

Université de Montréal

Approche à la synthèse du (+) et du (-)-hodgsonox

par

Alexandre Clavel

Département de chimie

Facultés des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (PhD)
en chimie

Décembre 2006

©Alexandre Clavel, 2006



Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des Arts et des sciences

Cette thèse intitulée
Approche à la synthèse du (+) et du (-)-hodgsonox

Présentée par
Alexandre Clavel

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur : André B. Charette

Directrice de recherche : Hélène Lebel

Membre du jury : Jeffrey W. Keillor

Examineur externe : Guillaume Bélanger

Représentant du doyen de la FES : André B. Charette

Thèse acceptée le :

29 / 03 / 07

Résumé

Le présent mémoire décrit l'avancée dans les travaux en vue de la synthèse du (+) et du (-)-hodgsonox. Ce sesquiterpène tricyclique possède une fonction éther diallylique incluse dans un cycle pyranique qui rend ce modèle isoprénique unique. Ce composé présente de plus une biosynthèse originale puisque seule la voie du 4-phosphate de 2-C-méthyl-D-érythritol ou voie du MEP est employée.

Sa rétrosynthèse envisagée distingue deux approches. Une première voie consiste à mettre en place le cycle à cinq membres. Une seconde approche, plus convergente, vise à synthétiser les deux squelettes carbonés puis à les accoler. C'est cette deuxième voie qui est développée dans ce mémoire.

La synthèse du dihydropyrane *cis* 2,6-disubstitué a été réalisée à partir du glucal. Ce sucre, fonctionnalisé en époxyde glycosidique, subit une réaction de substitution nucléophile allylique diastéréosélective. Ce dihydropyrane est obtenu avec un rendement global sur huit étapes compris entre 31% et 35% suivant le groupement protecteur. Afin d'obtenir les deux énantiomères de l'hodgsonox, une étude a été menée sur la synthèse de divers diènes afin de réaliser des réactions d'hétéro Diels-Alder. Ainsi, le diène de Danishefsky (ou *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy)buta-1,3-diène) et le diène de Rawal (ou *trans*-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsilyloxybuta-1,3-diène) ont permis la formation de dihydropyranes en réagissant avec des aldéhydes non fonctionnalisés. Afin d'améliorer la synthèse, d'autres diènes ont été synthétisés. Ces derniers comportent une double liaison *trans* fonctionnalisée par le groupement benzoyloxy et silyloxy ainsi qu'une autre double liaison substituée en position terminale par un méthoxy, un méthyle ou une diméthylamine. Enfin, une approche à la synthèse du dihydropyrane consistant à employer une désymétrisation par époxydation de Sharpless a été testée.

L'autre fragment (cycle à cinq membres) doit comporter un groupement isopropyle ainsi qu'un halogène afin de réaliser une réaction d'échange halogène-métal. La mise en place du motif isopropyle de manière énantiosélective a été

effectuée de diverses façons. Une résolution cinétique dynamique enzymatique a permis d'obtenir le substrat en 4 étapes avec un rendement de 55% et une énantiosélectivité de 92%. La méthodologie d'Evans a conduit aux produits en 5 étapes *via* une aldolisation diastéréosélective (95% *ed*) ou une alkylation diastéréosélective (85% *ed*). Il est également possible d'obtenir le substrat par l'ouverture du 2,5-dihydrofurane avec un rendement de 21% en 3 étapes (>99% *ee*) ou de réaliser une substitution allylique asymétrique avec un rendement de 94% (77% *ee*).

Le couplage des deux synthons a été envisagé *via* une réaction d'échange halogène-métal. Le zinc, le magnésium puis le lithium ont été testés. Les expériences menées sur la lithiation ont donné les meilleurs résultats et ont permis de voir que le couplage est diastéréospécifique.

Mots clés :

Hodgsonox
Sesquiterpène
Synthèse totale
Hétéro Diels-Alder
Dihydropyrane

Abstract

This work presents different strategies toward the total synthesis of (+) and (-)-hodgsonox. This insecticidal molecule represents a new class of sesquiterpene with a cyclopenta[5,1-*c*]pyran ring fused to an oxirane ring. The tricyclic sesquiterpene possessing a diallylic ether functionality into a pyran ring is a unique structural feature. Moreover, the isoprene units of this compound are derived exclusively from the methylerythritol phosphate biological pathway.

Two retrosyntheses have been envisioned. The non-linear one is described in this work and emphasizes on two distinct fragments syntheses. The first one is a *cis* 2,6-disubstituted dihydropyran. It has been prepared by a *C*-glycosylation on a substituted epoxide derived from D-glucal. The desired *C*-glycoside is obtained in eight steps with a global yield of 31% et 35% depending on the protecting group. This study also emphasizes the use of hetero Diels-Alder reactions to get the other enantioenriched fragment. First, the synthesis of several dihydropyran rings was performed by reacting unfunctionalized aldehydes with either Danishefsky's diene (*trans*-1-methoxy-3-(trimethylsilyloxy)buta-1,3-diene) or Rawal's diene (*trans*-1-dimethylamino-3-*tert*-butyldimethylsiloxybuta-1,3-diene). In order to improve the synthesis, other dienes were prepared: a *trans* double bond containing a benzoyloxy and a silyloxy functionality conjugated to a second double bond substituted with a methoxy, a methyl or a dimethylamine. Finally, the last approach is based on a desymmetrization *via* a Sharpless's epoxidation on the penta-1,4-dien-3-ol.

The other fragment (5-membered ring) contains an isopropyl substituent that could be installed by two enantioselective pathways. The substrate may be prepared by an enzymatic kinetic dynamic resolution in 4 steps with a global yield of 55% (92% *ee*). The Evan's methodology leads to the products in 5 steps by a diastereoselective aldolisation (95% *de*) or a diastereoselective alkylation (>85% *de*). The substrate can also be obtained by a zirconocene-catalyzed carbomagnesiation on

the dihydrofuran (21% yield in 3 steps, >99% *ee*) or by a copper-catalyzed nucleophilic substitution (94% yield in 2 steps, 77% *ee*).

Efforts have been made to couple the two fragments. Zinc, magnesium and finally lithium were tested. The lithiation experiments showed the best results in a diastereospecific reaction.

Key Words :

Hodgsonox

Sesquiterpene

Total syntheses/ Asymmetric syntheses

Hetero Diels-Alder reaction

Dihydropyrane

Table des matières

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	III
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES SCHÉMAS	IX
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XII
REMERCIEMENTS	XVI
AVANT-PROPOS	1
CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
I.1. L'hodgsonox, terpène de Nouvelle Zélande	1
I.2. Caractérisation spectroscopique de l'hodgsonox	5
I.3. Biosynthèse de l'hodgsonox	6
a- Étude sur les isoprénoïdes	6
b- Voies biosynthétiques MVA et MEP	9
c- Distribution des voies du MVA et du MEP	14
I.4. Activité de l'hodgsonox	18
I.5. Précision sur la stabilité de l'hodgsonox	20
I.6. Choix de l'hodgsonox comme cible de synthèse totale	21
a- Étude sur la synthèse de l'éther diallylique de l'hodgsonox	21
b- Méthylénation catalytique	25
c- Prélude à la synthèse d'analogues et à une étude de la réactivité	31
CHAPITRE II : RÉTROSYNTHÈSE DE L'HODGSONOX.	32

II.1. Approche 1 : Formation du cycle A antérieure à celle du cycle B	33
II.2 Approche 2 : Formation du cycle B antérieure à celle du cycle A	36
a- Présentation des trois voies possibles visant à acoler les deux cycles	37
b- Synthèse de la pyrone <i>cis</i> 2,6-dibsubstituée 26	39
II.3. Conclusion	41
CHAPITRE III : SYNTHÈSE DU CYCLE B	42
III.1. Synthèse du dihydropyrane <i>cis</i> 2,6-disubstitué 26 à partir du glucal : première approche	42
a- Emploi d'une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 indirecte	42
b- Emploi d'une réaction d'ouverture de cycle radicalaire	48
III.2. Étude sur la synthèse du dihydropyrane 26 <i>via</i> une réaction d'hétéro Diels-Alder	49
a- Choix des diènes et des catalyseurs pour les essais d'hétéro Diels-Alder	50
b- Réactions d'hétéro Diels-Alder avec le diène de Danishefsky	54
c- Réactions d'hétéro Diels-Alder avec un benzoyloxy diène	61
d- Réactions d'hétéro Diels-Alder avec d'autres diènes oxygénés	68
e- Perspectives pour les réactions d'hétéro Diels-Alder	72
III.3. Étude sur la synthèse du dihydropyrane 26 <i>via</i> désymétrisation par époxydation de Sharpless	74
III.4. Conclusion	77
CHAPITRE IV. SYNTHÈSE DU SYNTHON A	78
IV.1. Synthèse des substrats racémiques	80
a- Synthèse du 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle	81
b- Synthèse du 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène	83
IV.2. Résolutions cinétiques	86
a- Désymétrisation <i>via</i> résolutions cinétiques enzymatiques	86
b- Synthèse du synthon A <i>via</i> une résolution cinétique dynamique	89
IV.3. Additions diastéréosélectives	93
a- Aldolisation diastéréosélective	94
b- Alkylation diastéréosélective	97
IV.4. Synthèse et contrôle du centre stéréogène en une étape	102
a- Ouverture du 2,5-dihydrofurane catalysée par un complexe de zirconium	102
b- Substitution allylique sur le 1,4-dibromobut-2-ène	106
IV.5. Conclusion	109

CHAPITRE V : COUPLAGE DES SYNTHONS A ET B	111
V.1. Stratégie envisagée	112
V.2. Essais de couplage	115
a- Couplage à partir du 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle	115
b- Couplage à partir du 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène	120
V.3. Conclusion	123
CHAPITRE VI. CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES	125
VI.1. Conclusions générales	125
VI.2. Perspectives	128
PARTIE EXPÉRIMENTALE	130

Liste des figures

Figure 1. Exemples d'isoprénoïdes	2
Figure 2. Hodgsonox (1)	3
Figure 3. <i>Lepidolaena hodgsoniae</i>	4
Figure 4. Forêt de Podocarp à Makarora	4
Figure 5. Interaction nOe de l'hodgsonox	5
Figure 6. Diphosphate d'isopentényle et diphosphate de diméthylallyle	7
Figure 7. Représentation de l'acétyl-CoA	10
Figure 8. Anthécotuloïde	15
Figure 9. <i>Lucilia Cuprina</i>	18
Figure 10. Dérivés contenant une fonction éther diallylique incluse dans un cycle pyranique	19
Figure 11. Sesquiterpènes présentant le même squelette cyclopentapyranique que l'hodgsonox.	20
Figure 12. Éther diallylique 1,1-disubstitué et monosubstitué	22
Figure 13. Complexes chiraux tridentates de chrome (III) 51a et b	53
Figure 14. Diènes 59 et 59b	61
Figure 15. Proposition de diène azoté 70	72
Figure 16. 2-(Iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (78) et 3-(iodométhyl)-4- méthylpent-1-ène (83)	80
Figure 17. 2-Isopropylpropane-1,3-diols (80) et diacétate de 2-isopropylpropane-1,3- diols (84)	86
Figure 18. (<i>R</i>)-2-((<i>N</i> -(2-(4-chlorophénoxy)éthyl)- <i>N</i> -méthylsulfamoyl)méthyl)- <i>N</i> - hydroxy-3-méthylbutanamide	94
Figure 19. Ligands phosphoramidites testés	106
Figure 20. Ligands phosphoramidites à essayer	109
Figure 21. (<i>2R,5S,6S</i>)-5,6-diméthyl-2-(trityloxyméthyl)-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-3(<i>4H</i>)-one (116b)	123

Liste des schémas

Schéma 1. Illustration des règles de Ruzicka	7
Schéma 2. Biosynthèse des isoprénoïdes à partir d'ester de pyrophosphates	8
Schéma 3. Voie du mévalonate : biosynthèse du diphosphate d'isopentényle	11
Schéma 4. Voie du 4-phosphate de 2-C-méthyl-D-érythritol : biosynthèse du diphosphate d'isopentényle	12
Schéma 5. Étape catalysée par la synthase de 5-phosphate 1-désoxy-D-xylulose.....	13
Schéma 6. Étape catalysée par l'isoméro-réductase de 5-phosphate de 1-désoxy-D- xylulose	14
Schéma 7. Dégradation du [1- ¹³ C]glucose et formation de l'IPP <i>via</i> la voie MEP	16
Schéma 8. Biosynthèse possible de l'hodgsonox à partir du [1- ¹³ C]glucose	17
Schéma 9. Analogue de l'hodgsonox contenant un diépoxyde.....	19
Schéma 10. Synthèse du dérivé tétrahydropyranique contenant l'éther diallylique ...	22
Schéma 11. Synthèse du dérivé tétrahydropyranique contenant l'éther diallylique fusionné à un aromatique	23
Schéma 12. Synthèse du 2-vinyl-3-méthylènetétrahydropyrane et du 5-méthylène-6- vinyltétrahydropyran-2-one.....	24
Schéma 13. Méthylénation : dernières étapes dans la synthèse de l'hodgsonox	25
Schéma 14. Mécanisme proposé pour la réaction de méthylénation	30
Schéma 15. Premières étapes rétrosynthétiques de l'hodgsonox	32
Schéma 16. Schéma rétrosynthétique impliquant la formation du cyclopentène avant la fermeture du cycle à six membres.....	34
Schéma 17. Première rétrosynthèse du précurseur 15	34
Schéma 18. Deuxième rétrosynthèse du précurseur 15	35
Schéma 19. Troisième rétrosynthèse du précurseur 15	35
Schéma 20. Présentation des différentes voies rétrosynthétiques de l'approche 2	37
Schéma 21. Activation d'un carbonyle en vue d'une diazotation	38
Schéma 22. Obtention du dérivé pyrone 26 <i>via</i> une réaction d'hétéro Diels-Alder ...	40
Schéma 23. Obtention du dérivé pyrone 26 à partir du glucal	40
Schéma 24. Obtention du dérivé pyrone (26) <i>via</i> une résolution cinétique dynamique	41
Schéma 25. Régiochimie d'une addition nucléophile sur l'époxyde 37	43
Schéma 26. Synthèse de l'hydroxymésylate 42 , précurseur de l'époxyde 37	44
Schéma 27. Régio- et stéréospécificité de la C-glycosylation de l'époxyde 37 formé <i>in situ</i>	45
Schéma 28. Rationalisation de la stéréochimie de l'addition 1,4.....	45
Schéma 29. Régio- et stéréospécificité de l'addition d'organomagnésiens et d'organocuivreux sur l'hydroxymésylate 42 et l'époxyde 37	46
Schéma 30. Formation des dérivés 4,5-dihydrofuranes <i>trans</i> 44 et 45	47
Schéma 31. Synthèse du dihydropyran 49 <i>via</i> réaction radicalaire d'ouverture de cycle et de désoxygénation.....	48
Schéma 32. Récapitulatif des différentes synthèses de dérivés du L-glucal.....	50
Schéma 33. Préparation des aldéhydes α-hydroxylés 53	54

Schéma 34. Cycloaddition conduisant au composé 54f	58
Schéma 35. Accès au dihydropyrane 26 par réaction d'hydroxylation sur le composé 54	58
Schéma 36. Choix du solvant pour la réaction de Rubbotom	61
Schéma 37. Synthèse du précurseur 64a	69
Schéma 38. Synthèse des précurseurs 64a et 64b	69
Schéma 39. Synthèse des diènes 66 et 67	70
Schéma 40. Synthèse de l'énone 69	72
Schéma 41. Désymétrisation du divinylcarbinol par époxydation de Sharpless.....	75
Schéma 42. Métathèse de fermeture de cycle contrôlée par un lien silyle.....	75
Schéma 43. Stratégies de mise en place du cycle A.....	78
Schéma 44. Stratégies envisagées pour la synthèse du synthon A.....	80
Schéma 45. Formation du diol monoprotégé 81	83
Schéma 46. Synthèse du 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène (83)	85
Schéma 47. Aliskiren ou CGP60536B	93
Schéma 48. Aldolisation diastéréosélective	94
Schéma 49. Synthèse de l'iodo ester 77 mettant en jeu une aldolisation diastéréosélective.....	95
Schéma 50. Synthèse de la 4-benzyl-3-crotonyl-2-oxazolidinone.....	98
Schéma 51. Complexation <i>syn</i> et <i>anti</i> du chlorure de propyle magnésium	103
Schéma 52. Mécanisme de la carbomagnésiation énantio- et régiosélective sur le 2,5-dihydrofurane catalysée par un complexe de zirconium	105
Schéma 53. Récapitulatif des différentes voies d'accès à l'hodgsonox	111
Schéma 54. Prévission sur une addition diastéréolective effectuée sur le composé 26	112
Schéma 55. Exemple d'addition conjuguée diastéréosélective.....	113
Schéma 56. Dégradation du composé diazoté 112 en présence d'une double liaison	114
Schéma 57. Modèle pour la voie par métathèse.....	114
Schéma 58. Stabilisation du métal par une coordination métal-oxygène.....	115
Schéma 59. Transmétallation des organozinciques par différents métaux de transition	115
Schéma 60. Étapes finales de la synthèse totale de l'hodgsonox.....	128
Schéma 61. Autre séquence de méthylation sur l'hodgsonox	129

Liste des tableaux

Tableau 1. Données RMN de l'hodgsonox	6
Tableau 2. Abondance des ^{13}C sur l'hodgsonox synthétisé à partir du $[1-^{13}\text{C}]$ glucose	17
Tableau 3. Méthylénation d'aldéhydes et de cétone activée	27
Tableau 4. Méthylénation en présence de différents groupements protecteurs	28
Tableau 5. Méthylénation de cétones en présence de rhodium	29
Tableau 6. Oxydation des alcools allyliques 43a et 43b	47
Tableau 7. Réaction d'hétéro Diels-Alder.....	56
Tableau 8. Optimisation de l'induction asymétrique de la synthèse de 54a	57
Tableau 9. Réactions d'oxydation sur le dihydropyane 54a	60
Tableau 10. Étude du ratio produit d'oxydation / produit d'hydrolyse en fonction de l'additif et de la température	63
Tableau 11. Criblage de différents réactifs pour l'oxydation du composé 50	64
Tableau 12. Formation du diène 59 à partir de l'énone 57	65
Tableau 13. Essais de réaction d'hétéro Diels-Alder entre les composés 59 et 53	67
Tableau 14. Essais de réaction d'hétéro Diels-Alder sur les diènes 66 et 67	71
Tableau 15. Essais de réaction d'hétéro Diels-Alder entre le cinnamaldéhyde et les diènes 59 , 60 et 61	74
Tableau 16. Essais de déprotection du composé 74	77
Tableau 17. Formation du β -céto ester 75	81
Tableau 18. Formation de l'oléfine 82	84
Tableau 19. Essais préliminaires de résolution cinétique.....	89
Tableau 20. Optimisation de la réduction sélective par la levure de boulanger.....	91
Tableau 21. Essais de formylation	96
Tableau 22. Optimisation de l'alkylation racémique en α du crotonate d'éthyle	99
Tableau 23. Essais avec d'autres auxiliaires chiraux	100
Tableau 24. Premiers essais de substitution allylique	107
Tableau 25. Récapitulatif des synthèses du composé 78	109
Tableau 26. Récapitulatif des synthèses du composé 83	110
Tableau 27. Addition asymétrique conjuguée par des dialkylzinciques en présence de cuivre.....	116
Tableau 28. Formation d'organozincique à partir du composé 78	119
Tableau 29. Premiers essais d'addition-1,4.....	121
Tableau 30. Additions conjuguées sur les composés 26	122

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
cap	caprolactame
Cbz	benzyloxycarbonyl
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	carbonyle diimidazole
CDP-ME	4-(cytidine 5'-diphospho)-2-C-méthyl-D-érythritol
CoA	coenzyme A
COSY	acronyme de COrrélation SpectroscopY (RMN 2D ^1H - ^1H)
conv	conversion
δ	déplacement chimique
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
DET	tartrate de diéthyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIC	diisopropylcarbodiimide
DIPT	tartrate de diisopropyl
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

DXP	5-phosphate de 1-désoxy-D-xylulose
DXR	isoméro-réductase de 5-phosphate de 1-désoxy-D-xylulose
DXS	synthase de 5-phosphate de 1-désoxy-D-xylulose
<i>E</i>	entgegen (opposé)
EBTHI	éthylène-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tetrahydro-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
GAP	glycéraldéhyde 3-phosphate
GC	chromatographie en phase gazeuse
GGPP	diphosphate de géranylgeranyle
GP	groupement partant
GPP	diphosphate de géranyle
<i>gem</i>	géminal
hfc	3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)-(+)-camphorate
HMDPP	diphosphate de (<i>E</i>)-4-hydroxy-3-méthylbut-2-ényle
HMDS	hexamétyldisilyle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMG	Hydroxyméthylglutaryl
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)
<i>i</i>	iso
IBX	Acide <i>O</i> -iodobenzoïque
IMes	Bis(1,3-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IPP	pyrophosphate d'isopentényle
IPr	Bis(1,3-(1,3-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IR	spectroscopie infrarouge (<i>infrared</i>)
<i>ispd</i>	2- <i>C</i> -méthyl-D-érythritol 4-phosphate cytidyltransferase
<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> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
MECDP	2,4-cyclodiphosphate de 2- <i>C</i> -méthyl-D-érythritol
MEP	4-phosphate de 2- <i>C</i> -méthyl-D-érythritol

mmHg	millimètre de mercure
MMPP	Bis(monoperoxyphthalate) de magnésium
mol%	pourcentage molaire
MOM	Méthoxy méthyle
Ms	méthanesulfonyle (mésyle)
MS	tamis moléculaire (molecular sieves) ou spectre de masse (Mass Spectrometry)
MVA	mévalonate
MVC	méthyl vinyl cétone
<i>n</i>	normal
NADPH	Phosphate de nicotinamide adénine dinucléotide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
nOe	effet Overhauser nucléaire
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 _{eb}	point d'ébullition
P _f	point de fusion
PDC	pyridinium dichromate
PG	groupement protecteur
Ph	phényle
PNB	<i>para</i> -nitrobenzyl
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
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>s</i>	sec
<i>S</i>	sinister
ses	2-(triméthylsilyl)éthanesulfonyle
S _N 2	substitution nucléophile d'ordre 2
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de 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> -etraméthyléthylène diamine
TMS	triméthylsilyle
TIPS	triisopropylsilyle
Tr	trityle (triphénylméthyle)
<i>T_r</i>	temps de rétention
TPP	diphosphate de thiamine
Ts	<i>p</i> -méthylbenzènesulfonyle (tosyle)
X _C	auxiliaire chiral
Z	zusammen (ensemble)

Remerciements

Je voudrais remercier, tout d'abord, Hélène Lebel, ma directrice de recherche. Merci de m'avoir laissé une grande latitude dans le projet, pour les discussions scientifiques, pour le matériel de recherche ... bref, pour mon séjour à l'Université de Montréal. Par la même occasion, je voudrais remercier l'Université de Montréal et le département de chimie pour m'avoir octroyé une bourse d'étude.

Je voudrais remercier également tous les membres du groupe que j'ai eu plaisir à côtoyer au quotidien. Merci donc à Mikaël Berthod, Lise Bréthous, Michaël V. J. Davi, Danielle Guay, Kim Huard, Chehla Ladjel, Olivier Leogane, Sylvain Lectard, Nicolas Lévaray, Valérie Paquet, Michaël Parmentier, Caroline Proulx, Sally Rodrigo, Maria Sanchez-Salvatori, et Grzegorz T. Stokłosa. J'ai également apprécié interagir avec les membres d'autres groupes de recherche de l'université et plus particulièrement les membres du groupe d'André B. Charette qui ont toujours été disponibles, ouverts aux discussions scientifiques et qui m'ont souvent dépanné pour un produit.

Je dois aussi souligner l'aide apportée par les gens qui constituent les divers services connexes au département : l'atelier mécanique, le service administratif, le personnel de RMN et de spectroscopie de masse.

Finalement, merci aux lecteurs qui poussent le zèle de la lecture de ce manuscrit jusqu'à lire les remerciements.

Avant-propos

La synthèse totale permet souvent d'obtenir des quantités plus importantes de produit que les procédés d'isolement de sources naturelles. Elle permet de plus d'envisager d'autres façons d'obtenir des analogues que la simple transformation du produit naturel. C'est également une très bonne opportunité d'employer des méthodologies qui, le plus souvent, ont été développées sur des substrats relativement simples.

L'hodgsonox est un sesquiterpène tricyclique. La présence d'une fonction éther diallylique incluse dans un cycle pyranique rend ce modèle isoprénique unique. De plus, sa structure comprend deux doubles liaisons terminales. Ce terpène constitue donc une très bonne opportunité de tester la réaction de méthylation catalytique développée au laboratoire. Les travaux en vue de la synthèse totale de ce composé sont résumés dans ce mémoire.

Chapitre I : Introduction

I.1. L'hodgsonox, terpène de Nouvelle Zélande

Les huiles essentielles extraites des plantes ont une grande importance pour les industries agroalimentaire, de la parfumerie ou encore pharmaceutique. Bien qu'elles regroupent une grande variété de produits et autant de fonctions,¹ les chimistes leur ont découvert un élément de base commun : un squelette ramifié à cinq atomes de carbone. Ces produits sont nommés isoprénoïdes en rapport au dérivé isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène) dont ils dérivent (figure 1). Cette famille de composés s'appelle également terpène, contraction de térébenthine et de pin.

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

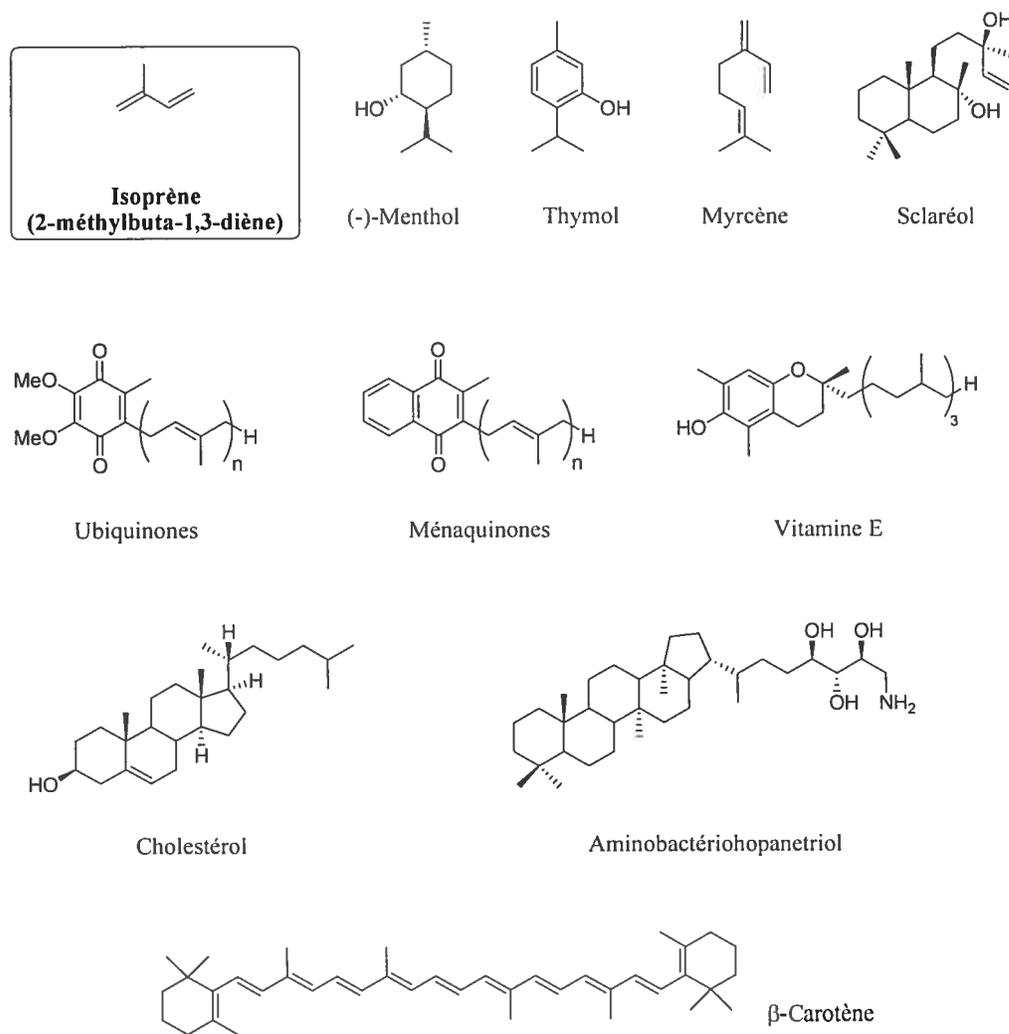


Figure 1. Exemples d'isoprénoïdes

Les isoprénoïdes sont présents chez tous les êtres vivants et possèdent des structures, des propriétés physiques, chimiques, et des activités biologiques très diverses. Parmi les exemples proposés, certains sont des substances odorantes, comme le menthol et le thymol qui proviennent respectivement de feuilles de menthe et de fleurs de thym. Le myrcène est un constituant du houblon et le sclaréol est notamment utilisé en parfumerie pour la synthèse de l'ambre gris.

D'autres isoprénoïdes possèdent des rôles physiologiques importants comme les ubiquinones et les ménaquinones qui permettent le transport d'électrons lors des processus respiratoires. La vitamine E, connue pour son action anti-oxydante, stabilise *in vivo* les acides gras insaturés et les protège en empêchant leur peroxydation par piégeage des radicaux libres. Le cholestérol peut également être cité. Membre de la famille des stéroïdes, ce métabolite a pour principale fonction de réguler la stabilité, la fluidité et la perméabilité des membranes cellulaires. Pour ce qui est des bactéries, les hopanoïdes, comme l'aminobactériohopanetriol, jouent un rôle analogue à celui des stéroïdes chez les eucaryotes. Enfin, les caroténoïdes comme le β -carotène sont des pigments qui absorbent la lumière et qui, de ce fait, sont considérés comme protecteurs vis-à-vis de la photo-oxydation.

Les terpènes sont classés par nombre d'unité isoprène (C_5H_8). Deux unités isoprènes forment les monoterpènes ($C_{10}H_{16}$), trois unités donnent les sesquiterpènes ($C_{15}H_{24}$), quatre unités les diterpènes ($C_{20}H_{32}$)... Les monoterpènes, les sesquiterpènes et les diterpènes correspondent à la majeure partie des huiles essentielles.

Au cours de ce mémoire, nous nous intéresserons plus particulièrement à l'Hodgsonox (1). Ce sesquiterpène a été isolé récemment en Nouvelle Zélande.² Il présente un nouveau type de modèle isoprénique avec un cycle cyclopenta-[5,1-c]-pyranique accolé à un cycle oxirane. En effet, la présence de la fonction éther diallylique incluse dans le cycle pyranique est une caractéristique unique (figure 2).

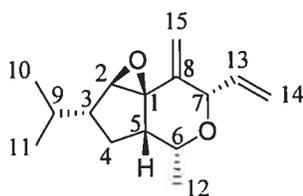


Figure 2. Hodgsonox (1)

² Ainge, G. A.; Gerrard, P. J.; Hinkley, S. F.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2818-2821.

Ce sesquiterpène provient du liverwort *Lepidolaena hodgsoniae* (figure 3).³ Ce type de végétal est de la classe *Hepaticopsida*, premiers végétaux ayant colonisé la surface terrestre. Peu évolués, ils ne possèdent ni racines, ni fleurs, ni vaisseaux conducteurs de sève, et absorbent donc l'eau par toute leur surface. Ils poussent dans les endroits humides et ressemblent aux algues vertes et aux mousses feuillues.

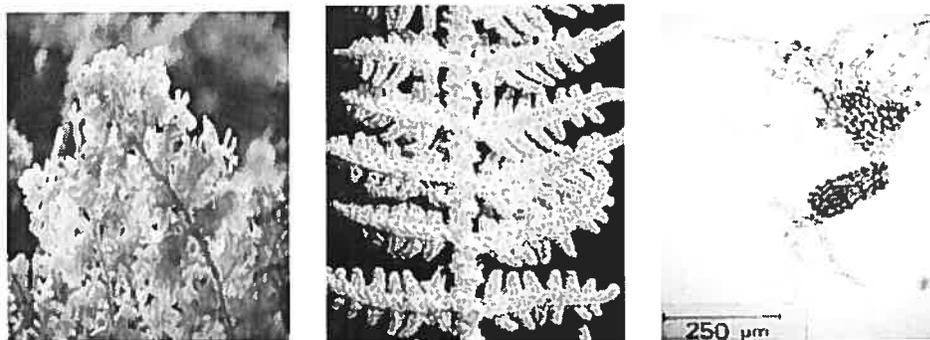


Figure 3. *Lepidolaena hodgsoniae*

Collecté dans un premier temps sur l'île Campbell, le *Lepidolaena hodgsoniae* a ensuite été prélevé dans la forêt de Podocarp à Makarora dans l'île sud de la Nouvelle-Zélande (figure 4).



Figure 4. Forêt de Podocarp à Makarora

³ Le terme français le plus proche de liverwort est celui d'anémone.

L'hodgsonox est extrait par de l'éthanol ou par du dichlorométhane sur des échantillons de plantes lyophilisées. Ce sesquiterpène représente 0,02% de la masse sèche du liverwort. Des études biologiques tendent à démontrer qu'il possède un pouvoir inhibiteur sur la croissance des larves de la mouche verte, *Lucilia cuprina*. Une étude a montré une LC_{50} de $0,27 \text{ mg.mL}^{-1}$. À titre de comparaison, le diazinon, servant d'insecticide courant, présente une LC_{50} de $0,0016 \text{ mg.mL}^{-1}$. Même si son activité est inférieure dans ce cas précis, ceci démontre une activité biologique potentielle.

I.2. Caractérisation spectroscopique de l'hodgsonox

L'analyse de l'hodgsonox a été rapportée par Weavers *et al.*² Un spectre masse haute résolution (EI) a donné une masse de 234,1619 Da correspondant exactement à la formule brute $C_{15}H_{22}O_2$. La molécule comporte donc 5 insaturations.

Le spectre infrarouge ne montre aucune bande associée à des fonctions carbonyle ou alcool. Les atomes d'oxygène sont donc inclus dans des fonctions de type éther. Enfin, la RMN ^{13}C indique bien quinze signaux dont deux doubles liaisons. Cette analyse corrobore les deux éthers (tableau 1, entrées 1, 2 6 et 7). Le nombre d'insaturation étant de 5, la molécule comporte trois cycles. Les expériences COSY, HMQC et nOe permettent de finir l'interprétation. Le spectre nOe a permis, en effet, de déterminer la stéréochimie relative de la molécule. Un couplage entre H-3, H-5, et entre H-6 et H-7 a été rapporté. Ce dernier permet de conclure à une orientation des groupements opposée au cycle époxyde (figure 5).

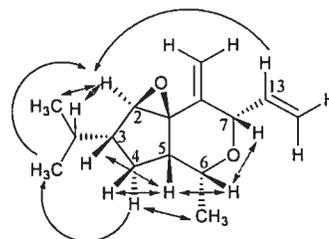


Figure 5. Interaction nOe de l'hodgsonox

Toutefois, si la stéréochimie relative de l'hodgsonox est connue, la stéréochimie absolue n'est pas évoquée par les auteurs et reste à déterminer.

Tableau 1. Données RMN de l'hodgsonox

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

^a expérience faite à 500 MHz

I.3. Biosynthèse de l'hodgsonox

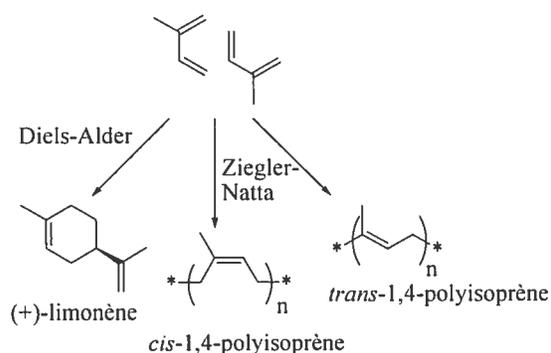
a- Étude sur les isoprénoides

L'existence des motifs isopréniques a été envisagée pour la première fois par Wallach en 1887 qui proposa des condensations successives d'unités isoprène de manière « tête-à-queue » donnant des composés chimiques à n fois cinq atomes de carbone (C_{5n}).⁴ Plus tard, Ruzicka développa cet aspect en proposant un concept

⁴ Wallach, O. *Liebigs Ann. Chem.* 1887, 239, 1-54.

appelé « règle isoprénique biogénétique » ou règle de Ruzicka.⁵ Ainsi, tous les squelettes isopréniques peuvent être déduits en utilisant quelques règles en accord avec les réactions classiques de chimie organique, comme par exemple, la formation d'isoprénoïdes acycliques par condensation d'unités isopréniques, la formation de carbocation induisant la cyclisation de 1,5-polyènes et des réarrangements de type Wagner-Meerwein (schéma 1).

Schéma 1. Illustration des règles de Ruzicka



L'isoprène n'est toutefois pas un intermédiaire. Les terpènes sont en effet issus d'équivalents biologiques de l'isoprène : le diphosphate d'isopentényle - ou IPP pour isopentenyl pyrophosphate - et de diméthylallyle - ou DMAPP pour diméthylallyl pyrophosphate - (figure 6).

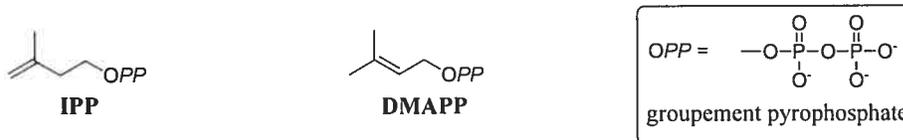
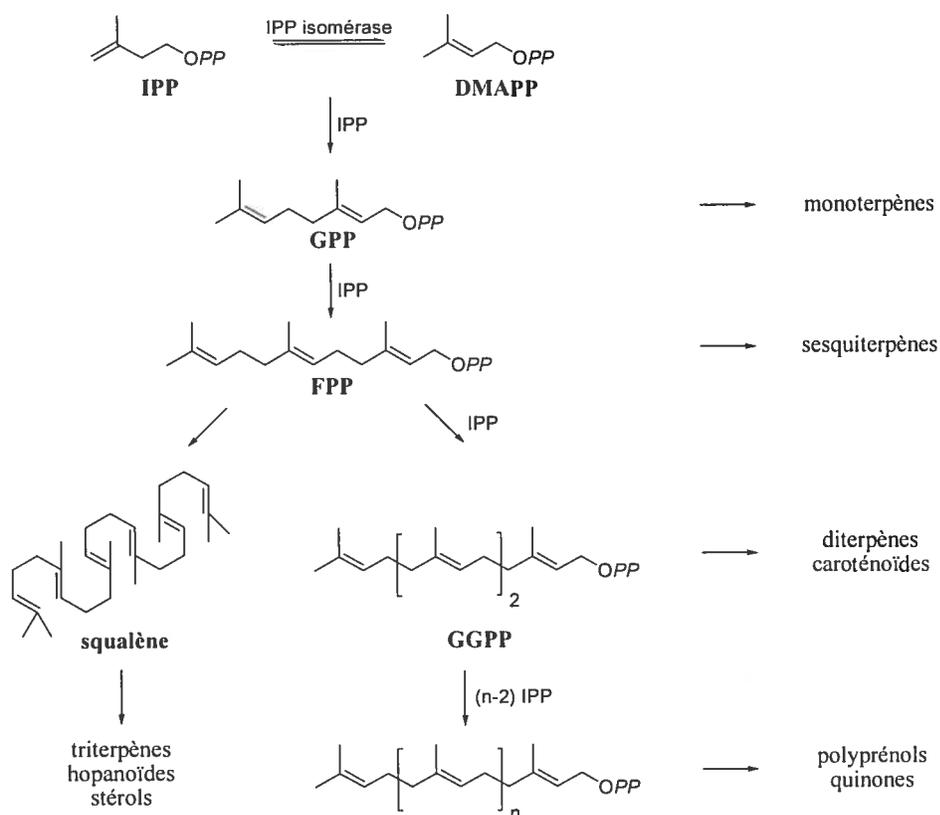


Figure 6. Diphosphate d'isopentényle et diphosphate de diméthylallyle

⁵ (a) Ruzicka, L. *Proc Chem. Soc.* **1959**, 341-360. (b) Ruzicka, L.; Eschenmoser, A.; Heusser, H. *Experientia* **1953**, *9*, 357-396.

Au lieu d'aller à l'encontre des règles de Ruzicka, l'existence des diphosphates d'isopentényle et de diméthylallyle sont venus étayer ces règles en jouant le rôle de précurseurs communs des isoprénoïdes (schéma 2). Ces esters de pyrophosphate sont dérivés du 3-méthyl-3-butén-1-ol ou de l'isopenténol et de l'acide pyrophosphorique qui est un anhydride de l'acide phosphorique et s'isomérisent grâce à une enzyme, soit l'IPP isomérase.⁶

Schéma 2. Biosynthèse des isoprénoïdes à partir d'ester de pyrophosphates



Les électrons π du diphosphate d'isopentényle servent de nucléophile déplaçant l'anion pyrophosphate. Cette condensation mène au diphosphate de

⁶ (a) Agranoff, B. W.; Eggerer, H.; Hennig, U.; Lynen, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1254-1255. (b) Agranoff, B. W.; Eggerer, H.; Hennig, U.; Lynen, F. *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 326-332. (c) Clifford, K.; Cornforth, J. W.; Mallaby, R.; Phillips, G. T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1971**, 1599-1600. (d) Ramos-Valdivia, A. C.; van der Heijden, R.; Verpoorte, R. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 591-603.

géranyle (**GPP**, C₁₀) précurseur des monoterpènes. Le mécanisme peut alors se reproduire menant, dans chaque cas, à des connections « tête-à-queue » des unités isopréniques. En effet, une condensation supplémentaire « tête-à-queue » de l'IPP conduit au diphosphate de farnésyle (**FPP**, C₁₅) précurseur des sesquiterpènes. Une autre itération conduit au diphosphate de géranylgéranyle (**GGPP**, C₂₀), précurseur des diterpènes. Une liaison « tête-à-tête » entre deux GGPP conduit aux caroténoïdes. De même, une condensation « tête-à-tête » de deux molécules de FPP aboutit au squalène (C₃₀), précurseur des triterpènes, des hopanoïdes et des stérols. Enfin, continuer l'élongation du diphosphate de géranylgéranyle par une unité de diphosphate isopentényle conduit à d'autres précurseurs acycliques isopréniques.

Une fois la formation des terpènes mieux appréciée, la formation des précurseurs, soient le diphosphate d'isopentyle et de diméthylallyle, a été considérablement étudiée. Cela a permis de dégager deux voies. La première, découverte dans les années 50, appelée **voie du mévalonate** ou **MVA** a longtemps été considérée comme l'unique voie de biosynthèse des isoprénoïdes dans tous les organismes vivants. La seconde, apparue ces dernières décennies, a été découverte chez plusieurs eubactéries (subdivision des procaryotes), algues et chloroplastes. Cette seconde voie s'appelle **voie du 4-phosphate de 2-C-méthyl-D-érythritol** ou **voie du MEP**.

b- Voies biosynthétiques MVA et MEP

La littérature rapporte de nombreux travaux sur l'élucidation, les caractéristiques et la régulation de la voie du mévalonate.⁷ En effet, le véritable chemin réactionnel n'a été repensé que lorsque la fonction acétate a été découverte comme précurseur à l'origine de tous les terpènes. Au début des années 40, Bloch et Rittenberg ont découvert que l'incorporation d'acétate de sodium deutéré chez les

⁷ (a) Spurgeon, S. L.; Porter, J. W. *Biosynthesis of Isoprenoid Compounds* (Porter, J. W. and Spurgeon, S. L., Eds), New York: Wiley 1981, 1, 1-46. (b) Qureshi, N.; Porter, J. W. *Biosynthesis of Isoprenoid Compounds* (Porter, J. W. and Spurgeon, S. L., Eds), New York: Wiley 1981, 1, 47-94.

souris permettait la formation de cholestérol deutéré.⁸ En 1951, Ottke et Bloch aboutissent à un résultat similaire en incubant de l'acétate de sodium deutérié ou marqué par du ¹³C ou ¹⁴C dans l'ergostérol d'une souche mutante du champignon *Neurospora crassa*.⁹ En 1956, Folkers a mis en évidence sur le *Lactobacillus acidophilus* que le mévalonate peut se substituer à l'acétate.¹⁰ En incorporant le mévalonate dans le foie de rat, Tavormina a prouvé que les unités isopréniques provenaient du mévalonate.¹¹ Différentes études ultérieures ont permis d'établir le schéma biogénétique de formation du diphosphate d'isopentényle mettant en jeu le mévalonate.¹²

La fonction acétate activée sous forme d'acétyl-CoA constitue le produit de départ de la synthèse du diphosphate d'isopentyle et de diméthylallyle. La coenzyme A ou CoA est un nucléotide de l'adénine à une extrémité, relié par un 5'-pyrophosphate à l'acide pantothémique, un composé qui ressemble assez à un tripeptide, puis à un aminothiols (figure 7).

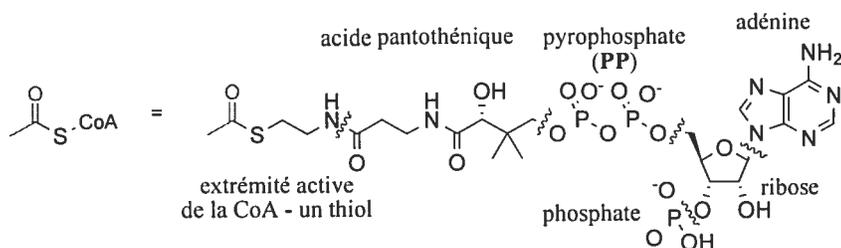


Figure 7. Représentation de l'acétyl-CoA

La suite de réactions partant de l'acétyl-CoA et conduisant au diphosphate d'isopentyle est alors appelée voie du mévalonate (schéma 3).

⁸ Bloch, K.; Rittenberg, D. *J. Biol. Chem.* **1942**, *143*, 625-636.

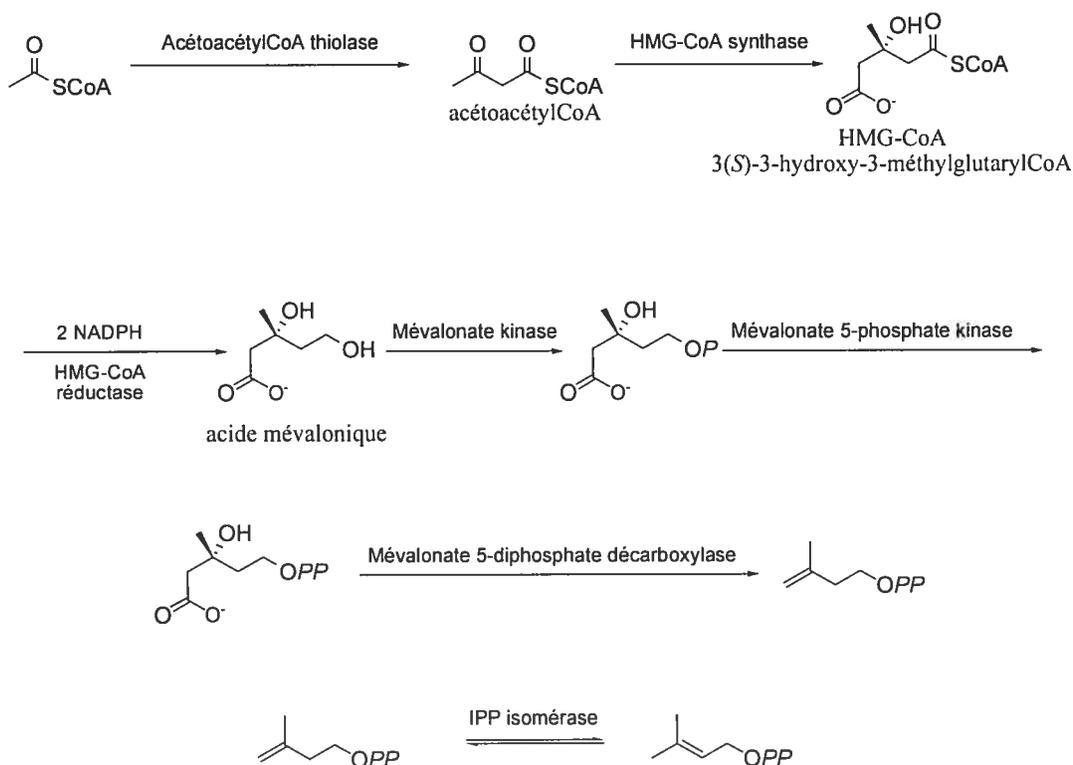
⁹ Ottke, R. C.; Tatum, E. L.; Zabin, I.; Bloch, K. *J. Biol. Chem.* **1951**, *184*, 429-433.

¹⁰ 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.

¹¹ Tavormina, M.; Gibbs, H.; Huff, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4498-4499.

¹² (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.

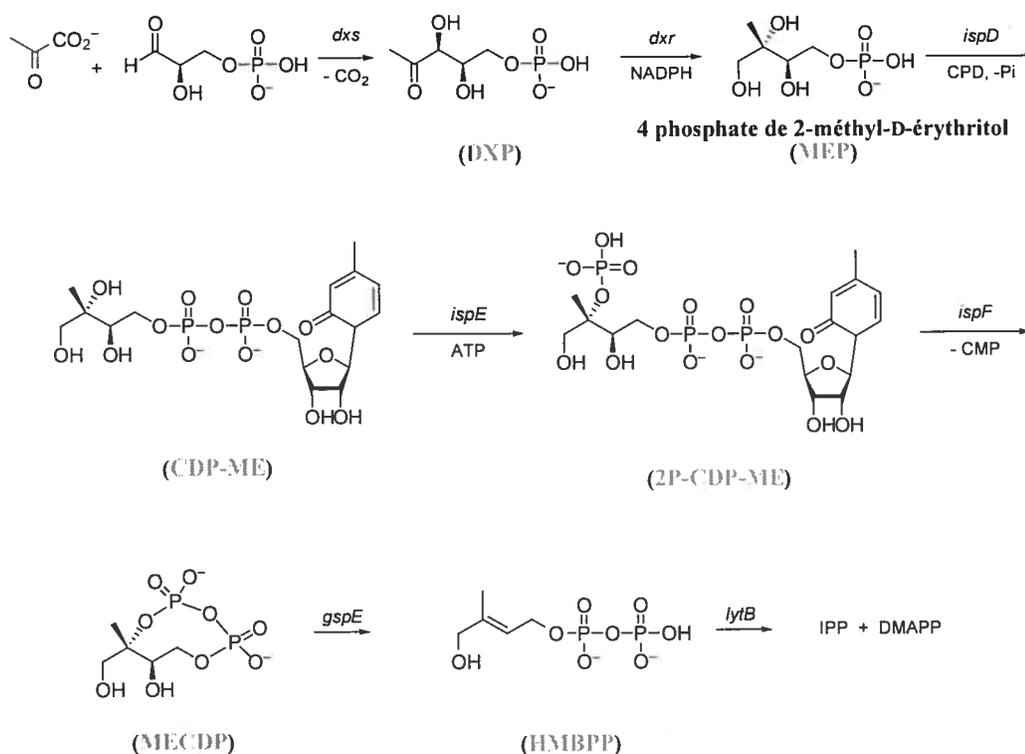
Schéma 3. Voie du mévalonate : biosynthèse du diphosphate d'isopentényle



Une condensation de type Claisen de deux unités d'acétyl-CoA mène à l'acétoacétyl-CoA. Une troisième unité d'acétyl-CoA se condense pour former l'HydroxyMéthylGlutaryl-CoA, qui est réduit en mévalonate par l'HMG-CoA réductase. Ce mécanisme met en jeu deux molécules de NADPH. L'alcool primaire du mévalonate est ensuite phosphorylé par la mévalonate kinase pour mener au phosphate de mévalonate correspondant. Ce dernier est converti en diphosphate de mévalonate par la phosphomévalonate kinase puis est transformé en diphosphate d'isopentyle par la diphosphomévalonate décarboxylase. Cette enzyme, utilisant de l'ATP, catalyse la phosphorylation de l'alcool tertiaire qui est converti en bon groupe partant, favorisant ainsi la décarboxylation concomitante de l'acide β -hydroxy phosphorylé. Le diphosphate d'isopentényle est alors en équilibre avec le diphosphate de diméthylallyle.

Bien qu'elle fut considérée pendant des décennies comme l'unique voie biosynthétique menant au diphosphate d'isopentyle, des résultats expérimentaux contradictoires ont été observés dans la biosynthèse des isoprénoïdes chez certaines bactéries et chez certaines plantes. En effet, des expériences d'incorporation d'acétate ou de mévalonate marqué au ^{13}C ont donné des localisations du marquage en contradiction avec celles attendues par la voie du mévalonate.¹³ Une nouvelle voie de biosynthèse a ainsi été découverte dans les eubactéries, les algues et les plantes supérieures : cette voie est appelée voie du 4-phosphate de 2-C-méthyl-D-érythritol ou voie du MEP (schéma 4).¹⁴

Schéma 4. Voie du 4-phosphate de 2-C-méthyl-D-érythritol : biosynthèse du diphosphate d'isopentényle

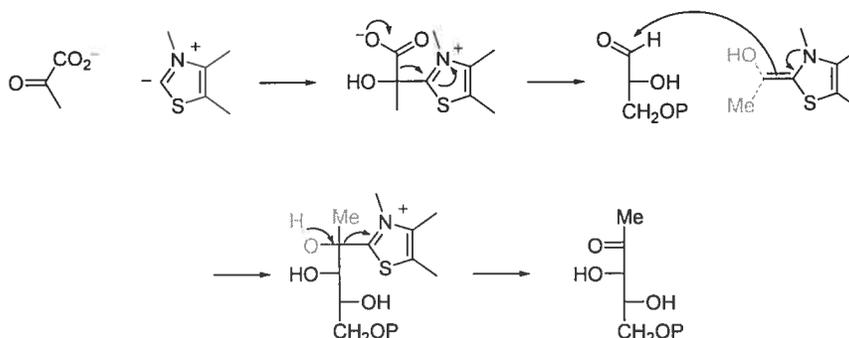


¹³ Bach, T. J. *Lipids* **1995**, *30*, 191-202.

¹⁴ Rohmer, M.; Knani, M.; Simonin, P.; Sutter, B.; Sahn, H. *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517-524.

Le pyruvate et le 3-phosphate de glycéraldéhyde (**GAP**), tous deux issus directement du métabolisme du glucose, sont les deux premiers précurseurs de cette voie. La première réaction, catalysée par la 5-phosphate de 1-désoxy-D-xylulose synthase (**DXS**), conduit au 5-phosphate de 1-désoxy-D-xylulose (**DXP**). Cette enzyme a été identifiée pour la première fois chez *Escherichia coli* ; de même, la 1-désoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase a été purifiée et caractérisée.¹⁵ La 1-désoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase requiert le diphosphate de thiamine (**TPP**) comme cofacteur. La réaction catalysée par cette enzyme est une condensation de l'hydroxyéthylthiamine, dérivée de la décarboxylation du pyruvate, sur le groupement carbonyle du 3-phosphate de D-glycéraldéhyde (schéma 5).

Schéma 5. Étape catalysée par la synthase de 5-phosphate 1-désoxy-D-xylulose



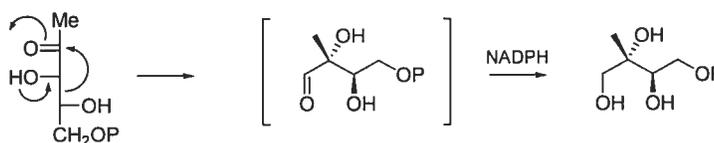
Le pentulose ainsi obtenu subit un réarrangement intramolécule suivi d'une réduction de l'aldéhyde intermédiaire pour fournir le 4-phosphate de 2-C-méthyl-D-érythritol (**MEP**) (schéma 6). Ces deux étapes sont catalysées par la 1-désoxy-D-xylulose 5-phosphate isoméro-réductase (**DXR**).^{16,17}

¹⁵ (a) Sprenger, G. A.; Schörken, U.; Wiegert, T.; Grolle, S.; de Graaf, A.; Taylor, S. V.; Begley, T. P.; Bringer-Meyer, S.; Sahm, H. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **1997**, *94*, 12857-12862. (b) Lois, L. M.; Campos, N.; Rosa Putra, S.; Danielsen, K.; Rohmer, M. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **1998**, *95*, 2105-2110.

¹⁶ Kuzuyama, T.; Takahashi, S.; Watanabe, H.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4509-4512.

¹⁷ Hoeffler, J.-F.; Tritsch, D.; Grosdemange-Billiard, C.; Rohmer, M. *Eur. J. Biochem* **2002**, *269*, 4446-4457.

Schéma 6. Étape catalysée par l'isoméro-réductase de 5-phosphate de 1-désoxy-D-xylulose



Une fois la réduction au NADPH survenue, le tétraol présente d'ores et déjà le motif isoprénique à cinq atomes de carbone. Les étapes suivantes sont la formation du 4-(cytidine-5'-diphospho)-2-C-méthyl-D-érythritol (**CDP-ME**). La transformation de ce dernier est catalysée par l'enzyme YgbP ou 2-C-méthyl-D-érythritol 4-phosphate cytidyltransférase (*ispD*).¹⁸ Une nouvelle phosphorylation, de l'alcool tertiaire cette fois, conduit au 2-phospho-4-(cytidine-5'-diphospho)-2-C-méthyl-D-érythritol (**2P-CDP-ME**) et finalement à la formation du 2,4-cyclodiphosphate de 2-C-méthyl-D-érythritol (**MECDP**).¹⁹ Ce composé est ensuite transformé en diphosphate de (*E*)-4-hydroxy-3-méthylbut-2-ényle (**HMBPP**). Le dernier précurseur de cette voie indépendante du mévalonate est finalement transformé soit en diphosphate d'isopentényle, soit en diphosphate de diméthylallyle. Toutes ces étapes constituent la voie de biosynthèse des isoprénoïdes selon le MEP.²⁰

c- Distribution des voies du MVA et du MEP

La biosynthèse des isoprénoïdes selon le mévalonate est présente chez les animaux, les champignons, les végétaux (cytoplasme), quelques eubactéries et les archéobactéries (subdivision des procaryotes divergeant des eubactéries). La majeure partie des biosynthèses de sesquiterpènes empruntent la voie MVA.²¹

Toutefois, récemment Adam et Zapp ont montré que les unités isopréniques pouvaient provenir à la fois de la voie MVA et MEP.²² La voie du MEP est

¹⁸ Kuzuyama, T.; Tagaki, M.; Kaneda, K.; Watanabe, H.; Dairi, T.; Seto, H.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 703-706.

¹⁹ Tagaki, M.; Kuzuyama, T.; Kaneda, K.; Watanabe, H.; Dairi, T.; Seto, H.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3395-3398.

²⁰ Rohmer, M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565-574.

²¹ Cane, D. E. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1089-1103.

²² Adam, K. P.; Zapp, J. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 953-959.

préférentiellement utilisée pendant la phase de croissance correspondant à la biosynthèse des métabolites essentiels comme les ménaquinones, tandis que la voie du mévalonate est impliquée pendant la phase stationnaire où des métabolites secondaires comme les antibiotiques à motif isoprénique sont synthétisés.²³ La voie du MEP est également présente dans les chloroplastes. En effet, chez les végétaux où coexistent les deux voies de biosynthèse, une tendance a été trouvée.²⁴ Steliopoulos *et al.* ont rapporté que la synthèse du germacrène D. de la *Solidago canadensis* employait majoritairement la voie MEP.²⁵

L'hodgsonox est un des rares sesquiterpènes à présenter une biosynthèse ne mettant en jeu que la voie MEP.²⁶ Un autre exemple a été trouvé dans la littérature. L'anthécotuloïde provenant de l'*Anthemis cotula L.* est, lui aussi, synthétisé par la voie MEP (figure 8).²⁷ Cet anthécotuloïde a également été prélevé à partir d'une algue néo-zélandaise.

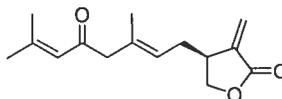


Figure 8. Anthécotuloïde

Pour prouver cette biosynthèse particulière, Weavers *et al.* ont inséré des molécules de [1-¹³C]glucose dans une culture de liverwort. Suivant la voie biologique empruntée, un tel glucose est connu pour donner deux marquages différents pour les diphosphates d'isopentyle et donc également deux marquages différents pour les diphosphates de diméthylallyle formés. Pour la voie du MEP par exemple, le métabolisme d'un glucose marqué donne un pyruvate et le glycéraldéhyde 3-

²³ (a) Seto, H.; Watanabe, H.; Furihata, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7979-7982. (b) Seto, H.; Orihara, N.; Furihata, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9497-9500.

²⁴ Disch, A.; Hemmerlin, A.; Bach, T.; Rohmer, M. *Biochem. J.* **1998**, *331*, 615-621.

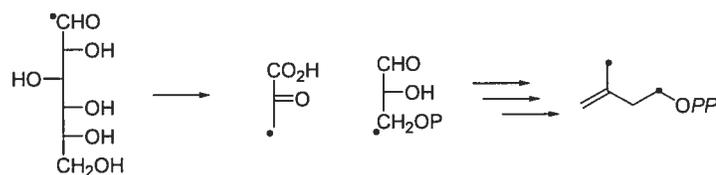
²⁵ Steliopoulos, P.; Wust, M.; Adam, K. P.; Mosandl, A. *Phytochemistry* **2002**, *62*, 13-20.

²⁶ Barlow, A. J.; Lorimer, S. D.; Morgan, E. R.; Weavers, R. T. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 25-29.

²⁷ van Klink, J.; Becker, H.; Andersson, S.; Boland, W. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1503-1508.

phosphate marqués. Il suffit alors de remonter les différentes étapes de synthèse pour comprendre la marquage du diphosphate d'isopentyle (schéma 7).²⁸

Schéma 7. Dégradation du [1-¹³C]glucose et formation de l'IPP *via* la voie MEP



Suivant la position et la proportion des carbones isotopiques, il est alors possible de déterminer par quelle voie a été formée l'hodgsonox. La voie MVA conduit à un IPP marqué trois fois en C-1, C-4 et C-5 soit à un hodgsonox marqué neuf fois car possédant trois unités isopréniques. La voie MEP conduit à un IPP marqué deux fois en C-1 et C-5 soit à un hodgsonox marqué six fois (schéma 8).²⁹ Il ne reste plus alors qu'à remonter vers un intermédiaire de type azulène qui peut être un précurseur possible.

Or, suite à une expérience de RMN ¹³C quantitative, Weavers *et al.* ont rapporté une abondance d'atomes de carbone marqué plus importante pour six d'entre eux. Ceci constitue la preuve que l'hodgsonox provient d'une voie MEP exclusive. Seuls deux atomes de carbone par unité isoprénique contiennent un marquage. Les autres pourcentages sont relatifs à la présence de carbone isotopique dans la nature (1,64 ± 0,52% contre 1,11% dans la nature) (tableau 2).

²⁸ Rohmer, M.; Knani, M.; Simonim, P.; Sutter, B.; Sahm, H. *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517-524.

²⁹ Rohmer, M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565-574.

Schéma 8. Biosynthèse possible de l'hodgsonox à partir du [1-¹³C]glucose

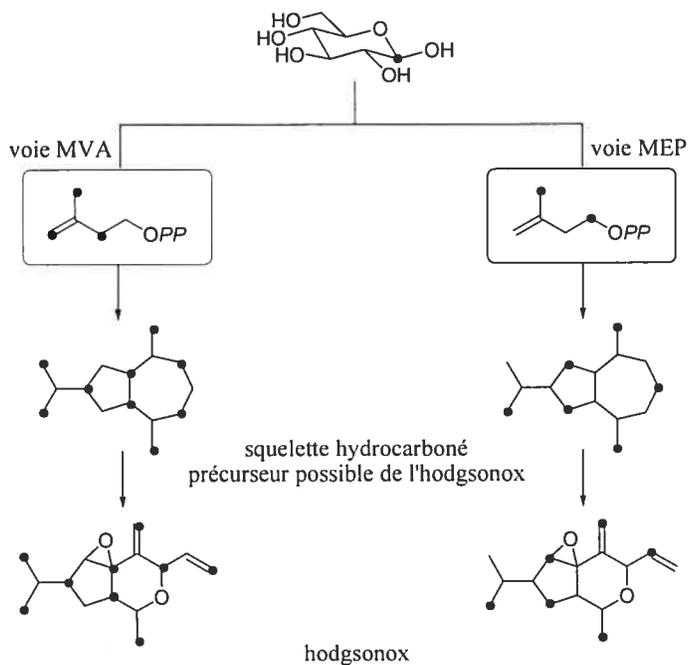
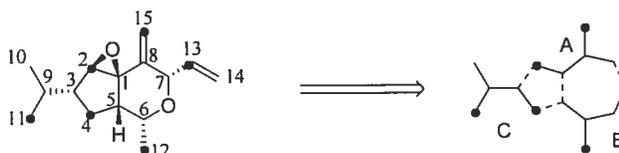


Tableau 2. Abondance des ¹³C sur l'hodgsonox synthétisé à partir du [1-¹³C]glucose

Carbone	Unité isoprénique	% ¹³ C
1	A	2,18
2	A	5,12
3	C	1,63
4	C	5,96
5	B	1,64
6	B	1,04
7	A	1,51
8	A	2,08
9	C	0,63
10	C	1,96
11	C	4,44
12	B	4,14
13	B	4,90
14	B	2,05
15	A	4,51



I.4. Activité de l'hodgsonox

Le mode d'action de l'hodgsonox reste inconnu. Toutefois, ce dernier possède un pouvoir inhibiteur sur la croissance des larves de la mouche verte *Lucilia Cuprina* (figure 9). Cet insecte est un des principaux ectoparasites de l'industrie ovine australienne et néo-zélandaise. En Nouvelle-Zélande, les dommages et pertes au niveau de la production ont été estimés à près de 40 millions de dollars.³⁰ Cette espèce n'a été découverte qu'en 1988 dans l'île nord de la Nouvelle-Zélande. Elle est désormais présente partout dans l'île nord mais également dans l'île sud.



Figure 9. *Lucilia Cuprina*

Cette mouche verte pond des oeufs dans les replis malodorants des moutons, sous la queue, et les larves creusent ensuite la chair de l'animal. Sans traitement adéquat, les ovins succombent aux infections bactériennes provoquées par ces lésions. En Australie, les éleveurs ont commencé à utiliser dans les années 50 des pesticides. Mais rapidement, cette dernière a su résister aux produits chimiques. En seulement 5 à 6 ans, la lucilie cuivrée est en effet devenue très résistante aux pesticides organophosphorés comme le malathion et le diazinon.³¹ La résistance croissante de la mouche face aux pesticides usuels ainsi que d'autres facteurs comme les contraintes écologiques et économiques, nécessitent le développement d'autres

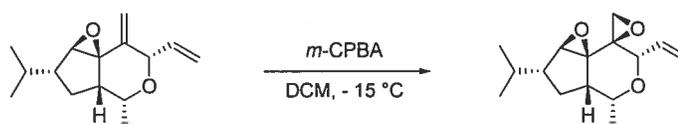
³⁰ Scott, M. J.; Heinrich, J. C.; Li, X. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **2004**, *34*, 185-192.

³¹ 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.

insecticides. C'est à ce niveau que l'hodgsonox ainsi que tout analogue peuvent devenir intéressant.

Toutefois, aucun test biologique effectué sur les analogues n'a encore été rapporté. En effet, bien que certaines structures aient été synthétisées, l'opportunité d'étudier le mode d'action de ces dernières ne s'est pas présentée aux auteurs. C'est le cas par exemple du dérivé résultant de l'époxydation de la double liaison disubstituée (schéma 9).²

Schéma 9. Analogue de l'hodgsonox contenant un diépoxyde



Weavers *et al.* ont également synthétisé divers dérivés comportant une fonction éther diallylique incluse dans le cycle pyranique (figure 10).³²

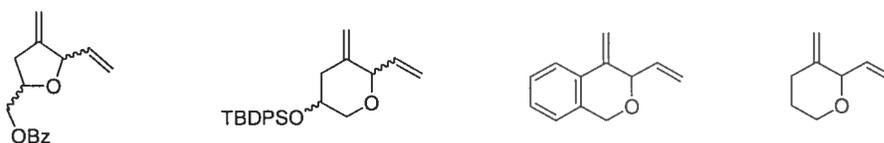


Figure 10. Dérivés contenant une fonction éther diallylique incluse dans un cycle pyranique

Toutefois, ces synthèses n'ont pas été suivies par des tests permettant de conclure à un mode d'action pour l'hodgsonox.

³² Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2470-2475.

I.5. Précision sur la stabilité de l'hodgsonox

Au cours de leurs études sur les différents produits naturels, Weavers *et al.* ont isolé d'autres sous-produits correspondant à des analogues de l'hodgsonox.³³ Huit sesquiterpènes possédant des squelettes cyclopentapyraniques comparables à celui de l'hodgsonox ont, en effet, été isolés (figure 11). Les composés 2, 3, 4, 5, 8 et 9 ont été extraits d'un échantillon séché de *Lepidolaena hodgsoniae* conservé pendant 5 mois à température ambiante. Les composés 6 et 7 ont été isolés à partir d'échantillon d'hodgsonox déjà extrait et conservé.

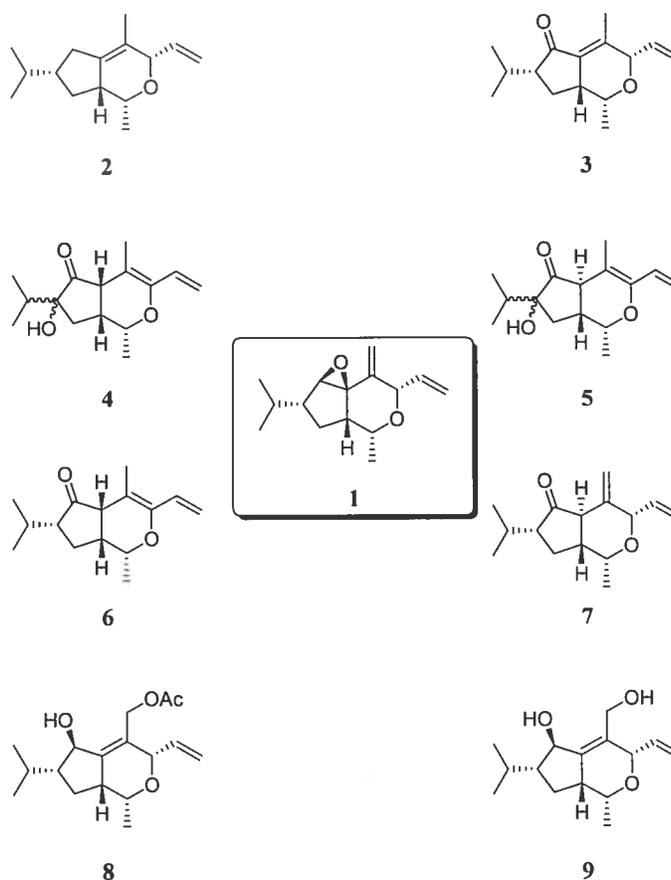


Figure 11. Sesquiterpènes présentant le même squelette cyclopentapyranique que l'hodgsonox.

³³ Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Hertewich, U.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 825-831.

Puisque seuls les composés **6** et **7** ont été isolés uniquement après dégradation d'un échantillon d'hodgsonox, l'auteur pense que les autres composés (**2**, **3**, **4**, **5**, **8** et **9**) peuvent également provenir d'une dégradation du produit initial. Les auteurs n'ont pu déterminer les causes exactes de la formation de tels produits. Ils ont toutefois tenté une ouverture de l'époxyde suivie d'une oxydation pour obtenir le composé **7**. Le traitement par du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, acide induisant le réarrangement d'époxyde par une migration 1,2 d'hydrogène n'a toutefois permis d'obtenir qu'un mélange complexe de produits contenant entre autre le produit **3** et **6**. Ces composés peuvent tous être dérivés de l'hodgsonox à des degrés d'oxydation divers comme le composé **2**, qui pourrait être obtenu par réduction, et les composés **4** par oxydation. Enfin, les dérivés **8** et **9** peuvent provenir de l'ouverture de l'époxyde suivie d'une attaque nucléophile d'un acétate sur le méthylène du cation allyle intermédiaire.

Là encore, aucun test biologique n'a été effectué sur ces analogues.

I.6. Choix de l'hodgsonox comme cible de synthèse totale

Le choix de synthétiser l'hodgsonox a été motivé par les nombreux défis qu'il représente, tant du point de vue biologique que synthétique. Ce sesquiterpène présente un modèle isoprénique unique en raison de la présence de la fonction éther diallylique incluse dans un cycle pyranique. Les trois cycles accolés et la présence de six centres stéréogéniques sur une molécule aussi petite sont également un défi. Il est important de préciser que ni l'hodgsonox ni aucun analogue n'ont jamais été synthétisés.

a- Étude sur la synthèse de l'éther diallylique de l'hodgsonox

En effet, l'éther diallylique monosubstitué et 1,1-disubstitué inclus dans le cycle tétrahydropyranique (figure 12) n'a été rapporté dans aucun produit naturel ni dans aucun produit synthétique. Dans la littérature, seule l'équipe de Rex T. Weavers s'est intéressée à la synthèse de ce type de composés, et ce, dans le cadre de leurs

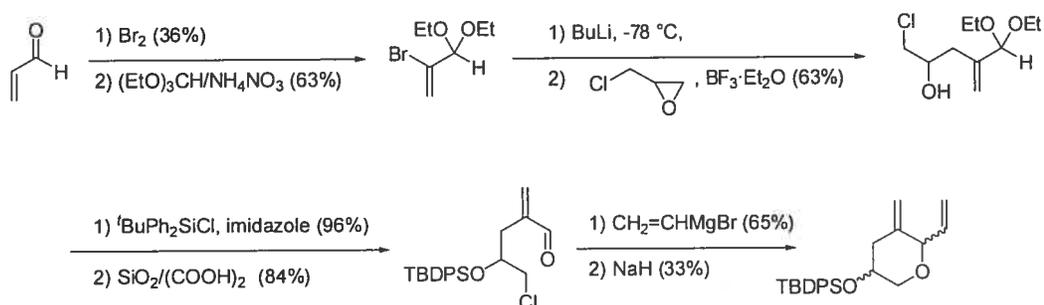
études biologiques sur l'hodgsonox.³² À ce jour, ces résultats constituent d'ailleurs le seul rapport d'étude sur la synthèse de l'hodgsonox.



Figure 12. Éther diallylique 1,1-disubstitué et monosubstitué

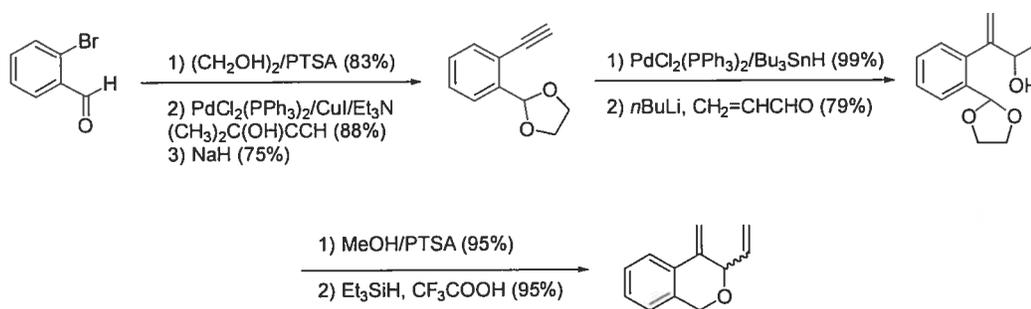
Weavers *et al.* ont envisagé plusieurs approches pour la synthèse de ce groupement diallylique. La première fait appel à la chlorohydrine synthétisée à partir de l'acroléine en trois étapes (schéma 10). L'acroléine subit dans un premier temps une bromation puis une protection du carbonyle sous forme d'un acétal. Un échange halogène métal permet d'ouvrir l'épichlorohydrine prétraitée avec du trifluorure de bore-éthérate. L'alcool secondaire obtenu est alors protégé sous forme d'éther silylé. Par la suite, la déprotection de l'acétal fournit l'acroléine substituée correspondante. Un équivalent de bromure de vinyle magnésium est alors additionné pour conduire avec un ratio de 1,2 : 1 à l'alcool diallylique correspondant. Finalement, la cyclisation se fait en milieu basique.

Schéma 10. Synthèse du dérivé tétrahydropyranique contenant l'éther diallylique



Une autre approche consiste à fusionner le tétrahydropyrane à un cycle aromatique. Cette dernière débute par la protection du *o*-bromobenzaldéhyde sous forme d'acétal suivie d'un couplage au palladium basé sur la méthode d'Hiyama.³⁴ L'alcool propargylique alors obtenu est transformé en alcyne terminal en milieu basique. Une hydrostanylation catalysée par PdCl₂(PPh₃)₂ conduit à l'étain vinylique désiré. Une transmétallation au *n*-butyllithium permet l'addition 1,2 sur l'acroléine conduisant à l'alcool diallylique. Enfin, la cyclisation suivie par la réduction à l'aide d'hydrure de triéthylsilane en présence d'acide trifluoroacétique conduit au tétrahydropyrane fusionné (schéma 11).

Schéma 11. Synthèse du dérivé tétrahydropyranique contenant l'éther diallylique fusionné à un aromatique

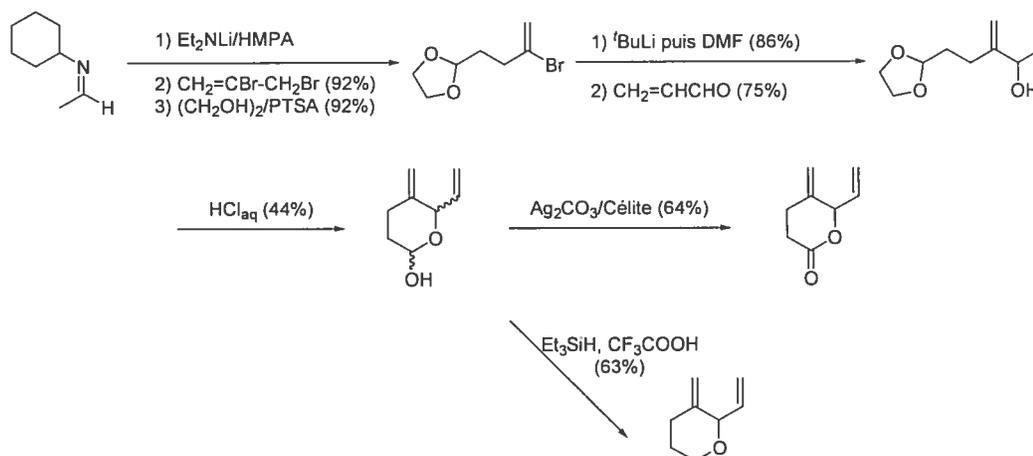


Une troisième et dernière synthèse a été envisagée. Weavers rapporte la synthèse du 4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-méthylènebutanal par alkylation d'une énamine avec un bromure allylique, suivie par une séquence de protection, échange halogène-métal et addition 1,2 sur l'acroléine similaire à la synthèse précédente. La déprotection de l'acétal en milieu acide permet la cyclisation. Les diastéréoisomères sont alors résolus *via* une oxydation du lactol en lactone ou *via* une réduction du lactol en éther par un hydrure de silane (schéma 12).³⁵

³⁴ Hiyama, T.; Wakasa, N.; Ueda, T.; Kusumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 640-642.

³⁵ Morgentlie, S. *Acta. Chem. Scand.* **1971**, 1154-1155.

Schéma 12. Synthèse du 2-vinyl-3-méthylène-tétrahydropyrane et du 5-méthylène-6-vinyl-tétrahydropyran-2-one



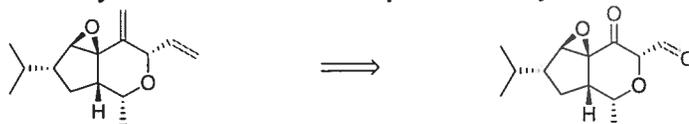
Outre l'intérêt scientifique de telles synthèses, l'utilisation de ces dernières se limite essentiellement à des études biologiques d'analogues de l'hodgsonox. D'autres voies sont nettement plus prometteuses dans le cadre d'une synthèse totale. En effet, les trois dérivés tétrahydropyraniques obtenus par Weavers sont tous racémiques et synthétisés avec de faibles rendements. De plus, la fonctionnalisation de ces derniers ne peut être envisagée pour conduire à l'hodgsonox sans augmenter grandement le nombre d'étapes en amont et en aval des synthèses.

Ainsi, à l'inverse de ces synthèses, les rétrosynthèses envisagées seront basées sur une cyclisation puis sur le positionnement des doubles liaisons terminales. L'hodgsonox présente alors une excellente opportunité de démontrer la versatilité de la réaction de méthylation développée dans le laboratoire.

b- Méthylénation catalytique

Toutes les synthèses de l'hodgsonox envisagées dans le laboratoire reposent sur des oléfinations terminales de carbonyles (aldéhyde et cétone) énolisables et fonctionnalisés. Ainsi, la synthèse de ce type d'intermédiaire serait une application intéressante de la méthylation catalytique développée au laboratoire (schéma 13).³⁶

Schéma 13. Méthylénation : dernières étapes dans la synthèse de l'hodgsonox



Bien que la réaction de Wittig reste une réaction particulièrement efficace pour la synthèse d'alcènes terminaux, elle présente quelques désavantages notamment la faible réactivité en présence de carbonyles encombrés ainsi que l'épimérisation possible de substrats sensibles en milieux basiques.³⁷ Il existe d'autres méthodes de méthylation nécessitant une quantité stoechiométrique de métal comme le titane/aluminium (Tebbe-Petasis³⁸), le zinc (Nozaki-Oshima,³⁹ Lombardo⁴⁰), le chrome/zinc (Takai-Utimoto,⁴¹ Nysted⁴²), bore/lithium⁴³ ou silicium/lithium (Peterson⁴⁴). Ces méthodes utilisent toutefois des métaux qui sont coûteux et/ou toxiques. D'autres oléfinations catalytiques ont été développées incluant des métaux de transition tels que le molybdène, le rhénium, le fer, le ruthénium ou le cobalt. Ces dernières mettent en œuvre la formation d'un ester α,β -insaturé *trans* à partir

³⁶ (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.

³⁷ Weckhuysen, B. M.; Wachs, I. E.; Schoonheydt, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3327-3349.

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.

³⁹ Hibino, J.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579-5580.

⁴⁰ Lombardo, L. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81-89.

⁴¹ Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670.

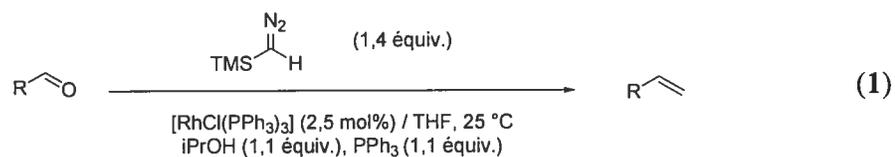
⁴² (a) Nysted, L. N. U.S. patent 3,865,848, 1975. (b) Matsubara, S.; Sugihara, M.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 313-315.

⁴³ Pelter, A.; Buss, D.; Colclough, E.; Singaram, B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7077-7103.

⁴⁴ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.

généralement du diazo acétate d'éthyle.⁴⁵ Aucune ne permettait d'obtenir une oléfine terminale.

La méthylation catalytique développée dans le laboratoire a lieu en présence de 2,5 mol % de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, de 1,4 équivalents de TMSCHN_2 et d'une quantité stoechiométrique de 2-propanol et de triphénylphosphine. La réaction est réalisée dans le tétrahydrofurane à température ambiante (équation 1).³⁶



Bien que le tétrahydrofurane semble être un solvant de choix, cette réaction peut également avoir lieu dans un très grand nombre de solvants usuels comme le dichlorométhane, l'éther éthylique, le toluène ou le dioxane. D'autres phosphines ont démontré une réactivité comparable à la triphénylphosphine comme la tri(*p*-fluorophényl)phosphine ou le 4-diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilanyléthyle (DPPBE).⁴⁶ Enfin, d'autres métaux de transition peuvent également être employés pour catalyser la réaction tel le ruthénium $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{PPh}_3)_2]$ ou divers catalyseurs de cuivres (CuCl , CuI , IMesCuCl et IPrCuCl).⁴⁷

Le vrai potentiel de la méthylation réside toutefois dans sa grande compatibilité fonctionnelle, ses rendements élevés et surtout ses conditions très douces évitant toute ouverture de l'époxyde ou épimérisation. Dans le cas des alcènes aliphatiques, les rendements sont compris entre 74 et 98% (tableau 3, entrées 1 à 4). Les conditions de formation de l'ylure sont douces car totalement dénuées d'effet de sel. À cela s'ajoute la formation *in situ* de l'ylure qui permet de maintenir une plus faible concentration de cette espèce au cours de la réaction (et donc une meilleure

⁴⁵ Kühn, F. E.; Santos, A. M. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2004**, *1*, 55-64

⁴⁶ Yoakim, C.; Guse, I.; O'Meara, J. A.; Thavonekham, B. *Synlett* **2003**, 473-476.

⁴⁷ Lebel, H.; Davi, M.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144-149.

chimiosélectivité). Ces conditions permettent ainsi une conservation totale du centre énolisable comme c'est le cas d' α -alkoxy et α -amino aldéhydes (entrées 5, 6, 8 à 11) ou d'époxyde (entrée 7). La réaction s'est d'ailleurs montrée particulièrement efficace dans le cadre du pyrrole qui a servi comme précurseur pour la synthèse d'un ligand chiral (entrée 11).⁴⁸

La réaction de méthylation a également été étendue aux cétones activées par des fluors (mono, di et trifluorométhylcétones, entrée 12).⁴⁹

Tableau 3. Méthylation d'aldéhydes et de cétone activée

$$\text{R}'\text{-C(=O)-R} \xrightarrow[\text{THF, 25 }^\circ\text{C}]{\text{RhCl(PPh}_3\text{)}_3 \text{ (2,5 mol\%), PPh}_3 \text{ (1,1 \text{ \text{equiv.})}} \text{ } i\text{-PrOH (1,1 \text{ \text{equiv.})}, \text{TMSCHN}_2 \text{ (1,4 \text{ \text{equiv.})}} \text{ } \text{R}'\text{-C(=C)-R}$$

Entrées	Produits	Rendements	Réaction de Wittig ^a
1		87%	71%
2		88%	82%
3		90%	77%
4		80%	64%
5		79%	79%
6		74%	84%
7		86%	--
8		89%	75%
9		86%	81%
10		78%	53%
11		62%	--
12		80%	--

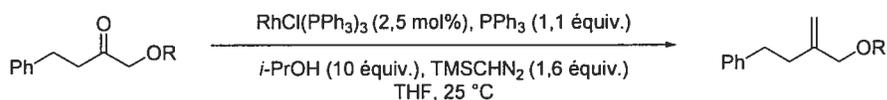
^a Ph₃PCH₃Br (1,1 équiv.), NaHMDS (1,1 équiv.)

⁴⁸ Nagashima, H.; Gondo, M.; Masuda, S.; Kondo, H.; Yamaguchi, Y.; Matsubara, K. *Chem. Comm.* **2003**, 442-443.

⁴⁹ Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1671-1674.

La réaction a, de plus, montré sa compatibilité avec un très grand nombre de groupements protecteurs. Les fonctions éthers, les éthers silylés, les esters et les cétales ne nuisent pas à la réaction. Ces derniers ont été intalées en α de cétones. Dans ces cas précis, dix équivalents de 2-propanol sont nécessaires pour avoir complétion de la réaction (tableau 4).⁵⁰

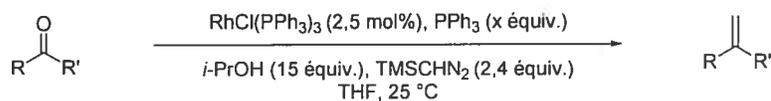
Tableau 4. Méthylénation en présence de différents groupements protecteurs

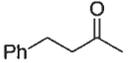
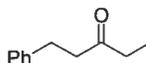
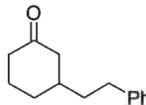
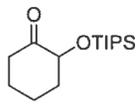
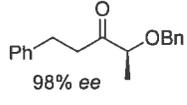
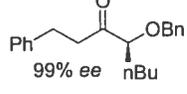
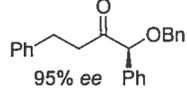


Entrées	OR	Rendements
1	OMOM	74%
2	OBz	74%
3	OTHP	83%
4	OBn	84%
5	OTES	74%
6	OTBS	94%
7	OTIPS	97%

En poussant un peu les conditions réactionnelles, soit en augmentant la température dans le dioxane et le nombre d'équivalents de 2-propanol, les méthylcétones ainsi que les cétones cycliques ont pu être oléfinées (tableau 5). Là encore, une conservation totale de la stéréochimie pour les centres énolisables a été observée (entrées 5 à 7).

⁵⁰ Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047-3050.

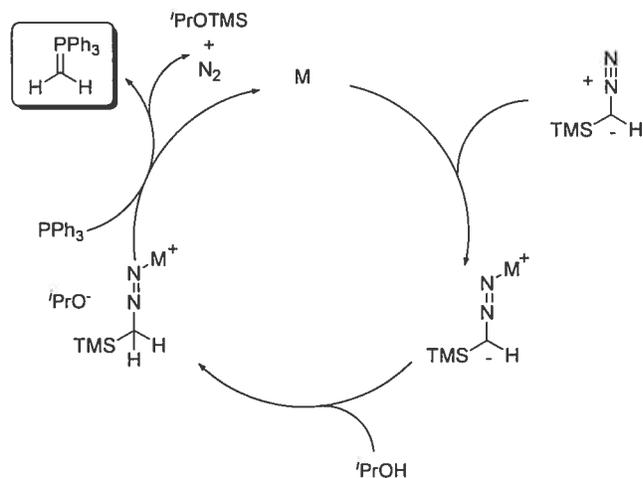
Tableau 5. Méthylénation de cétones en présence de rhodium

Entrées	Substrats	PPh ₃ (équiv.)	Rendements (ee)
1		1,1	88%
2		1,1	87%
3		1,1	93%
4		2,0	89%
5		1,5	81% (97%)
6		1,5	84% (99%)
7		1,5	87% (95%)

Le mécanisme proposé de cette réaction diffère des autres mécanismes d'oléfination catalytique.⁵¹ En effet, la proposition implique un intermédiaire carbène métallique. Le métal viendrait se complexer à l'azote du dérivé diazoté puis se ferait protoner par le 2-propanol. L'attaque de la triphénylphosphine permettrait alors la libération d'azote et la régénération du catalyseur. L'alcoolate formerait enfin l'ylure par désilylation (schéma 14).

⁵¹ Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* 2004, 23, 1187-1190.

Schéma 14. Mécanisme proposé pour la réaction de méthylation



Peu de sous-produits sont générés au cours de la réaction ce qui a permis d'envisager de nombreux procédés multicatalytiques et autres réactions en cascades. Il est possible d'envisager l'oxydation d'un alcool puis son oléfination sans qu'aucune purification ne soit nécessaire. Ceci permet de déduire que les conditions de réactions sont assez robustes pour supporter des réactions antérieures. Dans le même ordre d'idée, une réaction de métathèse peut avoir lieu après la méthylation sans qu'aucun parachèvement ne soit nécessaire.⁵² Il est possible d'envisager alors de nombreuses réactions en cascades sur des oléfines terminales comme une réduction de Wilkinson, des hydroborations.⁵³

⁵² Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152-11153.

⁵³ (a) Lebel, H.; Ladjel, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10159-10161. (b) Lebel, H.; Ladjel, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5198-5205.

c- Prélude à la synthèse d'analogues et à une étude de la réactivité

En plus d'offrir une opportunité unique de tester la réaction de méthylation sur l'hodgsonox, synthétiser une telle molécule constituerait un prélude afin de pouvoir étudier la réactivité de ce sesquiterpène en temps qu'insecticide.

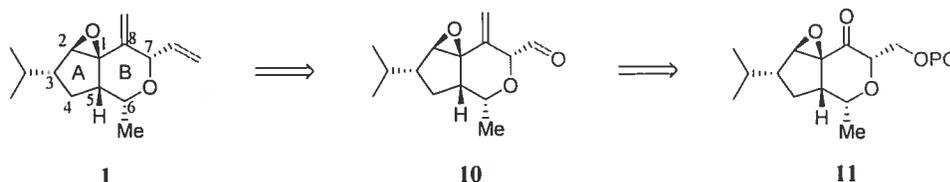
De même, en permettant la synthèse d'analogues, il serait également possible d'identifier des dérivés encore plus actifs que l'hodgsonox. Enfin, un contrôle rigoureux de la configuration absolue des centres stéréogéniques à tous les niveaux de la synthèse permettrait d'affirmer avec certitude la stéréochimie absolue de l'hodgsonox.

Chapitre II : Rétrosynthèse de l'hodgsonox.

La stéréochimie de l'hodgsonox n'étant pas définie, toutes les rétrosynthèses et synthèses se doivent d'être facilement modifiables pour conduire à la molécule naturelle.⁵⁴

Toutes les approches synthétiques de l'hodgsonox qui vont être présentées sont basées sur l'utilisation de la méthodologie de méthylation catalytique développée au laboratoire.³⁶ Cette méthodologie permettrait d'oléfiner successivement une α,α' -dihydroxycétone **11** puis un aldéhyde énoisable **10** (schéma 15).

Schéma 15. Premières étapes rétrosynthétiques de l'hodgsonox



Deux approches se distinguent alors suivant l'ordre de mise en place des deux cycles accolés. Le cycle à cinq membres comportant les carbones C1-C5 est appelé cycle A et le cycle pyranique à six membres comprenant les carbones C1, C5, C6, C7 et C8 est appelé cycle B.

Il est en effet possible d'envisager la construction du cycle A *via* la formation d'un cyclopentène par métathèse de fermeture de cycle puis d'y greffer le squelette du cycle B (approche 1). La construction du squelette carboné du cycle B suivie de la cyclisation sur ce dernier d'une chaîne contenant le groupement isopropyle est également envisageable (approche 2).

⁵⁴ Par souci de clarté, l'hodgsonox sera représenté dans ce chapitre de la même façon que celle utilisée par les auteurs l'ayant isolé.

II.1. Approche 1 : Formation du cycle A antérieure à celle du cycle B

La rétrosynthèse du cycle A implique l'emploi de la réaction d'oléfination couplée à une réaction de fermeture de cycle par métathèse en un seul pot. Cette réaction, développée récemment au laboratoire, a démontré sa versatilité et son efficacité pour des substrats relativement simples.⁵² Il sera intéressant de l'utiliser ici dans le contexte d'une synthèse totale sur un substrat plus complexe.

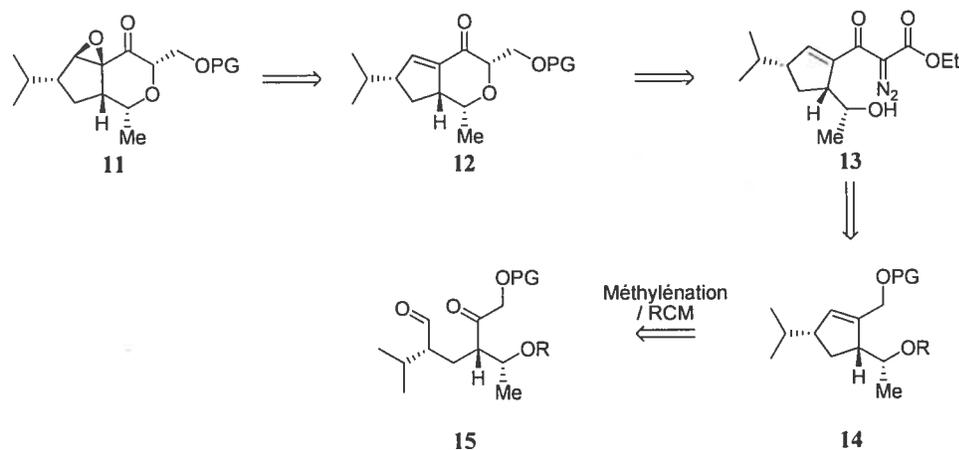
Dans cette rétrosynthèse, l'époxyde pourrait provenir d'une époxydation diastéréosélective sur l'énone **12** via l'utilisation de l'anion hydroperoxyde⁵⁵ ou d'un peracide organique.⁵⁶ Le cycle pyranique serait issu d'une insertion dans le lien O-H d'un carbène de rhodium issu du composé diazoté correspondant **13**.⁵⁷ La stéréochimie serait alors contrôlée par les conditions thermodynamiques de la réaction, positionnant préférentiellement l'ester en position équatoriale. Le composé diazoté serait obtenu à partir du β -céto ester lui-même issu du cyclopentène **14**. Ce dernier pourrait être formé via l'utilisation de la méthodologie en cascade de double méthylation-métathèse à partir du composé **15** (schéma 16).

⁵⁵ (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.

⁵⁶ Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030-1042.

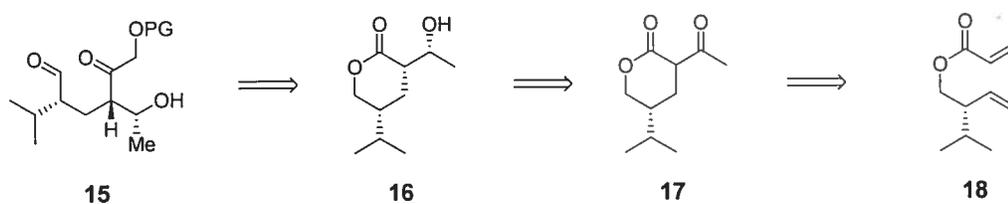
⁵⁷ Moody, C. J.; Taylor, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 721-731.

Schéma 16. Schéma rétrosynthétique impliquant la formation du cyclopentène avant la fermeture du cycle à six membres



Ensuite, le composé **15** serait préparé de plusieurs façons. Une de ces possibilités consisterait en l'ouverture de la lactone énantiométrique **16**. Cette dernière proviendrait d'une résolution cinétique dynamique de Noyori de la β -céto lactone **17** correspondante.⁵⁸ Une séquence de métathèse de fermeture de cycle et d'une addition 1,4 d'un hydrure suivie d'un piégeage avec le chlorure d'acyle sur le composé **18** (schéma 17) conduirait à la β -céto lactone.

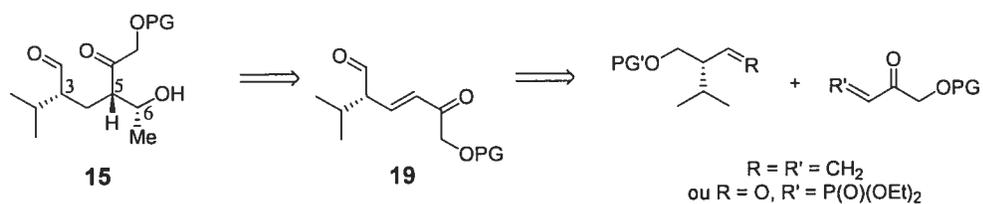
Schéma 17. Première rétrosynthèse du précurseur **15**



⁵⁸ Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.

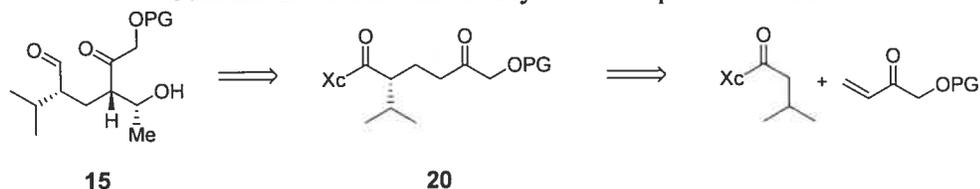
Enfin, deux voies mettant en jeu des composés acycliques pourraient être envisagées pour synthétiser le composé **15**. La première mettrait en œuvre une addition 1,4 d'un hydrure suivie d'un piégeage diastéréosélectif. Cette voie permettrait d'obtenir, en une seule étape à partir de l'énone **19**, la formation des deux derniers centres stéréogènes du composé **15**, soient les carbones 5 et 6.⁵⁹ L'énone serait formée par métathèse croisée ou par une oléfination de type Horner-Emmons. Le phosphate alors nécessaire pour cette oléfination serait préparé à l'aide d'un amide de Weinreb (schéma 18).⁶⁰

Schéma 18. Deuxième rétrosynthèse du précurseur **15**



Enfin, une addition conjuguée diastéréosélective en présence d'un auxiliaire chiral conduirait à **20**, l'équivalent réduit de **19**.⁶¹ Une aldolisation diastéréosélective permettrait d'obtenir le composé **15** (schéma 19).

Schéma 19. Troisième rétrosynthèse du précurseur **15**



⁵⁹ Lipsutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2779-2788.

⁶⁰ Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393-5407.

⁶¹ (a) Yamazaki, T.; Shinohara, N.; Kitazume, T.; Sato, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8140-8141. (b) Shinohara, N.; Haga, J.; Yamazaki, T.; Kitazume, T.; Nakamura, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4363-4374.

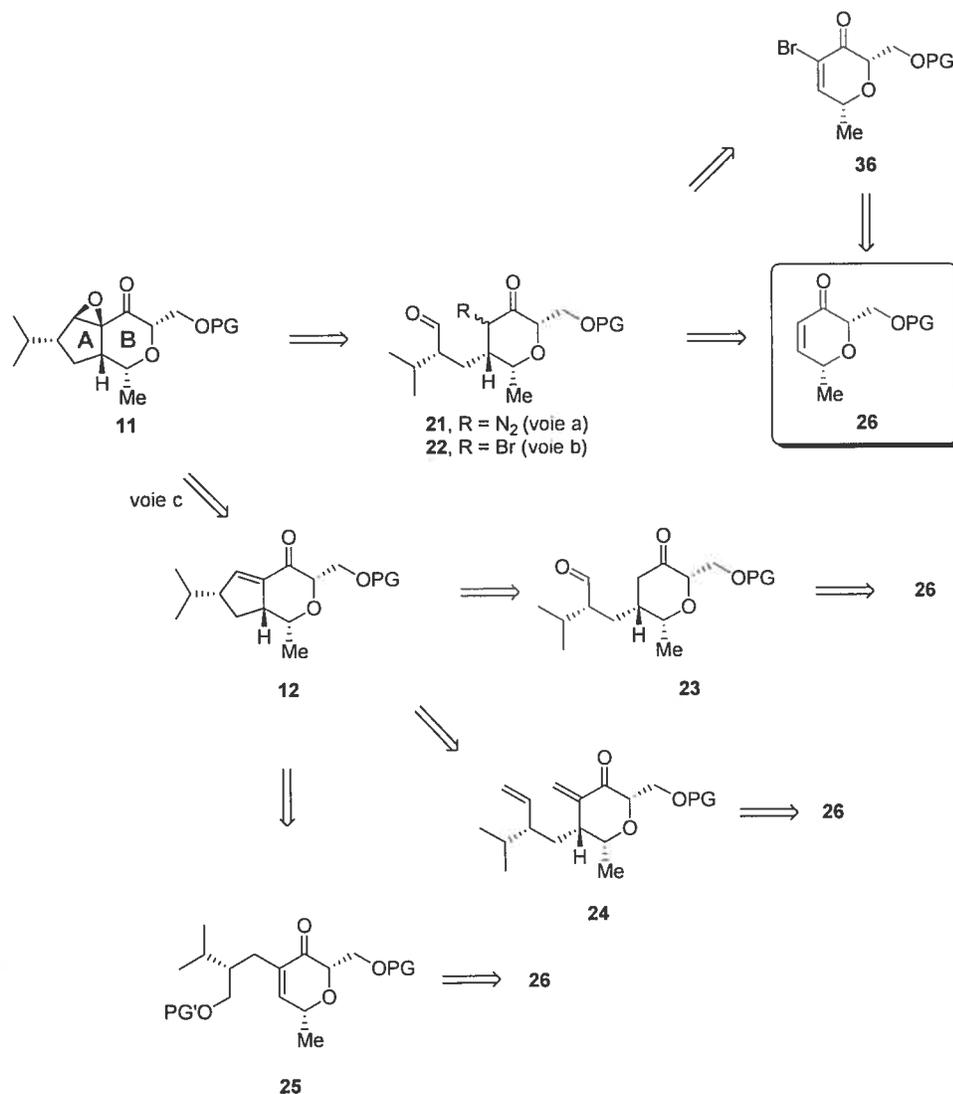
Toutes ces approches mettant en jeu la séquence d'oléfination-métathèse afin de former le cycle A de l'hodgsonox avant le cycle B sont actuellement testées par Nicolas Lévaray qui a repris le travail de Valérie Paquet. Au cours de cet ouvrage, nous nous attarderons uniquement sur l'autre approche consistant à synthétiser le cycle B dans un premier temps puis le cycle A.

II.2 Approche 2 : Formation du cycle B antérieure à celle du cycle A

Une deuxième approche proposant de former le cycle pyranique B puis d'y greffer le cycle A permettrait le découpage de l'hodgsonox en deux parties distinctes. Elle donnerait ainsi une synthèse plus convergente par rapport à l'approche 1. Les intérêts d'une telle voie rétrosynthétique seraient multiples. En effet, une approche convergente permettrait de diminuer considérablement le nombre d'étapes et d'augmenter ainsi le rendement global par rapport à une approche linéaire. De plus, les approches de ce type sont généralement plus versatiles – les intermédiaires et les moyens d'y parvenir étant plus nombreux. Enfin, une double stéréoinduction plus courante dans ce type d'approche permettrait un meilleur contrôle des centres stéréogènes du produit naturel.

Comme pour l'approche précédente, cette rétrosynthèse impliquerait les méthylnations successives des carbonyles énoles et fonctionnalisés des composés **10** et **11**. Trois voies peuvent alors être envisagées (schéma 20).

Schéma 20. Présentation des différentes voies rétrosynthétiques de l'approche 2

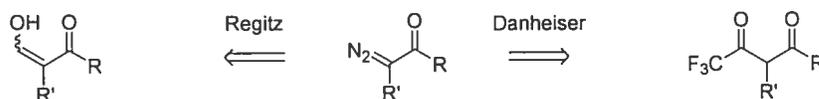


a- Présentation des trois voies possibles visant à acoler les deux cycles

La voie a est la rétrosynthèse initialement prévue. Dans cette dernière, une époxydation intramoléculaire d'un aldéhyde avec un ylure de soufre sur le composé 21 permettrait la mise en place des trois cycles accolés en une seule étape. La génération *in situ* de l'ylure de soufre proviendrait d'un précurseur diazocarbonyle en

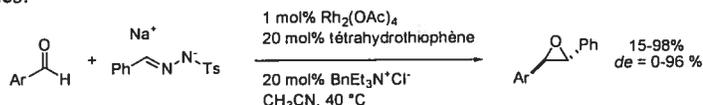
présence d'un catalyseur métallique.⁶² La formation de la fonction diazo sur les cétones nécessite une activation par un groupement électroattracteur en position β (comme un ester ou un groupement aromatique). Afin de palier à ce manque de réactivité sur ce type de cétone (non activée), Regitz a développé une méthodologie d'addition d'une fonction carbonyle en α qui est par la suite transformée en fonction diazo. D'une manière similaire, Danheiser propose l'ajout d'un trifluorocarbonyl en α pour activer le carbonyle (schéma 21).⁶³ Un piégeage *in situ* de l'énolate formé suite à l'addition-1,4 permettrait d'éviter des problèmes de sélectivité lors de la déprotonation ou d'isolation.⁶⁴

Schéma 21. Activation d'un carbonyle en vue d'une diazotation



La seconde voie, ou voie b, est dérivée de la précédente. Une condensation de type Darzens à partir de l' α -halogénocarbonyl **22** formerait de manière intramoléculaire l'époxyde et construirait ainsi le squelette comportant les trois cycles.⁶⁵ Comme pour l'époxydation intramoléculaire d'un aldéhyde avec un ylure de soufre, elle conduirait à la mise en place des trois cycles accolés en une seule étape. Le produit bromé proviendrait de l'addition de Michael d'une chaîne aliphatique sur

⁶² Aggarwal *et al.* rapportent une méthodologie reposant sur un principe similaire. Cette dernière permet le couplage intermoléculaire d'un aldéhyde et d'un composé diazoté aromatiques et/ou hétéroaromatiques.



(a) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studley, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430-1433. (b) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Imhyuck, B.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Mamta, P.; Porcelloni, M.; Richardson, J.; Stenson, R. A.; Studley, J. R.; Vasse, J.-L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926-10940.

⁶³ (a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 733-749. (b) Regitz, M.; Rüter, J.; Liedhegener, A. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 6*, p. 389, *Vol. 51*, p. 86. (c) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park S. Z. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1959-1964.

⁶⁴ Padwa, A.; Kinder, F. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 21-28.

⁶⁵ Shibata, I.; Yamasaki, H.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6909-6914.

l' α -bromo énone **36**. La présence de l'halogène augmente l'électrophilie de la molécule et donc accroît la réactivité. Enfin, l' α -bromoénone **36** serait obtenue à partir de l'énone **26** correspondante.⁶⁶

Alors que les deux voies précédentes proposent de fermer le cycle A par une époxydation, la dernière voie, ou voie c repose sur une fermeture de cycle suivie d'une époxydation diastéréosélective sur l'énone **12**.^{56,57} Il serait en effet possible d'obtenir la double liaison soit par condensation aldolique à partir de l'aldéhyde **23**,⁶⁷ par métathèse de fermeture de cycle à partir du diène **24**⁶⁸ ou encore par cyclisation intramoléculaire de type Heck à partir de l'énone **25**. Dans ce dernier cas, l'insertion *cis* et la β -élimination *cis* propres à cette réaction permettrait de former le cycle à 5 membres et la migration de la double liaison conduisant à l'énone **12**. Le substrat **25** nécessaire à la réaction de cyclisation intramoléculaire découlerait d'un couplage catalysé en présence de palladium sur l'énone bromée **36**.

Il est important de remarquer que quelle que soit la voie utilisée, toutes les rétrosynthèses proposées ont un précurseur commun. En effet, les composés **21**, **22**, **23**, **24** et **25** résulteraient de l'addition sur la pyrone **26** d'une chaîne de trois carbones contenant le groupement isopropyle.

b- Synthèse de la pyrone *cis* 2,6-dibsubstituée **26**

La rétrosynthèse initiale propose de construire le dérivé pyranique **26** par une réaction d'hétéro Diels-Alder (schéma 22). La stéréochimie relative de la pyrone *cis* 2,6-disubstituée **26** serait mise en place par une réaction de substitution nucléophile indirecte d'ordre 2 (S_N2') sur l'acétate allylique **27**.⁶⁹ La réduction diastéréosélective de la cétone **28** positionnerait l'alcool pour cette substitution.⁷⁰ Finalement, le composé **28** découlerait d'une réaction asymétrique d'hétéro Diels-Alder entre le

⁶⁶ (a) Chow, Y. L.; Bakker, B. H. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2268-2273. (b) Shih, C.; Fritzen, E. L.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4462-4471.

⁶⁷ Bal, S. A.; Marfat, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5045-5050.

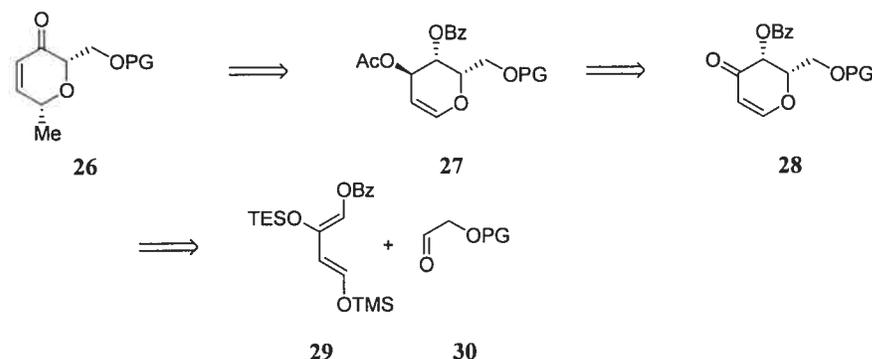
⁶⁸ (a) Heng, K. K.; Smith, R. A. *J. Tetrahedron* **1979**, *35*, 425-435. (b) Clive, D. L. J.; Huang, X. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3845-3858.

⁶⁹ (a) Maruoka, K.; Nonoshita, K.; Itoh, T.; Yamamoto, H. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2215-2216. (b) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599. (c) Deshpande, P. P.; Price, K. N.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 455-458. (d) Du, Y.; Linhardt, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959.

⁷⁰ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

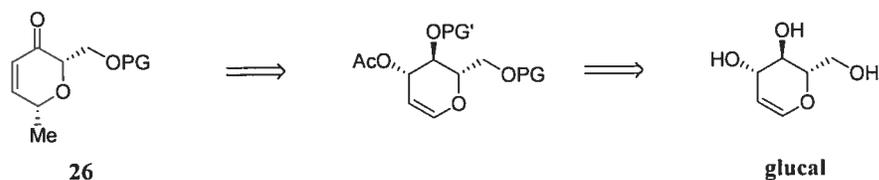
diène **29**⁷¹ et l' α -hydroxy-aldéhyde protégé **30**. Le catalyseur envisagé est le ligand chiral tridentate de chrome (III) rapporté par Jacobsen.⁷²

Schéma 22. Obtention du dérivé pyrone **26** *via* une réaction d'hétéro Diels-Alder



Cette rétrosynthèse a été étendue à une autre voie d'accès. En effet, l'acétate allylique **27** est un stéréoisomère protégé du glucal (sucre naturel). L'emploi du sucre permettrait une alternative à la réaction d'hétéro Diels-Alder (schéma 23).

Schéma 23. Obtention du dérivé pyrone **26** à partir du glucal



Enfin, une dernière rétrosynthèse du composé **26** met en jeu une désymétrisation *via* l'époxydation de Sharpless (schéma 24).⁷³ Le composé **26** proviendrait de l'ouverture de l'époxyde **32** conduisant au dérivé **31**. La stéréochimie serait contrôlée par une attaque *anti* et la régiochimie par la formation d'un cycle à 6

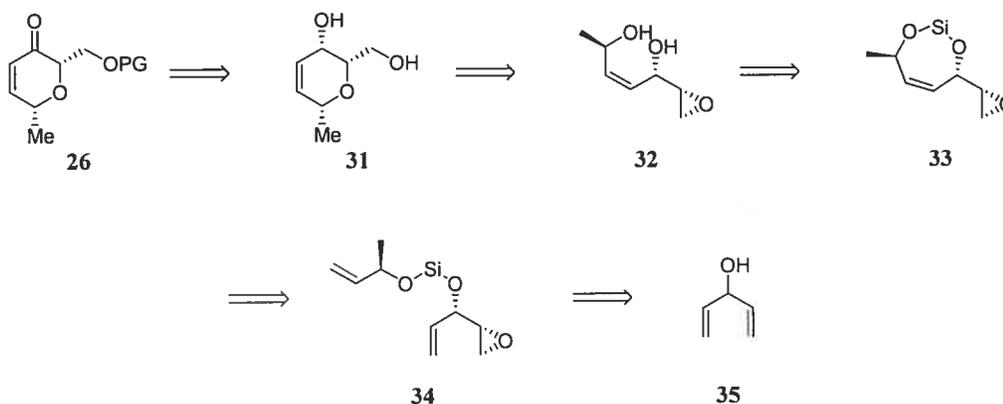
⁷¹ Danishefsky, S. J.; Larson, E.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1274-1280.

⁷² (a) Réaction d'hétéro Diels-Alder : Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398-2400. (b) Exemples d'applications en synthèse totale pour la synthèse du FR901464 : Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10482-10483 et Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974-9983. (c) Exemple pour la synthèse du la (+)-Ambruticine : Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772-10773.

⁷³ (a) Katsuki, T.; Sharpless, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976-5978. (b) Schreiber, S. L.; Schreiber, T. S.; Smith, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1525-1529.

membres par rapport à un cycle à 7 membres (*6-exo-tet* versus *7-exo-tet*). Le dérivé **33** proviendrait d'une métathèse de fermeture de cycle supportée par un silicium sur le composé **34**.⁷⁴ Ce dernier résulterait de la résolution cinétique dynamique de Sharpless sur le penta-1,4-dièn-3-ol **35**.

Schéma 24. Obtention du dérivé pyrone **26** *via* une résolution cinétique dynamique



II.3. Conclusion

La construction du squelette carboné du cycle B a donc été envisagée par fonctionnalisation du glucal, par réaction d'hétéro Diels-Alder énantiosélective et enfin par désymétrisation *via* époxydation de Sharpless.

Le cycle A peut être « greffé » par la suite sur le cycle B *via* une addition conjuguée diastéréosélective sur l'énone du cycle B. La synthèse de cette chaîne carbonée contenant un groupement isopropyle doit être effectuée avec un contrôle total de la stéréochimie du centre énantiotopique. Les voies envisagées sont une résolution cinétique, une alkylation ou une acylation diastéréosélectives ou enfin une ouverture du 2,5-dihydrofurane.

La formation du cycle B puis la synthèse de la chaîne qui formera le cycle A seront respectivement détaillés dans les chapitres III et IV. Le couplage entre ces deux fragments sera évoqué dans le chapitre V.

⁷⁴ (a) Evans, P. A.; Murthy, V. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6768-6769. (b) Evans, P. A.; Cui, J.; Buffone, G. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1734-1737.

Chapitre III : Synthèse du cycle B

Les rétrosynthèses employées pour le composé **26** sont celles décrites dans le chapitre II.2.a. Les deux premières voies conduisant à la synthèse de ce dihydropyrane *cis* 2,6-disubstitué reposent sur l'emploi du glucal ou d'un dérivé de ce dernier. Dans un premier temps, l'emploi du sucre naturel sera détaillé puis la synthèse d'un équivalent de ce dernier *via* réaction d'hétéro Diels-Alder sera décrite. Enfin, les travaux sur une désymétrisation par résolution cinétique conduisant à la synthèse du composé **26** seront évoqués.

III.1. Synthèse du dihydropyrane *cis* 2,6-disubstitué **26** à partir du glucal : première approche

a- Emploi d'une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 indirecte

Les glycosides sont souvent employés comme matériaux de départ lors de synthèses énantiosélectives de produits naturels biologiquement actifs.⁷⁵ En effet, la fonctionnalisation de leur insaturation rend leur utilisation particulièrement intéressante.⁷⁶ Toutefois, les transformations stéréosélectives de tels composés constituent encore un véritable défi.⁷⁷

Plusieurs méthodes proposent la synthèse de ces *C*-glycosides par addition de réactifs organométalliques en présence de palladium ou de nickel.⁷⁸ Plus récemment, des méthodes de glycosylation ont mis en jeu des acides boroniques en présence de diacétate de palladium⁷⁹ ou encore des additions de réactifs organozinciques,⁸⁰ des

⁷⁵ Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380-1419.

⁷⁶ (a) Linde, R. G., II; Egbertson, M.; Coleman, R. S.; Jones, A. B.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2771-2776. (b) Takhi, M.; Abdel-Rahman, A. A.-H.; Schmidt, R. R. *Synlett* **2001**, 427-429.

⁷⁷ (a) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, 1-20. (b) Togo, H.; He, W.; Waki, Y.; Yokoyama, M. *Synlett* **1998**, 700-717.

⁷⁸ (a) Dunkerton, L. V.; Serino, A. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2812-2814. (b) Yougai, S.; Miwa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 68-69. (c) RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3642-3644. (d) Dunkerton, L. V.; Euske, J. M.; Serino, A. *J. Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 89-107. (e) Kwork, D.-I.; Farr, R. N.; Daves, G. D., Jr. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3711-3713. (f) Moineau, C.; Bolitt, V.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 582-591.

⁷⁹ Ramnauth, J.; Poulin, O.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2013-2015.

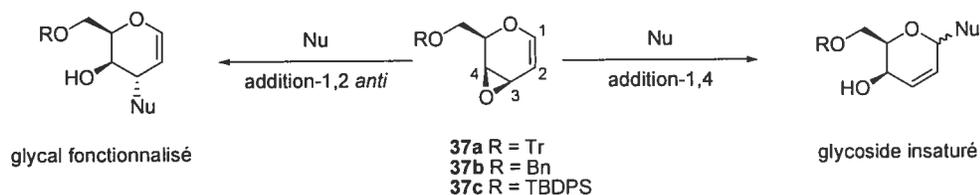
⁸⁰ Steinhuebel, D. P.; Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 293-295.

réactions de couplage d'énolates de titane chiraux.⁸¹ Néanmoins, ces méthodes, impliquant l'addition de nucléophiles carbonés en position anomérique, donnent essentiellement la stéréosélectivité α .^{78,79,80}

Que ce soient les α - ou les β -C-glycosides, ces réactions présentent de fortes dépendances quant au nucléophile employé et au substrat.^{78f,81} Dans le cadre de la synthèse de l'hodgsonox, l'addition du groupement méthyle est requise. Or, l'addition de ce groupement n'est que très rarement rapportée. Enfin, les rendements et les sélectivités ne sont, pour la plupart, que modérés.

C'est dans l'optique de synthétiser des β -C-glycosides que Crotti a développé la fonctionnalisation d'époxydes glycosidiques **37**.⁸² Ce composé possède, en effet, l'avantage d'être à la fois un glycal et un oxirane vinylique. Cette dernière fonction peut subir une attaque en C1 (effectuant ainsi une addition-1,4 typique) ou en C3 (conduisant au glycal substitué par une addition-1,2, schéma 25).

Schéma 25. Régiochimie d'une addition nucléophile sur l'époxyde **37**



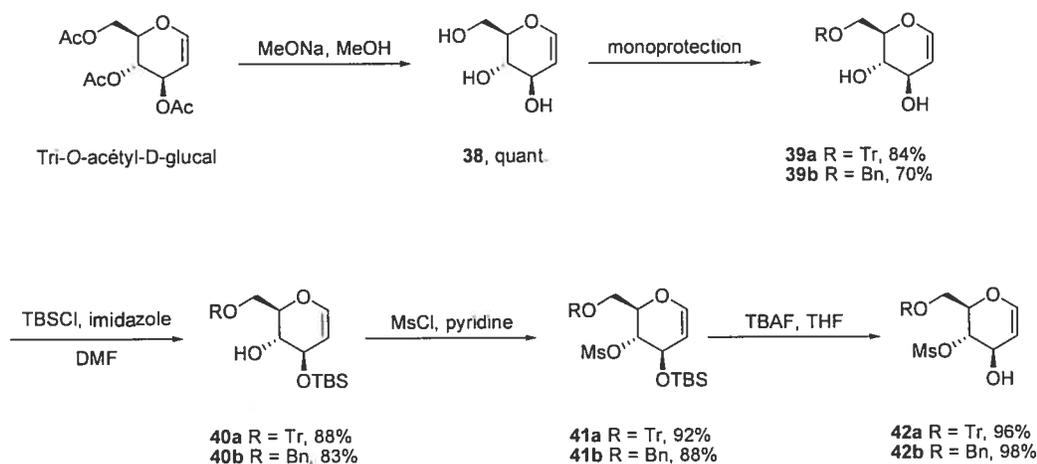
Crotti rapporte la synthèse du méthyle C-glycoside avec un rendement global de 11% sur les six étapes. Une synthèse similaire a été reproduite au laboratoire avec le benzyle et le trityle comme groupements protecteurs de l'alcool primaire. La formation du dihydropyrane **26** a ainsi eu lieu de la manière suivante.

⁸¹ Larossa, I.; Romea, P.; Urpi, F.; Balsells, D.; Villarasa, J.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4651-4654.

⁸² (a) Di Bussolo, V.; Caselli, M.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3695-3698. (b) Di Bussolo, V.; Caselli, M.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2173-2176. (c) Di Bussolo, V.; Caselli, M.; Romano, M. R.; Pineschi, M.; Crotti, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7383-7386. (d) Di Bussolo, V.; Caselli, M.; Romano, M. R.; Pineschi, M.; Crotti, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8702-8708.

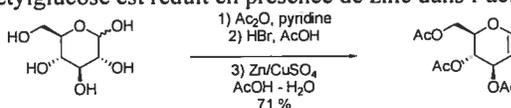
La synthèse de l'époxyde **37** débute par le tri-*O*-acétyle D-glucal (disponible commercialement).⁸³ Le D-glucal **38** est obtenu après saponification du produit tri-acétylé.⁸⁴ L'alcool primaire est ensuite protégé par un groupement trityle **39a** ou benzyle **39b**. Un traitement au chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle permet de protéger sélectivement l'alcool en position allylique moins encombrée. Le composé **40**, ainsi obtenu, réagit avec le chlorure de mésylate pour conduire au mésylate 3,6-di-*O*-protégé **41**. Un traitement au fluorure de tétrabutylammonium permet d'obtenir l'hydroxymésylate **42**, précurseur de l'époxyde **37** (schéma 26).

Schéma 26. Synthèse de l'hydroxymésylate **42**, précurseur de l'époxyde **37**



Les époxydes **37a** et **37b** n'étant pas suffisamment stables pour être isolés, ces derniers sont générés *in situ*. Un déplacement du groupement mésylate permet la cyclisation des précurseurs **42a** et **42b**. En effet, l'ajout d'un équivalent de *tert*-

⁸³ Le tri-*O*-acétyl D-glucal est aisément préparé selon la méthode rapportée par Fisher et Zach suivant laquelle le 1-bromotétracétylglucose est réduit en présence de zinc dans l'acide acétique.

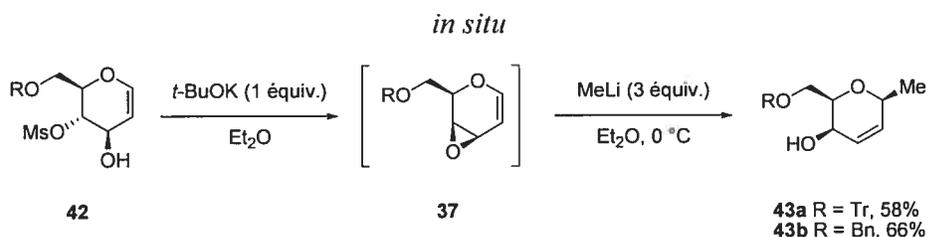


Fischer, E.; Zach, K. *Sitzungsber. Kl. Preuss. Akad. Wiss.* **1913**, *27*, 311-317.

⁸⁴ Brimacombe, J. S.; Da'Aboul, J.; Tucker, L. C. N. *Carbohydr. Res.* **1971**, *19*, 276-280.

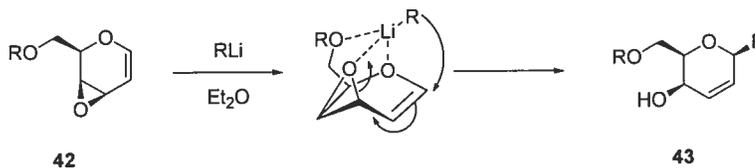
butoxyde de potassium permet la formation de l'époxyde. Enfin, trois équivalents de méthyllithium, dans l'éther éthylique à 0 °C, sont alors nécessaires pour obtenir le produit de C-glycosylation **43** avec un bon rendement et une diastéréosélectivité parfaite pour l'addition en β (schéma 27).

Schéma 27. Régio- et stéréosélectivité de la C-glycosylation de l'époxyde **37** formé



La diastéréosélectivité parfaite observée lors de la réaction conduit à penser à une complexation entre le métal et l'oxygène de l'époxyde.⁸⁵ En effet, une complexation avec les atomes d'oxygène endo- et/ou exocycliques positionnerait le nucléophile dans la position adéquate pour une attaque en C1. De plus, cette complexation augmenterait la nucléophilie du sel de lithium et donc sa réactivité. Ceci pourrait expliquer la régio- et stéréochimie de l'addition (schéma 28). Un réarrangement de type Ferrier pourrait être aussi évoqué.⁸⁶ Toutefois, ce dernier mènerait essentiellement à une α -glycosylation.^{86c} De plus, un réarrangement de Ferrier nécessite l'emploi d'un acide de Lewis alors que la réaction a lieu en milieu basique.

Schéma 28. Rationalisation de la stéréochimie de l'addition 1,4

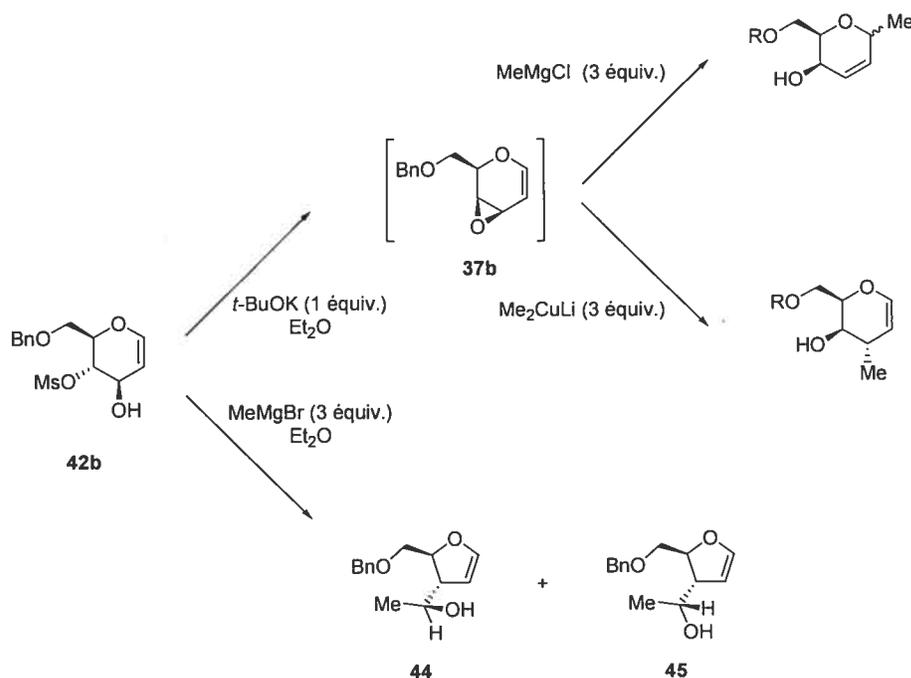


⁸⁵ Stork, G.; Kreft, A. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3850-3851.

⁸⁶ (a) Ferrier, R. J.; Sankey, G. H. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 2339-2345. (b) Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570-575. (c) Baer, H. H.; Hanna, Z. S. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 889-906.

D'autres organométalliques comme les organomagnésiens et les organocuvreux ont également été testés dans les mêmes conditions.^{82b} Ces derniers ont toutefois une réactivité différente des organolithiens (schéma 29).

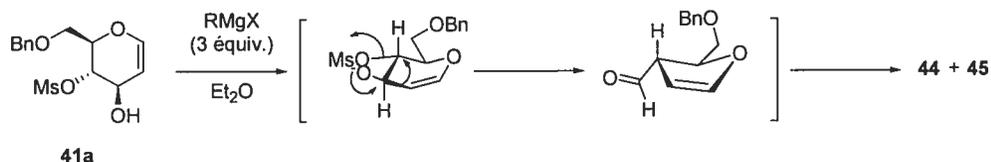
Schéma 29. Régio- et stéréospécificité de l'addition d'organomagnésiens et d'organocuvreux sur l'hydroxymésylate **42** et l'époxyde **37**



Les organocuvreux s'additionnent sur l'époxyde **37b** en 1,2 exclusivement. Les organomagnésiens réagissent sur l'époxyde **37b** par une addition 1,4 exclusive mais sans aucun contrôle de la stéréochimie. Si l'hydroxy mésylate **42b** est traité directement par trois équivalents d'organomagnésien, alors les dérivés 4,5-dihydrofuranes *trans* **44** et **45** sont obtenus avec un ratio diastéréoisomère de 1:1. Ces alcools sont issus de la déprotonation de l'alcool en C3 suivie du réarrangement concerté formant l'aldéhyde et provoquant le départ du groupement mésylate. Cette

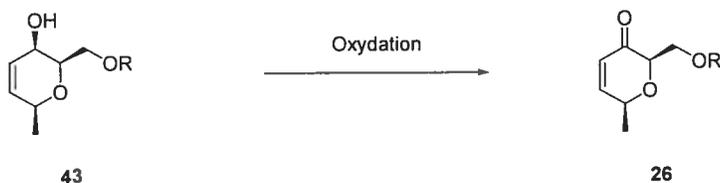
contraction de cycle est suivie de l'alkylation du carbonyle par l'excès d'organomagnésien (schéma 30).

Schéma 30. Formation des dérivés 4,5-dihydrofuranes *trans* **44** et **45**



Les alcools allyliques **43a** et **b** sont alors oxydés pour conduire aux énones **26** désirées. Plusieurs méthodes d'oxydation ont été testées comme l'oxydation de Sigman (79% -tableau 6, entrée 1),⁸⁷ de Swern (81% - entrée 2) ou en présence d'IBX dans l'acétate d'éthyle à reflux (80% - entrée 3) .⁸⁸ Les meilleurs résultats ont été obtenus grâce à une oxydation en présence d'IBX dans le sulfoxyde de diméthyle, soient 92% pour **26a** (entrée 5) et 94% pour l'énone **26b** (entrée 4). Le rendement global sur les huit étapes est alors de 35% pour l'énone **26a** et de 31% pour l'énone **26b**.

Tableau 6. Oxydation des alcools allyliques **43a** et **43b**



Entrées	R	Conditions	Rendements
1	Bn	Pd(IPr)(OAc) ₂ ·H ₂ O (5 mol%), nBuNOAc (5 mol%) TM 4 Å, toluène, O ₂ , 60 °C, 16 heures.	79%
2	Bn	DMSO (2,2 équiv.), (COCl) ₂ (1,1 équiv.), Et ₃ N (2.5 équiv.) DCM, 60 °C	81%
3	Bn	IBX (3 équiv.), AcOEt, 80 °C	80%
4	Bn	IBX (1,5 équiv.), DMSO, t. a.	94%
5	Tr	IBX (1,5 équiv.), DMSO, t. a.	92%

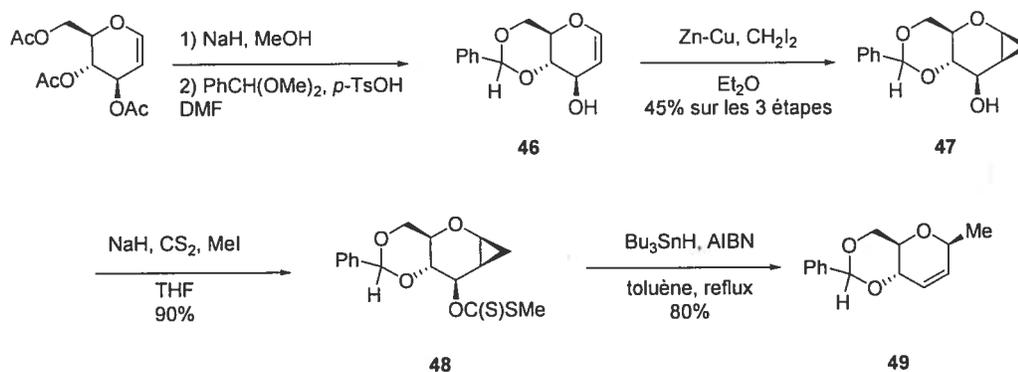
⁸⁷ (a) Jensen, D. R.; Pugsley, J. S.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475-7476. (b) Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810-3813. (c) Mueller, J. A.; Goller, C. P.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9724-9734.

⁸⁸ Les rendements ont été obtenus pour l'oxydation du composé **43b** en **26b**.

b- Emploi d'une réaction d'ouverture de cycle radicalaire

Une approche différente pour la synthèse d'un composé équivalent a également été rapportée (schéma 31).⁸⁹ Le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal est converti en 4,6-*O*-benzylidène-D-glucal (**46**) par une séquence de saponification et protection en employant le diméthylacétal de benzaldéhyde. Une cyclopropanation diastéréosélective de type Simmons-Smith conduit à l'alcool **47** avec un rendement global de 45%. Le cyclopropylcarbinol **47** est alors converti en 1,5-anhydro-4,6-*O*-benzylidène-2-déoxy-1,2-*C*-méthylène-3-*O*-xanthyl-D-glycéro-D-talohexitol (**48**). Une réaction de désoxygénation de type Barton conduit à l'ouverture de cycle radicalaire formant ainsi le 2,6-anhydro-5,7-*O*-benzylidène-1,2,3-tridéoxy-β-D-arabino-hept-3-énitol (**49**). Seul l'anomère β est obtenu avec un rendement de 80%.

Schéma 31. Synthèse du dihydropyrane **49** *via* réaction radicalaire d'ouverture de cycle et de désoxygénation



Cette synthèse n'a pas été testée au laboratoire mais reste une alternative intéressante à la synthèse de l'époxyde **42** et à son ouverture par le méthyllithium. En effet, elle permet, en un nombre d'étapes similaire, de synthétiser des dihydropyranes comportant d'autres groupements protecteurs.

⁸⁹ Shanmugasundaram, B.; Varghese, B.; Balasubramanian, K. K. *Carb. Res.* **2002**, *337*, 1523-1527.

III.2. Étude sur la synthèse du dihydropyrane 26 via une réaction d'hétéro Diels-Alder

Les différentes approches de synthèse de la dihydropyrone 26 à partir du D-glucal nécessitent l'emploi d'un produit de départ chiral. Or, dans le cadre de la synthèse du (+)- et du (-)-hodgsonox, les deux énantiomères doivent être synthétisables et seul le D-glucal, produit naturel, est commercial.

Il est possible de commencer la synthèse du sucre non naturel à partir du L-glucose.⁸³ Toutefois, ce produit est relativement dispendieux. De même, les synthèses d'analogues du L-glucal sont peu nombreuses dans la littérature. Danishefsky *et al.* obtiennent ce type de substrat (6-déoxy-C5-phényl-L-glycal) grâce à une cyclocondensation d'un aldéhyde activé et d'un diène riche en électron suivie d'une résolution enzymatique (schéma 32).⁹⁰ Le 6-déoxy-L-glycal peut également être formé par cyclisation endo d'alkynol.⁹¹ Enfin, les méthodes pour préparer des dérivés du L-glycal portant un groupement hydroxyméthyle en C5 (L-glucal et L-galactal) nécessitent l'emploi d'un sucre énantiomériquement enrichi. En effet, certains proviennent de la dégradation de sucres L non naturels.^{92,93} D'autres proviennent de transformations du D-glucose.⁹⁴ Dans ce dernier cas, les étapes sont nombreuses (12) et donnent un rendement final de 16% uniquement.

⁹⁰ Berkowitz, D. B.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4518-4529.

⁹¹ (a) McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Diaz, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304-4309. (b) McDonald, F. E.; Wu, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3979-3981.

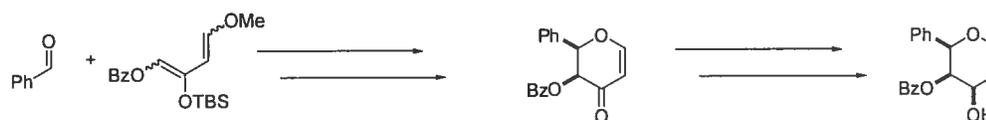
⁹² Le L-glucose a été synthétisé à partir du D-glucose : Shiozaki, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 528-532.

⁹³ Flekhter, O. B.; Baltina, L. A.; Tolstikov, G. A. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 992-994.

⁹⁴ (a) Boulineau, F. P.; Wei, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 119-121. (b) Boulineau, F. P.; Wei, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3391-3399.

Schéma 32. Récapitulatif des différentes synthèses de dérivés du L-glucal

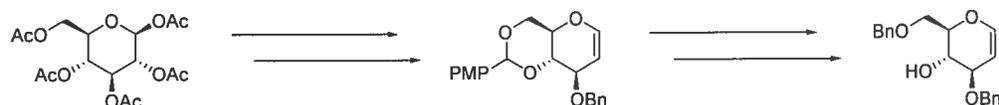
- C5 phényl L-glycal



- 6-Deoxy-L-glycal



- L-glucal



Ainsi, nous nous sommes penchés sur la synthèse d'un dérivé du L-glucal. La voie envisagée repose sur une réaction de cycloaddition [4+2] asymétrique. En effet, les réactions d'hétéro Diels-Alder présentent l'intérêt de conduire à des hétérocycles à six chaînons fonctionnalisés. Cette voie permettrait, en outre, d'éviter de nombreuses étapes de protection et de déprotection. Elle constituerait donc une approche intéressante dans la création des dérivés dihydropyranes et dans la synthèse du composé **26** plus particulièrement.

a- Choix des diènes et des catalyseurs pour les essais d'hétéro Diels-Alder

Les travaux effectués sur les réactions d'hétéro Diels-Alder ont connu une avancée majeure grâce à Danishefsky avec, en particulier, la synthèse du *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy)buta-1,3-diène également connu sous le nom de diène

de Danishefsky 50.⁹⁵ Par la suite, plusieurs développements ont été effectués afin de rendre cette réaction énantiosélective.⁹⁶ Le contrôle de la configuration absolue lors d'une réaction d'hétéro Diels-Alder est basée 1) soit sur l'emploi d'un diène et/ou d'un diénophile portant une chiralité -souvent un auxiliaire chiral- 2) soit sur l'emploi d'un catalyseur chiral. La manière la plus économique et la plus élégante est très certainement l'utilisation d'un catalyseur permettant la formation d'un composé chiral à partir de matériaux achiraux.

Nous nous sommes donc intéressés aux diverses méthodes catalytiques et plus particulièrement aux méthodologies développées par Jacobsen. Ces dernières présentent, en effet, l'avantage d'être compatibles avec l'emploi d'aldéhydes non activés par un ester ou un aromatique. Le ligand salen a été employé en catalyse énantiosélective lors de la réaction d'hétéro Diels-Alder.⁹⁷ Le complexe chiral salen-chrome(III) a permis à Jacobsen *et al.* de faire réagir le diène de Danishefsky avec une grande variété d'aldéhydes (aromatiques et conjugués mais aussi aliphatiques).^{98,99} Les rendements sont bons et les excès énantiomères sont compris entre 65 et 92% (équation 2). Enfin, la présence de tamis moléculaire (4 Å) permet d'accroître la sélectivité et les rendements. Le mécanisme de cette réaction d'hétéro Diels-Alder a été étudié en termes de cycloaddition concertée traditionnelle et d'aldolisation de Mukaiyama. Le mécanisme concerté semble prévaloir.^{98a}

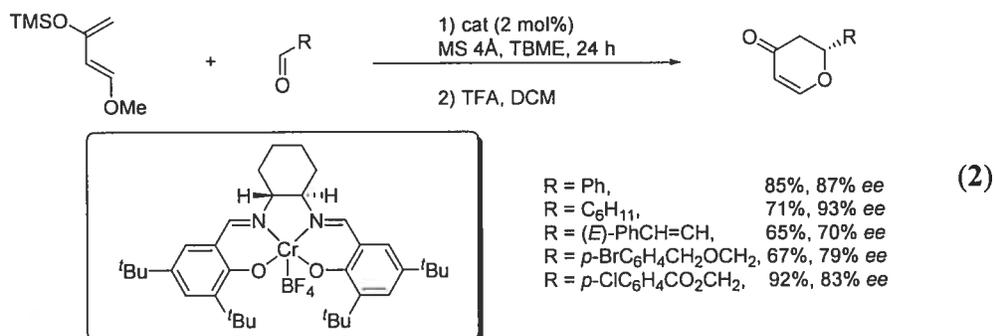
⁹⁵ (a) Danishefsky, S. J.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808-7809. (b) Bednarski, M.; Maring, C.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3451-3454. (c) Danishefsky, S. J.; Larson, E.; Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1246-1255. (d) Bednarski, M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7060-7067.

⁹⁶ (a) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019. (b) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588. (c) Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2093-2102.

⁹⁷ (a) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939-1942. (b) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 1-11. *Coll. Vol. 10*, page 96.

⁹⁸ (a) Schaus, S. E.; Brånalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403-405. (b) Schaus, S. E.; Brånalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4876-4877.

⁹⁹ Autres exemples d'utilisation du ligand salen : (a) Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897-5898. (b) Larrow, J. F.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7420-7421. (c) Jacobsen, E. N.; Kakiuchi, F.; Konsler, R. G.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 773-776. (d) Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936-938.



Jacobsen *et al.* ont également introduit le complexe chiral tridentate base de Schiff-chrome(III) **51** (figure 13).^{100,101} Ce complexe induit de très bonnes énantio- et diastéréosélectivités. Il catalyse, de plus, des réactions avec des aldéhydes non activés et des diènes moins nucléophiles contenant moins de deux oxygènes. Le ligand a également été employé dans d'autres réactions d'hétéro Diels-Alder avec notamment le diène de Brassard contenant trois oxygènes ou des réactions d'hétéro Diels-Alder à demande inverse.^{102,103} De plus, le complexe chiral tridentate base de Schiff chrome(III) **51** a été employé dans de nombreuses synthèses totales.¹⁰⁴

¹⁰⁰ Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398-2400.

¹⁰¹ Autres utilisations du complexe tridentate base de Schiff chrome (III) : (a) Li, Z.; Fernández, M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1611-1613. (b) Gama, A.; Flores-López, L. Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 149-154.

¹⁰² Lin, L.; Fan, Q.; Qin, B.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4141-4146.

¹⁰³ (a) Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059-3061. (b) Gao, X.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1628-1629.

¹⁰⁴ (a) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10482-10483. (b) Bhattacharjee, A.; De Brabander, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8069-8073. (c) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974-9983. (d) Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772-10773. (e) Williams, D. R.; Heidebrecht, R. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1843-1850.

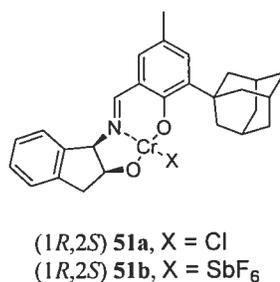
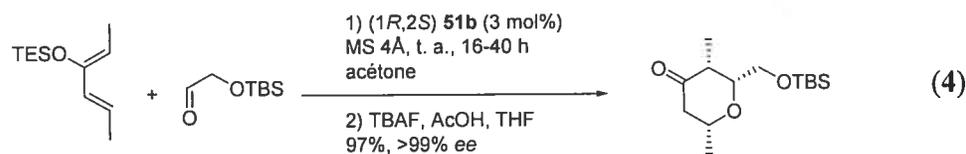
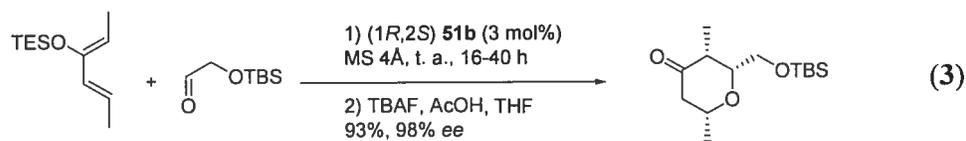


Figure 13. Complexes chiraux tridentates de chrome (III) **51a** et **b**

Le catalyseur substitué par un substituant adamantyle a permis, par exemple, de faire réagir le (2*Z*,4*E*)-triéthylsilyloxyhexa-2,4-diène avec le 2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)acétaldéhyde. Deux protocoles ont été développés : les deux mettent en jeu un équivalent de diène avec un équivalent d'aldéhyde en présence de 3 mol% de catalyseur et de tamis moléculaire 4 Å. Dans le premier protocole, la réaction a lieu en phase solide (équation 3), dans le second, de l'acétone est ajoutée au milieu réactionnel (équation 4).



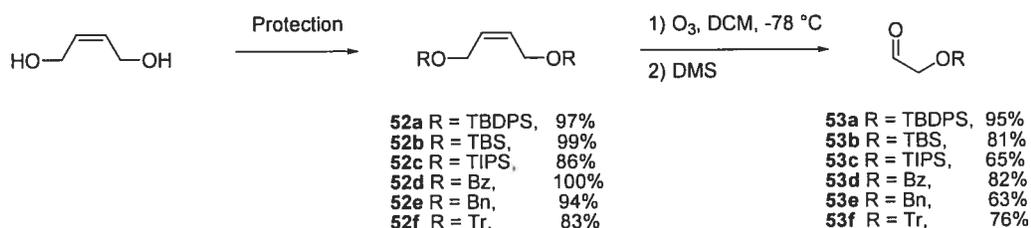
Dans la plupart des cas, l'emploi du contre-ion hexafluoroantimonate **51b** semble permettre une amélioration de l'énantiosélectivité et de la vitesse de réaction par rapport au catalyseur chloré **51a**.¹⁰⁰ Pour certains substrats comme les aldéhydes aromatiques, l'emploi d'acétone semble indispensable. Cet effet de l'acétone semble conduire à un mécanisme différent des réactions d'hétéro Diels-Alder catalysées par

un acide de Lewis. La plus faible nucléophilie des diènes employés ainsi que l'utilisation de diénophiles non activés confirme l'hypothèse d'un mécanisme concerté.

b- Réactions d'hétéro Diels-Alder avec le diène de Danishefsky

Dans un premier temps, le diène de Danishefsky a été envisagé pour effectuer les réactions d'hétéro Diels-Alder. En effet, les exemples d'utilisation de ce diène sont nombreux. La synthèse des aldéhydes α -hydroxylés **53** testés est aisément mise en œuvre à partir de la diprotection du butène diol suivie d'une ozonolyse (schéma 33). De nombreux groupements protecteurs ont été testés afin d'optimiser la réaction de cycloaddition puis d'oxydation.

Schéma 33. Préparation des aldéhydes α -hydroxylés **53**



La réaction de cyclisation a, dans un premier temps, été optimisée dans les conditions rapportées par Danishefsky.⁹⁵ Par la suite, ces réactions ont été testées avec le diène de Rawal **55**, équivalent azoté du diène de Danishefsky.¹⁰⁵ D'après Rawal, cet échange de fonctionnalité augmente grandement la réactivité du diène.¹⁰⁶ De plus, dans le cas de réactions d'hétéro Diels-Alder, ces diènes sont rapportés pour réagir dans des conditions très douces, soient à température ambiante et en absence de

¹⁰⁵ Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252-5253.

¹⁰⁶ (a) Kozmin, S. A.; Janey, J. M.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039-3052. (b) Kozmin, S. A.; Green, M. T.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039-3052. (c) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9562-9573. (d) Janey, J. M.; Iwama, T.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9059-9068. (e) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7843-7844. (f) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5950-5951.

catallyse par un acide de Lewis.¹⁰⁷ Les réactions de cycloaddition [4+2] sont alors favorisées par des liens hydrogène. Ceci permet des cyclisations avec des cétones en utilisant un solvant protique ou des réactions énantiosélectives *via* l'emploi d'alcools chiraux comme le TADDOL.¹⁰⁸

Les premiers tests ont donc été effectués avec le *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy)buta-1,3-diène **50** et les divers aldéhydes α -hydroxylés **53** protégés en présence de 0,5 équivalents de dichlorure de zinc dans le benzène (tableau 7). Une deuxième série de test a été menée en employant le diène 1-amino-3-siloxy **55** avec les mêmes aldéhydes α -hydroxylés **53** dans le chloroforme (entrées 1-6).

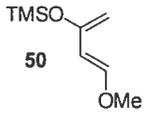
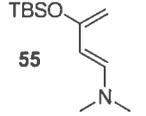
Le dihydropyrane **54** est alors obtenu avec des rendements compris entre 45 et 88%. Bien que légèrement plus modestes en employant le diène 1-amino-3-siloxy **55**, les rendements sont sensiblement équivalents entre les deux diènes. La réaction de cyclisation ne semble pas être la cause de cette différence de réactivité puisque la conversion est totale pour chacune des expériences précédentes. En revanche, les conditions d'hydrolyse du cycloadduit pourraient être la cause de cette différence.

¹⁰⁷ Huang, Y.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3321-3323.

¹⁰⁸ (a) Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9662-9663. (b) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146-146.

Tableau 7. Réaction d'hétéro Diels-Alder

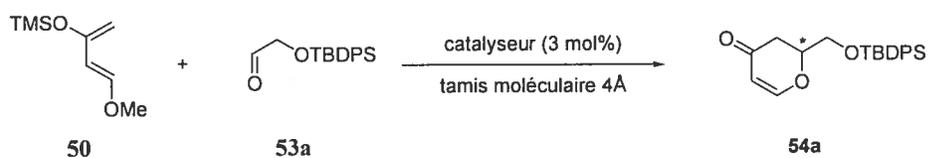


Entrées	R	Produit	 50	 55
			Rendements	Rendements
1	TBDPS	54a	86%	66%
2	TBS	54b	81%	56%
3	TIPS	54c	65%	53%
4	Bz	54d	85%	88%
5	Bn	54e	63%	45%
6	Tr	54f	76%	53%

Conditions - diène de Danishefsky (**50**) : ZnCl₂ (0,5 équiv.), diène (1,1 équiv.), aldéhyde (1 équiv.), THF, t. a., 24 h

Conditions - diène de Rawal (**55**) : 1) diène (1 équiv.), aldéhyde (1,5 équiv.), CHCl₃, t. a., 12 h
2) AcCl (2 équiv.), -78 °C

Trois substrats se démarquent nettement : le **54f** protégé par un trityle, le **54d** protégé par un benzoyle et le **54a** comportant un groupement *tert*-butyldiphényl silyle. C'est à partir de ce dernier qu'a été optimisée une version asymétrique de la réaction.

Tableau 8. Optimisation de l'induction asymétrique de la synthèse de **54a**

Entrées	Catalyseur	Solvant	Température	Rendements	ee ^a
1	((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51a) ₂	-	25 °C	39%	88%
2	((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51a) ₂	acétone	25 °C	11%	25%
3	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b	-	25 °C	71%	80%
4	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b	acétone	25 °C	36%	83%
5	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b	benzène	25 °C	37%	71%
6	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b	Et ₂ O	25 °C	61%	0
7	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b	-	0 °C	64%	< 5%
8	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b	Et ₂ O	0 °C	68%	0
9	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b	-	-10 °C	56%	<5%
10	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b	Et ₂ O	-10 °C	40%	0

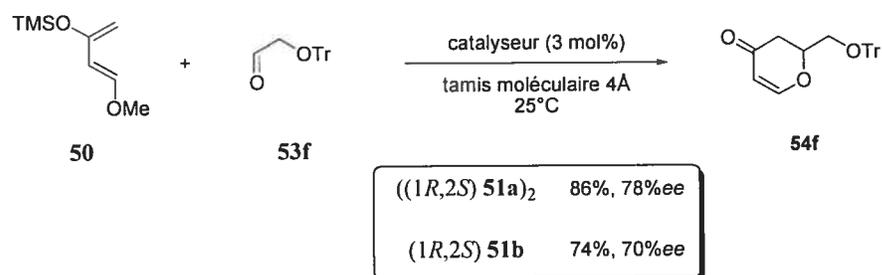
^a déterminé par HPLC

Dans un premier temps, le complexe tridentate de chrome (III) chloré **51a** a été testé sous sa forme dimérique. Les protocoles envisagés sont ceux décrits par Jacobsen soit en phase solide ou dans l'acétone (tableau 8, entrées 1-2).¹⁰⁰ Toutefois, le complexe chrome-hexafluoroantimonate **51b** semble être plus réactif dans les mêmes conditions (entrées 3-4). L'ajout d'acétone entraîne la dégradation du diène et donc une diminution des rendements. Toutefois, dans le cas du chrome hexafluoroantimonate (entrée 3) l'excès énantiomère augmente à l'instar des résultats obtenus par Jacobsen.¹⁰⁰ D'autres solvants ont été envisagés comme l'éther éthylique ou le benzène mais ces derniers n'apportent pas de réelle amélioration quant à la

réactivité (entrées 5-6). L'éther semble même modifier le rôle du catalyseur chiral puisque aucune sélectivité n'est observée (entrées 6, 8 et 10). La température a été diminuée à 0 °C (entrées 7-8) et -10 °C (entrées 9-10). Toutefois, là encore, une chute est observée au niveau des rendements et de la sélectivité. En diminuant la température, la cinétique de la réaction décroît et a pour effet d'entraîner davantage la dégradation du diène.

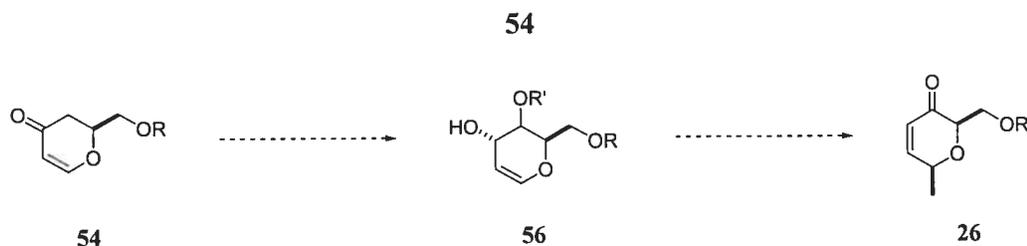
Des résultats relativement similaires ont été obtenus avec le groupement trityle (schéma 34). Toutefois, la différence de réactivité des complexes chlore et hexafluoroantimonate n'a pas été observée. Le composé **54f** étant solide, une recristallisation devrait permettre d'augmenter les excès énantiomères obtenus.

Schéma 34. Cycloaddition conduisant au composé **54f**



Une fois les composés **54** synthétisés, l'étape suivante serait alors une réaction d'hydroxylation qui mènerait au composé **56** (schéma 35). Il serait alors possible, par jeu de protection-déprotection, de synthétiser le dihydropyranone **26** avec une méthodologie similaire à celle employée sur le D-glucal (voir III.2.).

Schéma 35. Accès au dihydropyranone **26** par réaction d'hydroxylation sur le composé



Des réactions d'hydroxylation ou de bromation ont été testées sur le dihydropyane **54a** (tableau 9). Ces réactions ont été respectivement effectuées en présence de l'oxaziridine de Davis (entrées 1-3) puis de *N*-bromosuccinimide (entrée 4).^{109,110} Une dégradation des produits est observée dans tous les cas. L'énol synthétisé dans les deux réactions réagit sur lui-même pour effectuer une réaction d'auto-condensation et les électrophiles réagissent avec la double liaison.

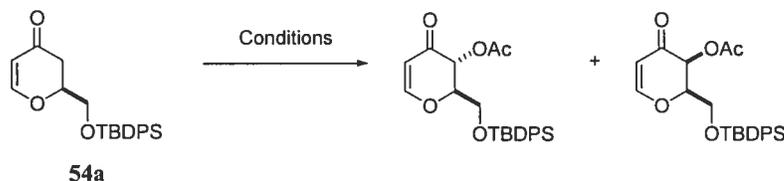
Des conditions d'oxydation en présence de triacétate de manganèse et de tétraacétate de plomb ont ensuite été envisagées.^{111,112} Les expériences réalisées présentent toutefois des résultats fort peu encourageants. Dans le benzène à reflux, le triacétate de manganèse redonne majoritairement le produit de départ (entrée 5). Si l'on augmente la température, alors de faibles conversions sont observées mais la réaction semble peu, voire pas, diastéréosélective (entrée 6). Dans le cas du tétraacétate de plomb dans le benzène à reflux, la réaction semble donner de meilleures conversions ainsi qu'un produit plus propre (entrée 7). Il serait même possible d'envisager une épimérisation du centre en présence d'une base telle que la diazabicyclourée. Afin de diminuer les sous-produits, des conditions plus douces sont envisagées comme l'emploi de la même température dans le toluène (entrée 8). Seul le produit de départ a été obtenu.

¹⁰⁹ (a) Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087-2089. (b) Di Grandi, M. J.; Coburn, C. A.; Isaacs, R. C. A.; Danishefsky S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7728-7731. (c) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Granicher, C.; Houze, J. B.; Janichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Muhlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755-2756.

¹¹⁰ Reuss, R. H.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1785-1787.

¹¹¹ Mn(OAc)₃ : Danishefsky, S.; Bednarski, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3411-3412.

¹¹² Pb(OAc)₄ : Chemler, S. R.; Iserloh, U.; Danishefsky, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2949-2951.

Tableau 9. Réactions d'oxydation sur le dihydropyrane **54a**

Entrées	Conditions	Résultats
1	KHMDS, oxaziridine 58 , THF, -78 °C	dégradation
2	1) KHMDS, TMSCl, THF, -78 °C 2) oxaziridine 58 , THF, -78 °C	dégradation
3	1) Et ₃ N, TMSCl, THF, -78 °C 2) oxaziridine 58 , THF, -78 °C	dégradation
4	1) KHMDS, TMSCl, THF, -78 °C 2) NBS, THF, -78 °C	dégradation
5	Mn(OAc) ₃ (2 × 3 équiv.), benzène, 5j, reflux	produit de départ
6	Mn(OAc) ₃ (2 × 3 équiv.), toluène, 5j, reflux	conversion de 22% cis:trans 1:1
7	Pb(OAc) ₄ (5 équiv.), benzène, 36h, reflux	54a : cis : trans 1 : 1 : 1
8	Pb(OAc) ₄ (2 × 5 équiv.), toluène, 5j, 80 °C	produit de départ

Bien que les conditions d'oxydation restent à optimiser, la conversion obtenue est assez faible, ce qui a été aussi observé dans la littérature.¹¹³ Ainsi, même si la synthèse des dihydropyranes **54** reste une voie intéressante, l'oxydation en position C5 est relativement difficile. C'est dans le but de palier à ce type de problème que Danishefsky *et al.* ont développé et testé le diène **59b** qui comporte déjà un oxygène à cette position (figure 14).¹¹⁴ Par la suite, ces derniers ont échangé le groupement

¹¹³ Les rendements typiques de la littérature sont de 3-42% pour le Pb(OAc)₄ et 23-25% pour le Mn(OAc)₃ et le Hg(OAc)₂ : (a) Ehrhart, G.; Ruschig, H. *Chem. Ber.* **1939**, *72*, 2035-2039. (b) Clarke, R. L.; Dobriner, K.; Mooradian, A.; Martini, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 661-664. (c) Bordwell, F. G.; Wellman, K. M. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1347-1352. (d) Ellis, J. W. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1154-1154. (e) Wenkert, E.; Golob, N. F.; Smith, R. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4068-4070. (f) Oppolzer, W.; Mahalanabis, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *39*, 3411-3414.

¹¹⁴ (a) Danishefsky, S. J.; Kerwin, J. F., Jr.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358-360. (b) Danishefsky, S. J.; Kato, N.; Askin, D.; Kerwin, J. F., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 360-362.

silyle par un groupement benzoyle **59**. Ceci a permis d'augmenter la stabilité du diène ainsi que sa réactivité.¹¹⁵

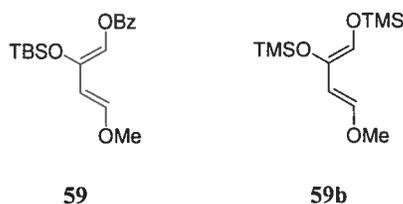
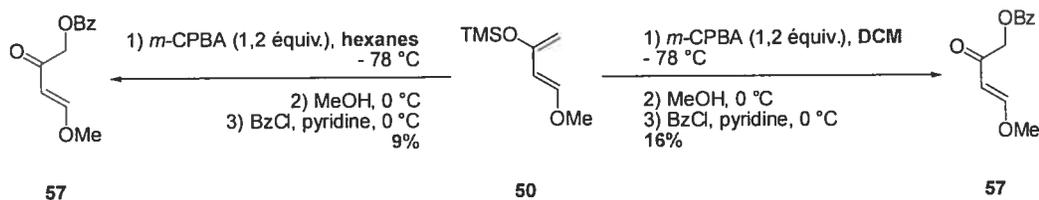


Figure 14. Diènes **59** et **59b**

c- Réactions d'hétéro Diels-Alder avec un benzoyloxy diène

Le diène **59** est synthétisé à partir du *trans* 1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy)buta-1,3-diène (**50**). Une séquence d'oxydation, de désilylation puis de protection au benzoyle conduit alors au composé **57**. Danishefsky *et al.* ont effectué une oxydation par l'acide *mé*ta-chloroperoxybenzoïque dans l'hexanes.^{115,116} Quelques essais préliminaires nous ont permis de sélectionner le dichlorométhane comme solvant de choix (schéma 36).

Schéma 36. Choix du solvant pour la réaction de Rubottom



Une optimisation basée sur l'étape d'oxydation a alors permis d'augmenter le rendement global. Deux paramètres ont été étudiés : le ratio entre les produits

¹¹⁵ Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269-1274.

¹¹⁶ Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Peligrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319-4322.

d'hydrolyse et la cétone α -hydroxylée protégée après réaction de Rubottom puis le rendement isolé du composé 57, plus facile à isoler.

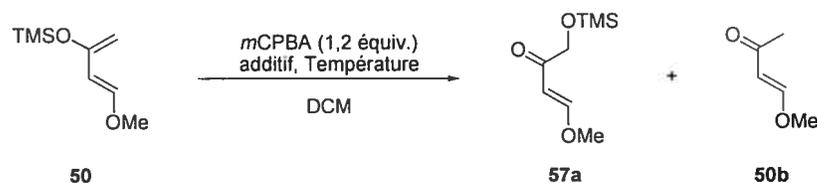
L'oxydation en présence d'un peracide permet la formation de l'époxyde qui se réarrange immédiatement en cétone α -hydroxylée. La présence d'acide dans le réactif et/ou la formation de ce dernier au cours de la réaction vient toutefois générer le sous-produit principal par hydrolyse de l'énol silylé. Afin d'éviter cette réaction secondaire, cette oxydation a bénéficié de plusieurs améliorations.¹¹⁷ Une des principales méthodes consiste à tamponner l'acide *méta*-chloroperoxybenzoïque avec deux équivalents de bicarbonate de sodium.¹¹⁸ Plus récemment, García Ruano a rapporté l'emploi de l'acide *méta*-chloroperoxybenzoïque en présence de potasse (KOH) pour des réactions d'époxydation sur des doubles liaisons doublement activées par des groupements électroattracteurs ainsi que pour l'oxydation d'imines en oxaziridines.¹¹⁹ L'ajout de cette base forte permet de faire précipiter le réactif et de réaliser ainsi la réaction en milieu biphasique. Au cours de cette étude, seul le rapport entre le produit d'hydrolyse et le produit d'oxydation a été étudié. Ce rapport a été calculé en réalisant une analyse RMN ^1H quantitative (tableau 10).¹²⁰ Dans le cas de l'acide *méta*-chloroperoxybenzoïque seul et de l'acide *méta*-chloroperoxybenzoïque tamponné par le bicarbonate de sodium, la température semble avoir peu d'influence. De même, le rapport entre les deux espèces est aux alentours de un pour un (entrées 1-4). En revanche, l'ajout d'une base forte telle que l'hydroxyde de potassium change complètement la réactivité du peracide. À $-78\text{ }^\circ\text{C}$, cet ajout permet d'augmenter le ratio à 70/30 en faveur du produit. À une telle température, la réaction est lente, ainsi, en remontant la température à $-10\text{ }^\circ\text{C}$, l'oxydation se fait en 15 minutes et le rapport passe alors à 93/7 en faveur du produit désiré. Augmenter encore la température change la cinétique de l'hydrolyse et à température ambiante seul le produit d'hydrolyse est observé.

¹¹⁷ Rasmussen, J. K. *Synthesis* 1977, 91-110.

¹¹⁸ Hassner, A.; Reuss, R. H.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3427-3429.

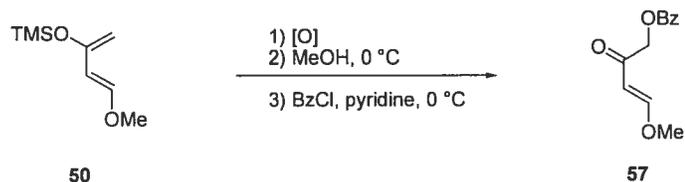
¹¹⁹ (a) García Ruano, J. L.; Fajardo, C.; Fraile, A.; Rosario Martín, M. *J. Org. Lett.* 2005, 70, 4300-4306. (b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Fajardo, C.; Parra, A. *Org. Lett.* 2005, 7, 5493-5496.

¹²⁰ Voir partie expérimentale pour plus de précision.

Tableau 10. Étude du ratio produit d'oxydation / produit d'hydrolyse en fonction de l'additif et de la température

Entr\u00e9es	Temp\u00e9rature	Aucun additif	NaHCO ₃ (3 \u00e9quiv.)	KOH (3 \u00e9quiv.)
		Ratio 57a / 50b	Ratio 57a / 50b	Ratio 57a / 50b
1	-78 \u00b0C	42 / 58	38 / 62	70 / 30
2	-10 \u00b0C	32 / 68	48 / 52	93 / 7
3	0 \u00b0C	50 / 50	46 / 54	58 / 42
4	t. a.	38 / 62	42 / 58	0 / 100

Cette premi\u00e8re \u00e9tude donne un aper\u00e7u de la r\u00e9activit\u00e9. Toutefois, elle ne tient pas compte des autres sous-produits ni de la puret\u00e9 du produit synth\u00e9tis\u00e9. De plus, il existe d'autres m\u00e9thodes d'oxydation qui ne n\u00e9cessitent pas l'ajout de base. D'autres oxydants comme le bis(monoperoxyphthalate) de magn\u00e9sium (MMPP) puis l'oxaziridine de Davis **58** ont donc \u00e9t\u00e9 test\u00e9s. Afin d'\u00eatre plus pr\u00e9cise, cette \u00e9tude s'est bas\u00e9e sur les rendements isol\u00e9s obtenus sur la c\u00e9tone α -hydroxyl\u00e9 **57** prot\u00e9g\u00e9e par un benzoyle (tableau 11). Dans un premier temps, la d\u00e9silylation suivie de la protection par un benzoyle sur le produit oxyd\u00e9 dans les conditions d\u00e9crites pr\u00e9c\u00e9demment a permis de v\u00e9rifier les observations faites sur l'oxydation. \u00c0 -10 \u00b0C, le meilleur rendement est obtenu avec l'ajout de KOH (entr\u00e9es 1-5). Le bis(monoperoxyphthalate) de magn\u00e9sium conduit \u00e0 des rendements identiques \u00e0 ceux obtenus avec l'acide *m\u00e9ta*-chloroperoxybenzo\u00efque (entr\u00e9e 6). Une rapide optimisation employant l'oxaziridine de Davis a permis d'obtenir 54% de rendement en diminuant la temp\u00e9rature \u00e0 -78 \u00b0C et en utilisant le dichlorom\u00e9thane comme solvant (entr\u00e9es 7-9).

Tableau 11. Criblage de différents réactifs pour l'oxydation du composé **50**

Entrées	Oxydant	Solvant	Température	Rendements
1	<i>m</i> -CPBA (1,2 équiv.)	hexanes	-78 °C	9%
2	<i>m</i> -CPBA (1,2 équiv.)	DCM	-78 °C	16%
3	<i>m</i> -CPBA (1,2 équiv.)	DCM	-10 °C	13%
4	<i>m</i> -CPBA (1,2 équiv.) NaHCO ₃ (3,0 équiv.)	DCM	-10 °C	31%
5	<i>m</i> -CPBA (1,2 équiv.) KOH (3,0 équiv.)	DCM	-10 °C	73%
6	MMPP (1,2 équiv.)	DCM	-78 °C	17%
7	oxaziridine 58 (2,0 équiv.)	THF	0 °C	16%
8	oxaziridine 58 (2,0 équiv.)	DCM	0 °C	26%
9	oxaziridine 58 (2,0 équiv.)	DCM	-78 °C	54%

Que ce soit avec l'oxaziridine ou avec le mélange acide *mé*ta-chloroperoxybenzoïque - hydroxyde de potassium, il est important de remarquer que la réaction a pu être réalisée sur une plus grosse échelle. En effet, avec les autres voies, l'hydrolyse a tendance à augmenter avec le nombre de mole de réactif.

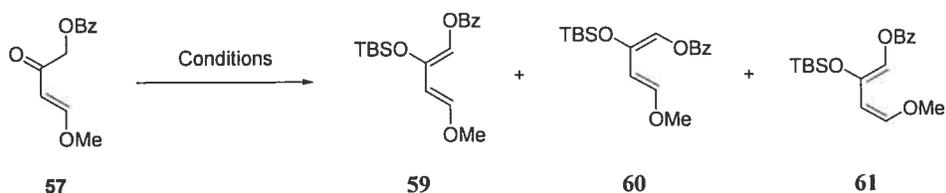
Des essais ont été effectués pour réaliser une hydroxylation directement sur la *trans* 4-méthoxy-3-butén-2-one. Plusieurs bases ont été testées pour former l'énolate qui aurait dû réagir avec l'oxaziridine. Toutefois, le produit d'hydroxylation n'a été observé qu'après avoir formé et isolé l'éther d'énol silylé.

La silylation de l'énol a été effectuée avec du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine. Un mélange *E,Z* de la double liaison 1,2 est obtenu (composés **59** et **60**) ainsi qu'un composé résultant de

l'isomérisation du système (*E*)-ène-méthoxy (composé **61**). Le composé **60** est le produit minoritaire (tableau 12, entrée 1). Les produits **59** : **60** : **61** ont été formés avec un ratio de 59 : 16 : 25. Cette sélectivité est en accord avec celle obtenue par Danishefsky.¹¹⁵ L'effet de la température ayant déjà été optimisé,¹¹⁵ d'autres tests ont été effectués avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle.

La plus faible acidité aurait pu diminuer l'isomérisation de l'éther d'énol. De même, étant moins réactif, le composé thermodynamique **59** aurait pu être majoritaire. Toutefois, les conditions standard d'énolisation n'ont pu permettre de réaction (entrées 4-6).

Tableau 12. Formation du diène **59** à partir de l'énone **57**



Entrées	Conditions	Conversions	Ratio 59:60:61 ^a
1	TBSOTf, Et ₃ N, CCl ₄ , -10 °C	100%	45 : 45 : 10
2	TBSOTf, Et ₃ N, CCl ₄ , 0 °C	100%	57 : 19 : 24
3	TBSOTf, Et ₃ N, CCl ₄ , t. a.	100%	59 : 16 : 25
4	TBSCl, Et ₃ N, CCl ₄ , -10 °C	produit de départ majoritairement	
5	TBSCl, DMAP, Et ₃ N, CCl ₄ , -10 °C	produit de départ majoritairement	
6	TBSCl, imidazole, DMF, -10 °C	produit de départ majoritairement	

^a ratio déterminé par RMN ¹H

Danishefsky utilise directement le mélange d'isomères dans les réactions d'hétéro Diels-Alder. Il fait réagir ce diène sous plusieurs conditions en présence d'acides de Lewis comme BF₃·Et₂O, ZnCl₂, Eu(hfc)₃, SnCl₄. C'est avec le dichlorure de zinc qu'il obtient les meilleurs rendements. La meilleure diastéréosélectivité, en

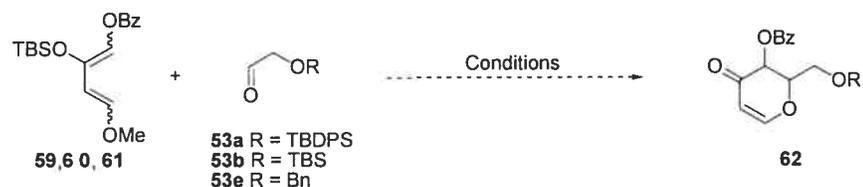
revanche, est obtenue avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Les aldéhydes employés au cours des cycloadditions sont l'acétaldéhyde et le benzaldéhyde.¹¹⁵

Au laboratoire, l'étude a porté sur la cycloaddition d'aldéhydes non activés **53a**, **53b** et **53e**. Le groupement *tert*-butyldiphénylesilyle du composé **53a** avait donné de bons résultats lors de la précédente réaction de cyclocondensation (tableau 8). Les deux autres composés **53b** et **53e**, comportant respectivement les groupements *tert*-butyldiméthylesilyle et benzyle, ont été envisagés pour tester divers types de parachèvements. Pour les aldéhydes **53b** et **53e**, le parachèvement a été effectué respectivement en milieu acide (acide triflique) et en milieu basique (fluorure de tétrabutylammonium, tableau 13).

Les premiers essais ont été effectués avec le dichlorure de zinc dans le benzène, conditions rapportées par Danishefsky (entrée 1). Néanmoins, aucune cycloaddition [4+2] n'a eu lieu. La réaction d'aldolisation n'a pas non plus été observée. En effet, seule l'hydrolyse de l'énol silylé a eu lieu conduisant à l'énone **57**, le type d'aldéhyde étant possiblement la cause de ce manque de réactivité. Une plus grande quantité de catalyseur n'a pas permis d'améliorer ce problème (entrée 2).

Les conditions développées par Eric Jacobsen ont également été testées (entrées 3-6). Afin de voir si le parachèvement n'était pas en cause, un parachèvement acide a été testé dans les mêmes conditions (entrées 3-11). Toutefois, l'aldéhyde a été changé pour le composé **53b** volatile. Il a donc pu être mis en excès. Enfin, une dernière série a été testée en prémixant tous les composés puis en ajoutant le diène après 30 minutes d'agitation (entrées 12-16). En gardant ce dernier ordre d'addition, d'autres catalyseurs ont été testés (entrées 17-19) ainsi que d'autres températures (entrées 20-23). Dans tous les cas, l'hydrolyse du diène est la réaction prépondérante.

Tableau 13. Essais de réaction d'hétéro Diels-Alder entre les composés 59 et 53



Entrées	R	Conditions	Parachèvements	Résultat
1	Bn (1 équiv.)	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), THF, t.a.	TBAF, AcOH, THF	<p>57</p>
2	Bn (1 équiv.)	ZnCl ₂ (2 équiv.), THF, t.a.	TBAF, AcOH, THF	
3	Bn (1 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51a (3 mol%), MS 4Å, t.a.	TBAF, AcOH, THF	
4	Bn (1 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (3 mol%), MS 4Å, t.a.	TBAF, AcOH, THF	
5	Bn (1 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51a (3 mol%), MS 4Å, acétone, t.a.	TBAF, AcOH, THF	
6	Bn (1 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (3 mol%), MS 4Å, acétone, t.a.	TBAF, AcOH, THF	
7	TBS (2 équiv.)	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), THF, t.a.	CF ₃ COOH, CCl ₄	
8	TBS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51a (3 mol%), MS 4Å, t.a.	CF ₃ COOH, CCl ₄	
9	TBS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (3 mol%), MS 4Å, t.a.	CF ₃ COOH, CCl ₄	
10	TBS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51a (3 mol%), MS 4Å, acétone, t.a.	CF ₃ COOH, CCl ₄	
11	TBS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (3 mol%), MS 4Å, acétone, t.a.	CF ₃ COOH, CCl ₄	
12	TBDPS (2 équiv.)	ZnCl ₂ (1 équiv.), THF, t.a.	HCl _{aq} , Et ₂ O	
13	TBDPS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51a (5 mol%), MS 4Å, t.a.	HCl _{aq} , Et ₂ O	
14	TBDPS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (5 mol%), MS 4Å, t.a.	HCl _{aq} , Et ₂ O	
15	TBDPS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51a (5 mol%), MS 4Å, acétone, t.a.	HCl _{aq} , Et ₂ O	
16	TBDPS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (5 mol%), MS 4Å, acétone, t.a.	HCl _{aq} , Et ₂ O	
17	TBDPS (2 équiv.)	BF ₃ ·Et ₂ O (1 équiv.), DCM, t.a.	HCl _{aq} , Et ₂ O	
18	TBDPS (2 équiv.)	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (1 équiv.), DCM, t.a.	HCl _{aq} , Et ₂ O	
19	TBDPS (2 équiv.)	Cu(OTf) ₂ (1 équiv.), DCM, t.a.	HCl _{aq} , Et ₂ O	
20	TBDPS (2 équiv.)	ZnCl ₂ (1 équiv.), THF, 0 °C	HCl _{aq} , Et ₂ O	
21	TBDPS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (5 mol%), MS 4Å, acétone, 0 °C.	HCl _{aq} , Et ₂ O	
22	TBDPS (2 équiv.)	ZnCl ₂ (1 équiv.), THF, 60 °C	HCl _{aq} , Et ₂ O	
23	TBDPS (2 équiv.)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (5 mol%), MS 4Å, acétone, 60 °C	HCl _{aq} , Et ₂ O	

Cette absence de réactivité est difficile à expliquer. Toutefois, trois hypothèses peuvent être avancées : 1) une agrégation du complexe métallique sur le diène a empêché le catalyseur de jouer son rôle, 2) le diène envisagé n'est pas assez stable dans les conditions utilisées ou alors 3) les aldéhydes employés sont trop peu réactifs puisque seuls des aldéhydes aromatiques ou conjugués ont été rapportés comme réactifs avec ce type de diène.^{115,121} Afin de vérifier la première hypothèse, d'autres diènes ont donc été synthétisés contenant moins d'oxygène mais étant également plus stables.

d- Réactions d'hétéro Diels-Alder avec d'autres diènes oxygénés

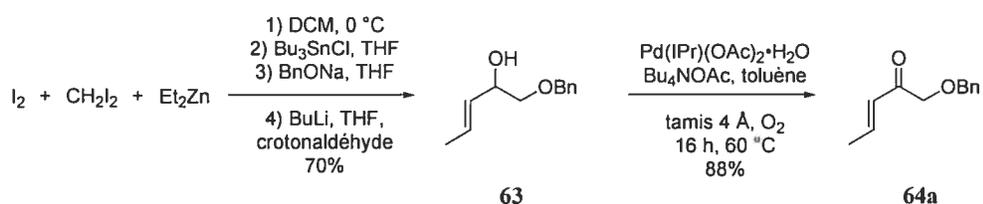
Les deux autres diènes ont été synthétisés sur le modèle du diène **59**. Les substituants ont été conservés en position C1 et C2. En effet, le premier est indispensable pour la synthèse et le second, le silyloxy, a pour rôle de contrôler la régiochimie de la réaction. Deux groupements ont été envisagés : un groupement éther et un groupement ester (plus électroattracteur).

Le premier diène est synthétisé en employant la méthodologie d'addition des α -alkoxy-organolithiens sur le crotonaldéhyde.¹²² La synthèse débute par la formation *in situ* du dérivé ICH_2ZnI qui réagit avec le chlorure de tétrabutylétain pour donner le tributyl iodométhylstanane.¹²³ Ce composé est alors ajouté brut dans le tétrahydrofurane où il subira une réaction de substitution nucléophile avec le benzoate de sodium. Enfin une transmétallation permet de préparer l' α -alkoxy-organolithien à partir de l' α -alkoxy-stanane. Ce dernier est alors additionné sur le crotonaldéhyde et conduit au crotyl alcool **63** avec un rendement global de 70%. L'oxydation catalytique en présence de palladium sous atmosphère d'oxygène développée par Sigman conduit à l'énone **64a** avec un rendement de 88%. Ce rendement est supérieur à celui obtenu avec le dichromate de pyridinium qui était de 69% (schéma 37).

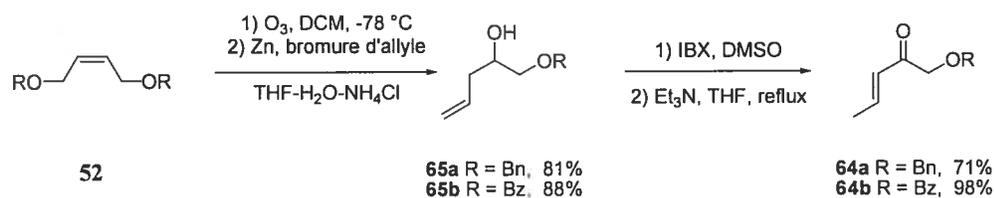
¹²¹ Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3793-3798.

¹²² Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481-1487.

¹²³ Seyferth, D.; Andrews, S. B. *J. Organometal. Chem.* **1971**, *30*, 151-166.

Schéma 37. Synthèse du précurseur **64a**

Une autre synthèse de ce précurseur a été réalisée. Cette dernière a également été employée pour le second diène, diène portant le groupement benzoylé à la place du groupement benzyle. Cette synthèse met à profit la méthodologie de Paquette afin de transformer directement un alcène en alcool allylique.¹²⁴ Les composés **52e** (R = Bn) et **52d** (R = Bz) sont ozonolysés, puis l'allylation se fait directement sur les ozonides pour conduire aux alcools **65a** (R = Bn) et **65b** (R = Bz) correspondants avec des rendements respectifs de 81 et de 88%. Une oxydation en présence de PDC ou d'IBX suivie d'une isomérisation de la double liaison permet une synthèse efficace de l'énone **64b** avec des rendements respectifs de 60% (PDC) et de 98% (IBX) (schéma 38).¹²⁵

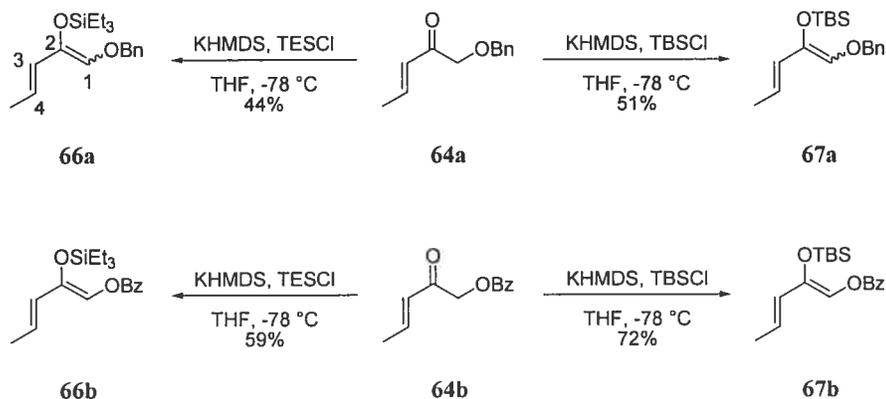
Schéma 38. Synthèse des précurseurs **64a** et **64b**

Une fois les précurseurs **64a** et **64b** synthétisés avec des rendements respectifs de 62% et de 86%, ces derniers sont alors transformés en éthers d'énol silylés pour obtenir les diènes désirés (schéma 39). Le premier chlorosilane employé est le

¹²⁴ Schloss, J. D.; Paquette, L. A. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2887-2892.

¹²⁵ Méndez-Andino, J.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4095-4097.

chlorure de triéthylsilane. Les diènes **66a** et **66b** ont été synthétisés avec des rendements modérés de 44% et 59%. Toutefois, le triéthylsilane est particulièrement encombré et conduit à la formation d'isomères. En effet, les 1-(benzyloxy)penta-1,3-dién-2-yloxy)(triéthyl)diméthylsilanes, composés **66a**, comportant la double liaison 1*Z* et 1*E* sont isolés en proportion un pour un. L'isomérisation de la double liaison portée par le carbone 3 n'a pas été observée en employant chlorosilane mais est présente lors de l'emploi d'un triflate de silyle. En employant le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle, un seul produit est observé dans la configuration désirée avec des rendements légèrement supérieurs.

Schéma 39. Synthèse des diènes **66** et **67**

Les quatre diènes **66a**, **66b**, **67a** et **67b** ont été soumis aux mêmes conditions réactionnelles de cycloaddition que le diène **59** (tableau 14). Les aldéhydes testés sont les composés **53a**, **53b** et **53e**, mais aussi le cinnamaldéhyde et l'acétaldéhyde. Dans un premier temps, des essais avec des catalyseurs achiraux ont été menés sur le diène **66a** dans le toluène avec 0,5 équivalent de dichlorure de zinc. Toutefois, l'hydrolyse du diène a encore eu lieu (entrées 1-2). Puis, l'étude a porté dans les mêmes conditions sur le diène **67a** qui s'est montré plus stable mais pas plus réactif (entrées 3-6). Son équivalent benzyloxy **67b** a ensuite été testé avec divers aldéhydes (entrées 7-11), puis en version énantiométrique sans tamis moléculaire (entrées 12) puis avec divers solvants (entrées 13-16) et enfin avec divers catalyseurs (entrées 18-

20). Malheureusement, ni la réaction de cycloaddition [4+2] ni la réaction d'aldolisation n'ont eu lieu. Toutefois, à l'inverse des diènes précédents, l'hydrolyse n'est que partielle et le produit de départ est retrouvé en majorité. Sous microonde, une dégradation des produits est observée (entrée 17). Et, enfin, le diène **66b**, légèrement moins stable, a été testé sans plus de résultats (entrées 21 et 22).

Tableau 14. Essais de réaction d'hétéro Diels-Alder sur les diènes **66** et **67**

66a R = Bn, R² = TES
67a R = Bn, R² = TBDPS
66b R = Bz, R² = TES
67b R = Bz, R² = TBS

Entrées	Diène	R ³	Conditions	Résultat
1	66a	CH=CHPh	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	hydrolyse
2	66a	CH ₂ OBn	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	hydrolyse
3	67a	CH=CHPh	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	hydrolyse + départ
4	67a	CH ₂ OBn	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	hydrolyse + départ
5	67a	CH=CHPh	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (3 mol%), MS 4Å, t.a.	hydrolyse + départ
6	67a	CH ₂ OBn	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (3 mol%), MS 4Å, t.a.	hydrolyse + départ
7	67b	CH ₂ OBn	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	départ
8	67b	CH ₂ OTBS	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	départ
9	67b	CH ₂ OTBDPS	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	départ
10	67b	CH ₃ (10 équiv.)	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	départ
11	67b	CH=CHPh	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	départ
12	67b	CH=CHPh	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (5 mol%), t.a.	départ
13	67b	CH=CHPh	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (5 mol%), MS 4Å, t.a.	départ
14	67b	CH=CHPh	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51a (5 mol%), MS 4Å, acétone, t.a.	départ
15	67b	CH=CHPh	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (5 mol%), MS 4Å, acétone, t.a.	départ
16	67b	CH=CHPh	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (5 mol%), MS 4Å, TBME, t.a.	départ
17	67b	CH=CHPh	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51a (5 mol%), MS 4Å, TBME, 110 °C, 2 bar, 45 min	dégradation
18	67b	CH=CHPh	BF ₃ ·Et ₂ O (1 équiv.), DCM, t.a.	départ
19	67b	CH=CHPh	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (1 équiv.), TBME, t.a.	départ
20	67b	CH=CHPh	Cu(OTf) ₂ (1 équiv.), TBME, t.a.	départ
21	66b	CH ₂ OBn	ZnCl ₂ (0,5 équiv.), toluène, t.a.	hydrolyse + départ
22	66b	CH ₂ OBn	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) 51b (3 mol%), MS 4Å, t.a.	hydrolyse + départ

Comme pour le diène **59**, il est difficile d'expliquer cette absence de réactivité. Encore une fois, une agrégation du complexe métallique sur le diène ou un manque de réactivité du diène ou de l'aldéhyde reste à tester.

e- Perspectives pour les réactions d'hétéro Diels-Alder

D'autres diènes doivent donc encore être testés afin de réaliser cette réaction. Il est possible d'imaginer la synthèse d'un équivalent du diène **59** avec un azote disubstitué à la place du groupement méthoxy **70** (figure 15).

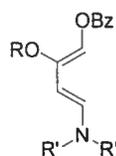
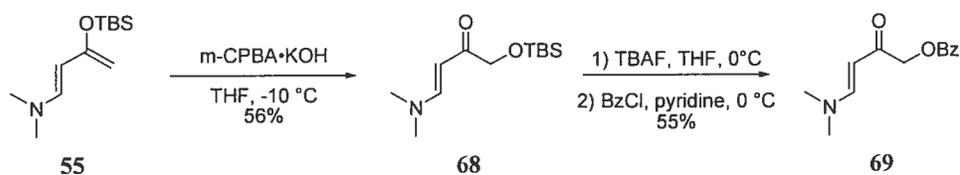


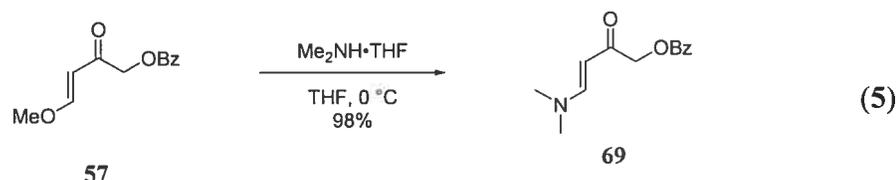
Figure 15. Proposition de diène azoté **70**

Rawal a montré que cet échange pouvait grandement augmenter la réactivité du diène en synthétisant un équivalent azoté du diène de Danishefsky.^{105,106} De plus, Rawal a développé des réactions d'hétéro Diels-Alder catalysées par des alcools chiraux.^{107,108} Ce diène serait ainsi plus réactif mais permettrait également une organocatalyse écartant ainsi toute mise en cause d'une agrégation du complexe métallique sur les oxygènes du diène. L'énone **69** nécessaire à sa préparation peut être synthétisée à partir du diène de Rawal **55** en suivant la même procédure que son équivalent méthoxy **57** (schéma 40).

Schéma 40. Synthèse de l'énone **69**



Cette même énone peut également être synthétisée à partir du composé **57** en réalisant une réaction d'addition conjuguée-élimination (équation 5).

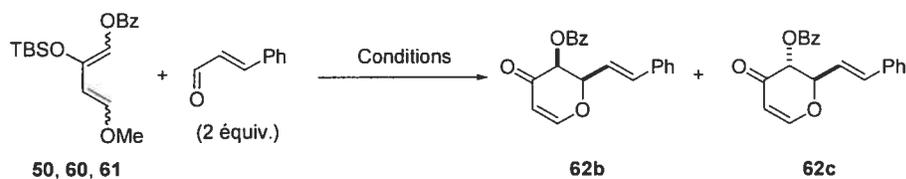


Aucun essai de réaction d'hétéro Diels-Alder n'a encore été effectué avec le diène **70**.

En plus de la synthèse de ce nouveau diène, une autre hypothèse reste à considérer. En effet, l'étude décrite précédemment s'attache essentiellement à des aldéhydes fonctionnalisés et non activés. Il reste donc tester d'autres aldéhydes et en particulier des aldéhydes comportant des groupements électro-attracteurs (comme les glyoxalates par exemple). Afin de vérifier cette hypothèse, une série de réactions d'hétéro Diels-Alder ont été menées entre le cinnamaldéhyde et le mélange des diènes **59**, **60** et **61** (tableau 15).

Dans un premier temps, le triflate de *tert*-butyldiméthylsilylène a été utilisé comme acide de Lewis (entrée 1). Dans ce cas, le produit est obtenu avec un bon rendement mais avec une faible sélectivité. Le dichlorure de zinc puis l'éthérate de trifluorure de bore ont également été essayés suivant les conditions développées par Danishefsky (entrée 2 et 3).¹¹⁵ Dans les deux cas, le produit de cyclisation est obtenu avec majoritairement le produit *cis*. Diminuer la température ne permet pas d'obtenir un meilleur ratio (entrées 4 et 5) mais au contraire augmente la présence du sous-produit d'hydrolyse dans le milieu. Enfin quelques essais destinés à obtenir des produits énantiomériquement enrichis ont été effectués (entrées 6 à 9). Les protocoles sont les mêmes que ceux employés dans le tableau 13 (avec et sans tamis moléculaire).^{98,100} Là encore, seul le produit de dégradation du à l'hydrolyse de l'énol silylé a été obtenu.

Tableau 15. Essais de réaction d'hétéro Diels-Alder entre le cinnamaldéhyde et les diènes **59**, **60** et **61**



Entrées	Additifs	Solvants	Températures	Rendements	Cis : Trans ^a
1	TBSOTf (1 équiv.)	DCM	t. a.	87%	57 : 43
2	ZnCl ₂ (1 équiv.)	THF	t. a.	42%	76 : 24
3	BF ₃ ·Et ₂ O (1 équiv.)	DCM	t. a.	72%	85 : 15
4	BF ₃ ·Et ₂ O (1 équiv.)	DCM	0 °C	61%	83 : 17
5	BF ₃ ·Et ₂ O (1 équiv.)	DCM	-78 °C	53%	84 : 16
6	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b (5 mol%), MS 4 Å	-	t. a.	-	- hydrolyse -
7	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 51b (5 mol%)	-	t. a.	-	- hydrolyse -
8	Salen-CrCl (5 mol%), MS 4 Å	TBME	t. a.	-	- hydrolyse -
9	Salen-CrCl (5 mol%)	TBME	t. a.	-	- hydrolyse -

^a ratio déterminés par RMN ¹H

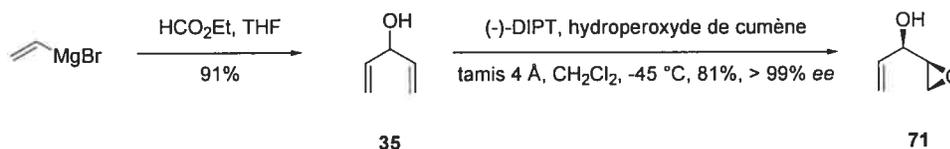
III.3. Étude sur la synthèse du dihydropyrane **26** *via* désymétrisation par époxydation de Sharpless

Enfin, les derniers essais dans le but de synthétiser le dihydropyrane **26** impliquent une désymétrisation par époxydation de Sharpless.

La synthèse débute par l'addition de deux équivalents de bromure de vinylmagnésium sur du formate d'éthyle conduisant au divinylcarbinol (**35**). La discrimination des quatre faces énantiotopiques du composé **35** par une époxydation de Sharpless conduit à l'époxyde **71** avec un bon rendement et une très bonne sélectivité (66%, >99% *ee*).⁷³ L'emploi d'hydroperoxyde de cumène comme agent

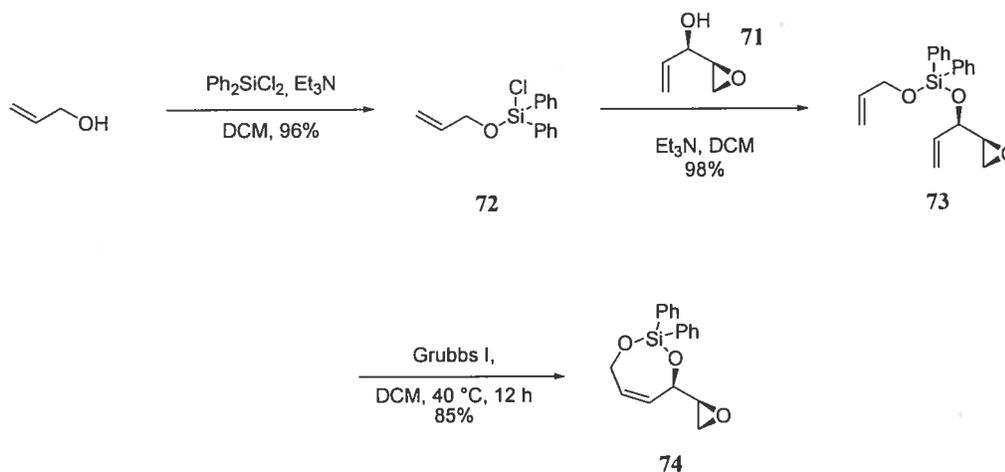
oxydant augmente sensiblement les rendements tout en conservant la stéréosélectivité précédemment obtenue (81%, >99% *ee*) (schéma 41).¹²⁶

Schéma 41. Désymétrisation du divinylcarbinol par époxydation de Sharpless



Dans le but d'optimiser la synthèse, cette dernière a été continuée en employant l'alcool allylique à la place du but-3-èn-2-ol (schéma 42).

Schéma 42. Métathèse de fermeture de cycle contrôlée par un lien silyle



Afin de coupler l'alcool homoallylique et l'époxyde **71**, une métathèse de fermeture de cycle a été effectuée en présence de lien silyle.¹²⁷ Cette méthodologie permet d'accroître les rendements par rapport à une métathèse croisée mais surtout d'obtenir un contrôle total de la diastéréosélectivité et de n'obtenir qu'une double

¹²⁶ Romero, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264-8268.

¹²⁷ (a) Evans, P. A.; Murthy, V. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6768-6769. (b) Hoye, T. R.; Promo, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1429-1432.

liaison Z. La synthèse du bis-alkoxysilane **73** s'effectue en traitant l'alcool allylique par du diphenyldichlorosilane en présence de triéthylamine pour obtenir le monoalkoxychlorosilane **72**. Sous les mêmes conditions, l'époxyde **71** est additionné pour conduire au bis-alkoxysilane **73** avec un excellent rendement.¹²⁸ Lors de la métathèse, le catalyseur de choix semble être celui de Grubbs qui donne un rendement de 85%.¹²⁹ D'autres catalyseurs plus réactifs ont été testés comme le catalyseur de Grubbs seconde génération et sa version insaturée mais, dans le cadre de cette réaction, ils se sont montrés moins efficaces.^{130,131}

La déprotection du diol n'a toutefois pas été réalisée. En effet, les résultats obtenus lors des essais de déprotection n'ont guère été encourageants (tableau 16). Les essais ont été effectués dans un premier temps en présence d'acide hydrofluorique en milieu aqueux et acide hydrofluorique tamponné par de la pyridine.¹³² Un mélange de produits a été obtenu sans qu'il ne soit possible de tirer une quelconque conclusion. L'ajout de fluorure de tétrabutylammonium n'a pas donné de meilleurs résultats.

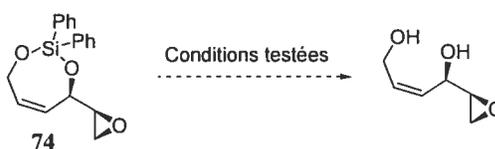
¹²⁸ Ces réactions ont été effectuées dans un premier temps en présence d'imidazole à la place de la triéthylamine. Les composés **72** et **73** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 86% et de 73%.

¹²⁹ Pour le catalyseur de Grubbs première génération : (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.; (b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

¹³⁰ Pour le catalyseur de Grubbs seconde génération : (a) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110. (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956. (c) Louie, J.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 246-249.

¹³¹ Une présence non négligeable de produit de dimérisation a été observée lors de l'emploi de ces deux catalyseurs. Cette réaction secondaire explique en partie la différence de réactivité observée.

¹³² (a) HF tamponné par de la pyridine : Gierasch, T. M.; Shi, Z.; Verdine, G. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 621-624. (b) HF aqueux : Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Polosukhin, A.; Zhang, H.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14702-14703.

Tableau 16. Essais de déprotection du composé **74**

Conditions testées
HFAq (20 équiv.), DCM-MeCN, t.a.
HFAq (10 équiv.), DCM-MeCN, t.a.
HFAq (2 équiv.), DCM-MeCN, t.a.
HF·Py (20 équiv.), THF, t.a.
HF·Py (10 équiv.), THF, t.a.
HF·Py (2 équiv.), THF, t.a.
TBAF (10 équiv.), THF, t.a.
TBAF (2 équiv.), THF, t.a.

Par manque de temps, cette voie n'a pu être approfondie. Toutefois, elle reste particulièrement prometteuse car elle conduirait en seulement sept étapes à la synthèse du dihydropyran **26**. De plus, étant basée sur l'époxydation de Sharpless, cette voie est suffisamment versatile pour permettre la synthèse du (+) et du (-)-hodgsonox.

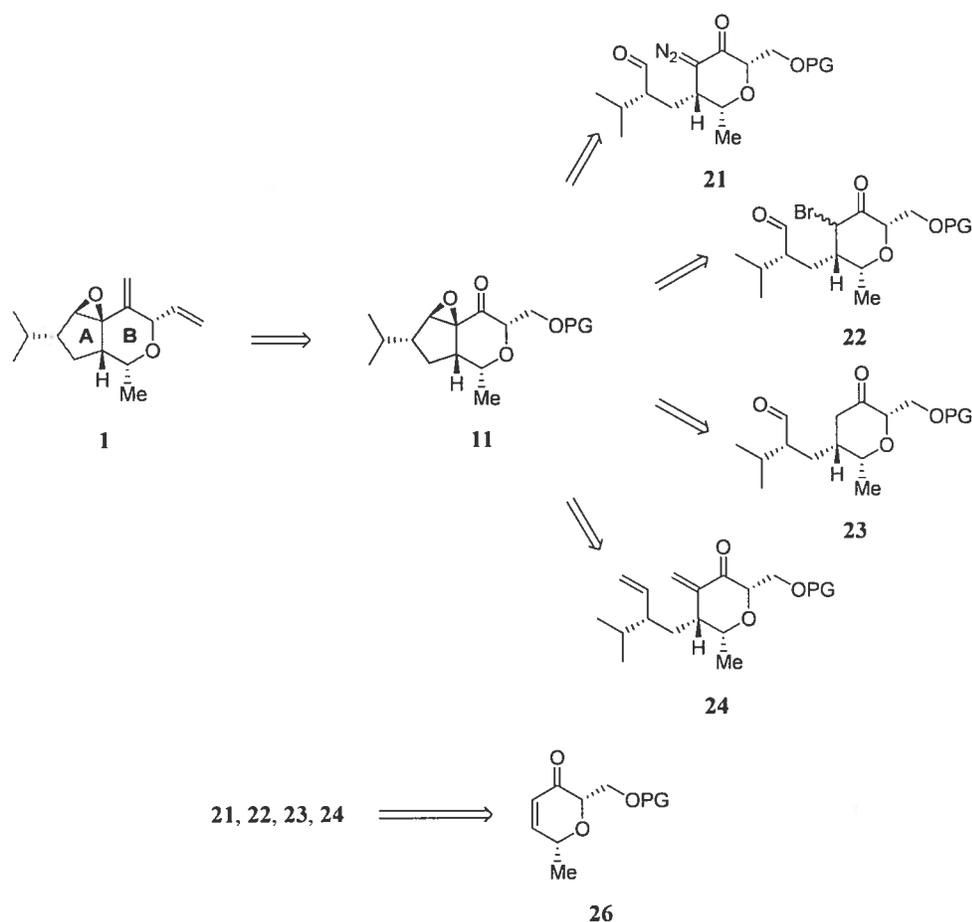
III.4. Conclusion

Deux voies conduisent à la synthèse du dihydropyran *cis* 2,6-disubstitué **26**. Toutes deux reposent sur l'emploi du glucal ou d'un dérivé de ce dernier. La formation d'un équivalent non naturel du glucal par une réaction d'hétéro Diels-Alder est encore à l'étude. Les efforts pour l'obtention de sucres non naturels se portent actuellement sur la synthèse d'un amino-silyloxybutadiène fonctionnalisé ainsi que sur l'emploi d'un diénophile plus activé comme un glycosaldéhyde. Enfin, même si les travaux effectués sur la désymétrisation n'ont pas été concluants, cette approche reste élégante et facilement modifiable pour une synthèse du (+) et du (-) hodgsonox.

Chapitre IV. Synthèse du synthon A

La synthèse du cycle pyranique **26** achevée, il reste à placer le cycle A. Ce dernier est constitué d'une chaîne aliphatique substituée par un groupement isopropyle et doit être synthétisé par une voie énantiosélective (schéma 43).

Schéma 43. Stratégies de mise en place du cycle A



Étant donné que l'addition-1,4 est la méthode qui a été retenue pour coupler les deux fragments, une extrémité de ce synthon doit posséder une fonction aisément

transformable en liaison carbone-métal. Le choix de la fonction alcool vient naturellement puisque de nombreuses méthodes conduisent à cette dernière. De plus, les alcools peuvent être transformés aisément en halogène puis subir une réaction d'échange halogène-métal afin d'obtenir le sel métallique nécessaire à l'addition. L'autre extrémité doit conduire, en un minimum d'étapes non racémisantes, au carbonyle ou à la double liaison terminale des composés **21**, **22**, **23** et **24**. Un alcool protégé, un aldéhyde protégé, un ester ou une double liaison sont autant de fonctions envisageables (schéma 44).

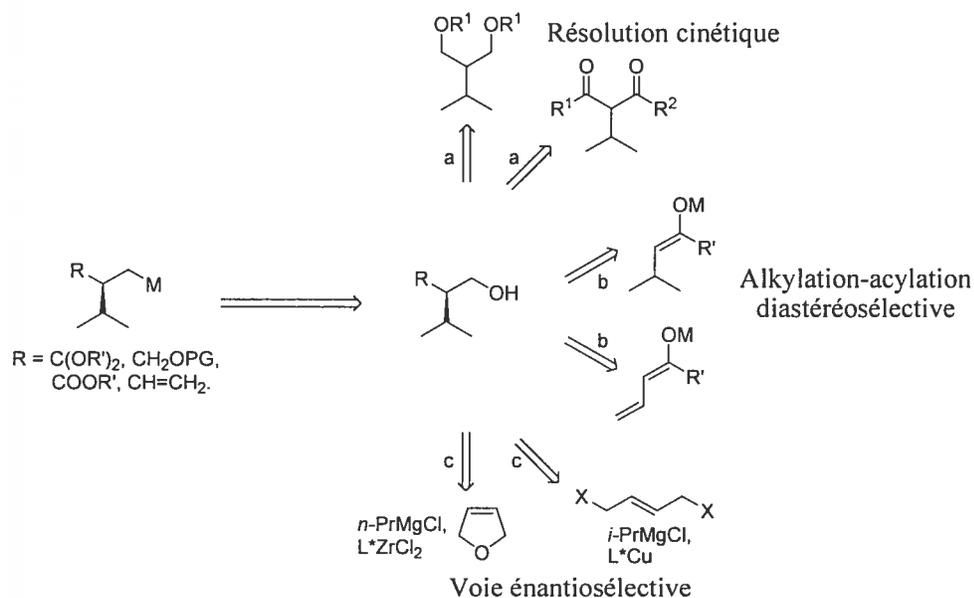
Lors de la mise en place du motif isopropyle, il est indispensable de choisir une stratégie de synthèse permettant de contrôler de manière efficace la stéréochimie du centre stéréogénique. Plusieurs réactions de chimie organique répondent à ces exigences.

Si le synthon est considéré sous une forme *méso*, alors la chiralité pourrait être introduite après avoir positionné le squelette carboné de la molécule cible. Une désymétrisation par résolution cinétique est alors envisageable. De même, si le groupement isopropyle est compris entre deux carbonyles, alors l'épimérisation pourrait avoir lieu et permettrait ainsi d'effectuer une résolution cinétique dynamique (voie a).

Il est également envisageable d'introduire la chiralité *via* une addition diastéréosélective. Dans ce cas, l'électrophile serait le formaldéhyde ou le 2-iodo/bromopropyle (voie b).

Enfin, le squelette carboné serait synthétisé en induisant simultanément la chiralité par une ouverture du 2,5-dihydrofurane catalysée à l'aide d'un complexe de zirconium. Cette voie inclut également une substitution allylique énantiosélective sur un 1,4-dihalo-2-butène ou le di(acétoxy)but-2-ène (voie c).

Schéma 44. Stratégies envisagées pour la synthèse du synthon A



Ces trois approches, présentées dans cet ordre, seront détaillées au cours de ce chapitre. La synthèse racémique des substrats sera abordée dans un premier temps.

IV.1. Synthèse des substrats racémiques

Deux types de substrats racémiques ont été synthétisés soit le 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (**78**) et le 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène (**83**) (figure 16). Le premier contient une fonction ester et le second une double liaison.

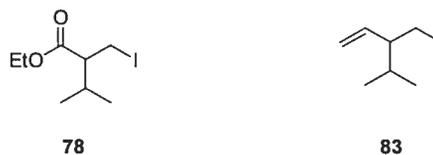
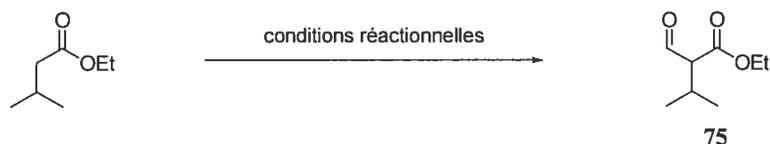


Figure 16. 2-(Iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (**78**) et 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène (**83**)

a- Synthèse du 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle

La synthèse du composé **78** a été optimisée en se basant sur les précédents de la littérature. La première synthèse rapportée et testée est une formylation de Vilsmeier d'un énolate silylé (tableau 17, entrée 1).¹³³ L'énolisation du crotonate d'éthyle a lieu suivant les conditions standard de la littérature.¹³⁴ L'ester éthylique α -formylé **75** est alors obtenu avec un rendement de 44%. Par la suite, des essais de piégeage sur un énol formé par l'éthanoate de sodium (entrées 2-3)¹³⁵ et l'hydrure de sodium (entrées 4-5)¹³⁶ ont été testés sans succès. Finalement, l'emploi de bases lithiées comme l'hexaméthylidisilazane de lithium (entrée 6) ou le diisopropylamide de lithium (entrées 7-8) ont permis d'obtenir le β -formylester **75** avec de bons rendements.

Tableau 17. Formation du β -céto ester **75**



Entrées	Conditions réactionnelles	Résultats
1	1) LDA, TMSCl, THF 2) POCl ₃ , DMF-DCM	44% ^a
2	EtONa (1,5 équiv.), HCO ₂ Et (1,5 équiv.), EtOH	départ
3	EtONa (1,5 équiv.), HCO ₂ Et (5 équiv.), EtOH	départ
4	NaH (1,5 équiv.), HCO ₂ Et (1,5 équiv.), THF	traces de produit
5	NaH (6 équiv.), HCO ₂ Et (6 équiv.), THF	traces de produit
6	LiHMDS (1,2 équiv.), HCO ₂ Et (3 équiv.), THF	70% ^a
7	LDA (1,2 équiv.), HCO ₂ Et (3 équiv.), THF	85% ^a
8	LDA (1,2 équiv.), HCO ₂ Et (1,4 équiv.), THF	83% ^a

^a rendement en produit isolé

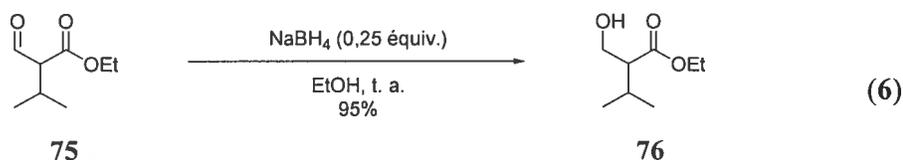
¹³³ Reddy, C. P.; Tanimoto, S. *Synthesis* **1987**, 575-577.

¹³⁴ (a) Piers, E.; Yeung, B. W. A.; Rettig, S. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5521-5535. (b) Macdonald, S. J. F.; Clarke, G. D. E.; Dowle, M. D.; Harrison, L. A.; Hodgson, S. T.; Inglis, G. G. A.; Johnson, M. R.; Shah, P.; Upon, R. J.; Walls, S. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5166-5175.

¹³⁵ Davies, S. J.; Ayscough, A. P.; Beckett, R. P.; Bragg, R. A.; Clements, J. M.; Doel, S.; Grew, C.; Launchbury, S. B.; Perkins, G. M.; Pratt, L. M.; Smith, H. K.; Spavold, Z. M.; Thomas, S. W.; Todd, R. S.; Whittaker, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*, 2709-2713.

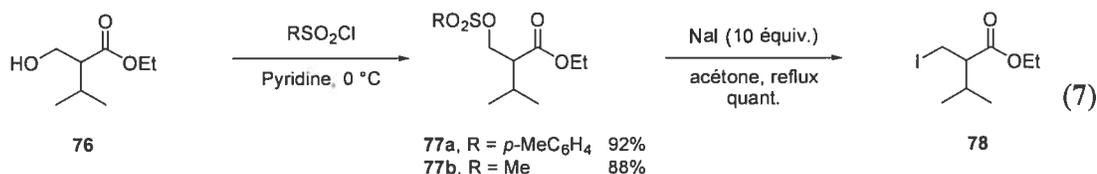
¹³⁶ Taoka, N.; Moriyama, D.; Mori, K.; Oishi, T. *EP 1 568 679 A1* **2003**.

Le β -formylester **75** est alors réduit par du borohydrure de sodium. Plusieurs autres agents réducteurs (comme l'hydruure de diisobutylaluminium) ainsi que divers stoechiométries ont été testés. Cette optimisation a conduit à l'utilisation de 0,25 équivalents de borohydrure de sodium dans l'éthanol à température ambiante (équation 6). Le β -hydroxyester **76** est obtenu sous forme racémique avec un rendement de 95%.



La fonction alcool de l'hydroxy ester **76** est alors transformée en halogène. La méthode retenue n'est pas la transformation directe de ce dernier.¹³⁷ L'halogénéation a été faite en deux étapes soit une transformation de l'alcool en groupement partant (comme les groupements sulfonates) puis une réaction de Finkelstein permettant l'échange entre l'alcool fonctionnalisé et un iodure. Cette voie permet de préparer et de conserver une plus grande quantité de réactif. Le produit iodé, bien qu'obtenu après deux étapes, est synthétisé avec un bien meilleur rendement (88% et 92% pour le mésyle et le tosylo respectivement) que par une halogénéation directe (équation 7).

¹³⁷ (a) Avec emploi de tribromure de phosphore : Noller, C. R.; Dinsmore, R. *Org. Syn. Coll. Vol* **1943**, 2, 358-362. (b) Avec emploi de brome et de triphénylphosphine : Wiley, G. A.; Hershkowitz, R. L.; Rein, B. M.; Chung, B. C. *J. Am. Chem. Soc* **1964**, 86, 964-965. (c) Avec emploi de tétrabromure de carbone : Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 801-811. (d) Arstad, E.; Barrett, A. G. M.; Hopkins, B. T.; Koebberling, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1975-1977. (e) Avec emploi d'halogénure d'ammonium, de DDQ et de triphénylphosphine : Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G.; Vaez Zadeh, A. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8689-8693. (f) Avec emploi de la 2,4,6-trichloro[1,3,5]triazine : De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 553-555.

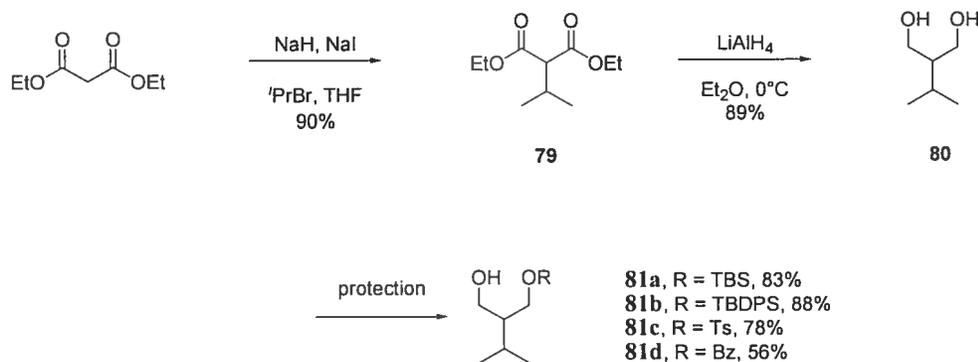


L'iodoester **78** est obtenu de manière racémique en quatre étapes avec un rendement global de 74%. Il ne reste plus qu'à réaliser une réaction d'échange halogène-métal sur ce dernier.

b- Synthèse du 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène

La synthèse du 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène débute avec le malonate de diéthyle (schéma 45). Ce dernier, déprotoné par de l'hydrure de sodium, piège le 2-bromo ou 2-iodopropane avec un très bon rendement. Le diester obtenu est ensuite réduit par de l'hydrure de lithium et d'aluminium pour conduire au diol **80** correspondant. La monoprotection permet de différencier les deux alcools. Plusieurs groupements protecteurs ont été testés comme le *tert*-butyldiméthyle silyle, le *tert*-butyldiphényle silyle, le tosyloyle ou le benzoyloyle.

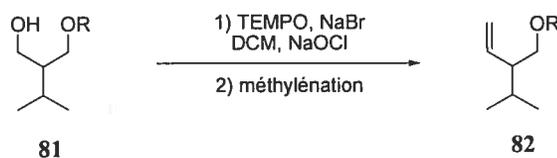
Schéma 45. Formation du diol monoprotégé **81**



L'alcool libre est ensuite oxydé puis méthyléné. L'oxydation au TEMPO donne des rendements supérieurs (90%) à une oxydation de Swern (70%), de Sigman

(54%), de Dess Martin (53%) ou l'oxydation à l'IBX (63%).¹³⁸ Le carbonyle est ensuite directement oléfiné soit par réaction de Wittig, soit par voie catalytique présentées dans le chapitre I (tableau 18).^{36,47} Des rendements similaires ont été obtenus pour les composés **82a** et **82b** en employant les méthylénations catalytiques en présence de rhodium ou de cuivre. Ces essais permettent de confirmer la viabilité de cette voie. En effet, employant des conditions plus douces, il est possible d'envisager une synthèse du produit **82** mettant en jeu un alcool **81** énantiométrique.

Tableau 18. Formation de l'oléfine **82**

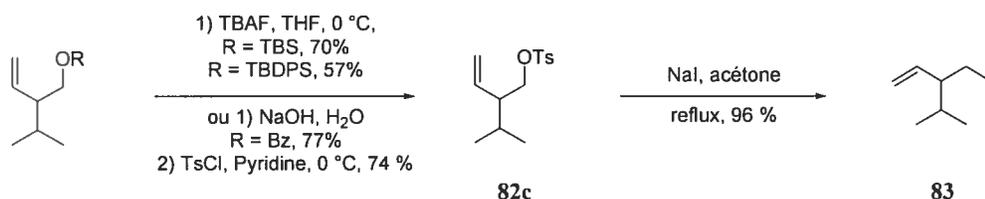


Entrées	R	Produits	Conditions de méthylation	Rendements
1	TBS	82a	NaHMDS, MePPh ₃ Br, THF, t. a.	74%
2	TBS	82a	RhCl(PPh ₃) ₃ , ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , THF, t. a.	62%
3	TBS	82a	IPrCuCl, ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , THF, 60 °C	70%
4	TBS	82a	IMesCuCl, ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , dioxane, 60 °C	67%
5	TBS	82a	CuI, ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , THF, 60 °C.	46%
6	TBS	82a	CuCl, ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , THF, 60 °C.	67%
7	TBDPS	82b	NaHMDS, MePPh ₃ Br, THF, t. a.	52%
8	TBDPS	82b	RhCl(PPh ₃) ₃ , ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , THF, t. a.	49%
9	TBDPS	82b	IPrCuCl, ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , THF, 60 °C	56%
10	TBDPS	82b	IMesCuCl, ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , dioxane, 60 °C	42%
11	TBDPS	82b	CuI, ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , THF, 60 °C.	37%
12	TBDPS	82b	CuCl, ⁱ PrOH, TMSCHN ₂ , THF, 60 °C.	51%
13	Ts	82c	NaHMDS, MePPh ₃ Br, THF, t. a.	39%
14	Bz	82d	NaHMDS, MePPh ₃ Br, THF, t. a.	68%

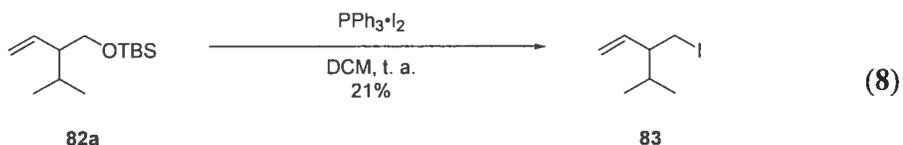
¹³⁸ Les rendements donnés sont ceux obtenus après isolation du produit oléfiné **82a** comportant le *tert*-butyldiméthyle silyle comme groupement protecteur.

L'alcool homoallylique est déprotégé puis tosylé. Enfin, la réaction de Finkelstein permet d'obtenir le composé iodé **83** désiré (schéma 46).

Schéma 46. Synthèse du 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène (**83**)



Il est également à noter que la désilylation et l'iodation peuvent être accomplies simultanément en ajoutant à **82a** une suspension de Ph₃P·I₂ dans le dichlorométhane.¹³⁹ Néanmoins, le rendement obtenu est bien plus faible (équation 8).



Le 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène racémique (**83**) est obtenu avec un rendement global de 24% pour huit étapes en employant le *tert*-butyldiméthylsilyle comme groupement protecteur. D'autres groupements comme le *tert*-butyldiphénylsilyle, le tosylé ou le benzoyle ont été employés pour désymétriser le diol **80** mais aucun n'a donné d'aussi bons rendements. Les rendements globaux respectifs sont 15%, 18% et 20%.

¹³⁹ Ashton, P. R.; Königer, R.; Stoddart, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 903-908.

IV.2. Résolutions cinétiques

a- Désymétrisation *via* résolutions cinétiques enzymatiques

Une désymétrisation enzymatique a été testée à la fois sur le 2-isopropylpropane-1,3-diol (**80**) et sur le diacétate de 2-isopropylpropane-1,3-diyle (**84**) (figure 17).



Figure 17. 2-Isopropylpropane-1,3-diol (**80**) et diacétate de 2-isopropylpropane-1,3-diyle (**84**)

Une résolution cinétique portant sur deux groupements fonctionnels identiques d'un composé *méso* présente deux avantages notables. Le premier est que l'intégralité du réactif est consommé. Le second est que l'énantiosélectivité d'une résolution cinétique d'un composé *méso* augmente de façon naturelle en augmentant les temps de réaction.

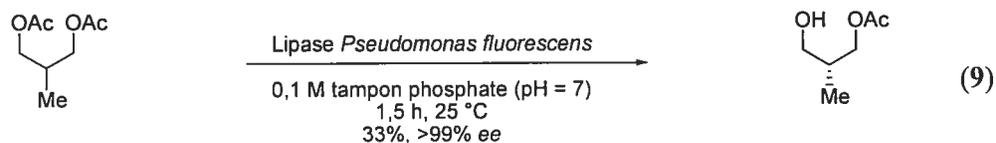
Le choix de l'acétate comme groupement protecteur n'est pas non plus anodin. En effet, parmi les nombreuses réactions enzymatiques, l'hydrolyse asymétrique est une des réactions les plus impliquée dans la préparation de molécules chirales.¹⁴⁰ Par exemple, Sakai *et al.* se sont intéressés à des lipases comme la *Pseudomonas fluorescens*.¹⁴¹ Le 1,3-diacétoxy-2-méthylpropane est monodéprotégé sélectivement en présence de cette lipase avec un rendement de 33% et un excès énantiomère de 99% (équation 9).¹⁴² Une telle méthodologie a été employée dans le

¹⁴⁰ Jones, J. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3351-3403.

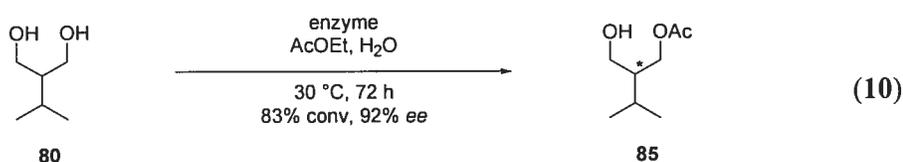
¹⁴¹ (a) Xie, Z.-F.; Suemune, H.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 838-839. (b) Xie, Z.-F.; Nakamura, I.; Suemune, H.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 966-967. (c) Xie, Z.-F.; Suemune, H.; Sakai, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **1990**, *1*, 395-402.

¹⁴² Xie, Z.-F.; Suemune, H.; Sakai, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *4*, 973-980.

cadre de la synthèse de l'antibiotique 1233A, inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol.¹⁴³



La mono acétalisation sélective a également été effectuée par la compagnie Kodak.¹⁴⁴ Alors qu'aucune hydrolyse enzymatique n'a été rapportée avec un diester dérivé du 2-isopropylpropane-1,3-diol (**80**), ce brevet fait état de la monoprotection du diol par un acétate. La protection d'une des fonctions alcool est catalysée par des cellules dérivées de l'oxydant *Corybacterium*. Les auteurs obtiennent 83% de conversion pour le diol **80** ainsi qu'un excès énantiomère de 92% (équation 10). Le groupement compris entre les deux alcools peut être un méthyle, un chlorobutyle, un *tert*-butyle ou un alkoxy. Le brevet ne fait pas état de la stéréochimie absolue du produit.



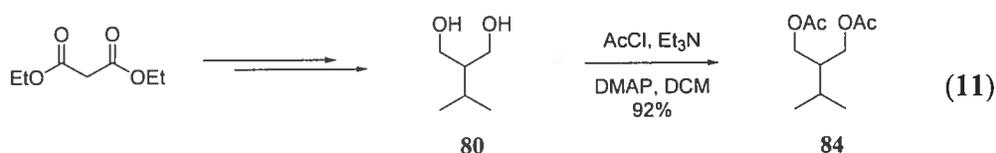
Ces réactions enzymatiques semblent être une alternative intéressante aux réactions classiques de chimie organique. Toutefois, elles n'ont été testées que très brièvement dans le cadre de cette thèse. Ainsi, une voie organique semblait plus élégante qu'une voie chimioenzymatique. Seule l'hydrolyse asymétrique a été testée. Cette dernière offre un plus grand choix de conditions réactionnelles déjà rapportées et surtout, décrit l'emploi d'enzymes plus courantes. Ces essais ont été effectués avec la *Lipase B Candida Antartica* (CAL B). Cette lipase est, en effet, employée dans de

¹⁴³ Mori, K.; Takahashi, Y. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1057-1065.

¹⁴⁴ Green, F. R. III; Olyslager, R. J. *EP 0 280 232 A2* **1988**.

nombreuses résolutions enzymatiques.¹⁴⁵ Plus particulièrement dans le cadre de la synthèse, elle est active lors de trans-estérifications et/ou hydrolyses énantiosélectives conduisant à des diols monoprotégés chiraux.¹⁴⁶

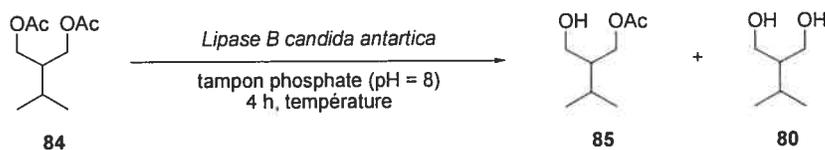
Le diacétate de 2-isopropylpropane-1,3-diyle (**84**), composé *méso* nécessaire à la résolution cinétique, est obtenu par une double protection par des chlorures d'acyle du diol en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine. Le diol **80** est synthétisé à partir du malonate de diéthyle (voir IV.1.b). Le rendement global sur les trois étapes est de 73% (équation 11).



Trois essais ont été effectués sur le diacétate **84**. Les deux premiers ont été réalisés à une concentration de 0,5 M et à température ambiante ou à 0 °C. La dilution a été augmentée dans le troisième essai (0,1 M). Cette dernière réaction a eu lieu à température ambiante. Dans tous les cas, la réaction n'a conduit qu'à un mélange statistique de produit. Le produit monoacétylé obtenu a toujours été racémique (tableau 19).

¹⁴⁵ Quelques exemples récents : (a) Hu, S.; Kelly, S.; Lee, S.; Tao, J.; Flahive, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1653-1655. (b) Wiktelius, D.; Larsson, E. K.; Luthman, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2088-2100. (c) Dos Santos, A. A.; Da Costa, C. E.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2252-2259.

¹⁴⁶ Quelques exemples récents : (a) Solares, L. F.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3284-3291. (b) Aoyagi, N.; Ogawa, N.; Izumi, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4797-4801. (c) Fransson, A.-B. L.; Xu, Y.; Leijonhåll, K.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6309-6316.

Tableau 19. Essais préliminaires de résolution cinétique

Entrées	Concentration	T (°C)	Rendements	
			départ (84)	monodéprotégé (85) : diol (80)
1	0,5 M	25	36% : 26% (0% ee)	38%
2	0,5 M	0	64% : 20% (0% ee)	16%
3	0,1 M	25	54% : 18% (0% ee)	28%

Des paramètres tels que la concentration, la température, le pH et surtout l'enzyme employée restent à être testés pour optimiser cette réaction. Toutefois, la sélectivité nulle a dirigé les recherches vers une résolution cinétique dynamique.

b- Synthèse du synthon A via une résolution cinétique dynamique

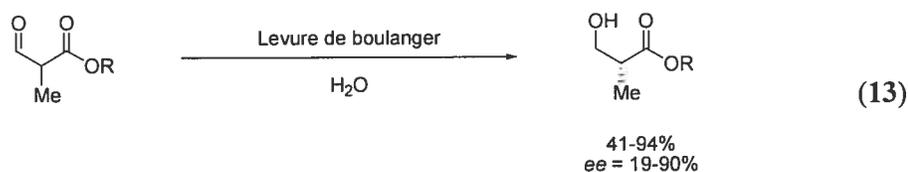
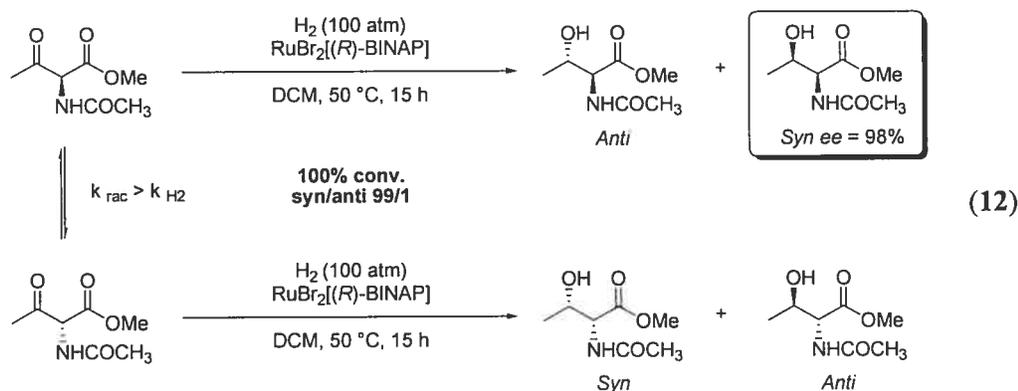
Un β -cétoester ainsi qu'un β -formylester monosubstitué est sujet à une épimérisation rapide. Si une résolution cinétique est effectuée sur un tel substrat et que la vitesse de cette réaction est moins importante que celle de l'épimérisation, alors c'est une résolution cinétique dynamique.¹⁴⁷

Ce principe est celui utilisé lors de l'hydrogénation stéréosélective de Noyori (équation 12).¹⁴⁸ De même, sur de tels substrats, Nakamura *et al.* ont rapporté une résolution cinétique dynamique employant de la levure de boulanger comme source d'enzyme (équation 13).¹⁴⁹

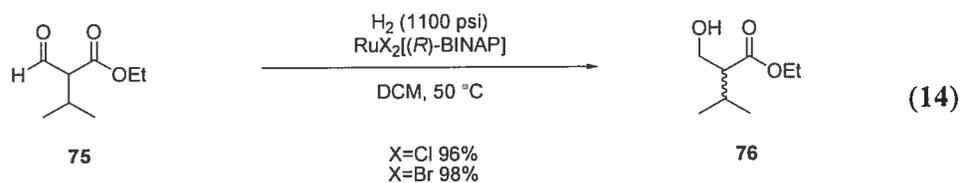
¹⁴⁷ (a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56. (b) Ward, R. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490. (c) Caddick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447-456. (d) Stecher, H.; Faber, K. *Synthesis* **1997**, 1-16. (e) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 321-331. (f) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327.

¹⁴⁸ Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.

¹⁴⁹ (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.



La première réduction énantiosélective effectuée sur le β -formylester **75** a été l'hydrogénation de Noyori en présence du $\text{RuCl}_2[(S)\text{-Binap}]$ et du $\text{RuBr}_2[(S)\text{-Binap}]$ dans le dichlorométhane. Les rendements obtenus sont excellents, toutefois, cette réaction ne présente aucune énantiosélectivité dans notre cas (équation 14).



Lors des résolutions cinétiques rapportées par Noyori, la configuration absolue en C-3 est gouvernée par le positionnement des ligands du BINAP alors que la configuration en C-2 dépend de la structure du substrat.^{148,150} Dans le cas de

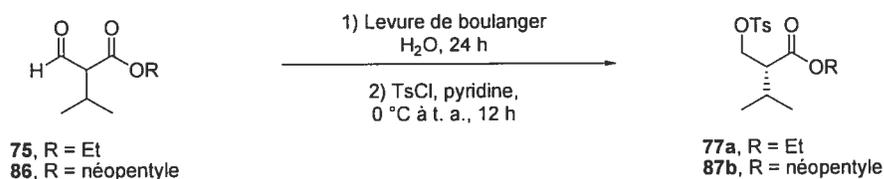
¹⁵⁰ Noyori, R., Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56.

composés acycliques, une coordination intramolécuaire est évoquée. De plus, aucun aldéhyde n'est rapporté.

Une fois encore, les réactions enzymatiques ont été envisagées comme une alternative aux réactions classiques de chimie organique. En effet, une réduction conduisant au produit similaire a ensuite été testée en présence de levure de boulanger.

Cette levure est peu coûteuse et donne des résultats souvent plus reproductibles que les enzymes. En effet, elle ne nécessite aucune stérilisation et est aisée à manipuler. Le β -formylester **75** a donc été réduit à température ambiante dans l'eau par un ajout de 5 g de levure de boulanger pour 1 mmol de substrat (tableau 20, entrée 1). Les faibles excès énantiomères n'ont pu être améliorés malgré l'augmentation de la quantité de levure (entrées 2-3).

Tableau 20. Optimisation de la réduction sélective par la levure de boulanger



Entrées	R =	Quantité de levure (g / mmol de substrat)	Traitement par la MVC	Température	Concentration (mmol.L ⁻¹)	Rendement	ee
1	Et	5	non	t. a.	50	79%	20%
2	Et	10	non	t. a.	50	73%	22%
3	Et	20	non	t. a.	50	58%	31%
4	Et	20	non	30 °C	50	64%	33%
5	Et	20	oui	30 °C	60	84%	80%
6 ^a	Et	20	oui	30 °C	60	67%	92%
7	néopentyle	20	oui	30 °C	60	83%	81%
8	néopentyle	5	non	t. a.	50	78%	69%

^a résultat obtenu après précipitation

Afin d'améliorer la stéréosélectivité de cette réduction, plusieurs méthodes ont été développées. Il est connu que certaines oxydo-réductases de la levure de boulanger peuvent être inhibées par l'ajout de méthylvinylcétone (MVC).¹⁵¹ Il est également connu que la température joue un rôle important dans la stabilité de chaque enzyme.¹⁵¹ La réduction des formylesters en hydroxyesters a donc été optimisée selon ces deux paramètres.^{149b} La même réaction a donc eu lieu mais en pré-traitant la levure de boulanger à 50 °C par de la méthylvinylcétone. Le milieu réactionnel a été maintenu à 30 °C pendant toute la durée de la réaction. Ceci a permis d'augmenter considérablement les excès énantiomères qui sont passés de 33% à 80% (entrées 4-5). En reprenant dans les hexanes le produit protégé par le groupement tosyloyle, il est possible d'augmenter par filtration les excès énantiomères. En effet, un mélange racémique est retrouvé sous forme solide. Par ailleurs, le produit **77a** présent dans le filtrat présente un excès énantiomères de 92% (entrée 6).

Enfin, la modification du substrat permet également de modifier la stéréosélectivité. Nakamura *et al.* ont montré qu'augmenter l'encombrement de l'ester permettait d'augmenter la sélectivité. Les esters de néopentyle sont ceux qui ont donné les meilleurs résultats.^{149a} La même série d'expérience a donc été faite en présence d'ester de néopentyle sans amélioration sur les excès obtenus (entrées 7-8).¹⁵²

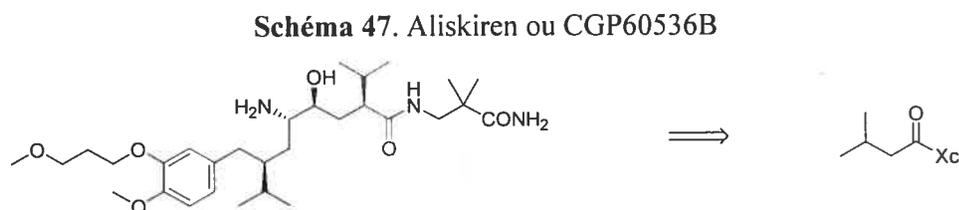
Les hydroxyesters **76** et **87** énatioenrichies peuvent alors subir la transformation de la fonction alcool en halogène. Comme pour les substrats racémiques, l'iodation a été effectuée *via* la fonctionnalisation de l'alcool en groupement partant suivie d'une réaction de Finkelstein. Le 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (**78**) énatioenrichi est obtenu en quatre étapes avec un rendement global de 55% et un excès énantiomère de 92%.

¹⁵¹ Nakamura, K.; Kawai, Y.; Nakajima, N.; Ohno, A *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4778-4783.

¹⁵² Des essais de recristallisation en ajoutant le tosyloyle **87b** et le nosyloyle **87c** n'ont pas permis d'augmenter ces ratios (voir partie expérimentale pour plus de détails).

IV.3. Additions diastéréosélectives

La chimie des auxiliaires chiraux, et plus particulièrement des oxazolidinones d'Evans, reste une méthode de choix dans la synthèse de nombreux dérivés d'acides carboxyliques α -substitués. L'Aliskiren, aussi connu sous les noms de CGP60536B et de SPP-100B, constitue un très bon exemple de ce type de réaction en synthèse totale (schéma 47). Ce composé, découvert par Novartis Pharma AG, joue un rôle central dans la régulation de la pression sanguine au niveau des reins. Six différentes synthèses de ce dernier ont été rapportées. Toutes utilisent des auxiliaires chiraux. L'auxiliaire chiral employé est soit la pseudo-éphédrine, soit l'oxazolidinone d'Evans.¹⁵³



De nombreuses versions diastéréosélectives reposent sur une stratégie similaire. Les dérivés du camphre d'Helmchen¹⁵⁴ ou d'Oppolzer,¹⁵⁵ les oxazolidinethiones et thiazolidinethiones de Crimmins¹⁵⁶ ne sont que quelques

¹⁵³ (a) Rueger, H.; Stutz, S.; Goschke, R.; Spindler, F.; Maibaum, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10085-10089. (b) Sandham, D. A.; Taylor, R. J.; Carey, J. S.; Fassler, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10091-10094. (c) Mearly, N. E.; Castaner, J.; Castaner, R. M.; Silvestre, J. *Drugs Fut.* **2001**, *26*, 1139-1148. (d) Dondoni, A.; De lathauwer, G.; Perrone, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4819-4823. (e) Goshke, R.; Stutz, S.; Heinzelmann, W.; Maibaum, J. *Helv. Chim. Acta.* **2003**, *86*, 2848-2870. (f) Dong, H.; Zhang, Z.-L.; Huang, J.-H.; Ma, R.; Chen, S.-H.; Li, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6337-6340.

¹⁵⁴ (a) Schmierer, R.; Grotemeier, G.; Helmchen, G.; Selim, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 207-208. (b) Helmchen, G.; Selim, A.; Dorsch, D.; Taufer, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3213-3216.

¹⁵⁵ (a) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5885-5888. (b) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969-2004. (c) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5605-5606. (d) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6009-6010.

¹⁵⁶ (a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884. (b) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777. (c) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.

exemples. Les oxazolidinones sont employées dans de nombreuses synthèses récemment parues et sous de très nombreuses conditions.

a- Aldolisation diastéréosélective

Des aldolisations diastéréosélectives ont été testées sur des substrats semblables au synthon A envisagé. C'est le cas, par exemple, de la synthèse énantiosélective d'un acide hydroxamique sulfonamide enantioenrichie (figure 18).¹⁵⁷

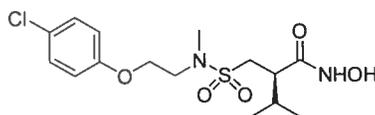
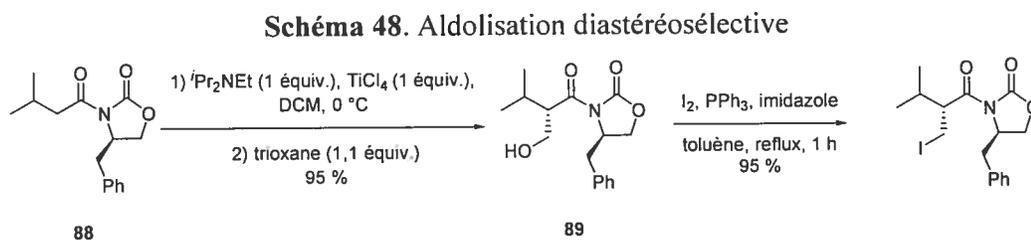


Figure 18. (*R*)-2-((*N*-(2-(4-chlorophénoxy)éthyl)-*N*-méthylsulfamoyl)méthyl)-*N*-hydroxy-3-méthylbutanamide

Au cours de cette synthèse, un énolate de titane est préparé à partir du dérivé de l'acide isovaléralique **88** puis piégé par le trioxane conduisant avec un excellent rendement et une diastéréosélectivité totale à l'hydroxyméthyle **89**.¹⁵⁸ Par la suite, les auteurs réalisent l'iodation quasi-quantitative de l'alcool libre (schéma 48).



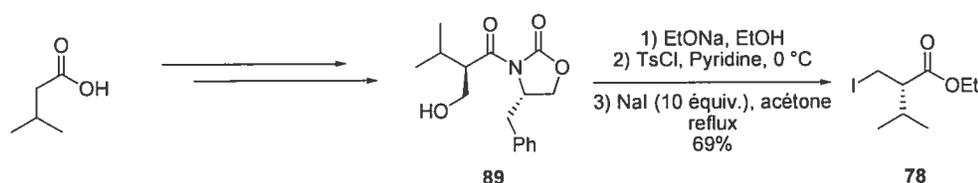
Au laboratoire, ce résultat a permis de synthétiser le produit **89** avec un rendement de 96%. La formation du diastéréoisomère n'a pas été observée. Le 2-

¹⁵⁷ Watson, R. J.; Batty, D.; Baxter, A. D.; Hannah, D. R.; Owen, D. A.; Montana, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 683-685.

¹⁵⁸ Saksena, A. K.; Girijavallabhan, V. M.; Wang, H.; Liu, Y.-T.; Pike, R. E.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5657-5660.

(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (**78**) peut donc être généré en cinq étapes avec un rendement acceptable de 58% à partir de l'acide isovalérique (schéma 49). Cet ensemble de réaction conduit au même composé que celui obtenu *via* réduction par la levure de boulanger (tableau 20).

Schéma 49. Synthèse de l'iodo ester **78** mettant en jeu une aldolisation diastéréosélective



Bien que le rendement global soit un peu plus faible que dans le cas de la résolution cinétique dynamique, l'aldolisation reste une méthode rapide et particulièrement efficace de synthétiser ce type de substrat. De plus, sa mise en œuvre sur plus grosse échelle est plus aisée que dans le cas de la réaction enzymatique.

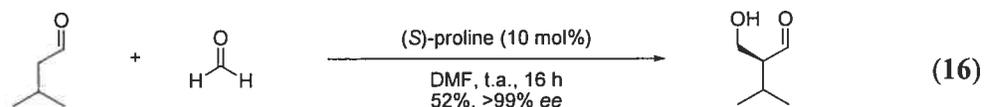
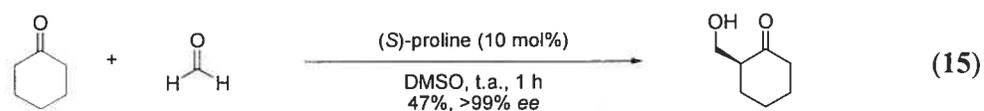
Dans un même ordre d'idée, une autre aldolisation diastéréosélective a été testée. Il s'agit de la transformation du carbonyle en ion iminium et en intermédiaire énamine en employant une amine chirale suivie d'une aldolisation. Connue sous le nom d'organocatalyse ou d'aminocatalyse, cette méthode a été développée au début des années 1970.¹⁵⁹ Trente ans plus tard, une version asymétrique a relancé l'intérêt pour cette méthodologie.¹⁶⁰ Dans le cadre de la synthèse du synthon A, l'électrophile de choix est le formaldéhyde. Or récemment, Córdova *et al.* ont rapporté le piégeage de formaldéhyde sur des cétones cycliques (équation 15) ainsi que sur des aldéhydes (équation 16).¹⁶¹ Ils rapportent des rendements de 40-52% avec des excès

¹⁵⁹ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

¹⁶⁰ (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396. (b) Nost, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387. (c) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573-575.

¹⁶¹ Casas, J.; Sundén, H.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6117-6119.

énantiomères supérieurs à 99% en ajoutant du formaldéhyde (sous forme aqueuse ou gazeuse) sur une quantité catalytique de (*S*)-proline et de deux équivalents de carbonyle.



Toutefois en laboratoire, la seule réaction observée entre l'isovaléraldéhyde et le formaldéhyde est la formation de l'aldéhyde α,β -insaturé correspondant. Plusieurs expériences ont été testées pour reproduire les résultats comme l'optimisation de la température (tableau 21, entrée 1), du nombre d'équivalents ainsi que le ratio DMF-H₂O (entrées 2-7), de la dilution (entrée 8), du solvant (entrée 9), ou même de piéger le produit d'aldol formé *in situ*. Néanmoins, seuls les produits de départ et de déshydratation ont été obtenus, résultat similaire à ceux du groupe de recherche de Pihko qui a également tenté de reproduire la réaction de Córdova.¹⁶²

Tableau 21. Essais de formylation

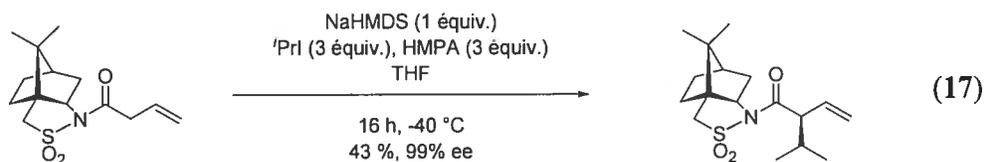
Entrées	Isovaléraldéhyde (équiv.)	Formaldéhyde (équiv.)	Solvant	Température	Résultat
1	2	1	DMF	0 °C	départ
2	2	1	DMF	t. a.	énone
3	1	1	DMF	t. a.	énone
4	1	2	DMF	t. a.	énone
5	1	1	DMF-H ₂ O (1:1)	t. a.	énone
6	1	2	DMF-H ₂ O (1:1)	t. a.	énone
7	1	1	DMF-H ₂ O (2:1)	t. a.	énone
8	1	1	-	t. a.	départ
9	1	1	DMSO	t. a.	énone

¹⁶² Erkkilä, A.; Pihko, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538-2541.

b- Alkylation diastéréosélective

Une autre voie diastéréosélective peut être considérée. En effet, si le groupement isopropyle est introduit en tant qu'électrophile, alors il est possible d'obtenir le synthon A en peu d'étapes.

Pour l'obtention d'un substrat similaire à celui désiré, Guibé *et al.* rapportent une alkylation diastéréosélective mettant en jeu le dérivé du camphre comme copule chirale (équation 17).¹⁶³ L'acide homoallylique lié à l'auxiliaire d'Oppolzer¹⁵⁵ a été alkylé par l'iodure d'isopropyle avec un rendement de 43% et un excès diastéréoisomère supérieur à 99%. Il est alors aisé d'imaginer une réduction non racémisante conduisant à l'alcool désiré.



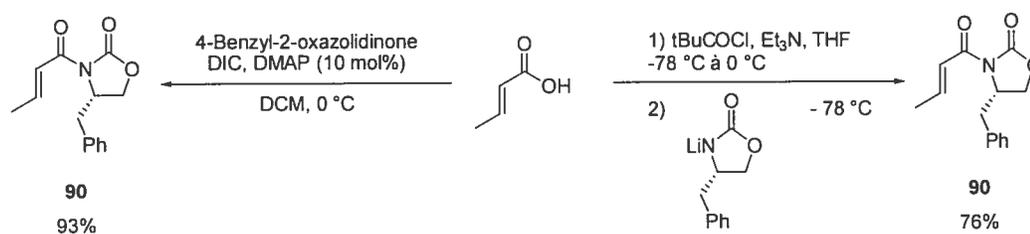
Malgré les faibles rendements obtenus, la très bonne diastéréosélectivité obtenue indique clairement l'efficacité d'une telle réaction. Dans la littérature, de nombreux produits ont bénéficié de la méthodologie des auxiliaires chiraux lors de leur synthèse mais les électrophiles sont plus généralement des aldéhydes ou des halogènes primaires (voir IV.2.a- Aldolisation diastéréosélective). L'encombrement du 2-iodopropane permettrait d'expliquer ces faibles rendements.

Une alkylation similaire a été effectuée sur la (*S*)-(+)-4-benzyl-3-crotonyl-2-oxazolidinone (**90**). L'emploi d'un groupement crotonyle à la place d'un allyle

¹⁶³ Boucard, V.; Sauriat-Dorizon, H.; Guibé, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7275-7290.

permet une déprotonation en position γ sur un carbone moins encombré. De plus, ce composé est disponible commercialement sous forme (*R*) et (*S*). Enfin, il est synthétisable aisément à partir de l'acide crotonique. En effet, de bons rendements ont été obtenus que ce soit par attaque nucléophile de l'oxazolidinone sous forme de sel de lithium sur le chlorure d'acyle ou l'anhydride mixte¹⁶⁴ ou par une réaction impliquant des agents de couplage tel que la diisopropylcarbodiimide¹⁶⁵ (schéma 50).

Schéma 50. Synthèse de la 4-benzyl-3-crotonyl-2-oxazolidinone



Une optimisation de la base a permis la déprotonation en position γ . En effet, les déprotonations d'esters α,β -insaturés effectuées par de la diisopropylamine de lithium présentent de nombreuses réactions parasites comme l'addition de Michael de la diisopropylamine¹⁶⁶ ainsi que l'autocondensation du substrat.¹⁶⁷ Certains auteurs ont toutefois passé outre ces diverses réactions secondaires en ajoutant l'hexaméthylphosphoramide comme agent dissociant.¹⁶⁸

Ainsi, l'optimisation de la base et de la concentration a permis d'augmenter les conversions tout en diminuant les quantités de produits d'isomérisation **93** et de γ -addition **94** (tableau 22). Comme prévu, les sels de lithium présentent une meilleure

¹⁶⁴ Evans, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1063-1072.

¹⁶⁵ Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, *15*, 2351-2352.

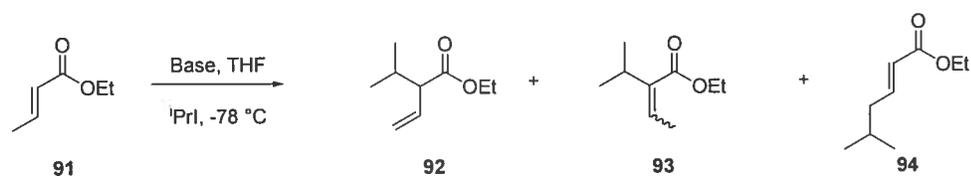
¹⁶⁶ Hermann, J. L.; Kieczkowski, G. R.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *26*, 2433-2436.

¹⁶⁷ Yamaguchi, M.; Hamada, M.; Kawasaki, S.; Minami, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1085-1088.

¹⁶⁸ Lynch, C. L.; Hale, J. J.; Budhu, R. J.; Gentry, A. L.; Finke, P. E.; Caldwell, C. G.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Shen, D. M.; Chapman, K. T.; Malkowitz, L.; Springer, M. S.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Siciliano, S. J.; Cascieri, M. A.; Cerella, A.; Carver, G.; Holmes, K.; Scheif, W. A.; Danzeisen, R.; Hazuda, D.; Kessler, J.; Lineberger, J.; Miller, M.; Emini, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2473-2475.

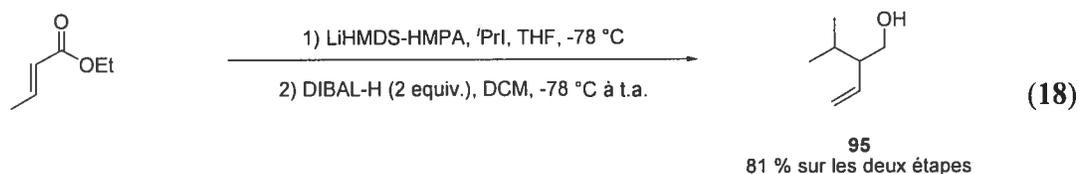
réactivité (entrées 3-4). De même, une plus grande dilution augmente le rendement du produit correspondant à l'addition en α (entrées 1-2, 5 et 7). Enfin l'hexaméthylsilazane de lithium présente moins de produits d'isomérisation et d'addition $-\gamma$ que le diisopropylamidure de lithium (entrées 1 et 7). Ni l'autocondensation, ni l'addition-1,4 de la base aminée n'ont été observées.

Tableau 22. Optimisation de l'alkylation racémique en α du crotonate d'éthyle



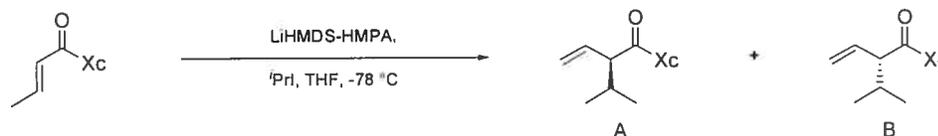
Entrées	Base	Concentration	Résultats (91: 92: 93: 94)
1	LDA - HMPA	0,1 mol.L ⁻¹	0 : 69 : 20 : 11
2	LDA - HMPA	1 mol.L ⁻¹	0 : 65 : 15 : 20
3	KHMDS - HMPA	1 mol.L ⁻¹	14 : 25 : 41 : 20
4	NaHMDS - HMPA	1 mol.L ⁻¹	8 : 44 : 38 : 10
5	LiHMDS - HMPA	1 mol.L ⁻¹	3 : 87 : 10 : 0
6	LiHMDS	1 mol.L ⁻¹	1 : 66 : 20 : 13
7	LiHMDS - HMPA	0,1 mol.L ⁻¹	0 : 92 : 8 : 0

Cette optimisation permet d'obtenir le substrat racémique avec un nombre d'étapes inférieur et un rendement global bien supérieur à ceux obtenus par la voie racémique précédemment présentée (schéma 46 équation 18). En effet, la séquence d'alkylation et de réduction sur le crotonate d'éthyle est possible sans aucune purification intermédiaire et conduit au 2-isopropylbut-3-ène-1-ol (95) avec un rendement global de 81% sur seulement deux étapes.



L'alkylation réalisée sur la (*S*)-(+)-4-benzyl-3-crotonyl-2-oxazolidinone (**90**) présente un rendement de 53% et une diastéréosélectivité de 87% (tableau 23, entrée 1). Bien qu'inférieur à celui obtenu sur le produit racémique – du fait de l'encombrement du substrat – ce rendement reste supérieur à ceux attendus lors d'une telle alkylation.¹⁶³

Tableau 23. Essais avec d'autres auxiliaires chiraux



Entrées	Xp	Réactifs	Produits	Rendement ^a	Ratio ^b A : B
1		90	96	53%	6 : 1
2		97	98	76%	1,2 : 1
3		99	100	40%	1 : 5
4		101	102	19%	2 : 1

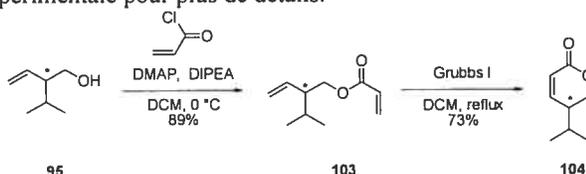
^a rendement isolé sur les deux produits ^b déterminé par RMN ¹H puis confirmé par HPLC

Une seconde optimisation a ensuite été effectuée sur l'auxiliaire chiral. Trois substrats ont donc été préparés en employant la même méthodologie. Il s'agit pour le premier de l'ester de menthyle (**97**). Le second est un dérivé crotyle couplé à la (4*S*,5*R*)-(-)-4-méthyl-5-phényl-2-oxazolidinone (**99**) et le dernier est le crotyle couplé à la (4*S*-5*R*)-indano[1,2-*d*]oxazolidin-2-one (**101**). L'alkylation de l'ester donne un rendement de 76% mais ne montre qu'une très faible diastéréosélectivité (entrée 2). L'alkylation contrôlée par l'oxazolidinone **99** donne des résultats similaires au substrat **90** soit un rendement de 40% et une diastéréosélectivité de 83% (entrée 3). Enfin, le composé **101** conduit à l'oléfine terminale avec un rendement de 19% et une faible diastéréosélectivité de 2 pour 1 (entrée 4).

Les ratios ont été déterminés par RMN ¹H. La stéréochimie absolue a été confirmée par corrélation HPLC après transformation effectuée sur un alcool de stéréochimie connue (voir IV.4.a).¹⁶⁹

Enfin, à l'inverse de l'alkylation présentée précédemment, le groupement isopropyle peut également être considéré comme un nucléophile et non comme un électrophile. En effet, Thomas *et al.* ont rapporté la synthèse du (*R*)-2-((*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-méthylbutan-1-ol.¹⁷⁰ Toutefois, cette approche n'a pas été explorée du fait de l'antiosélectivité moyenne rapportée et du nombre d'étapes important.

¹⁶⁹ L'alcool est acylé puis cyclisé par métathèse. C'est sur ce composé **104** qu'est effectuée la séparation HPLC. Voir partie expérimentale pour plus de détails.



¹⁷⁰ Astles, P. C.; Thomas, E. J. *Synlett* **1989**, 42-45.

IV.4. Synthèse et contrôle du centre stéréogène en une étape

a- Ouverture du 2,5-dihydrofurane catalysée par un complexe de zirconium

De nombreux travaux ont démontré qu'une alkylnagnésiation catalysée par du zirconium permettait la formation énantiosélective d'un lien C-C.¹⁷¹ Parmi ces derniers, ceux effectués par Amir H. Hoveyda nous intéressent plus particulièrement puisqu'ils relatent la synthèse asymétrique de l'alcool homoallylique **95**.

Dans un premier temps, l'addition du chlorure d'éthylmagnésium a été utilisée sur un grand nombre d'éthers allyliques cycliques en présence de 0,4-10% de [EBTHI]ZrCl₂.¹⁷² Les produits ont été obtenus avec des excès énantiomères compris entre 90 et 98% et des rendements allant de 60 à 75%.¹⁷³ Hoveyda a alors employé des organomagnésiens pourvus de chaînes alkyles plus longues ce qui a complexifié le cycle catalytique.¹⁷⁴ En effet, le chlorure de propyle magnésium peut se complexer au métal de deux façons différentes. Les deux isomères *syn* et *anti* ainsi produits conduisent à divers complexes (schéma 51).

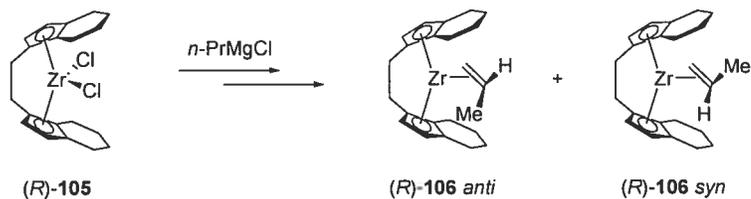
¹⁷¹ (a) Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 43-51. (b) Hoveyda, A. H.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5079-5080. (c) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M.; Rousset, C. J.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6268-6270. (d) Hoveyda, A. H.; Xu, Z.; Morken, J. P.; Hourri, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8950-8952. (e) Lewis, D. P.; Muller, P. M.; Whitby, R. J.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6797-6800. (f) Hourri, A. F.; Didiuk, M. T.; Xu, Z.-M.; Horan, N. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6614-6624. (g) Suzuki, N.; Kondakov, D. Y.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8485-8486.

¹⁷² (a) Wild, F. R. W. P.; Wasiucioneck, M.; Huttner, G.; Brintzinger, H. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *288*, 63-67. (b) Grossman, R. B.; Doyle, R. A.; Buchwald, S. L.; *Organometallics* **1991**, *10*, 1501-1505.

¹⁷³ (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.

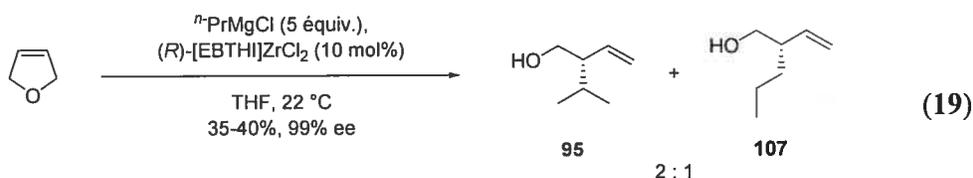
¹⁷⁴ (a) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4237-4244. (b) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P.; Hourri, A. F.; Xu, Z.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6692-6697.

Schéma 51. Complexation *syn* et *anti* du chlorure de propyle magnésium



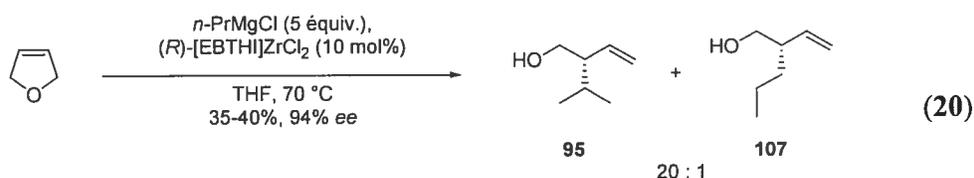
De plus, l'addition peut s'effectuer du côté le moins encombré ou du côté le plus encombré de la double liaison du complexe métal-alcène. Hoveyda s'est essentiellement concentré sur l'addition du chlorure de propylmagnésium et du chlorure de butylmagnésium.¹⁷⁵

Si l'on traite le 2,5-dihydrofurane avec 5 équivalents de chlorure de propylmagnésium en présence de 10 mol% de (R) -[EBTHI]ZrCl₂ dans le THF à 22 °C, les produits **95** et **107** sont isolés avec un rendement de 35-40%, un excès énantiomère de 99% pour **95** et un ratio **95** :**107** de 2 : 1 (équation 19).



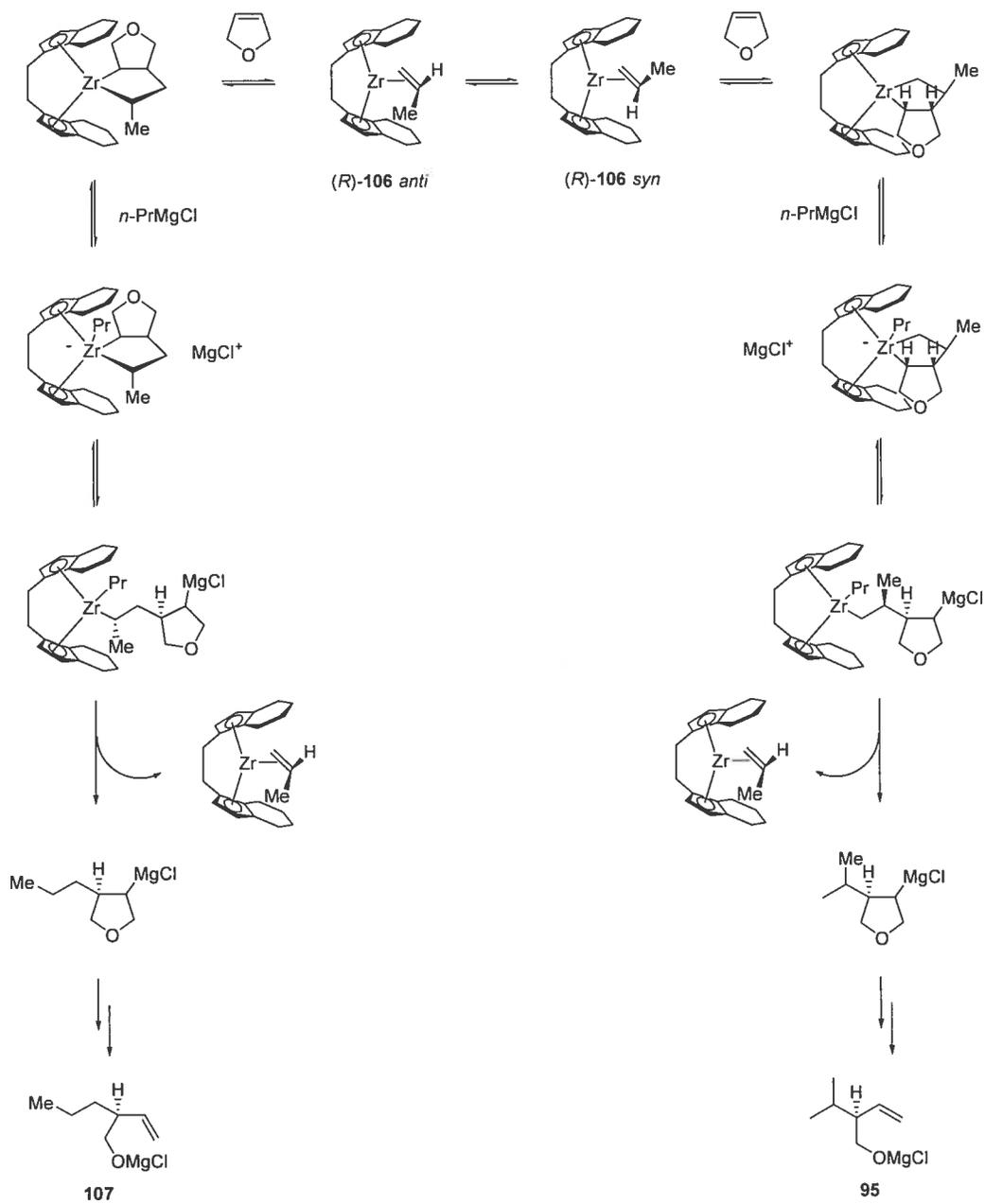
Augmenter la température à 70 °C améliore le ratio de **95** et **107** à 20 : 1 mais diminue légèrement l'excès énantiomère du composé **95** à 94% (équation 20).

¹⁷⁵ Didiuk, M. T.; Johannes, C. W.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7097-7104.



Hoveyda explique la formation des produits **95** et **107** par la réaction du 2,5-dihydrofurane sur les complexes métalliques $(R)\text{-106-syn}$ et $(R)\text{-106-anti}$ (schéma 52). En effet, l'addition du complexe $(R)\text{-106-syn}$ sur le 2,5-dihydrofurane conduit au composé **95**. Cette addition a lieu de manière à minimiser les interactions stériques entre le substrat cyclique et la partie cyclohexyle du catalyseur. De même, le produit **107** provient de l'addition du complexe métal-alcène *trans* sur le 2,5-dihydrofurane. Dans le cas du produit **107**, l'addition se fait du côté le moins encombré de la double liaison. Un deuxième équivalent de $n\text{-PrMgCl}$ permet l'ouverture du métallacyclopentane. Enfin, une élimination d'hydrure en β permet de régénérer les complexes métalliques $(R)\text{-106-syn}$ et $(R)\text{-106-anti}$ et les sels de magnésium qui conduiront, après parachèvement, aux composés **95** et **107**.

Schéma 52. Mécanisme de la carbomagnésiation énantio- et régiosélective sur le 2,5-dihydrofurane catalysée par un complexe de zirconium



Les résultats rapportés par Hoveyda ont été reproduits dans le laboratoire par Nicolas Lévaray puis par moi-même. L'alcool homoallylique substitué par un isopropyle est donc obtenu en une seule étape avec un rendement de 30% et un excès énantiomère supérieur à 99%.

b- Substitution allylique sur le 1,4-dibromobut-2-ène

Afin d'augmenter encore ces rendements et de diminuer le nombre d'étapes, une dernière voie a été testée : celle de la substitution allylique asymétrique. Cette méthode permet de développer les produits désirés en peu d'étapes à partir de substrats commerciaux. Elle est d'autant plus intéressante que de nombreux efforts ont été faits pour développer ce type de réaction.¹⁷⁶ L'énantiosélectivité de ces additions est contrôlée par des ligands phosphoramidites.¹⁷⁷ Facilement synthétisés à partir de produits peu coûteux, il est possible d'obtenir n'importe lequel des énantiomères désirés.¹⁷⁸ Dans le cadre de cette étude, trois ligands ont été synthétisés : la *N,N*-bis-[(1*R*)-1-phényléthyl]dinaphto-[1,2-*f*:2',1'-*d*]-[1,3,2]-dioxaphosphépin-4-amine ((*R,R,R*)-**108**), son diastéréoisomère la ((*S,R,R*)-**108**) et le *O,O'*-(1,1'-biphényl-2,2'-diyl)-*N,N'*-diisopropyl phosphoramidite (**109**, figure 19).

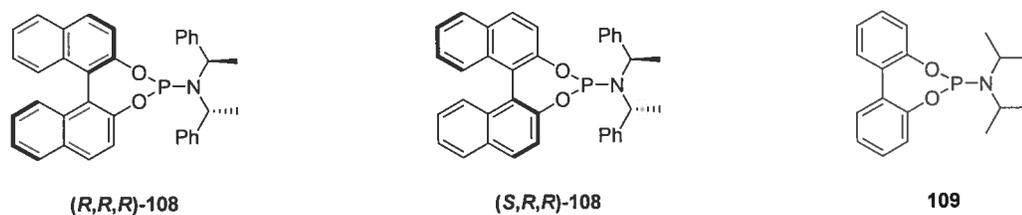


Figure 19. Ligands phosphoramidites testés

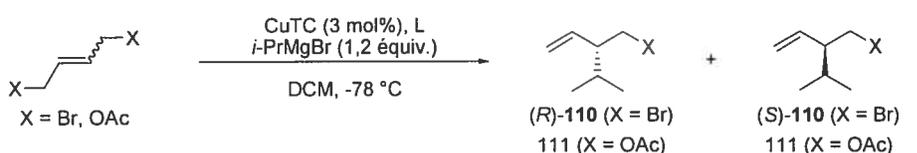
¹⁷⁶ (a) Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426-2428. (b) Falciola, C. A.; Tissot-Croset, K.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5995-5998.

¹⁷⁷ Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353.

¹⁷⁸ (a) Alexakis, A.; Gille, S.; Prian, F.; Rosset, S.; Ditrach, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1449-1451. (b) Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Gille, S.; Hawner, C.; Alexakis, A. *Synthesis* **2004**, 2586-2590.

Les choix des ligands chiraux **(R,R,R)-108** et **(S,R,R)-108** ont été dictés par les résultats d'Alexakis puisque ce dernier rapporte avec leur emploi une meilleure chimiosélectivité et une meilleure énantiosélectivité.^{176b} Un protocole rigoureusement identique à celui de la littérature a donc été réalisé afin d'effectuer une substitution allylique sur le *trans* 1,4-dibromobut-2-ène et sur le *cis* di(acétoxy)but-2-ène (**52g**). Ainsi, un organomagnésien a été mis en présence du cuivre thiophénecarboxylate complexé au ligand phosphoramidite et à la double liaison. Les réactions ont été effectuées dans le dichlorométhane à -78 °C (tableau 24).

Tableau 24. Premiers essais de substitution allylique



Entr\u00e9es	Substrats	Ligands	Rendements	ee ^a
1		109 (3 mol%)	89%	-
2		(R,R,R)-108 (3 mol%)	94%	70% produit (R) majoritaire
3		(R,R,R)-108 (3,3 mol%)	85%	78% produit (R) majoritaire
4		(S,R,R)-108 (3,3 mol%)	92%	68% produit (S) majoritaire
5		109 (3 mol%)	18%	-

^a d\u00e9termin\u00e9 par GC avec colonne chirale

Les r\u00e9actions avec le *trans*-1,4-dibromobut-2-\u00e8ne permettent d'obtenir le produit brom\u00e9 **110** correspondant avec de tr\u00e8s bons rendements (entr\u00e9es 1-4). Il est important de pr\u00e9ciser qu'aucun produit de substitution nucl\u00e9ophile d'ordre 2 n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9. La conversion \u00e9tant totale, seules des traces de ligand et le produit **110** restent pr\u00e9sents dans le milieu apr\u00e8s le parach\u00e8vement. La version \u00e9nantios\u00e9lective

conduit à un excès énantiomère érique de 70% (entrée 2). En présence d'un léger excès de ligand par rapport au catalyseur de cuivre, cet excès est monté à 78% (entrée 3). Le ligand phosphoramidite diastéréoisomère (*S,R,R*)-**108** donne, dans des proportions similaires, l'énantiomère opposé (entrée 4).¹⁷⁹ Étant donné que la résolution se fait sur un composé *méso* et qu'ainsi la différenciation des deux faces est relativement difficile, ces premiers rapports paraissent prometteurs.

Aux vues de ces résultats, un essai racémique a été effectué dans les mêmes conditions sur le *cis*-di(acétoxy)but-2-ène. Le substrat obtenu **111** permettrait de revenir à l'alcool chiral **95** intervenant dans les deux rétrosynthèses de l'hodgsonox. Dans le cadre de cette voie synthétique, cette approche rajoute quelques étapes de déprotection-transformation. Toutefois, sa synthèse permettrait de revenir à un alcool connu et donc d'avoir une meilleure idée de la stéréochimie absolue des composés synthétisés. Toutefois la réactivité n'a pas été comparable. En effet, le produit désiré n'a été isolé qu'avec un rendement de 18% (entrée 3). De nombreux sous-produits sont générés au cours de la réaction dont l'alcool homoallylique qui provient très probablement de la dégradation du produit formé. Ainsi, bien que la méthodologie reste à optimiser, ce résultat est intéressant. De nombreux paramètres sont encore à étudier comme la stéréochimie de la double liaison par exemple. Dans le cas de l'organomagnésien, certains paramètres comme la vitesse d'addition, la quantité, la nature de l'halogène employé restent à étudier. Une variation du solvant de réaction pourrait également être intéressante.¹⁸⁰ Enfin, cette méthodologie bénéficie de nombreux ligands phosphoramidites à synthétiser puis à tester.^{177,181} Parmi tous les ligands envisageables, certains se démarquent comme des ligands plus flexibles en remplaçant le binol par du biphenol ou des ligands plus encombrés portant un groupement en ortho de l'aromatique ou un éthyle à la place du méthyle (figure 20).

¹⁷⁹ La stéréochimie absolue est déduite par corrélation avec les données d'un alcool **95** de stéréochimie connue ayant subi une bromation.

¹⁸⁰ Un solvant plus complexant que le dichlorométhane serait à envisager comme par exemple l'éther (présent lors de son ajout de l'organomagnésien) ou le tétrahydrofurane.

¹⁸¹ Alexakis, A.; Polet, D.; Rosset, S.; March, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5660-5667.

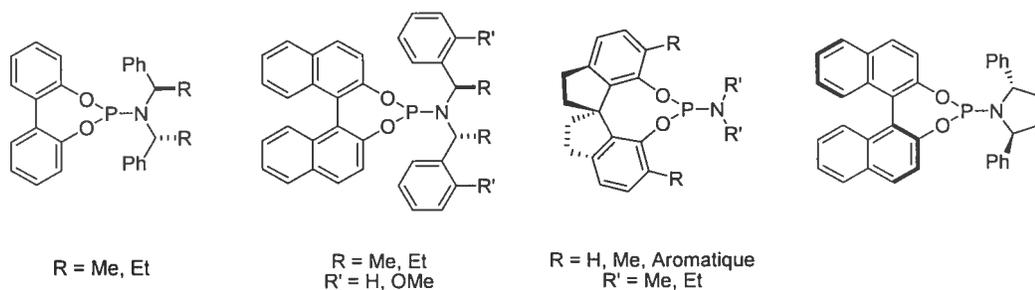


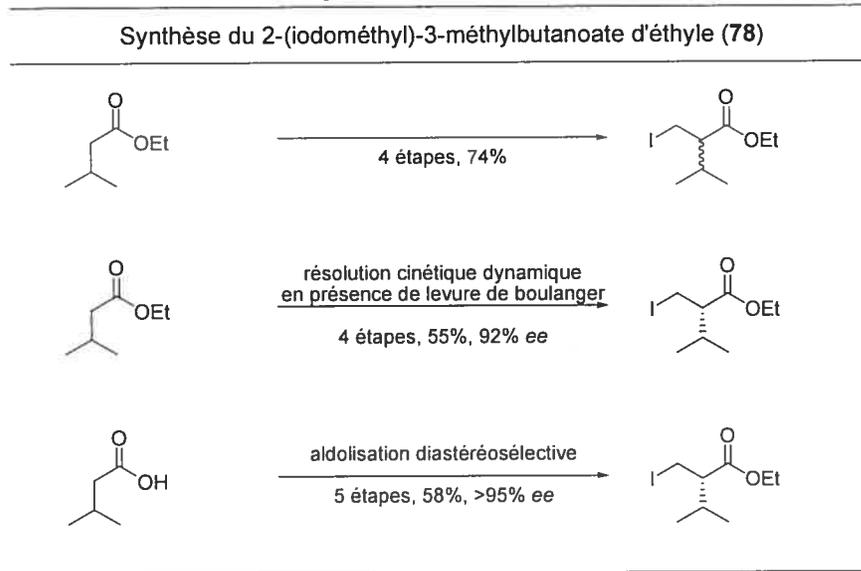
Figure 20. Ligands phosphoramidites à essayer

IV.5. Conclusion

Les deux substrats ont été synthétisés de manière racémique et énanti enrichie : le 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (**78**) et le 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène (**83**).

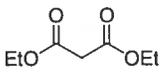
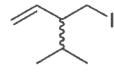
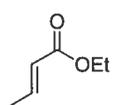
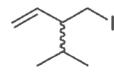
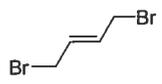
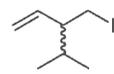
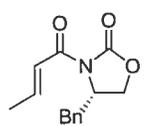
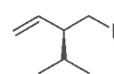
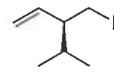
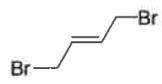
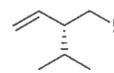
Le premier contient une fonction ester qui peut être réduite en aldéhyde. Il a été formé de manière racémique en quatre étapes avec un rendement global de 74% et de manière énanti enrichie par une résolution cinétique dynamique (55% et 92% *ee* en 4 étapes) et par une aldolisation diastéréosélective (58%, 5 étapes) (tableau 25).

Tableau 25. Récapitulatif des synthèses du composé **78**



Le second composé **83**, contenant une double liaison, peut subir un clivage oxydatif menant à l'aldéhyde. Trois synthèses ont donné des produits racémiques avec des rendements de 24%, 58% et 89% respectivement à partir du malonate de diéthyle en 8 étapes, du crotonate d'éthyle en 4 étapes et du *trans*-1,4-dibromobut-2-ène en une étape.¹⁸² Les synthèses en version énanti enrichie reposent sur les méthodologies d'Evans (35% en 5 étapes et >99% *ee*), sur celle d'Hoveyda (21% en 3 étapes et >99% *ee*) et sur une méthode de substitution allylique asymétrique développée par Alexakis (85% en 2 étapes et 77% *ee*) (tableau 26).

Tableau 26. Récapitulatif des synthèses du composé **83**

Synthèse du 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène (83)		
	8 étapes, 24%	
	alkylation 4 étapes, 58%	
	substitution allylique 2 étapes, 89%	
	alkylation diastéréosélective 5 étapes, 35%, >99% <i>ee</i>	
	carbomagnésation d'Hoveyda 3 étapes, 21%, >99% <i>ee</i>	
	substitution allylique asymétrique 2 étapes, 85%, 77% <i>ee</i>	

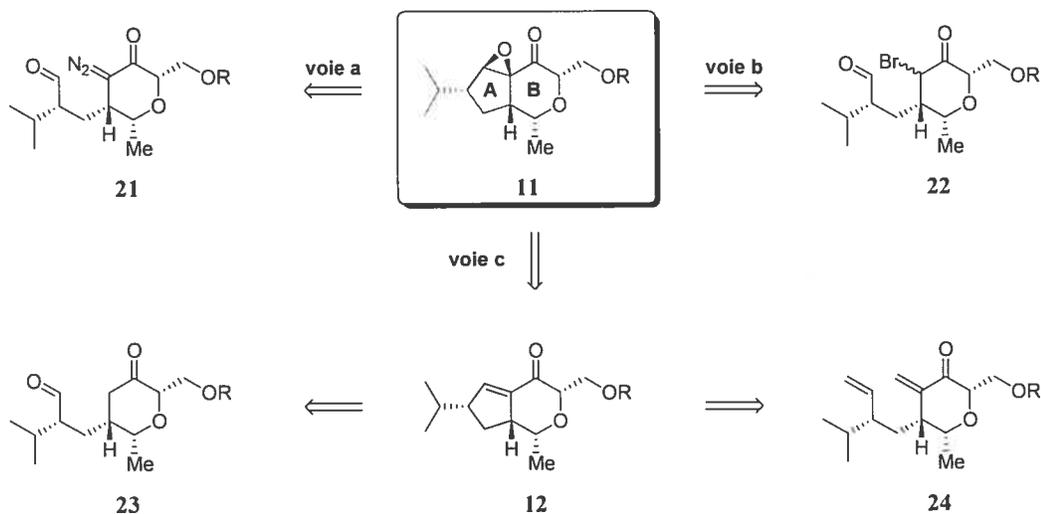
¹⁸² Bien que le 3-(bromométhyl)-4-méthylpent-1-ène (**110**) soit utilisable dans la synthèse, une réaction de Finkelstein permet d'obtenir le composé iodé avec un rendement quantitatif. Une meilleure comparaison des différentes synthèses est alors possible (voir partie expérimentale pour les conditions).

Chapitre V : Couplage des synthons A et B

La construction du cycle dihydropyrane ou cycle B achevée, il reste à greffer le cycle à cinq membres comportant les carbones C1-C5 ou cycle A. Le couplage de ces deux fragments peut être réalisé *via* une addition conjuguée. Cette réaction permettrait d'avoir accès à plusieurs intermédiaires qui, après cyclisation, conduiraient au squelette bicyclique **11** prévu dans la rétrosynthèse de l'hodgsonox (schéma 53).

Il serait en effet possible de réaliser le couplage des deux fragments en une seule étape avec une condensation intramoléculaire sur les composés **21** et **22**, soit par les réactions respectives d'un ylure de soufre ou d'un énol α -bromé sur un aldéhyde. Une époxydation diastéréosélective a également été envisagée sur le composé **12**. La double liaison serait obtenue par condensation aldolique à partir de l'aldéhyde **23**, ou par métathèse de fermeture de cycle à partir du diène **24**.

Schéma 53. Récapitulatif des différentes voies d'accès à l'hodgsonox



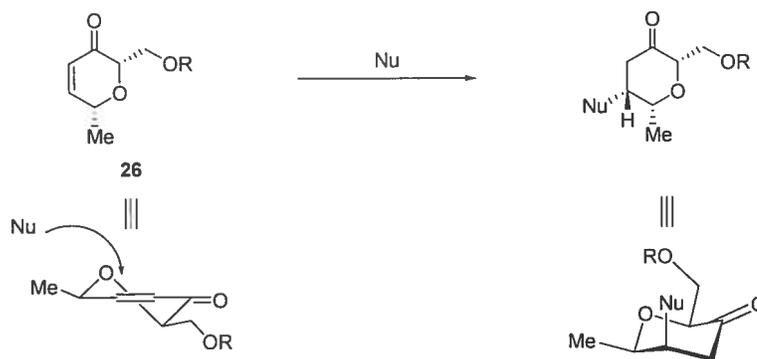
Afin d'obtenir l'aldéhyde nécessaire des composés **21**, **22**, **23** et la double liaison terminale du produit **24**, deux substrats ont été synthétisés sous forme racémique et énanti enrichie : le 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (**78**) et le 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène (**83**, voir chapitre IV). Le premier contient une fonction ester et le second une oléfine terminale. La description des essais d'addition de ces deux substrats constituera ce chapitre.

V.1. Stratégie envisagée

Le choix des réactifs **78** et **83** comme celui d'une addition de Michael repose sur plusieurs critères.

L'addition conjuguée est une réaction ayant bénéficié d'efforts considérables pour son développement.¹⁸³ Dans le cas de l'hodgsonox, une addition diastéréosélective est envisagée. En effet, le dihydropyrane **26** comporte deux substituants positionnés en 2,6-*syn*. La conformation la plus stable présente donc ces deux groupements en position pseudo-équatoriale. Une approche axiale du nucléophile, favorisée cinétiquement, conduit au tétrahydropyrane désiré avec la bonne configuration relative des centres stéréogènes (schéma 54).

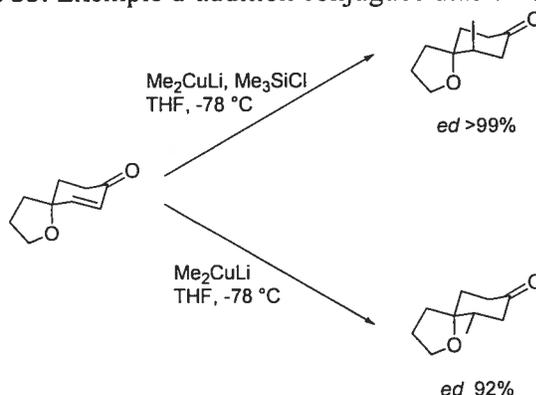
Schéma 54. Prévion sur une addition diastéréolective effectuée sur le composé **26**



¹⁸³ (a) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061. (b) Krause, N.; Hoffmann-Roder, A. *Synlett* **2001**, 171-196. (c) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236.

De nombreux paramètres peuvent influencer la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, l'utilisation de solvants polaires ou apolaires, ainsi que l'emploi d'additifs peuvent faire varier grandement la sélectivité. L'influence de l'ajout de chlorure de triméthylsilyle en est un parfait exemple.¹⁸⁴ Corey, notamment, a remarqué que l'addition du diméthylcuprate sur une 4-alkoxy spiroénone en présence ou en absence de chlorure de triméthylsilyle conduit à des diastéréosélectivités inverses (schéma 55).¹⁸⁵

Schéma 55. Exemple d'addition conjuguée diastéréosélective



Enfin, le fait que le nucléophile comporte un centre stéréogène pourrait également influencer sur la diastéréosélectivité.

Le choix des composés **78** et **83** n'est pas non plus anodin. En effet, avant d'entreprendre des essais directement sur les substrats, la cyclisation a été étudiée sur la cyclohex-2-én-1-one. Dans un premier temps, le 4-bromobutène a été employé.¹⁸⁶ Ce dernier, sous la forme de l'organomagnésien correspondant, est ajouté sur la cyclohex-2-én-1-one. L'énolate ainsi formé est piégé *in situ* par le formate

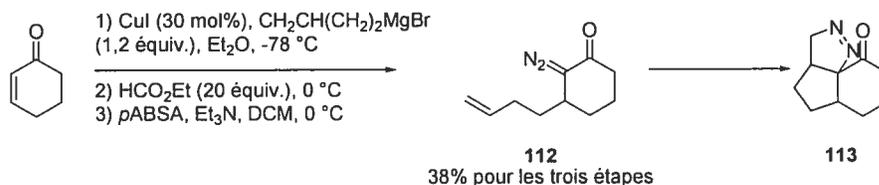
¹⁸⁴ (a) Bert, S. H.; Dabbagh, G.; Sundararajan, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4953-4959 (b) Ahn, K.-H.; Klassen, R. B.; Lippard, S. J. *Organometallics* **1990**, *9*, 3178-3181. (c) Alexakis, A.; Sedrani, R.; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 345-348. (d) Zhao, S.-K.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 447-448.

¹⁸⁵ (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015-6018. (b) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019-6021.

¹⁸⁶ Le 4-bromo-butène est aisément préparé à partir du 1,4-dibromobutane ou de l'alcool correspondant suivant les conditions décrites dans la littérature : (a) Hoye, T. R.; Veidhuizen, J. J. V.; Vos, T.; Zhao, P. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 1367-1371. (b) Butler, G. B.; Price, G. D. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1092-1095.

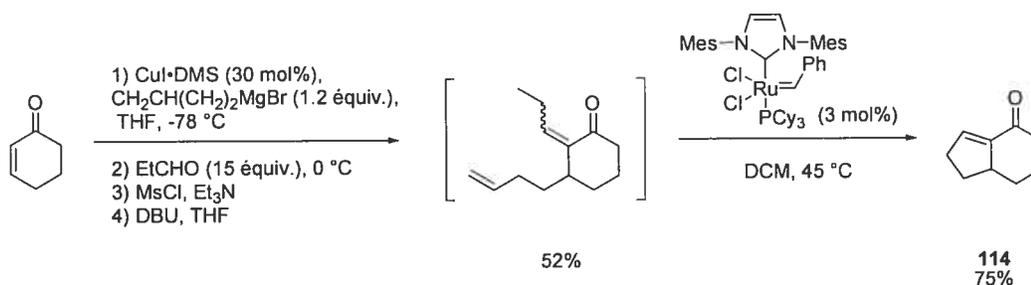
d'éthyle. ^{Erreur! Signet non défini.}⁶⁴ L'ajout d'azoture en présence de base organique permet la formation du composé diazoté **112** (schéma 56). Cependant, malgré de nombreux essais de coupure oxydante, l'aldéhyde n'a jamais été obtenu et seul le produit de cyclisation dipolaire-1,3 **113** a été isolé.

Schéma 56. Dégradation du composé diazoté **112** en présence d'une double liaison



Une autre approche a été développée en employant la réaction de métathèse. Le diène est obtenu en ajoutant du bromure d'homoallylmagnésium puis en piégeant l'énolate ainsi formé par du propanal. L'alcool est mésylé puis l'oléfine conjuguée est générée en milieu basique.⁶⁸ La métathèse est alors effectuée en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération insaturée (schéma 57). Le produit désiré **114** est alors obtenu en cinq étapes avec un rendement global de 40%.

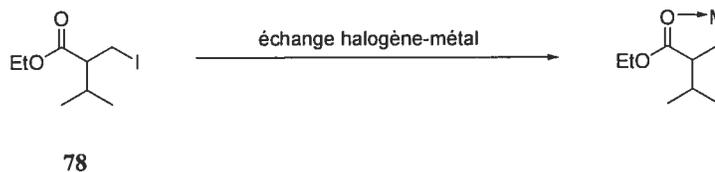
Schéma 57. Modèle pour la voie par métathèse



Bien que réalisés sur un modèle plus simple que le dihydropyran **26**, ces essais permettent de confirmer le choix de la double liaison du composé **83** et de

l'ester du composé **78**. En effet, l'ester permettrait d'obtenir l'aldéhyde mais également de stabiliser le métal *via* un lien métal-oxygène (schéma 58).

Schéma 58. Stabilisation du métal par une coordination métal-oxygène

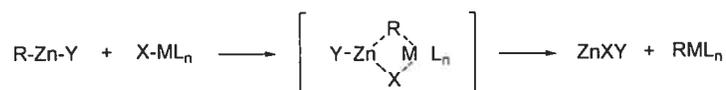


V.2. Essais de couplage

a- Couplage à partir du 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle

Les premiers essais de couplage ont été effectués à partir du 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (**78**). Ce composé serait converti en organozincique puis transmétallé au cuivre. En effet, plusieurs réactions de transmétallation avec des sels métalliques sont possibles grâce à la présence d'orbitales *p* non occupées sur l'atome de zinc (schéma 59).

Schéma 59. Transmétallation des organozinciques par différents métaux de transition

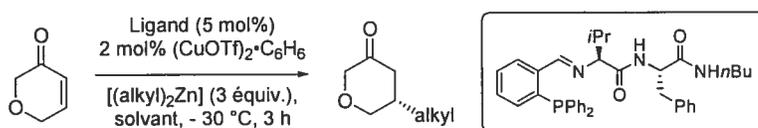


Y = R, halogénure
M = Ti, Mo, Ta, Nb, V, Pd, Ni, Pt, Cu

La faible réactivité des zinciques serait mise à profit afin de tolérer le groupement ester. Parmi les différentes méthodologies rapportées, les dialkylzinciques prennent une place prépondérante et en particulier pour les additions

sur des cétones α,β -insaturées.¹⁸⁷ Toutefois, de tels efforts sont bien moins présents pour des additions sur des structures moins réactives comme les esters cycliques et acycliques.¹⁸⁸ Dans le cadre de la synthèse de l'hodgsonox, soit pour l'addition énantiosélective d'un organométallique sur un dérivé dihydropyrane, nous n'avons trouvé qu'un seul exemple.¹⁸⁹ Hoveyda rapporte l'addition de diorganozinciques non fonctionnalisés (éthyle et méthyle) avec des rendements modérés (tableau 27).

Tableau 27. Addition asymétrique conjuguée par des dialkylzinciques en présence de cuivre



entrées	[(alkyl) ₂ Zn]	solvants	rdts (%)	ee (%)
1	[Et ₂ Zn]	toluène	n. d.	64
2	[Et ₂ Zn]	Et ₂ O	n. d.	72
3	[Et ₂ Zn]	THF	66	98
4	[Me ₂ Zn]	toluène	n. d.	56
5	[Me ₂ Zn]	THF	58	98

Au cours de cette réaction, Hoveyda rapporte une perte au niveau des rendements et de l'induction asymétrique par rapport à des réactions effectuées sur

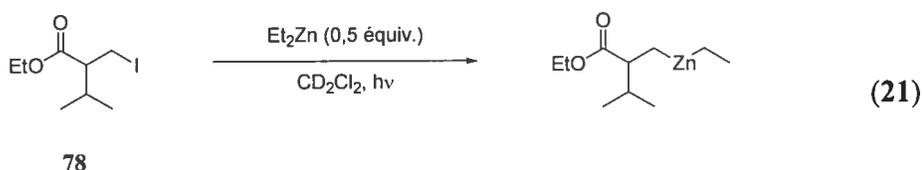
¹⁸⁷ (a) Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756. (b) Mizutani, H.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 779-781. (c) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262-5263. (d) Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13362-13363. (e) Krauss, I. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3201-3203. (f) Cesati, R. R., III; De Armas, J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 96-101. (g) Duncan, A. P.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4117-4119. (h) Pena, D.; Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2004**, 1836-1837.

¹⁸⁸ Avec l'emploi de dialkylzincique (a) Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1276-1279. (b) Schuppan, J.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, 792-793. Avec l'emploi d'alkyle magnésium (c) Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Meetsma, A.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1276-1279.

¹⁸⁹ Brown, M. K.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5306-5310.

des cétones. Il explique cette diminution par la présence de l'atome d'oxygène susceptible de diriger l'espèce organométallique générée *in situ*.^{189,190} L'emploi d'un solvant plus coordinant comme le tétrahydrofurane permet d'augmenter notablement les rendements et la sélectivité en diminuant les interactions oxygène-métal.

Plusieurs méthodologies ont été testées afin d'effectuer la transformation du 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (**78**) en dialkylzincique. La première méthodologie envisagée est l'approche photochimique développée dans le laboratoire du professeur André B. Charette.¹⁹¹ Le potentiel de cette réaction réside à plusieurs niveaux. L'irradiation par une source de lumière UV-visible et l'utilisation d'un demi équivalent de diéthylzinc (au lieu d'un excès de diéthyl- ou diisopropylzinc) permettent l'emploi de métaux de transition comme catalyseur ou encore d'organolithien ou d'organomagnésien. De plus, les conversions obtenues semblent s'accroître en présence d'un groupement comportant une base de Lewis *via* une stabilisation du produit par une chélation intramoléculaire (schéma 58). Toutefois, sur le substrat **78** contenant un substituant isopropyle, aucune conversion n'a été observée au bout de 4 heures. Une conversion inférieure à 10% a été observée après 16 heures d'irradiation (équation 21).

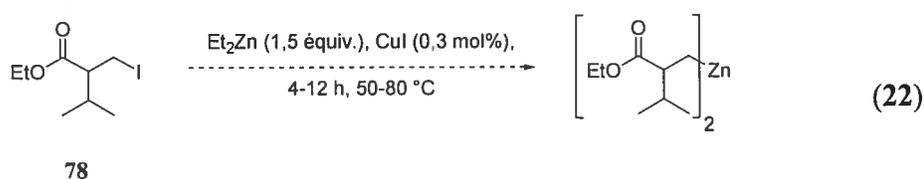


Plusieurs paramètres pourraient être modifiés afin d'améliorer la réactivité. Il serait, en effet, possible de changer le diéthylzinc par du diisopropylzinc, de chauffer le milieu réactionnel ou même d'ajouter un plus grand nombre d'équivalents de

¹⁹⁰ Exemples de lien cuivre-oxygène dirigeant une addition conjuguée (a) Hareau-Vittini, G.; Hikichi, S.; Sato, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2099-2101. (b) Imbos, R.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2485-2489.

¹⁹¹ Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5114-5115.

diorganozincique puis de le distiller une fois la réaction achevée.¹⁹² La réaction a donc été réessayée en version thermique et non photochimique sous les conditions développées par Knochel.¹⁹³ Sous argon, ont été mélangés 1,5 équivalents de diéthylzinc, un équivalent d'iodoalkane et 0,3 mol% d'iodure de cuivre. Le mélange a été chauffé pendant 6 heures à 50 °C. N'observant aucune réactivité, le mélange a été agité 12 heures à 80 °C. Dans ces conditions une très faible conversion a été observée (équation 22).



D'autres conditions réactionnelles n'ayant pas été testées existent. Par exemple, Fürstner rapporte le même type de réaction avec des conditions plus poussées comme 3 mol% de catalyseur cyanure de cuivre, 4 équivalents de diéthylzinc pendant 10 jours.¹⁹⁴ Les difficultés pour réaliser ces substrats, ainsi que le besoin d'avoir deux équivalents de produit chiral nous ont fait abandonner cette voie pour nous intéresser à la formation d'organozinciques moins réactifs mais plus facile à synthétiser.

Les autres essais ont donc plutôt porté sur des réactions d'échange halogène-métal avec du zinc afin d'obtenir l'organométallique désiré. Le zincique a été préparé à partir de poudre de zinc puis de poudre de zinc complexée avec du chlorure de lithium. Enfin, un zincique mixte a été synthétisé. Afin de juger de leur formation et de leur réactivité, une addition conjuguée avec la cyclohex-2-én-1-one a été effectuée (tableau 28).

¹⁹² Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260-14261.

¹⁹³ Lutz, C.; Jones, P.; Knochel, P. *Synthesis* **1999**, 312-316.

¹⁹⁴ Fürstner, A.; Mlynarski, J.; Albert, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10274-10275.

Tableau 28. Formation d'organozincique à partir du composé **78**

78
(2 équiv.)

Entrées	Conditions	Résultats
1	1) Zn (2 équiv.), (CH ₂ Br) ₂ (5 mol%), TMSCl (1 mol%), THF 2) CuCN·2LiCl (1 équiv.), TMSCl (2 équiv.), cyclohexénone (1 équiv.), THF, 0 °C	
2	1) Zn·LiCl (2 équiv.), (CH ₂ Br) ₂ (5 mol%), TMSCl (1 mol%), THF 2) CuCN·2LiCl (1 équiv.), TMSCl (2 équiv.), cyclohexénone (1 équiv.), THF, 0 °C	
3	1) Zn (2 équiv.), (CH ₂ Br) ₂ (5 mol%), TMSCl (1 mol%), THF 2) MeLi (1.7 équiv.), Et ₂ O, -78 °C 3) Me ₂ Cu(CN)Li ₂ (10 mol%), TMSCl (3 équiv.), cyclohexénone (1 équiv.), -78 °C	

Au cours des premiers essais (entrée 1), le zincique a été préparé comme un organomagnésien et le piégeage de l'organométallique a été effectué dans les conditions développées par Knochel.¹⁹⁵ Afin d'augmenter la conversion, la poudre de zinc a été activée par des quantités catalytiques de dibromoéthane et de chlorotriméthylsilane.¹⁹⁶ Toutefois, malgré les efforts portés pour la préparation du réactif zincique, la cyclohex-2-én-1-one n'a pas été consommée. De même, l'emploi de sel de chlorure de lithium a démontré une plus grande efficacité dans le cas d'échanges brome/magnésium puis dans le cas d'échanges iode/zinc (entrée 2).^{197,198}

¹⁹⁵ (a) Yeh, M. C. P.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2395-2396. (b) Majid, T. N.; Yeh, M. C. P.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5069-5072.

¹⁹⁶ Knochel, P.; Rozema, M. J.; Tucker, C. E. *Organocopper Reagents* (Ed.: R. J. K. Taylor), Oxford University press, Oxford, **1994**, p 85.

¹⁹⁷ (a) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336. (b) Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215-4217. (c) Krasovskiy, A.; Straub, B. F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159-162.

Au cours de ces deux expériences, le produit iodé **78** a été complètement consommé. Toutefois, aucune addition n'a été observée sur la cyclohexénone. Dans les deux cas, un même sous-produit a été observé mais n'a pu être isolé. Ce sous-produit correspondrait à la dimérisation du zincique **78**. Afin d'augmenter la réactivité, la formation d'un zincique mixte a été envisagée (entrée 3).¹⁹⁹ Ce dernier a été synthétisé en ajoutant du méthyllitium sur l'organozincique. Dans ce cas, des additions de méthyle en 1,2 et 1,4 sur la cyclohexénone ont été observées.

Étant donné le manque de réactivité sur la cyclohex-2-èn-1-one, d'autres organométalliques tels que les organomagnésiens et les organolithiens ont été envisagés. De tels substrats ont été synthétisés à partir de la chaîne alkyle **83**. Ce substrat présente l'avantage d'être plus facile à manipuler et d'être plus facile à synthétiser.

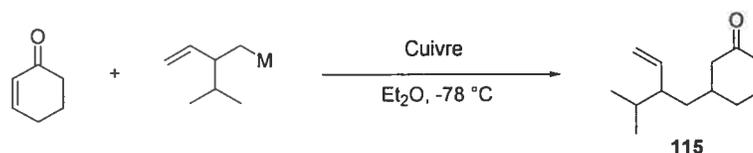
b- Couplage à partir du 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène

Dans un premier temps, le 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène (**83**) a été transformé en organométallique puis l'addition a été effectuée sur la cyclohex-2-èn-1-one. Le produit désiré a été obtenu avec une conversion totale et de bons rendements (tableau 29). Ces essais ont permis de clarifier certains paramètres expérimentaux. Que ce soit les cuivreux préparés à partir du dérivé magnésien ou des cuprates préparés à partir de d'organolithiens, la quantité de réactif iodé est sensiblement égale. En effet, la préparation de l'organomagnésien sur petite échelle n'est pas toujours facile, or l'échange halogène-lithien développée par Bailey permet de réaliser cette réaction sans perte de produit.²⁰⁰ L'iodure de cuivre permet d'augmenter les rendements (entrées 1-5). En outre, la présence de sulfure de diméthyle pour le lithien permet d'obtenir un meilleur rendement *via* une meilleure solubilisation du cuivre (entrées 6-7).

¹⁹⁸ Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040-6044.

¹⁹⁹ Lipshutz, B. H.; Wood, M. R.; Tirado, R. *Organic Syntheses, Vol. 76*, p. 252-256.

²⁰⁰ Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404-5406.

Tableau 29. Premiers essais d'addition-1,4

Entrées	Métaux	Cuivres	Rendements
1	Mg (1,2 équiv.)	CuCN (30 mol%)	38%
2	Mg (1,2 équiv.)	CuCN·2LiCl (30 mol%)	44%
3	Mg (1,2 équiv.)	CuBr·DMS (30 mol%)	65%
4	Mg (1,2 équiv.)	CuI (30 mol%), DMS (30 mol%)	90%
5	Mg (1,2 équiv.)	CuI (30 mol%)	90%
6	Li (2,2 équiv.)	CuI (1,0 équiv.), DMS (1,0 équiv.)	97%
7	Li (2,2 équiv.)	CuI (1,0 équiv.)	88%
8	Li (2,2 équiv.)	CuI (1,0 équiv.), DMS (1,0 équiv.) TMSCl (1,0 équiv.)	96%
9	Li (2,2 équiv.)	CuI (1,0 équiv.), DMS (1,0 équiv.) HMPA (1,0 équiv.)	83%

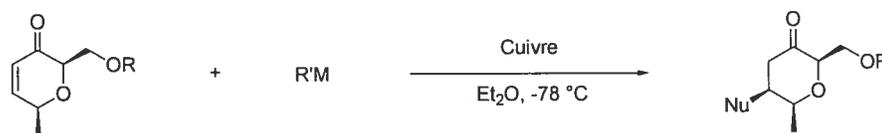
Enfin, ces essais ont également permis de montrer que la réaction ne présentait absolument aucune diastéréosélectivité. Dans ce cas précis, l'emploi d'additifs tels que le chlorure de triméthylsilane et/ou de l'hexaméthylphosphoramide n'améliorent ni la diastéréosélectivité ni les rendements (entrées 6-9).²⁰¹

Ces résultats obtenus, une autre série de tests a été effectuée sur le composé **26a** puis sur le composé **26b** (tableau 30). Ces réactions ont pour but de fixer les conditions finales de couplage mais également d'étudier la diastéréosélectivité de l'addition. Les premiers essais ont été effectués avec le bromure d'homoallylmagnésium (entrées 1-2) et la dihydropyrane **26a** comportant un groupement benzyle. Même en utilisant une quantité stoechiométrique de cuivre,

²⁰¹ Langer, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4591-4594.

aucune conversion n'est observée. Les cuprates issus de la réaction de deux équivalents de méthyllithium avec l'iodure de cuivre ou le cyanure de cuivre n'ont pas montré de plus grande réactivité (entrées 3-4). Une chélation entre le métal et les atomes d'oxygène de la dihydropyrane étant certainement à l'origine de cette absence de réaction, il a été envisagé de mettre un excès de cuprate. Il est également possible de réaliser la réaction avec la dihydropyrane **26b** comportant le trityle, groupement moins complexant que le benzyle de par son encombrement stérique. Ces deux essais ont conduit à la formation des produits désirés (entrées 5-6). Toutefois, les rendements restent modestes puisque le produit de départ est toujours présent. L'isolation du produit **116b** avec un rendement de 57% (le reste étant le produit de départ) a conduit à pousser encore les conditions. Ainsi augmenter le nombre d'équivalents de cuprates réagissant avec la dihydropyrone **26b** à 2 puis à 3 équivalents permet d'améliorer notablement les rendements (entrées 7-8).

Tableau 30. Additions conjuguées sur les composés **26**



26a, R = Bn
26b, R = Tr

116a, R = Bn
116b, R = Tr

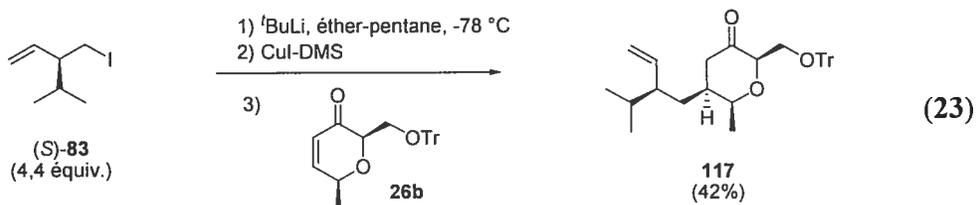
Entrées	R	R'M	Cuivres	Résultats
1	Bn	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂ MgBr (1,2 équiv.)	CuI/DMS (30 mol%)	départ
2	Bn	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂ MgBr (1,2 équiv.)	CuI/DMS (1,0 équiv.)	départ
3	Bn	MeLi (2,2 équiv.)	CuI/DMS (1,0 équiv.)	départ
4	Bn	MeLi (2,2 équiv.)	CuCN·2LiCl (1,0 équiv.)	départ
5	Bn	MeLi (4,4 équiv.)	CuI/DMS (2,0 équiv.)	traces
6	Tr	MeLi (2,2 équiv.)	CuI/DMS (1,0 équiv.)	57%
7	Tr	MeLi (4,4 équiv.)	CuI/DMS (2,0 équiv.)	81%
8	Tr	MeLi (6,6 équiv.)	CuI/DMS (3,0 équiv.)	88%

Il est important de préciser qu'un seul diastéréoisomère est formé au cours de la réaction. La constante de couplage de 2,5 Hz calculée entre les protons portés par les carbones 5 et 6 est caractéristique d'une constante *cis* (axial-équatorial) et permet ainsi de déterminer la configuration du carbone 5 (figure 21).²⁰²



Figure 21. (2*R*,5*S*,6*S*)-5,6-diméthyl-2-(trityloxyméthyl)-dihydro-2*H*-pyran-3(4*H*)-one (**116b**)

Appliquée aux substrats **26b** et (*S*)-**83**, cette méthodologie a permis d'obtenir le composé **117** correspondant avec un rendement de 42% (23).



V.3. Conclusion

L'addition conduisant au produit **117** est un résultat encourageant. Toutefois, les conditions de l'addition-1,4 restent à être optimisées. En effet, plus de quatre équivalents en composé chiral sont nécessaires pour réaliser cette addition. Afin de diminuer cette stoechiométrie, il serait, par exemple, intéressant d'utiliser des

²⁰² Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds, Fifth edition* (Ed. John Wiley & sons, inc), 1991, p 221.

cuprates mixtes. Plusieurs de ces composés ont été décrits dans la littérature notamment les cuivres pentynyles.²⁰³

De plus, si une chélation de l'espèce organométallique avec les oxygènes du substrat gêne l'addition, la synthèse d'un dihydropyrane contenant un groupement protecteur silylé pourrait montrer une plus grande réactivité.

Néanmoins, une telle approche a permis la synthèse du composé **117** en 9 étapes à partir du tri-*O*-acétyl-*D*-glucal avec un rendement global de 15%.

²⁰³ (a) Corey, E. J.; Beames, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210-7211. (b) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2265-2266.

Chapitre VI. Conclusions générales et perspectives

VI.1. Conclusions générales

Plusieurs travaux en vue de la synthèse totale du (+) et du (-)-hodgsonox ont été effectués au laboratoire. Ce sesquiterpène tricyclique propose plusieurs défis, tant du point de vue biologique que synthétique. En effet, la présence de la fonction éther diallylique incluse dans le cycle pyranique rend son modèle isoprénique unique. De plus, l'hodgsonox est un des rares sesquiterpènes isolés dont la biosynthèse ne met en jeu que la voie MEP. D'un point de vue synthétique, les six centres stéréogéniques et les trois cycles accolés représentent également un défi qui n'a jamais été relevé. Enfin, les deux doubles liaisons terminales constituent une très bonne opportunité de tester la réaction de méthylation catalytique développée au laboratoire.

Les rétrosynthèses proposées se distinguent en deux approches. Une première consiste à construire le cycle à cinq membres *via* la formation d'un cyclopentène par métathèse de fermeture de cycle puis d'y greffer le squelette du cycle à six membres. La deuxième approche propose de former le cycle pyranique puis d'y greffer le cycle à cinq membres. Elle permet ainsi un découpage de l'hodgsonox en deux parties distinctes et donne une synthèse plus convergente par rapport à l'autre approche.

La synthèse du dihydropyrane *cis* 2,6-disubstitué à partir du D-glucal a été réalisée dans un premier temps. Le sucre est transformé en oxirane vinylique *via* une séquence de protection-déprotection. Ce dernier est ouvert *via* une réaction de substitution allylique diastérocontrôlée par une complexation entre le métal et l'oxygène de l'époxyde. Les énones qui constituent le premier fragment sont ainsi obtenues en huit étapes avec un rendement global voisin de 30%.

D'autres approches énantiosélectives ont été testées afin de réaliser ce composé. Ces dernières reposent sur la synthèse de sucres non naturels par réaction

d'hétéro Diels-Alder. La réaction de cycloaddition a été effectuée avec le *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy)buta-1,3-diène (ou diène de Danishefsky) et le *trans*-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsilyloxybuta-1,3-diène (ou diène de Rawal). En réagissant avec des aldéhydes non activés, ces diènes ont conduit aux dihydropyranes avec des rendements compris entre 45 et 88%. En présence des complexes tridentates de chrome (III) rapportés par Jacobsen, des excès énantiomères de 83% ont été obtenus. Par la suite, une acétalisation a été effectuée en présence de triacétate de manganèse et de tétraacétate de plomb. Toutefois, les résultats ont été plutôt modestes et la réaction n'a montré aucune diastéréosélectivité. Une autre approche consiste à employer un diène comportant déjà la fonction ester. Ainsi, le 1-benzoyloxy-2-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy-4-méthoxy-1,3-diène, le ((1*Z*,3*E*)-1-(benzyloxy)penta-1,3-dién-2-yloxy)(triéthyl)diméthylsilane, le benzoate de (1*Z*,3*E*)-2-(triéthylsilyloxy)penta-1,3-diényne, le ((1*Z*,3*E*)-1-(benzyloxy)penta-1,3-dién-2-yloxy)(*tert*-butyl)diméthylsilane et le benzoate de (1*Z*,3*E*)-2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)penta-1,3-diényne ont été synthétisés. Toutefois, ces derniers n'ont pas donné les résultats attendus. Plusieurs conditions peuvent en être la cause comme une agrégation du complexe métallique sur le diène, le milieu est trop acide pour le diène envisagé ou les aldéhydes employés sont trop peu réactifs. Un autre diène est présentement en cours d'étude : le diène de Rawal substitué par un benzoyloxy. Ce dernier permettrait d'employer la méthodologie d'organocatalyse développée par Rawal-Yamamoto. De plus, la réaction de cyclisation avec le 1-benzoyloxy-2-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy-4-méthoxy-1,3-diène a eu lieu en employant un aldéhyde plus réactif comme le cinnamaldéhyde. Bien que le produit n'est pas été obtenu de manière énantioenrichie, ce résultat indique une direction à suivre pour les futurs essais de réaction d'hétéro Diels-Alder.

Enfin, les derniers essais dans le but de réaliser une synthèse totalement énantiosélective du dihydropyran impliquent une désymétrisation par époxydation de Sharpless. Réalisée sur le divinylcarbinol, cette réaction est suivie d'une métathèse de fermeture de cycle en présence de lien silyle. La déprotection du diol s'est toutefois avérée problématique.

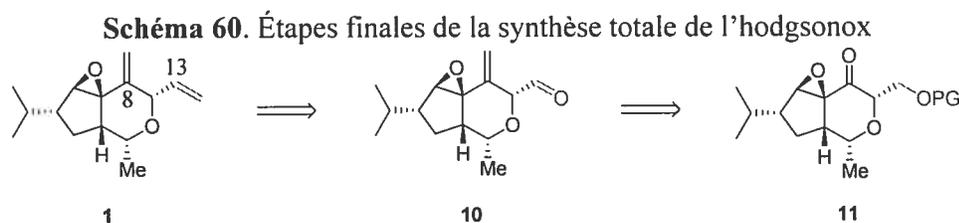
Le synthon A doit comporter un halogène ainsi qu'un ester ou une double liaison. De plus, les stratégies envisagées doivent permettre un contrôle efficace de la stéréochimie du centre stéréogénique au pied du groupement isopropyle. Plusieurs approches ont été testées. La première est basée sur des réactions enzymatiques. Des essais ont été effectués afin de réaliser une déprotection sélective et aussi une résolution cinétique dynamique. Le 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle énantiomériquement enrichi est ainsi obtenu en quatre étapes avec un rendement global de 55% et un excès énantiomérique de 92%. L'étape clé est une réduction à la levure de boulanger. La seconde approche est basée sur des réactions diastéréosélectives employant la méthodologie d'Evans. Une aldolisation ainsi qu'une alkylation ont été effectuées. Les rendements sont bons et les diastéréosélectivités également. Finalement, la dernière approche consiste à employer des réactions énantiosélectives permettant la synthèse du squelette carboné en une seule étape. La réaction d'Hoveyda a permis l'ouverture du 2,5-dihydrofurane par le chlorure de *n*-propylmagnésium catalysée par un complexe de zirconium. L'alcool homoallylique substitué par un isopropyle est ainsi obtenu en une seule étape avec un rendement de 30% et un excès énantiomérique supérieur à 99%. Enfin, les substitutions allyliques asymétriques sur des 1,4-dihalobut-2-ènes en présence de ligands phosphoramidites permet d'obtenir en une seule étape avec d'excellents rendements le composé halogéné homoallylique désiré. Les rendements sont tous supérieurs à 85% et un ratio énantiomérique de 89 : 11 a été obtenu.

Enfin, le couplage des deux fragments est prévu par une addition conjuguée diastéréosélective. La cyclisation se ferait *via* une métathèse de fermeture de cycle entre la double terminale du fragment A et l'énone synthétisée à partir de l'énolate piégé. Des essais ont été effectués afin de réaliser des zinciques et des zinciques mixtes à partir du 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle. Puis, des réactions d'échange halogène-métal ont permis de synthétiser l'équivalent magnésien puis lithien du 3-(iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène. De même, l'addition du méthylcuprate a permis de démontrer que l'addition serait totalement diastéréosélective sur les dihydropyranes qui constituent le fragment B.

VI.2. Perspectives

Dans un avenir proche, les étapes finales à savoir la cyclisation, l'époxydation et les deux réactions de méthylation vont être effectuées par Nicolas Lévaray.

La méthode de choix pour la cyclisation serait la méthodologie développée sur le modèle soit la séquence d'addition-piégeage, déshydratation, métathèse (schéma 57). Une époxydation diastéréosélective est prévue sur l'énone *via* l'utilisation de l'anion hydroperoxyde⁵⁵ ou d'un peracide organique.⁵⁶ Il serait également possible de favoriser la sélectivité en employant les réactions d'organocatalyse récemment développées.²⁰⁴ Les étapes finales seraient les étapes de méthylation. Un soin particulier devra être apporté afin d'éviter l'ouverture de l'époxyde et l'isomérisation des doubles liaisons (voir I.5, précision sur la stabilité de l'hodgsonox). En effet, s'il est prévu de réaliser l'oléfination de la double liaison portée par le carbone 8 puis celle portée par le carbone 13, le composé **10** pourrait mener à l'énal correspondant lors de son isolation (schéma 60).

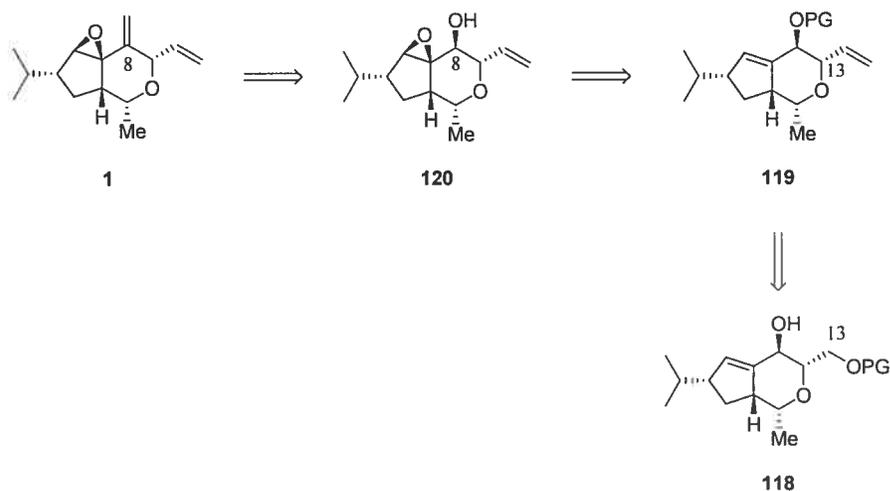


Une possibilité serait alors de reconsidérer l'ordre des réactions à partir de l'alcool allylique **118** de manière diastéréosélective. Ainsi, la méthylation serait faite sur le carbone 13. Puis l'époxydation serait une simple époxydation d'alcool allylique.²⁰⁵ L'oxydation et l'oléfination du carbonyle en C-8 concluraient la synthèse (schéma 61).

²⁰⁴ (a) Lattanzi, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2579-2582. (b) Li, Y.; Liu, X.; Yang, Y.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 288-291.

²⁰⁵ Rebek, J.; McCready, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5602-5605.

Schéma 61. Autre séquence de méthylation sur l'hodgsonox



De plus, bien que la synthèse des fragments A et B ait été étudiée, des optimisations sont toujours envisageables. En effet, malgré les efforts apportés à la synthèse des divers diènes, il est dommage de ne pas avoir vu aboutir les réactions d'hétéro Diels-Alder énantiosélective. En effet, la synthèse de sucres non naturels énantioenrichis est relativement rare *via* ce type de cyclisation. Une telle méthodologie permettrait d'obtenir plus rapidement des synthons chiraux fonctionnalisés en synthèse totale. L'étude décrite dans ce mémoire s'attache essentiellement à des aldéhydes fonctionnalisés peu électroattracteurs. D'autres aldéhydes activés restent à être testés et plus des aldéhydes comportant un groupement électro-attracteur (comme le glyoxalate d'éthyle par exemple).

Pour le fragment B, la substitution allylique nucléophile est la méthode la plus rapide, la moins coûteuse et celle qui offre les meilleurs rendements. Toutefois, il serait bon d'améliorer les excès énantiomères en testant d'autres ligands phosphoramidites par exemple. Enfin, en ce qui concerne l'étape d'addition 1,4, des cuprates mixtes pourraient être synthétisés afin de diminuer le nombre d'équivalents de produit chiral employé lors du couplage entre les deux fragments.

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 110 °C ou à la flamme, et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.²⁰⁶ Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants usuels sont de qualité ACS et proviennent de la compagnie VWR. Les solvants anhydres (sauf précision contraire) 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*. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire. L'eau employée est (sauf avis contraire) de l'eau distillée.

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), solution aqueuse de

²⁰⁶ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, 1986.

permanganate de potassium (KMnO_4), solution aqueuse d'acide phosphomolibdique (PMA), solution de ninhydrine dans le *n*-butanol, solution de vanilline dans l'éthanol. Les chromatographies sur colonne de type *flash* ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still²⁰⁷ 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 m^2/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*.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C)), AV-300 (300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C)), ARX-400 (400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C)) et AV-400 (400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C), 162 MHz (^{31}P)) avec un découplage proton complet dans le cas du ^{13}C . Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du 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 et br = large), 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. Dans le cas des noyaux benzéniques, l'assignation est faite en employant les lettres a, b, c et d données aux carbones en débutant par le centre quaternaire. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY. Tous les rapports diastéréoisomères et les conversions déterminés par RMN ^1H l'ont été sans qu'il y ait de manipulation statistique du FID (*Gaussian* ou *Exponential Window Function*). Le temps de relaxation est alors augmenté à 10 secondes.

²⁰⁷ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

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*). Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS. La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C, et le débit total du gaz porteur (hydrogène) était de 2 mL/min. Dans tous les cas, les résultats sont rapportés de la façon suivante : type de colonne, température et temps de rétention.

Les analyses par chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Hewlett Packard 1100 muni d'une pompe à gradient quaternaire avec un détecteur UV à iode. Les valeurs sont rapportées selon : le type de colonne, le débit d'élution, l'éluant, et le temps de rétention (T_r).

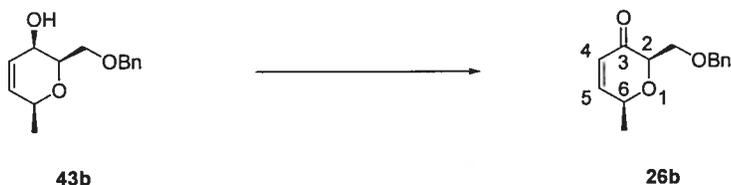
Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Perkin-Elmer *Spectrum One* équipé d'un ATR *Golden Gate Diamond*. Seules les bandes d'absorption les plus intenses ou les plus caractéristiques de fonctions organiques sont rapportées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes 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. 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.

(2*R*,6*S*)-2-(Trityloxyméthyl)-6-méthyl-2*H*-pyran-3(6*H*)-one (26a)C₂₆H₂₄O₃

Le pyranol **43a** (772 mg, 2.0 mmol) est ajouté à une solution d'acide *O*-iodobenzoïque (820 mg, 3.0 mmol) dans le diméthylsulfoxyde (5 mL). Après 8 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (20 mL) et extrait à l'éther éthylique (3 × 50 mL). La phase organique est séchée au sulfate de sodium, puis évaporée. Le produit d'oxydation **26a** est purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit **26a** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 92% (0.707 g).

La diastéréochimie *cis* est confirmée par la présence d'un couplage sur le spectre nOe entre les protons 2 et 6.

R_f 0.28 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **[α]_D²⁵** -7.5 (*c* 1.2, CHCl₃); **[α]_D²⁵** -12.7 (*c* 2.2, CHCl₃); **P_f** 135 °C; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56-7.23 (m, 15H, H_{aro}), 6.95 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, H₅), 6.09 (dd, *J* = 10.3, 2.3 Hz, 1H, H₄), 4.58 (m, 1H, H₂), 4.20 (qdd, *J* = 6.9, 2.3, 1.2 Hz, 1H, H₆), 3.66 (dd, *J* = 10.4, 2.5 Hz, 1H, CH₂OTr), 3.48 (dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 1H, CH₂OTr), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH₃); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 194.5 (C₃), 152.4 (C₅), 144.0 (3 C_{q aro a}), 128.8 (6 C_{aro c}), 127.7 (6 C_{aro b}), 126.9 (3 C_{aro d}), 126.6 (C₄), 86.6 (C_{q Ph3}), 80.3 (C₂), 70.0 (C₆), 63.3 (CH₂OTr), 20.7 (CH₃); **IR** (film) 1686, 1447, 1215, 909, 751 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₂₆H₂₄O₃Na [M+Na]⁺ : 407.16177 trouvé 407.16193; **MS** 384 (M), 259 (TrO), 243 (Tr), 125 (-TrO), 77 (Ph).

(2*R*,6*S*)-2-(Benzyloxyméthyl)-6-méthyl-2*H*-pyran-3(6*H*)-one (26b)C₁₄H₁₆O₃**Oxydation de Sigman**

Dans un ballon de 100 mL sont ajoutés le pyranol **43b** (314 mg, 1.0 mmol), du Pd(IPr)(OAc)₂·H₂O (31 mg, 0.05 mmol), de l'acétate de tétrabutylammonium (15 mg, 0.05 mmol), du tamis moléculaire 4Å (1 g), et du toluène (40 mL). Après un dégazage sous atmosphère d'oxygène, le milieu est porté à 60 °C et une légère surpression d'oxygène est maintenue pendant 16 à 24 heures. Le toluène est ensuite évaporé sous pression réduite puis le mélange est filtré sur une petite quantité de silice. Le produit d'oxydation **26b** est purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit **26b** est obtenu sous forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 79% (0.787 g).

Oxydation de Swern

Une solution de diméthylsulfoxyde (160 µL, 2.2 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) est ajoutée goutte à goutte sur une solution de chlorure d'oxalyle (100 µL, 1.1 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) à -60 °C sous atmosphère d'argon. Une solution de pyranol **43b** (314 mg, 1.0 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte, puis l'agitation est maintenue à -78 °C pendant une heure. Enfin, la triéthylamine (3.5 mL, 2.5 mmol) est ajoutée et le mélange est réchauffé à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium puis concentré sous pression réduite. Le produit d'oxydation **26b** est purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes et est obtenu sous forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 81% (806 mg).

Oxydation à l'IBX dans l'acétate d'éthyle à reflux

L'acide *O*-iodobenzoïque (274 mg, 1.0 mmol) est ajouté à une solution de pyranol **43b** (78 mg, 0.3 mmol) dans l'acétate d'éthyle (5 mL). Après 4 heures d'agitation à 80 °C, le milieu réactionnel est filtré sur un pad de silice puis évaporée. Le produit d'oxydation **26b** est purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit **26b** est obtenu sous forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 80% (62 mg).

Oxydation à l'IBX dans le DMSO

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **26a** décrit ci-dessus en utilisant l'acide *O*-iodobenzoïque (1.233 g, 4.5 mmol) et le pyranol **43b** (943 mg, 3.0 mmol). Le produit **26b** est obtenu sous forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 94% (936 mg).

La diastéréochimie *cis* est confirmée par la présence d'un couplage sur le spectre nOe entre les protons 2 et 6.

R_f 0.25 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25}$ -6.1 (*c* 2.5, CHCl₃); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41-7.23 (m, 5H, H_{aro}), 6.91 (dd, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H, H₅), 6.09 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, 1H, H₄), 4.65 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.62-4.49 (m, 1H, H₂), 4.24 (qdd, *J* = 6.9, 2.4, 1.4 Hz, 1H, H₆), 4.01 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.76 (dd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 1H, CH₂OBn), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 194.3 (C₃), 152.6 (C₅), 137.9 (C_{q aro a}), 128.3 (2 C_{aro c}), 127.8 (2 C_{aro c}), 127.6 (C_{aro d}), 126.5 (C₄), 80.3 (C₂), 73.7 (CH₂Ph), 70.2 (C₆), 68.7 (CH₂OBn), 20.6 (CH₃); **IR** (film) 3681, 2937, 1691, 1449, 1055, 1033, 705 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₄H₁₇O₃ [M+H]⁺ : 247.09649. trouvé 247.09693; **MS** 232 (M), 126, 91 (Bn), 77 (Ph).

Penta-1,4-di n-3-ol (35)C₅H₈O

Du bromure de vinyle (14 mL, 200 mmol) est ajoutée goutte à goutte sur du magnésium (7.29 g, 300 mmol) agité dans du tétrahydrofurane. Après 1 h d'agitation à température ambiante, le formate d'éthyle (4.85 mL, 60 mmol) est ensuite ajouté sur la solution ainsi préparée. Après 2 heures d'agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée. Le produit est extrait à l'éther éthylique puis séché sur sulfate de magnésium. L'alcool **35** est obtenu sous forme d'une huile incolore après distillation. Le rendement est de 82% (4.14 g).

R_f 0.34 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **P_{eb}** 104  C (P_{atm}); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 5.9 Hz, 2H, CH), 5.19 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, CH_{2α}), 5.06 (td, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H, CH_{2β}), 4.56-4.51 (m, 1H, CHOH), 3.28 (bs, 1H, OH); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 139.1 (CH), 114.9 (CH₂), 73.6 (CHOH); **IR** (film) 3338, 2982, 1420, 913, 741 cm⁻¹.

D-glucal (38)**38****D-glucose penta-acétate - $C_{16}H_{22}O_{11}$** 

Le D-glucose (60 g, 0.33 mol) est ajouté à une solution d'anhydride acétique (300 g, 2.94 mol) dans la pyridine (350 mL) à 0 °C. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à température ambiante. L'ajout d'eau et de glace dans le milieu réactionnel permettent la précipitation du D-glucose penta-acétate. Le solide est filtré puis lavé à l'eau. Il est ensuite recristallisé dans l'éthanol. Le D-glucose pentaacétate est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 91% (117.15 g).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_1), 5.25 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H_3), 5.16-5.10 (m, 2H, H_3 , H_4), 4.29 (dd, $J = 12.5$, 4.5 Hz, 1H, H_6), 4.10 (dd, $J = 12.5$, 2.1 Hz, 1H, H_6), 3.83 (ddd, $J = 9.4$, 4.5, 2.1 Hz, 1H, H_5), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3); **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 170.6 (CO), 170.1 (CO), 169.4 (CO), 169.2 (CO), 168.9 (CO), 91.6 (C_1), 72.7 (C_3), 72.7 (C_2), 70.1 (C_4), 67.7 (C_5), 61.4 (C_6), 20.8 (C, CH_3), 20.7 (C, CH_3), 20.6 (4C, CH_3); **IR** (film) 1737, 1364, 1221, 1034, 607 cm^{-1} ; **MS** 390, 287(- $CHOCH_2OAc$), 271 (-OAc), 115 ($C_5H_7O_3$).

Bromure de tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranosyl - C₁₄H₁₉BrO₉

À une solution de glucose acétylé (100 g, 256 mmol) dans 300 mL de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte 200 mL d'acide hydrobromique (30 % dans l'acide acétique). Le milieu réactionnel est agité toute la nuit à l'abri de la lumière. Puis de l'eau (500 mL) et du dichlorométhane (200 mL) sont ajoutés. La phase organique est extraite et la phase aqueuse lavée avec du dichlorométhane (2 × 300 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées au sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. Le bromure de tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranosyl, obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 91% (95.51 g), est directement impliqué dans la réaction suivante.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H₁), 5.53 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, H₃), 5.13 (t, *J* = 9.74 Hz, 1H, H₅), 4.81 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H, H₂), 4.33-4.24 (m, 1H, H₅, H₆), 4.13-4.05 (m, 1H, H₆), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.4 (CO), 169.8 (CO), 169.7 (CO), 169.4 (CO), 86.5 (C₁), 72.0 (C₅), 70.5 (C₂), 70.0 (C₃), 67.0 (C₄), 60.8 (C₆), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃); **IR** (film) 2963, 1738, 1362, 1222, 1036 cm⁻¹.

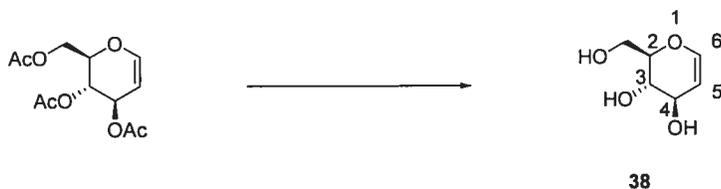
Tri-*O*-acétyl-D-glucal - C₁₂H₁₆O₇

Après dissolution complète du sulfate de cuivre (800 mg, 3.2 mmol) dans 20 mL d'eau distillée est ajouté de la poudre de zinc (19.07 g, 292 mmol). 10 mL d'acide acétique sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel puis la solution est refroidie à 0 °C. À cette température est ajoutée lentement une solution de bromure de tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranosyl (24 g, 58 mmol) dans l'acide acétique (30 mL). Au cours de

l'addition, la température est contrôlée afin de ne pas varier à plus de 5 °C. Une fois l'addition achevée, le mélange est agité pendant 12 heures de 0 °C à température ambiante. Du dichlorométhane (500 mL) est alors ajouté à la solution. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions saturées de chlorure d'ammonium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée. Le tri-*O*-acétyl-D-glucal obtenu sous la forme d'une poudre blanche est directement impliqué dans la réaction de déprotection.

$[\alpha]_D^{25}$ -12.0 (*c* 2, EtOH) (litt.²⁰⁸ - 13, *c*, 2; ethanol); P_f 55 °C (litt.²⁰⁹ 54-55 °C); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.47 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_1), 5.34 (dd, $J = 4.6, 3.2$ Hz, 1H, H_4), 5.22 (ddd, $J = 5.8, 3.2, 3.0$ Hz, 1H, H_5), 4.85 (dd, $J = 6.2, 3.2$ Hz, 1H, H_2), 4.40 (dd, $J = 12.0, 5.8$ Hz, 1H, H_6), 4.28-4.23 (m, 1H, H_3), 4.20 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H, H_6), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.6 (CO), 170.4 (CO), 169.6 (CO), 145.6 (C_1), 99.0 (C_2), 73.9 (C_4), 67.4 (C_5), 67.1 (C_3), 61.4 (C_6), 21.0 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.8 (CH_3); IR (film) 2959, 1731, 1370, 1211, 1024, 899 cm^{-1} .

D-Glucal (38)



À de l'hydrure de sodium (2.94 mmol) préalablement lavé de toute graisse - deux lavages à l'hexane puis au pentane sous argon - est ajouté du méthanol (80 mL). Le tri-*O*-acétyl-D-glucal est ajouté (8.0 g, 29.4 mmol) à la solution. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures. L'évaporation du milieu organique permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 100% (4.29 g).

²⁰⁸ Blattner, R.; Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**; 1523-1527.

²⁰⁹ Takiura, K.; Honda, S. *Carbohydr. Res.* **1972**, *23*, 369-377.

R_f 0.27 (10% méthanol dans le dichlorométhane); $[\alpha]_D^{25}$ -8.0 (*c* 2, H₂O); P_f 52 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.27 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H, H₆), 4.60 (dd, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 1H, H₅), 4.04 (ddd, *J* = 7.1, 2.3, 1.6 Hz, 1H, H₄), 3.80 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H, CH_{2 α} OH), 3.71 (dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H, CH_{2 β} OH), 3.64 (ddd, *J* = 9.6, 5.4, 2.5 Hz, 1H, H₂), 3.49 (dd, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H, H₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ ppm 144.9 (C₆), 104.5 (C₅), 80.3 (C₂), 70.9 (C₃), 70.6 (C₄), 62.2 (CH₂OH); **IR** (film) 3305, 2901, 2474, 1648, 1567, 930, 766 cm⁻¹.

6-*O*-(Trityl)-D-glucal (39a)

C₂₅H₂₄O₄



Au D-glucal (**38**) (4.29 g, 29.4 mmol) en solution dans la pyridine (30 mL) est ajouté par portion le chlorure de trityle (8.99 g, 32.3 mmol) à 0 °C. L'agitation est maintenue 18 heures à une température allant de 0 °C à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors dilué dans l'éther éthylique, lavé à l'eau puis par des solutions saturées de chlorure d'ammonium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes permet d'obtenir le composé **39a** correspondant sous forme d'un solide blanc (9.59 g, 84%).

R_f 0.33 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25}$ +27.0 (*c* 1, CHCl₃) (litt.²¹⁰ 31, *c*, 1; CHCl₃); P_f 50 °C (litt.²¹¹ 53 °C); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 (m, 15H, H_{aro}), 6.39 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H, H₁), 4.72 (dd, *J* = 6.0, 2.2 Hz, 1H, H₂), 4.21 (m, 1H, H₅), 3.89-3.80 (m, 2H, H₃, H₄), 3.56 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H, H₆), 3.35 (dd, *J* = 10.4, 3.7 Hz, 1H, H₆), 3.16 (bs, 2H, OH); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

²¹⁰ Esswein, A.; Rembold, H.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1990**, 287-305.

²¹¹ Bussolo, V. D.; Caselli, M.; Pineshi, M.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3695-3698.

δ ppm 144.4 (3C_{q a}), 143.5 (C₁), 128.5 (6C_{aro c}), 127.9 (6C_{aro b}), 127.1 (3C_{aro d}), 102.4 (C₂), 86.8 (C_q), 76.7 (C₅), 71.0 (C₄), 69.5 (C₃), 62.8 (C₆); **IR** (film) 373, 2881, 1645, 1227, 906 cm⁻¹; **MS** 243 (Tr), 115 (-TrOCH₂), 77 (Ph).

6-*O*-(benzyl)-D-glucal (**39b**)

C₁₃H₁₆O₄



Au D-glucal (**38**) (4.29 g, 29.4 mmol) en solution dans le diméthylformaldéhyde (90 mL) est ajouté par portion du lithium hexaméthylidisilazane (4.5 g, 32.3 mmol). Après 10 min d'agitation à -40 °C, le bromure de benzyle (3.40 mL, 29.4 mmol) est additionné au milieu réactionnel. Ce dernier est agité pendant une nuit de -40 °C à température ambiante. De l'acétate d'éthyle ainsi qu'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Puis, les phases organiques combinées sont lavées par des solutions saturées de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes permet d'obtenir le composé benzylé **39b** correspondant sous forme d'un solide (4.88 g, 64%).

R_f 0.19 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25} +11.0$ (*c* 1, CHCl₃) (litt.²¹² 11, *c*, 1; CHCl₃); **P_f** 35 °C (litt.²¹³ 38-40 °C); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.1 (m, 5H, H_{Ph}), 6.34 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H, H₁), 4.71 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H, H₂), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, C₄-OH), 4.24 (m, 1H, H₅), 3.92-3.75 (m, 4H, 2H₆, H₃, H₄), 3.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C₃-OH); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 144.0 (C₁), 137.2 (C_{q a}),

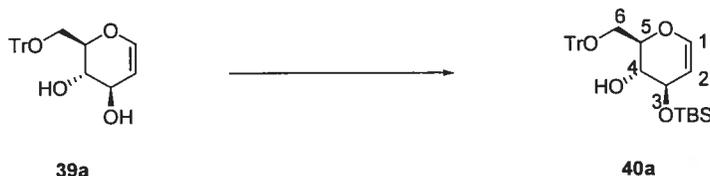
²¹² Deshpande, P. P.; Kim, H. M.; Zatorski, A.; Park, T.-K.; Ragupathi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1600-1614.

²¹³ Bussolo, V. D.; Caselli, M.; Pineshi, M.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2173-2176.

128.2 (2C_{aro c}), 127.6 (C_{aro d}), 127.5 (2C_{aro b}), 102.4 (C₂), 76.4 (C₅), 73.4 (C_{H2}Ph), 70.7 (C₄), 69.4 (C₃), 68.9 (C₆); IR (film) 3368, 2873, 1648, 1232, 1027 cm⁻¹; MS 232, 187, 107 (BnO), 91 (Bn).

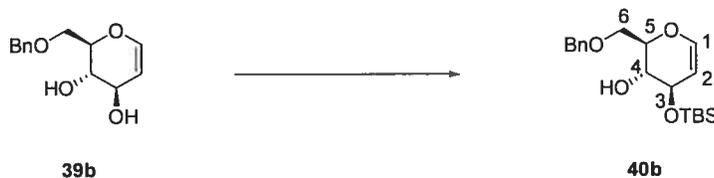
3-*O*-(*t*-Butyldiméthylsilyl)-6-*O*-(trityl)-D-glucal (40a)

C₃₁H₃₈O₄Si



Le diol **39a** (4.00 g, 10.3 mmol) est ajouté à une solution dans du tétrahydrofurane (100 mL) contenant de l'imidazole (1.35 g, 20.6 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est ensuite traité avec du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.55 g, 10.3 mmol). Le milieu réactionnel est agité 18 heures à température ambiante puis dilué avec de l'éther éthylique. L'extraction se fait alors successivement à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes permet d'obtenir le composé silylé **40a** correspondant sous forme d'une huile visqueuse (4.55 g, 88%).

R_f 0.35 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); [α]_D²⁵ +3.0 (*c* 1, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.65-7.15 (m, 15H, H_{Ph}), 6.39 (dd, *J* = 6.1, 1.3 Hz, 1H, H₁), 4.66 (dd, *J* = 6.1, 2.4 Hz, 1H, H₂), 4.31-4.15 (m, 1H, H₅), 3.97-3.91 (m, 1H, H₃), 3.86 (ddd, *J* = 9.0, 6.5, 4.3 Hz, 1H, H₄), 3.50 (dd, *J* = 10.6, 2.8 Hz, 1H, H₆), 3.4 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H, H₆), 2.05 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, OH), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.8 (3C_{q a}), 143.6 (C₁), 128.6 (6C_{aro c}), 127.9 (6C_{aro b}), 127.0 (3C_{aro d}), 103.4 (C₂), 86.6 (C_q), 77.4 (C₅), 70.5 (C₄), 69.7 (C₃), 62.6 (C₆), 25.8 ((C_H)₃CSi), 18.1 ((C_H)₃C_Si), -4.53 ((C_H)₂Si); IR (film) 3061, 2927, 1644, 1251, 1059 cm⁻¹; MS 260 (TrOH), 244 (TrH), 202 (M – TrO – ^tBu), 116 (TBSH), 77 (Ph).

3-*O*-(*t*-Butyldiméthylsilyl)-6-*O*-(benzyl)-D-glucal (40b)C₁₉H₃₀O₄Si

À une solution de diol **39b** (4.44 g, 18.7 mmol) et d'imidazole (2.46 g, 37.4 mmol) dans du diméthylformaldéhyde (200 mL) est ajouté à 0 °C du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (2.82 g, 18.8 mmol). De l'éther éthylique est alors ajouté au milieu réactionnel. L'extraction se fait alors successivement à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes permet d'obtenir le composé silylé **40b** correspondant sous forme d'une huile visqueuse (5.45 g, 83%).

R_f 0.31 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25} +10.5$ (c 5.5, CHCl₃); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.34-7.28 (m, 5H, H_{Ph}), 6.31 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 1H, H₁), 4.65 (dd, $J = 6.0, 2.2$ Hz, 1H, H₂), 4.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.22 (ddd, $J = 6.4, 2.2, 1.6$ Hz, 1H, H₃), 3.99 (ddd, $J = 8.8, 5.4, 3.3$ Hz, 1H, H₅), 3.84-3.75 (m, 3H, H₆, H₄), 2.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, OH), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.2 (C₁), 137.7 (C_{q a}), 128.3 (C_{aro c}), 127.7 (C_{aro d}), 127.6 (C_{aro b}), 103.4 (C₂), 77.2 (C₅), 73.5 (CH₂Ph), 70.6 (C₄), 69.7 (C₃), 69.1 (C₆), 25.7 ((CH₃)₃CSi), 18.0 ((CH₃)₃CSi), -4.6 ((CH₃)₂Si), -4.7 ((CH₃)₂Si); **IR** (film) 2928, 2856, 1647, 1252, 1088 cm⁻¹.

3-*O*-(*t*-Butyldiméthylsilyl)-4-*O*-mésyl-6-*O*-(trityl)-D-glucal (41a)

C₃₂H₄₀O₆SSi

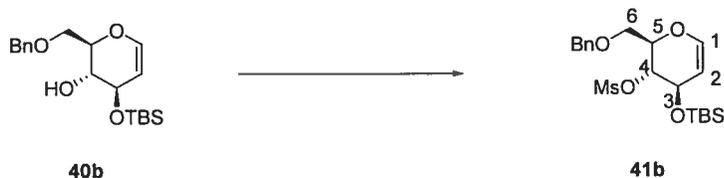


À l'alcool **40a** (6.00 g, 11.9 mmol) en solution dans de la pyridine fraîchement distillée (40 mL) est ajouté à 0 °C du chlorure de mésyle (1.85 mL, 31.2 mmol). Le milieu réactionnel est agité 18 heures à température ambiante. Une solution saturée de chlorure de sodium (100 mL) et d'éther éthylique (100 mL) sont ajoutés au mélange. La phase organique est extraite et la phase aqueuse lavée avec de l'éther éthylique (2 × 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium puis d'eau et séchées au sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes permet d'obtenir le produit mésylé **41a** correspondant sous forme d'un solide blanc (6.38 g, 92%).

R_f 0.29 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25}$ -3.0 (c 1.6, CHCl₃); P_f = 55 °C (litt²¹¹ 53-55 °C); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54-7.25 (m, 15H, H_{Ph}), 6.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H₁), 4.84-4.76 (m, 1H, H₄), 4.71 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H, H₂), 4.46-4.37 (m, 1H, H₅), 4.22-4.19 (m, 1H, H₃), 3.76 (dd, J = 11.0, 8.0 Hz, 1H, H₆), 3.30 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H, H₆), 2.93 (s, 3H, CH₃SO₂), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.6 (3C_{q a}), 143.3 (C₁), 128.6 (6C_{aro c}), 127.8 (6C_{aro b}), 127.0 (3C_{aro d}), 101.1 (C₂), 86.8 (C_q(Ph)₃), 76.8 (C₄), 75.5 (C₅), 63.7 (C₃), 61.8 (C₆), 38.6 (CH₃SO₂), 25.6 ((CH₃)₃CSi), 17.7 ((CH₃)₃CSi), -4.8 (CH₃Si), -4.9 (CH₃Si); **IR** (film) 2929, 1647, 1360, 13, 1177, 731 cm⁻¹; **MS** 260 (TrOH), 244 (TrH), 202 (M - TrO - ^tBu), 116 (TBSH), 77 (Ph).

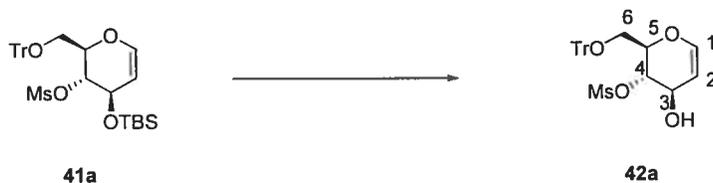
3-*O*-(*t*-Butyldiméthylsilyl)-4-*O*-mésyl-6-*O*-(benzyl)-D-glucal (40b)

C₂₀H₃₂O₆SSi



La réaction est effectuée selon le protocole du produit **41a** décrit ci-dessus en utilisant l'alcool **40b** (5.47 g, 15.6 mmol) et le chlorure de mésyle (2.42 mL, 31.2 mmol). Une chromatographie flash sur gel de silice avec un éluant de 10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes permet d'obtenir le produit mésylé **41b** correspondant sous forme d'un liquide incolore (7.60 g, 88%).

R_f 0.17 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25}$ -9.0 (c 1.1, CHCl₃); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37-7.29 (m, 5H, H_{Ph}), 6.41 (dd, J = 6.1, 0.7 Hz, 1H, H₁), 4.80 (dd, J = 6.1, 1.0 Hz, 1H, H₂), 4.79 (dd, J = 4.0, Hz, 1H, H₄), 4.62 (d, J = 11.9 Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 4.58 (d, J = 11.9 Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 4.39 (m, 1H, H₅), 4.31 (ttapp, J = 4.0, 1.0 Hz, 1H, H₃), 3.84 (dd, J = 10.9, 7.1 Hz, 1H, H₆), 3.69 (dd, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H, H₆), 3.09 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{SO}_2$), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.4 (C₁), 137.6 (C_{q a}), 128.4 (2C_{aro c}), 127.9 (C_{aro d}), 127.7 (2C_{aro b}), 101.5 (C₂), 77.2 (C₄), 75.3 (C₅), 73.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 67.8 (C₆), 64.6 (C₃), 38.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{SO}_2$), 25.7 (($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)₃CSi), 17.9 ((CH₃)₃CSi), -4.6 (($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)₂Si), -4.7 (($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)₂Si); **IR** (film) 3391, 2930, 1454, 1348, 1254, 1179, 963 cm⁻¹; **MS** 281 (-COCH₂OBn), 148(COCH₂OBn), 131 (TBSO).

4-O-Mésyl-6-O-(trityl)-D-glucal (42a)C₂₆H₂₆O₆S

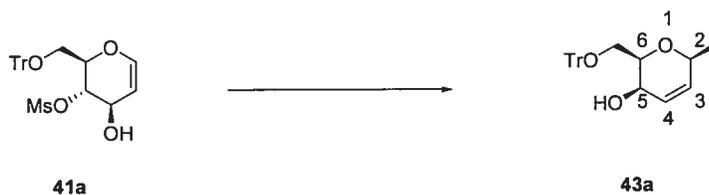
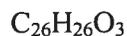
À une solution de mésylate **41a** (2 g, 3.44 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 mL) est ajouté goutte à goutte une solution de 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane (3.44 mL, 3.44 mmol) à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité 20 min à 0 °C puis dilué dans l'eau (15 mL) et extrait avec de l'éther éthylique (2 × 50 mL). Le produit de l'évaporation des phases organiques, préalablement séchées au sulfate de magnésium, est sujet à une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le composé **42a** est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 96% (1.54 g).

R_f 0.3 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **[α]_D²⁵** +8.9 (*c* 1.1, CHCl₃); **P_f** 95-98 °C (litt²¹¹ 100-102 °C); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.55-7.28 (m, 15H, H_{Ph}), 6.57 (dd, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 1H, H₁), 4.95 (dd, *J* = 9.0, 6.3 Hz, 1H, H₄), 4.90 (dd, *J* = 6.0, 2.7 Hz, 1H, H₂), 4.47 (m, 1H, H₃), 4.10 (m, 1H, H₅), 3.65 (dd, *J* = 10.7, 2.5 Hz, 1H, H₆), 3.35 (dd, *J* = 10.7, 4.1 Hz, 1H, H₆), 2.87 (s, 3H, CH₃SO₂); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 144.5 (C₁), 143.0 (3 C_{q a}), 128.2 (6 C_{aro c}), 127.9 (6 C_{aro b}), 127.0 (3 C_{aro d}), 101.5 (C₂), 86.8 (C_{q Ph3}), 78.7 (C₄), 74.6 (C₅), 66.8 (C₃), 61.6 (C₆), 37.9 (CH₃); **IR** (film) 3518, 3027, 2936, 1649, 1350, 1174, 702 cm⁻¹; **MS** 244 (Ph₃C), 165 (Ph₂C), 77 (Ph).

4-O-Mésyl-6-O-(benzyl)-D-glucal (42b)

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **42a** décrit ci-dessus en utilisant le mésylate **41b** (3.00 g, 7.0 mmol) et le fluorure de tétrabutylammonium (7.0 mmol). Le composé **42b** est obtenu sous forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 98% (2.16 g).

R_f 0.34 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 6.42 (dd, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 1H, H₁), 4.84 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H, H₄), 4.81 (dd, *J* = 6.0, 2.7 Hz, 1H, H₂), 4.60 (s, 2H, CH₂Ph), 4.49-4.43 (m, 1H, H₅), 4.12-4.05 (m, 1H, H₃), 3.85-3.76 (m, 2H, H₆), 3.11 (s, 3H, CH₃SO₂), 2.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, OH); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 144.5 (C₁), 137.3 (C_{q a}), 128.4 (2 C_{aro c}), 127.9 (C_{aro d}), 127.8 (2 C_{aro b}), 102.0 (C₂), 79.1 (C₄), 75.0 (C₅), 73.9 (CH₂Ph), 68.1 (C₆), 67.6 (C₃), 38.5 (CH₃SO₂); **IR** (film) 3391, 2874, 1651, 1351, 1175, 747 cm⁻¹; **MS** 218 (-MsO), 107 (BnO), 91 (Bn).

(2S,5R,6R)-6-(Tritylloxyméthyl)-5-hydroxy-2-méthyl-2H-5,6-dihydropyran (43a)

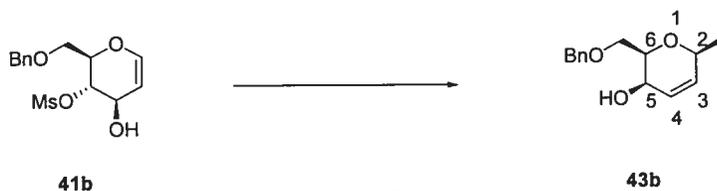
À une solution de mésylate **41a** (1.0 g, 2.14 mmol) dans l'éther éthylique (40 mL) est ajouté par portion du *tert*-butoxyde de potassium (0.24 g, 2.14 mmol). Après une agitation de 15 min à température ambiante, la température du milieu réactionnel est

descendue à 0 °C puis du méthyl lithium (C = 1.6 M dans l'éther éthylique, 4 mL, 6.43 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité 30 min à cette température puis dilué dans l'eau (15 mL) et extrait avec de l'éther éthylique (2 × 50 mL). Le produit de l'évaporation des phases organiques, préalablement séchées au sulfate de magnésium, est purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le composé **43a** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 58 % (0.48 g). La diastéréochimie *cis* est confirmée par la présence d'un couplage sur le spectre nOe entre les protons 2 et 6.

R_f 0.36 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25}$ -53.0 (c 1.46, CHCl₃); P_f 43-46 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54-7.23 (m, 15H, H_{Ph}), 6.04 (ddd, J = 10.0, 5.4, 2.1 Hz, 1H, H₄), 5.85 (dd, J = 10.0, 0.7 Hz, 1H, H₃), 4.23 (dq, J = 8.2, 6.8, 0.7 Hz, 1H, H₂), 4.08-4.02 (m, 1H, H₅), 3.77-3.72 (m, 1H, H₆), 3.45 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H, CH_{2α}OTr), 3.32 (dd, J = 9.3, 7.1 Hz, 1H, CH_{2β}OTr), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.9 (3 C_{q a}), 135.3 (C₄), 128.7 (6 C_{aro c}), 127.8 (6 C_{aro b}), 127.0 (3 C_{aro d}), 126.3 (C₃), 86.7 (C_{q Ph3}), 76.9 (C₆), 71.5 (C₂), 63.0 (C₅), 62.6 (CH₂OTr), 20.9 (CH₃); IR (film) 3418, 3057, 2931, 1596, 1490, 1447, 1075, 745, 696 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc pour C₂₆H₂₆O₃Na [M+Na]⁺ : 409.17775. trouvé 409.17742.

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-(Benzyloxyméthyl)-5-hydroxy-2-méthyl-2*H*-5,6-dihydropyrane (43b)

C₁₄H₁₈O₃



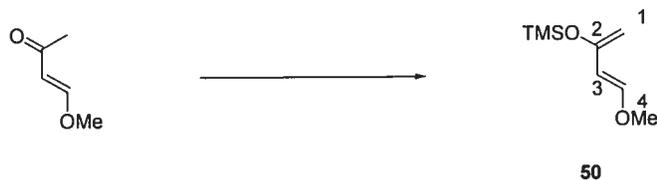
La réaction est effectuée selon le protocole du produit **43a** décrit ci-dessus en utilisant le mésylate **41b** (1.0 g, 2.90 mmol), le *tert*-butoxyde de potassium (326 mg, 2.90 mmol) et le méthyl lithium (C = 1.6 M dans l'éther éthylique, 5.4 mL, 8.70 mmol).

Le composé **43b** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 66% (0.45 g).

R_f 0.29 (25% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.44-7.18 (m, 5H, H_{Ph}), 5.99 (ddd, $J = 10.0, 5.4, 2.1$ Hz, 1H, H_4), 5.83 (d_{app}, $J = 10.0$ Hz, 1H, H_3), 4.64 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\alpha}\text{Ph}$), 4.56 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\beta}\text{Ph}$), 4.23 (qd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H_2), 3.92-3.85 (m, 1H, H_5), 3.77-3.67 (m, 2H, CH_2OTr), 1.70 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, OH), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_3); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 138.1 ($\text{C}_{\text{q a}}$), 135.5 (C_4), 128.4 (2 $\text{C}_{\text{aro c}}$), 127.8 (2 $\text{C}_{\text{aro b}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{aro d}}$), 126.3 (C_3), 77.0 (C_6), 73.6 (CH_2Ph), 71.5 (CH_2OBn), 70.0 (C_2), 62.9 (C_5), 21.0 (CH_3); **IR** (film) 3441, 3058, 1491, 1448, 2874, 1371, 1011, 702 cm^{-1} .

1-Méthoxy-3-triméthylsiloxybuta-1,3-diène (50)

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Si}$



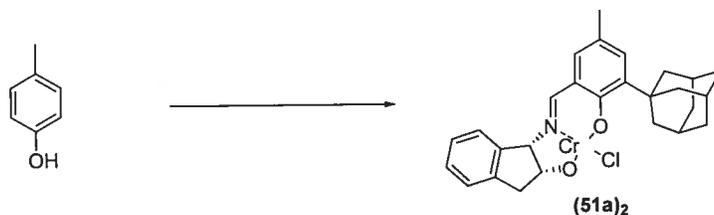
Du dichlorure de zinc (100 mg, 0.7 mmol) est ajouté à de la triéthylamine (5.75 g, 57 mmol). Le mélange est agité 1 heure à température ambiante. La 4-méthoxybut-3-én-2-one (2.5 g, 25.0 mmol) en solution dans le benzène (8.0 mL) est alors ajoutée. Après 5 min d'agitation, du chlorure de triméthylsilyle est ajouté en une fois. Le milieu réactionnel vire au rouge puis au brun. Après 30 min, l'agitation est alors maintenue à 43 °C pendant 12 h. De l'eau et de l'éther éthylique sont alors ajoutés au milieu réactionnel. La phase organique est filtrée sur célite puis évaporée. Une distillation à 70 °C (22 mmHg) permet d'obtenir le diène sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 73% (3.14 g).

P_{eb} 70 °C (22 mmHg); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.85 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H_1), 5.38 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H_2), 4.13 (s, 1H, $\text{H}_{4\alpha}$), 4.09 (s, 1H, $\text{H}_{4\beta}$), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 0.25 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 154.8 ($\text{C}_{\text{q } 3}$),

150.8 (C₁), 103.53 (C₂), 91.6 (C₄), 56.9 (OCH₃), 0.5 (Si(CH₃)₃); **IR** (film) 2959, 1652, 1320, 1210, 845 cm⁻¹.

Complexe dimérique chrome (III) chlore ((51a)₂)

C₅₄H₇₀Cr₂N₂O₄



2-(1-Adamantyl)-4-méthylphénol - C₁₇H₂₂O



Du 1-adamantanol (1.64 g, 10.8 mmol) est ajouté à une solution de *p*-crésol (1.11 g, 10.26 mmol) dans le dichlorométhane (9 mL). À la solution agitée est ajouté de l'acide sulfurique concentré (18 M, 0.6 mL) sur une période de 20 min. Le mélange réactionnel est alors neutralisé en ajoutant goutte à goutte une solution d'hydroxyde de sodium jusqu'à obtenir un pH de 9. Le produit est extrait dans le dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium puis d'eau et séchées au sulfate de sodium, filtrées et enfin évaporées. Le 2-(1-adamantyl)-4-méthylphénol est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 78% (1.94 g).

P_f 128 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 6.94 (s, 1H, OH), 6.86 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H₅), 6.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₆), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 6H, H_{Ad}), 2.08 (s, 3H, H_{Ad}), 1.78 (s, 6H, H_{Ad}); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 152.1 (C_{q 1}), 136.0 (C_{q 2'}), 129.6 (C_{q 4}), 127.6 (C₃), 127.0 (C₅), 116.6 (C₆), 40.5 (3 CH_{2 Ad}), 37.0 (3 CH_{2 Ad}), 36.5 (C_{q Ad}), 29.0 (3 CH Ad), 20.8 (CH₃); **IR**

(film) 3522, 2902, 1501, 1156, 1033, 810 cm^{-1} ; **MS** 242, 225 (-HO⁻), 135 (Ada), 107 (-Ada), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$).

3-(1-Adamantyl)-2-hydroxy-5-méthylbenzaldéhyde - $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$

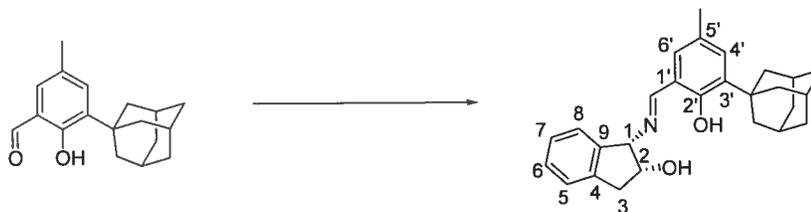


À une solution de 2-(1-adamantyl)-4-méthylphénol (655 mg, 2.7 mmol) dans le toluène (6 mL) est ajoutée de la 2,6-lutidine (232 mg, 2.2 mmol) sous argon à température ambiante. Du tétrachlorure d'étain ($65 \mu\text{L}$, 0.54 mmol) est ajouté à la solution. L'agitation est maintenue 20 minutes puis du paraformaldéhyde (243 mg, 8.1 mmol) est ajouté. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 1 heure puis à $100 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 12 heures. Une fois le milieu revenu à température ambiante, une solution d'acide hydrochlorique (10% dans l'eau) est ajoutée au milieu réactionnel. La solution est filtrée, le résidu est lavé à l'éther éthylique. Une extraction est ensuite effectuée avec de l'eau (10 mL) puis une solution aqueuse de chlorure de sodium. La phase organique est séchée au sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le 3-(1-adamantyl)-2-hydroxy-5-méthylbenzaldéhyde est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 91% (665 mg).

P_f $150 \text{ }^\circ\text{C}$ (lit²¹⁴ $152 \text{ }^\circ\text{C}$); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.64 (s, 1H, CHO), 9.82 (s, 1H, OH), 7.28 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H₄), 7.16 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H₆), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 6H, H_{Ad}), 2.10 (s, 3H, H_{Ad}), 1.79 (s, 6H, H_{Ad}); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 197.2 (CHO), 159.4 (C_{q 2}), 138.2 (C_{q 3}), 135.5 (C₄), 131.3 (C₆), 128.2 (C_{q 5}), 120.4 (C_{q 1}), 41.3 (3 CH_{2 Ad}), 37.0 (3 CH_{2 Ad}), 37.0 (C_{q Ad}), 29.0 (3 C_{H Ad}), 20.6 (CH₃); **IR** (film) 3200, 2902, 1649, 1601, 1501, 1447, 1356, 1031, 809 cm^{-1} .

²¹⁴ Schaus, S. E.; Brånalt, J.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2398-2400.

3-(1-Adamantyl)-2-hydroxy-5-méthylbenzaldéhyde-(1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol
imine - C₂₇H₃₁NO₂

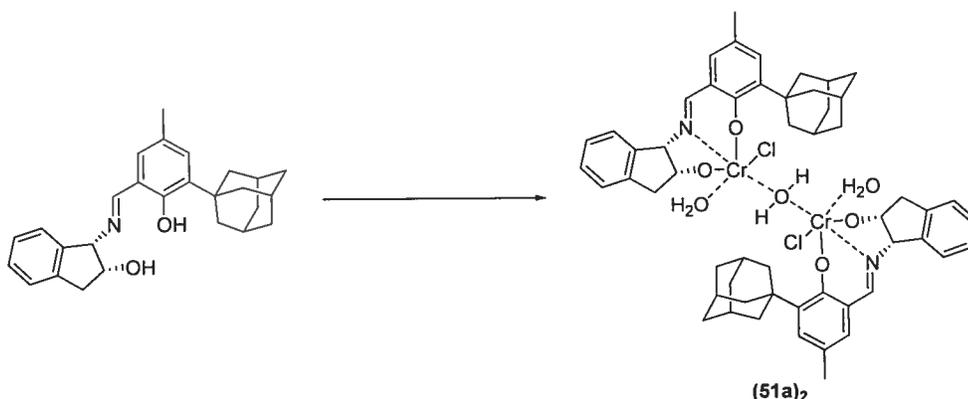


Le (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol (470 mg, 3.15 mmol) est ajouté en une fois à une solution de 3-(1-adamantyl)-2-hydroxy-5-méthylbenzaldéhyde (811 mg, 3.00 mmol) dans l'éthanol (15 mL). Un précipité jaune se forme immédiatement. L'agitation est maintenue toute la nuit à température ambiante. 15 mL d'éthanol sont ajoutés à nouveau et le solide est dissout en maintenant le mélange à reflux. Une fois la recrystallisation achevée, la 3-(1-adamantyl)-2-hydroxy-5-méthylbenzaldéhyde-(1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol) imine est obtenue sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 87% (1.05 g).

$[\alpha]_D^{25}$ -69.0 (*c* 1, THF); P_f 210 °C (lit²¹⁵ 219-220 °C); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.65 (s, 1H, OH), 9.82 (s, 1H, OH), 8.56 (s, 1H, CHN), 7.49-6.86 (m, 5H, H_{aro}), 4.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₁), 4.72-4.67 (m, 1H, H₂), 3.25 (dd, *J* = 15.9, 5.8 Hz, 1H, H₃), 3.13 (dd, *J* = 15.9, 5.0 Hz, 1H, H₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 6H, H_{Ad}), 2.06 (s, 3H, H_{Ad}), 1.76 (s, 6H, H_{Ad}); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.0 (CHN), 158.2 (C_{q 2'}), 140.9 (C_{q 4}), 137.6 (C_{q 9}), 131.2 (C_{q 3'}), 130.0 (C_{4'}), 128.5 (C₅), 127.1 (C_{6'}), 127.0 (C₈, C₅), 125.5 (C_{6 ou 7}), 124.9 (C_{6 ou 7}), 118.2 (C_{1'}), 75.8 (C₁), 75.2 (C₂), 40.2 (3 CH_{2 Ad}), 39.7 (C₃), 37.1 (3 CH_{2 Ad}), 36.9 (C_{q Ad}), 29.0 (3 C_{H Ad}), 20.7 (CH₃); **IR** (film) 3582, 2901, 2846, 1622, 1455, 1249, 977, 746 cm⁻¹; **MS** 401, 255 (-C₉H₉NO), 107 (HOC₆H₄CH₃).

²¹⁵ Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059-3061.

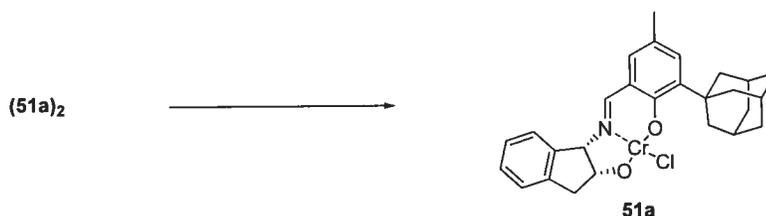
Complexe dimérique chrome (III) chlore - $C_{54}H_{64}Cl_2Cr_2N_2O_7$



Du complexe trichlorochrome-tétrahydrofurane (1 : 3) (280 mg, 0.75 mmol) et la 3-(1-adamantyl)-2-hydroxy-5-méthylbenzaldéhyde-(1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol imine (300 mg, 0.75 mmol) sont mélangés dans le dichlorométhane (6 mL). De la 2,6-lutidine (175 μ L, 1.5 mmol) est ajoutée lentement. La solution est agitée 3 heures puis diluée dans le dichlorométhane (30 mL) et lavée à l'eau (3 \times 20 mL) puis avec une solution saturée de chlorure de sodium (20 mL). La phase organique séchée sur sulfate de sodium est concentrée. Le produit est obtenu sous forme d'une poudre brune avec un rendement de 87% (335 mg).

IR (film) 3322, 2900, 2845, 1613, 1538, 1431, 1337, 1301, 1228, 745 cm^{-1}

Complexe monomérique chrome (III) chlore (51a) - $C_{27}H_{29}ClCrNO_2$

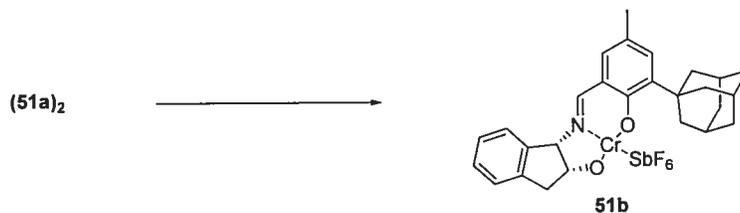


Du chlorure de triméthylsilyle (39 μ L, 0.31 mmol) est ajouté à une solution de complexe (51a)₂ (100 mg, 0.1 mmol) dans le *tert*-butylméthyl éther (2 mL). Le mélange réactionnel est agité 2 heures puis le précipité vert formé est concentré sous vide. Le solide est enfin lavé à l'aide de *tert*-butylméthyl éther (2 mL).

IR (film) 3322, 2900, 2846, 1614, 1537, 1228, 743 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClCrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487.1364. trouvé 487.1354.

Complexe chrome (III) hexafluoroantimoine (51b)

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{CrF}_6\text{NO}_2\text{Sb}$



De l'hexafluoroantimoine d'argent (AgSbF_6) (141 mg, 0.411 mmol) est ajoutée en une fois à une solution de $[(1R,2S)\text{-51a}]_2$ (100 mg, 0.205 mmol) dans le *tert*-butylméthyl éther (30 mL) à température ambiante sous argon à l'abri de la lumière. Le mélange réactionnel est agité 3 heures puis filtré sur un pad de célite. Le solide est lavé deux fois au *tert*-butylméthyl éther (30 mL). Les phases organiques sont concentrées sous vide pour conduire au composé avec un rendement de 92% (260 mg).

IR (film) 3425, 2901, 1611, 1539, 1228, 1043, 745 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{CrNO}_2$ $[\text{M}+\text{SbF}_6]^+$: 451.1597. trouvé 451.1585.

(Z)-1,4-Bis(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)but-2-ène (52a)

Le (*Z*)-but-2-ènediol (1 mL, 12 mmol) est ajouté à une solution d'hydrure de sodium (préalablement lavé aux hexanes et au pentane, 1.2 g, 29 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 mL). Le chlorure de *tert*-butyldiphénylesilyle (7.5 mL, 29 mmol) est alors ajouté en une fois. L'agitation est maintenue toute la nuit à température ambiante. Une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL) et d'éther éthylique (50 mL) sont ajoutés au mélange. La phase organique est extraite et la phase aqueuse lavée avec de l'éther éthylique (2 × 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium puis d'eau et séchées au sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le produit est ensuite purifié par une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit diprotégé **52a** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 97% (6.366 g).

R_f 0.29 (5% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68-7.33 (m, 20H, 4Ph), 5.67 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H, H₂), 4.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H₁), 1.05 (s, 18H, 2 C(CH₃)₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 135.5 (8 C_{aro b}), 133.6 (4 C_{q aro a}), 129.9 (2 C₂), 129.6 (4 C_{aro d}), 127.6 (8 C_{aro c}), 60.4 (2 C₁), 26.7 (6 CH₃), 19.1 (2 C_q); **IR** (film) 3070, 2931, 2857, 1428, 1111, 1074, 702 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₃₆H₄₅O₂Si₂ [M+H]⁺ : 565.29442. trouvé 565.29442. calc pour C₃₆H₄₄O₂Si₂Na [M+Na]⁺ : 587.27720. trouvé 587.27693; **MS** 280 (TBDP SOCH₂CH), 255 (TBDP SO), 181 (SiPh₂), 57 (^tBu).

(Z)-1,4-Bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-2-ène (52b)**52b**

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **52a** décrit ci-dessus en utilisant le (*Z*)-but-2-ènediol (1 mL, 12 mmol), l'hydrure de sodium (préalablement lavé aux hexanes et au pentane, 1.2 g, 29 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (4.4 mg, 29 mmol). Le produit diprotégé **52b** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 99% (3.80 g).

R_f 0.25 (5% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.55 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H, H₂), 4.23 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H, H₁), 0.90 (s, 18H, 2 C(CH₃)₃), 0.07 (s, 12H, 4 SiCH₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 130.1 (2 C₂), 59.6 (2 C₁), 25.9 (2 C(CH₃)₃), 18.3 (2 C(CH₃)₃), -5.2 (4 SiCH₃); **IR** (film) 1714, 1451, 1263, 1096, 906, 728 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₆H₃₇O₂Si₂ [M+H]⁺ : 317.23266. trouvé 317.23220. calc pour C₁₆H₃₆O₂Si₂Na [M+Na]⁺ : 339.21460. trouvé 339.21413; **MS** 316, 259 (-^tBu), 202 (-TBS), 57 (^tBu).

(Z)-1,4-Bis(tétraisopropyloxy)but-2-ène (52c)**52c**

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **52a** décrit ci-dessus en utilisant le (*Z*)-but-2-ènediol (1 mL, 12 mmol), l'hydrure de sodium (préalablement lavé aux hexanes et au pentane, 1.2 g, 29 mmol) et le chlorure de *tert*-triisopropylsilyle (6.2 mL, 29 mmol). Le produit diprotégé **52c** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 86% (4.13 g).

R_f 0.25 (5% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.58 (t, $J = 3.3$ Hz, 2H, H_2), 4.30 (d, $J = 3.29$ Hz, 4H, H_1), 1.12-1.04 (m, 42H, 6 $\text{CH}(\text{CH}_3)$); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 130.1 (2 C_2), 60.0 (2 C_1), 18.0 (12 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.0 (6 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **IR** (film) 2942, 2865, 1463, 1091, 1066, 881, 688 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 401.32656. trouvé 401.32501. calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 423.30850. trouvé 423.30807; **MS** 399, 357 (- ^iPr), 259 (TIPS), 73 (-2 ^iPr).

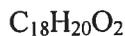
(Z)-1,4-Bis(benzoyloxy)but-2-ène (52d)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$



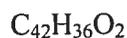
La réaction est effectuée selon le protocole du produit **52a** décrit ci-dessus en utilisant le (Z)-but-2-ènediol (1 mL, 12 mmol), l'hydruide de sodium (préalablement lavé aux hexanes et au pentane, 1.2 g, 29 mmol) et le chlorure de benzoyle (3.4 mL, 29 mmol). Le produit diprotégé **52d** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif (3.61 g). Le produit peut être recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

R_f 0.40 (5% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); P_f 69 °C; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{aro b}}$), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aro d}}$), 7.46 (tapp, $J = 7.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{aro c}}$), 5.98 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H, H_2), 5.30 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H, H_1); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 165.9 (2 $\text{C}=\text{O}$), 132.7 (2 C_2), 129.6 (2 $\text{C}_{\text{q aro a}}$), 129.3 (4 $\text{C}_{\text{aro b}}$), 128.0 (4 $\text{C}_{\text{aro c}}$), 128.8 (2 $\text{C}_{\text{aro d}}$), 60.2 (2 C_1); **IR** (film) 3062, 2942, 1710, 1600, 1449, 1262, 700 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.11214. trouvé 297.11123. calc pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 319.09408. trouvé 319.09418; **MS** 296, 175(- PhCOO^-), 105 (Bz), 77 (Ph).

(Z)-1,4-Bis(benzyloxy)but-2-ène (52e)

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **52a** décrit ci-dessus en utilisant le (Z)-but-2-ènediol (1 mL, 12 mmol), l'hydrure de sodium (préalablement lavé aux hexanes et au pentane, 1.2 g, 29 mmol) et le bromure de benzyle (3.4 mL, 29 mmol). Le produit diprotégé **52e** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 94% (3.08 g).

R_f 0.17 (5% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.30 (m, 10H, H_{Ph}), 5.83 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, H₂), 4.52 (s, 4H, CH₂Ph), 4.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H, H₁); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 138.0 (2 C₁), 129.4 (2 C_{q aro a}), 128.3 (4 C_{aro c}), 127.7 (4 C_{aro b}), 127.6 (2 C_{aro 2}), 72.2 (2 CH₂Ph), 65.7 (2 C₁); **IR** (film) 3029, 2856, 1454, 1073, 736 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₈H₂₁O₂ [M+H]⁺ : 269.15361. trouvé 269.15350. calc pour C₁₈H₂₀O₂Na [M+Na]⁺ : 291.13555. trouvé 291.13612; **MS** 160 (-BnO), 107(BnO), 91 (Bn).

(Z)-1,4-Bis(trityloxy)but-2-ène (52f)

Le chlorure de trityle (7.25 mg, 26 mmol) est ajouté au (Z)-but-2-ènediol (1 mL, 12 mmol) dans la pyridine (50 mL) à 0 °C. L'agitation est maintenue à température ambiante toute la nuit. Puis une solution aqueuse d'acide chloridrique 10% (50 mL) et d'éther éthylique (50 mL) sont ajoutées. La phase organique est extraite et la phase aqueuse lavée avec de l'éther éthylique (2 × 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium puis

d'eau et séchées au sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le produit **52f** recristallisé dans les hexanes est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 83% (5.78 g).

R_f 0.34 (5% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); P_f 121 °C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 6H, $\text{H}_{\text{aro b}}$), 7.28-7.21 (m, 9H, $\text{H}_{\text{aro c}}$ et $\text{H}_{\text{aro d}}$), 5.78 (t, $J = 3.5, 3.6$ Hz, 2H, CH_1), 3.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 4H, CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 144.0 (6 $\text{C}_{\text{q aro a}}$), 128.7 (2 C_2), 128.6 (12 $\text{C}_{\text{aro c}}$), 127.7 (12 $\text{C}_{\text{aro b}}$), 126.8 (6 $\text{C}_{\text{aro d}}$), 86.7 (2 C_{qPh_3}), 60.6 (2 C_1); IR (film) 3456, 3057, 2863, 1596, 1489, 1446, 1030, 760, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc pour $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 595.26075. trouvé 595.26000; MS 260 (TrO), 244 (Tr), 77 (Ph).

(Z)-1,4-Bis(acétoxy)but-2-ène (52g)

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$



52g

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **52f** décrit ci-dessus en utilisant le chlorure d'acyle (1.85 mL, 26 mmol), le (Z)-but-2-ènediol (1 mL, 12 mmol) dans la pyridine (50 mL) Le produit **52g** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 77% (1.59 g).

R_f 0.30 (30% d'éther éthylique dans les hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.70 (dd, $J = 5.2, 4.1$ Hz, 2H, CH_1), 4.62 (d, $J = 5.20$ Hz, 4H, CH_2), 2.01 (s, 6H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.5 (2 CO), 127.9 (CH_1), 59.8 (2 CH_2), 20.7 (2 CH_3); IR (film) 1733, 1216, 755 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc pour $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 195.06278. trouvé 195.06262; MS 172 (M), 112 (M-AcOH).

2-(*tert*-Butyldiphénylesilyloxy)acétaldéhyde (**53a**)

C₁₈H₂₂O₂Si



Le diol diprotégé **52a** (5.64 mg, 10 mmol) en solution dans le dichlorométhane dans un bain à -78 °C. Un flux d'ozone est mis à buller dans la solution jusqu'à obtention d'une couleur bleue persistante. Sous argon, du sulfure de diméthyle (7 mL, 95 mmol) est alors ajouté à la solution. Le produit est concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. L'aldéhyde **53a** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 95% (5.66 g).

R_f 0.21 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.73 (s, 1H, CHO), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 4H, H_{aro b}), 7.48-7.38 (m, 6H, H_{aro c} et H_{aro d}), 4.2 (s, 2H, CH₂), 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 201.7 (CHO), 135.5 (4 C_{aro b}), 134.8 (2 C_{q aro a}), 130.0 (2 C_{aro d}), 127.9 (4 C_{aro c}), 70.0 (CH₂), 27.7 (C(CH₃)₃), 19.2 (C(CH₃)₃); **IR** (film) 3457, 2931, 2857, 1737, 1427, 1111, 823, 700, 609 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₈H₂₃O₂Si [M+H]⁺ : 299.14618. trouvé 299.14546. calc pour C₁₈H₂₃O₂SiNa [M+Na]⁺ : 321.12813. trouvé 321.13061; **MS** 241 (-^tBu), 197(OSiPh₂), 181 (SiPh₂), 77 (Ph), 57 (^tBu).

2-(*tert*-Butyldiméthylesilyloxy)acétaldéhyde (**53b**)

C₈H₁₈O₂Si



La réaction est effectuée selon le protocole du produit **53a** décrit ci-dessus en utilisant le diol diprotégé **52b** (3.16 mg, 10 mmol) et le sulfure de diméthyle (7 mL, 95 mmol). Le produit est concentré sous pression réduite puis purifié par distillation 65 °C (20

mmHg). L'aldéhyde **53b** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 76% (2.64 g).

R_f 0.29 (10% d'éther éthylique dans le pentane); **P_{eb}** 65 °C (20 mmHg); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.70 (s, 1H, CHO), 4.21 (s, 2H, CH₂), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 202.3 (C=O), 69.6 (CH₂), 25.7 (C(CH₃)₃), 21.0 (C(CH₃)₃), -5.5 (Si(CH₃)₂); **IR** (film) 2954, 1737, 1463, 1252, 1072, 832 cm⁻¹.

2-(Triisopropylsilyloxy)acétaldéhyde (**53c**)

C₁₁H₂₄O₂Si



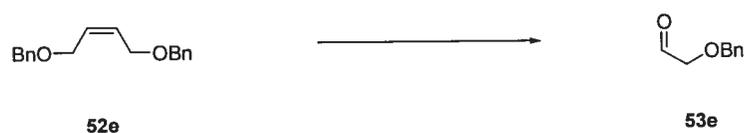
La réaction est effectuée selon le protocole du produit **53a** décrit ci-dessus en utilisant le diol diprotégé **52c** (4.00 mg, 10 mmol) et le sulfure de diméthyle (7 mL, 95 mmol). L'aldéhyde **53c** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 81% (3.50 g).

R_f 0.33 (10% d'éther éthylique dans le pentane); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.72 (s, 1H, CHO), 4.25 (s, 2H, CH₂), 1.30-1.04 (m, 21H, 3 CH(CH₃)₂); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 202.9 (CHO), 69.7 (CH₂), 17.8 (CH(CH₃)₂), 11.8 (CH(CH₃)₂); **IR** (film) 2943, 2866, 1739, 1464, 1135, 885, 631 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₈H₁₉O₂Si [M+H]⁺ : 217.16183. trouvé 217.16079. calc pour C₈H₁₈O₂Si Na [M+Na]⁺ : 239.14378. trouvé 239.14503; **MS** 216, 173 (TIPSO ou ⁻¹Pr), 157 (TIPS), 131 (⁻²Pr), 87 (⁻³Pr), 59 (-TIPS).

2-(Benzoyloxy)acétaldéhyde (53d)C₉H₈O₃

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **53a** décrit ci-dessus en utilisant le diol diprotégé **52d** (2.96 mg, 10 mmol) et le sulfure de diméthyle (7 mL, 95 mmol). L'aldéhyde **53d** est obtenu sous forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 82% (2.69 g).

R_f 0.23 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.71 (s, 1H, CHO), 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{aro d}), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{aro c}), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{aro b}), 4.89 (s, 2H, CH₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 195.6 (CHO), 165.6 (CO), 133.3 (C_{q aro a}), 129.4 (2 C_{aro b}), 128.5 (C_{aro d}), 128.1 (2 C_{aro c}), 68.7 (CH₂); **IR** (film) 2975, 1720, 1274, 1219, 772 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₉H₉O₃ [M+H]⁺ : 165.05448. trouvé 165.05462. calc pour C₉H₈O₃Na [M+Na]⁺ : 187.03657. trouvé 187.03636; **MS** 296, 122 (PhCOO), 105 (Bz), 77 (Ph).

2-(Benzyloxy)acétaldéhyde (53e)C₉H₁₀O₂

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **53a** décrit ci-dessus en utilisant le diol diprotégé **52e** (2.68 mg, 10 mmol) et le sulfure de diméthyle (7 mL, 95 mmol). L'aldéhyde **53e** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 63% (1.89 g).

R_f 0.15 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.71 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H, CHO), 7.40-7.30 (m, 5H, H_{Ph}), 4.63 (s, 2H, CH₂Ph), 4.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, CH₂OBn); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 200,3

(CHO), 136.7 (C_q aro a), 128.5 (2 C_{aro} b), 128.1 (C_{aro} c), 127.9 (2 C_{aro} d), 75.1 (CH₂OBn), 73.5 (CH₂Ph); **IR** (film) 3453, 2862, 1734, 1454, 1122, 699 cm⁻¹; **HRMS** (FAB) calc pour C₉H₁₀O₂Na [M+Na]⁺ : 173.05730. trouvé 173.05669; **MS** 150, 107 (BnO), 91 (Bn).

2-(Trityloxy)acétaldéhyde (**53f**)

C₂₁H₁₈O₂

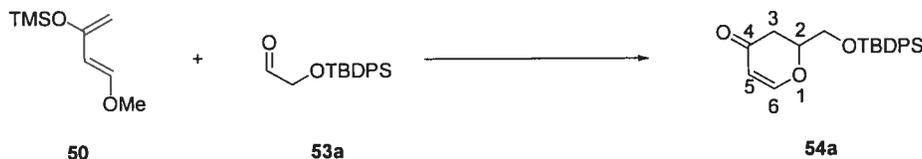


La réaction est effectuée selon le protocole du produit **53a** décrit ci-dessus en utilisant le diol diprotégé **52f** (5.72 mg, 10 mmol) et le sulfure de diméthyle (7 mL, 95 mmol). L'aldéhyde **53f** est obtenu sous forme d'une huile visqueuse incolore avec un rendement de 76% (4.59 g).

R_f 0.17 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.51 (s, 1H, CHO), 7.50-7.26 (m, 15H, H_{aro}), 3.88 (s, 2H, CH₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 200,6 (CHO), 143.1 (3 C_q aro a), 128.5 (6 C_{aro} b), 128.1 (6 C_{aro} c), 127.4 (3 C_{aro} d), 70.4 (CH₂), 18.0 (C_qPh₃); **IR** (film) 3057, 2864, 1733, 1449, 1080, 705 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₂₁H₁₈O₂Na [M+Na]⁺ : 325.11990. trouvé 325.11942; **MS** 302 (M), 259 (TrO), 243 (Tr), 165 (Ph₂C), 77 (Ph).

2-((*tert*-Butyldiphénylesilyloxy)méthyl)-2,3-dihydropyran-4-one (54a)

C₂₂H₂₆O₃Si



Réaction racémique employant le *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylesilyloxy) buta-1,3-diène (50) en présence de dichlorure de zinc

Du tétrahydrofurane (50 mL) est ajouté sur du dichlorure de zinc (0.68 g, 5.0 mmol) préalablement séché à l'étuve et refroidi sous argon. L'aldéhyde **53a** (2.98 g, 10 mmol) puis le diène **50** (2.14 mL, 11 mmol) fraîchement distillés sont ajoutés. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 24 heures. De l'éther éthylique ainsi qu'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique. Puis les phases organiques combinées sont lavées par des solutions saturées de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 40% d'éther éthylique dans les hexanes permet d'obtenir le composé de cycloaddition **54a** correspondant sous forme d'un solide jaune clair (3.48 g, 95%).

Remarque : Les rendements obtenus sont sensiblement les mêmes si la réaction est effectuée dans le benzène ou le toluène.

Réaction racémique employant le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylesiloxybuta-1,3-diène (55)

L'aldéhyde **53a** (450 mg, 1.5 mmol) est ajouté au (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylesiloxybuta-1,3-diène (227 mg, 1.0 mmol) (**55**) dans du chloroforme (2 mL). L'agitation est maintenue à température ambiante jusqu'à consommation complète du diène. Le milieu réactionnel est alors dilué dans le dichlorométhane (15 mL) et refroidi à -78 °C. Du chlorure d'acétyle (142 µL, 2.0 mmol) est alors ajouté. Après 30 minutes d'agitation, une solution saturée de bicarbonate de sodium est alors ajoutée. La phase organique est extraite et la phase aqueuse est lavée au

dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, séchées au sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 40% d'éther éthylique dans les hexanes permet d'obtenir le composé de cycloaddition **54a** correspondant sous forme d'un solide jaune clair (0.242 g, 66%).

Réaction en présence de complexe dimérique chrome (III) chlore (51a**)₂**

L'aldéhyde **53a** (298 mg, 1.0 mmol) puis le diène **50** (272 μ L, 1.4 mmol) sont ajoutés à un mélange de complexe base de Schiff tridentate chrome chlore (**51a**) (27 mg, 0.03 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å (200 mg). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant une nuit. De l'éther éthylique ainsi qu'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique. Puis les phases organiques combinées sont lavées par des solutions saturées de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 40% d'éther éthylique dans les hexanes permet d'obtenir le composé de cycloaddition **54a** correspondant sous forme d'un solide jaune clair (0.143 g, 39%).

Remarque : Pour certains protocoles, du solvant, comme l'acétone, est ajouté. Ce dernier est ajouté en dernier avec un ratio de 200 μ L par mmol d'aldéhyde.

Réaction en présence de complexe monomérique chrome (III) chlore **51a**

La réaction est effectuée selon le protocole décrit ci-dessus en utilisant le complexe monomérique chrome (III) chlore **51a** (15 mg, 0.03 mmol). Le rendement est alors de 45% (0.165 g).

Réaction en présence de complexe chrome (III) hexafluoroantimoine **51b**

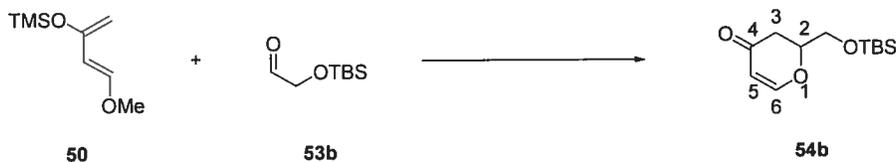
La réaction est effectuée selon le protocole décrit ci-dessus en utilisant le complexe monomérique chrome (III) hexafluoroantimoine **51b** (21 mg, 0.03 mmol). Le rendement est alors de 71% (0.26 g).

La détermination des excès énantiomères est effectuée sur le matériel isolé *via* une analyse HPLC (Chiracel OD, 1 mL.min⁻¹, 10% 2-propanol/hexane, tr 7.1 (majoritaire) t_r 11.3 (minoritaire)).

R_f 0.38 (40% d'éther éthylique dans les hexanes); P_f 65 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68-7.65 (m, 4H, H_{aro}), 7.47-7.38 (m, 6H, H_{aro}), 7.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H₆), 5.41 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H, H₅), 4.49 (dq_{app}, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H, H₂), 3.92 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H, CH_{2α}OTBDPS), 3.82 (dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 1H, CH_{2β}OTBDPS), 2.82 (dd, J = 16.9, 14.0 Hz, 1H, H_{3α}), 2.44 (ddd, J = 16.9, 3.6, 1.0 Hz, 1H, H_{3β}), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 192.6 (C₄), 163.1 (C₆), 135.6 (4 C_{aro b}), 132.8 (2 C_{q aro a}), 129.9 (2 C_{aro d}), 127.8 (4 C_{aro b}), 106.9 (C₅), 79.5 (C₂), 64.7 (CH₂OTBDPS), 38.2 (C₃), 26.7 (C(CH₃)₃), 19.3 (C(CH₃)₃); IR (film) 3056, 2932, 1671, 1590, 1098, 972, 701 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc pour C₂₂H₂₇O₃Si [M+H]⁺ : 367.17240. trouvé 367.17277. calc pour C₂₂H₂₆O₃SiNa [M+Na]⁺ : 389.15434. trouvé 389.15462; MS 309 (-^tBu), 231 (-Ph, -^tBu), 161 (SiPh^tBu), 77 (Ph), 57 (^tBu).

2-((*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)méthyl)-2,3-dihydropyran-4-one (54b)

C₁₂H₂₂O₃Si



Réaction racémique employant le *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy) buta-1,3-diène (50) en présence de dichlorure de zinc

La réaction est effectuée selon le protocole du produit 54a décrit ci-dessus en utilisant le dichlorure de zinc (0.68 g, 5.0 mmol), l'aldéhyde 53b (1.74 g, 10 mmol) et le diène 50 (2.14 mL, 11 mmol). Le produit de cycloaddition 54b est isolé sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 81% (1.961 g).

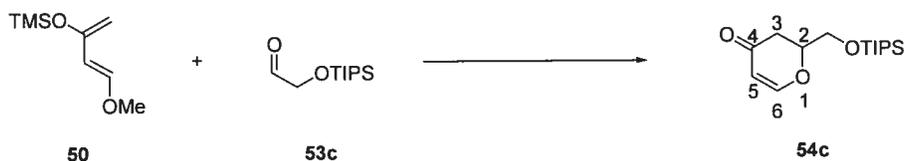
Réaction racémique employant le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (55)

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **54a** décrit ci-dessus en utilisant l'aldéhyde **53b** (261 mg, 1.5 mmol), le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (227 mg, 1.0 mmol) (**55**) et le chlorure d'acétyle (142 μ L, 2.0 mmol). Le produit de cycloaddition **54b** est isolé sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 56% (0.136 g).

R_f 0.25 (40% d'éther éthylique dans les hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_6), 5.38 (dd, $J = 6.0, 1.1$ Hz, 1H, H_5), 4.44 (d"q", $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H, H_2), 3.88 (dd, $J = 11.4, 3.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\alpha}\text{OTBS}$), 3.80 (dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\beta}\text{OTBS}$), 2.72 (dd, $J = 16.9, 14.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\alpha}$), 2.39 (ddd, $J = 16.9, 3.6, 1.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\beta}$), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 192.5 (C_1), 163.0 (C_6), 106.9 (C_5), 79.6 (C_2), 64.2 (CH_2OTBS), 38.1 (C_3), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.4 (SiCH_3), -5.4 (SiCH_3); IR (film) 2030, 2858, 1683, 1598, 1260, 1137, 837 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243.14110. trouvé 243.14124. calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 265.12304. trouvé 265.12262; MS 242, 185 ($-\text{Bu}$), 115 (TBS).

2-((Triisopropylsilyloxy)méthyl)-2,3-dihydropyran-4-one (54c)

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$



Réaction racémique employant le *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy) buta-1,3-diène (50) en présence de dichlorure de zinc

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **54a** décrit ci-dessus en utilisant le dichlorure de zinc (0.68 g, 5.0 mmol), l'aldéhyde **53c** (2.16 g, 10 mmol) et le diène

50 (2.14 mL, 11 mmol). Le produit de cycloaddition **54c** est isolé sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 65% (1.85 g).

Réaction racémique employant le (*E*)-1-diméthylamino-3-tert-butyltriméthylsiloxybuta-1,3-diène (55**)**

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **54a** décrit ci-dessus en utilisant l'aldéhyde **53c** (324 mg, 1.5 mmol), le (*E*)-1-diméthylamino-3-tert-butyltriméthylsiloxybuta-1,3-diène (227 mg, 1.0 mmol) (**55**) et le chlorure d'acétyle (142 μ L, 2.0 mmol). Le produit de cycloaddition **54c** est isolé sous forme d'une huile jaune clair avec un rendement de 53% (0.151 g)

R_f 0.33 (40% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H₆), 5.39 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H, H₅), 4.47 (d"q", $J = 13.9, 4.1$ Hz, 1H, H₂), 3.98 (dd, $J = 11.0, 4.1$ Hz, 1H, CH_{2 α} OTIPS), 3.90 (dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, 1H, CH_{2 β} OTIPS), 2.78 (dd, $J = 16.9, 13.9$ Hz, 1H, H_{3 α}), 2.44 (ddd, $J = 16.9, 3.6, 0.9$ Hz, 1H, H_{3 β}), 1.09 (m, 21H, Si[CH(CH₃)₂]₃); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 192.5 (C₁), 163.0 (C₆), 106.9 (C₅), 79.6 (C₂), 64.2 (CH₂OTBS), 38.1 (C₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₃), -5.4 (SiCH₃), -5.4 (SiCH₃); **IR** (film) 2942, 2866, 1683, 1598, 1405, 1263, 1137, 882, 685 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₅H₂₉O₃Si [M+H]⁺ : 285.18805. trouvé 285.18849. calc pour C₁₅H₂₈O₃SiNa [M+Na]⁺ : 307.16999. trouvé 307.17008; **MS** 241 (-¹Pr), 155 (-³Pr), 127 (-TIPS).

2-((Benzoyloxy)méthyl)-2,3-dihydropyran-4-one (54d)

C₁₃H₁₂O₄



Réaction racémique employant le *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy) buta-1,3-diène (50) en présence de dichlorure de zinc

La réaction est effectuée selon le protocole du produit 54a décrit ci-dessus en utilisant le dichlorure de zinc (0.68 g, 5.0 mmol), l'aldéhyde 53d (1.64 g, 10 mmol) et le diène 50 (2.14 mL, 11 mmol). Le produit de cycloaddition 54d est isolé sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 82% (1.90 g).

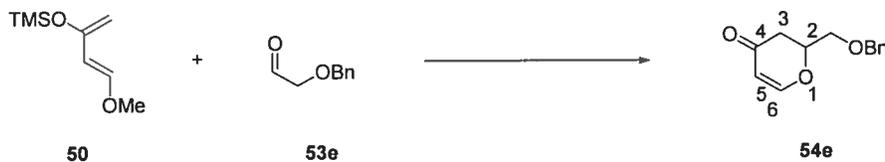
Réaction racémique employant le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (55)

La réaction est effectuée selon le protocole du produit 54a décrit ci-dessus en utilisant l'aldéhyde 53d (246 mg, 1.5 mmol), le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (227 mg, 1.0 mmol) (55) et le chlorure d'acétyle (142 µL, 2.0 mmol). Le produit de cycloaddition 54d est isolé sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 88% (0.204 g)

R_f 0.28 (40% d'éther éthylique dans les hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45-7.27 (m, 6H, H_{Ph}, H₆), 6.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH_{2α}OBz), 6.31 (dd, J = 16.0, 6.6 Hz, 1H, CH_{2β}OBz), 5.48 (dd, J = 6.1, 1.0 Hz, 1H, H₅), 5.12-5.03 (m, 1H, H₂), 2.74 (dd, J = 16.8, 12.9 Hz, 1H, H_{3α}), 2.62 (ddd, J = 16.8, 4.0, 1.0 Hz, 1H, H_{3β}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 191.9 (C₄), 163.0 (COPh), 135.5 (C_{q aro a}), 133.8 (C₆), 128.7 (2 C_{aro b}), 128.5 (C_{aro d}), 126.7 (2 C_{aro c}), 125.0 (CH₂OBz), 107.29 (C₅), 79.7 (C₂), 41.9 (C₃); IR (film) 3026, 1668, 1598, 1264, 1216, 1037, 966, 747 cm⁻¹.

2-((Benzyloxy)méthyl)-2,3-dihydropyran-4-one (54e)

C₁₃H₁₄O₃



Réaction racémique employant le *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy) buta-1,3-diène (50) en présence de dichlorure de zinc

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **54a** décrit ci-dessus en utilisant le dichlorure de zinc (0.68 g, 5.0 mmol), l'aldéhyde **53e** (1.50 g, 10 mmol) et le diène **50** (2.14 mL, 11 mmol). Le produit de cycloaddition **54e** est isolé sous forme d'une huile jaune clair avec un rendement de 63% (1.375 g).

Réaction racémique employant le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (55)

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **54a** décrit ci-dessus en utilisant l'aldéhyde **53e** (225 mg, 1.5 mmol), le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (227 mg, 1.0 mmol) (**55**) et le chlorure d'acétyle (142 µL, 2.0 mmol). Le produit de cycloaddition **54e** est isolé sous forme d'une huile jaune clair avec un rendement de 45% (0.098 g).

R_f 0.17 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.28 (m, 6H, H_{Ph}, H₆), 5.41 (dd, *J* = 6.0, 1.1 Hz, 1H, H₅), 4.72-4.45 (m, 3H, CH₂Ph, H₂), 3.72 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H, CH_{2α}OBn), 3.68 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H, CH_{2α}OBn), 2.74 (dd, *J* = 16.9, 14.2 Hz, 1H, H_{3α}), 2.40 (ddd, *J* = 16.0, 3.5, 1.1 Hz, 1H, H_{3β}); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 192.0 (C₄), 162.9 (C₆), 137.3 (C_q aro a), 128.5 (2 C_{aro} b), 127.9 (C_{aro} d), 127.7 (2 C_{aro} c), 107.1 (C₅), 78.2 (C₂), 73.5 (C_{CH2}Ph), 70.49 (C_{CH2}OBn), 38.3 (C₃); **IR** (film) 2866, 1656, 1590, 1405, 1225, 1099, 1027, 743 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₃H₁₅O₃ [M+H]⁺ : 219.10157. trouvé 219.10175. calc pour C₁₃H₁₄O₃Na [M+Na]⁺ : 241.08352. trouvé 241.08423; **MS** 218 (M), 127 (-Bn), 107 (OBn), 91 (Bn), 77 (Ph).

2-((Trityloxy)méthyl)-2,3-dihydropyran-4-one (54f)

$C_{25}H_{22}O_3$



Réaction racémique employant le *trans*-1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy) buta-1,3-diène (50) en présence de dichlorure de zinc

La réaction est effectuée selon le protocole du produit 54a décrit ci-dessus en utilisant le dichlorure de zinc (0.68 g, 5.0 mmol), l'aldéhyde 53b (3.0 g, 10 mmol) et le diène 50 (2.14 mL, 11 mmol). Le produit de cycloaddition 54f est isolé sous forme d'un solide blanc cassé avec un rendement de 76% (2.816 g).

Réaction racémique employant le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (55)

La réaction est effectuée selon le protocole du produit 54a décrit ci-dessus en utilisant l'aldéhyde 53f (453 mg, 1.5 mmol), le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (227 mg, 1.0 mmol) 55 et le chlorure d'acétyle (142 μ L, 2.0 mmol). Le produit de cycloaddition 54e est isolé sous forme d'un solide jaune clair avec un rendement de 53% (0.196 g).

Réaction en présence de complexe monomérique chrome (III) chlore 51a

La réaction est effectuée selon le protocole du produit 54a décrit ci-dessus en utilisant l'aldéhyde 53f (0.3 g, 1.0 mmol), le diène 50 (214 μ L, 1.1 mmol) et le complexe base de Schiff tridentate chrome chlore (51a)₂ (27 mg, 0.03 mmol). Le rendement est alors de 86% (0.318 g).

Réaction en présence de complexe chrome (III) hexafluoroantimoine 51b

La réaction est effectuée selon le protocole du produit 54a décrit ci-dessus en utilisant l'aldéhyde 53f (0.3 g, 1.0 mmol), le diène 50 (214 μ L, 1.1 mmol) et le complexe

monomérique chrome (III) hexafluoroantimoine **51b** (21 mg, 0.03 mmol). Le rendement est alors de 74% (0.274 g).

La détermination des excès énantiomères est effectuée sur le matériel isolé *via* une analyse HPLC (Chiracel OD, 1 mL.min⁻¹, 10% 2-propanol/hexane, tr 10.3 (majoritaire) t_r 14.0 (minoritaire)).

R_f 0.25 (40% d'éther éthylique dans les hexanes); **P_f** 86 °C; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46-7.24 (m, 16H, H_{Ph}, H₆), 5.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₅), 4.64-4.39 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H, CH_{2α}OTr), 3.35 (dd, *J* = 10.4, 5.1 Hz, 1H, CH_{2β}OTr), 2.80 (dd, *J* = 16.9, 14.1 Hz, 1H, H_{3α}), 2.41 (dd, *J* = 16.9, 3.0 Hz, 1H, H_{3β}); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 192.6 (C₄), 163.3 (C₆), 143.4 (3 C_q aro a), 128.6 (6 C_{aro} b), 127.9 (6 C_{aro} c), 127.2 (C_{aro} d), 106.9 (C₅), 86.8 (C_qPh₃), 78.4 (C₂), 64.4 (CH₂OTr), 38.6 (C₃); **IR** (film) 3320, 3057, 2922, 1665, 1590, 1447, 1277, 1219, 1026, 697 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₂₅H₂₂O₃Na [M+Na]⁺ : 393.14612. trouvé 393.14625; **MS** 370 (M), 293 (-Ph), 259 (OTr), 243 (Tr), 165 (CPh₂), 139 (- 3 Ph), 77 (Ph).

(E)-1-Diméthylamino-3-tert-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (55)

C₁₂H₂₅NOSi



(E)-4-diméthylaminobut-3-én-2-one - C₆H₁₁NO



De la diméthylamine dans le tétrahydrofurane (12 mL, 2 mol.L⁻¹, 24 mmol) est ajoutée à la *trans*-4-méthoxybut-3-én-2-one (2.06 mL, 20 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à -5 °C. L'agitation est maintenue toute la nuit de -5 °C à température ambiante puis le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite.

Le mélange est distillé à 95 °C (0.25 mmHg). La (*E*)-4-diméthylamino-3-butèn-2-one est obtenue sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 89% (2.01g).

R_f 0.31 (10% de méthanol dans l'acétate d'éthyle); **P_{cb}** 90 °C (0.15 mmHg); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H₄), 4.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H₃), 1.92 (bs, 3H, CH₃N), 2.90 (bs, 3H, CH₃N), 2.65 (s, 3H, H₁); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 193.6 (C₂), 151.8 (C₄), 95.6 (C₃), 43.6 (CH₃N), 35.8 (CH₃N), 26.5 (CH₃); **IR** (film) 3435, 2916, 1655, 1569, 1357, 1259, 1112, 962, 598 cm⁻¹.

(*E*)-1-Diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsiloxybuta-1,3-diène (55) - C₁₂H₂₅NOSi



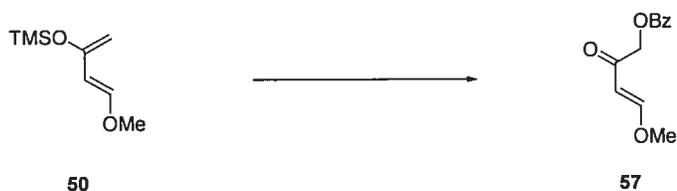
La (*E*)-4-diméthylaminobut-3-én-2-one (1.14 g, 10 mmol) est ajoutée avec un goutte à goutte régulier à une solution bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (1.83 g, 10 mmol) dans le tétrahydrofurane (100 mL) maintenue à -78 °C. L'agitation est maintenue à -78 °C pendant une heure, puis à température ambiante pendant 30 minutes puis à -78 °C pendant 30 minutes encore. Le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.65 g, 11 mmol) est ajouté par portion sur une période de 20 minutes. L'agitation est maintenue toute la nuit sans contrôle de la température. Le milieu passe de jaune vif à orange. Le mélange réactionnel est alors concentré sous pression réduite (température < 40 °C), de l'éther éthylique est ajouté. Le milieu est ensuite filtré sur célite puis évaporé sous pression réduite (température < 40 °C). L'huile brune contenant le diène et l'héxaméthylidisilazane est distillée à 110-120 °C (0.25 mmHg). Le (*E*)-1-diméthylamino-3-*tert*-butyldiméthylsilyloxybuta-1,3-diène est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 80% (1.82g).

P_{cb} 110 °C (0.25 mmHg); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.57 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H₁), 4.79 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H₂), 3.92 (s, 1H, H₄), 3.84 (s, 1H, H₄), 2.70 (s, 6H, (CH₃)₂N), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.19 (s, 1H, (CH₃)₂Si); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 156.4 (C₃), 140.9 (C₁), 95.9 (C₂), 85.9 (C₄), 40.5 (2 CH₃N), 25.9 ((CH₃)₃C), 18.3 ((CH₃)₃C), -4.6 (2 CH₃Si); **IR** (film) 2929, 2857, 1645, 1581, 1253,

1094, 1019, 828, 630 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 228.17782
trouvé 228.17684.

(E)-1-(Benzoyloxy)-4-méthoxybut-3-èn-2-one (57)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$



(E)-1-(Triméthylsiloxy)-4-méthoxybut-3-èn-2-one - $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Si}$



Tableau 11

Les ratios sont calculés en se basant sur l'intégrale des méthoxy, sur les protons portés par les carbones 1, 3 et 4 des doubles liaisons.

Oxydation employant le *m*CPBA·KOH dans le DCM

L'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (77%, 3.79 g, 16.9 mmol) et la potasse en poudre (2.59 g, 46.2 mmol) sont mis en solution dans le dichlorométhane (100 mL). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à -10 °C (acétone glace) puis le diène **50** (3 mL, 15.4 mmol) est additionné en une fois à la suspension. Le mélange est agité 15 minutes à cette température puis filtré. Le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite. L' α -hydroxycétone désirée est obtenue sous la forme d'une huile incolore de manière quasiment pure. Un spectre de RMN du proton donne un ratio d' α -hydroxycétone : produit d'hydrolyse équivalent à 93 : 7. Le produit est directement impliqué dans la réaction de déprotection.

Oxydation employant le *m*CPBA dans le DCM

Le diène **50** (0.3 mL, 1.54 mmol) est additionné en une fois à une suspension d'acide *méta*-chloroperbenzoïque (77%, 379 mg, 1.69 mmol) en solution dans le dichlorométhane (10 mL) à -10 °C (acétone glace). Le mélange est agité une heure à cette température. Du dichlorométhane ainsi qu'une solution saturée de bicarbonate de sodium sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. L' α -hydroxycétone désirée est obtenue avec une grosse quantité d'acide *méta*-chlorobenzoïque. Un spectre de RMN du proton donne un ratio d' α -hydroxycétone : produit d'hydrolyse équivalent à 42 : 68. Le produit est directement impliqué dans la réaction de déprotection.

Oxydation employant le *m*CPBA·NaHCO₃ dans le DCM

Le diène **50** (0.3 mL, 1.54 mmol) est additionné en une fois à une solution d'acide *méta*-chloroperbenzoïque (77%, 379 mg, 1.69 mmol) et de bicarbonate de sodium (218 mg, 4.62 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à -10 °C (acétone glace). Le mélange est agité 40 minutes à cette température. Du dichlorométhane ainsi qu'une solution saturée de bicarbonate de sodium sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. L' α -hydroxycétone désirée est obtenue avec une grosse quantité d'acide *méta*-chlorobenzoïque. Un spectre de RMN du proton donne un ratio d' α -hydroxycétone : produit d'hydrolyse équivalent à 48 : 52. Le produit est directement impliqué dans la réaction de déprotection.

Oxydation employant le *m*CPBA dans les hexanes

Le diène **50** (0.3 mL, 1.54 mmol) est additionné en une fois à une suspension d'acide *méta*-chloroperbenzoïque (77%, 379 mg, 1.69 mmol) dans les hexanes (10 mL) à -78 °C. Le mélange est agité deux heures à cette température puis filtré. Les hexanes sont évaporés sous pression réduite. Le produit est directement impliqué dans la réaction de déprotection.

Oxydation employant l'oxaziridine de Davis

Le diène **50** (0.3 mL, 1.54 mmol) est additionné en une fois à l'oxaziridine de Davis **58** (401 mg, 1.69 mmol) en solution dans le dichlorométhane (10 mL) à -78 °C. Le mélange est agité deux heures à cette température. Du dichlorométhane ainsi qu'une solution saturée de bicarbonate de sodium sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit est directement impliqué dans la réaction de déprotection.

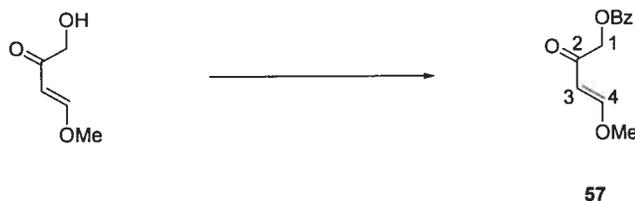
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H₄), 5.87 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H₃), 4.18 (s, 2H, H₁), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 198.6 (C₂), 163.6 (C₄), 100.4 (C₃), 68.0 (C₁), 57.6 (CH₃O), -0.6 (Si(CH₃)₃); **IR** (film) 3428, 2943, 1682, 1596, 1438, 1216, 1052 cm⁻¹.

(*E*)-1-Hydroxy-4-méthoxybut-3-én-2-one - C₅H₈O₃



L' α -silyloxyénone est diluée dans le méthanol (30 mL) à 0 °C. L'agitation est maintenue pendant une heure puis le milieu réactionnel est concentré. Le mélange est redilué dans le dichlorométhane puis concentré à nouveau. Le produit est employé sans purification supplémentaire.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H₄), 5.57 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H₃), 4.30 (s, 2H, H₁), 3.74 (s, 3H, CH₃O); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 197.2 (C₂), 163.5 (C₄), 100.7 (C₃), 66.4 (C₁), 57.8 (CH₃O); **IR** (film) 3446, 2940, 1598, 1252, 907, 730 cm⁻¹; **MS** 116 (M), 85 (-MeO).

(E)-1-(Benzoyloxy)-4-méthoxybut-3-én-2-one (57) - C₁₂H₁₂O₄

Du chlorure de benzoyle (2.0 mL, 17.2 mmol) est ajouté à une solution d' α -hydroxycétone (15.4 mmol) dans la pyridine (50 mL) à 0 °C. Le réaction est agitée une heure à 0 °C puis une heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'acétate d'éthyle puis lavé à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10%. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Puis les phases organiques combinées sont lavées par des solutions saturées de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acéte d'éthylque dans les hexanes permet d'obtenir le composé **57** correspondant sous forme d'un solide brun clair. Le produit est ensuite recristallisé dans un minimum d'éther afin d'obtenir un solide blanc. Le rendement global sur les trois étapes en employant l'acide *méta*-chloroperbenzoïque et la potasse en poudre pour l'oxydation est de 73% (2.473 g).

R_f 0.18 (20% d'éther éthylique dans les hexanes); **P_f** 75 °C (litt²¹⁶ 74 °C); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{aro b}), 7.75 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H₄), 7.59 (t, $J = 7.20$ Hz, 1H, H_{aro d}), 7.46 ("t", $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{aro c}), 5.73 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H₃), 4.94 (s, 2H, H₁), 3.74 (s, 3H, CH₃); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 192.3 (C₂), 165.9 (COPh), 164.0 (C₄), 133.3 (C_{aro d}), 129.8 (2 C_{aro b}), 129.3 (C_{aro a}), 128.4 (2 C_{aro c}), 100.7 (C₃), 67.7 (C₁), 57.9 (CH₃); **IR** (film) 2934, 1723, 1697, 1599, 1451, 1274, 1210, 1069, 710 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₂H₁₂O₄Na [M+Na]⁺ : 243.0627. trouvé 243.0634; **MS** 122 (BzO), 116 (-Bz), 105 (Bz), 98 (-BzO), 77 (Ph).

²¹⁶ Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269-1274.

(±)-*trans*-2-(Phénylesulfonyl)-3-phényloxaziridine (58)C₁₃H₁₁NO₃S***N*-benzylidènebenzènesulfonamide - C₁₃H₁₁NO₂S**

Dans un montage Dean-Stark sont placés du tamis moléculaire 4Å (15 g), de la résine échangeuse d'ion Amberlyst 15 (200 mg), du benzènesulfonamide (15.7 g, 100 mmol), du toluène (150 mL) et du benzaldéhyde fraîchement distillé (10.75 g, 101 mmol). Le milieu réactionnel est maintenue sous agitation au reflux toute la nuit. Une fois à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le résidu est lavé avec un minimum de toluène. Les filtrats sont concentrés sous pression réduite jusqu'à obtention d'un solide. Ce dernier est trituré dans le pentane puis filtré. La *N*-benzylidènebenzènesulfonamide est obtenue sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 91% (22.30 g).

P_f 79 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.06 (s, 1H, CHN), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2 CH_b SO₂), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2 CH_b), 7.65-7.59 (m, 2H, CH_d SO₂ et CH_d), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2 CH_c), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2 CH_c SO₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.6 (CHN), 138.1 (C_{q,a} SO₂), 135.1 (C), 133.5 (C), 132.2 (C_{q,a}), 131.4 (2 C), 129.1 (2 C), 129.1 (2 C), 128.0 (2 C); **IR** (film) 1596, 1569, 1446, 1311, 1157, 1087, 797, 748, 682 cm⁻¹.

(±)-*trans*-2-(Phénylsulfonyl)-3-phényloxaziridine (**58**) - C₁₃H₁₁NO₃S²¹⁷

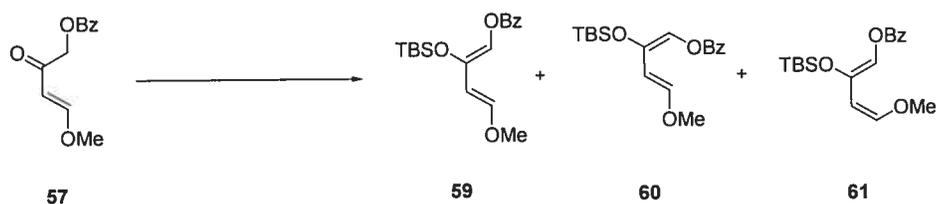


L'imine (1.0 g, 4.1 mmol) est additionnée en une fois à une suspension d'acide *méta*-chloroperbenzoïque (77%, 1.0 g, 4.5 mmol) et de potasse en poudre (687 mg, 12.2 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL) à température ambiante. Le mélange est agité 15 minutes à cette température puis filtré. Le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite et l'oxaziridine **58** est obtenue sous la forme d'un solide blanc de manière quantitative sans autre purification.

P_f 94 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2 CH_b SO₂), 7.77 (t, *J* = 7.5, Hz, 1H, CH_d SO₂), 7.64 (t, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H, 2 CH_c SO₂), 7.51-7.37 (m, 5H, H_{Ph}), 5.50 (s, 1H, HCNO); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 135.0 (C), 134.6 (C_{q a}), 131.4 (C), 130.4 (C_{q a} SO₂), 129.4 (2 C), 129.3 (2 C), 128.7 (2 C), 128.2 (2 C), 76.3 (CNO); IR (film) 3069, 1930, 1599, 1572, 1353, 1171, 1089, 735, 631 cm⁻¹.

1-Benzoyloxy-2-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy-4-méthoxybuta-1,3-diène (**59**, **60**, **61**)

C₁₈H₂₆O₄Si

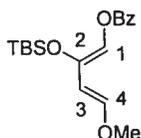


À une solution de (*E*)-1-(benzoyloxy)-4-méthoxybut-3-én-2-one **57** (100 mg, 0.454 mmol) dans le tétrachlorure de carbone (4 mL) et la triéthylamine (126 µL, 0.91 mmol) à température ambiante sous argon est ajouté goutte à goutte le triflate de *tert*-

²¹⁷ D'autres méthodes de la littérature ont été testées pour l'oxydation mais aucune ne s'est montrée aussi efficace ni aussi reproductible. (a) Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203. *Coll. Vol. 8*, page 546. (b) Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087-2089.

butyldiméthylsilyle (125 μ L, 0.54 mmol). Après 10 minutes d'agitation, du tétrachlorure de carbone (4 mL), de la triéthylamine (1 mL) et une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) sont ajoutés au milieu. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour donner le mélange des produits **59**, **60** et **61**. Le ratio est déterminé par RMN ^1H . Les intégrales comparées sont celles des trois protons des doubles liaisons ainsi que ceux portés par le TBS et le CH_3 . La stéréochimie relative des trois molécules est donnée après comparaison avec les données RMN de la littérature.²¹⁸

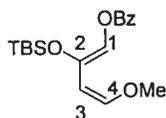
(1Z,3E)-1-Benzoyloxy-2-(tert-butylidiméthylsilyl)oxy-4-méthoxybuta-1,3-diène
(59)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.16-8.01 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aro b}}$), 7.60-7.53 (m, 1H, $\text{H}_{\text{aro d}}$), 7.50-7.43 (m, 2H, aro c), 6.93 (s, 1H, H_1), 6.84 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H_4), 5.32 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H_3), 3.61 (s, 3H, CH_3O), 1.01 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.15 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 163.5 (C_2), 149.6 (CO), 137.5 (C_4), 133.3 ($\text{C}_{\text{aro d}}$), 129.9 (2 $\text{C}_{\text{aro b}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{q aro a}}$), 128.4 (2 $\text{C}_{\text{aro c}}$), 119.3 (C_3), 99.9 (C_1), 56.5 (CH_3O), 25.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 18.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -4.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335.16731. trouvé 335.16680. calc pour $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 357.14926. trouvé 357.14860; **IR** (film) 2930, 2858, 1726, 1663, 1254, 1116, 709 cm^{-1} .

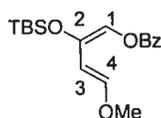
²¹⁸ Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269-1274.

(1Z,3Z)-1-Benzoyloxy-2-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy-4-méthoxybuta-1,3-diène
(60)



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16-8.01 (m, 2H, H_{aro b}), 7.61 (s, 1H, H₁), 7.60-7.53 (m, 1H, H_{aro d}), 7.50-7.43 (m, 2H, aro c), 6.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄), 4.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 1.03 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.23 (s, 6H, (CH₃)₂Si); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 163.3 (C₂), 147.1 (CO), 135.5 (C₄), 133.1 (C_{aro d}), 130.1 (2 C_{aro b}), 128.5 (C_{q aro a}), 128.3 (2 C_{aro c}), 124.2 (C₃), 101.3 (C₁), 60.7 (CH₃O), 25.7 ((CH₃)₃C), 18.1 ((CH₃)₃C), -4.41 ((CH₃)₂Si); **HRMS** (ESI) calc pour C₁₈H₂₇O₄Si [M+H]⁺ : 335.16731. trouvé 335.16680. calc pour C₁₈H₂₆O₄SiNa [M+Na]⁺ : 357.14926. trouvé 357.14860; **IR** (film) 2930, 2858, 1726, 1663, 1254, 1116, 709 cm⁻¹.

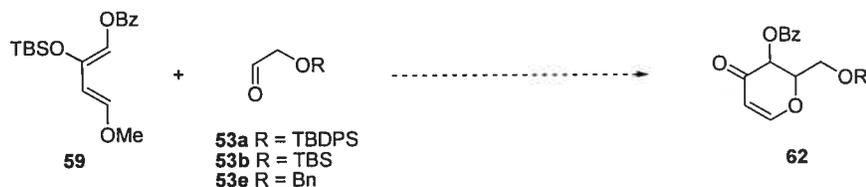
(1E,3E)-1-Benzoyloxy-2-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy-4-méthoxybuta-1,3-diène
(61)



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16-8.01 (m, 2H, H_{aro b}), 7.60-7.53 (m, 1H, H_{aro d}), 7.50-7.43 (m, 2H, aro c), 7.06 (s, 1H, H₁), 6.90 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₄), 5.86 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₃), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 0.99 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.01 (s, 6H, (CH₃)₂Si); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 163.3 (C₂), 150.4 (CO), 140.6 (C₄), 132.9 (C_{aro d}), 129.6 (2 C_{aro b}), 129.6 (C_{q aro a}), 128.3 (2 C_{aro c}), 121.3 (C₃), 97.6 (C₁), 56.8 (CH₃O), 25.6 ((CH₃)₃C), 17.8 ((CH₃)₃C), -4.59 ((CH₃)₂Si); **HRMS** (ESI) calc pour C₁₈H₂₇O₄Si [M+H]⁺ : 335.16731. trouvé 335.16680. calc pour C₁₈H₂₆O₄SiNa [M+Na]⁺ : 357.14926. trouvé 357.14860; **IR** (film) 2930, 2858, 1726, 1663, 1254, 1116, 709 cm⁻¹.

Benzoate de 2-(méthoxy)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyran-3-yle (62)

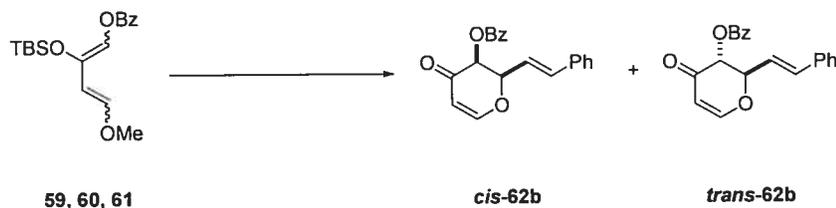
– protocole du tableau 13



Les protocoles sont identiques à ceux décrits pour la synthèse du produit **54a**. Pour le cas des entrées 12 à 23, le diène est mis en dernier après 30 minutes d'agitation. L'acide triflique et le fluorure de tétrabutylammonium sont ajoutés en quantités stoechiométriques.

Benzoate de 4-oxo-2-((E)-styril)-3,4-dihydro-2H-pyran-3-yle (62b)

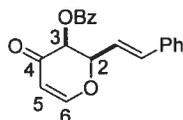
$C_{20}H_{16}O_4$



Au mélange de diènes **59**, **60** et **61** (préparé à partir d'1 mmol d'énone **57**) sont ajoutés successivement, à température ambiante, le dichlorométhane (10 mL), le cinnamaldéhyde fraîchement distillé (250 μ L, 2 mmol) puis l'éthérate de trifluorure de bore fraîchement distillé (125 μ L, 1 mmol). Le milieu est maintenu sous agitation continue pendant 12 heures à température ambiante puis une solution d'acide chlorhydrique 10% est ajoutée. La solution est concentrée sous pression réduite puis la phase organique est extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées au sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Les produits **62b** sont purifiés sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Les produits **62b** sont obtenus sous forme d'une

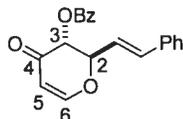
huile jaune avec un rendement de 72% (230 mg) et un ratio cis : trans de 85 : 15. Ce ratio est obtenu en comparant l'intégration des signaux 5.88 (d, H_{3-cis}) et 5.72 (d, H_{3-trans}) et des signaux 5.36-5.31 (m, H_{2-cis}) et 5.18 (dd, H_{2-trans}).

Produit cis

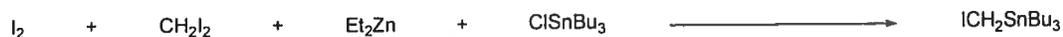


R_f 0.33 (30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (d, *J* = 7.35 Hz, 2H, H_{aro-b-Bz}), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{aro}), 7.49-7.27 (m, 8H, H_{aro}, H₆), 6.82 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CHPh), 6.36 (dd, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 1H, CH=CHPh), 5.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H₃), 5.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₅), 5.36-5.31 (m, 1H, H₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 186.8 (C₄), 165.0 (COPh), 162.2 (C₆), 136.5 (CHPh), 135.5 (C_{q-Ph}), 133.5 (2 C_{aro-b-Bz}), 130.0 (CH_{d-Bz}), 128.9 (C_{q-Bz}), 128.6 (3 C_{aro}), 128.4 (2 C_{aro}), 126.8 (2 C_{aro}), 119.6 (CH=CHPh), 105.6 (C₅), 80.8 (C₂), 70.8 (C₃); **IR** (film) 3060, 2922, 1729, 1689, 1596, 1247, 1119, 710 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₂₀H₁₆O₄Na [M+Na]⁺ : 343.09408. trouvé 343.09444.

Produit trans

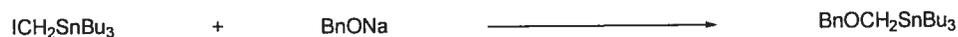


R_f 0.33 (30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (d, *J* = 7.35 Hz, 2H, H_{aro-b-Bz}), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{aro}), 7.49-7.27 (m, 8H, H_{aro}, H₆), 6.82 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CHPh), 6.30 (dd, *J* = 15.9, 7.5 Hz, 1H, CH=CHPh), 5.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H₃), 5.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₅), 5.18 (dd, *J* = 12.1, 7.5 Hz, 1H, H₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 188.0 (C₄), 165.1 (COPh), 162.8 (C₆), 136.7 (CHPh), 135.3 (C_{q-Ph}), 133.5 (2 C_{aro-b-Bz}), 129.94 (CH_{d-Bz}), 129.0 (C_{q-Bz}), 128.6 (3 C_{aro}), 128.4 (2 C_{aro}), 126.9 (2 C_{aro}), 122.04 (CH=CHPh), 105.6 (C₅), 81.8 (C₂), 72.0 (C₃); **IR** (film) 3060, 2922, 1729, 1689, 1596, 1247, 1119, 710 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₂₀H₁₆O₄Na [M+Na]⁺ : 343.09408. trouvé 343.09444.

(Iodo)tributylstanane - C₁₃H₂₉ISn

Du diéthylzinc (5 mL, 49 mmol) est ajouté à une solution de I₂ (12g, 49 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) et l'éther (10 mL) à 0 °C. Le milieu passe de violet à incolore puis blanc. L'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes puis du diiodométhane (4 mL, 49 mmol) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes. Enfin, du chlorure de tributylstanane (8.8 mL, 33 mmol) est ajouté au milieu. L'agitation est maintenue toute la nuit. De l'eau et de l'éther de pétrole sont ajoutés au milieu. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit est directement employé dans la substitution nucléophile suivante.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.66-0.74 (m, 29H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 29.3 (3 CH₂), 27.4 (3 CH₂), 13.7 (3 CH₃), 8.4 (3 CH₂), 0.7 (CH₂I); **IR** (film) 2957, 2925, 907, 735 cm⁻¹.

(Benzyloxyméthyl)tributylstanane - C₂₀H₃₆OSn

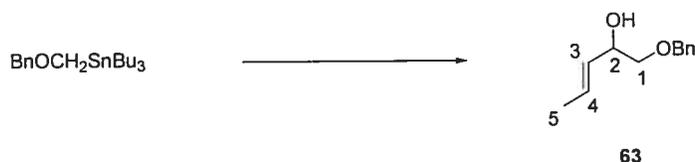
Le produit iodé obtenu précédemment (33 mmol) est ajouté sur une solution d'alcool benzylique (3.76 mL, 36.3 mmol) et d'hydruure de sodium (1.18 g, 49.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 mL). L'agitation est maintenue toute la nuit. De l'eau et de l'éther de pétrole sont ajoutés au milieu. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit est directement employé dans la transmétallation suivante.

R_f 0.70 (10% d'éther éthylique dans les hexanes); **P_{eb}** 115 °C (0.15 mmHg); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.27 (m, 5H, H_{Ph}), 4.47 (s, 2H, CH₂Ph), 3.80 (s, 2H, CH₂Sn), 1.60-0.82 (m, 27H, SnBu₃); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 138.9 (C_{q aro a}), 128.1 (2 C_{aro c}), 127.5 (2 C_{aro b}), 127.2 (C_{aro c}), 77.2 (CH₂Ph), 61.4 (CH₂Sn),

29.1 (3 CH₂), 27.3 (3 CH₂), 13.7 (3 CH₃), 9.0 (3 CH₂); **IR** (film) 2928, 1455, 907, 734 cm⁻¹.

(E)-1-(Benzyloxy)pent-3-én-2-ol (63)

C₁₂H₁₆O₂



Du butyllithium (2,5 M dans les hexanes, 5.8 mL, 14.4 mmol) est additionné sur l' α -alkoxyorganostanane (5.93 g, 14.4 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (100 mL) à -78 °C. Après 5 minutes, le crotonaldéhyde (1.0 mL, 12.0 mmol) est ajouté. Après une heure d'agitation à -78 °C, de l'eau et de l'éther de pétrole sont ajoutés au milieu. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 30% d'acéte d'éthyle dans les hexanes permet d'obtenir le composé **63** correspondant sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 84% (1.949 g).

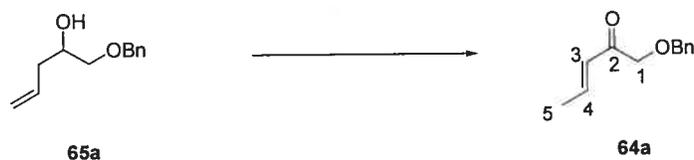
R_f 0.33 (30% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.27 (m, 5H, H_{Ph}), 5.78 (dq, $J = 15.4, 6.5, 1.1$ Hz, 1H, H₄), 5.46 (ddq, $J = 15.4, 6.7, 1.5$ Hz, 1H, H₃), 4.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.31-4.27 (m, 1H, H₂), 3.49 (dd, $J = 9.6, 3.4$ Hz, 1H, H_{1 α}), 3.37 (dd, $J = 9.6, 8.2$ Hz, 1H, H_{1 β}), 2.76 (s, 1H, OH), 1.71 (ddd, $J = 6.5, 1.5, 0.8$ Hz, 3H, H₅); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 137.7 (C_{q a}), 129.3 (C₃), 128.4 (C₄), 128.3 (2 C_{aro c}), 127.6 (2 C_{aro b}), 127.6 (C_{aro d}), 74.2 (C₁), 73.1 (CH₂Ph), 71.1 (C₂), 17.7 (C₅); **IR** (film) 3437, 2858, 1453, 1106, 833, 632 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₂H₁₆O₂Na [M+Na]⁺ : 215.10425 trouvé 215.10407; **MS** 192 (M), 174 (-H₂O), 161, 107 (BnO), 91 (Bn).

(E)-1-(Benzyloxy)pent-3-én-2-one (64a)**Oxydation au dichromate de pyridinium de l'alcool 63**

L'alcool **63** (1.0 g, 5.2 mmol) est dilué dans le dichlorométhane (30 mL) auquel sont ajoutés de la célite (5 g) et du tamis moléculaire 4 Å (5 g) et du dichromate de pyridinium (3.91 g, 10.4 mmol). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 12 heures puis le milieu est filtré sur florisil, lavé au dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le produit est alors purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'éther éthylique dans les hexanes. Le produit **64a** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 69% (683 mg).

Oxydation de Sigman de l'alcool 63

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **26b** décrit ci-dessus en utilisant l'alcool **63** (192 mg, 1.0 mmol), du Pd(IPr)(OAc)₂·H₂O (31 mg, 0.05 mmol), de l'acétate de tétrabutylammonium (15 mg, 0.05 mmol), du tamis moléculaire 4Å (1 g), et du toluène (40 mL) sous atmosphère d'oxygène. Le produit **64a** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 88% (167 mg).

Oxydation et isomérisation à partir de l'alcool 65a

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **64b** décrit ci-dessus en utilisant l'alcool **65a** (2.88 g, 15 mmol), l'IBX (6.18 g, 22.5 mmol) et la triéthylamine (3.5 mL, 45 mmol). Le produit **64** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 71% (2.02 g).

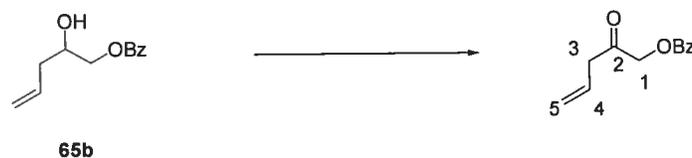
R_f 0.25 (20% d'éther éthylique dans les hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.51-7.19 (m, 5H, H_{Ph}), 6.97 (dq, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H, H_2), 6.30 (dd, $J = 15.7, 1.6$ Hz, 1H, H_3), 4.60 (s, 2H, H_4), 4.21 (s, 2H, CH_2Ph), 1.89 (dd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H, H_5); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 196.6 (C_2), 143.9 (C_4), 137.1 ($\text{C}_{\text{q aro a}}$), 128.4 (2 $\text{C}_{\text{aro c}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{aro d}}$), 127.8 (2 $\text{C}_{\text{aro b}}$), 127.6 (C_3), 73.8 (C_1), 73.1 (CH_2Ph), 18.4 (C_5); IR (film) 3031, 2861, 1691, 1626, 1441, 1117, 970, 737 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 213.0891 trouvé 213.0886.

Benzoate de 2-oxopent-3-ényle (64b)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$



Benzoate de 2-oxopent-4-ényle - $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$



Oxydation à l'IBX dans le DMSO de l'alcool 65b

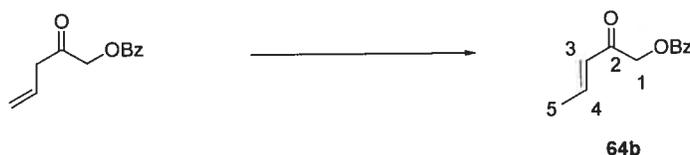
L'alcool **65b** (10.3 g, 50 mmol) est additionné à une solution d'IBX (20.6 g, 75 mmol) dans le diméthylsulfoxyde (200 mL). Après six heures d'agitation à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu. Le milieu réactionnel est alors filtré puis le filtrat est lavé à l'eau et avec une petite quantité d'éther. Le milieu réactionnel est alors extrait avec de l'éther éthylique, lavé plusieurs fois à l'eau puis séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation le produit d'oxydation est obtenu de manière quantitative avec un degré de pureté suffisant pour l'employer directement dans la réaction d'isomérisation.

Oxydation au dichromate de pyridinium de l'alcool 63

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **65a** décrit ci-dessus en utilisant l'alcool **65b** (1.0 g, 4.9 mmol), la célite (1 g), du tamis moléculaire 4 Å (1 g) et du dichromate de pyridinium (3.65 g, 9.7 mmol). Le produit est alors purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'éther éthylique dans les hexanes. Le produit **64b** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 60% (594 mg).

R_f 0.23 (20% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aro b}}$), 7.54 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aro d}}$), 7.41 (tapp, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aro c}}$), 5.96-5.86 (m, 1H, H_4), 5.21-5.14 (m, 2H, H_5), 4.90-4.87 (m, 2H, H_3), 3.25 (s, 2H, H_1); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 201.8 (C_2), 165.9 (COPh), 133.6 ($\text{C}_{\text{aro d}}$), 130.0 (C_4), 129.3 ($\text{C}_{\text{q a}}$, 2 $\text{C}_{\text{aro b}}$), 128.6 (2 $\text{C}_{\text{aro c}}$), 119.9 (C_5), 68.1 (C_1), 44.0 (C_3); **IR** (film) 1724, 1414, 1275, 1027, 712 cm^{-1} ; **MS** 204 (M), 176, 105 (Bz), 77 (Ph).

Benzoate de 2-oxopent-3-ényle (**64b**) - $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$



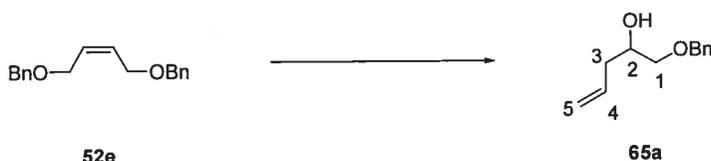
De la triéthylamine (11 mL, 150 mmol) est ajouté à la cétone (10.2 g, 50 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (200 mL). Le milieu est alors porté à reflux et l'agitation est maintenue à cette température toute la nuit. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite puis purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'éther éthylique dans les hexanes. Le produit **64b** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 98% à partir de l'alcool **65b** (10.0 g)

R_f 0.26 (20% d'éther éthylique dans les hexanes); P_f 34 °C; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.09 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aro b}}$), 7.6-7.53 (m, 1H, $\text{H}_{\text{aro d}}$), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aro c}}$), 6.99 (dq, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H, H_4), 6.23 (dq, $J = 15.8, 1.7$ Hz, 1H, H_3), 5.04 (s, 2H, H_1), 1.90 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H, H_5); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 192.2 (C_2), 165.9 (COPh), 144.7 (C_4), 133.3 ($\text{C}_{\text{aro d}}$), 129.9 (2 $\text{C}_{\text{aro b}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{q a}}$), 128.4 (2 $\text{C}_{\text{aro c}}$), 127.5 (C_3), 67.2 (C_1), 18.6 (C_5); **IR** (film) 3441, 2046,

1718, 1451, 1273, 1118, 710 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 205.08592. trouvé 205.08643. calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 227.06787. trouvé 227.06803; **MS** 165, 135, 120 (BzO), 105 (Bz), 77 (Ph).

1-(Benzyloxy)pent-4-én-2-ol (65a)

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$



Le diol di-protégé **52e** (5.36 g, 20 mmol) est mis en solution dans du dichlorométhane (100 mL), refroidi à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, et traité avec de l'ozone jusqu'à obtenir une coloration bleue. Du tétrahydrofurane (100 mL) est alors ajouté puis le dichlorométhane est évaporé. Bien qu'aucun problème n'ait eu lieu, une attention particulière a été portée lors de cette étape. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (10 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. La solution est maintenue à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant l'ajout de poudre de zinc (5.23 g, 80 mmol) et l'ajout très lent du bromure d'allyle (5.0 mL, 60 mmol). Après une heure d'agitation à cette température, un dépôt blanc apparaît sur les parois. Le milieu réactionnel est alors filtré sur célite puis évaporé. Le résidu obtenu est alors dilué dans l'éther et lavé à l'eau, au bicarbonate de sodium, à l'eau puis enfin à une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est ensuite séché sur sulfate de magnésium puis concentré sous pression réduite. Une purification sur gel de silice avec un éluant de 40% d'éther éthylique dans les hexanes permet d'obtenir le produit **65a** désiré avec un rendement de 81% (6.23 g) sous forme d'huile incolore.

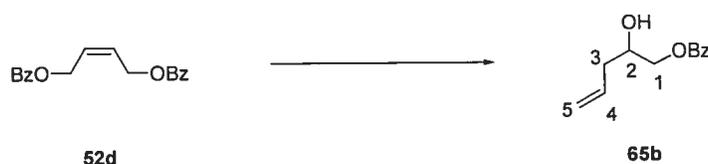
Remarque : Il est à noter que des traces de dichlorométhane ralentissent la réaction. Dans de tels cas, la réaction est agitée toute la nuit de $0\text{ }^\circ\text{C}$ à t. a.

R_f 0.28 (40% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.40-7.28 (m, 5H, H_{aro}), 5.84 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H, H_4), 5.16-5.08 (m, 2H, H_5), 4.56 (s, 2H, CH_2Ph), 3.92-3.85 (m, 1H, H_2), 3.52 (dd, $J = 9.5, 3.4$ Hz, 1H,

H₁), 3.39 (dd, $J = 9.5, 7.4$ Hz, 1H, H₁), 2.51 (bs, 1H, OH), 2.27 ("t", $J = 6.7$ Hz, 1H, H₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 137.9 (C_{q aro a}), 134.2 (C₄), 128.4 (2 C_{aro c}), 127.7 (C_{aro d}), 127.7 (2 C_{aro b}), 117.6 (C₅), 73.8 (C₁), 73.3 (CH₂Ph), 69.6 (C₂), 37.83 (C₃); **IR** (film) 3408, 3030, 2862, 1722, 1454, 1097, 1027, 738, 699 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₂H₁₇O₂ [M+H]⁺ : 193.12231. trouvé 193.12216. calc pour C₁₂H₁₆O₂Na [M+Na]⁺ : 215.10425. trouvé 215.10422.

Benzoate 2-hydroxy-4-ènyle (65b)

C₁₂H₁₄O₃

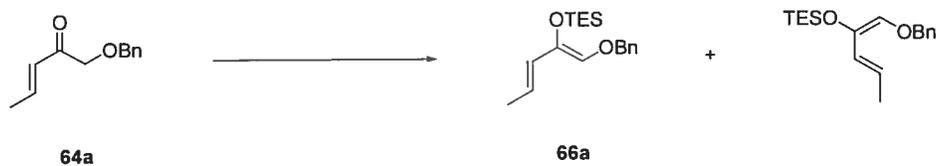


La réaction est effectuée selon le protocole du produit **65a** décrit ci-dessus en utilisant le diol di-protégé **52d** (14.8 g, 50 mmol), l'ozone, la solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20 mL), la poudre de zinc (9.81 g, 150 mmol) et le bromure d'allyle (17.0 mL, 201 mmol). Le produit **65b** désiré est isolé sous forme d'huile visqueuse incolore avec un rendement de 88% (18.14 g).

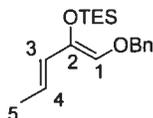
R_f 0.31 (40% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H, H_{aro b}), 7.54 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{aro d}), 7.41 (tapp, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{aro c}), 5.86 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 7.1$ Hz, 1H, H₄), 5.20-5.13 (m, 2H, H₅), 4.38 (dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 1H, H₃), 4.27 (dd, $J = 11.4, 6.7$ Hz, 1H, H₃), 4.05 (tdd, $J = 12.5, 6.7, 3.7$ Hz, 1H, H₂), 3.08 (bs, 1H, OH), 2.43-2.31 (m, 2H, H₁); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 166.7 (C=O), 133.4 (C₄), 133.2 (C_{aro d}), 129.8 (C_{q a}), 129.6 (C_{aro b}), 128.4 (C_{aro d}), 118.7 (C₅), 69.2 (C₂), 68.4 (C₁), 38.2 (C₃); **IR** (film) 3443, 2945, 1716, 1601, 1451, 1310, 1115, 708 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₂H₁₅O₃ [M+H]⁺ : 207.10157. trouvé 207.10048. calc pour C₁₂H₁₄O₃Na [M+Na]⁺ : 229.08352. trouvé 229.08361; **MS** 206, 165, 122 (BzO) 105 (Bz), 77 (Ph).

((1Z,3E)-1-(Benzyloxy)penta-1,3-di n-2-yloxy)(triéthyl)diméthylsilane (66a)

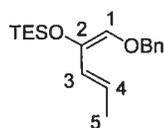
C₁₈H₂₈O₂Si



L'énone **64a** (500 mg, 2.6 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (2 mL) est ajoutée avec un goutte à goutte régulier à une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (790 mg, 4.0 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) maintenue à -78  C. L'agitation est maintenue à -78  C pendant dix minutes puis le chlorure de triéthylsilyle (700  L, 4.0 mmol) est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est maintenue toute la nuit sans contrôle de la température. Le milieu passe de jaune vif à orange. Le mélange réactionnel est alors concentré sous pression réduite (température < 40  C) et de l'éther éthylique est ajouté. Le milieu est ensuite filtré sur c lrite puis évaporé sous pression réduite (température < 40  C). Une purification sur gel de silice avec un  uant de 20% d'acétate d'éthyle et 5% de triéthylamine dans les hexanes permet d'obtenir le produit **66a** désiré avec un rendement de 44% (348 mg) sous forme d'huile visqueuse jaune claire. Les isomères (1Z) et (1E) sont obtenus en proportion 1 pour 1 (calculé par RMN ¹H).



R_f 0.71 (20% d'acétate d'éthyle et 5% de triéthylamine dans les hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)   ppm 7.39-7.27 (m, 5H, H_{aro}), 5.79 (dq, $J = 15.1, 6.5$ Hz, 1H, H₄), 5.74 (s, 1H, H₁), 5.68 (dq, $J = 15.1, 1.0$ Hz, 1H, H₃), 4.79 (s, 2H, CH₂Ph), 1.76 (dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 1H, H₅), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 6H, 3 CH₂CH₃), 0.65 (q, $J = 7.9$ Hz, 9H, 3 CH₂CH₃); IR (film) 2956, 2877, 1726, 1556, 1267, 909, 734 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc pour C₁₈H₂₉O₂Si [M+H]⁺ : 305.1931. trouvé 305.1928.



R_f 0.71 (20% d'acétate d'éthyle et 5% de triéthylamine dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.39-7.27 (m, 5H, H_{aro}), 7.11 (dq, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 1H, H_4), 6.53 (dq, $J = 15.6, 1.7$ Hz, 1H, H_3), 5.00 (s, 1H, H_1), 4.69 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.55 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 1.92 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H, H_5), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 6H, 3 CH_2CH_3), 0.65 (q, $J = 7.9$ Hz, 9H, 3 CH_2CH_3); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 145.9 (C_2), 137.7 ($\text{C}_{\text{q aro a}}$), 128.8 (2 $\text{C}_{\text{aro c}}$), 128.3 (2 $\text{C}_{\text{aro b}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{aro d}}$), 128.2 (C_4), 126.1 (C_3), 97.8 (C_1), 69.2 (CH_2Ph), 19.1 (C_5), 7.0 (CH_2CH_3), 5.21 (CH_2CH_3); **IR** (film) 2956, 2877, 1726, 1556, 1267, 909, 734 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.1931. trouvé 305.1928.

Benzoate de (1Z,3E)-2-(Triéthylsilyloxy)penta-1,3-diényle (66b)

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$

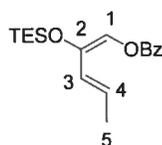


La réaction est effectuée selon le protocole du produit **66a** décrit ci-dessus en utilisant l'énone **64b** (500 mg, 2.45 mmol), le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (732 mg, 3.67 mmol) et le chlorure de triéthylsilyle (620 μL , 3.67 mmol). Le produit **66b** est isolé avec un rendement de 59% (460 mg) sous forme d'huile visqueuse incolore.

R_f 0.62 (20% d'acétate d'éthyle et 5% de triéthylamine dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aro b}}$), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aro d}}$), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aro c}}$), 6.32 (s, 1H, H_1), 5.94 (dq, $J = 15.4, 1.2$ Hz, 1H, H_3), 5.57 (dq, $J = 15.4, 6.8$ Hz, 1H, H_4), 1.74 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 3H, H_5), 0.91 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H, CH_2CH_3), 0.12 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H, CH_2CH_3); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 163.6 (COPh), 134.0 (C_2), 133.0 ($\text{C}_{\text{aro d}}$), 131.1 (C_1), 130.0 (2 $\text{C}_{\text{aro b}}$), 129.8 ($\text{C}_{\text{q aro a}}$), 128.3 (2 $\text{C}_{\text{aro c}}$), 122.4 (C_3), 121.2 (C_4), 17.9 (C_5), 6.3 (3 CH_2),

4.4 (3 CH₃); **IR** (film) 2955, 2877, 1731, 1266, 1130, 743 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₈H₂₇O₃Si [M+H]⁺ : 319.17240 trouvé 319.17159. calc pour C₁₈H₂₆O₃SiNa [M+Na]⁺ : 341.15434 trouvé 341.15340.

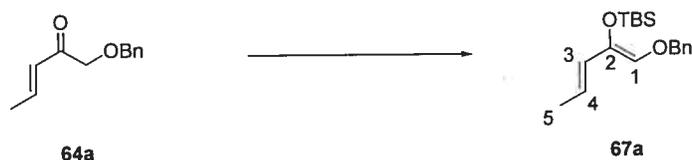
Le rendement de 59% ci-dessus est à pondérer par le fait que certaines fractions ont été retirées puisqu'elles contenaient un autre produit qui n'a pu être isolé. Ce dernier semble être l'isomère du produit **66b**.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{aro b}), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{aro d}), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{aro c}), 7.06 (dq, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 1H, H₄), 6.30 (dq, *J* = 15.9, 1.6 Hz, 1H, H₃), 5.08 (s, 1H, H₁), 1.98 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H, H₅), 0.91 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H, CH₂CH₃), 0.12 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H, CH₂CH₃).

((1Z,3E)-1-(Benzyloxy)penta-1,3-diène-2-yloxy)(tert-butyl)diméthylsilane (67a)

C₁₈H₂₈O₂Si



La réaction est effectuée selon le protocole du produit **66a** décrit ci-dessus en utilisant l'énone **64a** (500 mg, 2.6 mmol), le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (790 mg, 4.0 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (600 mg, 4.0 mmol). Le produit **67a** est isolé avec un rendement de 51% (403 mg) sous forme d'huile visqueuse incolore.

R_f 0.74 (20% d'acétate d'éthyle et 5% de triéthylamine dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.58-7.15 (m, 5H, H_{aro}), 5.79 (qd, *J* = 15.4, 6.6 Hz, 1H, H₄), 5.73 (s, 1H, H₁), 5.67 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H₃), 4.77 (s, 2H, CH₂Ph), 1.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₅), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.14 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (100 MHz,

CDCl₃) δ ppm 137.1 (C₂), 134.5 (C_q aro a), 131.5 (C₄), 128.4 (2 C_{aro c}), 127.9 (C_{aro d}), 127.7 (2 C_{aro b}), 126.0 (C₃), 120.9 (C₁), 74.0 (CH₂Ph), 26.0 (C(CH₃)₃), 18.6 (C₅), 17.8 (C(CH₃)₃), -4.26 (Si(CH₃)₂); **IR** (film) 3680, 2936, 1054, 1032, 906, 731 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₈H₂₉O₂Si [M+H]⁺ : 305.19313. trouvé 305.19215.

Benzoate de (1Z,3E)-2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)penta-1,3-diényle (67b)

C₁₈H₂₆O₃Si



La réaction est effectuée selon le protocole du produit **66a** décrit ci-dessus en utilisant l'énone **64b** (500 mg, 2.45 mmol), le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (732 mg, 3.67 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (555 mg, 3.67 mmol). Le produit **66b** est isolé avec un rendement de 72% (562 mg) sous forme d'huile visqueuse incolore.

R_f 0.67 (20% d'acétate d'éthyle et 5% de triéthylamine dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{aro b}), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{aro d}), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{aro c}), 6.29 (s, 1H, H₁), 5.95 (dq, $J = 15.4, 1.3$ Hz, 1H, H₃), 5.58 (dq, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 1H, H₄), 1.74 (dd, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 3H, H₅), 0.82 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.12 (s, 6H, (CH₃)₂Si); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 163.6 (COPh), 134.0 (C₂), 133.1 (C_{aro d}), 131.2 (C₁), 130.0 (2 C_{aro b}), 129.8 (C_q aro a), 128.4 (2 C_{aro c}), 122.4 (C₃), 121.3 (C₄), 25.3 (CH₃)₃C, 18.0 (CH₃)₃C, 17.9 (C₅), -5.36 ((CH₃)₂Si); **IR** (film) 2957, 2878, 1731, 1267, 1130 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₈H₂₇O₃Si [M+H]⁺ : 319.17240 trouvé 319.17227. calc pour C₁₈H₂₆O₃SiNa [M+Na]⁺ : 341.15434 trouvé 341.15394.

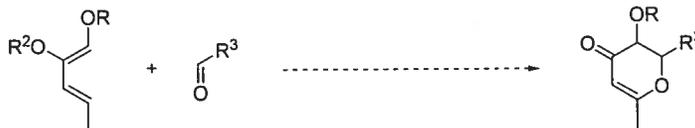
Dihydropyrone à partir des diènes 66a, 66b, 67a et 67b – protocole du tableau 14

66a R = Bn, R² = TES

67a R = Bn, R² = TBDPS

66b R = Bz, R² = TES

67b R = Bz, R² = TBS



Les protocoles sont identiques à ceux décrits pour la synthèse du produit 54a.

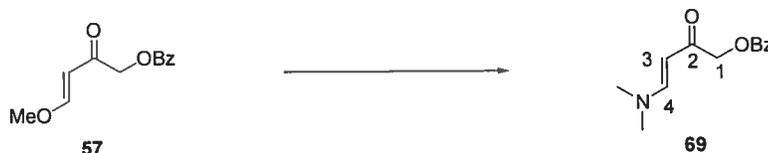
(E)-1-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-4-(diméthylamino)but-3-én-2-one (68)

C₁₂H₂₅NO₂Si



Le diène **55** (1.0 g, 4.4 mmol) est additionné en une fois à une suspension d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (77%, 1.18 g, 5.3 mmol) et de potasse en poudre (740 mg, 13.2 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL) à -10 °C (acétone glace). Le mélange est agité 15 minutes à cette température puis filtré. Le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite. L' α -hydroxycétone désirée est obtenue sous la forme d'une solide jaunâtre purifié sur gel de silice avec un éluant de 100% acétate d'éthyle. Le produit huile jaune pâle avec un rendement de 56% (597 mg).

R_f 0.22 (100% acétate d'éthyle); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H₄), 5.52 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H₃), 4.12 (s, 2H, H₁), 3.10 (s, 3H, CH₃N), 2.85 (s, 3H, CH₃N), 0.93 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.09 (s, 1H, (CH₃)₂Si); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 197.4 (C₂), 153.7 (C₄), 90.7 (C₃), 68.2 (C₁), 44.9 (CH₃N), 37.0 (CH₃N), 25.9 ((CH₃)₃C), 18.3 ((CH₃)₃C), -5.41 ((CH₃)₂Si); **IR** (film) 2928, 2856, 1654, 1571, 1434, 1353, 1254, 1097, 837, 779 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₂H₂₆NO₂Si [M+H]⁺ : 244.1727 trouvé 244.1734.

Benzoate de (*E*)-4-(diméthylamino)-2-oxobut-3-ényle (69)C₁₃H₁₅NO₃

De la diméthylamine dans le tétrahydrofurane (3 mL, 2 mol.L⁻¹, 5.4 mmol) est ajoutée à l'énone **57** (1.0 g, 4.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (40 mL) à -5 °C. L'agitation est maintenue toute la nuit de -5 °C à température ambiante puis le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le produit est obtenu pur sous forme d'un solide beige avec un rendement de 98% (1.04g).

R_f 0.30 (100% acétate d'éthyle); **P_f** 98 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_b), 7.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₄), 7.58 (t, *J* = 7.40, Hz, 1H, H_d), 7.46 ("t", *J* = 7.7 Hz, 2H, H_d), 5.18 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₃), 4.85 (s, 2H, H₁), 3.11 (s, 3H, CH₃N), 2.82 (s, 3H, CH₃N); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 190.3 (C₂), 166.1 (COPh), 153.5 (C₄), 133.0 (C_{aro d}), 129.9 (C_{q aro a}), 129.8 (2 C_{aro b}), 128.3 (2 C_{aro c}), 90.5 (C₃), 67.9 (C₁), 45.0 (CH₃N), 37.1 (CH₃N); **IR** (film) 2931, 1722, 1655, 1584, 1421, 1276, 1087, 911, 731 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₃H₁₆NO₃ [M+H]⁺ : 234.11247 trouvé 234.11249. calc pour C₁₃H₁₅NO₃Na [M+Na]⁺ : 256.09441 trouvé 256.09413; **MS** 233 (M), 122 (BzOH), 98 (-BzOCH₂).

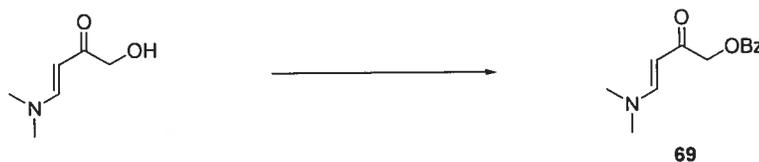
(*E*)-4-(Diméthylamino)-1-hydroxybut-3-én-2-one - C₆H₁₁NO₂

Le fluorure de tétrabutylammonium (3.60 mL, 3.6 mmol) est ajouté à une solution de **68** (434 mg, 1.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 mL) à 0 °C. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant un heure. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions aqueuses

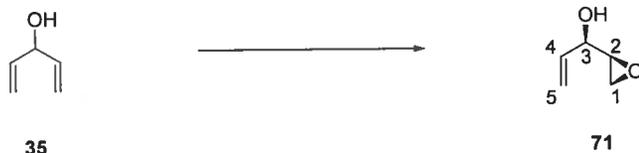
saturées de chlorure d'ammonium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle **95** est purifié sur gel de silice avec un éluant de 100% d'acétate d'éthyle. Le rendement est alors de 63% (145 mg).

R_f 0.27 (100% acétate d'éthyle); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H₄), 4.94 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H₃), 4.19 (s, 2H, H₁), 3.11 (s, 3H, CH₃N), 2.83 (s, 3H, CH₃N), 1.25 (bs, 1H, OH); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 197.8 (C₂), 152.3 (C₄), 90.3 (C₃), 65.4 (C₁), 44.9 (CH₃N), 37.0 (CH₃N); **IR** (film) 2927, 1728, 1587, 1422, 1257, 1083, 746 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₆H₁₂NO₂ [M+H]⁺ : 130.0860 trouvé 130.0862.

Benzoate de (*E*)-4-(diméthylamino)-2-oxobut-3-ényle (69) - C₁₃H₁₅NO₃



Le chlorure de benzoyle (130 μL, 2.2 mmol) est ajouté à une solution de (*E*)-4-(diméthylamino)-1-hydroxybut-3-én-2-one (145 mg, 1.1 mmol) dans la pyridine (10 mL) à 0 °C. L'agitation est maintenue toute la nuit sans contrôle de la température. Le milieu est extrait à l'eau et à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Le produit est concentré sous pression réduite puis purifié sur gel de silice avec un éluant de 100% d'acétate d'éthyle.

(2*S*, 3*R*)-1,2-Époxy-4-pentén-3-ol (71)

Le tétraisopropoxyde de titane (1 mL, 3.36 mmol) puis le tartrate de D(-)-diisopropyle (900 µL, 4.28 mmol) sont ajoutés à -35 °C à du tamis moléculaire 4 Å (900 mg) en suspension dans le dichlorométhane (50 mL). Après 40 minutes d'agitation à -35 °C, le divinylcarbinol **35** (4.0 g, 48 mmol) est ajouté suivi de l'hydroperoxyde de cumène (14 mL, 96 mmol).²¹⁹ Après 2 heures d'agitation, le milieu réactionnel est placé au congélateur pendant 2 jours. De l'éther éthylique (50 mL) et une solution saturée de sulfate de sodium (3 mL) sont alors ajoutés à cette température. Le milieu est vivement agité à température ambiante puis filtré sur célite (lavée à l'éther). Le milieu est concentré sous pression réduite puis soumis à une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 30% d'éther éthylique dans les hexanes. L'époxyde **71** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 81% (3.89 mg).

R_f 0.15 (30% d'éther éthylique dans les hexanes); **[α]_D²⁵** - 54.0 (*c* 0.75, CHCl₃) (litt.²²⁰ - 53.0; *c*, 0.73, CHCl₃); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 6.26 Hz, 1H, H₄), 5.35 (td, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H_{5α}), 5.22 (dt, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, H_{5β}), 4.30-4.24 (m, 1H, H₃), 3.07-3.04 (m, 1H, H₂), 2.77 (dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 1H, H_{1α}), 2.72 (dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 1H, H_{1β}), 2.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, OH); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 135.5 (C₄), 117.0 (C₅), 70.3 (C₃), 53.8 (C₂), 43.6 (C₁); **IR** (film) 3407, 2992, 1427, 1254, 932, 657 cm⁻¹; **MS** 99 (- H), 57.

²¹⁹ La réaction a également été faite avec l'hydroperoxyde de *tert*-butyle mais des rendements plus faibles sont observés.

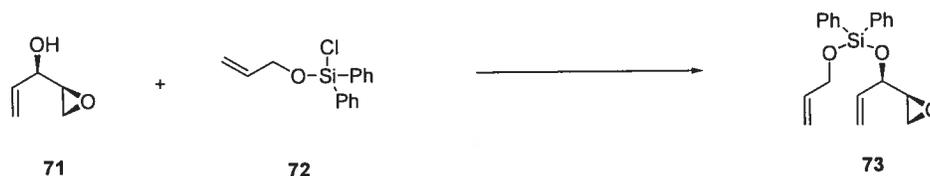
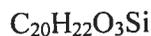
²²⁰ Romero, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264-8268.

Allyloxychlorodiphénylsilane (72)

72

L'alcool allylique (1 mL, 14.7 mmol) est ajouté goutte à goutte sur une solution de dichlorodiphénylsilane (3.1 mL, 14.7 mmol) et de triéthylamine (2.25 mL, 16.2 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL). L'agitation est maintenue toute la nuit à température ambiante puis le milieu réactionnel est évaporé. Le milieu est alors dilué dans les hexanes puis centrifugé ou filtré sur célite. L'alcool protégé **72** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif (4.02 g). Cette dernière est directement impliquée dans la réaction suivante.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.81-7.70 (m, 4H, H_{aro b}), 7.59-7.36 (m, 6H, H_{aro c}, H_{aro d}), 6.05-5.94 (m, 1H, CHCH₂), 5.42-5.34 (dddd, *J* = 17.1, 4.8, 3.5, 1.8 Hz, 1H, CHCH₂), 5.17 (tdd, *J* = 10.3, 3.5, 1.6 Hz, 1H, CHCH₂), 4.43 (dt, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H, CH₂OSi), 4.37 (dt, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H, CH₂OSi); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 136.5, 135.5, 134.9, 134.4, 134.1, 132.5, 132.2, 131.9, 131.7, 131.1, 130.4, 128.3, 128.1, 127.9, 115.5, 114.7, 64.7, 64.0; **IR** (film) 3072, 3049, 1430, 1124, 1072, 698 cm⁻¹; **MS** 239 (M-Cl), 217 (Ph₂SiCl), 140 (PhSiCl), 77 (Ph).

Allyl((*R*)-1-((*S*)-oxiran-2-yl)allyloxy)diphénylsilane (73)

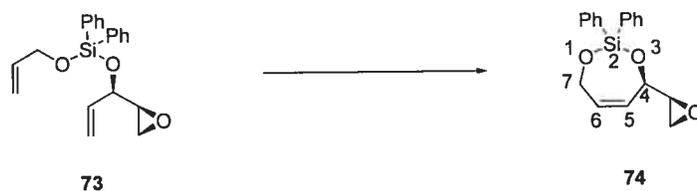
Le (2*S*,3*R*)-1,2-époxy-4-pentén-3-ol **71** (1.47 g, 14.7 mmol) est ajouté goutte à goutte sur une solution d'allyloxychlorodiphénylsilane **72** (4.02 g, 14.7 mmol) et de triéthylamine (2.25 mL, 16.2 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL). L'agitation est

maintenue toute la nuit à température ambiante puis le milieu réactionnel est évaporé. Le milieu est alors dilué dans les hexanes puis centrifugé ou filtré sur célite. Le diène **73** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement quasiment quantitatif (4.90 g). Cette dernière est directement impliquée dans la réaction suivante.

R_f 0.21 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25} - 10.8$ (c 2, CHCl₃); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.88-7.62 (m, 4H, H_{aro b}), 7.51-7.35 (m, 6H, H_{aro c}, H_{aro d}), 6.17-5.79 (m, 2H, CHCH₂), 5.57-5.07 (m, 4H, CHCH₂), 4.40-4.35 (m, 2H, CH₂OSi), 4.30-4.23 (m, 1H, CHOSi), 3.15-2.92 (m, 1H, CH_{époxyde}), 2.69 et 2.63 (dd, $J = 5.2, 3.9$ Hz, 1H, CH_{époxyde}), 2.55 et 2.48 (dd, $J = 5.2, 2.6$ Hz, 1H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 136.5, 136.4, 136.2, 135.1, 135.0, 134.9, 134.8, 132.4, 132.4, 132.4, 132.2, 130.5, 130.4, 130.3, 127.9, 127.8, 127.8, 116.8, 116.7, 114.6, 114.6, 73.7, 73.5, 63.9, 63.9, 54.1, 54.1, 45.2; **IR** (film) 3070, 2862, 1591, 1429, 1125, 720 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₂₀H₂₂O₃NaSi [M+Na]⁺ : 361.1219 trouvé 361.1230.

(R, Z)-4-((S)-Oxiran-2-yl)-2,2-diphényl-4,7-dihydro-1,3,2-dioxasilépine (74)

C₁₈H₁₈O₃Si

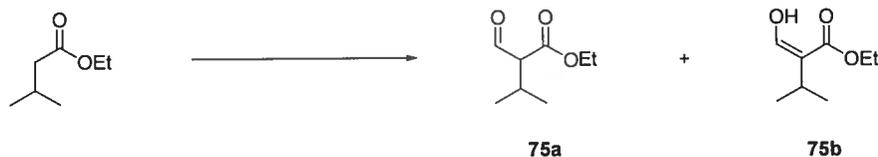


Le diène **73** (2.756 g, 8.12 mmol) est ajouté au catalyseur de Grubbs de première génération (666 mg, 0.812 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL). L'agitation est maintenue toute la nuit à 40 °C puis du catalyseur de Grubbs de première génération (666 mg, 0.812 mmol) est rajouté au milieu. L'agitation est encore maintenue 24 heures à 40 °C. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite puis filtré sur florisil. Le gâteau est lavé à l'éther éthylique. Le produit est purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le rendement est de 85% (2.150 g).

R_f 0.23 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25} + 35.8$ (c 0.56, CHCl_3);
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.70 (dd, $J = 6.7, 1.2$ Hz, 4H, H_b), 7.46 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H, H_d), 7.39 ("t", $J = 7.5$ Hz, 4H, H_c), 5.87-5.76 (m, 2H, H_5, H_6), 4.67 (ddd, $J = 4.8, 4.0, 1.7$ Hz, 1H, H_4), 4.57-4.45 (m, 2H, H_7), 3.18-3.14 (m, 1H, C_4CH), 2.80 (dd, $J = 5.0, 4.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{épo}}$), 2.71 (dd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{épo}}$); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 134.8 (2 C_b), 134.7 (2 C_b), 131.7 (C_a), 131.5 (C_a), 131.4 (C_6), 130.7 (2 C_d), 129.5 (C_5), 128.0 (C_c), 127.9 (C_c), 71.4 (C_4), 62.5 (C_7), 54.7 ($\text{CH}_{\text{époxy}}$), 45.8 ($\text{CH}_2_{\text{époxy}}$); **IR** (film) 3070, 2858, 1964, 1727, 1591, 1428, 1116, 1033, 1010, 696 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311.10980 trouvé 311.10829. calc pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 333.09174 trouvé 333.09151.

2-Formyl-3-méthylbutanoate d'éthyle (75a, 75b)

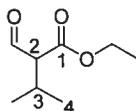
$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$



À 0 °C, le butyllithium ($C=2.3$ M dans les hexanes, 4.65 mL, 107 mmol) est ajouté à une solution de diisopropylamine (15 mL, 107 mmol) dans le tétrahydrofurane (600 mL). Après 30 minutes d'agitation à cette température, le milieu est refroidi à -78 °C puis l'isovalérate d'éthyle (13,4 mL, 89 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après 20 minutes d'agitation, le formate d'éthyle (21.5 mL, 267 mmol) est ajouté en une fois. L'agitation est maintenue de -78 °C à température ambiante pendant une nuit. Le résidu obtenu est dilué dans l'acétate d'éthyle. De l'acide chlorhydrique (10% dans l'eau) est ajouté au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par des solutions saturées de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit obtenu sous la forme d'une huile incolore **75** est distillé à 80-85 °C à 50 mmHg. Le produit est obtenu sous

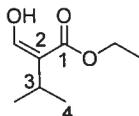
forme d'un mélange de 2 : 1 de 2-formyl-3-méthylbutanoate d'éthyle et de 2-(hydroxyméthylène)-3-méthylbutanoate d'éthyle avec un rendement de 92% (14.1 g).

2-Formyl-3-méthylbutanoate d'éthyle (75a)



R_f 0.42 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, CHO), 4.28-4.15 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.95 (dd, $J = 8.0, 3.9$ Hz, 1H, H_2), 2.42 (dsept, $J = 8.0, 6.8$ Hz, 1H, H_3), 1.33-1.25 (m, 3H, CH_2CH_3), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_4), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_4); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 198.5 (CHO), 169.1 (C_1), 65.1 (C_2), 61.2 (CH_2CH_3), 28.5 (C_3), 20.2 (C_4), 20.1 (C_4), 14.2 (CH_2CH_3); **IR** (film) 2966, 1718, 1309, 1174, 825 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 159.1015. trouvé 159.1021.

2-(Hydroxyméthylène)-3-méthylbutanoate d'éthyle (75b)



R_f 0.42 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.59 (s, 1H, CHOH), 7.02 (s, 1H, CHOH), 4.28-4.15 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.58 (septd, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1H, H_3), 1.33-1.25 (m, 3H, CH_2CH_3), 1.06 (d, $J = 6.91$ Hz, 6H, H_4); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.45 (C_1), 159.6 (CHOH), 110.8 (C_2), 60.3 (C), 28.5 (CH_2CH_3), 26.4 (C_3), 22.2 (C_4), 14.2 (CH_2CH_3); **IR** (film) 2966, 1718, 1309, 1174, 825 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 159.1015. trouvé 159.1021.

(R)-2-Isopropyl-3-hydroxypropionate d'éthyle (76)**Préparation de l'hydroxyester racémique**

L'oxo-ester **75** (9 g, 56.9 mmol) et borohydrure de sodium (540 mg, 14.3 mmol) sont successivement ajoutés à 200 mL de tétrahydrofurane à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure puis évaporé sous pression réduite. Le précipité est extrait à l'éther puis lavé à l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées à l'eau puis avec une solution de chlorure de sodium et enfin séchées sur sulfate de magnésium. Le résidu obtenu, après évaporation, est une huile incolore correspondant à l'hydroxyester racémique désiré avec un rendement de 96% (8.75 g). L'huile est directement employée dans l'étape de protection de l'alcool par un tosyle. La caractérisation a été faite après distillation à 65 °C sous une pression réduite de 0.7 mmHg.

Résolution cinétique dynamique en présence de levure de boulanger pré-traitée²²¹

20 g de levure de boulanger sont ajoutés à une solution aqueuse de méthylvinylcétone fraîchement distillée (60 mmol.L⁻¹). Le mélange est agité pendant 30 minutes à 50 °C. Ce pré-traitement correspond généralement à la solubilisation totale de la levure et ainsi à l'obtention d'un milieu homogène. L'oxy-ester **75** (1 mmol) est alors ajouté puis le milieu est agité 24 heures à 30 °C. De la célite ainsi que de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. Le mélange est alors filtré. Le précipité est lavé trois fois à l'acétate d'éthyle. Les filtrats combinés sont lavés à l'eau et avec une solution de chlorure de sodium saturée puis séchés sur sulfate de sodium. Le résidu obtenu, après

²²¹ Kawai, Y.; Kondo, S.-I.; Tsujimoto, M.; Nakamura, K.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2244-2247.

évaporation, est directement impliqué dans l'étape suivante de protection de l'alcool par un tosyle.

Toutefois pour une caractérisation, ce dernier peut être purifié sur gel de silice avec un éluant 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes (R_f 0.45) ou par distillation au four à boule (85 °C, 0.7 mmHg). Ceci permet d'obtenir une huile incolore avec un rendement de 88 % (141 mg). Les excès énantiomères ont été déterminés après tosylation de l'hydroxy ester obtenu.

Résolution cinétique dynamique en présence de levure de boulanger²²¹

1 mmol de substrat est ajoutée à 5 g de levure de boulanger dans 20 mL d'eau distillée. Le mélange est agité pendant 24 heures à température ambiante. De la célite ainsi que de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. Le mélange est alors filtré. Le solide est lavé trois fois à l'acétate d'éthyle. Les filtrats combinés sont lavés à l'eau puis avec une solution de chlorure de sodium saturée et sont séchés sur sulfate de sodium. Le résidu obtenu, après évaporation, est directement impliqué dans l'étape suivante de protection de l'alcool par un tosyle. Les excès énantiomères ont été déterminés après tosylation de l'hydroxy ester obtenu.

Hydrogénation de Noyori²²²

La résolution cinétique a été testée avec deux catalyseurs de ruthénium : $RuBr_2 \cdot (S)$ -Binap and $RuCl_2 \cdot (S)$ -Binap.

Préparation du $RuBr_2 \cdot (S)$ -Binap : (S)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (9 mg, 0.015 mmol) puis (COD) $Ru(2$ -méthylallyl) $_2$ (10 mg, 0.0154 mmol) sont mélangés sous argon dans 1 mL d'acétone. 3 μ L d'acide hydrobromique concentré sont ajoutés et l'agitation est maintenue pendant 30 minutes. Lors de l'addition, le mélange incolore vire au brun clair. Après 30 minutes à température ambiante, le solvant est évaporé sous vide. Le catalyseur est utilisé immédiatement.

Préparation du $RuCl_2 \cdot (S)$ -Binap : (S)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (10.5 mg, 0.018 mmol) et $Ru(COD)Cl_2$ (5 mg, 0.018 mmol) sont mélangés dans 1 mL

²²² Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Wildhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.

de dichlorométhane. Le milieu réactionnel vire du blanc au rouge bordeaux. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le catalyseur est utilisé immédiatement.

Hydrogénation : Dans un réacteur scellé sont mélangés le catalyseur dilué dans une solution d'éthanol-dichlorométhane (1:1) et de 2-formyl-3-méthylbutanoate d'éthyle (1g, 6.3 mmol). Après trois purges à l'hydrogène, une pression de 1100 psi est fixée dans le réacteur scellé. Après une agitation de 24 heures à 50 °C, le mélange est filtré sur un pad de silice. Le produit pur est obtenu avec un rendement de 98 % et 96 % en employant respectivement du RuBr₂·(S)-Binap et du RuCl₂·(S)-Binap.

R_f 0.16 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); [α]_D²⁵ -7.4 (c 0.83, CHCl₃); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.21 (qd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H, CH_{2a}CH₃), 4.16 (qd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H, CH_{2b}CH₃), 3.85 (ddd, *J* = 11.1, 8.2, 6.7 Hz, 1H, CH_{2a}OH), 3.74 (ddd, *J* = 11.1, 5.9, 4.0 Hz, 1H, CH_{2b}OH), 2.40 (ddd, *J* = 13.7, 6.7, 5.9 Hz, 1H, H₂), 2.36 (dd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H, OH), 2.03 (dsept, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H, H₃), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH₂CH₃), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.8 (C₁), 61.2 (CH₂CH₃), 60.1 (CH₂OH), 53.8 (C₂), 27.4 (C₃), 20.2 (CH₄), 19.9 (CH₄), 13.9 (CH₂CH₃); **IR** (film) 3449, 2963, 1730, 1468, 1373, 1182 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₈H₁₇O₃ [M+H]⁺ : 161.1167. trouvé 161.1172.

3-Méthyl-2-(tosyloxyméthyl)butanoate d'éthyle (77a)

C₁₅H₂₂O₅S



Le 2-isopropyl-3-hydroxypropionate d'éthyle (76, 9 g, 56.2 mmol) puis le chlorure de tosyloxy (12.86 g, 67.4 mmol) sont successivement ajoutés à 200 mL de pyridine à 0

°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit puis est neutralisé avec HCl_{aq} (1 M). La solution est alors extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées trois fois à l'eau puis avec une solution de chlorure de sodium saturée et enfin séchées sur sulfate de magnésium. Le résidu obtenu, après évaporation, est une huile jaune clair qui précipite en présence d'hexanes. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie flash sur gel de silice avec un éluant de 20 % d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit tosylé **77a** est obtenu sous forme de cristaux blanc avec un rendement de 96%.

Remarque : Sur plus grosse échelle, une recristallisation est possible dans les hexanes.

La détermination des excès énantiomères est effectuée sur le matériel isolé *via* une analyse HPLC (Chiracel OD, 1 mL.min⁻¹, 2% 2-propanol/hexane, t_r 11.2 (majoritaire) t_r 12.9 (minoritaire)).

R_f 0.32 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); P_f 48 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -2.55 (c 1.55, CHCl_3); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2CH_b), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2CH_c), 4.22 (dd, J = 9.2, 8.9 Hz, 1H, CH₂OTs), 4.16 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H, CH₂OTs), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.56 (ddd, J = 8.9, 6.8, 5.3 Hz, 1H, H₂), 2.46 (s, 3H, CH₃Ph), 1.93 (oct, J = 6.8 Hz, 1H, H₃), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₄), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₄); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.6 (C₁), 144.5 (C_d), 132.4 (C_a), 129.5 (C_c), 127.6 (C_b), 68.7 (CH₂OTs), 60.3 (CH₂CH₃), 50.9 (C₂), 27.7 (CH₃Ph), 21.3 (C₃), 19.9 (C₄), 19.5 (C₄), 13.8 (CH₂CH₃); **IR** (film) 2965, 1732, 1363, 1189, 1176, 966, 816 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₅H₂₃O₅S [M+H]⁺ : 315.1264. trouvé 315.1260.

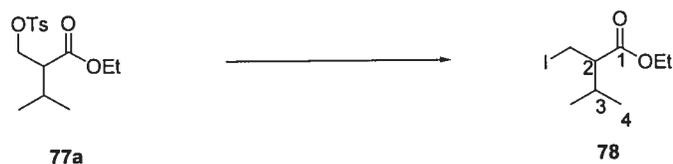
3-Méthyl-2-((méthylsulfonyloxy)méthyl)butanoate d'éthyle (77b)



La réaction est effectuée selon le protocole du produit **77a** décrit ci-dessus en utilisant le 2-isopropyl-3-hydroxypropionate d'éthyle (**76**, 100 mg, 0.62 mmol) puis le chlorure de mésyle (60 μL , 0.74 mmol). Le produit mésylé **77b** étant instable, ce dernier est directement impliqué dans la réaction d'iodation pour conduire en deux étapes au composé **78** avec un rendement de 88%.

R_f 0.30 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 261.0767. trouvé 261.0767.

2-(Iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (78)



Le 3-méthyl-2-(tosyloxyméthyl)butanoate d'éthyle (**77a**, 1.00 g, 2.91 mmol) et l'iodure de sodium (6.55 g, 43.70 mmol) sont mis en solution dans l'acétone (30 mL). Le mélange mixture est porté à reflux et agité toute la nuit. Après évaporation du solvant, de l'eau est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de thiosulfate de sodium, puis de bicarbonate de sodium et enfin de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrée sous vide. Le produit brut est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit iodé **78**

correspondant est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 98 % (774.4 mg).

R_f 0.64 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.31 (dd, $J = 10.0, 9.8$ Hz, 1H, CH_2aI), 3.25 (dd, $J = 9.8, 4.4$ Hz, 1H, CH_2bI), 2.54 (ddd, $J = 10.0, 6.8, 4.4$ Hz, 1H, H_2), 1.90 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_3), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_4), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_4); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.77 (C_1), 60.75 (CH_2CH_3), 55.69 (C_2), 31.99 (C_3), 19.92 (C_4), 19.84 (C_4); 14.17 (CH_2CH_3), 3.19 (CH_2I); **IR** (film) 2963, 1731, 1465, 1372, 1186, 1144, 1021, 838; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{I}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 271.0190. trouvé 271.0189; **MS** 270, 225 (-EtO $^-$), 197 (-COOEt), 143 (-I).

Isopropylmalonate de diéthyle (79)

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$

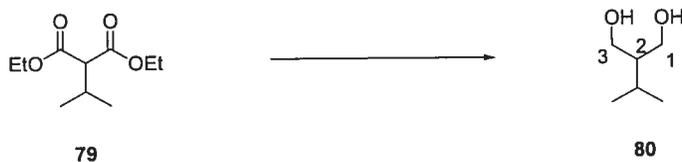


À 0 °C, l'hydruure de sodium (5.12 g, 128 mmol, 60% dans l'huile minérale) est ajouté à la solution de malonate d'éthyle (15 mL, 99 mmol) dans l'éthanol (600 mL). L'iodure de sodium (2,86 g, 20 mmol) puis le 2-bromopropane (18.5 mL, 198 mmol) sont ajoutés après 15 minutes d'agitation à température ambiante. La solution est chauffée et agitée à 40 °C pendant 24 heures. Après un retour à température ambiante, la solution est évaporée. Le résidu obtenu est dilué dans le dichlorométhane puis lavé à l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions saturées de chlorure d'ammonium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit **79** obtenu sous la forme d'une huile incolore est directement impliqué dans la réaction de réduction.

En vue d'une caractérisation, ce dernier peut être purifié sur gel de silice avec un éluant de 7% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le rendement est alors de 90% (18.02 g).

R_f 0.3 (3% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH_2CH_3), 3.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_2), 2.37 (dsex, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H, H_3), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_2CH_3), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H_4); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 168.8 (2 CO), 61.1 (2 CH_2CH_3), 59.1 (C_2), 28.7 (C_3), 20.3 (2 C_4), 14.1 (2 CH_2CH_3); **IR** (film) 2926, 1736, 1465, 1369, 1301, 1035, 832 cm^{-1} ; **MS** 202, 160 (-iPr), 133(-iPr, - Et), 115, 88 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$).

2-Isopropylpropane-1,3-diol (80)



À 0 °C, l'hydruure de lithium et d'aluminium (4.22 g, 111 mmol) est ajouté par portions à une solution d'isopropyle malonate **79** (7,50 g, 37 mmol) dans l'éther (350 mL). La solution est alors agitée à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est traité à 0 °C par une solution aqueuse saturée en sel de rochelle. La phase aqueuse est alors lavée à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées par des solutions saturées de chlorure d'ammonium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le composé **80**, obtenu sous forme de produit incolore, est directement impliqué dans la réaction de monoprotection.

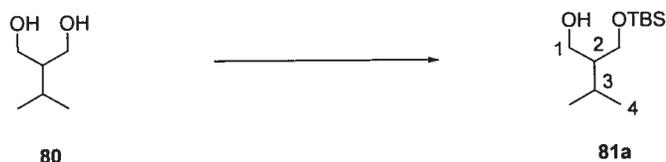
La caractérisation a été faite après purification sur gel de silice avec un éluant de 50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le rendement est alors de 89% (3.90 g).

R_f 0.15 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.85 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 2H, 2 $\text{CH}_2\alpha\text{OH}$), 3.76 (dd, $J = 10.5, 7.9$ Hz, 2H, 2

$\text{CH}_2\beta\text{OH}$), 2.90 (bs, 2H, OH), 1.75 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHMe_2), 1.57-1.50 (m, 1H, H_2), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH_3); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 65.1 (2 CH_2OH), 47.8 (CH), 26.3 ($\text{C}(\text{H}(\text{Me})_2)$), 20.2 (2 $\text{C}(\text{H}_3)$); **IR** (film) 3325, 2957, 2874, 1468, 1019, 977 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 119.1066. trouvé 119.1065; **MS** 117, 100 ($-\text{H}_2\text{O}$), 85 ($-\text{CH}_4\text{OH}$), 70 ($-\text{CH}_4\text{OH}$, $-\text{H}_2\text{O}$).

2-((*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)méthyl)-3-méthylbutan-1-ol (81a)

$\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$



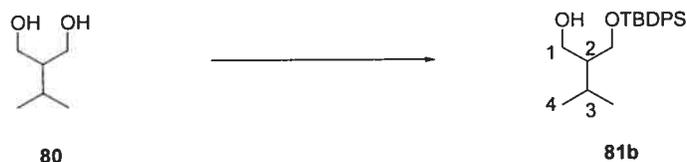
À 0 °C, l'hydrure de sodium (3.24 g, 81 mmol, 60% dans l'huile minérale) est ajouté à une solution du diol **80** (8.00 g, 67.7 mmol) dans le tétrahydrofurane (500 mL). Après 20 minutes d'agitation à la même température, est ajouté le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (10.19 g, 67.7 mmol). L'agitation est alors effectuée à température ambiante pendant une nuit. Le résidu obtenu est dilué dans l'éther éthylique puis lavé à l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions aqueuses saturées de chlorure d'ammonium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle **81a** est purifié sur gel de silice avec un éluant de 10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes ($R_f=0.21$). Le rendement est alors de 83% (12.95 g).

R_f 0.21 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.82 (dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\alpha\text{OTBS}$), 3.78-3.68 (m, 3H, $\text{CH}_2\beta\text{OTBS}$ et CH_2OH), 3.08 (bs, 1H, OH), 1.72 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_3), 1.51-1.44 (m, 1H, H_2), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_4), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_4), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 66.2 ($\text{C}(\text{H}_2\text{OTBS})$), 65.4 ($\text{C}(\text{H}_2\text{OH})$), 47.8 (C_2), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.4 (C_4), 20.2 (C_4), 18.1 (C_3), -

5.6 (Si \underline{C} H₃), -5.6 (Si \underline{C} H₃); **IR** (film) 3369, 2955, 2929, 2857, 1471, 1255, 1083, 836 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₂H₂₉O₂Si [M+H]⁺ : 233.19313. trouvé 233.191381; calc pour C₁₂H₂₈O₂SiNa [M+Na]⁺ : 255.17567. trouvé 255.17508.

2-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-3-méthylbutan-1-ol (**81b**)

C₂₂H₃₂O₂Si



La réaction est effectuée selon le protocole des produits **81a** décrit ci-dessus en utilisant l'hydrure de sodium (0.32 g, 8.00 mmol, 60% dans l'huile minérale), le diol **80** (0.80 g, 6.77 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (1.02 g, 6.77 mmol). Le produit **81b** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 88% (2.12 g).

R_f 0.28 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.70-7.67 (m, 4H, H_{aro}), 7.47-7.38 (m, 6H, H_{aro}), 3.86-3.75 (m, 4H, H₁, CH₂OTBDPS), 1.80-1.64 (oct, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 1.56 (m, 1H, H₂), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₄), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₄); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 135.6 (4 C_{aro}), 132.9 (2 C_{aro}), 129.8 (2 C_{aro}), 127.8 (4 C_{aro}), 66.3 (CH₂OTBDPS), 64.8 (CH₂OH), 48.1 (C₂), 26.8 (C(CH₃)), 26.2 (C₃), 20.3 (C₄), 20.2 (C₄), 19.1 (C(CH₃)₃); **IR** (film) 3338, 2928, 2856, 2726, 1427, 1110, 820 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₂₂H₃₂O₂SiAg [M+Ag]⁺ : 463.1217. trouvé 463.1195. calc pour C₂₂H₃₃O₂Si [M+H]⁺ : 357.22443. trouvé 357.22443. calc pour C₂₂H₃₂O₂SiNa [M+Na]⁺ : 379.20637. trouvé 378.20638; **MS** 299 (-tBu), 241 (TBDPSH), 181 (Ph₂Si).

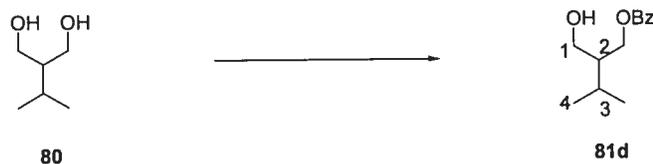
4-Méthylbenzènesulfonate de 2-(hydroxyméthyl)-3-méthylbutyle (81c)



La réaction est effectuée selon le protocole du produit **81a** décrit ci-dessus en utilisant l'hydruire de sodium (0.27 g, 6.77 mmol, 60% dans l'huile minérale), le diol **80** (0.80 g, 6.77 mmol) et le chlorure de tosylo (1.29 g, 6.77 mmol). Le produit **81c** est obtenu avec un rendement de 78% (1.44 g).

R_f 0.2 (30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $H_{aro\ b}$), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $H_{aro\ c}$), 4.16 (dd, $J = 9.8, 4.7$ Hz, 1H, $CH_{2\alpha}OTs$), 4.08 (dd, $J = 9.8, 5.9$ Hz, 1H, $CH_{2\beta}OTs$), 3.72-3.64 (m, 1H, $CH_{2\alpha}OH$), 3.60-3.51 (m, 1H, $CH_{2\beta}OH$), 2.42 (s, 3H, CH_3Ph), 1.98 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 1.81-1.65 (m, 1H, H_3), 1.60-1.51 (m, 1H, H_2), 0.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_4), 0.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_4); **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 144.8 ($C_{q\ aro\ d}$), 132.6 ($C_{q\ aro\ a}$), 129.8 (2 $C_{aro\ c}$), 127.8 (2 $C_{aro\ b}$), 69.2 (CH_2OTs), 60.2 (CH_2OH), 46.3 (C_2), 25.8 (C_3), 21.6 (CH_3Ph), 20.0 (C_4), 19.9 (C_4); **IR** (film) 2961, 1737, 1356, 1175, 944, 669 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $C_{12}H_{29}O_2Si$ $[M+H]^+$: 273.11551. trouvé 273.11626; calc pour $C_{12}H_{28}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$: 295.09745. trouvé 295.09811.

Benzoate de 2-(hydroxyméthyl)-3-méthylbutyle (81d)



La réaction est effectuée selon le protocole des produits **81a** décrit ci-dessus en utilisant l'hydruire de sodium (0.27 g, 6.77 mmol, 60% dans l'huile minérale), le diol

80 (0.80 g, 6.77 mmol) et le chlorure de benzoyle (0.78 mL, 6.77 mmol). Le produit **81c** est obtenu avec un rendement de 56% (0.84 g).

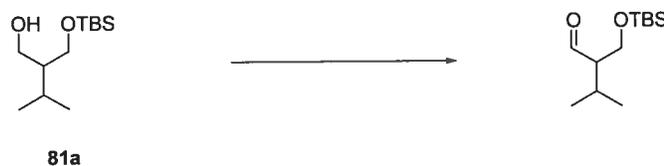
R_f 0.25 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 2H, H_{aro b}), 7.57 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H, H_{aro c}), 7.45 ("t", *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{aro c}), 4.58 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H, CH_{2α}OBz), 4.40 (dd, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 1H, CH_{2β}OBz), 3.77 (dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H, H_{1α}), 3.67 (dd, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H, H_{1β}), 2.17 (bs, 1H, OH), 1.88 (oct, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 1.77-1.70 (m, 1H, H₃), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₄); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 167.1 (CO), 133.1 (C_{aro d}), 130.0 (C_{aro a}), 129.6 (2 C_{aro b}), 128.4 (2 C_{aro c}), 63.7 (CH₂OBz), 61.4 (C₁), 46.7 (C₂), 26.6 (C₃), 20.5 (C₄), 20.2 (C₄); **IR** (film) 3267, 2961, 1719, 1278, 1116, 712 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₃H₁₉O₃ [M+H]⁺ : 223.13287. trouvé 223.13308; calc pour C₁₃H₁₈O₃Na [M+Na]⁺ : 245.11482. trouvé 245.11512.

tert-Butyl((2-isopropylbut-3-ényl)oxy)diméthylsilane (**82a**)

C₁₃H₂₈O₁Si



2-((*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)méthyl)-3-méthylbutan-1-al - C₁₂H₂₆O₂Si



Oxydation au TEMPO

Le TEMPO est ajouté (75 mg, 0.48 mmol) à une solution de **81a** (2.79 g, 12 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). Une solution d'hypochlorite de sodium (43 mL, 34 mmol) tamponnée au bicarbonate de sodium (pH = 9) et bromure de sodium (186

mg, 1.8 mmol) sont ajoutés à **81a**. L'agitation est alors effectuée à température ambiante jusqu'à complétion de la réaction (la réaction est suivie par CCM). Du méthanol est alors ajouté puis l'agitation est maintenue pendant environ 15 minutes. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions saturées de chlorure d'ammonium, de sodium bicarbonate et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit est alors directement employé dans la réaction de méthylation.

L'aldéhyde ainsi obtenu peut être purifié sur gel de silice avec un éluant de 5% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le rendement est alors de 90% (2.49 g).

Oxydation de Swern

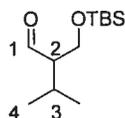
La réaction est effectuée selon le protocole du produit **26b** décrit ci-dessus en utilisant le diméthylsulfoxyde (160 μ L, 2.2 mmol), le chlorure d'oxalyde (100 μ L, 1.1 mmol), l'alcool **81a** (232 mg, 1.0 mmol) et la triéthylamine (3.5 mL, 2.5 mmol). L'aldéhyde est obtenu avec un rendement de 70% (0.161 g).

Oxydation de Sigman

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **26b** décrit ci-dessus en utilisant l'alcool **81a** (232 mg, 1.0 mmol), le Pd(IPr)(OAc)₂·H₂O (31 mg, 0.05 mmol), l'acétate de tétrabutylammonium (15 mg, 0.05 mmol) et le tamis moléculaire 4Å (1 g). L'aldéhyde est obtenu avec un rendement de 54% (0.124 g).

Oxydation à l'IBX dans le DMSO

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **26a** décrit ci-dessus en utilisant l'acide *O*-iodobenzoïque (410 mg, 1.5 mmol) et l'alcool **81a** (232 mg, 1.0 mmol). L'aldéhyde est obtenu avec un rendement de 63% (0.145 g).



R_f 0.3 (5% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H, CHO), 3.94 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H, CH₂ α OTBS), 3.83 (dd,

$J = 10.3, 4.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\beta\text{OTBS}$), 2.23-2.16 (m, 1H, H_2), 2.11 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_3), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_4), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_4), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 205.5 (CHO), 60.6 (CH_2OTBS), 60.4 (C_2), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.5 (C_4), 20.0 (C_4), 18.2 (C_3), -5.6 (SiCH_3), -5.6 (SiCH_3); **IR** (film) 2957, 2930, 2857, 1726, 1471, 1256, 1107, 836 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{24}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{Si}_2$ $[2\text{M}+\text{H}]^+$: 461.3476. trouvé 461.5455; **MS** 230, 173 (-tBu), 117, 75.

tert-Butyl((2-isopropylbut-3-ényl)oxy)diméthylsilane - $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_1\text{Si}$



Méthylénation de Wittig

Le bromure de méthyltriphenylphosphite (6.43 g, 18 mmol) est ajouté à une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (3.30 g, 18 mmol) dans du tétrahydrofurane (150 ml). La solution est agitée au reflux pendant environ deux heures. Après un retour à température ambiante, l'aldéhyde est ajouté au mélange (3.46 g, 15 mmol) puis l'agitation est alors effectuée à température ambiante pendant une nuit. Le mélange est filtré sur un pad de silice, puis lavé à l'éther éthylique. Le tout est alors évaporé sous pression réduite. Le produit est alors purifié sur gel de silice avec un éluant de 1% acétate d'éthyle dans les hexanes (R_f 0.54). Le produit **82a** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 82% (2.82 g) (soit 74% à partir de l'alcool **81a**).

Méthylénation catalytique en présence du catalyseur de Wilkinson

À une solution de rhodium chlorotris(triphénylphosphine) (23 mg, 0.025 mmol) et de triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à 25 °C, est ajouté le propan-2-ol (84.0 μL , 1.10 mmol) suivi de l'aldéhyde (1.00 mmol). Au mélange rouge résultant, est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol). Une évaporation gazeuse est observée et le mélange orange résultant est agité à température ambiante. L'agitation est maintenue jusqu'à

consommation totale de l'aldéhyde puis une solution d'eau oxygénée à 3% (10 mL) est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique (3 × 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 × 10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. L'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec une pré-adsorption sur la silice. Le produit **82a** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 62% à partir de l'alcool **81a** (0.141 g).

Méthylénation catalytique en présence de IPrCuCl²²³

À une solution de IPrCuCl (24 mg, 0.05 mmol) et de triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) sont ajoutés le propan-2-ol (84.0 µL, 1.10 mmol) suivi de l'aldéhyde (1.00 mmol). Une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol) est alors ajoutée. Le mélange est alors agité à 60 °C jusqu'à consommation totale de l'aldéhyde. Une solution d'eau oxygénée à 3% (10 mL) est alors ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique (3 × 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 × 10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. L'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec une pré-adsorption sur la silice. Le produit **82a** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 70% à partir de l'alcool **81a** (0.160 g).

Méthylénation catalytique en présence de IMesCuCl²²³

À une solution de IMesCuCl (20 mg, 0.05 mmol) et de triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) dans le dioxane (10 mL) sont ajoutés le propan-2-ol (84.0 µL, 1.10 mmol) suivi de l'aldéhyde (1.00 mmol). Une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol) est alors ajoutée. Le mélange est alors agité à 60 °C jusqu'à consommation totale de l'aldéhyde. Une solution d'eau oxygénée à 3% (10 mL) est alors ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique (3 × 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 × 10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous

²²³ Protocole développé par Michael Davi

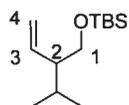
pression réduite. L'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec une pré-adsorption sur la silice. Le produit **82a** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 67% à partir de l'alcool **81a** (0.153 g).

Méthylénation catalytique en présence de CuI²²³

À une solution de CuI (10 mg, 0.05 mmol) et de triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) sont ajoutés le propan-2-ol (84.0 µL, 1.10 mmol) suivi de l'aldéhyde (1.00 mmol). Une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol) est alors ajoutée. Le mélange est alors agité à 60 °C jusqu'à consommation totale de l'aldéhyde. Une solution d'eau oxygénée à 3% (10 mL) est alors ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique (3 × 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 × 10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. L'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec une pré-adsorption sur la silice. Le produit **82a** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 46% à partir de l'alcool **81a** (0.105 g).

Méthylénation catalytique en présence de CuCl²²³

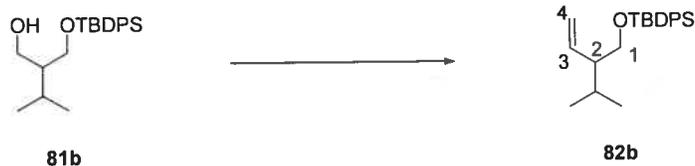
À une solution de CuCl (5 mg, 0.05 mmol) et de triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) sont ajoutés le propan-2-ol (84.0 µL, 1.10 mmol) suivi de l'aldéhyde (1.00 mmol). Une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol) est alors ajoutée. Le mélange est alors agité à 60 °C jusqu'à consommation totale de l'aldéhyde. Une solution d'eau oxygénée à 3% (10 mL) est alors ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique (3 × 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 × 10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. L'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec une pré-adsorption sur la silice. Le produit **82a** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 67% à partir de l'alcool **81a** (0.152 g).

**82a**

R_f 0.54 (1% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.66 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 9.1$ Hz, 1H, H_4), 5.06 (dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{cis}}$), 5.02 (dd, $J = 17.0, 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{trans}}$), 3.62 (dd, $J = 10.0, 6.2$ Hz, 1H, H_1), 3.58 (dd, $J = 10.0, 6.2$ Hz, 1H, H_1), 1.98 (ddt, $J = 9.1, 6.8, 6.2$ Hz, 1H, H_2), 1.82 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 138.2 (C_3), 116.3 (C_4), 64.7 (C_1), 52.8 (C_2), 27.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **IR** (film) 2956, 2858, 1472, 1255, 1101, 368, 774 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 229.1976. trouvé 229.1982.

tert-Butyl(2-isopropylbut-3-ényloxy)diphénylsilane (82b)

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{OSi}$



Oxydation au TEMPO - Méthylénation de Wittig

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **82a** décrit ci-dessus en utilisant le TEMPO (75 mg, 0.48 mmol), l'alcool **81b** (3.56 g, 10 mmol), le bromure de méthyltriphenylphosphite (4.28 g, 12 mmol) et le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (2.20 g, 12 mmol). Le produit **82b** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 52% (1.83 g) à partir de l'alcool **81b**.

Oxydation au TEMPO - Méthylénation catalytique en présence du catalyseur de Wilkinson

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **82a** décrit ci-dessus en utilisant le TEMPO (7.5 mg, 0.048 mmol), l'alcool **81b** (356 mg, 1 mmol), le rhodium chlorotris(triphénylphosphine) (23 mg, 0.025 mmol), la triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol), le propa-2-nol (84.0 μ L, 1.10 mmol) et la solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol). Le produit **82b** est alors obtenu avec un rendement de 49% (0.173 g) à partir de l'alcool **81b**.

Oxydation au TEMPO - Méthylénation catalytique en présence de IPrCuCl

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **82a** décrit ci-dessus en utilisant le TEMPO (7.5 mg, 0.048 mmol), l'alcool **81b** (356 mg, 1 mmol), l'IPrCuCl (24 mg, 0.05 mmol), la triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol), le propan-2-ol (84.0 μ L, 1.10 mmol) et la solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol). Le produit **82b** est alors obtenu avec un rendement de 56% (0.197 g) à partir de l'alcool **81b**.

Oxydation au TEMPO - Méthylénation catalytique en présence de IMesCuCl

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **82a** décrit ci-dessus en utilisant le TEMPO (7.5 mg, 0.048 mmol), l'alcool **81b** (356 mg, 1 mmol), l'IMesCuCl (20 mg, 0.05 mmol), la triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol), le propan-2-ol (84.0 μ L, 1.10 mmol) et la solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol). Le produit **82b** est alors obtenu avec un rendement de 56% (0.197 g) à partir de l'alcool **81b**.

Oxydation au TEMPO - Méthylénation catalytique en présence de CuI

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **82a** décrit ci-dessus en utilisant le TEMPO (7.5 mg, 0.048 mmol), l'alcool **81b** (356 mg, 1 mmol), le CuI (10 mg, 0.05 mmol), la triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol), le propan-2-ol (84.0 μ L, 1.10 mmol) et la solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol). Le produit **82b** est alors obtenu avec un rendement de 37% (0.130 g) à partir de l'alcool **81b**.

Oxydation au TEMPO - Méthylénation catalytique en présence de CuCl

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **82a** décrit ci-dessus en utilisant le TEMPO (7.5 mg, 0.048 mmol), l'alcool **81b** (356 mg, 1 mmol), le CuCl (5 mg, 0.05 mmol), la triphénylphosphine (288 mg, 1.10 mmol), le propan-2-ol (84.0 μ L, 1.10 mmol) et la solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (1.40 mmol). Le produit **82b** est alors obtenu avec un rendement de 51% (0.180 g) à partir de l'alcool **81b**.

R_f 0.67 (2% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.68-7.66 (m, 4H, H_{aro}), 7.45-7.34 (m, 6H, H_{aro}), 5.68 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 9.1$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.3, 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{cis}}$), 5.00 (dd, $J = 17.1, 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{trans}}$), 3.66 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\alpha}$), 3.64 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\beta}$), 2.03 (ddt, $J = 9.1, 6.8, 6.1$ Hz, 1H, H_2), 1.89 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 138.2 (C_3), 135.6 (4 C_{aro}), 133.9 (2 $\text{C}_{\text{q-aro}}$), 129.5 (2 C_{aro}), 127.5 (4 C_{aro}), 116.4 (C_4), 65.4 (C_1), 52.8 (C_2), 27.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.9 (3 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); IR (film) 2957, 1427, 1110, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc pour $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{OSiAg}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 459.1267. trouvé 459.1259; MS 351, 310 ($-\text{Pr}$), 239 (TBDPS).

4-Méthylbenzènesulfonate de 2-isopropylbut-3-ényle (**82c**)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$

Protocole débutant de l'alcool **81c**



La réaction est effectuée selon le protocole du produit **81a** décrit ci-dessus en utilisant le TEMPO (75 mg, 0.48 mmol), l'alcool **81c** (2.72 g, 10 mmol) puis le bromure de méthyltriphenylphosphite (4.28 g, 12 mmol) et le bis(triméthylsilyl)amidure de

sodium (2.20 g, 12 mmol) Le produit **82c** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 39% (1.05 g) à partir de l'alcool **81c**.

Protocole débutant de l'alcool **95**



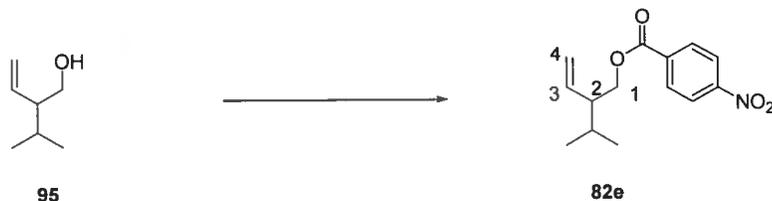
Le chlorure de tosylo (1.67 g, 8.76 mmol) est ajouté à 0 °C en une portion à une solution du 2-isopropylbut-3-én-1-ol **95** (1.0 g, 8.76 mmol) dans 10 mL de pyridine. Le milieu est agité pendant une nuit de 0 °C à température ambiante. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique et les phases organiques réunies sont lavées deux fois par des solutions d'acide chlorhydrique 10% puis par une solution de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit obtenu sous forme d'une huile incolore est purifié sur gel de silice avec un éluant de 2% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le rendement est alors de 77% (1.81 g).

R_f 0.25 (2% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{aro}), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{aro}), 5.51 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 9.0 Hz, 1H, H₃), 5.09 (dd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H, H_{4cis}), 5.01 (ddd, *J* = 17.1, 1.6, 0.8 Hz, 1H, H_{4trans}), 4.02 (dd, *J* = 9.6, 6.2 Hz, 1H, H_{1α}), 3.97 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H, H_{1β}), 2.45 (s, 3H, C₆H₄-CH₃), 2.16 (dtd, *J* = 9.0, 6.8, 6.2 Hz, 1H, H₃), 1.81-1.68 (oct, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 144.7 (C_q-Me), 135.2 (C₃), 133.0 (C_q-SO₂), 129.8 (2 C_{aro}), 127.9 (2 C_{aro}), 118.3 (C₄), 71.5 (C₁), 49.2 (C₂), 27.8 (CH(CH₃)₂), 21.64 (C₆H₄-CH₃), 20.4 (CHCH₃), 18.4 (CHCH₃); **IR** (film) 2963, 2256, 1358, 1176, 905, 728 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₄H₂₀O₃SNa [M+Na]⁺ : 291.10254. trouvé 291.10319; **MS** 172 (TsOH), 155 (Ts), 91 (C₇H₈).

Benzoate de 2-isopropylbut-3-ényle (82d)C₁₄H₁₈O₂

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **81a** décrit ci-dessus en utilisant le TEMPO (75 mg, 0.48 mmol), l'alcool **81d** (2.22 g, 10 mmol) puis le bromure de méthyltriphenylphosphite (4.28 g, 12 mmol), et le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (2.20 g, 12 mmol) Le produit **82d** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 68% (1.51 g) à partir de l'alcool **81d**.

R_f 0.47 (5% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H, H_{aro}), 7.54 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 2H, H_{aro}), 5.73 (ddd, *J* = 16.9, 10.5, 6.6 Hz, 1H, H₃), 5.16-5.15 (m, 2H, H₄), 2.38-2.31 (m, 1H, H₂), 1.85 (oct, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 166.5 (CO), 137.0 (C₃), 132.8 (CH_{aro}), 130.4 (C_{q-aro}), 129.5 (2 C_{aro}), 128.3 (2 C_{aro}), 117.3 (C₄), 66.1 (C₁), 49.4 (C₂), 28.6 (CH(CH₃)₂), 20.6 (CH₃), 19.0 (CH₃); **IR** (film) 2960, 1716, 1451, 1268, 1110, 708 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₄H₁₉O₂ [M+H]⁺ : 219.1379. trouvé 219.1373; **MS** 224, 175 (-'Pr), 122 (BzOH), 105 (Bz), 97 (- OBz).

4-Nitrobenzoate de 2-isopropylbut-3-enyle (82e)C₁₄H₁₇O₄N

La *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (815 μ L, 5.3 mmol) est ajoutée à une solution de 2-isopropylbut-3-én-1-ol **95** (500 mg, 4.4 mmol), d'acide *p*-nitrobenzoïque (890 mg, 5.3 mmol) et de diméthylaminopyridine (100 mg, 0.88 mmol) dans du dichlorométhane (25 mL) à 0°C. La réaction est agitée pendant 24 heures à température ambiante. De l'eau est ajoutée au milieu réactionnel ainsi que de l'éther éthylique. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées par des solutions saturées de chlorure d'ammonium, de sodium bicarbonate et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit est purifié sur gel de silice avec un éluant 3% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit **82e** est obtenu sous la forme d'un solide amorphe avec un rendement de 92% (1.06 g).

R_f 0.33 (3% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{aro c}), 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{aro b}), 5.71 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 9.0 Hz, 1H, H₃), 4.34 (dd, *J* = 10.3, 1.8 Hz, 1H, H_{4 α}), 5.10 (ddd, *J* = 17.0, 1.8, 0.8 Hz, 1H, H_{4 β}), 4.42 (dd, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 1H, H_{1 α}), 4.34 (dd, *J* = 10.9, 8.0 Hz, 1H, H_{1 β}), 2.37-2.30 (m, 1H, H₂), 1.85-1.76 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 164.6 (CO), 150.5 (C_{q aro d-NO₂}), 136.8 (C₃), 135.8 (C_{q aro a}), 130.6 (C_{aro b}), 123.5 (C_{aro c}), 117.7 (C₄), 67.1 (C₁), 49.5 (C₂), 28.8 (CH(CH₃)₂), 20.6 (CHCH₃), 19.1 (CHCH₃); **IR** (film) 2962, 1725, 1608, 1465, 1348, 1117, 719 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₄H₁₈O₄N [M+H]⁺ : 264.12303. trouvé 264.12397.

((2-Isopropylbut-3-ényloxy)méthanetriyl)tribenzène⁸ (82f)C₂₆H₂₈O

L'hydrure de sodium (60 % dans l'huile, 263 mg, 6.6 mmol) est ajouté à 0°C à une solution de 2-isopropylbut-3-én-1-ol **95** (500 mg, 4.4 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 mL). La réaction est agitée 15 minutes à température ambiante puis le chlorure de trityle (1.46 g, 5.3 mmol) est introduit. La réaction est alors agitée pendant 24 heures.

De l'eau est ajoutée au milieu réactionnel ainsi que de l'éther éthylique. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées par des solutions saturées de chlorure d'ammonium, de sodium bicarbonate et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit est purifié sur gel de silice avec un éluant 2% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit **82f** est obtenu sous la forme d'une huile orangée avec un rendement de 75% (1.06 g)

R_f 0.42 (2% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47-7.19 (m, 15H, H_{Ph}), 5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 9.2$ Hz, 1H, H₃), 5.10 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{4α}), 5.06 (dd, $J = 17.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{4α}), 3.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H₁), 2.14 (dq, $J = 9.2, 6.3$ Hz, 1H, H₂), 1.89 (dsxt, $J = 6.8, 6.3$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH₃); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 144.4 (3 C_{q aro a}), 138.5 (C₃), 128.8 (6 C_{aro c}), 127.6 (6 C_{aro b}), 126.8 (3 C_{aro d}), 116.3 (C₄), 86.2 (C_{q Ph3}), 65.0 (C₁), 50.9 (C₂), 28.2 (CH(CH₃)₂), 20.8 (CHCH₃), 18.7 (CHCH₃); **IR** (film) 1264, 906, 729, 651, 631 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₂₆H₂₈ONa [M+Na]⁺ : 379.20277. trouvé 379.20324.

3-(Iodométhyl)-4-méthylpent-1-ène (83)**Protocole débutant du 2-isopropylbut-3-ényl 4-méthylbenzènesulfonate 82c**

La réaction est effectuée selon le protocole du 2-(iodométhyl)-3-méthylbutanoate d'éthyle (78) décrit ci-dessus en utilisant le tosylole **82c** (2.68 g, 10 mmol) et l'iodure de sodium (15.0 g, 100 mmol). Le produit iodé **83** correspondant est alors obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 96 % (2.15 g).

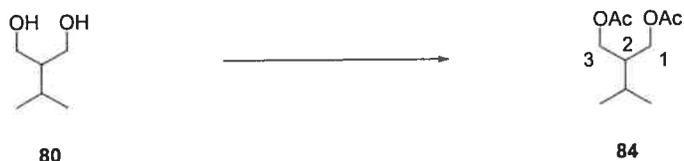
Protocole débutant du *tert*-butyl((2-isopropylbut-3-ényl)oxy)diméthylsilane (82a)

Ph₃P·I₂ est préparé *in situ* par addition lente de diiode (254 mg, 1 mmol) sur la triphénylphosphine (262 mg, 1 mmol) dissoute dans du dichlorométhane (10 mL) maintenu à 0 °C. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis du 3-((*tert*-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)-4-méthylpent-1-ène (**82a**, 228 mg, 1 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 24 heures à température ambiante. De l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques réunies sont lavées deux fois par des solutions d'acide chlorhydrique 10% puis par une solution de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit obtenu sous la forme d'une huile incolore est purifié sur gel de silice avec un éluant de 2% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le rendement est alors de 21% (47 mg).

R_f 0.73 (2% d'éther éthylique dans les hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.58 (ddd, $J = 17.1, 10.2, 9.0$ Hz, 1H, H_2), 5.15 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\text{cis}}$), 5.06 (ddd, $J = 17.1, 1.7, 0.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\text{trans}}$), 3.28 (dd, $J = 9.7, 5.4$ Hz, 1H, CH_2I), 3.19 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H, CH_2I), 1.99-1.94 (m, 1H, H_3), 1.85-1.72 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_4), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_5), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_5); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 138.5 (C_2), 117.5 (C_1), 52.0 (C_3), 31.3 (C_4), 20.6 (C_5), 18.4 (C_5), 12.2 (CH_2I); IR (film) 2958, 2872, 1639, 1177, 917, 630 cm^{-1} ; MS 224, 181 ($-\text{I}^+$), 127 (I), 97 (-I).

Diacétate de 2-isopropylpropane-1,3-diyle (84)

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$



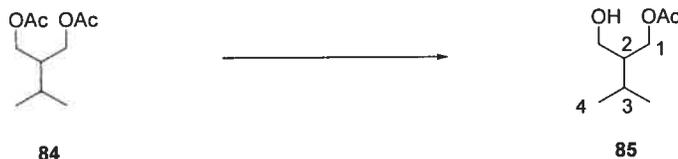
À température ambiante, le diol **80** (2.00 g, 16.9 mmol) est ajouté à une solution de diméthylaminopyridine (100 mg, 0.8 mmol) dans le dichlorométhane (200 mL). Sont alors ajoutés successivement de la triéthylamine (5.2 mL, 37.2 mmol) puis le chlorure d'acyle (2.65 mL, 37.2 mmol). L'agitation est alors maintenue à température ambiante pendant une nuit. Le résidu obtenu est dilué dans l'éther éthylique puis lavé à l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions d'acide chlorhydrique dilué (10%) puis par des solutions aqueuses saturées de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit **84**, obtenu sous la forme d'une huile incolore, est purifié sur gel de silice avec un éluant de 50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes ($R_f=0.8$). Le rendement est alors de 92 % (3.145 g).

R_f 0.8 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.15 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{1\text{cis}}, \text{H}_{3\text{cis}}$), 4.04 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{1\text{trans}}, \text{H}_{3\text{trans}}$), 2.03 (s, 6H, 2 CH_3CO), 1.84-1.73 (m, 2H, $\text{H}_2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (d, $J = 6.6$

Hz, 6H, CH(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.1 (2 CO), 62.9 (C₁, C₃), 42.8 (C₂), 26.7 (CH(CH₃)₂), 20.9 (CH₃CO), 19.9 (CH(CH₃)₂); **IR** (film) 2963, 1736, 1366, 1220, 1034 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₀H₁₈O₄Na [M+Na]⁺ : 225.11030. trouvé 225.10973.

Acétate de 2-(hydroxyméthyl)-3-méthylbutyle (85)

C₈H₁₆O₃



Le diacétate **84** (500 mg, 2.48 mmol) est mélangé dans un ballon avec la lipase *B. Candida Antartica* (160 mg), une solution tamponnée à pH 8 (4 mL). Le pH de la solution est contrôlé toutes les 15 minutes.

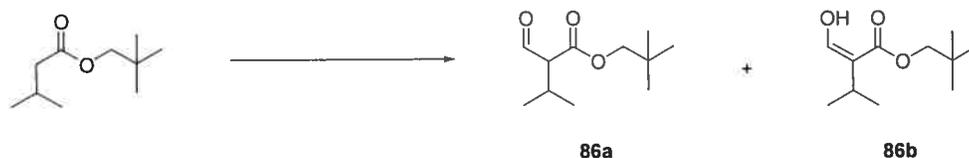
Le milieu est dilué dans l'éther éthylique puis filtré sur célite. Après évaporation, le produit est purifié sur gel de silice avec un éluant de 50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes (R_f 0.48).

Remarque : La solution tamponnée est préparée par mélange de 500 mL de KH₂PO₄ (1M) et de 461 mL de NaOH (1M) complété à 1L.

R_f 0.48 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.24 (dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H, H_{1cis}), 4.10 (dd, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H, H_{1trans}), 3.65 (dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H, CH_{cis}OH), 3.55 (dd, *J* = 11.3, 6.9 Hz, 1H, CH_{trans}OH), 2.35 (s, 1H, OH), 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 1.75 (oct, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₃), 1.56 (qt, *J* = 6.9, 4.6 Hz, 1H, H₂), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₄), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₄); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.6 (CO), 63.4 (C₁), 61.2 (CH₂OH), 46.2 (C₂), 26.4 (C₃), 20.9 (CH₃CO), 20.2 (C₄), 19.9 (C₄); **IR** (film) 3443, 2960, 1740, 1242 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₈H₁₆O₃Na [M+Na]⁺ : 183.09917. trouvé 183.09916. calc pour C₈H₁₇O₃ [M+H]⁺ : 161.11673. trouvé 161.1722.

2-Formylisovalérate de néopentyle (86a) et 2-(hydroxyméthylène)isovalérate de néopentyle (86b)

$C_{11}H_{20}O_3$



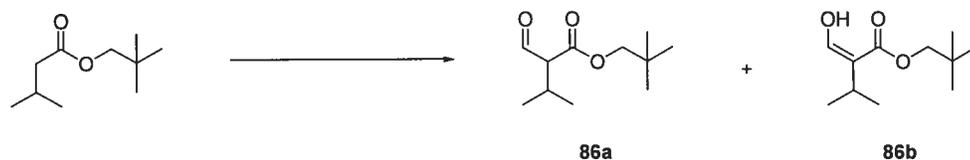
Isovalérate de néopentyle - $C_{10}H_{20}O_2$



Le chlorure d'isovaléryle (0.5 mL, 4.1 mmol) est ajouté à une solution d'alcool de néopentyle (0.4 mL, 3.7 mmol) préalablement déprotoné dans le THF (100 mL) à l'aide d'hydruure de sodium (89 mg, 3.7 mmol). L'agitation est maintenue toute la nuit. De l'eau et de l'éther sont ajoutés au milieu puis la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées par des solutions aqueuses saturées de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. L'isovalérate de néopentyle est directement employé dans la réaction de formylation.

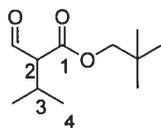
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.72 (s, 2H, CH_2 'Bu), 2.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.07 (dhept, $J = 6.9, 6.6$ Hz, 1H, CH), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 0.90 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 173.4 (CO), 73.6 (CH_2 'Bu), 43.6 (CH_2CO), 31.2 ($CH(CH_3)_2$), 26.4 ($C(CH_3)_3$), 25.7 ($C(CH_3)_3$), 22.4 ($CH(CH_3)_2$), 22.3 ($CH(CH_3)_2$); **IR** (film) 2959, 2873, 1737, 1711, 1467, 1295 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $C_{10}H_{21}O_2$ $[M+H]^+$: 173.1536. trouvé 173.1533; **MS** 172, 129 ($-^iPr$), 85 ($-C_5H_{11}O$).

2-Formylisovalérate de néopentyle (86a) et 2-(hydroxyméthylène)isovalérate de néopentyle (86b) - C₁₁H₂₀O₃

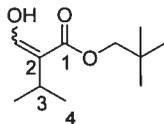


La réaction est effectuée selon le protocole du produit **75** décrit ci-dessus en utilisant l'isovalérate de néopentyle (0.64 g, 3.7 mmol), la lithium diisopropylamine préparée *in situ* (4.4 mmol) et le formate d'éthyle (0.47 mL, 7.4 mmol). Les produits **86a** et **86b** sont obtenus après distillation (80-85 °C à 0.2 mmHg) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 92% (0.68 g). La forme 2-formyl-3-méthylbutanoate de néopentyle (**86a**) est en équilibre avec la forme énol du 2-(hydroxyméthylène)-3-méthylbutanoate de néopentyle (**86b** , ratio respectif de 6:4).

2-Formylisovalérate de néopentyle (86a) - C₁₁H₂₀O₃



R_f 0.16 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.72 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CHO), 3.87 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH_{2a}C(CH₃)₃), 3.83 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH_{2b}C(CH₃)₃), 3.00 (dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H, H₂), 2.44 (dsept, *J* = 8.0, 6.8 Hz, 1H, H₃), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 0.94 (s, 9H, C(CH₃)₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 198.3 (C₁), 159.8 (CHO), 74.5 (CH₂C(CH₃)₃), 65.3 (C₂), 31.3 (C(CH₃)₃), 26.4 (C(CH₃)₃), 22.3 (C₃), 20.3 (C₄), 20.1 (C₄); **IR** (film) 2961, 2873, 1720, 1660, 1311, 1167, 735 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₁H₂₁O₃ [M+H]⁺ : 201.1478. trouvé 201.1485.

2-(Hydroxyméthylène)isovalérate de néopentyle (86b) - C₁₁H₂₀O₃

R_f 0.16 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.65 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, CHOH), 7.41 (dd, $J = 12.4, 0.8$ Hz, 1H, CHOH), 3.86 (s, 2H, CH₂C(CH₃)₃), 2.63 (septd, $J = 6.9, 0.8$ Hz, 1H, H₃), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H₄), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.7 (C₁), 169.2 (CHOH), 110.8 (C₂), 73.8 (CH₂C(CH₃)₃), 31.2 (C(CH₃)₃), 28.5 (C₄), 26.6 (C₃), 26.6 (C(CH₃)₃); IR (film) 2961, 2873, 1720, 1660, 1311, 1167, 735 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc pour C₁₁H₂₁O₃ [M+H]⁺ : 201.1478. trouvé 201.1485.

2-(Hydroxyméthyl)isovalérate de néopentyle (87)C₁₁H₂₂O₃**Préparation de l'hydroxyester racémique**

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **76** (Préparation de l'hydroxyester racémique) décrit ci-dessus en utilisant le 2-formylisovalérate de néopentyle (**86**, 0.344 g, 2 mmol) et le borohydrure de sodium (19 mg, 0.5 mmol). Le produit de réduction **87** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif.

Résolution cinétique dynamique en présence de levure de boulanger pré-traitée

La réaction est effectuée selon le protocole des produits **76** (résolution cinétique dynamique en présence de levure de boulanger pré-traitée) décrit ci-dessus en utilisant le 2-formylisovalérate de néopentyle (**86**, 0.175 g, 1.0 mmol), la levure de boulanger (20 g) et la méthylvinylcétone. Le produit de réduction **87** est obtenu après

chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 89% (0.180 g).

Résolution cinétique dynamique en présence de levure de boulanger

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **76** (résolution cinétique dynamique en présence de levure de boulanger) décrit ci-dessus en utilisant le 2-formylisovalérate de néopentyle (**86**, 0.175 g, 1.0 mmol) et la levure de boulanger (5 g). Le produit de réduction **87** est obtenu après chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 84% (0.170 g).

R_f 0.26 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25} +0.5$ (c 1.03, CHCl_3); $P_{eb} = 100-105$ °C (0.2 mmHg); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.89-3.83 (m, 1H, CH_2aOH), 3.81 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.78-3.72 (m, 1H, CH_2bOH), 2.41 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 3.9$ Hz, 1H, H_2), 2.24 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, OH), 2.05 (oct, $J = 7.2, 6.9$ Hz, 1H, H_3), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_4), 0.95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_4); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 175.2 (C_1), 73.9 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.5 (CH_2OH), 54.3 (C_2), 31.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 (C_3), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.6 (C_4), 20.2 (C_4); **IR** (film) 3445, 2959, 2874, 1730, 1467, 1366, 1176, 1033, 663 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.1643. trouvé 203.1641.

3-Méthyl-2-(tosyloxyméthyl)butanoate de néopentyle (87b)

C₁₈H₂₈O₅S



La réaction est effectuée selon le protocole des produits 77a en utilisant le 2-(hydroxyméthyl)isovalérate de néopentyle (**87**, 100 mg, 0.5 mmol) et le chlorure de tosyloxy (95 mg, 0.5 mmol). Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 20 % d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit tosylé **87b** est obtenu sous forme de solide amorphe avec un rendement de 93% (0.165 g).

La détermination des excès énantiomères est effectuée sur le matériel isolé via une analyse HPLC (Chiracel OD, 1 mL.min⁻¹, 2% 2-propanol/hexane, tr 8.39 (majoritaire) t_r 10.97 (minoritaire)).

R_f 0.32 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); [α]_D²⁵ +1.5 (c = 1.0, CHCl₃); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2CH_b), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2CH_c), 4.22 (dd, J = 9.7, 8.8 Hz, 1H, CH_{2a}OTs), 4.17 (dd, J = 9.7, 5.3 Hz, 1H, CH_{2b}OTs), 3.75 (d, J = 10.5 Hz, 1H, CH₂C(CH₃)₃), 3.71 (d, J = 10.5 Hz, 1H, CH₂C(CH₃)₃), 2.58 (ddd, J = 8.8, 6.8, 5.3 Hz, 1H, H₂), 2.44 (s, 3H, CH₃Ph), 1.95 (oct, J = 6.8 Hz, 1H, H₃), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₄), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₄); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.0 (C₁), 144.8 (C_d), 132.7 (C_a), 129.8 (C_c), 127.9 (C_b), 74.2 (CH₂C(CH₃)₃), 68.9 (CH₂OTs), 51.5 (C₂), 31.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (CH₃Ph), 26.4 (C(CH₃)₃), 21.6 (C₃), 20.3 (C₄), 19.9 (C₄); **IR** (film) 2961, 1732, 1365, 1176, 969, 666 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₈H₂₉O₅S [M+H]⁺ : 357.1730. trouvé 357.1730.

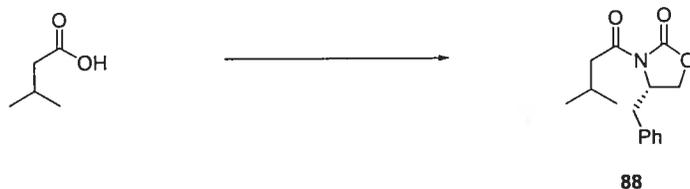
3-Méthyl-2-((4-nitrophénylsulfonyloxy)méthyl)butanoate de néopentyle (87c)

C₁₇H₂₅NO₇S



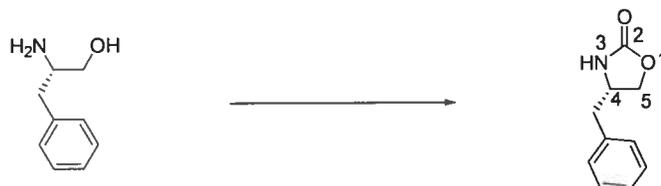
La réaction est effectuée selon le protocole des produits **77a** en utilisant le 2-(hydroxyméthyl)-isovalérate de néopentyle (**87**, 100 mg, 0.5 mmol) et le chlorure de nosyle (110 mg, 0.5 mmol). Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 20 % d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit tosylé **87b** est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 85% (0.164 g).

R_f 0.43 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25} +2.3$ (*c* 1.56, CHCl₃); *P_f* = 58 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2CH_c), 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2CH_b), 4.32 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH_{2a}ONs), 4.28 (dd, *J* = 8.9, 5.2 Hz, 1H, CH_{2b}ONs), 3.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂'Bu), 3.72 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂'Bu), 2.64 (ddd, *J* = 8.9, 6.8, 5.2 Hz, 1H, H₂), 1.96 (oct, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.8 (C₁), 150.7 (C_d), 141.4 (C_a), 129.2 (C_b), 124.4 (C_c), 74.3 (CH₂C(CH₃)₃), 70.1 (CH₂ONs), 51.3 (C₂), 30.4 (C(CH₃)₃), 28.1 (C₃), 26.4 (C(CH₃)₃), 20.2 (C₄), 20.0 (C₄); **IR** (film) 2963, 1732, 1535, 1351, 1187, 959 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₇H₂₆NO₇S [M+H]⁺ : 388.1424. trouvé 388.1418.

(4S)-4-Benzyl-3-(3-méthylbutanoyl)oxazolidin-2-one (88)C₁₅H₁₉O₃N**(S)-(-)-2-Amino-3-phénylpropan-1-ol**

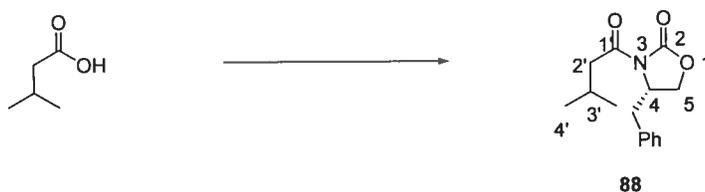
À 0 °C, l'hydruce de lithium et d'aluminium (4.60 g, 121 mmol) est ajouté par portions à une solution de L-phénylalanine (10.00 g, 60.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 mL). Après une heure d'agitation à cette température, la solution est portée au reflux et agitée pendant une nuit. Le milieu réactionnel est alors traité à 0 °C par une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium. De la célite est alors ajoutée au milieu et le mélange est filtré. La phase solide est triturée cinq fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont alors évaporées. Le solide obtenu est recristallisé dans un minimum de toluène. Le (S)-(-)-2-amino-3-phénylpropan-1-ol est alors obtenu sous la forme de cristaux blanc avec un rendement de 86% (7.86 g).

R_f 0.15 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **[α]_D²⁵** +22 (c 1.2, 1 N HCl); **P_f** 94 °C; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.21 (m, 5H, C₆H₅), 3.66 (dd, *J* = 10.7, 3.9 Hz, 1H, H₁), 3.41 (dd, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H, H₁), 3.14 (dddd, *J* = 8.8, 7.2, 5.2, 3.9 Hz, 1H, H₂), 2.82 (dd, *J* = 13.5, 5.2 Hz, 1H, H₃), 2.54 (dd, *J* = 13.5, 8.8 Hz, 1H, H₃), 2.04 (bs, 3H, NH₂ - OH); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 138.6 (C_q), 66.2 (2 C_{aro}), 54.2 (2 C_{aro}), 40.8 (1 C_{aro}), 126.4 (C₁), 129.2 (C₂), 128.5 (C₃); **IR** (film) 3357, 2875, 2819, 1574, 1063, 834, 752 cm⁻¹.

(S)-4-Benzyl-2-oxazolidinone - C₁₀H₁₁NO₂

Le (*S*)-(-)-2-amino-3-phénylpropan-1-ol (4 g, 26.5 mmol) ainsi que du carbonate de diéthyle (4.15 mL, 34.3 mmol) sont ajoutés dans un ballon surmonté d'un montage Dean Stark. Une quantité catalytique d'hydrure de sodium (7 mg, 0.42 mmol, 60% dans l'huile minérale) et de méthanol (0.5 mL, 12.3 mmol) sont ajoutés. Le mélange est alors porté au reflux du carbonate de diéthyle pendant une nuit. Le produit est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Le (*S*)-4-benzyl-2-oxazolidinone est alors obtenu sous la forme de cristaux blancs avec un rendement de 88% (4.13 g).

R_f 0.31 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); [α]_D²⁵ -63 (c 1, CHCl₃); **P_f** 88 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.43-7.24 (m, 5H, C₆H₅), 5.67 (s, 1H, NH), 4.52 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH_{2α}O), 4.22 (dd, *J* = 8.2, 5.6 Hz, 1H, CH_{2β}O), 4.19-4.12 (m, 1H, H₄), 2.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH₂Ph); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 159.2 (Cq, C₂), 135.9 (Cq, C_{aro}), 129.0 (2 C_{aro}), 129.0 (2 C_{aro}), 127.2 (1 C_{aro}), 69.6 (CH₂O), 53.8 (C₄), 41.4 (CH₂Ph); **IR** (film) 3273, 2924, 1744, 1705, 1403, 1243, 1017 cm⁻¹.

(4*S*)-4-Benzyl-3-(3-méthylbutanoyl)oxazolidin-2-one (88) - C₁₅H₁₉O₃N

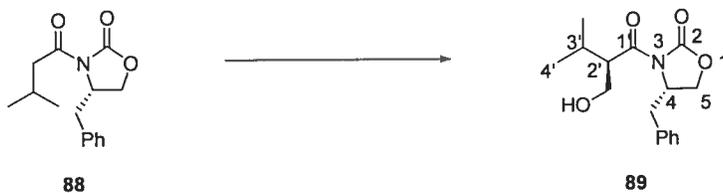
La (*S*)-(+)-4-benzyl-3-crotonyloxazolidin-2-one (1.00 g, 5.6 mmol), la diméthylaminopyridine (90 mg, 0.74 mmol) et l'acide isovalérique (0.810 mL, 7.3 mmol) sont ajoutés dans un ballon. 10 mL de dichlorométhane sont alors ajoutés et le milieu est placé à 0 °C. La *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (1.13 mL, 7.3 mmol) est alors ajoutée en une fois. L'agitation est maintenue 20 minutes à 0 °C puis est

maintenue pendant une nuit à température ambiante. De la silice est ajoutée au milieu puis après évaporation, le produit est purifié sur gel de silice avec un éluant de 30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le solide est solubilisé dans un minimum d'acétate d'éthyle et d'hexane (1 : 5) puis de les hexanes est ajouté jusqu'à précipitation du produit. Le (*S*)-(+)-4-benzyl-3-crotonyloxazolidin-2-one (**88**) est alors obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 87% (1.272 g).

R_f 0.36 (30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); [α]_D²⁵ -50 (*c* 1, CHCl₃) (litt.²²⁴ 54.9, *c*, 1; CHCl₃); **P_f** 41 °C (litt.²²⁵ 50 °C); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36-7.21 (m, 5H, H_{aro}), 4.69 (m, 1H, H₄), 4.19 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 2H, H_{5trans}), 4.16 (dd, *J* = 9.1, 3.3 Hz, 2H, H_{5cis}), 3.33 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 1H, CH _{α} Ph), 2.90 (dd, *J* = 16.2, 6.7 Hz, 1H, H_{2' α}), 2.78 (dd, *J* = 16.2, 7.1 Hz, 1H, H_{2' α}), 2.76 (dd, *J* = 13.3, 9.6 Hz, 1H, CH _{α} Ph), 2.25 (doct, *J* = 7.1, 6.7 Hz, 1H, H_{3'}), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{4'}), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{4'}); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.6 (C_{1'}), 153.4 (C₂), 135.3 (C_{q-aro}), 129.4 (2 C_{aro}), 128.9 (2 C_{aro}), 127.3 (C_{aro}), 66.0 (C₅), 55.1 (C₄), 43.9 (C_{2'}), 37.9 (CH₂Ph), 24.95 (C_{3'}), 22.5 (C_{4'}), 22.4 (C_{4'}); **IR** (film) 2957, 1782, 1692, 1352, 1200, 1139, 699 cm⁻¹; **MS** 261, 170 (-Bn), 85 (-C₁₀H₁₀NO₂).

(3(2*R*),4*S*)-4-benzyl-3-(2-hydroxyméthyl-3-méthylbutanoyl)oxazolidin-2-one (89)

C₁₆H₂₁NO₄



Du tétrachlorure de titane (0.66 mL, 6.02 mmol) est ajouté à une solution de (4*R*)-4-benzyl-3-(3-méthyl-1butanoyl) oxazolidin-2-one (1.57 g, 6.02 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) à 0 °C. Après dix minutes d'agitation à cette température, de la diisopropyléthylamine (1.05 mL, 6.02 mmol) est ajoutée au mélange. La solution rouge bordeaux résultante est agitée pendant une heure à 0 °C puis du 1,3,5-trioxane (597 mg, 6.63 mmol) dilué dans 8 mL de dichlorométhane est ajouté par

²²⁴ Rueck, K.; Kunz, H. *Synthesis* **1993**, 10, 1018-1028.

²²⁵ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *Tetrahedron* **1988**, 44; 5525-5540.

cannule. Après 5 minutes d'agitation à 0 °C, du tétrachlorure de titane (0.73 mL, 6.63 mmol) est ajouté goutte à goutte au mélange. L'agitation du milieu réactionnel est maintenue 2 heures à 0 °C. La solution devient jaune et est traitée par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée. Le composé est purifié sur gel de silice avec un éluant d'acétate d'éthyle dans les hexanes et de dichlorométhane (2/6/1) pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 96% (1.68 g).

R_f 0.21 (6/2/1 hexanes/acétate d'éthyle/ dichlorométhane); $[\alpha]_D^{25}$ -69 (c 0.1, CHCl₃); P_f 103 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41-7.19 (m, 5H, H_{aro}), 4.75 (tdd, J = 9.4, 6.6, 3.3 Hz, 1H, H₄), 4.26-4.19 (m, 2H, CH₂OH, H₅), 3.96-3.88 (m, 3H, OH, CH₂OH, H₅), 3.33 (dd, J = 13.5, 3.3 Hz, 1H, CH_aPh), 2.85 (dd, J = 13.5, 9.4 Hz, 1H, CH_bPh), 2.27-2.20 (m, 1H, H₂), 2.19-2.10 (m, 1H, H₃), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H₄'), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₄'); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 175.9 (C₁), 153.6 (C₂), 135.2 (C_{q-aro}), 129.4 (2 C_{aro}), 128.9 (2 C_{aro}), 127.3 (C_{aro}), 66.0 (C₅), 62.2 (CH₂OH), 55.5 (C₄), 51.3 (C₂'), 37.7 (CH₂Ph), 28.0 (C₃'), 21.1 (C₄'), 19.5 (C₄'); **IR** (film) 3523, 2967, 1763, 1686, 1391, 1210, 693 cm⁻¹.

(S)-(+)-4-Benzyl-3-crotonyloxazolidin-2-one (90)

C₁₄H₁₅NO₃



Crotylation par activation à la *N,N'*-diisopropylcarbodiimide

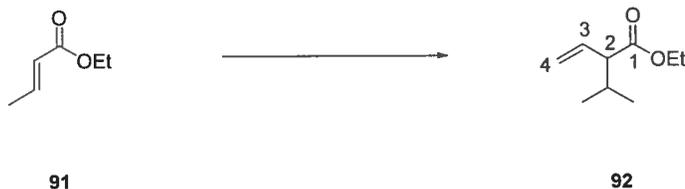
La réaction est effectuée selon le protocole du produit **88** décrit ci-dessus en utilisant la (S)-(+)-4-benzyl-3-crotonyloxazolidin-2-one (1.00 g, 5.6 mmol), la diméthylaminopyridine (90 mg, 0.74 mmol), l'acide crotonique (631 mg, 7.3 mmol) et la *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (1.13 mL, 7.3 mmol). La (S)-(+)-4-benzyl-3-

crotonyloxazolidin-2-one (**90**) est alors obtenue sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 93% (1.29 g). Le solide peut être employé directement dans la réaction suivante ou être recristallisé dans l'acétate d'éthyle et l'hexane.

Crotylation *via* formation de l'anhydride

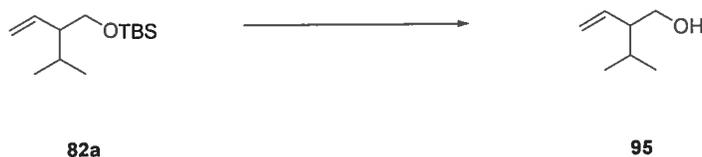
De la triéthylamine (1.01 g, 10 mmol) est ajoutée à l'acide crotonique (864 mg, 10.0 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (40 mL) à -78 °C. L'addition du chlorure de triméthylacétyle (1.21 g, 10 mmol) survient immédiatement après. Après 15 minutes d'agitation à cette température, l'agitation du milieu réactionnel est maintenue à 0 °C pendant 1 heure puis la température est redescendue à -78 °C pendant 15 minutes. Le sel de lithium est alors cannulé. Ce dernier est préparé à partir de butyllithium (6.25 mL, 10 mmol) ajouté sur la (*S*)-(+)-4-benzyl-3-crotonyloxazolidin-2-one (1.63 g, 8.33 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 mL) à -78 °C. L'agitation du milieu réactionnel est maintenue à -78 °C pendant 1 heure puis à température ambiante pendant 2 heures. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (30 mL) et d'acétate d'éthyle (40 mL) sont ajoutées au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions aqueuses saturées de chlorure d'ammonium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit **90**, obtenu sous la forme d'un solide amorphe, est recristallisé dans l'acétate d'éthyle et l'hexane pour obtenir un solide blanc avec un rendement de 76% (1.05 g).

R_f 0.4 (30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); P_f 85 °C; $[\alpha]_D^{25}$ $+76$ (c 1, CHCl_3); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38-7.22 (m, 7H, C_6H_5 - $2\text{CH}_{\text{crotyl}}$), 4.76 (ddt, $J = 9.6, 7.5, 3.1$ Hz, 1H, H_4), 4.23 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\alpha}\text{O}$), 4.20 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\beta}\text{O}$), 3.35 (dd, $J = 13.4, 3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\alpha}\text{Ph}$), 2.83 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\beta}\text{Ph}$), 2.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, CH_3); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 164.9 (Cq, $\text{CO}_{\text{crotyl}}$), 153.4 (C_2), 147.0 ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 135.3 (Cq, C_{aro}), 129.4 (2 C_{aro}), 128.9 (2 C_{aro}), 127.3 (C_{aro}), 121.8 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 66.1 (CH_2O), 55.2 (C_4), 37.8 (CH_2Ph), 18.6 (CH_3); **IR** (film) 2951, 1780, 1685, 1335, 1199, 829 cm^{-1} .

Éthyl 2-isopropylbut-3-enoate (92)C₉H₁₆O₂

L'hexaméthylphosphoramide (7.7 mL, 44 mmol) est ajouté à une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (6.73 mg, 40 mmol) dans le tétrahydrofurane (400 mL). Le milieu est alors agité à -78 °C pendant 10 minutes puis le crotonate d'éthyle (5 mL, 40 mmol) est ajouté. Après 20 minutes d'agitation à cette température, l'iodopropane (8 mL, 80 mmol) est ajouté en une fois. Le milieu est agité pendant une nuit de -78 °C à température ambiante. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions aqueuses saturées de chlorure d'ammonium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit **92**, obtenu sous la forme d'une huile incolore, est purifié sur gel de silice avec un éluant de 10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le rendement est alors de 83% (5.21 g).

R_f 0.25 (2% d'éther éthylique dans le pentane); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.79 (ddd, *J* = 16.8, 10.0, 8.9 Hz, 1H, H₃), 5.09 (m, 2H, H₄), 4.15-4.07 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.64 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₂), 2.03-1.90 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.7 (C₁), 135.1 (C₃), 117.8 (C₄), 60.2 (CH₂CH₃), 58.2 (C₂), 30.5 (CH(CH₃)₂), 20.56 (CH(CH₃)), 19.56 (CH(CH₃)), 14.1 (CH₂CH₃); **IR** (film) 2964, 1725, 1182, 909, 734, 633 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₉H₁₇O₂ [M+H]⁺ : 157.1223. trouvé 157.1224; **MS** 156, 114 (-iPr), 86 (-iPr, -Et), 69 (-iPr, -EtO).

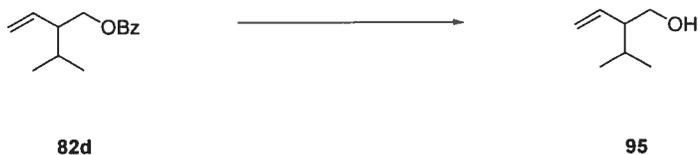
2-Isopropylbut-3-én-1-ol (95)C₇H₁₄O**Protocole débutant du *tert*-butyl((2-isopropylbut-3-ényl)oxy)diméthylsilane (82a)**

Le fluorure de tétrabutylammonium (22 mL, 22 mmol) est ajouté à une solution de **82a** (2.54 g, 11 mmol) dans le tétrahydrofurane (110 mL) à 0 °C. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant un heure. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions aqueuses saturées de chlorure d'ammonium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle **95** est purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'éther éthylique dans le pentane (R_f 0.26). Le rendement est alors de 70% (0.888 g).

Protocole débutant du *tert*-butyl(2-isopropylbut-3-ényloxy)diphénylsilane (82b)

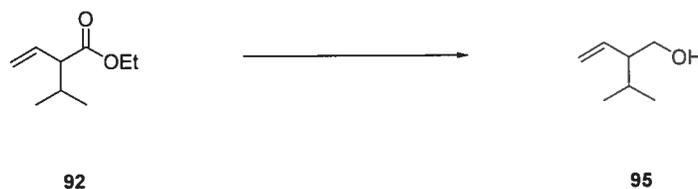
La réaction est effectuée selon le protocole ci-dessus en employant le fluorure de tétrabutylammonium (20 mL, 20 mmol) et le *tert*-butyl(2-isopropylbut-3-ényloxy)diphénylsilane **82b** (3.52 g, 10 mmol). Le produit **95** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 57% (0.650 g).

Protocole débutant du benzoate de 2-isopropylbut-3-ényle (82d)



Au benzoate de 2-isopropylbut-3-ényle (**82d**, 2.18 g, 10 mmol) est ajouté une solution d'hydroxyde de sodium 10% dans l'eau. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, de l'éther éthylique est ajouté au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit **95** est purifié sur gel de silice avec un éluant de 20% d'éther éthylique dans le pentane. Le rendement est alors de 77% (0.88 g).

Protocole débutant du 2-isopropylbut-3-énoate d'éthyle (92)



De l'hydrure de diisobutylaluminium (14.27 mL, 80 mmol) est ajouté très lentement sur une solution de 2-isopropylbut-3-énoate d'éthyle (**92**, 5 g, 32 mmol) dans le dichlorométhane (300 mL) à -78°C . Le milieu est agité toute la nuit sans contrôle de la température. À 0°C est ajouté goutte à goutte une solution d'acide hydrochlorique dans l'eau. Une fois le parachèvement terminé, le produit est extrait de la phase aqueuse par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par des solutions aqueuses saturées de chlorure d'ammonium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle est distillé à 63°C (50 mmHg). L'alcool homoallylique **95** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 98% (3.578 g).

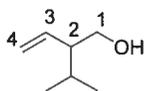
Protocole débutant du 2,5-dihydrofurane



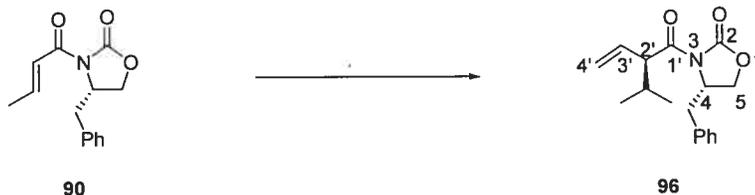
95

Le chloropropane (2.2 mL, 25 mmol) est lentement ajouté sur le magnésium (610 mg, 25 mmol) dans de l'éther éthylique (30 mL). La réaction est agitée 1 heure à reflux puis est refroidie. Le chlorure de propyle magnésium est alors dosé.

Le 2,5-dihydrofurane (185 μ L, 2.5 mmol) est placé dans du tétrahydrofurane (20 mL) puis le grignard préparé est introduit (8.3 mL, 12.5 mmol). Le milieu est agité à température ambiante pendant 15 minutes puis le dichlorure de (*R,R*)-éthylène-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tetrahydro-1-indényl)zirconium ((*R,R*)-105), solubilisé dans 1 mL de tétrahydrofurane, est introduit (91 mg, 0.20 mmol). La solution est alors portée à reflux pendant 10 heures. 2 mL d'une solution aqueuse à 10% de HCl sont lentement ajoutés à 0 °C. De l'eau et de l'éther éthylique sont alors ajoutés au mélange. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther éthylique et les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. L'alcool 95 est obtenu avec un rendement de 29 % (81 mg).



R_f 0.26 (20% d'éther éthylique dans le pentane); P_{eb} 63 °C (50 mmHg); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.61 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 9.3$ Hz, 1H, H_3), 5.20 (dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H, H_{4cis}), 5.12 (ddd, $J = 17.1, 2.1$ Hz, 1H, H_{4trans}), 3.67 (dd, $J = 10.5, 4.9$ Hz, 1H, $H_{1\alpha}$), 3.43 (dd, $J = 10.5, 9.0$ Hz, 1H, $H_{1\beta}$), 2.00 (dddd, $J = 9.3, 9.0, 6.8, 4.9$ Hz, 1H, H_2), 1.73 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\underline{CH}(CH_3)_2$), 1.57 (s, 1H, OH), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\underline{CH}(CH_3)_2$), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\underline{CH}(CH_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 138.1 (C_3), 118.3 (C_4), 63.7 (C_1), 53.7 (C_2), 28.5 ($\underline{CH}(CH_3)_2$), 20.7 ($\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2$), 19.5 ($\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2$); IR (film) 2956, 2929, 2858, 1472, 1255, 1101, 836 cm^{-1} .

(4*S*)-4-Benzyl-3-[(2*S*)-2-isopropylbut-3-énoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (96)C₁₇H₂₁NO₃

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **92** décrit ci-dessus en utilisant l'hexaméthylphosphoramidate (0.85 mL, 4.9 mmol), la bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (0.75 g, 4.5 mmol), la (*S*)-(+)-4-benzyl-3-crotonyloxazolidin-2-one **90** (1.10 g, 4.5 mmol) et le 2 iodopropane (0.89 mL, 9 mmol). Le produit **96** est obtenu sous la forme d'un solide amorphe avec un rendement de 53% (0.680 g).

Le ratio *cis* : *trans* de 1 pour 6 est calculé avec les protons $\underline{\text{CH}}_{2\alpha}\text{Ph}$ et $\underline{\text{CH}}_{2\beta}\text{Ph}$.

R_f 0.43 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +50.2$ (*c* 4.0, CHCl₃); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.23 (m, 5H, CH_{aro}), 5.90 (ddd, *J* = 17.4, 10.1, 9.6 Hz, 1H, H_{3'}), 5.25-5.20 (m, 2H, H_{4'}), 4.70 (ddt, *J* = 10.1, 9.2, 3.5 Hz, 1H, H₄), 4.28 (dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 1H, H₅), 4.18-4.14 (m, 2H, H₅ et H_{2'}), 3.38 (dd, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_{2\alpha}\text{Ph}$), 2.72 (dd, *J* = 13.2, 10.1 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_{2\beta}\text{Ph}$), 2.19 (oct, 1H, *J* = 6.7 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.2 (C_{1'}), 153.0 (C₁), 135.3 (C_{q-aro}), 134.8 (C_{3'}), 129.3 (2 C_{aro}), 128.9 (2 C_{aro}), 127.3 (C_{aro}), 119.1 (C_{4'}), 65.8 (C₅), 55.5 (C_{2'}), 54.2 (C₄), 38.1 ($\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 30.8 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 20.8 ($\underline{\text{CH}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$), 19.06 ($\underline{\text{CH}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$); **IR** (film) 2963, 1780, 1694, 1360, 1209 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₇H₂₂NO₃ [M+H]⁺ : 288.15942. trouvé 288.15997. calc pour C₁₇H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺ : 310.14136. trouvé 310.14263; **MS** 287, 259 (-CO), 244 (-iPr) 216 (-CO, -iPr), 178 (C₁₀H₁₀NO₂), 110 (-C₁₀H₁₀NO₂).

But-2-énoate de (*E*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyle (97)

C₁₄H₂₄O₂



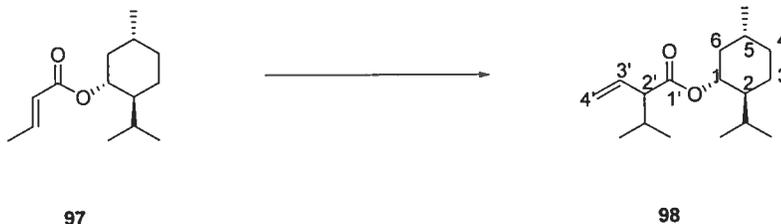
97

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **88** décrit ci-dessus en utilisant le menthol (1.00 g, 6.4 mmol), la diméthylaminopyridine (101 mg, 0.74 mmol), l'acide crotonique (0.720 mL, 8.3 mmol) et la *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (1.29 mL, 8.3 mmol). Le produit **97** est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 89% (1.278 g).

R_f 0.26 (2% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -84.7$ (*c* 5.1, CHCl₃); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.91 (qd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H, H_{3'}), 5.79 (qd, *J* = 15.5, 1.7 Hz, 1H, H_{2'}), 4.69 (td, *J* = 10.9, 4.4 Hz, 1H, H₁), 2.00-1.94 (m, 1H, H_{6α}), 1.84-1.82 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.83 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H, H_{4'}), 1.68-1.60 (m, 2H, H_{3α}, H_{4α}), 1.53-1.40 (m, 1H, H₅), 1.35 (ddt, *J* = 14.2, 10.9, 3.2 Hz, 1H, H₂), 1.09-0.81 (m, 3H, H_{3β}, H_{4β}, H_{6β}), 0.86 (d, *J* = 6.6, 3H, C₅CH₃), 0.85 (d, *J* = 7.0, 3H, CH(CH₃)₂), 0.72 (d, *J* = 6.97 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 166.0 (C_{1'}), 144.0 (C_{3'}), 123.1 (C_{2'}), 73.6 (C₁), 47.0 (C₂), 40.9 (C₆), 34.2 (C₄), 31.3 (C₅), 26.2 (CH(CH₃)₂), 23.4 (C₃), 22.0 (C₅CH₃), 20.7 (CH(CH₃)₂), 17.82 (C_{4'}), 16.31 (CH(CH₃)₂); **IR** (film) 2953, 2869, 1715, 1658, 1446, 1177, 1014 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₄H₂₅O₂ [M+H]⁺ : 225.18491. trouvé 225.18535. calc pour C₁₄H₂₄O₂Na [M+Na]⁺ : 247.16685. trouvé 247.16749; **MS** 223, 181 (⁻ⁱPr), 138 (^{-C}₄H₆O₂), 95 (⁻ⁱPr, ^{-C}₄H₆O₂).

2-Isopropylbut-3-énoate de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyle (98)

C₁₇H₃₀O₂



La réaction est effectuée selon le protocole du produit **92** décrit ci-dessus en utilisant l'hexaméthylphosphoramide (0.85 mL, 4.9 mmol), la bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (0.75 g, 4.5 mmol), le but-2-énoate de (*E*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyle (**97**, 1.00 g, 4.5 mmol) et le 2 iodopropane (0.89 mL, 9 mmol). Le produit **98** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 76% (0.902 g).

Le ratio *cis* : *trans* de 1 pour 1.2 a été calculé après réduction en alcool puis transformation en 5-isopropyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**104**).

R_f 0.25 (2% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.85-5.72 (m, 1H, H_{3'}), 5.15-5.06 (m, 2H, H_{4'}), 4.66 (td, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H, H₁), 2.65 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_{2'}), 2.06-1.81 (m, 3H, H₆, C₂'-CH(CH₃)₂), 1.72-1.62 (m, 2H, H_{3α}, H_{4α}), 1.55-1.34 (m, 2H, CH(CH₃)₂, H₂), 1.11-0.82 (m, 15H, H_{3β}, H_{4β}, H₅, C₅CH₃, 3 CH(CH₃)), 0.73 (dd, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 3H, CH(CH₃)); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.4 (C_{1'}), 135.4 (C_{3'}), 117.8 (C_{4'}), 74.1 (C₁), 58.7 (C_{2'}), 46.9 (C₂), 40.7 (C₆), 34.3 (C₄), 31.3 (C₅), 30.5 (CH(CH₃)₂), 26.0 (CH(CH₃)₂), 23.2 (C₃), 22.03 (C₅CH₃), 20.8 (CH(CH₃)₂), 19.6 (CH(CH₃)₂), 16.1 (CH(CH₃)₂), 15.9 (CH(CH₃)₂); **IR** (film) 2956, 1727, 1638, 1456, 1176, 995 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₇H₃₁O₂ [M+H]⁺ : 267.23186. trouvé 267.23210. calc pour C₁₇H₃₀O₂Na [M+Na]⁺ : 289.21380. trouvé 289.21470; **MS** 265, 139 (-C₇H₁₁O₂), 95 (-ⁱPr, -C₇H₁₁O₂), 83 (-Ment, -CO).

(4*R*,5*S*,*E*)-3-But-2-énoyl-4-méthyl-5-phényloxazolidin-2-one (99)C₁₄H₁₅NO₃

99

(4*R*,5*S*)-4-Méthyl-5-phényloxazolidin-2-one - C₁₀H₁₁O₂N

La réaction est effectuée selon le protocole de formation de la (*S*)-4-benzyloxazolidin-2-one décrite ci-dessus pour le produit **88**. Cette réaction emploie la (1*S*,2*R*)-(+)-noréphédrine (4 g, 26.5 mmol), le carbonate de diéthyle (4.15 mL, 34.3 mmol), une quantité catalytique d'hydrure de sodium (7 mg, 0.42 mmol) et de méthanol (0.5 mL, 12.3 mmol). La (4*R*,5*S*)-4-méthyl-5-phényloxazolidin-2-one est obtenue sous la forme d'un solide avec un rendement de 81% (3.79 g).

P_f 122 °C; [α]_D²⁵ +168 (*c* 2, CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50-7.27 (m, 5H, Ph), 6.01 (s, 1H, H₃), 5.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₅), 4.21 (qd, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 1H, H₄), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 159.4 (CO), 134.8 (C_q aro a), 128.5 (2 C_{aro} c), 128.5 (C_{aro} d), 125.90 (2C, C_{aro} b), 81.0 (C₅), 52.4 (C₄), 17.5 (CH₃); **IR** (film) 2253, 1757, 904, 727, 650 cm⁻¹.

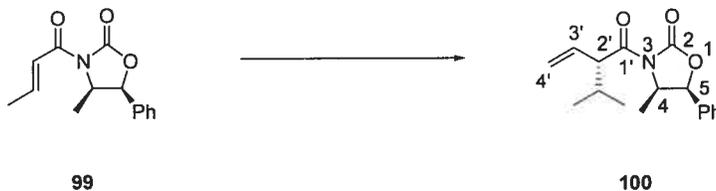
(4*R*,5*S*,*E*)-3-But-2-énoyl-4-méthyl-5-phényloxazolidin-2-one (99) - C₁₄H₁₅NO₃

99

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **88** décrit ci-dessus en utilisant la (4*R*,5*S*)-4-méthyl-5-phényloxazolidin-2-one (1.00 g, 5.6 mmol), la diméthylaminopyridine (90 mg, 0.74 mmol), l'acide crotonique (0.810 mL, 7.3 mmol) et la *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (1.13 mL, 7.3 mmol). Le produit **99** est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 87% (1.20 g).

R_f 0.35 (30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +42.6$ (*c* 1, CHCl₃) (litt.²²⁶ +47.9, *c*, 1.3; CHCl₃); **P_f** 54-56 °C (litt.²²⁶ 52-53 °C); **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45-7.09 (m, 7H, Ph, H_{2'} et H_{3'}), 5.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₅), 4.81 (dq, *J* = 7.2, 6.6 Hz, 1H, H₄), 1.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{4'}), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 164.8 (C_{1'}), 153.0 (C₂), 146.9 (C_{3'}), 133.3 (C_{q aro a}), 128.7 (C_{aro d}), 128.7 (2 C_{aro b}), 125.6 (2 C_{aro c}), 121.9 (C_{2'}), 79.0 (C₅), 54.9 (C₄), 18.5 (CH₃), 14.6 (C₈); **IR** (film) 2997, 1769, 1682, 1339, 1193, 701 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₄H₁₆NO₃ [M+H]⁺ : 246.1124. trouvé 246.1121; **MS** 245 (M), 230 (-CH₃), 201 (-CO₂), 107, 69.

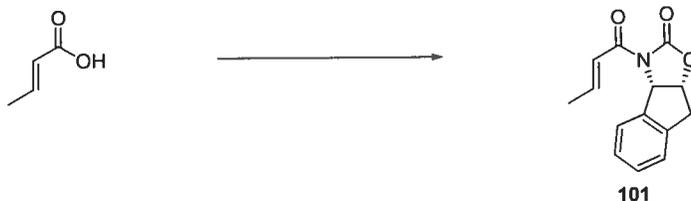
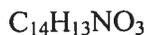
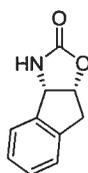
²²⁶ Braddock, D. C.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3591-3607.

(2'R, 4R,5S)-3-(2-Isopropylbut-3-énoyl)-4-méthyl-5-phényloxazolidin-2-one**100** - C₁₇H₂₁NO₃

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **92** décrit ci-dessus en utilisant l'hexaméthylphosphoramidure (0.85 mL, 4.9 mmol), le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (0.75 g, 4.5 mmol), la (4*R*,5*S*,*E*)-3-but-2-énoyl-4-méthyl-5-phényloxazolidin-2-one **99** (1.10 g, 4.5 mmol) et le 2 iodopropane (0.89 mL, 9 mmol). Le produit **100** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 40% (0.512 g).

Le ratio *cis* : *trans* de 1 pour 5 a été calculé de trois manières différentes soit après réduction en alcool puis transformation en 5-isopropyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**104**), soit en comparant les intégrales des méthyles de l'isopropyle, soit par GC-MS (40 °C, puis +10°C.min⁻¹; 15.5 min pour le *cis* et 15.6 min pour le *trans*).

R_f 0.46 (20% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); [α]_D²⁵ +24.5 (*c* 1.23, CHCl₃); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.51-7.17 (m, 5H, Ph), 5.91-5.80 (m, 1H, H_{3'}), 5.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₅), 5.29-5.18 (m, 2H, H_{4'}), 4.78 (dq, *J* = 7.1, 6.8 Hz, 1H, H₄), 4.34-4.11 (m, 1H, H_{2'}), 2.31-1.93 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, C₄CH₃), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.1 (C_{1'}), 152.7 (C₂), 135.2 (C_{3'}), 133.3 (C_{q, aro}), 128.7 (C_{aro d}), 128.7 (2 C_{aro c}), 125.6 (2 C_{aro b}), 118.9 (C_{4'}), 78.5 (C₅), 54.9 (C₄), 54.3 (C_{2'}), 30.9 (CH(CH₃)₂), 20.6 (CH(CH₃)₂), 19.1 (CH(CH₃)₂), 14.6 (CH₃); **IR** (film) 2962, 1779, 1697, 1341, 1195, 631 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₇H₂₂NO₃ [M+H]⁺ : 288.15942. trouvé 288.16013. calc pour C₁₇H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺ : 310.14136. trouvé 310.14218; **MS** 287 (M), 244 (-ⁱPr), 177 (C₁₀H₁₁NO₂).

(4*S*,5*R*)-3-But-2-énoylindano[1,2-*d*]oxazolidin-2-one (101)**(4*S*,5*R*)-Indano[1,2-*d*]oxazolidin-2-one - C₁₀H₉NO₂**

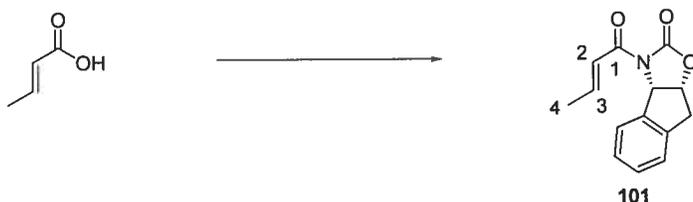
À 0 °C, une solution de triphosgène (1 g, 3.37 mmol) diluée dans le dichlorométhane (5 mL) est cannulée à une solution de (1*S*,2*R*)-*cis*-aminoindanol (1.44 g, 9.63 mmol) et de triéthylamine (4 mL, 28.9 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL). Après 20 minutes à cette température, l'agitation est maintenue à température ambiante toute la nuit. De l'eau et du dichlorométhane sont alors ajoutés au milieu. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit de cyclisation est recristallisé dans un mélange 1 :1 de chloroforme-acétate d'éthyle. Le produit est obtenu sous forme de cristaux translucides avec un rendement de 68% (1.139 g).

R_f 0.23 (2% de méthanol dans le dichlorométhane); **[α]_D²⁵** -79.4 (*c* 1.2, CHCl₃) (litt²²⁷ -76.9; *c* 1.2, CHCl₃); **P_f** 198 °C (litt²²⁷ 196 °C); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47-7.11 (m, 4H, H_{aro}), 6.29 (bs, 1H, NH), 5.42 (dd, *J* = 7.3, 6.2, 1.6 Hz, 1H, CH₂CH), 5.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHN), 3.42 (dd, *J* = 17.8, 6.2 Hz, 1H, CH₂CH), 3.34 (dd, *J* = 17.8, 1.60 Hz, 1H, CH₂CH); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 159.3 (CO), 140.1 (C_{aro}), 139.8 (C_{aro}), 129.4 (CH_{aro}), 127.9 (CH_{aro}), 125.6 (CH_{aro}), 124.6

²²⁷ Jones, S.; Selitsianos, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, *16*, 3128-3138.

(CH_{aro}), 80.6 (CH₂), 61.1 (CHN), 38.85 (CH₂CH); IR (film) 3258, 1750, 1707, 1393, 1233, 1052, 751 cm⁻¹.

(4*S*,5*R*)-3-But-2-énoylindano[1,2-*d*]oxazolidin-2-one (101) - C₁₄H₁₃NO₃



La réaction est effectuée selon le protocole du produit **88** décrit ci-dessus en utilisant la (4*S*,5*R*)-indano[1,2-*d*]oxazolidin-2-one (0.98 g, 5.6 mmol), la diméthylaminopyridine (90 mg, 0.74 mmol), l'acide crotonique (0.63 mg, 7.3 mmol) et la *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (1.13 mL, 7.3 mmol). Le produit **101** est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 79% (1.08 g).

R_f 0.37 (30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); [α]_D²⁵ +353.5 (*c* 1, CHCl₃); **P_f** 98-100 °C (litt.²²⁸ 116 °C); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHN), 7.31 (dd, *J* = 6.9, 5.1 Hz, 1H, H₃), 7.28-7.22 (m, 4H, H_{aro}), 5.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₂), 5.27 (ddd, *J* = 7.1, 4.7, 2.6 Hz, 1H, CH₂CH), 3.36 (m, 2H, CH₂), 1.95 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, H₄); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 165.2 (C₁), 152.9 (CO), 146.8 (C₃), 139.4 (C_{aro}), 139.1 (C_{aro}), 129.6 (CH_{aro}), 127.9 (CH_{aro}), 127.2 (CH_{aro}), 125.0 (CH_{aro}), 121.7 (C₂), 78.0 (CH₂CH), 63.0 (CHN), 37.8 (CH₂CH), 18.4 (C₄); **IR** (film) 2972, 1768, 1681, 1635, 1360, 1341, 1188, 754 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₄H₁₄NO₃ [M+H]⁺ : 244.09682. trouvé 244.09638. calc pour C₁₄H₁₃NO₃Na [M+Na]⁺ : 266.07876. trouvé 266.0847; **MS** 245 (M), 230 (-CH₃), 201 (-CO₂), 107, 69.

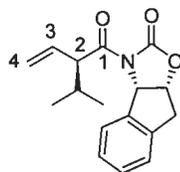
²²⁸ Dambacher, J.; Anness, R.; Pollock, P.; Bergdahl, M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2097-2110.

(2'S,4S,5R)-3-(2-Isopropylbut-3-énoyl)but-2-énoyl-indano[1,2-d]oxazolidin-2-one
(102) - C₁₇H₁₉NO₃

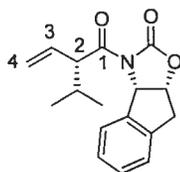


La réaction est effectuée selon le protocole du produit **92** décrit ci-dessus en utilisant l'hexaméthylphosphoramide (0.4 mL, 2.26 mmol), le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (344 mg, 2.0 mmol), le (4S-5R)-3-but-2-énoyl-indano[1,2-d]oxazolidin-2-one **101** (500 mg, 2.0 mmol) et le 2 iodopropane (310 µL, 3.1 mmol). Le produit **100** est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 19% (108 mg).

Le ratio *cis* : *trans* de 1 pour 2 a été calculé de deux manières différentes soit après réduction en alcool puis transformation en 5-isopropyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (**104**), soit en comparant les intégrales des méthyles de l'isopropyle.



R_f 0.29 (30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHN), 7.38-7.22 (m, 4H, H_{aro}), 5.98-5.81 (m, 2H, H₃), 5.29-5.12 (m, 3H, H₄, CH₂CH), 4.24 (dd, *J* = 16.8, 7.7 Hz, 1H, H₂), 3.39 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H, CH₂CH), 2.21-2.09 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.91 (d, *J* = 6.83 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, *J* = 6.62 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.8 (C₁), 152.6 (CO), 139.4 (C_{aro}), 139.3 (C_{aro}), 135.1 (CH_{aro}), 129.8 (CH_{aro}), 128.2 (C₃), 127.0 (CH_{aro}), 125.2 (CH_{aro}), 119.1 (C₄), 63.2 (CH₂CH), 54.0 (C₂), 37.9 (CH₂CH), 30.9 (CH(CH₃)₂), 20.7 (CH(CH₃)₂), 19.1 (CH(CH₃)₂); **IR** (film) 2958, 2860, 1781, 1694, 1361, 1053, 837 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₇H₂₀NO₃ [M+H]⁺ : 286.14377. trouvé 286.14369. calc pour C₁₇H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ : 308.12571. trouvé 308.12619; **MS** 202 (C₁₁H₈NO₃), 175 (C₁₀H₉NO₂).



R_f 0.29 (30% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHN), 7.38-7.22 (m, 4H, H_{aro}), 5.98-5.81 (m, 2H, H₃), 5.29-5.12 (m, 3H, H₄, CH₂CH), 4.24 (dd, *J* = 16.8, 7.7 Hz, 1H, H₂), 3.39 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H, CH₂CH), 2.21-2.09 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.6 (C₁), 152.6 (CO), 139.4 (C_{aro}), 139.1 (C_{aro}), 134.7 (CH_{aro}), 129.8 (CH_{aro}), 128.2 (C₃), 127.2 (CH_{aro}), 125.1 (CH_{aro}), 119.1 (C₄), 63.1 (CH₂CH), 54.2 (C₂), 37.9 (CH₂CH), 30.7 (CH(CH₃)₂), 21.0 (CH(CH₃)₂), 19.3 (CH(CH₃)₂); **IR** (film) 2958, 2860, 1781, 1694, 1361, 1053, 837 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₇H₂₀NO₃ [M+H]⁺ : 286.14377. trouvé 286.14369. calc pour C₁₇H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ : 308.12571. trouvé 308.12619; **MS** 202 (C₁₁H₈NO₃), 175 (C₁₀H₉NO₂).

Acrylate de 2-Isopropylbut-3-ényle (103)²²⁹

C₁₀H₁₆O₂



Le 2-isopropylbut-3-én-1-ol (114 mg, 1 mmol), la diméthylaminopyridine (49 mg, 0.4 mmol), et la diisopropyléthylamine (0.9 mL, 5.0 mmol) et de dichlorométhane (10 mL) sont ajoutés dans un ballon placé à 0°C. Le chlorure d'acryloyle (410 µL, 5.0 mmol) est alors ajouté en une fois. L'agitation est maintenue vingt minutes à 0°C puis une nuit à température ambiante. De l'eau est doucement ajoutée au milieu réactionnel ainsi que du dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques réunies sont lavées par des solutions

²²⁹ Protocole développé par Nicolas Lévaray

saturées de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 1% d'acétate d'éthyle dans les hexanes permet d'obtenir le diène sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 89% (150 mg).

R_f 0.67 (1 % d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.39 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\underline{\text{CH}}_2$), 6.11 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\underline{\text{CH}}_2$), 5.81 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\underline{\text{CH}}_2$), 5.65 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 9.0$ Hz, 1H, H_3), 5.11 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{cis}}$), 5.06 (ddd, $J = 17.1, 1.8, 0.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{trans}}$), 4.20 (dd, $J = 11.0, 5.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\alpha}$), 4.15 (dd, $J = 11.0, 7.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\beta}$), 2.29-2.17 (m, 1H, H_2), 1.85-1.69 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 166.2 (CO), 136.9 (C_3), 130.5 ($\text{CH}_2=\text{CHCO}$), 128.5 ($\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{HCO}$), 117.3 (C_4), 65.8 (C_1), 49.3 (C_2), 28.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 20.6 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 18.9 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); **IR** (film) 2961, 1728, 1407, 1274, 1191, 630 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_4$ $[\text{2M}+\text{H}]^+$: 337.2373 trouvé 337.2366.

5-Isopropyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (104)²²⁹

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$



L'acrylate de 2-isopropylbut-3-ényle (168 mg, 1 mmol) est solubilisé dans 10 mL de dichlorométhane dégazé. Le catalyseur de Grubbs première génération (41 mg, 5mol%) est alors ajouté au milieu réactionnel qui est alors porté à ébullition pendant 3 jours. Après complétion de la réaction, la solution est refroidie puis de la silice est directement ajoutée et le milieu est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié sur gel de silice avec un éluant de 10 % d'acétate d'éthyle dans les hexanes.

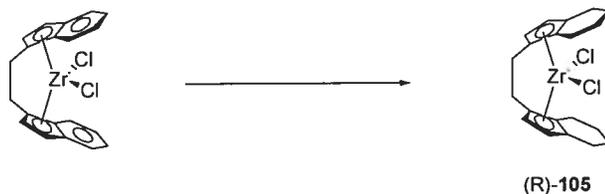
Le cycle est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 73 % (102 mg).

La détermination des excès énantiomères est effectuée sur le matériel isolé *via* une analyse HPLC (Chiracel OD, 1 mL.min⁻¹, 5% 2-propanol/hexane, tr 13.7 (majoritaire - *S*) t_r 14.8 (minoritaire - *R*)).²³⁰

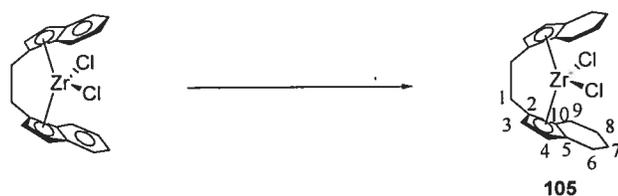
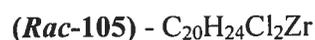
R_f 0.23 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.90 (dd, *J* = 9.9, 4.1 Hz, 1H, H₃), 6.03 (dd, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1H, H₄), 4.41 (dd, *J* = 11.2, 5.1 Hz, 1H, H_{6α}), 4.29 (dd, *J* = 11.2, 6.9 Hz, 1H, H_{6β}), 2.36-2.21 (m, 1H, H₅), 2.16-1.44 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 163.9 (CO), 149.1 (C₄), 121.0 (C₃), 69.1 (C₆), 40.0 (C₅), 29.4 (CH(CH₃)₂), 20.1 (CH(CH₃)₂), 19.7 (CH(CH₃)₂); **IR** (film) 2961, 1728, 1268, 1400, 1227, 1074, 828cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₈H₁₃O₂ [M+H]⁺ : 141.09101 trouvé 141.09091. calc pour C₈H₁₂O₂Na [M+Na]⁺ : 163.07295 trouvé 163.07282.

²³⁰ Les produits majoritaires sont donnés pour le cycle synthétisé à partir de l'alcool 95 obtenu par la réaction d'Hoveyda.

Dichlorure de (*R,R*)-éthylène-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)zirconium (105)



Dichlorure de *rac*-éthylènebis(η^5 -tétrahydroindényl)zirconium²³¹



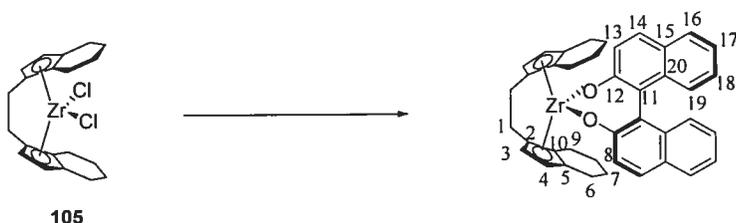
Le dichlorure d'éthylènebis(indényl)zirconium (1.00 g, 2.4 mmol), le PtO_2 (27 mg, 0.12 mmol) et le dichlorométhane (10 mL) sont placés dans une bombe à hydrogénation. La pression d'hydrogène est maintenue à 800 psi et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 3 jours. Après ouverture, la solution est filtrée sur célite puis le résidu est recristallisé dans le toluène. Le dichlorure de *rac*-éthylènebis(η^5 -tétrahydroindényl)zirconium **105** est alors obtenu sous la forme d'une fine poudre jaune clair avec un rendement de 85 % (0.851 mg).

P_f 267 °C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.35 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H, H_4), 5.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H, H_3), 3.16-3.06 (m, 4H, H_1), 2.99 (dt, $J = 16.2, 6.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{6\beta}$), 2.66-2.53 (m, 4H, H_9), 2.48 (dt, $J = 16.2, 6.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{6\alpha}$), 2.01-1.82 (m, 4H, H_8), 1.66-1.49 (m, 4H, H_7); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 133.7 (2 C_5), 131.8 (2 C_{10}), 124.0 (2 C_2), 119.0 (2 C_4), 108.1 (2 C_3), 28.1 (2 C_1), 23.9 (2 C_9), 23.7 (2 C_6), 22.1 (2 C_8), 22.0 (2 C_7); IR (film) 2937, 2855, 1433, 1286, 909, 781 cm^{-1} .

²³¹ Collins, S.; Kuntz, A. B.; Taylor, N. J.; Ward, D. G. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *342*, 21-29.

(*R*)-1,1'-Binapht-2-olate de (*R,R*)-éthylène-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)zirconium²³²

C₄₀H₃₆O₂Zr



Le dichlorure de *rac*-éthylènebis(η^5 -tétrahydroindényl)zirconium (105, 1.00 g, 2.3 mmol) est ajouté à une solution d'acide 4-aminobenzoïque (321 mg, 2.3 mmol) et de (*R*)-binol²³³ (331 mg, 1.17 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL). La triéthylamine (0.82 mL, 5.8 mmol) est ajouté au milieu réactionnel. Le ballon est entouré par de papier d'aluminium puis la réaction est agitée à température ambiante pendant environ 30 minutes. Du toluène (5 ml) est alors ajouté au milieu réactionnel et le dichlorométhane est évaporé. L'ajout d'hexane permet la précipitation du complexe (*S,S*)-éthylène-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)zirconium acide 4-aminobenzoïque. Le solide, lavé plusieurs fois à l'hexane, est de couleur beige. Le filtrat est alors évaporé puis recristallisé dans un mélange toluène/méthanol. Le (*R*)-1,1'-binapht-2-olate de (*R,R*)-éthylène-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)zirconium est alors obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 77 % (576 mg).

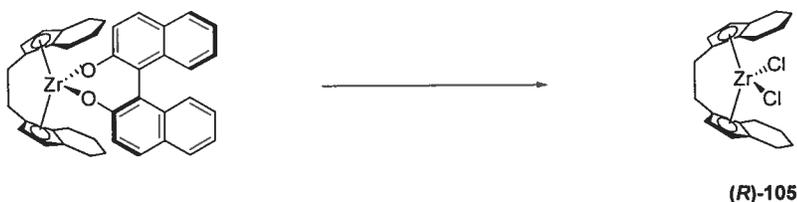
P_f 275 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +75 (*c* 1, CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₉), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₆), 7.21-7.15 (m, 4H H₁₄ et H₁₈), 7.03 (dt, *J* = 8.3, 6.81 Hz, 2H, H₁₇), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₃), 5.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, H₄), 5.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, H₃), 3.31-3.20 (m, 2H, H₁), 3.18-3.09 (m, 2H, H₁), 2.68-2.50 (m, 4H, H₉), 1.86-1.66 (m, 6H, H₈ et H₆), 1.62-1.47 (m, 4H, H₇), 1.24 (m, 2H,

²³² Chin, B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2267-2268.

²³³ Le binol est préparé suivant les procédures de la littérature : (a) Sasaki, H.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, *04*, 300-302. (b) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529-4533. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623-11636.

H₆); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 159.8 (2 C₁₂), 134.9 (2 C₂₀), 132.3 (2 C₁₅), 130.4 (2 C₁₄), 128.9 (2 C₅), 128.6 (2 C₁₀), 127.6 (2 C₁₆), 126.7 (2 C₁₈), 125.3 (2 C₁₉), 123.2 (2 C₂), 122.0 (2 C₁₁ et 2 C₁₇), 117.1 (2 C₁₃), 113.8 (2 C₄), 105.8 (2 C₃), 27.6 (2 C₁), 23.6 (2 C₉), 22.6 (2 C₆), 22.3 (2 C₈), 22.1 (2 C₇); IR (film) 2923, 2853, 1614, 1590, 1459, 1271, 1069, 990, 733 cm⁻¹.

Dichlorure de (*R,R*)-éthylène-1,2-bis(η⁵-4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)zirconium²³⁴ C₂₀H₂₄Cl₂Zr



Du benzène (7 mL) est ajouté au (*R,R*)-éthylène-1,2-bis(η⁵-4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)-zirconium (*R*)-1,1'-binapht-2-olate (900 mg, 1.4 mmol). Une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther éthylique (2.8 mL, 2.8 mmol) est ajoutée à température ambiante. La réaction est agitée pendant 15 minutes puis l'éther est évaporé. Du benzène (10 mL) est introduit dans le milieu réactionnel et la réaction est agitée pendant 15 minutes. Ensuite, la réaction est filtrée. Le solide est lavé à 5 reprises par du benzène. Les filtrats sont réunis, évaporés puis recristallisés dans l'hexane afin d'obtenir le dichlorure de (*R,R*)-éthylène-1,2-bis(η⁵-4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl) zirconium sous la forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 47 % (280 mg). Le produit, dérivatisé avec le bis-(*R*)-O-acétylmandélate, montre par un seul diastéréoisomère par RMN ¹H ce qui indique que le produit possède un ee > 97%.²³⁵

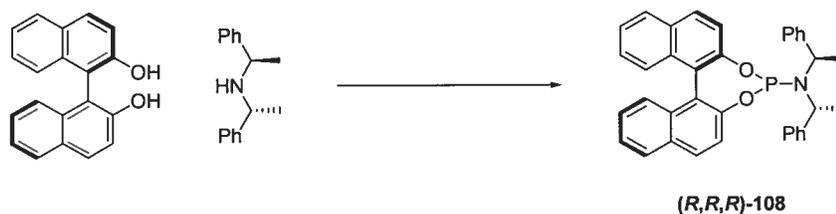
[α]_D²⁵ +87 (c 1, CH₂Cl₂)

²³⁴ LoCoco, M. D.; Jordan, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13918-13919.

²³⁵ (a) Schäfer, A.; Karl, E.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H.-H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *328*, 87-99. (b) Grossman, R. B.; Davis, W. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321-2322.

***N,N*-Bis[(1*R*)-1-phényléthyl]dinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-amine (108)**

$C_{36}H_{30}NO_2P$



(*R,R*)-Bis(phényléthyl)amine - $C_{16}H_{19}N$



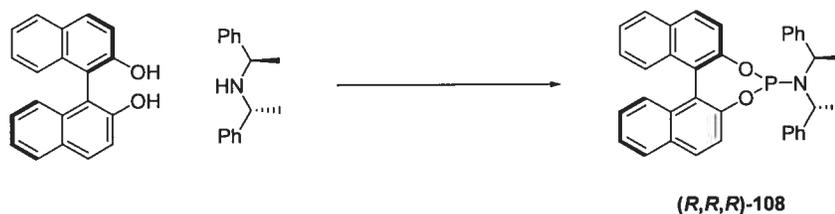
Le tétraisopropoxyde de titane (10 mL, 34 mmol) est ajouté à une solution de (*R*)-méthylbenzylamine (1.5 mL, 11 mmol) et d'acétophénone (1.33 mL, 11 mmol). Le milieu est agité à température ambiante pendant 20 min puis du Pd/C (10%, 62 mg, 0.06 mmol) est ajouté. Après une purge à l'hydrogène, le milieu est agité 48 heures sous légère surpression d'hydrogène (ballon). Les ballons sont ensuite enlevés puis à l'air le milieu est plongé dans une solution aqueuse de potasse 10% (50 mL) causant une précipitation des sels de titane. La mixture est extraite cinq fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium puis filtrées sur célite. Le filtrat est évaporé puis dilué dans un minimum d'éther. Une solution concentrée d'acide chlorhydrique 65% est ajoutée goutte à goutte afin d'obtenir un précipité blanc. Ce dernier est trituré dans les hexanes puis recristallisé dans une solution d'acétate d'éthyle-méthanol 50-50. Des cristaux blancs sont obtenus. Ces derniers sont repris dans une solution de dichlorométhane lavée à l'aide d'une solution basique 10% de soude. Le ratio d'isomères méso obtenu est alors supérieur à 99 : 1 en faveur du composé (*R,R*). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 45% (1.11 g).

$[\alpha]_D^{25} +166.8$ (c 1.3, CH_2Cl_2); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36 (t, $J = 7.30$ Hz, 4H, $H_{aro\ c}$), 7.30-7.23 (m, 6H, $H_{aro\ b}$ $H_{aro\ d}$), 3.54 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH), 1.64 (bs, 1H, NH), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 145.7

(2 C_{aro a}), 128.3 (4 C_{aro c}), 126.7 (2 C_{aro d}), 126.6 (4 C_{aro b}), 55.0 (CH), 25.0 (CH₃); IR (film) 2961, 2918, 1493, 1448, 1365, 1278, 1124, 702, 630 cm⁻¹; MS 225 (M), 210 (-Me), 120 (-PhCHMe), 105 (PhCHMe), 77 (Ph).

***N,N*-Bis[(1*R*)-1-phényléthyl]dinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-amine ((*R,R,R*)-108)**

C₃₆H₃₀NO₂P



À une solution de trichlorure de phosphore fraîchement distillé (152 µL, 1.75 mmol) dans 5 mL de dichlorométhane à -78 °C est ajoutée très lentement une solution de *N,N*-bis[(1*R*)-1-phényléthyl]amine (394 mg, 1.75 mmol) en solution dans du dichlorométhane (5 mL). De la triéthylamine (803 µL, 5.76 mmol) est ensuite ajoutée et le mélange est agité 20 minutes à -78 °C, puis 20 minutes à température ambiante. La réaction est refroidie à -78 °C et le (*R*)-BINOL (500 mg, 1.75 mmol) en solution dans du dichlorométhane (8 mL) est ajoutée lentement. La réaction est agitée 20 minutes à -78 °C, puis 3 h à température ambiante. Après avoir concentré la réaction sous pression réduite, de l'éther éthylique (25 mL) est ajouté et le mélange est filtré sur célite, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 20% de dichlorométhane dans les hexanes pour donner 661 mg (70%) de la phosphoramidite sous forme d'un solide blanc.

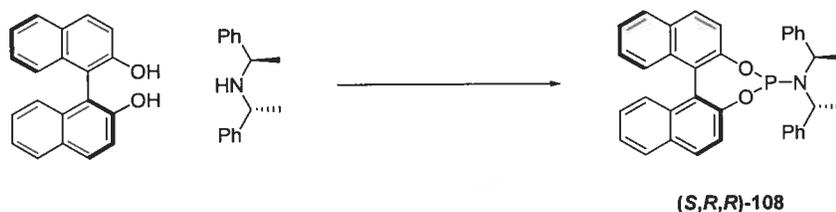
R_f 0.28 (30% CH₂Cl₂ dans les hexanes); P_f 87-92 °C (litt. énantiomère opposé²³⁶ 87-89 °C); $[\alpha]_D^{25}$ -25.8 (c 1.0, CHCl₃) (litt.²³⁷ énantiomère opposé +20.2, c , 0.79; CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar), 7.62 (d, J =

²³⁶ Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878.

²³⁷ Rimkus, A.; Sewald, N. *Synthesis*, **2004**, 135-146.

8.7 Hz, 1H, Ar), 7.47-7.37 (m, 4H, Ar), 7.34-7.19 (m, 13H, Ar), 4.46 (dq, $J = 11.0$, 7.0 Hz, 2H, 2 CHCH_3), 1.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2 CHCH_3); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 150.4, 149.7, 143.1, 143.0, 132.9, 132.8, 132.7, 132.7, 131.3, 130.3, 124.2, 124.1, 121.2, 121.1 (10 C), 130.4, 129.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.2, 127.1, 126.6, 126.0, 125.8, 124.7, 124.3, 122.5, 122.4, 122.3 (22 CH), 54.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.6$ Hz, 2 CH), 23.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.9$ Hz, 2 CH_3); **RMN** ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 150.8 (s); **IR** (film) 3059, 2970, 1618, 1590, 1495, 1462, 1373, 1326, 1229, 1202, 1115, 1070, 1051, 1032, 1015, 982, 947, 925, 908, 865, 819, 784, 747, 731, 695, 627 cm^{-1} .

***N,N*-Bis[(1*R*)-1-phényléthyl]dinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-amine ((*S,R,R*)-108) $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{P}$**



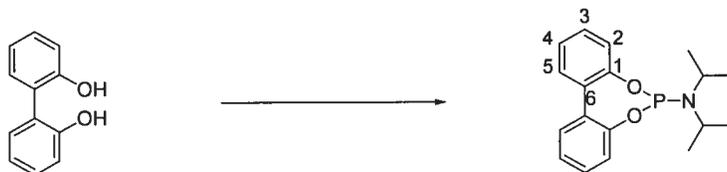
La réaction est effectuée selon le protocole du produit (*R,R,R*)-108 en utilisant le trichlorure de phosphore (152 μL , 1.75 mmol), la *N,N*-bis[(1*R*)-1-phényléthyl]amine (394 mg, 1.75 mmol), la triéthylamine (803 μL , 5.76 mmol), le (*S*)-BINOL (500 mg, 1.75 mmol). Le produit est isolé sous forme de solide blanc avec un rendement de 53% (500 mg).

R_f 0.18 (20% CH_2Cl_2 dans les hexanes); P_f 100-105 $^\circ\text{C}$ (litt. énantiomère opposé²³⁷ 103 $^\circ\text{C}$); $[\alpha]_D^{25} +454$ (c 1.0, CHCl_3) (litt.²³⁷ +456.0, c , 0.79; CHCl_3); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar), 7.93 (dd, $J = 8.0$, 4.3 Hz, 2H, Ar), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar), 7.46-7.39 (m, 3H, Ar), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.30-7.23 (m, 2H, Ar), 7.19-7.13 (m, 10H, Ar), 4.56 (dq, $J = 13.7$, 6.8 Hz, 2H, 2 CHCH_3), 1.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2 CHCH_3); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150.1, 150.0, 149.5, 142.8, 132.8, 132.7, 131.3, 130.4, 130.2, 129.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.1, 127.0, 126.6, 126.0, 125.9, 124.7, 124.4, 122.4, 52.3,

52.2, 22.0; RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 145.7 (s); IR (film) 3059, 2972, 1619, 1590, 1495, 1375, 1230, 1134, 1051, 948, 909, 865, 780, 626 cm^{-1} .

***O,O'*-(1,1'-Biphényl-2,2'-diyl)-*N,N'*-diisopropylphosphoramidite (109)**

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$



109

Une solution de 2,2'-biphénol (3.72 g, 20 mmol) dans le trichlorophosphate (20 mL) est agitée à 90 °C pendant 4 heures. L'excès de trichlorophosphate est évaporé par distillation et le mélange résultant est dilué dans l'éther éthylique (10 mL) et concentré quatre fois afin d'éliminer toutes traces d'excès de trichlorophosphate. Le composé est alors dissout dans du toluène (40 mL) puis refroidit à - 10 °C (acétone-glace). Parallèlement du butyllithium (2.5 mol.L⁻¹ dans l'hexane, 8 mL, 20 mmol) est additionné sur de la diisopropylamine (2.8 mL, 20 mmol) en solution dans du tétrahydrofurane (20 mL) à - 10 °C. Le lithium diisopropylamine ainsi formé est canulé sur la solution de chlorure de phosphore. Puis l'agitation est maintenue à température ambiante pendant une nuit. L'ajout d'eau (1 mL) suffit au parachèvement de la réaction. Le milieu est alors concentré puis soumis à une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 5% d'éther éthylique dans les hexanes. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide translucide avec un rendement de 34% (2.143 g).

R_f 0.54 (5% éther éthylique dans les hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H, H₅), 7.35 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 2H, H₃), 7.22 (m, 4H, H₂ - H₄), 3.53 (oct, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 151.9 (C₁), 151.8 (C₁), 130.9 (C₆), 130.8 (C₆), 129.6 (C₃ ou C₅), 128.9 (C₃ ou C₅), 124.1 (C₄), 122.1 (C₂), 44.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 44.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). **RMN ^{31}P** (162 MHz, CDCl_3) δ ppm

152.4 (s); IR (film) 2968, 1497, 1474, 1434, 1248, 1195, 1174, 886, 763 cm^{-1} ; MS 315 (M), 300 (-Me), 272 (-^tPr), 215 (-N(^tPr)₂), 168 ((-P(O)N(^tPr)₂)).

Cuivre de thiophenecarboxylate - C₅H₃CuO₂S



L'acide thiophene-2-carboxylique (10 g, 78 mol) et Cu₂O (2.8 g, 19.6 mmol) sont mis en solution dans le toluène dans un montage Dean Stark sous argon. Le milieu est agité à cette température toute la nuit puis le milieu est refroidit à 60 C et filtré sur fritté. Sous atmosphère inerte (argon), le solide est lavé au méthanol fraîchement distillé sous argon. L'éluant passe du vert à l'incolore. Le solide est alors lavé avec de l'hexane et séché sous flux d'argon (10 min). Le solide est alors mis sous vide. Bien que la poudre brune soit rapportée stable à l'air, cette dernière est stockée sous atmosphère inerte dans la boîte à gant.

3-(Bromométhyl)-4-méthylpent-1-ène (110)

C₇H₁₃Br



Version racémique avec le ligand phosphoramidite 109

Le cuivre thiophène carboxylate (6 mg, 3 mol%) et le ligand phosphoramidite (3 mol%) sont mis en dans un ballon sous argon. Après trois cycles de vide-argon, du dichlorométhane (5 mL) est ajouté. L'agitation du mélange est maintenue à température ambiante pendant 30 minutes puis le *trans* 1,4-dibromo-2-butène est ajouté (214 mg, 1 mmol). Le ballon est alors placé dans un bain à -78 °C. Le bromure d'isopropylmagnésium (C = 0.9 N dans l'éther éthylique, 1.33 mL, 1.2 mmol) est ajouté sur une période d'une heure à l'aide d'une pompe seringue. Une fois l'addition

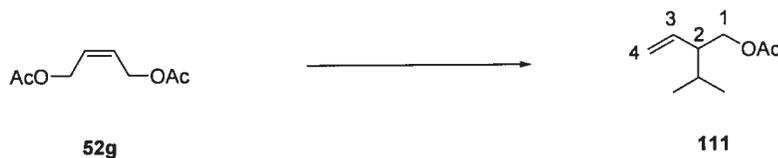
achevée, l'agitation est maintenue pendant 4 heures à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Une solution aqueuse d'acide chloridrique (1N, 2 mL) et de l'éther éthylique sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther éthylique puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis filtrées. Le milieu est alors concentré sous vide puis soumis à une distillation Kugel Rohr. Le produit bromé est obtenu avec un rendement de 89% avec le ligand **109** et de 94% avec le ligand **(R,R,R)-108**.

Les excès énantiomères ont été déterminés par analyse GLC (isotherme à $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 minutes puis $1\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ jusqu'à $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, isotherme à $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 20 minutes puis $1\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ jusqu'à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$), t_r 61.1 (produit *S*) t_r 62.7 (produit *R*).

R_f 0.76 (2% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.64 (ddd, $J = 17.1, 10.2, 9.2$ Hz, 1H, H_2), 5.16 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\text{cis}}$), 5.09 (dd, $J = 17.1, 1.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\text{trans}}$), 3.47 (dd, $J = 10.0, 5.6$ Hz, 1H, CH_2Br), 3.42 (dd, $J = 10.0, 7.0$ Hz, 1H, CH_2Br), 2.20-2.13 (m, 1H, H_3), 1.94-1.80 (m, 1H, H_4), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_5), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_5); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 137.5 (C_2), 117.7 (C_1), 52.1 (C_3), 36.8 (CH_2Br), 29.8 (C_4), 20.5 (C_5), 18.4 (C_5); **IR** (film) 2973, 1055, 1032, 907, 650 cm^{-1} ; **MS** 176 (M), 134 (^{-1}Pr), 97 ($-\text{Br}$).

2-isopropylbut-3-ène acétate (111)

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$



Version racémique avec le ligand phosphoramidite **109**

La réaction est effectuée selon le protocole du produit **92** décrit ci-dessus en utilisant le cuivre de thiophénecarboxylate (6 mg, 3 mol%), le ligand phosphoramidite **109** (10 mg, 3 mol%), le *cis* di(acétoxy)but-2-ène **52g** (172 mg, 1 mmol), le bromure d'isopropylmagnésium ($\text{C} = 0.9\text{ N}$ dans l'éther éthylique, 1.33 mL, 1.2 mmol). Le

produit est purifié sur gel de silice avec un éluant de 30% éther éthylique dans les hexanes. Le produit **111** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 19% (30 mg).

R_f 0.64 (30% éther éthylique dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.64 (ddd, *J* = 17.2, 10.0, 9.4 Hz, 1H, H₃), 5.12 (dd, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H, H_{4α}), 5.06 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{4β}), 4.11 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H, H_{1α}), 4.07 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H, H_{1β}), 2.25-2.14 (m, 1H, H₂), 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 1.84-1.59 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.1 (CO), 137.0 (C₃), 117.2 (C₄), 65.7 (C₁), 49.2 (C₂), 28.5 (CH(CH₃)₂), 21.0 (C(CH₃)₃), 20.5 (CH(CH₃)₂), 18.8 (CH(CH₃)₂); **IR** (film) 1743, 1372, 1227, 1030, 734 cm⁻¹. **MS** 156 (M), 141 (-Me), 97 (-OAc).

3-(But-3-ényl)-2-diazocyclohexanone (**112**)

C₁₀H₁₄N₂O

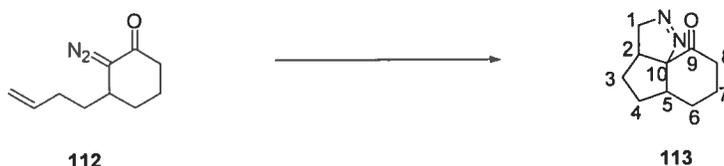


Du sulfure de diméthyle (440 µL, 6 mmol) est ajouté à l'iodure de cuivre (57 mg, 3 mmol) en solution dans l'éther éthylique (100 mL). La solution est refroidie à -78 °C. Le bromure d'homoallyle magnésium (0.4 N dans le tétrahydrofurane, 30 mL, 12 mmol) est alors ajouté. Le milieu est agité pendant 30 minutes à cette température puis la 2-cyclohexénone (1 mL, 10 mmol) est ajoutée. Après une heure d'agitation à cette température, le formate d'éthyle (16 mL, 200 mmol) est ajoutée en une fois. L'agitation est maintenue toute la nuit sans contrôler la température. Une solution aqueuse d'acide chloridrique (1N, 100 mL) et de l'éther éthylique sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis filtrées. Le milieu est alors concentré sous pression réduite. Le produit est alors directement mis en présence d'azoture (1 équiv., 10

mmol)²³⁸ puis est dilué dans le dichlorométhane (100 mL). La solution est refroidie à 0 °C puis de la triéthylamine (2.8 mL, 20 mmol) est ajoutée. Après trois heures d'agitation à température ambiante, le milieu est lavé à l'eau (100 mL), séché sur sulfate de sodium puis concentré sous vide. Le produit est purifié sur gel de silice avec un éluant de 10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le composé diazoté est alors obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 38% sur les trois étapes (677 mg). Le produit est stocké au congélateur toutefois il dégrade *via* une addition 1,3 dipolaire en **113**.

3,3a,4,5,5a,6,7,8-Octahydroindéno[1-c]pyrazol-9-one (**113**)

C₁₀H₁₄N₂O



R_f 0.28 (50% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.49 (dd, *J* = 18.1, 2.3 Hz, 1H, H₁), 4.39 (dd, *J* = 18.1, 8.1 Hz, 1H, H₁), 2.83 ("hex", *J* = 5.5 Hz, 1H, H₅), 2.67-2.60 (m, 1H, H₈), 2.54-2.48 (m, 1H, H₂), 2.34 (ddd, *J* = 16.5, 10.6, 7.1 Hz, 1H, H₈), 2.13-1.97 (m, 4H, H₃, H₄, H₆, H₇), 1.46-1.31 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 1.30-1.15 (m, 1H, H₃); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 206.6 (C₉), 111.7 (C₁₀), 85.6 (C₁), 46.0 (C₂), 39.8 (C₈), 39.3 (C₅), 32.3 (C₄), 31.2 (C₆), 28.1 (C₃), 23.2 (C₇); **IR** (film) 3361, 2936, 2865, 1702, 1663, 1454, 1222, 601 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₁₀H₁₅N₂O [M+H]⁺ : 179.11789. trouvé 179.11770. calc pour C₁₀H₁₄N₂ONa [M+Na]⁺ : 201.09983. trouvé 201.09957.

²³⁸ La réaction fonctionne avec l'azoture de *para*-acétamidobenzènesulfonyle et l'azoture de *para*-toluènesulfonyle. Toutefois, des rendements supérieurs sont obtenus avec l'azoture de *para*-acétamidobenzènesulfonyle.

Azoture de *para*-acétamidobenzènesulfonyle - C₈H₈N₄O₃S



Dans un erlenmeyer de 2 L, l'azoture de sodium (39.0 g, 0.60 mol) en solution dans d'eau distillée (300 mL) est mélangée avec une solution de chlorure de *para*-acétamidobenzènesulfonyle (117.0 g, 0.50 mmole) dans l'acétone (1 L). La solution résultante est agitée pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est divisé en trois portions dans des erlenmeyers contenant chacun de l'eau (1.5 L). Le produit précipite. Après une heure d'agitation, les solutions sont filtrées et le solide est séché pendant 16 heures sous vide à température ambiante. L'azoture de *para*-acétamidobenzènesulfonyle obtenu sous forme de solide blanc crème est alors obtenu avec un rendement de 83% (176.0 g). Le solide ne nécessite pas de purification supplémentaire. Toutefois, une recristallisation dans le toluène est possible.

P_f 110 °C (litt.²³⁹ 113 °C); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96 (s, 1H, NH), 7.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{aro}), 2.24 (s, 3H, CH₃); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.8 (CO), 143.8 (C_{aro q}), 132.5 (C_{aro q}), 128.9 (CH_{aro}), 119.4 (CH_{aro}), 24.7 (CH₃); **IR** (film) 3259, 3184, 3111, 2117, 1672, 1584, 1525, 1360, 1158 cm⁻¹.

Azoture de *para*-toluènesulfonyle²⁴⁰ - C₇H₇N₃O₂S



Dans un erlenmeyer de 2L, l'azoture de sodium (71.5 g, 1.10 mol) en solution dans l'eau distillée (200 mL) est dilué avec de l'éthanol à 95% (400 mL). À cette solution est ajouté, sous vive agitation et à température ambiante, une solution de chlorure de toluènesulfonyle (190.5 g, 1.00 mol) en solution dans l'éthanol à 95% (1 L). Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est concentré sous pression (35 °C, 15 mmHg). Le résidu est lavé avec deux portions de 100 mL d'eau puis la phase

²³⁹ Davies, H. M. L.; Cantrell, W. R.; Romines, K. R.; Baum, J. S. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 93-97.

²⁴⁰ Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth.* **1973**, *48*, 36-40.

organique est séchée sur du sulfate de sodium. Après filtration, une huile incolore est obtenue (156 g, 79%). Le produit est stocké au réfrigérateur dans lequel il cristallise.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{aro}), 2.48 (s, 3H, CH_3); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 146.1 ($\text{C}_{\text{aro q}}$), 135.4 ($\text{C}_{\text{aro q}}$), 130.2 (CH_{aro}), 127.5 (CH_{aro}), 21.7 (CH_3); **IR** (film) 2926, 2125, 1595, 1370, 1166 cm^{-1} .

1,2,5,6,7,7a-Hexahydroindén-4-one (114)

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$

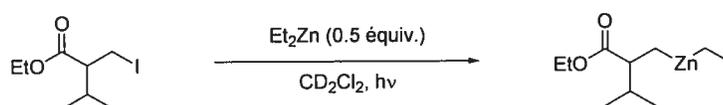


Du sulfure de diméthyle (440 μL , 6 mmol) est ajouté à l'iodure de cuivre (570 mg, 3 mmol) en solution dans l'éther éthylique (100 mL). La solution est refroidie à -78 °C. Le bromure d'homoallylmagnésium (0.4 N dans le tétrahydrofurane, 30 mL, 12 mmol) est alors ajouté. Le milieu est agité pendant 30 minutes à cette température puis la cyclohex-2-én-1-one (1 mL, 10 mmol) est ajoutée. Après une heure d'agitation à cette température, le propanal (14.6 mL, 200 mmol) est ajoutée en une fois. L'agitation est maintenue toute la nuit sans contrôler la température. Une solution aqueuse d'acide chloridrique (1N, 100 mL) et de l'éther éthylique sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis filtrées. Le milieu est alors concentré sous pression réduite. Le produit brut est alors dilué dans le tétrahydrofurane (100 mL). Le chlorure de mésyle est ajouté (1 mL, 12 mmol) et la triéthylamine (1.7 mL, 12 mmol) sont alors directement ajoutés. L'agitation est maintenue 5 heures à température ambiante puis une solution aqueuse d'acide chloridrique (1N, 100 mL) et de l'éther éthylique sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de

chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis filtrées. Le milieu est alors concentré sous pression réduite. Le produit mésylé brut est dilué dans le tétrahydrofurane (100 mL) puis de la diazabicyclourée (3 mL, 20 mmol) est ajoutée en une fois au milieu. Après completion de la réaction, une solution aqueuse d'acide chloridrique (1N, 100 mL) et de l'éther éthylique sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis filtrées. Le milieu est alors concentré sous pression réduite afin d'être isolé sous la forme d'une huile contenant les deux isomères.

Le diène (3 mmol) est dilué dans du dichlorométhane dégazé (300 mL) puis du catalyseur de grubbs deuxième génération insaturé (85 mg, 0.1 mmol) est ajouté. Le milieu est agité à 45 °C pendant 6 heures puis une deuxième portion de catalyseur est ajoutée (85 mg, 0.1 mmol). L'agitation est maintenue toute la nuit à cette température puis le mélange est concentré sous pression réduite. Le produit est alors purifié sur gel de silice avec un éluant de 10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes (R_f 0.29). Le bicycle est obtenu avec un rendement de 75% sous la forme d'une huile incolore.

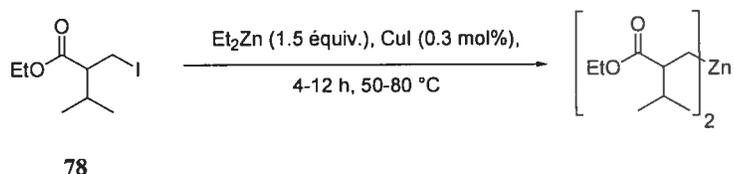
Synthèse d'organozincique – Équation 23



78

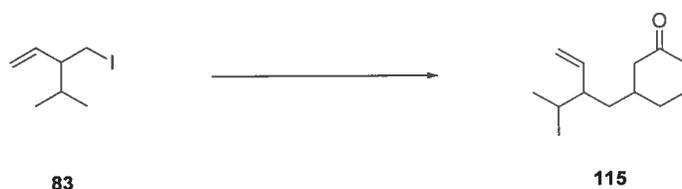
L'iodure **78** est placé dans un tube RMN préalablement pompé sous vide. Le tube est par la suite scellé à l'aide d'un septum et celui-ci fixé à l'aide d'un ruban Teflon. Le tube est purgé plusieurs fois à l'aide d'argon. Le dichlorométhane- d_2 (0.7 mL) est ajouté et le tube est agité à deux reprises. Un demi équivalent de diéthylzinc est ensuite ajouté à température ambiante et le tube est agité à deux reprises. La solution est ensuite irradiée à l'aide d'une lampe solaire de 275 W (General Electric), placée à une distance de 20 cm afin d'éviter le réchauffement de la solution et l'évaporation du solvant réactionnel. La réaction est ensuite suivie par RMN.

Synthèse d'organozincique – Équation 24



Le diéthylzinc (1.5) est additionné lentement à une solution d'iodure **78** et de CuI sous argon. Le mélange est porté à 50 °C (ou 80 °C) et agité pendant 4 heures. Le milieu est alors soumis à une pression réduite afin de distiller le diéthylzinc excédentaire et l'iodoéthane formé. Le mélange est alors dilué dans le pentane puis concentré à nouveau sous pression réduite. Le lavage est reproduit deux fois supplémentaires. Une RMN est effectuée dans le benzène-*d*₆ afin de vérifier l'avancement de la réaction.

Dans le cas de la réaction ayant duré 12 heures à 50 °C, de rapides cycles vides-argon ont été toutes les heures afin de distiller l'iodo éthane formé.

3-(2-Isopropylbut-3-ényl)cyclohexanone (**115**)C₁₃H₂₂O

À -78 °C, le *tert*-buthyllithium (2.8 mL, 3.3 mmol) est ajouté goutte à goutte (sans variation de température de plus de 5 °C) au composé iodé **83** (340 mg, 1.52 mmol) en solution dans un mélange de pentane fraîchement distillé (9 mL) et d'éther éthylique lui aussi fraîchement distillé (6 mL). Après dix minutes d'agitation à cette température puis le mélange est réchauffé à température ambiante pendant une heure. Le mélange est refroidi à -78 °C puis cannulé sur une solution d'iodure de cuivre (72 mg, 0.76 mmol) et de sulfure de diméthyle (56 µL, 0.76 mmol) dans l'éther éthylique

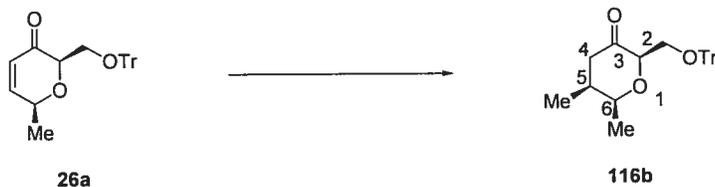
(5 mL) à -78 °C. Le mélange est agité pendant 20 minutes puis la cyclohex-2-én-1-one (73 mg, 0.76 mmol) dans l'éther éthylique (2 mL) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue toute la nuit sans contrôle de la température puis une solution aqueuse l'acide chlorhydrique 1N (10 mL) est ajoutée au mélange. La phase aqueuse est lavée trois fois à l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est alors soumis à une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 10% d'éther éthylique dans les hexanes. Le produit d'addition est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 97% (143 mg). Un ratio de un pour un de diastéréoisomère a été obtenu. Ces derniers n'ont pu être séparés.

Remarque sur le tableau 26. Pour les entrées 8 et 9, le chlorure de triméthylsilane (100 μ L, 0.76 mmol) ou l'hexaméthylphosphoramide (130 μ L) sont ajoutés en même temps que la cyclohex-2-én-1-one.

R_f 0.11 (10% d'éther éthylique dans les hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.56-5.36 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.99 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.9 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ 1 seul diastéréomère), 4.90 (dd, $J = 8.26, 1.65$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ 1 seul diastéréomère), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 3H), 2.12-1.71 (m, 6H), 1.70-1.44 (m, 2H), 1.39-1.17 (m, 4H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1 seul diastéréomère), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1 seul diastéréomère), 0.80 (d, $J = 6.83$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1 seul diastéréomère), 0.79 (d, $J = 6.83$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1 seul diastéréomère); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 211.9 (Cq), 211.9 (Cq), 140.2, 140.0, 115.9 (CH_2), 115.6 (CH_2), 49.1 (CH_2), 48.3 (CH_2), 47.6, 47.2, 47.1 (CH_2), 41.5 (CH_2), 41.4 (CH_2), 41.0 (CH_2), 39.8, 38.91 (CH_2), 38.7 (CH_2), 36.5, 36.3, 32.4 (CH_2), 31.7, 31.7, 31.3 (CH_2), 31.3 (CH_2), 30.1, 29.2, 25.2 (CH_2), 25.1, 25.1, 18.8, 18.7; **IR** (film) 2957, 1714, 911, 734 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 195.17434. trouvé 195.17459. calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 217.15629. trouvé 217.15561

**(2*R*,5*S*,6*S*)-5,6-Diméthyl-2-(trityloxyméthyl)-dihydro-2*H*-pyran-3(4*H*)-one
(116b)**

C₂₇H₂₈O₃

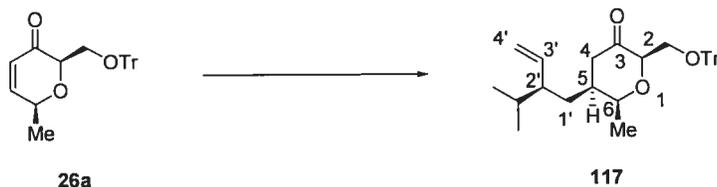


Du sulfure de diméthyle (160 μ L, 2.2 mmol) est ajouté à l'iodure de cuivre (420 mg, 2.2 mmol) en solution dans l'éther éthylique (10 mL). La solution est refroidie à -78 °C puis le méthyllithium (1.2 N dans l'éther éthylique, 3.6 mL, 4.4 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à -78 °C, le dihydropyrane **26a** (384 mg, 1 mmol) en solution dans l'éther éthylique (5 mL) est ajouté goutte à goutte. Le milieu est alors agité toute la nuit sans contrôle de la température. Une solution aqueuse d'acide chloridrique (1N, 100 mL) et de l'éther éthylique sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis filtrées. Le milieu est alors concentré sous pression réduite. Le produit est soumis à une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes. Le produit est obtenu avec un rendement de 81% (324 mg).

R_f 0.29 (10% d'acétate d'éthyle dans les hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50-7.45 (m, 6H, H_{aro}), 7.32-7.19 (m, 9H, H_{aro}), 4.05 (qd, $J = 6.4, 2.5$ Hz, 1H, H₆), 3.98 (dd, $J = 5.3, 3.2$ Hz, 1H, H₂), 3.36 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 1H, CH₂OTr), 3.48 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H, CH₂OTr), 2.63 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H, H₄), 2.38 (dd, $J = 15.7, 3.1$ Hz, 1H, H₄), 2.24-2.14 (m, 1H, H₅), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C₆CH₃), 1.06 (d, $J = 7.01$ Hz, 3H, C₅CH₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 207.9 (C₃), 144.0 (3 C_q aro), 128.9 (6 C_{aro} c), 127.7 (6 C_{aro} b), 126.9 (3 C_{aro} d), 86.7 (C_qPh₃), 82.5 (C₆), 74.3 (C₂), 63.1 (CH₂OTr), 35.5 (C₄), 30.9 (C₅), 18.20 (C₆CH₃), 13.4 (C₅CH₃); **IR** (film) 3452, 3055, 2933, 2826, 1980, 1688, 1489, 1448, 1059, 1034, 749, 700 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₂₇H₂₈O₃Na [M+Na]⁺ : 423.19307. trouvé 423.19281.

(2*R*,5*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-isopropylbut-3-ényl)-6-méthyl-2-(trityloxyméthyl)-dihydro-2*H*-pyran-3(4*H*)-one (117)

C₃₃H₃₈O₃



À $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, le *tert*-buthyllithium (1.5 M dans les hexanes, 2.7 mL, 4 mmol) est ajouté goutte à goutte (sans variation de température de plus de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$) au composé iodé (*S*)-**83** (448 mg, 2 mmol) en solution dans un mélange de pentane fraîchement distillé (10 mL) et d'éther éthylique lui aussi fraîchement distillé (5 mL). Après dix minutes d'agitation à cette température puis le mélange est réchauffé à température ambiante pendant une heure. Le mélange est refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis cannulé sur une solution d'iodure de cuivre (379 mg, 2 mmol) et de sulfure de diméthyle (150 μL , 2 mmol) dans l'éther éthylique (5 mL) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le mélange est agité pendant 20 minutes puis la dihydropyran **26a** (192 mg, 0.5 mmol) est ajoutée. L'agitation est maintenue toute la nuit sans contrôle de la température puis une solution aqueuse l'acide chlorhydrique 1N (10 mL) est ajoutée au mélange. La phase aqueuse est lavée trois fois à l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est alors soumis à une chromatographie sur gel de silice avec un éluant de 10% d'éther éthylique dans les hexanes. Le produit d'addition est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 42% (101 mg).

R_f 0.36 (10% d'éther éthylique dans les hexanes); $[\alpha]_D^{25} +12.0$ (c 3.4, MeOH); P_f 118 $^{\circ}\text{C}$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.59-7.46 (m, 6H, H_{aro}), 7.35-7.24 (m, 9H, H_{aro}), 5.58 (ddd, $J = 17.1, 10.0, 9.1$ Hz, 1H, H_{3'}), 5.05 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H, H_{4'}), 4.97 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H, H_{4'}), 4.08 (qd, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 1H, H₆), 3.98 (td, $J = 5.3, 3.0$ Hz, 1H, H₂), 3.47 (dd, $J = 10.2, 3.0$ Hz, 1H, CH₂OTr), 3.34 (dd, $J = 10.2, 5.3$

Hz, 1H, CH₂OTr), 2.58 (dd, $J = 15.8, 4.5$ Hz, 1H, H₄), 2.45 (dd, $J = 15.8, 5.5$ Hz, 1H, H₄), 2.13-2.05 (m, 1H, H₂), 1.94-1.82 (m, 1H, H₅), 1.70-1.55 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.40-1.24 (m, 5H, H₁, C₆CH₃), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 208.5 (C₃), 144.0 (3 C_qaro), 140.1 (C_{3'}), 128.9 (6 C_{aro c}), 127.9 (6 C_{aro b}), 127.7 (3 C_{aro d}), 115.9 (C_{4'}), 87.0 (C_qPh₃), 82.4 (C₆), 74.9 (C₂), 63.1 (CH₂OTr), 49.2 (C_{2'}), 37.8 (C₄), 30.9 (C₅), 30.7 (CH(CH₃)₂), 30.4 (C_{1'}), 20.9 (CH(CH₃)₂) 18.20 (C₆CH₃); **IR** (film) 3444, 2957, 2927, 1721, 1265, 909, 735 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc pour C₃₃H₃₈O₃Na [M+Na]⁺ : 505.27131. trouvé 505.2719.