

Université de Montréal

Avancement vers la synthèse du (+) et du (-)-hodgsonox

par

Nicolas Lévaray

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en chimie

Avril, 2016

© Nicolas Lévaray, 2016

Résumé

Ce mémoire décrit les travaux qui ont été réalisés sur la synthèse de l'hodgsonox, un sesquiterpène tricyclique comportant un éther diallylique dans un cycle tétrahydropyranique. Les approches envisagées sont la formation du cycle à cinq puis la formation du tétrahydropyrane et une autre plus convergente qui implique la synthèse des deux cycles en une seule étape.

La première partie du mémoire discute de la synthèse d'un précurseur acyclique du cycle à cinq membres, afin de réaliser une réaction de métathèse de fermeture de cycle. Toutefois, les essais n'ont pas été concluants et cette voie a été abandonnée.

Dans la deuxième partie, une nouvelle approche impliquant la synthèse d'un bicycle par une réaction de Pauson-Khand a été étudiée. Le précurseur de la réaction de Pauson-Khand a été préparé en 9 étapes (30% de rendement global) à partir du diéthyle tartrate. Le produit de cyclisation a été également obtenu mais il n'a pas été possible par la suite d'introduire le groupement isopropyle.

Dans la dernière partie de ce mémoire, les travaux de Lise Brethous sur la synthèse de l'hodgsonox ont été repris. Celle-ci avait montré que le cycle à 5 membres pouvait être obtenu à partir de l' α -acétyl γ -butyrolactone et que la formation du bicycle pouvait être réalisée par une réaction catalytique d'insertion d'un composé diazoïque dans un lien O-H. Certaines de ces étapes ont été optimisées et différents tests ont été effectués pour réaliser les dernières étapes de la synthèse de l'hodgsonox, mais sans succès.

Mots-clés : Hodgsonox, Sesquiterpène, Synthèse totale, Pauson-Khand, Insertion lien O-H

Abstract

This master thesis describes various strategies towards the total synthesis of (+)- and (-)-hodgsonox, a tricyclic sesquiterpene containing a diallylic ether functionality fused into a tetrahydropyran ring. The first synthetic approach involved the formation of the five-membered ring followed by the formation of the tetrahydropyran moiety. The second approach consisted in the synthesis of both carbon cycles in a single stage.

In the first part, is described the synthesis of an acyclic precursor to assemble the five-membered ring via a ring-closing metathesis reaction. This approach proved unsuccessful and was not pursued.

In the second part, is reported a Pauson-Khand cyclization to produce the bicyclic compound. The Pauson-Khand precursor was synthesized in 9 steps (30% overall yield) from diethyl tartarate. The cyclization was successful, but the isopropyl moiety could not be introduced.

A former Lebel's PhD student, Lise Brethous had also worked on the total synthesis of hodgsonox. She established that the 5-membered ring could be prepared from α -acetyl γ -butyrolactone and observed the formation of the tetrahydropyran moiety via an OH-insertion reaction with a diazo intermediate. In the last part of this master thesis, some steps from Brethous's approach were optimized. Unsuccessful attempts to tackle the last steps of the synthesis are also described.

Keywords : Hodgsonox, Sesquiterpene, Total Synthesis, Pauson-Khand, OH-Insertion.

Table des matières

Sommaire	i
Abstract	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des schémas	viii
Liste des abréviations	x
Dédicace	xv
Remerciements	xvi
Annexe I – Procédures expérimentales	xvii
Annexe II – Structure par diffraction des rayons X du composé 75	xxxiii
Annexe III – Structure par diffraction des rayons X du composé 100	xli
Chapitre 1. Introduction	1
1.1 Les terpènes	1
1.1.1 Caractéristiques	1
1.1.2 Biosynthèse des terpènes	3
1.1.3 Voie du mévalonate (MVA)	5
1.1.4 Voie du 2- <i>C</i> -méthyl- <i>D</i> -érythritol 4-phosphate (MEP)	7
1.2 L'hodgsonox	9
1.2.1 Isolement	9
1.2.2 Détermination de la structure	10
1.2.3 Biosynthèse	13
1.2.4 Propriétés biologiques	15
1.2.5 Dérivés naturels de l'hodgsonox	17
1.3 Travaux précédents sur l'hodgsonox	18
1.3.1 Synthèse du 3-méthylène-2-vinyltétrahydropyrane	18
1.3.2 Synthèse du cycle fusionné	20

1.4 L'hodgsonox, un défi synthétique?	22
1.5 Réactions de méthylation	23
1.5.1 Méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson	23
1.5.2 Méthylation catalysée par des complexes de cuivre	26
1.5.3 Procédés multicatalytiques	27
Chapitre 2. Travaux précédents vers la synthèse de l'hodgsonox	29
2.1 Voie 1 : Assemblage du tétrahydropyrane, puis du cyclopentane	29
2.2 Voie 2 : Assemblage du cyclopentane, puis réaction d'insertion dans un lien OH	33
2.3 Voie 3 : Assemblage du bicyclic par une réaction de Pauson-Khand	35
Chapitre 3. Étude sur la synthèse du diène acyclique 33	36
3.1 Étude et synthèse des composés carbonylés insaturés	38
3.1.1 Synthèse des précurseurs aldéhydes	38
3.1.2 Synthèse des phosphonates	40
3.1.3 Réaction d'oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth	40
3.1.4 Réduction conjuguée suivie d'une réaction d'aldol	42
3.2 Synthèse du (<i>S</i>)-2-isopropyl-3-buténol	44
3.2.1 Résolution cinétique dynamique	45
3.2.2 Utilisation de l'auxiliaire chiral d'Evans	46
3.2.3 Utilisation de la réaction d'alkylmagnésiation d'Hoveyda	47
3.3 Étude vers la synthèse de la lactone 35	50
Chapitre 4. Formation du bicyclic par une réaction de Pauson-Khand	53
4.1 Synthèse du précurseur de Pauson-Khand	53
4.1.1 Synthèse de dérivés protégés du L-(+)-diéthyl tartrate	54
4.1.2 Éthérisation allylique des dérivés de L-(+)-diéthyl tartrate	54
4.1.3 Formation de l'intermédiaire 76	57
4.1.4 Synthèse de l'alcyne 75	58
4.2 Réaction de Pauson-Khand	59
4.3 Fonctionnalisation subséquente du bicyclic 100	63

4.4 Conclusion	65
Chapitre 5. Vers la synthèse totale de l'hodgsonox	67
5.1 Synthèse du cyclopentène 37a	68
5.2 L'oxydation de Saegusa de l'éther d'énol silylé 110	70
5.3 La formation de l'énol triflate 36a	73
5.4 Réaction d'insertion OH sur l'intermédiaire 31	73
Conclusion	76
Bibliographie et Notes	77
Partie Expérimentale – Notes Générales	87

Liste des tableaux

Tableau 1. Données des spectres de RMN (500 MHz) de l'hodgsonox dans le CDCl ₃	11
Tableau 2. Oxydation du diol monoprotégé 46 racémique	39
Tableau 3. Oléfination d'HEW avec l'aldéhyde 45 et les phosphonates 43	41
Tableau 4. Optimisation de la réaction de métathèse sur le substrat 48	51
Tableau 5. Éthérification allylique catalysée par un complexe d'iridium ⁹³	55
Tableau 6. Réaction de Pauson-Khand sur l'alcyne 75	62
Tableau 7. Addition du bromure de 1-propyle magnésium sur l'amide 108	69
Tableau 8. Réaction de métathèse avec le diène 116	70
Tableau 9. Réaction de Saegusa sur l'éther d'énol silylé 110	72

Liste des figures

Figure 1. Différents terpènes	2
Figure 2. Formation du Lanosterol à partir du Squalène	2
Figure 3. Acétyl-CoA	5
Figure 4. L'île Campbell et la <i>Lepidolaena Hodgsoniae</i>	9
Figure 5. Hodgsonox (1)	10
Figure 6. Hypothèses des sous-structures comprises dans l'hodgsonox	12
Figure 7. Diépoxyde dérivé de l'hodgsonox	12
Figure 8. Principales interactions nOe dans l'hodgsonox (1)	13
Figure 9. Représentation en 3D de l'hodgsonox (1)	13
Figure 10. Sesquiterpènes issus de la voie MEP	15
Figure 11. <i>Lucilia Cuprina</i>	15
Figure 12. Insecticides organophosphorés	16
Figure 13. Dérivés de l'hodgsonox	17
Figure 14. Exemples de produits de méthylation obtenus à partir du TMSCHN ₂ et le catalyseur de Wilkinson	24
Figure 15. Différents phosphonates qui seront étudiés	40
Figure 16. Structure par diffraction des rayons X de l'alcyne 75	59
Figure 17. Structure par diffraction des rayons X du bicyclic 100	62

Liste des Schémas

Schéma 1. Exemples des règles de Ružička	3
Schéma 2. Biosynthèse des terpènes	4
Schéma 3. Voie du mévalonate	6
Schéma 4. Formation de l'IPP marqué au carbone 13 par la voie MVA	6
Schéma 5. Voie de synthèse des pyrophosphates via le MEP	7
Schéma 6. Élimination radicalaire dans la voie MEP	8
Schéma 7. Marquage au carbone 13 de l'IPP par la voie MEP	8
Schéma 8. Biosynthèses possibles de l'hodgsonox	14
Schéma 9. Rétrosynthèses proposées par Weaver pour le cycle tetrahydropyranique	19
Schéma 10. Première voie de synthèse proposée par Weaver	19
Schéma 11. Seconde voie de synthèse proposée par Weaver	20
Schéma 12. Troisième voie de synthèse proposée par Weaver	21
Schéma 13. Quatrième voie de synthèse proposée par Weaver	22
Schéma 14. Formation des doubles liaisons terminales de l'Hodgsonox	23
Schéma 15. Mécanisme proposé pour la réaction de méthylation avec le TMSCHN ₂ et le catalyseur de Wilkinson	25
Schéma 16. Méthylation catalysée par des complexes de cuivre	27
Schéma 17. Trois stratégies différentes de synthèse	29
Schéma 18. Première stratégie de synthèse, via la formation de la dihydropyranone 11	30
Schéma 19. Rétrosynthèse du dihydropyranne 11 via une réaction d'hétéro Diels-Alder ⁵¹	31
Schéma 20. Rétrosynthèse du dihydropyranne 11 à partir du D-Glucal ⁵¹	31
Schéma 21. Synthèse du dihydropyranne 11 à partir du D-Glucal ⁵¹	32
Schéma 22. Étude modèle pour la formation du bicyclic 27 ⁵¹	32
Schéma 23. Seconde rétrosynthèse via la formation du cyclopentène 32	34
Schéma 24. Rétrosynthèse pour la formation du cyclopentène 32	34
Schéma 25. Rétrosynthèse du cyclopentène 32 à partir de l' α -acétyl- γ -butyrolactone	35
Schéma 26. Rétrosynthèse via une réaction de Pauson-Khand	35
Schéma 27. Rétrosynthèse du cyclopentène 32 , voie a et b	36

Schéma 28. Rétrosynthèse du précurseur acyclique 33 – Voie a	37
Schéma 29. Rétrosynthèse de la lactone 35	37
Schéma 30. Synthèse du diol monoprotégé 46 racémique	38
Schéma 31. Synthèse de l'alcool 49	39
Schéma 32. Synthèse du phosphonate 43b	40
Schéma 33. Réduction conjuguée et réaction d'aldol sur les carbonyles α,β -insaturés 41	43
Schéma 34. Stratégies pour synthétiser l'alcool chiral 49 énatioenrichi	44
Schéma 35. Aldolisation diastéréosélective avec l'auxiliaire d'Evans ⁵¹	46
Schéma 36. Aldolisation par organocatalyse	47
Schéma 37. Mécanisme proposé pour la réaction d'alkylmagnésiation d'Hoveyda ⁸⁷	48
Schéma 38. Synthèse du catalyseur de zirconium 63	49
Schéma 39. De l'ester 48 vers la lactone 35	50
Schéma 40. Formation du β -cétoester 72	51
Schéma 41. Rétrosynthèse via une réaction de Pauson-Khand	53
Schéma 42. Rétrosynthèse du précurseur 75 de la réaction de Pauson-Khand	53
Schéma 43. Synthèse de l'alcool 79 à partir du L-(+)-diéthyl tartrate	54
Schéma 44. Mécanisme proposé pour l'éthérisation allylique développée par Hartwig ⁹⁴	56
Schéma 45. Synthèse de l'alcyne 75 à partir de l'alcool 76	59
Schéma 46. Mécanisme proposé pour la réaction de Pauson-Khand	60
Schéma 47. États de transition proposés pour la formation du bicyclic 100	63
Schéma 48. Formation de l'énol triflate 102 et essais de couplage	64
Schéma 49. Synthèse de l'énol triflate modèle 103 et essais de couplage par Vadim Bernard	65
Schéma 50. Synthèse du bicyclic 101 à partir du L-(+)-diéthyl tartrate	66
Schéma 51. Synthèse par Lise Brethous du bicyclic 115 ⁵⁷	67
Schéma 52. Mécanisme de la réaction de Saegusa	71
Schéma 53. Résultats initiaux d'insertion OH et d'époxydation	74
Schéma 54. Résultats corrects de la réaction d'insertion OH sur l'intermédiaire 31 ¹¹⁸	75
Schéma 55. Formation du produit de Pauson Khand 100	76

Liste des abréviations

$[\alpha]_D^{25}$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
[O]	oxydation
Ac	acétyle
aq	aqueux
ATP	adénosine tri phosphate
b	large (<i>broad</i>)
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Bipy	2,2'-bipyridine
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bn	benzyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g / 100 mL
calc.	calculé
cat.	catalytique
CAM	molybdate d'ammonium et de sulfate cérique
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	carbonyle diimidazole
CoA	coenzyme A
COSY	acronyme de COrrrelation SpectroscopY (RMN 2D ^1H - ^1H)
conv	conversion
δ	déplacement chimique
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
DCE	dichloroéthane

DET	tartrate de diéthyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIC	diisopropylcarbodiimide
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMAPP	pyrophosphate de diméthylallyle
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS	sulfure de diméthyle
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPBE	4-diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilanyléthyle
<i>E</i>	entegegen (opposé)
EBTHI	éthylène-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)
ed	excès diastéréomère
<i>ee</i>	excès énantiomère
EI	impacte électronique (Electron Impact)
équiv	équivalent(s)
Et	éthyle
ESI	<i>Electron Spray Ionization</i>
FPP	diphosphate de farnésyle
GC	chromatographie en phase gazeuse
GGPP	diphosphate de géranylgeranyle
GP	groupement partant
GPP	diphosphate de géranyle
<i>gem</i>	géminal
HMDS	hexamétyldisilyle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
HRMS	spectre de masse de haute résolution (<i>high-resolution mass spectrum</i>)

h ν	irradiation lumineuse (ultraviolet)
HWE	Horner Wadsworth Emmons
<i>i</i>	iso
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
Im	Imidazole
IMes	bis(1,3-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IPP	pyrophosphate d'isopentenyle
<i>i</i> -Pr	isopropyl
IR	spectroscopie infrarouge (<i>infrared</i>)
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre(s) ou ligand
LC ₅₀	concentration tuant 50% d'une population (Lethal Concentration 50)
LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupement partant (<i>leaving group</i>)
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire ou métal
<i>m</i> CPBA	acide <i>m</i> -chloropéroxybenzoïque
Me	méthyle
MEP	4-phosphate de 2- <i>C</i> -méthyl-d-érythritol
mmHg	millimètre de mercure
mol%	pourcentage molaire
MOM	méthoxy méthyle
Ms	méthanesulfonyle (mésyle)
MS	tamis moléculaire (Molecular Sieves) ou spectre de masse (Mass Spectrometry)
MVA	mévalonate
MVC	méthyl vinyle cétone
<i>n</i>	normal

NADPH	phosphate de nicotinamide adénine dinucléotide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
nOe	effet Overhauser nucléaire
Np	naphtyl
Ns	<i>p</i> -nitrobenzènesulfonyle (nosyle)
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
<i>p</i> ABSA	azoture de <i>para</i> -acétamidobenzènesulfonyle
P.-K	Pauson-Khand
P _{eb}	point d'ébullition
P _f	point de fusion
PDC	pyridinium dichromate
PG	groupement protecteur
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyl
PNB	<i>para</i> -nitrobenzyle
PP	diphosphate ou pyrophosphate
Pr	propyle
Py	pyridine
q	quadruplet
quant.	quantitatif
R	groupement alkyle général
<i>R</i>	rectus
rac	racémique
RCM	fermeture de cycle par métathèse (Ring-Closing Metathesis)
rd	rapport diastéréoisomère
Rdt	rendement
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire

s	singulet
<i>s</i>	sec
<i>S</i>	sinister
S _N 2	substitution nucléophile d'ordre 2
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
t.a.	température ambiante
TBA	tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBME	<i>tert</i> -butylméthyléther
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TC	thiophène carboxylate
TES	triéthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylène diamine
TMS	triméthylsilyle
TIPS	triisopropylsilyle
Tr	trityle (triphénylméthyle)
<i>T_r</i>	temps de rétention
Ts	<i>p</i> -méthylbenzènesulfonyle (tosyle)
X _C	auxiliaire chiral
Z	zusammen (ensemble)

“Never Give Up, It’s Just a Molecule”, Noyori

À mon père,

Remerciements

Merci à tous.

De cette courte façon, je suis sûr de n'avoir oublié personne. Bien évidemment, certains méritent des remerciements plus approfondis. La première personne à remercier est ma directrice de recherche Hélène Lebel sans qui rien de tout ce travail n'aura été possible. Je la remercie aussi de m'avoir donné la possibilité, la chance d'être venu au Canada. Une dernière fois, merci Hélène.

Ayant passé un certains temps dans les laboratoires d'Hélène, j'ai beaucoup d'amis et de collègues à remercier. Sans aucun ordre, voici : Valérie Paquet et Marc James (croisés peu de temps mais toujours avec plaisir), Vadim Bernard-Gauthier, Simon Dochain, Augusto Hernandez, Michael Berthod, Pauline Lemette, Pierre Long N'Guyen et Adam Beauregard (qui ont tous fait un passage rapide mais remarqué), Gregory Stoklosa, Kim Huard, Chehla Ladjel (avec qui les discussions ont toujours été intéressantes). Quelques-uns ont mérité néanmoins des distinctions particulières : Michael Parmentier et Karen Ross pour les discussions d'après 16h00 (et même d'avant), Olivier Léogane pour toute l'aide et la gentillesse dont il fait preuve, Sylvain Lectard, Michael Davi et Alexandre Clavel pour les soirées et les nuits passées au laboratoire. Pour finir, les membres récents du groupe, Walid Zeghida, Cédric Spitz, Yingdong Lu, Yan Liu, Sonia Diab, Johan Bartholoméüs, Laura Mamani et Carl Trudel, pour les bons moments passés ensemble.

Je tiens à remercier aussi les professeurs André Charette et Shawn Collins ainsi que les membres de leurs groupes respectifs pour tous les échanges, qu'ils soient scientifiques ou pas. Il faut aussi remercier les personnes responsables de la RMN comme Min Tan Viet, Silvie Bilodeau et Cédric Malveau (dont l'aide, lors des analyses, a toujours été utile), Francine Bélanger pour les Rayons X ainsi que les personnes présentes pour les laboratoires étudiants, Gaétan Caron et Huguette Dinél entre autres.

Pour finir ces remerciements, je tiens à remercier ma famille et ma conjointe, Lucie, pour l'aide et le soutien dans tous les moments de cette maîtrise (et la correction des fautes...).

Merci à tous. Bonne lecture.

1. Introduction

1.1 Les terpènes

1.1.1 Caractéristiques

Les terpènes sont les constituants majeurs des huiles essentielles, nommées ainsi car elles renferment la « *Quinta Essantia* », la fragrance de la plante. Le terme terpène est issu du mot *pin* et de la contraction du mot *térébenthine*. Ce sont des produits naturels, formés par l'assemblage d'un nombre entier d'unités pentacarbonées ramifiées dérivées du 2-méthylbutadiène, appelées unités isopréniques. Bien que les terpènes, au sens strict, ne soient que des hydrocarbures, de nombreux dérivés porteurs de fonctions diverses sont également considérés comme des composés terpéniques (terpénoïdes ou isoprénoïdes). La très grande majorité des terpènes appartiennent au règne végétal, mais cette spécificité n'est pas absolue. En effet, on rencontre des sesquiterpènes et des diterpènes de structures variées également chez les animaux marins. Les terpènes possèdent des propriétés pharmacodynamiques très variées, en relation avec les différentes fonctions liées au squelette terpénique dont il existe de multiples formes. Par exemple, les terpènes non cycliques sont en grande partie responsables de l'odeur suave des plantes et des fleurs.¹

La synthèse des terpénoïdes, non cycliques et cycliques, fait intervenir un nombre variable d'éléments isopréniques. Suivant le nombre entier n d'unités pentacarbonées (C_{5n}) ramifiées, dérivées du 2-méthylbutadiène ou isoprène, on peut faire la classification suivante : $n = 2$, les monoterpènes (C_{10}) ; $n = 3$, les sesquiterpènes (C_{15}) ; $n = 4$, les diterpènes (C_{20}) ; $n = 5$, les sesterpènes (C_{25}) ; $n = 6$, les triterpènes (C_{30}) ; $n = 8$ et le caoutchouc naturel : les polyterpènes. La figure 1 donne des exemples de différents types de terpènes. Certains sont des substances odorantes comme l'ocimène ou le thymol (monoterpènes), extraits respectivement des feuilles de basilic et de thym.² Généralement, les monoterpènes sont utilisés en parfumerie. D'autres, comme l' α -pinguisène et ses dérivés (des sesquiterpènes), possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. En effet, il a été récemment

¹ Connolly, J. D.; Hill, R. A., (1992) *Dictionary of terpenoids*. New York: Chapman and Hall.

² Bentley, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099-4112.

découvert que ces derniers avaient des activités antitumorales et antimicrobiennes.³ Les isoprénoïdes peuvent également avoir des propriétés physiologiques importantes. Par exemple, la vitamine E (un sesterpène) est connue pour son action anti-oxydante.

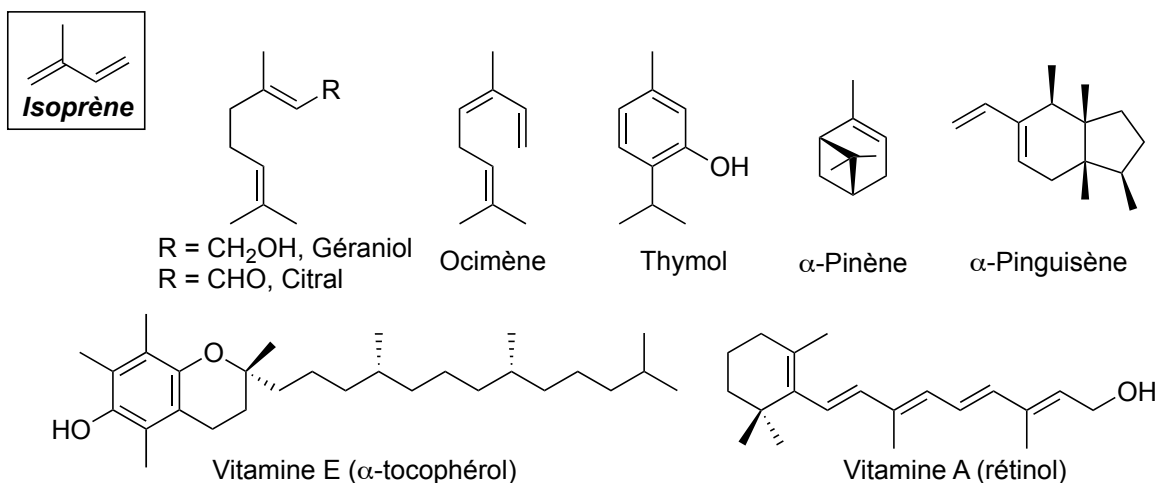


Figure 1. Différents terpènes

De plus, il est communément admis que les stéroïdes sont des dérivés des terpènes. En effet, le Lanosterol est obtenu en deux étapes à partir du Squalène (un triterpène) (**Figure 2**).⁴

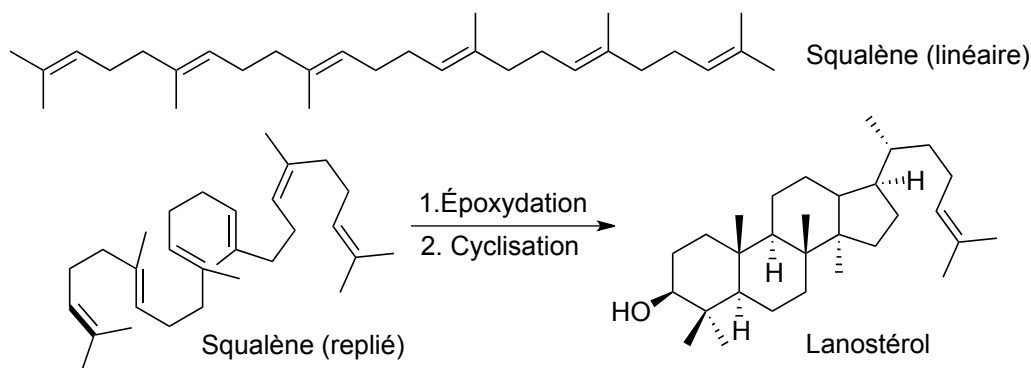


Figure 2. Formation du Lanosterol à partir du Squalène

³ Shiina, J.; Oikawa, M.; Nakamura, K.; Obata, R.; Nishiyama, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5190-5197.

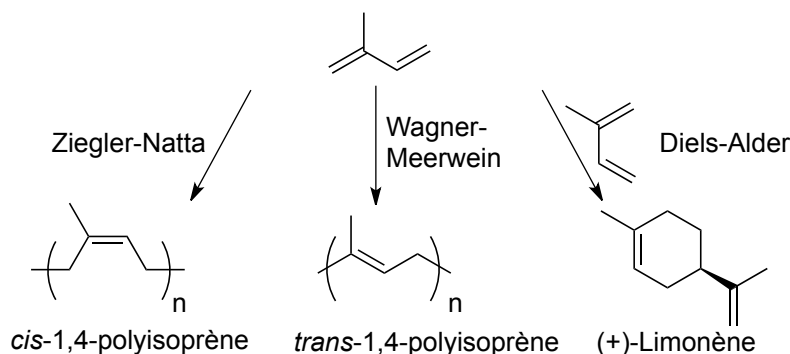
⁴ (a) Corey, E. J.; Russey, W. E.; de Montellano, P. R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4750-4751. (b) van Tamelen, E. E.; Willett, J. D.; Clayton, R. B.; Lord, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4752-4754. (c) van Tamelen, E. E.; Hanzlik, R. P.; Clayton, R. B.; Burlingame, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2137-2139.

La première étape fait intervenir une enzyme qui permet l'époxydation de la double liaison terminale (en gras sur la figure). Ensuite, une seconde enzyme catalyse une réaction de cyclisation en cascade.

1.1.2 Biosynthèse des terpènes

Vers la fin du XIX^e siècle, Wallach a été le premier à proposer une séquence de condensation de l'unité isoprène, de manière « tête à queue », ce qui permet d'obtenir des composés chimiques à n fois cinq atomes de carbone.⁵ Puis, pendant les années 1950, un chercheur croate, Lavoslav (Leopold) Ružička (prix Nobel de chimie en 1939), a proposé un concept qu'il appellera « la règle isoprénique biogénétique ».⁶ Cette règle, relativement simple, implique que tous les squelettes des terpènes peuvent être déduits de l'isoprène en utilisant quelques réactions classiques de chimie organique, comme des réactions de polymérisation cationique ou des réactions de Diels – Alder (**Schéma 1**).

Schéma 1. Exemples des règles de Ružička



En réalité, chez les êtres vivants, les terpènes sont issus d'isoprènes phosphatés, des équivalents biologiques de l'isoprène. Ces derniers sont au nombre de deux, le diméthylallyle pyrophosphate (DMAPP) et l'isopentényle pyrophosphate (IPP). Ainsi, la synthèse des isoprénoïdes devient plus facilement compréhensible. Ces dérivés pyrophosphates peuvent être isomérisés grâce à une enzyme, l'IPP isomérase (**Schéma 2**).⁷ Nous pouvons remarquer

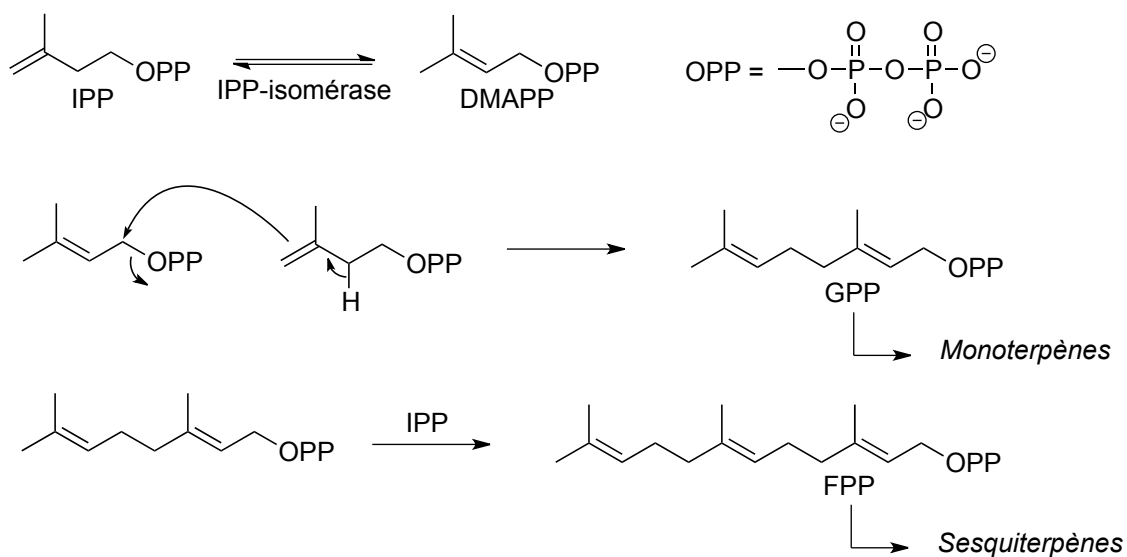
⁵ Wallach, O. *Liesbigs Ann. Chem.* **1887**, 239, 1-54.

⁶ (a) Ružička, L.; Eschenmoser, A.; Heusser, H. *Experientia* **1953**, 9, 357-396. (b) Ružička, L. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 341-360.

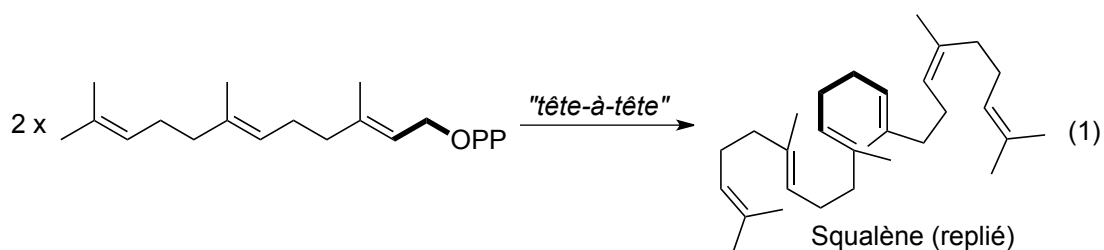
⁷ (a) Agranoff, B.; Eggerer, H.; Henning, U.; Lynen, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1254-1255. (b) Agranoff, B.; Eggerer, H.; Henning, U.; Lynen, F. *J. Biol. Chem.* **1960**, 235, 326-332. (c) Ramos-Valdivia, A.C.; van der Heidjen, R.; Verpoorte, R. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 591-603.

qu'une condensation de l'IPP sur le DMAPP, en provoquant le départ de l'anion pyrophosphate, mène au diphosphate de géranyle (GPP). Ce produit est le précurseur des monoterpènes. En reproduisant cette attaque, il est alors possible d'obtenir le diphosphate de farnésyle (FPP), le précurseur des sesquiterpènes. Ce sont les électrons π de l'IPP qui servent de nucléophile. Ce mécanisme peut se répéter jusqu'à l'obtention des polyterpènes.

Schéma 2. Biosynthèse des terpènes



Il est intéressant de remarquer que la plupart de ces connexions se font généralement d'une façon « tête-à-queue », mais qu'une connexion « tête-à-tête » de deux molécules de FPP permet l'obtention du squalène linéaire, qui se replie par la suite (**Équation 1**). Tous ces précurseurs acycliques peuvent subir différentes réactions chimiques (oxydation, cyclisation ...) et de nos jours, on compte plus de 30 000 terpènes différents.¹



Une fois la formation des terpènes mieux connue, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse biologique des précurseurs des terpènes, l'IPP et le DMAPP. Pendant plusieurs années, une seule voie de synthèse était connue, mais depuis la fin des

années 1990, une autre a été découverte. Avant de discuter de ces différentes voies, il est important de noter que l'élucidation de la biosynthèse de l'IPP et du DMAPP a été l'une des premières applications des molécules marquées par un isotope stable ou radioactif en biochimie.⁸

1.1.3 Voie du mévalonate (MVA)

La voie du mévalonate (MVA) est la première voie de biosynthèse qui a été découverte. Le point de départ de cette voie est l'acétyl-CoA (**Figure 3**).⁹ Celle-ci comporte trois parties, soit d'une part, l'extrémité active qui contient la fonction thio-ester et, de l'autre côté, une base adénine liée à un ribose; ces deux parties sont reliées par l'acide pantothénique. L'acétyl-CoA est issu de la décarboxylation du pyruvate, lui-même provenant de la dégradation du glucose.

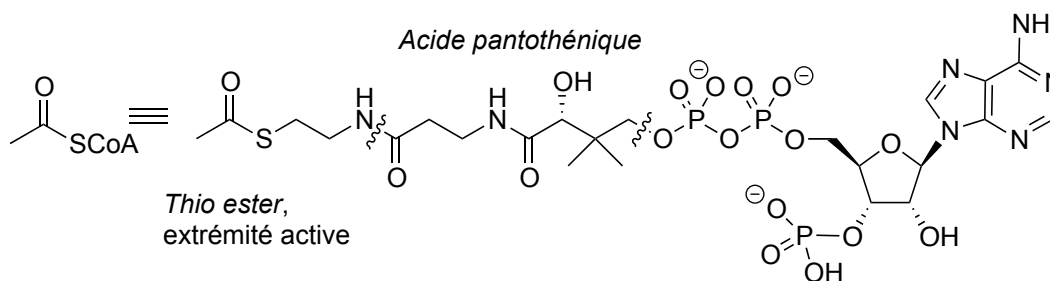


Figure 3. Acétyl-CoA

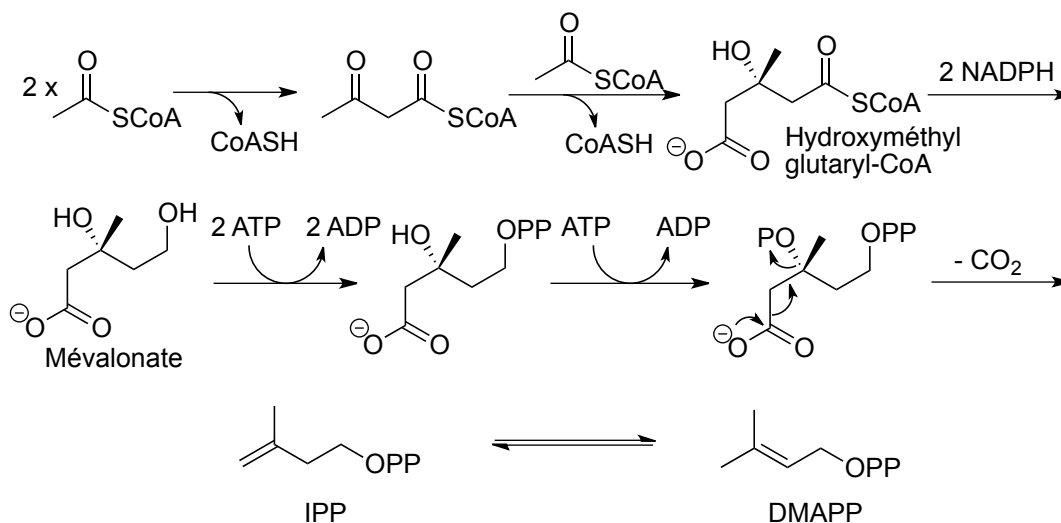
Une succession de condensations de type Claisen effectuées sur l'acétyl-CoA permettent l'obtention de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA, qui peut être réduit par le NADPH en mévalonate. Trois phosphorylations différentes effectuées par l'adénine triphosphate (ATP),

⁸ (a) Bloch, K.; Rittenberg, D. *J. Biol. Chem.* **1942**, *143*, 625-636. (b) Wright, E. L.; Cresson, H. R.; Skeggs, H. R.; MacRae, G. D. E.; Hoffman, C. H.; Wolf, D. E.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *48*, 149-158. (c) Arigoni, D.; Cane, D. E.; Shim, J. H.; Croteau, R.; Wagschal, K. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 623-631. (d) Pyun, H. J.; Coates, R. M.; Wagschal, K. C.; McGeady, P.; Croteau, R. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *58*, 3998-4009.

⁹ (a) Lynen, F.; Eggerer, H.; Henning, U.; Kessel, I. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 738-742. (b) Lynen, F.; Agranof, B. W.; Eggerer, H.; Henning, U.; Möelsin, E. M. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 657-684. (c) Pyun, H. J.; Coates, R. M.; Wagschal, K. C.; McGeady, P.; Croteau, R. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *58*, 3998-4009. (d) Arigoni, D.; Cane, D. E.; Shim, J. H.; Croteau, R.; Wagschal, K. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 623-631.

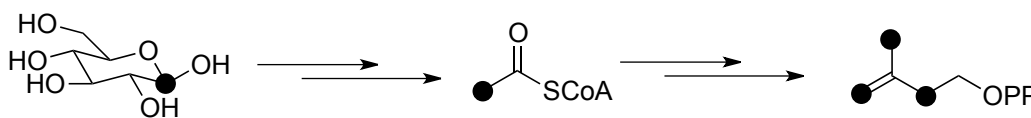
puis une décarboxylation donnent l'isopentényle pyrophosphate (IPP).¹⁰ Une isomérase permet ensuite la formation du diméthylallyle pyrophosphate (DMAPP) (Schéma 3).

Schéma 3. Voie du mévalonate



Grâce au marquage par le carbone 13, il a été possible, en partant d'une molécule de glucose dont le carbone anomérique était marqué, d'obtenir de l'acétyl-CoA marqué, puis l'IPP et le DMAPP enrichi sur certains carbones suivant la voie de synthèse exposée précédemment. Cette méthode a permis l'élucidation de la biosynthèse de ces précurseurs, IPP et DMAPP (Schéma 4).¹¹

Schéma 4. Formation de l'IPP marqué au carbone 13 par la voie MVA



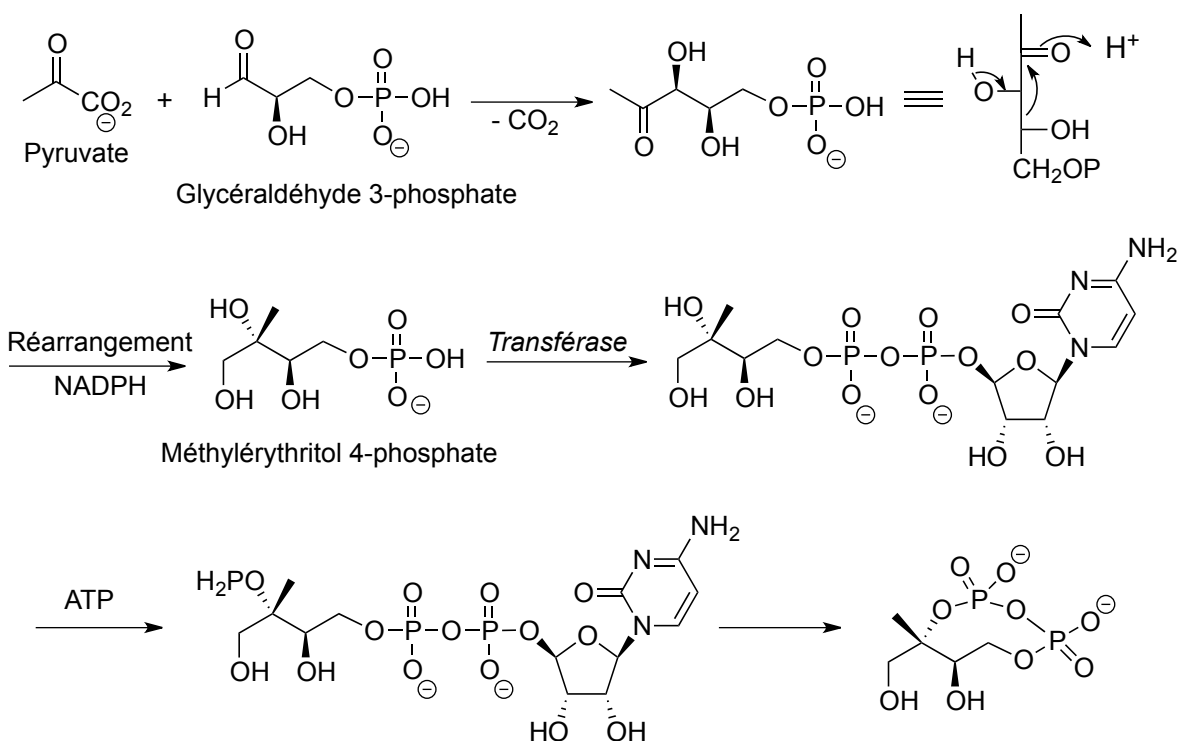
¹⁰ (a) Bloch, K. *Steroids*, **1992**, 57, 378-383. (b) Bochar, D. A.; Friesen, J. A.; Stauffacher, C. V.; Rodwell, V. W., (1999) *Comprehensive Natural Product Chemistry, Isoprenoids Including Carotenoids and Steroids*. Oxford : Pergamon, 2, 15-44. (c) Goldstein, J. L.; Brown, M. S. *Nature* **1990**, 343, 425-430.

¹¹ Ottke, R. C.; Tatum, E. L.; Zabin, I.; Bloch, K. *J. Biol. Chem.* **1951**, 184, 429-433.

1.1.4 Voie du 2-*C*-méthyl-*D*-érythritol 4-phosphate (MEP)

Une deuxième voie, faisant intervenir le 2-*C*-méthyl-*D*-érythritol 4-phosphate (MEP) a été récemment découverte, notamment dans les eubactéries (de la famille des procaryotes), les algues et quelques plantes. En effet, la biosynthèse des terpènes dans certaines espèces semblait contradictoire avec la voie du mévalonate lorsque des expériences d'incorporation d'acétate ou de mévalonate marqué au carbone 13 ont été effectuées.¹² Les chercheurs ont découvert que des terpènes pouvaient être issus d'autres produits du métabolisme du glucose, comme le glycéraldéhyde 3-phosphate et le pyruvate (**Schéma 5**).¹³ Dans cette synthèse, la première étape est une décarboxylation suivie d'une condensation catalysée par une enzyme, la 5-phosphate de 1-désoxy-*D*-xylulose synthase pour obtenir un pentulose phosphate.

Schéma 5. Voie de synthèse des pyrophosphates via le MEP

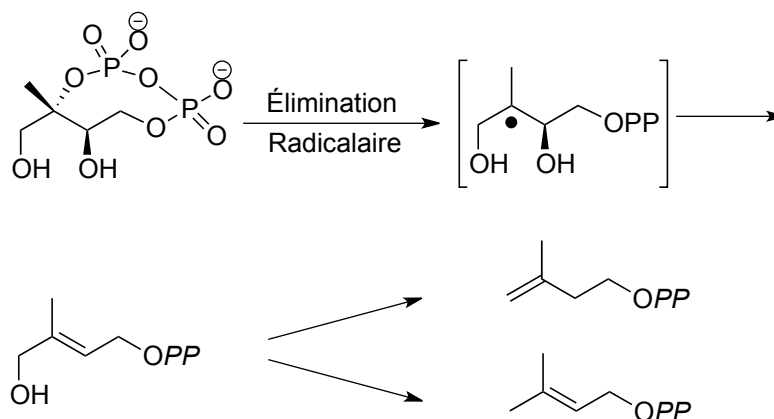


¹² (a) Bach, T. J. *Lipids* **1995**, *30*, 191-202. (b) Rohmer, M., (1999) *Comprehensive Natural Product Chemistry, Isoprenoids Including Carotenoids and Steroids*. Oxford : Pergamon, 2, 45-67.

¹³ (a) Rohmer, M.; Knani, M.; Simonin, P.; Sutter, B.; Sahm, H. *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517-524. (b) Rohdich, F.; Kis, K.; Bacher, A.; Eisenreich, W. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 535-540. (c) Rohmer, M.; Seeman, M.; Grosdemange-Billiard C. *Biopolymers* **2001**, *2*, 49-72.

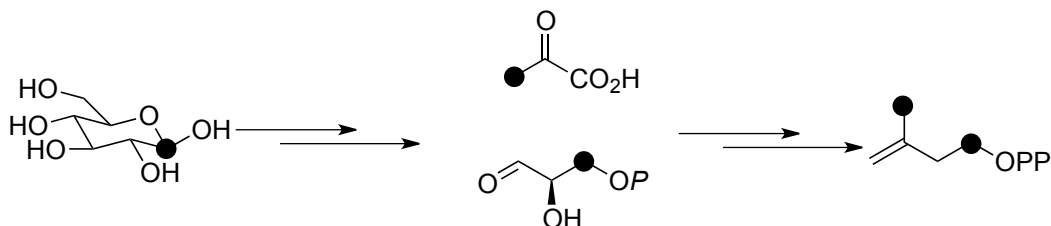
Celui-ci subit un réarrangement suivi d'une réduction pour donner le méthylérythritol 4-phosphate qui présente déjà un squelette isoprénique. Les étapes suivantes sont des transformations sur la partie phosphate. Après phosphorylation de l'alcool tertiaire, la molécule subit une élimination (probablement radicalaire) pour donner un intermédiaire commun à l'IPP et au DMAPP (**Schéma 6**).¹⁴

Schéma 6. Élimination radicalaire dans la voie MEP



De la même manière que pour la voie du MVA, la voie du MEP a elle aussi été déterminée grâce au marquage par le carbone 13. En effet, lors de la synthèse de l'IPP par la voie du MEP, il a été observé que seuls deux carbones de la molécule sont enrichis pour trois, avec la voie du MVA à partir du glucose dont le carbone anomérique est marqué (**Schéma 7**).

Schéma 7. Marquage au carbone 13 de l'IPP par la voie MEP



Il est intéressant de noter que, dans la nature, la voie du MVA est beaucoup plus présente. Il est possible de la retrouver chez les animaux, les champignons, les végétaux ainsi que dans quelques bactéries. En ce qui concerne la voie du MEP, elle se retrouve

¹⁴ Tagaki, M.; Kuzuyama, T.; Kaneda, K.; Watanabe, H.; Dairi, T.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3395-3398.

principalement dans des bactéries et certaines algues. Des procaryotes de la famille des *Streptomyces* renferment les deux formes de synthèse mais ces deux voies sont exprimées à des phases différentes (phase de croissance et phase stationnaire du cycle cellulaire). D'autres espèces possèdent aussi les deux voies, mais celles-ci se situent à des endroits différents de la cellule, le cytoplasme (MVA) et les plasmides (MEP). Toutefois, des études récentes ont montré la possibilité d'échange d'intermédiaires entre la voie MEP et MVA par certains métabolites.¹⁵

1.2 L'hodgsonox

1.2.1 Isolement

L'hodgsonox (1) a été isolé en Nouvelle Zélande, sur l'île Campbell, au début des années 2000 par le groupe de Weavers.¹⁶ L'hodgsonox est issu d'une plante de la famille des « liverwort »,¹⁷ la *Lepidolaena Hodgsoniae*. Ce type de végétal fait partie de la classe *Hepaticopsida*. Cette famille de végétaux est relativement peu évoluée : ils ne possèdent pas de racine, ni de fleurs, ni de vaisseaux conducteurs de sève (**Figure 4**).



Figure 4. L'île Campbell et la *Lepidolaena Hodgsoniae*

Ces plantes absorbent l'eau par toute leur surface et vivent donc dans des milieux humides. Cette molécule a pu être isolée à partir de ce végétal lyophilisé. On retrouve de multiples formes de « liverwort » dans les îles de la Nouvelle Zélande. Bien que ces plantes

¹⁵ (a) Andreas, J.; Gerd, G.; Wilhelm, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2091-2094. (b) Hemmerlin, A.; Hoeffler, J.-F.; Meyer, O.; Tritsch, D.; Kagan, I. A.; Grosdemange-Billiard, C.; Rohmer, M.; Bach, T. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 26666-26676. (c) Schuhr, C. A.; Radykewicz, T.; Sagner, S.; Latzel, C.; Zenk, M. H.; Arigoni, D.; Bacher, A.; Rohdich, F.; Eisenreich, W. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 3-16.

¹⁶ Ainge, G. D.; Gerard, P. J.; Hinkley, S. F. R.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2818-2821.

¹⁷ Une traduction approximative serait une anémone.

soient structurellement simples, elles contiennent plusieurs produits naturels différents, surtout des sesquiterpènes et des diterpènes. Le groupe de Weavers a d'ailleurs étudié des « *liverworts* » variés dans le but d'isoler des molécules ayant des propriétés insecticides.¹⁸

Dans le cas de la *Lepidolaena Hodgsoniae*, les auteurs ont testé l'activité biologique de ce qui avait été extrait de cette plante avec le méthanol. Ayant décelé une activité insecticide sur des larves de mouche, ils ont purifié cet extrait par chromatographie flash (acétonitrile - eau) et ont ainsi été en mesure d'isoler trois fractions qui possédaient l'activité biologique recherchée. La première fraction avait une activité plutôt faible, alors que les deux autres présentaient un effet plus important. Une seconde chromatographie flash (avec un gradient hexane - chloroforme - acétonitrile) a permis d'obtenir une fraction avec l'activité la plus élevée et contenait une molécule, l'hodgsonox (**1**) (**Figure 5**). Au total, l'extraction de cette molécule correspond à 1% de la masse sèche de la plante.

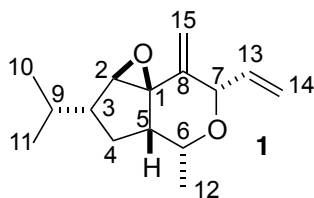


Figure 5. Hodgsonox (**1**)

1.2.2 Détermination de la structure

La structure de l'hodgsonox a été déterminée par des techniques d'analyse classiques (RMN, IR, Spectroscopie de masse). Tout d'abord, l'analyse par spectrométrie de masse de l'hodgsonox a donné 234.1619 Da. Ceci correspond à la formule moléculaire C₁₅H₂₂O₂, ce qui représente cinq insaturations. La RMN ¹³C confirme la présence de 15 carbones par détection de quinze signaux différents (**Tableau 1**). Ce spectre a aussi permis de déterminer la présence de deux doubles liaisons et, ainsi, de déduire que la molécule contient trois cycles. Le spectre IR permet d'éliminer l'hypothèse de la présence d'un alcool ou d'une cétone et suggère que les deux oxygènes sont compris dans des liaisons de type éther.

¹⁸ (a) Perry, N. B.; Burgess, E. J.; Baek, S.-H.; Weavers, R. T.; Geis, W.; Mauger, A. B. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 423-433. (b) Perry, N. B.; Burgess, E. J.; Tangney, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9387-9390. (c) Baek, S.-H.; Perry, N. B.; Weavers, R. T.; Tangney, R. S. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 126-129.

Tableau 1. Données des spectres de RMN (500 MHz) de l'hodgsonox dans le CDCl₃

Position (H)	δ_C	δ_H (m, Hz)	COSY ^a	HMBC ^b
1	70.35 s			
2	73.82 d	3.14 s		3, 4
3	48.17 d	1.77 m	4a, 4b, 9	1, 2, 4, 9, 10, 11
4a	33.48 t	1.83 ddd (7, 7, 12)	3, 4b, 5	1, 2, 3, 5
4b		2.00 ddd (9, 9, 12)	3, 4a, 5	3, 5, 6, 9
5	45.83 d	2.12 ddd (4, 7, 9)	4a, 4b, 6	1, 12
6	71.87 d	3.92 dq (4, 7)	5, 12	4, 7, 12
7	81.08 d	4.87 ddd (1.5, 1.5, 6)	<i>13</i>	<i>1, 13, 14, 15</i>
8	143.55 s			
9	29.96 d	1.65 m	3, 10, 11	2, 3, 4, 10, 11
10	20.56 q	0.93 d (7)	9	3, 9, 11
11	21.08 q	1.00 d (7)	9	3, 9, 10
12	17.65 q	1.15 d (7)	6	5, 6
13	138.00 d	5.80 ddd (6, 10, 17)	<i>7, 14a, 14b</i>	<i>7</i>
14a	115.39 t	5.11 ddd (1, 1.5, 10)	<i>13</i>	<i>7</i>
14b		5.30 ddd (1.5, 1.5, 17)	13	
15a	108.03 t	4.87 s large		<i>1, 7</i>
15b		5.12 s large		<i>1, 7, 8</i>

^a Les nombres en italique sont des hypothèses émises en raison du chevauchement de certains signaux. ^b Les nombres présentés correspondent aux carbones.

Grâce aux valeurs de constantes de couplage, il a été démontré que la structure possède deux doubles liaisons terminales, l'une monosubstituée et l'autre 1,1-disubstituée (Lignes 13 à 15). Le spectre de RMN ¹H montre un proton singulet à 3.14 ppm, ce qui correspond à un époxyde.

Le chevauchement de certains signaux en RMN ¹H rend cependant l'interprétation difficile. Les auteurs ont essayé différents solvants deutérés mais, n'ont malheureusement pas été en mesure de corriger ce problème. Toutefois, après analyse des données des spectres 2D,

les auteurs ont proposé plusieurs sous-structures (A, B, et C), dont un cycle à 5 chaînons (). La sous-structure C a été déduite de la sous-structure A.

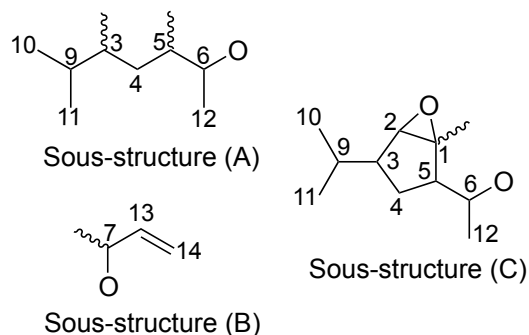


Figure 6. Hypothèses des sous-structures comprises dans l'hodgsonox

Le groupe de Weavers a traité l'hodgsonox avec du *m*-CPBA afin de tenter d'obtenir un dérivé pour lequel les données spectrométriques seraient plus facilement analysables. La double liaison la plus substituée (donc la plus riche dans ce cas-ci), a ainsi été époxydée, pour donner le diépoxyde correspondant (**Figure 7**). Dans ce cas, aucun chevauchement n'a été observé lors des analyses RMN, ce qui a permis de déterminer la structure de ce diépoxyde.

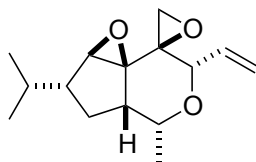


Figure 7. Diépoxyde dérivé de l'hodgsonox

Les chercheurs ont établi l'existence d'un éther doublement allylique compris dans un cycle tétrahydropyrane, faisant partie d'une molécule tricyclique, un 3-isopropylcyclopenta-[5,1-c]-tétrahydropyranique comportant deux alcènes terminaux et un époxyde. Seule la stéréochimie relative de la molécule a pu être obtenue par l'analyse du spectre nOe (**Figure 8**).

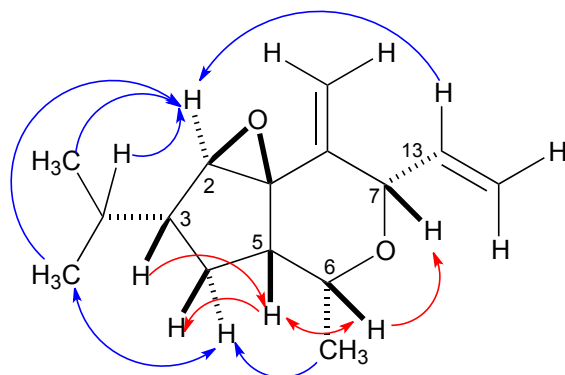


Figure 8. Principales interactions nOe dans l'hodgsonox (1)

En effet, les auteurs n'ont pas réussi à obtenir des cristaux de cette structure (ni d'aucun de ses dérivés). La stéréochimie absolue reste donc inconnue. Une modélisation en trois dimensions (via Chem3D) permet d'observer que l'hodgsonox est concave. De plus, on remarque que la majorité des substituants (l'isopropyle, le méthyle et l'alcène monosubstitué) de la molécule se présentent « sous » le plan du cycle dans cette configuration (**Figure 9**).

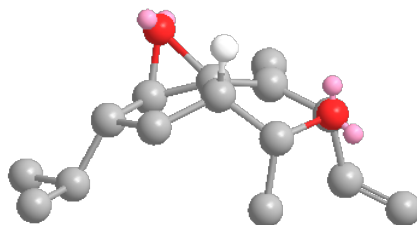


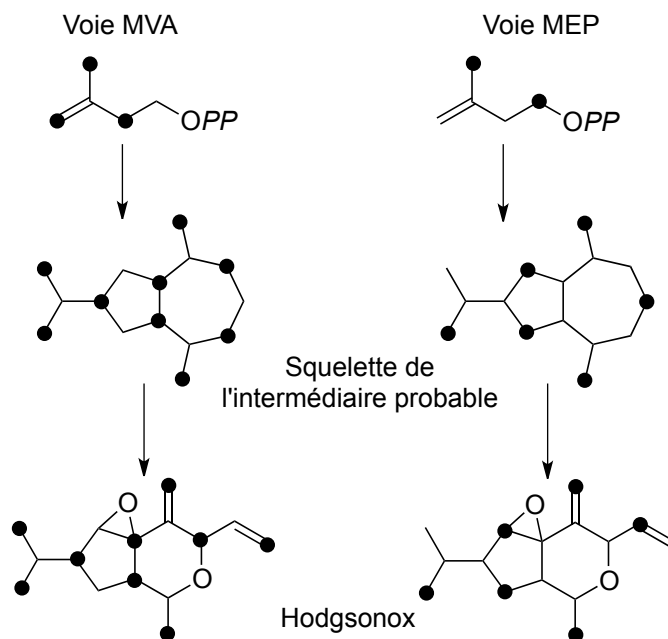
Figure 9. Représentation en 3D de l'hodgsonox (1)

1.2.3 Biosynthèse

Lors de l'isolement de l'hodgsonox, qui, de par sa structure, représente une nouvelle classe de sesquiterpènes, les auteurs ont émis l'hypothèse que la biosynthèse pourrait impliquer le réarrangement d'un squelette de type azulène, une structure connue d'isoprènoïde. Toutefois, bien que ce squelette ait été proposé comme intermédiaire pour quelques autres produits naturels, au fil du temps, ces théories ont été rejetées dans la plupart

des cas.¹⁹ Le groupe de Weavers a donc réalisé des tests permettant d'élucider la biosynthèse de l'hodgsonox.²⁰ Les auteurs ont introduit dans les cellules de la plante du glucose possédant un carbone marqué à la position anomérique, ce qui a généré de l'IPP marqué, comme vu précédemment (Voir **Schéma 4** (page 6) et **Schéma 7** (page 8)). Selon la voie biosynthétique (MVA ou MEP) et par conséquent l'IPP marqué de départ, il y a deux possibilités de distribution des carbones 13 dans le squelette de l'hodgsonox (**Schéma 8**).

Schéma 8. Biosynthèses possibles de l'hodgsonox



L'hodgsonox enrichi en carbone 13 a été isolé selon la procédure décrite précédemment. Le spectre RMN ¹³C de la molécule montre que celle-ci possède deux carbones marqués par unité d'isoprène. Ces résultats indiquent donc que l'hodgsonox est l'un des très rares sesquiterpènes dont la biosynthèse passe par la voie du MEP. De plus, c'est le premier exemple d'un sesquiterpène isolé d'un « liverwort » possédant une telle voie de

¹⁹ (a) Chiurdoglu, G.; Decot, J. *Tetrahedron* **1958**, *4*, 1-16. (b) Marshall, J. A.; Johnson, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2750-2751. (c) Marshall, J. A.; Andersen, N. H.; Johnson, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2748-2750.

²⁰ Barlow, A. J.; Lorimer, S. D.; Morgan, E. R.; Weavers, R. T. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 25-29.

biosynthèse. À notre connaissance, seuls quelques autres sesquiterpènes synthétisés par cette voie ont été isolés jusqu'à maintenant (**Figure 10**).²¹

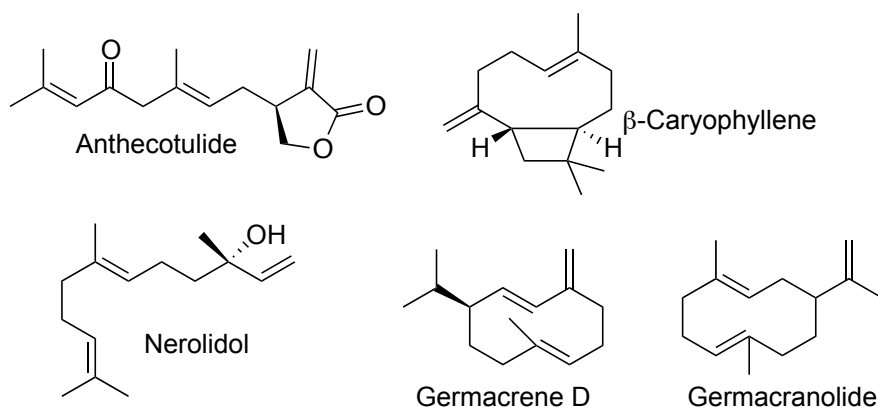


Figure 10. Sesquiterpènes issus de la voie MEP

De tous ces sesquiterpènes, le germacrène D est l'un des plus intéressants. En effet, la biosynthèse de cette molécule a montré que celle-ci était formée par les deux voies, MEP et MVA; la voie prédominante est celle du MEP.²² Le germacrène D, l'anthécotulide et le β -caryophyllène sont tous issus du même type de précurseur, le germacranolide.

1.2.4 Propriétés biologiques

Les études menées sur l'hodgsonox ont montré que ce dernier possède une activité biologique. En effet, cette molécule est un inhibiteur de la croissance des larves de la *Lucilia Cuprina*, une mouche verte plus connue sous le nom de la mouche du mouton australienne (**Figure 11**).²³

²¹ (a) Dudareva, N.; Andersson, S.; Orlova, I.; Gatto, N.; Reichelt, M.; Rhodes, D.; Boland, W.; Gershenzon, J. *PNAS* **2005**, *102*, 933-938. (b) Hampel, D.; Mosandl, A.; Wüst, M. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 305-311. (c) Klink, J. V.; Becker, H.; Andersson, S.; Boland, W. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1503-1508.

²² Steliopoulos, P.; Wüst, M.; Adam, K.-P.; Mosandl, A. *Phytochemistry* **2002**, *60*, 13-20.

²³ (a) Scott, M. J.; Heinrich, J. C.; Li, X. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **2004**, *34*, 185-192. (b) Byrd, J. H.; Castner, J. L. (2001) *Insects of forensic importance. In Forensic entomologist: The utility of arthropods in legal investigations (phaenicia cuprina)*. Florida: CRC Press.



Figure 11. *Lucilia Cuprina*

Cet insecte cause des ravages dans la population de moutons en pondant ses œufs sous la peau de ces animaux. Si les conditions (chaleur et humidité) sont réunies, les œufs mettent entre 24 et 48 h pour arriver à maturation. La larve se nourrit ensuite du mouton et sort au bout d'environ cinq jours, causant de sévères blessures à l'animal, voire la mort. Cette mouche est présente en Nouvelle Zélande, en Australie, en Afrique du Sud et dans le sud des États-Unis.

Pour combattre de tels effets, des insecticides ont été développés, comme le Malathion et le Diazinon, des organothiophosphates (**Figure 12**).²⁴ Le Diazinon possède un LC_{50} de 0,0016 $mg.mL^{-1}$ contre la *Lucilia*. Les études ont montré que l'hodgsonox a un LC_{50} de 0,27 $mg.mL^{-1}$. Des recherches actuelles ont démontré que la *Lucilia* commence à développer une résistance au Malathion et au Diazinon.²⁵ De plus ces derniers possèdent aussi une toxicité élevée vis-à-vis du système nerveux des êtres humains. D'ailleurs, depuis 2007, le Malathion est interdit d'utilisation dans plusieurs pays, notamment en France.

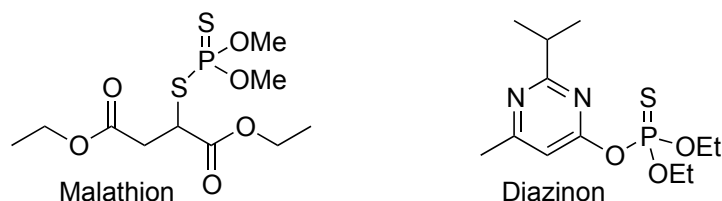


Figure 12. Insecticides organophosphorés

En résumé, l'hodgsonox possède une activité inhibitrice sur la croissance de la larve de mouche. D'autres insecticides existent, avec de meilleures activités, mais ils présentent de

²⁴ Hartley, C. J.; Newcomb, R. D.; Russell, R. J.; Yong, C. G.; Stevens, J. R.; Yeates, D. K.; La Salle, J.; Oakeshott, J. G. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **2006**, *103*, 8757-8762.

²⁵ Newcomb, R. D.; Gleeson, D. M.; Yong, C. G.; Russell, R. J.; Oakeshott, J. G. *J. Molecular Evolution* **2005**, *60*, 207-220.

nombreux effets secondaires. Bien que l'activité de l'hodgsonox soit plus faible et son mode d'action encore méconnu, il peut être envisagé de créer des analogues plus efficaces. Toutefois, il est très important de noter que cette activité est totalement perdue lorsque la double liaison disubstituée est époxydée. Grâce à cette information, les auteurs ont supposé que l'activité de l'hodgsonox est due à sa fonction unique d'éther doublement allylique.

1.2.5 Dérivés naturels de l'hodgsonox

À partir du *Lepidolaena Hodgsoniae*, le groupe de Weavers a aussi été en mesure d'isoler d'autres sesquiterpènes avec un squelette semblable à celui de l'hodgsonox (après chromatographie d'un échantillon de la plante séchée, stocké pendant 15 mois à la température ambiante).²⁶ Deux de ces huit dérivés ont aussi été isolés à partir d'un échantillon de l'hodgsonox qui s'était dégradé. Un seul autre sesquiterpène est présent en quantité significative dans cette plante, le calamenène (**Figure 13**).

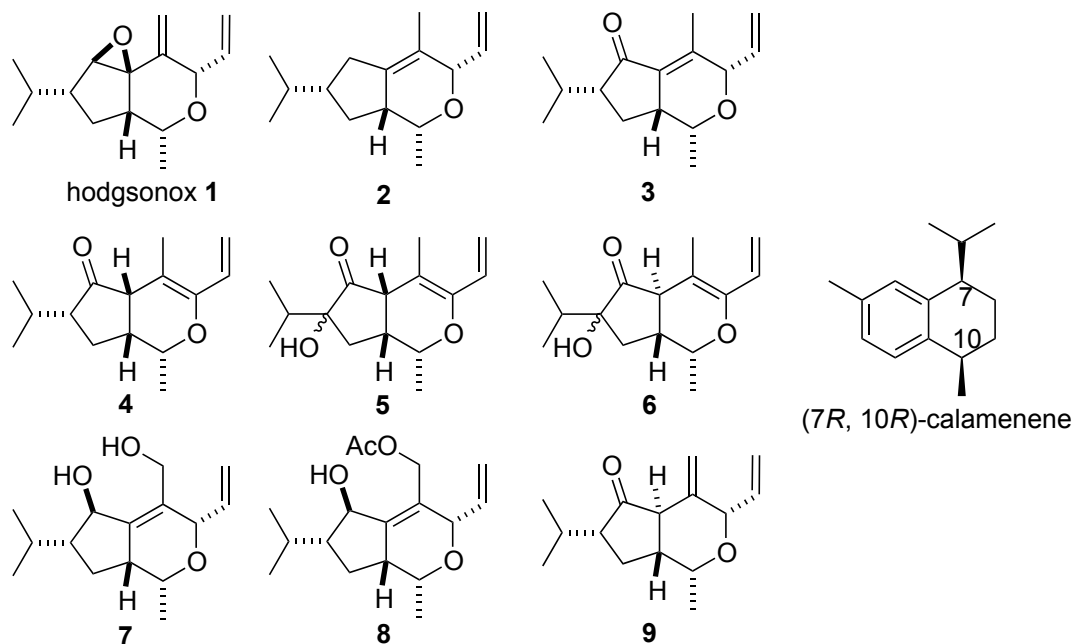


Figure 13. Dérivés de l'hodgsonox

²⁶ Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Hertewich, U.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 825-831.

Bien que les auteurs n'aient pu déterminer les mécanismes exacts de la formation de ces produits, différentes hypothèses peuvent être avancées. Sept de ces huit dérivés présentent une isomérisation de la double liaison exocyclique, laquelle pour les dérivés **4**, **5** et **6**, conduit à la conjugaison des deux doubles liaisons. Dans le cas des molécules **3**, **4**, **5**, **6** et **9**, un réarrangement de l'époxyde pour donner la cétone correspondante est observé via une migration d'hydrure. Différents états d'oxydations sont observables. En effet, **2** est la forme la plus réduite alors que dans les composés **5** et **6** (des mélanges de deux diastéréoisomères), la position en α du groupement isopropyle est oxydée. La double liaison exocyclique peut aussi subir une attaque nucléophile, ce qui provoque l'ouverture de l'époxyde (**7** et **8**). D'après les auteurs, la quantité d'hodgsonox originalement isolée, aurait diminué de façon significative en se dégradant, pour donner majoritairement les produits **4** et **9**.

Pour conclure, l'hodgsonox **1** est un sesquiterpène avec un squelette unique et une fonctionnalité encore jamais rencontrée dans la nature, soit un éther doublement allylique fixé dans un cycle tétrahydropyranique. Il possède une activité intéressante, possiblement liée à cette fonctionnalité particulière, quoique faible comparée aux autres molécules présentant une activité similaire. Il existe des dérivés naturels de l'hodgsonox mais l'activité de ces derniers n'a pas encore été étudiée. Le groupe de Weavers s'est aussi intéressé à la synthèse de composés comportant un éther doublement allylique faisant partie d'un cycle tétrahydropyranique. Ces résultats constituent à ce jour, en dehors des travaux de notre laboratoire, les seuls rapports d'étude sur la synthèse de l'hodgsonox.

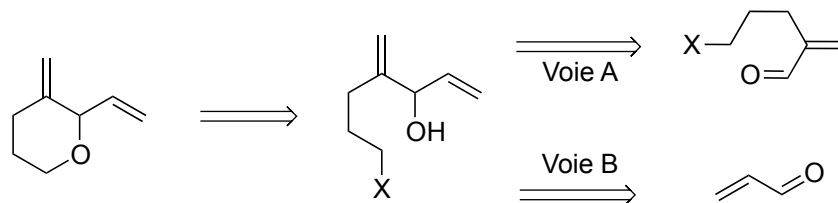
1.3 Travaux précédents sur l'hodgsonox

1.3.1 Synthèse du 3-méthylène-2-vinyltétrahydropyrane

Le groupe de Weavers s'est intéressé à la synthèse de la fonctionnalité unique de l'hodgsonox et a développé quelques voies de synthèse menant à cet éther diallylique compris dans un cycle tétrahydropyranique (**Schéma 9**).²⁷

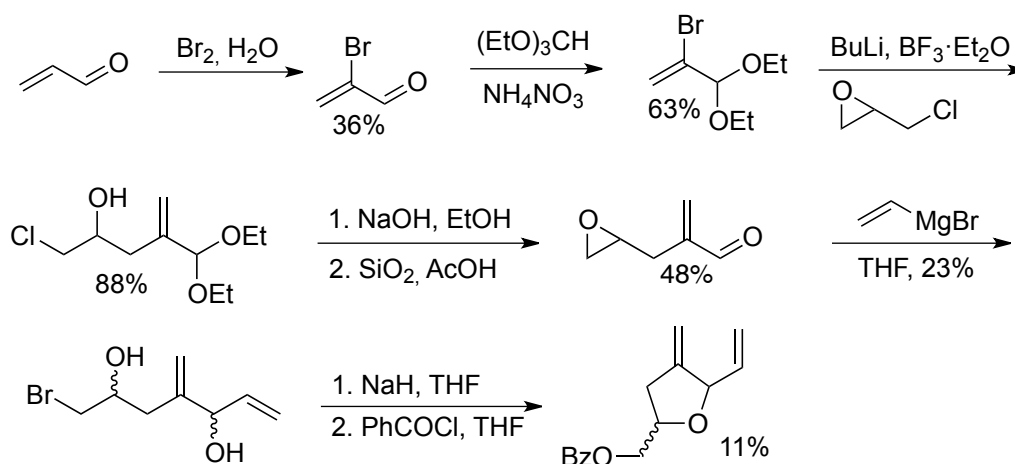
²⁷ Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2470-2475.

Schéma 9. Rétrosynthèses proposées par Weaver pour le cycle tétrahydropyranique



Leur approche rétrosynthétique est centrée sur l'utilisation d'un groupement halogéné comme groupe partant, permettant la cyclisation par substitution nucléophile. À partir de l'acroléine, les chercheurs ont d'abord effectué une bromation, puis protégé la fonction aldéhyde avant d'effectuer une alkylation avec l'épichlorohydrine racémique (**Schéma 10**).²⁸ Une solution basique permet la formation de l'époxyde.²⁹ La fonction aldéhyde est ensuite déprotégée, puis le bromure de vinyle magnésium est additionné.³⁰ Ceci engendre aussi l'ouverture de l'époxyde par un bromure pour donner un mélange 1,2:1 de diastéréoisomères. L'alcool est traité avec une base, ce qui mène à la formation d'un cycle à cinq chaînons.³¹

Schéma 10. Première voie de synthèse proposée par Weaver



Malheureusement, le cycle formé n'est pas celui désiré. En effet, les auteurs ont obtenu le cycle à cinq membres, plutôt que celui à six, vraisemblablement à cause de la formation *in*

²⁸ Smith, A. B.; Levenberg, P. A.; Jerris, P. J.; Scarborough, R. M.; Wovkulich, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *103*, 1501-1513.

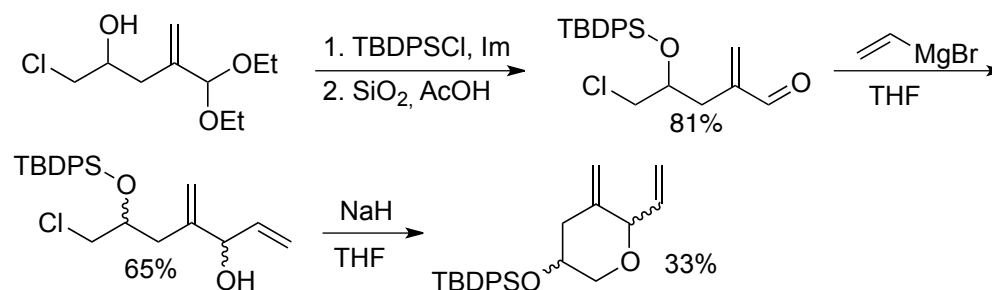
²⁹ Imai, T.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *55*, 4849-4852.

³⁰ (a) Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M.; Conia, J. M. *Synthesis* **1978**, 63-65. (b) Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7067-7073.

³¹ Brown, H. C.; Phadke, A. S. *Synlett* **1993**, 927-928.

situ d'un époxyde lors de l'addition de NaH. Afin de contrôler la formation du cycle, les auteurs ont décidé de protéger l'alcool formé suite à l'alkylation avec l'épichlorohydrine (**Schéma 11**). Le rendement global de cette nouvelle séquence réactionnelle s'est avéré nettement meilleur que celui de la précédente (17% contre 1,2%). Toutefois, l'étape de cyclisation donne un rendement assez faible et aucune sélectivité n'est observée.

Schéma 11. Seconde voie de synthèse proposée par Weaver



1.3.2 Synthèse du cycle fusionné

Le groupe de Weavers s'est aussi intéressé à la synthèse du cycle tétrahydropyranique fusionné via l'utilisation du 2-bromobenzaldéhyde (**Schéma 12**).²⁷ La rigidité du cycle aromatique devrait permettre l'obtention de meilleurs résultats pour l'étape de cyclisation. La première étape de cette synthèse consiste à protéger l'aldéhyde,³² suivie par une réaction de couplage selon les conditions développées par Hiyama,³³ pour donner l'alcyne protégé. Après déprotection de celui-ci, une hydrostannylation catalysée par un complexe de palladium permet aux auteurs d'obtenir la double liaison.³⁴ Une lithiation suivie d'une addition mène à l'alcool diallylique. D'après les auteurs, cet intermédiaire présente toutefois une certaine tendance à dégrader, même après un court intervalle de temps. En milieu acide, un hémiacétal cyclique est obtenu avec un ratio de 6/1 en faveur du diastéréoisomère *trans*. La réduction de

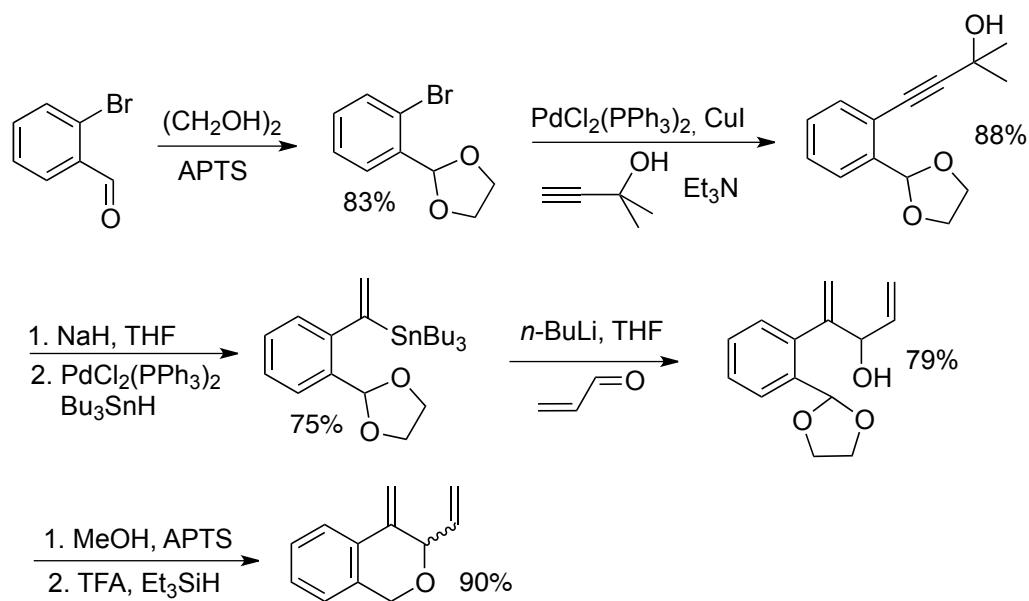
³² Flower, K. R.; Howard, V. J.; Naguthney, S.; Pritchard, R. G.; Warren, J. E.; McGown, A. T. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1907-1912.

³³ Hiyama, T.; Wakasa, N.; Ueda, T.; Kusumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 640-642.

³⁴ (a) Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257-3282. (b) Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.

cet hémiacétal par l'acide trifluoroacétique et l'hydrure de triéthyle silane permet l'obtention de la molécule désirée.³⁵ Les rendements obtenus pour cette séquence réactionnelle sont bien meilleurs que dans les deux autres cas présentés auparavant. En effet, le rendement global est d'environ 38%.

Schéma 12. Troisième voie de synthèse proposée par Weaver

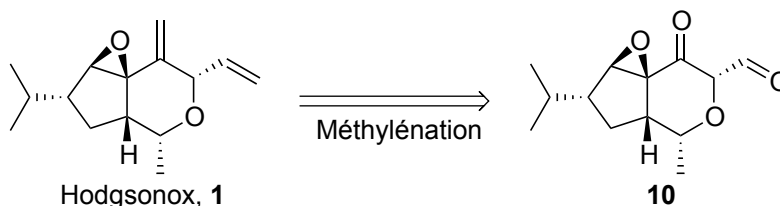


Dans la même publication de Weaver,²⁷ les auteurs présentent aussi une quatrième voie de synthèse qui leur permet d'obtenir le 3-méthylène-2-vinyltétrahydropyran avec un rendement global de 3% (**Schéma 13**). Cette voie suit le même principe que la première présentée, avec quelques différences permettant d'améliorer les rendements par rapport à la première voie, comme par exemple l'utilisation d'une imine durant les premières étapes de la synthèse au lieu d'un aldéhyde. Malheureusement, Weaver n'a pas rapporté l'activité biologique des tétrahydropyranes synthétisés ayant des structures simplifiées par rapport à l'hodgsonox.

³⁵ Kraus, G. A.; Molina, M. T.; Walling, J. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *52*, 1273-1276.

nécessaire d'effectuer deux réactions de méthylation sur un composé possédant un époxyde et plusieurs centres chiraux. Les conditions de ces dernières étapes devront donc être les plus douces possibles.

Schéma 14. Formation des doubles liaisons terminales de l'Hodgsonox



1.5 Réactions de méthylation

1.5.1 Méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson

La réaction de méthylation la plus connue est la réaction de Wittig (prix Nobel de chimie en 1979).³⁷ Cette réaction est très utilisée en synthèse totale et il existe plusieurs variantes. Néanmoins, il existe certaines limitations à cette transformation. En effet, l'ylure de phosphore a une faible réactivité lors de l'addition sur des groupements carbonylés encombrés. De plus, une réaction de Wittig effectuée sur un composé carbonylé possédant un centre chiral en α peut engendrer une épimérisation si le substrat est sensible aux conditions basiques. Au fil du temps, d'autres conditions réactionnelles ont été développées. Ainsi, on pourra trouver des réactions dans lesquelles sont utilisés des complexes métalliques d'aluminium/titane,³⁸ de zinc,³⁹ de zinc/chrome,⁴⁰ de lithium/bore⁴¹ ou encore de

³⁷ (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57. (b) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330. (c) Wittig, G. *Science* **1980**, *210*, 600-604. (d) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

³⁸ (a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613. (b) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394. (c) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789-2834.

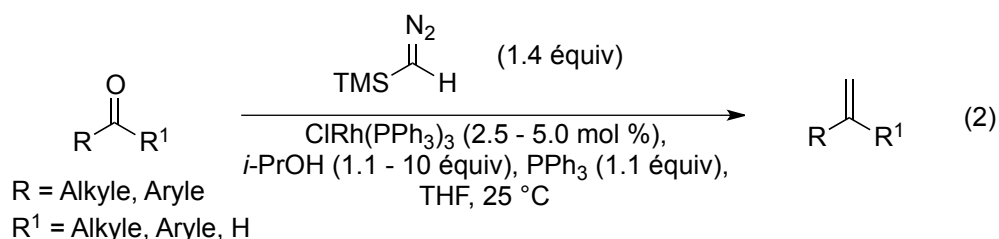
³⁹ (a) Hibino, J.-I.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579-5580. (b) Lombardo, L. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81-89. (c) Ukai, K.; Arioka, D.; Yoshino, H.; Fushini, H.; Fushimi, H.; Oshima, K.; Utinoto, K.; Matsubara, S. *Synlett* **2001**, 513-514.

⁴⁰ (a) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670. (b) Nysted, L. N. U.S. patent 3,865, 848, **1975**. (c) Matsubara, S.; Sugihara, M.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 313-315.

⁴¹ Pelter, A.; Buss, D.; Colclough, E.; Singaram, B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7077-7103.

lithium/silicium.⁴² Dans tous ces cas, il est important de noter l'utilisation stœchiométrique de métaux coûteux et/ou toxiques.

Au sein de notre laboratoire, une méthode de méthylation catalytique a été développée. Cette dernière, par dégradation du triméthylsilyldiazométhane (TMSCHN₂) en présence d'isopropanol, de triphénylphosphine et d'une quantité catalytique du complexe de rhodium de Wilkinson permet l'oléfination d'un grand nombre de composés carbonylés (**Équation 2**).⁴³



Cette réaction présente l'avantage de pouvoir être réalisée dans des conditions très douces d'oléfination. Ainsi, il est possible d'obtenir plusieurs produits différents et la méthode est compatible avec de nombreux groupements protecteurs (TBS, diméthylacétal, benzyle, MOM, ...). Autant les aldéhydes que les cétones réagissent dans ces conditions pour donner les produits désirés avec de bons rendements (**Figure 14**).

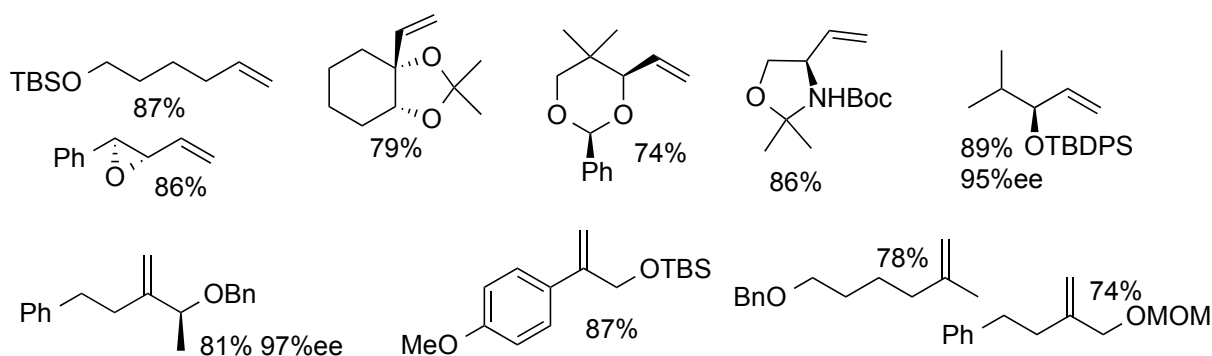


Figure 14. Exemples de produits de méthylation obtenus à partir du TMSCHN₂ et le catalyseur de Wilkinson

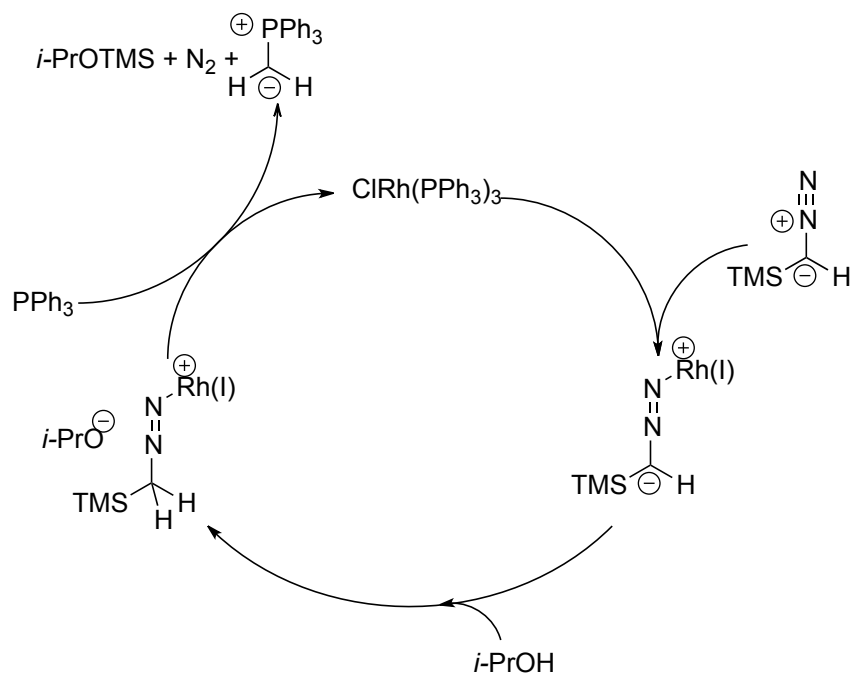
⁴² Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.

⁴³ (a) Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887-2890. (b) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328.

Plusieurs solvants ont aussi été utilisés avec succès, comme le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le toluène, l'éther ou le dioxane. Pour certaines cétones, il est tout de même nécessaire de chauffer le milieu réactionnel dans le dioxane. La compatibilité fonctionnelle de cette réaction permet notamment l'oléfination d'aldéhydes ou de cétones comportant un époxyde ou un centre épimérisable en α .

Le mécanisme qui a été suggéré pour cette transformation est le suivant : le complexe de Wilkinson se lie d'abord au triméthylsilyldiazométhane (TMSCHN₂), puis cet intermédiaire zwitterionique subit une protonation par le 2-propanol (**Schéma 15**).⁴⁴ La triphénylphosphine attaque alors le complexe, ce qui engendre la libération d'azote et la régénération du catalyseur. L'alcoolate est en mesure de désilyler l'intermédiaire, ce qui permet d'obtenir, de façon catalytique, l'ylure de phosphore intervenant dans la réaction de méthylation.

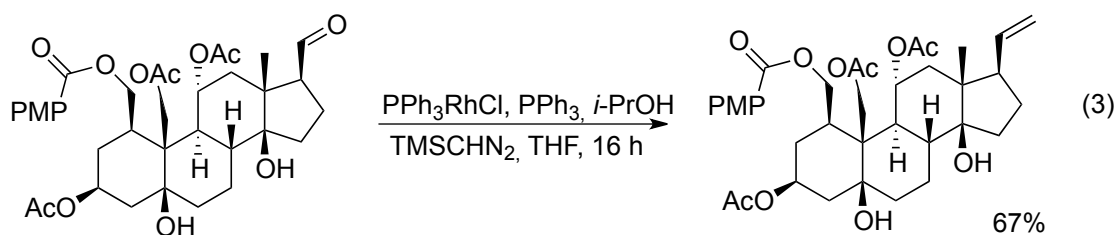
Schéma 15. Mécanisme proposé pour la réaction de méthylation avec le TMSCHN₂ et le catalyseur de Wilkinson



⁴⁴ Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, *23*, 1187.

La polyvalence de la réaction de méthylation développée est sans doute attribuable à la formation catalytique de l'ylure de phosphore. En effet, grâce à cela, les substrats sensibles ne sont en présence que d'une faible quantité d'espèces basiques, ce qui permet d'éviter d'éventuelles réactions non désirées.

Lors de la synthèse totale de la ouabaïne, le groupe de Deslongchamps a utilisé la méthylation avec le catalyseur de Wilkinson pour synthétiser une double liaison terminale d'un composé de type stéroïde (**Équation 3**).⁴⁵



1.5.2 Méthylation catalysée par des complexes de cuivre

Néanmoins, quelques substrats restaient problématiques avec l'oléfination utilisant un complexe de rhodium. En effet, les composés comportant des hétérocycles, des groupements azotés ou hydroxyles libres ne sont pas toujours tolérés. Ainsi, pour pallier ces difficultés, notre groupe de recherche a étudié la réaction d'oléfination catalysée par des complexes de cuivre.⁴⁶ Il est possible d'effectuer des réactions de méthylation sur des substrats particulièrement sensibles. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les complexes carbènes *N*-hétérocycliques de type (IMes)CuCl ou (IPr)CuCl (**Schéma 16**).

Cette méthode a été utilisée au sein de notre groupe lors de la synthèse totale de la (+)-désoxygaliéllalactone par Michaël Parmentier (**Équation 4**).⁴⁷ Étant donné que la réaction est douce et génère peu de sous-produits, il a donc été envisagé de la mettre en action lors de procédés multicatalytiques. D'ailleurs, lors de la synthèse de la (+)-désoxygaliéllalactone,

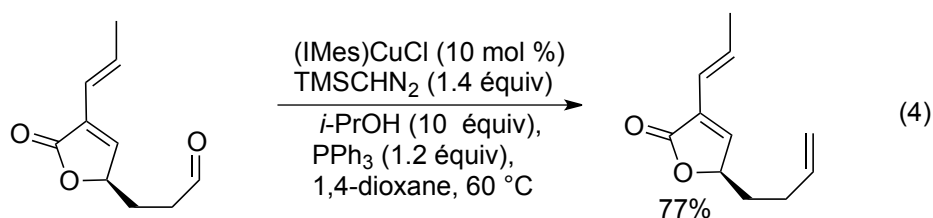
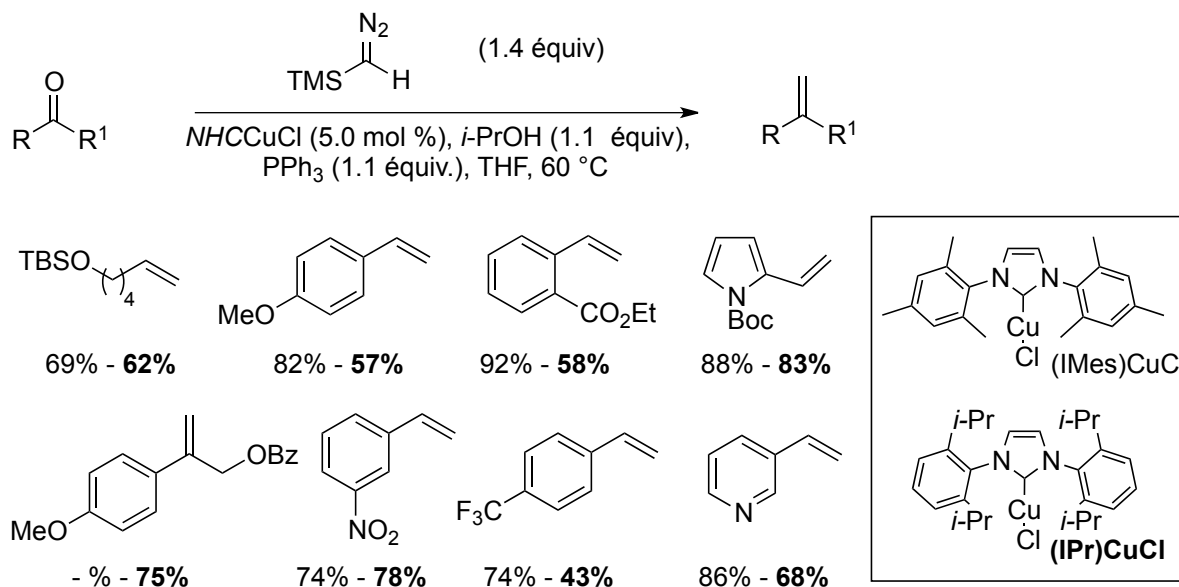
⁴⁵ Reddy, M. S.; Zhang, H.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 725.

⁴⁶ Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 144-149.

⁴⁷ (a) Lebel, H.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3563-3566. (b) Parmentier Michaël, Thèse de doctorat, Université de Montréal, **2008**.

l'étape suivante est une réaction de Diels-Alder. La réaction en un seul pot a été tentée avec succès en présence de triméthylaluminium donnant un rendement sur les deux étapes de 52%.

Schéma 16. Méthylénation catalysée par des complexes de cuivre



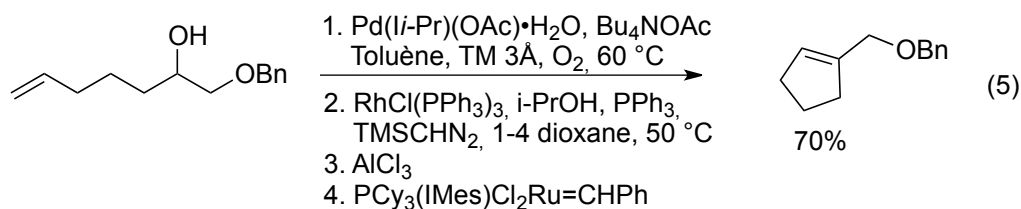
1.5.3 Procédés multicatalytiques

Parmi les procédés multicatalytiques, un tandem oxydation–méthylénation a d'abord été développé.⁴⁸ L'oxydation a été effectuée avec un complexe de palladium de Sigman.⁴⁹ Ensuite, une réaction en un seul pot comportant trois étapes, une oxydation, une oléfination et une métathèse de fermeture de cycle (ou métathèse croisée dans certains cas) a été réalisée.

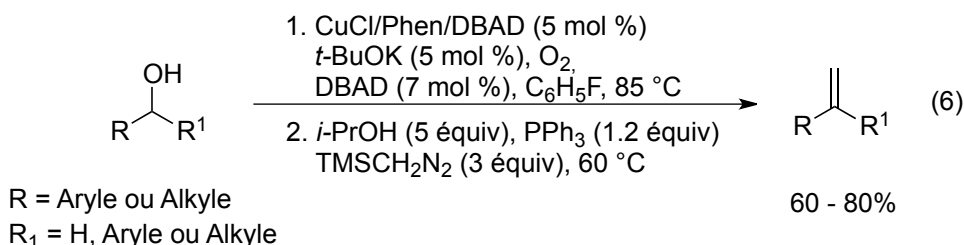
⁴⁸ Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152.

⁴⁹ Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810.

Néanmoins, avant la métathèse, il est indispensable de complexer la triphénylphosphine par le trichlorure d'aluminium, sans quoi les catalyseurs de ruthénium sont inhibés (**Équation 5**).



Plus tard, des travaux ont été repris sur le tandem oxydation–méthylénation, dans le but de n'utiliser qu'un seul métal pour catalyser ces deux réactions. L'utilisation d'un complexe de cuivre a ainsi permis de réaliser un tandem monocatalytique (**Équation 6**).⁵⁰



L'un des principaux avantages de cette méthode est que les conditions d'oxydation sont compatibles avec les cétones et les d'aldéhydes ayant un centre épimérisable en α , ne causant pas de racémisation.

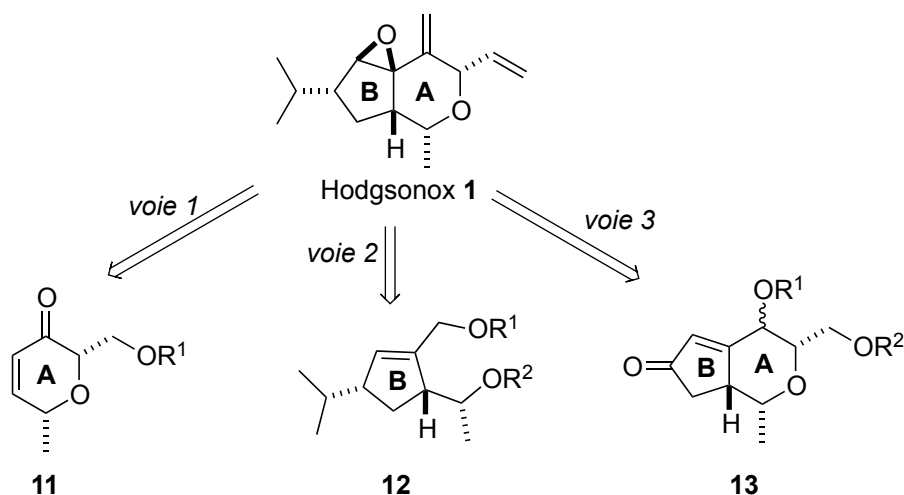
Dès lors, grâce à la méthodologie de méthylation douce (par un complexe de rhodium ou de cuivre), nous devrions être en mesure d'effectuer les dernières étapes de la synthèse de l'hodgsonox. De plus, il sera éventuellement possible d'utiliser un tandem oxydation-méthylation pour ces étapes finales. Néanmoins, pour faire cette réaction, il est bien sûr nécessaire de préparer le bicycle. Ainsi, au cours des dernières années, différentes stratégies ont été mises en œuvre pour atteindre cet objectif.

⁵⁰ Davi, M.; Lebel, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 41-44.

2. Travaux précédents vers la synthèse de l'hodgsonox

Pour la synthèse de l'hodgsonox, trois stratégies bien distinctes ont été proposées par notre groupe de recherche (**Schéma 17**). Toutes reposent sur le principe que l'éther diallylique doit être positionné dans les dernières étapes de la synthèse, du fait de la dégradation possible de cette fonctionnalité. La première approche consiste à synthétiser d'abord le cycle tétrahydropyranique (le cycle **A**), puis à former le cyclopentane (le cycle **B**). La seconde a pour but de synthétiser le cycle **B** dans un premier temps, puis de former le cycle **A**. La troisième stratégie est l'obtention simultanée de ces deux cycles.

Schéma 17. Trois stratégies différentes de synthèse

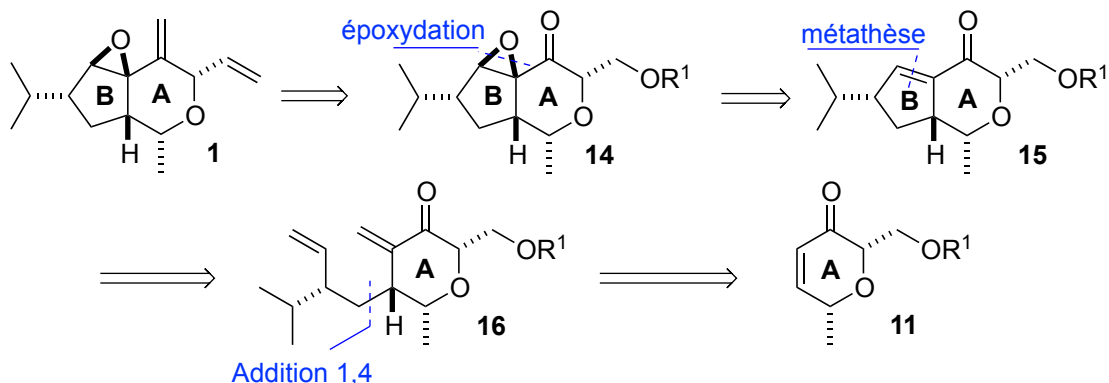


2.1 Voie 1 : Assemblage du tétrahydropyrane, puis du cyclopentane

La première voie de synthèse a été mise au point par Alexandre Clavel durant ses travaux de doctorat au sein de notre groupe.⁵¹ Le but de cette rétrosynthèse était de former, dans un premier temps, le cycle tétrahydropyranique **A**, puis, via une addition conjuguée et une cyclisation, de synthétiser le cycle **B** (**Schéma 18**).

⁵¹ Clavel Alexandre, Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2006.

Schéma 18. Première stratégie de synthèse, via la formation de la dihydropyranone **11**



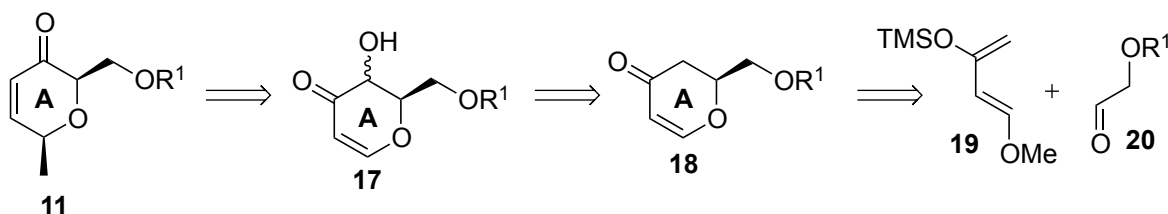
Les dernières étapes de cette synthèse consisteraient à utiliser des conditions de méthylation douces, voire celles du tandem oxydation/méthylation pour obtenir l'éther diallylique. L'époxide **14** devrait pouvoir facilement être obtenu par oxydation de la cétone α,β -insaturée **15**.⁵² Cette oléfine serait synthétisée grâce à une réaction de fermeture de cycle par métathèse. Le diène correspondant **16** serait issu de l'addition 1,4 d'un réactif organométallique sur la cétone α,β -insaturée **11**, puis du piégeage de l'énol formé.

Un certain nombre de voies peuvent être envisagées pour synthétiser la dihydropyranone **11**; Alexandre Clavel a étudié deux d'entre elles plus spécifiquement. Dans un premier temps, il s'est intéressé à l'utilisation d'une réaction d'hétéro Diels-Alder⁵³ entre l'aldéhyde **20** et le diène **19** qui conduit à l'hétérocycle **18** (**Schéma 19**). Une réaction d'oxydation en α de la cétone, suivie d'une addition conjuguée d'un groupement méthyle aurait donné la dihydropyranone **11**.

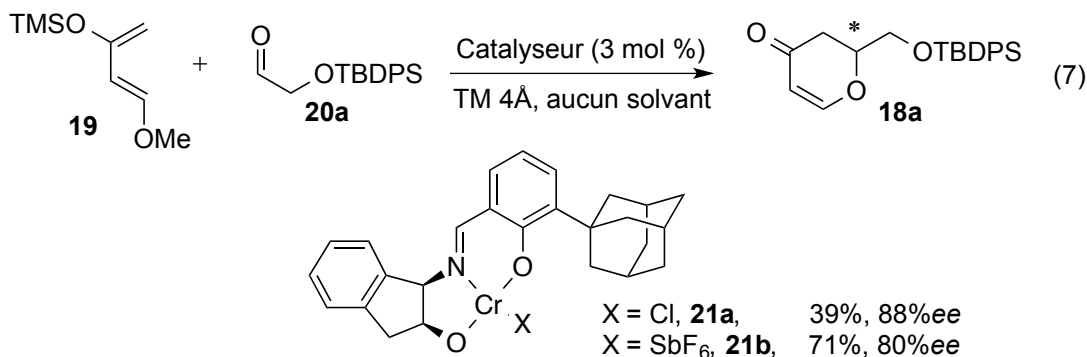
⁵² Pour l'utilisation de l'anion hydroperoxyde, voir par exemple : (a) Dumortier, L.; van der Eycken, J. Vanderwalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3201-3204. (b) Kim, Y. H.; Hwang, J. P.; Yang, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3009-3012. (c) Du, Y.; Linhardt, R. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959. (d) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599. Pour l'utilisation d'un peracide organique, voir par exemple : Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030-1042.

⁵³ Pour des exemples de revues (non-exhaustives) sur les Diels-Alder et les hétéro Diels-Alder, voir : (a) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019. (b) Winkler, J. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167-176. (c) Takao, K.-i.; Munakata, R.; Tadano, K.-i. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807. (d) Reymond, S. b.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359-5406.

Schéma 19. Rétrosynthèse du dihydropyranne **11** via une réaction d'hétéro Diels-Alder⁵¹

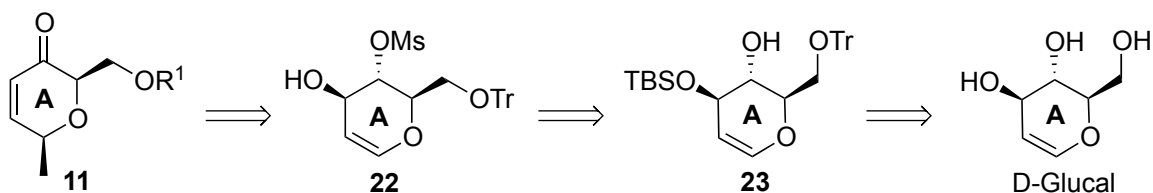


Alexandre Clavel a étudié les conditions développées par Jacobsen utilisant les complexes tridentate de chrome (III) **21a** et **21b** pour la réaction d'hétéro Diels-Alder.⁵⁴ Alors que le catalyseur **21a** donne le produit désiré **18a** avec des rendements modestes et 88% ee, le complexe de chrome hexafluoroantimonate **21b** permet d'obtenir 71% de rendement, mais seulement 80% d'excès énantiomère (Équation 7).⁵¹



Devant ces résultats mitigés, Alexandre Clavel a décidé de développer une voie de synthèse alternative, privilégiant une approche « chiron » à partir du D-Glucal, disponible commercialement (Schéma 20).⁵⁵

Schéma 20. Rétrosynthèse du dihydropyranne **11** à partir du D-Glucal⁵¹

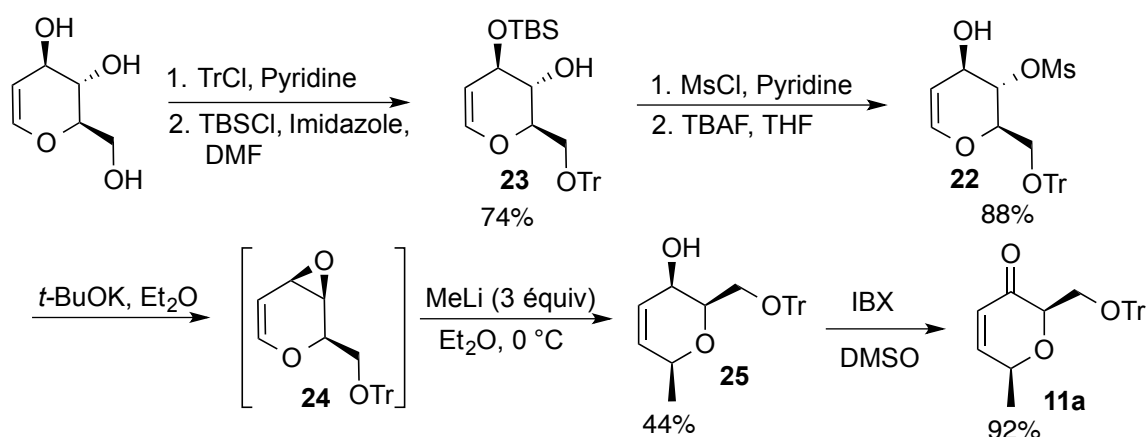


⁵⁴ (a) Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398-2400. (b) Li, Z.; Fernández, M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1611-1613.

⁵⁵ Le nom **Chiron** est un dérivé des termes "**chiral synthon**". Voir par exemple : "*Total Synthesis of Natural Products - The 'Chiron' Approach*", S. Hanessian, Pergamon Press, Oxford, U.K. **1983**; *Aldrichimica Acta*, **1989**, *22*, No.1.

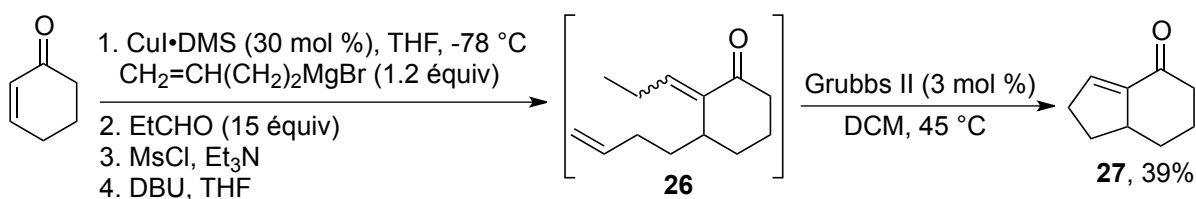
Une série de réactions de protection et de déprotection (tirant profit de la différence de sélectivité des alcools primaires, allyliques et secondaires) permet de synthétiser le composé **22** à partir du D-glucal. En présence de *tert*-butoxyde de potassium, l'époxyde **24** est formé, puis mis en réaction avec trois équivalents de méthyle lithium. L'addition 1,4 est totalement chimiosélective (par rapport à la 1,2) et, de plus, un seul diastéréoisomère est obtenu. L'oxydation de l'alcool allylique **25** par l'IBX permet d'obtenir la dihydropyranone **11a** (Schéma 21).

Schéma 21. Synthèse du dihydropyranone **11** à partir du D-Glucal⁵¹

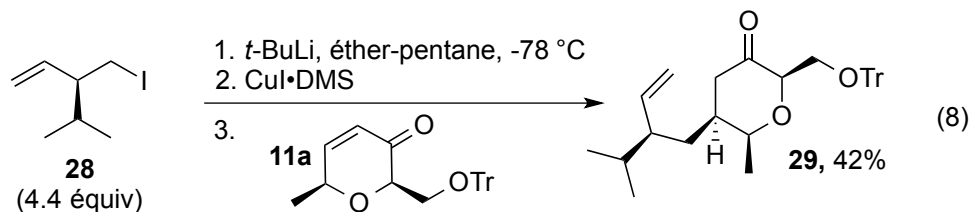


Avant de continuer avec la dihydropyranone **11a**, Alexandre Clavel a réalisé une étude avec un substrat modèle, en partant de la cyclohexènone (Schéma 22). Il a montré qu'en utilisant un alkyle magnésien en présence de sels de cuivre, le produit d'addition conjuguée était obtenu et pouvait être piégé avec un excès de propionaldéhyde. L'élimination par traitement avec le chlorure de mésyle, puis DBU permet de former le produit **26**, qui a été par la suite traité avec le catalyseur de métathèse, Grubbs II pour donner le bicyclic **27** avec 39% de rendement à partir de la cyclohexènone.

Schéma 22. Étude modèle pour la formation du bicyclic **27**⁵¹



Basé sur ces résultats et sur ceux rapportés par Hoveyda pour des additions conjuguées sur des dihydropyranone,⁵⁶ Alexandre Clavel a ensuite réalisé l'addition de l'anion dérivé de l'iodure **28** sur la dihydropyranone **11a** (Équation 8).⁵¹ Il a obtenu le produit **29** avec un rendement modeste de 42%, alors qu'il avait utilisé plus de quatre équivalents de l'iodure.



Cette voie de synthèse a été abandonnée, entre autres à cause de la difficulté de produire des quantités significatives des synthons **28** et **11**. Lors de son doctorat au sein de notre groupe de recherche, Lise Brethous⁵⁷ a travaillé sur cette voie, notamment en essayant, sans succès, de développer une autre synthèse du dérivé iodé **28**. D'autres essais d'addition conjuguée ont aussi été effectués, mais le rendement de cette réaction n'a pas pu être augmenté, *a priori* à cause de l'encombrement du groupement *isopropyle*.

2.2 Voie 2 : Assemblage du cyclopentane, puis réaction d'insertion dans un lien OH

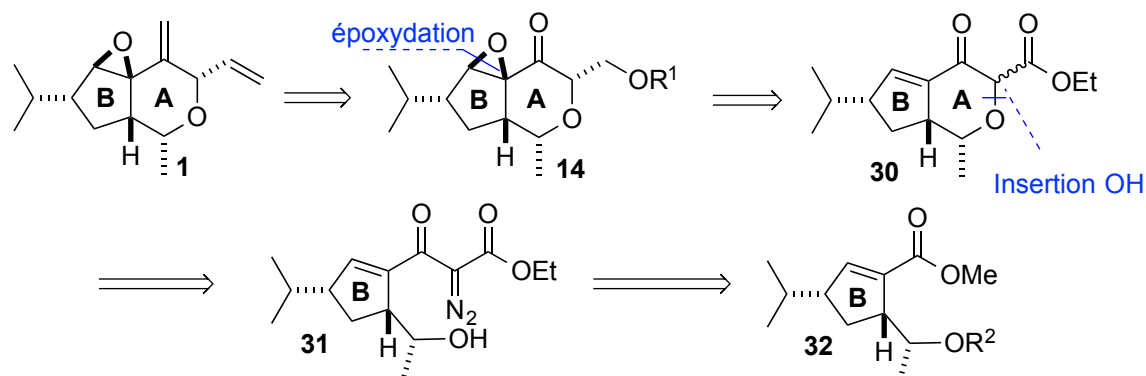
D'un point de vue chronologique, la seconde stratégie de synthèse développée consistait à former tout d'abord le cyclopentène **32**. Cette stratégie avait comme objectif de placer le groupement *isopropyle* en premier lieu puis de placer les autres centres stéréogéniques. La formation du cycle **A** devrait pouvoir être effectuée par une réaction d'insertion d'un carbène dans un lien O-H (Schéma 23).⁵⁸

⁵⁶ Brown, M. K.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5306-5310.

⁵⁷ Brethous Lise, Thèse de doctorat, Université de Montréal, **2009**.

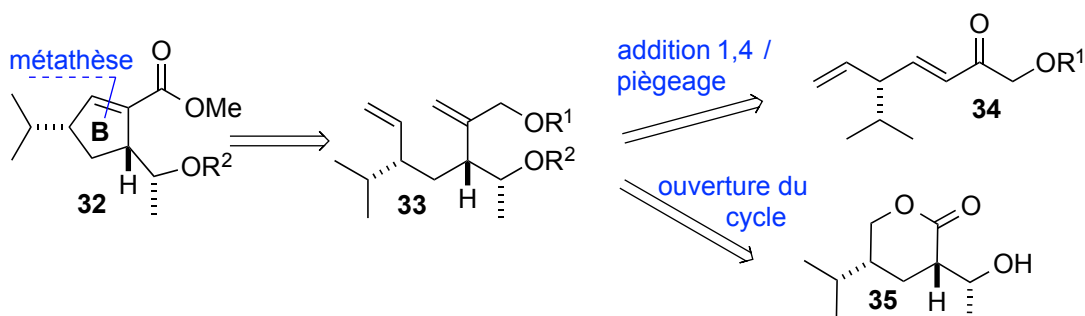
⁵⁸ Voir, par exemple : (a) Moody, C. J.; Taylor, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 721-731. (b) Davies, M. J.; Heslin, J. C.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 2473-2484. (c) Heslin, J. C.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1417-1423. (d) Moody, C. J.; Taylor, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5351-5352. (e) Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223-5230.

Schéma 23. Seconde rétrosynthèse via la formation du cyclopentène **32**



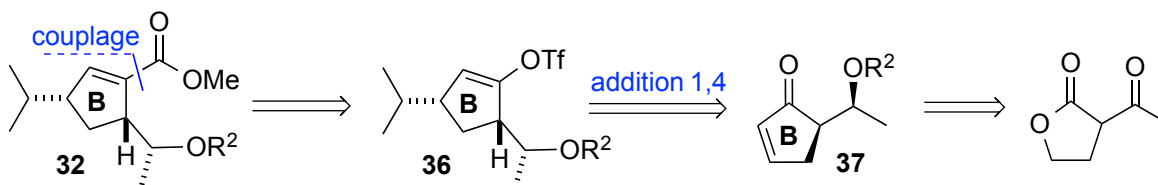
Deux stratégies ont été étudiées pour parvenir à la formation du cycle à cinq chaînons **32**. La première de ces voies consiste à synthétiser le cycle **B** par une réaction de métathèse de fermeture de cycle, voire d'utiliser le tandem oléfinat-métathèse exposé au **Chapitre 1** (**Schéma 24**). La première partie de cette maîtrise (présentée dans le **Chapitre 3**) a pour but d'exposer les efforts effectués vers la formation du précurseur de ce tandem, le synthon **33**.

Schéma 24. Rétrosynthèse pour la formation du cyclopentène **32**



L'autre méthode qui a été utilisée pour la synthèse de l'intermédiaire **32** a pour point de départ l' α -acétyl- γ -butyrolactone (**Schéma 25**). Ces travaux ont été effectués par Lise Brethous durant la seconde partie de son doctorat au sein de notre groupe.⁵⁷ Le détail de ces étapes sera présenté dans le **Chapitre 5** de ce mémoire, ainsi que certaines modifications qui ont été apportées.

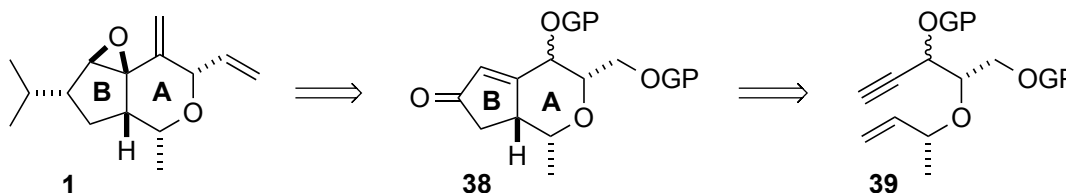
Schéma 25. Rétrosynthèse du cyclopentène **32** à partir de l' α -acétyl- γ -butyrolactone



2.3 Voie 3 : Assemblage du bicycle par une réaction de Pauson-Khand

Pour finir, la dernière des stratégies étudiée au sein du groupe (et la troisième d'un point de vue chronologique) consiste à former le bicycle de l'hodgsonox par une réaction de Pauson-Khand (**Schéma 26**).⁵⁹

Schéma 26. Rétrosynthèse via une réaction de Pauson-Khand



Cette voie de synthèse présente de nombreux avantages. En effet, il s'agit de la voie la plus convergente présentée jusqu'alors. De plus, les groupements protecteurs des alcools peuvent être identiques, placés au début de la synthèse et retirés en même temps pour les étapes finales. Bien sûr, quelques étapes présentent des difficultés, notamment la formation de l'éther chiral **39** ainsi que l'introduction du groupement isopropyle. Cette voie de synthèse sera exposée dans le **Chapitre 4** de ce manuscrit.

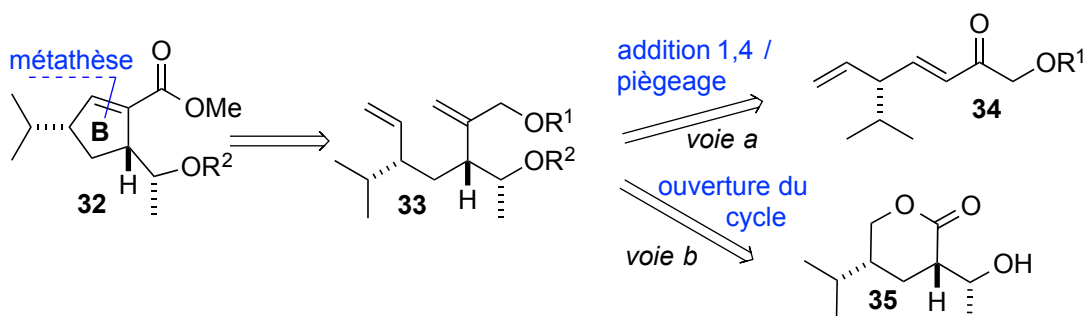
Dans le **Chapitre 3** de ce mémoire seront présentés les travaux que l'auteur a réalisés vers la formation du cycle **B** par métathèse. Ensuite, dans l'optique d'une synthèse plus convergente, la troisième stratégie consistant à former le bicycle en une seule étape sera présentée (**Chapitre 4**). Pour finir, l'hodgsonox n'a pas encore pu être synthétisé, mais la voie que Lise Brethous a démarrée pendant ses travaux de thèse au sein du groupe et que l'auteur a poursuivie et optimisée, pourrait éventuellement aboutir (**Chapitre 5**).

⁵⁹ Blade, P.; Khand, M. J.; Pauson, P. L. *J. Chem. Res. (M)*, **1977**, 153.

3. Étude sur la synthèse du diène acyclique 33

En premier lieu, les travaux de maîtrise de l'auteur de ce mémoire au sein du laboratoire du professeur Hélène Lebel ont consisté à travailler sur une stratégie qui avait pour but de synthétiser le cyclopentène **32**. Celui-ci pourrait être formé via une réaction de métathèse de fermeture de cycle à partir du précurseur acyclique **33**. Afin de préparer ce dernier, deux voies ont été imaginées (**Schéma 27**). À travers ces deux possibilités, le but était de positionner tous les substituants nécessaires avant de fermer le cycle. Dans un premier temps, la *voie a* avait pour objectif d'introduire la fonction contenant l'alcool chiral par une réaction d'addition 1,4 sur une cétone α,β -insaturée suivie par une réaction d'aldol. La seconde voie, *b*, propose la formation d'un cycle, puis son ouverture, pour un meilleur contrôle de la stéréochimie.

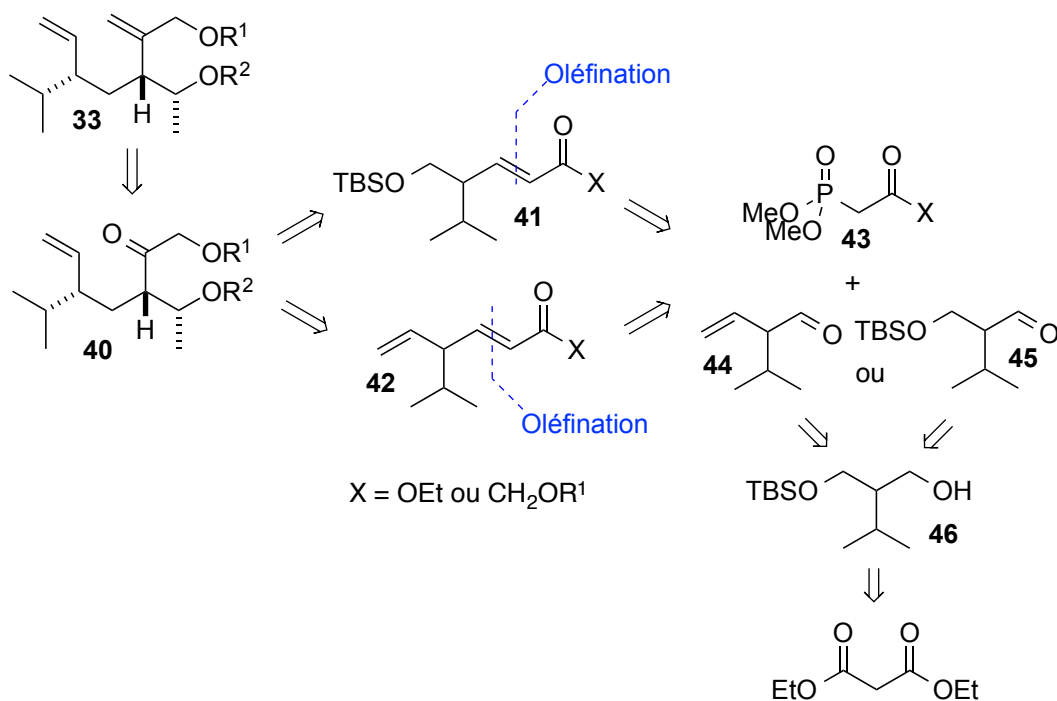
Schéma 27. Rétrosynthèse du cyclopentène **32**, voie a et b



Dans le cas du premier chemin synthétique, le précurseur acyclique **33** proviendrait de la cétone **40**, laquelle serait dérivée de l'ester ou la cétone α,β -insaturé **41** ou **42** (**Schéma 28**). Ces composés carbonylés insaturés pourraient être facilement obtenus par une réaction d'oléfination de type Horner-Emmons-Wadsworth⁶⁰ entre un phosphonate **43** et l'aldéhyde **44** ou **45**. Ces derniers devraient pouvoir être synthétisés en quelques transformations chimiques, à partir du diéthylmalonate.

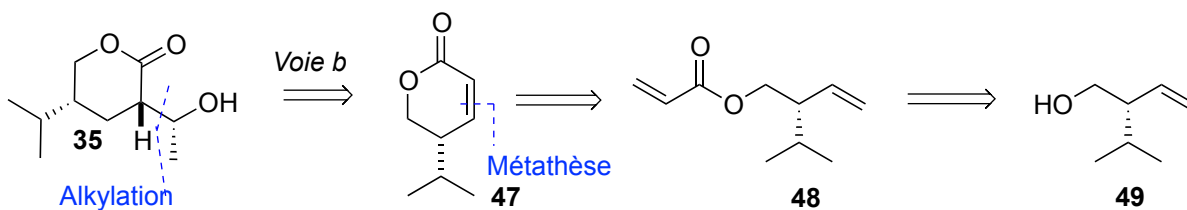
⁶⁰ (a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61. (b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499. (c) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.

Schéma 28. Rétrosynthèse du précurseur acyclique **33** – Voie a



Pour la seconde voie, le cycle **35** serait élaboré à partir de la lactone insaturée **47**. Celle-ci serait issue d'une réaction de métathèse de fermeture de cycle à partir du précurseur acyclique **48**, lequel proviendrait de l'alcool chiral **49** (Schéma 29).

Schéma 29. Rétrosynthèse de la lactone **35**

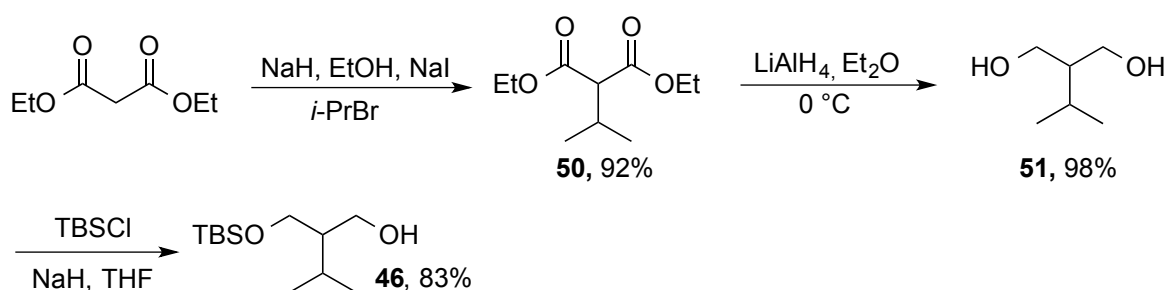


3.1 Étude et synthèse des composés carbonylés insaturés

3.1.1 Synthèse des précurseurs aldéhydes

Dans un premier temps, la transformation du diéthyl malonate⁶¹ pour former l'alcool **46** a été entreprise. D'abord, l'alkylation a été réalisée en s'inspirant des conditions rapportées dans la littérature, et ce sur une échelle de 100 mmol (**Schéma 30**).⁶² On obtient un rendement de 92% pour le produit **50**, en utilisant le bromure d'isopropyle en présence d'iodure de sodium, de NaH dans l'éthanol. La réduction du diester par l'hydrure de lithium et d'aluminium⁶³ mène au diol **51** avec de très bons rendements. Une monoprotection est alors nécessaire afin de différencier les deux fonctions alcools. Celle-ci est réalisée en utilisant un équivalent de NaH en présence du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle. Le diol monoprotégé **46** a été obtenu avec des rendements de 83%.

Schéma 30. Synthèse du diol monoprotégé **46** racémique



Différentes réactions d'oxydation pour obtenir l'aldéhyde **45** à partir du diol monoprotégé **46** ont été étudiées, soit l'oxydation de Swern,⁶⁴ l'utilisation de dérivés d'iode

⁶¹ Pour des utilisations récentes de malonate substitués en synthèse totale, voir par exemple : (a) Sanders, S. D.; Ruiz-Olalla, A.; Johnson, J. S. *Chem. Comm.* **2009**, 5135-5137. (b) Lang, S.; Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 911-913. (c) Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rhode, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568-7569. (d) Crich, D.; Xu, H.; Kenig, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5016-15019.

⁶² (a) Daubinet, A.; Kaye, P. T. *ARKIVOC* **2003**, 93-103. (b) Pigou, P. E.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3841-3843.

⁶³ (a) Poldy, J.; Peakall, R.; Barrow, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2446-2449. (b) Mirilashvili, S.; Chasid-Rubinstein, N.; Albeck, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3461-3464. (c) Pines, H.; Huntsman, W. D.; Ipatieff, V. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2311-2315.

⁶⁴ (a) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329. (b) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. *Synthesis* **1978**, 297.

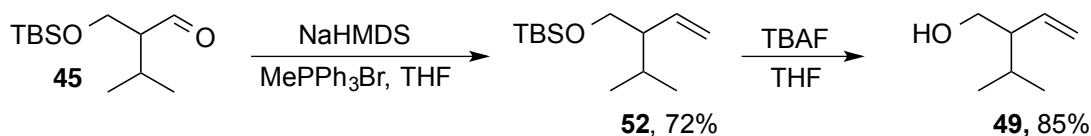
hypervalent, comme l'IBX⁶⁵ ou le réactif de Dess-Martin⁶⁶ (**Tableau 2**, entrées 2-4). L'oxydation avec le réactif de TEMPO⁶⁷ donne les meilleurs résultats (entrée 1), avec un rendement de 95% pour l'aldéhyde **45**.

Tableau 2. Oxydation du diol monoprotégé **46** racémique

Entrée	Condition	Rendement
1	TEMPO	95%
2	Swern	73%
3	Dess -Martin	53%
4	IBX	55%

Dans le but de synthétiser l'aldéhyde **44**, la réaction de méthylation de l'aldéhyde **45** a été réalisée en utilisant les conditions classiques de Wittig pour donner l'alcène **52** (**Schéma 31**). Le groupement silyle a ensuite été clivé dans des conditions classiques, avec TBAF dans le THF,⁶⁸ pour donner l'alcool **49** avec d'excellents rendements. Toutefois, il s'est avéré être volatile, ce qui nous a poussé à ne pas poursuivre la synthèse de l'aldéhyde **44**, lequel l'aurait été encore plus.

Schéma 31. Synthèse de l'alcool **49**



⁶⁵ Voir par exemple : (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2131-2135. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.

⁶⁶ (a) Amey, R. L.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 300-301. (b) Amey, R. L.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5294-5299. (c) Dess, P. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

⁶⁷ (a) Lebedev, O. L.; Kazarnovskii, S. N. *Zhur. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 1631-1635. (b) Barriga, S.; *Synlett* **2001**, 563-564.

⁶⁸ Pour un TBS, voir par exemple : (a) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191. (b) Clark, J. H. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429-452.

3.1.2 Synthèse des phosphonates

En plus du phosphonate **43a**, qui est disponible commercialement, le phosphonate **43b** comportant une fonction hydroxycétone protégée a été préparé (**Figure 15**).

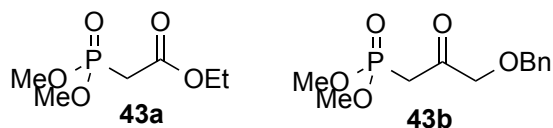
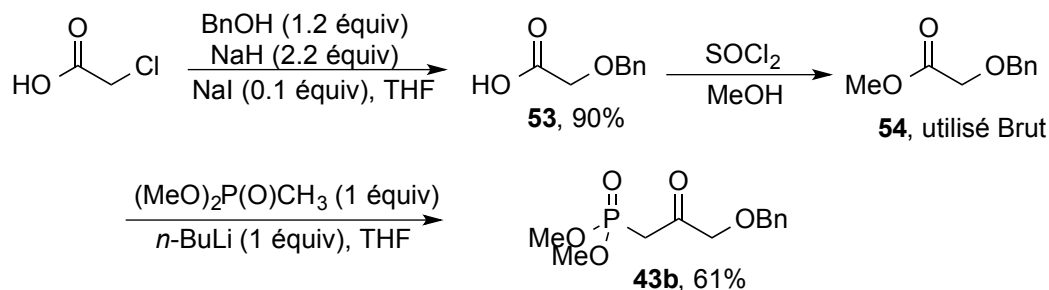


Figure 15. Différents phosphonates qui seront étudiés

Le phosphonate **43b** contenant le groupe protecteur Bn a été préparé via l'addition de l'anion du diméthyl méthylphosphonate sur l'ester de méthyle **54** (**Schéma 32**).⁶⁹ Ce dernier est facilement obtenu par estérification de l'acide **53**, qui provient de la benzoylation de l'acide chloroacétique (S_N2). Cette séquence de réactions permet d'obtenir le phosphonate **43b** avec un rendement global de 55% pour trois étapes. Une réaction de Michaelis-Arbuzov⁷⁰ a aussi été essayée pour améliorer les rendements mais les résultats étaient inférieurs.

Schéma 32. Synthèse du phosphonate **43b**



3.1.3 Réaction d'oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth

Il existe plusieurs conditions réactionnelles pour réaliser les oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth, qui font notamment varier le type de base utilisée.⁷¹ Nous avons étudié

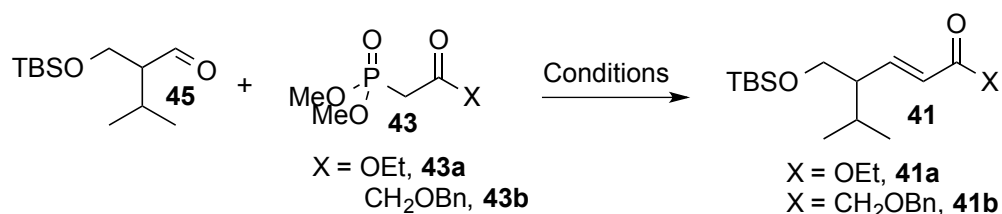
⁶⁹ Maloney, K. M.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7574-7576.

⁷⁰ Pour la réaction de Michaelis-Arbuzov, voir par exemple: (a) Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber.* **1898**, *31*, 1048. (b) Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687.

⁷¹ (a) Walker, B. J. In *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: New York, **1979**; p 155. (b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927. (c) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698-4745.

plusieurs de ces conditions avec l'aldéhyde **45** (Tableau 3). En utilisant le phosphonate **43b**, avec un groupement Bn, on observe de modestes rendements en présence de bases fortes (entrées 1-3). Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant le NaH dans le toluène pour donner la cétone α,β -insaturée **41b** avec 62% de rendement (entrée 4). Roush et Masamune ont développé d'autres conditions pour l'oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth de composés sensibles aux bases, tels que les composés possédant un centre chiral en α de l'aldéhyde.⁷² Pour ce faire, ils utilisent une base aminée (DIPEA, DBU) en présence de LiCl.⁷³ De bons rendements ont été observés lorsque ces conditions ont été utilisées avec l'aldéhyde **45**. Alors qu'il est nécessaire d'utiliser la DIPEA avec le phosphonate **43b**, pour obtenir 80% du produit **41b** (entrée 6), c'est le DBU qui donne les meilleurs résultats avec le phosphonate **43a** (81% pour le produit **41a**, entrée 7). Dans tous ces cas, seul l'isomère *E* est observable sur les spectres RMN ¹H du brut réactionnel.

Tableau 3. Oléfination d'HEW avec l'aldéhyde **45** et les phosphonates **43**



Entrée	Phosphonate	Conditions	Résultats ^a
1	CH ₂ OBn	NaH, THF	30% (41b)
2	CH ₂ OBn	BuLi, THF	Dégradation
3	CH ₂ OBn	<i>t</i> -BuOK, THF	38% (41b)
4	CH₂OBn	NaH, Toluène	62% (41b)
5	CH ₂ OBn	LiCl, DBU, CH ₃ CN	<10% (41b)
6	CH₂OBn	LiCl, DIPEA, CH₃CN	80% (41b)
7	OEt	LiCl, DBU, CH₃CN	81% (41a)

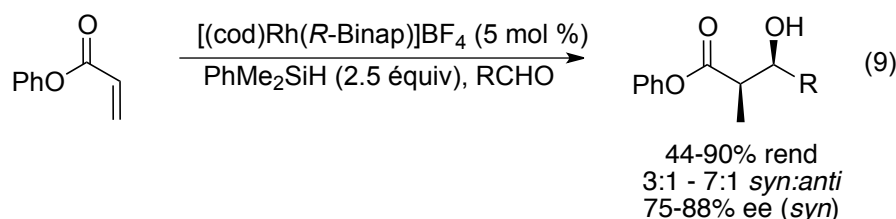
^a Rendements isolés.

⁷² (a) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186. Voir aussi par exemple : (b) McLoughlin, J.; Brahma, R.; Campopiano, O.; Little, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1377-1380.

⁷³ Il est important de noter que la réaction est sensible à la qualité du chlorure de lithium employé, celui-ci étant hygroscopique; pour discussion, voir : Blasdel, L. K.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2005**, *19*, 4281-4283.

3.1.4 Réduction conjuguée suivie d'une réaction d'aldol.

Les exemples de réduction conjuguée de cétones substituées suivie d'une réaction d'aldol sont relativement rares dans la littérature et d'autant plus lorsqu'on s'intéresse à un contrôle stéréosélectif en série acyclique.^{74,75} Dans le cadre de ce mémoire, nous nous sommes intéressés aux travaux de Morken, qui utilise un complexe cationique Rh-Binap en présence de diméthylphénylsilane et qui, suite à une réaction avec des aldéhydes aliphatiques, obtient les produits *syn* avec de bons rendements et de bonnes sélectivités (Équation 9).⁷⁶ Il est à noter cependant que seules des doubles liaisons terminales ont été rapportées dans son étude.



Par ailleurs, Lipshutz a rapporté de bons rendements avec des cétones conjuguées disubstituées, et la formation exclusive du produit *syn* en utilisant le réactif de Stryker ((PPh₃)CuH)⁷⁷ en quantité catalytique en présence de triéthylborane et de borane comme réactif stœchiométrique (Équation 10).⁷⁸

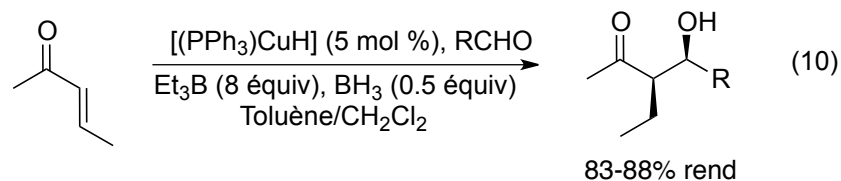
⁷⁴ (a) Revis, A.; Hilty, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4809-4812. (b) Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 18, 2005-2009. (c) Matsuda, I.; Takahashi, K.; Sato, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5331-5334. (d) Kiyooka, S.; Shimizu, A.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5237-5238.

⁷⁵ Pour une excellente revue sur ce type de travaux, voir : (e) Huddleston, R. R.; Krische, M. J. *Synlett* **2003**, 12-22. Plus récemment, voir par exemple : (f) Oswald, C. L.; Peterson, J. A.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4504-4507. (g) Rudkin, M. E.; Joensuu, P. M.; MacLachlan, W. S.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2939-2942. (h) Komanduri, V.; Grant, C. D.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12592-12593. (i) Joensuu, P. M.; Murray, G. J.; Fordyce, E. A. F.; Luebbbers, T.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7328-7338. (j) Ghosh, A. K.; Kass, J.; Anderson, D. D.; Xu, X.; Marian, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4811-4814. (k) Bee, C.; Han, S. B.; Hassan, A.; Iida, H.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2746-2747. (l) Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7439-7443.

⁷⁶ Taylor, S. J.; Duffey, M. O.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4528-4530.

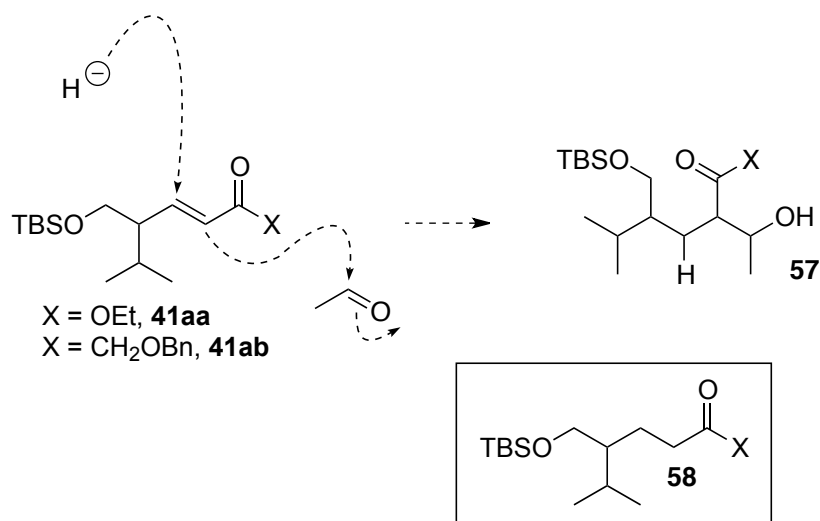
⁷⁷ (a) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 291-293. (b) Mahoney, W. S.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8818-8823.

⁷⁸ (a) Lipshutz, B. H.; Papa, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4580-4582. (b) Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Nosen, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2779-2788.



Pour les besoins de notre synthèse, le substrat **41** était beaucoup plus complexe que ceux précédemment rapportés : la position β de la double liaison est non seulement substituée, mais encombrée par la présence du groupement isopropyle (**Schéma 33**). Nous avons néanmoins testé les conditions décrites par Morken et Lipshutz avec les substrats **41aa** et **41ab**, en tentant de piéger l'énolate avec l'acétaldéhyde. Aucun résultat intéressant n'a été obtenu. Le seul produit qui a pu être isolé et correctement identifié est le produit **58**, résultant de la réduction de la double liaison, mais sans réaction d'aldol subséquente. Il semble que cette dernière soit problématique, même si un large excès d'acétaldéhyde a été utilisé. Des traces de ce qui pourraient être le bon produit (bonne masse par spectre de masse) ont pu être isolées; toutefois plusieurs produits (stéréoisomères?) étaient visibles par RMN ^1H .

Schéma 33. Réduction conjuguée et réaction d'aldol sur les carbonyles α,β -insaturés **41**

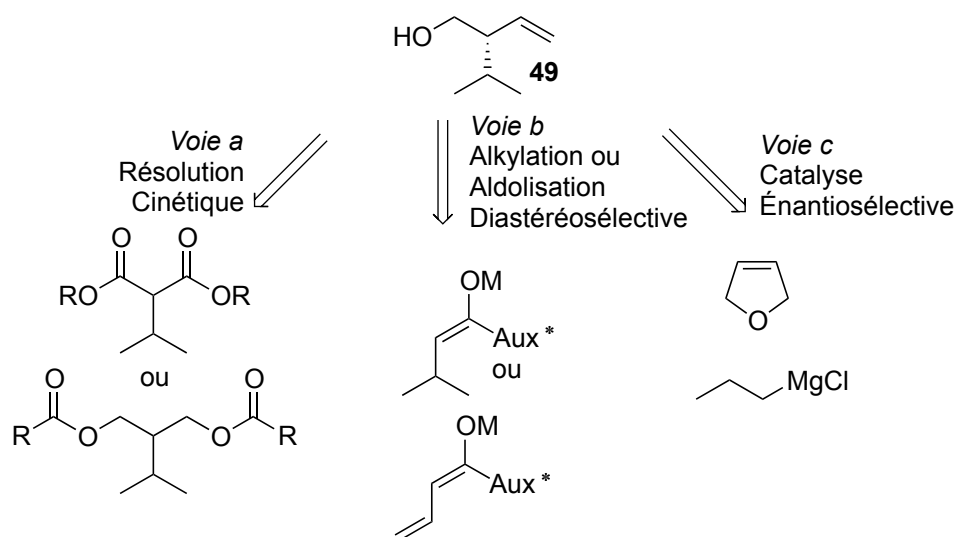


Cette voie a donc été abandonnée, au profit d'un système cyclique qui pourrait potentiellement donner un meilleur contrôle diastéréosélectif. De plus, afin de limiter le nombre de stéréoisomères, nous nous avons décidé de poursuivre en utilisant l'alcool **49** énantiomériquement enrichi, plutôt qu'un produit racémique.

3.2 Synthèse du (S)-2-isopropyl-3-buténol

Il existe dans la littérature plusieurs moyens pour accéder à l'alcool chiral **49**. En effet, il est possible d'imaginer une réaction de désymétrisation d'un composé, tel que le malonate alkylé, par résolution cinétique classique, ou bien dynamique (**Schéma 34**, *voie a*). Celles-ci peuvent être réalisées par des enzymes ou par un catalyseur dérivé d'un métal de transition. Une des façons les plus communes d'introduire de la chiralité en synthèse totale reste l'utilisation d'un auxiliaire chiral.⁷⁹ Différents auxiliaires ont été développés et quelques-uns ont été essayés ici (*voie b*). La dernière méthode envisagée permet l'obtention de l'alcool chiral en une seule étape, grâce à l'utilisation d'un complexe de zirconium qui catalyse l'addition d'un organomagnésien sur le dihydropyrane (*voie c*).

Schéma 34. Stratégies pour synthétiser l'alcool chiral **49** énantiomériquement enrichi



Lors de ses travaux de doctorat au sein de notre groupe de recherche, Alexandre Clavel a dû utiliser l'alcool **49** pour préparer l'iodure **28** (Voir **Chapitre 2**, **Équation 8**, page 33).⁵¹ Il s'est intéressé aux réactions de résolution et à la méthodologie des auxiliaires chiraux. Conjointement, nous avons effectué divers tests d'aldolisation par organocatalyse. La

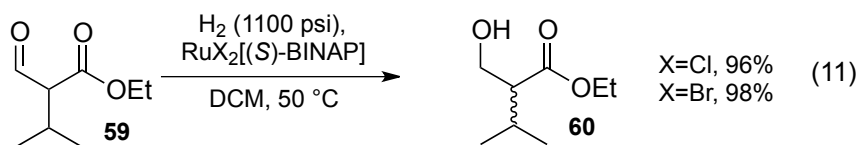
⁷⁹ Voir par exemple : (a) Shinisha, C. B.; Sunoj, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12319-12330. (b) Hollingsworth R, I.; Wang, G. In *Carbohydrate Synthons in Natural Products Chemistry*; American Chemical Society: **2002**, 85-101. (c) Shen, M.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7906-7909. (d) Afonso, C. A. M.; Pereira, J. *J. Chem. Ed.* **2006**, *83*, 1333-1334. (e) Chernega, A. N.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J.; Hepworth, D.; Kurosawa, W.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3254-3257.

troisième voie (*voie c*), la voie énantiosélective, correspond aux travaux de l'auteur du présent mémoire.

3.2.1 Résolution cinétique dynamique

La résolution cinétique dynamique est possible lorsque les deux énantiomères du substrat de départ sont impliqués dans un équilibre de racémisation. C'est le cas par exemple, des β -cétoesters (ou β -formylesters) substitués. Ainsi, si la réduction stéréosélective de la cétone (ou de l'aldéhyde) est moins rapide que la vitesse d'épimérisation, nous sommes alors en présence d'une résolution cinétique dynamique.⁸⁰ Noyori fut le premier à utiliser ce principe avec son hydrogénation stéréosélective, ce qui lui a valu, ainsi qu'à Knowles, le prix Nobel en chimie de 2001 lequel récompense tous leurs travaux effectués sur les réactions d'hydrogénation.

Durant ses travaux de thèse, Alexandre Clavel a étudié la réaction d'hydrogénation dans des conditions développées par Noyori avec le β -formyl ester **59** (Équation 11).⁵¹ Bien que le rendement soit excellent, malheureusement, aucune énantiosélectivité n'a pu être obtenue, quel que soit le catalyseur utilisé. Ceci est probablement attribuable au fait que la réduction de l'aldéhyde est trop rapide.

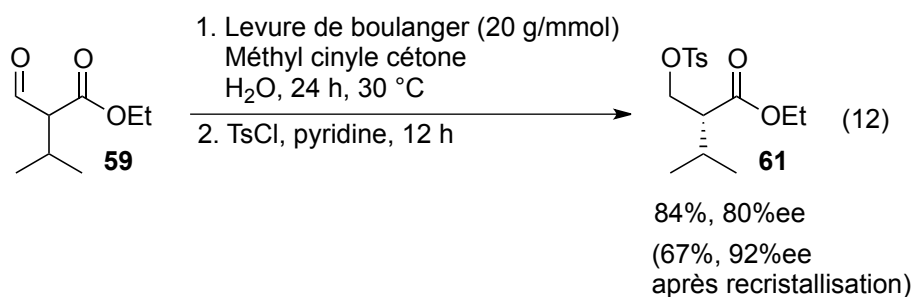


Par la suite, Alexandre Clavel a testé une résolution enzymatique avec la levure de boulanger dans des conditions réactionnelles similaires à ce qui avaient été rapportées dans la littérature (Équation 12).⁸¹ Il arrive à obtenir le produit **61**, après traitement *in-situ* avec le

⁸⁰ (a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56. (b) Ward, R. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490. (c) Caddick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447-456. (d) Stecher, H.; Faber, K. *Synthesis* **1997**, 1-16. (e) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 321-331. (f) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327.

⁸¹ (a) Nakamura, K.; Miyai, T.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2089-2093. (b) Kawai, Y.; Kondo, S.-I.; Tsujimoto, M.; Nakamura, K.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2244-2247. (c) Kawai, Y.; Tsujimoto, M.; Kondo, S.-I.; Takanobe, K.; Nakamura, K.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 524-528.

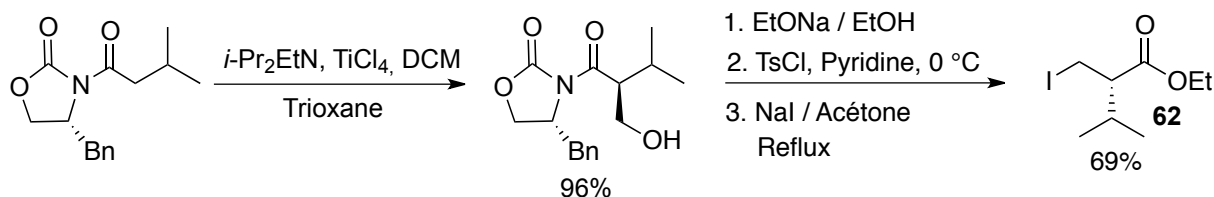
chlorure de tosylo, avec 84% de rendement et 80% ee, lorsque la réaction est réalisée avec 20 g/mmol de levure de boulanger (des quantités moindres diminuent les sélectivités), en présence de méthyl vinyle cétone à 30 °C. De plus, après recristallisation dans l'hexanes, les sélectivités grimpent à 92% ee. Cependant les quantités importantes de levure requises limitent l'application de cette méthode sur des échelles importantes.



3.2.2 Utilisation de l'auxiliaire chiral d'Evans.

Alexandre Clavel a également montré que, tel que rapporté dans la littérature,⁸² l'auxiliaire d'Evans⁸³ peut être utilisé pour former le stéréocentre désiré avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité dans une réaction d'aldolisation (**Schéma 35**). Le clivage de l'auxiliaire chiral, suivi d'étapes de fonctionnalisation lui ont donné l'iodure **62**. Cette série de réactions aurait pu être adaptée pour produire l'alcool **49** énantiopur désiré. Toutefois, plusieurs étapes de fonctionnalisation sont nécessaires. Alexandre Clavel a également testé différents auxiliaires chiraux pour l'alkylation avec l'iodure d'isopropyle, mais les sélectivités n'étaient pas très élevées. (maximum 6 : 1).⁵¹

Schéma 35. Aldolisation diastéréosélective avec l'auxiliaire d'Evans⁵¹

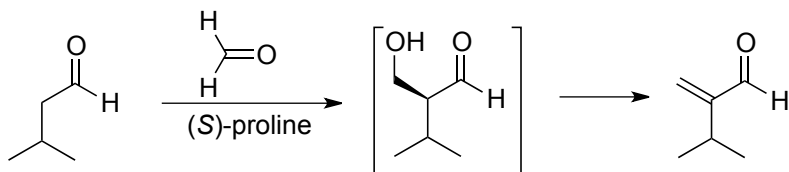


⁸² Boger, D. L.; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515-8519. (b) Watson, R. J.; Batty, D.; Baxter, A. D.; Hannah, D. R.; Owen, D. A.; Montana, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 683-685.

⁸³ Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215-8217.

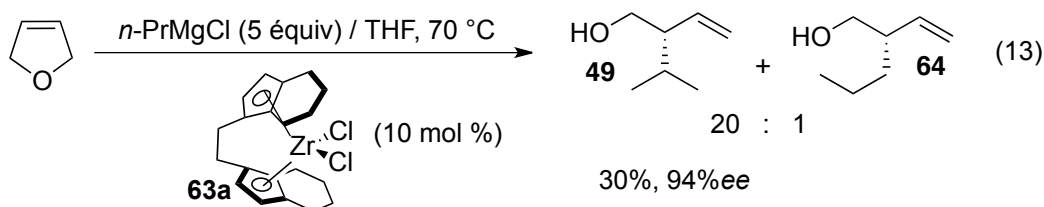
Finalement, la réaction d'aldolisation a été testée en conditions d'organocatalyse avec la *S*-proline,⁸⁴ mais seul le produit d'élimination a été isolé (**Schéma 36**).⁸⁵

Schéma 36. Aldolisation par organocatalyse



3.2.3 Utilisation de la réaction d'alkylmagnésiation d'Hoveyda.

Le groupe d'Hoveyda a rapporté la synthèse de l'alcool chiral **49**, en une seule étape et de façon énantiosélective, à partir d'un alkylmagnésien, d'un éther cyclique et d'un catalyseur chiral de zirconium (**Équation 13**).⁸⁶ D'excellentes énantiosélectivités sont observées, mais malheureusement les rendements sont modestes.



Le **schéma 37** présente le mécanisme proposé pour la réaction d'alkylmagnésiation d'Hoveyda.⁸⁷ La réaction entre le catalyseur et le réactif de Grignard, forme (après une élimination d'hydrure) les deux complexes **65** *syn* et *anti* qui sont en équilibre (2 :1 à la température ambiante). L'addition du furane au complexe **65** conduit à l'intermédiaire **66**. Par la suite, une attaque d'un autre équivalent de l'organomagnésien mène à la formation de l'intermédiaire **67** qui réarrange pour donner **68**. Une élimination β d'hydrure, suivie d'une élimination réductrice donne le furane organomagnésien qui s'ouvre pour conduire aux alcools

⁸⁴ Casas, J.; Sundén, H.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6117-6119.

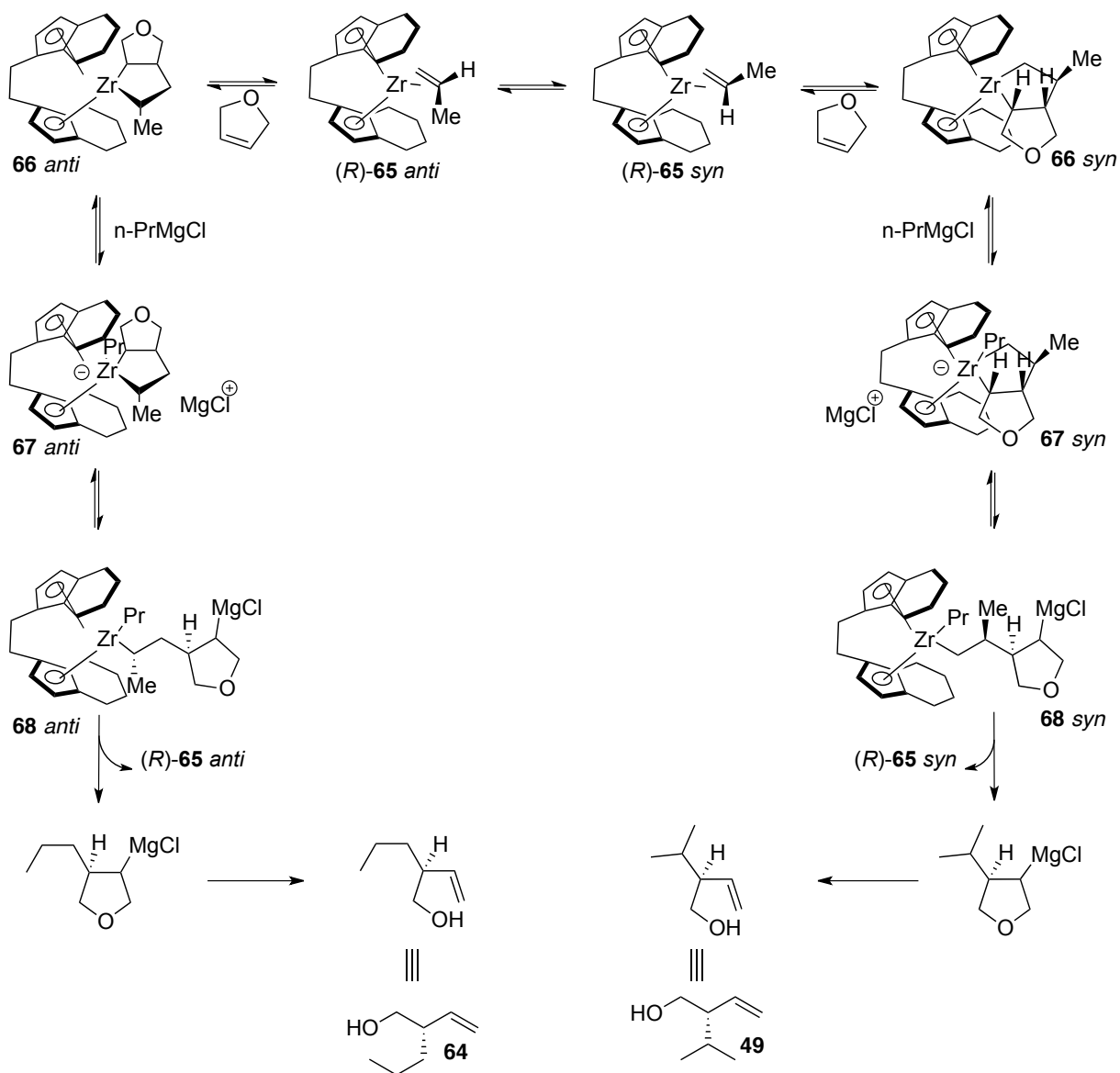
⁸⁵ Erkkilä, A.; Pihko, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538-2541.

⁸⁶ a) Morken, J. P.; Didiuk, M. T.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6697-6698. (b) Houry, A. F.; Xu, Z.-M.; Cogan, D.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943-2944. (c) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4237-4244. (d) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P.; Houry, A. F.; Xu, Z.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6692-6697.

⁸⁷ Didiuk, M. T.; Johannes, C. W.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7097-7104.

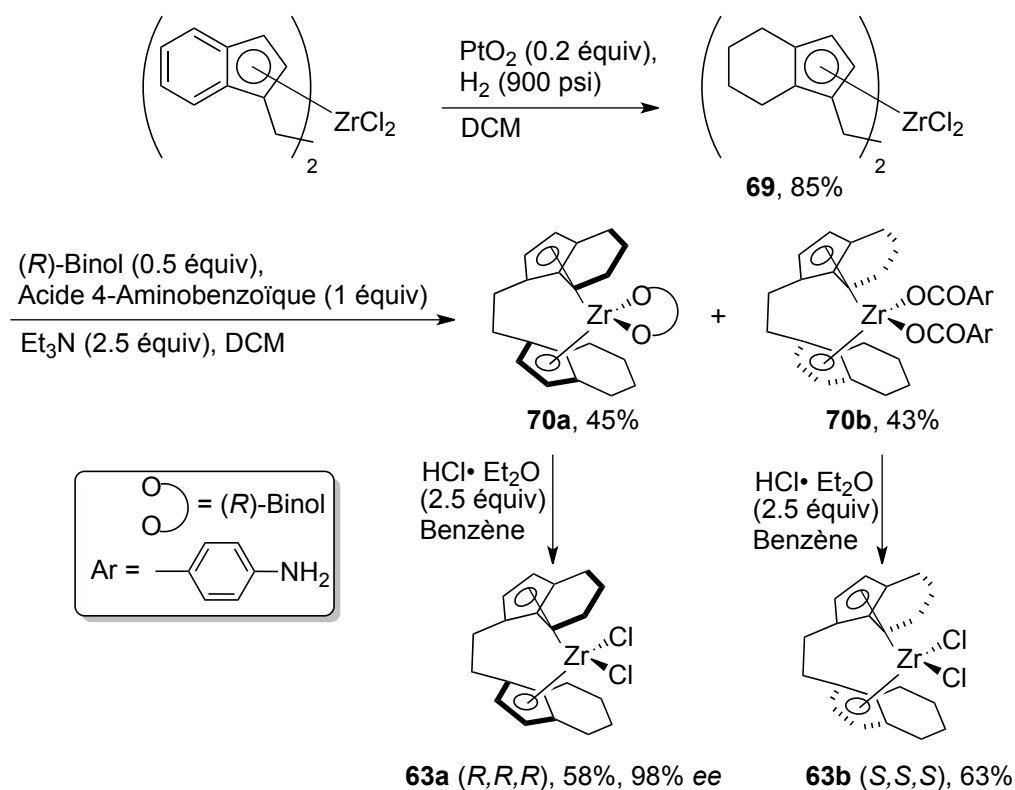
64 et **49**. L'équilibre entre **65** *syn* et *anti* est l'étape limitante à la température ambiante, de sorte qu'on observe un mélange 2 : 1 des alcools **49** et **64** à cette température. À température plus élevée, ce n'est plus le cas, et c'est l'ouverture du zirconocycle **67** qui dicte le produit formé. Or il y a minimisation de l'encombrement stérique entre le furane et le catalyseur dans l'intermédiaire *syn*, qui est donc favorisé et ainsi formera de façon majoritaire l'alcool **49** désiré.

Schéma 37. Mécanisme proposé pour la réaction d'alkylmagnésiation d'Hoveyda⁸⁶



L'auteur de ce mémoire a donc choisi d'utiliser cette réaction pour former l'alcool **49**. D'abord, le catalyseur de zirconium nécessaire a été préparé, selon les procédures décrites par Brintzinger⁸⁸ et Buchwald (**Schéma 38**).⁸⁹ La première étape de cette suite de réactions consiste à réduire le cycle aromatique du dichlorure d'éthylène bis indenyl zirconium en présence d'oxyde de platine sous pression d'hydrogène. Le complexe **69** est obtenu sous sa forme racémique, avec un bon rendement. Ensuite, une désymétrisation est réalisée avec le (*R*)-Binol qui se complexe préférentiellement avec l'énantiomère *R,R,R* du complexe **69**. Le complexe *S,S,S*-**69** se retrouve quant à lui lié à l'acide 4-aminobenzoïque. On peut alors séparer les deux complexes **70a** et **70b**. Les deux énantiomères du catalyseur **63** peuvent finalement être isolés en faisant buller du HCl dans un mélange benzène-éther.

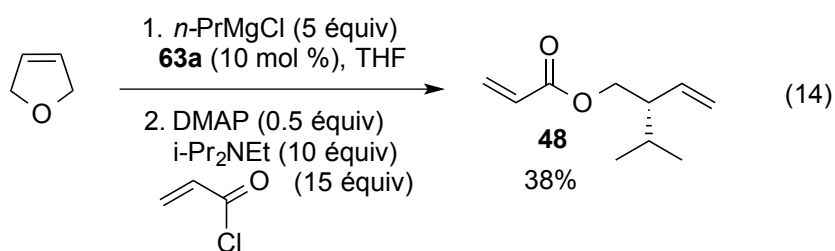
Schéma 38. Synthèse du catalyseur de zirconium **63**



⁸⁸ (a) Schafer, A.; Karl, E.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 328, 87-99. (b) Wild, F. R. W. P.; Wasiucionek, M.; Huttner, G.; Brintzinger, H. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 288, 63-67.

⁸⁹ (a) Grossman, R. B.; Doyle, R. A.; Buchwald, S. L.; *Organometallics* **1991**, 10, 1501-1505. (b) Chin, B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2267-2268.

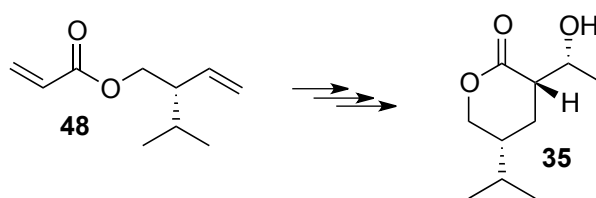
Par la suite, la mise en application de la méthode développée par le groupe d'Hoveyda a donné des résultats identiques à ceux publiés, soit 29% de rendement pour l'alcool **49**, isolé avec 94% ee. Comme l'alcool est relativement volatile, une réaction en un seul pot a été réalisée, dans laquelle, à la fin de la réaction d'alkylmagnésiation, un excès de chlorure d'acryloyle et de base de Hunig ont été ajoutés en présence d'une quantité catalytique de DMAP (Équation 14). De cette façon, l'intermédiaire **48** (lequel est nécessaire pour la formation du produit cyclique, voir Schéma 29, page 37) a été isolé dans un rendement de 38%.



3.3 Étude vers la synthèse de la lactone **35**

Avec le substrat **48** en main, il est maintenant possible de poursuivre la synthèse vers la lactone **35** (Schéma 39).

Schéma 39. De l'ester **48** vers la lactone **35**



La première étape consistait à réaliser une réaction de métathèse. Plusieurs catalyseurs ont été testés et il s'est avéré nécessaire de chauffer le mélange réactionnel (Tableau 4). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le catalyseur de Grubbs-Hoveyda de 1^{ère} génération à reflux dans le dichlorométhane : dans ces conditions, 72% du produit **47** ont été isolés (entrée 6). L'excès énantiomère de ce produit a été mesuré par HPLC sur une colonne chirale et est >98%.

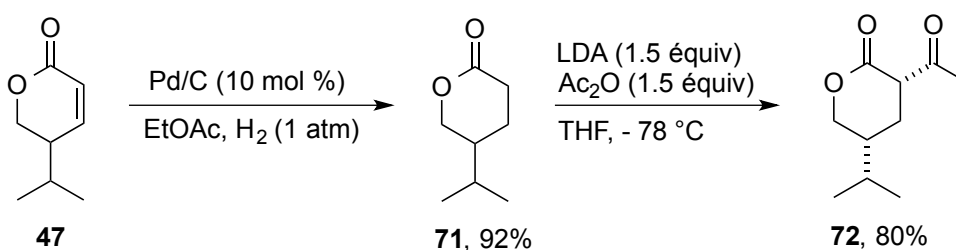
Tableau 4. Optimisation de la réaction de métathèse sur le substrat **48**

Entrées	Cat.	Solvant	T (°C)	Temps	Conv./Rdt isolé ^a
1	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	Reflux	> 72 h	58% / 52%
2 ^b		CH ₂ Cl ₂	Reflux	> 72 h	55% / 47%
3		Toluène	75	> 72 h	65% / 37%
4	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	Reflux	> 72 h	52% / 47%
5	Nolan	CH ₂ Cl ₂	Reflux	72 h	76% / 57%
6	Grubbs-Hoveyda I	CH₂Cl₂	Reflux	48 h	87% / 72%
7		Toluène	75	36 h	84% / 65%

^a Conversion calculée à partir de **48** récupéré. ^b Ajout de Ti(O*i*-Pr)₄ (10 mol%)

Par la suite, la synthèse du β-cétoester **72** en version racémique a été étudiée, selon deux méthodes. La première consiste à effectuer une hydrogénation catalytique de la double liaison, suivi par une réaction d'acylation en présence de LDA, ce qui permet d'isoler le produit désiré avec un rendement global de 74% (**Schéma 40**).

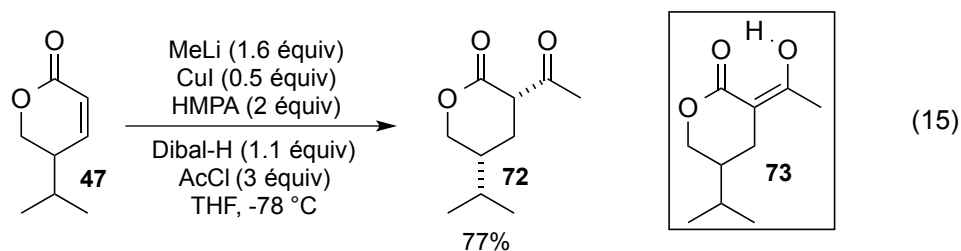
Schéma 40. Formation du β cétoester **72**



La deuxième s'appuie sur une méthodologie développée par Saegusa,⁹⁰ qui permet d'obtenir le β-cétoester **72** directement à partir de la lactone insaturée **47**. Il s'agit d'une hydroalumination catalysée par le MeCu, suivie de l'acylation *in-situ* de l'énolate d'aluminium avec le chlorure d'acétyle (**Équation 15**). On isole 77% du produit désiré avec

⁹⁰ Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439-443.

cette méthode. Il est à noter que pour ces deux méthodes, un seul diastéréoisomère a été isolé, mais que par contre, on observe environ 20% de la forme énol du produit (**73**).

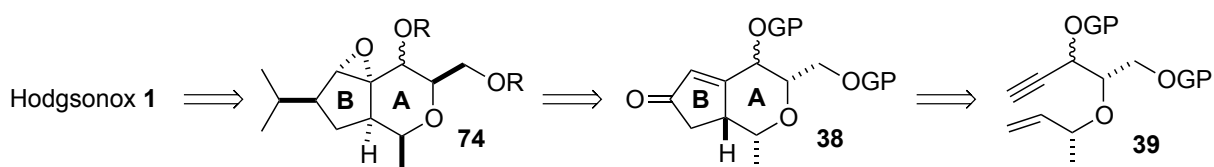


Les travaux sur cette partie se sont arrêtés ici, car nous avons décidé de ne pas poursuivre cette voie synthétique, pour nous consacrer entièrement à l'approche plus convergente impliquant une réaction de Pauson-Khand pour former le bicyclic. Cette approche sera décrite dans le prochain chapitre.

4. Formation du bicyclic par une réaction de Pauson-Khand

Dans la deuxième partie de ses travaux de maîtrise, l'auteur de ce mémoire s'est intéressé à utiliser une réaction de Pauson-Khand pour construire en une seule étape les cycles **A** et **B** (Schéma 41). Mis à part la réaction de Pauson-Khand elle-même, cette voie posait deux autres défis, soit l'élaboration du produit de départ **39**, et la fonctionnalisation subséquente de **38**, par époxydation et introduction du groupement isopropyle.

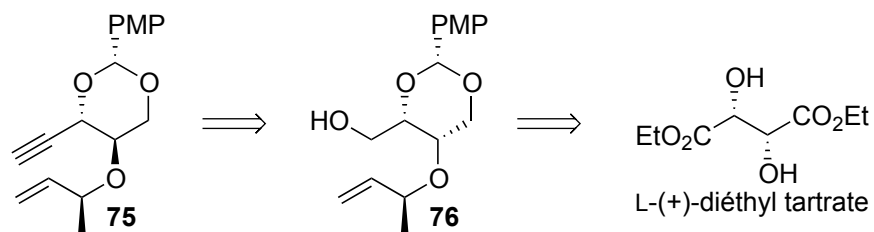
Schéma 41. Rétrosynthèse via une réaction de Pauson-Khand



4.1 Synthèse du précurseur de Pauson-Khand

En ce qui concerne le précurseur de la réaction de Pauson-Khand, nous avons choisi le benzylidène comme groupement protecteur du 1,3-diol. Ce dernier est stable dans plusieurs conditions réactionnelles, mais sans être trop difficile à cliver, et du fait de sa structure cyclique, donne une molécule plus rigide. Le précurseur **75** sera préparé par l'alcynylation de l'intermédiaire **76**, qui serait obtenu par l'éthérisation allylique d'un dérivé du L-(+)-diéthyl tartrate (Schéma 42).

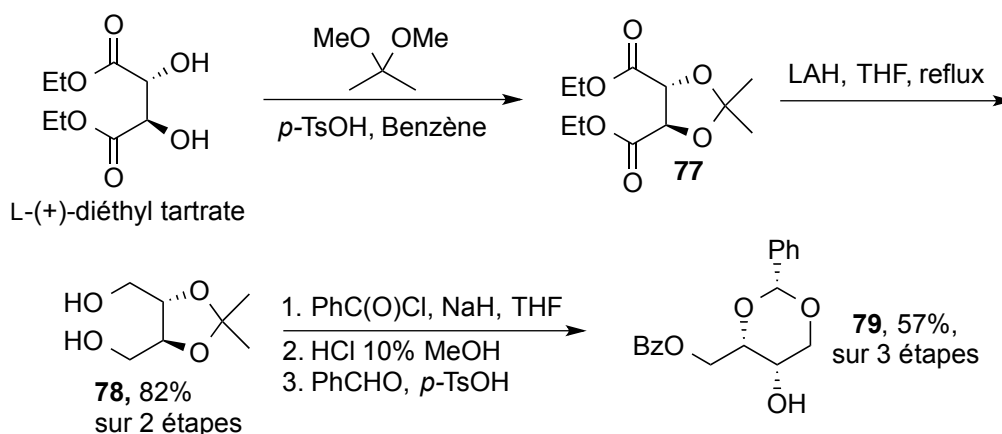
Schéma 42. Rétrosynthèse du précurseur **75** de la réaction de Pauson-Khand



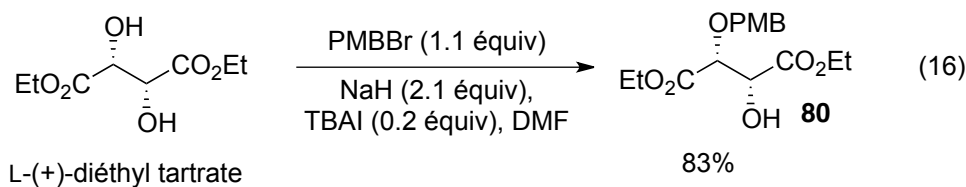
4.1.1 Synthèse de dérivés protégés du L-(+)-diéthyl tartrate

Deux dérivés protégés du L-(+)-diéthyl tartrate ont été préparés. Dans le premier cas, l'acétal du L-(+)-diéthyl tartrate **77** est d'abord réduit pour donner le diol **78** (Schéma 43). Une monoprotection d'un des alcools primaires, suivie par le remplacement du groupement 1,2-isopropylidène par un groupement 1,3-benzylidène, permet d'obtenir l'alcool secondaire **79** avec 57% de rendement sur 3 étapes.

Schéma 43. Synthèse de l'alcool **79** à partir du L-(+)-diéthyl tartrate



La monoprotection d'un des alcools secondaires du L-(+)-diéthyl tartrate par un PMB a aussi été réalisée pour donner le produit **80** avec 83% de rendement (Équation 16)



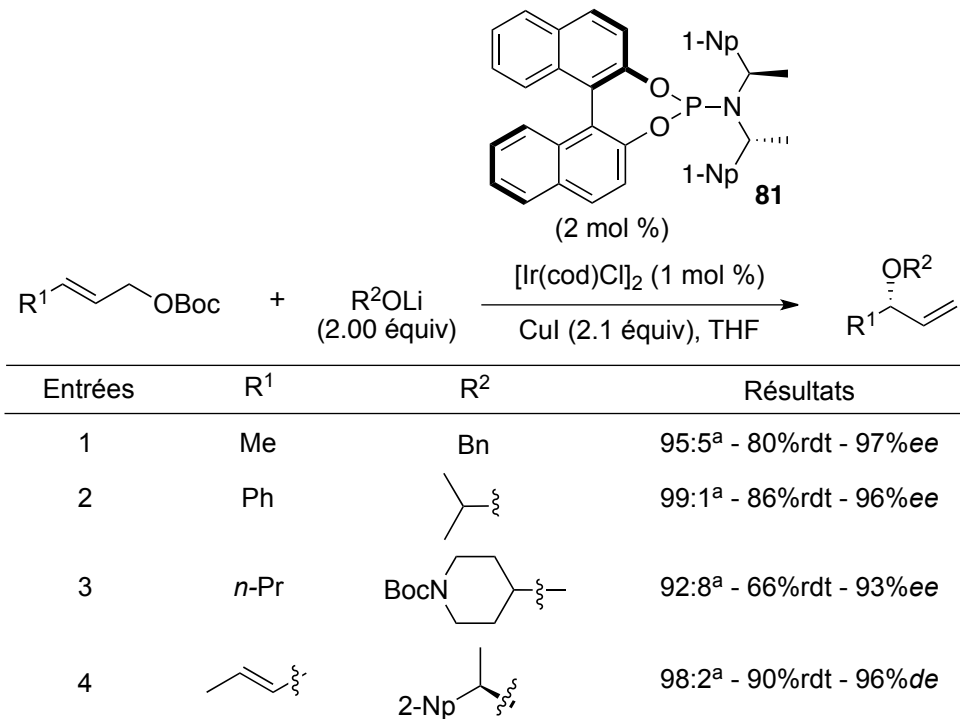
4.1.2 Éthérisation allylique des dérivés de L-(+)-diéthyl tartrate

Par la suite, nous nous sommes attaqués à l'éthérisation allylique des alcools secondaires **79** et **80**. Dans la littérature, on retrouve de nombreux exemples d'alkylation asymétrique allylique avec des nucléophiles oxygénés, notamment les phénols.⁹¹ Par contre, le

⁹¹ (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2944. (b) Trost, B. M.; Zhang, T.; Sieber, J. D. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427-440

nombre de méthodologies est beaucoup plus limité en ce qui concerne l'éthérisation allylique avec des alcools aliphatiques, qui plus est secondaires, comme dans notre cas.⁹² Nous avons choisi de nous intéresser à la méthodologie développée par le groupe de Hartwig,⁹³ qui utilise un complexe d'iridium avec le ligand phosphoramidite **81**, avec des alcoxydes de lithium en présence d'un sel de cuivre. Ceci permet la génération d'alcoxydes de cuivre, des nucléophiles plus mous, donc plus susceptibles de réaliser des réactions de substitution (**Tableau 5**). En utilisant des carbonates allyliques linéaires comme électrophiles, on obtient les éthers allyliques secondaires correspondants avec d'excellents rendements, régio- et énantio-sélectivités à partir d'alcools primaires et secondaires.

Tableau 5. Éthérisation allylique catalysée par un complexe d'iridium⁹³



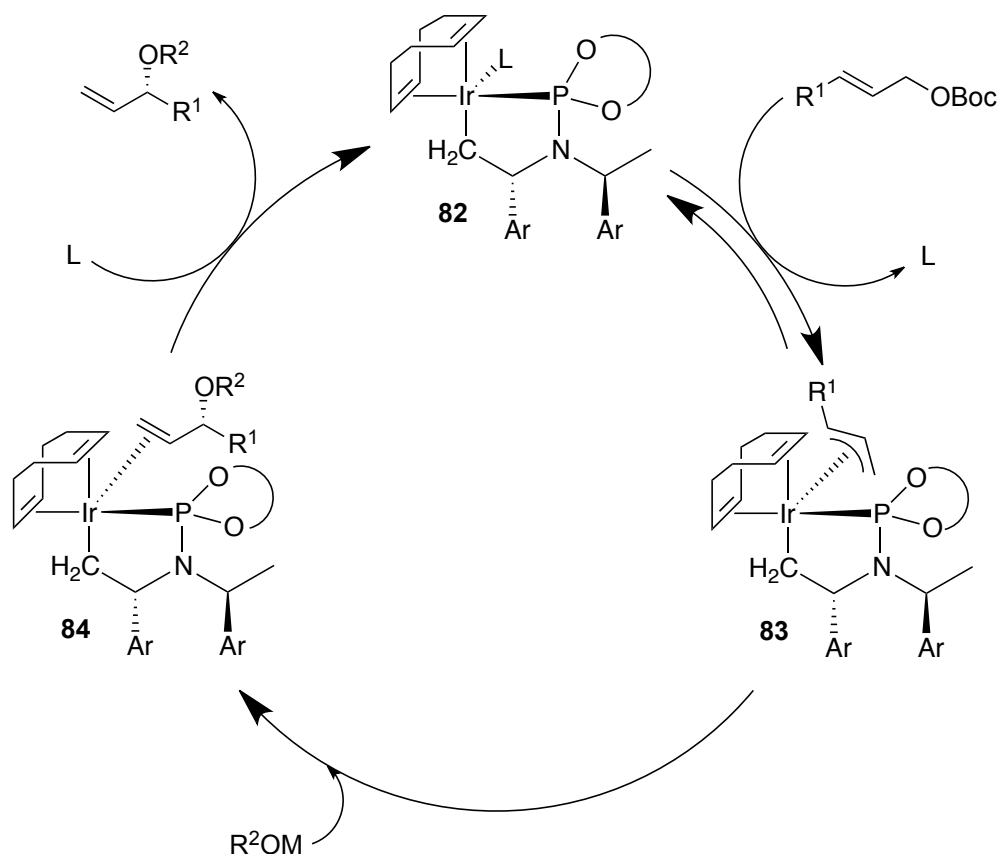
^a Ratio produit branché : produit linéaire.

⁹² Voir par exemple : (a) Kim, H.; Lee, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4369-4371. (b) Evans, P. A.; Leahy, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7882-7883. (c) Evans, P. A.; Leahy, D. K.; Sliker, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3613-3618.

⁹³ (a) Shu, C.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794-4797. (b) Ueno, S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1928-1931.

Le groupe de Hartwig a également étudié le mécanisme de cette réaction et a proposé le cycle catalytique présenté dans le **Schéma 44**.⁹⁴ D'abord, ils ont caractérisé le catalyseur actif, le complexe **82**, qui provient de l'insertion de l'iridium dans l'un des méthyles du ligand chiral.^{94a} De plus, ils ont également obtenu une structure par diffraction des rayons X de l'intermédiaire π -allyl **83**.^{94b} Ceci leur a permis de rationaliser l'énantiosélectivité de la réaction, avec un site d'attaque clairement visible par l'arrière. L'attaque de l'alcoxyde forme l'intermédiaire **84**, qui libère l'éther allylique pour régénérer le complexe **82**.

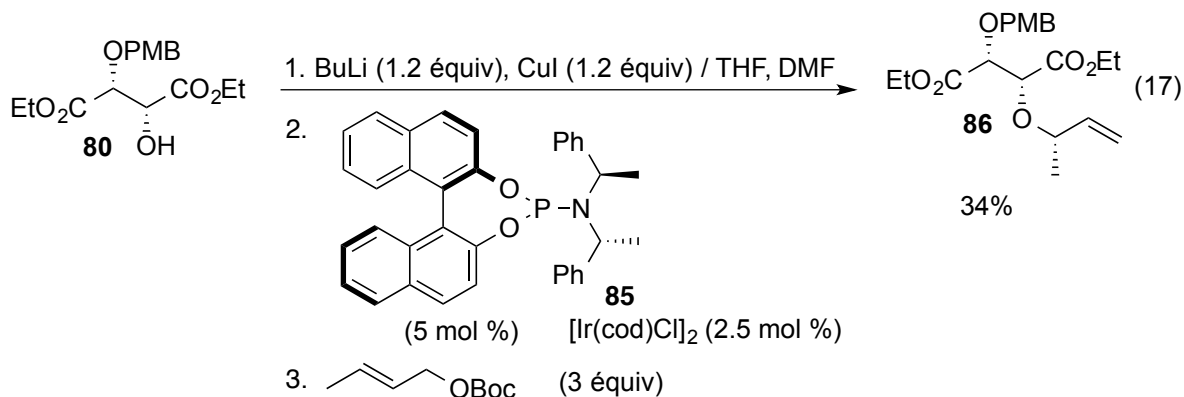
Schéma 44. Mécanisme proposé pour l'éthérisation allylique développée par Hartwig⁹⁴



Nous avons utilisé les conditions développées par Hartwig avec le ligand phosphoramidite **85** pour réaliser l'éthérisation allylique des alcools secondaires dérivés du diéthyl tartrate **79** et **80**. Dans le cas du substrat **79**, le produit désiré n'a pas été obtenu et on

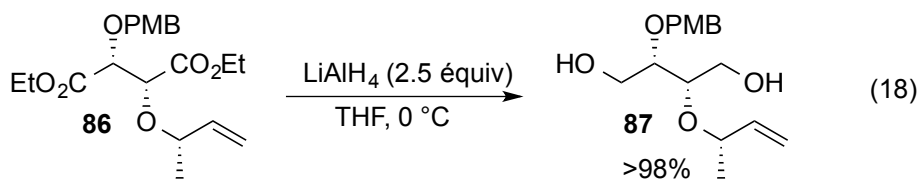
⁹⁴ (a) Kiener, C. A.; Shu, C.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272-14273. (b) Madrahimov, S. T.; Markovic, D.; Hartwig, J., F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7228-7229. (c) Hartwig, J. F.; Stanley, L. M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1461-1475.

observe simplement le transfert du groupement benzoylé à l'alcool secondaire, en plus de récupérer le produit de départ. Dans le cas du substrat **80**, un modeste rendement de 34% a été obtenu pour la formation du produit **86**, qui par contre a été isolé comme un seul diastéréoisomère (Équation 17). Toutes les tentatives pour améliorer le rendement ont échoué, notamment l'utilisation d'un alcyne comme additif, tel que rapporté par Hartwig.^{93b,95} Il faut également noter que la procédure décrite n'est pas reproductible.⁹⁶



4.1.3 Formation de l'intermédiaire **76**

Pour arriver à former l'intermédiaire **76**, nous avons, dans un premier temps, réduit le diester **86** en diol **87**, selon des conditions classiques et avec un rendement quantitatif (Équation 18).



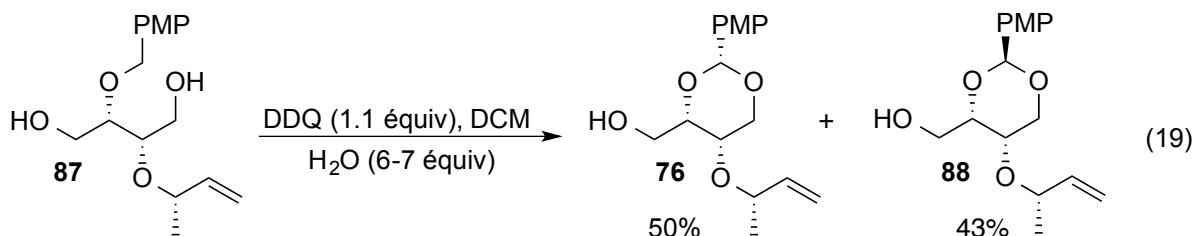
Puis, nous avons étudié la cyclisation oxydante pour former le 1,3-benzylidène à partir du *p*-méthoxybenzyl en présence de DDQ pour obtenir l'intermédiaire **76**.⁹⁷ Celui-ci est

⁹⁵ L'emploi des autres diastéréoisomères du catalyseur donne des résultats plus mauvais, voire aucune réaction.

⁹⁶ En effet, dans plus de la moitié des réactions tentées subséquemment dans ces conditions exactes, des rendements inférieurs à 20% ont été obtenus, voire parfois même aucune conversion.

⁹⁷ (a) Hirose, T.; Sunazuka, T.; Yamamoto, D.; Mouri, M.; Hagiwara, Y.; Matsumaru, T.; Kaji, E.; Omura, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 413-416. (b) Chrobok, A.; Gossinger, E.; Kahlig, H.; White, M. J.; Wuggenig, F. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8336-8350. (c) Li, Y.; Feng, J-P.; Wang, W-U.; Chen, J.; Cao, X-P. *J. Org. Chem.* **2007**,

légèrement majoritaire (par rapport au diastéréoisomère **88**) et peut-être isolé avec 50% de rendement lorsqu'on utilise 6-7 équivalents d'eau dans le dichlorométhane (Équation 19).⁹⁸ En absence d'eau, le diastéréoisomère **88** est majoritaire (ratio de 3:1 par rapport à **76**) et on observe la formation de l'anisaldéhyde, un produit de dégradation.



4.1.4 Synthèse de l'alcyne **75**

Le réactif de Seyfert-Gilbert⁹⁹ (et la modification d'Ohira-Bestmann)¹⁰⁰ permet de convertir directement un aldéhyde en alcyne terminal. Il s'agit d'une réaction alternative aux conditions de Corey-Fuchs, lesquelles utilisent en excès un mélange de CBr₄ et PPh₃, desquels le produit désiré doit être séparé.¹⁰¹ C'est le réactif d'Ohira-Bestmann qui a été privilégié pour préparer l'alcyne **75**, à partir de l'aldéhyde **89**, lequel a été préparé à partir de l'alcool **76** par une oxydation utilisant le *N*-chlorosuccinimide en présence d'une quantité catalytique de *N*-*t*-butylbenzènesulfenamide (Schéma 45).^{102,103}

72, 2344-2350. (d) Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *23*, 4869-4872.

⁹⁸ Il faut noter que le Dr. Sonia Diab a pu quant à elle obtenir un seul diastéréoisomère (**76**) en utilisant cette même procédure.

⁹⁹ (a) Seyferth, D.; Marmor, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2493-2496. (b) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *61*, 2540-2541.

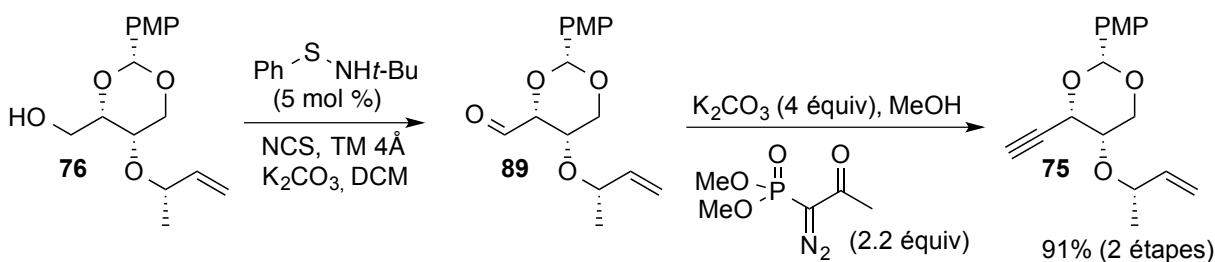
¹⁰⁰ (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. (b) Mueller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett.* **1996**, 521-522.

¹⁰¹ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.

¹⁰² Matsuo, J.-i.; Iida, D.; Yamanaka, H.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6739-6750.

¹⁰³ L'oxydation de Corey-Kim (NCS, DMS) a également été utilisée avec succès (75-80%). L'oxydation de Swern et l'utilisation d'IBX ou du periodinane de Dess-Martin donne des rendements inférieurs pour la formation de l'aldéhyde **90**.

Schéma 45. Synthèse de l'alcyne **75** à partir de l'alcool **76**



L'alcyne **75** est un solide cristallin duquel il est possible d'obtenir une structure par diffraction des rayons X, ce qui a permis de confirmer la stéréochimie relative du composé (**Figure 16**).

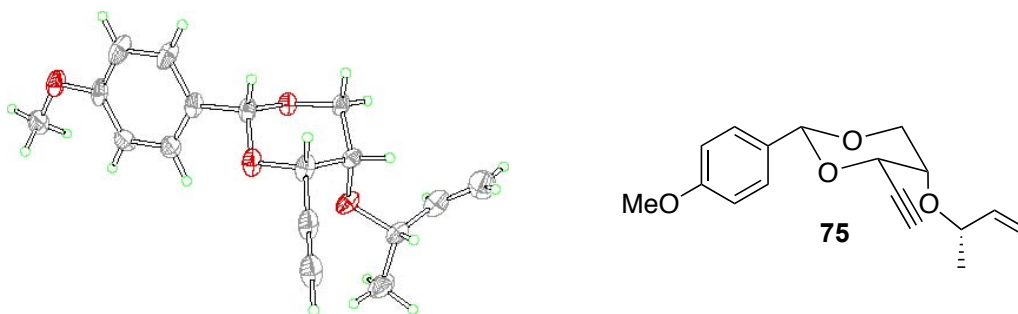
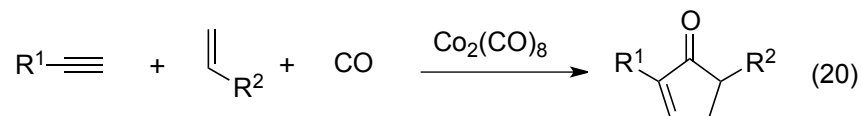


Figure 16. Structure par diffraction des rayons X de l'alcyne **75**

4.2 Réaction de Pauson-Khand

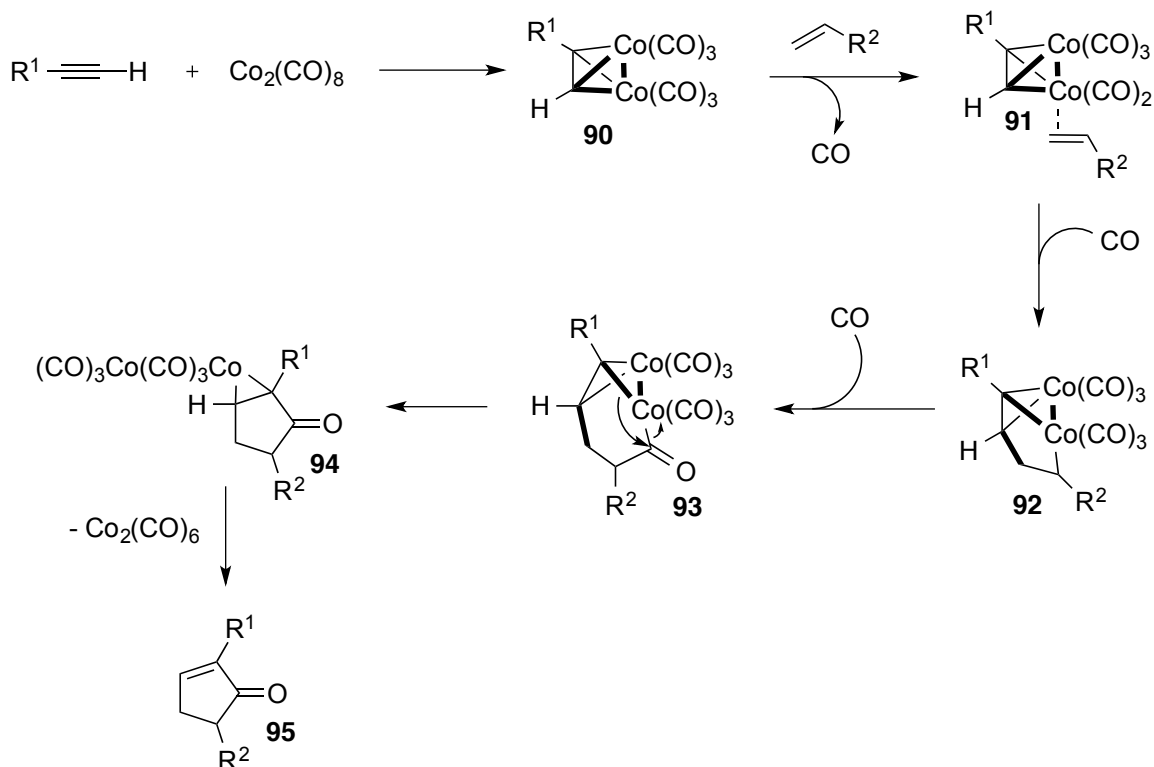
La réaction de Pauson-Khand est une cyclisation [2+2+1], entre un alcyne, une double liaison et du monoxyde de carbone qui se fait en présence du dimère de cobalt octacarbonyle, présent en quantité stœchiométrique, pour donner une cyclopenténone (**Équation 20**).¹⁰⁴



Le mécanisme proposé pour cette transformation passe d'abord par la formation du complexe **90** entre l'alcyne et le dimère de cobalt (**1**). Dans certains cas, il est préférable de préformer ce complexe.

¹⁰⁴ (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 977-981. (b) Pauson, P. L. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5855-5860.

Schéma 46. Mécanisme proposé pour la réaction de Pauson-Khand



Il y a par la suite coordination de la double liaison (**91**), puis insertion de cette dernière pour donner le complexe **92**.¹⁰⁵ Il y a ensuite l'insertion d'une molécule de monoxyde de carbone, ce qui conduit à l'intermédiaire **93**. Une élimination réductrice donne l'intermédiaire colbaltcyclopropane **94**, qui suite à une deuxième élimination réductrice donne la cyclopenténone **95**.

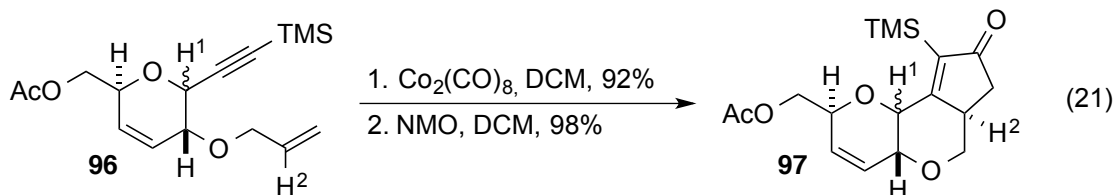
La réaction de Pauson-Khand est très utilisée en synthèse totale,¹⁰⁶ notamment pour la préparation de certains sesquiterpènes.¹⁰⁷ Parmi les exemples de réaction de Pauson-Khand intramoléculaire qui ont retenu notre attention, notons d'abord celui du groupe d'Isobe qui a synthétisé la cyclopenténone **97**, en traitant d'abord l'alcyne **96** avec le dimère de cobalt, puis

¹⁰⁵ Cette étape peut être accélérée par l'ajout de promoteurs, voir par exemple: Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Perez-Castells, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187-1188.

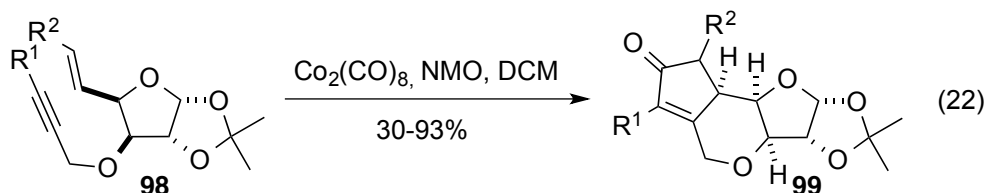
¹⁰⁶ Blanco-Urgoiti, J.; Anorbe, L.; Perez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Perez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32-42.

¹⁰⁷ Pour des exemples récents, (a) Kozaka, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10147-10154. (b) Hayashi, Y.; Miyakoshi, N.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2385-2388.

en ajoutant la *N*-Méthylmorpholine *N*-Oxyde (NMO) (Équation 21).¹⁰⁸ Le produit désiré a été obtenu avec d'excellents rendements et sélectivités. De plus, la stéréochimie du carbone portant H¹ n'a aucune influence sur la formation du centre chiral de la cyclopenténone (H²).



Par ailleurs, le groupe de Bhattacharjya a rapporté la réaction de Pauson-Khand intramoléculaire avec les dérivés de furanose **98** (Équation 22).¹⁰⁹ Dans ce cas-ci, il n'y a pas préformation du complexe entre l'alcyne et le dimère de cobalt, et ce dernier est ajouté directement avec la NMO. Les rendements varient en fonction des substituants R¹ et R² : lorsque ceux-ci sont des alkyles, de moins bons rendements sont obtenus. De plus, ici, la stéréochimie des centres sur le cycle a une influence importante sur la création du centre chiral.



Pour résumer, la formation du centre chiral est très dépendante de la stéréochimie de la molécule. Certaines parties peuvent n'avoir aucune influence alors que d'autres sont déterminantes. De plus, différents protocoles expérimentaux sont présents, soit en préformant un complexe triple liaison – cobalt, soit en introduisant tous les réactifs directement. La plupart des auteurs utilisent la NMO comme initiateur, mais il est aussi possible d'utiliser d'autres initiateurs comme l'aniline,¹¹⁰ ou le DMSO.¹¹¹

¹⁰⁸ Isobe, M.; Takai, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *589*, 122-125.

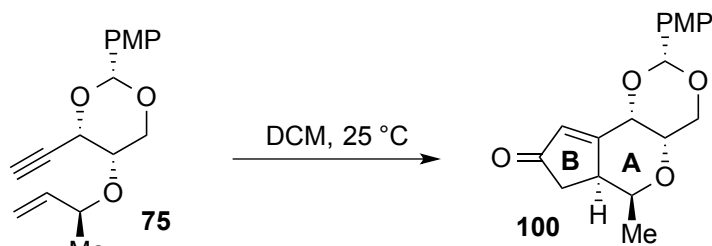
¹⁰⁹ Bhattacharjya, A.; Pal, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9071-9074.

¹¹⁰ (a) Closser, K. D.; Quintal, M. M.; Shea, K. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3680-3688. (b) Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187-1188. (c) Adrio, J.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 431-434.

¹¹¹ Voir par exemple : Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Jeong, N.; Hudecek, M.; Pauson, P. L. *Organometallics* **1993**, *12*, 220.

Nous avons donc entrepris de tester différentes conditions réactionnelles avec le substrat **75** pour la réaction de Pauson-Khand (**Tableau 6**). Les premiers essais ont été réalisés sans préformer le complexe alcyne-cobalt et n'ont pas donné le produit désiré (entrées 1 et 2). En préformant d'abord le complexe alcyne-cobalt (de type **90**, voir **Schéma 46**, page 60), de biens meilleurs résultats ont été obtenus (entrée 3)

Tableau 6. Réaction de Pauson-Khand sur l'alcyne **75**



Entrée	Conditions	Résultats ^a
1	Co ₂ (CO) ₈ , NMO	échec
2	Co ₂ (CO) ₈ , Aniline	échec
3	1. Co ₂ (CO) ₈ , 2. NMO	2h, 76%

^a Un seul diastéréoisomère par RMN ¹H du brut réactionnel.

Le NMO s'est révélé être le meilleur choix, avec un rendement isolé de 76%. La stéréochimie du centre créé a été déterminée par RMN 2D (COSY et NOESY). Par ailleurs, le produit étant cristallin, une structure par diffraction des rayons X a été obtenue et a confirmé les analyses (**Figure 17**).

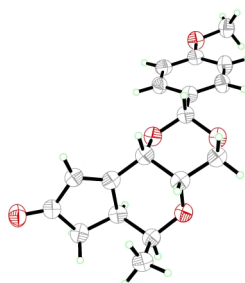
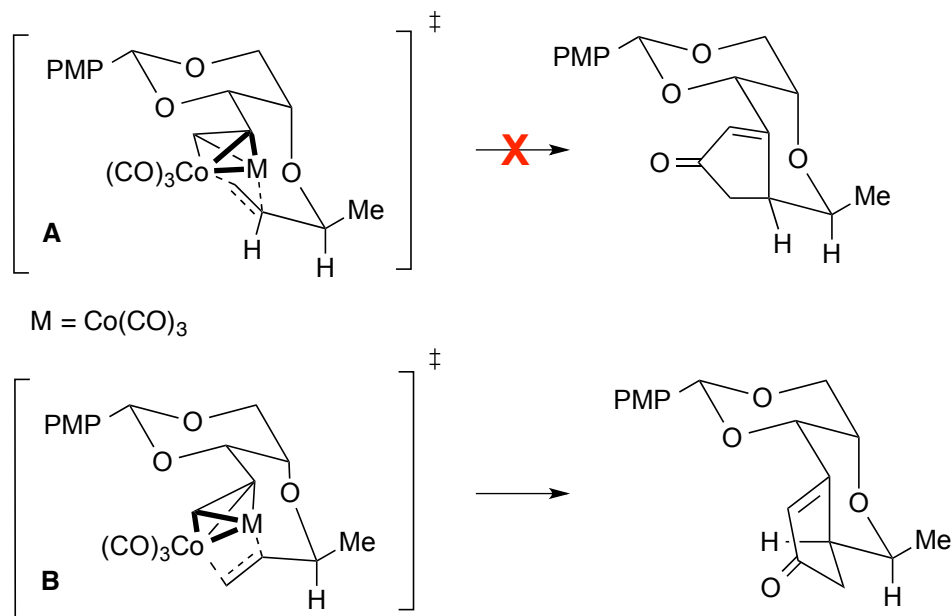


Figure 17. Structure par diffraction des rayons X du bicyclic **100**

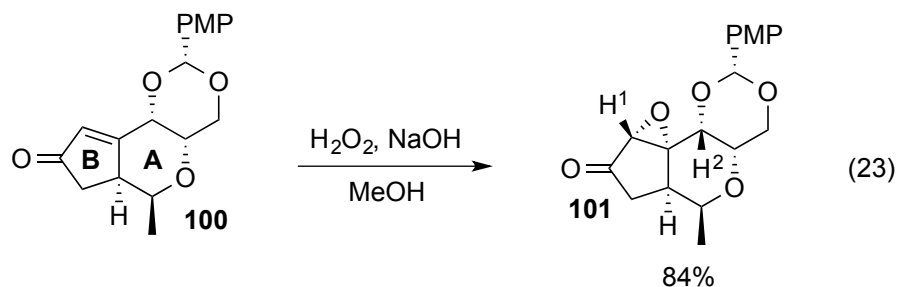
Afin d'expliquer cette stéréochimie, deux états de transition ont été proposés, en plaçant le groupement PMP en position équatoriale (**Schéma 47**). Dans l'état de transition **A**, la tension allylique est présente et la double liaison se retrouve dans la direction du complexe de cobalt et, ainsi, cette attaque ne peut avoir lieu en raison de l'encombrement. En minimisant la tension allylique, on obtient l'état de transition **B** qui conduit au composé observé.

Schéma 47. États de transition proposés pour la formation du bicycle **100**



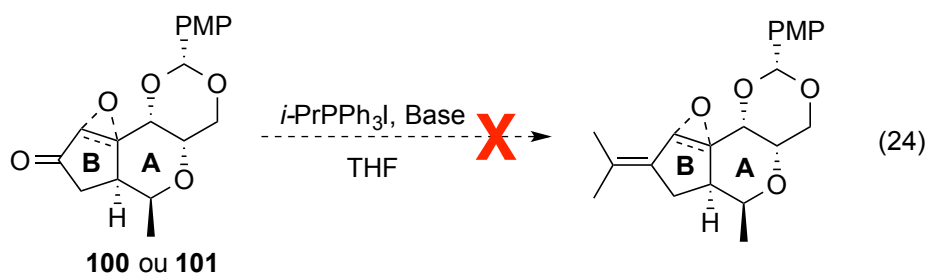
4.3 Fonctionnalisation subséquente du bicycle **100**

L'époxyde **101** a été facilement obtenu à partir du bicycle **100** en présence d'un mélange de peroxyde d'hydrogène et d'hydroxyde de sodium dans le méthanol (**Équation 23**).



La stéréochimie de l'époxyde **101** a été confirmée par l'analyse des spectres RMN nOe, où l'on voit clairement la corrélation entre le signal du proton de l'époxyde (H¹) avec le signal du proton en α de l'oxygène du benzylidène (H²).

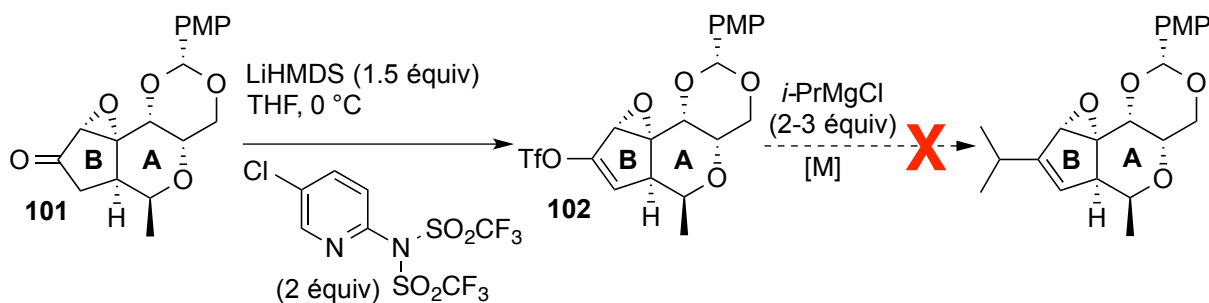
Une fois cet époxyde obtenu, il faut maintenant introduire la fonction isopropyle. Tout d'abord, nous avons fait des essais de réaction de Wittig soit sur le composé **100**, soit sur le composé **101** pour obtenir un isopropylidène (Équation 24). Aucune d'entre elles n'a fonctionné : soit le produit de départ était récupéré, ou bien on obtenait de la dégradation. L'addition du réactif de Grignard sur les cétones **100** ou **101** n'a pas non plus mené à des résultats concluants.



Base : NaHMDS, *n*-BuLi, *t*-BuOK

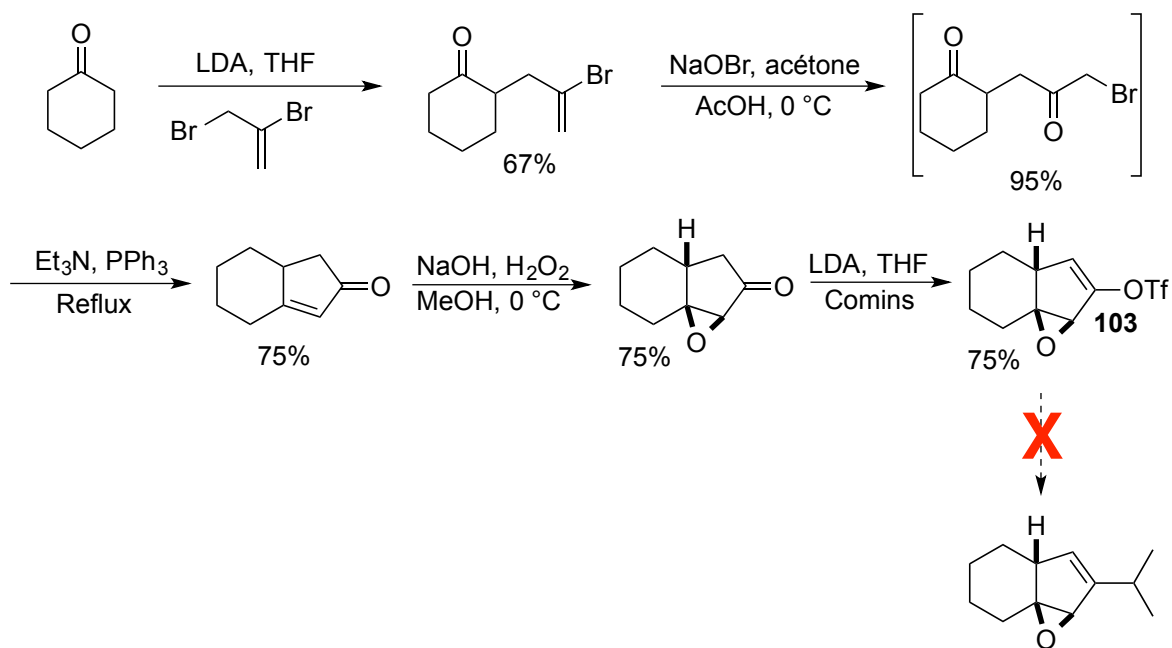
Par la suite, en utilisant le réactif de Comins, l'énol triflate **102** a été synthétisé (Schéma 48). Toutefois, toutes les tentatives pour réaliser une réaction de couplage avec ce dernier et un réactif contenant l'unité isopropyle se sont soldées par des échecs.

Schéma 48. Formation de l'énol triflate **102** et essais de couplage



Durant un stage d'été dans notre groupe de recherche, Vadim Bernard a préparé le substrat modèle **103**, sur lequel il a également fait des essais de couplage avec une unité isopropyle, sans toutefois obtenir davantage de succès (Schéma 49).

Schéma 49. Synthèse de l'énol triflate modèle **103** et essais de couplage par Vadim Bernard

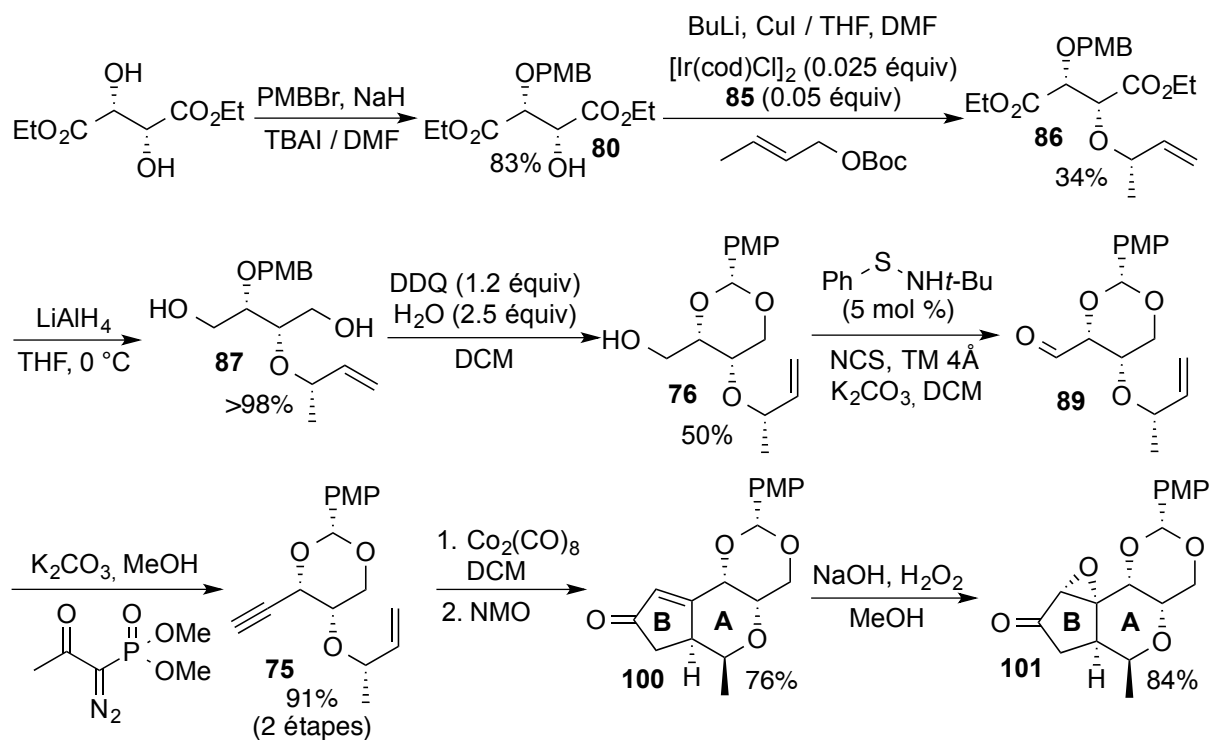


Le problème de l'introduction de l'unité isopropyle demeure donc entier. L'encombrement stérique peut certainement expliquer en partie ces problèmes.

4.4 Conclusion

En conclusion, il a été possible de synthétiser de manière convergente le bicycle **101** en neuf étapes avec un rendement global de 8% (**Schéma 50**). Toutefois la fonctionnalisation subséquente pour introduire l'unité isopropyle n'a pu être réalisée. Comme celle-ci semble particulièrement problématique, nous nous sommes tournés vers une voie dans laquelle le groupement isopropyle est introduit dès le début de la synthèse.

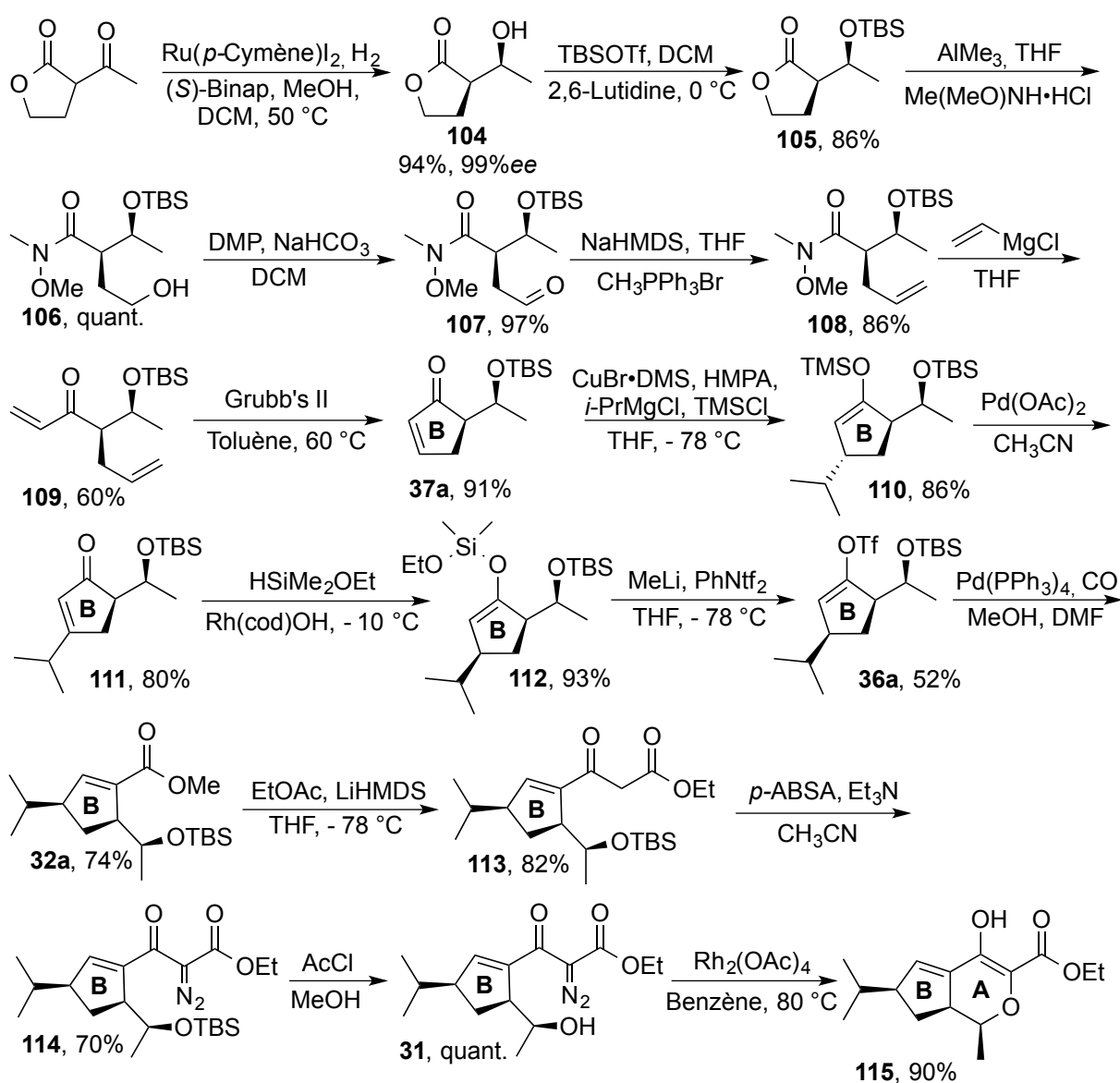
Schéma 50. Synthèse du bicyclic **101** à partir du L-(+)-diéthyl tartrate



5. Vers la synthèse totale de l'hodgsonox

La dernière stratégie sur laquelle l'auteur de ce mémoire a travaillé est celle développée par Lise Brethous, dans la deuxième partie de son doctorat au sein du laboratoire du professeur Hélène Lebel.⁵⁷ Celle-ci a travaillé sur la stratégie de rétrosynthèse présentée au **Schéma 23 (Chapitre 2, page 34)**. Elle a réussi à préparer l'intermédiaire diazo **31**, selon la stratégie de synthèse présentée dans le **Schéma 51**.

Schéma 51. Synthèse par Lise Brethous du bicyclic **115**⁵⁷

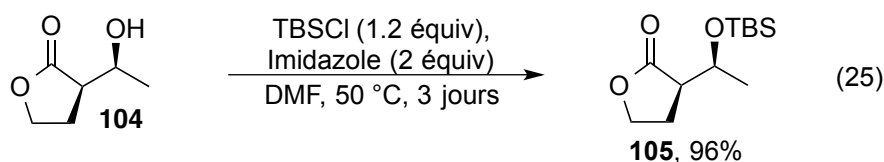


Lise Brethous a également été en mesure de réaliser la réaction de cyclisation pour obtenir le bicyclic **115** sur petite échelle, mais sans toutefois être en mesure de finir la synthèse.

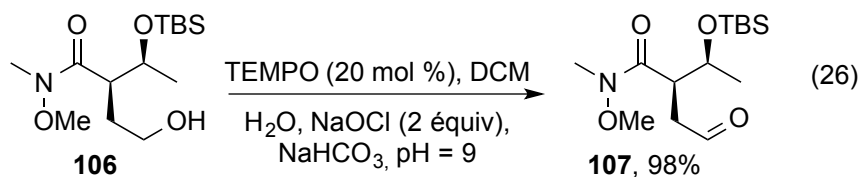
L'auteur de ce mémoire a donc repris cette approche avec l'idée de terminer la synthèse totale de l'hodgsonox. Du même coup certaines étapes ont été améliorées, notamment l'étape de protection de l'alcool **104**, l'oxydation de l'alcool **106**, l'addition sur l'amide de Weinreb **108**, la métathèse du diène **109**, l'oxydation de Saegusa de l'éther d'énol silylé **110** et la formation de l'énol triflate **36a**. Seules ces étapes améliorées seront discutées, ainsi que les divers essais pour la complétion de la synthèse.

5.1 Synthèse du cyclopentène **37a**

Afin d'obtenir suffisamment de produit, la résolution cinétique dynamique de Noyori a été réalisée à partir de 200 mmol d' α -acétylbutyrolactone sans changer les conditions utilisées au préalable. Par contre pour des raisons d'économie, la protection de l'alcool secondaire a été réalisée avec le TBSCl (à la place du TBSOTf); la réaction est cependant plus longue et doit être chauffée à 50 °C (Équation 25).



L'oxydation de l'alcool **106**, réalisée initialement avec le réactif de Dess-Martin, est également possible en présence de TEMPO et d'eau de Javel : l'aldéhyde **107** a été obtenu avec un excellent rendement (Équation 26).

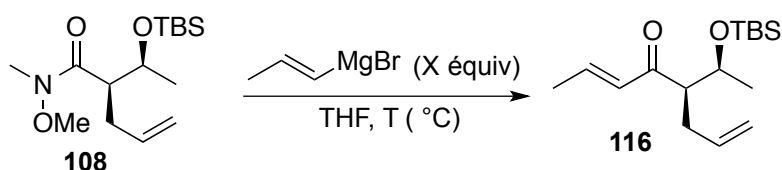


Pour la réaction de Wittig sur l'aldéhyde **107**, nous avons été confrontés ici à divers problèmes lorsque l'échelle de la réaction a été augmentée. Avec 150 mmol de substrat, la

réaction peut être arrêtée après seulement une heure et le rendement reste élevé (70-80%). Si le temps de réaction est prolongé, les rendements chutent alors à 30-40%.

L'attaque du chlorure de vinyl magnésium sur l'amide de Weinreb **108** posait aussi un certain nombre de problèmes, que ce soit au niveau du rendement ou de sa reproductibilité. Comme cela a été rapporté dans la littérature, il semble qu'après l'addition du réactif de Grignard, l'énone formée puisse être attaquée via une addition 1,4 par l'amine de Weinreb présente dans le milieu réactionnel.¹¹² Il est alors recommandé dans la mesure du possible, d'employer un réactif de Grignard plus encombré, comme par exemple le chlorure (ou le bromure) de 1-propyle magnésium. Une optimisation avec ce réactif a été réalisée avec l'amide de Weinreb **108** (Tableau 7).

Tableau 7. Addition du bromure de 1-propyle magnésium sur l'amide **108**



Entrée	Grignard	Température	Rendement
1	2 équiv	- 78 °C	40%
2	3 équiv	- 78 °C	64% + Add 1,4
3	5 équiv	- 78 °C	65% + Add 1,4
4	5 équiv	0 °C	87%
5	5 équiv	Ta	69%

C'est avec l'addition de cinq équivalents de bromure de 1-propyle magnésium à 0 °C que la réaction donne les meilleurs rendements (Entrée 4). C'est également dans ces mêmes conditions que 80% de rendement ont été obtenus en partant de 150 mmol de l'amide de Weinreb **108**.

Il a fallu ensuite optimiser la réaction de métathèse sur le diène **116** (Tableau 8). Contrairement à ce que Lise Brethous avait obtenu avec le diène **109**, de bons rendements pour la réaction de métathèse avec le diène **116** ont été obtenus avec le catalyseur de Grubbs I

¹¹² Abrunhosa-Thomas, I.; Roy, O.; Barra, M.; Besset, T.; Chalard, P.; Troin, Y. *Synlett* **2007**, 1613-1615.

(entrées 1-2). Toutefois, le catalyseur de Grubbs II a été préféré, puisque la charge catalytique est moindre (entrée 4).

Tableau 8. Réaction de métathèse avec le diène **116**



Entrée	Catalyseur (mol %)	Solvant, T (°C)	Rendement
1	Grubbs I (5+5)	DCM, 35	100% conv
2	Grubbs I (5)	DCM, 35	75%
3	Grubbs II (5)	Toluène, 70	98%
4	Grubbs II (2.5)	DCM, 35	84%^a

^a Sur 124 mmol

Pour résumer cette partie, la cyclopenténone **37a** a été formée en six étapes avec un rendement global de 60%, ce qui a permis de préparer 25 g de cet intermédiaire à partir de 200 mmol d' α -acétylbutyrolactone.

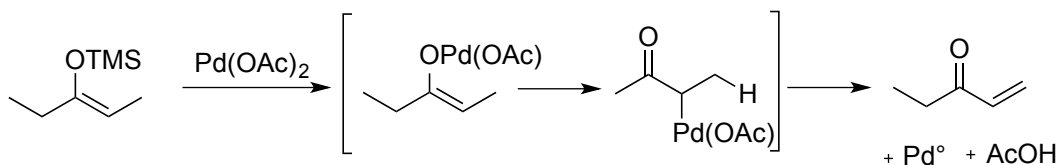
5.2 L'oxydation de Saegusa de l'éther d'énol silylé **110**

La réaction de Saegusa consiste à oxyder une cétone en cétone α,β insaturée.¹¹³ Bien qu'il s'agisse d'une transformation très utile, son application en synthèse totale reste problématique en raison des quantités stœchiométrique de palladium(II) acétate nécessaire (**Schéma 52**). Dans sa publication initiale, le groupe de Saegusa a montré que la quantité de complexe de palladium utilisée pouvait être diminuée à 0.5 équivalent, en ajoutant un co-oxydant, la benzoquinone, et ce avec une légère perte de rendement. Larock a également rapporté des conditions qui utilisent 0.1 équivalent de complexe de palladium dans le DMSO en présence d'oxygène comme co-oxydant.¹¹⁴ Un des problèmes de cette modification est que de nombreux substrats organiques ne sont pas solubles dans le DMSO.

¹¹³ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.

¹¹⁴ Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423-2426.

Schéma 52. Mécanisme de la réaction de Saegusa



Une quantité catalytique de complexe de palladium peut également être utilisée avec les esters d'énols allyliques.¹¹⁵ Toutefois, ces conditions ne sont pas applicables aux éthers d'énol silylés. D'autres oxydants ont été utilisés, notamment le complexe acide 2-iodoxybenzoïque • 4-méthoxyypyridine-*N*-oxide (IBX•MPO) par le groupe de Nicolaou, mais encore une fois, le DMSO est requis comme solvant.

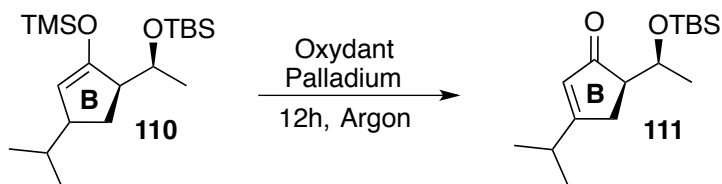
Les conditions classiques d'oxydation de Saegusa sur l'intermédiaire éther d'énol silylé **110** donnent la cétone α,β -insaturée **111** avec de bons rendements (**Tableau 9**, entrées 1 et 2). Malheureusement, l'utilisation d'une quantité sous-stœchiométrique d'acétate de palladium en présence de benzoquinone ou de diallylcarbonate ne donne pas de bons rendements (entrées 3-5). Récemment, d'autres conditions réactionnelles ont été développées pour des réactions d'insertion dans des liens C-H, afin de re-oxyder un complexe de palladium au niveau d'oxydation II dans un cycle catalytique. C'est notamment le cas du groupe de Mélanie Sanford qui a rapporté l'utilisation de l'oxone, comme oxydant stœchiométrique.¹¹⁶ Ces conditions réactionnelles ont été testées pour l'oxydation de Saegusa de l'éther d'énol silylé **110** (entrées 6-7). Ces travaux ont été réalisés en collaboration un étudiant de 1^{er} cycle, Pierre Long Nguyen, lors de son stage d'été au sein du groupe du professeur Lebel. Plus tard, les travaux ont été poursuivis par le docteur Yingdong Lu lors de son stage postdoctoral. Ce dernier a mis au point des conditions réactionnelles (celles de l'entrée 8) qui donnent de très bons résultats sur des substrats plus simple, moins encombrés, tel que la cyclohexanone ou la cyclopentanone, mais qui se sont révélées inefficaces pour le substrat **110** (entrée 8).¹¹⁷

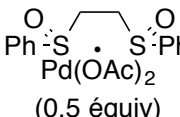
¹¹⁵ (a) Shimizu, I.; Minami, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1797-1800. (b) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5635-5638.

¹¹⁶ (a) Desai, L. V.; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1141-1144. (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3211-3221.

¹¹⁷ Lu, Y. D.; Nguyen, P. L.; Levaray, N.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 776-779.

Tableau 9. Réaction de Saegusa sur l'ether d'énol silylé **110**



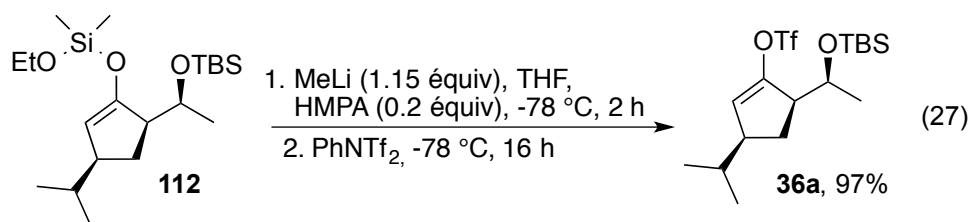
Entrée	Palladium	Oxydant	Solvant, T (°C)	Rendement ^a
1	Pd(OAc) ₂ (1.5 équiv)	-	CH ₃ CN, 70	95%
2	Pd(OAc) ₂ (1.2 équiv)	-	Benzène, 70	80%
3	Pd(OAc) ₂ (0.5 équiv)	Benzoquinone (0.5 équiv)	Benzène, Ta	16%
4	Pd(OAc) ₂ (0.5 équiv)	Benzoquinone (0.5 équiv)	Benzene, 70	28%
5	Pd ₂ (dba) ₃ (5 mol %), diallylcarbonate (2 équiv)	-	CH ₃ CN, 40	0%
6	Pd(OAc) ₂ (0.5 équiv)	Oxone (3.0 équiv)	CH ₃ CN, 70	31%
7	Pd(OAc) ₂ (0.25 équiv)	Oxone (3.0 équiv)	CH ₃ CN, 70	45%
8	Pd(OAc) ₂ (0.2 équiv)	Oxone (1.0 équiv)	Na ₂ HPO ₄ (1 équiv) CH ₃ CN, O ₂ , Ta	0%
9	 Pd(OAc) ₂ (0.5 équiv)	Benzoquinone (0.5 équiv)	Benzène, 70	77%
10	-	IBX (2 équiv), MPO (2 équiv)	DMSO, Ta	0%
11	-	IBX (3.5 équiv), MPO (3.5 équiv)	DCM, DMSO, Ta	30%
12	-	DDQ (10 équiv) collidine (11 équiv)	Benzène, 40	0%

^aRendements isolés

Le groupe de Christina White a également développé un système catalytique avec un complexe de palladium(II) pour faire des réactions d'insertion dans des liens C-H. Ce système est basé sur l'utilisation d'un complexe bis-sulfoxyde de palladium et de la benzoquinone comme co-oxydant. Ces conditions réactionnelles ont également été testées avec l'ether d'énol silylé **110**. Pour obtenir 77% de rendement, il est tout de même nécessaire d'utiliser 0.5 équivalent du complexe bis-sulfoxyde de palladium (entrée 9). Finalement, l'utilisation d'IBX ou de DDQ ne permettent pas non plus d'obtenir le produit désiré (entrées 10-12).

5.3 La formation de l'énol triflate **36a**

Lise Brethous avait observé des rendements modestes pour la formation de l'énol triflate **36a** à partir de l'éther d'énol silylé **112** avec le PhNTf (50%) ou le réactif de Comins (60%).⁵⁷ De plus, des problèmes de reproductibilité ont été rencontrés pour cette étape. Lors de la mise en jeu de cette réaction, des sels insolubles ont été observés dans le milieu réactionnel. Un agent dissociant, le HMPA (0.2 équiv) a donc été ajouté au milieu réactionnel, ce qui a permis d'obtenir un rendement de 75% de l'énol triflate **36a**. Différentes quantités de HMPA et l'utilisation de DMF ont été testés dans la réaction, sans toutefois améliorer le rendement. Par contre, en supprimant le parachèvement aqueux et en purifiant directement (après évaporation du solvant réactionnel) le produit sur gel de silice avec du pentane, 97% du produit sur une échelle de plus de 15 mmol a été obtenu (Équation 27).



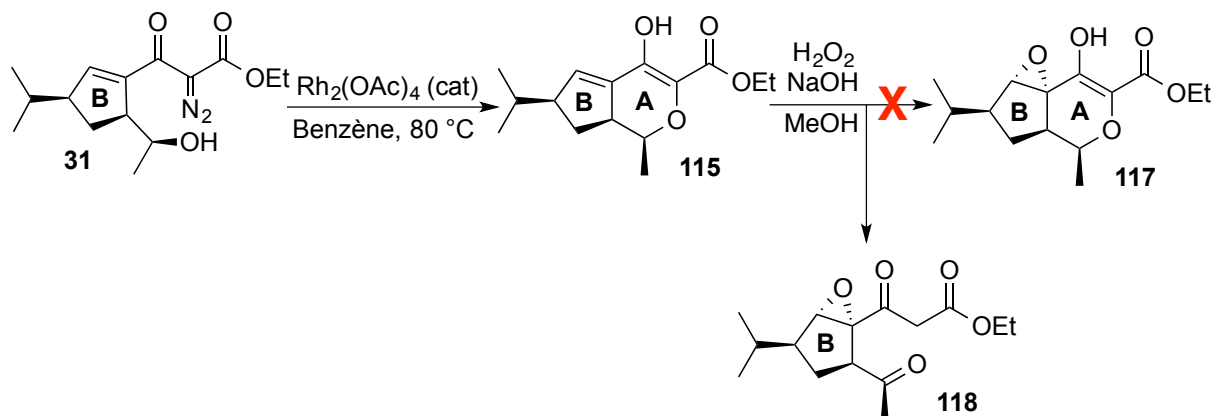
Pour la suite de la synthèse, l'étape de carbonylation s'est révélée être problématique. En effet, si l'échelle de la réaction est augmentée au-delà de 5 mmol, les rendements chutent à 30-40 %. Diverses expériences ont été réalisées, comme par exemple faire buller le monoxyde de carbone directement dans la solution, mais malheureusement sans succès. Une possibilité pour améliorer ces résultats serait de réaliser cette réaction avec une pression élevée de monoxyde de carbone.

5.4 Réaction d'insertion OH sur l'intermédiaire **31**

Les étapes de synthèse ont été poursuivies jusqu'à la réaction d'insertion pour donner en principe le produit **115**. Celui-ci n'a toutefois pas été purifié, ni caractérisé, mais conservé au congélateur, car jugé à l'époque instable. Différentes conditions réactionnelles pour effectuer la réaction d'époxydation ont été testées, mais seul le produit **118** a été obtenu (Schéma 53). Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer la formation de ce produit

à partir du produit **117**, et il a été conclu par l'auteur de ce mémoire que ces molécules (**115** et **117**) étaient trop instables et ne constituaient pas une approche viable.

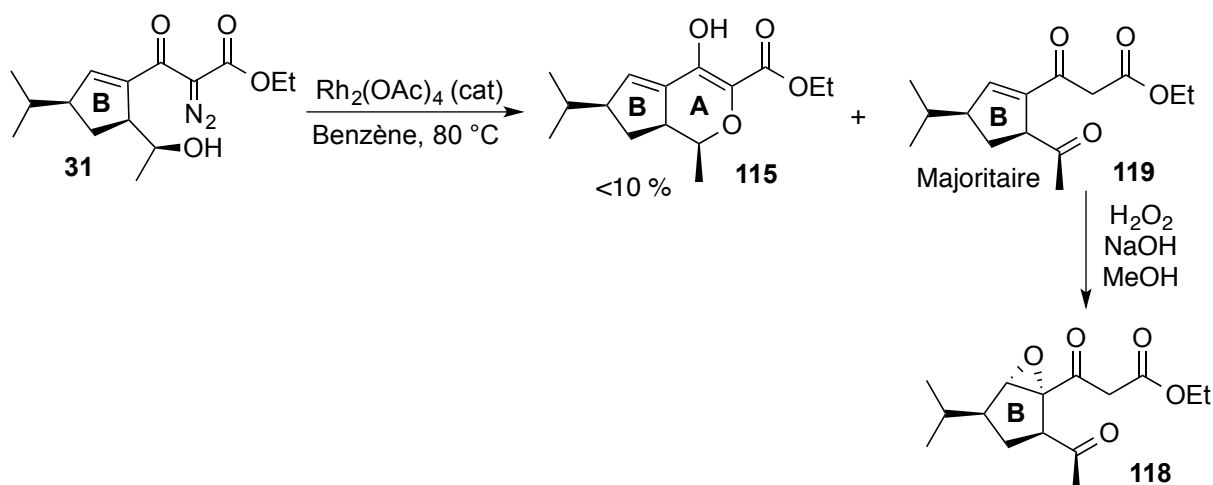
Schéma 53. Résultats initiaux d'insertion OH et d'époxydation



Toutefois, il faut noter que ces hypothèses ont été réfutées par un autre chercheur du groupe du Professeur Lebel, qui en analysant consciencieusement la réaction d'insertion OH à partir de l'intermédiaire **31** a pu tirer les conclusions qui suivent.¹¹⁸ Lorsque la réaction d'insertion OH est réalisée sur une petite échelle et avec une quantité importante du catalyseur (la mesure étant imprécise à cause de l'échelle), le produit **115** est effectivement bel et bien obtenu avec un rendement acceptable. Ce produit est très stable et il a été conservé dans le chloroforme deutéré à température de la pièce pendant plusieurs jours. Cependant, la formation du produit **115** est toujours accompagnée par la formation du produit **119**, qui co-élué avec le produit de départ **31** (Schéma 54). Qui plus est, lorsqu'on augmente l'échelle de la réaction, le produit **119** devient largement majoritaire. En fait, il semble que la réaction d'insertion OH soit stœchiométrique en complexe de rhodium, celui étant probablement piégé par le produit **115** formé. La libération d'acide acétique dans le milieu catalyse probablement la réaction de décomposition du composé diazoïque **31**, pour donner le produit **119**. C'est donc le produit **119** que l'auteur de ce mémoire a engagé dans les réactions d'époxydation ce qui explique de façon non surprenante la formation du produit **118**. Il s'agit donc d'un problème au niveau de la réaction d'insertion OH, qui n'a rien à voir avec les problèmes de stabilité évoqués précédemment.

¹¹⁸ Hélène Lebel, résultats non publiés.

Schéma 54. Résultats corrects de la réaction d'insertion OH sur l'intermédiaire **31**¹¹⁸



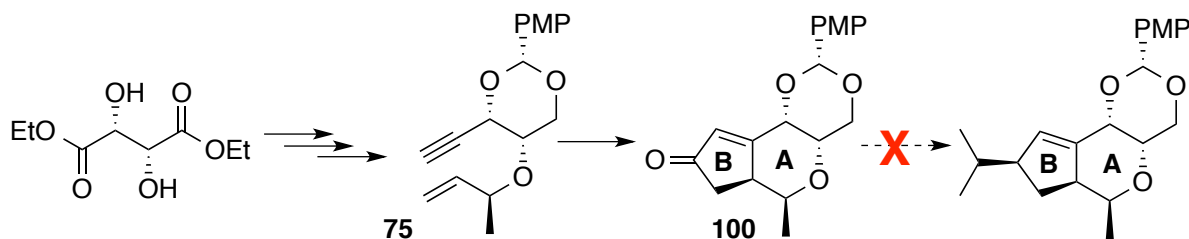
La dernière voie de synthèse présentée dans ce chapitre comporte beaucoup d'étapes linéaires (12 étapes jusqu'à l'intermédiaire **32a**). Toutefois, celles-ci donnent de bons résultats. Les travaux de l'auteur de ce mémoire sur cette voie ont consisté tout d'abord à réaliser la synthèse de la cyclopenténone **37** sur d'importantes quantités (200 mmoles). Cela a été un succès puisque le rendement global de ces étapes est passé de 37% à 60%. Ce résultat ainsi obtenu correspond, en partant de 200 mmol de la lactone, à une quantité isolée de 25 g de la cyclopenténone **37**.

De plus, pour les étapes suivantes, nous avons été en mesure de développer de nouvelles conditions pour la réaction de Saegusa, même si elles ne s'appliquent pas dans le cas présent. La fin de la synthèse telle qu'elle était prévue initialement s'est malheureusement révélée être une voie sans issue. Pour le moment, c'est donc ici que la synthèse de l'hodgsonox est arrêtée.

Conclusion

Beaucoup d'efforts et de temps ont été investis dans cette synthèse. Bien qu'*a priori* la structure de l'hodgsonox paraisse simple, les différentes stratégies qui ont été employées n'ont pas encore été en mesure de donner des résultats. Certaines voies ont été véritablement sans issue, notamment les deux premières stratégies. Une voie, la formation des bicycles par une réaction de Pauson-Khand, a donné des résultats très intéressants. En effet, il a été possible en 9 étapes et un rendement global de 8%, d'assembler le squelette principal de l'hodgsonox (**Schéma 55**). Toutefois, l'installation du groupement iso-propyle n'a pu être réalisée. Il existe un grand nombre de conditions de couplage qui n'ont pas été testées et l'une d'entre elles pourrait éventuellement fonctionner.

Schéma 55. Formation du produit de Pauson Khand **100**



La dernière stratégie à avoir été reprise promettait une fin simple, il ne restait que quelques étapes, mais, là aussi, ces étapes se sont révélées beaucoup plus difficiles que prévu. Il a toutefois été possible d'améliorer la première partie de la synthèse, jusqu'à l'intermédiaire **37**, qui peut maintenant être obtenu en grande quantité (plusieurs grammes). D'autres travaux seront nécessaires pour compléter cette synthèse.

Bibliographie et Notes

- ¹ Connolly, J. D.; Hill, R. A., (1992) *Dictionary of terpenoids*. New York: Chapman and Hall.
- ² Bentley, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099-4112.
- ³ Shiina, J.; Oikawa, M.; Nakamura, K.; Obata, R.; Nishiyama, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5190-5197.
- ⁴ (a) Corey, E. J.; Russey, W. E.; de Montellano, P. R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4750-4751. (b) van Tamelen, E. E.; Willett, J. D.; Clayton, R. B.; Lord, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4752-4754. (c) van Tamelen, E. E.; Hanzlik, R. P.; Clayton, R. B.; Burlingame, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2137-2139.
- ⁵ Wallach, O. *Liesbig's Ann. Chem.* **1887**, *239*, 1-54.
- ⁶ (a) Ružička, L.; Eschenmoser, A.; Heusser, H. *Experientia* **1953**, *9*, 357-396. (b) Ružička, L. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 341-360.
- ⁷ (a) Agranoff, B.; Eggerer, H.; Henning, U.; Lynen, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1254-1255. (b) Agranoff, B.; Eggerer, H.; Henning, U.; Lynen, F. *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 326-332. (c) Ramos-Valdivia, A.C.; van der Heidjen, R.; Verpoorte, R. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 591-603.
- ⁸ (a) Bloch, K.; Rittenberg, D. *J. Biol. Chem.* **1942**, *143*, 625-636. (b) Wright, E. L.; Cresson, H. R.; Skeggs, H. R.; MacRae, G. D. E.; Hoffman, C. H.; Wolf, D. E.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *48*, 149-158. (c) Arigoni, D.; Cane, D. E.; Shim, J. H.; Croteau, R.; Wagschal, K. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 623-631. (d) Pyun, H. J.; Coates, R. M.; Wagschal, K. C.; McGeady, P.; Croteau, R. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *58*, 3998-4009.
- ⁹ (a) Lynen, F.; Eggerer, H.; Henning, U.; Kessel, I. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 738-742. (b) Lynen, F.; Agranof, B. W.; Eggerer, H.; Henning, U.; Möelsin, E. M. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 657-684. (c) Pyun, H. J.; Coates, R. M.; Wagschal, K. C.; McGeady, P.; Croteau, R. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *58*, 3998-4009. (d) Arigoni, D.; Cane, D. E.; Shim, J. H.; Croteau, R.; Wagschal, K. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 623-631.
- ¹⁰ (a) Bloch, K. *Steroids*, **1992**, *57*, 378-383. (b) Bochar, D. A.; Friesen, J. A.; Stauffacher, C. V.; Rodwell, V. W., (1999) *Comprehensive Natural Product Chemistry, Isoprenoids Including*

Carotenoids and Steroids. Oxford : Pergamon, 2, 15-44. (c) Goldstein, J. L.; Brown, M. S. *Nature* **1990**, *343*, 425-430.

¹¹ Ottke, R. C.; Tatum, E. L.; Zabin, I.; Bloch, K. *J. Biol. Chem.* **1951**, *184*, 429-433.

¹² (a) Bach, T. J. *Lipids* **1995**, *30*, 191-202. (b) Rohmer, M., (1999) *Comprehensive Natural Product Chemistry, Isoprenoids Including Carotenoids and Steroids*. Oxford : Pergamon, 2, 45-67.

¹³ (a) Rohmer, M.; Knani, M.; Simonin, P.; Sutter, B.; Sahn, H. *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517-524. (b) Rohdich, F.; Kis, K.; Bacher, A.; Eisenreich, W. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 535-540. (c) Rohmer, M.; Seeman, M.; Grosdemange-Billiard C. *Biopolymers* **2001**, *2*, 49-72.

¹⁴ Tagaki, M.; Kuzuyama, T.; Kaneda, K.; Watanabe, H.; Dairi, T.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3395-3398.

¹⁵ (a) Andreas, J.; Gerd, G.; Wilhelm, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2091-2094. (b) Hemmerlin, A.; Hoeffler, J.-F.; Meyer, O.; Tritsch, D.; Kagan, I. A.; Grosdemange-Billiard, C.; Rohmer, M.; Bach, T. J. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 26666-26676. (c) Schuhr, C. A.; Radykewicz, T.; Sagner, S.; Latzel, C.; Zenk, M. H.; Arigoni, D.; Bacher, A.; Rohdich, F.; Eisenreich, W. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 3-16.

¹⁶ Ainge, G. D.; Gerard, P. J.; Hinkley, S. F. R.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2818-2821.

¹⁷ Une traduction approximative serait une anémone.

¹⁸ (a) Perry, N. B.; Burgess, E. J.; Baek, S.-H.; Weavers, R. T.; Geis, W.; Mauger, A. B. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 423-433. (b) Perry, N. B.; Burgess, E. J.; Tangney, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9387-9390. (c) Baek, S.-H.; Perry, N. B.; Weavers, R. T.; Tangney, R. S. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 126-129.

¹⁹ (a) Chiurdoglu, G.; Decot, J. *Tetrahedron* **1958**, *4*, 1-16. (b) Marshall, J. A.; Johnson, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2750-2751. (c) Marshall, J. A.; Andersen, N. H.; Johnson, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2748-2750.

²⁰ Barlow, A. J.; Lorimer, S. D.; Morgan, E. R.; Weavers, R. T. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 25-29.

²¹ (a) Dudareva, N.; Andersson, S.; Orlova, I.; Gatto, N.; Reichelt, M.; Rhodes, D.; Boland, W.; Gershenzon, J. *PNAS* **2005**, *102*, 933-938. (b) Hampel, D.; Mosandl, A.; Wüst, M.

- Phytochemistry* **2005**, *66*, 305-311. (c) Klink, J. V.; Becker, H.; Andersson, S.; Boland, W. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1503-1508.
- ²² Steliopoulos, P.; Wüst, M.; Adam, K.-P.; Mosandl, A. *Phytochemistry* **2002**, *60*, 13-20.
- ²³ (a) Scott, M. J.; Heinrich, J. C.; Li, X. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **2004**, *34*, 185-192. (b) Byrd, J. H.; Castner, J. L. (2001) *Insects of forensic importance. In Forensic entomologist: The utility of arthropods in legal investigations (phaenicia cuprina)*. Florida: CRC Press.
- ²⁴ Hartley, C. J.; Newcomb, R. D.; Russell, R. J.; Yong, C. G.; Stevens, J. R.; Yeates, D. K.; La Salle, J.; Oakeshott, J. G. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **2006**, *103*, 8757-8762.
- ²⁵ Newcomb, R. D.; Gleeson, D. M.; Yong, C. G.; Russell, R. J.; Oakeshott, J. G. *J. Molecular Evolution* **2005**, *60*, 207-220.
- ²⁶ Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Hertewich, U.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 825-831.
- ²⁷ Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2470-2475.
- ²⁸ Smith, A. B.; Levenberg, P. A.; Jerris, P. J.; Scarborough, R. M.; Wovkulich, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *103*, 1501-1513.
- ²⁹ Imai, T.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *55*, 4849-4852.
- ³⁰ (a) Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M.; Conia, J. M. *Synthesis* **1978**, 63-65. (b) Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7067-7073.
- ³¹ Brown, H. C.; Phadke, A. S. *Synlett* **1993**, 927-928.
- ³² Flower, K. R.; Howard, V. J.; Naguthney, S.; Pritchard, R. G.; Warren, J. E.; McGown, A. T. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1907-1912.
- ³³ Hiyama, T.; Wakasa, N.; Ueda, T.; Kusumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 640-642.
- ³⁴ (a) Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257-3282. (b) Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.
- ³⁵ Kraus, G. A.; Molina, M. T.; Walling, J. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *52*, 1273-1276.
- ³⁶ (a) Kelly, S. E. In *Alkene Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 1, p 729. (b) Williams, J. M. J. *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*; Oxford University Press: Oxford, U.K., **1996**. (c) Takeda, T. *Modern Carbonyl Olefination*, Takeshi, T., Ed. **2004**. (d) Korotchenko, V. N.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S.; Shastin, A. V. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 957-989.

- ³⁷ (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57. (b) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330. (c) Wittig, G. *Science* **1980**, *210*, 600-604. (d) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- ³⁸ (a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613. (b) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394. (c) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789-2834.
- ³⁹ (a) Hibino, J.-I.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579-5580. (b) Lombardo, L. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81-89. (c) Ukai, K.; Arioka, D.; Yoshino, H.; Fushini, H.; Fushimi, H.; Oshima, K.; Utinoto, K.; Matsubara, S. *Synlett* **2001**, 513-514.
- ⁴⁰ (a) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670. (b) Nysted, L. N. U.S. patent 3,865, 848, **1975**. (c) Matsubara, S.; Sugihara, M.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 313-315.
- ⁴¹ Pelter, A.; Buss, D.; Colclough, E.; Singaram, B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7077-7103.
- ⁴² Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.
- ⁴³ (a) Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887-2890. (b) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328.
- ⁴⁴ Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, *23*, 1187.
- ⁴⁵ Reddy, M. S.; Zhang, H.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 725.
- ⁴⁶ Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 144-149.
- ⁴⁷ (a) Lebel, H.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3563-3566. (b) Parmentier Michaël, Thèse de doctorat, Université de Montréal, **2008**.
- ⁴⁸ Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152.
- ⁴⁹ Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810.
- ⁵⁰ Davi, M.; Lebel, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 41-44.
- ⁵¹ Clavel Alexandre, Thèse de doctorat, Université de Montréal, **2006**.
- ⁵² Pour l'utilisation de l'anion hydroperoxyde, voir par exemple : (a) Dumortier, L.; van der Eycken, J. Vanderwalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3201-3204. (b) Kim, Y. H.; Hwang, J. P.; Yang, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3009-3012. (c) Du, Y.; Linhardt, R. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959. (d) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599. Pour

l'utilisation d'un peracide organique, voir par exemple : Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030-1042.

⁵³ Pour des exemples de revues (non-exhaustives) sur les Diels-Alder et les hétéro Diels-Alder, voir : (a) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019. (b) Winkler, J. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167-176. (c) Takao, K.-i.; Munakata, R.; Tadano, K.-i. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807. (d) Reymond, S. b.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359-5406.

⁵⁴ (a) Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398-2400. (b) Li, Z.; Fernández, M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1611-1613.

⁵⁵ Le nom **Chiron** est un dérivé des termes "**chiral synthon**". Voir par exemple : "*Total Synthesis of Natural Products - The 'Chiron' Approach*", S. Hanessian, Pergamon Press, Oxford, U.K. **1983**; *Aldrichimica Acta*, **1989**, *22*, No.1.

⁵⁶ Brown, M. K.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5306-5310.

⁵⁷ Brethous Lise, Thèse de doctorat, Université de Montréal, **2009**.

⁵⁸ Voir, par exemple : (a) Moody, C. J.; Taylor, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 721-731. (b) Davies, M. J.; Heslin, J. C.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 2473-2484. (c) Heslin, J. C.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1417-1423. (d) Moody, C. J.; Taylor, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5351-5352. (e) Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223-5230.

⁵⁹ Blade, P.; Khand, M. J.; Pauson, P. L. *J. Chem. Res. (M)*, **1977**, 153.

⁶⁰ (a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61. (b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499. (c) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.

⁶¹ Pour des utilisations récentes de malonate substitués en synthèse totale, voir par exemple : (a) Sanders, S. D.; Ruiz-Olalla, A.; Johnson, J. S. *Chem. Comm.* **2009**, 5135-5137. (b) Lang, S.; Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 911-913. (c) Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rhode, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568-7569. (d) Crich, D.; Xu, H.; Kenig, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5016-15019.

⁶² (a) Daubinet, A.; Kaye, P. T. *ARKIVOC* **2003**, 93-103. (b) Pigou, P. E.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3841-3843.

- ⁶³ (a) Poldy, J.; Peakall, R.; Barrow, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2446-2449. (b) Mirilashvili, S.; Chasid-Rubinstein, N.; Albeck, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3461-3464. (c) Pines, H.; Huntsman, W. D.; Ipatieff, V. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2311-2315.
- ⁶⁴ (a) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329. (b) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. *Synthesis* **1978**, 297.
- ⁶⁵ Voir par exemple : (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2131-2135. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
- ⁶⁶ (a) Amey, R. L.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 300-301. (b) Amey, R. L.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5294-5299. (c) Dess, P. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- ⁶⁷ (a) Lebedev, O. L.; Kazarnovskii, S. N. *Zhur. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 1631-1635. (b) Barriga, S.; *Synlett* **2001**, 563-564.
- ⁶⁸ Pour un TBS, voir par exemple : (a) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191. (b) Clark, J. H. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429-452.
- ⁶⁹ Maloney, K. M.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7574-7576.
- ⁷⁰ Pour la réaction de Michaelis-Arbuzov, voir par exemple: (a) Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber.* **1898**, *31*, 1048. (b) Arbuzov, A, E. *J. Russ. Phys.Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687.
- ⁷¹ (a) Walker, B. J. In *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: New York, **1979**; p 155. (b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927. (c) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698-4745.
- ⁷² (a) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186. Voir aussi par exemple : (b) McLoughlin, J.; Brahma, R.; Campopiano, O.; Little, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1377-1380.
- ⁷³ Il est important de noter que la réaction est sensible à la qualité du chlorure de lithium employé, celui-ci étant hygroscopique; pour discussion, voir : Blasdel, L. K.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2005**, *19*, 4281-4283.
- ⁷⁴ (a) Revis, A.; Hilty, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4809-4812. (b) Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 2005-2009. (c) Matsuda, I.; Takahashi, K.; Sato, S.

Tetrahedron Lett. **1990**, *31*, 5331-5334. (d) Kiyooka, S.; Shimizu, A.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5237-5238.

⁷⁵ Pour une excellente revue sur ce type de travaux, voir : (e) Huddleston, R. R.; Krische, M. J. *Synlett* **2003**, 12-22. Plus récemment, voir par exemple : (f) Oswald, C. L.; Peterson, J. A.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4504-4507. (g) Rudkin, M. E.; Joensuu, P. M.; MacLachlan, W. S.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2939-2942. (h) Komanduri, V.; Grant, C. D.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12592-12593. (i) Joensuu, P. M.; Murray, G. J.; Fordyce, E. A. F.; Luebbbers, T.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7328-7338. (j) Ghosh, A. K.; Kass, J.; Anderson, D. D.; Xu, X.; Marian, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4811-4814. (k) Bee, C.; Han, S. B.; Hassan, A.; Iida, H.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2746-2747. (l) Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7439-7443.

⁷⁶ Taylor, S. J.; Duffey, M. O.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4528-4530.

⁷⁷ (a) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293. (b) Mahoney, W. S.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823.

⁷⁸ (a) Lipshutz, B. H.; Papa, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4580-4582. (b) Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2779-2788.

⁷⁹ Voir par exemple : (a) Shinisha, C. B.; Sunoj, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12319-12330. (b) Hollingsworth R, I.; Wang, G. In *Carbohydrate Synthons in Natural Products Chemistry*; American Chemical Society: **2002**, 85-101. (c) Shen, M.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7906-7909. (d) Afonso, C. A. M.; Pereira, J. *J. Chem. Ed.* **2006**, *83*, 1333-1334. (e) Chernega, A. N.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J.; Hepworth, D.; Kurosawa, W.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3254-3257.

⁸⁰ (a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56. (b) Ward, R. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490. (c) Caddick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447-456. (d) Stecher, H.; Faber, K. *Synthesis* **1997**, 1-16. (e) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 321-331. (f) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327.

⁸¹ (a) Nakamura, K.; Miyai, T.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2089-2093. (b) Kawai, Y.; Kondo, S.-I.; Tsujimoto, M.; Nakamura, K.; Ohno, A. *Bull. Chem.*

Soc. Jpn. **1994**, *67*, 2244-2247. (c) Kawai, Y.; Tsujimoto, M.; Kondo, S.-I.; Takanobe, K.; Nakamura, K.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 524-528.

⁸² Boger, D. L.; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515-8519. (b) Watson, R. J.; Batty, D.; Baxter, A. D.; Hannah, D. R.; Owen, D. A.; Montana, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 683-685.

⁸³ Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215-8217.

⁸⁴ Casas, J.; Sundén, H.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6117-6119.

⁸⁵ Erkkilä, A.; Pihko, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538-2541.

⁸⁶ a) Morken, J. P.; Didiuk, M. T.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6697-6698. (b) Hourri, A. F.; Xu, Z.-M.; Cogan, D.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943-2944. (c) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4237-4244. (d) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P.; Hourri, A. F.; Xu, Z.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6692-6697.

⁸⁷ Didiuk, M. T.; Johannes, C. W.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7097-7104.

⁸⁸ (a) Schafer, A.; Karl, E.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *328*, 87-99. (b) Wild, F. R. W. P.; Wasiucioneck, M.; Huttner, G.; Brintzinger, H. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *288*, 63-67.

⁸⁹ (a) Grossman, R. B.; Doyle, R. A.; Buchwald, S. L.; *Organometallics* **1991**, *10*, 1501-1505. (b) Chin, B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2267-2268.

⁹⁰ Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439-443.

⁹¹ (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2944. (b) Trost, B. M.; Zhang, T.; Sieber, J. D. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427-440

⁹² Voir par exemple : (a) Kim, H.; Lee, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4369-4371. (b) Evans, P. A.; Leahy, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7882-7883. (c) Evans, P. A.; Leahy, D. K.; Sliker, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3613-3618.

⁹³ (a) Shu, C.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794-4797. (b) Ueno, S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1928-1931.

⁹⁴ (a) Kiener, C. A.; Shu, C.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272-14273. (b) Madrahimov, S. T.; Markovic, D.; Hartwig, J., F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7228-7229. (c) Hartwig, J. F.; Stanley, L. M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1461-1475.

⁹⁵ L'emploi des autres diastéréoisomères du catalyseur donne des résultats plus mauvais, voire aucune réaction.

⁹⁶ En effet, dans plus de la moitié des réactions tentées subséquemment dans ces conditions exactes, des rendements inférieurs à 20% ont été obtenus, voire parfois même aucune conversion.

⁹⁷ (a) Hirose, T.; Sunazuka, T.; Yamamoto, D.; Mouri, M.; Hagiwara, Y.; Matsumaru, T.; Kaji, E.; Omura, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 413-416. (b) Chrobok, A.; Gossinger, E.; Kahlig, H.; White, M. J.; Wuggenig, F. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8336-8350. (c) Li, Y.; Feng, J-P.; Wang, W-U.; Chen, J.; Cao, X-P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2344-2350. (d) Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *23*, 4869-4872.

⁹⁸ Il faut noter que le Dr. Sonia Diab a pu quant à elle obtenir un seul diastéréoisomère (**76**) en utilisant cette même procédure.

⁹⁹ (a) Seyferth, D.; Marmor, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2493-2496. (b) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *61*, 2540-2541.

¹⁰⁰ (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. (b) Mueller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett.* **1996**, 521-522.

¹⁰¹ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.

¹⁰² Matsuo, J.-i.; Iida, D.; Yamanaka, H.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6739-6750.

¹⁰³ L'oxydation de Corey-Kim (NCS, DMS) a également été utilisée avec succès (75-80%). L'oxydation de Swern et l'utilisation d'IBX ou du periodinane de Dess-Martin donne des rendements inférieurs pour la formation de l'aldéhyde **90**.

¹⁰⁴ (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 977-981. (b) Pauson, P. L. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5855-5860.

¹⁰⁵ Cette étape peut être accélérée par l'ajout de promoteurs, voir par exemple: Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Perez-Castells, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187-1188.

¹⁰⁶ Blanco-Urgoiti, J.; Anorbe, L.; Perez-Serrano, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32-42.

¹⁰⁷ Pour des exemples récents, (a) Kozaka, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10147-10154. (b) Hayashi, Y.; Miyakoshi, N.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2385-2388.

¹⁰⁸ Isobe, M.; Takai, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *589*, 122-125.

- ¹⁰⁹ Bhattacharjya, A.; Pal, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9071-9074.
- ¹¹⁰ (a) Closser, K. D.; Quintal, M. M.; Shea, K. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3680-3688. (b) Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187-1188. (c) Adrio, J.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 431-434.
- ¹¹¹ Voir par exemple : Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Jeong, N.; Hudecek, M.; Pauson, P. L. *Organometallics* **1993**, *12*, 220.
- ¹¹² Abrunhosa-Thomas, I.; Roy, O.; Barra, M.; Besset, T.; Chalard, P.; Troin, Y. *Synlett* **2007**, 1613-1615.
- ¹¹³ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.
- ¹¹⁴ Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423-2426.
- ¹¹⁵ (a) Shimizu, I.; Minami, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1797-1800. (b) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5635-5638.
- ¹¹⁶ (a) Desai, L. V.; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1141-1144. (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3211-3221.
- ¹¹⁷ Lu, Y. D.; Nguyen, P. L.; Levaray, N.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 776-779.
- ¹¹⁸ Hélène Lebel, résultats non publiés.

Partie Expérimentale – Notes Générales

Les solvants usuels sont de qualité ACS et proviennent des compagnies VWR, Anachemia ou Caledon. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits chimiques utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc., Fluka et Riedel-de Haën et Matrix Scientific et sont de qualité « reagent », sauf si précisé. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire.

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère inerte d'argon, dans de la verrerie séchée à la flamme, ou laissée un minimum de huit heures dans une étuve à 110 °C, puis refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standards pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Silica Gel F₂₅₄, 250 µm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM) ou solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄). Les chromatographies sur colonne de type flash ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still (*J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923) en utilisant un gel de silice de la compagnie Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh ; diamètre des pores 60 Å et aire spécifique 500 m²/g). L'hexane et l'acétate d'éthyle utilisés comme gradient lors des chromatographies proviennent de chez EMD Chemicals Inc. et sont de qualité Omnisolv. Le pentane et le toluène utilisés sont fournis par Caledon.

Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après chromatographie sur gel de silice, distillation ou recristallisation.

Les spectres RMN (résonance magnétique nucléaire) ¹H, ¹³C et les analyses 2D ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 - 75 MHz), AV-300 (300 -75 MHz), AV-

400 (400 - 100 MHz) et AV-500 (500 - 125 MHz) avec un découplage proton complet dans le cas du ^{13}C . Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant résiduel non deutéré pour les spectres ^1H et ^{13}C . L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet), de sa ou de ses constantes de couplage exprimées en Hz, de son intégration et de son assignation. Les valeurs des déplacements chimiques sont rapportées en anglais (1.0 au lieu de 1,0) pour éviter la confusion. Généralement, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse couplées avec un spectromètre de masse (GC/MS) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 6890 *series* GC System, équipé d'un injecteur automatique HP 7683 *series injector* et d'un détecteur de masse HP 5973 *Mass Selective Detector* à ionisation EI (*Electron Impact*) ou CI (*Chemical Impact*) dont le gaz ionisé est le méthane (CH_4). Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS. La température des injecteurs et des détecteurs est de 250 °C, et le débit total du gaz porteur (hydrogène) à 2 mL/min. Dans tous les cas, les résultats sont rapportés de la façon suivante : méthodes d'analyse puis temps de rétention. Deux méthodes d'analyse ont été utilisées pour la mesure des conversions réactionnelles (substrat/produit) :

Faster 40 : débute à 40 °C pendant 2 minutes suivi d'une montée de 10 °C par minute jusqu'à 140 °C puis 20 °C par minute jusqu'à 300 °C.

HTemp : débute à 40 °C puis subit une augmentation de 20 °C par minute jusqu'à 300 °C pendant 5 minutes.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Thomas Hoover et n'ont pas été corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Perkin-Elmer Spectrum One équipé d'un ATR Golden Gate Diamond. Seules les bandes d'absorption les plus intenses ou les plus caractéristiques de fonctions organiques sont rapportées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Les mesures ont été effectuées à température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm ou 0.1 dm. La

concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masses de haute résolution ont été obtenus sur un LC/MSD TOF *Time-of-Flight Mass Spectrometer System* d'Agilent Technologies avec une ESI (*Electron Spray Ionization*) comme source d'ionisation par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal.

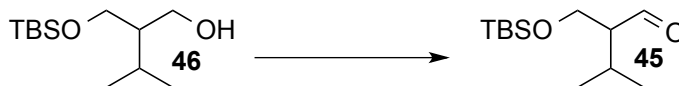
Deux structures par diffraction des rayons X ont été obtenus lors de ses travaux; ils ont été effectués sur un appareil de type : Bruker (1997) SHELXTL (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA. Bruker (2006). SAINT Release 7.34A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA. Bruker (2006). APEX2 Release 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA. Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881. Flack, H. D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506. Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA. Sheldrick, G. M. (1997a). SHELXS97. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany. Sheldrick, G. M. (1997b). SHELXL97. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany. Spek, A. L. (2000). PLATON, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Les procédures générales décrivant les protocoles expérimentaux ont été placées en annexe, de même que la caractérisation de l'ensemble des produits synthétisés.

Annexe I – Procédures expérimentales

The following compounds are commercially available : diethyl 2-isopropylmalonate (**50**) and dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate.

The following compounds have been prepared according to literature procedures : 2-isopropylpropane-1,3-diol (**51**),¹¹⁹ 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl-3-methylbutan-1-ol,¹ dimethyl (3-(benzyloxy)-2-oxopropyl)phosphonate,¹²⁰ [EBTHI]ZrCl₂ (**63a**),¹²¹ (*R*)-2,2'-binaphthoyl-(*S,S*)-di-(1-phenylethyl)aminoylphosphine (**85**).¹²²



2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl-3-methylbutan-1-al (45). To a stirred solution of alcohol **46** (4.00 g, 17.2 mmol) and TEMPO (110 mg, 0.703 mmol) in DCM (200 mL) at rt, was successively added water (40 mL), aqueous saturated NaHCO₃ solution (40 mL), sodium bromide (266 mg, 2.59 mmol) and NaOCl (40 mL, 26 mmol, pH=9). The resulting mixture was vigorously stirred for 14 hours at rt. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 15% EtOAc/Hexanes to give product **45** (3.70 g, 95%) as a yellowish oil. *R_f* 0.22 (15% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, CHO), 3.94 (dd, *J* = 10.3, 7.1 Hz, 1H, CH₂OTBS), 3.83 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H, CH₂OTBS), 2.23-2.16 (m, 1H, CHCHO), 2.11 (oct, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.88 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.04 (s, 6H, SiMe₂). ¹³C

¹¹⁹ (a) Zhang, F.; Peng, L.; Zhang, T.; Mei, T.; Liu, H.; Li, Y. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3761-3770. (b) Mirilashvili, S.; Chasid-Rubinstein, N.; Albeck, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4671-4686.

¹²⁰ Maloney, K. M.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7574-7576.

¹²¹ (a) Grossman, R. B.; Davis, W. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321-2322. (b) Chin, B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2267-2268.

¹²² (a) Shu, C.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794-4797. (b) Smith, C. R.; Mans, D. J.; RajanBabu, T. V. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 238-247.

NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205, 60.6, 60.3, 27.5, 25.7, 20.5, 20.0, 18.1, -5.56, -5.55. IR (neat) 2956, 2928, 2857, 1725, 1464, 1255, 1081, 835 cm⁻¹.

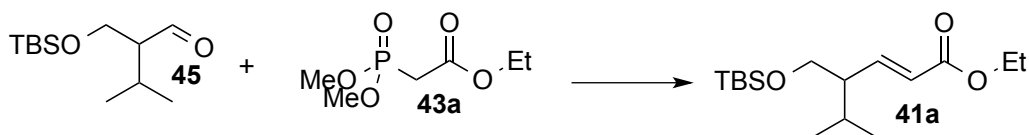


3-((tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-4-methylhex-1-ene (52). A yellowish solution of CH₃PPh₃Br (31 g, 87 mmol) and NaHMDS (16 g, 87 mmol) in dry THF (300 mL) was stirred at 70 °C for 3 h. The reaction mixture was cooled to rt. Aldehyde **45** (8.0 g, 35 mmol) in dry THF (15 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at rt for 16 hours. The reaction mixture was quenched by addition of an aqueous saturated NH₄Cl solution (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with aqueous saturated NaHCO₃ solution (100 mL) and brine (100 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 1% EtOAc/Hexanes to give the desired alkene **52** (5.73 g, 72%) as a colorless oil. *R_f* 0.54 (1% EtOAc/hexanes). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (ddd, *J* = 17.0, 10.4, 9.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.08-4.98 (m, 2H, CH=CH₂), 3.65-3.55 (m, 2H, CH₂OTBS), 2.02-1.95 (m, 1H, CHCH=), 1.88-1.77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.89 (d *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃) 0.90 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.03 (s, 6H, SiMe₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 116.3, 64.6, 52.8, 27.5, 25.9, 20.9, 18.6, 18.3, -5.33, -5.38. IR (neat) 2957, 2858, 1471, 1255, 1098, 906, 745 cm⁻¹.

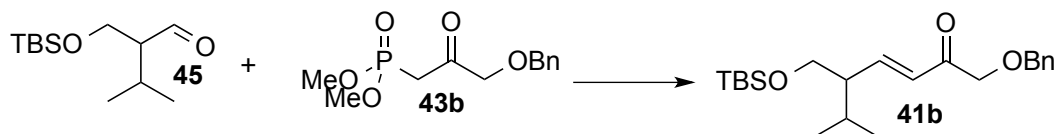


2-Isopropylbut-3-en-1-ol (49). To a stirred solution of silyl alcohol **52** (1.42 g, 6.21 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C, was added a solution of TBAF (13 mL, 13 mmol, 1M). The resulting mixture was stirred for 1 hour at rt. Ether (50 mL) and water (100 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 20% EtOAc/Hexanes to give product **49** (601 mg, 85%) as a colorless oil. *R_f* 0.26 (20%

EtOAc/Hexanes). **Bp** 63 °C (50 mmHg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (ddd, $J = 17.1$, 10.3, 9.3 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 (dd, $J = 10.3$, 2.1 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 5.12 (ddd, $J = 17.1$, 2.1 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 3.67 (dd, $J = 10.5$, 4.9 Hz, 1H, CH_2OH), 3.43 (dd, $J = 10.5$, 9.0 Hz, 1H, CH_2OH), 2.04-1.97 (m, 1H, $\text{CHCH}=\text{}$), 1.71-1.62 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.57 (s, 1H, OH), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 118.3, 63.7, 53.7, 28.5, 20.7, 19.5. **IR** (neat) 2956, 2929, 2858, 1472, 1255, 1101, 836 cm^{-1} .

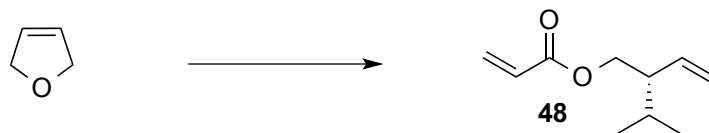


(E)-Ethyl 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-methylhex-2-enoate (41a). To a stirred solution of LiCl (664 mg, 15.6 mmol) in CH_3CN (150 ml) was added DBU (2.0 ml, 13 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 minutes at rt. Phosphonate **43a** (2.6 ml, 16 mmol) was then added. The reaction mixture was stirred another 10 minutes at rt and aldehyde **45** (2.00 g, 8.68 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 2 hours at rt. The reaction was then concentrated and ether (200 mL) and water (100 mL) were added. After separation, the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated NH_4Cl solution (50 mL), an aqueous saturated NaHCO_3 solution (50 mL), brine (50 mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 7% EtOAc/Hexanes to give product **41a** (2.12 g, 81%) as a yellowish oil. R_f 0.4 (7% EtOAc/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (dd, $J = 16$, 9.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 5.87 (dd, $J = 16$, 0.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.76-3.60 (m, 2H, CH_2OTBS), 2.28-2.11 (m, 1H, $\text{CHCH}=\text{}$), 1.99-1.81 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (s, 9H, $t\text{-BuSi}$), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.07 (s, 3H, SiMe_2), 0.06 (s, 3H, SiMe_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 149.3, 122.9, 63.8, 60.1, 51.5, 27.9, 25.8, 20.8, 19.1, 18.2, 14.3, -5.43, -5.42. **IR** (neat) 2957, 2930, 2858, 1713, 1652, 1464, 1255, 1098, 908, 836, 720 cm^{-1} .



(E)-1-(Benzyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-6-methylhept-3-en-2-one (41b).

To a stirred solution of LiCl (1.80 g, 42.3 mmol) in CH₃CN (200 mL) was added diisopropyl ethylamine (7.4 mL, 42 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 minutes at rt. Phosphonate **43b** (5.00 g, 18.6 mmol) was then added. The reaction mixture was stirred another 10 minutes at rt and aldehyde **44** (3.90 g, 16.9 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 24 hours at rt. The reaction was then concentrated and ether (200 mL) and water (100 mL) were added. After separation, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated NH₄Cl solution (50 mL), an aqueous saturated NaHCO₃ solution (50 mL), brine (50 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 5% EtOAc/Hexanes to give product **41b** (5.10 g, 80%) as a yellowish oil. *R_f* 0.15 (5% EtOAc/hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.32 (m, 5H, Ph), 6.88 (dd, *J* = 9.4, 16 Hz, 1H, CH=CHCO), 6.32 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.64 (s, 2H, CH₂Ph), 4.26 (s, 2H, CH₂OBn), 3.67 (dq, *J* = 10, 6.0 Hz, 2H, CH₂OTBS), 2.19-2.12 (m, 1H, CHCH=), 1.94-1.85 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.87 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.04 (s, 3H, SiMe₂), 0.03 (s, 3H, SiMe₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 196.2, 148.7, 136.9, 128.1, 127.6, 127.3, 73.6, 72.9, 63.4, 51.7, 27.8, 25.5, 20.5, 19.1, 17.9, -5.76, -5.79. IR (neat) 2955, 2929, 2857, 1471, 1255, 1083, 836 cm⁻¹.



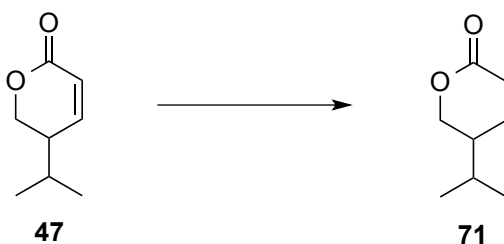
(S)-2-Isopropylbut-3-enyl acrylate (48). To a solution of 2,5-dihydrofuran (141 μL, 1.87 mmol) in THF (30 mL) was added propyl magnesium chloride (1.9 mL, 9.6 mmol, 5.1 M in Et₂O). The mixture was stirred 15 minutes at rt. [EBTHI]ZrCl₂ (**63a**) (90 mg, 0.19 mmol) in THF (1 mL) was then added. The resulting mixture was refluxed for 10 hours. An aqueous solution of HCl 10% (2 mL) was slowly added at 0 °C. The reaction was concentrated and ether (20 mL) and water (10 mL) were added. After separation, aqueous layer was extracted

with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was used directly in the next step. To a solution of alcohol **49** in DCM (20 mL) was added diisopropylethyl amine (1.7 mL, 9.5 mmol) and the resulting mixture was stirred for 10 minutes at rt. DMAP (93 mg, 0.76 mmol) and acryloyl chloride (773 μL, 9.5 mmol) were successively added at 0 °C. The mixture was warmed up to rt and stirred for 10 hours. Water (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated NH₄Cl solution (50 mL), an aqueous saturated NaHCO₃ solution (50 mL), brine (50 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 2% EtOAc/Hexanes to give product **48** (121 mg g, 38% over 2 steps) as a colorless oil. *R_f* 0.41 (2% EtOAc/hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.38 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 1H, COCH=CH_{2trans}), 6.11 (dd, *J* = 17, 10 Hz, 1H, COCH=CH₂), 5.81 (dd, *J* = 10, 1.5 Hz, 1H, COCH=CH_{2cis}), 5.65 (ddd, *J* = 17, 10, 9 Hz, 1H, CH₂=CHCH), 5.06 (2dd, *J* = 17, 1.8 Hz, 2H, CH₂=CHCH), 4.17 (dd, *J* = 11, 6.7 Hz, 2H, CH₂OCO), 2.23 (m, 1H, CH₂=CHCH), 1.77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 136.9, 130.5, 128.5, 117.3, 65.8, 49.3, 28.6, 20.6, 18.9. IR (neat) 2961, 2929, 1728, 1407, 1274, 1191 cm⁻¹. HRMS (ESI) calc pour C₂₀H₃₃O₄ [2M+H]⁺: 337.2373; found: 337.2366.

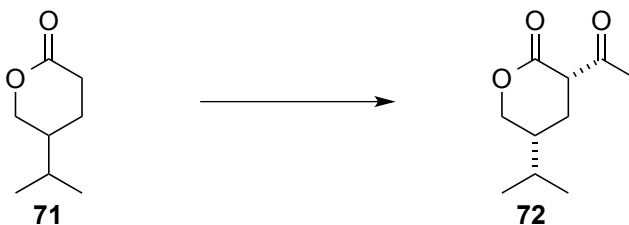


(S)-5-Isopropyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (47). To a degassed solution of diene **48** (50.0 mg, 0.297 mmol) in DCM (10 ml) at 35 °C was added Grubb's Hoveyda I complex (9.00 mg, 0.015 mmol). The reaction was stirred for 48 hours at reflux, then concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 10% EtOAc/Hexanes to give product **47** (32 mg, 73%) as a colorless oil. *R_f* 0.12 (10% EtOAc/hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (dd, *J* = 9.9, 4.1 Hz, 1H, CH=CHCO), 6.03 (dd, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1H,

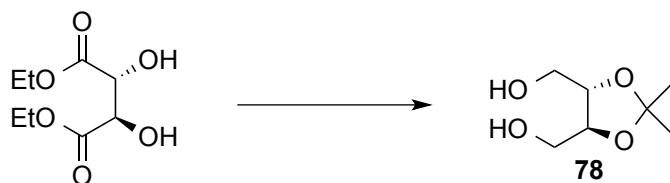
CH=CHCO), 4.41 (dd, $J = 11, 5.1$ Hz, 1H, CH₂O), 4.29 (dd, $J = 11, 6.9$ Hz, 1H, CH₂O), 2.36-2.21 (m, 1H, CHCH=CHCO), 2.16-1.44 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 149.1, 121.0, 69.1, 40.0, 29.4, 20.1, 19.7. IR (neat) 2961, 1728, 1268, 1400, 1227, 1074, 828 cm⁻¹. HRMS (ESI) calc pour C₈H₁₃O₂ [M+H]⁺ : 141.09101 trouvé 141.09091. calc pour C₈H₁₂O₂Na [M+Na]⁺ : 163.07295; found: 163.07282. HPLC analysis show ee ≥ 98% using Chiracel OD, 1 mL.min⁻¹, 5% 2-propanol/hexane, rt 13.7 (maj - S) / rt 14.8 (min - R).



(±)-5-Isopropyl tetrahydropyran-2-one (**71**). To a solution of (±)-**47** (810 mg, 5.78 mmol) in EtOAc (70 mL) was added Pd/C (530 mg, 10 mol%). The flask was purged three times with hydrogen and the reaction was stirred for 10 hours at rt under hydrogen (balloon pressure). The reaction was filtered on a celite pad and the solvent was removed. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 10% EtOAc/Hexanes to give product **71** (745 mg, 91%) as a colorless oil. R_f 0.10 (10% EtOAc/hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.36 (ddd, $J = 11, 4.5, 1.9$ Hz, 1H, CH₂O), 4.05 (dd, $J = 11, 9.9$ Hz, 1H, CH₂O), 2.61 (ddd, $J = 18, 6.8, 4.9$ Hz, 1H, CH₂CO), 2.47 (ddd, $J = 18, 9.1, 7.1$ Hz, 1H, CH₂CO), 2.01-1.91 (m, 1H, CHCH₂O), 1.73-1.53 (m, 3H, CH₂, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 72.1, 39.1, 29.3, 29.2, 22.7, 20.0, 19.7. IR (neat) 2965, 2253, 1731, 1471, 1244, 1201, 1048, 908, 728 cm⁻¹. HMRS (ESI) calcd for C₈H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 165.08860; found: 165.08883.



(3*S,5*R**)-3-Acetyl-5-isopropyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (72).** To a stirred solution of diisopropyl amine (0.16 mL, 1.1 mmol) in THF (10 mL) at - 78 °C, was added BuLi (0.45 mL, 1.1 mmol, 2.4 M in Hexanes). The reaction was stirred for 10 minutes and lactone **71** (140 mg, 1.00 mmol) and acetic anhydride (100 μ L, 1.05 mmol) were added at - 78 °C. The reaction was stirred for 10 hours at rt. Water (5 mL) and EtOAc (5 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was then extracted with EtOAc (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated NH₄Cl solution (5 mL), an aqueous saturated NaHCO₃ solution (5 mL), brine (5 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 20% EtOAc/Hexanes to give product **72** (150 mg, 80%) as a colorless oil. *R_f* 0.22 (20% EtOAc/hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.36-4.33 (m, 1H, CH₂O), 3.98 (dd, *J* = 11, 10 Hz 1H, CH₂O), 2.48-2.43 (m, 1H, COCHCO), 2.29-2.23 (m, 2H, CH₂CHCO) 2.04 (s, 3H, COCH₃), 1.76-1.66 (m, 1H, CHCH₂O), 1.59-1.53 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 165.9, 160.3, 114.9, 70.8, 38.9, 29.0, 26.8, 20.8, 19.9, 19.5. IR (neat) 2962, 1762, 1721, 1639, 1369, 1167, 1027, 784 cm⁻¹. HMRS (ESI) calcd for C₁₀H₁₆O₃Na [M+Na]⁺: 207.09917; found: 207.09893.



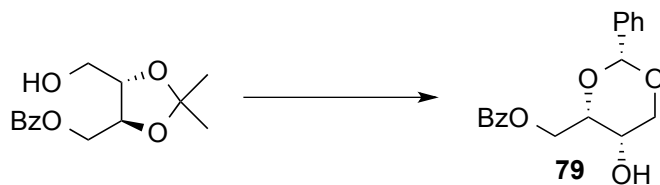
((4*S*,5*S*) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)dimethanol (78). To a solution of (+)-diethyl tartrate (3.4 mL, 20 mmol) in benzene (200 mL) at rt, was added *p*-toluenesulfonic acid (380 mg, 2.00 mmol) and 2,2-dimethoxypropane (3.0 mL, 24 mmol). The reaction was heated under reflux for 10 hours. After evaporation, DCM (200 mL) and water (200 mL) were added. The layers were separated and the organic layer was washed with water (2 x 100 mL), brine (100 mL) and dried (MgSO₄). After concentration, the crude product (4.86 g) was used without further purification.

To a solution of **77** (4.86 g, 19.7 mmol) in THF (200 mL) at 0 °C, was added LiAlH₄ (2.25 g, 59.2 mmol) by portions. The mixture was stirred at rt for 10 hours. The reaction was poured in Et₂O (200 mL) and aq. sat. Rochelle's salt solution (200 mL). The resulting mixture was

stirred for 2 hours. The layers were separated and the aqueous layer was washed with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous NH₄Cl solution (100 mL), an aqueous saturated NaHCO₃ solution (100 mL), brine (100 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 30% EtOAc/Hexanes to give product **78** (2.65 g, 82% over 2 steps) as a colorless oil. *R_f* 0.5 (50% EtOAc/Hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.03-4.00 (m, 2H, 2 CHO), 3.84-3.79 (m, 2H, CH₂OH) 3.74-3.70 (m, 2H, CH₂OH), 2.07 (s (br), 2H, OH), 1.45 (s, 6H, 2 CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 110.1, 78.6, 62.7, 27.9.



((4*S*,5*S*) 5-(Hydroxymethyl) 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl benzoate. To a solution of diol **78** (1.93 g, 11.9 mmol) in THF (150 mL), was added NaH (524 mg, 13.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 20 minutes. Benzoyl chloride (1.19 mL, 13.1 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 10 hours. After evaporation, DCM (100 mL) and water (100 mL) were added. The layers were separated and the organic layer was washed with water (2 x 50 mL), brine (50 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 15% EtOAc/Hexanes to give the desired product (2.10 g, 66%) as colorless oil. *R_f* 0.25 (20% EtOAc/Hexanes). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ph), 7.57 (dd, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 1H, Ph), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 2H, Ph), 4.52 (dd, *J* = 12, 4.2 Hz, 2H, CH₂OBz), 4.44 (dd, *J* = 12, 4.8 Hz, 2H, CH₂OBZ), 4.30-4.24 (m, 1H, CHCH₂OBz), 4.09-4.04 (m, 1H, CHCH₂OH), 3.89 (dd, *J* = 12, 3.5 Hz, 1H, CH₂OH), 3.73 (dd, *J* = 12, 4.3 Hz, 1H, CH₂OH), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 133.3, 129.6, 129.5, 128.4, 109.8, 78.3, 75.1, 64.3, 61.9, 27.03, 26.95. IR (neat) 3480, 2990, 2939, 2251, 1769, 1722, 1602, 1381, 1271, 1094, 910, 710 cm⁻¹.



((4*S*, 5*S*) 5-Hydroxy-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl) methyl benzoate (79). To a solution of ((4*S*,5*S*) 5-(hydroxymethyl) 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl benzoate (2.10 g, 7.87 mmol) in methanol (50 mL) was added hydrogen chloride 10% in water (a few drops). The resulting mixture was stirred for 3 hours at rt. The solvent was then evaporated. Dichloromethane (60 ml) was added to the flask, followed by benzaldehyde (1.6 mL, 15.7 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (150 mg, 0.79 mmol). The reaction was stirred for 10 hours at rt. The mixture was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography eluting with 20% EtOAc/Hexanes to give product **79** (2.13 g, 86%) as colorless oil. R_f 0.18 (20% EtOAc/Hexanes). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.0-8.07 (m, 2H, Bz), 7.60-7.56 (m, 1H, Bz), 7.55-7.53 (m, 2H, Ph), 7.49-7.45 (m, 2H, Bz), 7.42-7.49 (m, 3H, Ph), 5.65 (s, 1H, OCHO), 4.65 (dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz, 1H, CH_2OBz), 4.61-4.55 (m, 1H, CH_2OBz), 4.73-4.35 (m, 1H, BzOCH_2CH), 4.31 (dd, $J = 12.0, 1.9$ Hz, 1H, CHCH_2O), 4.15 (dd, $J = 12.1, 1.5$ Hz, 1H, CHCH_2O), 3.75 (s, 1H, CHOH), 2.80 (s (br), 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 138.2, 134.0, 130.6, 130.0, 129.3, 129.2, 126.8, 102.5, 78.4, 73.3, 64.8, 64.7.

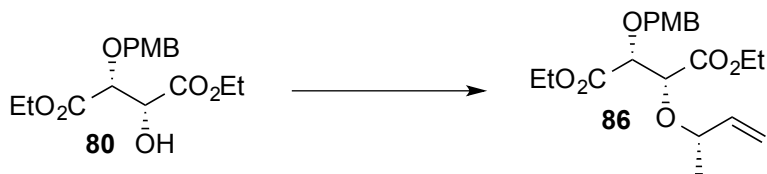


(2*R*,3*R*)-Diethyl 2-hydroxy-3-(4-methoxybenzyloxy)succinate (80). To a solution of (+)-diethyl tartrate (17.2 mL, 100 mmol) in DMF (300 mL), was added NaH (4.82 g, 120 mmol, 60% in oil). The resulting mixture was stirred for 10 minutes, then *p*-methoxybenzyl bromide (24 g, 120 mmol) and TBAI (150 mg, 0.41 mmol) were added. The mixture was stirred for 10 hours at rt and concentrated under vacuo. Et_2O (400 mL) and water (300 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous NH_4Cl solution (100 mL), an aqueous saturated NaHCO_3 solution (100 mL), brine (100 mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with

10% EtOAc/Toluene to give product **80** (33 g, 83%) as a colorless oil. R_f 0,33 (30% EtOAc/Hexanes). $[\alpha]_D^{25} = +48.9$ (c 0.5 M in DCM). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 4.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.62 (s (br), 1H, CHOH), 4.37 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.33-4.27 (m, 3H, CHOPMB , $\text{CH}_{2\text{ester}}$), 4.25-4.16 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{ester}}$), 4.15-3.99 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{ester}}$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.07 (s (br), 1H, OH), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3ester), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3ester). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.41, 159.54, 129.96, 128.76, 113.92, 113.75, 77.60, 72.48, 72.34, 62.02, 61.55, 55.26, 14.21, 14.02. **IR (neat)** 3514, 2983, 2254, 1747, 1514, 1248, 907, 728 cm^{-1} . **HMRS** (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 349.12230; found: 349.12457.



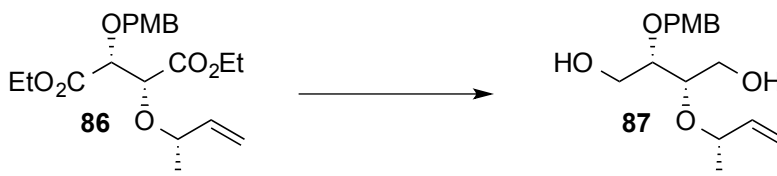
(E)-But-2-en-1-yl tert-butyl carbonate. To a solution of crotyl alcohol (2.5 mL, 29 mmol) in THF (300 mL) at -78 $^\circ\text{C}$, was added BuLi (13 mL, 32 mmol, 2.4 M in Hexanes) and di-*tert*-butyl dicarbonate (6.7 mL, 29 mmol). The reaction mixture was warmed to rt and stirred for 10 hours. Water (200 mL) and Et_2O (200 mL) were added. The layers were separated and the organic layer was washed with water (3 x 100 mL), brine (100 mL) and dried (MgSO_4). After concentration, the desired product (4.67 g, 93%) could be used without further purification. R_f 0.41 (10% EtOAc/Hexanes). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.94-5.71 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}$), 5.64-5.56 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 4.56-4.39 (m, 2H, CH_2), 1.81-1.64 (m, 3H, CH_3), 1.50 (s, 9H, *t*-Bu). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 131.9, 124.8, 81.9, 67.6, 27.8, 17.8.



(2R,3R)-Diethyl 2-((S)-but-3-en-2-yloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)succinate (86).¹²³ To a solution of alcohol **80** (10.0 g, 30.7 mmol) in THF (300 mL) at -78 $^\circ\text{C}$, was added BuLi (17

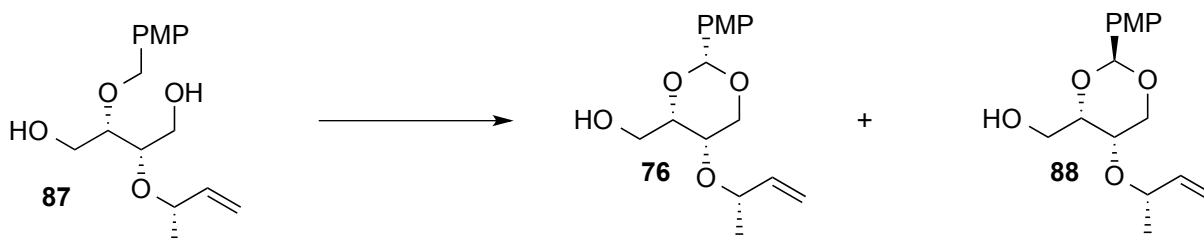
¹²³ It should be noted that this procedure is not reproducible. Details are missing.

mL, 37 mmol, 2.2 M in Hexanes). The reaction was stirred for 10 minutes at - 78 °C, then warmed to rt and stirred for another 15 minutes. Copper(I) iodide (7.01 g, 36.8 mmol) and DMF (30 mL) were added and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. A solution of pre-heated [Ir(cod)Cl]₂ (515 mg, 0.767 mmol) and phosphoramidite **85** (827 mg, 1.53 mmol) in THF was added. The resulting mixture was stirred for 30 minutes, then (*E*)-but-2-enyl *tert*-butyl carbonate (15.8 g, 92.0 mmol) was added. The reaction was stirred for 24 hours. An aqueous NH₄Cl solution (200 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated NaHCO₃ solution (100 mL), brine (100 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 20% EtOAc/Hexanes to give product **86** (3.96 g, 34%) as a colorless oil. *R_f* 0.63 (30% EtOAc/Hexanes). [α]_D²⁵ = +18.8 (*c* = 1.00 in DCM). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph), 5.93-5.71 (m, 1H, CH=CH₂), 5.10 (d, *J* = 11 Hz, 1H, CH=CH₂ (*E*)), 5.06 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH=CH₂ (*Z*)), 4.78 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.42 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.33 (q, *J* = 3.8, Hz, 2H, CH₂ester), 4.25 (q, *J* = 7.14 Hz, 2H, CH₂ester), 4.18-3.98 (m, 2H, 2 CHO), 3.91-3.82 (m, 1H, CHCH=CH₂), 3.79 (s, 3H, OMe), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ester), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃CH), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ester). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.5, 160.3, 140.5, 130.9, 130.0, 117.1, 114.5, 81.0, 79.2, 79.1, 73.7, 62.0, 61.9, 56.1, 21.4, 15.1, 14.9. IR (neat) 3520, 2981, 2255, 1758, 1514, 1251, 911, 734. HMRS (ESI) calcd for C₂₀H₂₈NaO₇ [M+Na]⁺: 403.17272; found: 403.17224.



(*2S,3S*)-2-(((*S*)-but-3-en-2-yl)oxy)-3-(((4-methoxybenzyl)oxy)butane-1,4-diol (**87**). To a solution of diester **86** (3.96 g, 10.4 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C, was added portionwise LiAlH₄ (95%, 1.00 g, 26.0 mmol). The resulting mixture was stirred at rt for 10 hours. The reaction mixture was slowly poured into a mixture of Et₂O (200 mL) and saturated aqueous Rochelle's salt solution (200 mL). The mixture was vigorously stirred at rt for 2 hours. The

layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous NH₄Cl solution (50 mL), an aqueous saturated NaHCO₃ solution (50 mL), brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. The desired crude product **87** (3.13 g, >98%) was obtained pure enough to be used in the following step. A small fraction was purified by flash chromatography (50% EtOAc/Hexanes) for characterization purpose. *R_f* 0.18 (50% EtOAc/Hexanes). [α]_D²⁵ = +25.1 (*c* 1.00 in DCM). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 5.84-5.63 (m, 1H, CH=CH₂), 5.22-5.10 (m, 2H, CH=CH₂), 4.61-4.53 (m, 2H, CH₂Ar), 4.07-3.96 (m, 1H, CHCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.80-3.56 (m, 5H, 2xCH₂OH + 2xCHOCH), 2.25 (s (br), 2H, OH), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CHCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 140.3, 130.4, 129.8, 116.9, 114.2, 78.3, 77.5, 72.5, 61.9, 61.1, 60.9, 55.6, 21.9. IR (neat) 3435, 2932, 2249, 1612, 1514, 1249, 908, 732, 648 cm⁻¹. HMRS (ESI) calcd for C₁₆H₂₄O₅Na [M+Na]⁺: 319.15159; found: 319.15016.



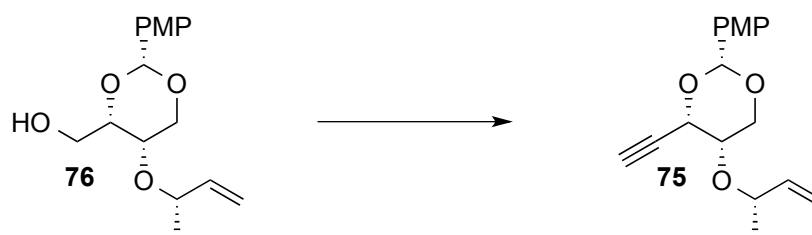
((2*R*,4*S*,5*S*)-5-(((*S*)-but-3-en-2-yl)oxy)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)methanol (76) and ((2*S*,4*S*,5*S*)-5-(((*S*)-but-3-en-2-yl)oxy)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)methanol (88). To a stirred solution of diol **87** (2.45 g, 8.27 mmol) in DCM (80 mL) and water (1.0 mL), was added drop wise a solution of DDQ (2.06 g, 9.07 mmol) in DCM (20 mL). After 4 hours an aqueous saturated NaHCO₃ solution (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 25% EtOAc/Hexanes to give product **88** (1.04 g, 43%) as a colorless oil and product **76** (1.21 g, 50%) as a white solid.

((2*S*,4*S*,5*S*)-5-(((*S*)-but-3-en-2-yl)oxy)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)methanol

(88). R_f 0.16 (25% EtOAc/Hexanes). $[\alpha]_D^{25} = +10.3$ (c 1.30 in DCM) (10/1 mixture). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 7.66-7.59 (m, 2H, Ar), 6.92-6.89 (m, 2H, Ar), 6.08 (s, 1H, OCHO), 5.82-5.69 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.14 (d, $J = 13$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(E)$), 5.05 (dd, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(Z)$), 4.30-4.23 (m, 2H, CH_2OH), 3.89-3.79 (m, 2H, CH_2O), 3.67-3.64 (m, 2H, $2\text{CHO}_{\text{cycle}}$), 3.60-3.42 (m, 1H, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 2.05 (s (br), 1H, OH), 1.27 (d, $J = 4.7$ Hz, CH_3).

((2*R*,4*S*,5*S*)-5-(((*S*)-but-3-en-2-yl)oxy)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)methanol

(76). R_f 0.08 (25% EtOAc/Hexanes). $[\alpha]_D^{25} = -11.8$ (c 0.60 in DCM). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 7.74-7.70 (m, 2H, Ar), 6.91-6.87 (m, 2H, Ar), 5.82-5.76 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.49 (s, 1H, OCHO), 5.27-5.21 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(E)$), 5.02-4.98 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(Z)$), 4.20 (dd, $J = 12.3, 1.5$ Hz, 1H, CHCH_2OR), 3.97-3.94 (m, 1H, CH_2OH), 3.76-3.69 (m, 3H, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$, CHCH_2OR , CH_2OH), 3.54 (dd, $J = 12.3, 1.6$ Hz, 1H, CHCH_2OR), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 2.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, CHCH_2OH), 1.71 (m, 1H, OH), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 160.1, 142.1, 132.5, 128.9, 115.6, 114.3, 102.3, 80.5, 78.0, 70.8 (2C), 63.5, 55.4, 21.9. **IR** (neat) 2984, 1742, 1373, 1242, 1047 cm^{-1} . **HMRS** (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 317.13553; found: 317.13594.

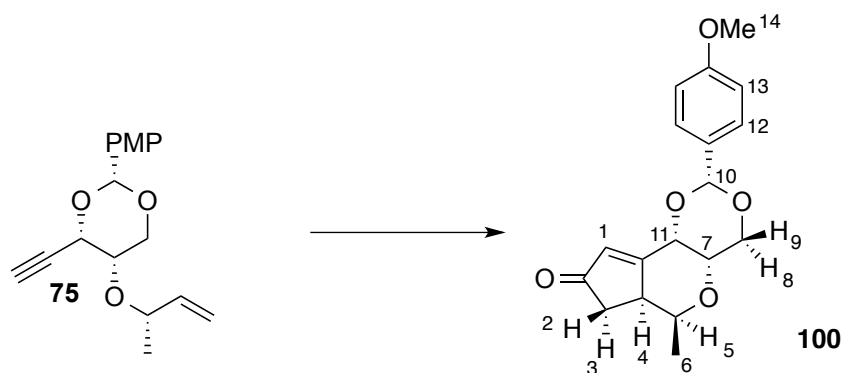


((2*R*,4*S*,5*S*)-5-(((*S*)-but-3-en-2-yl)oxy)-4-ethynyl-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxane **(75).**

To a solution of alcohol **76** (335 mg, 1.14 mmol) in DCM (10 mL), was successively added, MS 4Å (1 g), *N*-chlorosuccinimide (167 mg, 1.25 mmol) and potassium carbonate (1.57 g, 11.4 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C, and *N*-*tert*-butylbenzenesulfenamide (10 μL , 0.06 mmol) was added. The reaction was stirred for 1 hour at 0 °C. The reaction mixture was then filtered through a celite-pad. A 10% sodium carbonate solution (10 mL) was added to the

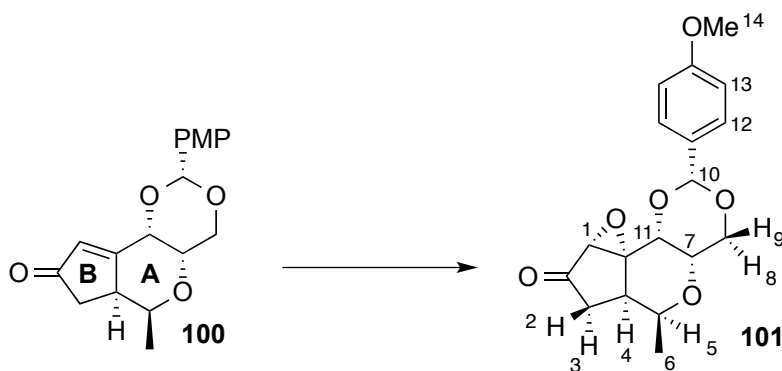
filtrate and the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was clean enough to be used in the next reaction.

To a solution of crude aldehyde **89** in methanol (10 mL) was added dried K₂CO₃ (630 mg, 4.56 mmol), followed by dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate (483 mg, 2.51 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 hours. An aqueous saturated NaHCO₃ solution (10 mL) and DCM (20 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 30% EtOAc/Hexanes to give product **75** (300 mg, 91%) as white crystals. *R*_f 0.12 (30% EtOAc/Hexanes). [α]_D²⁵ = - 41.6 (*c* 1.50 in CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 5.90-5.85 (m, 1H, CH=CH₂), 5.80 (s, 1H, OCHO), 5.25 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, CH=CH₂(*E*)), 5.09 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH=CH₂(*Z*)), 4.39 (s, 1H, OCHC^{IV}_{alkyne}), 4.23-4.18 (m, 1H, CHCH=CH₂), 4.10 (dd, *J* = 12.1, 1.6 Hz, 1H, CH₂O), 3.52 (dd, *J* = 12.1, 1.7 Hz, 1H, CH₂O), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CHCH₂OR), 2.10 (s, 1H, CH_{alkyne}), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CHCH₃). X-Ray data analysis for product **75** is available in “Annexe II”.



(2*R*,4*aS*,6*S*,6*aS*,9*bS*)-2-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-4*a*,6*a*,7,9*b*-tetrahydro-4*H*-cyclopenta[4,5]pyrano[3,2-*d*][1,3]dioxin-8(6*H*)-one (100). To a solution of alkyne **75** (300 mg, 1.04 mmol) in DCM (10 mL) at rt, was added dicobalt octacarbonyl (534 mg, 1.56 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 2 hours. The mixture was then filtered on silica gel eluting with DCM. The solvent was removed in vacuo. To a solution of the cobalt complex in

DCM (10 mL) at rt was added NMO (624 mg, 5.32 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 hours. The solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 60% EtOAc/Hexanes to give product **100** (250 mg, 76%) as white crystals. R_f 0.25 (50% EtOAc/Hexanes). $[\alpha]_D^{25} = +34.9$ (c 0.45 in DCM). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.49-7.44 (m, 2H, H^{12}), 6.92-6.88 (m, 2H, H^{13}), 6.25 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H^1), 5.64 (s, 1H, H^{10}), 4.88 (s, 1H, H^{11}), 4.67-4.61 (m, 1H, H^5), 4.33 (dd, $J = 21, 2.3$, Hz, 1H, H^9), 4.17 (dd, $J = 21, 3.2$ Hz, 1H, H^8), 3.81 (s, 3H, H^{14}), 3.79-3.74 (m, 1H, H^4), 3.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H^7), 2.45 (dd, $J = 28, 8.2$ Hz, 1H, H^3), 2.02 (dd, $J = 28, 2.4$ Hz, 1H, H^2), 1.09 (d, $J = 9$ Hz, 3H, H^6). **IR** (neat) 2051, 1711, 1265, 1169, 907, 708, 631 cm^{-1} . **HMRS** (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 339.12029; found: 339.12185. X-Ray data analysis for compound **100** is available in “Annexe III”.



(2a*R*,3*S*,4a*S*,7*R*,8a*R*,8b*S*,9a*R*)-7-(4-methoxyphenyl)-3-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-oxireno[2'',3'':1',5']cyclopenta[1',2':4,5]pyrano[3,2-*d*][1,3]dioxin-1(9a*H*)-one (101). To a stirred solution of α,β -unsaturated ketone **100** (47 mg, 0.15 mmol) in MeOH (10 mL) at 0 °C, was added hydrogen peroxide (235 μL , 0.78 mmol) and sodium hydroxide (1.9 mL, 11.4 mmol, 6M in water). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min, then warmed up to rt. The reaction mixture was quenched by the addition of aqueous saturated NH_4Cl solution (5 mL). After separation, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 50% EtOAc/Hexanes to give product **101** (42 mg, 84%) as a white solid. R_f 0.3 (50% EtOAc/Hexanes). $[\alpha]_D^{25} = +51.4$ (c 1.10 in DCM). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, J

= 6.7 Hz, 2H, H¹²), 6.98-6.97 (m 2H, H¹³), 5.93 (s, 1H, H¹⁰), 4.34-4.33 (m, 1H, H⁵), 4.15 (dd, $J = 9.9, 0.98$ Hz, 1H, H⁹), 4.01 (dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz, 1H, H⁸), 3.89 (s, 1H, H¹¹), 3.77 (s, 3H, H¹⁴), 3.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H⁷), 3.52 (s, 1H, H¹), 3.39-3.36 (m, 1H, H⁴), 2.74 (dd, $J = 14, 6.4$ Hz, 1H, H³), 2.74 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H²), 1.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, H⁶). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 185.2, 144.3, 116.5, 114.8, 102.0, 90.0, 64.9, 62.6, 59.8, 56.7, 53.4, 49.9, 31.5, 30.2, 27.1, 11.5. **HMRS** (ESI) calcd for C₁₇H₁₇O₆ [M+Na]⁺: 340.3009; found: 340.2984.

Annexe II – Structure par diffraction des rayons X du composé 75

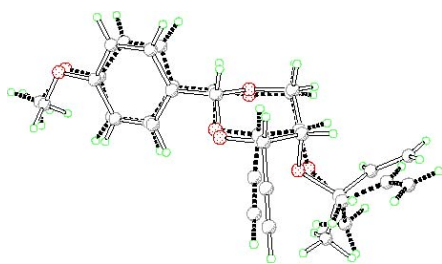


Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₇ H₂₀ O₄.

Identification code	hele36
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₀ O ₄
Formula weight	288.33
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 11.2279(4) Å α = 90° b = 11.7316(5) Å β = 90° c = 12.0739(5) Å γ = 90°
Volume	1590.39(11) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.204 g/cm ³
Absorption coefficient	0.694 mm ⁻¹
F(000)	616
Crystal size	0.15 x 0.13 x 0.03 mm
Theta range for data collection	5.26 to 67.92°
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	25851
Independent reflections	2877 [R _{int} = 0.102]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9794 and 0.9094
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2877 / 717 / 384
Goodness-of-fit on F ²	1.050
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0561, wR ₂ = 0.1597
R indices (all data)	R ₁ = 0.0718, wR ₂ = 0.1691
Absolute structure parameter	0.0(4)

Largest diff. peak and hole 0.161 and -0.162 e/Å³

Comments:

The crystal structure is characterized by the presence of whole structure disorder. The molecules are disordered such each atoms occupies two sites. The occupancy factor of major model refined to 0.697(4).

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for C₁₇ H₂₀ O₄.

Ueq is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

Occ.	x	y	z	Ueq
C(1)	0.697(4)-2401(11)	8138(7)	6721(9)	73(3)
O(1)	0.697(4)-2989(3)	7232(3)	6149(3)	59(1)
C(2)	0.697(4)-2336(4)	6552(4)	5458(4)	53(1)
C(3)	0.697(4)-1147(6)	6747(7)	5219(6)	59(2)
C(4)	0.697(4) -563(7)	6012(6)	4486(5)	57(2)
C(5)	0.697(4)-1102(4)	5061(4)	4052(4)	45(1)
C(6)	0.697(4)-2285(4)	4871(5)	4324(4)	63(1)
C(7)	0.697(4)-2901(4)	5619(5)	5028(4)	70(1)
C(8)	0.697(4) -464(5)	4219(5)	3360(4)	41(1)
O(8)	0.697(4) 323(6)	4793(5)	2622(3)	50(1)
C(9)	0.697(4) 894(6)	3996(7)	1879(5)	44(2)
C(10)	0.697(4) 1575(6)	3109(7)	2565(6)	39(1)
C(11)	0.697(4) 727(5)	2595(5)	3400(4)	41(1)
O(11)	0.697(4) 163(4)	3464(4)	4050(3)	39(1)
C(12)	0.697(4) 1672(7)	4627(7)	1137(6)	55(2)
C(13)	0.697(4) 2290(9)	5124(8)	521(6)	65(2)
O(14)	0.697(4) 2519(5)	3722(7)	3129(9)	50(2)
C(14)	0.697(4) 3676(6)	3273(6)	2841(6)	48(2)
C(15)	0.697(4) 3910(4)	2209(5)	3449(4)	63(1)
C(16)	0.697(4) 4041(6)	1220(5)	3018(5)	84(2)
C(17)	0.697(4) 4547(5)	4216(6)	3104(7)	85(2)
C(21)	0.303(4)-2480(19)	8232(14)	7050(17)	57(5)
O(21)	0.303(4)-2833(6)	7088(5)	6805(7)	48(2)
C(22)	0.303(4)-2197(8)	6435(7)	6095(9)	44(2)
C(23)	0.303(4)-1179(11)	6808(14)	5554(10)	38(3)

C(24)	0.303(4)	-578(12)	6064(11)	4854(10)	38(3)
C(25)	0.303(4)	-1032(7)	4997(7)	4618(9)	37(2)
C(26)	0.303(4)	-2001(8)	4616(8)	5233(8)	49(2)
C(27)	0.303(4)	-2578(8)	5339(7)	5974(7)	44(2)
C(28)	0.303(4)	-430(9)	4196(9)	3867(9)	39(2)
O(28)	0.303(4)	188(11)	4772(10)	3004(8)	38(2)
C(29)	0.303(4)	769(12)	4003(12)	2216(9)	30(2)
C(30)	0.303(4)	1528(14)	3100(17)	2791(14)	40(3)
C(31)	0.303(4)	884(14)	2658(12)	3800(10)	45(3)
O(31)	0.303(4)	403(9)	3539(8)	4466(7)	38(2)
C(32)	0.303(4)	1342(14)	4696(14)	1409(12)	45(3)
C(33)	0.303(4)	1866(19)	5220(17)	740(18)	64(5)
O(34)	0.303(4)	2653(12)	3481(18)	3168(19)	44(3)
C(34)	0.303(4)	3755(13)	3305(14)	2591(16)	47(3)
C(35)	0.303(4)	3925(8)	2127(9)	2194(7)	53(2)
C(36)	0.303(4)	3920(8)	1811(12)	1181(8)	69(4)
C(37)	0.303(4)	4710(10)	3580(12)	3492(11)	58(3)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$.

Occ.	x	y	z	Ueq	
H(1A)	0.697(4)	-1703	7837	7111	110
H(1B)	0.697(4)	-2950	8480	7258	110
H(1C)	0.697(4)	-2147	8718	6188	110
H(3)	0.697(4)	-736	7370	5546	70
H(4)	0.697(4)	236	6176	4281	69
H(6)	0.697(4)	-2685	4225	4029	76
H(7)	0.697(4)	-3712	5478	5205	84
H(8)	0.697(4)	-1058	3777	2917	49
H(9)	0.697(4)	270	3600	1431	53
H(10)	0.697(4)	1915	2504	2075	47
H(11A)	0.697(4)	112	2145	3007	49
H(11B)	0.697(4)	1170	2072	3895	49
H(13)	0.697(4)	2790	5526	21	78
H(14)	0.697(4)	3698	3113	2028	57
H(15)	0.697(4)	3970	2261	4232	75

H(16A)	0.697(4)	3988	1127	2238	100
H(16B)	0.697(4)	4190	579	3479	100
H(17A)	0.697(4)	4538	4369	3902	127
H(17B)	0.697(4)	4319	4908	2702	127
H(17C)	0.697(4)	5350	3984	2879	127
H(21A)	0.303(4)	-1983	8237	7717	85
H(21B)	0.303(4)	-3190	8701	7176	85
H(21C)	0.303(4)	-2026	8543	6426	85
H(23)	0.303(4)	-897	7564	5660	45
H(24)	0.303(4)	157	6293	4534	45
H(26)	0.303(4)	-2272	3855	5146	58
H(27)	0.303(4)	-3235	5068	6395	53
H(28)	0.303(4)	-1038	3676	3532	47
H(29)	0.303(4)	118	3585	1823	36
H(30)	0.303(4)	1654	2452	2266	48
H(31A)	0.303(4)	231	2148	3559	54
H(31B)	0.303(4)	1445	2201	4251	54
H(33)	0.303(4)	2291	5645	198	76
H(34)	0.303(4)	3824	3854	1960	56
H(35)	0.303(4)	4049	1554	2738	63
H(36A)	0.303(4)	3799	2356	610	83
H(36B)	0.303(4)	4037	1031	1000	83
H(37A)	0.303(4)	5446	3834	3132	87
H(37B)	0.303(4)	4872	2894	3930	87
H(37C)	0.303(4)	4413	4185	3979	87

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	89(5)	53(4)	79(6)	-6(3)	52(5)	11(3)
O(1)	62(2)	69(2)	46(2)	2(2)	20(2)	27(2)
C(2)	66(2)	57(3)	36(2)	3(2)	21(2)	31(2)
C(3)	79(3)	41(3)	55(5)	-3(3)	34(3)	-2(3)

C(4)	69(3)	48(3)	54(4)	2(3)	36(3)	7(2)
C(5)	53(2)	53(3)	29(2)	2(2)	5(2)	19(2)
C(6)	43(2)	87(3)	60(3)	-23(2)	-1(2)	19(2)
C(7)	50(2)	100(4)	61(3)	-26(3)	2(2)	24(2)
C(8)	46(2)	48(3)	29(2)	3(2)	-1(2)	18(2)
O(8)	70(2)	54(2)	25(2)	8(2)	14(2)	24(2)
C(9)	54(3)	60(3)	18(3)	-3(2)	0(2)	19(2)
C(10)	33(2)	48(3)	35(3)	2(2)	5(2)	1(2)
C(11)	42(2)	46(3)	35(3)	-1(2)	10(2)	11(2)
O(11)	49(2)	43(2)	26(2)	1(2)	2(2)	10(2)
C(12)	83(5)	57(4)	24(3)	2(3)	17(2)	27(3)
C(13)	104(6)	62(4)	30(3)	5(2)	19(3)	30(4)
O(14)	32(2)	78(4)	40(2)	-8(3)	-1(2)	1(2)
C(14)	36(3)	70(3)	37(3)	-6(2)	2(2)	1(2)
C(15)	54(2)	95(3)	39(2)	10(2)	-2(2)	15(2)
C(16)	93(4)	80(3)	78(3)	20(3)	10(3)	13(3)
C(17)	41(3)	95(5)	118(6)	-38(4)	11(3)	-12(3)
C(21)	62(9)	48(7)	59(10)	-9(6)	-2(8)	-11(6)
O(21)	57(4)	34(4)	53(4)	-1(3)	19(3)	-13(3)
C(22)	52(4)	48(4)	33(4)	-2(4)	8(4)	-12(4)
C(23)	50(5)	44(5)	20(5)	-7(4)	-7(3)	-15(4)
C(24)	45(5)	43(5)	24(6)	2(4)	-7(4)	-17(4)
C(25)	36(4)	40(4)	34(4)	1(4)	2(3)	-10(3)
C(26)	47(4)	47(5)	52(5)	2(4)	10(4)	-20(4)
C(27)	44(4)	53(4)	36(4)	3(3)	7(3)	-16(4)
C(28)	44(4)	45(5)	29(5)	10(4)	4(4)	-12(4)
O(28)	54(4)	35(4)	25(5)	7(4)	9(4)	0(3)
C(29)	43(4)	39(5)	9(5)	2(4)	-2(4)	-12(4)
C(30)	41(5)	48(5)	31(5)	8(4)	9(4)	9(4)
C(31)	54(6)	42(5)	37(6)	11(5)	17(5)	0(4)
O(31)	48(4)	37(4)	30(4)	7(4)	7(3)	-3(3)
C(32)	67(7)	44(6)	25(6)	-1(5)	7(5)	-7(6)
C(33)	93(12)	49(10)	49(9)	4(7)	24(7)	-10(9)
O(34)	34(4)	68(6)	30(4)	-13(4)	1(3)	17(4)
C(34)	28(5)	66(6)	46(7)	1(5)	1(4)	15(5)
C(35)	42(4)	69(5)	48(4)	-2(4)	4(4)	20(4)
C(36)	50(5)	103(9)	54(5)	-35(6)	-3(4)	34(6)
C(37)	40(5)	55(7)	80(7)	-7(6)	-17(5)	11(5)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C17 H20 O4

C(1)-O(1)	1.430(9)	C(30)-O(34)	1.415(13)
O(1)-C(2)	1.367(5)	C(30)-C(31)	1.509(13)
C(2)-C(7)	1.367(7)	C(31)-O(31)	1.416(12)
C(2)-C(3)	1.385(7)	C(32)-C(33)	1.174(14)
C(3)-C(4)	1.399(7)	O(34)-C(34)	1.434(14)
C(4)-C(5)	1.373(7)	C(34)-C(35)	1.475(14)
C(5)-C(6)	1.386(6)	C(34)-C(37)	1.561(15)
C(5)-C(8)	1.480(6)	C(35)-C(36)	1.278(11)
C(6)-C(7)	1.404(6)	C(2)-O(1)-C(1)	118.7(5)
C(8)-O(11)	1.404(5)	O(1)-C(2)-C(7)	116.7(4)
C(8)-O(8)	1.424(6)	O(1)-C(2)-C(3)	123.3(5)
O(8)-C(9)	1.445(6)	C(7)-C(2)-C(3)	120.0(4)
C(9)-C(12)	1.453(8)	C(2)-C(3)-C(4)	118.8(6)
C(9)-C(10)	1.535(7)	C(5)-C(4)-C(3)	122.3(6)
C(10)-O(14)	1.449(7)	C(4)-C(5)-C(6)	117.6(4)
C(10)-C(11)	1.512(7)	C(4)-C(5)-C(8)	122.9(4)
C(11)-O(11)	1.434(6)	C(6)-C(5)-C(8)	119.4(5)
C(12)-C(13)	1.173(9)	C(5)-C(6)-C(7)	120.9(5)
O(14)-C(14)	1.444(7)	C(2)-C(7)-C(6)	120.1(4)
C(14)-C(15)	1.471(9)	O(11)-C(8)-O(8)	111.0(4)
C(14)-C(17)	1.511(8)	O(11)-C(8)-C(5)	109.2(4)
C(15)-C(16)	1.279(8)	O(8)-C(8)-C(5)	109.8(4)
C(21)-O(21)	1.431(13)	C(8)-O(8)-C(9)	111.0(5)
O(21)-C(22)	1.353(10)	O(8)-C(9)-C(12)	108.6(5)
C(22)-C(27)	1.364(11)	O(8)-C(9)-C(10)	108.9(4)
C(22)-C(23)	1.387(12)	C(12)-C(9)-C(10)	112.2(5)
C(23)-C(24)	1.390(13)	O(14)-C(10)-C(11)	110.2(6)
C(24)-C(25)	1.382(12)	O(14)-C(10)-C(9)	106.3(6)
C(25)-C(26)	1.391(10)	C(11)-C(10)-C(9)	108.5(5)
C(25)-C(28)	1.470(12)	O(11)-C(11)-C(10)	111.0(5)
C(26)-C(27)	1.393(11)	C(8)-O(11)-C(11)	110.2(3)
C(28)-O(31)	1.411(12)	C(13)-C(12)-C(9)	178.6(9)
C(28)-O(28)	1.423(10)	C(14)-O(14)-C(10)	111.3(7)
O(28)-C(29)	1.465(12)	O(14)-C(14)-C(15)	110.5(6)
C(29)-C(32)	1.423(13)	O(14)-C(14)-C(17)	105.4(6)
C(29)-C(30)	1.526(13)	C(15)-C(14)-C(17)	113.6(6)

C(16)-C(15)-C(14)	125.9(5)	C(28)-O(28)-C(29)	113.6(9)
C(22)-O(21)-C(21)	121.1(1)	C(32)-C(29)-O(28)	107.1(1)
O(21)-C(22)-C(27)	115.8(7)	C(32)-C(29)-C(30)	117.1(12)
O(21)-C(22)-C(23)	123.7(9)	O(28)-C(29)-C(30)	112.4(1)
C(27)-C(22)-C(23)	120.4(9)	O(34)-C(30)-C(31)	106(14)
C(22)-C(23)-C(24)	119.3(11)	O(34)-C(30)-C(29)	115.2(14)
C(25)-C(24)-C(23)	121(11)	C(31)-C(30)-C(29)	109.8(1)
C(24)-C(25)-C(26)	118.0(9)	O(31)-C(31)-C(30)	113(11)
C(24)-C(25)-C(28)	122.5(9)	C(28)-O(31)-C(31)	111.2(8)
C(26)-C(25)-C(28)	118.9(8)	C(33)-C(32)-C(29)	176.1(18)
C(25)-C(26)-C(27)	120.8(8)	C(30)-O(34)-C(34)	124.6(16)
C(22)-C(27)-C(26)	119.8(7)	O(34)-C(34)-C(35)	113.8(14)
O(31)-C(28)-O(28)	108.1(9)	O(34)-C(34)-C(37)	103(13)
O(31)-C(28)-C(25)	109.8(8)	C(35)-C(34)-C(37)	109.3(11)
O(28)-C(28)-C(25)	111.9(8)	C(36)-C(35)-C(34)	125.7(12)

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C₁₇ H₂₀ O₄.

C(1)-O(1)-C(2)-C(7)	172.7(7)	O(8)-C(9)-C(10)-O(1)	-65.3(7)
C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	-5.0(9)	C(12)-C(9)-C(10)-O(1)	55.0(7)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.9(5)	O(8)-C(9)-C(10)-C(12)	53.2(7)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	3.4(9)	C(12)-C(9)-C(10)-C(1)	173.6(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-4.3(1)	O(14)-C(10)-C(11)-O(11)	62.1(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	2.9(9)	C(9)-C(10)-C(11)-O(11)	-54.0(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(8)	-174.2(6)	O(8)-C(8)-O(11)-C(11)	-62.5(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.7(8)	C(5)-C(8)-O(11)-C(11)	176.2(4)
C(8)-C(5)-C(6)-C(7)	176.5(5)	C(10)-C(11)-O(11)-C(8)	58.7(6)
O(1)-C(2)-C(7)-C(6)	-179.1(5)	O(8)-C(9)-C(12)-C(13)	-133(31)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-1.3(8)	C(10)-C(9)-C(12)-C(13)	107(31)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-0.1(8)	C(11)-C(10)-O(14)-C(14)	121.4(8)
C(4)-C(5)-C(8)-O(11)	81.7(7)	C(9)-C(10)-O(14)-C(14)	-121.3(7)
C(6)-C(5)-C(8)-O(11)	-95.4(6)	C(10)-O(14)-C(14)-C(15)	-77.9(8)
C(4)-C(5)-C(8)-O(8)	-40.2(7)	C(10)-O(14)-C(14)-C(17)	159.0(7)
C(6)-C(5)-C(8)-O(8)	142.7(5)	O(14)-C(14)-C(15)-C(16)	115.4(7)
O(11)-C(8)-O(8)-C(9)	63.4(6)	C(17)-C(14)-C(15)-C(16)	-126.4(6)
C(5)-C(8)-O(8)-C(9)	-175.8(5)	C(21)-O(21)-C(22)-C(27)	176.3(14)
C(8)-O(8)-C(9)-C(12)	179.3(5)	O(21)-C(22)-C(23)-C(24)	178.9(11)
C(8)-O(8)-C(9)-C(10)	-58.2(7)	C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	2(2)

C(22)-C(23)-C(24)-C(25) 6(2)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)-10.1(18)
C(23)-C(24)-C(25)-C(28)178.9(12)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27) 7.1(16)
C(28)-C(25)-C(26)-C(27)178.4(9)
O(21)-C(22)-C(27)-C(26)177.9(9)
C(23)-C(22)-C(27)-C(26) -5.3(16)
C(25)-C(26)-C(27)-C(22) 0.5(15)
C(24)-C(25)-C(28)-O(31) 87.4(13)
C(26)-C(25)-C(28)-O(31)-83.5(12)
C(24)-C(25)-C(28)-O(28)-32.6(15)
C(26)-C(25)-C(28)-O(28)156.5(1)
O(31)-C(28)-O(28)-C(29) 60.9(12)
C(25)-C(28)-O(28)-C(29)-178.2(1)
C(28)-O(28)-C(29)-C(32)179.9(11)
C(28)-O(28)-C(29)-C(30)-50.2(14)
C(32)-C(29)-C(30)-O(34) 46.2(18)
O(28)-C(29)-C(30)-O(34)-78.4(15)
C(32)-C(29)-C(30)-C(31)165.8(13)
O(28)-C(29)-C(30)-C(31) 41.2(17)
O(34)-C(30)-C(31)-O(31) 78.3(15)
C(29)-C(30)-C(31)-O(31)-46.8(17)
O(28)-C(28)-O(31)-C(31)-65.5(12)
C(25)-C(28)-O(31)-C(31)172.2(9)
C(30)-C(31)-O(31)-C(28) 60.4(14)
O(28)-C(29)-C(32)-C(33) 145(29)
C(30)-C(29)-C(32)-C(33) 18(29)
C(31)-C(30)-O(34)-C(34) 139(2)
C(29)-C(30)-O(34)-C(34) -99(2)
C(30)-O(34)-C(34)-C(35) -47(3)
C(30)-O(34)-C(34)-C(37)-165(17)
O(34)-C(34)-C(35)-C(36)111.1(17)
C(37)-C(34)-C(35)-C(36) -134(4)

Annexe III – Structure par diffraction des rayons

X du composé 100

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₈H₂₀O₅.

Identification code	hele38
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₀ O ₅
Formula weight	316.34
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2
Unit cell dimensions	a = 23.584(3) Å α = 90° b = 4.8878(8) Å β = 113.453(8)° c = 14.604(2) Å γ = 90°
Volume	1544.4(4)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.360 g/cm ³
Absorption coefficient	0.816 mm ⁻¹
F(000)	672
Crystal size	0.35 x 0.05 x 0.03 mm
Theta range for data collection	3.30 to 67.31°
Index ranges	-28 ≤ h ≤ 28, -5 ≤ k ≤ 5, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	10503
Independent reflections	1485 [R _{int} = 0.080]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9758 and 0.6505
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1485 / 1 / 210
Goodness-of-fit on F ²	1.132
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0714, wR ₂ = 0.1915
R indices (all data)	R ₁ = 0.0887, wR ₂ = 0.2080
Largest diff. peak and hole	0.376 and -0.290 e/Å ³

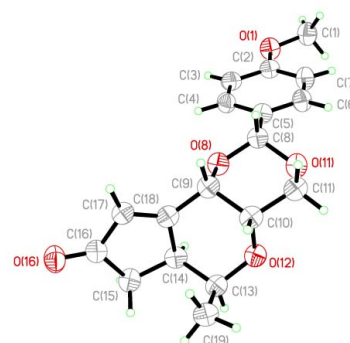


Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H20 O5.

Ueq is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	Ueq
C(1)	9950(2)	6985(17)	7142(5)	52(2)
O(1)	9305(2)	6339(11)	6760(3)	46(1)
C(2)	9084(2)	4478(14)	6002(4)	39(1)
C(3)	8468(2)	3770(15)	5697(4)	41(2)
C(4)	8208(2)	1860(15)	4951(4)	41(2)
C(5)	8556(2)	669(14)	4472(4)	38(2)
C(6)	9163(2)	1422(16)	4774(4)	42(1)
C(7)	9433(3)	3347(15)	5531(4)	42(2)
C(8)	8281(2)	-1476(14)	3689(4)	37(1)
O(8)	7637(2)	-1111(9)	3214(3)	38(1)
C(9)	7351(2)	-3294(14)	2526(4)	38(1)
C(10)	7647(2)	-3556(14)	1756(4)	36(1)
C(11)	8337(2)	-3538(15)	2282(4)	41(1)
O(11)	8556(2)	-1331(10)	2985(3)	42(1)
O(12)	7477(2)	-1305(9)	1077(2)	39(1)
C(13)	6827(2)	-922(14)	518(4)	38(1)
C(14)	6522(2)	-314(13)	1256(4)	35(1)
C(15)	5817(2)	-182(13)	848(4)	40(2)
C(16)	5632(2)	-2425(14)	1410(4)	39(1)
C(17)	6192(2)	-3762(14)	2083(4)	36(1)
C(18)	6690(2)	-2601(14)	2012(4)	37(1)
O(16)	5104(2)	-2936(11)	1288(3)	53(1)
C(19)	6531(3)	-3245(15)	-188(4)	44(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H20 O5.

	x	y	z	Ueq
H(1A)	10046	7864	6618	78
H(1B)	10192	5301	7359	78
H(1C)	10052	8232	7711	78
H(3)	8223	4603	6002	50
H(4)	7788	1347	4760	49
H(6)	9406	615	4461	50
H(7)	9853	3871	5720	51
H(8)	8367	-3318	4013	44
H(9)	7398	-5054	2898	46
H(10)	7510	-5305	1376	43
H(11A)	8476	-5297	2637	49
H(11B)	8521	-3372	1782	49
H(13)	6778	756	102	46
H(14)	6694	1438	1611	42
H(15A)	5633	-533	120	48
H(15B)	5678	1636	976	48
H(17)	6206	-5245	2511	44
H(19A)	6480	-4817	190	66
H(19B)	6794	-3765	-537	66
H(19C)	6125	-2666	-676	66

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H20 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	47(3)	50(5)	60(3)	-13(4)	23(3)	-8(3)
O(1)	48(2)	41(3)	51(2)	-11(2)	21(2)	-3(2)
C(2)	44(3)	35(4)	37(3)	-3(3)	16(2)	0(3)
C(3)	47(3)	40(4)	38(3)	1(3)	18(2)	8(3)
C(4)	36(3)	42(5)	45(3)	3(3)	16(2)	-4(3)
C(5)	40(3)	33(4)	39(3)	-1(3)	15(2)	-2(3)
C(6)	41(3)	38(4)	49(3)	-8(3)	20(2)	1(3)
C(7)	41(3)	34(4)	56(3)	-5(3)	22(2)	-5(3)
C(8)	40(3)	30(4)	41(3)	-1(3)	16(2)	-1(3)
O(8)	43(2)	27(3)	45(2)	-8(2)	18(2)	-6(2)
C(9)	45(3)	28(4)	42(3)	-7(3)	17(2)	-7(3)
C(10)	49(3)	18(3)	44(3)	-1(3)	21(2)	2(3)
C(11)	52(3)	29(4)	46(3)	-2(3)	23(2)	4(3)
O(11)	44(2)	33(3)	53(2)	-4(2)	23(2)	-3(2)
O(12)	45(2)	29(3)	45(2)	2(2)	20(2)	-1(2)
C(13)	45(3)	27(4)	43(3)	4(3)	19(2)	-1(3)
C(14)	47(3)	15(3)	43(3)	0(3)	17(2)	-2(2)
C(15)	48(3)	22(4)	53(3)	3(3)	24(2)	4(3)
C(16)	42(3)	32(4)	45(3)	-3(3)	19(2)	1(3)
C(17)	45(3)	23(4)	42(3)	0(3)	19(2)	-3(2)
C(18)	46(3)	29(4)	40(3)	-4(3)	20(2)	3(3)
O(16)	42(2)	50(4)	69(3)	12(2)	24(2)	1(2)
C(19)	53(3)	35(4)	44(3)	-5(3)	20(2)	1(3)

Table 5. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for C18 H20 O5

C(1)-O(1)	1.430(6)	C(2)-C(7)-C(6)	119.2(5)
O(1)-C(2)	1.366(7)	O(8)-C(8)-O(11)	110.6(4)
C(2)-C(7)	1.381(8)	O(8)-C(8)-C(5)	110.0(5)
C(2)-C(3)	1.383(7)	O(11)-C(8)-C(5)	109.6(4)
C(3)-C(4)	1.380(9)	C(8)-O(8)-C(9)	111.4(4)
C(4)-C(5)	1.399(8)	O(8)-C(9)-C(18)	107.0(5)
C(5)-C(6)	1.370(8)	O(8)-C(9)-C(10)	110.3(4)
C(5)-C(8)	1.496(8)	C(18)-C(9)-C(10)	109.9(4)
C(6)-C(7)	1.397(9)	O(12)-C(10)-C(11)	107.4(5)
C(8)-O(8)	1.407(6)	O(12)-C(10)-C(9)	110.9(5)
C(8)-O(11)	1.418(6)	C(11)-C(10)-C(9)	109.9(4)
O(8)-C(9)	1.436(7)	O(11)-C(11)-C(10)	112.2(5)
C(9)-C(18)	1.476(7)	C(8)-O(11)-C(11)	110.0(4)
C(9)-C(10)	1.547(7)	C(10)-O(12)-C(13)	116.0(4)
C(10)-O(12)	1.427(7)	O(12)-C(13)-C(19)	113.1(5)
C(10)-C(11)	1.499(7)	O(12)-C(13)-C(14)	108.5(4)
C(11)-O(11)	1.437(7)	C(19)-C(13)-C(14)	113.8(5)
O(12)-C(13)	1.432(6)	C(18)-C(14)-C(15)	104.2(4)
C(13)-C(19)	1.506(8)	C(18)-C(14)-C(13)	108.0(4)
C(13)-C(14)	1.546(7)	C(15)-C(14)-C(13)	118.3(5)
C(14)-C(18)	1.509(8)	C(14)-C(15)-C(16)	105.0(5)
C(14)-C(15)	1.527(7)	O(16)-C(16)-C(17)	127.7(6)
C(15)-C(16)	1.533(8)	O(16)-C(16)-C(15)	124.4(5)
C(16)-O(16)	1.211(6)	C(17)-C(16)-C(15)	107.9(5)
C(16)-C(17)	1.452(8)	C(18)-C(17)-C(16)	110.2(6)
C(17)-C(18)	1.344(8)	C(17)-C(18)-C(9)	130.0(6)
C(2)-O(1)-C(1)	117.8(4)	C(17)-C(18)-C(14)	112.7(5)
O(1)-C(2)-C(7)	124.0(5)	C(9)-C(18)-C(14)	117.3(5)
O(1)-C(2)-C(3)	116.2(5)		
C(7)-C(2)-C(3)	119.8(6)		
C(4)-C(3)-C(2)	120.3(5)		
C(3)-C(4)-C(5)	120.7(5)		
C(6)-C(5)-C(4)	118.2(6)		
C(6)-C(5)-C(8)	120.9(5)		
C(4)-C(5)-C(8)	120.8(5)		
C(5)-C(6)-C(7)	121.7(5)		

Table 6. Torsion angles [°] for C18 H20 O5.

C(1)-O(1)-C(2)-C(7)	-5.2(9)	C(10)-C(11)-O(11)-C(8)	56.8(6)
C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	175.9(6)	C(11)-C(10)-O(12)-C(13)	-178.3(4)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.5(5)	C(9)-C(10)-O(12)-C(13)	-58.2(6)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	2.5(9)	C(10)-O(12)-C(13)-C(19)	-64.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-1.9(9)	C(10)-O(12)-C(13)-C(14)	62.4(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.9(9)	O(12)-C(13)-C(14)-C(18)	-54.6(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(8)	177.8(6)	C(19)-C(13)-C(14)-C(18)	72.2(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.7(10)	O(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-172.5(5)
C(8)-C(5)-C(6)-C(7)	-177.6(6)	C(19)-C(13)-C(14)-C(15)	-45.7(7)
O(1)-C(2)-C(7)-C(6)	178.9(6)	C(18)-C(14)-C(15)-C(16)	0.1(6)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-2.3(10)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	119.9(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	1.4(10)	C(14)-C(15)-C(16)-O(16)	179.7(6)
C(6)-C(5)-C(8)-O(8)	-155.4(6)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.6(6)
C(4)-C(5)-C(8)-O(8)	27.8(7)	O(16)-C(16)-C(17)-C(18)	-179.4(6)
C(6)-C(5)-C(8)-O(11)	-33.7(8)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.9(7)
C(4)-C(5)-C(8)-O(11)	149.6(5)	C(16)-C(17)-C(18)-C(9)	-178.4(6)
O(11)-C(8)-O(8)-C(9)	64.6(6)	C(16)-C(17)-C(18)-C(14)	-0.9(7)
C(5)-C(8)-O(8)-C(9)	-174.3(4)	O(8)-C(9)-C(18)-C(17)	-110.3(7)
C(8)-O(8)-C(9)-C(18)	-175.5(4)	C(10)-C(9)-C(18)-C(17)	129.9(6)
C(8)-O(8)-C(9)-C(10)	-55.9(6)	O(8)-C(9)-C(18)-C(14)	72.3(5)
O(8)-C(9)-C(10)-O(12)	-70.9(5)	C(10)-C(9)-C(18)-C(14)	-47.5(7)
C(18)-C(9)-C(10)-O(12)	46.9(7)	C(15)-C(14)-C(18)-C(17)	0.4(6)
O(8)-C(9)-C(10)-C(11)	47.7(7)	C(13)-C(14)-C(18)-C(17)	-126.1(5)
C(18)-C(9)-C(10)-C(11)	165.5(5)	C(15)-C(14)-C(18)-C(9)	178.3(5)
O(12)-C(10)-C(11)-O(11)	72.0(5)	C(13)-C(14)-C(18)-C(9)	51.7(6)
C(9)-C(10)-C(11)-O(11)	-48.8(7)		
O(8)-C(8)-O(11)-C(11)	-63.8(6)		
C(5)-C(8)-O(11)-C(11)	174.7(5)		