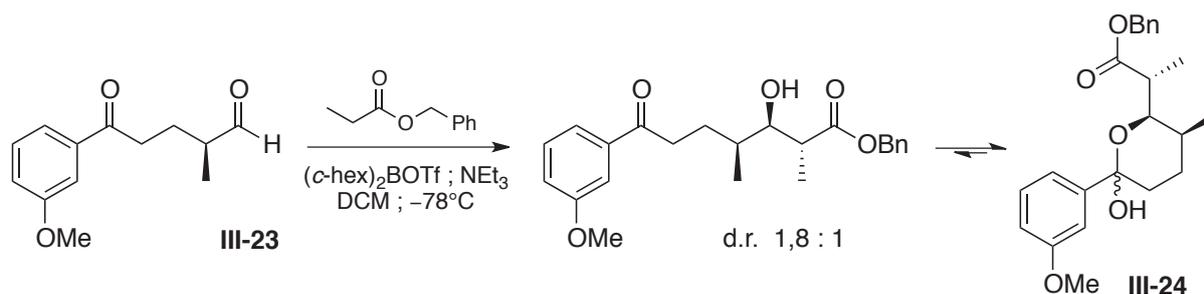


Schéma III-18: Aldolisation sur l'aldéhyde III-23

S'il semble beaucoup plus probable d'envisager que les diastéréoisomères proviennent de l'étape d'aldolisation, tant celle-ci est dépendante de nombreux facteurs, y compris la nature des substrats, il n'est pas possible d'exclure qu'ils résultent de la formation de l'hémicétal. En effet, en supposant que la diastéréosélectivité de l'aldolisation soit totale, deux configurations **A** et **C** du lactol sont envisageables (Figure III-35). Ces deux formes étant en équilibre, il semble raisonnable d'imaginer une prédominance de l'espèce **C**, pour laquelle les

substituants volumineux sont en position équatoriale, et le groupement hydroxyle subit un effet anomérique favorable. Mais ces deux formes peuvent également exister sous deux autres conformations **B** et **D**, elles-mêmes en équilibre. Cette fois-ci, **B** possède le plus de groupements en position équatoriale et l'hydroxyle anomérique en position axiale. Dès lors, il est possible de se demander qui de **B** ou **C** est le plus stable. Si en règle générale, les groupements les plus volumineux adoptent préférentiellement une position équatoriale (favorable à **C**), il n'est pas à exclure la possibilité que la chaîne propionate puisse entraîner une stabilisation du système par création d'une liaison hydrogène avec le groupement hydroxyle anomérique (favorable à **B**). Un mélange de ces deux formes pourrait donc également être à l'origine de la diastéréosélectivité observée. Ce problème n'a pas été élucidé à ce stade et la synthèse a été poursuivie en dépit de la mauvaise diastéréosélectivité obtenue.

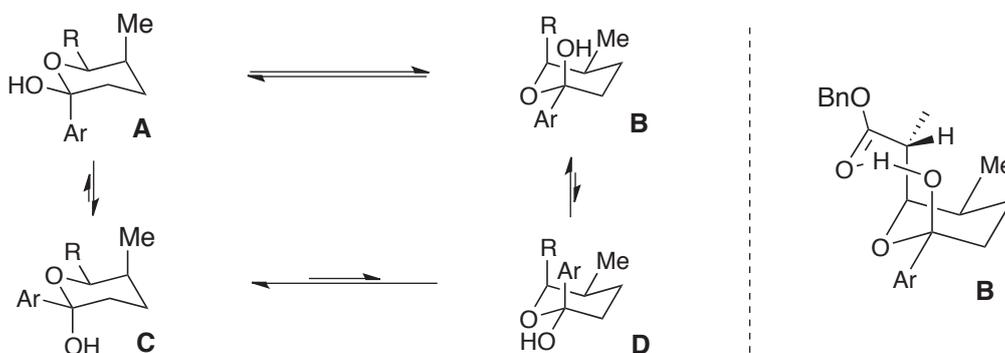


Figure III-35: Configurations et conformations possibles du lactol **III-24**

En comptant sur le fait que la formation du lactol soit une réaction équilibrée (bien que fortement déplacée), le composé **III-24** a été engagé dans une réaction d'estérification avec un acide carboxylique modèle (dont la synthèse sera décrite dans le paragraphe suivant). Malheureusement, le produit désiré **III-25** n'a pas été obtenu. De façon surprenante, la formation du produit d'estérification directe sur le lactol n'a pas non plus été observée. Le produit majoritaire semble correspondre au composé **III-26**, pour lequel l'estérification a pris place sur la partie phénol de la molécule (perte du signal du méthoxy en RMN ^1H et ^{13}C) et ayant subi une déshydratation au niveau de l'hémiacétal (Schéma III-19).

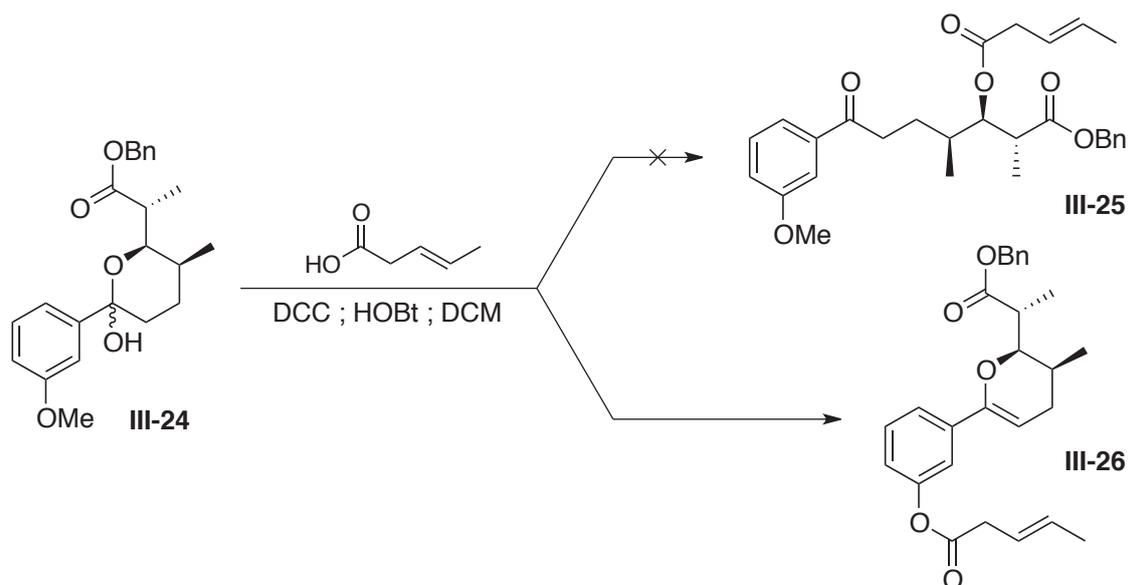


Schéma III-19: Réaction d'estérification sur le lactol III-24

Pour expliquer la déshydratation observée lors de la formation du produit III-26, l'hypothèse du passage par un mécanisme E₁ semble raisonnable. En effet, il semble envisageable qu'en présence d'un acide (ici, l'acide carboxylique), une protonation de la fonction alcool, puis une élimination d'eau prenne place (Schéma III-20). Le carbocation ainsi formé serait particulièrement stabilisé de par sa position benzylique, et la présence d'un oxygène adjacent. Le groupe de Miyaura a d'ailleurs réalisé une réaction de cette nature avec un excellent rendement, par utilisation d'APTS sur un substrat comparable.¹⁰⁹

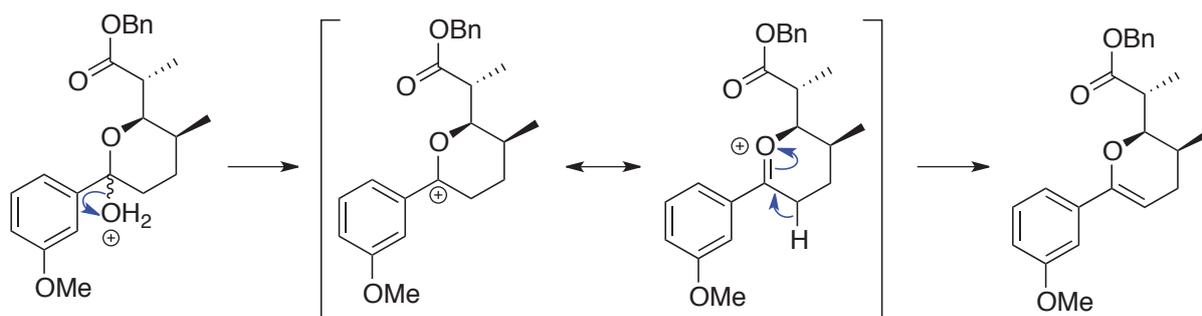


Schéma III-20: Mécanisme supposé de la déshydratation de III-24

L'estérification observée sur le groupement phénol nécessite quant à elle une déprotection préalable du groupement méthoxy. Compte tenu des conditions utilisées, l'explication la plus probable consisterait en une protonation de l'éther par l'acide carboxylique présent dans le milieu, suivie d'une attaque nucléophile du HOBT pour libérer le phénol (Figure III-36). Une estérification classique est susceptible de prendre place par la suite.

[109] Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1759-1764.

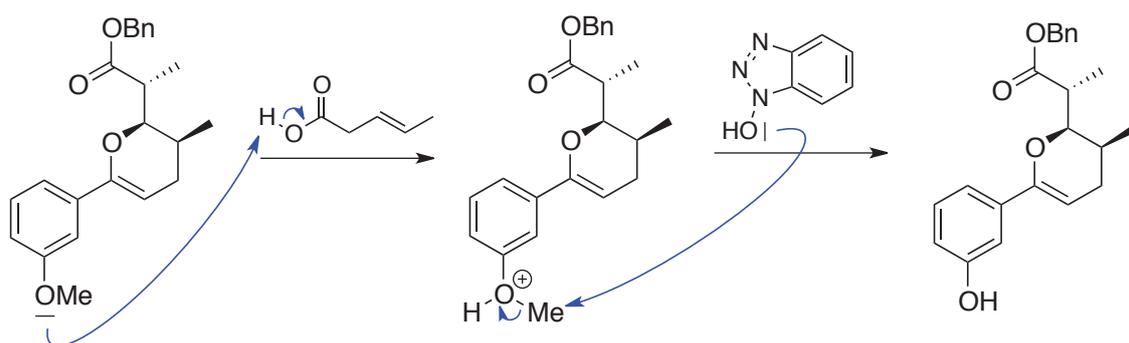


Figure III-36: Mécanisme hypothétique expliquant la déprotection du groupement phénol

Toutefois, cette déprotection et l'estérification qui s'en suit restent anecdotiques, et pourraient certainement être évités par l'utilisation d'autres conditions opératoires. Le point le plus inquiétant reste l'apparente stabilité du motif lactol, et sa facile élimination. Le choix a donc été fait de s'orienter vers une nouvelle approche, permettant de s'affranchir des problèmes créés par la cétone benzylique.

III.7. Quatrième approche

Dans cette dernière approche, les problèmes rencontrés sur la position benzylique sont occultés en prévoyant l'introduction de l'aryle en fin de synthèse, par addition 1,2 énantiosélective sur l'aldéhyde **B** (Figure III-37). Cette stratégie pourrait également permettre l'accès à la nhatrangine B, ou à tout autre analogue aromatique, à partir de ce même intermédiaire avancé. Celui-ci résulterait d'une estérification entre l'acide **C** et l'alcool **D**. Ce dernier pourrait quant à lui être obtenu par aldolisation diastéréosélective sur l'aldéhyde **E**, lui même pouvant être issu d'une alkylation diastéréosélective sur le dérivé iodé **F**.

Etape clé de cette déconnection, l'addition 1,2 énantiosélective de l'aryle peut être atteinte par plusieurs méthodes. Un rappel de celles-ci est tout d'abord proposé ci-après.

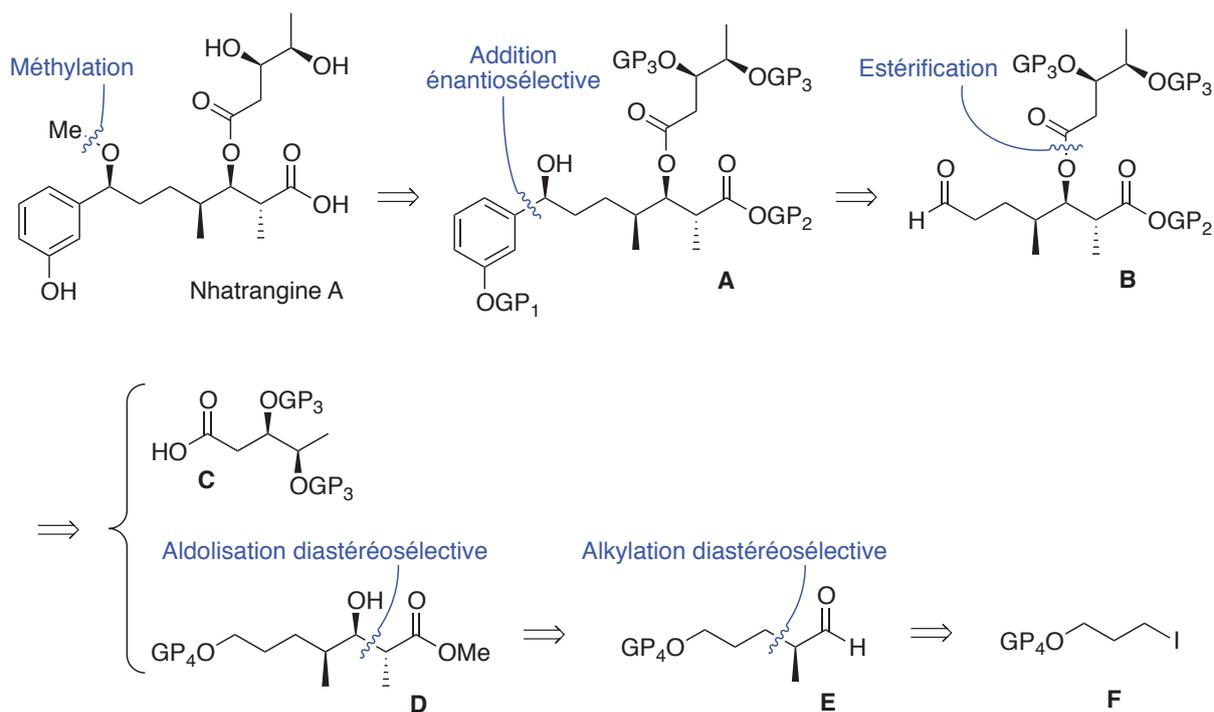


Figure III-37: Quatrième approche vers la nhatrangine A

III.7.a. Les additions 1,2 énantiosélectives d'aryles sur des aldéhydes aliphatiques

Les additions énantiosélectives de groupements aryles sont à l'origine d'un nombre considérable de publications. Leurs utilisations sur des aldéhydes aromatiques pour conduire à des diarylméthanol, très intéressants d'un point de vue biologique, représentent l'essentiel de leurs applications.¹¹⁰ Compte tenu de la voie de synthèse envisagée, ce chapitre portera néanmoins exclusivement sur les arylations d'aldéhydes aliphatiques.

Pionnier de ce type de chimie, le groupe de Soai a montré en 1991 qu'une espèce organozincique, formée *in situ* par addition de bromure de phénylmagnésium sur du $ZnCl_2$ en présence de (1*R*,2*S*)-*N,N*-dibutylnoréphédrine, permet de transférer son groupement phényle sur des aldéhydes aliphatiques avec des énantiosélectivités significatives (Schéma III-21).¹¹¹ Malheureusement, les rendements observés pour cette transformation restent modestes. De façon surprenante, l'utilisation directe de diphenylzinc, réactif commercial plus simple d'utilisation, n'a pas permis de réitérer les résultats obtenus.

[110] (a) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813-830; (b) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454-470.

[111] Soai, K.; Kawase, Y.; Oshio, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1613-1615.

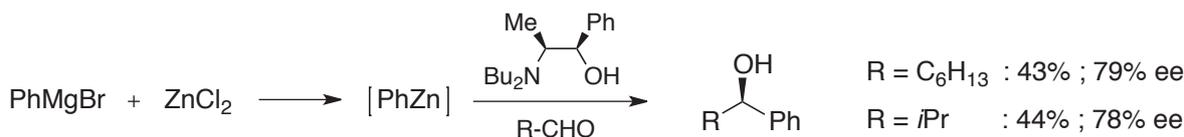


Schéma III-21: Addition énantiosélective d'un groupement phényle selon le groupe de Soai

Le groupe de Fu sera le premier à utiliser ce réactif en addition énantiosélective. Associé à un azaferrocène chiral, celui-ci est susceptible de réagir avec d'excellents rendements mais une stéréosélectivité plus médiocre.¹¹² Par ailleurs, lors de son étude, ce groupe s'est limité à l'utilisation de *p*-chlorobenzaldéhyde. Il faudra attendre quelques années pour que le groupe de Pu montre que son association avec le dérivé du BINOL **108** permet l'addition sur le propionaldéhyde, avec cette fois-ci de bons rendements et sélectivités (Schéma III-22).¹¹³ Plus tard, les groupes de Wang et Ha réaliseront des transformations similaires à l'aide de dérivés de pyrrolidinylméthanol et aminohydroxybinaphtyles respectivement.¹¹⁴ Les résultats obtenus sont toutefois moins bons que dans le cas précédent en ce qui concerne les aldéhydes aliphatiques.

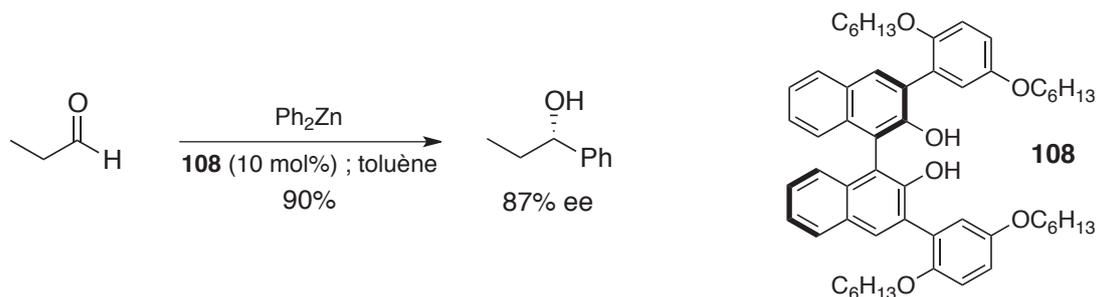


Schéma III-22: Addition énantiosélective d'un groupement phényle selon le groupe de Pu

L'emploi de diphénylzinc a cependant confronté les chercheurs à une difficulté de taille. En effet, contrairement aux dialkylzinciques, cette espèce est suffisamment réactive pour s'additionner sur les aldéhydes sans catalyseur. Cette réaction parasite doit absolument être évitée pour permettre d'atteindre de hautes énantiosélectivités. En 2000, le groupe de Bolm apportera une solution élégante à ce problème, en montrant que l'utilisation d'un organozincique mixte, formé *in situ* par équilibration entre le diphénylzinc et le diéthylzinc, permet de considérablement diminuer cette réaction secondaire.¹¹⁵ Les excès, obtenus en association avec le ferrocène **109**, se sont ainsi avérés bien meilleurs que par simple

[112] Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444-445.[113] Huang, W.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222-4223.[114] (a) Zhao, G.; Li, X.-G.; Wang, X.-R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399-403; (b) Ko, D.-H.; Kim, K. H.; Ha, D.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759-3762.[115] Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465-3467.

utilisation de diphenylzinc seul (Schéma III–23). Plusieurs autres catalyseurs ont été développés par la suite, toujours en se basant sur la formation de cet organozincique mixte.¹¹⁶

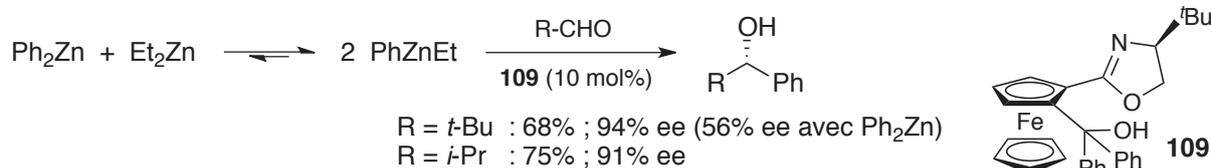


Schéma III–23: Addition énantiosélective d'un groupement phényle selon le groupe de Bolm

Jusqu'ici, seule l'introduction d'un groupement phényle a été considéré, car le diphenylzinc est le seul diarylzinc disponible commercialement. Si en théorie la synthèse de ces derniers est possible par simple transmétallation entre le réactif de Grignard ou le lithien correspondant et ZnCl₂, la présence de sels dans le milieu a généralement un effet très néfaste sur l'énantiosélectivité, car ils favorisent une addition directe sur l'aldéhyde.¹¹⁷ Une fois encore, le groupe de Bolm va le premier parvenir à résoudre en partie ce problème, en montrant que ces organozinciques mixtes peuvent être formés par transmétallation entre le diéthylzinc et un acide arylboronique (Figure III–38).¹¹⁷ Les composés ainsi obtenus sans sels sont directement utilisables dans les étapes d'addition.



Figure III–38: Synthèse d'organozinciques mixtes à partir d'acides arylboroniques

Toutefois, les acides arylboroniques disponibles commercialement restent assez onéreux, et il serait plus avantageux de parvenir à démarrer du réactif halogéné correspondant. Le groupe de Walsh décrira une telle transformation.¹¹⁸ Pour ce faire, un bromoaryle est mis en réaction avec du butyllithium afin de réaliser un échange halogène/métal (Schéma III–24). Le lithien obtenu est ensuite additionné sur ZnCl₂ pour conduire à une espèce de type ArZnCl. La synthèse de l'organozincique mixte est alors complétée par ajout de butyllithium pour fournir le produit ArZnBu **110**. Cependant, comme cela a été évoqué précédemment, la synthèse de ce dernier s'accompagne inévitablement de sels de lithium non souhaitables pour la sélectivité de la réaction. Walsh montrera alors

[116] (a) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284-3308; (b) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericà, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532-2543.

[117] Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850-14851.

[118] (a) Kim, J. G.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175-4178; (b) Salvi, L.; Kim, J. G.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12483-12493.

que l'ajout d'un ligand chélatant de type TEEDA permet d'inhiber leur action, sans pour autant empoisonner le réactif zincique. L'addition peut alors se dérouler sans difficulté en présence du dérivé (-)-MIB **111** comme catalyseur asymétrique.

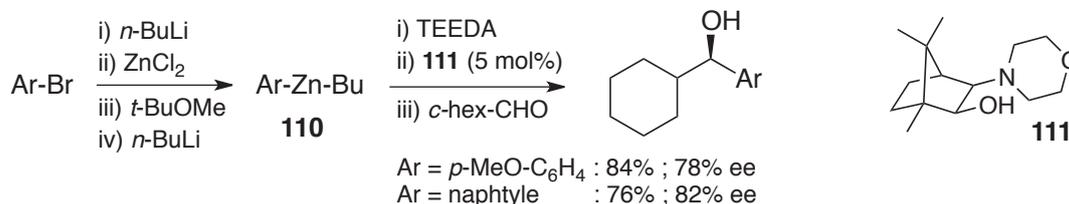


Schéma III-24: Addition énantiosélective d'aryles selon le groupe de Walsh

Plus tard, le groupe de Woodward proposera à son tour une méthode pour réaliser ce genre de réaction, toujours en « *one-pot* » à partir de bromoaryles.¹¹⁹ Le bromure d'arylzinc intermédiaire a ici été synthétisé par insertion directe du métal dans la liaison carbone-halogène, selon les conditions développées par le groupe de Gosmini.¹²⁰ La formation de l'organozincique mixte a été réalisée par ajout de AlMe₃ dans le milieu. L'espèce ArZnMe ainsi obtenue a pu être additionnée sur différents aldéhydes, en utilisant la (1*R*,2*S*)-*N,N*-dibutylnoréphédrine (DBNE) initialement employée par le groupe de Soai (Schéma III-25).

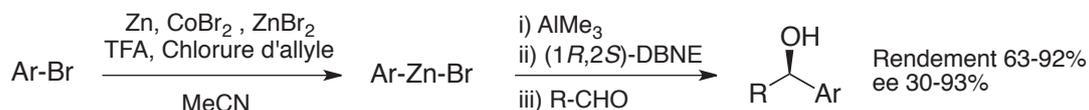


Schéma III-25: Addition énantiosélective d'aryles selon le groupe de Woodward

Si l'utilisation d'organozinciques est sans conteste la technique la plus étudiée et mise en œuvre pour réaliser ce type d'addition, d'autres réactifs organométalliques sont également envisageables. Le groupe de Seebach en fera la démonstration en 1994, grâce un complexe phényltitanique généré *in situ* à partir de phényllithium ou de bromure de phénylmagnésium et de chlorure de triisopropoxytitan (Schéma III-26).¹²¹ Comme vu précédemment, les sels résultants doivent être retirés pour assurer un excès énantiomérique optimal, ce qui a été fait dans leur cas par centrifugation. Une fois cette opération effectuée, l'addition sur l'aldéhyde a été réalisée grâce au complexe titanique du TADDOL **112** comme catalyseur asymétrique. Il est important de noter que si cette méthode fonctionne bien pour

[119] (a) Glynn, D.; Shannon, J.; Woodward, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1053-1060; (b) Shannon, J.; Bernier, D.; Rawson, D.; Woodward, S. *Chem. Commun.* **2007**, 3945-3947.

[120] Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870.

[121] Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473-7484.

l'introduction d'un groupement phényle, il n'en est pas de même pour les autres aromatiques substitués testés, qui conduisent à des excès énantiomériques quasi nuls.

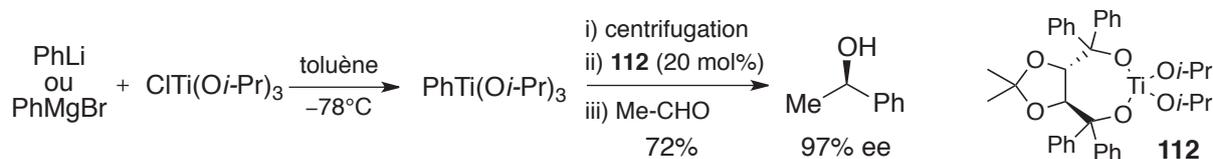


Schéma III-26: Addition énantiosélective d'un complexe phényltitanique selon le groupe de Seebach

De façon proche, le groupe de Harada a développé une séquence à partir de bromures d'aryle.¹²² Celle-ci débute par un échange halogène/métal en présence de *n*-BuLi (Schéma III-27). L'aryllithien correspondant est alors mis en réaction avec un mélange de MgBr₂ et de Ti(O*i*-Pr)₄. L'espèce titanique obtenue est enfin additionnée sur différents aldéhydes, en présence du dérivé du H₈-BINOL **113** et de Ti(O*i*-Pr)₄. Alternativement, le composé organotitanique peut aussi bien être préparé directement à partir du bromure d'arylmagnésien correspondant.¹²³

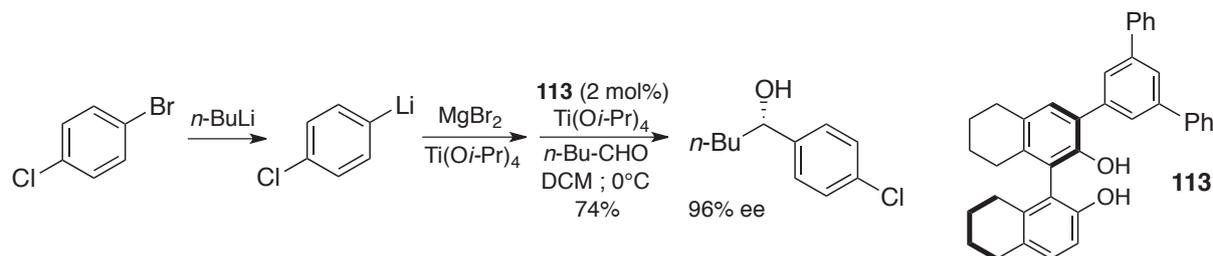


Schéma III-27: Addition énantiosélective de complexes aryltitaniques selon le groupe de Harada

Enfin, le groupe de Gau s'est pour sa part intéressé à l'utilisation d'espèces organo-aluminiques. Il montrera dans un premier temps que l'addition de triaryl(THF)aluminium sur des aldéhydes, en présence du complexe titanique du (*R*)-H8-BINOL **114**,¹²⁴ se déroule généralement avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (Schéma III-28).¹²⁵ Par la suite, il montrera dans un contexte d'économie d'atomes que ce type d'additions est également réalisable, avec tout autant d'efficacité, à partir d'aryl-diéthyl(THF)aluminium, en utilisant cette fois-ci un complexe titanique du BINOL comme catalyseur asymétrique.¹²⁶

[122] Nakagawa, Y.; Muramatsu, Y.; Harada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6535-6538.

[123] Muramatsu, Y.; Harada, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10560-10563.

[124] Waltz, K. M.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Organometallics* **2003**, *23*, 127-134.

[125] Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14808-14809.

[126] Zhou, S.; Wu, K.-H.; Chen, C.-A.; Gau, H.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3500-3505.

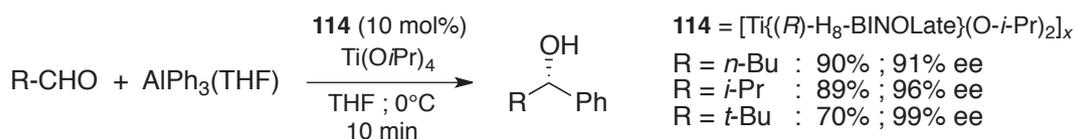


Schéma III-28: Addition énantiosélective d'un complexe arylaluminique selon le groupe de Gau

Les bons résultats des différentes méthodes présentées ci-dessus ont conforté le choix de la rétrosynthèse présentée Figure III-37. Le paragraphe suivant va tout d'abord traiter des approches synthétiques testées en vue de l'obtention de la chaîne latérale.

III.7.b. Synthèse de l'acide carboxylique

Le fragment **C** (Figure III-37 ; p.93) est constitué d'un acide carboxylique possédant un motif 1,2-diol protégé. Le choix d'un acétonide, facile à former et par la suite à retirer, a été retenu. Toutefois, en dépit de sa petite taille, quatre voies de synthèse ont été testées afin d'atteindre cet intermédiaire.

III.7.b.i. Première voie considérée

Tout d'abord, une route partant du pool chiral, permettant un parfait contrôle de la stéréochimie du substrat, a été considérée. Le motif 1,2-diol nécessaire pourrait en effet provenir de D-tartrate de diméthyle, commercial et bon marché (Figure III-39). Une fois protégé sous forme d'acétonide, le diester pourrait être réduit en diol correspondant. La symétrie C₂ de ce dernier pourrait permettre d'un côté la réduction d'une fonction alcool et de l'autre une homologation de la chaîne carbonée, *via* une substitution nucléophile par un cyanure. La réduction de ce groupement en alcool suivi d'une oxydation en acide terminerait la synthèse du fragment **III-27**.

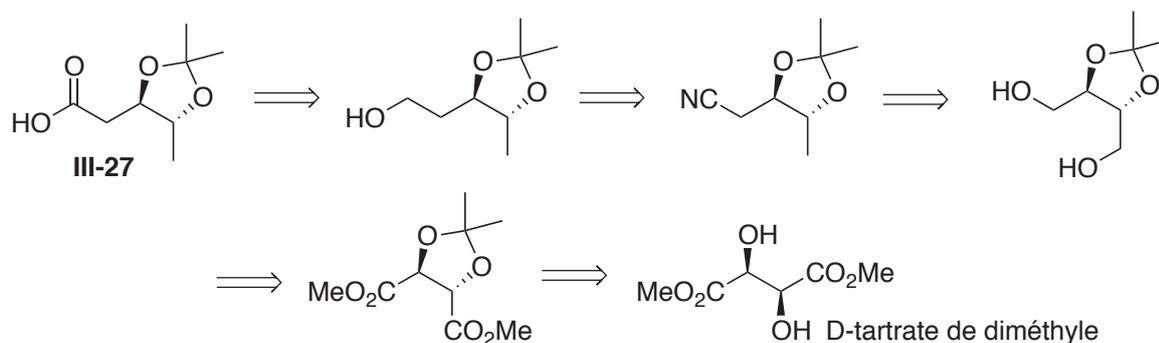


Figure III-39: Première rétrosynthèse du fragment III-27

L'étape de protection du D-tartrate de diméthyle a été réalisée en présence de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique d'APTS, pour conduire au produit **III-28** avec un rendement de 98% (Schéma III-29). La réduction des fonctions ester a été réalisée dans des conditions classiques, par utilisation d'hydrures pour conduire au diol **III-29** avec un rendement de 94%.

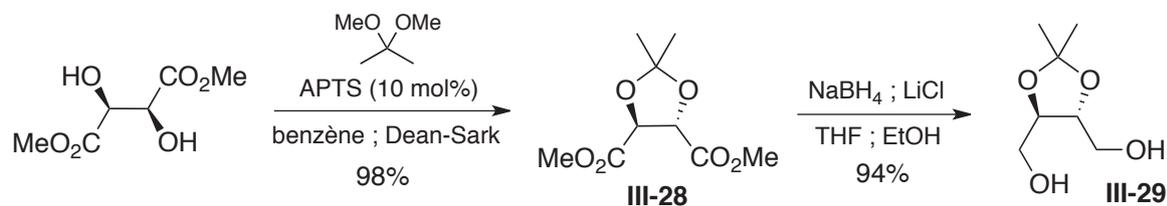


Schéma III-29: Synthèse du diol **III-29** à partir du diméthyl-D-tartrate

Dans un premier temps, une séquence rapide incluant la formation du bis tosylate **III-30** a été testée afin de vérifier la faisabilité de la voie de synthèse (Schéma III-30). Ce dernier a été obtenu par utilisation de conditions biphasiques décrites dans la littérature.¹²⁷ Une mono réduction a par la suite été réalisée par action du borohydrure de sodium dans le DMSO à chaud, pour conduire au produit **III-31**. Malheureusement, les diverses tentatives de substitutions nucléophiles afin de rentrer un groupement nitrile sur ce dernier ont échoué (conditions A à C). Pensant que la nature du nucléophile pouvait être à l'origine de ce problème, l'homologation de la chaîne a ensuite été envisagée par utilisation du dithiane, qui après traitement au iodométhane pourrait fournir l'aldéhyde correspondant tout en préservant le groupement acétonide. Malheureusement, cette tentative n'a pas rencontré plus de succès (conditions D). Il est à noter que ces essais de substitutions ont aussi été menés sur le bis tosylate **III-30**, mais n'ont pas été plus satisfaisants.

[127] Hama, N.; Matsuda, T.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2687-2690.

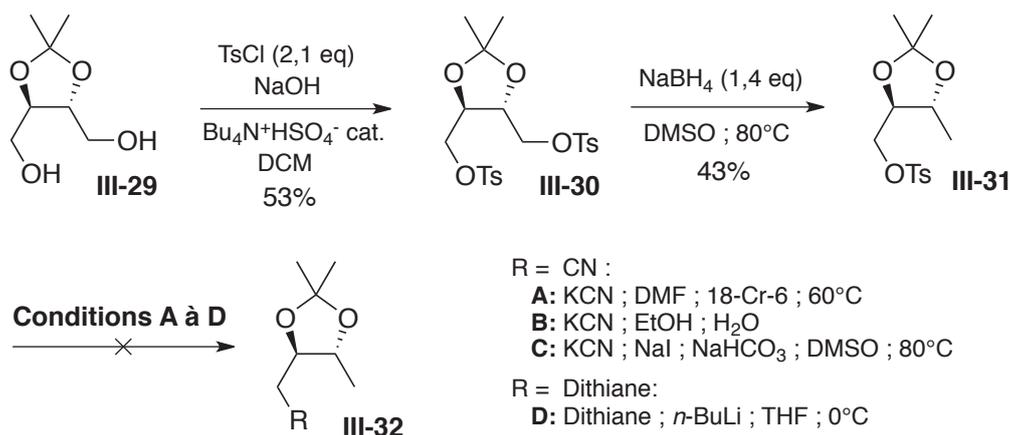


Schéma III-30: Synthèse de III-31 et tentatives de substitutions nucléophiles

Devant ce manque de réactivité surprenant, certainement dû à une conformation particulière ne permettant pas d'accéder facilement au site électrophile, ou encore à des interactions électroniques avec les doublets non liants des atomes d'oxygène, le choix a été fait de changer de voie de synthèse.

III.7.b.ii. Deuxième voie considérée

L'approche chironique n'ayant pas abouti, une synthèse énantiosélective a ensuite été considérée. L'une des méthodes les plus directes et efficaces d'accès à des 1,2-diols énantiomériques est la dihydroxylation asymétrique de Sharpless. Son application à un acide carboxylique β,γ -insaturé puis la protection sous forme d'acétonide du nouveau diol créé permettrait un accès rapide au fragment III-27 (Figure III-40).

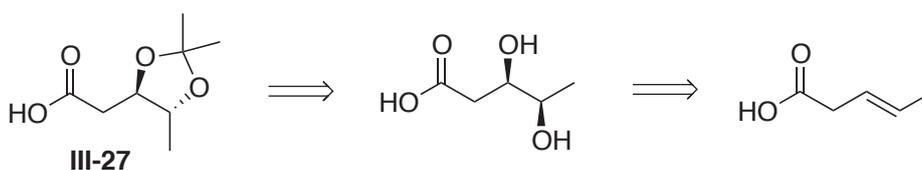


Figure III-40: Deuxième rétrosynthèse du fragment III-27

Si l'acide pent-3-énoïque est commercial, il n'est disponible que sous la forme d'un mélange *E:Z* 90:10, ce qui constitue un problème important pour l'étape de dihydroxylation asymétrique. Sa synthèse sous forme pure a donc tout d'abord été entreprise. Les premières conditions testées ont été une déconjugaison photochimique de l'acide pent-2-énoïque, disponible lui sous forme *E* pure. Cette réaction consiste en une isomérisation *E/Z* de la double liaison sous l'effet des photons, puis en un réarrangement sigmatropique [1,5] qui,

après reprotonation grâce à la *N,N*-diméthyléthanolamine, permet de conduire à l'isomère β,γ -insaturé correspondant (Schéma III-31). Malheureusement, bien que la transformation ait fonctionnée, fournissant le composé **III-33** avec un rendement de 90%, un ratio *E:Z* de 2,2:1 a été obtenu, jugé insuffisant pour poursuivre la synthèse.

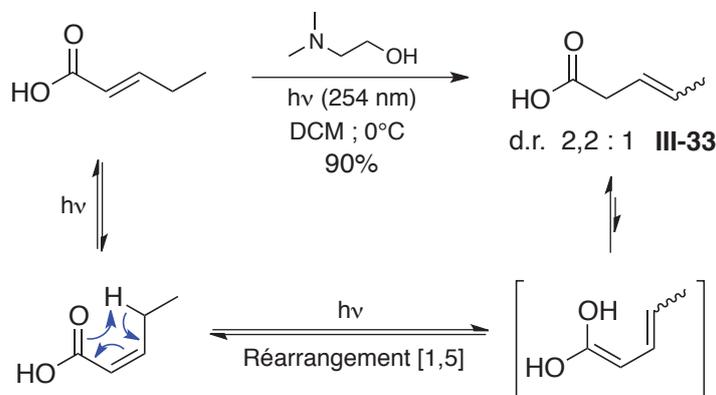


Schéma III-31: Déconjugaison photochimique de l'acide pent-2-énoïque

Le produit souhaité a finalement pu être isolé en une étape par réaction de condensation de Knoevenagel décarboxylante, entre le propionaldéhyde et l'acide malonique, en présence d'une quantité catalytique de diéthylamine (Schéma III-32).¹²⁸ Bien que le rendement de cette réaction soit faible, celui-ci n'a pas été optimisé. Néanmoins, l'intégralité du produit **III-33'** récupéré possède une double liaison de géométrie *E*, ce qui va permettre de tester l'étape de dihydroxylation. Malheureusement, aucune trace du produit souhaité **III-34** n'a été observée dans les conditions décrites par Sharpless.¹²⁹ Une autre stratégie a donc été envisagée.

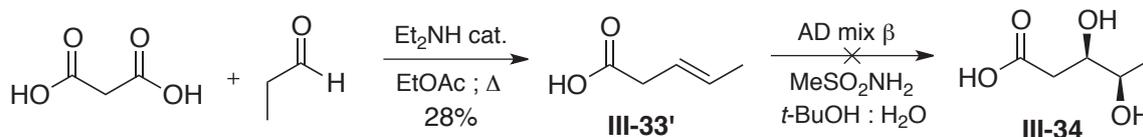


Schéma III-32: Synthèse de **III-33'** et tentative de dihydroxylation asymétrique

III.7.b.iii. Troisième voie considérée

En 2001, le groupe de Brückner a décrit la possibilité de former des diols énantiométriques protégés sous forme d'acétonides en deux étapes à partir de l'ester β,γ -

[128] Van der Veen, R. H.; Cerfontain, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 342-346.

[129] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

insaturé correspondant.¹³⁰ Ceci est réalisé par dihydroxylation asymétrique de Sharpless, pour conduire *in situ* à une β -hydroxylactone susceptible de se rouvrir par catalyse acide, en présence de 2,2-diméthoxypropane dans le méthanol (Figure III–41).

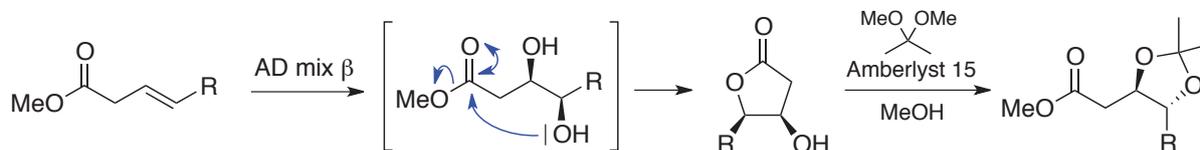


Figure III–41: Accès à des β,γ -dihydroxyester protégés énanti enrichis selon Brückner

L'application de cette méthode au pent-3-énoate de méthyle suivie d'une simple saponification de l'ester obtenu permettrait donc un accès rapide au produit **III-27** souhaité (Figure III–42).

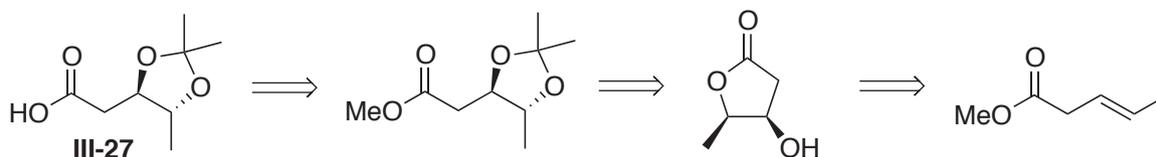


Figure III–42: Troisième rétrosynthèse du fragment **III-27**

Toutefois, comme son acide correspondant, le pent-3-énoate de méthyle n'est vendu qu'en mélange *E:Z* 90:10 et nécessite donc d'être préparé. Ceci a été réalisé simplement par traitement de l'acide **III-33'** avec du méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique (Schéma III–33). L'ester **III-35** a ensuite été engagé en dihydroxylation de Sharpless. A cause de sa volatilité, la lactone intermédiaire **III-36** n'a pas été purifiée, et a été directement traitée par le 2,2-diméthoxypropane en présence de résine acide Amberlyst-15 dans le méthanol. Malheureusement, contrairement aux résultats rapportés par Brückner, l'acétone **III-37** n'a jamais pu être isolé (Schéma III–33).

[130] Harcken, C.; Brückner, R. *Synlett* **2001**, 718-721.

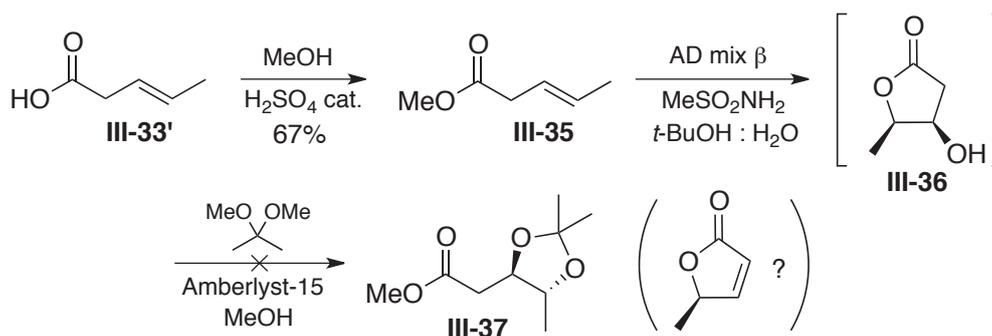


Schéma III-33: Tentative de synthèse de III-37 par la méthode de Brückner

Cet échec surprenant pourrait être dû au fait que le composé **III-36** est un substrat susceptible d'être facilement déshydraté. La formation de telles lactones α,β -insaturées a d'ailleurs déjà été observée au laboratoire. De plus, il est notable qu'à travers ses différentes publications, le groupe de Brückner a constaté un certain manque de reproductibilité sur la synthèse de ce composé.^{130,131} Le choix de se tourner vers une synthèse plus robuste a donc été fait.

III.7.b.iv. Quatrième voie considérée

Dans cette quatrième approche, la dihydroxylation asymétrique de Sharpless est toujours envisagée comme étape clé de formation du 1,2-diol. Toutefois, l'introduction du groupement carboxyle en fin de synthèse par oxydation de l'alcool correspondant permettrait de s'affranchir des problèmes rencontrés auparavant. La formation de **III-27** pourrait ainsi provenir du pent-3-én-1-ol protégé sous forme d'éther silylé (Figure III-43).

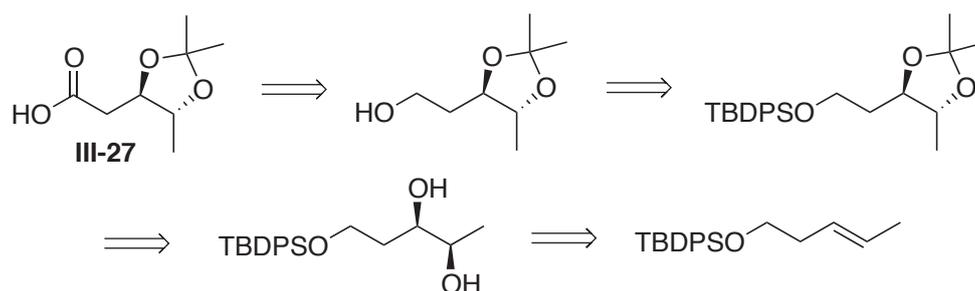
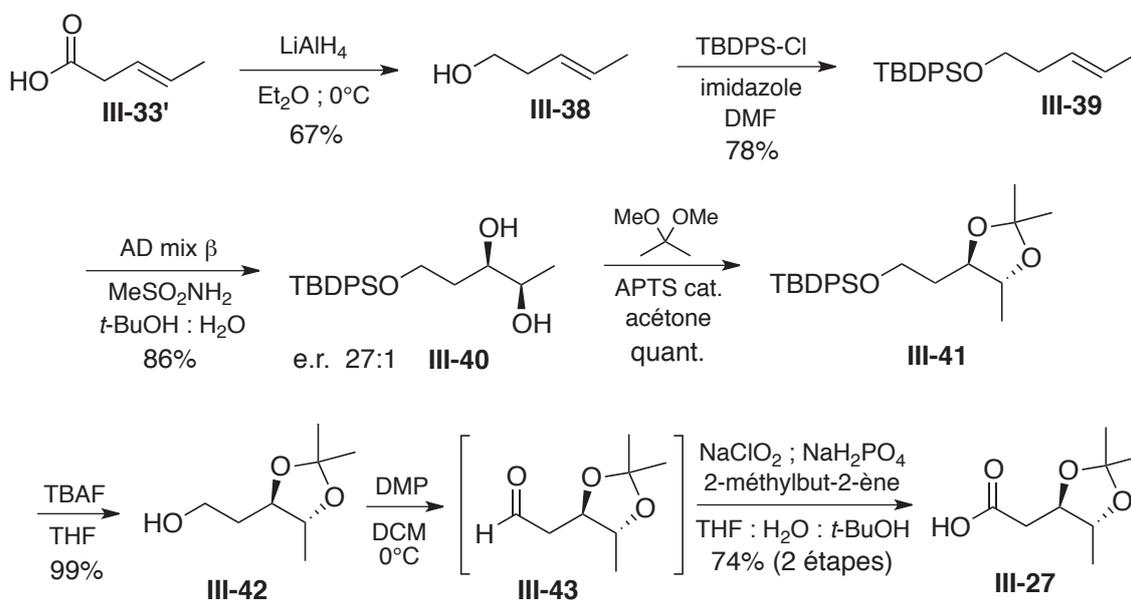


Figure III-43: Quatrième rétrosynthèse du fragment III-27

[131] (a) Harcken, C.; Brückner, R. *New J. Chem.* **2001**, 25, 40-54; (b) Braukmüller, S.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2110-2118.

Le pent-3-èn-1-ol **III-38** n'étant pas commercial, il a été obtenu par réduction de l'acide **III-33'** précédemment synthétisé (Schéma III-34). La protection de cet alcool sous forme d'éther de *tert*-butyl-diphénylsilyle a été réalisée dans des conditions classiques pour conduire au produit **III-39** avec un rendement de 78%. L'étape clé de dihydroxylation énantiosélective menée sur cette molécule a permis l'isolement du diol **III-40** avec un rendement de 86%, et un ratio énantiomérique correct (e.r. 27:1) mesuré directement par HPLC sur colonne chirale. La protection de **III-40** sous forme d'acétonide, puis la déprotection du groupement silylé à l'aide de TBAF ont permis la création de l'alcool **III-42** de façon quasi quantitative. La transformation de ce dernier en acide carboxylique a été faite par deux oxydations successives, tout d'abord par action du périodinane de Dess-Martin pour conduire à l'aldéhyde **III-43**, puis en se plaçant dans les conditions de Pinnick-Lindgren pour finaliser la synthèse du fragment **III-27**, avec un rendement de 74% sur les deux dernières étapes.

Schéma III-34: Synthèse du fragment **III-27**

III.7.c. Synthèse de l'alcool

De part sa stabilité dans les conditions envisagées et la facilité de sa coupure, le groupement protecteur considéré pour le fragment **D** (Figure III-37 ; p.93), est le *tert*-butyldiphénylsilyle. Celui-ci a donc tout d'abord été introduit sur le propan-1,3-diol, avec un bon rendement de 90%, selon une méthode permettant de limiter la formation du produit bisprotégé (Schéma III-35).¹³² La transformation de la fonction alcool de **III-44** en fonction

[132] McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.

iodée a par la suite été réalisée dans des conditions classiques, permettant l'isolement du composé **III-45** avec un rendement de 97%.

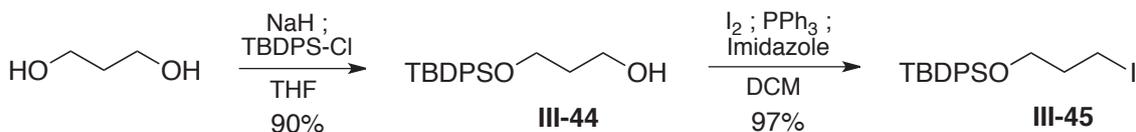


Schéma III-35: Synthèse du dérivé iodé **III-45** à partir de propan-1,3-diol

Le composé iodé **III-45** a ensuite été engagé dans une alkylation diastéréosélective selon Myers, faisant intervenir un amide **III-46** dérivé de la (-)-pseudoéphédrine (Schéma III-36). Le produit **III-47** a ainsi été obtenu avec un bon rendement de 93% et une diastéréosélectivité totale, en se référant aux analyses RMN. Il est à noter que des alkylations diastéréosélectives utilisant les oxazolidinones d'Evans sur des dérivés bromés et triflatés similaires à **III-45** ont également été tentées, mais ont conduit à des résultats bien moindres en terme de rendements et de sélectivités.

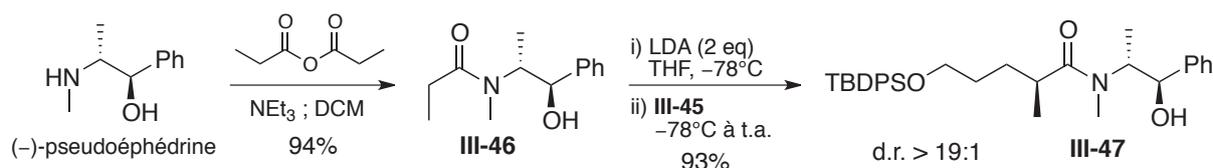


Schéma III-36: Alkylation diastéréosélective de Myers sur le dérivé iodé **III-45**

La fonction amide a ensuite été réduite en alcool de façon quantitative, selon le protocole décrit par le groupe de Myers. Le composé obtenu a par la suite été oxydé par traitement au périodinane de Dess-Martin, connu pour être doux et non épimérisant, permettant ainsi l'isolement de l'aldéhyde **III-49**, précurseur de l'étape clé d'aldolisation (Schéma III-37).

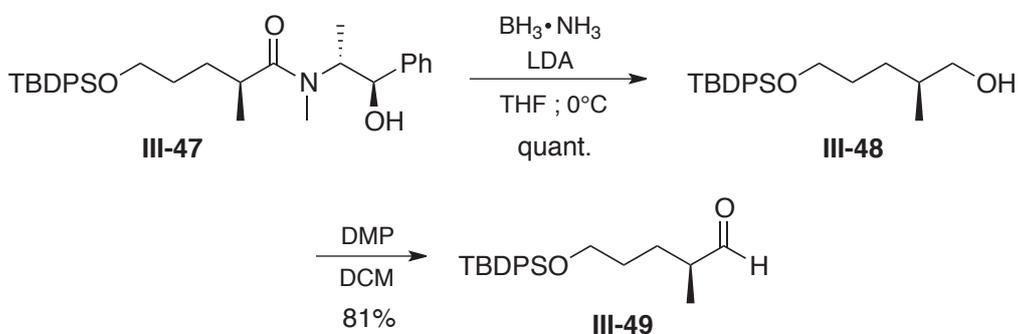


Schéma III-37: Synthèse de l'aldéhyde **III-49**

Compte tenu des mauvaises sélectivités obtenues précédemment lors de la tentative d'aldolisation induite par l'aldéhyde chiral (Schéma III-18 ; p.89), l'utilisation d'une copule s'est imposée. Pour les raisons déjà exposées, la méthode développée par Abiko a semblé particulièrement intéressante pour poursuivre la synthèse. L'ester **III-52**, utilisé comme source d'énolate, a pu être obtenu très simplement en trois étapes à partir de (-)-noréphédrine selon un protocole connu, consistant à former la sulfonamide **III-50**, protéger cette dernière sous forme de benzyle **III-51**, puis estérifier l'alcool à l'aide de chlorure de propionyle avec un rendement global de 60% (Schéma III-38).¹³³ Mis en présence de triéthylamine, (c-hex)₂BOTf et de l'aldéhyde **III-49**, le produit d'aldolisation **III-53** a été recueilli avec un excellent rendement de 97%, mais une diastéréosélectivité plus modeste de 6:1.

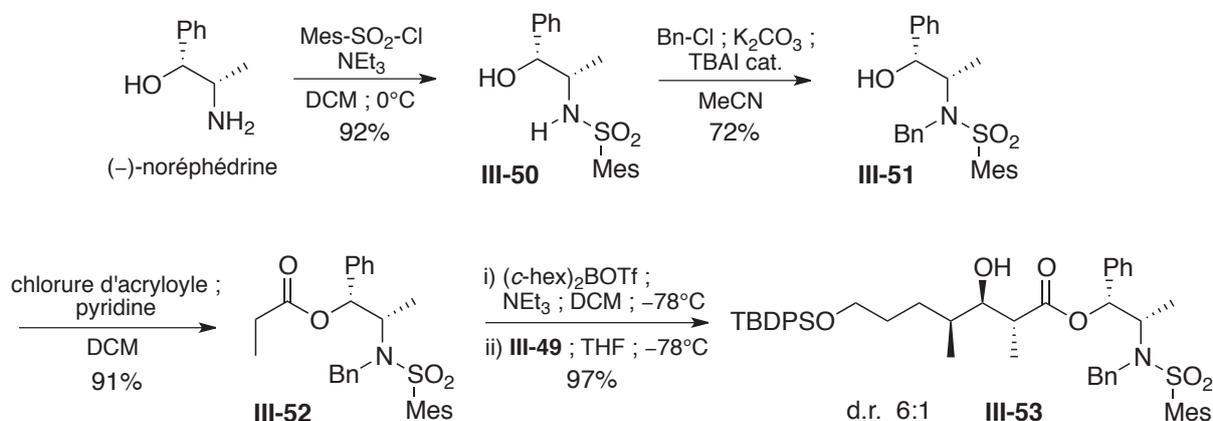


Schéma III-38: Aldolisation diastéréosélective selon Abiko appliquée à l'aldéhyde **III-49**

Toutefois, les diastéréoisomères obtenus ont pu être séparés à l'issue de l'étape suivante, consistant en une saponification de la fonction ester. Le β -hydroxyacide **III-54** en résultant a donc été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère, d'après les analyses RMN (Schéma III-39). De plus, l'aminoalcool **III-51**, sous-produit de la réaction, a pu être récupéré pour une nouvelle utilisation éventuelle. La synthèse du fragment **III-55** a été achevée par traitement de **III-54** avec un dérivé stabilisé du diazométhane, une méthode relativement douce, chimiosélective et non épimérisante. Il est à noter que le passage de **III-53** à **III-55** est possible en une seule étape par méthanolyse (MeONa/MeOH), mais ce dernier se retrouve alors en mélange inséparable avec le sous-produit **III-51**, justifiant la séquence en deux temps utilisée.

[133] Abiko, A. *Org. Synth.* **2002**, 79, 109-111.

finaliser la synthèse de cette molécule (Figure III–44). Malheureusement, ceci n'a pas pu être réalisé, faute de temps.

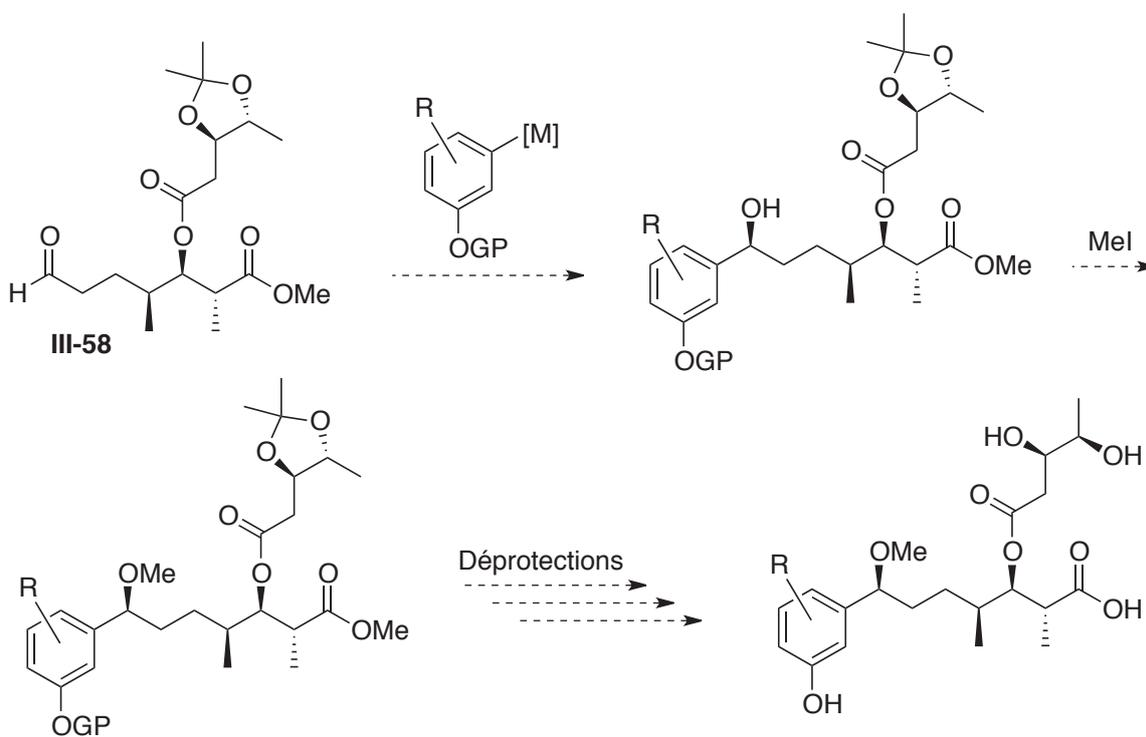


Figure III–44: Perspectives de fin de synthèse

De façon intéressante, l'introduction d'autres groupements aromatiques à ce stade pourrait permettre la synthèse de plusieurs analogues, dont la nhatrangine B, justifiant l'importance de l'intermédiaire obtenu (Figure III–44).

CHAPITRE IV

VERS UNE SYNTHÈSE STEREOCONTROLÉE DU BERKELEYAMIDE A

IV. VERS UNE SYNTHÈSE STEREOCONTROLEE DU BERKELEYAMIDE A

IV.1. Isolement, structure et propriétés

Le Berkeley Pit Lake (Image IV-1), situé dans le Montana, est un des plus grands sites contaminés des Etats-Unis. Suite à une exploitation minière intensive, l'eau de ce lac, chargée en métal, atteint à certains endroits un pH proche de 2. Les organismes se développant dans ces milieux extrêmes sont connus pour être la source de molécules bioactives originales possédant potentiellement des activités thérapeutiques intéressantes.¹³⁴



Image IV-1: Berkeley Pit Lake

Le groupe de Stierle est notamment connu pour l'isolement de plus de 70 microorganismes issus de cet environnement hostile. Un des premiers qu'il ait étudié, le champignon *Penicillium rubrum* (Image IV-2), a conduit à l'extraction puis à l'isolement des berkeleyacétals,¹³⁵ de la berkeleydione et la berkeleytrione¹³⁶ puis des berkeleyamides A-D (Figure IV-1).¹³⁷ Bien qu'ayant des structures assez différentes, ces métabolites secondaires ont en commun d'être des inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles-3 (MMP3) et des caspases-1. Ces deux enzymes sont soupçonnées d'être directement impliquées dans la propagation des tumeurs, et plus particulièrement de la leucémie myéloïde aiguë (AML). Par ailleurs, les inhibiteurs de caspase-1 semblent être à l'origine d'un retardement de l'apparition de la chorée de Huntington ou de la sclérose latérale amyotrophique. Compte tenu des potentielles propriétés médicinales de ces familles et des difficultés rencontrées pour les extraire du milieu naturel, la synthèse semble être la seule alternative pour poursuivre ces études. De par ses activités micromolaires, le berkeleyamide A, molécule possédant un cycle lactame à 5 chaînons et une chaîne latérale β -hydroxycétone, semble être une cible particulièrement intéressante.

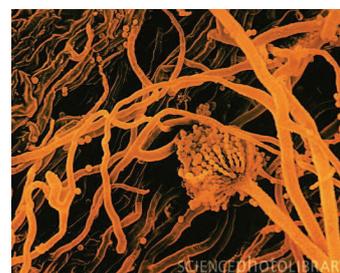


Image IV-2: *Penicillium rubrum*

[134] Wilson, Z. E.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 44-71.

[135] Stierle, D. B.; Stierle, A. A.; Patacini, B. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1820-1823.

[136] Stierle, D. B.; Stierle, A. A.; Hobbs, J. D.; Stokken, J.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1049-1052.

[137] Stierle, A. A.; Stierle, D. B.; Patacini, B. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 856-860.

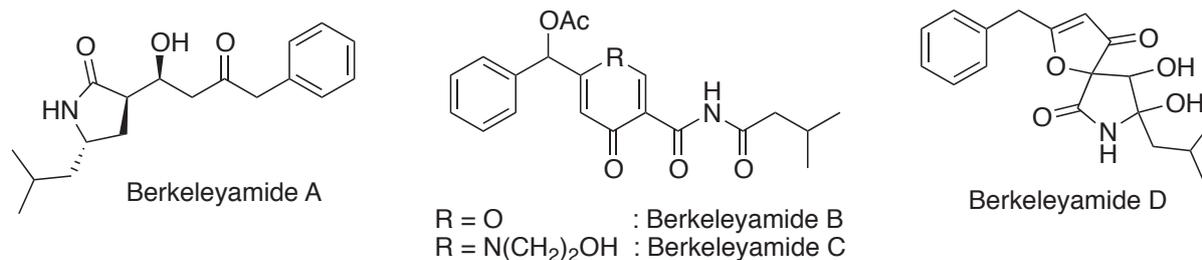


Figure IV-1: Structure des berkeleyamides

Trois synthèses du berkeleyamide A ont été recensées à ce jour. Une courte présentation de chacune d'entre elles est tout d'abord proposée.

IV.2.Synthèses existantes

IV.2.a. Synthèse par le groupe de Brimble

La première synthèse du berkeleyamide A a été rapportée en 2010 par le groupe de Brimble en Nouvelle-Zélande.¹³⁸ Son approche consiste à d'abord former le lactame à partir de *L*-leucine, puis de greffer la chaîne latérale de la molécule par cycloadditions [3+2]. Pour ce faire, la leucine a dans un premier temps été réduite en aminoalcool par action d'hydrures (Schéma IV-1). L'amine a ensuite été dibenzylée pour conduire au composé **115** avec un rendement de 61% sur les deux étapes. Une oxydation de Swern puis une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons menée sur l'aldéhyde en résultant, ont permis de fournir le produit **116** avec 71% de rendement. La formation du lactame a été réalisée par une réaction tandem d'hydrogénation / hydrogénéolyse, de façon modeste (51%). La protection du lactame sous forme de benzyloxycarbamate **117** s'est à l'inverse déroulée de façon quasi quantitative. Une séquence d'aldolisation / crotonisation a ensuite été menée sur ce produit. Il est à noter que l'activation de l'alcool intermédiaire sous forme de mésylate s'est avérée nécessaire. Le produit **118** ainsi obtenu avec un rendement de 67%, a été engagé dans une des étapes clés de la synthèse, consistant en une protonation diastéréosélective. Dans un premier temps, l'utilisation de KHMDS a permis la formation de l'énolate conjugué qui, par utilisation d'un agent protique non encombré afin de ne pas interagir avec le groupement *iso*-butyle, va conduire au produit cinétique *trans* **119**, avec un ratio diastéréoisomérique de 8:1 et un rendement de 89%. La cycloaddition [3+2], deuxième étape clé de cette synthèse, a alors été envisagée par action d'un oxyde de nitrile formé *in situ* par déshydrohalogénéation de la chlorooxime **120** sur la double liaison de l'oléfine **119**. Malheureusement, cette réaction n'a

[138] Sperry, J.; Harris, E. B. J.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 420-423.

conduit au produit souhaité **121** qu'avec un rendement modeste de 40% (en réalité, 53% d'un mélange séparable 3:1 de diastéréoisomères). La rupture de la liaison N–O par action de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ à conduit à la β -hydroxycétone correspondante avec un rendement de 77%.¹³⁹ La synthèse a été achevée par déprotection du carbamate à l'aide de TFA, réaction ayant fonctionnée à 92%.

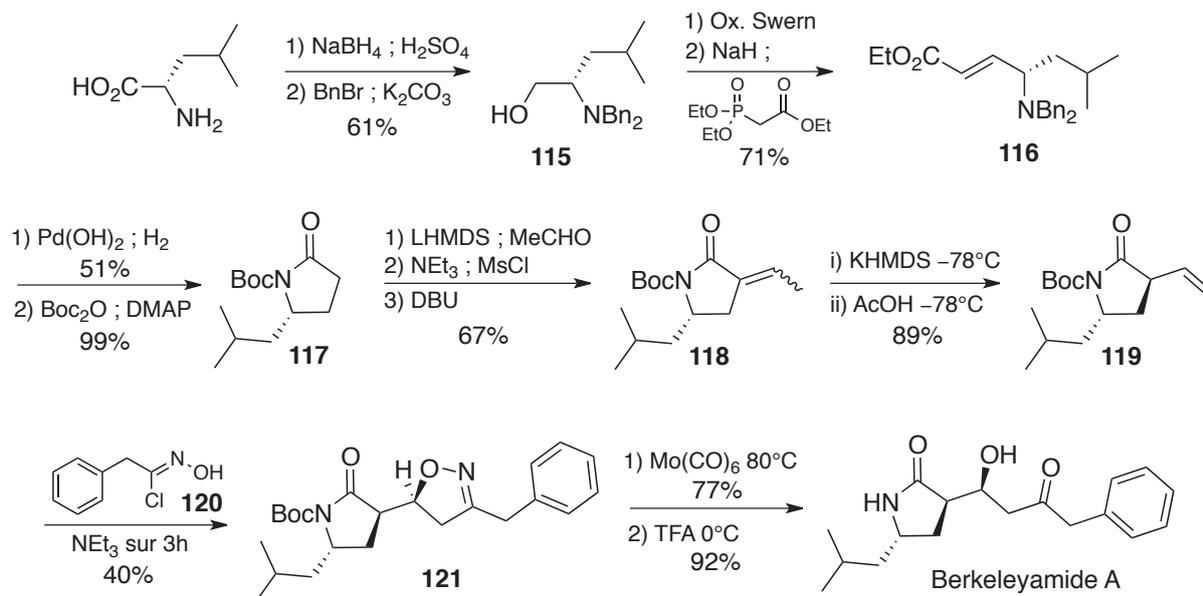


Schéma IV-1: Synthèse du berkeleyamide A par le groupe de Brimble

Au final, cette synthèse comporte 13 étapes (séquence linéaire la plus longue) et s'accompagne d'un rendement global de 9,4%.

IV.2.b. Synthèse par le groupe d'Avery

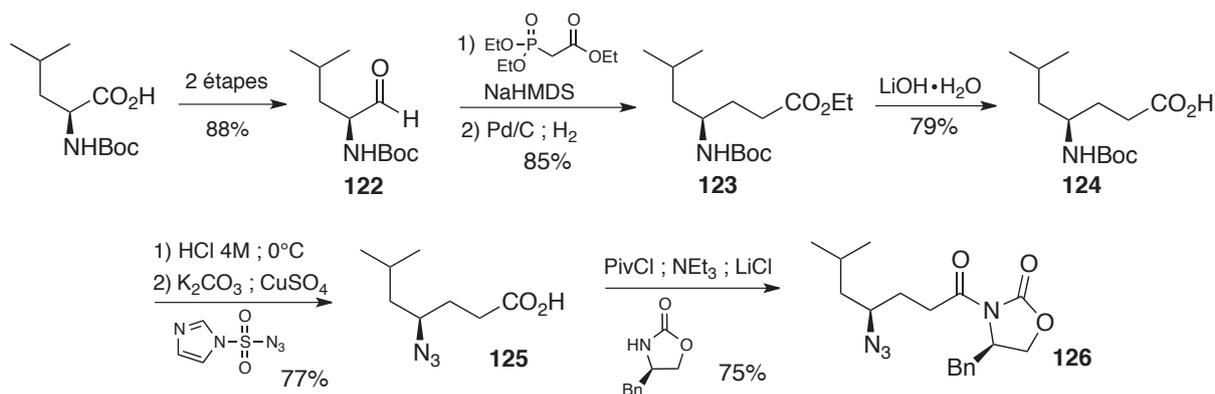
Toujours en 2010, le groupe d'Avery a proposé une nouvelle approche se basant sur une aldolisation d'Evans entre deux fragments avancés.¹⁴⁰ De même que pour la synthèse précédente, celle-ci utilise comme produit de départ un dérivé de la *L*-leucine, ici protégé sous forme de carbamate (Schéma IV-2). Ce composé a tout d'abord été transformé en aldéhyde **122** avec un rendement de 88%, selon un protocole en deux étapes déjà décrit dans la littérature.¹⁴¹ Ce dernier a ensuite été engagé dans une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons avec le triéthylphosphonoacétate, puis la double liaison nouvellement créée a été hydrogénée dans des conditions classiques pour conduire à l'ester **123** avec un

[139] Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Manfredini, S.; Simoni, D. *Synthesis* **1987**, 276-278.

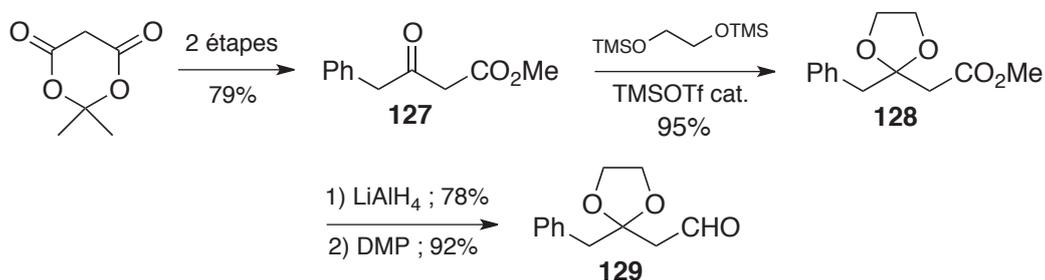
[140] Kulkarni, S. J.; Pedduri, Y.; Chittiboyina, A. G.; Avery, M. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3113-3116.

[141] Goel, O. P.; Krolls, U.; Stier, M.; Kesten, S. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 69-75.

rendement de 85% sur les deux étapes. La saponification de ce composé a conduit à l'acide **124** avec un rendement de 79%. Une séquence de déprotection du carbamate puis de transfert d'azoture avec rétention de configuration, utilisant un réactif stable développé par le groupe de Goddard-Borger,¹⁴² a permis la formation du composé **125** avec un rendement de 77%. Une amidation avec la (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone a finalisé la synthèse du premier fragment **126** avec un rendement de 75% sur cette dernière étape.

Schéma IV-2: Synthèse du fragment **126** par le groupe d'Avery

L'aldéhyde **129**, deuxième partenaire de couplage a été synthétisé en 5 étapes à partir de l'acide de Meldrum (Schéma IV-3). La formation du β -cétoster **127** a tout d'abord été menée en suivant un protocole en deux étapes, déjà décrit dans la littérature, avec un rendement de 79%.¹⁴³ La fonction cétone a par la suite été protégée sous forme d'acétal **128** de façon *quasi* quantitative en utilisant la méthode de Noyori.¹⁴⁴ Pour finir, une réduction de l'ester en alcool, puis une oxydation de ce dernier en aldéhyde, a conduit au fragment **129** avec un rendement de 72% sur les deux étapes.

Schéma IV-3: Synthèse du fragment **129** par le groupe d'Avery[142] Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797-3800.[143] Oikawa, Y.; Sugano, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087-2088.[144] Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357-1358.

Une réaction clé de *syn*-aldolisation entre les partenaires **126** et **129** a permis de conduire au produit **130** avec un rendement de 74%, la diastéréosélectivité faciale étant induite par l'oxazolidinone (Schéma IV-4). Une réduction de l'azoture en amine, suivie d'une lactamisation spontanée, ont conduit au composé **131**, avec un rendement de 85%. La déprotection de l'acétal en présence d'un catalyseur au palladium (II) a permis d'achever la synthèse du berkeleyamide A, avec un rendement de 77% sur cette dernière étape.

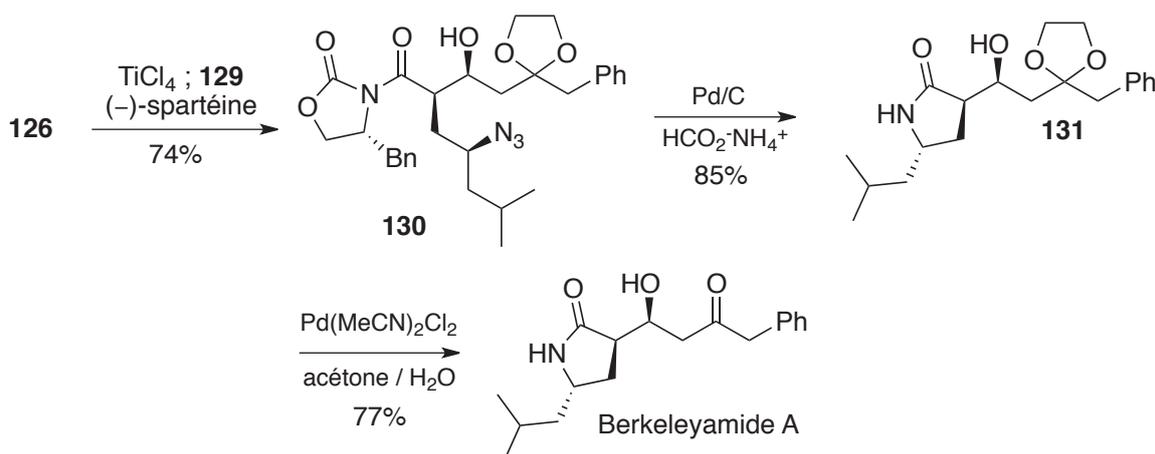


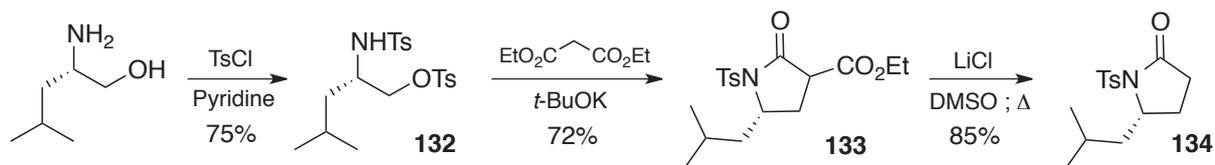
Schéma IV-4: Fin de synthèse du berkeleyamide A par le groupe d'Avery

La séquence linéaire la plus longue de cette approche comporte 11 étapes (sur 16 étapes de synthèse au total) pour un rendement global de 16,5%, apportant une amélioration notable par rapport à la synthèse précédente.

IV.2.c. Synthèse par le groupe de Chakor

Dernière des synthèses rapportées jusqu'ici, l'approche du groupe de Chakor se base comme les deux précédentes sur l'utilisation d'un dérivé de *L*-leucine.¹⁴⁵ L'aminoalcool a dans un premier temps été tosylé à la fois sur la fonction amine et la fonction alcool, conduisant au composé **132** avec un rendement de 75% (Schéma IV-5). Une substitution nucléophile du sulfonate par le diéthylmalonate suivie d'une lactamisation en cascade ont mené au produit **133**, avec un rendement de 72%. La pyrrolidinone **134**, premier intermédiaire de l'approche, a finalement été obtenue par décarboxylation selon Krapcho avec un rendement de 85% sur cette dernière étape.

[145] Chakor, N. S.; Dallavalle, S.; Scaglioni, L.; Merlini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6217-6223.

Schéma IV-5: synthèse du fragment **134** par le groupe de Chakor

Comme lors de la synthèse précédente, l'étape clé envisagée ici va consister en une aldolisation diastérosélective. L'aldéhyde **137**, partenaire de couplage pour cette réaction, a été obtenu simplement en deux étapes à partir du dithiane **135**, avec un rendement global de 76% (Schéma IV-6). La réaction d'aldolisation avec **134** a quant à elle fonctionné à 75%. Si le contrôle de l'attaque sur l'une des faces diastérotopiques de l'aldéhyde est assuré par l'induction du groupement *iso*-butyle porté par **134**, la diastérosélectivité relative *anti* est imposée par la géométrie *E* de l'énolate (état de transition de type Zimmerman-Traxler). Malheureusement, la configuration du centre stéréogène portant le groupement hydroxyle ne correspond pas à celle retrouvée dans la molécule finale. Les tentatives d'inversion directes de type Mitsunobu ayant échouées (conduisant à la formation du produit d'élimination), une séquence d'oxydation de Swern puis réduction par le NaBH₄ a permis d'obtenir le produit souhaité **140** avec 79% de rendement. Une déprotection du dithiane puis du lactame ont permis de finaliser la synthèse avec un rendement de 74% sur ces deux dernières étapes.

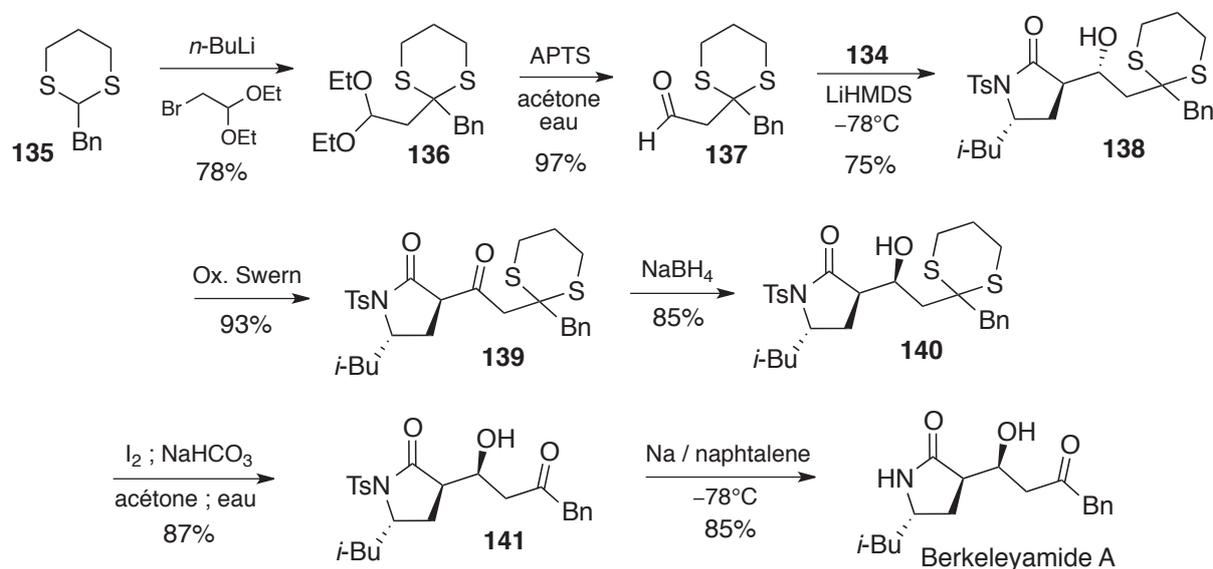


Schéma IV-6: Fin de synthèse du berkeleyamide A par le groupe de Chakor

La séquence linéaire la plus longue de cette approche comporte donc 8 étapes, et s'accompagne d'un rendement global de 20,1%. Il s'agit de la synthèse la plus efficace proposée jusqu'à présent.

IV.3. Première approche

Contrairement aux trois synthèses présentées précédemment, qui impliquent l'utilisation du pool chiral, la voie d'accès envisagée ici est une approche « rétron ». Le berkeleyamide A pourrait en effet provenir de l'hydrogénolyse de l'époxyde **A**, lui-même issu de l'oxydation organocatalysée de l'énone **B** (Figure IV–2). Cette dernière pourrait être formée par isomérisation de la double liaison du composé **C**. Une des étapes clé de la synthèse consisterait en la formation de ce dernier par réaction de métathèse croisée, entre l'oléfine **D** et la 3-méthylène-2-pyrrolidinone **E**. Celle-ci pourrait elle-même résulter d'une réaction de type Heck intramoléculaire à partir du chloroformamide **F**. L'amine homoallylique **G** lui servant de précurseur pourrait enfin provenir de l'allylation asymétrique de l'aldimine **H**.

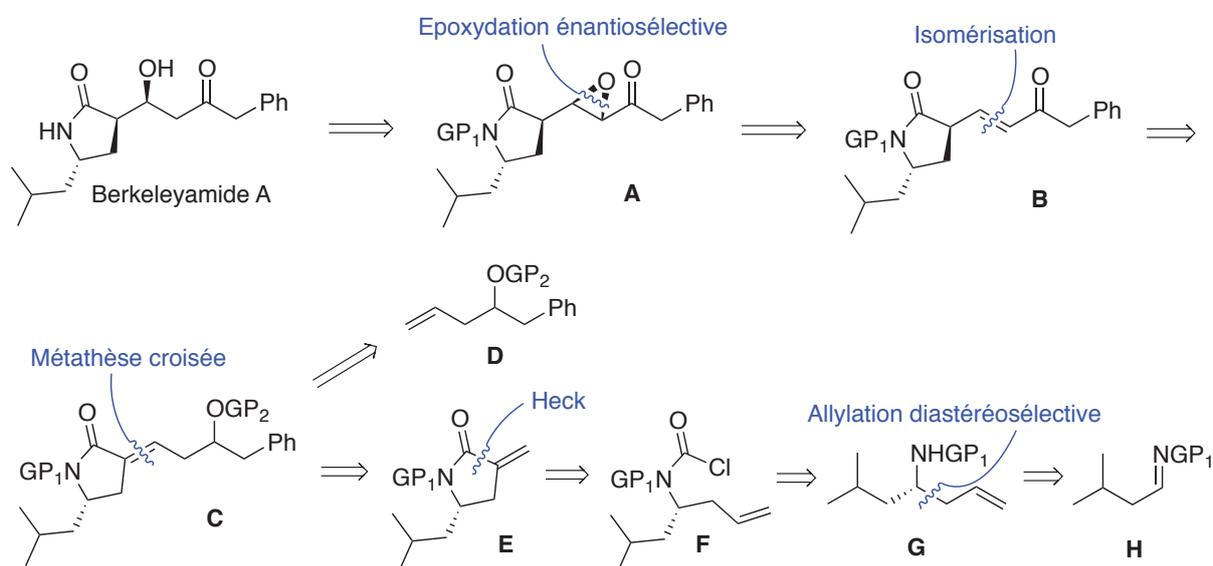


Figure IV–2: Première approche rétrosynthétique vers la berkeleyamide A

IV.3.a. Allylation diastéréosélective d'aldimines dérivés de la 1-phényléthanamine

Comme cela a été présenté Figure IV–2, le début de la synthèse consiste en l'allylation asymétrique d'une aldimine. Si de nombreuses méthodes énantiosélectives ont été développées,¹⁴⁶ l'utilisation d'un groupement protecteur chiral permettant d'induire l'addition, et ainsi rendre le processus diastéréosélectif semble également attrayante. En particulier, l'utilisation de 1-phényléthanamine, un réactif facilement disponible sous ses deux

[146] Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854.

formes énantiopures et bon marché, a conduit à de bons résultats dans le passé.¹⁴⁷ La rationalisation de la stéréochimie obtenue lors des additions reste toutefois incertaine. Si un état de transition de type chaise a longtemps été invoqué, notamment par le groupe de Yamamoto,^{147b} il semble en réalité peu probable du fait du peu de différenciation existant entre une attaque sur la face *Re* ou *Si* de l'aldimine (Figure IV-3). En effet, l'hydrogène porté par le carbone stéréogène se plaçant vers l'intérieur du cycle, il est possible de résumer la discrimination faciale aux interactions entre le groupement phényle ou méthyle avec les larges substituants du métal. Le passage par une forme bateau, proné entre autres par le groupe de Savoia semble donc plus convaincant.^{147a} Dans cette conformation, les formes les moins énergétiques correspondent à celles pour lesquelles l'hydrogène est aligné avec les groupements portés par le métal. La différenciation porte donc sur les interactions entre le phényle ou le méthyle et le reste du cycle.

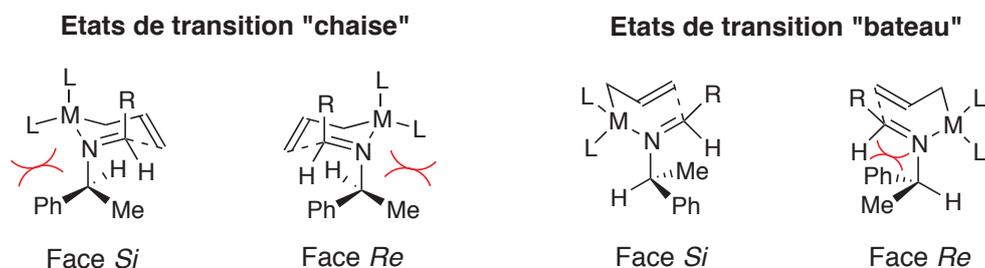


Figure IV-3: États de transition possibles lors de l'allylation de l'aldimine

IV.3.b. Synthèse de la pyrrolidinone

Selon les modèles présentés ci-dessus, l'utilisation de (*R*)-1-phényléthylamine conduirait majoritairement à une attaque sur la face *Re* de l'aldimine, ce qui est souhaité dans notre cas. Celle-ci a donc été mise en réaction avec de l'isovaléraldéhyde en présence de sulfate de magnésium pour conduire à l'aldimine **IV-1** de façon quasi quantitative (Schéma IV-7).

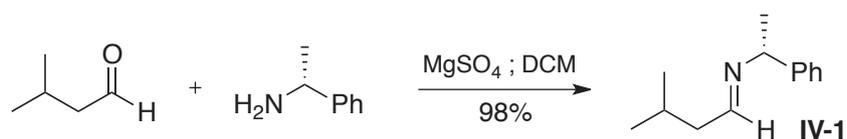
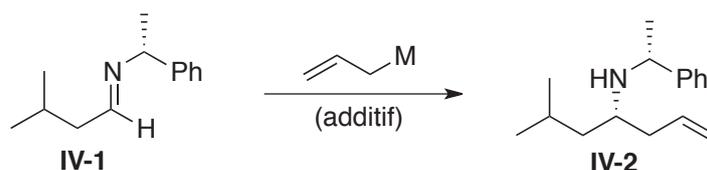


Schéma IV-7: Synthèse de l'imine **IV-1**

[147] (a) Alvaro, G.; Boga, C.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 875-882; (b) Yamamoto, Y.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7778-7786.

Plusieurs réactifs organométalliques ont été comparés lors de l'étape d'allylation. Malheureusement, aucun d'entre eux n'a donné de résultats aussi satisfaisants que ceux décrits dans la littérature (Tableau IV-1). De façon surprenante, les réactifs de Grignard (entrée 1) se sont avérés complètement inertes vis à vis de **IV-1**. L'utilisation d'un allylborane dérivé du 9-BBN, préparé selon un protocole connu,¹⁴⁸ a permis d'obtenir le produit souhaité **IV-2** avec un rendement de 63% mais un ratio diastéréoisomérique décevant de 1,9:1 (entrée 2). L'emploi d'allylstannane associé à un acide de Lewis en quantité stœchiométrique (TiCl₄) a conduit au même rendement mais avec une diastéréosélectivité sensiblement supérieure de 2,2:1 (entrée 3).



Entrée	M	Solvant	Température	Additif (eq)	Rendement	d.r.
1	MgBr ou MgCl	THF	0°C	-	0%	-
2	9-BBN	Et ₂ O	-78°C	-	63%	1,9 : 1
3	SnBu ₃	DCM	-78°C	TiCl ₄ (1 eq)	63%	2,2 : 1

Tableau IV-1: Allylation diastéréosélective de l'aldimine **IV-1**

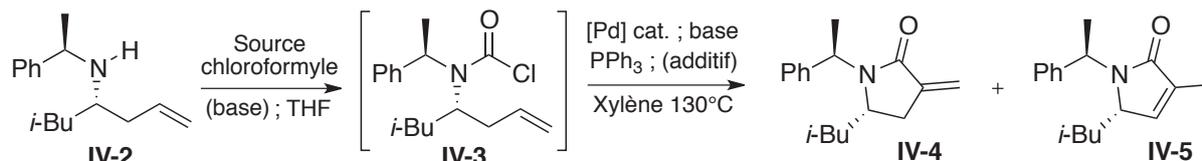
Déçu par ces résultats, le choix de poursuivre la synthèse a tout de même été fait, afin d'en vérifier la faisabilité. En cas de succès, une optimisation des conditions réactionnelles pour cette étape serait alors nécessaire.

L'étape suivante consiste en la formation du chloroformamide **IV-3**. Compte tenu de la potentielle instabilité de tels composés, celui-ci a été engagé directement en cyclisation de type Heck. Les résultats présentés Tableau IV-2 révèlent que plusieurs paramètres rentrent en jeu, à commencer par la nature du réactif fournissant le chloroformiate. En effet, si l'utilisation de triphosgène est préférable à celle du phosgène d'un point de vue sécurité, il s'est toutefois avéré significativement moins efficace, probablement du fait d'une gêne stérique plus importante (entrées 2 et 4). Les conditions de cyclisation sont également d'importance. Dans celles développées initialement par le groupe d'Hémin et Muzart (entrée 1),¹⁴⁹ les résultats obtenus se sont malheureusement révélés médiocres, avec un rendement de 19% en produit **IV-4** sur les deux étapes. De façon plus ennuyeuse, la formation d'un

[148] Fang, G. Y.; Wallner, O. A.; Blasio, N. D.; Ginesta, X.; Harvey, J. N.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14632-14639.

[149] Henin, F.; Muzart, J.; Pete, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6339-6340.

isomère **IV-5** à hauteur de 13%, problème déjà souligné par cette équipe, a également été détectée. L'augmentation de la charge catalytique a permis une hausse du rendement à 37%, mais s'est accompagnée d'une formation plus importante en produit secondaire (entrée 2). De façon intéressante, l'emploi de conditions cationiques, utilisées notamment par le groupe de Takemoto¹⁵⁰ afin d'accéder au motif 2-pipéridinone, a conduit uniquement à la formation du produit **IV-4**, avec un rendement identique et une charge catalytique moindre (entrée 3).



Entrée	Etape 1		Etape 2				Rdt	Ratio IV-4 : IV-5
	Réactif (eq)	Base (eq)	Cat. (mol%)	Base (mol%)	mol% PPh ₃	Additif (eq)		
1	Triphosgène (0,35)	-	Pd(OAc) ₂ (5)	NaHCO ₃ (2,2)	30	-	19%	87 : 13
2	Triphosgène (0,35)	-	Pd(OAc) ₂ (20)	NaHCO ₃ (4)	40	-	37%	80 : 20
3	Triphosgène (0,35)	-	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	K ₃ PO ₄ (3)	20	Ag ₃ PO ₄ (0,5)	37%	> 95 : 5
4	Phosgène (1,1)	NEt ₃ (3)	Pd(OAc) ₂ (20)	NaHCO ₃ (4)	40	-	52%	83 : 17

Tableau IV-2: Synthèse de la 3-méthylène-2-pyrrolidinone **IV-4**

Une fois encore, en dépit des faibles rendements obtenus, la synthèse a été poursuivie afin de valider ou non l'étape clé de métathèse croisée.

IV.3.c. Tests de métathèse croisée

Si aucune publication ne fait état de la possibilité de réaliser des métathèses croisées sur des α -méthylène- γ -butyrolactames tels que **IV-4**, les groupes de Cossy et Howell ont montré simultanément en 2007 que ce type de réaction fonctionne globalement bien dans le cas des α -méthylène- γ -butyrolactones (Figure IV-4).^{151,152} Compte tenu de l'encombrement et de la désactivation électronique de la double liaison (partenaire de type III), seules des oléfines terminales (partenaire de type I) ont pu être couplées par les deux équipes. Par ailleurs, elles ont remarqué qu'en présence des catalyseurs au ruthénium, le composé **142**

[150] Yasui, Y.; Takeda, H.; Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1567-1574.

[151] Moïse, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1695-1698.

[152] Raju, R.; Allen, L. J.; Le, T.; Taylor, C. D.; Howell, A. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1699-1701.

subit une isomérisation rapide de sa double liaison en position interne. Pour contourner ce problème, l'utilisation d'additifs connus pour supprimer cette réaction parasite, respectivement le chlorocatécholborane (CCB) et la 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone (DCBQ), s'est avérée indispensable.⁸⁹ L'application de conditions opératoires similaires sur le composé **IV-4** a alors été envisagée.

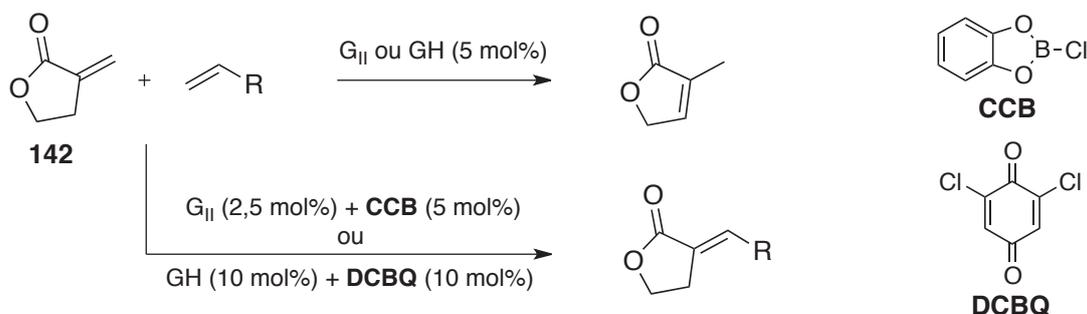


Figure IV-4: Métathèses croisées sur les α -méthylène- γ -butyrolactones par les groupes de Cossy et Howell

Plusieurs partenaires de couplage ont été considérés, à commencer par le composé carbonylé β,γ -insaturé **IV-6**, synthétisé en une étape par réaction de type Barbier sur le phénylacétonitrile, conformément à une méthode décrite dans la littérature (Schéma IV-8).¹⁵³

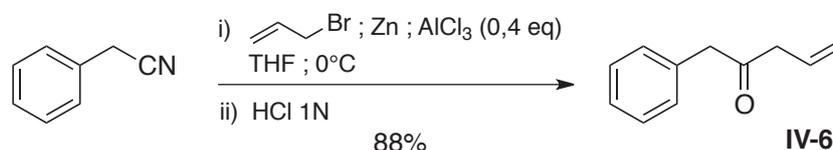
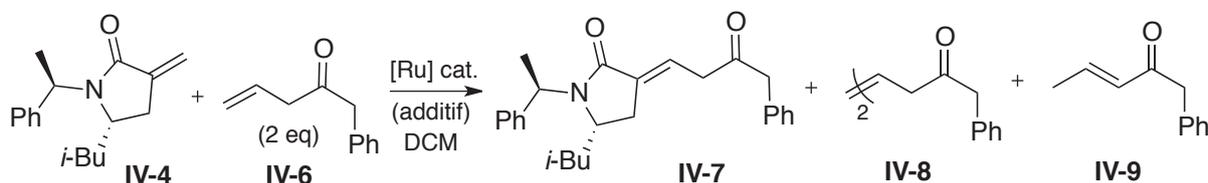


Schéma IV-8: Réaction de type Barbier sur le phénylacétonitrile

Malheureusement, les résultats obtenus lors des premiers tests sont loin de ceux escomptés (Tableau IV-3). En effet, qu'il s'agisse des conditions de Cossy¹⁵¹ (entrée 1) ou de Howell¹⁵² (entrée 2), aucune trace de produit croisé **IV-7** n'a été observée. Au lieu de cela, les produits **IV-8** et **IV-9**, provenant respectivement de l'homodimérisation de **IV-6** et d'une conjugaison de sa double liaison ont été détectés (en dépit des additifs sensés prévenir l'isomérisation). Contrairement à ce qui est observé dans le cas où aucun additif n'est ajouté (entrée 3), du produit de départ **IV-6** est également récupéré intacte dans ces deux premières expériences. Deux enseignements peuvent être tirés de cette observation: la présence d'additifs semble réduire l'activité du catalyseur, et le composé **IV-6** semble souffrir d'un manque de réactivité vis-à-vis de la pyrrolidinone **IV-4**. Un chauffage plus intense sous irradiations micro-ondes a été envisagé pour essayer de résoudre ces problèmes (entrée 4). Malheureusement, cette

[153] Shih-Yuan Lee, A.; Lin, L.-S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8803-8806.

tentative restera sans succès, car même si tout le produit de départ **IV-6** a bien été consommé, aucune trace de produit de couplage n'a été observée. Par ailleurs, l'apparition d'un nouveau produit correspondant au dimère ayant perdu une entité CH₂ (résultant du couplage entre **IV-6** et **IV-9**) semble confirmer le manque d'affinité envers la pyrrolidinone.



Entrée	Cat. (mol%)	Additif (mol%)	Chauf. ^a	IV-4 : IV-7	IV-6 : IV-8 : IV-9
1	G _{II} (5)	CCB (5)	Δ	100 : 0	ND ^b : ND ^b : ND ^b
2	GH (5)	DCBQ (10)	Δ	100 : 0	42 : 40 : 18
3	GH (5)	-	Δ	100 : 0	0 : ND ^b : ND ^b
4	GH (5)	DCBQ (10)	μW	100 : 0	0 : 40 ^c : 60

^a Le chauffage thermique a été maintenu pendant 7h. L'irradiation micro-ondes a été effectuée à 100°C pendant 1h.

^b Produit détecté mais ratio non mesuré.

^c 46% du dimère obtenu possède en fait un CH₂ en moins.

Tableau IV-3: Tentatives de métathèses croisées entre **IV-4** et **IV-6**

Pour éviter les problèmes de conjugaison de l'oléfine terminal en cétone α,β-insaturée, l'emploi d'un autre partenaire de couplage a été envisagé. L'alcool **IV-10**, obtenu simplement par réduction de **IV-6** à l'aide d'hydrures, a ainsi été synthétisé avec un rendement de 85% (Schéma IV-9).

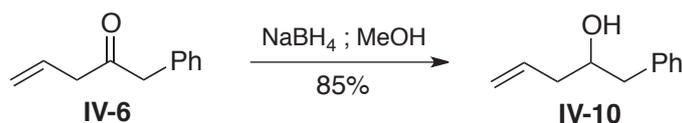
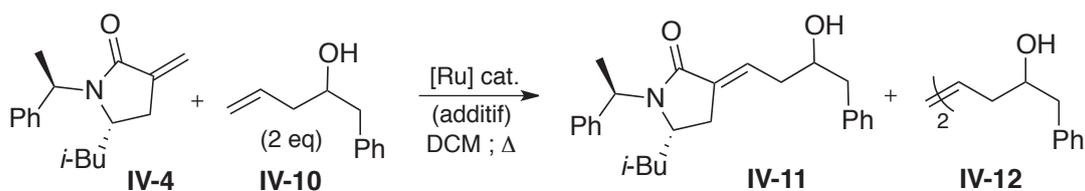


Schéma IV-9: Réduction de la cétone **IV-6** en alcool **IV-10**

Toutefois, les résultats ne se sont pas montrés meilleurs que dans le cas précédent. Dans les conditions de Howell (Tableau IV-4; entrée 1), aucune trace de la molécule souhaitée **IV-11** n'a été observée, le seul produit nouvellement formé étant l'homodimère **IV-12**. Il en a été de même lors de l'utilisation du catalyseur de Grubbs de 2^{nde} génération (entrée 2).



Entrée	Cat. (mol%)	Additif (mol%)	IV-4 : IV-11	IV-10 : IV-12
1	GH (5)	DCBQ (10)	100 : 0	15 : 85
2	G _{II} (5)	-	100 ^a : 0	35 : 65

^a 47% du produit de départ est en réalité isomérisé.

Tableau IV-4: Tentatives de métathèses croisées entre IV-6 et IV-10

Emettant l'hypothèse que la présence du groupement hydroxyle libre puisse être à l'origine des problèmes rencontrés, la protection de IV-10 sous forme d'éther silylé IV-13 a été entreprise. Cette transformation s'est déroulée avec un rendement quasi quantitatif (Schéma IV-10).

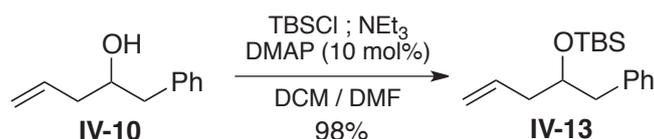
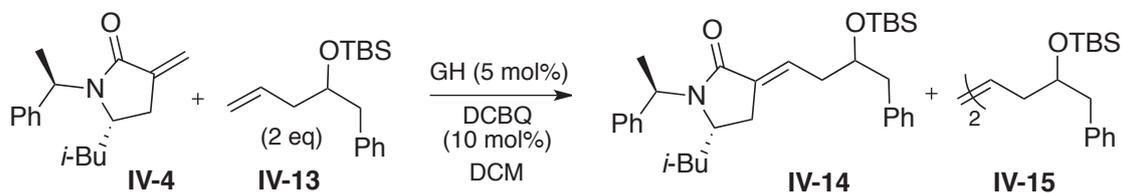


Schéma IV-10: Protection de l'alcool IV-10 sous forme d'éther silylé IV-13

Mais une fois encore, les résultats de métathèse croisée se sont avérés décevants, puisque dans les conditions de Howell, aucune évolution du système n'a été observée, si ce n'est la complète homodimérisation de IV-13 (Tableau IV-5; entrée 1). L'utilisation d'une activation micro-ondes a conduit à un résultat identique, semblant confirmer l'inertie de IV-4 en réaction de métathèse (entrée 2).



Entrée	Chauf. ^a	IV-4 : IV-14	IV-13 : IV-15
1	Δ	100 : 0	0 : 100
2	μW	100 : 0	0 : 100

^a Le chauffage thermique a été maintenu pendant 7h. L'irradiation micro-ondes a été effectuée à 100°C pendant 1h.

Tableau IV-5: Tentatives de métathèses croisées entre IV-4 et IV-13

Aux vues des résultats obtenus, l'orientation vers une autre voie de synthèse a été privilégiée, tout en essayant de tirer profit des avancées réalisées.

IV.4. Seconde approche

La réaction de métathèse s'étant montrée inefficace une fois la pyrrolidinone formée, cette deuxième approche a pour but de la réaliser plus en amont dans la synthèse. Si l'accès au berkeleyamide A est toujours envisagé par hydrogénation de l'époxyde **A**, formé à partir de l'énone **B**, résultant elle-même de l'isomérisation du composé **C**, l'étape de cyclisation de type Heck pourrait être menée ici sur le chloroformamide **D** (Figure IV-5). Ce dernier serait susceptible de provenir de la métathèse croisée entre les oléfines **F** et **G** (toutes deux de type I), issues respectivement des produits **IV-6** et **IV-2** synthétisés précédemment.

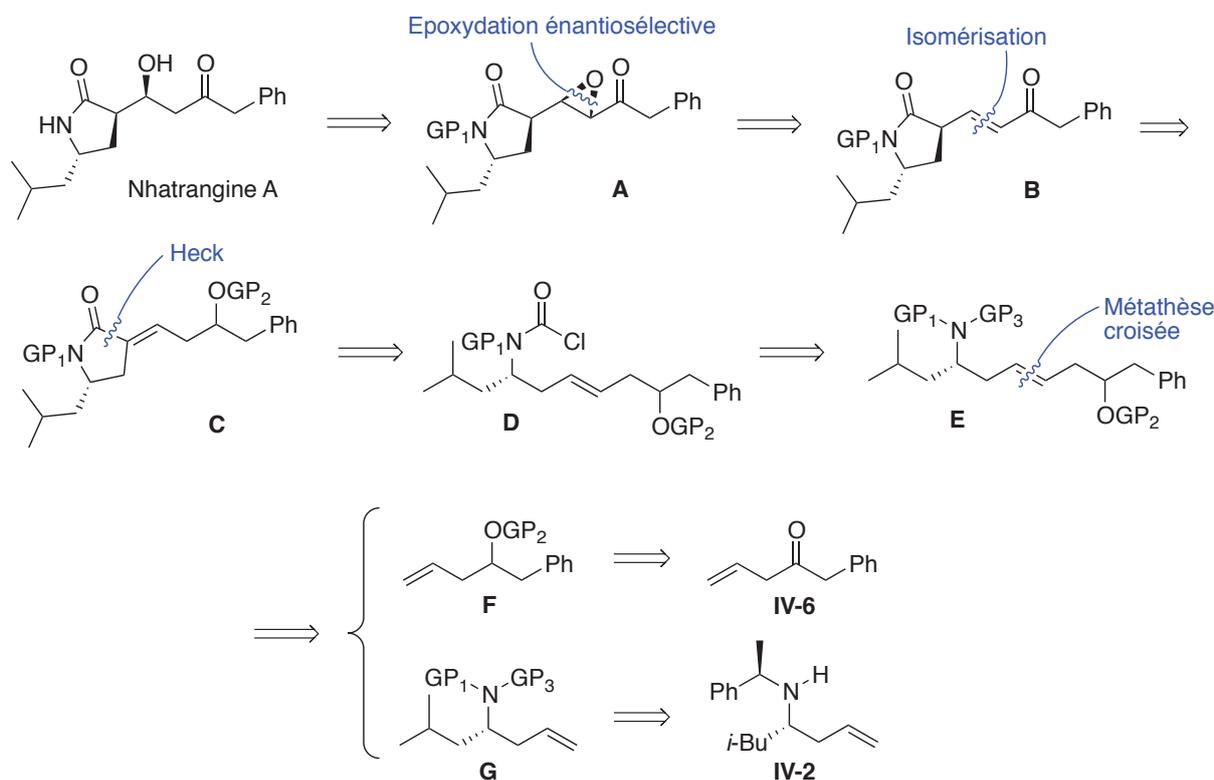
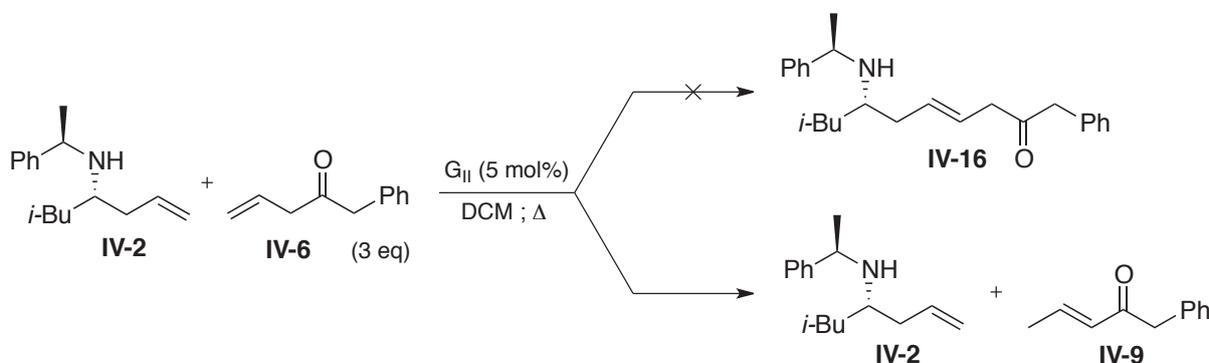


Figure IV-5: Deuxième approche rétrosynthétique vers le berkeleyamide A

IV.4.a. Tests de métathèse croisée

En catalyse organométallique, les amines (principalement primaires et secondaires) sont connues pour empoisonner les catalyseurs, autrement dit se lier ostensiblement à eux

et par conséquent inhiber les réactions.¹⁵⁴ Si les catalyseurs de métathèse n'échappent pas à cette règle, certains travaux ont démontré qu'un encombrement stérique suffisant autour de cette fonction amine permettait de contourner cette difficulté.¹⁵⁵ Compte tenu de la nature des groupements portés par **IV-2**, un test de métathèse croisée direct a paru envisageable. Cet essai a été mené avec la cétone β,γ -insaturée **IV-6**, dont la synthèse a déjà été présentée. Malheureusement, au lieu de conduire au produit **IV-16** espéré, seuls les produits de départ **IV-2** et d'isomérisation **IV-9** ont été observés (Schéma IV-11). Contrairement à ce qui a été rapporté dans le Tableau IV-3 (p.122), aucune trace d'homodimère de **IV-6** n'a été décelée ici, semblant démontrer l'empoisonnement du catalyseur, et par conséquent la nécessité de protéger l'amine. L'isomérisation observée relève probablement quant à elle du chauffage en présence de cette dernière.

Schéma IV-11: Test de métathèse croisée entre **IV-2** et **IV-6**

Pour empêcher l'amine de se chélater au catalyseur, il est nécessaire de masquer la présence du doublet non liant. Ceci peut être réalisé soit de façon stérique, auquel cas les groupements présents autour de l'amine bloquent l'approche de l'espèce organométallique, soit de façon électronique, en désactivant ce doublet. Poussée à l'extrême, cette dernière idée a conduit au développement d'une méthode relativement efficace consistant à protéger temporairement l'amine sous forme de sel d'ammonium.¹⁵⁶ Cette stratégie possède également l'avantage d'être moins lourde qu'une séquence classique de protection / déprotection, et a donc été considérée en priorité. Craignant que la présence d'une trace d'acide à chaud puisse isomériser le composé **IV-6**, c'est ici l'alcool protégé **IV-13** (précédemment décrit) qui a été choisi comme partenaire de couplage (Schéma IV-12). De façon surprenante, le produit **IV-17** obtenu correspond bien au composé attendu, mais sous sa forme d'alcool libre. A regarder plus en détail, un exemple de la littérature a déjà montré

[154] K. Armstrong, *S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388.[155] Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1829-1846.[156] (a) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856-9857; (b) Woodward, C. P.; Spiccia, N. D.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 779-781.

la possibilité de déprotéger un groupement TBS, sensible aux milieux acides, par utilisation d'une quantité catalytique d'APTS.¹⁵⁷ Il est donc probable qu'une réaction similaire ait pris place dans ce cas. Par ailleurs, ce produit **IV-16** n'a pu être obtenu qu'en mélange inséparable avec l'homodimère **IV-17** de l'amine de départ, poussant ainsi à reconsidérer le choix du partenaire de couplage.

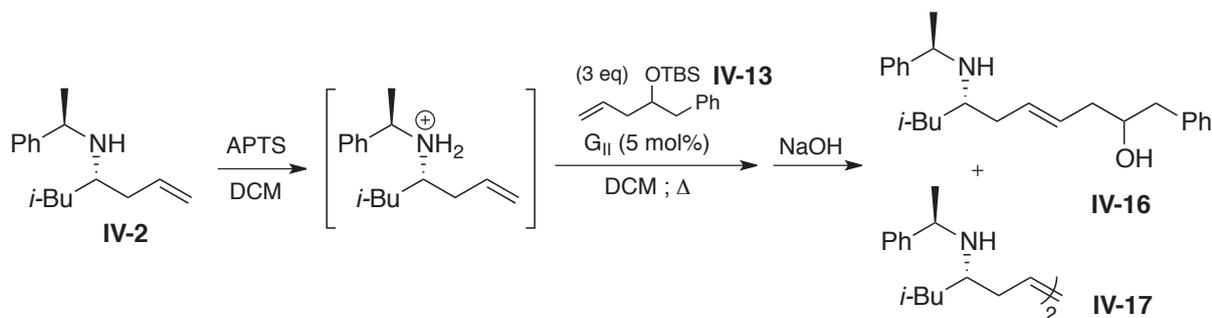


Schéma IV-12: Tentative de métathèse croisée entre l'ion ammonium de **IV-2** et **IV-13**

Pour essayer de contourner les difficultés exposées ci-dessus, l'utilisation d'oléfines possédant des groupements protecteurs plus robustes a été envisagée. En particulier, l'acétal **IV-18** et son analogue dithiane **IV-21** ont été testés (Schéma IV-13). Comme l'on pouvait s'y attendre, la synthèse du premier n'a pas pu se faire dans les conditions classiques de catalyse acide. En effet, la présence d'APTS a préalablement conduit à une conjugaison de la double liaison, conduisant majoritairement après formation de l'acétal au produit **IV-19**. Bien plus efficaces, les conditions neutres de Noyori¹⁴⁴ ont permis d'isoler le composé souhaité avec un rendement de 90%. La synthèse de **IV-21** a été pour sa part réalisée par une double séquence de déprotonation / substitution nucléophile, permettant le greffage successif d'un groupement benzyle avec un rendement de 93% puis allyle à 61%.

[157] Thomas, E. J.; Williams, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 992-994.

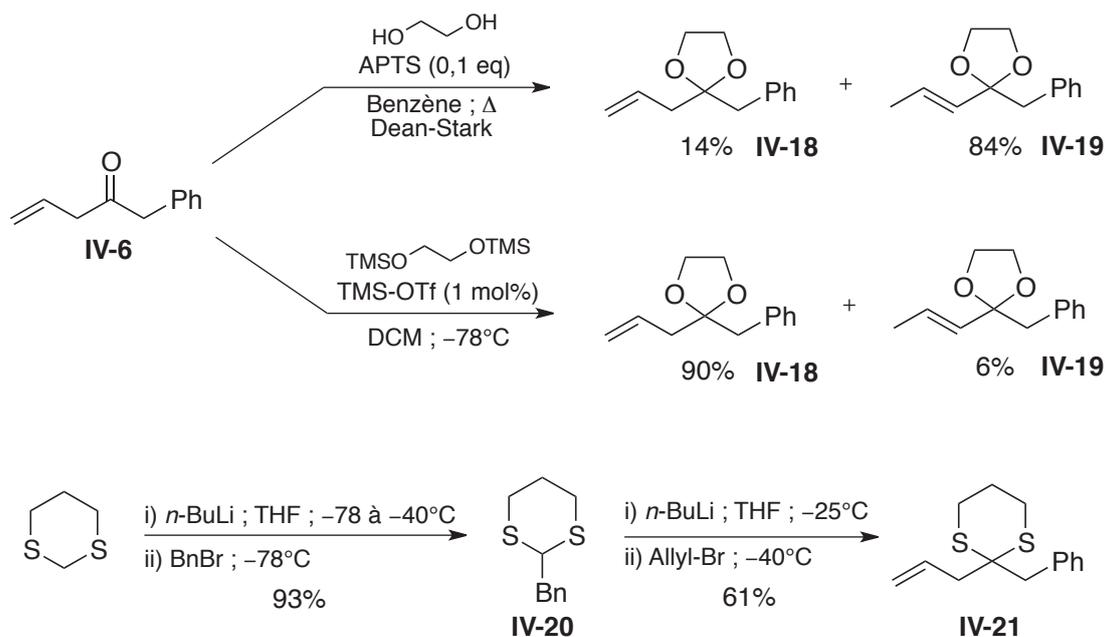


Schéma IV-13: Synthèse des partenaires IV-18 et IV-21

Malheureusement, les réactions de métathèse menées avec ces deux composés n'ont pas donné de meilleurs résultats (Schéma IV-14). Dans le cas de IV-18, la réaction a fourni un mélange complexe de produits, probablement du fait d'une déprotection partielle de l'acétal. Dans le cas de IV-21 au contraire, une inertie complète de la réaction a été observée, puisque seuls les produits de départ ont été récupérés. Ceci semble indiquer un empoisonnement du catalyseur par le dithiane, les atomes de soufre pouvant se chélater au métal, au même titre que les amines.¹⁵⁸

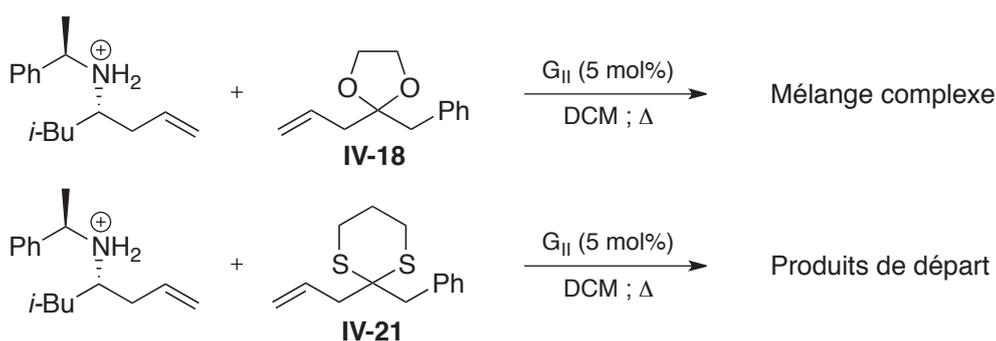


Schéma IV-14: Tentatives de métathèses croisées entre l'ion ammonium de IV-2 et les partenaires IV-18 et IV-21

Afin de se débarrasser des problèmes liés à l'utilisation d'APTS, le choix d'un groupement protecteur plus conventionnel pour l'amine a été fait. De par sa facilité d'introduction et de

[158] Shon, Y.-S.; Randall Lee, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1283-1286.

coupure, le groupement trifluoroacétamide nous a paru particulièrement adapté. La synthèse du composé **IV-22** a ainsi été réalisée de façon quantitative, par utilisation d'anhydride trifluoroacétique et de pyridine (Schéma IV-15). Le produit ainsi obtenu a été engagé par la suite en réaction de métathèse croisée sur l'acétal **IV-18**. A notre bonne surprise, le produit de couplage **IV-23** a été obtenu et facilement isolé avec un rendement correct de 67%.

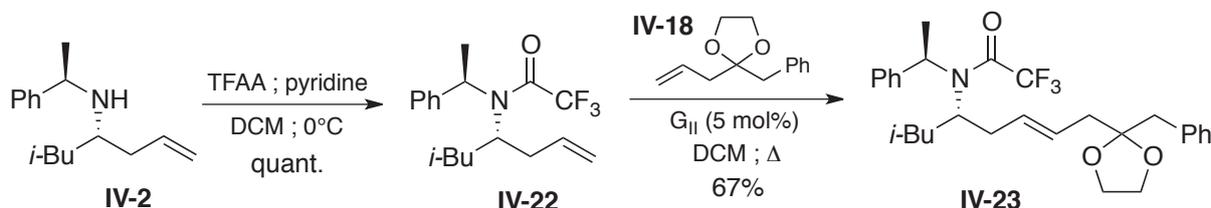


Schéma IV-15: Protection de l'amine **IV-2** sous forme de trifluoroformamide puis métathèse croisée avec **IV-18**

IV.4.b. Cyclisation et suite de la synthèse

De par l'effet inductif attracteur extrêmement intense du groupement CF_3 , les trifluoroacétamides sont réputés pour être beaucoup plus facilement hydrolysables que les amides classiques, à tel point que des conditions aussi douces que du carbonate de potassium dans un mélange méthanol / eau ont été rapportées comme permettant une telle transformation.¹⁵⁹ Malheureusement dans le cas de **IV-23**, ce mode opératoire s'est révélé inefficace et seul le produit de départ a été récupéré en fin de réaction. Par chance, l'emploi de borohydrure de sodium dans l'éthanol chaud, a lui permis d'obtenir l'amine **IV-24** souhaitée de façon quantitative (Schéma IV-16).

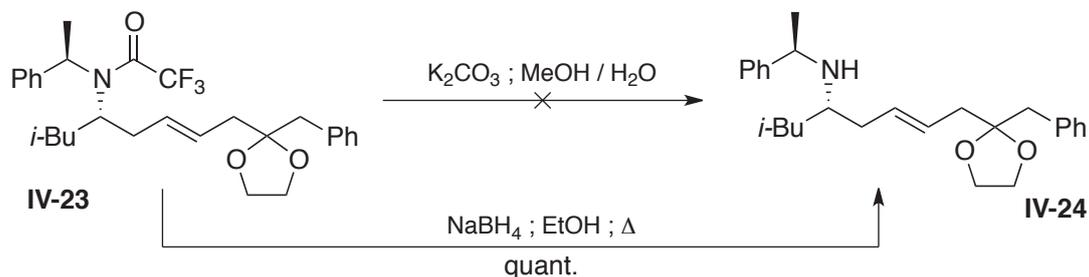
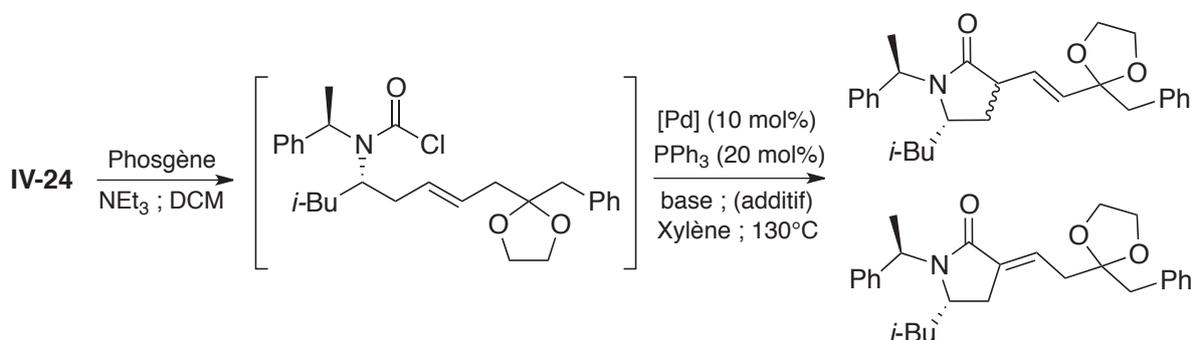


Schéma IV-16: Déprotection du trifluoroformamide **IV-23**

A l'instar de ce qui a été présenté Tableau IV-2 (p.120), la formation du chloroformamide **IV-25**, réalisée par action du phosgène sur le composé **IV-24**, a été

[159] Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4 ed. ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2007.

directement suivie de la cyclisation de type Heck (Tableau IV-6). Les premières conditions envisagées ont été, comme précédemment, celles du groupe d'Henin et Muzart, à l'exception de la nature de la base (entrée 1).¹⁴⁹ En effet, l'importance de celle-ci dans les processus au palladium a déjà été illustrée à plusieurs reprises dans la littérature.¹⁶⁰ Le choix du carbonate de césium, utilisé récemment par le groupe de Takemoto sur des réactions semblables, a paru intéressant de par les bons résultats obtenus.¹⁶¹ Malheureusement, ces conditions ne conduiront ici qu'à un rendement modeste de 33%. Il est toutefois intéressant de noter que la réaction a en fait conduit à un mélange 50:50 de deux régioisomères **IV-26** et **IV-27**. Les conditions cationiques, déjà employées précédemment, ont pour leur part conduit à une légère augmentation du rendement et de la proportion en **IV-26** (entrée 2). Enfin, l'utilisation du complexe $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, lui aussi utilisé par l'équipe de Takemoto,¹⁶¹ a fourni les résultats les plus intéressants (entrée 3). En effet, en plus d'avoir augmenté le rendement à 44%, il est possible de remarquer que seul le produit **IV-27** a été récupéré en fin de réaction. S'il n'était pas possible d'exclure jusqu'ici que ce dernier résulte d'une conjugaison de l'isomère **IV-26** du fait de la base présente dans le milieu, cette hypothèse semble maintenant improbable. En effet, une comparaison des entrées 1 et 3 semble montrer que c'est bel et bien la nature du catalyseur qui exerce un effet sur le ratio des deux isomères.



Entrée	Cat.	Base (eq)	Additif (eq)	Rdt	IV-26 : IV-27
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Cs_2CO_3 (2)	-	33%	50 : 50
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	K_3PO_4 (3)	Ag_3PO_4 (0,5)	39%	56 : 44
3	$[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$	Cs_2CO_3 (2)	-	44%	0 : 100

Tableau IV-6: Formation du chloroformamide **IV-25** puis cyclisation de type Heck

La rationalisation de ces observations ne paraît pas évidente. Néanmoins, la littérature atteste que si les premières étapes de la réaction de Heck sont généralement bien admises,

[160] (a) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166; (b) Meyers, C.; Maes, B. U. W.; Loones, K. T. J.; Bal, G.; Lemièrre, G. L. F.; Dommissé, R. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6010-6017.

[161] (a) Kamisaki, H.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2589-2592; (b) Kamisaki, H.; Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 626-633.

il n'en est pas de même en ce qui concerne la terminaison du cycle catalytique. Le débat est en effet toujours d'actualité pour savoir si celle-ci consiste en une β -H élimination ou une déprotonation directe du produit d'insertion (Figure IV-6).¹⁶²

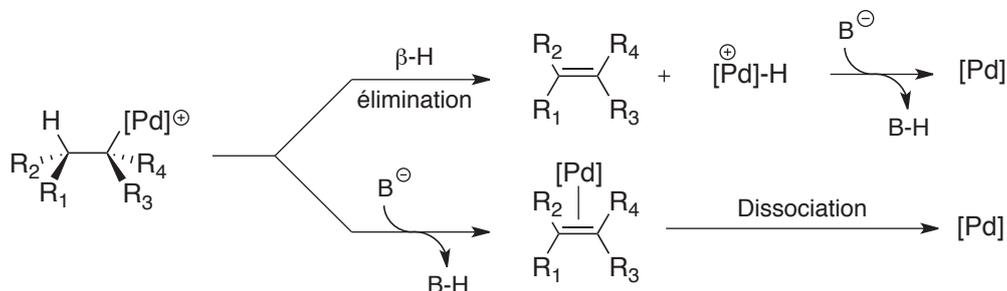


Figure IV-6: Mécanismes d'élimination envisageables en réaction de Heck

La différence de régiosélectivité observée pourrait ainsi provenir d'une compétition entre ces deux étapes élémentaires. En effet, si une β -H élimination serait susceptible de fournir à la fois les produits **IV-26** et **IV-27** selon le côté duquel le mécanisme prend part, une déprotonation directe ne toucherait que le proton le plus acide, en l'occurrence celui en position α du lactame (Figure IV-7). Ceci pourrait expliquer la formation unique du composé **IV-27** dans les dernières conditions utilisées.

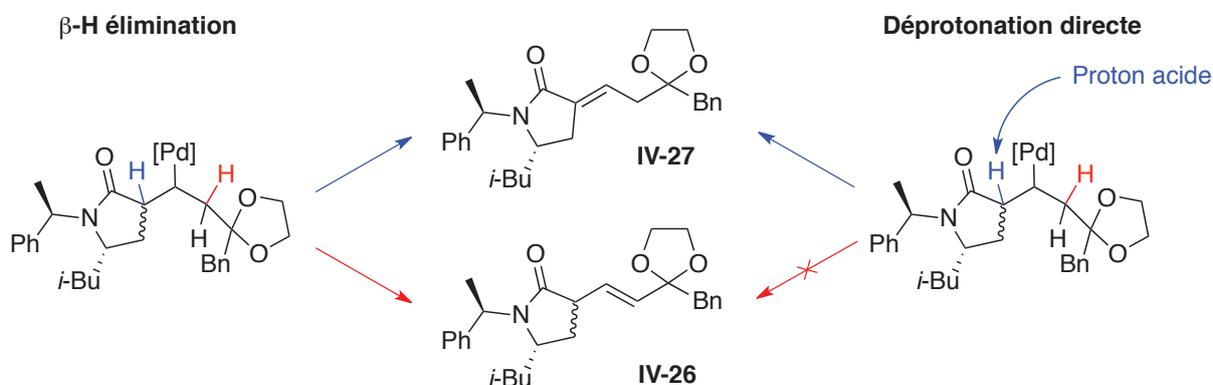


Figure IV-7: Compétition entre les mécanismes de β -H élimination et de déprotonation directe

La synthèse a été poursuivie en déprotégeant la fonction l'acétal de **IV-27** par utilisation de HCl 6N dans l'acétone, conduisant à la cétone **IV-28** de façon quantitative (Schéma IV-17). Il est à noter que seul le produit de départ a été récupéré lors de l'utilisation de conditions plus douces (APTS, acétone/eau).

[162] (a) Schmidt, A. F.; Al Halaiqa, A.; Smirnov, V. V. *Synlett* **2006**, 2861-2878; (b) Deeth, R. J.; Smith, A.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3229-3232.

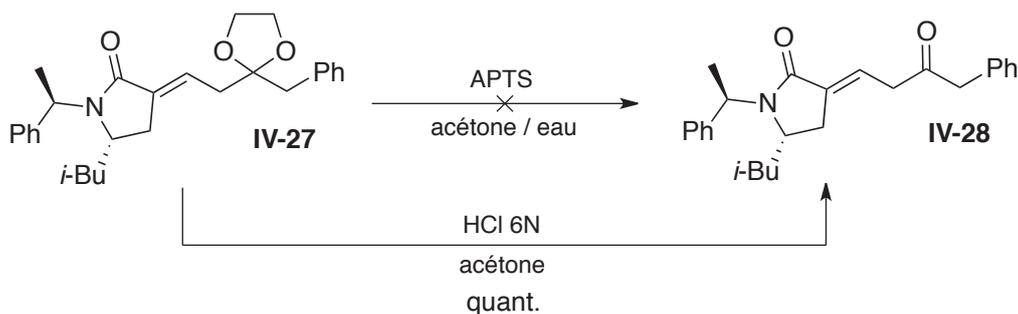


Schéma IV-17: Déprotection de l'acétal IV-27

De façon surprenante, lorsque la réaction de déprotection a été menée sur le mélange d'isomères **IV-26** et **IV-27**, seul ce même produit **IV-28** a été récupéré (Schéma IV-18). Si cette observation pourrait indiquer qu'il s'agit du produit thermodynamique, ce qui semble possible en se référant à la règle de Zaitsev (l'oléfine est trisubstituée dans ce cas), le faible rendement de 41% semble contradictoire avec la réaction présentée Schéma IV-17. Le doute s'étend lorsque l'on remarque que seul 44% du produit de départ est constitué de l'isomère **IV-27**. Dès lors, il est possible d'envisager que la quasi intégralité de ce dernier ait été déprotégé pour fournir la cétone **IV-28**, alors que l'isomère **IV-26** aurait été dégradé (polymérisation, hétéro-Diels-Alder, etc.). Si malheureusement aucun produit isolé n'a permis de confirmer cette hypothèse, le faible rendement obtenu, contrastant avec celui du Schéma IV-17, justifie l'utilisation du produit **IV-27** sous sa forme pure.

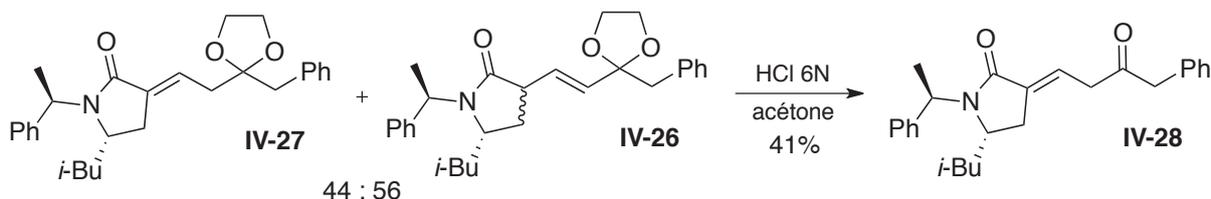


Schéma IV-18: Déprotection du mélange d'acétals IV-26 et IV-27

A ce niveau, une tentative d'addition de Michael directe d'un groupement hydroxyle, selon un protocole décrit dans la littérature a été tenté,¹⁶³ mais n'a malheureusement pas conduit à la structure attendue (Schéma IV-19). Ceci peut s'expliquer par la présence de protons acides en α et α' de la cétone, pouvant conduire à une polymérisation par aldolisation en chaîne.

[163] Chan Chun Kong, L.; Das, S. K.; Nguyen-Ba, N.; Halab, L.; Hamelin, B.; Pereira, O., Z.; Poisson, C.; Proulx, M.; Reddy, T. J.; Zhang, M.-Q. Compounds and methods for the treatment or prevention of Flavivirus infections. WO/2004/052885, 24-06-2004.

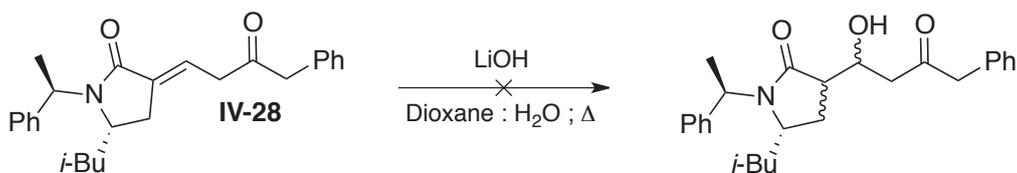


Schéma IV-19: Tentative d'addition de Michael sur le composé IV-28

Plusieurs stratégies alternatives peuvent être envisagées. Tout d'abord, l'addition de Michael pourrait être tentée sur l'acétal IV-27, afin d'éviter les problèmes liés aux aldolisations (Figure IV-8). Les conditions de déprotection devraient néanmoins probablement être modifiées, afin d'éviter une possible déshydratation, qui conduirait alors au composé IV-28 (utilisation de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ par exemple).

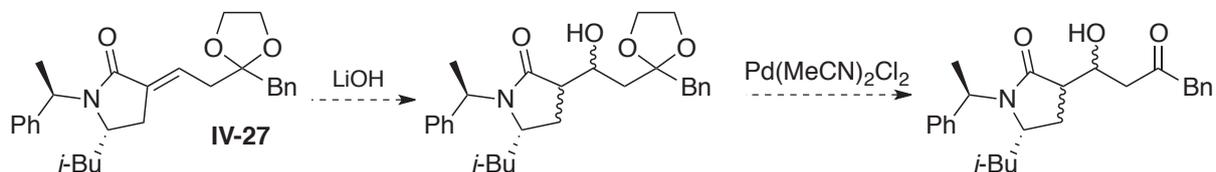


Figure IV-8: Séquence possible d'addition de Michael / déprotection sur le composé IV-27

Il serait également envisageable de réaliser une addition de Michael sur l'énamide IV-28 à l'aide d'un silylcuprate,¹⁶⁴ sensé ne pas provoquer d'énolisation (Figure IV-9). Une réaction de Tamao-Fleming serait alors susceptible de libérer l'alcool souhaité avec rétention de configuration.

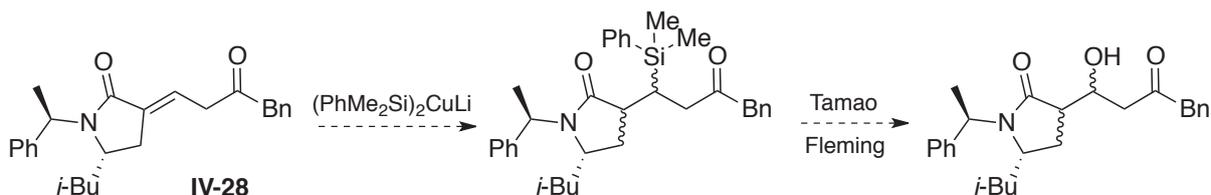


Figure IV-9: Séquence possible par addition de Michael d'un silylcuprate sur le composé IV-28

Toutefois, ces additions de Michael ne permettraient *a priori* pas de contrôler la stéréochimie des centres formés. La séquence d'isomérisation / époxydation énantiosélective / hydrogénolyse, proposée Figure IV-5 (p.124), semble donc plus attrayante (Figure IV-10). Si plusieurs méthodes ont été développées pour réaliser l'époxydation asymétrique d'énones,¹⁶⁵ et que l'hydrogénolyse de celle-ci semble fournir assez

[164] Fleming, I.; Reddy, N. L.; Takaki, K.; Ware, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1472-1474.

[165] (a) Lu, J.; Xu, Y.-H.; Liu, F.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6007-6008; (b) Cui, H.; Li, Y.; Zheng, C.; Zhao, G.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 45-50; (c) Kelly, D. R.; Roberts, S. M. *Peptide Science* **2006**, *84*,

généralement le motif β -hydroxycétone désiré,¹⁶⁶ une interrogation demeure cependant sur la possibilité de réaliser l'isomérisation préférentiellement à une aldolisation.

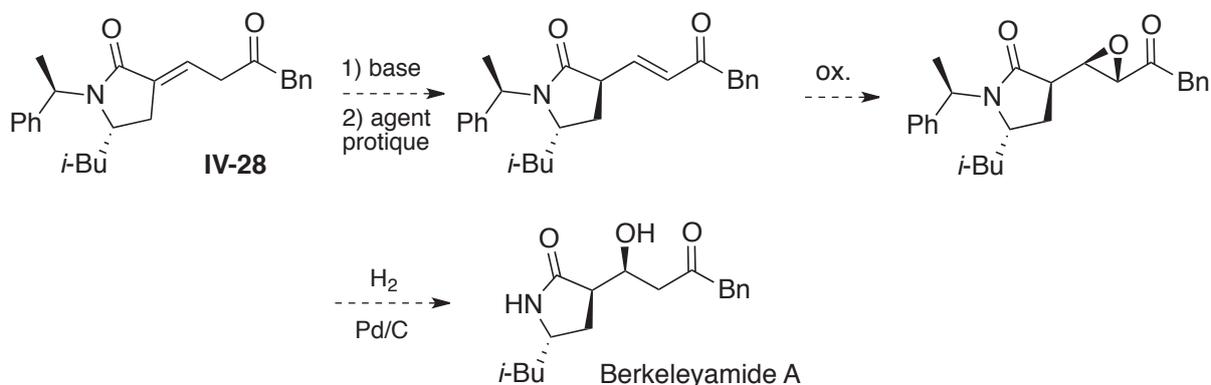


Figure IV-10: Séquence possible d'isomérisation / époxydation / double hydrogénolyse sur le composé **IV-28**

Si le squelette carboné du berkeleyamide A a bien été atteint par l'intermédiaire du composé **IV-28**, aucune des séquences présentées ci-dessus n'a pu être réalisée pour finaliser la synthèse, faute de temps. Une amélioration de la sélectivité, en particulier pour l'étape d'allylation de l'aldimine, reste à développer pour pouvoir rivaliser avec les approches se basant sur l'utilisation du pool chiral.

74-89; (d) Lattanzi, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2579-2582; (e) Juliá, S.; Masana, J.; Vega, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929-931.

[166] (a) Iguchi, K.; Kaneta, S.; Tsune, C.; Yamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1173-1175; (b) Hajivarnava, G. S.; Overend, W. G.; Williams, N. R. *Carbohydr. Res.* **1976**, *49*, 93-102; (c) Ley, S. V.; Mitchell, C.; Pears, D.; Ramarao, C.; Yu, J.-Q.; Zhou, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4665-4668.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'objectif principal de ces travaux de thèse était la synthèse de molécules potentiellement d'intérêt biologique par application de la réaction de métathèse d'oléfines.

Dans le cas de la diospongine A, plusieurs homologues non naturels de type 1,8-diaryloctanoïdes ont pu être synthétisés et sont actuellement disponibles pour une évaluation de leurs propriétés. Ces composés résultent d'une cyclisation de Prins, ayant permis la formation de deux intermédiaires tétrahydropyraniques distincts, sur lesquels ont été greffés divers motifs styréniques par métathèse croisée. Une oxydation de Wacker a par la suite systématiquement conduit à l'isolement de deux régioisomères.

La synthèse de la nhatrangine A n'a malheureusement pas été achevée. Cependant, un intermédiaire avancé a pu être obtenu, permettant potentiellement un accès futur à cette molécule ou à des analogues, par addition énantiosélective d'un groupement aryle. Au total, quatre déconnexions ont été envisagées, dont deux se basent respectivement sur une métathèse cyclisante et une métathèse croisée. Toutefois, ces approches n'ayant pas abouti, d'autres stratégies ne faisant plus apparaître ce type de réaction ont été considérées. Une voie de synthèse utilisant une addition de Michael organocatalysée énantiosélective a alors été testée, sans rencontrer plus de succès. Finalement, le passage par une alkylation puis une aldolisation diastéréosélective, pour conduire au motif polypropionate, a fourni les meilleurs résultats.

Une synthèse du berkeleyamide A a également été envisagée. Contrairement à celles existantes, le choix de partir du pool chiral n'a pas été retenu ici, impliquant que tous les centres stéréogènes ont dû être créés. Deux approches utilisant une séquence métathèse croisée / cyclisation de type Heck ont été testées, différant principalement par l'ordre dans lequel ces deux transformations ont été réalisées. En effet, toutes les tentatives de couplage sur un α -méthylène- γ -butyrolactame se sont montrées infructueuses. A l'inverse, l'accomplissement préalable de la réaction de métathèse croisée, suivie de la cyclisation de Heck a permis d'atteindre la structure carbonée de la molécule cible. L'introduction du groupement hydroxyl manquant est envisageable de diverses manières. L'utilisation d'une réaction d'époxydation énantiosélective puis d'une hydrogénolyse pourrait en constituer une efficace.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Informations générales

Solvants

Toutes les expériences sensibles à l'air et/ou à l'humidité ont été réalisées sous atmosphère d'azote ou d'argon dans une verrerie préalablement séchée en étuve. Les solvants anhydres ont été distillés de la façon suivante :

- Tétrahydrofurane : distillé sous atmosphère d'azote en présence de sodium et de benzophénone.
- Ether diéthylique : distillé sous atmosphère d'azote en présence de sodium et de benzophénone.
- Dichlorométhane : distillé sous atmosphère d'azote en présence d'hydrure de calcium.

L'éther de pétrole utilisé pour les chromatographies sur gel de silice a été systématiquement distillé afin de retirer les fractions les plus lourdes.

Les autres solvants ont été utilisés directement tel que vendu par les fournisseurs (Sigma-Aldrich ou Fisher Scientific).

Chromatographies sur couche mince (CCM)

Les plaques CCM utilisées sont de marque Macherey-Nagel, modèle ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄, 0,20 mm, sur un support d'aluminium. Les produits ont été visualisés à l'aide d'un rayonnement ultra-violet (UV) à 254 nm, de solutions d'acide phosphomolybdique, de solution de *p*-anisaldéhyde, de solution de KMnO₄ ou encore de réactif d'Ehrlich (4-diméthylaminobenzaldéhyde / acide chlorhydrique).

Chromatographie sur gel de silice

Les purifications par chromatographie flash sur gel de silice ont été réalisées sous pression d'air comprimé avec une silice Macherey-Nagel Kieselgel 60M, 0.04-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM.

Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été enregistrés : par ionisation par électronébulisation (ESI) sur un appareil Bruker MicroTOF-QII, par ionisation chimique (CI) ou ionisation électronique (EI) sur un spectromètre Thermo Finnigan MAT 95 XL. Les expériences GC/MS ont été menées sur un appareil Thermo Focus DSQ.

Spectroscopie infra-rouge (IR)

Les spectres IR ont été obtenus sur un appareil Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR. Les mesures ont été effectuées par dépôt entre deux pastilles de chlorure de sodium. Le nombre d'onde est exprimé en cm^{-1} .

Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire des produits énantiomériquement enrichis a été mesuré sur un appareil Perkin-Elmer 343. Une source lumineuse monochromatique à 589 nm correspondant à la raie spectrale D du sodium a été utilisée. Toutes les valeurs ont été mesurées à une température de 20°C. La concentration figurant entre parenthèses est exprimée en g.dL^{-1} .

Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres RMN proton (^1H RMN), carbone (^{13}C RMN) et fluor (^{19}F RMN) ont été enregistrés en solution dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) ou le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO- D_6), sur des spectromètres Bruker ALS300, Bruker DRX300, Bruker DRX400 et Bruker AV500 Avance III. Tous les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm, avec comme référence interne le pic résiduel du solvant utilisé :

- Chloroforme deutéré (CDCl_3) : δ 7,26 ppm en ^1H RMN et δ 77,16 ppm en ^{13}C RMN.
- Diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO- D_6) : δ 2,50 en ^1H RMN.

En ^1H RMN, chaque déplacement chimique est suivi entre parenthèses de la multiplicité du spin, de la constante de couplage, de l'intégration puis de l'attribution du signal. Les abréviations utilisées correspondent à : **s** (singulet), **br s** (singulet large), **d**

(doublet), **dd** (doublet de doublet), **dt** (doublet de triplet), **dq** (doublet de quadruplet), **ddd** (doublet de doublet dédoublé), **ddt** (doublet de doublet de triplet), **ddq** (doublet de doublet de quadruplet), **ddq_t** (doublet de doublet de quintet), **dt_d** (doublet de triplet dédoublé), **dt_t** (doublet de doublet de triplet), **dddd** (doublet de doublet de doublet dédoublé), **ddd_t** (doublet de doublet de doublet de triplet), **ddd_q** (doublet de doublet dédoublé de quadruplet), **t** (triplet), **q** (quadruplet), **q_t** (quintet), **s_x** (sextuplet), **s_xd** (sextuplet dédoublé), **m** (massif).

En ¹³C RMN, chaque déplacement chimique est suivi entre parenthèses du type de carbone ainsi que d'une tentative d'attribution. Les abréviations utilisées correspondent à : **CH₃** (carbone primaire), **CH₂** (carbone secondaire), **CH** (carbone tertiaire), **C** (carbone quaternaire). Dans certains cas, une constante de couplage ¹³C-¹⁹F peut être observée. Sa valeur figure également entre parenthèses, précédée de la multiplicité du signal. Les abréviations utilisées correspondent à : **d** (doublet), **q** (quadruplet).

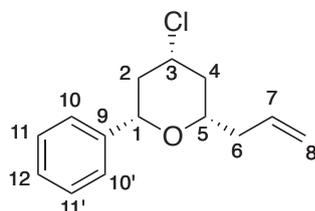
Diastéréosélectivité et énantiosélectivité

De façon générale, l'attribution des diastéréoisomères et des énantiomères majoritaires a été réalisée en se basant sur les modèles réactionnels présentés dans les publications relatives aux étapes mises en jeu. Pour les produits déjà décrits dans la littérature, une comparaison des pouvoirs rotatoires a également été effectuée.

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE II

CHAPITRE II

Composé II-1



MM : 236,74 g.mol⁻¹

FB : C₁₄H₁₇ClO

Aspect : Huile incolore

Rendement : 97%

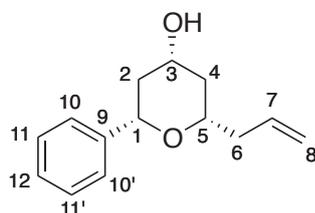
Rf : 0,80 (95:5 EP:AcOEt)

A une solution de 1,6-hepta-dièn-4-ol (0,89 mmol ; 100 mg) et de benzaldéhyde (0,89 mmol ; 0,09 mL) dans le DCM sec (10 mL) est ajouté le FeCl₃ anhydre (0,89 mmol ; 144 mg). Le milieu est agité à t.a. pendant 1h puis est dilué avec de l'eau (10 mL). La phase organique est par la suite séchée sur MgSO₄, filtrées, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (98:2 EP:AcOEt) pour conduire au produit souhaité **II-1** (0,86 mmol ; 204 mg) sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 97%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,63 (dt, *J* = 11,7 - 11,1 Hz, 1H, H_{2ax}) ; 1,79 (dt, *J* = 11,7 - 11,3 Hz, 1H, H_{4ax}) ; 2,07-2,56 (m, 4H, H_{2eq,4eq,6}) ; 3,53 (dtd, *J* = 11,1 - 6,1 - 1,7 Hz, 1H, H₅) ; 4,13 (tt, *J* = 11,7 - 4,4 Hz, 1H, H₃) ; 4,35 (dd, *J* = 11,3 - 1,8 Hz, 1H, H₁) ; 5,01-5,21 (m, 2H, H₈) ; 5,86 (ddt, *J* = 14,1 - 9,9 - 7,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,21-7,46 (m, 5H, H₁₀₋₁₂).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 40,3 - 41,6 - 44,3 (3 CH₂, C_{2,4,6}) ; 55,9 (CH, C₃) ; 76,5 (CH, C₅) ; 78,5 (CH, C₁) ; 117,6 (CH₂, C₈) ; 125,8 (2 CH, C_{10,10'} ou 11,11') ; 127,7 (CH, C₁₂) ; 128,5 (2 CH, C_{10,10'} ou 11,11') ; 134,1 (CH, C₇) ; 141,5 (C, C₉).

Composé II-2



MM : 218,29 g.mol⁻¹

FB : C₁₄H₁₈O₂

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 67%

Rf : 0,29 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de 1,6-hepta-dièn-4-ol (47,0 mmol ; 5,27 g) et de benzaldéhyde (94 mmol ; 9,6 mL) dans le DCM sec (150 mL) à 0°C est ajouté l'acide trifluoroacétique (0,705 mmol ; 52 mL). Le milieu est agité de 0°C à t.a. pendant la nuit puis est neutralisé prudemment par ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchée sur MgSO₄, filtrées, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repri dans le méthanol (70 mL) puis le carbonate de potassium (47,0 mmol ; 6,5 g) est ajouté. Le milieu est agité à t.a. pendant 1h puis est neutralisé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le

milieu est extrait trois fois au DCM puis les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (70:30 EP:AcOEt) pour conduire au produit **II-2** (31,47 mmol ; 6,47 g) sous la forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 67%.

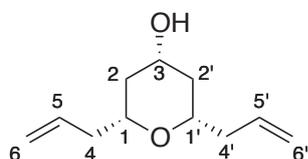
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,29 (dt, *J* = 12,4 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,47 (dt, *J* = 12,4 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,55 (br s, 1H, OH) ; 2,06 (ddt, *J* = 12,4 - 4,5 - 2,1 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,21 (ddt, *J* = 12,4 - 4,5 - 2,1 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,27-2,39 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,41-2,52 (m, 1H, H_{6b}) ; 3,56 (dtd, *J* = 11,4 - 6,2 - 2,1 Hz, 1H, H₅) ; 3,96 (tt, *J* = 11,4 - 4,5 Hz, 1H, H₃) ; 4,38 (dd, *J* = 11,4 - 2,1 Hz, 1H, H₁) ; 5,02-5,16 (m, 2H, H₈) ; 5,89 (dddd, *J* = 17,1 - 10,1 - 7,2 - 7,0 Hz, 1H, H₇) ; 7,25-7,39 (m, 5H, H_{10,10',11,11',12}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 40,2 - 40,4 - 42,8 (3 CH₂, C_{2,4,6}) ; 68,3 (CH, C₃) ; 75,5 (CH, C₅) ; 77,4 (CH, C₁) ; 117,2 (CH₂, C₈) ; 125,9 (2 CH, C_{10,10'} ou 11,11') ; 127,5 (CH, C₁₂) ; 128,4 (2 CH, C_{10,10'} ou 11,11') ; 134,5 (CH, C₇) ; 142,1 (C, C₉).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₄H₁₈O₂ : 241,1199 ; trouvé : 241,1197.

IR : 3349 (br), 2939, 2919, 2846, 1640, 1495, 1451, 1367, 1322, 1144, 1064, 1028, 998, 984, 914, 757, 698.

Composé II-3



MM : 182,26 g.mol⁻¹
FB : C₁₁H₁₈O₂
Aspect : Huile incolore
Rf : 0,32 (80:20 EP:AcOEt)

Produit secondaire apparaissant simultanément au produit **II-2**.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,14 (ddd, *J* = 14,5 - 11,2 - 11,0 Hz, 2H, H_{2ax,2'ax}) ; 1,59 (br s, 1H, OH) ; 1,93-1,96 (m, 2H, H_{2eq,2'eq}) ; 1,97-2,01 (m, 2H, H_{2b,2'b}) ; 2,20 (dddt, *J* = 14,1 - 7,5 - 6,4 - 1,2 Hz, 2H, H_{4a,4'a}) ; 2,37 (dtt, *J* = 14,1 - 6,4 - 1,3 Hz, 2H, H_{4b,4'b}) ; 3,34 (dtd, *J* = 11,2 - 6,4 - 1,7 Hz, 2H, H_{1,1'}) ; 3,78 (tt, *J* = 11,2 - 4,7 Hz, 1H, H₃) ; 5,02-5,13 (m, 4H, H_{6,6'}) ; 5,83 (dddd, *J* = 17,0 - 10,3 - 7,5 - 6,4 Hz, 2H, H_{5,5'}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 40,5 - 40,7 (4 CH₂, C_{2,2',4,4'}) ; 68,2 (CH, C₃) ; 75,2 (2 CH, C_{1,1'}) ; 117,0 (2 CH₂, C_{6,6'}) ; 134,7 (2 CH, C_{5,5'}).

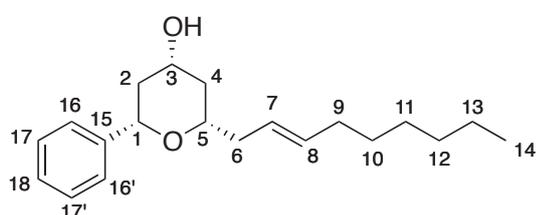
HRMS (CI) m/z : m/z [M+H]⁺ théorique pour C₁₁H₁₈O₂ : 183,1380 ; trouvé : 183,1379.

IR : 3367, 3077, 2940, 2917, 2849, 1642, 1433, 1372, 1329, 1139, 1081, 1042, 997, 914.

Procédure générale de métathèse croisée sur les composés II-2 et II-7

A une solution du composé **II-2** ou **II-7** (1,37 mmol ; 300 mg) et du partenaire de couplage correspondant (6,85 mmol ou 2,74 mmol) dans le DCM sec (6 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs de 2nde génération (69,0 μ mol ; 58 mg). La réaction est chauffée à reflux sous une atmosphère d'azote pendant 7h. Le solvant est retiré sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (70:30 EP:AcOEt) pour conduire aux produits **II-4a-f** et **I-8a-d**.

Composé II-4a



MM : 302,45 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₃₀O₂

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 66%

Rf : 0,35 (80:20 EP:AcOEt)

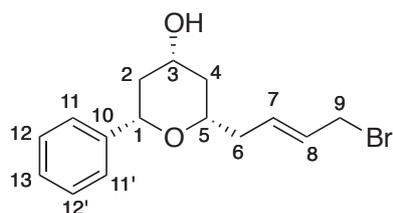
Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé **II-2** et du 1-octène (6,85 mmol ; 1,08 mL).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 0,83-0,93 (m, 3H, H₁₄) ; 1,22-1,39 (9H, H_{10-13,2ax} ou 4_{ax}) ; 1,46 (dt, J = 12,0 - 11,2 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,58 (br s, 1H, OH) ; 1,95-2,10 (m, 3H, H_{2eq} ou 4_{eq,9}) ; 2,15-2,23 (m, 1H, H_{2eq} ou 4_{eq}) ; 1,23-1,31 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,35-2,47 (m, 1H, H_{6b}) ; 3,50 (dtd, J = 11,4 - 5,3 - 1,8 Hz, 1H, H₅) ; 3,95 (tt, J = 11,2 - 4,6 Hz, 1H, H₃) ; 4,37 (dd, J = 11,2 - 1,9 Hz, 1H, H₁) ; 5,40-5,58 (m, 2H, H_{7,8}) ; 7,29-7,40 (5H, H_{16,16',17,17',18}).

¹³C RMN (100 MHz ; CDCl₃) δ : 14,2 (CH₃, C₁₄) ; 22,7 (CH₂, C₁₃) ; 29,2 - 31,8 - 32,6 - 32,7 - 39,3 (5 CH₂ ; C_{6,9-12}) ; 40,2 - 43,0 (2 CH₂ ; C_{2,4}) ; 68,6 (CH, C₃) ; 76,1 (CH, C₅) ; 77,5 (CH, C₁) ; 126,0 (2 CH, C_{16,16'} ou 17,17') ; 127,5 (CH, C₁₈) ; 128,4 (2 CH, C_{16,16'} ou 17,17') ; 128,9 (CH, C₇) ; 133,5 (CH, C₈) ; 142,3 (C, C₁₅).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₃₀O₂: 325,2138 ; trouvé : 325,2127.

Composé II-4b



MM : 311,21 g.mol⁻¹

FB : C₁₅H₁₉BrO₂

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 59%

Rf : 0,69 (50:50 EP:AcOEt)

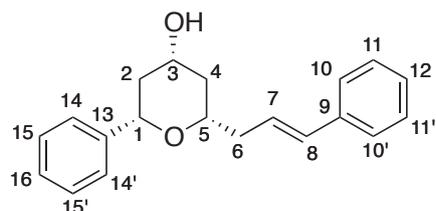
Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé II-2 et du *trans* 1,4 dibromobut-2-ène (6,85 mmol ; 1,46 g).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,29 (dt, *J* = 12,3 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,47 (dt, *J* = 12,3 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,58 (br s, 1H, OH) ; 2,03 (ddt, *J* = 12,3 - 4,5 - 1,9 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,21 (ddt, *J* = 12,3 - 4,5 - 1,9 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,34 (dt, *J* = 14,0 - 5,9 Hz, 1H, H_{6a}) ; 2,46 (dt, *J* = 14,0 - 6,1 Hz, 1H, H_{6b}) ; 3,51-3,61 (m, 1H, H₅) ; 3,91-4,06 (m, 1H, H₃) ; 3,96 (dd, *J* = 6,6 Hz, 2H, H₉) ; 4,37 (dd, *J* = 11,4 - 1,9, 1H, H₁) ; 5,70-5,93 (m, 2H, H_{7,8}) ; 7,27-7,40 (m, 5H, H_{11,11',12,12',13}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 33,2 (CH₂, C₉) ; 38,7 - 40,4 - 43,0 (3 CH₂, C_{2,4,6}) ; 68,5 (CH, C₃) ; 75,2 (CH, C₅) ; 77,5 (CH, C₁) ; 126,0 - 127,7 - 128,5 (5 CH, C_{11,11',12,12',13}) ; 128,9 (CH, C₇) ; 132,0 (CH, C₈) ; 142,0 (C, C₁₀).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₅H₁₉BrO₂: 333,0461 ; trouvé : 333,0448.

Composé II-4c



MM : 294,39 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₂₂O₂

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 68%

Rf : 0,22 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé II-2 et du *trans* stilbène (2,74 mmol ; 494 mg).

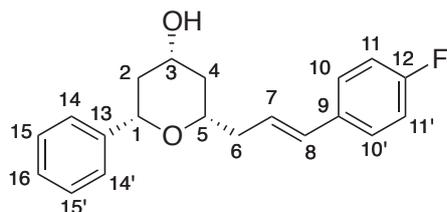
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,35 (dt, *J* = 12,3 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,49 (dt, *J* = 12,3 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 2,07-2,14 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,17-2,26 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,43-2,54 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,56-2,66 (m, 1H, H_{6b}) ; 3,58-3,69 (m, 1H, H₅) ; 3,93-4,03 (m, 1H, H₃) ; 4,40 (dd, *J* = 11,4 - 2,1 Hz, 1H, H₁) ; 6,29 (dt, *J* = 15,9 - 7,5 Hz, 1H, H₇) ; 6,47 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H₈) ; 7,18-7,44 (m, 10H, H_{10,10',11,11',12,14,14',15,15',16}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 39,3 - 39,9 - 42,4 (3 CH₂, C_{2,4,6}) ; 67,8 (CH, C₃) ; 75,4 (CH, C₅) ; 76,5 (CH, C₁) ; 125,7 - 125,8 - 125,9 - 126,8 - 127,2 - 128,1 - 128,2 - 132,0 (12 CH, C_{7,8,10,10',11,11',12,14,14',15,15',16}) ; 137,2 (C, C₉) ; 141,8 (C, C₁₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₂₂O₂ : 317,1512; trouvé : 317,1514.

IR : 3369 (br), 3081, 3060, 3027, 2918, 2850, 1598, 1495, 1449, 1365, 1323, 1153, 1121, 1063, 1028, 966, 909, 880, 748, 696.

Composé II-4d



MM : 312,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₂₁FO₂

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 53%

Rf : 0,22 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé **II-2** et du *p*-fluorostyrène (2,74 mmol ; 0,33 mL).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,32 (q, *J* = 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,48 (q, *J* = 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 2,00-2,10 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,13-2,22 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,28 (br s, 1H, OH) ; 2,46 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,59 (m, 1H, H_{6b}) ; 3,59 (dtd, *J* = 11,4 - 5,9 - 1,8 Hz, 1H, H₅) ; 3,92 (tt, *J* = 11,4 - 4,5 Hz, 1H, H₃) ; 4,37 (dd, *J* = 11,4 - 1,8 Hz, 1H, H₁) ; 6,21 (dt, *J* = 15,8 - 7,2 Hz, 1H, H₇) ; 6,43 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H₈) ; 6,95-7,03 (m, 2H, H_{11,11'}) ; 7,25-7,45 (m, 7H, H_{10,10',14,14',15,15',16}).

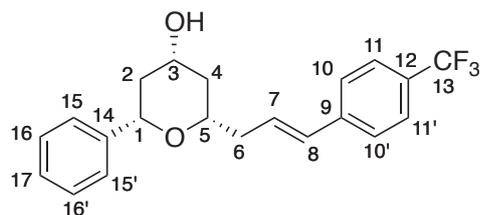
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 39,4 - 40,2 - 42,7 (3 CH₂, C_{2,4,6}) ; 68,0 (CH, C₃) ; 75,6 (CH, C₅) ; 77,4 (CH, C₁) ; 115,3 (d, *J* = 21,6 Hz, 2 CH, C_{11,11'}) ; 125,9 (CH, C₁₆) ; 126,0 (d, *J* = 2,2 Hz, C, C₈) ; 127,4 (CH, C₇) ; 127,4 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 CH, C_{10,10'}) ; 128,3 (2 CH, C_{14,14'} ou 15,15') ; 130,9 (2 CH, C_{14,14'} ou 15,15') ; 133,6 (d, *J* = 3,4 Hz, C, C₉) ; 142,0 (C, C₁₃) ; 161,9 (d, *J* = 245,6 Hz, C, C₁₂).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -115,82.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₂₁FO₂ : 335,1418; trouvé : 335,1409.

IR : 3407 (br), 3060, 3027, 2942, 2917, 2850, 1651, 1602, 1508, 1452, 1366, 1322, 1307, 1226, 1157, 1064, 1029, 968, 853, 831, 757, 699.

Composé II-4e



MM : 362,39 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₂

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 48%

Rf : 0,25 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé II-2 et du *p*-trifluorométhylstyrène (2,74 mmol ; 0,40 mL).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,36 (q, *J* = 11,5 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,50 (q, *J* = 11,5 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,55 (br s, 1H, OH) ; 2,05-2,14 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,17-2,28 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,46-2,69 (m, 2H, H₆) ; 3,60-3,71 (m, 1H, H₅) ; 3,96-4,06 (m, 1H, H₃) ; 4,41 (dd, *J* = 11,5 - 2,1 Hz, 1H, H₁) ; 6,41 (dt, *J* = 15,9 - 6,3 Hz, 1H, H₇) ; 6,50 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H₈) ; 7,26-7,40 (m, 5H, H_{15,15',16,16'}) ; 7,41-7,48 (m, 2H, H_{11,11'}) ; 7,52-7,56 (m, 2H, H_{10,10'}).

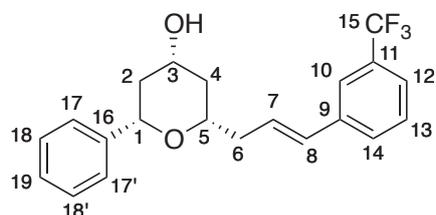
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 39,7 - 40,5 - 42,9 (3 CH₂, C_{2,4,6}) ; 68,4 (CH, C₃) ; 75,5 (CH, C₅) ; 77,6 (CH, C₁) ; 124,7 (q, *J* = 272,7 Hz, C₁₃) ; 125,5 (q, *J* = 3,7 Hz, 2 CH, CH_{11,11'}) ; 126,0 - 126,3 - 127,7 - 128,5 - 129,3 (8 CH, C_{7,10,10',15,15',16,16',17}) ; 129,9 (q, *J* = 32,3 Hz, C, C₁₂) ; 131,1 (CH, C₈) ; 141,0 (C, C₉) ; 142,0 (C, C₁₄).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -62,87.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₂: 385,1386; trouvé : 385,1373.

IR : 3400 (br), 2944, 2912, 2851, 1615, 1326, 1163, 1121, 1067, 970, 755, 699.

Composé II-4f



MM : 362,39 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₂

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 58%

Rf : 0,29 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé II-2 et du *m*-trifluorométhylstyrène (2,74 mmol ; 0,41 mL).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,35 (dt, *J* = 12,4 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,50 (dt, *J* = 12,4 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,56 (br s, 1H, OH) ; 2,10 (ddt, *J* = 12,4 - 4,6 - 2,1 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,22 (ddt, *J* = 12,4 - 4,6 - 2,1 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,45-2,56 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,57-2,68 (m, 1H, H_{6b}) ; 3,65 (dtd, *J* = 11,4 - 5,9 - 2,1 Hz, 1H, H₅) ; 3,91-4,07 (m, 1H, H₃) ; 4,41 (dd, *J* =

11,4 - 2,1 Hz, 1H, H₁) ; 6,37 (dt, $J = 15,9 - 6,9$ Hz, 1H, H₇) ; 6,49 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, H₈) ; 7,28-7,61 (m, 9H, H_{10,12-14,17,17',18,18',19}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 39,6 - 40,4 - 42,9 (3 CH₂, C_{2,4,6}) ; 68,3 (CH, C₃) ; 75,6 (CH, C₅) ; 77,6 (CH, C₁) ; 122,8 (q, $J = 3,8$ Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 123,7 (q, $J = 3,9$ Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 124,3 (q, $J = 272,3$ Hz, C₁₅) ; 126,0 - 127,6 - 128,4 - 129,0 - 129,2 - 129,3 (8 CH, C_{7,8,13,17,17',18,18',19}) ; 130,9 (q, $J = 31,9$ Hz, C, C₁₁) ; 131,0 (CH, C₁₄) ; 138,3 (C, C₉) ; 142,0 (C, C₁₆).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -63,18.

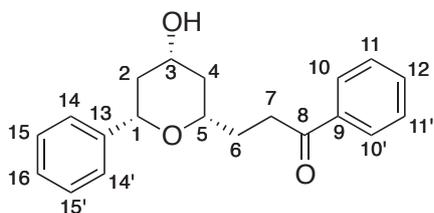
HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₂ : 385,1386 ; trouvé : 385,1392.

IR : 3305 (br), 3088, 3060, 3033, 2938, 2917, 2852, 1495, 1451, 1432, 1368, 1328, 1274, 1202, 1166, 1124, 1073, 1035, 965, 905, 897, 885, 872, 812, 790, 761, 698, 667, 587.

Procédure générale d'oxydation de Wacker

A une solution de PdCl₂ (50 mol%) et CuCl (1 eq) dans un mélange DMF:H₂O (5:1 mL), est mis à buller de l'oxygène pendant 30 min. L'oléfine à oxyder est alors introduite en solution dans le DMF (2 mL). La réaction est agitée et chauffée à 55°C pendant 72h, sous une atmosphère d'oxygène. Les résidus solides sont filtrés sur célite, puis le filtrat est lavé trois fois à l'eau. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice a permis l'isolement des deux régioisomères de chaque produit d'oxydation.

Composé II-5a



MM : 310,39 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₂₂O₃

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 24%

R_f : 0,31 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé **II-4c** (0,92 mmol ; 270 mg).

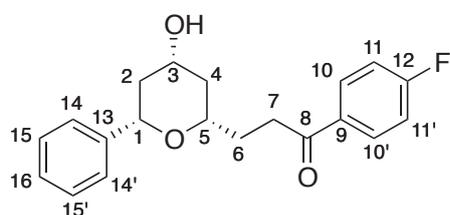
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,35 (dt, $J = 12,3 - 11,4$ Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,47 (dt, $J = 12,3 - 11,4$ Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,94-2,13 (m, 4H, H_{2eq} ou 4eq,6,OH) ; 2,16-2,24 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 3,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H₇) ; 3,53-3,64 (m, 1H, H₅) ; 3,93-4,05 (m, 1H, H₃) ; 4,35 (dd, $J = 11,4 - 2,1$ Hz, 1H, H₁) ; 7,25-7,35 (m, 5H, H_{14,14',15,15',16}) ; 7,39-7,47 (m, 2H, H_{11,11'}) ; 7,51-7,57 (m, 1H, H₁₂) ; 7,92-8,00 (m, 2H, H_{10,10'}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 30,5 (CH₂, C₆) ; 34,6 (CH₂, C₇) ; 41,1 - 43,0 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 68,4 (CH, C₃) ; 75,0 (CH, C₅) ; 77,5 (CH, C₁) ; 125,9 - 127,5 - 128,2 - 128,4 - 128,6 - 133,1 (10 CH, C_{10,10',11,11',12,14,14',15,15',16}) ; 137,0 (C, C₉) ; 142,2 (C, C₁₃) ; 200,5 (C, C₈).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₂₂O₃: 333,1461; trouvé : 333,1457.

IR : 3426 (br), 3062, 3031, 2921, 2852, 1683, 1598, 1580, 1495, 1449, 1365, 1316, 1271, 1212, 1180, 1156, 1119, 1066, 1028, 757, 699.

Composé II-5b



MM : 328,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₂₁FO₃

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 26%

Rf : 0,25 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé **II-4d** (0,64 mmol ; 200 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,34 (dt, *J* = 12,4 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,47 (dt, *J* = 12,4 - 11,4 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,58 (br s, 1H, OH) ; 1,92-2,13 (m, 3H, H_{2eq} ou 4eq,6) ; 2,20 (dtd, *J* = 12,4 - 4,5 - 1,8 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 3,09-3,18 (m, 2H, H₇) ; 3,52-3,62 (m, 1H, H₅) ; 3,91-4,06 (m, 1H, H₃) ; 4,33 (dd, *J* = 11,4 - 1,8 Hz, 1H, H₁) ; 7,04-7,13 (m, 2H, H_{11,11'}) ; 7,24-7,39 (m, 5H, H_{14,14',15,15',16}) ; 7,94-8,02 (m, 2H, H_{10,10'}).

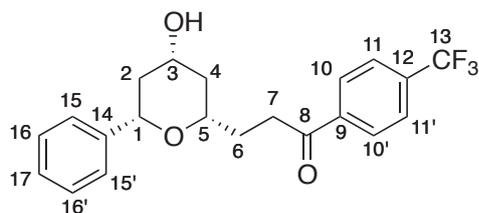
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 30,6 (CH₂, C₆) ; 34,5 (CH₂, C₇) ; 41,1 - 43,1 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 68,4 (CH, C₃) ; 75,0 (CH, C₅) ; 77,5 (CH, C₁) ; 115,7 (d, *J* = 21,6 Hz, 2 CH, C_{11,11'}) ; 125,9 - 127,6 - 128,4 (5 CH, C_{14,14',15,15',16}) ; 130,8 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 CH, C_{10,10'}) ; 133,5 (d, *J* = 3,1 Hz, C, C₉) ; 142,2 (C, C₁₃) ; 166,0 (d, *J* = 253,0 Hz, C, C₁₂) ; 198,9 (C, C₈).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -105,97.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₂₁FO₃: 351,1367; trouvé : 351,1378.

IR : 3411 (br), 3064, 3025, 2922, 2852, 1683, 1598, 1506, 1452, 1410, 1364, 1307, 1264, 1231, 1156, 1066, 838, 757, 690.

Composé II-5c



MM : 378,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₃

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 16%

Rf : 0,20 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-4e (0,55 mmol ; 200 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,35 (ddd, *J* = 12,5 - 11,6 - 11,0 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,47 (ddd, *J* = 12,5 - 11,6 - 11,0 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,96-2,14 (m, 3H, H_{2eq} ou 4_{eq,6}) ; 2,18 (ddt, *J* = 12,5 - 4,7 - 2,0 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4_{eq}) ; 2,39 (br s, 1H, OH) ; 3,13-3,22 (m, 2H, H₇) ; 3,54-3,60 (m, 1H, H₅) ; 3,98 (tt, *J* = 11,0 - 4,7 Hz, 1H, H₃) ; 4,31 (dd, *J* = 11,6 - 2,0 Hz, 1H, H₁) ; 7,24-7,40 (m, 5H, H_{14,14',15,15',16,16'}) ; 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{10,10'}) ; 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{11,11'}).

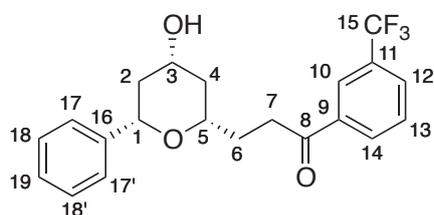
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 30,5 (CH₂, C₆) ; 35,0 (CH₂, C₇) ; 41,2 - 43,1 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 68,5 (CH, C₃) ; 74,9 (CH, C₅) ; 77,7 (CH, C₁) ; 123,7 (q, *J* = 271,0 Hz, C, C₁₃) ; 125,7 (q, *J* = 3,8 Hz, 2 CH, C_{11,11'}) ; 126,0 - 127,6 - 128,5 - 128,6 (7 CH, C_{10,10',15,15',16,16',17}) ; 134,3 (q, *J* = 32,3 Hz, C, C₁₂) ; 139,7 (C, C₉) ; 142,1 (C, C₁₄) ; 199,5 (C, C₈).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -63,56.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₃ : 401,1335; trouvé : 401,1325.

IR : 3404 (br), 3060, 3027, 2924, 2853, 1689, 1451, 1410, 1367, 1326, 1168, 1129, 1066, 1015, 846, 834, 758, 699, 599.

Composé II-5d



MM : 378,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₃

Aspect : Solide visqueux brun pâle

Rendement : 14%

Rf : 0,25 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-4f (0,70 mmol ; 250 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,36 (ddd, *J* = 12,2 - 11,6 - 10,9 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,47 (ddd, *J* = 12,2 - 11,6 - 10,9 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,65 (br s, 1H, OH) ; 1,95-2,14 (m, 3H, H_{2eq} ou 4_{eq,6}) ; 2,20 (ddt, *J* = 12,2 - 4,8 - 2,0 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4_{eq}) ; 3,08-3,27 (m, 2H, H₇) ; 3,55-3,64 (m, 1H, H₅) ; 3,99 (tt, *J* = 10,9 - 4,8 Hz, 1H, H₃) ; 4,34 (dd, *J* = 11,6 - 2,0 Hz, 1H, H₁) ; 7,24-7,37

(m, 5H, H_{14,14',15,15',16}) ; 8,51-8,58 (m, 1H, H₁₃) ; 8,76-8,81 (m, 1H, H₁₂) ; 8,10-8,14 (m, 1H, H₁₄) ; 8,17-8,22 (m, 1H, H₁₀).

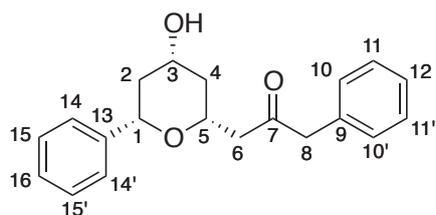
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 30,4 (CH₂, C₆) ; 34,8 (CH₂, C₇) ; 41,2 - 43,2 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 68,5 (CH, C₃) ; 74,9 (CH, C₅) ; 77,6 (CH, C₁) ; 123,7 (q, J = 270,9 Hz, C, C₁₅) ; 125,0 (q, J = 3,9 Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 125,9 - 127,6 - 128,5 - 129,3 (6 CH, C_{13,17,17',18,18',19}) ; 129,5 (q, J = 3,5 Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 131,3 (q, J = 32,2 Hz, C, C₁₁) ; 131,4 (CH, C₁₄) ; 137,6 (C, C₉) ; 142,1 (C, C₁₆) ; 199,0 (C, C₈).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -63,21.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₃: 401,1335; trouvé : 401,1322.

IR : 3401 (br), 3066, 3027, 2924, 2852, 1691, 1610, 1451, 1366, 1330, 1259, 1168, 1127, 1072, 801, 757, 697.

Composé II-6a



MM : 310,39 g.mol⁻¹
FB : C₂₀H₂₂O₃
Aspect : Solide visqueux beige
Rendement : 18%
Rf : 0,22 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-4c (0,92 mmol ; 270 mg).

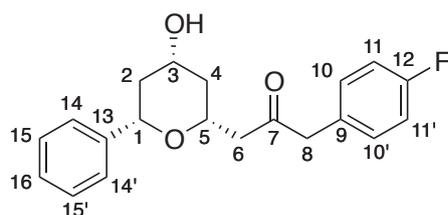
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,24 (q, J = 11,6 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,47 (q, J = 11,6 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 2,02-2,10 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,16-2,24 (m, 2H, H_{2eq} ou 4eq,OH) ; 2,57 (dd, J = 16,0 - 5,2 Hz, 1H, H_{6a}) ; 2,89 (dd, J = 16,0 - 7,2 Hz, 1H, H_{6b}) ; 3,72 (d, J = 15,4 Hz, 1H, H_{8a}) ; 3,75 (d, J = 15,4 Hz, 1H, H_{8b}) ; 3,93-4,06 (m, 2H, H_{3,5}) ; 4,38 (dd, J = 11,6 - 2,1 Hz, 1H, H₁) ; 7,13-7,19 (m, 2H, H_{10,10'}) ; 7,23-7,37 (m, 8H, H_{11,11',12,14,14',15,15',16}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 40,6 - 42,5 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 48,0 - 51,3 (2 CH₂, C_{6,8}) ; 68,1 (CH, C₃) ; 72,5 (CH, C₅) ; 77,6 (CH, C₁) ; 126,0 - 127,1 - 127,7 - 128,4 - 128,8 - 129,6 (10 CH, C_{10,10',11,11',12,14,14',15,15',16}) ; 133,9 (C, C₉) ; 141,7 (C, C₁₃) ; 206,6 (C, C₇).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₂₂O₃: 333,1461 ; trouvé : 333, 1453.

IR : 3415 (br), 3060, 3030, 2939, 2920, 2852, 1714, 1496, 1454, 1367, 1329, 1218, 1157, 1064, 1028, 989, 754, 699.

Composé II-6b



MM : 328,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₂₁FO₃

Aspect : Solide visqueux brun pâle

Rendement : 21%

Rf : 0,17 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-4d (0,64 mmol ; 200 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,25 (q, *J* = 12,4 - 11,6 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,45 (dt, *J* = 12,4 - 11,6 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 2,01 (ddt, *J* = 12,4 - 4,4 - 2,0 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,15 (ddt, *J* = 12,4 - 4,4 - 2,0 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,20 (br s, 1H, OH) ; 2,56 (dd, *J* = 15,7 - 5,2 Hz, 1H, H_{6a}) ; 2,88 (dd, *J* = 15,7 - 7,4 Hz, 1H, H_{6b}) ; 3,70 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H_{8a}) ; 3,74 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H_{8b}) ; 3,89-4,00 (m, 2H, H_{3,5}) ; 4,37 (dd, *J* = 11,6 - 2,0 Hz, 1H, H₁) ; 6,93-7,00 (m, 2H, H_{11,11'}) ; 7,06-7,11 (m, 2H, H_{10,10'}) ; 7,25-7,36 (m, 5H, H_{14,14',15,15',16}).

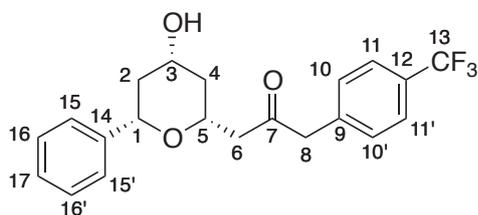
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 40,6 - 42,5 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 48,0 - 50,2 (2 CH₂, C_{6,8}) ; 68,0 (CH, C₃) ; 72,6 (CH, C₅) ; 77,6 (CH, C₁) ; 115,6 (d, *J* = 21,3 Hz, 2 CH, C_{11,11'}) ; 126,0 - 127,7 - 128,4 (5 C, C_{14,14',15,15',16}) ; 129,6 (d, *J* = 3,0 Hz, C, C₉) ; 131,2 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 CH, C_{11,11'}) ; 141,7 (C, C₁₃) ; 162,0 (d, *J* = 245,1 Hz, C, C₁₂) ; 206,5 (C, C₇).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -116,23.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₂₁FO₃ : 351,1367 ; trouvé : 351,1357.

IR : 3422 (br), 3060, 3035, 2921, 2851, 1716, 1602, 1509, 1452, 1367, 1330, 1222, 1158, 1063, 989, 829, 758, 699.

Composé II-6c



MM : 378,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₃

Aspect : Solide visqueux brun pâle

Rendement : 17%

Rf : 0,10 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-4e (0,55 mmol ; 200 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,29 (q, *J* = 11,5 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,48 (q, *J* = 11,5 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 2,06 (br s, 1H, OH) ; 2,00-2,08 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,13-2,22 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,57 (dd, *J* = 15,5 - 4,8 Hz, 1H, H_{6a}) ; 2,89 (dd, *J* = 15,5 - 7,7 Hz, 1H, H_{6b}) ; 3,79 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H_{8a}) ; 3,84 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H_{8b}) ; 3,92-4,02 (m, 2H, H_{3,5}) ; 4,36 (dd, *J* = 11,5 - 1,8

Hz, 1H, H₁) ; 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H_{10,10'}) ; 7,27-7,39 (m, 5H, H_{14,14',15,15',16}) ; 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H_{11,11'}).

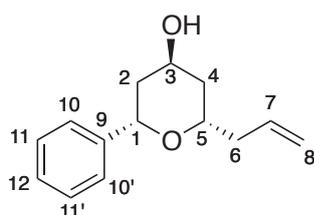
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 40,6 - 42,5 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 48,4 - 50,7 (2 CH₂, C_{6,8}) ; 68,1 (CH, C₃) ; 72,7 (CH, C₅) ; 77,8 (CH, C₁) ; 124,2 (q, *J* = 270,5 Hz, 1H, C, C₁₃) ; 125,6 (q, *J* = 3,8 Hz, 1H, 2 CH, C_{11,11'}) ; 126,0 - 127,8 - 128,5 - 130,1 (7 CH, C_{10,10', 15,15',16,16',17}) ; 129,4 (q, *J* = 32,1 Hz, 1H, C, C₁₂) ; 137,9 (C, C₉) ; 141,6 (C, C₁₄) ; 205,7 (C, C₇).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -62,97.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₃: 401,1335; trouvé : 401,1322.

IR : 3418 (br), 3060, 3033, 2923, 2854, 1717, 1619, 1496, 1453, 1420, 1367, 1326, 1164, 1123, 1067, 1020, 820, 758, 700, 586.

Composé II-7



MM : 218,29 g.mol⁻¹

FB : C₁₄H₁₈O₂

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 88%

Rf : 0,33 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de **II-2** (6,87 mmol ; 1,5 g) dans le toluène (40 mL) sont ajoutés successivement l'acide *p*-nitrobenzoïque (8,24 mmol ; 1,38 g), la triphénylphosphine (8,24 mmol ; 2,16 g) et le DEAD (8,24 mmol ; 1,3 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 1h puis le solvant est retiré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90:10 EP:AcOEt) afin de récupérer l'ester intermédiaire pur. Ce dernier est ensuite repri dans un mélange MeOH:THF:H₂O (20:10:10 mL). De l'hydroxyde de sodium (7,56 mmol ; 300 mg) est ajouté, puis la réaction est agitée à t.a. pendant la nuit. Après dilution dans l'eau (15 mL), le milieu est extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite pour conduire au produit **II-7** (6,05 mmol ; 1,32 g) sous la forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 88%.

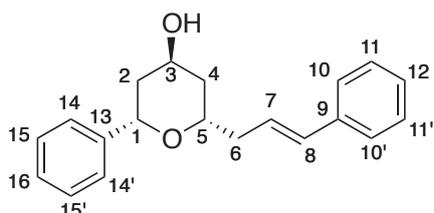
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,52 (br s, 1H, OH) ; 1,60 (ddd, *J* = 14,4 - 11,7 - 3,0, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,75 (ddt, *J* = 14,4 - 3,0 - 2,4 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 1,75 (ddd, *J* = 14,4 - 11,7 - 3,0 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,92 (ddt, *J* = 14,4 - 3,0 - 2,4 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,21-2,33 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,34-2,47 (m, 1H, H_{6b}) ; 4,04 (dtd, *J* = 11,7 - 6,3 - 2,4 Hz, 1H, H₅) ; 4,35 (qt, *J* = 3,0 Hz, 1H, H₃) ; 4,87 (dd, *J* = 11,7 - 2,4 Hz, 1H, H₁) ; 5,00-5,14 (m, 2H, H₈) ; 5,91 (ddt, *J* = 17,1 - 10,1 - 7,0 Hz, 1H, H₇) ; 7,22-7,39 (m, 5H, H_{10,10',11,11',12}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 37,7 (CH₂, C₆) ; 40,5 - 40,6 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 64,6 (CH, C₃) ; 71,6 (CH, C₅) ; 73,5 (CH, C₁) ; 116,8 (CH₂, C₈) ; 125,9 (2 CH, C_{10,10'} ou 11,11') ; 127,2 (CH, C₁₂) ; 128,3 (2 CH, C_{10,10'} ou 11,11') ; 134,8 (CH, C₇) ; 143,0 (C, C₉).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₄H₁₈O₂: 241,1199; trouvé : 241,1199.

IR : 3414 (br), 3073, 3031, 2917, 2863, 1641, 1496, 1452, 1431, 1380, 1343, 1308, 1214, 1178, 1060, 997, 914, 753, 699.

Composé II-8a



MM : 294,39 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₂₂O₂

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 55%

Rf : 0,29 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé **II-7** et du *trans* stilbène (2,74 mmol ; 494 mg).

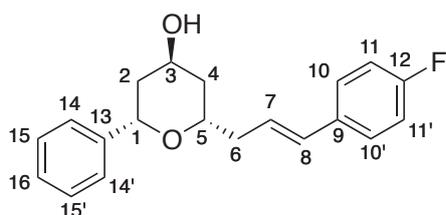
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,51 (br s, 1H, OH) ; 1,65 (ddd, *J* = 14,1 - 11,4 - 2,7 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,77 (ddd, *J* = 14,1 - 11,4 - 2,7 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,80 (dq, *J* = 14,1 - 2,4 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4_{eq}) ; 1,93 (dq, *J* = 14,1 - 2,4 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4_{eq}) ; 2,38-2,48 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,51-2,62 (m, 1H, H_{6b}) ; 4,11 (dtd, *J* = 11,4 - 6,0 - 2,4 Hz, 1H, H₅) ; 4,32 - 4,40 (m, 1H, H₃) ; 4,90 (dd, *J* = 11,4 - 2,4 Hz, 1H, H₁) ; 6,31 (dt, *J* = 15,9 - 6,9 Hz, 1H, H₇) ; 6,46 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H₈) ; 7,18-7,47 (m, 10H, H_{10,10',11,11',12,14,14',15,15',16}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 37,7 (CH₂, C₆) ; 39,8 - 40,4 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 64,6 (CH, C₃) ; 71,8 (CH, C₅) ; 73,6 (CH, C₁) ; 125,9 - 126,0 - 126,5 - 127,0 - 127,2 - 128,3 - 128,5 (11 CH, C_{7,10,10',11,11',12,14,14',15,15',16}) ; 132,1 (CH, C₈) ; 137,6 (C, C₉) ; 142,9 (C, C₁₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₂₂O₂: 317,1512; trouvé : 317,1498.

IR : 3400 (br), 3077, 3055, 3027, 2918, 2874, 1599, 1495, 1449, 1377, 1341, 1307, 1211, 1058, 966, 748, 695.

Composé II-8b



MM : 312,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₂₁FO₂

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 45%

Rf : 0,27 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé **II-7** et du *p*-fluorostyrène (2,74 mmol ; 0,33 mL).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,50 (br s, 1H, OH) ; 1,64 (ddd, *J* = 14 ; 1 - 11,7 - 2,7 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,77 (ddd, *J* = 14,1 - 11,7 - 2,7 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,79 (dq, *J* = 14,1 - 2,4 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 1,93 (dq, *J* = 14,1 - 2,4 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,35-2,47 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,48-2,60 (m, 1H, H_{6b}) ; 4,04-4,16 (m, 1H, H₅) ; 4,33-4,41 (m, 1H, H₃) ; 4,89 (dd, *J* = 11,7 - 2,4 Hz, 1H, H₁) ; 6,22 (dt, *J* = 15,9 - 6,9 Hz, 1H, H₇) ; 6,41 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H₈) ; 6,94-7,03 (m, 2H, H_{11,11'}) ; 7,23-7,49 (m, 7H, H_{10,10',14,14',15,15',16}).

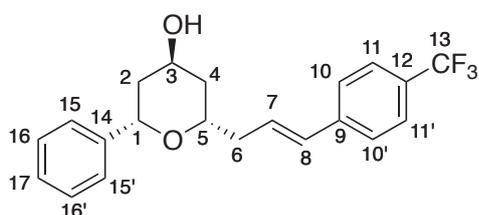
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 37,8 (CH₂, C₆) ; 39,8 - 40,5 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 64,8 (CH, C₃) ; 71,9 (CH, C₅) ; 73,7 (CH, C₁) ; 115,4 (d, *J* = 21,5 Hz, 2 CH, C_{11,11'}) ; 126,0 (2 CH, C_{14,14'} ou 15,15') ; 126,3 (d, *J* = 2,2 Hz, CH, C₈) ; 127,4 (2 CH, C_{14,14'} ou 15,15') ; 127,6 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 CH, C_{10,10'}) ; 128,4 - 130,9 (2 CH, C_{7,16}) ; 133,8 (d, *J* = 3,3 Hz, C, C₉) ; 143,0 (C, C₁₃) ; 162,0 (d, *J* = 246,0 Hz, C, C₁₂).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -115,96.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₂₁FO₂: 335,1418; trouvé : 335,1420.

IR : 3406 (br), 3060, 3027, 2918, 1601, 1508, 1451, 1377, 1341, 1303, 1227, 1157, 1057, 969, 844, 754, 698.

Composé II-8c



MM : 362,39 g.mol⁻¹
FB : C₂₁H₂₁F₃O₂
Aspect : Huile brune pâle
Rendement : 59%
Rf : 0,25 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé II-7 et du *p*-trifluorométhylstyrène (2,74 mmol ; 0,40 mL).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,52 (br s, 1H, OH) ; 1,60-1,71 (m, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,73-1,85 (m, 2H, H_{2ax} ou 4ax, 2eq ou 4eq) ; 1,97-1,98 (m, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,41-2,51 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,52-2,63 (m, 1H, H_{6b}) ; 4,08-4,19 (m, 1H, H₅) ; 4,35-4,42 (m, 1H, H₃) ; 4,90 (dd, *J* = 11,6 - 2,1 Hz, 1H, H₁) ; 6,42 (dt, *J* = 15,9 - 6,1 Hz, 1H, H₇) ; 6,49 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H₈) ; 7,24-7,60 (m, 5H, H_{15,15',16,16',17}) ; 7,42-7,48 (m, 2H, H_{11,11'}) ; 7,51-7,59 (m, 2H, H_{10,10'}).

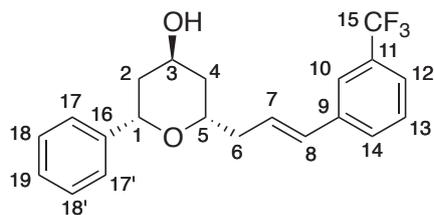
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 37,8 (CH₂, C₆) ; 39,8 - 40,4 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 64,6 (CH, C₃) ; 71,7 (CH, C₅) ; 73,7 (CH, C₁) ; 124,3 (q, *J* = 271,6 Hz, C, C₁₃) ; 125,4 (q, *J* = 3,8 Hz, 2 CH, C_{11,11'}) ; 125,9 - 126,2 - 127,4 - 128,4 (7 CH, C_{8,10,10',15,15',16,16'}) ; 128,7 (q, *J* = 32,3 Hz, C, C₁₂) ; 129,5 - 130,8 (2 CH, C_{7,17}) ; 141,0 (C, C₉) ; 142,8 (C, C₁₄).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -62,87.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₂: 385,1386; trouvé : 385,1382.

IR : 3412 (br), 3064, 3032, 2920, 1652, 1614, 1495, 1453, 1414, 1379, 1326, 1212, 1164, 1119, 1067, 1016, 975, 952, 911, 860, 843, 755, 699.

Composé II-8d



MM : 362,39 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₂

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 75%

Rf : 0,22 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale de métathèse croisée menée avec le composé II-2 et du *m*-trifluorométhylstyrène (2,74 mmol ; 0,41 mL).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,51 (br s, 1H, OH) ; 1,65 (ddd, *J* = 14,1 - 11,4 - 2,7, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,78 (ddd, *J* = 14,1 - 11,4 - 2,7, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,80 (dq, *J* = 14,1 - 2,4 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 1,93 (dq, *J* = 14,1 - 2,4 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,40-2,51 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,52-2,63 (m, 1H, H_{6b}) ; 4,13 (dtd, 11,4 - 5,9 - 2,4 Hz, 1H, H₅) ; 4,34-4,40 (m, 1H, H₃) ; 4,90 (dd, *J* = 11,4 - 2,4 Hz, 1H, H₁) ; 6,38 (dt, *J* = 15,9 - 6,7 Hz, 1H, H₇) ; 6,48 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H₈) ; 7,24-7,61 (m, 9H, H_{10-14,17,17',18,18',19}).

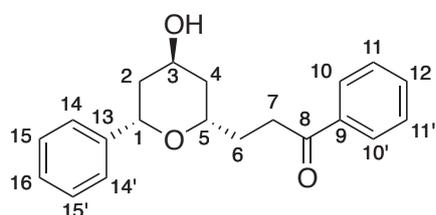
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 37,8 (CH₂, C₆) ; 39,8 - 40,5 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 64,7 (CH, C₃) ; 71,7 (CH, C₅) ; 73,7 (CH, C₁) ; 122,8 (q, *J* = 3,8 Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 123,6 (q, *J* = 3,8 Hz, C₁₀ ou 12) ; 124,3 (q, *J* = 272,2 Hz, C, C₁₅) ; 126,0 - 127,4 - 128,4 - 128,7 - 129,0 - 129,2 - 130,8 (9 CH, C_{7,8,13,14,17,17',18,18',19}) ; 130,9 (q, *J* = 31,9 Hz, C, C₁₁) ; 138,4 (C, C₉) ; 142,9 (C, C₁₆).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -63,20.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₂ : 385,1386 ; trouvé : 385,1377.

IR : 3401 (br), 3060, 3032, 2919, 2868, 1495, 1451, 1435, 1331, 1202, 1164, 1124, 1092, 1071, 965, 901, 804, 791, 753, 697.

Composé II-9a



MM : 310,39 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₂₂O₃

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 26%

Rf : 0,29 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-8a (0,68 mmol ; 201 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,67 (ddd, *J* = 14,0 - 11,6 - 2,8 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,76 (ddd, *J* = 14,0 - 11,6 - 2,8 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,81 (dq, *J* = 14,0 - 2,0 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 1,91-2,07 (m, 3H, H_{2eq} ou 4eq,6) ; 2,27 (br s, 1H, OH) ; 3,14 (ddd, *J* = 17,2 - 8,4 - 6,8 Hz, 1H, H_{7a}) ; 3,25 (ddd, *J* = 17,2 - 8,4 - 6,0 Hz, 1H, H_{7b}) ; 4,03-4,09 (m, 1H, H₅) ; 4,33-4,40 (m, 1H, H₃) ; 4,88

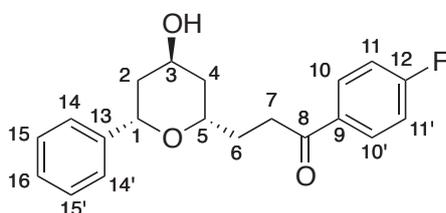
(dd, $J = 11,6 - 2,0$ Hz, 1H, H_1) ; 7,25-7,59 (m, 8H, $H_{11,11',12,14,14',15,15',16}$) ; 7,98-8,02 (m, 2H, $H_{10,10'}$).

^{13}C RMN (75 MHz ; CDCl_3) δ : 30,7 (CH_2 , C_6) ; 34,8 (CH_2 , C_7) ; 38,7 - 40,7 (2 CH_2 , $C_{2,4}$) ; 64,9 (CH , C_3) ; 71,3 (CH , C_5) ; 73,6 (CH , C_1) ; 125,9 - 127,2 - 128,3 - 128,6 (9 CH , $C_{10,10',11,11',14,14',15,15',16}$) ; 133,0 (CH , C_{12}) ; 137,1 (C , C_9) ; 143,2 (C , C_{13}) ; 200,8 (C , C_8).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ théorique pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 333,1461; trouvé : 333,1458.

IR : 3428 (br), 3060, 3027, 2920, 1682, 1597, 1580, 1449, 1211, 1091, 1056, 990, 753, 698.

Composé II-9b



MM : 328,38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

FB : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_3$

Aspect : Solide visqueux jaune pâle

Rendement : 17%

Rf : 0,20 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-8b (0,54 mmol ; 170 mg).

^1H RMN (300 MHz ; CDCl_3) δ : 1,66 (ddd, $J = 14,0 - 11,6 - 2,7$ Hz, 1H, $H_{2\text{ax}}$ ou 4ax) ; 1,71-1,80 (m, 2H, $H_{2\text{ax}}$ ou 4ax , 2eq ou 4eq) ; 1,86-2,05 (m, 3H, $H_{2\text{eq}}$ ou $4\text{eq},6$) ; 3,07 (ddd, $J = 17,1 - 8,4 - 7,1$ Hz, 1H, H_{7a}) ; 3,19 (br s, 1H, OH) ; 3,18 (ddd, $J = 17,1 - 8,4 - 5,6$ Hz, 1H, H_{7b}) ; 3,98-4,05 (m, 1H, H_5) ; 4,33-4,38 (m, 1H, H_3) ; 4,82 (dd, $J = 11,6 - 2,2$ Hz, 1H, H_1) ; 7,07 (m, 2H, $H_{11,11'}$) ; 7,23-7,37 (m, 5H, $H_{14,14',15,15',16}$) ; 7,95-8,00 (m, 2H, $H_{10,10'}$).

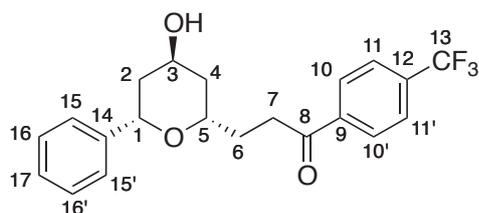
^{13}C RMN (75 MHz ; CDCl_3) δ : 30,8 (CH_2 , C_6) ; 34,8 (CH_2 , C_7) ; 38,7 - 40,8 (2 CH_2 , $C_{2,4}$) ; 65,0 (CH , C_3) ; 71,3 (CH , C_5) ; 73,7 (CH , C_1) ; 115,7 (d, $J = 21,5$ Hz, 2 CH , $C_{11,11'}$) ; 125,9 - 127,3 - 128,4 (5 CH , $C_{14,14',15,15',16}$) ; 130,9 (d, $J = 9,3$ Hz, 2 CH , $C_{10,10'}$) ; 133,6 (d, $J = 3,1$ Hz, C , C_9) ; 143,2 (C , C_{13}) ; 165,7 (d, $J = 254,0$ Hz, C , C_{12}) ; 199,1 (C , C_8).

^{19}F RMN (120 MHz ; CDCl_3) δ : -106,19.

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ théorique pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_3$: 351,1367; trouvé : 351,1361.

IR : 3446 (br), 3060, 3022, 2923, 2863, 1683, 1598, 1506, 1453, 1410, 1232, 1157, 1092, 1054, 987, 840, 754, 699.

Composé II-9c



MM : 378,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₃

Aspect : Solide visqueux brun clair

Rendement : 10%

Rf : 0,20 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-8c (0,58 mmol ; 210 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,65 (ddd, *J* = 14,0 - 11,6 - 2,8 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,70-1,82 (m, 3H, H_{2ax} ou 4ax, 2eq ou 4eq, OH) ; 1,87-2,03 (m, 3H, H_{2eq} ou 4eq, 6) ; 3,11 (ddd, *J* = 17,2 - 8,1 - 6,9, 1H, H_{7a}) ; 3,33 (ddd, *J* = 17,2 - 8,1 - 5,9, 1H, H_{7b}) ; 3,96-4,08 (m, 1H, H₅) ; 4,32-4,39 (m, 1H, H₃) ; 4,80 (dd, *J* = 11,6 - 2,1 Hz, 1H, H₁) ; 7,21-7,42 (m, 5H, H_{15,15',16,16',17}) ; 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{10,10'}) ; 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{11,11'}).

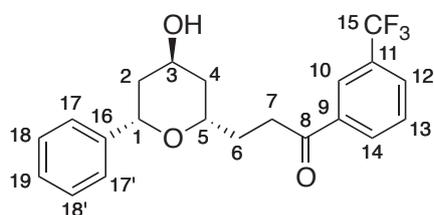
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 30,8 (CH₂, C₆) ; 35,2 (CH₂, C₇) ; 38,7 - 40,8 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 65,0 (CH, C₃) ; 71,2 (CH, C₅) ; 73,7 (CH, C₁) ; 123,8 (q, *J* = 271,0 Hz, C, C₁₃) ; 125,6 (q, *J* = 3,7 Hz, 2 CH, C_{11,11'}) ; 125,9 - 127,4 - 128,4 - 128,6 (7 CH, C_{10,10',15,15',16,16',17}) ; 134,2 (q, *J* = 32,7 Hz, C, C₁₂) ; 139,8 (C, C₉) ; 143,0 (C, C₁₄) ; 199,7 (C, C₈).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -63,54.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₃: 401,1335; trouvé : 401,1323.

IR : 3448 (br), 3060, 3033, 2925, 2863, 1686, 1509, 1495, 1325, 1168, 1130, 1066, 1051, 1016, 839, 754, 699.

Composé II-9d



MM : 378,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₃

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 9%

Rf : 0,38 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-8d (0,72 mmol ; 260 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,66 (ddd, *J* = 14,0 - 11,7 - 2,7 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,73-1,85 (m, 2H, H_{2ax} ou 4ax, 2eq ou 4eq) ; 1,86-2,04 (m, 3H, H_{2eq} ou 4eq, 6) ; 2,11 (br s, 1H, OH) ; 3,11 (ddd, *J* = 17,4 - 7,8 - 6,3 Hz, 1H, H_{7a}) ; 3,25 (ddd, *J* = 17,4 - 8,1 - 6,3 Hz, 1H, H_{7b}) ; 3,97-4,10 (m, 1H, H₅) ; 4,31-4,40 (m, 1H, H₃) ; 4,83 (dd, *J* = 11,7 - 2,4 Hz, 1H, H₁) ; 7,20-7,38 (m, 5H, H_{17,17',18,18',19}) ; 7,49-7,58 (m, 1H, H₁₃) ; 7,75-7,81 (m, 1H, H₁₄) ; 8,11-8,23 (m, 2H, H_{10,12}).

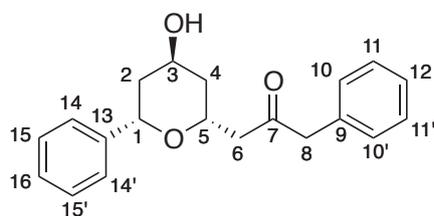
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 30,7 (CH₂, C₆) ; 35,0 (CH₂, C₇) ; 38,5 - 40,9 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 65,0 (CH, C₃) ; 71,2 (CH, C₅) ; 73,7 (CH, C₁) ; 123,8 (q, *J* = 272,5 Hz, C, C₁₅) ; 125,0 (q, *J* = 3,8 Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 125,9 - 127,4 - 128,4 - 129,3 (6 CH, C_{13,17,17',18,18',19}) ; 129,4 (q, *J* = 3,6 Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 131,2 (q, *J* = 32,7 Hz, C, C₁₁) ; 131,5 (CH, C₁₄) ; 137,6 (C, C₉) ; 143,1 (C, C₁₆) ; 199,2 (C, C₈).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -63,19.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₃: 401,1335; trouvé : 401,1351.

IR : 3439 (br), 3060, 3027, 2922, 1689, 1610, 1331, 1168, 1128, 1072, 752, 696.

Composé II-10a



MM : 310,39 g.mol⁻¹

FB : C₂₀H₂₂O₃

Aspect : Solide visqueux brun pâle

Rendement : 24%

Rf : 0,22 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé **II-8a** (0,68 mmol ; 201 mg).

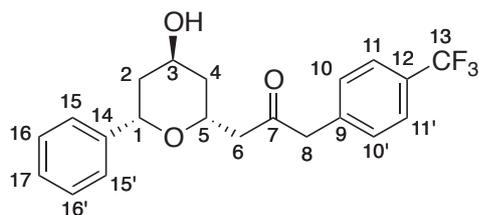
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,53 (ddd, *J* = 14,0 - 11,6 - 2,8 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,70 (ddd, *J* = 14,0 - 11,6 - 2,8 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4ax) ; 1,75 (dq, *J* = 14,0 - 2,2 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 1,53 (dq, *J* = 14,0 - 2,2 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4eq) ; 2,22 (br s, 1H, OH) ; 2,53 (dd, *J* = 15,6 - 5,6 Hz, 1H, H_{6a}) ; 2,80 (dd, *J* = 15,6 - 7,2 Hz, 1H, H_{6b}) ; 3,75 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H_{8a}) ; 3,76 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H_{8b}) ; 4,26-4,31 (m, 1H, H₃) ; 4,43-4,49 (m, 1H, H₅) ; 4,88 (dd, *J* = 11,6 - 2,2 Hz, 1H, H₁) ; 7,13-7,36 (m, 10H, H_{10,10',11,11',12,14,14',15,15',16}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 38,2 - 40,1 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 48,4 (CH₂, C₆) ; 51,1 (CH₂, C₈) ; 64,5 (CH₂, C₃) ; 69,1 (CH₂, C₅) ; 73,8 (CH₂, C₁) ; 125,9 - 127,1 - 127,4 - 128,4 - 128,7 - 129,7 (10 CH, C_{10,10',11,11',12,14,14',15,15',16}) ; 134,1 (C, C₉) ; 142,7 (C, C₁₃) ; 207,1 (C, C₇).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₀H₂₂O₃: 333,1461; trouvé : 333,1460.

IR : 3422 (br), 3060, 3027, 2918, 1711, 1496, 1451, 1338, 1305, 1057, 979, 749, 699.

Composé II-10c



MM : 378,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₃

Aspect : Huile brune pâle

Rendement : 18%

Rf : 0,10 (50:50 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-8c (0,58 mmol ; 210 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,60 (ddd, *J* = 14,1 - 11,8 - 2,8 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,70-1,82 (m, 2H, H_{2ax} ou 4_{ax}, 2_{eq} ou 4_{eq}) ; 1,92 (dq, *J* = 14,1 - 2,8 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4_{eq}) ; 2,18 (br s, 1H, OH) ; 2,55 (dd, *J* = 15,1 - 5,0 Hz, 1H, H_{6a}) ; 2,81 (dd, *J* = 15,1 - 7,8 Hz, 1H, H_{6b}) ; 3,83 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, H_{8a}) ; 3,86 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, H_{8b}) ; 4,33 (qt, *J* = 2,8 Hz, 1H, H₃) ; 4,49 (dddd, *J* = 11,0 - 7,8 - 5,0 - 2,8 Hz, 1H, H₅) ; 4,88 (dd, *J* = 11,8 - 2,3 Hz, 1H, H₁) ; 7,22-7,24 (m, 2H, H_{10,10'}) ; 7,24-7,36 (m, 5H, H_{15,15',16,16',17}) ; 7,51-7,53 (m, 2H, C_{11,11'}).

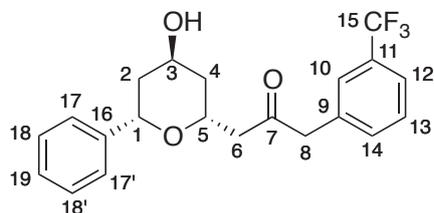
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 38,2 - 40,1 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 48,8 (CH₂, C₆) ; 50,5 (CH₂, C₈) ; 64,6 (CH₂, C₃) ; 69,3 (CH₂, C₅) ; 73,9 (CH₂, C₁) ; 124,3 (q, *J* = 270,3 Hz, C, C₁₃) ; 125,5 (q, *J* = 3,8 Hz, 2 CH, C_{11,11'}) ; 125,9 - 127,5 - 128,4 (5 CH, C_{15,15',16,16',17}) ; 129,3 (q, *J* = 32,3 Hz, C, C₁₂) ; 130,1 (2 CH, C_{10,10'}) ; 138,1 (C, C₉) ; 142,5 (C, C₁₄) ; 206,2 (C, C₇).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -62,94.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₃: 401,1335; trouvé : 401,1328.

IR : 3448 (br), 3060, 3032, 2921, 1716, 1618, 1420, 1326, 1164, 1123, 1067, 1020, 981, 754, 699.

Composé II-10d



MM : 378,38 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₁F₃O₃

Aspect : Solide visqueux brun pâle

Rendement : 22%

Rf : 0,29 (70:30 EP:AcOEt)

Procédure générale d'oxydation menée sur le composé II-8d (0,72 mmol ; 260 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,59 (ddd, *J* = 13,9 - 11,8 - 2,6 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,73 (ddd, *J* = 14,1 - 11,8 - 2,6 Hz, 1H, H_{2ax} ou 4_{ax}) ; 1,77 (dq, *J* = 13,9 - 2,6 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4_{eq}) ; 1,91 (dq, *J* = 14,1 - 2,6 Hz, 1H, H_{2eq} ou 4_{eq}) ; 2,26 (br s, 1H, OH) ; 2,56 (dd, *J* = 15,2 - 5,1 Hz, 1H, H_{6a}) ; 2,81 (dd, *J* = 15,2 - 7,6 Hz, 1H, H_{6b}) ; 3,82 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H, H_{8a}) ; 3,85 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H,

H_{8b}) ; 4,32 (q_t, $J = 2,6$ Hz, 1H, H₃) ; 4,44-4,55 (m, 1H, H₅) ; 4,89 (dd, $J = 11,8 - 2,6$ Hz, 1H, H₁) ; 7,24-7,53 (m, 9H, H_{10,12-14,17,17',18,18',19}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 38,2 - 40,1 (2 CH₂, C_{2,4}) ; 48,7 (CH₂, C₆) ; 50,5 (CH₂, C₈) ; 64,6 (CH₂, C₃) ; 69,3 (CH₂, C₅) ; 73,9 (CH₂, C₁) ; 123,9 (q, $J = 3,7$ Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 124,1 (q, $J = 272,5$ Hz, C, C₁₅) ; 125,9 (CH, C₁₃) ; 126,5 (q, $J = 3,8$ Hz, C₁₀ ou 12) ; 127,5 - 128,4 - 129,0 (5 CH, C_{17,17',18,18',19}) ; 130,9 (q, $J = 32,2$ Hz, C, C₁₁) ; 133,2 (CH, C₁₄) ; 135,0 (C, C₉) ; 142,5 (C, C₁₆) ; 206,3 (C, C₇).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -63,05.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₂₁F₃O₃: 401,1335; trouvé : 401,1337.

IR : 3420 (br), 3060, 3027, 2921, 1715, 1452, 1332, 1164, 1124, 1075, 754, 700.

PARTIE EXPERIMENTALE

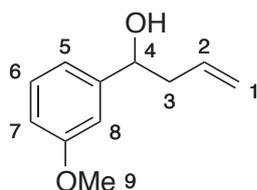
CHAPITRE III

CHAPITRE III

Procédure générale d'allylation de Barbier

A une solution d'aldéhyde (1eq) dans un mélange THF:NH₄Cl_{aq.sat.} (1:1 ; 0,2M) sont ajoutés le bromure d'allyle (1,5 eq) et la poudre de zinc (1,5 eq). Le milieu est agité à t.a. pendant 2h puis une majeure partie du THF est retirée sous pression réduite. Le milieu est dilué dans de l'éther et de l'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire à l'alcool correspondant, directement engagé dans l'étape suivante.

Composé III-1



MM : 178,23 g.mol⁻¹

FB : C₁₁H₁₄O₂

Aspect : Huile incolore

Rendement : Engagé dans l'étape suivante

Rf : 0,25 (80:20 EP:AcOEt)

Procédure générale d'allylation de Barbier menée sur le *m*-anisaldéhyde (14,69 mmol ; 2 g).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,73 (br s, 1H, OH) ; 2,42-2,59 (m, 2H, H₃) ; 3,82 (s, 3H, H₉) ; 4,72 (dd, *J* = 7,6 - 5,3 Hz, 1H, H₄) ; 5,12-5,21 (m, 2H, H₁) ; 5,82 (dddd, *J* = 17,1 - 10,2 - 7,5 - 6,8 Hz, 1H, H₂) ; 6,82 (ddd, *J* = 8,2 - 2,6 - 1,0 Hz, 1H, H₅) ; 6,91-6,95 (m, 2H, H_{7,8}) ; 7,27 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H₆).

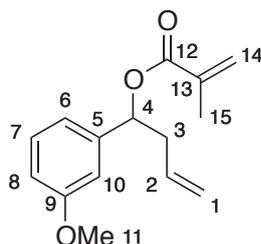
Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁶⁷

Procédure générale d'estérification par le chlorure de méthacryloyle

A une solution d'alcool (1 eq) et DMAP (0,1 eq) dans le DCM sec (0,2M) sous azote, sont ajoutés la triéthylamine (3 eq) et le chlorure de méthacryloyle (1,1 eq). Le milieu réactionnel est agité à t.a. pendant la nuit, puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse 1N de HCl. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM puis les fractions organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire à l'ester correspondant.

[167] Denmark, S. E.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 781-784.

Composé III-2



MM : 246,30 g.mol⁻¹

FB : C₁₅H₁₈O₃

Aspect : Huile incolore

Rendement : 90% (2 étapes)

Rf : 0,54 (80:20 EP:AcOEt)

Procédure générale d'estérification menée sur **III-1** (14,69 mmol ; 2,62 g).

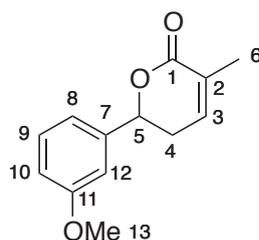
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,95 (dd, *J* = 1,6 - 0,9 Hz, 3H, H₁₅) ; 2,53-2,74 (m, 2H, H₃) ; 3,81 (s, 3H, H₁₁) ; 5,02-5,13 (m, 2H, H₁) ; 5,57 (qt, *J* = 1,6 Hz, 1H, H_{14a}) ; 5,73 (ddt, *J* = 17,1 - 10,2 - 7,0 Hz, 1H, H₂) ; 5,82 (dd, *J* = 7,5 - 5,9 Hz, 1H, H₄) ; 6,17 (dq, *J* = 1,6 - 0,9 Hz, 1H, H_{14b}) ; 6,82 (ddd, *J* = 8,2 - 2,6 - 0,9 Hz, 1H, H₈) ; 6,87-6,90 (m, 1H, H₁₀) ; 6,91-6,96 (m, 1H, H₆) ; 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H₇).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 18,4 (CH₃, C₁₅) ; 41,0 (CH₂, C₃) ; 55,2 (CH₃, C₁₁) ; 75,3 (CH, C₄) ; 112,3 - 113,1 (2 CH, C_{8,10}) ; 118,1 (CH₂, C₁) ; 118,7 (CH, H₆) ; 125,6 (CH₂, C₁₄) ; 129,5 (CH, C₇) ; 133,3 (CH, C₂) ; 136,5 (C, C₁₃) ; 141,9 (C, C₅) ; 159,7 (C, C₉) ; 166,5 (C, C₁₂).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₅H₁₈O₃: 269,1148; trouvé : 269,1155.

IR : 3079, 2957, 2837, 1716, 1638, 1603, 1587, 1490, 1455, 1436, 1316, 1289, 1267, 1154, 1041, 1010, 984, 940, 919, 873, 812, 781, 698.

Composé III-3



MM : 218,25 g.mol⁻¹

FB : C₁₃H₁₄O₃

Aspect : Huile brune

Rendement : 96%

Rf : 0,14 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de 2,6-diphénylphénol (1,07 mmol ; 264 mg) dans le DCM sec (1 mL) sous azote est ajoutée une solution de triméthylaluminium 2,0 M dans l'heptane (0,36 mmol ; 0,18 mL). La solution prend une teinte jaune et un dégagement gazeux est observé. Le milieu est agité pendant 1h à t.a. puis est canulé sur une solution de **III-2** (0,32 mmol ; 80 mg) dans le DCM sec (30 mL) sous azote. Une solution du catalyseur de Grubbs 2nde génération (16,2 μmol ; 14 mg) dans le DCM sec (0,5 mL) est ensuite ajoutée, puis le milieu est chauffé à reflux pendant 19h. De la silice est ajoutée à la solution puis le solvant est retiré sous vide. Le solide résultant est utilisé pour effectuer un dépôt solide sur gel de silice (70:30 EP:AcOEt) et

obtenir le produit désiré **III-3** (0,31 mmol; 68 mg) sous forme d'une huile brune avec un rendement de 96%.

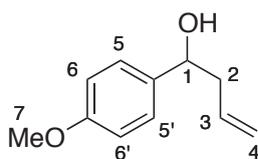
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,98 (dt, *J* = 2,5 - 1,3 Hz, 3H, H₆) ; 2,54 (dddq, *J* = 18,0 - 6,1 - 4,0 - 1,3 Hz, 1H, H_{4a}) ; 2,64 (ddqt, *J* = 18,0 - 12,0 - 2,5 Hz, 1H, H_{4b}) ; 3,82 (s, 3H, H₁₃) ; 5,39 (dd, *J* = 12,0 - 4,0 Hz, 1H, H₅) ; 6,66 (ddq, *J* = 6,1 - 2,5 - 1,3 Hz, 1H, H₃) ; 6,88 (ddd, *J* = 8,2 - 2,5 - 1,0 Hz, 1H, H₁₀) ; 6,95-6,97 (m, 2H, H_{8,12}) ; 7,29 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H₉).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 17,1 (CH₃, C₆) ; 32,1 (CH₂, C₄) ; 55,3 (CH₃, C₁₃) ; 79,2 (CH, C₅) ; 111,6 - 114,1 (2 CH, C_{10,12}) ; 118,2 (CH, C₈) ; 128,8 (C, C₂) ; 129,7 (CH, C₉) ; 138,9 (CH, C₃) ; 140,4 (C, C₇) ; 159,8 (C, C₁₁) ; 165,7 (C, C₁).

HRMS (EI) m/z : [M]⁺ théorique pour C₁₃H₁₄O₃: 218,0937; trouvé : 218,0937.

IR : 2925, 2837, 1717, 1603, 1587, 1489, 1454, 1436, 1365, 1338, 1287, 1260, 1232, 1159, 1121, 1082, 1043, 1019, 855, 784, 697.

Composé III-5a



MM : 178,23 g.mol⁻¹

FB : C₁₁H₁₄O₂

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : Engagé dans l'étape suivante

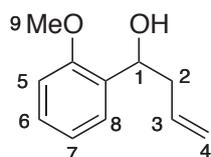
Rf : 0,33 (80:20 EP:AcOEt)

Procédure générale d'allylation de Barbier menée sur le *p*-anisaldéhyde (2,2 mmol ; 300 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,95 (br s, 1H, OH) ; 2,46-2,54 (m, 2H, H₂) ; 3,81 (s, 3H, H₇) ; 4,69 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H, H₁) ; 5,10-5,20 (m, 2H, H₄) ; 5,80 (ddt, *J* = 17,2 - 10,2 - 7,1 Hz, 1H, H₃) ; 6,86-6,92 (m, 2H, H_{6,6'}) ; 7,26-7,32 (m, 2H, H_{5,5'}).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁶⁷

Composé III-5b



MM : 178,23 g.mol⁻¹

FB : C₁₁H₁₄O₂

Aspect : Huile jaune

Rendement : Engagé dans l'étape suivante

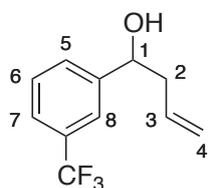
Rf : 0,30 (80:20 EP:AcOEt)

Procédure générale d'allylation de Barbier menée sur le *o*-anisaldéhyde (4,41 mmol ; 600 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 2,45-2,66 (m, 3H, H_{2,OH}) ; 3,86 (s, 3H, H₉) ; 4,96 (dd, *J* = 7,8 - 5,0 Hz, 1H, H₁) ; 5,07-5,19 (m, 2H, H₄) ; 5,86 (ddt, *J* = 17,1 - 10,2 - 7,1 Hz, 1H, H₃) ; 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H₅) ; 6,96 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H₇) ; 7,25 (td, *J* = 7,8 - 1,7 Hz, 1H, H₆) ; 7,34 (dd, *J* = 7,8 - 1,7 Hz, 1H, H₈).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁶⁷

Composé III-5c



MM : 216,20 g.mol⁻¹

FB : C₁₁H₁₁F₃O₂

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : Engagé dans l'étape suivante

Rf : 0,33 (80:20 EP:AcOEt)

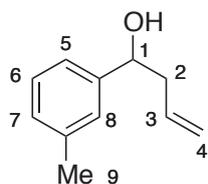
Procédure générale d'allylation de Barbier menée sur le *m*-trifluorométhylbenzaldéhyde (2,87 mmol ; 500 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,56 (br s, 1H, OH) ; 2,41-2,62 (m, 2H, H₂) ; 4,81 (dd, *J* = 8,0 - 4,7 Hz, 1H, H₁) ; 5,15-5,19 (m, 1H, H_{4a}) ; 5,20-5,24 (m, 1H, H_{4b}) ; 5,81 (dddd, *J* = 17,5 - 9,6 - 7,7 - 6,5 Hz, 1H, H₃) ; 7,43-7,59 (m, 3H, H_{5,7,8}) ; 7,63-7,70 (m, 1H, H₆).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁶⁸

[168] Liu, L.-Y.; Sun, J.; Liu, N.; Chang, W.-X.; Li, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 710-716.

Composé III-5d



MM : 162,23 g.mol⁻¹

FB : C₁₁H₁₄O

Aspect : Huile jaune

Rendement : Engagé dans l'étape suivante

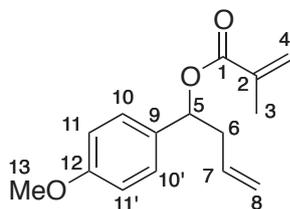
Rf : 0,13 (90:10 EP:AcOEt)

Procédure générale d'allylation de Barbier menée sur le *m*-tolualdéhyde (2,50 mmol ; 300 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,81 (br s, 1H, OH) ; 2,36 (s, 3H, H₉) ; 2,45-2,58 (m, 2H, H₂) ; 4,71 (dd, *J* = 7,5 - 5,4 Hz, 1H, H₁) ; 5,11-5,23 (m, 2H, H₄) ; 5,82 (ddt, *J* = 17,0 - 10,2 - 7,1 Hz, 1H, H₃) ; 7,07-7,28 (m, 4H, H₅₋₈).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁶⁹

Composé III-6a



MM : 246,30 g.mol⁻¹

FB : C₁₅H₁₈O₃

Aspect : Huile incolore

Rendement : 96% (2 étapes)

Rf : 0,50 (80:20 EP:AcOEt)

Procédure générale d'estérification menée sur **III-5a**.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,94 (dd, *J* = 1,6 - 1,0 Hz, 3H, H₃) ; 2,51-2,63 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,63-2,76 (m, 1H, H_{6b}) ; 3,80 (s, 3H, H₁₃) ; 5,00-5,13 (m, 2H, H₈) ; 5,55 (qt, *J* = 1,6 Hz, 1H, H_{4a}) ; 5,71 (ddt, *J* = 17,1 - 10,2 - 7,0 Hz, 1H, H₇) ; 5,81 (dd, *J* = 7,5 - 6,2 Hz, 1H, H₅) ; 6,13 (dq, *J* = 1,6 - 1,0 Hz, 1H, H_{4b}) ; 6,84-6,91 (m, 2H, H_{11,11'}) ; 7,26-7,32 (m, 2H, H_{10,10'}).

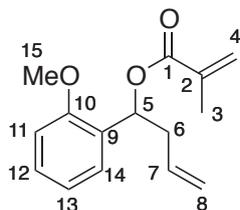
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 18,4 (CH₃, C₃) ; 40,9 (CH₂, C₆) ; 55,3 (CH₃, C₁₃) ; 75,3 (CH, C₅) ; 113,9 (2 CH, C_{11,11'}) ; 118,1 (CH₂, C₈) ; 125,5 (CH₂, C₄) ; 128,0 (2 CH, C_{10,10'}) ; 132,4 (C, C₉) ; 133,6 (CH, C₇) ; 136,7 (C, C₂) ; 159,4 (C, C₁₂) ; 166,7 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₅H₁₈O₃: 269,1148; trouvé : 269,1154.

IR : 3078, 3001, 2979, 2957, 2932, 2837, 1785, 1717, 1638, 1613, 1515, 1454, 1294, 1250, 1162, 1036, 1008, 942, 921, 830, 812, 650, 551.

[169] Huang, J.-M.; Dong, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 3943-3945.

Composé III-6b



MM : 246,30 g.mol⁻¹
FB : C₁₅H₁₈O₃
Aspect : Huile incolore
Rendement : 69% (2 étapes)
Rf : 0,56 (80:20 EP:AcOEt)

Procédure générale d'estérification menée sur III-5b.

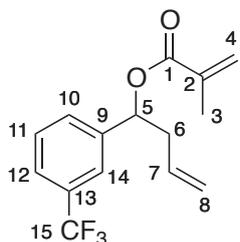
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,97 (br s, 3H, H₃) ; 2,51-2,70 (m, 2H, H₆) ; 3,85 (s, 3H, H₁₅) ; 4,99-5,10 (m, 2H, H₈) ; 5,55-5,59 (m, 1H, H_{4a}) ; 5,78 (ddt, *J* = 17,2 - 10,1 - 7,0 Hz, 1H, H₇) ; 6,16-6,20 (m, 1H, H_{4b}) ; 6,28 (dd, *J* = 7,1 - 5,3 Hz, 1H, H₅) ; 6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H₁₁) ; 6,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H₁₃) ; 7,21-7,33 (m, 2H, H_{12,14}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 18,4 (CH₃, C₃) ; 39,8 (CH₂, C₆) ; 55,6 (CH₃, C₁₅) ; 70,1 (CH, C₅) ; 110,6 (CH, C₁₁) ; 117,5 (CH₂, C₈) ; 120,6 (CH, C₁₃) ; 125,4 (CH₂, C₄) ; 126,3 - 128,7 (2 CH, C_{12,14}) ; 129,1 (C, C₉) ; 134,0 (CH, C₇) ; 136,7 (C, C₂) ; 165,1 (C, C₁₀) ; 166,5 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₅H₁₈O₃: 269,1148; trouvé : 269,1151.

IR : 3077, 2958, 2835, 1719, 1639, 1603, 1493, 1464, 1438, 1320, 1293, 1246, 1160, 1030, 941, 918, 754.

Composé III-6c



MM : 284,27 g.mol⁻¹
FB : C₁₅H₁₅F₃O₂
Aspect : Huile incolore
Rendement : 94% (2 étapes)
Rf : 0,72 (80:20 EP:AcOEt)

Procédure générale d'estérification menée sur III-5c.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,95-1,97 (m, 3H, H₃) ; 2,54-2,76 (m, 2H, H₆) ; 5,03-5,08 (m, 1H, H_{8a}) ; 5,08-5,13 (m, 1H, H_{8b}) ; 5,61 (qt, *J* = 1,5 Hz, 1H, H_{4a}) ; 5,71 (ddt, *J* = 17,4 - 9,9 - 7,0 Hz, 1H, H₇) ; 5,89 (dd, *J* = 7,4 - 5,7 Hz, 1H, H₅) ; 6,17-6,19 (m, 1H, H_{4b}) ; 7,42-7,61 (m, 4H, H_{10-12,14}).

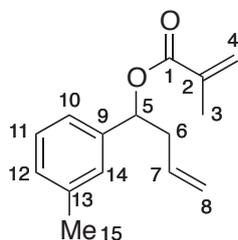
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 18,3 (CH₃, C₃) ; 40,9 (CH₂, C₆) ; 74,8 (CH, C₅) ; 118,7 (CH₂, C₈) ; 123,2 (q, *J* = 3,7 Hz, CH, C₁₂ ou 14) ; 124,1 (q, *J* = 272,2 Hz, C, C₁₅) ; 124,9 (q, *J* = 3,7 Hz, CH, C₁₂ ou 14) ; 126,0 (CH₂, C₄) ; 129,1 (CH ; C₁₀) ; 129,9 (q, *J* = 1,1 Hz, CH, C₁₁) ; 131,0 (q, *J* = 32,4 Hz, C, C₁₃) ; 132,7 (CH, C₇) ; 136,3 (C, C₂) ; 141,4 (C, C₉) ; 166,5 (C, C₁).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -63,10.

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₅H₁₅F₃O₂: 307,0916; trouvé : 307,0909.

IR : 3081, 2978, 2931, 1722, 1639, 1451, 1329, 1294, 1163, 1128, 1074, 921, 803, 703.

Composé III-6d



MM : 230,30 g.mol⁻¹

FB : C₁₅H₁₈O₂

Aspect : Huile incolore

Rendement : 86%

Rf : 0,59 (80:20 EP:AcOEt)

Procédure générale d'estérification menée sur **III-5d**.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,96 (dd, *J* = 1,6 - 0,9 Hz, 3H, H₃) ; 2,36 (s, 3H, H₁₅) ; 2,53-2,65 (m, 1H, H_{6a}) ; 2,65-2,75 (m, 1H, H_{6b}) ; 5,02-5,13 (m, 2H, H₈) ; 5,57 (qt, *J* = 1,6 Hz, 1H, H_{4a}) ; 5,73 (ddt, *J* = 17,1 - 10,1 - 7,0 Hz, 1H, H₇) ; 5,82 (dd, *J* = 7,8 - 5,9 Hz, 1H, H₅) ; 6,17 (dq, *J* = 1,6 - 0,9 Hz, 1H, H_{4b}) ; 7,07-7,25 (m, 4H, H_{10-12,14}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 18,3 (CH₃, C₃) ; 21,5 (CH₃, C₁₅) ; 41,0 (CH₂, C₆) ; 75,5 (CH, C₅) ; 118,0 (CH₂, C₈) ; 123,5 (CH, C₁₀) ; 125,5 (CH₂, C₄) ; 127,2 - 128,4 - 128,7 (3 CH, C_{11,12,14}) ; 133,5 (CH, C₇) ; 136,6 (C, C₂) ; 138,0 (C, C₁₃) ; 140,3 (C, C₉) ; 166,6 (C, C₁).

IR : 3077, 3016, 2927, 1717, 1636, 1455, 1432, 1317, 1294, 1159, 940, 918, 813, 786, 703.

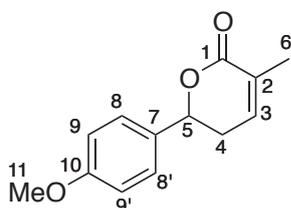
Procédure générale de RCM (A)

A une solution de diène (1 eq) dans le DCM sec (0,01M), est ajouté le catalyseur de Grubbs de 2^{nde} génération (8 mol%). Le milieu est chauffé à reflux sous azote pendant 12h, puis est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire à la pyrone souhaitée ainsi qu'à du dimère.

Procédure générale de RCM (B)

A une solution de diène (1 eq) dans le DCM sec (0,01M), est ajouté le $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,1 eq). Le milieu est agité pendant 15 min, puis le catalyseur de Grubbs de 2^{nde} génération (8 mol%) est ajouté à son tour. Le milieu est chauffé à reflux sous azote pendant 12h, puis est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire à la pyrone souhaitée ainsi qu'à du dimère.

Composé III-7a



MM : 218,25 g.mol⁻¹

FB : C₁₃H₁₄O₃

Aspect : Huile brune

Rendement : 37%

Rf : 0,33 (80:20 EP:AcOEt)

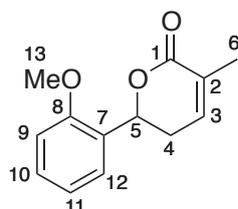
Procédure générale de RCM (B) menée sur **III-6a** (0,61 mmol ; 150 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,98 (dt, $J = 2,5 - 1,3$ Hz, 3H, H₆) ; 2,44-2,56 (m, 1H, H_{4a}) ; 2,59-2,73 (m, 1H, H_{4b}) ; 3,82 (s, 3H, H₁₁) ; 5,36 (dd, $J = 12,1 - 4,1$ Hz, 1H, H₅) ; 6,65 (ddq, $J = 5,6 - 3,0 - 1,3$ Hz, 1H, H₃) ; 6,88-6,94 (m, 2H, H_{9,9'}) ; 7,30-7,36 (m, 2H, H_{8,8'}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 17,2 (CH₃, C₆) ; 32,1 (CH₂, C₄) ; 55,4 (CH₃, C₁₁) ; 79,4 (CH, C₅) ; 114,1 (2 CH, C_{9,9'}) ; 127,7 (2 CH, C_{8,8'}) ; 128,9 - 130,9 (2 C, C_{2,7}) ; 139,0 (CH, C₃) ; 159,8 (C, C₁₀) ; 166,0 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₃H₁₄O₃: 241,0835; trouvé : 241,0829.

Composé III-7b



MM : 218,25 g.mol⁻¹

FB : C₁₃H₁₄O₃

Aspect : Huile brune

Rendement : 30%

Rf : 0,28 (80:20 EP:AcOEt)

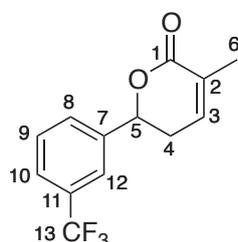
Procédure générale de RCM (A) menée sur **III-6b** (0,61 mmol ; 150 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,99 (dt, *J* = 2,6 - 1,3 Hz, 3H, H₆) ; 2,41-2,56 (m, 1H, H_{4a}) ; 2,59-2,71 (m, 1H, H_{4b}) ; 3,83 (s, 3H, H₁₃) ; 5,77 (dd, *J* = 11,9 - 4,1 Hz, 1H, H₅) ; 6,65 (ddq, *J* = 5,3 - 2,7 - 1,3 Hz, 1H, H₃) ; 6,89 (dd, *J* = 8,2 - 0,8 Hz, 1H, H₉) ; 7,01 (td, *J* = 7,5 - 0,8 Hz, 1H, H₁₁) ; 7,30 (ddd, *J* = 8,2 - 7,5 - 1,7 Hz, 1H, H₁₀) ; 7,53 (dd, *J* = 7,5 - 1,7 Hz, 1H, H₁₂).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 17,1 (CH₃, C₆) ; 30,8 (CH₂, C₄) ; 55,4 (CH₃, C₁₃) ; 74,6 (CH, C₅) ; 110,4 (CH, C₉) ; 120,8 (CH, C₁₁) ; 126,8 (CH, C₁₀ ou 12) ; 127,3 - 128,4 (2 C, C_{2,7}) ; 129,2 (CH, C₁₀ ou 12) ; 139,6 (CH, C₃) ; 155,8 (C, C₈) ; 166,3 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₃H₁₄O₃: 241,0835; trouvé : 241,0829.

Composé III-7c



MM : 256,22 g.mol⁻¹
FB : C₁₃H₁₁F₃O₂
Aspect : Huile brune
Rendement : 18%
Rf : 0,28 (80:20 EP:AcOEt)

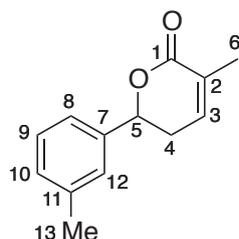
Procédure générale de RCM (**B**) menée sur **III-6c** (0,53 mmol ; 150 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 2,00 (dt, *J* = 2,1 - 1,5 Hz, 3H, H₆) ; 2,57-2,65 (m, 2H, H₄) ; 5,47 (dd, *J* = 10,5 - 5,9 Hz, 1H, H₅) ; 6,65-6,71 (m, 1H, H₃) ; 7,50-7,56 (m, 1H, H₈) ; 7,58-7,64 (m, 2H, H_{9,10}) ; 7,66-7,69 (m, 1H, H₁₂).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) δ : -63,07.

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 18,4 (CH₃, C₆) ; 39,7 (CH₂, C₄) ; 75,0 (CH, C₅) ; 123,2 (q, *J* = 3,4 Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 124,2 (q, *J* = 272,3 Hz, C, C₁₃) ; 124,9 (q, *J* = 3,7 Hz, CH, C₁₀ ou 12) ; 126,1 (C, C₂) ; 129,1 (CH, C₈) ; 129,9 (q, *J* = 1,3 Hz, CH, C₉) ; 131,0 (q, *J* = 32,5 Hz, C, C₁₁) ; 136,2 (CH, C₃) ; 141,3 (C, C₇) ; 166,4 (C, C₁).

Composé III-7d



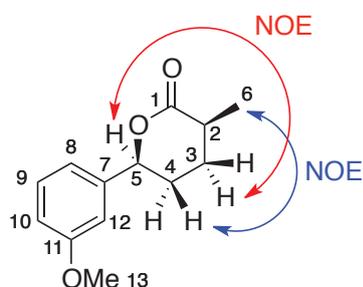
MM : 202,25 g.mol⁻¹
FB : C₁₃H₁₄O₂
Aspect : Huile brune
Rendement : 30%
Rf : 0,10 (90:10 EP:AcOEt)

Procédure générale de RCM (**B**) menée sur **III-6d** (0,65 mmol ; 150 mg).

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,99 (dt, *J* = 2,5 - 1,3 Hz, 3H, H₆) ; 2,37 (s, 3H, H₁₃) ; 2,47-2,59 (m, 1H, H_{4a}) ; 2,59-2,72 (m, 1H, H_{4b}) ; 5,38 (dd, *J* = 11,7 - 4,4 Hz, 1H, H₅) ; 6,66 (ddq, *J* = 5,7 - 2,9 - 1,4 Hz, 1H, H₃) ; 7,12-7,21 (m, 2H, H_{8,10}) ; 7,23-7,30 (m, 2H, H_{8,12}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 17,2 (CH₃, C₆) ; 21,5 (CH₃, C₁₃) ; 32,2 (CH₂, C₄) ; 79,5 (CH, C₅) ; 123,1 (CH, C₈) ; 126,8 - 128,6 - 129,3 (3 CH, C_{9,10,12}) ; 128,9 (C, C₂) ; 138,5 - 138,7 (2 C, C_{7,11}) ; 139,0 (CH, C₃) ; 165,9 (C, C₁).

Composé III-10



MM : 220,26 g.mol⁻¹
FB : C₁₃H₁₆O₃
Aspect : Huile incolore
Rendement : 79%
Rf : 0,42 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de **III-3** (0,66 mmol ; 145 mg) dans l'éther sec (4 mL) est ajouté le PtO₂ à 80% en masse (34,0 μmol ; 10 mg). Le milieu est fortement agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 1h puis le catalyseur est retiré par filtration sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (75:25 EP:AcOEt) pour conduire au composé **III-10** (0,52 mmol ; 115 mg) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 79%.

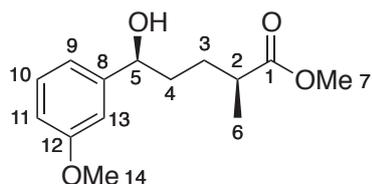
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, H₆) ; 1,54-1,66 (m, 1H, H_{3a}) ; 1,90-2,03 (m, 1H, H_{4a}) ; 2,11-2,26 (m, 2H, H_{3b,4b}) ; 2,67-2,81 (m, 1H, H₂) ; 3,82 (s, 3H, H₁₃) ; 5,34 (dd, *J* = 10,7 - 3,6 Hz, 1H, H₅) ; 6,84-6,88 (m, 1H, H₁₀) ; 6,90-6,95 (m, 2H, H_{8,12}) ; 7,28 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, H₉).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 16,4 (CH₃, C₆) ; 25,6 (CH₂, C₄) ; 29,7 (CH₂, C₃) ; 33,6 (CH, C₂) ; 55,4 (CH₃, C₁₃) ; 79,3 (CH, C₅) ; 111,4 - 113,8 (2 CH, C_{10,12}) ; 118,1 (CH, C₈) ; 129,7 (CH, C₉) ; 141,2 (C, C₇) ; 159,9 (C, C₁₁) ; 175,7 (C, C₁).

HRMS (CI) m/z : [M+H]⁺ théorique pour C₁₃H₁₆O₃: 221,1178; trouvé : 221,1170.

IR : 2961, 2937, 1741, 1603, 1587, 1492, 1458, 1437, 1367, 1289, 1273, 1185, 1109, 1075, 1047, 1018, 786, 696.

Composé III-11



MM : 252,31 g.mol⁻¹

FB : C₁₄H₂₀O₄

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 92%

Rf : 0,38 (70:30 EP:AcOEt)

Le méthanolate de sodium est formé *in situ* par dissolution d'une quantité catalytique de sodium dans du méthanol (1 mL). **III-10** (90,8 μmol ; 20 mg) est ensuite ajouté en solution dans le méthanol (1 mL). Le milieu est agité pendant 30 min puis la réaction est stoppée par dilution dans le DCM puis ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM puis les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit **III-11** (83,2 μmol ; 21 mg) sous forme d'une huile jaune pâle sans purification supplémentaire, avec un rendement de 92%.

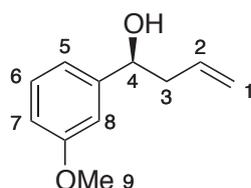
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, H₆) ; 1,54-1,86 (m, 5H, H_{3,4,OH}) ; 2,46 (dq, *J* = 13,7 - 6,9 Hz, 1H, H₂) ; 3,65 (s, 3H, H₇) ; 3,81 (s, 3H, H₁₄) ; 4,63 (dd, *J* = 7,3 - 4,8 Hz, 1H, H₅) ; 6,81 (ddd, *J* = 8,2 - 2,5 - 1,0 Hz, 1H, H₁₁) ; 6,90-6,92 (m, 2H, H_{13,9}) ; 7,26 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H₁₀).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 17,2 (CH₃, C₆) ; 29,9 (CH₂, C₃) ; 36,6 (CH₂, C₄) ; 39,3 (CH, C₂) ; 51,6 (CH₃, C₇) ; 55,2 (CH₃, C₁₄) ; 74,1 (CH, C₅) ; 111,4 - 112,9 (2 CH, C_{11,13}) ; 118,2 (CH, C₉) ; 129,4 (CH, C₁₀) ; 146,4 (C, C₈) ; 159,7 (C, C₁₂) ; 177,2 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₄H₂₀O₄: 275,1254; trouvé : 275,1253.

IR : 3454 (br), 2950, 2874, 1732, 1601, 1586, 1488, 1456, 1435, 1259, 1205, 1164, 1046, 873, 786, 701.

Composé III-13



MM : 178,23 g.mol⁻¹

FB : C₁₁H₁₄O₂

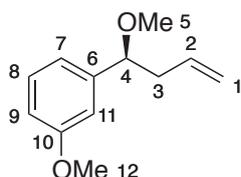
Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : Engagé dans l'étape suivante

Rf : 0,25 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de (-)-(ipc)₂-BOMe (9,54 mmol ; 3 g) dans l'éther sec (10 mL) à 0°C sous azote est ajoutée une solution de bromure d'allyle magnésien à 1,0 M dans l'éther (9,54 mmol ; 9,54 mL). Le milieu est agité à t.a pendant 1h puis le solvant est retiré sous pression réduite (rampe à vide). Du pentane (30 mL) est ajouté sur le solide blanc récupéré et le milieu est laissé sans agitation pour faire précipiter les sels de magnésium. Le surnageant est canulé vers un autre ballon inerté sous azote et le solide blanc est lavé trois fois supplémentaire de la même façon. Le pentane est évaporé sous pression réduite (rampe à vide) puis le résidu est solubilisé dans l'éther sec (10 mL). Le milieu est refroidi à -78°C puis est canulé sur une solution de *m*-anisaldéhyde (7,34 mmol ; 900 mg) dans l'éther sec (40 mL) sous azote, elle même à -78°C. Le milieu est agité 30 min à cette température puis à t.a. 1h supplémentaire. La température est abaissée à -40°C et du méthanol (1 mL) est ajouté. Une fois le milieu revenu à t.a., celui-ci est traité par un mélange d'une solution aqueuse de soude 1N (10 mL) et de peroxyde d'hydrogène 35% dans l'eau (20 mL). L'agitation est poursuivie pendant la nuit puis la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (80:20 EP:AcOEt) fournit un mélange inséparable du produit désiré et d'un sous-produit de la réaction, obligeant à poursuivre la synthèse ainsi.

Composé III-14



MM : 192,25 g.mol⁻¹

FB : C₁₂H₁₆O₂

Aspect : Huile incolore

Rendement : 62% (2 étapes)

Rf : 0,63 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de **III-13** (14,69 mmol) et d'iodure de méthyle (29,38 mmol; 1,83 mL) dans le THF sec (60 mL) est ajouté lentement le NaH 60% en masse (29,38 mmol; 1,17 g). Le milieu est agité à t.a. pendant 1h puis la réaction est neutralisée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le THF est retiré sous pression réduite et la phase aqueuse extraite trois fois au DCM. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (90:10 EP:AcOEt) fournit le produit **III-14** (9,11 mmol; 1,75 g) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 62% sur 2 étapes.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 2,40 (dddt, *J* = 14,2 - 6,9 - 5,7 - 1,3 Hz, 1H, H_{3a}) ; 2,50-2,61 (dddt, *J* = 14,2 - 7,5 - 6,9 - 1,3 Hz, 1H, H_{3b}) ; 3,23 (s, 3H, H₅) ; 3,82 (s, 3H, H₁₂) ; 4,14 (dd, *J* =

7,5 - 5,7 Hz, 1H, H₄) ; 5,03 (ddt, $J = 10,2 - 2,1 - 1,3$ Hz, 1H, H_{1a}) ; 5,06 (ddt, $J = 17,1 - 2,1 - 1,3$ Hz, 1H, H_{1b}) ; 5,77 (ddt, $J = 17,1 - 10,2 - 6,9$ Hz, 1H, H₂) ; 6,80-6,89 (m, 3H, H_{7,9,11}) ; 7,26 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H₈).

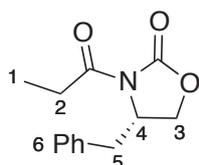
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 42,6 (CH₂, C₃) ; 55,1 (CH₃, C₁₂) ; 56,7 (CH₃, C₅) ; 83,6 (CH, C₄) ; 112,0 - 113,1 (2 CH, C_{9,11}) ; 116,9 (CH₂, C₁) ; 119,2 (CH, C₇) ; 129,4 (CH, C₈) ; 134,8 (CH, C₂) ; 143,5 (C, C₆) ; 159,8 (C, C₁₀).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₂H₁₆O₂: 215,1043; trouvé : 215,1040.

IR : 3075, 2978, 2937, 2822, 1641, 1601, 1587, 1488, 1455, 1435, 1350, 1315, 1286, 1258, 1155, 1101, 1050, 916, 783, 701.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = -47,1 (c 1,0 ; CHCl₃).

Composé III-15



MM : 233,26 g.mol⁻¹

FB : C₁₃H₁₅NO₃

Aspect : Cristaux blancs

Rendement : 91%

Rf : 0,67 (50:50 EP:AcOEt)

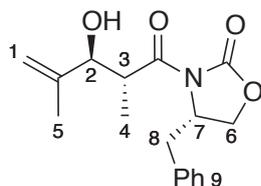
A une solution de (S)-4-benzyloxazolidin-2-one (22,57 mmol ; 4 g) dans le THF sec (110 mL) à -78°C sous azote, est ajoutée une solution de *n*-BuLi à 1,4 M dans l'hexane (27,09 mmol ; 19,35 mL). Le milieu est agité pendant 15 min à cette température puis le chlorure de propionyle fraîchement distillé (27,09 mmol ; 2,36 mL) est ajouté. Le milieu est agité 1h à -78°C puis 1h30 à t.a. avant d'être neutralisé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le mélange est extrait trois fois à l'éther puis les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80:20 EP:AcOEt) pour obtenir **III-15** (20,62 mmol ; 4,81 g) sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 91%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H₁) ; 2,77 (dd, $J = 13,3 - 9,6$ Hz, 1H, H_{5a}) ; 2,92 (dq, $J = 17,9 - 7,3$ Hz, 1H, H_{2a}) ; 3,00 (dq, $J = 17,9 - 7,3$ Hz, 1H, H_{2b}) ; 3,31 (dd, $J = 13,3 - 3,3$ Hz, 1H, H_{5b}) ; 4,17 (dd, $J = 9,1 - 3,5$ Hz, 1H, H_{3a}) ; 4,21 (dd, $J = 9,1 - 6,8$ Hz, 1H, H_{3b}) ; 4,64-4,72 (m, 1H, H₄) ; 7,19-7,37 (m, 5H, H₆).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁷⁰

[170] Peed, J.; Perifán Domínguez, I.; Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Taylor, J. E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3592-3595.

Composé III-16



MM : 303,35 g.mol⁻¹

FB : C₁₇H₂₁NO₄

Aspect : Huile incolore

Rendement : 73%

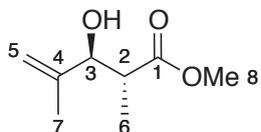
Rf : 0,40 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de **III-15** (16,09 mmol ; 3,75 g), chlorure de magnésium (II) (1,61 mmol ; 153 mg) et NaSbF₆ (4,83 mmol ; 1,25 g) dans l'acétate d'éthyle (35 mL) sous azote, sont ajoutés la triéthylamine (32,18 mmol ; 4,47 mL), la méthacroléine à 90% (21,45 mmol ; 1,78 mL) et le chlorure de triméthylsilyle (24,13 mmol ; 3,06 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 45h mais une conversion totale n'est obtenue qu'après rajout de méthacroléine (7,23 mmol ; 0,6 mL) et chlorure de triméthylsilyle (7,89 mmol ; 1 mL), suivi d'une agitation de 24h supplémentaires. Le milieu est alors filtré sur un pad de silice, lavé par la suite trois fois à l'éther. Le filtrat est concentré sous pression réduite puis dilué dans le méthanol (70 mL). Trois gouttes d'acide trifluoroacétique sont ajoutées et le milieu est agité pendant 30 min à t.a. avant d'être concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (75:25 EP:AcOEt) permet l'obtention du produit **III-16** (11,77 mmol ; 3,57 g) sous la forme d'une huile incolore, avec un rendement de 73%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,15 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, H₄) ; 1,81 (dd, *J* = 1,6 - 0,8 Hz, 3H, H₅) ; 2,05 (br s, 1H, OH) ; 2,78 (dd, *J* = 13,4 - 9,5 Hz, 1H, H_{8a}) ; 3,31 (dd, *J* = 13,4 - 3,3 Hz, 1H, H_{8b}) ; 4,08-4,27 (m, 4H, H_{2,3,6}) ; 4,70 (ddt, *J* = 9,5 - 6,9 - 3,3 Hz, 1H, H₇) ; 4,97 (qt, *J* = 1,6 Hz, 1H, H_{1a}) ; 5,03 (dq, *J* = 1,6 - 0,8 Hz, 1H, H_{1b}) ; 7,20-7,38 (m, 5H, H₉).

Spectre en accord avec les données de la littérature.⁸⁶

Composé III-17



MM : 158,19 g.mol⁻¹

FB : C₈H₁₄O₃

Aspect : Huile incolore

Rendement : 81%

Rf : 0,39 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de **III-16** (0,86 mmol ; 261 mg) dans le DCM sec (5 mL) à -25°C sous azote est ajoutée lentement une solution de méthanoate de sodium à 0,5 M dans le méthanol (0,90 mmol ; 1,8 mL) préalablement refroidie à 5°C. Le milieu est agité à -25°C pendant 30 min puis est neutralisé par ajout de résine Amberlite IR-120. Le milieu est agité pendant 15 min puis la résine est filtrée et lavée trois fois au DCM. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50:50 EP:Et₂O) pour conduire au produit **III-17** (0,70 mmol ; 110 mg) sous la forme d'une huile incolore, avec un rendement de 81%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, H₆) ; 1,73 (dd, *J* = 1,6 - 0,9 Hz, 3H, H₇) ; 1,99 (br s, 1H, OH) ; 2,68 (dq, *J* = 8,2 - 7,2 Hz, 1H, H₂) ; 3,72 (s, 3H, H₁₀) ; 4,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H₃) ; 4,94 (qt, *J* = 1,6 Hz, 1H, H_{5a}) ; 4,98 (dq, *J* = 1,6 - 0,9 Hz, 1H, H_{5b}).

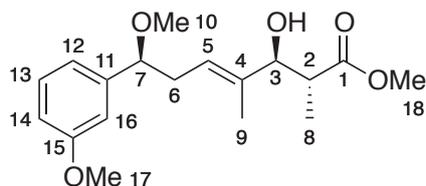
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 14,3 (CH₃, C₆) ; 16,7 (CH₃, C₇) ; 43,1 (CH, C₂) ; 51,8 (CH₃, C₈) ; 78,0 (CH, C₃) ; 114,0 (CH₂, C₅) ; 144,4 (C, C₄) ; 176,3 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₈H₁₄O₃: 181,0835; trouvé : 181,0839.

IR : 3463 (br), 3076, 2979, 2952, 1734, 1724, 1649, 1459, 1437, 1376, 1358, 1253, 1199, 1172, 1062, 1030, 905.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = +0,3 (c 1,0 ; CHCl₃).

Composé III-18



MM : 322,40 g.mol⁻¹

FB : C₁₈H₂₆O₅

Aspect : Huile brune

Rendement : 30%

Rf : 0,29 (70:30 EP:AcOEt)

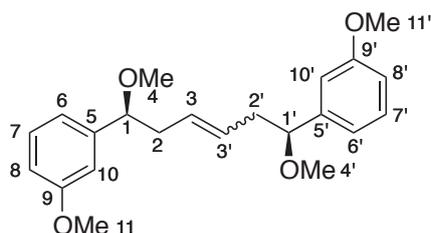
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 0,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, H₈) ; 1,49 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H, H₉) ; 7,34 (br s, 1H, OH) ; 2,43 (dt, *J* = 14,5 - 6,9 Hz, 1H, H_{6a}) ; 2,50-2,63 (m, 2H, H_{2,6b}) ; 3,21 (s, 3H, H₁₀) ; 3,70 (s, 3H, H₁₈) ; 3,80 (s, 3H, H₁₇) ; 4,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, H₃) ; 4,11 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, H₇) ; 5,41 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, H₅) ; 6,79-6,86 (m, 3H, H_{12,14,16}) ; 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H₁₃).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 10,9 - 14,3 (2 CH₃, C_{8,9}) ; 36,4 (CH₂, C₆) ; 43,2 (CH, C₂) ; 52,0 (CH₃, C₁₈) ; 55,3 - 56,8 (2 CH₃, C_{10,17}) ; 80,1 (CH, C₃) ; 83,6 (CH, C₇) ; 112,3 - 113,1 (2 CH, C_{14,16}) ; 119,3 (CH, C₁₂) ; 125,6 (CH, C₅) ; 129,5 (CH, C₁₃) ; 136,2 (C, C₄) ; 143,4 (C, C₁₁) ; 159,9 (C, C₁₅) ; 176,6 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₈H₂₆O₅: 345,1672; trouvé : 345,1666.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = -8,8 (c 0,2 ; CHCl₃).

Composé III-19



MM : 356,46 g.mol⁻¹

FB : C₂₂H₂₈O₄

Aspect : Huile brune

Rendement : 72%

Rf : 0,50 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de **III-14** (0,94 mmol ; 180 mg) dans le DCM sec (5 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération (93,6 μmol ; 77 mg). Le milieu est chauffé à reflux pendant 6h sous azote puis la même quantité de catalyseur est rajoutée et le milieu chauffé à reflux 14h supplémentaires. Le solvant est retiré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (90:10 EP:AcOEt) pour conduire au produit **III-19** (0,34 mmol ; 120 mg) sous la forme d'une huile brune avec un rendement de 72%. La nouvelle double liaison formée présente par RMN un ratio *E*:*Z* = 1,5:1.

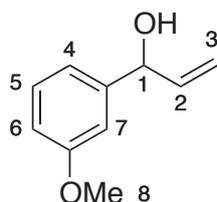
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 2,26-2,36 (m, 2H, H_{2a,2'a}) ; 2,41-2,52 (m, 2H, H_{2b,2'b}) ; 3,19-3,20 (m, 6H, H_{4,4'}) ; 3,81 (s, 6H, H_{11,11'}) ; 3,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 0,8H, H_{1,1'} (*Z*)) ; 4,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 1,2H, H_{1,1'} (*E*)) ; 5,36-5,44 (m, 2H, H_{3,3'}) ; 6,80-6,82 (m, 6H, H_{6,6',8,8',10,10'}) ; 7,21-7,27 (m, 2H, H_{7,7'}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 36,0 - 41,3 (2 CH₂, C_{2,2'}) ; 55,2 - 56,6 (4 CH₃, C_{4,4',11,11'}) ; 83,6 - 83,9 (2 CH, C_{1,1'}) ; 111,9 - 112,0 - 112,9 - 113,0 (4 CH, C_{8,8',10,10'}) ; 119,2 - 119,3 (2 CH, C_{6,6'}) ; 127,3 - 128,6 (2 CH, C_{3,3'}) ; 129,2 - 129,3 (2 CH, C_{7,7'}) ; 143,5 - 143,6 (2 C, C_{5,5'}) ; 159,7 (2 C, C_{9,9'}).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₂H₂₈O₄: 379.1880; trouvé : 379.1880.

IR : 2934, 2821, 1600, 1586, 1487, 1455, 1435, 1351, 1316, 1284, 1259, 1154, 1102, 1048, 967, 875, 783, 701.

Composé III-21



MM : 164,20 g.mol⁻¹

FB : C₁₀H₁₂O₂

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : Engagé dans l'étape suivante

Rf : 0,24 (80:20 EP:AcOEt)

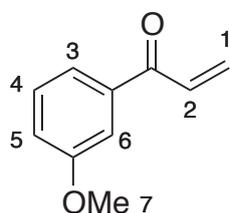
A une solution de *m*-anisaldéhyde (11,0 mmol ; 1,5 g) dans l'éther sec (40 mL) est ajouté à 0°C une solution de bromure de vinylmagnésium à 1M dans le THF (13,2 mmol ; 13,2 mL). Le milieu est agité à 0°C pendant 1h puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrée

sous pression réduite. L'huile jaune pâle obtenue est suffisamment pure à ce stade pour être engagée dans l'étape suivante.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,96 (br s, 1H, OH) ; 3,81 (s, 3H, H₈) ; 5,18-5,22 (m, 2H, H₃) ; 5,36 (dt, *J* = 17,1 - 1,3 Hz, 1H, H₁) ; 6,04 (ddd, *J* = 17,1 - 10,1 - 6,2 Hz, 1H, H₂) ; 6,81-6,85 (m, 1H, H₆) ; 6,93-6,97 (m, 2H, H_{4,7}) ; 7,27 (t, *J* = 8,1 Hz, H₅).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁷¹

Composé III-22



MM : 162,19 g.mol⁻¹

FB : C₁₀H₁₀O₂

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 83% (2 étapes)

Rf : 0,44 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de **III-21** (11,0 mmol) dans le DCM sec (50 mL) à 0°C est ajoutée une solution de periodinane de Dess-Martin à 15% en masse dans le DCM (12,1 mmol ; 25,9 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 1h puis la réaction est stoppée par ajout de solutions aqueuses saturées de NH₄Cl et Na₂S₂O₃. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Après purification sur gel de silice (80:20 EP:AcOEt), le produit **III-22** (9,12 mmol ; 1,48 g) est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 83% sur 2 étapes.

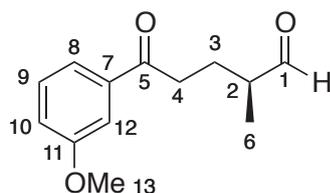
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 3,87 (s, 3H, H₇) ; 5,93 (dd, *J* = 10,6 - 1,7 Hz, 1H, H_{1a}) ; 6,44 (dd, *J* = 17,1 - 1,7 Hz, 1H, H_{1b}) ; 7,13 (ddd, *J* = 8,2 - 2,7 - 1,0 Hz, 1H, H₅) ; 7,15 (dd, *J* = 17,1 - 10,6 Hz, 1H, H₂) ; 7,36-7,42 (dd, *J* = 8,2 - 7,6 Hz, 1H, H₄) ; 7,22 (dd, *J* = 2,7 - 1,5 Hz, 1H, H₆) ; 7,26 (ddd, *J* = 7,6 - 1,5 - 1,0 Hz, 1H, H₃).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁷²

[171] Lin, H.; Liu, Y.; Wu, Z.-L. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2610-2612.

[172] An, X.-L.; Chen, J.-R.; Li, C.-F.; Zhang, F.-G.; Zou, Y.-Q.; Guo, Y.-C.; Xiao, W.-J. *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 2258-2265.

Composé III-23



MM : 220,26 g.mol⁻¹

FB : C₁₃H₁₆O₃

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 94%

Rf : 0,38 (70:30 EP:AcOEt)

A un mélange de (*R*)-triméthylsilyl diphénylprolinol (0,35 mmol ; 114 mg) et 3,4-dihydroxybenzoate d'éthyle (1,4 mmol ; 255 mg) à -10°C sont ajoutés simultanément **III-22** (9,09 mmol ; 1,475 g) et le propionaldéhyde (7,0 mmol ; 406 mg). Le milieu est agité 48h à -10°C puis est directement purifié par chromatographie sur gel de silice (75:25 EP:AcOEt) pour conduire au produit **III-23** (6,58 mmol ; 1,45 g) sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 94%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, H₆) ; 1,85 (ddt, *J* = 14,3 - 8,0 - 6,4 Hz, 1H, H_{3a}) ; 2,15 (dtd, *J* = 14,3 - 7,6 - 6,7 Hz, 1H, H_{3b}) ; 2,43-2,55 (m, 1H, H₂) ; 2,99 (ddd, *J* = 17,3 - 8,0 - 6,7, 1H, H_{4a}) ; 3,06 (ddd, *J* = 17,3 - 8,0 - 6,7 Hz, 1H, H_{4b}) ; 3,86 (s, 3H, H₁₃) ; 7,11 (ddd, *J* = 8,2 - 2,7 - 1,0 Hz, 1H, H₁₀) ; 7,37 (dd, *J* = 8,2 - 7,6 Hz, 1H, H₉) ; 7,48 (dd, *J* = 2,7 - 1,5 Hz, 1H, H₁₂) ; 7,53 (ddd, *J* = 7,6 - 1,5 - 1,0 Hz, 1H, H₈) ; 9,67 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, H₁).

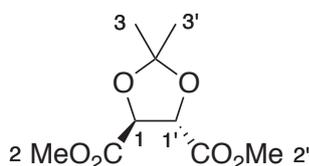
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 13,7 (CH₃, C₆) ; 24,8 (CH₂, C₃) ; 35,8 (CH₂, C₄) ; 45,8 (CH, C₂) ; 55,5 (CH₃, C₁₃) ; 112,4 - 119,7 - 120,7 - 129,7 (4 CH, C_{8-10,12}) ; 138,2 (C, C₇) ; 160,0 (C, C₁₁) ; 199,3 (C, C₅) ; 204,6 (CH, C₁).

HRMS (CI) m/z : [M+H]⁺ théorique pour C₁₃H₁₆O₃: 221,1172; trouvé : 221,1174.

IR : 2961, 2936, 2709, 1723, 1685, 1597, 1583, 1486, 1453, 1430, 1287, 1263, 1195, 1170, 1040, 872, 687.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = +3,3 (c 0,1 ; CHCl₃).

Composé III-28



MM : 218,20 g.mol⁻¹

FB : C₉H₁₄O₆

Aspect : Huile jaune

Rendement : 98%

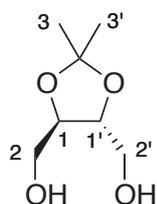
Une solution de D-tartrate de diméthyle (56,13 mmol ; 10 g), 2,2-diméthoxypropane (84,20 mmol ; 10,44 mL) et APTS monohydrate (5,61 mmol ; 1,07 g) dans le benzène (110 mL) est chauffée à reflux à l'aide d'un Dean-Stark pendant 12h. Le milieu est refroidi à t.a. puis l'hydrogénocarbonate de sodium (11,90 mmol ; 1 g) et de l'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'AcOEt puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire

au composé **III-28** (55,22 mmol ; 12,05 g) sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 98%, sans purification supplémentaire.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz ; CDCl_3) δ : 1,50 (s, 6H, $\text{H}_{3,3'}$) ; 3,83 (s, 6H, $\text{H}_{2,2'}$) ; 4,81 (s, 2H, $\text{H}_{1,1'}$).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁷³

Composé III-29



MM : 162,18 g.mol⁻¹

FB : $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$

Aspect : Huile jaune

Rendement : 94%

A une solution de **III-28** (47,48 mmol ; 10,36 g) dans un mélange éthanol:THF (200:100 mL) à 0°C sont ajoutés le LiCl (284,88 mmol ; 12,08 g) et le NaBH_4 (284,88 mmol ; 10,78 g). Le milieu est agité jusqu'à t.a. pendant la nuit. L'excès d'hydrure est neutralisé par ajout d'acétone. Les sels sont éliminés par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite pour conduire au composé **III-29** (44,70 mmol ; 7,25 g) sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 94%, sans purification supplémentaire.

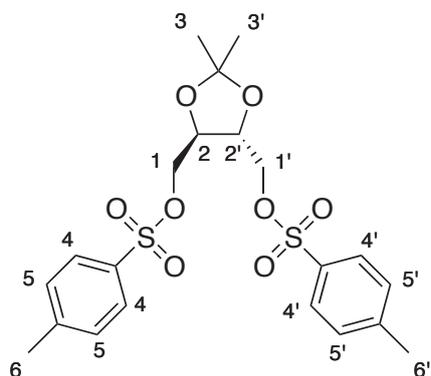
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz ; CDCl_3) δ : 1,44 (s, 6H, $\text{H}_{3,3'}$) ; 2,30 (br s, 2H, OH) ; 3,66-3,73 (m, 2H, $\text{H}_{2a,2'a}$) ; 3,78-3,85 (m, 2H, $\text{H}_{2b,2'b}$) ; 4,00-4,05 (m, 2H, $\text{H}_{1,1'}$).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁷⁴

[173] Li, B.; Yang, X.; Yang, K.; Fu, E. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2603-2608.

[174] Liu, J.-H.; Long, Y.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4592-4594.

Composé III-30



MM : 470,56 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₂₆O₈S₂

Aspect : Solide blanc cassé

Rendement : 53%

Rf : 0,53 (50:50 EP:AcOEt)

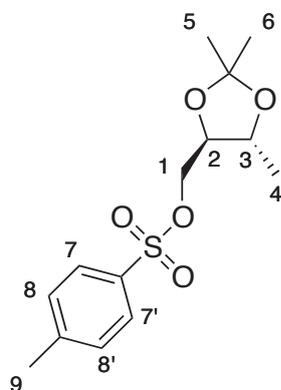
T_{fus} : 88-90°C

A une solution de **III-29** (14,18 mmol ; 2,3 g), d'hydrogénosulfate de *tert*-butyle ammonium (1,42 mmol ; 482 mg) et de soude aqueuse à 15% (9 mL) dans le DCM (30 mL) est ajouté le chlorure de tosylo (29,78 mmol ; 5,68 g). Le milieu est placé sous forte agitation à t.a. pendant la nuit. Le milieu est dilué par ajout d'eau et extrait trois fois au DCM. Les phases aqueuses combinées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (75:25 EP:AcOEt) pour conduire au composé **III-30** (7,54 mmol ; 3,55 g) sous la forme d'un solide blanc cassé avec un rendement de 53%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,30 (s, 6H, H_{3,3'}) ; 2,46 (s, 6H, H_{6,6'}) ; 3,99-4,04 (m, 2H, H_{2,2'}) ; 4,07-4,11 (m, 4H, H_{1,1'}) ; 4,10 (m, 4H, H_{5,5'}) ; 7,78 (m, 4H, H_{4,4'}).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁷⁵

Composé III-31



MM : 300,37 g.mol⁻¹

FB : C₁₄H₂₀O₅S

Aspect : Huile incolore

Rendement : 43%

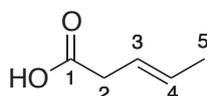
Rf : 0,55 (60:40 EP:AcOEt)

[175] Silva Serra, M. E.; Murtinho, D.; Rocha Gonsalves, A. M. A. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, 22, 488-493.

A une solution de **III-30** (0,32 mmol ; 150 g) dans le DMSO (10 mL) est ajouté le NaBH₄ (0,32 mmol ; 12 mg). Le milieu est agité à 80°C pendant 3h puis l'excès d'hydrure est neutralisé par ajout d'acétone. Le milieu est dilué dans l'acétate d'éthyle puis lavé quatre fois à l'eau. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80:20 EP:AcOEt) pour conduire au composé **III-31** (0,14 mmol ; 41 mg) sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 75%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H₄) ; 1,30 (s, 3H, H₅) ; 1,36 (s, 3H, H₆) ; 2,44 (s, 3H, H₉) ; 3,69 (dt, *J* = 8,1 - 4,7 Hz, 1H, H₂) ; 3,92 (dq, *J* = 8,1 - 6,0 Hz, 1H, H₃) ; 4,09 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H, H₁) ; 7,34 (m, 2H, H_{8,8}) ; 7,78 (m, 2H, H_{7,7}).

Composé III-33'



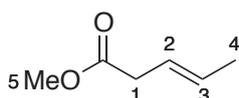
MM : 100,12 g.mol⁻¹
FB : C₅H₈O₂
Aspect : Liquide incolore
Rendement : 28%

A une solution de propionaldéhyde (344 mmol ; 20 g) dans l'acétate d'éthyle (90 mL) sont ajoutés l'acide malonique et 10 gouttes de diéthylamine. Le milieu est chauffé à reflux pendant la nuit, puis le solvant est retiré sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite (90°C ; 30 mbar) pour conduire au composé **III-33'** (96,4 mmol ; 9,65 g) sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 28%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,68-1,74 (m, 3H, H₄) ; 3,04-3,10 (m, 2H, H₂) ; 5,46-5,68 (m, 2H, H_{3,4}) ; 8,62 (br s, 1H, OH).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹²⁸

Composé III-35

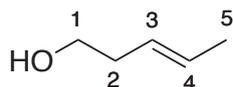


MM : 114,14 g.mol⁻¹
FB : C₆H₁₀O₂
Aspect : Huile jaune pâle
Rendement : 67%

A une solution de **III-33'** (19,98 mmol ; 2,0 g) dans le méthanol (20 mL) sont ajoutés 5 gouttes d'acide sulfurique. Le milieu est agité à t.a. pendant 72h, neutralisé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au composé **III-35** (13,5 mmol ; 1,54 g) sous forme d'huile jaune pâle avec un rendement de 67%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz ; CDCl_3) δ : 1,68-1,71 (m, 3H, H_4) ; 3,02 (dd, $J = 5,3 - 1,2$ Hz ; 2H, H_1) ; 3,68 (s, 3H, H_5) ; 5,47-5,65 (m, 2H, $\text{H}_{2,3}$).

Composé III-38



MM : 86,13 g.mol^{-1}

FB : $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 67%

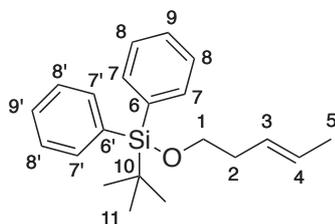
Rf : 0,24 (80:20 EP:AcOEt)

A une suspension de LiAlH_4 (19,98 mmol ; 758 mg) dans l'éther sec (20 mL) à 0°C sous azote est ajouté par canule une solution d'acide (*E*)-pent-3-énoïque (19,98 mmol ; 2 g). Le milieu est agité de 0°C à t.a. pendant la nuit puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution de soude 1N (20 mL). Les sels d'aluminium sont filtrés sur célite et sont lavés à l'éther. Les phases du filtrat sont séparées et la phase organique lavée à la saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit désiré **III-38** (13,4 mmol ; 1,15 g) sous la forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 67%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz ; CDCl_3) δ : 1,57 (br s, 1H, OH) ; 1,66-1,71 (m, 3H, H_5) ; 2,21-2,29 (m, 2H, H_2) ; 3,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H_1) ; 5,34-5,45 (m, 1H, H_3) ; 5,51-5,63 (m, 1H, H_4).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁷⁶

Composé III-39



MM : 324,53 g.mol^{-1}

FB : $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{OSi}$

Aspect : Huile incolore

Rendement : 78%

Rf : 0,80 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de (*E*)-pent-3-èn-1-ol **III-38** (11,84 mmol ; 1,02 g) dans le DMF (60 mL) sont ajoutés l'imidazole (23,68 mmol ; 1,61 g) et le TBDPS-Cl (13,03 mmol ; 3,39 mL). Le milieu est agité pendant la nuit. La conversion totale sera atteinte qu'après un ajout de 0,3 eq de TBDPS-Cl supplémentaire (1,0 mL) et une agitation de 1h. Le milieu est dilué dans le DCM puis est lavé 3 fois à l'aide d'une solution de HCl 1N. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par

[176] Hornánszky, G.; Rohály, J.; Novák, L. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1533-1540.

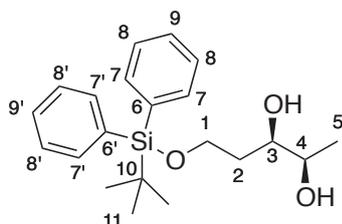
chromatographie sur gel de silice (90:10 EP:AcOEt) pour conduire au produit souhaité **III-39** (9,18 mmol ; 2,98 g) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 78%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,04 (s, 9H, H₁₁) ; 1,63 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H, H₅) ; 2,17-2,31 (m, 2H, H₂) ; 3,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, H₁) ; 5,37-5,53 (m, 2H, H_{3,4}) ; 7,33-7,49 (m, 6H, H_{7,7',9,9'}) ; 7,63-7,76 (m, 4H, H_{8,8'}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 18,2 (CH₃, C₅) ; 19,4 (C, C₁₀) ; 27,0 (3 CH₃, C₁₁) ; 36,2 (CH₂, C₂) ; 64,2 (CH₂, C₁) ; 127,1 (CH, C₄) ; 127,7 (4 CH, C_{7,7'}) ; 127,8 (CH, C₃) ; 129,6 (2 CH, C_{9,9'}) ; 134,2 (2 C, C_{6,6'}) ; 135,7 (4 C, C_{8,8'}).

Spectres en accord avec les données de la littérature.¹⁷⁷

Composé III-40



MM : 358,55 g.mol⁻¹

FB : C₂₁H₃₀O₃Si

Aspect : Huile incolore

Rendement : 86%

Rf : 0,53 (50:50 EP:AcOEt)

Une suspension d'AD-mix β (6,47 g) et de méthanesulfonamide (4,62 mmol ; 439 mg) dans un mélange *t*-BuOH:H₂O (1:1 ; 80 mL) est agité à t.a. jusqu'à ce que les deux phases soient claires. Le milieu est ensuite refroidi à 0°C et le composé **III-39** (4,62 mmol ; 1,5 g) est ajouté. Le milieu est agité à 0°C pendant 48h, puis la réaction est stoppée par ajout de sulfite de sodium (6,9 g). Le milieu résultant est agité pendant 1h à t.a. puis est extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de soude 1N puis à la saumure. Elles sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50:50 EP:AcOEt) pour conduire au produit souhaité **III-40** (3,99 mmol ; 1,43 g) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 86%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,06 (s, 9H, H₁₁) ; 1,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H₅) ; 1,65-1,80 (m, 2H, H₂) ; 2,20 (br s, 2H, OH) ; 2,61-2,71 (m, 2H, H_{3,4}) ; 3,89 (dd, *J* = 6,0 - 5,0 Hz, 2H, H₁) ; 7,37-7,49 (m, 6H, H_{7,7',9,9'}) ; 7,64-7,71 (m, 4H, H_{8,8'}).

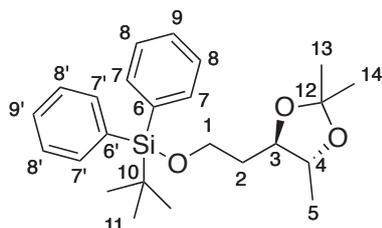
¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 19,1 (C, C₁₀) ; 19,2 (CH₃, C₅) ; 26,9 (3 CH₃, C₁₁) ; 34,9 (CH₂, C₂) ; 62,9 (CH₂, C₁) ; 70,8 - 75,7 (2 CH, C_{3,4}) ; 128,0 (4C, C_{8,8'}) ; 130,0 (2 CH, C_{9,9'}) ; 132,9 - 133,0 (2 C, C_{6,6'}) ; 135,6 (4 CH, C_{7,7'}).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₁H₃₀O₃Si: 381,1865; trouvé : 381,1860.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = -3,3 (c 1,0 ; CHCl₃).

[177] Kerrigan, M. H.; Jeon, S.-J.; Chen, Y. K.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8434-8445.

Composé III-41



MM : 398,61 g.mol⁻¹
FB : C₂₄H₃₄O₃Si
Aspect : Huile jaune pâle
Rendement : 99%
Rf : 0,68 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de **III-40** (1,23 mmol ; 444 mg) dans l'acétone (10 mL) sont ajoutés le 2,2-diméthoxypropane (1,67 mmol ; 0,21 mL) et l'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté (0,11 mmol ; 21 mg). Le milieu est agité à t.a. pendant la nuit. La réaction est stoppée par ajout d'une solution de soude 1N (10 mL) puis le mélange est extrait 3 fois au DCM. Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit souhaité **III-41** (1,22 mmol ; 485 mg) sous forme d'une huile jaune pâle, sans purification supplémentaire, avec un rendement de 99%.

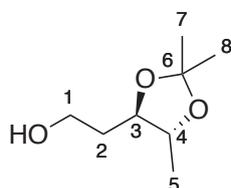
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,05 (s, 9H, H₁₁) ; 1,25 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H, H₅) ; 1,35 (s, 3H, H₁₃) ; 1,39 (s, 3H, H₁₄) ; 1,68-1,85 (m, 2H, H₂) ; 3,69-3,86 (m, 4H, H_{1,3,4}) ; 7,34-7,44 (m, 6H, H_{7,7',9,9'}) ; 7,65-7,71 (m, 4H, H_{8,8'}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 17,4 (CH₃, C₅) ; 19,3 (C, C₁₀) ; 26,9 (3 CH₃, C₁₁) ; 27,3 (CH₃, C₁₃) ; 27,4 (CH₃, C₁₄) ; 35,3 (CH₂, C₂) ; 60,8 (CH₂, C₁) ; 76,9 - 79,4 (2 CH, C_{3,4}) ; 107,8 (C, C₁₂) ; 127,7 (4C, C_{8,8'}) ; 129,7 (2 CH, C_{9,9'}) ; 133,9 - 134,0 (2 C, C_{6,6'}) ; 135,7 (4 CH, C_{7,7'}).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₄H₃₄O₃Si: 421,2169; trouvé : 421,2168.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = +7,3 (c 1,1 ; CHCl₃).

Composé III-42



MM : 160,21 g.mol⁻¹
FB : C₈H₁₆O₃
Aspect : Huile jaune pâle
Rendement : 99%
Rf : 0,10 (80:20 EP:AcOEt)

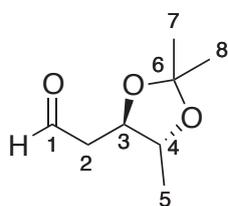
A une solution de **III-41** (3,99 mmol ; 1,59 g) dans le THF sec (20 mL) est ajoutée une solution de TBAF 1M dans le THF (5,98 mmol ; 5,98 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 5h puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le mélange est extrait 3 fois à l'éther puis les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50:50 EP:AcOEt) pour conduire au produit souhaité **III-42** (3,96 mmol ; 635 mg) sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 99%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,26 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, H₅) ; 1,39 (s, 3H, H₇) ; 1,40 (s, 3H, H₈) ; 1,67-1,77 (m, 1H, H_{2a}) ; 1,79-1,89 (m, 1H, H_{2b}) ; 2,07 (br s, 1H, OH) ; 3,68 (td, *J* = 8,5 - 3,3 Hz; 1H, H₃) ; 3,75-3,84 (m, 3H, H_{1,4}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 17,1 (CH₃, C₅) ; 27,1 (CH₃, C₇) ; 27,3 (CH₃, C₈) ; 34,2 (CH₂, C₂) ; 60,3 (CH₂, C₁) ; 76,8 - 81,0 (2 CH, C_{3,4}) ; 108,2 (C, C₆).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₈H₁₆O₃: 183,0992; trouvé : 183,0987.

Composé III-43



MM : 158,19 g.mol⁻¹

FB : C₈H₁₄O₃

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : Engagé dans l'étape suivante

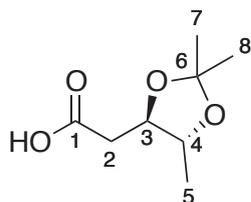
Rf : 0,53 (50:50 EP:AcOEt)

A une solution de **III-42** (2,96 mmol; 475 mg) dans le DCM sec (10 mL) est ajouté le périodinanane de Dess-Martin 0,3M dans le DCM (3,26 mmol; 10,9 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 1h30 puis est concentré et filtré sur un pad de silice lavé par la suite avec un mélange 50:50 EP:AcOEt. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour conduire à une huile jaune pâle directement engagée dans la suite.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H₅) ; 1,39 (m, 3H, H₇) ; 1,42 (m, 3H, H₈) ; 2,61 (ddd, *J* = 16,3 - 5,0 - 2,1 Hz, 1H, H_{2a}) ; 2,67 (ddd, *J* = 16,3 - 6,9 - 2,1 Hz, 1H, H_{2b}) ; 3,80 (dq, *J* = 8,3 - 6,0 Hz, 1H, H₄) ; 4,0 (ddd, *J* = 8,3 - 6,9 - 5,0 Hz, 1H, H₃) ; 9,83 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, H₁).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 17,0 (CH₃, C₅) ; 27,0 (CH₃, C₇) ; 27,3 (CH₃, C₈) ; 45,9 (CH₂, C₂) ; 76,7 - 77,0 (2 CH, C_{3,4}) ; 108,8 (C, C₆) ; 200,1 (CH, C₁).

Composé III-27



MM : 174,19 g.mol⁻¹

FB : C₈H₁₄O₄

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 74% (2 étapes)

L'aldéhyde **III-43** précédent est mis en solution dans un mélange THF:H₂O:*t*-BuOH (4:4:1 mL). Le NaH₂PO₄ monohydraté (23,68 mmol ; 3,27 g), le 2-méthylbut-2-ène (29,60 mmol ; 3,13 mL) et le chlorite de sodium 80% (11,84 mmol ; 1,34 g) sont ensuite ajoutés. Le milieu est agité à t.a. pendant la nuit. Le THF est ensuite retiré par évaporation sous pression réduite et le milieu est dilué dans le DCM et l'eau. Après séparation, la phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 3 par ajout de HCl 1N. Celle-ci est alors extraite trois fois au DCM. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au composé souhaité **III-27** (2,18 mmol ; 380 mg) sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 74% sur 2 étapes sans purification supplémentaire.

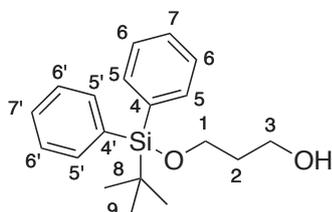
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, H₅) ; 1,39-1,41 (m, 3H, H₇) ; 1,42-1,44 (m, 3H, H₈) ; 2,60-2,62 (m, 2H, H₂) ; 3,83 (dq, *J* = 8,2 - 5,9 Hz, 1H, H₄) ; 3,95 (ddd, *J* = 8,2 - 6,4 - 5,6 Hz, 1H, H₃) ; 8,70 (br s, 1H, OH).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 17,3 (CH₃, C₅) ; 27,0 (CH₃, C₇) ; 27,3 (CH₃, C₈) ; 37,5 (CH₂, C₂) ; 76,5 - 78,2 (2 CH, C_{3,4}) ; 108,8 (C, C₆) ; 176,2 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₈H₁₄O₄: 197,0784; trouvé : 197,0782.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = +10,2 (c 0,5 ; CHCl₃).

Composé III-44



MM : 314,49 g.mol⁻¹

FB : C₁₉H₂₆O₂Si

Aspect : Solide blanc

Rendement : 90%

Rf : 0,52 (70:30 EP:AcOEt)

A une suspension de NaH 60% (26,28 mmol ; 1,05 g) dans le THF sec (50 mL) sous azote est ajouté lentement le 1,3-propanediol (26,28 mmol ; 1,89 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 45 min puis le TBDPS-Cl est ajouté. Après 1h d'agitation, la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le milieu est extrait trois fois à l'éther et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80:20

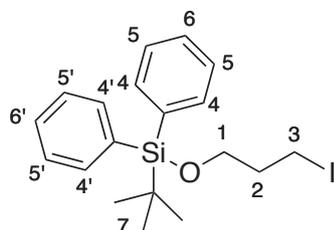
EP:AcOEt) pour conduire au produit souhaité **III-44** (23,62 mmol ; 7,43 g) sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,05 (s, 9H, H₉) ; 1,60 (br s, 1H, OH) ; 1,81 (qt, *J* = 5,6 Hz, 2H, H₂) ; 3,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H, H_{1,3}) ; 7,37-7,48 (m, 6H, H_{5,5',7,7'}) ; 7,66-7,73 (m, 4H, H_{6,6'}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 19,2 (C, C₈) ; 26,9 (3 CH₃, C₉) ; 34,4 (CH₂, C₂) ; 61,8 - 63,2 (2 CH₂, C_{1,3}) ; 127,8 (4 CH, C_{5,5'}) ; 129,9 (2 CH, C_{7,7'}) ; 133,3 (2C, C_{4,4'}) ; 135,6 (4 CH, C_{6,6'}).

Spectres en accord avec les données de la littérature.¹⁷⁸

Composé III-45



MM : 424,39 g.mol⁻¹

FB : C₁₉H₂₅IOSi

Aspect : Huile incolore

Rendement : 97%

Rf : 0,55 (90:10 EP:AcOEt)

A une solution de triphénylphosphine (3,18 mmol ; 1 g) dans le DCM sec (15 mL) sont ajoutés successivement l'imidazole (4,77 mmol ; 325 mg), l'iode (4,13 mmol ; 1,05 g) et l'alcool **III-44** (3,18 mmol ; 1 g). Le milieu est agité à t.a. à l'abri de la lumière pendant la nuit. Le milieu est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (90:10 EP:AcOEt) pour conduire au composé souhaité **III-45** (3,09 mmol ; 1,31 g) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 97%.

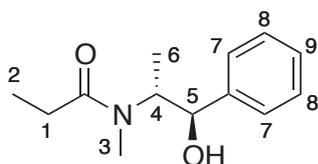
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,05 (s, 9H, H₇) ; 2,03 (tt, *J* = 6,8 - 5,7 Hz, 2H, H₂) ; 3,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, H₃) ; 3,71 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, H₁) ; 7,36-7,46 (m, 6H, H_{4,4',6,6'}) ; 7,65-7,69 (m, 4H, H_{5,5'}).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁷⁹

[178] Pierry, C.; Cahard, D.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2378-2386.

[179] Dawson, I. M.; Gregory, J. A.; Herbert, R. B.; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2585-2593.

Composé III-46



MM : 221,30 g.mol⁻¹

FB : C₁₃H₁₉NO₂

Aspect : Solide blanc

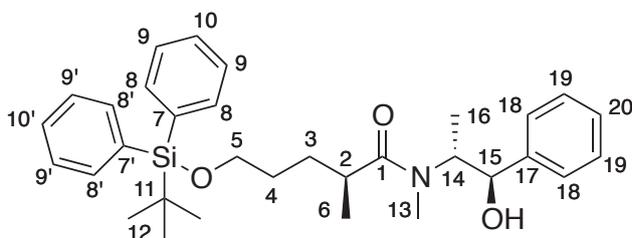
Rendement : 94%

Rf : 0,70 (90:10 DCM:MeOH)

A une solution de (-)-pseudoéphédrine (12,10 mmol ; 2 g) et de triéthylamine (14,52 mmol ; 2,02 mL) dans le DCM sec (30 mL) est ajouté goutte à goutte l'anhydride propionique (12,95 mmol ; 1,66 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 1h puis la réaction est neutralisée par ajout d'eau. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ puis par une solution de HCl 1N. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans le toluène pour fournir le produit désiré **III-46** (11,43 mmol ; 2,53 g) sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 94%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 3:1 de rotamères ; δ : 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,75H, H₆mino) ; 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 2,25H, H₆majo) ; 1,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 2,25H, H₂majo) ; 1,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 0,75H, H₂mino) ; 1,63 (br s, 1H, OH) ; 2,24-2,39 (m, 2H, H₁) ; 2,81 (s, 2,25H, H₃majo) ; 2,93 (s, 0,75H, H₃mino) ; 4,37-4,50 (m, 1H, H₄) ; 4,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H₅) ; 7,27-7,40 (m, 5H, H₇₋₉).

Composé III-47



MM : 517,77 g.mol⁻¹

FB : C₃₂H₄₃NO₃Si

Aspect : Huile incolore visqueuse

Rendement : 93%

Rf : 0,57 (95:5 DCM:MeOH)

A une suspension de LiCl (39,90 mmol ; 1,69 g) et diisopropylamine (14,96 mmol ; 2,1 mL) dans le THF sec (8 mL) sous azote à -78°C est ajouté lentement le BuLi 1,35M dans l'hexane (13,83 mmol ; 10,2 mL). Le milieu est agité 30 min à -78°C puis 10 min à 0°C avant d'être refroidi à nouveau à -78°C. Une solution de **III-46** (6,65 mmol ; 1,47 g) dans le THF sec (20 mL) refroidie à 0°C est ensuite ajoutée. Le milieu est agité 1h à -78°C, 30 min à 0°C, 10 min à t.a. puis refroidie à nouveau à 0°C avant d'ajouter **III-45** (8,65 mmol ; 3,67 g). Le milieu est agité de 0°C à t.a. pendant la nuit. La réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le milieu est dilué puis extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (70:30 EP:AcOEt) pour conduire au composé souhaité **III-47** (6,19 mmol ; 3,203 g) sous forme d'une huile incolore visqueuse avec un rendement de 93%.

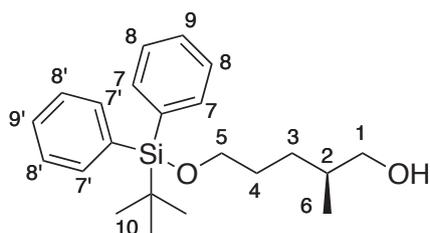
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 6:1 de rotamères ; δ : 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 0,4H, H_{16mino}) ; 1,04 (s, 9H, H₁₂) ; 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, H₆) ; 1,12 (d, *J* = 7,0 Hz, 1,6H, H_{16majo}) ; 1,39-1,49 (m, 2H, H₄) ; 1,49-1,58 (m, 1H, H_{3a}) ; 1,59-1,71 (m, 1H, H_{3b}) ; 2,51-2,64 (m, 1H, H₂) ; 2,79 (s, 2,4H, H_{13majo}) ; 2,90 (s, 0,6H, H_{13mino}) ; 3,56-3,64 (m, 1,6H, H_{5majo}) ; 3,64-3,71 (m, 0,4H, H_{5mino}) ; 4,29-4,47 (m, 1H, H₁₄) ; 4,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,2H, H_{15mino}) ; 4,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,8H, H_{15majo}) ; 7,19-7,46 (m, 11H, H_{8,8',10,10',18-20}) ; 7,61-7,70 (m, 4H, H_{9,9'}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 6:1 de rotamères ; δ : 14,2 - 14,6 (CH₃, C₁₆) ; 17,4 (CH₃, C₆) ; 19,3 - 19,8 (C, C₁₁) ; 27,0 - 27,7 (3 CH₃, C₁₂) ; 30,1 - 30,2 (2 CH₂, C_{3,4}) ; 36,4 (CH, C₂) ; 63,5 - 63,7 (CH₂, C₅) ; 66,0 (CH, C₁₄) ; 76,6 (CH, C₁₅) ; 126,3 - 127,0 - 127,6 - 127,7 - 128,4 - 129,6 - 129,7 - 135,6 (15 CH, C_{18,19,20,8,8',9,9',10,10'}) ; 134,0 (2 C, C_{7,7'}) ; 142,7 (C, C₁₇) ; 179,1 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₃₂H₄₃NO₃Si: 518,3085; trouvé : 518,3088.

Spectres en accord avec les données de la littérature.¹⁸⁰

Composé III-48



MM : 356,57 g.mol⁻¹
FB : C₂₂H₃₂O₂Si
Aspect : Huile incolore
Rendement : quantitatif
Rf : 0,36 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de diisopropylamine (5,33 mmol ; 0,75 mL) dans le THF sec (5 mL) à -78°C sous azote est ajoutée une solution de BuLi 2,4M dans l'hexane (4,95 mmol ; 2,06 mL). Le milieu est agité 10 min à cette température puis 10 min à 0°C. Une solution de BH₃NH₃ 90% pur (5,10 mmol ; 175 mg) dans le THF sec (1 mL) est ensuite ajoutée. Le milieu est agité 15 min à 0°C, 15 min à t.a. puis est refroidi à nouveau à 0°C. Une solution de **III-47** (1,27 mmol ; 660 mg) dans le THF sec (3 mL) est alors ajoutée. Le milieu est agité de 0°C à t.a. pendant 4h puis est refroidi à 0°C et neutralisé par ajout de HCl 1N avant d'être extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement au HCl 1N, avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, et à la saumure. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire sans purification supplémentaire au composé **III-48** (1,27 mmol ; 453 mg) sous forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif.

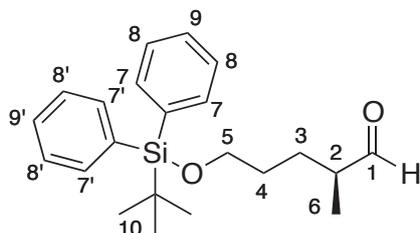
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, H₆) ; 1,05 (s, 9H, H₁₀) ; 1,38-1,70 (m, 6H, H_{2-4,OH}) ; 3,40 (dd, *J* = 10,5 - 6,4 Hz, 1H, H_{1a}) ; 3,48 (dd, *J* = 10,5 - 5,8 Hz, 1H, H_{1b}) ; 3,65 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H₅) ; 7,34-7,46 (m, 6H, H_{7,7',9,9'}) ; 7,64-7,69 (m, 4H, H_{8,8'}).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁸¹

[180] Yuan, Y.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720-14721.

[181] Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048-5068.

Composé III-49



MM : 354,56 g.mol⁻¹

FB : C₂₂H₃₀O₂Si

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 99%

Rf : 0,62 (80:20 EP:AcOEt)

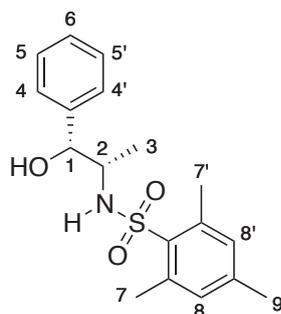
A une solution de **III-48** (0,56 mmol ; 200 mg) dans l'acétate d'éthyle (6 mL) est ajouté l'IBX (1,68 mmol ; 471 mg). Le milieu est chauffé à reflux pendant 3h puis est filtré et concentré sous pression réduite pour conduire sans purification supplémentaire au composé **III-49** (0,55 mmol ; 196 mg) sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 99%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,05 (s, 9H, H₁₀) ; 1,08 (d, J = 7,0 Hz, 3H, H₆) ; 1,39-1,52 (m, 1H, H_{3a}) ; 1,52-1,65 (m, 2H, H₄) ; 1,73-1,86 (m, 1H, H_{3b}) ; 2,33 (s_xd, J = 6,8 - 1,9 Hz; 1H, H₂) ; 3,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H, H₅) ; 7,34-7,46 (m, 6H, H_{7,7',9,9'}) ; 7,62-7,69 (m, 4H, H_{8,8'}) ; 9,6 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H₁).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +11,1$ (c 1,0 ; CHCl₃). $[\alpha]_D^{23}$ littérature = +15,0 (c 0,35 ; CHCl₃).

Données en accord avec les données de la littérature.¹⁸⁰

Composé III-50



MM : 333,45 g.mol⁻¹

FB : C₁₈H₂₃NO₃S

Aspect : Solide blanc cassé

Rendement : 92%

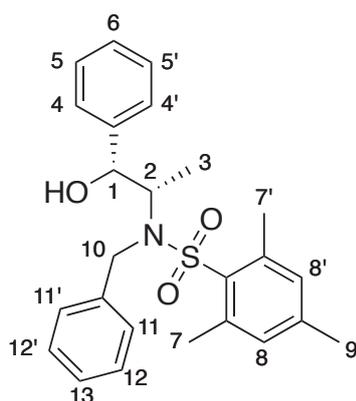
Rf : 0,30 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de L-noréphédrine (17,57 mmol ; 2,96 g) dans le DCM sec (40 mL) sont ajoutés à 0°C la triéthylamine (23,48 mmol ; 3,26 mL) et le MesSO₂Cl (19,57 mmol ; 4,28 g). Le milieu est agité à 0°C pendant 4h puis est dilué dans l'éther (60 mL). La solution obtenue est lavée successivement avec 20 mL d'eau, de HCl 1N, d'eau, d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et de saumure. La phase aqueuse est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est dilué dans le DCM (5mL) puis une cristallisation est provoquée par ajout lent d'hexane (10 mL). Une fois la cristallisation complète, 30 mL d'hexane sont rajoutés et le produit souhaité **III-50** (18,08 mmol ; 6,03 g) est obtenu sous la forme d'un solide blanc cassé par filtration sous vide, avec un rendement de 92%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, H₃) ; 1,60 (br s, 1H, OH) ; 2,30 (s, 3H, H₉) ; 2,66 (s, 6H, H_{7,7'}) ; 3,46-3,58 (m, 1H, H₂) ; 4,75 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H₁) ; 4,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, NH) ; 6,96 (s, 2H, H_{8,8'}) ; 7,21-7,35 (m, 5H, H_{4,4',5,5',6}).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹³³

Composé III-51



MM : 423,57 g.mol⁻¹

FB : C₂₅H₂₉NO₃S

Aspect : Solide blanc cassé

Rendement : 72%

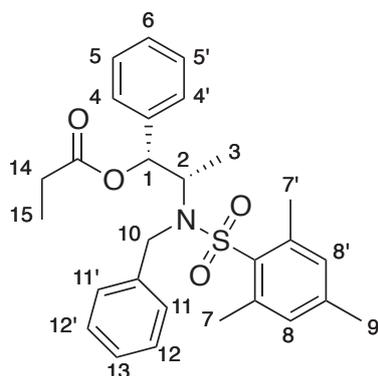
Rf : 0,42 (70:30 EP:AcOEt)

A une suspension de **III-50** (18,07 mmol ; 6,025 g), K₂CO₃ (21,68 mmol ; 3,0 g), TBAI (0,18 mmol ; 66 mg) dans l'acétonitrile (40 mL) est ajouté le chlorure de benzyle (21,68 mmol ; 2,49 mL). Le milieu est chauffé à reflux sous azote pendant 14h. La conversion n'étant pas complète, du TBAI (0,36 mmol; 132 mg) est rajouté dans le milieu et la réaction est chauffée à reflux 4h supplémentaires. La suspension est retirée par filtration et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le DCM (10 mL) et de l'hexane (50 mL) est ajouté lentement à 0°C pour précipiter le produit. Après filtration sous vide, le composé souhaité **III-51** (13,0 mmol ; 5,508 g) est donc isolé avec un rendement de 72% sous forme d'un solide blanc cassé.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,03 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, H₃) ; 1,69 (br s, 1H, OH) ; 2,29 (s, 3H, H₉) ; 2,65 (s, 6H, H_{7,7'}) ; 3,82 (qd, *J* = 7,1 - 1,8 Hz, 1H, H₂) ; 4,54 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, H_{10a}) ; 4,77 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, H_{10b}) ; 5,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H₁) ; 6,93 (s, 2H, H_{8,8'}) ; 7,06-7,10 (m, 2H, H_{12,12'}) ; 7,18-7,38 (m, 8H, H_{4,4',5,5',6,11,11',13}).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹³³

Composé III-52



MM : 479,63 g.mol⁻¹

FB : C₂₅H₂₉NO₃S

Aspect : Solide blanc cassé

Rendement : 91%

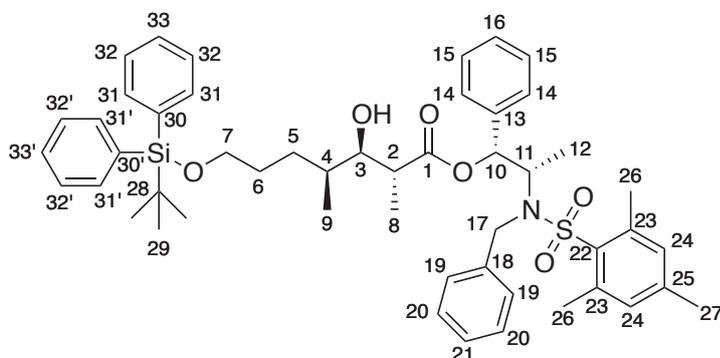
Rf : 0,34 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de **III-51** (12,98 mmol ; 5,50 g) et de pyridine (16,87 mmol ; 1,36 mL) dans le DCM sec (75 mL) à 0°C est ajouté le chlorure de propionyle (15,58 ; 1,36 mL). Le milieu est agité de 0°C à t.a. pendant 13h. Le milieu est ensuite dilué dans l'éther et lavé successivement avec 20 mL d'eau, de HCl 1N, d'une solution saturée de NaHCO₃, et de saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu solide est enfin trituré dans l'hexane et filtré sous pression réduite pour conduire au composé souhaité **III-52** (11,80 mmol ; 5,66 g) sous forme d'un solide blanc cassé avec un rendement de 91%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, H₁₅) ; 1,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H₃) ; 2,03-2,23 (m, 2H, H₁₄) ; 2,28 (s, 3H, H₉) ; 2,51 (s, 6H, H_{7,7'}) ; 3,98-4,10 (m, 1H, H₂) ; 4,61 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H, H_{10a}) ; 4,71 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H, H_{10b}) ; 5,84 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H, H₁) ; 6,88 (s, 2H, H_{8,8'}) ; 6,89-6,94 (m, 2H, H_{12,12'}) ; 7,15-7,35 (m, 8H, H_{4,4',5,5',6,11,11',13}).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹³³

Composé III-53



MM : 834,19 g.mol⁻¹

FB : C₅₀H₆₃NO₆SSi

Aspect : Huile visqueuse jaune pâle

Rendement : 97%

Rf : 0,54 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de **III-52** (1,13 mmol ; 541 mg) et triéthylamine (2,71 mmol ; 0,38 mL) dans le DCM sec (5 mL) à -78°C sous azote est ajouté goutte à goutte une solution de (c-hex)₂BOTf 1M dans l'hexane (2,49 mmol ; 2,49 mL). Le milieu est agité 3h à -78°C puis une solution de

l'aldéhyde **III-49** (1,13 mmol ; 400 mg) dans le DCM (1 mL + 1 mL de rinçage) est ajoutée lentement. Le mélange est agité de -78°C à t.a. pendant la nuit (12h). La réaction est stoppée par ajout d'une solution tampon pH = 7 puis diluée dans le méthanol (20 mL). Une solution de H_2O_2 35% (5 mL) est ensuite ajoutée lentement puis le mélange est agité pendant la nuit. Le milieu est ensuite dilué dans un mélange DCM/ H_2O . Après séparation des phases, la fraction organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Du mésitylène est ajouté puis le milieu est à nouveau concentré sous pression réduite pour éliminer le cyclohexanol. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80:20 EP:AcOEt) pour conduire au composé souhaité **III-53** (1,10 mmol ; 914 mg) sous forme d'une huile visqueuse jaune pâle avec un rendement de 97%.

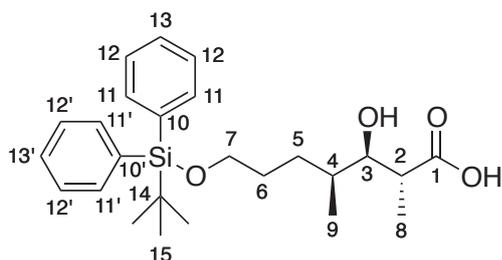
^1H RMN (500 MHz ; CDCl_3) δ : 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, H_9); 1,02 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H_8); 1,04 (s, 9H, H_{29}); 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, H_{12}); 1,30-1,39 (m, 1H, H_{5a}); 1,39-1,47 (m, 1H, H_{5b}); 1,50-1,62 (m, 4H, $\text{H}_{4,6,\text{OH}}$); 2,28 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H, H_{27}); 2,50 (s, 6H, H_{26}); 2,57 (dq, $J = 8,8 - 7,1$ Hz, 1H, H_2); 3,61 (dd, $J = 8,8 - 2,9$ Hz, 1H, H_3); 3,64 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H_7); 4,09 (dq, $J = 7,0 - 4,1$ Hz, 1H, H_{11}); 4,56 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H, H_{17a}); 4,79 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H, H_{17b}); 5,82 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, H_{10}); 6,83-6,85 (m, 2H, H_{20}); 6,88 (br s, 2H, H_{24}); 7,16-7,33 (m, 8H, $\text{H}_{19-16,19,21}$); 7,35-7,43 (m, 6H, $\text{H}_{31,31',33,33'}$); 7,66 (m, 4H, $\text{H}_{32,32'}$).

^{13}C RMN (125 MHz ; CDCl_3) δ : 12,4 (CH_3 , C_9); 13,6 (CH_3 , C_{12}); 14,0 (CH_3 , C_8); 19,3 (C, C_{28}); 21,0 (CH, C_{27}); 23,1 (2 CH, C_{26}); 27,0 (3 CH_3 , C_{29}); 30,2 - 30,3 (2 CH_2 , $\text{C}_{5,6}$); 34,1 (CH, C_4); 43,6 (CH, C_2); 48,3 (CH_2 , C_{17}); 56,9 (CH, C_{11}); 64,1 (CH_2 , C_7); 75,4 (CH, C_3); 78,3 (CH, C_{10}); 126,0 (CH, C_{16}); 127,0 (2 CH, C_{24}); 127,7 (4 CH, $\text{C}_{31,31'}$); 127,8 - 128,4 - 128,5 - 129,7 - 132,2 (9 CH, $\text{C}_{14,15,19-21}$); 134,1 (2 C, $\text{C}_{30,30'}$); 135,7 (4 CH, $\text{C}_{32,32'}$); 137,8 (C, C_{13}); 138,4 (C, C_{18}); 138,8 (C, C_{25}); 140,4 (2 C, C_{23}); 142,6 (C, C_{22}); 175,2 (C, C_1).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ théorique pour $\text{C}_{50}\text{H}_{63}\text{NO}_6\text{SSi}$: 856,4038; trouvé : 856,4020.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}} = +12,1$ (c 1,0 ; CHCl_3).

Composé **III-54**



MM : 428,64 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
FB : $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$
Aspect : Huile jaune pâle
Rendement : 70%

A une solution de **III-53** (0,35 mmol ; 290 mg) dans un mélange THF:MeOH: H_2O (1:1:1 mL) est ajouté le LiOH monohydraté (1,74 mmol ; 73 mg). Le milieu est agité à t.a. pendant la nuit puis 5 eq supplémentaires de LiOH (1,74 mmol ; 73 mg) sont ajoutés. Le milieu est à nouveau agité pendant la nuit puis est concentré sous pression réduite et le résidu est directement engagé en chromatographie sur gel de silice (50:50 EP:AcOEt puis 90:10 DCM:MeOH) pour conduire au composé **III-54** (0,24 mmol ; 105 mg) sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 70%.

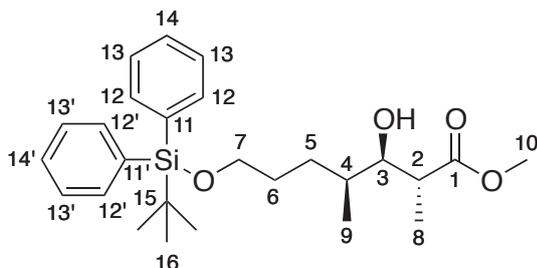
¹H RMN (400 MHz ; CDCl₃) δ : 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz; 3H; H₉) ; 1,05 (s, 9H, H₁₅) ; 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz; 3H; H₈) ; 1,30-1,38 (m, 1H, H_{5a}) ; 1,43-1,49 (m, 1H, H_{5b}) ; 1,49-1,66 (m, 4H, H_{4,6}, OH_{alcool}) ; 2,65 (dq, *J* = 8,0 - 7,2 Hz, 1H, H₂) ; 3,62 (dd, *J* = 8,0 - 3,6 Hz, 1H, H₃) ; 3,66 (td, *J* = 6,3 - 0,8 Hz, 2H, H₇) ; 4,98 (br s, 1H, OH_{acide}) ; 7,36-7,45 (m, 6H, H_{11,11',13,13'}) ; 7,64-7,68 (m, 4H, H_{12,12'}).

¹³C RMN (100 MHz ; CDCl₃) δ : 12,7 (CH₃, C₉) ; 14,3 (CH₃, C₈) ; 19,3 (C, C₁₄) ; 27,0 (3 CH₃, C₁₅) ; 30,1 - 30,2 (2 CH₂, C_{5,6}) ; 34,5 (CH, C₄) ; 43,3 (CH, C₂) ; 64,1 (CH₂, C₇) ; 75,9 (CH, C₃) ; 127,7 (4 CH, C_{11,11'}) ; 129,7 (2 CH, C_{13,13'}) ; 134,1 (2 C, C_{10,10'}) ; 135,7 (4 CH, C_{12,12'}) ; 181,7 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₅H₃₆O₄Si: 451,2275; trouvé : 451,2265.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = -1,8 (c 0,7 ; CHCl₃).

Composé III-55



MM : 442,66 g.mol⁻¹

FB : C₂₆H₃₈O₄Si

Aspect : Huile visqueuse jaune pâle

Rendement : Méthode A: 87%.

Méthode B: Engagé dans l'étape suivante.

Rf : 0,34 (80:20 EP:AcOEt)

Méthode A:

A une solution de **III-54** (0,16 mmol ; 70 mg) dans le méthanol (1 mL) est ajouté goutte à goutte une solution de TMSCHN₂ 2M dans l'éther (0,16 mmol ; 0,08 mL). Le milieu est agité pendant 1h30 mais une conversion totale n'est observée qu'après ajout de 2 eq supplémentaires de TMSCHN₂ (0,32 mmol ; 0,16 mL) et 10 min d'agitation. Le milieu est alors concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (80:20 EP:AcOEt) pour conduire au composé **III-55** (0,14 mmol ; 63 mg) sous forme d'une huile visqueuse jaune pâle avec un rendement de 87%.

Méthode B:

A une solution de **III-53** (0,24 mmol ; 200 mg) dans le méthanol (2 mL) sous azote est ajoutée goutte à goutte à 0°C une solution de MeONa 0,5M dans le méthanol (0,48 mmol ; 0,96 mL). Le milieu est agité de 0°C à t.a. pendant la nuit puis la réaction est stoppée par ajout d'amberlite-120. Le mélange est agité pendant 10 min puis la résine est filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (85:15 EP:AcOEt). A ce stade, le produit sort en mélange difficilement séparable de **III-51** et seul une quantité analytique a pu être isolée pure.

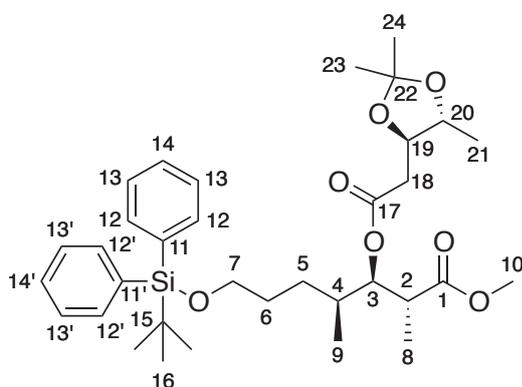
¹H RMN (400 MHz ; CDCl₃) δ : 0,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, H₉) ; 1,05 (s, 9H, H₁₆) ; 1,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, H₈) ; 1,28-1,37 (m, 1H, H_{5a}) ; 1,45-1,50 (m, 1H, H_{5b}) ; 1,51-1,68 (m, 4H, H_{4,6,OH}) ; 2,64 (qt, *J* = 7,7 Hz, 1H, H₂) ; 3,58 (dd, *J* = 7,7 - 3,7 Hz, 1H, H₃) ; 3,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H₇) ; 3,70 (s, 3H, H₁₀) ; 7,36-7,45 (m, 6H, H_{12,12',14,14'}) ; 7,65-7,69 (m, 4H, H_{13,13'}).

¹³C RMN (100 MHz ; CDCl₃) δ : 12,9 (CH₃, C₉) ; 14,6 (CH₃, C₈) ; 19,3 (C, C₁₅) ; 27,0 (3 CH₃, C₁₆) ; 30,1 (CH₂, C₆) ; 30,2 (CH₂, C₅) ; 34,9 (CH, C₄) ; 43,1 (CH, C₂) ; 51,9 (CH₃, C₁₀) ; 64,2 (CH₂, C₇) ; 76,0 (CH, C₃) ; 127,7 (4 CH, C_{12,12'}) ; 129,7 (2 CH, C_{14,14'}) ; 134,1 (2 C, C_{11,11'}) ; 135,7 (4 CH, C_{13,13'}) ; 177,1 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₆H₃₈O₄Si : 465,2432; trouvé : 465,2415.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = -7,9 (c 0,2 ; CHCl₃).

Composé **III-56**



MM : 598,84 g.mol⁻¹

FB : C₃₄H₅₀O₇Si

Aspect : Huile jaune

Rendement : *Méthode A* : 90%.

Méthode B : 42% (2 étapes)

Rf : 0,44 (80:20 EP:AcOEt)

Méthode A:

A une solution de **III-52** (0,14 mmol ; 61 mg) et **III-27** (0,21 mmol ; 36 mg) dans le DCM sec (1 mL) sont ajoutés le DCC (0,21 mmol ; 43 mg) et la DMAP (0,04 mmol ; 5 mg). Le milieu est agité à t.a. pendant la nuit puis est directement purifié par chromatographie sur gel de silice (85:15 EP:AcOEt) pour conduire au produit **III-56** (0,12 mmol ; 74 mg) sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 90%.

Méthode B:

III-55 (étape précédente) est repris dans le DCM (2 mL). A cette solution sont ajoutés **III-27** (0,36 mmol ; 63 mg), le DCC (0,36 mmol ; 74 mg) et la DMAP (0,07 mmol ; 9 mg). Le mélange est agité pendant la nuit avant d'être concentré sous pression réduite et purifié par plaque chromatographique préparative (80:20 EP:AcOEt). Le composé souhaité **III-56** (0,10 mmol ; 60 mg) est alors isolé sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 42% sur 2 étapes.

¹H RMN (400 MHz ; CDCl₃) δ : 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, H₉) ; 1,04 (s, 9H, H₁₆) ; 1,12 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, H₈) ; 1,18-1,25 (m, 1H, H_{5a}) ; 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H₂₁) ; 1,34 (s, 3H, H₂₃) ; 1,35 (s, 3H, H₂₄) ; 1,37-1,44 (m, 1H, H_{5b}) ; 1,55-1,63 (m, 2H, H₆) ; 1,70-1,80 (m, 1H, H₄) ; 2,46 (dd, *J* = 15,3 - 4,9 Hz, 1H, H_{18a}) ; 2,54 (dd, *J* = 15,3 - 7,8 Hz, 1H, H_{18b}) ; 2,78 (dq, *J* = 8,5 - 7,1 Hz, 1H, H₂) ; 3,59-3,66 (m, 2H, H₇) ; 3,64 (s, 3H, H₁₀) ; 3,76 (dq, *J* = 7,8 - 6,0 Hz, 1H, H₂₀) ; 3,91 (td, *J* = 7,8 - 4,9 Hz, 1H, H₁₉) ; 5,10 (dd, *J* = 8,5 - 3,9 Hz, 1H, H₃) ; 7,35-7,44 (m, 6H, H_{12,12',14,14'}) ; 7,64-7,67 (m, 4H, H_{13,13'}).

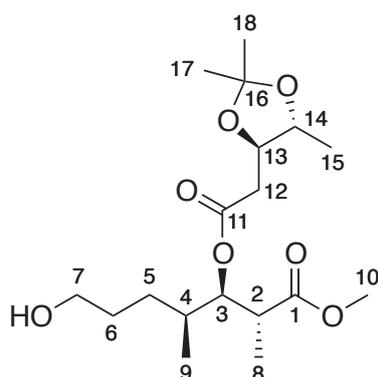
¹³C RMN (100 MHz ; CDCl₃) δ : 13,5 (CH₃, C₉) ; 14,0 (CH₃, C₈) ; 17,6 (CH₃, C₂₁) ; 19,3 (C, C₁₅) ; 27,0 (3 CH₃, C₁₆) ; 27,3 (CH₃, C₂₃) ; 27,4 (CH₃, C₂₄) ; 29,8 (CH₂, C₅) ; 30,1 (CH₂, C₆) ; 33,8 (CH, C₄) ; 37,9 (CH₂, C₁₈) ; 42,1 (CH, C₂) ; 51,9 (CH₃, C₁₀) ; 64,0 (CH₂, C₇) ; 76,9 (CH,

C₂₀) ; 77,5 (CH, C₃) ; 78,5 (CH, C₁₉) ; 108,4 (C, C₂₂) ; 127,7 (4 CH, C_{12,12'}) ; 129,7 (2 CH, C_{14,14'}) ; 134,1 (2 C, C_{11,11'}) ; 135,7 (4 CH, C_{13,13'}) ; 170,0 (C, C₁₇) ; 174,4 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₃₄H₅₀O₇Si: 621,3218; trouvé : 621,3194.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = +2,5 (c 0,5 ; CHCl₃).

Composé III-57



MM : 360,44 g.mol⁻¹

FB : C₁₈H₃₂O₇

Aspect : Huile jaune

Rendement : 85%

Rf : 0,11 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de **III-56** (75,1 μmol ; 45 mg) dans le THF sec (1 mL) est ajoutée une solution de TBAF 1M dans le THF (0,11 mmol ; 0,11 mL). Le milieu est agité pendant 1h30 puis est dilué dans l'éther et lavé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50:50 EP:AcOEt) pour conduire au composé souhaité **III-57** (63,8 μmol ; 23 mg) sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 85%.

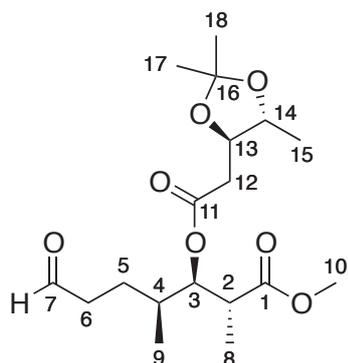
¹H RMN (500 MHz ; CDCl₃) δ : 0,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, H₉) ; 1,14 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, H₈) ; 1,18-1,26 (m, 1H, H_{5a}) ; 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H₁₅) ; 1,36 (s, 3H, H₁₇) ; 1,38 (s, 3H, H₁₈) ; 1,43 (ddt, *J* = 13,4 - 9,7 - 6,6 Hz, 1H, H_{5b}) ; 1,56-1,65 (m, 2H, H₆) ; 1,74-1,83 (m, 1H, H₄) ; 1,86 (br s, 1H, OH) ; 2,47 (dd, *J* = 15,3 - 4,5 Hz, 1H, H_{12a}) ; 2,53 (dd, *J* = 15,3 - 8,0 Hz, 1H, H_{12b}) ; 2,81 (dq; *J* = 8,8 - 7,1 Hz, 1H, H₂) ; 3,60 (td, *J* = 6,4 - 1,2 Hz, 2H, H₇) ; 3,65 (s, 3H, H₁₀) ; 3,76 (dq, *J* = 8,0 - 6,0 Hz, 1H, H₁₄) ; 3,93 (td, *J* = 8,0 - 4,5 Hz, 1H, H₁₃) ; 5,15 (dd, *J* = 8,8 - 3,6 Hz, 1H, H₃).

¹³C RMN (125 MHz ; CDCl₃) δ : 13,6 (CH₃, C₉) ; 14,0 (CH₃, C₈) ; 17,5 (CH₃, C₁₅) ; 27,3 (CH₃, C₁₇) ; 27,4 (CH₃, C₁₈) ; 29,7 (CH₂, C₅) ; 30,3 (CH₂, C₆) ; 33,8 (CH, C₄) ; 37,9 (CH₂, C₁₂) ; 42,1 (CH, C₂) ; 52,0 (CH₃, C₁₀) ; 62,9 (CH₂, C₇) ; 76,9 (CH, C₁₄) ; 77,2 (CH, C₃) ; 78,6 (CH, C₁₃) ; 108,6 (C, C₁₆) ; 170,2 (C, C₁₁) ; 174,5 (C, C₁).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₈H₃₂O₇: 383,2040; trouvé : 383,2035.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = +3,2 (c 0,2 ; CHCl₃).

Composé III-58



MM : 358,43 g.mol⁻¹

FB : C₁₈H₃₀O₇

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : quantitatif

Rf : 0,40 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de **III-57** (61,0 μ mol ; 22 mg) dans l'acétate d'éthyle (1 mL) est ajouté l'IBX (0,18 mmol ; 51 mg). Le milieu est agité à 50°C pendant 6h puis est filtré sur célite. Le pad est lavé à l'acétate d'éthyle puis le filtrat est concentré sous pression réduite pour conduire au composé souhaité **III-58** (61,0 μ mol ; 21 mg) sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement quantitatif.

¹H RMN (400 MHz ; CDCl₃) δ : 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H, H₉) ; 1,14 (d, J = 7,1 Hz, 3H, H₈) ; 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H₁₅) ; 1,36 (d, J = 0,4 Hz, 3H, H₁₇) ; 1,38 (d, J = 0,4 Hz, 3H, H₁₈) ; 1,52 (dddd, J = 13,9 - 8,8 - 7,4 - 6,8 Hz, 1H, H_{5a}) ; 1,61-1,70 (m, 1H, H_{5b}) ; 1,80 (s_xd, J = 6,8 - 3,3 Hz, 1H, H₄) ; 2,48-2,52 (m, 4H, H_{6,12}) ; 2,80 (dq, J = 9,0 - 7,1 Hz, 1H, H₂) ; 3,65 (s, 3H, H₁₀) ; 3,76 (dq, J = 8,0 - 6,0 Hz, 1H, H₁₄) ; 3,92 (td, J = 8,0 - 4,7 Hz, 1H, H₁₃) ; 5,15 (dd, J = 9,0 - 3,3 Hz, 1H, H₃) ; 9,75 (t, J = 1,5 Hz, 1H, H₇).

¹³C RMN (100 MHz ; CDCl₃) δ : 13,5 (CH₃, C₉) ; 14,0 (CH₃, C₈) ; 17,5 (CH₃, C₁₅) ; 25,7 (CH₂, C₅) ; 27,3 (CH₃, C₁₇) ; 27,4 (CH₃, C₁₈) ; 33,4 (CH, C₄) ; 37,9 (CH₂, C₁₂) ; 41,6 (CH₂, C₆) ; 42,2 (CH, C₂) ; 52,0 (CH₃, C₁₀) ; 76,5 (CH, C₃) ; 76,9 (CH, C₁₄) ; 78,6 (CH, C₁₃) ; 108,6 (C, C₁₆) ; 170,3 (C, C₁₁) ; 174,4 (C, C₁) ; 202,2 (CH, C₇).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₈H₃₀O₇: 381,1889; trouvé : 381,1898.

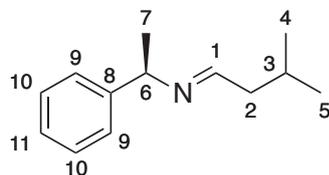
Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D = +73,5$ (c 1,2 ; CHCl₃).

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE IV

CHAPITRE IV

Composé IV-1



MM : 189,30 g.mol⁻¹

FB : C₁₃H₁₉N

Aspect : Huile incolore

Rendement : 98%

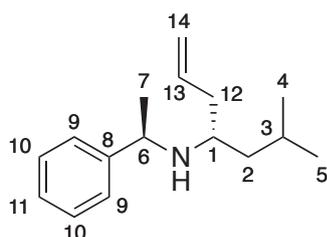
Rf : 0,63 (50:50 EP:AcOEt)

Une solution de (*R*)-1-phényléthylamine (16,5 mmol ; 2 g), d'isovaléraldéhyde (16,5 mmol ; 1,77 mL) et MgSO₄ anhydre est agitée à t.a. pendant 48h. Le milieu est ensuite filtré sur célite puis concentré sous pression réduite pour conduire au composé **VI-1** (16,2 mmol ; 3,07 g) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 98% sans purification supplémentaire.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 0,95 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H, H₄) ; 0,97 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H, H₅) ; 1,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, H₇) ; 1,93 (m, 1H, H₃) ; 2,19 (dd, *J* = 7,0 - 5,3 Hz, 2H, H₂) ; 4,31 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H, H₆) ; 7,21-7,26 (m, 1H, H₁₁) ; 7,29-7,39 (m, 4H, H₉₋₁₀) ; 7,77 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H, H₁).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 22,5 - 22,6 (2 CH₃, C_{4,5}) ; 24,6 (CH₃, C₇) ; 26,4 (CH, C₃) ; 44,7 (CH₂, C₂) ; 69,9 (CH, C₆) ; 126,7 (2 CH, C₉) ; 126,8 (CH, C₁₁) ; 128,4 (2 CH, C₁₀) ; 145,1 (C, C₈) ; 163,5 (CH, C₁).

Composé IV-2



MM : 231,38 g.mol⁻¹

FB : C₁₆H₂₅N

Aspect : Huile jaune

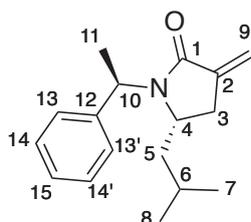
Rendement : 63%

A une solution de **VI-1** (16,16 mmol ; 3,06 g) sous azote à -78°C dans le DCM sec (160 mL) est ajouté le TiCl₄ (16,16 mmol ; 1,77 mL). Le milieu est agité jusqu'à t.a. puis est refroidi à -78°C. L'allyltributylétain (32,32 mmol ; 10 mL) est ensuite ajouté goutte à goutte. Le milieu est agité jusqu'à t.a. pendant la nuit, puis est neutralisée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Les résidus solides sont filtrés sur célite puis les phases sont séparées. La phase organique est extraite cinq fois au HCl 1N puis les phases aqueuses combinées sont basifiées à l'aide de NaOH 1N jusqu'à pH = 10. Cette phase aqueuse est ensuite extraite trois fois au DCM. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit **VI-2** (10,24 mmol ; 2,37 g) sous forme d'une huile jaune sans purification supplémentaire.

¹H RMN (300 MHz ; DMSO-D6) ; Mélange 2,3:1 de diastéréoisomères ; δ : 0,53 (d, *J* = 6,5 Hz, 2,1H, H₄ majo) ; 0,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,9H, H₄ mino) ; 0,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 2,1H, H₅ majo) ; 0,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,9H, H₅ mino) ; 0,96-1,17 (m, 2H, H₂) ; 1,20 (d, *J* = 6,5 Hz, 0,9H, H₇ mino) ; 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 2,1 H, H₇ majo) ; 1,65-1,82 (m, 1H, H₃) ; 1,47 (br s, 1H, NH) ; 1,97-2,06 (m, 0,7H, H_{12a} majo) ; 2,07-2,20 (m, 1,3H, H_{12b} majo,12 mino) ; 2,25-2,34 (m, 0,7H, H₁ majo) ; 2,40-2,46 (m, 0,3H, H₁ mino) ; 3,84 (q, *J* = 6,5 Hz, 0,3H, H₆ mino) ; 3,87 (q, *J* = 6,6 Hz, 0,7H, H₆ majo) ; 4,94 (ddt, *J* = 7,5 - 2,4 - 1,2 Hz, 0,3H, H_{14a} mino) ; 4,97-5,00 (m, 1H, H_{14b} mino,14a majo) ; 5,01-5,04 (m, 0,7H, H_{14b} majo) ; 5,66-5,84 (m, 1H, H₁₃) ; 7,16-7,22 (m, 1H, H₁₁) ; 7,25-7,35 (m, 4H, H_{9,10}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 2,3:1 de diastéréoisomères ; δ : 22,1 - 22,6 (CH₃, C₄) ; 23,4 - 23,6 (CH₃, C₅) ; 24,5 (CH₃, C₇) ; 25,0 (CH, C₃) ; 38,0 - 39,4 (CH₂, C₁₂) ; 43,9 - 44,6 (CH₂, C₂) ; 51,4 - 51,8 (CH, C₁) ; 54,8 - 55,1 (CH, C₆) ; 117,2 - 117,3 (CH₂, C₁₄) ; 126,7 - 126,8 (2 CH, C₉) ; 126,9 - 128,4 (2 CH, C₁₀) ; 135,4 - 136,0 (CH, C₁₁) ; 146,0 (C, C₈).

Composé IV-4



MM : 257,37 g.mol⁻¹
FB : C₁₇H₂₃NO
Aspect : Huile brune
Rendement : 52%
Rf : 0,29 (70:30 EP:AcOEt)

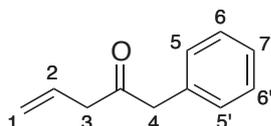
A une solution de **IV-2** (1,38 mmol ; 300 mg) et triéthylamine (4,83 mmol ; 0,67 mL) sous azote dans le DCM sec (14 mL), est ajoutée le phosgène à 20% dans le toluène (1,52 mmol ; 0,80 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 5h puis est lavé trois fois à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et concentrée sous pression réduite. Le milieu est repris dans le xylène (14 mL), puis l'hydrogénocarbonate de sodium (5,52 mmol ; 463 mg), la triphénylphosphine (0,28 mmol ; 72 mg) et le Pd(OAc)₂ (0,14 mmol ; 31 mg) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé sous azote à 130°C pendant la nuit. Le résidu obtenu est directement purifié par chromatographie sur gel de silice (70:30 EP:AcOEt) pour conduire au produit **IV-4** (0,72 mmol ; 186 mg) sous forme d'une huile brune avec un rendement de 52%.

¹H RMN (500 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 2,3:1 de diastéréoisomères ; δ : 0,55 (d, *J* = 6,2 Hz, 2,1H, H₇majo) ; 0,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 0,9H, H₇mino) ; 0,80 (d, *J* = 6,5 Hz, 0,9H, H₈mino) ; 0,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 2,1H, H₈majo) ; 1,37-1,51 (m, 3H, H_{5,6}) ; 1,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2,1H, H₁₁majo) ; 1,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 0,9H, H₁₁mino) ; 2,35 (ddt, *J* = 16,7 - 3,0 - 2,5 Hz, 0,7H, H_{3a} majo) ; 2,40 (ddt, *J* = 16,7 - 3,2 - 2,4 Hz, 0,3H, H_{3a} mino) ; 2,73 (ddt, *J* = 16,7 - 8,0 - 3,0 Hz, 0,7H, H_{3b} majo) ; 2,86 (ddt, *J* = 16,7 - 7,9 - 2,8 Hz, 0,7H, H_{3b} mino) ; 3,28 (ddt, *J* = 11,0 - 8,0 - 3,0 Hz, 0,7H, H₄majo) ; 3,73 (ddt, *J* = 11,1 - 7,9 - 3,2 Hz, 0,3H, H₄mino) ; 5,29-5,31 (m, 0,7H, H_{9a} majo) ; 5,31-5,32 (m, 0,3H, H_{9a} mino) ; 5,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 0,3H, H₁₀ mino) ; 5,44 (q, *J* = 7,2 Hz, 0,7H, H₁₀ majo) ; 6,00-6,03 (m, 1H, H_{9b}) ; 7,26-7,40 (m, 5H, H_{13,13',14,14',15}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 2,3:1 de diastéréoisomères ; δ : 18,5 (CH₃, C₁₁) ; 20,9 - 21,3 - 24,1 - 24,3 - 25,0 - 25,3 (2 CH₃, CH, C_{6,7,8}) ; 31,6 - 31,9 (CH₂, C₃) ; 44,3 - 45,1 (CH₂, C₅) ; 50,7 - 51,1 - 51,6 - 53,3 (2 CH, C_{4,10}) ; 115,4 (CH₂, C₉) ; 127,1 - 127,3 - 127,6 -

127,9 - 128,4 - 128,5 (5 CH, C_{13,13',14,14',15}) ; 139,2 139,8 140,5 142,1 (2 C, C_{2,12}) ; 168,1 - 168,3 (C, C₁).

Composé IV-6



MM : 160,21 g.mol⁻¹

FB : C₁₁H₁₂O

Aspect : Huile incolore

Rendement : 88%

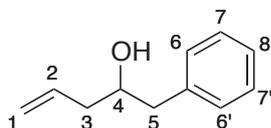
Rf : 0,50 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de phénylacétonitrile (17,07 mmol ; 2g) et de bromure d'allyle (25,61 mmol ; 2,23 mL) dans le THF sec (85 mL) à 0°C sont ajoutés la poudre de zinc 85% (68,29 mmol ; 5,25 g) et le trichlorure d'aluminium (6,83 mmol ; 911 mg). Le milieu est agité de 0°C à t.a. pendant 1h30 puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution de HCl 1N (20 mL). Le milieu est agité 10 min puis est filtré sur un pad de silice lavé par la suite à l'éther. Le filtrat est extrait trois fois à l'éther puis les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90:10 EP:AcOEt) pour obtenir le composé souhaité **IV-6** (15,02 mmol ; 2,406 g) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 88%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 3,22 (dt, *J* = 6,9 - 1,4 Hz, 2H, H₃) ; 3,73 (s, 2H, H₄) ; 5,11 (dq, *J* = 17,1 - 1,4 Hz, 1H, H_{1a}) ; 5,18 (dq, *J* = 10,2 - 1,4 Hz, 1H, H_{1b}) ; 5,90 (ddt, *J* = 17,1 - 10,2 - 6,9 Hz, 1H, H₂) ; 7,18-7,37 (m, 5H, H_{5,5',6,6',7}).

Spectre en accord avec les données de la littérature.⁷⁸

Composé IV-10



MM : 162,23 g.mol⁻¹

FB : C₁₁H₁₄O

Aspect : Huile incolore

Rendement : 85%

Rf : 0,28 (80:20 EP:AcOEt)

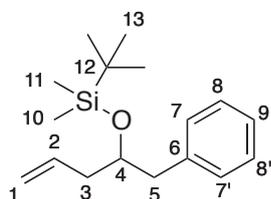
A une solution de **IV-6** (9,36 mmol ; 1,5 g) dans le méthanol (45 mL) à 0°C est ajouté le NaBH₄ (14,04 mmol ; 532 mg). Le milieu est agité pendant 1h puis est dilué dans l'éther avant d'être lavé à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl puis de saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80:20 EP:AcOEt) pour obtenir le

composé souhaité **IV-10** (7,93 mmol ; 1,29 g) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 85%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz ; CDCl_3) δ : 2,23 (dtt, $J = 14,1 - 7,7 - 1,1$ Hz, 1H, H_{3a}) ; 2,35 (dddt, $J = 14,1 - 8,1 - 4,8 - 1,3$ Hz, 1H, H_{3b}) ; 2,73 (dd, $J = 13,6 - 7,7$ Hz, 1H, H_{5a}) ; 2,84 (dd, $J = 13,6 - 4,8$ Hz, 1H, H_{5b}) ; 3,90 (tt, $J = 7,7 - 4,8$ Hz, 1H, H_4) ; 5,13-5,20 (m, 2H, H_1) ; 5,81-5,95 (m, 1H, H_2) ; 7,21-7,35 (m, 5H, $\text{H}_{6,6',7,7',8}$).

Spectre en accord avec les données de la littérature.¹⁸²

Composé IV-13



MM : 276,49 g.mol⁻¹

FB : $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{OSi}$

Aspect : Huile incolore

Rendement : 98%

Rf : 0,72 (80:20 EP:AcOEt)

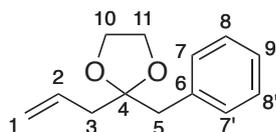
A une solution de **IV-10** (4,13 mmol ; 670 mg) dans un mélange DCM:DMF (20:5 mL) sont ajoutés la DMAP (0,41 mmol ; 50 mg), la triéthylamine (12,39 mmol ; 1,72 mL) et le TBS-Cl (4,96 mmol ; 748 mg). Le milieu est agité à t.a. pendant la nuit puis est lavé à l'aide d'une solution de HCl 1N. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90:10 EP:AcOEt) pour obtenir le composé souhaité **IV-13** (4,04 mmol ; 1,118 g) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 98%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz ; CDCl_3) δ : -0,21 (s, 3H, H_{10}) ; -0,04 (s, 3H, H_{11}) ; 0,86 (s, 9H, H_{13}) ; 2,16-2,34 (m, 2H, H_3) ; 2,70 (dd, $J = 13,4 - 7,1$ Hz, 1H, H_{5a}) ; 2,79 (dd, $J = 13,4 - 5,6$ Hz, 1H, H_{5b}) ; 3,90 (dq, $J = 7,1 - 5,6$ Hz, 1H, H_4) ; 5,04-5,12 (m, 2H, H_1) ; 5,90 (ddt, $J = 16,7 - 10,6 - 7,1$ Hz, 1H, H_2) ; 7,18-7,32 (m, 5H, $\text{H}_{7,7',8,8',9}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz ; CDCl_3) δ : -4,9 - -4,6 (2 CH_3 , $\text{C}_{10,11}$) ; 18,2 (C, C_{12}) ; 26,0 (3 CH_3 , C_{13}) ; 41,9 - 43,7 (2 CH_2 , $\text{C}_{3,5}$) ; 73,6 (CH, C_4) ; 117,3 (CH_2 , C_1) ; 126,2 (CH, C_9) ; 128,2 - 130,0 (4 CH, $\text{C}_{7,7',8,8'}$) ; 135,3 (CH, C_2) ; 139,5 (C, C_6).

[182] Canova, S.; Bellosta, V.; Mignani, S.; Bigot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2091-2094.

Composé IV-18



MM : 204,26 g.mol⁻¹

FB : C₁₃H₁₆O₂

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 90%

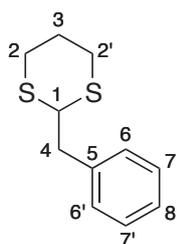
Rf : 0,52 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de TMSOTf (62,4 μ mol ; 10 μ L) dans le DCM sec (0,5 mL) à -78°C sous azote sont ajoutés successivement le bis(triméthylsilyloxy)éthane (6,24 mmol ; 1,53 mL) et **IV-6** (6,24 mmol ; 1 g). Le milieu est agité à -78°C pendant 4h puis à -20°C pendant 10 min. La réaction est neutralisée par ajout de pyridine (0,2 mL) et le milieu est lavé à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (80:20 EP:AcOEt) pour obtenir le composé souhaité **IV-18** (5,63 mmol ; 1,15 g) sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 90%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 2,39 (dt, $J = 7,1 - 1,2$ Hz, 2H, H₃) ; 2,91 (s, 2H, H₅) ; 3,63-3,68 (m, 2H, H_{10a,11a}) ; 3,84-3,92 (m, 2H, H_{10b,11b}) ; 5,07-5,16 (m, 2H, H₁) ; 8,88 (ddt, $J = 16,5 - 10,9 - 7,1$ Hz, 1H, H₂) ; 7,19-7,28 (m, 5H, H_{7,7',8,8',9}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 42,8 - 43,8 (2 CH₂, C_{3,5}) ; 65,4 (2 CH₂, C_{10,11}) ; 110,6 (C, C₄) ; 118,5 (CH₂, C₁) ; 126,4 (CH, C₉) ; 128,0 - 130,8 (4 CH, C_{7,7',8,8'}) ; 133,3 (CH, C₂) ; 136,7 (C, C₆).

Composé IV-20



MM : 210,36 g.mol⁻¹

FB : C₁₁H₁₄S₂

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : 93%

Rf : 0,49 (80:20 EP:AcOEt)

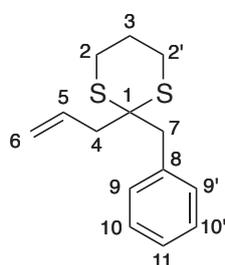
A une solution de 1,3-dithiane (8,32 mmol ; 1 g) dans le THF sec (40 mL) sous azote, à -78°C , est ajouté le *n*-BuLi 2,5M (9,15 mmol ; 3,66 mL). Le milieu est agité pendant 4h jusqu'à -40°C , puis est refroidi à nouveau jusqu'à -78°C . Le bromure de benzyle (9,15 mmol ; 1,09 mL) est ajouté puis le milieu est agité jusqu'à t.a. pendant la nuit. La réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le milieu est extrait trois fois à l'éther puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90:10 EP:AcOEt) pour conduire au produit **IV-20** (7,70 mmol ; 1,62 g) sous forme d'une huile jaune pâle, avec un rendement de 93%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,78-1,94 (m, 1H, H_{3a}) ; 2,06-2,17 (m, 1H, H_{3b}) ; 2,78-2,90 (m, 4H, H_{2,2'}) ; 3,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, H₄) ; 4,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H₁) ; 7,22-7,36 (m, 5H, H_{6,6',7,7',8}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 25,8 (CH₂, C₃) ; 30,6 (2 CH₂, C_{2,2'}) ; 41,8 (CH₂, C₄) ; 48,7 (CH, C₁) ; 127,1 (CH, C₈) ; 128,4 - 129,3 (4 CH, C_{6,6',7,7'}) ; 137,4 (C, C₅).

Spectres en accord avec les données de la littérature.¹⁸³

Composé IV-21



MM : 250,42 g.mol⁻¹

FB : C₁₄H₁₈S₂

Aspect : Huile jaune

Rendement : 61%

Rf : 0,53 (80:20 EP:AcOEt)

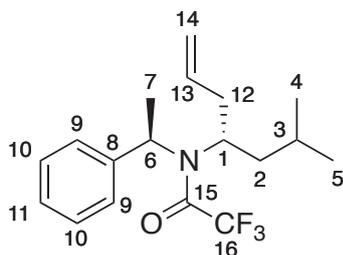
A une solution de **IV-20** (2,38 mmol ; 500 mg) dans le THF sec (10 mL) sous azote, à -25°C est ajouté le *n*-BuLi 2,5M (2,61 mmol ; 1,04 mL). Le milieu est agité à cette température pendant 3h puis est refroidi à -40°C. Le bromure d'allyle (2,61 mmol ; 0,23 mL) est alors ajouté lentement. Le milieu est agité jusqu'à t.a. pendant la nuit, puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées puis la phase organique est lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (92:8 EP:AcOEt) pour conduire au composé **IV-21** (1,46 mmol ; 365 mg) sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 61%.

¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) δ : 1,93-2,01 (m, 2H, H₃) ; 2,83-2,91 (m, 4H, H_{2,2'}) ; 3,21 (s, 2H, H₇) ; 5,13-5,24 (m, 2H, H₆) ; 6,01 (ddt, *J* = 17,0 - 10,2 - 6,8 Hz, 1H, H₅) ; 7,23-7,36 (m, 5H, H_{9,9',10,10',11}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 25,0 (CH₂, C₃) ; 26,3 (2 CH₂, C_{2,2'}) ; 42,2 (CH₂, C₇) ; 44,9 (CH₂, C₄) ; 52,8 (C, C₁) ; 118,6 (CH₂, C₆) ; 127,1 (CH, C₁₁) ; 127,8 - 131,2 (4 CH, C_{9,9',10,10'}) ; 133,4 (CH, C₅) ; 135,8 (C, C₈).

[183] Chen, C.-T.; Lin, Y.-D.; Liu, C.-Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10470-10476.

Composé IV-22



MM : 327,38 g.mol⁻¹

FB : C₁₈H₂₄F₃NO

Aspect : Huile jaune

Rendement : quantitatif

Rf : 0,57 (80:20 EP:AcOEt)

A une solution de **IV-2** (0,86 mmol ; 200 mg) dans le DCM sec (4 mL) sous azote sont ajoutés la pyridine (1,03 mmol ; 0,08 mL) et l'anhydride trifluoroacétique (0,95 mmol ; 0,13 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 1h puis est lavé avec une solution de HCl 1N, de l'eau puis une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour conduire au produit **IV-22** (0,86 mmol ; 283 mg) sous forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif.

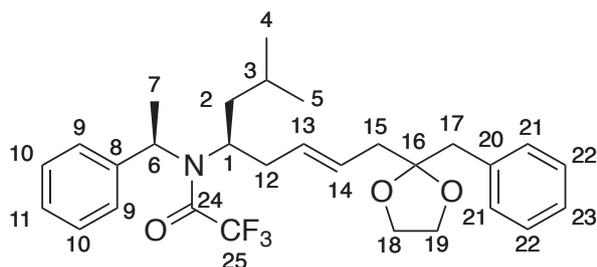
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 2,1:1 de diastéréoisomères ; δ : 0,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,9H, H₄ mino) ; 0,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,9H, H₅ mino) ; 0,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 2,1H, H₄ majo) ; 0,93 (d, *J* = 6,3 Hz, 2,1H, H₅ majo) ; 0,95-0,99 (m, 1H, H₃) ; 1,46-1,61 (m, 2H, H₂) ; 1,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 0,9H, H₇ mino) ; 1,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 0,9H, H₇ majo) ; 2,01-2,13 (m, 1H, H_{12a}) ; 2,24-2,36 (m, 0,7H, H_{12b} majo) ; 2,36-2,50 (m, 0,3H, H_{12b} mino) ; 2,95-3,05 (m, 0,3H, H₁ mino) ; 3,06-3,17 (m, 0,7H, H₁ majo) ; 4,53-4,80 (m, 2H, H₁₄) ; 5,26 (q, d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H₆) ; 5,57-5,82 (m, 1H, H₁₃) ; 7,30-7,45 (m, 5H, H₉₋₁₁).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 2,1:1 de diastéréoisomères ; δ : -68,27 (majo) ; -69,24 (mino).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 2,1:1 de diastéréoisomères ; δ : 17,7 - 18,1 (CH₃, C₇) ; 22,1 - 22,6 - 23,5 - 23,7 (2 CH₃, C_{4,5}) ; 24,8 - 25,5 (CH, C₃) ; 35,7 - 37,1 (CH₂, C₁₂) ; 41,5 - 41,7 (CH₂, C₂) ; 55,5 - 56,1 (2 CH, C_{1,6}) ; 116,5 - 117,3 (CH₂, C₁₄) ; 116,8 (q, *J* = 288,9 Hz, C, C₁₆) ; 128,3 - 128,4 - 128,5 - 128,6 - 128,7 (5 CH, C₉₋₁₁) ; 135,5 - 136,1 (CH, C₁₃) ; 137,8 (C, C₈) ; 156,0 (q, *J* = 34,1 Hz, C, C₁₅).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₁₈H₂₄F₃NO: 350,1702; trouvé : 350,1704.

Composé IV-23



MM : 503,60 g.mol⁻¹

FB : C₂₉H₃₆F₃NO₃

Aspect : Huile brune

Rendement : 62%

Rf : 0,46 (90:10 EP:AcOEt)

A une solution de **IV-22** (0,305 mmol ; 100 mg) et de **IV-18** (0,46 mmol ; 94 mg) dans le DCM sec (1,5 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs de 2nde génération (15,3 μ mol ; 13 mg). Le milieu est chauffé à reflux sous azote pendant 3,5 h puis est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (95:5 EP:AcOEt) pour conduire au produit **IV-23** (0,19 mmol, 95 mg) sous forme d'une huile brune avec un rendement de 62%.

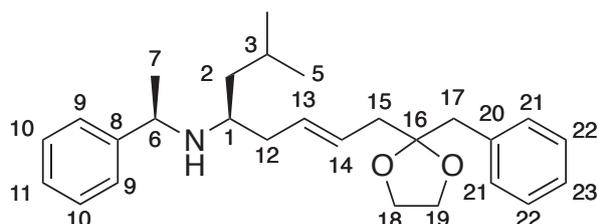
¹H RMN (300 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 2,1:1 de diastéréoisomères ; δ : 0,20 (d, J = 6,5 Hz, 0,9H, H₄ mino) ; 0,49 (d, J = 6,5 Hz, 0,9H, H₅ mino) ; 0,91 (d, J = 6,1 Hz, 2,1H, H₄ majo) ; 0,93 (d, J = 6,1 Hz, 2,1 Hz, H₅ majo) ; 1,42-1,52 (m, 2H, H₂) ; 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 0,9H, H₇ mino) ; 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 2,1 Hz, H₇ majo) ; 1,79-1,87 (m, 1H, H₃) ; 1,98-2,12 (m, 2H, H_{12a,15a}) ; 2,12-2,27 (m, 2H, H_{12b,15b}) ; 2,78 (s, 2,1H, H₁₇ majo) ; 2,89 (s, 0,9H, H₁₇ mino) ; 3,56-3,66 (m, 3H, H_{1,18}) ; 3,74-3,86 (m, 2H, H₁₉) ; 4,35 (dt, J = 15,5 - 7,7 Hz, 1H, H₁₄) ; 5,11 (dt, J = 15,5 - 7,1 Hz, 1H, H₁₃) ; 5,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H, H₆) ; 7,18-7,29 (m, 4H, H_{11,21,23}) ; 7,29-7,39 (m, 6H, H_{9,10,22}).

¹⁹F RMN (120 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 2,1:1 de diastéréoisomères ; δ : -68,19 (majo) ; -68,26 (mino).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) ; Mélange 2,1:1 de diastéréoisomères ; δ : 17,8 - 18,0 (CH₃, C₇) ; 22,0 - 22,2 (CH₃, C₅) ; 23,5 - 23,8 (CH₃, C₄) ; 24,8 - 25,6 (CH, C₃) ; 34,8 - 35,6 (CH₂, C₁₂) ; 41,4 - 41,7 (2 CH₂, C_{2,15}) ; 43,8 (CH₂, C₁₇) ; 55,4 - 56,3 (CH, C_{1,6}) ; 65,3 - 65,4 (2 CH₂, C_{18,19}) ; 110,6 - 110,7 (C, C₁₆) ; 117,1 (q, J = 286,4 Hz, C, C₂₅) ; 126,3 (CH, C₁₃) ; 126,4 - 127,3 - 127,9 - 128,0 - 128,2 - 128,4 - 128,5 - 128,7 - 130,6 (10 CH, C_{9-11,21-23}) ; 130,7 (CH, C₁₄) ; 136,7 - 136,8 (C, C₂₀) ; 137,7 - 137,9 (C, C₈) ; 156,0 (q, J = 33,7 Hz, C, C₂₄).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₉H₃₆F₃NO₃: 526,2539; trouvé : 526,2528.

Composé IV-24



MM : 407,59 g.mol⁻¹

FB : C₂₇H₃₇NO₂

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement : quantitatif

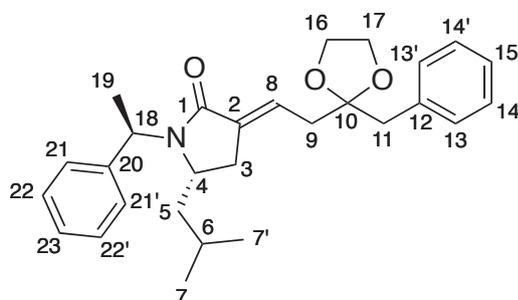
A une solution de **IV-23** (0,17 mmol ; 84 mg) dans l'éthanol (2 mL) est ajouté le NaBH₄ (0,75 mmol ; 27 mg). Le milieu est chauffé à 60°C pendant la nuit. De l'acétone est ajouté pour neutraliser l'excès d'hydrure. Les résidus solides sont filtrés sur célite puis le filtrat est concentré sous pression réduite, pour conduire au composé **IV-24** (0,17 mmol ; 70 mg) sous la forme d'une huile jaune pâle avec un rendement quantitatif.

¹H RMN (300 MHz ; DMSO-D₆) ; Mélange 2,3:1 de diastéréoisomères ; δ : 0,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 2,1H, H₄ *majo*) ; 0,75 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,9H, H₅ *mino*) ; 0,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 2,1H, H₅ *majo*) ; 0,88 (d, *J* = 6,5 Hz, 0,9H, H₄ *mino*) ; 1,09-1,20 (m, 2H, H₂) ; 1,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H₇) ; 1,58-1,73 (m, 1H, H₃) ; 2,11-2,19 (m, 2H, H₁₂) ; 2,35 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, H₁₅) ; 2,37-2,46 (m, 1H, H₁) ; 2,90 (s, 2H, H₁₇) ; 3,60-3,65 (m, 2H, H₁₈) ; 3,79-3,88 (m, 2H, H₁₉) ; 3,91 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, H₆) ; 5,39-5,58 (m, 2H, H_{13,14}) ; 7,18-7,32 (m, 10H, H_{9-11,21-23}).

¹³C RMN (75 MHz ; CDCl₃) δ : 22,2 - 22,6 (CH₃, C₄) ; 23,5 - 23,7 (CH₃, C₅) ; 24,6 - 25,0 (CH₃, C₇) ; 36,8 (CH₂, C₂) ; 41,8 (CH₂, C₁₅) ; 43,8 (CH₂, C₁₇) ; 44,7 (CH₂, C₁₂) ; 51,6 (CH, C₁) ; 54,8 (CH, C₆) ; 65,3 - 65,4 (2 CH₂, C_{18,19}) ; 110,8 (C, C₁₆) ; 126,4 - 126,9 - 127,3 - 128,0 - 128,4 - 130,8 - 126,8 - 127,5 - 130,7 (10 CH, C_{9-11,21-23}) ; 136,8 (C, C₂₀) ; 146,1 (C, C₈).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ théorique pour C₂₇H₃₇NO₂: 408,2897; trouvé : 408,2882.

Composé IV-27



MM : 433,58 g.mol⁻¹

FB : C₂₈H₃₅NO₃

Aspect : Huile jaune

Rendement : 44%

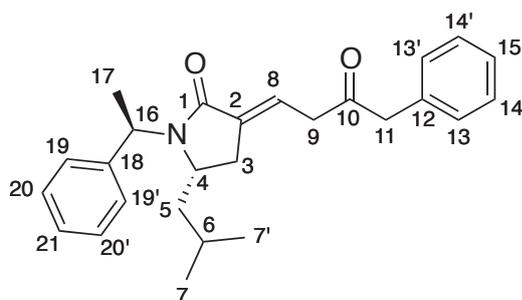
Rf : 0,21 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de **IV-24** (0,24 mmol ; 100 mg) et triéthylamine (0,86 mmol ; 0,12 mL) dans le DCM sec (2 mL) sous azote est ajouté le phosgène à 20% dans le toluène (0,27 mmol ; 0,14 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant 5h puis est lavé trois fois à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et concentrée sous pression réduite. Le milieu est repris dans

le xylène (2 mL), puis le carbonate de césium (0,48 mmol ; 156 mg), la triphénylphosphine (0,048 mmol ; 13 mg) et le $[Pd(allyl)Cl]_2$ (0,024 mmol ; 9 mg) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé sous azote à 130°C pendant la nuit. Le résidu obtenu est directement purifié par chromatographie sur gel de silice (75:25 EP:AcOEt) pour conduire au produit **IV-27** (0,11 mmol ; 46 mg) sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 44%.

1H RMN (300 MHz ; $CDCl_3$) ; Mélange 2,3:1 de diastéréoisomères ; δ : 0,52 (d, $J = 6,1$ Hz, 2,1H, $H_{7\text{ major}}$) ; 0,75 (d, $J = 6,7$ Hz, 0,9H, $H_{7\text{ minor}}$) ; 0,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,9H, $H_{7'\text{ minor}}$) ; 0,84 (d, $J = 6,3$ Hz, 2,1H, $H_{7'\text{ major}}$) ; 0,86-0,92 (m, 1H, H_6) ; 1,22-1,28 (m, 2H, H_3) ; 1,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 2,1H, $H_{19\text{ major}}$) ; 1,70 (d, $J = 7,4$ Hz, 0,9H, $H_{19\text{ minor}}$) ; 2,11-2,21 (m, 1H, H_{5a}) ; 2,39-2,46 (m, 2H, H_9) ; 2,48-2,59 (m, 1H, H_{5b}) ; 2,94 (s, 2H, H_{11}) ; 3,20-3,32 (m, 1H, H_4) ; 3,63-3,71 (m, 2H, H_{16}) ; 3,85-3,91 (m, 2H, H_{17}) ; 5,37 (q, $J = 7,4$ Hz, 0,3H, $H_{20\text{ minor}}$) ; 5,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 0,7H, $H_{20\text{ major}}$) ; 6,54-6,62 (m, 1H, H_8) ; 7,19-7,40 (m, 10H, $H_{13,13',14,14',15,21,21',22,22',23}$).

Composé IV-28



MM : 389,53 g.mol⁻¹
FB : C₂₆H₃₁NO₂
Aspect : Huile jaune
Rendement : quantitatif
Rf : 0,21 (70:30 EP:AcOEt)

A une solution de **IV-27** (0,104 mmol ; 45 mg) dans l'acétone (1 mL), est ajouté le HCl 1N (0,5 mL). Le milieu est agité à t.a. pendant la nuit, puis est dilué à l'aide d'eau et d'éther. Les phases sont séparées puis la phase organique est lavée trois fois à l'eau. Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite, pour conduire au produit **IV-28** (0,104 mmol ; 40 mg) sous forme d'une huile jaune, sans purification supplémentaire.

1H RMN (300 MHz ; $CDCl_3$) ; Mélange 2,3:1 de diastéréoisomères ; δ : 0,50 (d, $J = 6,2$ Hz, 2,1H, $H_{7\text{ major}}$) ; 0,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,9H, $H_{7\text{ minor}}$) ; 0,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,9H, $H_{7'\text{ minor}}$) ; 0,83 (d, $J = 6,2$ Hz, 2,1H, $H_{7'\text{ major}}$) ; 0,87-0,91 (m, 1H, H_6) ; 1,23-1,29 (m, 2H, H_3) ; 1,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 2,1H, $H_{17\text{ major}}$) ; 1,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 0,9H, $H_{17\text{ minor}}$) ; 2,03-2,15 (m, 1H, H_{5a}) ; 2,44-2,58 (m, 1H, H_{5b}) ; 3,20-3,30 (m, 2H, H_9) ; 3,75 (s, 2H, H_{11}) ; 5,35 (q, $J = 7,3$ Hz, 0,3H, $H_{16\text{ minor}}$) ; 5,43 (q, $J = 7,2$ Hz, 0,7H, $H_{16\text{ major}}$) ; 6,56-6,66 (m, 1H, H_8) ; 7,18-7,38 (m, 10H, $H_{13,13',14,14',15,19,19',20,20',21}$).

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- [2] Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.
- [3] (a) Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592-1594; (b) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
- [4] (a) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045-2053; (b) Nising, C. F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218-1228; (c) Nising, C. F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988-999.
- [5] Stapp, P. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 479-485.
- [6] Olier, C.; Kaafarani, M.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 413-445.
- [7] Chan, K.-P.; Seow, A.-H.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 37-41.
- [8] Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960-4961.
- [9] (a) Lolkema, L. D. M.; Hiemstra, H.; Semeyn, C.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7115-7128; (b) Lolkema, L. D. M.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7129-7140.
- [10] Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904-9905.
- [11] Saikia, A. K.; Bondalapati, S.; Indukuri, K.; Gogoi, P. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1176-1178.
- [12] Lolkema, L. D. M.; Hiemstra, H.; Mooiweer, H. H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6365-6368.
- [13] Rychnovsky, S. D.; Marumoto, S.; Jaber, J. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3815-3818.
- [14] Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577-580.
- [15] Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919-3922.
- [16] Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13640-13648.
- [17] Chan, K.-P.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4491-4494.
- [18] Crane, E. A.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316-8326.
- [19] Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964-1969.
- [20] Parks, B. W.; Gilbertson, R. D.; Domaille, D. W.; Hutchison, J. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9622-9627.
- [21] Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979-1982.
- [22] Hiebel, M.-A. *Accès stéréocontrôlé aux tétrahydropyranes 2,6-disubstitués - Application à la synthèse totale de la diospongine A et du bistramide A*. Thèse. Université Claude Bernard, Lyon, 2008.
- [23] Barry, C. S. J.; Crosby, S. R.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2429-2432.
- [24] (a) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992-1012; (b) Liu, P.; Sharon, A.; Chu, C. K. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 743-766.
- [25] Yin, J.; Kouda, K.; Tezuka, Y.; Le Tran, Q.; Miyahara, T.; Chen, Y.; Kadota, S. *Planta Med.* **2004**, *70*, 54-58.
- [26] Hiebel, M.-A.; Pelotier, B.; Piva, O. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7874-7878.
- [27] (a) Bressy, C.; Allais, F.; Cossy, J. *Synlett* **2006**, 3455-3456; (b) Sawant, K. B.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7911-7914; (c) Bates, R. W.; Song, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4497-4499; (d) Yadav, J. S.; Padmavani, B.; Reddy, B. V. S.; Venugopal, C.; Rao, A. B. *Synlett* **2007**, 2045-2048; (e) Wang, H.; Shuhler, B. J.; Xian, M. *Synlett* **2008**, 2651-2654; (f) Sabitha, G.; Padmaja, P.; Yadav, J. S. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2235-2239; (g) Kumaraswamy, G.; Ramakrishna, G.; Naresh, P.; Jagadeesh, B.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8468-8471; (h) Lee, K.; Kim, H.; Hong, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5202-5205; (i)

- Anada, M.; Washio, T.; Watanabe, Y.; Takeda, K.; Hashimoto, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6850-6854; (j) More, J. D. *Synthesis* **2010**, 2419-2423; (k) Karlubíková, O. g.; Babjak, M.; Gracza, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4980-4987; (l) Kumar, R. N.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1003-1007; (m) Kawai, N.; Mahadeo Hande, S.; Uenishi, J. i. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9049-9056; (n) Ho, T.-L.; Tang, B.; Ma, G.; Xu, P. *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 455-458.
- [28] Chandrasekhar, S.; Kiran Babu, G. S.; Raji Reddy, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2216-2219.
- [29] Reddy, C. R.; Reddy, G. B.; Srikanth, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1725-1728.
- [30] (a) Lu, H.; She, G. *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, 1687-1708; (b) Bennini, B.; Chulia, A. J.; Kaouadji, M.; Fondanèche, P.; Allais, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1597-1600.
- [31] (a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176-182; (b) Clement, W. H.; Selwitz, C. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 241-243.
- [32] Gaunt, M. J.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Chem. Commun.* **2001**, 1844-1845.
- [33] Crabtree, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 789-805.
- [34] Kornprobst, J.-M., *Substances naturelles d'origine marine*. Tec & Doc Lavoisier ed.; 2005.
- [35] Chlipala, G. E.; Tri, P. H.; Hung, N. V.; Kronic, A.; Shim, S. H.; Soejarto, D. D.; Orjala, J. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 784-787.
- [36] Moore, R. E.; Blackman, A. J.; Cheuk, C. E.; Mynderse, J. S.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J.; Woodard, R. W.; Craig, J. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2484-2489.
- [37] (a) Kishi, Y.; Rando, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 163-172; (b) Arcolego, J. P.; Weinstein, I. B. *Carcinogenesis* **1985**, *6*, 213-217; (c) Sukanuma, M.; Fujiki, H.; Tahira, T.; Cheuk, C.; Moore, R. E.; Sugimura, T. *Carcinogenesis* **1984**, *5*, 315-318; (d) Fujiki, H.; Tanaka, Y.; Miyake, R.; Kikkawa, U.; Nishizuka, Y.; Sugimura, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *120*, 339-343; (e) Fujiki, H.; Sugimura, T.; Moore, R. E. *Environ. Health Perspect.* **1983**, *50*, 85-90; (f) Eliasson, L.; Kallin, B.; Patarroyo, M.; Klein, G.; Fujiki, H.; Sugimura, T. *Int. J. Cancer* **1983**, *31*, 7-11; (g) Moore, R. E. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1919-1934.
- [38] Entzeroth, M.; Blackman, A. J.; Mynderse, J. S.; Moore, R. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1255-1259.
- [39] Park, P. U.; Broka, C. A.; Johnson, B. F.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6205-6207.
- [40] Raffier, L.; Piva, O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 151-155.
- [41] Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873-3888.
- [42] Toshima, H.; Yoshida, S.-i.; Suzuki, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6721-6724.
- [43] Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113-9116.
- [44] Walkup, R. D.; Kane, R. R.; Boatman, D. P.; Cunningham, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7587-7590.
- [45] Cosp, A.; Llàcer, E.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5819-5823.
- [46] Cosp, A.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4629-4631.
- [47] Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinsty, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- [48] (a) Cosp, A.; Romea, P.; Talavera, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 615-617; (b) Cosp, A.; Larrosa, I.; Vilasis, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synlett* **2003**, 1109-1112.
- [49] (a) Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127-1130; (b) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392-393.
- [50] May, A. E.; Connell, N. T.; Dahlmann, H. A.; Hoyer, T. R. *Synlett* **2010**, 1984-1986.
- [51] Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 639-652.

- [52] (a) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587; (b) Abiko, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387-395; (c) Inoue, T.; Liu, J.-F.; Buske, D. C.; Abiko, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256.
- [53] Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747-5750.
- [54] Oppolzer, W.; Lienard, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4321-4324.
- [55] Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B.; Wollmann, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279-8281.
- [56] Dans la définition de Masamune, l'hétéroatome substitué par le métal est prioritaire.
- [57] Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4721-4724.
- [58] (a) Corey, E. J.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976-4977; (b) Corey, E. J.; Lee, D.-H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1737-1740.
- [59] Reetz, M. T.; Vougioukas, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 793-796.
- [60] (a) Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365-9366; (b) Parmee, E. R.; Hong, Y.; Tempkin, O.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1729-1732.
- [61] (a) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120; (b) Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3292-3302; (c) Kiyooka, S.-i.; Matsumoto, S.; Shibata, T.; Shinozaki, K.-i. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1806-1816.
- [62] Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5403-5404.
- [63] (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K.-T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10389-10402; (b) Denmark, S. E.; Su, X.; Nishigaichi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12990-12991.
- [64] Denmark, S. E.; Pham, S. M. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1846-1853.
- [65] (a) Denmark, S. E.; Wynn, T.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405-13407; (b) Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774-3789.
- [66] Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600-1632.
- [67] Inoue, H.; Kikuchi, M.; Ito, J.-i.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 493-499.
- [68] Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2834-2836.
- [69] (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591; (c) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.
- [70] Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [71] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [72] List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573-575.
- [73] Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.
- [74] (a) Paradowska, J.; Pasternak, M.; Gut, B.; Gryzłó, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 173-187; (b) Miura, T.; Kasuga, H.; Imai, K.; Ina, M.; Tada, N.; Imai, N.; Itoh, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2209-2213; (c) Xu, J.; Fu, X.; Wu, C.; Hu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 840-850; (d) Tian, H.; Gao, J.-l.; Xu, H.; Zheng, L.-Y.; Huang, W.-B.; Liu, Q.-W.; Zhang, S.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1074-1080; (e) Ma, G.; Bartoszewicz, A.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3114-3122; (f) Liu, Y.; Wang, J.; Sun, Q.; Li, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3584-3587; (g) Li, S.; Wu, C.; Fu, X.; Miao, Q. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 13711-13716; (h) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6953-6959; (i) Yang, Y.; He, Y.-H.; Guan, Z.; Huang, W.-D. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2579-2587; (j) Yang, H.; Mahapatra, S.; Cheong, P. H.-Y.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7279-7290; (k) Raj, M.; Parashari, G. S.; Singh, V. K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1284-1288.
- [75] Li, C.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643-5668.
- [76] (a) Wang, X.; Wang, W.; Zheng, H.; Su, Y.; Jiang, T.; He, Y.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3136-3138; (b) Georges, Y.; Ariza, X.; Garcia, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2008-2012; (c) Das, B.; Laxminarayana, K.; Krishnaiah, M.; Kumar, D. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6396-6398; (d) Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Okado, K.; Toyo, T.; Shoji, M.

- Org. Lett.* **2008**, *10*, 1405-1408; (e) Enders, D.; Dhulut, S.; Steinbusch, D.; Herrbach, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3942-3949; (f) Zhang, J.; Li, Y.; Wang, W.; She, X.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2918-2921.
- [77] (a) Fujioka, K.; Yokoe, H.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 244-247; (b) O'Neil, G. W.; Black, M. J. *Synlett* **2010**, 107-110; (c) Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4800-4804; (d) Smith, A. B.; Freeze, B. S.; LaMarche, M. J.; Hirose, T.; Brouard, I.; Rucker, P. V.; Xian, M.; Sundermann, K. F.; Shaw, S. J.; Burlingame, M. A.; Horwitz, S. B.; Myles, D. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 311-314; (e) Cho, C.-G.; Kim, W.-S.; Smith, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3569-3572; (f) Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13155-13164.
- [78] Schwäblein, A.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4335-4344.
- [79] Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.
- [80] Pentzner, E. B.; Gadzikwa, T.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5613-5615.
- [81] (a) Choi, J.; Lee, B.; Yu, C.-M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3811-3813; (b) Dias, L. C.; Lima, D. J. P.; Gonçalves, C. C. S.; Andricopulo, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1491-1494; (c) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Czaicki, N. L.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2648-2659; (d) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2792-2793; (e) Bernardi, R.; Ghiringhelli, D. *Synthesis* **1989**, 938-939; (f) Fujimoto, Y.; Iwadate, H.; Ikekawa, N.; Kihira, K.; Hoshita, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2701-2704.
- [82] (a) Chen, Y.-H.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4568-4569; (b) Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5909-5922.
- [83] (a) Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1939-1942; (b) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.
- [84] Lin, Y. A.; Davis, B. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1219-1228.
- [85] Lee, C.-H. A.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5819-5822.
- [86] Dias, L. C.; Steil, L. J.; Vasconcelos, V. d. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 147-150.
- [87] Evans, D. A.; Nagorny, P.; McRae, K. J.; Reynolds, D. J.; Sonntag, L.-S.; Vounatsos, F.; Xu, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 537-540.
- [88] (a) Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1839-1841; (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Luna, A. *Synthesis* **2005**, 668-672.
- [89] Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.
- [90] Samojłowicz, C.; Borré, E.; Mauduit, M.; Grela, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1993-2002.
- [91] Čusak, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5800-5824.
- [92] (a) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211; (b) Hoye, T. R.; Jeon, J., Metathesis Involving a Relay and Applications in Natural Product Synthesis. In *Metathesis in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2010; pp 261-285.
- [93] Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- [94] (a) P. Sibi, M.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061; (b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196.
- [95] Brunner, H.; Hammer, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312-313.
- [96] Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259-1266.
- [97] Desimoni, G.; Dusi, G.; Faita, G.; Quadrelli, P.; Righetti, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131-4144.
- [98] (a) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295-8296; (b) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4439-4454; (c) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Shinoto, H.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6479-6482.
- [99] Keller, E.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3403-3413.

- [100] Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347-5350.
- [101] Ma, D.; Cheng, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 713-719.
- [102] Melchiorre, P.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem* **2003**, *68*, 4151-4157.
- [103] Peelen, T. J.; Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598-11599.
- [104] Chi, Y.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253-4256.
- [105] Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.
- [106] Roush, W. R. *J. Org. Chem* **1991**, *56*, 4151-4157.
- [107] Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233-4236.
- [108] Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591.
- [109] Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1759-1764.
- [110] (a) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813-830; (b) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454-470.
- [111] Soai, K.; Kawase, Y.; Oshio, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1613-1615.
- [112] Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem* **1997**, *62*, 444-445.
- [113] Huang, W.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem* **1999**, *64*, 4222-4223.
- [114] (a) Zhao, G.; Li, X.-G.; Wang, X.-R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399-403; (b) Ko, D.-H.; Kim, K. H.; Ha, D.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759-3762.
- [115] Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465-3467.
- [116] (a) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284-3308; (b) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericà, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem* **2004**, *69*, 2532-2543.
- [117] Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850-14851.
- [118] (a) Kim, J. G.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175-4178; (b) Salvi, L.; Kim, J. G.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12483-12493.
- [119] (a) Glynn, D.; Shannon, J.; Woodward, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1053-1060; (b) Shannon, J.; Bernier, D.; Rawson, D.; Woodward, S. *Chem. Commun.* **2007**, 3945-3947.
- [120] Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870.
- [121] Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473-7484.
- [122] Nakagawa, Y.; Muramatsu, Y.; Harada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6535-6538.
- [123] Muramatsu, Y.; Harada, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10560-10563.
- [124] Waltz, K. M.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Organometallics* **2003**, *23*, 127-134.
- [125] Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14808-14809.
- [126] Zhou, S.; Wu, K.-H.; Chen, C.-A.; Gau, H.-M. *J. Org. Chem* **2009**, *74*, 3500-3505.
- [127] Hama, N.; Matsuda, T.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2687-2690.
- [128] Van der Veen, R. H.; Cerfontain, H. *J. Org. Chem* **1985**, *50*, 342-346.
- [129] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [130] Harcken, C.; Brückner, R. *Synlett* **2001**, 718-721.
- [131] (a) Harcken, C.; Brückner, R. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 40-54; (b) Braukmüller, S.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2110-2118.
- [132] McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.
- [133] Abiko, A. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 109-111.
- [134] Wilson, Z. E.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 44-71.
- [135] Stierle, D. B.; Stierle, A. A.; Patacini, B. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1820-1823.
- [136] Stierle, D. B.; Stierle, A. A.; Hobbs, J. D.; Stokken, J.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1049-1052.
- [137] Stierle, A. A.; Stierle, D. B.; Patacini, B. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 856-860.
- [138] Sperry, J.; Harris, E. B. J.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 420-423.
- [139] Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Manfredini, S.; Simoni, D. *Synthesis* **1987**, 276-278.

- [140] Kulkarni, S. J.; Pedduri, Y.; Chittiboyina, A. G.; Avery, M. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3113-3116.
- [141] Goel, O. P.; Krolls, U.; Stier, M.; Kesten, S. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 69-75.
- [142] Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797-3800.
- [143] Oikawa, Y.; Sugano, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087-2088.
- [144] Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357-1358.
- [145] Chakor, N. S.; Dallavalle, S.; Scaglioni, L.; Merlini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6217-6223.
- [146] Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854.
- [147] (a) Alvaro, G.; Boga, C.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 875-882; (b) Yamamoto, Y.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7778-7786.
- [148] Fang, G. Y.; Wallner, O. A.; Blasio, N. D.; Ginesta, X.; Harvey, J. N.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14632-14639.
- [149] Henin, F.; Muzart, J.; Pete, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6339-6340.
- [150] Yasui, Y.; Takeda, H.; Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1567-1574.
- [151] Moïse, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1695-1698.
- [152] Raju, R.; Allen, L. J.; Le, T.; Taylor, C. D.; Howell, A. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1699-1701.
- [153] Shih-Yuan Lee, A.; Lin, L.-S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8803-8806.
- [154] K. Armstrong, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388.
- [155] Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1829-1846.
- [156] (a) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857; (b) Woodward, C. P.; Spiccia, N. D.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 779-781.
- [157] Thomas, E. J.; Williams, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 992-994.
- [158] Shon, Y.-S.; Randall Lee, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1283-1286.
- [159] Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4 ed. ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2007.
- [160] (a) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166; (b) Meyers, C.; Maes, B. U. W.; Loones, K. T. J.; Bal, G.; Lemièrre, G. L. F.; Dommissie, R. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6010-6017.
- [161] (a) Kamisaki, H.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2589-2592; (b) Kamisaki, H.; Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 626-633.
- [162] (a) Schmidt, A. F.; Al Halaiqa, A.; Smirnov, V. V. *Synlett* **2006**, 2861-2878; (b) Deeth, R. J.; Smith, A.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3229-3232.
- [163] Chan Chun Kong, L.; Das, S. K.; Nguyen-Ba, N.; Halab, L.; Hamelin, B.; Pereira, O., Z.; Poisson, C.; Proulx, M.; Reddy, T. J.; Zhang, M.-Q. Compounds and methods for the treatment or prevention of Flavivirus infections. WO/2004/052885, 24-06-2004.
- [164] Fleming, I.; Reddy, N. L.; Takaki, K.; Ware, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1472-1474.
- [165] (a) Lu, J.; Xu, Y.-H.; Liu, F.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6007-6008; (b) Cui, H.; Li, Y.; Zheng, C.; Zhao, G.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 45-50; (c) Kelly, D. R.; Roberts, S. M. *Peptide Science* **2006**, *84*, 74-89; (d) Lattanzi, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2579-2582; (e) Juliá, S.; Masana, J.; Vega, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929-931.
- [166] (a) Iguchi, K.; Kaneta, S.; Tsune, C.; Yamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1173-1175; (b) Hajivarnava, G. S.; Overend, W. G.; Williams, N. R. *Carbohydr. Res.* **1976**, *49*, 93-102; (c) Ley, S. V.; Mitchell, C.; Pears, D.; Ramarao, C.; Yu, J.-Q.; Zhou, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4665-4668.
- [167] Denmark, S. E.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 781-784.
- [168] Liu, L.-Y.; Sun, J.; Liu, N.; Chang, W.-X.; Li, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 710-716.
- [169] Huang, J.-M.; Dong, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 3943-3945.

- [170] Peed, J.; Periñán Domínguez, I.; Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Taylor, J. E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3592-3595.
- [171] Lin, H.; Liu, Y.; Wu, Z.-L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2610-2612.
- [172] An, X.-L.; Chen, J.-R.; Li, C.-F.; Zhang, F.-G.; Zou, Y.-Q.; Guo, Y.-C.; Xiao, W.-J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2258-2265.
- [173] Li, B.; Yang, X.; Yang, K.; Fu, E. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2603-2608.
- [174] Liu, J.-H.; Long, Y.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4592-4594.
- [175] Silva Serra, M. E.; Murtinho, D.; Rocha Gonsalves, A. M. A. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 488-493.
- [176] Hornánszky, G.; Rohály, J.; Novák, L. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1533-1540.
- [177] Kerrigan, M. H.; Jeon, S.-J.; Chen, Y. K.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8434-8445.
- [178] Pierry, C.; Cahard, D.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2378-2386.
- [179] Dawson, I. M.; Gregory, J. A.; Herbert, R. B.; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2585-2593.
- [180] Yuan, Y.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720-14721.
- [181] Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048-5068.
- [182] Canova, S.; Bellosta, V.; Mignani, S.; Bigot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2091-2094.
- [183] Chen, C.-T.; Lin, Y.-D.; Liu, C.-Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10470-10476.

Résumé

La formation de liaisons C-C constitue un sujet de recherche primordial en chimie organique. Parmi toutes les techniques existantes, la métathèse d'oléfines a constitué une véritable révolution, notamment grâce au développement de catalyseurs efficaces et tolérants vis-à-vis de bon nombre de groupements fonctionnels. Cette réaction a été envisagée ici sur trois cibles d'intérêt biologique : la diospongine A, la nhatrangine A et le berkeleyamide A.

De nombreuses molécules naturelles bioactives appartiennent aux familles des 1,7-diarylheptanoïdes et 1,9-diarylnonanoïdes. Issue de la première, la diospongine A a dévoilé des propriétés anti-ostéoporotiques prometteuses. A l'inverse, aucun produit naturel 1,8-diaryloctanoïde n'a encore été rapporté. Désireux d'étudier la potentielle activité de tels composés, plusieurs séries d'homologues de la diospongine A ont été synthétisées, impliquant la formation d'intermédiaires tétrahydropyraniques communs par cyclisation de Prins, suivi d'une séquence métathèse croisée / oxydation de Wacker, permettant ainsi l'introduction de la diversité chimique.

La nhatrangine A, récemment isolée de la cyanobactérie *Lyngbya majuscula*, a montré une potentielle activité contre la lignée cancéreuse CoL-2. Aucune synthèse n'ayant encore été rapportée, quatre déconnexions ont ici été envisagées, impliquant respectivement une métathèse cyclisante, une métathèse croisée, une addition de Michael énantiosélective organocatalysée ou encore une alkylation diastéréosélective selon Myers comme étape clé. Toutes ces approches ont en commun l'utilisation d'une réaction de *trans* aldolisation. Un intermédiaire avancé a ainsi pu être synthétisé.

Le berkeleyamide A, isolé du champignon *Penicillium rubrum*, est une molécule possédant une activité inhibitrice micromolaire des enzymes MMP-3 et caspases-1, impliquées notamment dans la croissance des cellules cancéreuses. Trois synthèses de ce composé sont déjà décrites dans la littérature, toutes démarrant du pool chiral. Deux approches « rétron » sont ici proposées, impliquant notamment une allylation diastéréosélective d'imine, une métathèse croisée et une cyclisation de type Heck. Le squelette carboné de la molécule a ainsi été obtenu.

Mots clés : diospongine / nhatrangine / berkeleyamide / métathèse croisée / synthèse totale.

Summary

C-C bond formation constitutes a key research field of organic chemistry. Among all existing techniques, olefin metathesis turned out to be a revolution, especially since efficient and functional groups tolerant catalysts have been developed. Herein, the application of this reaction has been considered to three targets of biological interest: diospongin A, nhatrangin A and berkeleyamide A.

Numerous bioactive natural products belong to 1,7-diarylheptanoïd or 1,9-diarylnonanoïd families. Springing from the first one, diospongin A revealed promising anti-osteoporotic properties. Conversely, no natural product from 1,8-diaryloctanoïds has been reported to date. Willing to study the potential activity of such compounds, several diospongin A homologues series have been synthesized, involving especially a Prins cyclisation for the formation of a common tetrahydropyran scaffold, followed by a cross metathesis / Wacker oxidation sequence, for the introduction of the chemical diversity.

Nhatrangin A, recently isolated from the cyanobacteria *Lyngbya majuscula*, has showed a potential activity against the CoL-2 human cancer cell line. As no total synthesis of this molecule has been reported to date, four disconnections have been considered herein, respectively involving a ring closing metathesis, a cross metathesis, an enantioselective organocatalysed Michael addition or a Myers diastereoselective alkylation as key step. All these approaches have in common the use of a *trans* aldol reaction. An advanced intermediate has thus been obtained.

Berkeleyamide A, isolated from the fungus *Penicillium rubrum*, possess a micromolar inhibitive activity toward MMP-3 and caspases-1 enzymes, taking part in particular in cancer cells growth. Three total synthesis of this molecule have already been reported, all sharing to start from the chiral pool. Two "retron" approaches have been considered herein, involving especially an imine diastereoselective allylation, a cross metathesis and a Heck type cyclisation. This led to the obtaining of the carbon backbone of the molecule.

Key words: diospongin / nhatrangin / berkeleyamide / cross metathesis / total synthesis.