

2 m. 2986.8

Université de Montréal

Partie A: *Nouvelles applications de l'oléfinatation de Julia en synthèse organique*

Partie B: *Vers la synthèse totale du stolonoxyde D*

par

David St-Martin

Département de chimie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade

Maîtres ès Sciences (M. Sc.)

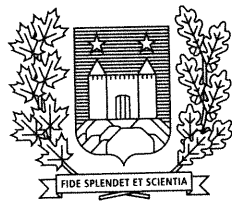
en chimie

Décembre 2001

©David St-Martin, 2001



QD
3
U54
2002
v.026



Université de Montréal

Bibliothèque



IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé:

Partie A: Nouvelles applications de l'oléfinatation de Julia en synthèse organique

Partie B: Vers la synthèse totale du stolonoxyside D

Présenté par:

David St-Martin

a été évalué par le jury composé des personnes suivantes:

Président rapporteur: Stephen Hanessian F.A.S Chimie

Directeur de recherche: André B. Charette F.A.S. Chimie

Membre du jury: William D. Lubell F.A.S Chimie

Mémoire accepté le : _____

Sommaire

Ce mémoire présente le développement de nouvelles applications de la réaction d'oléfination de Julia en chimie organique (partie A). D'une part nous traiterons du développement d'une méthodologie d'oléfination pour la synthèse de 1,3-diènes *E,Z*. Par la suite, une étude mécanistique de cette réaction sera abordée. D'autre part, nous traiterons du développement d'une méthodologie d'oléfination pour la synthèse d'alcools allyliques. Puis, nous aborderons le développement de diverses méthodologies reliées à la synthèse éventuelle du stolonoxyle D (partie B). En premier lieu, diverses stratégies de synthèse seront discutées ainsi qu'une méthodologie de formation de peroxydes cycliques du type 1,2-dioxane. En second lieu, une méthodologie de synthèse d'halohydrines via l'ouverture d'époxydes par des halogénures de zinc ainsi qu'une méthodologie de déprotection de groupements silylés via l'usage du superoxyde de potassium seront successivement présentées.

MOTS CLÉS:

- Oléfination
- Diènes *E,Z*
- Alcools allyliques
- Étude mécanistique
- Stolonoxyle D
- Peroxydes cycliques
- Halohydrines
- Déprotection de groupements silylés
- Superoxyde de potassium

Summary

This memoir is about the development of new applications of the Julia olefination in organic synthesis (Part A). Firstly, the development of a new methodology for the synthesis of 1,3-*E,Z*-dienes will be discussed. Secondly, a new approach to allylic alcohols will be presented. Then, we will disclose our preliminary results about the development of new methodologies applied to the total synthesis of Stolonoxyde D (Part B). Many different strategies will be disclosed as well as a new approach for the synthesis of cyclic peroxides of the 1,2-dioxane type and a new methodology to halohydrins via epoxides ring opening with zinc halides. Finally, the use of potassium superoxide applied to the cleavage of silyl ethers will be presented.

KEYWORDS:

- Olefination
- *E,Z*-dienes
- Allylic alcohols
- Mechanistic study
- Stolonoxyde D
- Cyclic peroxydes
- Halohydrins
- Cleavage of silyl ethers
- Potassium superoxide

Table des matières

	Page
Sommaire	I
Table des matières	III
Liste des tables	VI
Liste des équations	VII
Liste des figures	VIII
Liste des schémas	IX
Liste des abréviations	XI
Remerciements	XIV
Annexe 1	XVI
Annexe 2	XXI
Annexe 3	XXII

Partie A

CHAPITRE 1. SYNTHÈSE DE DIÈNES <i>E,Z</i> VIA L'OLÉFINATION DE JULIA	1
1.1. Introduction	1
1.2. Molécules naturelles contenant une sous-unité 1,3-diènique <i>E,Z</i>	3
1.3. Développement d'une méthodologie pour la synthèse des diènes <i>E,Z</i>	5
1.3.1. Travaux antérieurs sur la synthèse des diènes <i>E,Z</i>	7
1.3.2. Optimisation de la synthèse de diènes <i>E,Z</i>	9
1.4. Séquence proposée pour la réaction d'oléfination de Julia	13
 CHAPITRE 2. ÉTUDE MÉCANISTIQUE DE L'OLÉFINATION DE JULIA APPLIQUÉE À LA SYNTHÈSE DE DIÈNES <i>E,Z</i>	 16
2.1. Introduction	16
2.2. Élaboration de l'étude mécanistique des substrats tests	21

	Page
CHAPITRE 3. SYNTHÈSE D'ALCOOLS ALLYLIQUES VIA L'OLÉFINATION DE JULIA	32
3.1. Introduction	32
3.1.1 Méthodologies connues pour la synthèse d'alcools allyliques	34
3.2. Hypothèse	38
3.3. Travaux antérieurs au sein de notre groupe de recherche	39
3.4. Optimisation de la méthodologie	40
3.5. Développement d'un réactif pratique pour la synthèse d'alcools allyliques	43
3.6. Discussion sur la stéréosélectivité observée	46

Partie B

CHAPITRE 4. VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DU STOLONOXYDE D	49
4.1. Introduction	49
4.1.1. Les composés naturels contenant un peroxyde cyclique	49
4.1.2. Approches générales pour la synthèse de peroxydes cycliques	54
4.2. Élaboration d'une stratégie de synthèse pour le stolonoxyde D	57
4.3. Développement d'une méthodologie de synthèse de peroxydes cycliques	60
4.3.1. Synthèse du diépoxyalcool chiral	60
4.3.1.1. Ouverture d'époxydes par H ₂ O ₂	62
4.3.1.2. Utilisation de peroxydes "protégés"	62
4.3.1.2.1. Utilisation de <i>t</i> BuOOH comme nucléophile	64
4.3.1.2.2. Utilisation de TESO ₂ H comme nucléophile	65
4.3.2. Utilisation de KO ₂ comme nucléophile	67

CHAPITRE 5. SYNTHÈSE D'HALOHYDRINES VIA L'OUVERTURE D'ÉPOXYDES PAR DES HALOGÉNURES DE ZINC	74
5.1. Introduction	74
5.2. Synthèse d'halohydrines via l'usage d'halogénures de zinc	75
CHAPITRE 6. DÉPROTECTION DE GROUPEMENTS SILYLÉS VIA L'USAGE DU KO_2	81
6.1. Introduction	81
6.2. Déprotection d'éthers silylés via l'usage de KO_2 (sans 18-C-6)	83
6.3. Discussion du mécanisme de la réaction	86
CHAPITRE 7. PARTIE EXPÉRIMENTALE	90

Liste des tables

	Page
Table 1.1. : Essais préliminaires via l'approche D	8
Table 1.2. : Synthèse de diènes <i>E,Z</i> via l'oléfinatation de Julia	10
Table 2.1. : Attaque <i>ipso</i> et élimination de β -hydroxy-Pyr-sulfones	25
Table 2.2. : Élimination thermique des composés 47 <i>syn</i> et 47 <i>anti</i>	28
Table 3.1. : Optimisation des conditions de la réaction	41
Table 3.2. : Synthèse d'alcools allyliques via les sulfones 81 et 84	42
Table 3.3. : Synthèse d'alcools allyliques protégés divers en une seule séquence	43
Table 3.4. : Synthèse d'alcools allyliques divers via l'usage de 101	45
Table 4.1. : Cycloaddition [4 + 2] de l'oxygène singulet sur des diènes chiraux	57
Table 4.2. : Ouverture d'époxydes via le <i>t</i> BuOOH	64
Table 5.1. : Synthèse de diverses chlorohydrines	76
Table 6.1. : Déprotection d'éthers silylés en présence de KO ₂ / 18-C-6	82
Table 6.2. : Déprotection d'éthers allyliques silylés primaires via KO ₂	83
Table 6.3. : Déprotection d'éthers allyliques silylés secondaires via KO ₂	84
Table 6.4. : Déprotection d'alcools tertiaires via KO ₂	84

Liste des équations

	Page
Équation 1.1	3
Équation 1.2	3
Équation 1.3	6
Équation 1.4	6
Équation 1.5	8
Équation 2.1	18
Équation 2.2	21
Équation 3.1	32
Équation 3.2	35
Équation 3.3	35
Équation 3.4	38
Équation 3.5	38
Équation 3.6	39
Équation 3.7	39
Équation 3.8	44
Équation 4.1	62
Équation 4.2	65
Équation 4.3	67
Équation 4.4	67
Équation 4.5	70
Équation 5.1	75
Équation 5.2	76
Équation 5.3	77
Équation 5.4	78
Équation 6.1	86
Équation 6.2	87

Liste des figures

	Page
Figure 1.1. : Premiers exemples de l'oléfination de Julia en synthèse totale	2
Figure 1.2. : Molécules naturelles ayant un 1,3-diène <i>E,Z</i>	4
Figure 1.3. : Extension de la méthodologie à d'autres types de sulfones	13
Figure 3.1. : Exemples avec la méthodologie de Kitahara	36
Figure 4.1. : Structures de l'artémisinine et du yingzhaosu C	50
Figure 4.2. : Structures de la chondrilline et de la plakorine	51
Figure 4.3. : Structures des trunculines G et H	51
Figure 4.4. : Structures des stolonoxydes A-D	52
Figure 4.5. : Peroxydes "protégés" utilisés comme nucléophiles	63

Liste des schémas

	Page
Schéma 1.1. : L'oléfination de Julia, une histoire de famille	1
Schéma 1.2. : Rétrosynthèses des curacines A et B	5
Schéma 1.3. : Différentes approches pour la synthèse de diènes <i>E,Z</i>	7
Schéma 1.4. : Synthèse de sulfones pour l'approche D	9
Schéma 1.5. : Exemple d'auto-condensation des sulfones benzothiazoliques	11
Schéma 1.6. : Séquence proposée lors de la synthèse de diènes <i>E,Z</i>	14
Schéma 2.1. : Différentes voies menant aux oléfines <i>E</i> et <i>Z</i>	16
Schéma 2.2. : Voies d'élimination possibles pour l'intermédiaire 49 <i>syn</i>	17
Schéma 2.3. : États de transition de 47 <i>syn</i> et 47 <i>anti</i> lors de l'attaque <i>ipso</i>	19
Schéma 2.4. : Analyse rétrosynthétique des β -hydroxy-Pyr-sulfones	22
Schéma 2.5. : Synthèse des β -hydroxy-Pyr-sulfones <i>syn</i> et <i>anti</i>	24
Schéma 2.6. : Constantes de vitesse impliquées lors des réactions de la table 2.1	26
Schéma 2.7. : Processus d'élimination éventuel pour les composés 49 <i>syn</i> et 49 <i>anti</i>	29
Schéma 2.8. : Analyse rétrosynthétique du composé 49 <i>syn</i>	30
Schéma 3.1. : Ouverture de cyclopropanes	34
Schéma 3.2. : Problème de la méthodologie de Kitahara	36
Schéma 3.3. : Méthodologie de Warren	37
Schéma 3.4. : Synthèse de la sulfone 81	40
Schéma 3.5. : Séquence proposée lors de la synthèse d'alcools allyliques	46
Schéma 3.6. : États de transition de 103 <i>syn</i> et <i>anti</i> lors de l'attaque nucléophile	47
Schéma 3.7. : États de transition lors de l'attaque <i>ipso</i> de 103 <i>syn</i> et <i>anti</i>	48
Schéma 4.1. : Synthèse de la chondrilline par Dussault	54
Schéma 4.2. : Synthèse du (+)-yingzhaosu C par Xu	55
Schéma 4.3. : Synthèse convergente des stolonoxydes C et D	58

	Page
Schéma 4.4. : Analyse rétrosynthétique du peroxyde cyclique du stolonoxyde D	59
Schéma 4.5. : Analyse rétrosynthétique du diépoxyalcool 138	60
Schéma 4.6. : Synthèse du diépoxyalcool chiral 138	61
Schéma 4.7. : Stratégie de formation du peroxyde cyclique en plusieurs étapes	63
Schéma 4.8. : Synthèse et utilisation de TESOOH comme nucléophile	66
Schéma 4.9. : Analyse rétrosynthétique révisée	68
Schéma 4.10. : Synthèse du disulfate cyclique chiral	69
Schéma 4.11. : Preuve éventuelle de la structure du composé mineur	71
Schéma 4.12. : Mécanisme plausible de la formation du peroxyde cyclique	72
Schéma 5.1. : Synthèse de l'aplysiapyranoïde A	74
Schéma 5.2. : Ouverture régiosélective d'époxydes via l'usage de $Ti(OiPr)_4$	75
Schéma 5.3. : Synthèse d'iodohydrines via l'usage de ZnI_2	78
Schéma 5.4. : Synthèse de bromohydrines via l'usage de $ZnBr_2$	79
Schéma 5.5. : Mécanisme expliquant la formation des produits 181 et 179	80
Schéma 6.1. : Déprotections chémosélectives de groupements silylés	85
Schéma 6.2. : Premier mécanisme plausible	87
Schéma 6.3. : Deuxième mécanisme plausible	88

Liste des abréviations

18-C-6	:	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane
α_D	:	pouvoir rotatoire
Ac	:	acétyle
aq.	:	aqueux
Bn	:	benzyle
Bt	:	benzothiazole
<i>t</i> -Bu	:	<i>tert</i> -butyle
Boc	:	carbonate de <i>tert</i> -butyle
c	:	concentration
CAM	:	molybdate d'ammonium cérique
cat.	:	catalytique
CCM	:	chromatographie sur couche mince
<i>m</i> -CPBA	:	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
d	:	doublet
δ	:	déplacement chimique
dd	:	doublet de doublets
ddd	:	doublet de doublets de doublets
ddt	:	doublet de doublets de triplets
(D)-DET	:	(D)-diéthyltartrate
(D)-DIPT	:	(D)-diisopropyltartrate

DIBAL	:	hydrure de diisobutylaluminium
DME	:	1,2-diméthoxyéthane
DMF	:	diméthylformamide
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
dt	:	doublet de triplets
ee	:	excès énantiomérique
équiv	:	équivalent
Et	:	éthyle
GP	:	groupe protecteur
h	:	heure
Hex	:	hexanes
HOMO	:	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	:	High Pressure Liquid Chromatography
<i>i</i> -Pr	:	<i>iso</i> -propyle
IR	:	infrarouge
J	:	constante de couplage
KHMDS	:	1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisylamidure de potassium
LDA	:	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	:	1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisylamidure de lithium
LUMO	:	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	:	multiplet
M	:	métal
Me	:	méthyle
Ms	:	méthanesulfonyle
NaHMDS	:	1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisylamidure de lithium
PDC	:	pyridinium dichromate
p.f.	:	point de fusion
Ph	:	phényle
Pr	:	propyle
PT	:	phényltétrazole

Pym	:	pyrimidine
Pyr	:	pyridine
q	:	quadruplet
quint.	:	quintuplet
Rdt.	:	rendement
R_f	:	mobilité relative sur CCM
RMN	:	résonnance magnétique nucléaire
s	:	singulet
sat.	:	saturé
L-Selectride	:	tri- <i>sec</i> -butylborohydrure de lithium
TBHP	:	<i>tert</i> -butylhydroperoxyde
Tf	:	trifluorométhanesulfonyle
THF	:	tétrahydrofurane
THP	:	tétrahydropyrane
TIPS	:	triisopropylsilyle
TMS	:	triméthylsilyle
tp	:	température de la pièce
TPP	:	tétraphénylporphyrine

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette pour m'avoir donné la chance d'évoluer au sein de son groupe de recherche. Le dynamisme qui y règne ainsi que l'atmosphère stimulante favorise l'atteinte des objectifs fixés, tout comme le dépassement de soi. Je me considère très privilégié d'avoir eu l'opportunité d'évoluer au sein d'un tel groupe de recherche. Je tiens à le remercier également pour toutes les occasions où j'ai pu présenter mes travaux de recherche lors de différents symposiums. Pour sa passion, son ardeur au travail et sa persévérance, je considère que le professeur Charette constitue un véritable modèle de réussite professionnelle pour la société québécoise. Ainsi, il a su m'éclairer de ses multiples conseils et suggestions tout au long de mes travaux. Je garde un souvenir impérissable de cette expérience des plus enrichissantes.

Je désire aussi remercier mes collègues de travail pour les multiples échanges scientifiques et la grande camaraderie que nous avons tout au long de ces deux ans. En premier lieu, je remercie le Dr Alexandre Gagnon, mon mentor, pour tous ses conseils, sa générosité, ses encouragements et son héritage de travailleur acharné qu'il m'a laissé. Alexandre constitue un véritable modèle de professionnalisme et de persévérance pour moi. Je remercie également tous les autres membres du lab B (Patrick, Jean, Jonathan, Ryan, Geoff, François-Karl et Sébastien Nolet). L'esprit d'équipe, l'entraide mutuelle et la grande complicité que nous avons partagés furent des plus appréciés. Je remercie aussi d'autres collègues et amis personnels: Alessandro, Alexandre Lemire, Benoît, Marc et Thierry pour leur support et leur amitié. Merci aussi à André Beauchemin, Claude, Michel et Sébastien Francoeur pour les multiples discussions scientifiques, l'aide et les conseils.

Je remercie le fond FCAR pour le support financier accordé ainsi que le personnel de l'Université de Montréal (centre de spectrométrie de masse, laboratoire de résonance magnétique et atelier mécanique).

Je tiens aussi à remercier tous ceux qui m'ont inspiré et qui m'ont partagé leur passion pour la chimie organique (Daniel Dubé, Shawn P. Maddaford, Luc Ruest, Claude Spino et Jean Lessard).

Merci à mon père, ma mère, et à la nona pour votre présence, votre support et vos encouragements. Merci à ma sœur pour sa patience et sa compréhension. Merci à mes amis (JP, Richard, Phil et Yannick) pour tous les agréables moments et cette amitié depuis si longtemps partagée.

Merci finalement à Magalie pour tout ton amour, ta compréhension, ton aide, ta patience et ton attention lorsque je t'expliquais ma chimie.

À Maggie

L'écho des mots lointains ne s'éteint pas si au relais, tu es là

Loco Locass, Manifestif

Chapitre 1

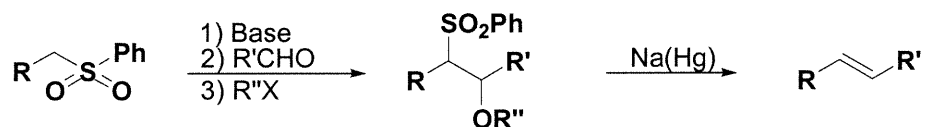
1. Synthèse de diènes *E,Z* via l'oléfination de S. Julia

1.1. Introduction

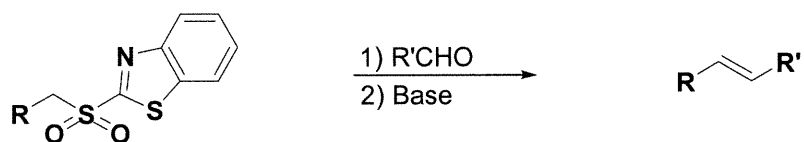
L'oléfination de Julia peut identifier deux réactions distinctes. D'une part, Marc Julia¹, a développé en 1973 une méthodologie d'oléfination séquentielle (voir schéma 1.1) où il fit d'abord attaquer une phénylsulfone sur un aldéhyde. Dans un deuxième temps, la phénylhydroxysulfone générée a été traitée avec un mélange de sodium et de mercure pour ainsi obtenir l'alcène. D'autre part, Sylvestre Julia² (frère de Marc), a développé en 1991 une méthodologie d'oléfination en un seul pot (voir schéma 1.1). Pour ce faire, il a fait attaquer une sulfone benzothiazolyle sur un aldéhyde et il a obtenu l'oléfine correspondante. Dans ce mémoire, nous référerons toujours à la méthodologie de Sylvestre Julia (S. Julia).

Schéma 1.1. L'oléfination de Julia, une histoire de famille

-1973: Marc Julia



-1991: Sylvestre Julia



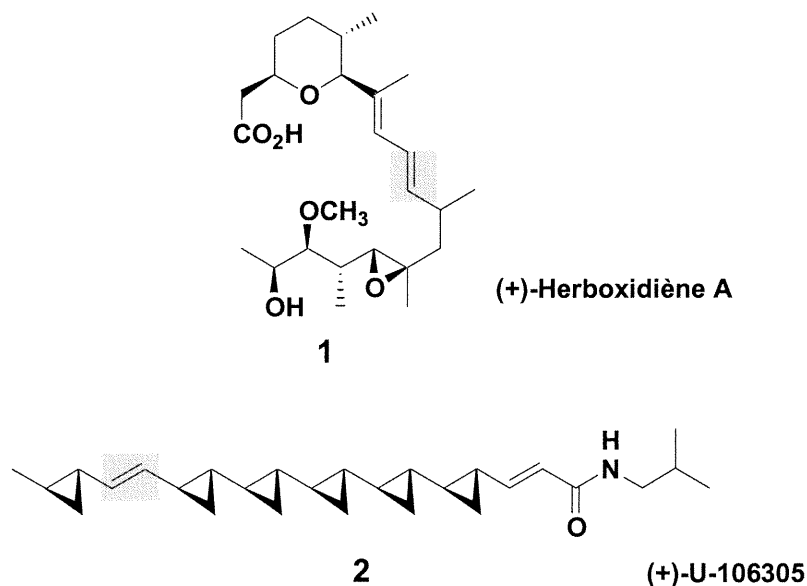
¹ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4541.

² Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175.

Par la suite, S. Julia a publié^{3, 4} deux études mécanistiques exhaustives afin de bien comprendre le fonctionnement de sa nouvelle réaction. Il a tenté d'expliquer les sélectivités obtenues en fonction des conditions réactionnelles et des substrats impliqués. Il a étudié en outre les sulfones pyridinyles et benzothiazolyles. Il a alors remarqué que de façon générale, les sulfones benzothiazolyles donnaient quasi uniquement des oléfines *E* et que les sulfones pyridinyles donnaient parfois des oléfines *E* et parfois *Z* dépendamment des conditions et des substrats utilisés.

Plus tard, Kocienski⁵ ((+)-Herboxidiène A) puis Charette⁶ ((+)-U-106305) ont été les premiers à utiliser cette réaction d'oléfination lors d'une synthèse totale (voir figure 1.1). Par la suite de nombreux autres groupes⁷ ont utilisé cette réaction d'oléfination. Dans tous les cas, cette méthodologie a été utilisée pour synthétiser des oléfines *E* ou encore des diènes *E,E*.

Figure 1.1. Premiers exemples de l'utilisation de l'oléfination de S. Julia en synthèse totale



³ Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336.

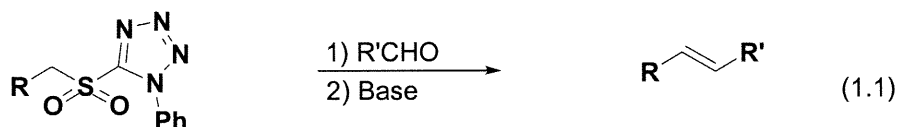
⁴ Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856.

⁵ Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285.

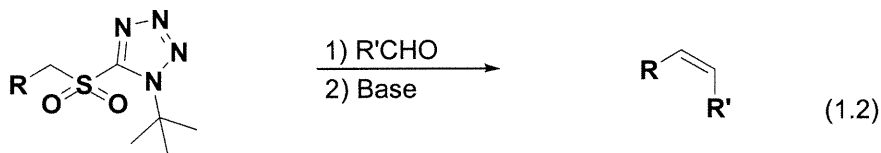
⁶ Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10327.

⁷ (a) Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Soc.* **1999**, 121, 4924; (b) Lear, M. J.; Hiram, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4897; (c) Metternich, R.; Denni, D.; Tahi, B.; Sedrani, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64,

En 1998, Kocienski⁸ a apporté un nouvel élément en ce qui concerne cette méthodologie en publiant l'utilisation de sulfones phényltétrazolyles (voir équation 1.1). En utilisant ce groupement hétéroaromatique, il a démontré que les rendements et les sélectivités pour les oléfines *E* étaient améliorés comparativement aux résultats obtenus par S. Julia avec les sulfones benzothiazolyles.



En 2000, il a introduit⁹ à nouveau un autre groupement hétéroaromatique, soit le groupe *tert*-butyltétrazole (voir équation 1.2). Ces sulfones permettent notamment d'obtenir une bonne sélectivité *Z* dans certains cas.



1.2. Molécules naturelles contenant une sous-unité 1,3-diènique *E,Z*

Dans la nature, on retrouve quelques composés ayant une sous-unité 1,3-diènique *E,Z*. Notons en outre la korormicine¹⁰, l'oximidine I¹¹ ainsi que la curacine B¹² (voir figure 1.2).

9632; (d) Evans, D. A.; Cee, V. J.; Smith, T. E.; Fitch, D. M.; Cho, P. S. *Angew. Chem., Int Ed.* **2000**, *39*, 2533; (e) Smith, III, A. B.; Wan, Z. *Org Lett.* **1999**, *1*, 1491.

⁸ Blakmore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J. *Synlett* **1998**, 26.

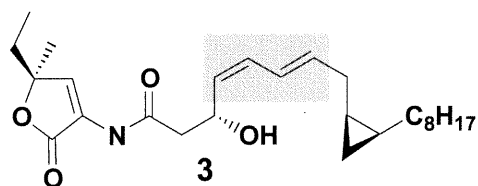
⁹ Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett*, **2000**, 365.

¹⁰ Kobayashi, Y.; Nakayama, Y.; Yoshida, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1465.

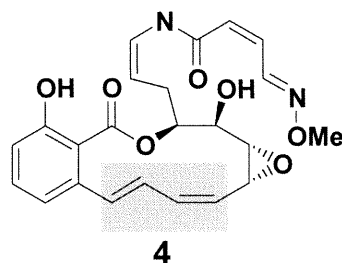
¹¹ Kim, J. W.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153.

¹² Marquez, B.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E.; Gerwick, W. H. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2387.

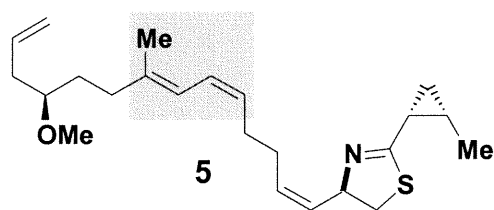
Figure 1.2. Molécules naturelles ayant un 1,3-diène *E,Z*



Korormicine



Oximidine I

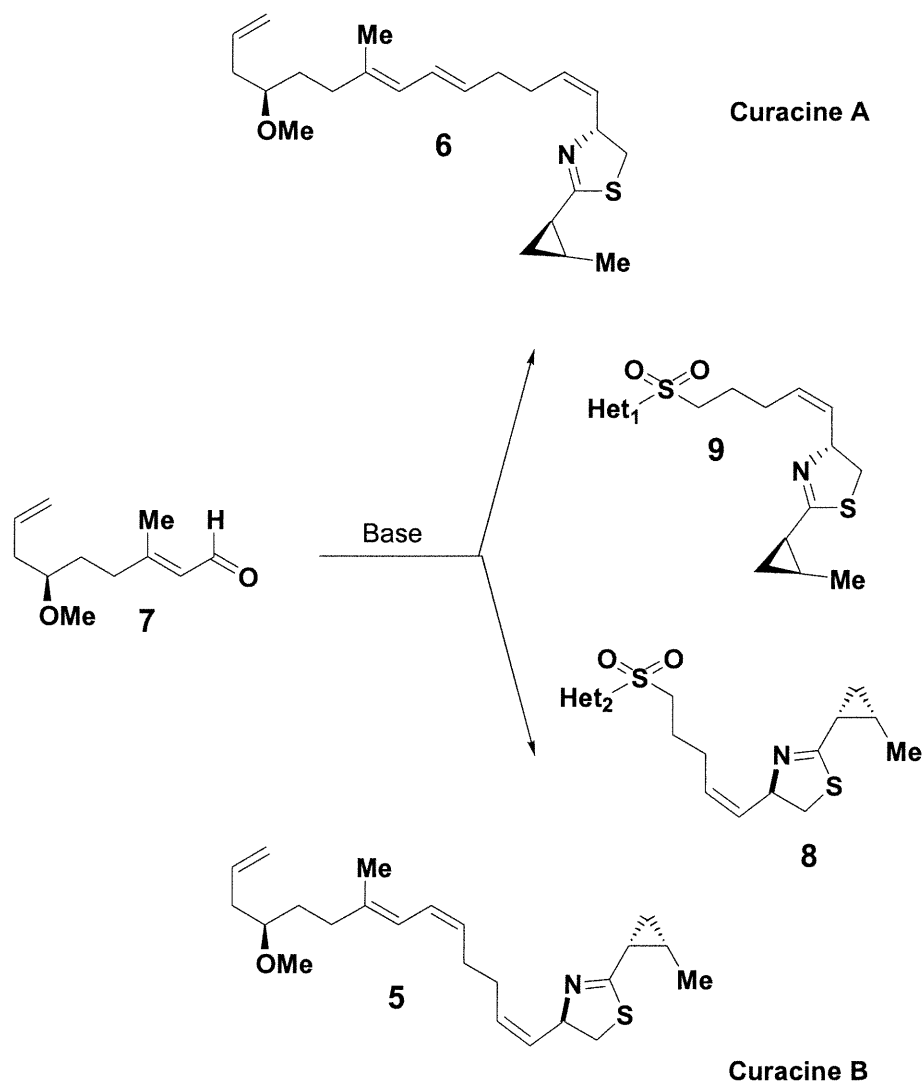


Curacine B

D'ailleurs, c'est de la curacine B que nous est venue l'idée de travailler sur une méthodologie permettant de synthétiser des diènes *E,Z*. En fait, notre groupe étant déjà impliqué dans la synthèse de la curacine A¹³, nous voulions ainsi développer une voie de synthèse convergente pour synthétiser à la fois les curacines A et B à partir d'un précurseur commun (voir schéma 1.2). En principe, l'aldéhyde 7, dérivé du géraniol, pourrait être converti, selon les conditions, soit en diène *E,E* (curacine A) ou soit en diène *E,Z* (curacine B).

¹³ Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagle, D. G.; Hamel, E.; Slate, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243.

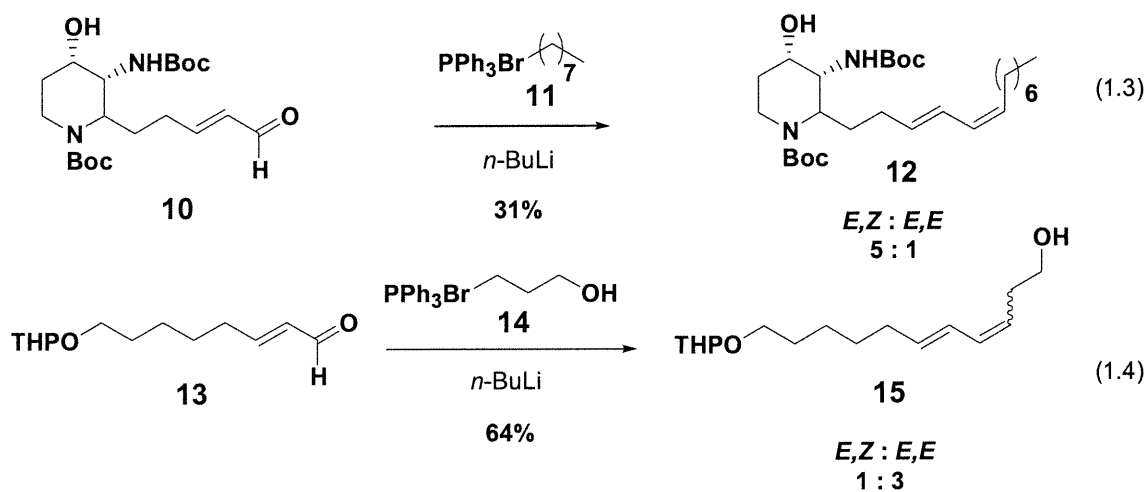
Schéma 1.2. Rétrosynthèses des curacines A et B



1.3. Développement d'une méthodologie pour la synthèse des diènes *E,Z*

La synthèse stéréosélective d'alcènes représente depuis très longtemps un grand défi en chimie organique. D'ailleurs, plusieurs méthodologies ont été développées en ce sens. Les réactions de Wittig, Peterson et M. Julia sont des outils précieux en synthèse. Plus

récemment, la métathèse^{14, 15} d'oléfines et les réactions de couplage^{16, 17, 18} catalysées par des métaux de transition ont été abondamment utilisées en synthèse. L'utilisation de ces méthodes pour accéder aux 1,3-diènes *E,E* est aussi possible. Par contre, la synthèse de 1,3-diènes *E,Z* impliquant la formation de la liaison double carbone-carbone est moins répandue. Quelques méthodologies¹⁹ ont été élaborées, mais aucune d'entre elles n'a su vraiment se démarquer en terme d'efficacité et de généralité pour générer des diènes *E,Z*. La méthodologie qui a été le plus souvent utilisée pour ce type d'oléfination est sûrement celle de Wittig entre un aldéhyde α,β -insaturé *E* et un ylure de triphénylphosphonium. Malheureusement, dans plusieurs cas, l'utilisation de la méthodologie de Wittig donne de mauvaises sélectivités quant à la formation du double lien de géométrie *Z* lors de la synthèse de diènes *E,Z*. Dans certains cas, la géométrie *E,E* est même majoritaire. Deux exemples sont rapportés respectivement par Naito²⁰ et Jung²¹ dans les équations 1.3 et 1.4. Il est à noter que dans l'équation 1.3, le rendement de 31 % inclut aussi l'oxydation de l'alcool allylique à l'aldéhyde α,β -insaturé *E*.



¹⁴ Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3013.

¹⁵ Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.

¹⁶ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

¹⁷ Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. *J. Org. React. (NY)* **1997**, *50*, 1.

¹⁸ Negishi, E.; Liu, F. *In Metal-catalysed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH, **1998**; pp. 1-47.

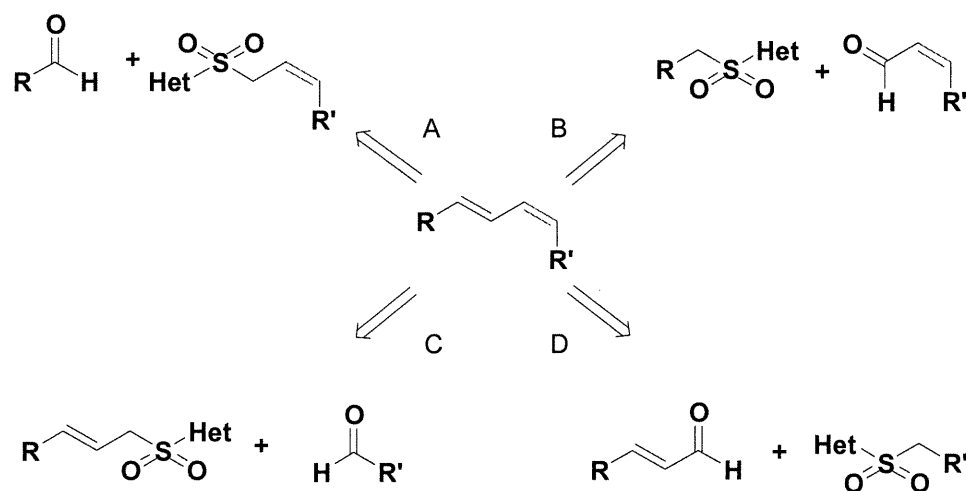
¹⁹ (a) White, J. D.; Jensen, M. S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5743; (b) Toro, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526; (c) Chemler, S. R.; Coffey, D. D.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1269.

²⁰ Naito, T.; Yuumoto, Y.; Kiguchi, T.; Ninomiya, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 281.

²¹ Jung, S. H.; Lee, Y. S.; Park, H.; K, D-S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1051.

Un diène *E,Z* peut être préparé soit par la formation de l'alcène *E* ou soit par la formation de l'alcène *Z*. Nous voulions synthétiser les curacines A et B de façon convergente à partir du même précurseur (composé 7) car il est facile d'accès à partir de produits commerciaux. Ainsi, nous voulions générer l'alcène *Z* pour avoir accès au diène *E,Z* de la curacine B à partir de 7 ou un de ses dérivés. Donc, des quatre options possibles (voir schéma 1.3), seulement deux restaient en liste. D'une part, nous pouvions utiliser une sulfone β,γ -insaturée *E* et un aldéhyde (approche C), ou encore d'utiliser un aldéhyde α,β -insaturé *E* et une sulfone (approche D).

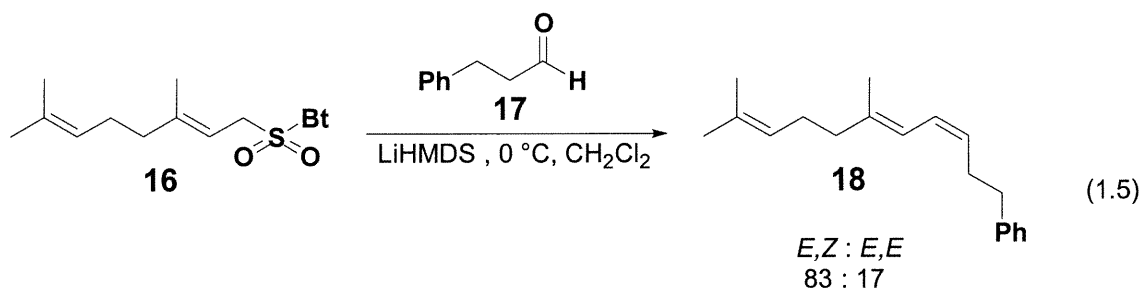
Schéma 1.3. Différentes approches pour la synthèse de diènes *E,Z*



1.3.1. Travaux antérieurs sur la synthèse des diènes *E,Z*

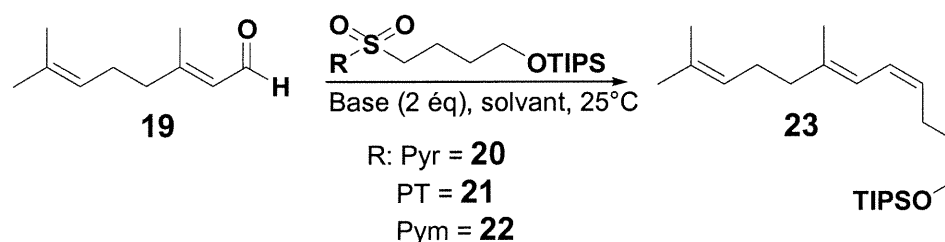
Les approches C et D ont toutes deux été essayées²² afin de déterminer laquelle était la plus prometteuse pour notre méthodologie, tant au niveau des rendements que des sélectivités. De plus, nous devons déterminer quel groupe hétéroaromatique nous permettrait d'obtenir les sélectivités optimales.

²² Voir Carl Berthelette, Mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 1999.



Plusieurs essais ont été faits afin de trouver les conditions optimales (base, température, solvant, hétéroaromatique) pour l'approche C (voir équation 1.5), mais les résultats préliminaires n'ont pas été satisfaisants. Nous avons obtenu une sélectivité maximale de 83 : 17 en faveur du diène *E,Z*. Suite à ces résultats, nous avons décidé d'explorer davantage l'approche D. Quelques résultats préliminaires ont été obtenus quant à l'optimisation de la réaction via l'approche D (voir table 1.1). Il est à noter que ces réactions ont été effectuées à température ambiante étant donné quelques résultats antérieurs²¹.

Table 1.1. Essais préliminaires via l'approche D



Entrée	Base ^a	Solvant	R	Conv (%)	(<i>E,Z</i> : <i>E,E</i>)
1	NaHMDS	CH ₂ Cl ₂	Pyr	20	78 : 22
2	NaHMDS	Toluene	Pyr	95	89 : 11
3	LiHMDS	CH ₂ Cl ₂	Pyr	20	66 : 34
4	LiHMDS	Toluene	Pyr	45	91 : 9
5	NaHMDS	Toluene	PT	95	72 : 28
6	LiHMDS	CH ₂ Cl ₂	PT	95	72 : 28
7	NaHMDS	CH ₂ Cl ₂	Pym	75	75 : 25
8	NaHMDS	Toluene	Pym	65	29 : 71

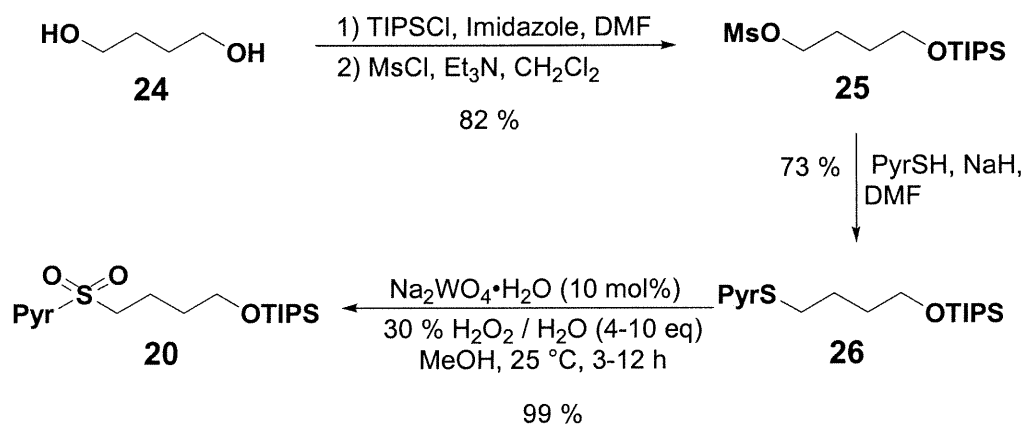
^a LiHMDS 0.5 N / toluène, NaHMDS 0.5 N / toluène

Suite à ces résultats²³, nous pouvons déduire que les conditions optimales sont obtenues avec les sulfones pyridinyles²¹, des solvants peu complexants (toluène), des bases encombrées (NaHMDS, LiHMDS) et ce, à température ambiante.

1.3.2 Optimisation de la synthèse de diènes *E,Z*

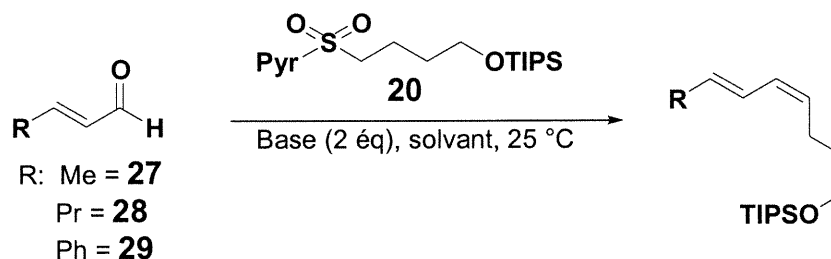
Ayant en mains les résultats préliminaires, nous avons décidé d'optimiser à nouveau la réaction afin qu'elle soit plus viable. Le schéma 1.4 montre comment les sulfones de l'approche D ont été synthétisés.

Schéma 1.4. Synthèse de sulfones pour l'approche D



Le diol **24** a été monoprotégé par un groupement TIPS, puis il a été traité avec le chlorure de méthanesulfonyle pour générer le composé **25**. Suite au déplacement du mésylate par la 2-pyridinethiol, nous avons obtenu le composé **26** qui a été oxydé en la sulfone **20**. L'oxydation avec Na_2WO_4 s'est avérée très pratique²¹ car elle permet d'obtenir d'excellents rendements, tout en évitant la purification par chromatographie. Nous avons donc procédé à divers essais d'oléfination avec cette sulfone (**20**) (voir table 1.2).

²³ Les produits **16-26** (sauf **24**) sont caractérisés dans le mémoire de C. Berthelette.

Table 1.2. Synthèse de diènes *E,Z* via l'oléfination de S. Julia

Entrée	R	Base ^e	Solvant	Rend. (%)	Ratio (<i>E,Z</i> : <i>E,E</i>)	Produit
1 ^c	Me	KHMDS	Toluène	35 ^b	84 : 16	(31)
2 ^d	Me	KHMDS	Toluène	53 ^b	90 : 10	(31)
3	Me	KHMDS	Toluène	44 ^a	91 : 9	(31)
4	Me	KHMDS	Toluène	67 ^b	91 : 9	(31)
5	Pr	KHMDS	Toluène	68 ^a	90 : 10	(32)
6	Pr	KHMDS	Toluène	64 ^b	90 : 10	(32)
7	Pr	NaHMDS	Toluène	55 ^a	87 : 13	(32)
8	Pr	KHMDS	THF	38 ^a	50 : 50	(32)
9	Pr	KHMDS	CH ₂ Cl ₂	0 ^a	n.d.	
10 ^d	Ph	KHMDS	Toluène	64 ^a	89 : 11	(33)
11	Ph	KHMDS	Toluène	70 ^b	92 : 8	(33)
12		KHMDS	Toluène	64 ^b	88 : 12	(23)
13		NaHMDS	Toluène	73 ^b	83 : 17	(23)

^a méthode A: l'ordre d'addition est: aldéhyde, sulfone et base

^b méthode B: l'ordre d'addition est: sulfone, base et aldéhyde

^c La réaction a été effectuée à -78 °C

^d La réaction a été effectuée à 0 °C

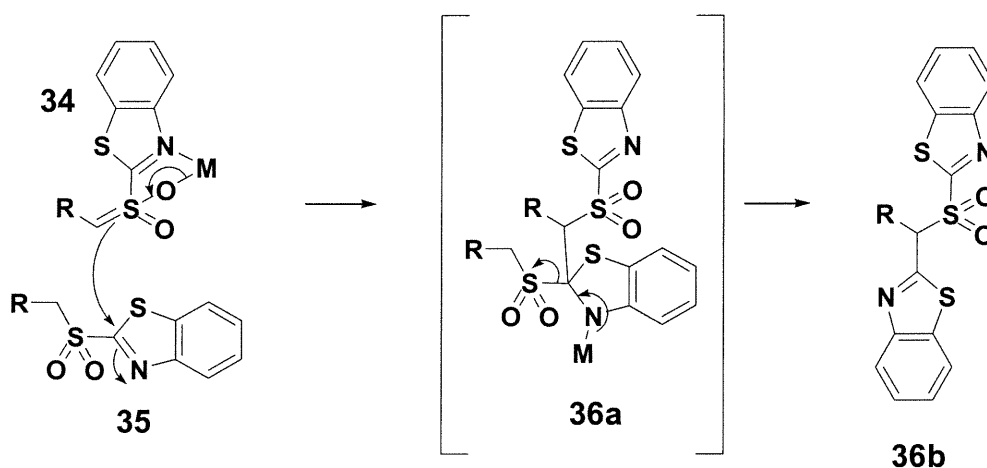
^e KHMDS 0.5 N / toluène, NaHMDS 0.5 N / toluène

La table 1.2 démontre bel et bien que cette méthodologie est applicable en synthèse organique. Les conditions qui y sont présentées représentent les conditions optimales qui sont ressorties de notre étude systématique d'optimisation de cette réaction. Ainsi, on peut affirmer que KHMDS (voir entrées 5,7 et 12, 13) est la base de choix et que le toluène est le meilleur solvant. D'autre part, il semble impératif d'effectuer cette réaction à température ambiante

(voir entrées 1, 2, 4 et 10, 11 de la table 1.2) afin d'obtenir les meilleurs rendements et les meilleures sélectivités.

Au début de nos recherches, nous utilisons l'ordre d'addition usuel pour les réactions d'oléfination de S. Julia i.e. mélange de l'aldéhyde et de la sulfone puis, ajout de la base (voir méthode A de la table 1.2). Cet ordre d'addition est utilisé afin d'éviter l'auto-condensation avec les sulfones. Lorsque la base est ajoutée à la sulfone, l'anion **34** ainsi généré peut additionner sur la sulfone **35** pour donner l'intermédiaire **36a** qui est converti en sulfone **36b**. (voir schéma 1.5).

Schéma 1.5. Exemple d'auto-condensation des sulfones benzothiazolyles



Un produit du type de **36b** a d'ailleurs été isolé^{3,4,9} par S. Julia et Kocienski. Lors d'oléfinations utilisant des sulfones phényltétrazolyles ou benzothiazolyles, si la réaction d'oléfination n'est pas effectuée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, il y aura alors auto-condensation.

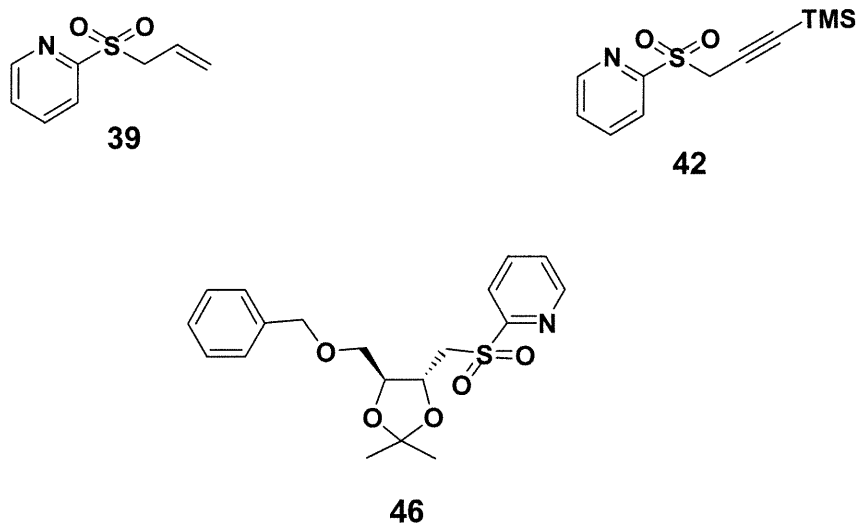
Compte tenu que l'ajout de la base en présence d'un aldéhyde énolisable peut conduire à des réactions secondaires, l'ordre de l'addition a été modifié. Sachant que les sulfones pyridinyles possèdent une LUMO plus haute²⁴ en énergie (moins électrophiles), nous avons imaginé que celles-ci n'étaient peut-être pas sujets à la réaction d'auto-condensation observée dans le cas des sulfones phényltétrazolyles⁹ et benzothiazolyles. Kocienski a observé qu'en remplaçant l'hétéroaromatique phényltétrazole (voir équation 1.1) par le *tert*-butyltétrazole (voir équation 1.2), il n'obtenait que très peu d'auto-condensation. Nous avons donc traité la sulfone pyridinyle **20** avec un équivalent de KHMDS à température ambiante et nous avons arrêté la réaction après 5 minutes. L'analyse par RMN ¹H ne nous a indiqué aucune trace du produit d'auto-condensation et nous avons récupéré quantitativement la sulfone de départ.

Nous avons donc décidé d'inverser l'ordre d'addition i.e. d'ajouter la base à la sulfone, suivi de l'aldéhyde (voir méthode B de la table 1.2). Cette nouvelle méthode s'est d'ailleurs avérée supérieure à la première notamment au niveau des rendements (voir entrées 2, 3 et 10, 11 de la table 1.2). Pour l'obtention de résultats optimaux, nous recommandons fortement cet ordre d'addition. Finalement, l'oléfination de S. Julia est applicable à la synthèse de diènes *E,Z* avec des rendements raisonnables et des sélectivités allant de 88 :12 à 92 : 8. Nous croyons que cette méthodologie peut s'avérer fort utile lors de la synthèse de composés naturels comme méthodologie d'oléfination et dans d'autres cas, comme méthode alternative à la réaction de Wittig.

Suite, à ces résultats encourageants, nous avons décidé d'investiguer (voir figure 1.3) davantage sur cette réaction afin de mieux connaître ses limites et de pouvoir l'utiliser de façon efficace lors de l'éventuelle synthèse d'un produit naturel.

²⁴ Delaunay, J.; Mabon, G.; Chaquiq El Badre, M.; Orliac, A.; Simonet, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2149.

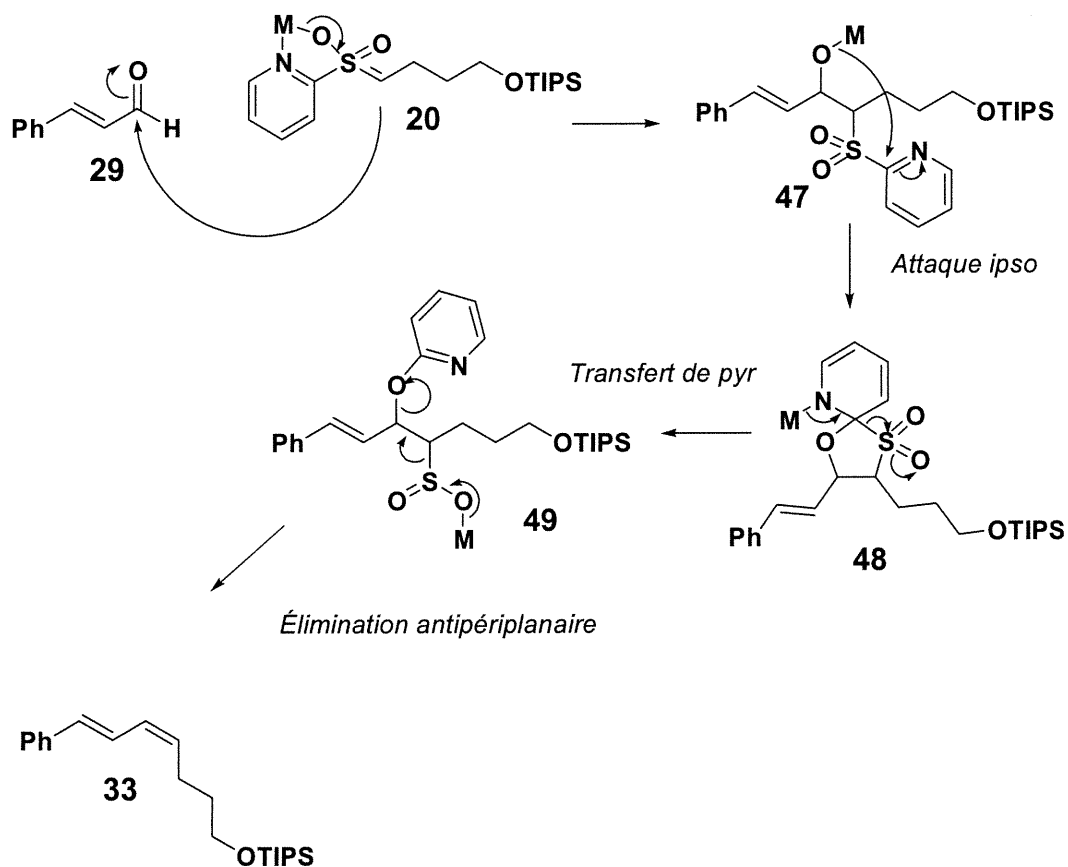
Figure 1.3. Extension de la méthodologie à d'autres types de sulfones



Nous avons synthétisé les sulfones **39** et **42** telles que décrites dans la littérature⁴ ainsi que la sulfone **46**. Malheureusement, dans les trois cas, nous n'avons pas obtenu l'oléfination désirée.

1.4. Séquence proposée pour la réaction d'oléfination de S. Julia

Dans la littérature^{3,4}, S. Julia a proposé une séquence pour sa réaction d'oléfination (voir schéma 1.6) qui jusqu'à maintenant semble correcte et est toujours acceptée.

Schéma 1.6. Séquence proposée lors de la synthèse de diènes *E,Z*

En premier lieu, S. Julia propose une attaque nucléophile de la sulfone **20** sur l'aldéhyde **29**. Puis il se produit l'attaque *ipso* où l'ion alcoolate attaque sur le carbone sp^2 de l'hétéroaromatique pour ainsi former un spirocycle de 5 membre (**48**). L'étape déterminante se retrouve parmi une de ces deux étapes mentionnées. Par la suite, il se produit le transfert du pyridinyle de la sulfone à l'alcoolate. Il est à noter que lors de ce transfert, il y a rétention de configuration (aucune inversion des centres) i.e. l'intermédiaire **47** *syn* devient l'intermédiaire **49** *syn*. Cet intermédiaire est rapidement transformé en l'oléfine désirée via une élimination que l'on croit totalement antipériplanaire.

Cependant, aucune preuve directe de cette affirmation a été faite. Il n'y a que des preuves indirectes qui ont été faites. Pour prouver cette hypothèse hors de tous doutes, il faudrait isoler ou générer les diastéréoisomères **49** *anti* et *syn* et les soumettre à l'élimination. Dans ces étapes, seule l'attaque nucléophile peut être réversible.

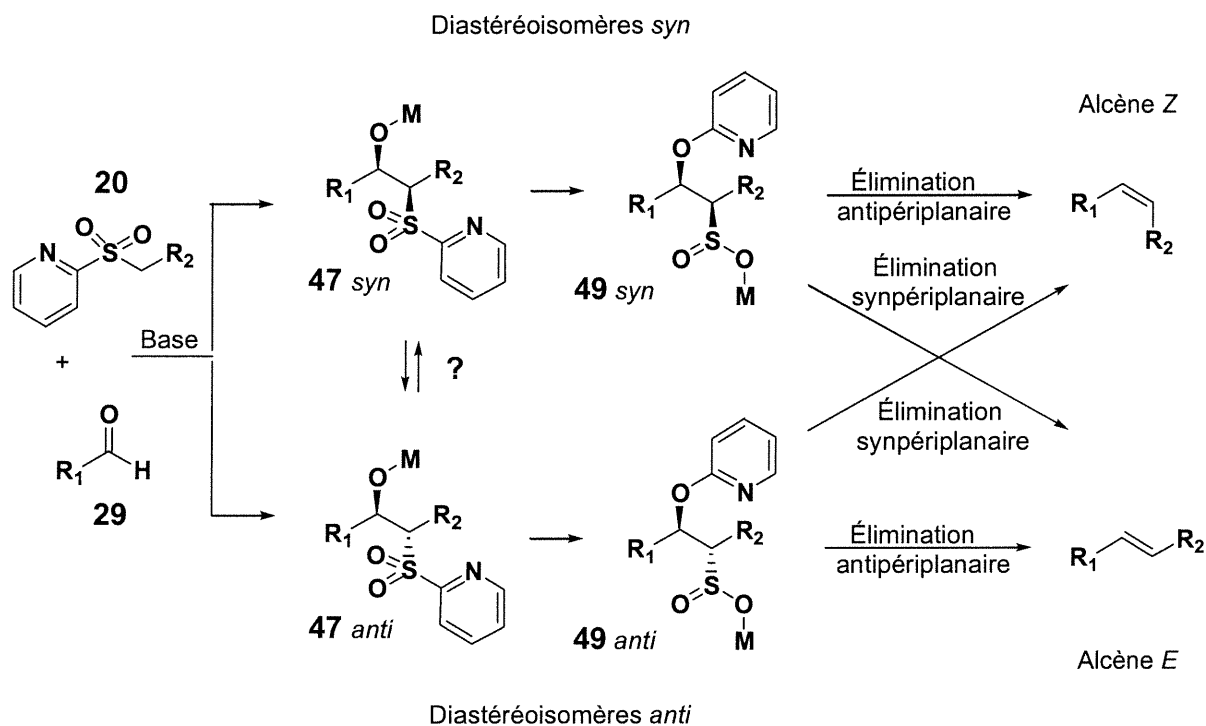
Chapitre 2

2. Étude mécanistique de l'oléfination de Julia appliquée à la synthèse de diènes *E,Z*

2.1. Introduction

Ce chapitre tentera d'établir le mécanisme de la réaction d'oléfination de Julia impliquant la condensation d'un aldéhyde et d'une sulfone pyridinyle. L'emphase sera mise sur l'aspect stéréochimique de la réaction. Suite au mécanisme postulé par Julia^{3, 4} (voir schéma 1.6), nous avons illustré au schéma 2.1 les différentes possibilités pour former les alcènes *E* ou *Z*. Théoriquement, il existe deux façons d'obtenir chacun des isomères *E* et *Z*.

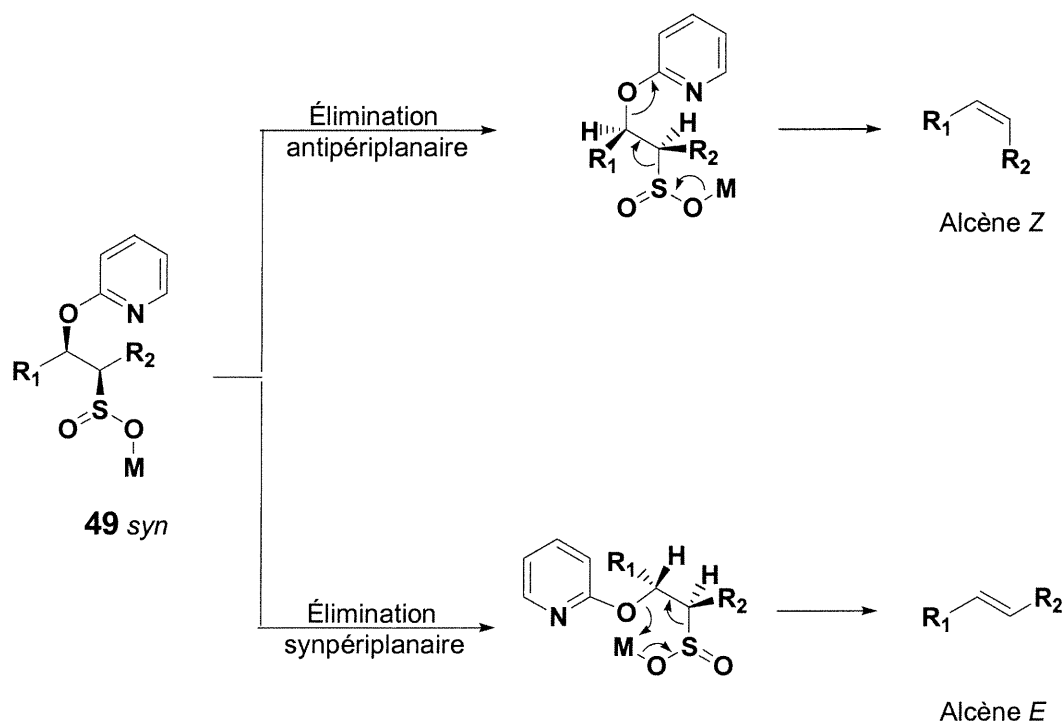
Schéma 2.1. Différentes voies menant aux oléfines *E* et *Z*



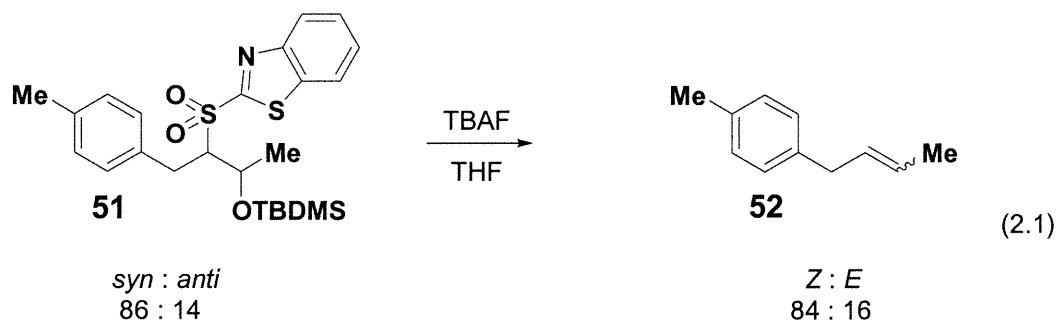
Lorsqu'il y a addition de la sulfone **20** sur l'aldéhyde **29** (voir schéma 2.1), il y a formation possible de deux diastéréoisomères soient **47 syn** et **47 anti**. Selon les conditions de

la réaction, il y aura un des deux qui sera majoritaire. Puis, ces diastéréoisomères procèdent à l'attaque *ipso* (étape irréversible) pour générer respectivement les diastéréoisomères **49 syn** et **49 anti**. Cependant, il est possible qu'il y ait une équilibration entre **47 syn** et **47 anti** avant que ces derniers procèdent à l'attaque *ipso* comme l'a observé Julia dans certains cas. Ceux-ci ayant des états de transition différents, la vitesse de l'attaque *ipso* variera selon le diastéréoisomère. Il pourra donc y avoir une certaine compétition entre les vitesses d'équilibres (**47 syn** \rightleftharpoons **47 anti**) et les vitesses de l'attaque *ipso*. Finalement, pour chacun des diastéréoisomères **49** il y aura deux voies possibles d'éliminations (voir schéma 2.2). Le diastéréoisomère **49 syn** mènera donc à l'alcène *Z* si l'élimination est antipériplanaire et il mènera à l'alcène *E* si l'élimination est synpériplanaire. Le même raisonnement est aussi applicable avec le diastéréoisomère **49 anti**.

Schéma 2.2. Voies d'élimination possibles pour l'intermédiaire **49 syn**



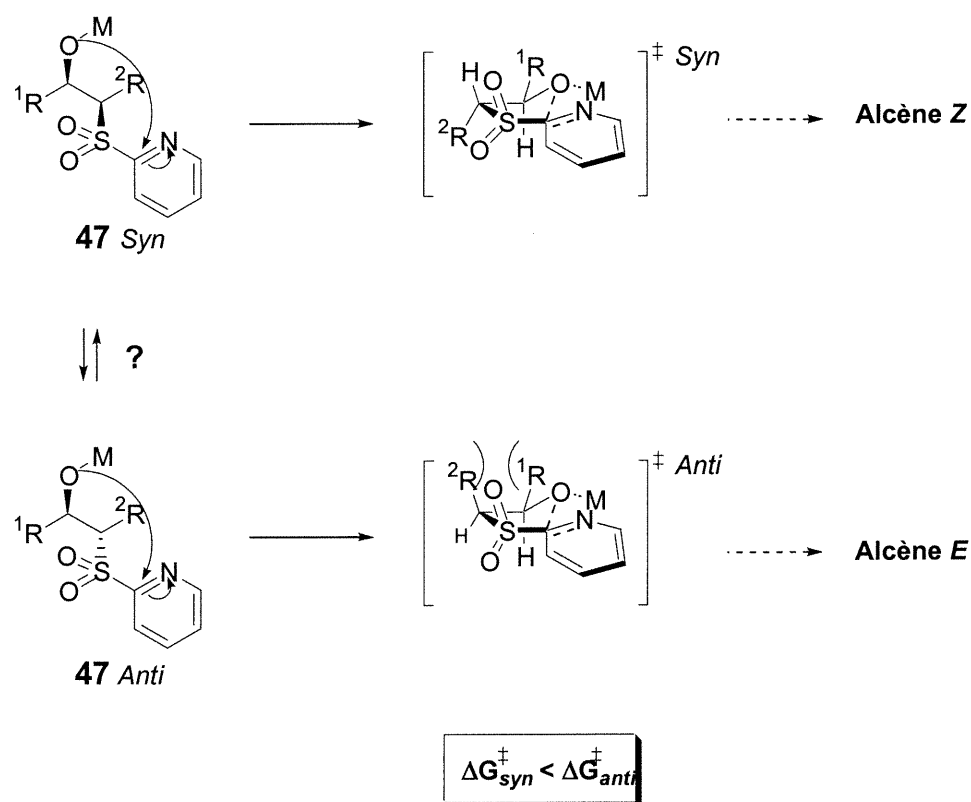
Les premiers indices sur le mécanisme de cette réaction et sur l'incidence stéréochimique de la condensation initiale ont été rapportés par Julia^{3,4}. Premièrement, il a voulu connaître la diastéréosélectivité de l'addition de la sulfone sur l'aldéhyde (voir les schémas 1.6 et 2.1) en isolant les β -hydroxysulfones benzothiazolyles (ou encore β -hydroxy-Bt-sulfones) correspondantes. Cependant cette tâche s'est avérée très ardue car les β -hydroxysulfones benzothiazolyles sont relativement instables. Il n'a été capable d'isoler que le diastéréoisomère *anti* de certains substrats dans cette série via l'attaque nucléophile de la sulfone sur l'aldéhyde. Il a alors conclu que le diastéréoisomère *syn* était moins stable que l'*anti*. Pour obtenir plus facilement les deux diastéréoisomères, différentes voies ont été développées pour synthétiser les β -hydroxy-Bt-sulfones (*syn* et *anti*). Ces dernières ont ensuite été soumises à des conditions basiques. Un mélange 86 : 14 (*syn* : *anti*) de la sulfone **51** (voir équation 2.1) a été traité avec du TBAF pour générer un mélange 84 : 16 (*Z* : *E*) d'alcènes.



Suite à ce résultat, il a déduit que le diastéréoisomère majoritaire *syn* donnait bien l'alcène *Z* par un mécanisme d'élimination antipériplanaire. Aussi, par la concordance du rapport *syn* : *anti* (86 : 14) de **51** et du rapport *Z* : *E* (84 : 16) de **52**, il a conclu que par le même mécanisme d'élimination antipériplanaire, le diastéréoisomère *anti* fournissait l'oléfine *E*. Finalement, il a affirmé que l'élimination réductrice de SO₂ et de l'anion de la benzothiazolone pourrait être stéréospécifique.

De notre côté, nous étions sceptiques et critiques face à ces conclusions. D'une part, connaissant le fait que les diastéréoisomères *syn* procèdent plus facilement à l'attaque *ipso*, il se pouvait que toutes les β -hydroxysulfones passent par cet isomère (par équilibration $\text{anti} \rightleftharpoons \text{syn}$) avant d'effectuer l'attaque *ipso*. D'ailleurs, l'état de transition des diastéréoisomères *syn* est plus bas en énergie que celui des diastéréoisomères *anti* (voir schéma 2.3).

Schéma 2.3. États de transition des **47** *syn* et **47** *anti* lors de l'attaque *ipso*

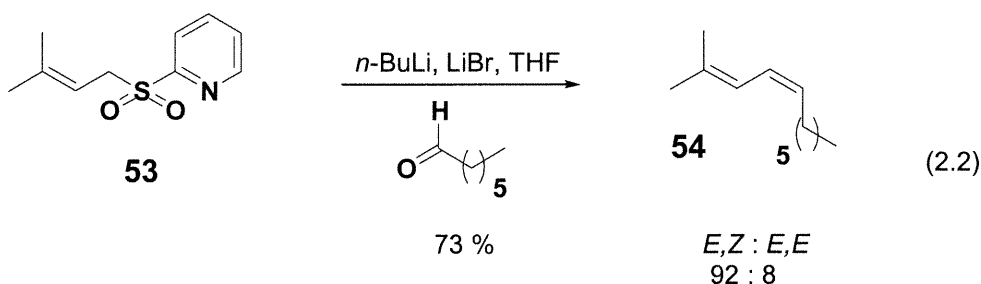


Il pouvait donc y avoir élimination antipériplanaire et synpériplanaire du diastéréoisomère **47** *syn*, ce qui n'a pas été réfuté de façon expérimentale. Dans le même sens, nous ne savons pas si, dans tous les cas, il y a systématiquement équilibration entre les diastéréoisomères **47** *syn* et **47** *anti* ce qui vient sans cesse compliquer l'analyse.

Par la suite, Julia a entrepris la même étude mais cette fois avec des β -hydroxysulfones pyridinyles (ou encore β -hydroxy-Pyr-sulfone). Tout d'abord, ces β -hydroxysulfones sont beaucoup moins réactives que les β -hydroxy-Bt-sulfones au niveau de l'attaque *ipso*. Une preuve directe de cela est qu'il a été possible d'isoler toutes les β -hydroxy-Pyr-sulfones *syn* et *anti* lors de l'attaque d'une sulfone par un aldéhyde à -78°C en utilisant le *n*-BuLi, ce qui avait été impossible avec les dérivés benzothiazolyles. Tel que mentionné dans le premier chapitre, Simonet²⁶, a démontré que les Pyr-sulfones possédaient une LUMO du système aromatique plus haute en énergie que les Bt-sulfones, ce qui explique la difficulté au niveau de l'attaque *ipso*. Ceci est d'autant plus observable lorsque l'on forme des alcoolates de lithium où le métal est fortement lié à l'oxygène et est ainsi moins enclin à effectuer l'attaque *ipso*.

Comme nous le verrons plus tard, nous croyons que toute la différence de réactivité et aussi la différence des géométries obtenues (les Bt-sulfones et Pt-sulfones génèrent des oléfines *E*, les Pyr-sulfones donnent des oléfines *Z*) nous vient du fait que la LUMO des β -hydroxy-Pyr-sulfones est plus haute en énergie. Dans ces cas, l'attaque *ipso* devient l'étape déterminante (où est fixée la géométrie finale) au lieu de l'attaque nucléophile de la sulfone sur l'aldéhyde.

D'ailleurs, Julia attribue l'obtention d'oléfines *Z* (via les Pyr-sulfones) au fait que le diastéréoisomère *syn* réagit plus facilement et aussi à l'éventuelle équilibration des alcoolates $\text{anti} \rightleftharpoons \text{syn}$ favorisant le diastéréoisomère *syn*. Malheureusement, ce dernier a obtenu peu d'exemples d'oléfination avec les Pyr-sulfones où les géométries *Z* et les rendements étaient satisfaisants. En fait, pour obtenir de tels résultats, il lui faut absolument une sulfone β,γ -insaturée. Son meilleur exemple est illustré à l'équation 2.2.

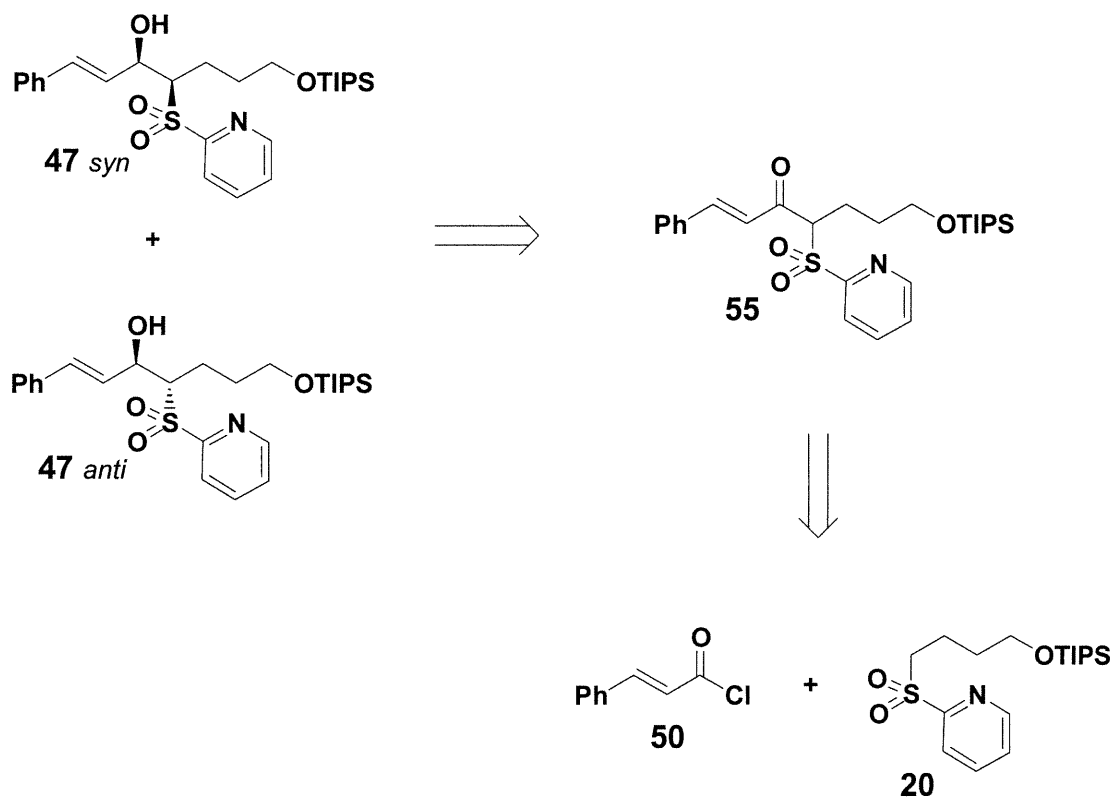


Finalement, Julia a conclu qu'il est possible d'obtenir des oléfines de géométrie *Z* à partir de Pyr-sulfones allyliques ou benzyliques et d'aldéhydes saturés. De plus, il a affirmé que l'élimination est totalement antipériplanaire pour tous les cas impliquant des β -hydroxy-Pyr-sulfones possédant des substituants R_1 et R_2 aliphatiques.

Puisque ces deux dernières conclusions n'incluent pas nos substrats (sulfones aliphatiques et aldéhydes α,β -insaturés) étant donné leur structures, nous avons jugé bon de vérifier si les données recueillies par Julia s'appliquaient également à notre système.

2.2. Élaboration de l'étude mécanistique des substrats tests

Ayant pris connaissance des travaux de Julia, nous avons planifié dans un premier temps, de synthétiser des β -hydroxy-Pyr-sulfones qui sont en fait les intermédiaires de notre réaction. Pour ce faire, plusieurs voies s'offraient à nous. Évidemment, la plus simple était d'effectuer notre réaction d'oléfination à des températures inférieures et ainsi espérer pouvoir isoler lesdits intermédiaires. Malheureusement, cet effort a été vain car même à -78 °C, il nous a été impossible d'isoler les β -hydroxy-Pyr-sulfones car elles procèdent immédiatement à l'attaque *ipso* et à l'élimination. Nous avons donc imaginé une autre voie alternative pour générer les intermédiaires désirés (voir schéma 2.4). Nous pensions tout simplement utiliser un produit de départ ayant un état d'oxydation plus élevé que l'aldéhyde, soit le chlorure d'acide pour ainsi obtenir la cétone au lieu de l'alcool après l'addition de l'anion de la sulfone. Par la suite, nous voulions réduire cette cétone et ainsi obtenir les β -hydroxy-Pyr-sulfones *syn* et *anti*.

Schéma 2.4. Analyse rétrosynthétique des β -hydroxy-Pyr-sulfones

Nous avons donc utilisé la même sulfone que lors de l'oléfination ainsi qu'un chlorure d'acide commercial, ce qui simplifie grandement la synthèse du composé **55** (voir schéma 2.5). Pour ce faire, nous avons utilisé la méthode employée par Julia³ en la modifiant un peu. Ayant en mains la cétone **55**, nous voulions trouver deux méthodologies distinctes où nous pourrions synthétiser de façon diastéréosélective les composés **47 syn** et **47 anti**. D'une part, pour le composé **47 syn**, nous avons appliqué à notre synthèse une procédure de Marc Julia²⁵ pour réduire des β -cétosulfones en β -hydroxysulfones *syn* via l'usage du L-Selectride. Dans cette réduction l'hydrure attaque exclusivement de façon Felkin-Ahn, ce qui explique l'obtention d'un seul diastéréoisomère, le *syn*. D'autre part, pour générer le composé **47 anti**, nous avons utilisé, sans succès, plusieurs méthodes décrites dans la littérature telles LiAlH_4 /

²⁵ Julia, M.; Launay, M.; Stacino, J-P.; Verpeaux, J-N. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 2465.

CeCl₃²⁶ et BH₃ / TiCl₄²⁷. Pour ces raisons, nous avons utilisé une méthodologie qui était peu sélective²⁸ (NaBH₄ / CeCl₃) et nous avons séparé les deux diastéréoisomères par chromatographie sur colonne de silice. Nous avons obtenu majoritairement le composé **47** *anti*.

Lors de la réduction avec le L-Selectride, par RMN ¹H et DEPT, nous avons observé la présence d'un seul diastéréoisomère. Par la suite, nous avons confirmé qu'il s'agissait bel et bien du *syn* par analyse RMN ¹H, ce qui correspond aux données obtenues dans la littérature^{29, 30} lors de l'usage du L-Selectride pour la réduction de β-cétosulfone. En fait, la constante J_{AB} (voir la partie expérimentale au chapitre 7) est plus grande dans le cas du composé **47** *syn* que dans le cas du composé **47** *anti*. Il est généralement accepté dans la littérature³¹ que la constante J_{AB} est plus grande pour les diastéréoisomères *syn* que pour les diastéréoisomères *anti* notamment à cause de la formation de lien hydrogène dans le cas des *anti*.

²⁶ Fukuzawa, S.-I.; Fujinami, T.; Yamauchi, S.; Sakai, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1986**, 1929.

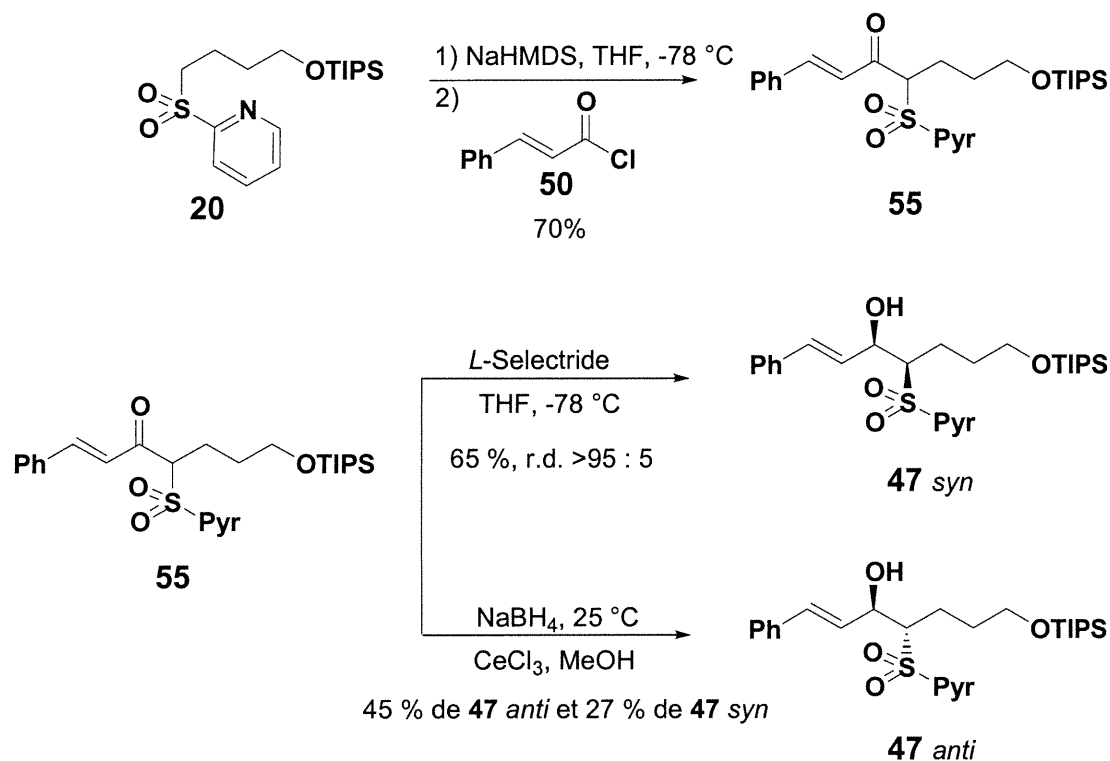
²⁷ Marcantoni, E.; Cingolani, S.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3624.

²⁸ Craig, D.; Ikin, N. J.; Mathews, N.; Smith, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7531.

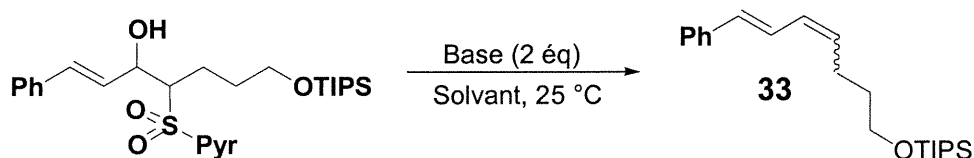
²⁹ Voir la référence 34.

³⁰ Shimagaki, M.; Maeda, T.; Matsuzaki, Y.; Hori, I.; Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4775.

³¹ Pasto, D. J.; Cumbo, C. C.; Fraser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2194.

Schéma 2.5. Synthèse des β -hydroxy-Pyr-sulfones *syn* et *anti*

Ayant obtenu les deux diastéréoisomères **47 syn** et **47 anti**, nous avons procédé à notre étude en les soumettant à des conditions basiques afin que l'attaque *ipso* et l'élimination se produisent et que l'on obtienne les oléfines. De cette façon, nous pouvons tirer d'importantes conclusions quant au mécanisme de la réaction. Si par exemple le diastéréoisomère *syn* mène uniquement au diène *E,Z*, nous pouvons fortement suggérer qu'il n'y a pas d'équilibration entre **47 syn** et **47 anti** et que l'élimination est entièrement antipériplanaire. Par contre si d'un diastéréoisomère donné (100 % pur), nous n'obtenons pas uniquement le diène correspondant, nous ne pourrions pas affirmer avec certitude que l'élimination est totalement antipériplanaire.

Table 2.1. Attaque *ipso* et élimination de β -hydroxy-Pyr-sulfones

Entr\u00e9e	Diast.	Base	Solvant	Temps (min)	Ratio (<i>E,Z</i> : <i>E,E</i>)
1	47 <i>Syn</i>	KHMDS	Tolu\u00e8ne	45	91 : 9
2	47 <i>Syn</i>	NaHMDS	Tolu\u00e8ne	45	95 : 5
3	47 <i>Syn</i>	KHMDS ⁰	Tolu\u00e8ne	50	91 : 9
4	47 <i>Syn</i>	KHMDS ¹	Tolu\u00e8ne	50	60 : 40
5	47 <i>Syn</i>	LiHMDS ²	Tolu\u00e8ne	120	74 : 26
6	47 <i>Anti</i>	NaHMDS	THF	30	26 : 74
7	47 <i>Anti</i>	KHMDS	Tolu\u00e8ne	60	64 : 36
8	47 <i>Anti</i>	NaHMDS	Tolu\u00e8ne	60	72 : 28
9	47 <i>Syn</i>	KHMDS ³	Tolu\u00e8ne	25	pas d'oléfine 94 : 6 (<i>syn</i> / <i>anti</i>)

⁰ La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 0 \u00b0C

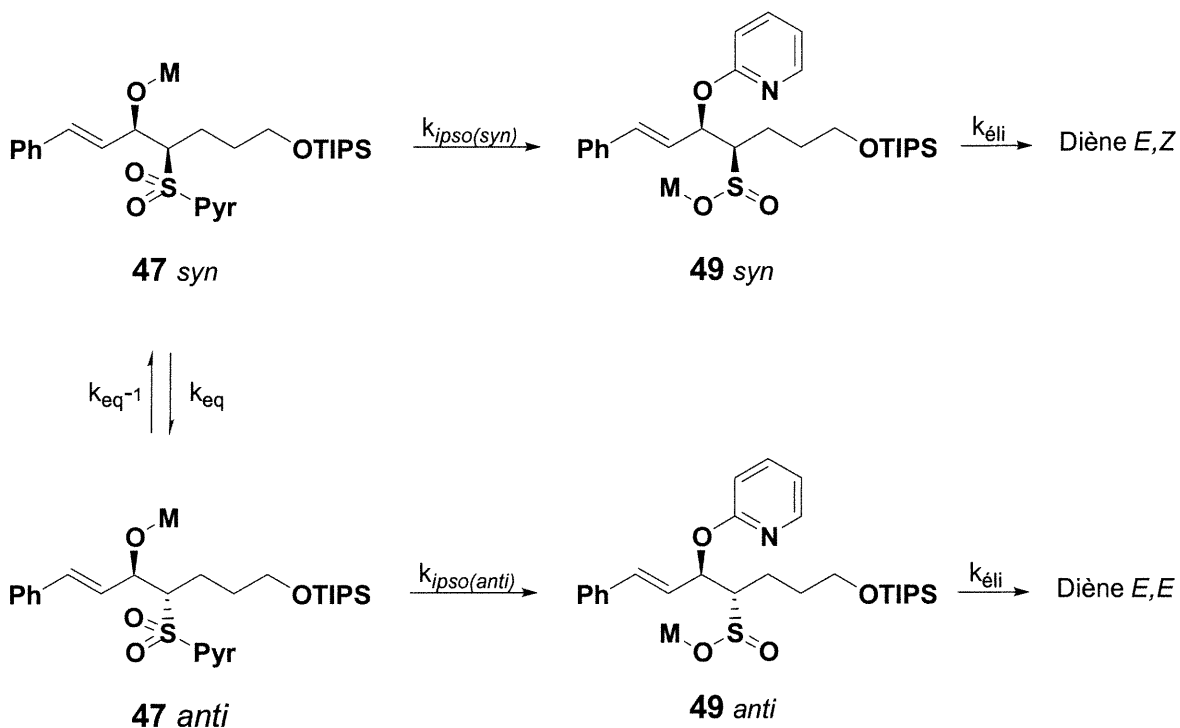
¹ La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 -78 \u00b0C

² La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 60 \u00b0C

³ 0.5 \u00e9q de base ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s

La table 2.1 nous apprend beaucoup sur ladite r\u00e9action. Premièrement, avec les diast\u00e9roisom\u00e8res *syn* purs, nous n'obtenons pas uniquement le di\u00e8ne *E,Z*. Deux sc\u00e9narios sont alors envisageables. D'une part, il se peut que le diast\u00e9roisom\u00e8re *syn* \u00e9limine majoritairement de fa\u00e7on antip\u00e9riplanaire et qu'il \u00e9limine aussi de fa\u00e7on synp\u00e9riplanaire minoritairement. D'autre part, il se peut qu'il y ait \u00e9quilibration entre **47** *syn* et **47** *anti* (un faible pourcentage de **47** *syn* s'\u00e9pim\u00e9rise en **47** *anti*) et que tous les diast\u00e9roisom\u00e8res *syn* se transforment en di\u00e8ne *E,Z* et que tous les diast\u00e9roisom\u00e8res *anti* se transforment en di\u00e8ne *E,E*. Dans cette table, plusieurs donn\u00e9es laissent pr\u00e9sager que le deuxi\u00e8me sc\u00e9nario est le plus probable, soit qu'il se produit souvent \u00e9pim\u00e9risation, tout comme l'avait remarqu\u00e9 Julia. Dans le sch\u00e9ma 2.6, on retrouve les constantes de vitesse impliqu\u00e9es dans cette r\u00e9action.

Schéma 2.6. Constantes de vitesse impliquées lors des réactions de la table 2.1



Dans l'entrée 4 de la table 2.1, la réaction est effectuée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et on note que le ratio *E,Z* : *E,E* reflète peu de sélectivité. Cela est probablement dû au fait qu'à cette température, la barrière énergétique de l'attaque *ipso* est très haute. D'ailleurs, elle est possiblement plus haute que celle de l'équilibration ($k_{eq} > k_{ipso(syn)}$). Alors, l'épimérisation vers l'autre diastéréoisomère devient compétitive par rapport à l'attaque *ipso*.

En regardant, le tableau (entrées 1, 2 et 3), nous pouvons ainsi dire qu'à température pièce, il n'y a qu'une très petite compétition entre l'attaque *ipso* et l'épimérisation (pour le composé **47 syn**) car la quasi totalité de **47 syn** se transforme en diène *E,Z* au lieu d'épimériser ($k_{eq} < k_{ipso(syn)}$). Donc, l'attaque *ipso* qui est irréversible est beaucoup plus rapide que l'épimérisation à température de la pièce et aussi à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

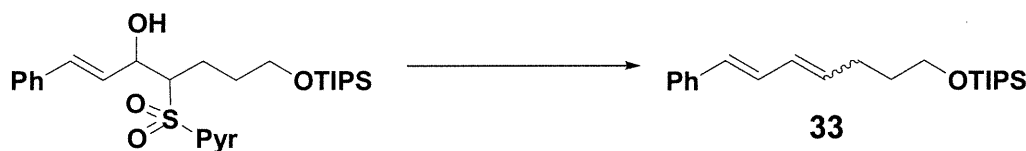
Dans l'entrée 5, nous avons aussi un autre cas où l'épimérisation est plus rapide que l'attaque *ipso* ($k_{eq} > k_{ipso(syn)}$). Ayant ici un alcoolate de lithium moins réactif (plus fortement lié à l'oxygène) que celui du potassium, il en est plus difficile de faire l'attaque *ipso* car l'espèce est moins réactive, moins nucléophile. D'ailleurs, dans ce cas, nous avons même du chauffer la réaction jusqu'à 60 °C car à plus basse température, il n'y avait pas formation de diènes. Donc, l'épimérisation est plus rapide que l'attaque *ipso*, ce qui explique la faible sélectivité.

Maintenant, regardons un peu ce qu'il advient du composé **47** *anti* lorsque soumis à des conditions basiques. Les entrées 7 et 8 nous procurent des résultats à la fois très surprenants et très enrichissants quant au mécanisme de cette réaction. Bien que nous sachions que l'attaque *ipso* était plus ardue dans le cas du diastéréoisomère *anti* ($k_{ipso(syn)} > k_{ipso(anti)}$), nous ne pensions pas obtenir majoritairement le diène *E,Z* en traitant ce dernier en milieu basique. Donc, pour le diastéréoisomère *anti*, dans les conditions présentées ci-haut, (entrées 7 et 8), l'épimérisation est légèrement plus rapide que l'attaque *ipso* ($k_{eq-1} > k_{ipso(anti)}$). Il se produira alors épimérisation mais cette fois-ci, le nouvel épimère sera plus réactif ($k_{ipso(syn)} > k_{eq}$), donc il procédera quasi automatiquement à l'attaque *ipso* pour générer le diène *E,Z*. Cependant nous obtenons quand même le diène *E,E* dans des proportions importantes donc, cela implique que k_{eq-1} et $k_{ipso(anti)}$ ont des valeurs semblables et que $k_{ipso(syn)}$ a une valeur plus grande que les deux autres.

Une des expériences les plus intéressantes que nous avons fait dans cette table est l'entrée 6 où nous avons traité le composé **47** *anti* avec NaHMDS mais en utilisant cette fois-ci le THF comme solvant. Le THF étant un solvant plus complexant, il devrait permettre mieux la solvataion du cation Na^+ ce qui aura pour effet de rendre l'alcoolate plus nucléophile. En fait, on facilite ainsi l'attaque *ipso* en abaissant sa barrière énergétique. Tel que prévu, suite à cette expérience, nous avons obtenu à partir du composé **47** *anti* le diène *E,E* de façon majoritaire. On peut alors affirmer que dans ces conditions précises, l'attaque *ipso* de **47** *anti* était probablement plus rapide que son épimérisation ($k_{ipso(anti)} > k_{eq-1}$).

Lors de ces essais nous avons été fortement surpris de constater que pour passer des composés **47** *syn* ou **47** *anti* aux diènes correspondants, nous devions utiliser deux équivalents de base comme pour la réaction d'oléfine. D'une part, cela peut être attribué à la faible réactivité de ces composés et au fait qu'il y a plusieurs échanges de protons de l'alcoolate avant qu'il y ait attaque *ipso*. D'autre part, nous pourrions imaginer une double déprotonation, soit de l'alcoolate et du carbone en α de la sulfone ce qui pourrait expliquer le nombre d'équivalents requis. Une expérience contrôle qui pourrait être envisageable serait de deutérer la position en α de la sulfone et de vérifier s'il se produit bel et bien double déprotonation lors de l'ajout de base. Le pourcentage de diènes deutériés à la fin de la réaction pourrait nous fournir plusieurs renseignements. En fait, si à la fin de la réaction nous n'observons aucun deutérium, cela impliquerait une éventuelle double déprotonation. Lorsque nous avons traité le composé **47** *syn* (entrée 9) avec 0.5 équivalent de base, nous n'avons observé aucune trace d'oléfine. Nous avons recueilli seulement que le produit de départ qui avait légèrement épimérisé. Par la suite, afin de prouver expérimentalement la différence de réactivité entre les diastéréoisomères *syn* et *anti*, nous les avons soumis à une élimination thermique (voir table 2.2). Nous avons donc chauffé les composés placés seuls dans des ballons à différentes températures et examiné ainsi l'évolution de chacune des réactions.

Table 2.2. Élimination thermique des composés **47** *syn* et **47** *anti*

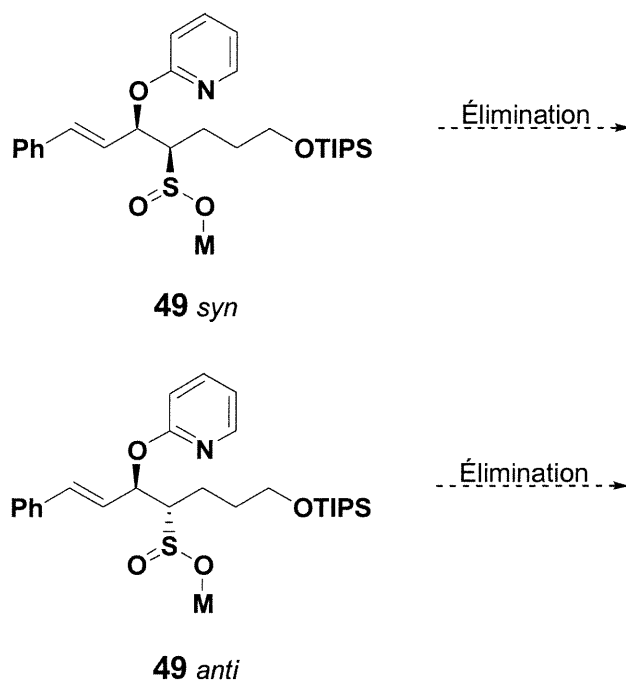


Entrée	Diast.	T	Temps (min)	Conv.	Ratio (<i>E,Z</i> : <i>E,E</i>)
1	47 <i>Syn</i>	140 °C	90	75%	50 : 50
2	47 <i>Anti</i>	140 °C	90	0%	N.D.
3	47 <i>Syn</i>	140 °C	120	85%	50 : 50
4	47 <i>Syn</i>	175 °C	60	100%	50 : 50
5	47 <i>Anti</i>	175 °C	90	4%	N.D.
6	47 <i>Anti</i>	185 °C	210	66%	22 : 78
7	47 <i>Syn</i>	125 °C	30	0%	N.D.

La table 2.2 démontre clairement que le diastéréoisomère **47** *syn* est plus réactif que son analogue **47** *anti* et que son attaque *ipso* se produit donc plus rapidement par conséquent. Cela vient aussi supporter ce qui est présumé dans le schéma 2.3. Par contre, nous n'avons pas tenu à analyser la sélectivité d'oléfination car à de telles températures, plusieurs phénomènes peuvent compliquer le système (épimérisation, isomérisation etc.)

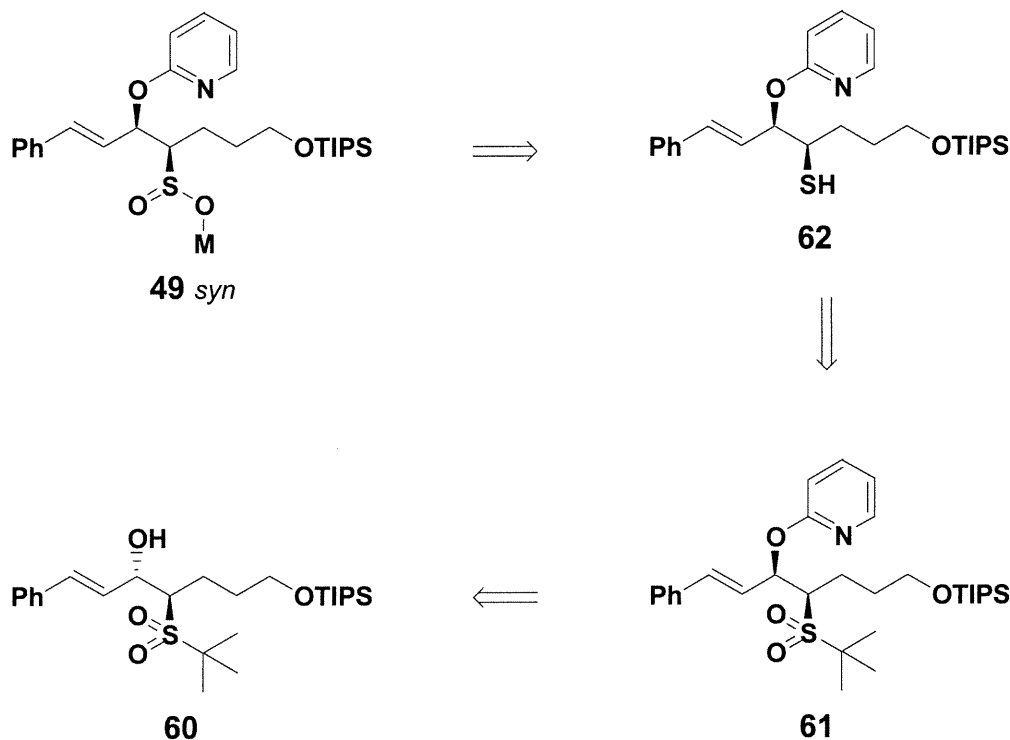
Malgré la rigueur avec laquelle nous avons effectué notre étude mécanistique, nous ne pouvons toujours pas affirmer hors de tous doutes que l'élimination est totalement antipériplanaire. Tous les énoncés dans ce chapitre sont cependant liés à cette affirmation. Faute de preuves, nous traitons cette affirmation hypothétique comme un fait véridique tout comme l'a fait Julia auparavant. Cependant nous avons imaginé une façon de prouver hors de tous doutes la véritable nature de cette élimination. Il s'agirait de synthétiser l'intermédiaire qui vient immédiatement après l'attaque *ipso* (voir schéma 2.7) et de le faire éliminer. Comme l'élimination se produit très rapidement et qu'à ce stade, il n'y a plus d'isomérisation possible, nous aurions ainsi l'heure juste concernant l'élimination.

Schéma 2.7. Processus d'élimination éventuel pour les composés **49** *syn* et **49** *anti*



Le schéma 2.8 illustre la rétrosynthèse de l'intermédiaire **49 syn**.

Schéma 2.8. Analyse rétrosynthétique du composé **49 syn**



La synthèse des composés **49 syn** et **49 anti** devrait se faire sans trop de difficulté car pour chacune des étapes présentées ci-haut, il existe des précédents dans la littérature. Pour des fins de simplification nous avons mis seulement que la synthèse du composé *syn* mais la marche à suivre sera la même pour l'*anti*, excepté la stéréochimie relative du produit de départ (**60**). Au tout départ, nous synthétiserons le composé **60** de la même façon que les composés **47 syn** et **47 anti** car **60** est en fait un analogue des deux autres où le groupe 2-pyridyle a été remplacé par un *tert*-butyle. Par la suite, plusieurs voies sont possibles pour obtenir le composé **61**. D'une part, il est possible effectuer une réaction de type Mitsunobu³² sur le composé **60**. D'autre part, nous pourrons utiliser alternativement une méthodologie de déplacement d'un π -allyle partir de l'acétate du produit **60**. Puis, nous devons réduire la

³² Comins, D. L.; Jianhua, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2819.

sulfone en thioéther via un réducteur tel LiAlH_4 , DIBAL ou autres. Pour le clivage du *tert*-butyle, plusieurs méthodes sont connues³³.

Finalement, pour la dernière étape, soit l'oxydation de **62** vers **49** *syn*, nous pourrions utiliser une méthodologie développée par Harpp³⁴ et qui permet l'oxydation d'alcanes thioliques en acides sulfiniques via l'usage de diméthylodioxyrane. Ayant ainsi en mains les composés **49** *syn* et **49** *anti*, nous pourrions enfin prouver hors de tous doutes que l'élimination est totalement antipériplanaire ou non.

³³ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* Third Edition, 1999. p 470.

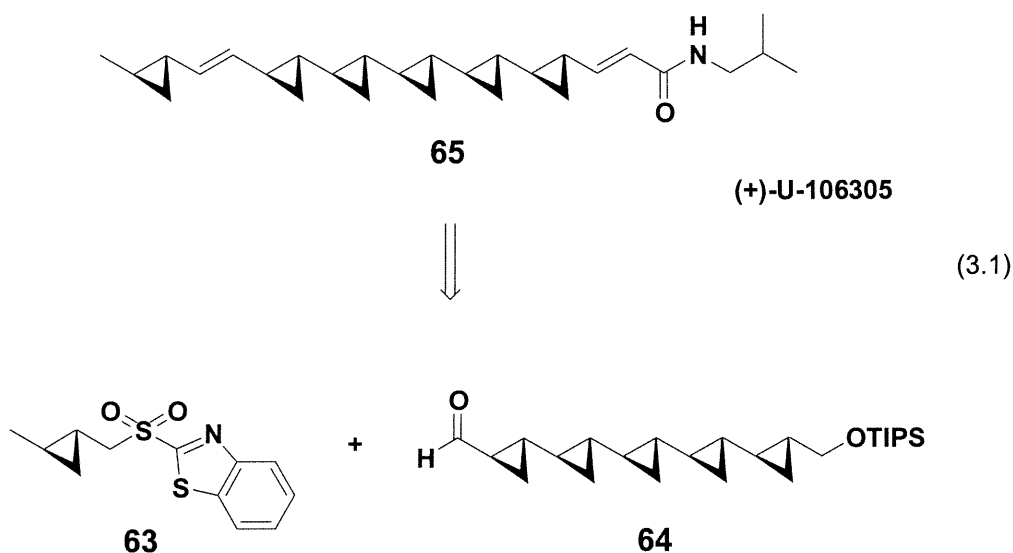
³⁴ Gu, D.; Harpp, D. N., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 67.

Chapitre 3

3. Synthèse d'alcools allyliques via l'oléfination de Julia

3.1. Introduction

Comme nous l'avons démontré dans les chapitres précédents, la réaction d'oléfination de Julia est dotée d'un grand potentiel. Suite au projet de la synthèse de la molécule (+)-U-106305⁶ effectué par Hélène Lebel au sein de notre groupe (voir équation 3.1), nous en sommes venus à développer une autre application de l'oléfination de Julia. En fait, après quelques études plus poussées de la réaction, nous en avons mieux compris le fonctionnement, la réactivité et avons su en tirer profit. Tout cela démontre encore une fois que cette réaction peut avoir de multiples usages.



Lors de cette synthèse, la méthodologie d'oléfination de Julia a été utilisée suite à des circonstances relativement particulières. À cette époque, cette réaction était peu connue et plusieurs méthodologies d'oléfinations plus classiques avaient été essayées, mais en vain (Wittig, Marc Julia etc.). Suite à ces échecs, la méthodologie de Sylvestre Julia a été utilisée

avec succès et nous avons ainsi compris pourquoi dans ce cas il y avait eu formation du produit désiré.

Les cyclopropanes sont connus pour se réarranger³⁵ lorsqu'il y a présence d'un anion non-stabilisé en leur position α . La charge n'étant pas stabilisée, il y a ouverture du cyclopropane (voir schéma 3.1), donc relâchement de la tension de cycle et on obtient un produit plus stable. Ainsi, lors des essais utilisant les autres méthodologies d'oléfination, l'anion en α du cyclopropane n'était pas suffisamment stabilisé et l'ouverture du cycle était observée.

Par contre, lorsqu'on effectue l'oléfination de Julia avec une sulfone benzothiazolyle, cet anion est stabilisé donc il n'y a pas d'ouverture du cyclopropane. En fait, la stabilisation est possible par donation d'électrons du doublet libre de l'azote (benzothiazole) vers le métal. Ainsi il y a formation d'un chélate à cinq membres où le métal est complexé de l'azote et d'un atome d'oxygène de la sulfone (voir schéma 3.1). D'ailleurs, il a été démontré dans la littérature^{36, 37, 38} que lors de la déprotonation de sulfones, l'anion se retrouvait sur l'oxygène et non pas sur le carbone en α de la sulfone. En fait, des rayons X de carbanions sulfonyles montrent que le métal semble être lié à l'oxygène de la sulfone.

³⁵ Charette, A. B.; Naud, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7259.

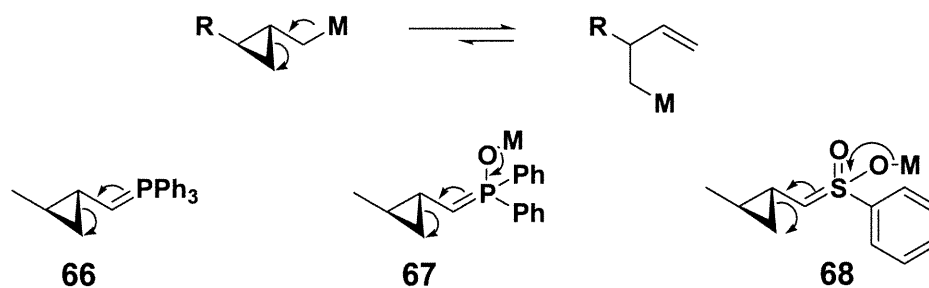
³⁶ Gais, H.-J.; Erdelmeier, I.; Lindner, H. J.; Vollhardt, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 938.

³⁷ Gais, H.-J.; Vollhardt, J.; Lindner, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 939.

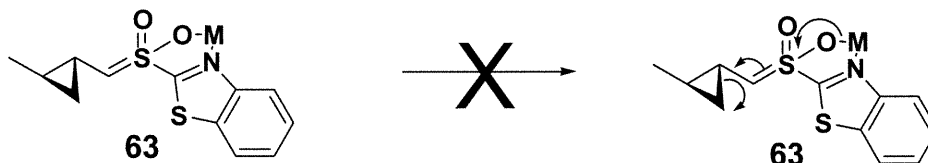
³⁸ Gais, H.-J.; Lindner, H. J.; Vollhardt, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 859.

Schéma 3.1. Ouverture de cyclopropanes

- Anions non-stabilisés

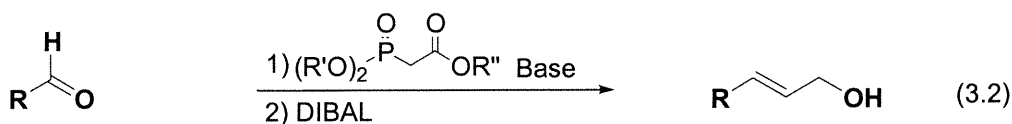


- Stabilisation de l'anion

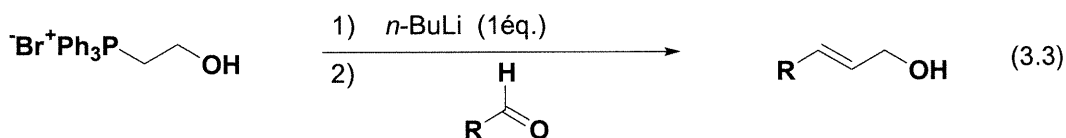


3.1.1 Méthodologies connues pour la synthèse d'alcools allyliques

Les alcools allyliques sont des composés très utiles en chimie organique. Ils sont grandement utilisés en outre dans les réactions d'époxydation ou de cyclopropanation. Dans la majorité des cas, ils sont synthétisés en deux étapes (voir équation 3.2) à partir de l'aldéhyde via la réaction classique de Horner-Emmons-Wadsworth. Par la suite, on réduit l'ester correspondant en alcool via un réducteur tel le DIBAL ou autres. Cette voie de synthèse est efficace et on obtient uniquement l'alcène *E* dans des rendements variant de 60 à 70% pour les deux étapes. Le seul inconvénient de cette voie est qu'elle requiert deux étapes. De plus, lorsqu'on désire avoir un alcool allylique protégé, on doit effectuer la protection ce qui implique une troisième étape. Nous nous sommes demandés s'il était possible d'effectuer cette transformation en une seule étape soit de passer de l'aldéhyde directement à l'alcool allylique (ou à l'alcool allylique protégé) en utilisant un réactif de Julia.



Vers la fin des années 80, Kitahara³⁹ a développé une méthodologie permettant de synthétiser des alcools allyliques en une seule étape à partir d'aldéhydes (voir équation 3.3). Pour ce faire, il a utilisé l'oléfination de Wittig.



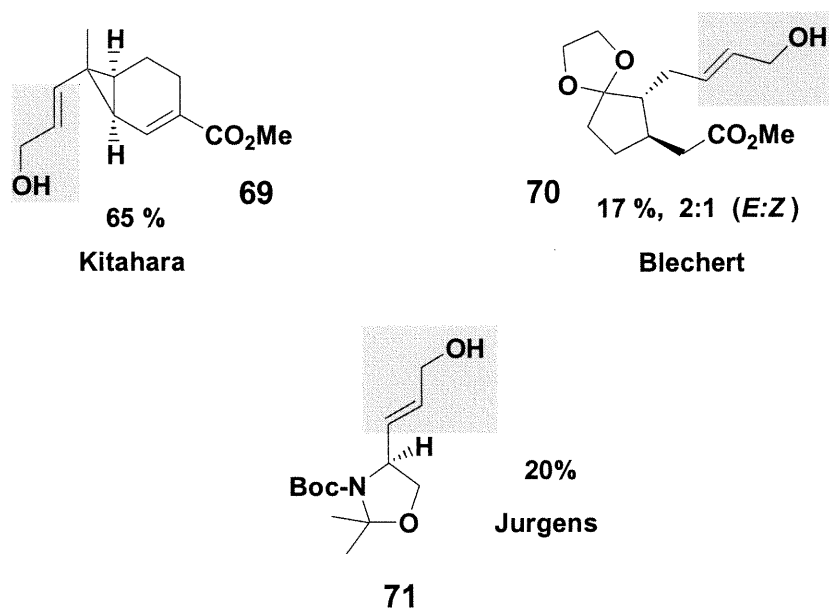
Il a rapporté un rendement de 65 % pour cette réaction. Par contre, ce dernier n'a rapporté aucun autre exemple où il utilisait cette réaction. Plus tard, Jurgens⁴⁰ a utilisé cette même méthodologie n'obtenant que 20 % (voir figure 3.1) de rendement et Blechert⁴¹ de son côté a obtenu 17 % de rendement.

³⁹ Kitahara, T.; Horiguchi, A.; Mori, K. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4713.

⁴⁰ Jurgens, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4727.

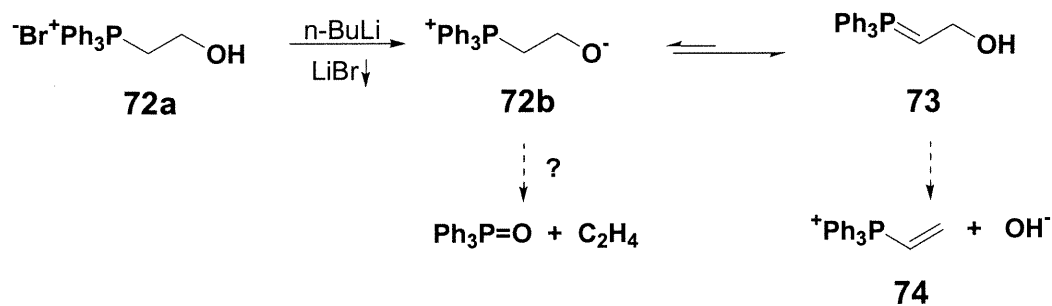
⁴¹ Blechert, S.; Bockelmann, C.; Brummer, O.; Fublein, M.; Gundlach, H.; Haider, G.; Holder, S.; Kutchan, T. M.; Weiler, E. W.; Zenk, M. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1997**, 3549.

Figure 3.1. Exemples avec la méthodologie de Kitahara



Tout semble indiquer que cette réaction n'est pas très efficace. De plus, aucun autre cas n'a été mentionné dans la littérature. Voyons un peu les problèmes rencontrés lors de l'utilisation de cette méthodologie et tentons d'expliquer les faibles rendements (voir schéma 3.2).

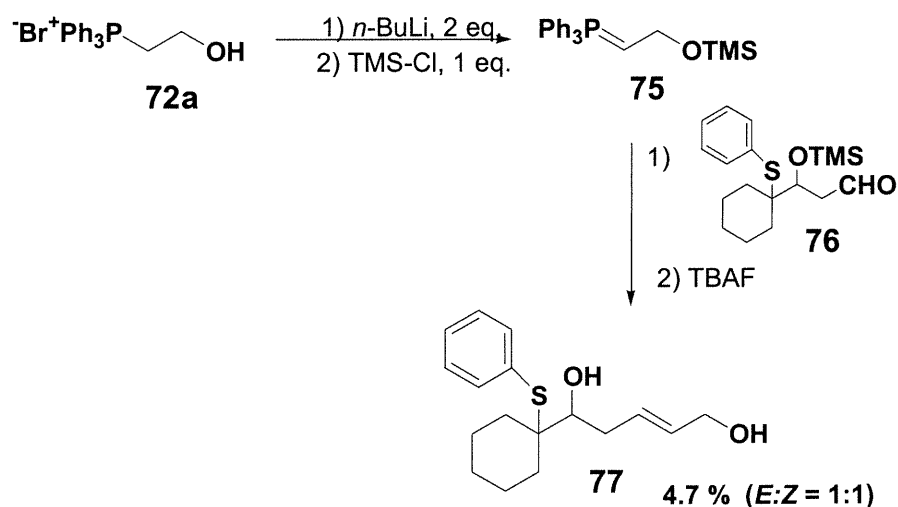
Schéma 3.2. Problème de la méthodologie de Kitahara



Lors de la déprotonation, l'équilibre est déplacé vers la droite car les protons en α du phosphore sont plus acides ($\sim 18-19$) que celui de l'alcool ($\sim 20-21$). Il est alors connu⁴² que ce genre de molécule (**73**) peut se réarranger en expulsant l'anion hydroxyle et ainsi se transformer en **74**. D'autre part, lorsqu'on déprotonne l'alcool (intermédiaire **72b**), il peut y avoir attaque de l'oxygène sur le phosphore pour générer de façon irréversible l'éthylène et l'oxyde de triphénylphosphine.

Plus tard, Warren développa⁴³ une méthodologie similaire (voir schéma 3.3) où il généra *in situ* un réactif de Wittig où l'alcool est protégé par un groupement silylé. Malheureusement, dans ce cas, les rendements furent très faibles. Dans ce cas-ci, on peut aussi penser que l'anion en α du phosphore n'étant pas suffisamment stabilisé, conduira à l'élimination du groupement TMS-O⁻ et à la formation du composé **74** (voir schéma 3.2).

Schéma 3.3. Méthodologie de Warren

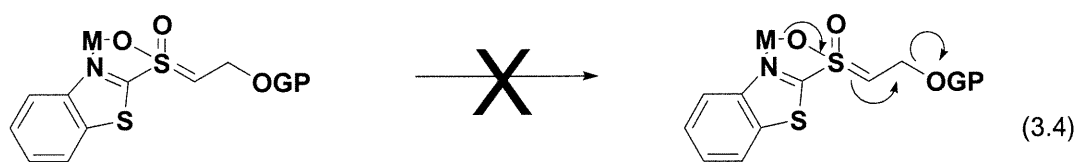


⁴² Delmas, M; Cheik-Routtou, F.; Le Bigot, Y.; Gharbi, R.; Gaset, A. *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 1739.

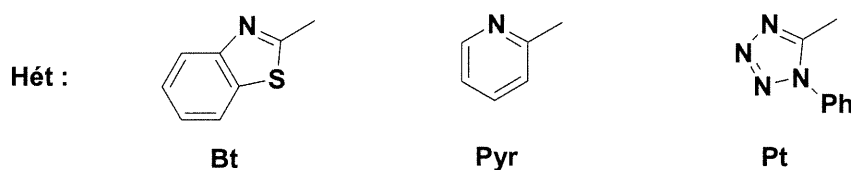
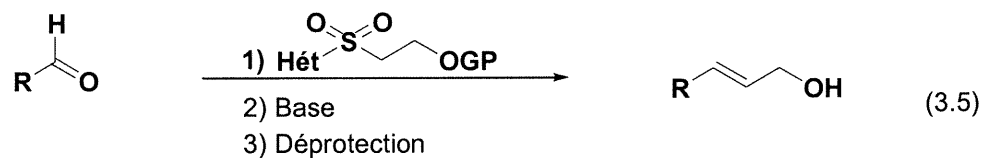
⁴³ Warren, S.; Djakovitch, L.; Eames, J.; Sansbury, F. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1999**, 2771.

3.2. Hypothèse

Dans le cadre de ce projet de recherche, nous nous sommes penchés sur l'hypothèse que lors de l'oléfination de Julia, il pouvait être possible de stabiliser l'anion en α d'une β -alkoxysulfone (équation 3.4) et ainsi prévenir l'expulsion du groupe GP-O^- .

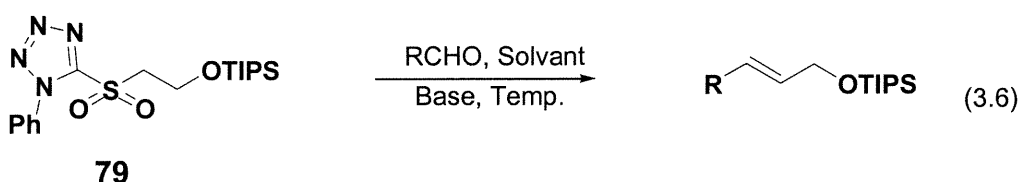


Étant donné la stabilisation d'anions en α de cyclopropanes, nous avons toutes les raisons de croire que nous pouvons tirer profit de cette observation (voir équation 3.5). Il ne resterait plus qu'à trouver les conditions optimales (solvant, bases, hétéroaromatique, température etc.) pour la réaction. De plus, dans la même séquence, il serait possible de déprotéger l'alcool, ce qui nous permettrait de synthétiser en une seule étape des alcools allyliques (protégés ou non) à partir d'aldéhydes.

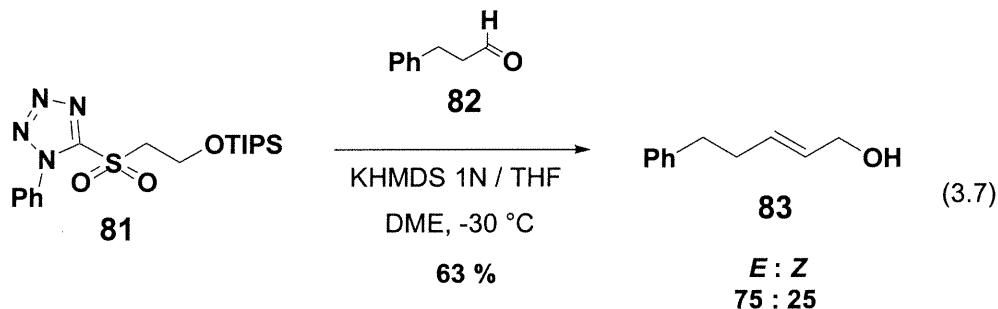


Au sein de notre groupe, les recherches ont alors débuté afin de développer une telle réaction.

3.3. Travaux antérieurs au sein de notre groupe de recherche



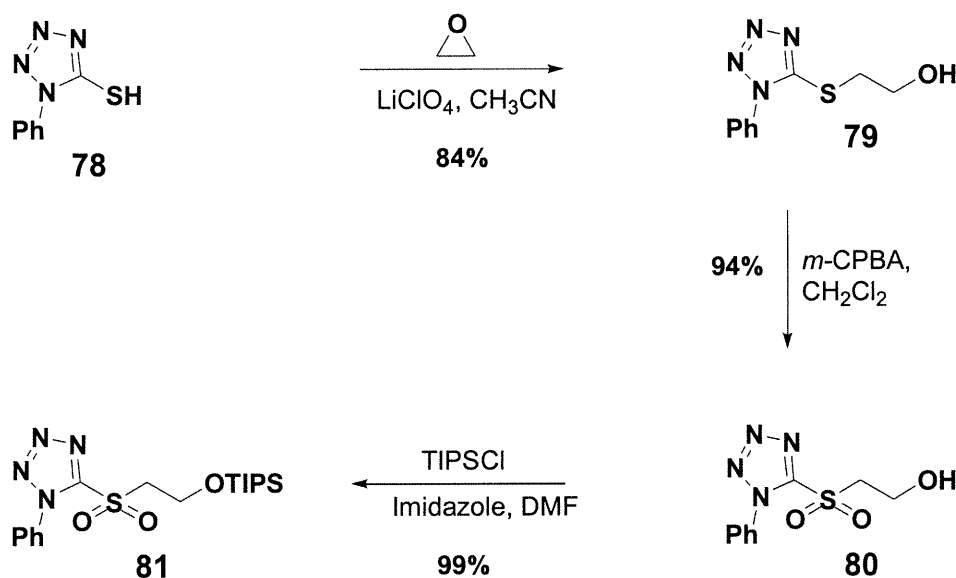
Lors de travaux antérieurs⁴⁴ au sein de notre groupe, tel qu'indiqué dans l'équation 3.6, le groupement hétéroaromatique de choix s'est avéré être le Pt. Ce dernier a permis d'obtenir les meilleurs rendements et les meilleures sélectivités en faveur des alcools allyliques de géométrie *E*. De plus, l'usage de solvants polaires et complexants comme le THF, permet aussi d'obtenir des résultats optimaux quant aux rendements et sélectivités. Finalement, les bases stériquement encombrées telles NaHMDS ou KHMDS ont, elles aussi, donné les résultats optimaux. L'équation 3.7 montre les résultats optimaux obtenus.



⁴⁴ Ces travaux ont été effectués par Isabelle Paquin. Voir Paquin, Isabelle; Mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 2000.

Un des aspect les plus intéressants avec cette nouvelle méthodologie est la facilité avec laquelle on peut préparer le réactif d'oléfination soit, le composé **81** (voir schéma 3.4) . Dans cette séquence, les composés **80** et **81** sont cristallins (possibilité de les recrystalliser) donc, il n'est pas nécessaire d'effectuer des purifications par chromatographie sur colonne, ce qui rend la synthèse plus facile et plus rapide.

Schéma 3.4. Synthèse de la sulfone **81**⁴⁵

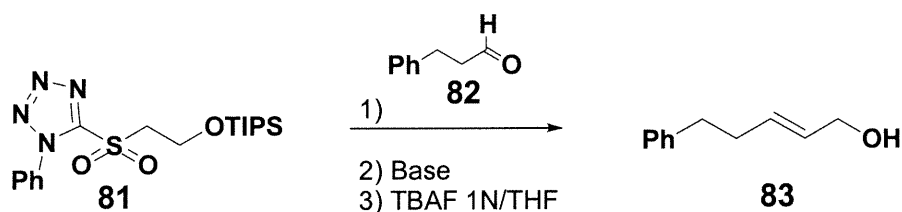


3.4. Optimisation de la méthodologie

Suite à ces travaux, nous avons décidé d'explorer encore quelques avenues afin de voir s'il était possible d'améliorer les sélectivités (voir table 3.1). Heureusement, nous avons ainsi pu observer que le simple fait de préparer nos solutions de bases (KHMDS ou NaHMDS) dans le DME qui est plus polaire et plus complexant que le THF, nous permettait d'obtenir une meilleure sélectivité. Notons que le DME a une polarité comparable à celle du dioxane.

De plus, pour ce substrat, les températures optimales étaient autour de -30 °C. Un élément important à mentionner est que ces sulfones possèdent une réactivité bien différente des sulfones mentionnées dans les deux premiers chapitres. En changeant le groupement hétéroaromatique pyridine pour le groupement PT (phényltétrazole), la réactivité et les propriétés changent aussi. Comme il est mentionné dans la partie expérimentale, l'ordre d'addition dans le présent cas est différent de celui des sulfones pyridinyles. En fait, les sulfones phényltétrazolyles sont beaucoup plus réactives que les pyridinyles. Il est donc important d'ajouter la base au mélange de l'aldéhyde et de la sulfone. Si on ajoute la base à la sulfone et qu'ensuite on ajoute l'aldéhyde, il y aura auto-condensation de la sulfone sur elle-même tel que mentionné dans le premier chapitre au schéma 1.5.

Table 3.1. Optimisation des conditions de la réaction



Entrée	Base	Solvant	Temp.	Rend. (%)	Ratio (E : Z)*
1	NaHMDS 1N / THF	DME	-78 °C	68	73 : 27
2	NaHMDS 1N / THF	DMF	-78 °C	63	63 : 37
3	NaHMDS 1N / THF	DME	-30 °C	60	77 : 23
4	NaHMDS 1N / THF	DME	0 °C	59	68 : 32
5	KHMDS 1N / THF	DME	-30 °C	64	80 : 20
6	KHMDS 1N / DME	DME	-30 °C	67	84 : 16

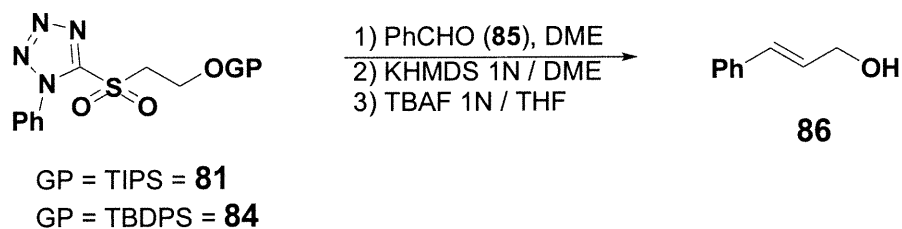
* Les ratios ont été déterminés par GC
 La molarité des réactions varie entre 0.02 et 0.04 mol/L

Les résultats présentés dans la table 3.1 nous semblaient fortement prometteurs. Nous avons donc décidé d'utiliser un aldéhyde avec un centre plus encombré en α du carbonyle

⁴⁵ Pour les détails et la caractérisation voir le mémoire d'Isabelle Paquin.

pour ainsi augmenter la sélectivité *E*. De plus, nous avons vérifié l'influence de la nature du groupement silylé sur la sélectivité (voir table 3.2).

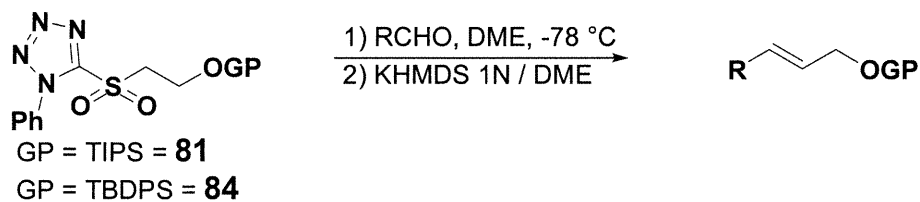
Table 3.2. Synthèse d'alcools allyliques via les sulfones **81** et **84**

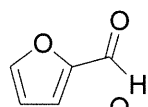
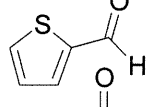
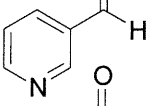
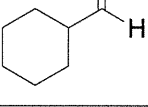


Entrée	GP	Temp.	Rend. (%)	Ratio (<i>E</i> : <i>Z</i>)
1	TIPS	-30 °C	67	91 : 9
2	TIPS	-78 °C	66	>95 : 5
3	TBDPS	-78 °C	55	>95 : 5

*Les ratios ont été déterminés par RMN ^1H
La molarité des réactions varie entre 0.02 et 0.04 mol/L

Lors de deux derniers tableaux, nous avons démontré que notre méthodologie permettait l'accès en une seule étape aux alcools allyliques à partir des aldéhydes avec des rendements avoisinant les 60 %. De plus, nous avons démontré qu'il est possible d'avoir accès aux alcools allyliques protégés à partir des aldéhydes en une seule étape, ce qui est plus fastidieux avec la méthode normalement utilisée. Suite à ces résultats forts encourageants, nous avons décidé d'appliquer notre méthodologie à divers aldéhydes (voir table 3.3).

Table 3.3. Synthèse d'alcools allyliques protégés divers en une seule séquence

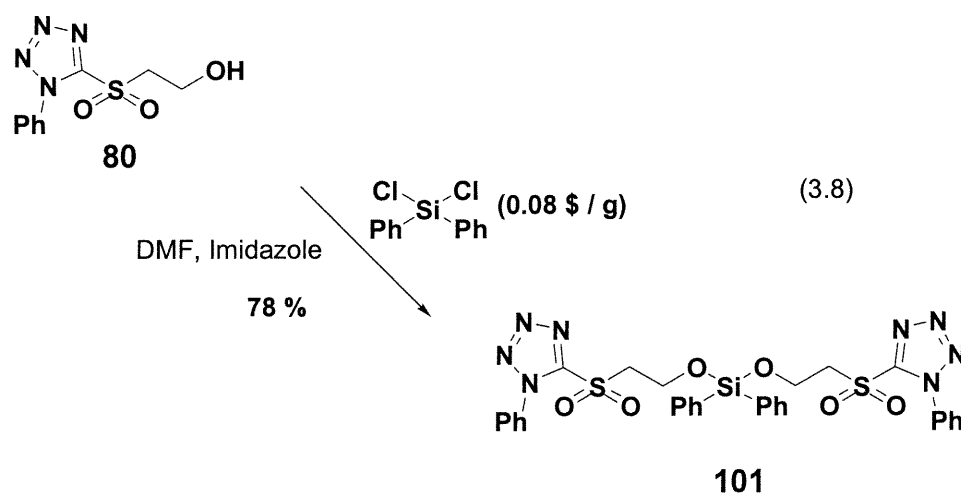
Entrée	Aldéhyde	GP	Rend. (%)	Ratio (E : Z)
1	PhCHO (85)	TIPS	83	96 : 4 (93)
2	PhCHO (85)	TBDPS	63	99 : 1 (94)
3	<i>i</i> -PrCHO (87)	TBDPS	62	95 : 5 (95)
4	1-naphtaldéhyde (88)	TBDPS	63	>99 : 1 (96)
5	 (89)	TBDPS	68	93 : 7 (97)
6	 (90)	TBDPS	55	95 : 5 (98)
7	 (91)	TBDPS	56	>99 : 1 (99)
8	 (92)	TBDPS	61	96 : 4 (100)

* Les ratios ont été déterminés par GC

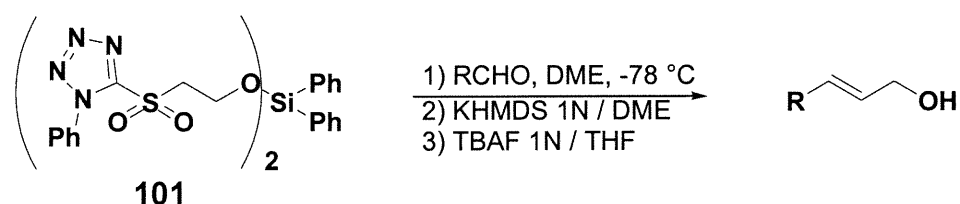
La molarité des réactions varie entre 0.02 et 0.04 mol/L

3.5. Développement d'un réactif pratique pour la synthèse d'alcools allyliques

Les sulfones présentées plus haut représentent d'excellents réactifs permettant de synthétiser des alcools allyliques en un seul pot ou encore les alcools allyliques protégés correspondants. Lors de la synthèse de ces sulfones, la majeure partie des réactifs sont peu coûteux, mis à part le cas des groupements silylés. Ces derniers (leurs dérivés chlorés) sont relativement coûteux et aussi, lors de la synthèse d'alcools allyliques, ils sont clivés à la toute fin et ne font pas partie du composé final. Dans l'optique du souci d'économie d'atomes, nous avons pensé développer l'équivalent d'un dimère de nos sulfones. Ainsi nous pourrions utiliser un seul groupement protecteur silylé pour deux sulfones, ce qui constitue une certaine économie.



Donc, en utilisant le dichlorodiphénylsilane, qui est un réactif peu coûteux, nous avons synthétisé le réactif **101** (voir équation 3.8) qui comprend deux unités sulfones par atome de silicium. La synthèse de quelques alcools allyliques via l'utilisation du composé **101** est décrite dans la table 3.4.

Table 3.4. Synthèse d'alcools allyliques divers via l'usage de **101**

Entrée	Aldéhyde	Rend. (%)	Ratio (E : Z)
1	(82)	55	72 : 28 ^a (83)
2	PhCHO (85)	56	95 : 5 ^b (86)
3	3-PyrCHO (91)	60	86 : 14 ^b (102)

^a Le ratio a été déterminé par GC

^b Le ratio a été déterminé par RMN ¹H

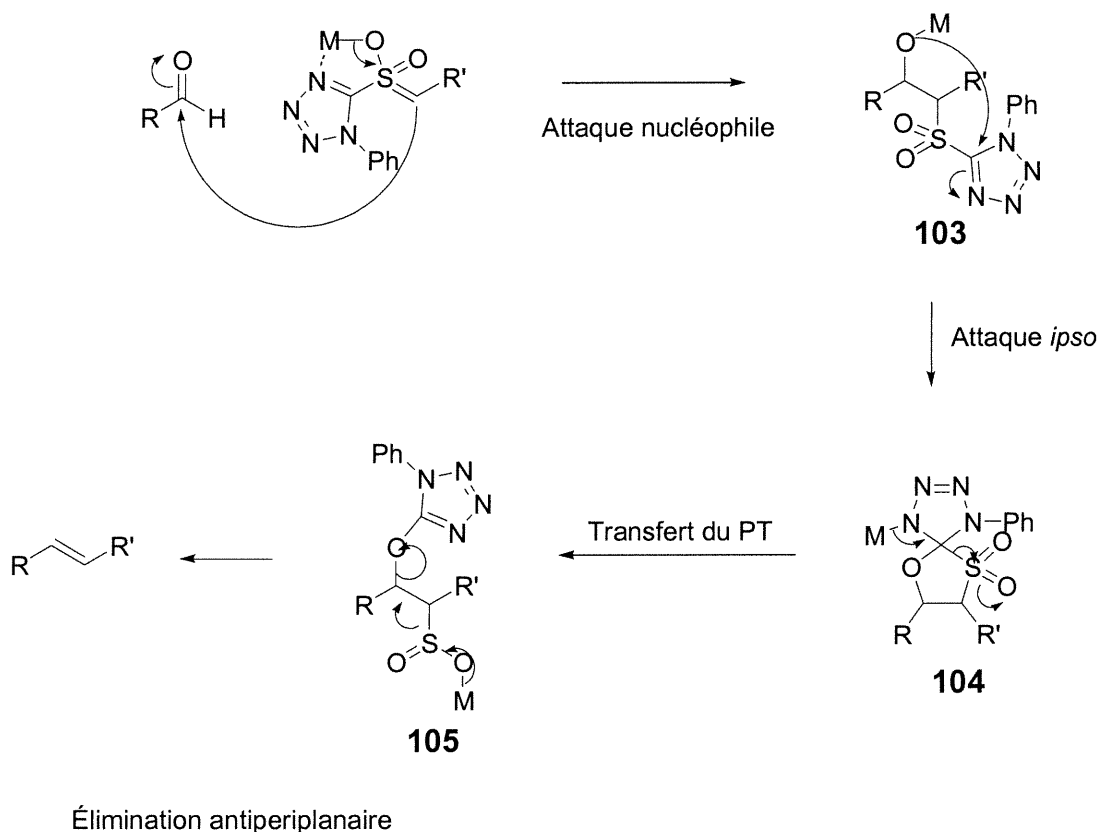
La molarité des réactions varie entre 0.02 et 0.04 mol/L

Enfin, ce nouveau réactif, quoiqu'un peu moins sélectif que ses prédécesseurs, semble prometteur car il permet une synthèse rapide et plus efficace des alcools allyliques. Les dialkyoxydiphénylsilanes sont des groupements protecteurs reconnus pour être beaucoup plus labiles que le TIPS ou TBDPS. D'ailleurs, avant même d'avoir ajouté le TBAF, on note deux nouveaux produits sur la CCM. L'un correspond à l'alcool protégé désiré et l'autre est l'alcool allylique déprotégé. Donc, une partie du nouveau produit formé est déprotégé dans le milieu. Évidemment, de cette façon la réaction nécessite de moindres quantités de TBAF. En revanche, il n'est pas possible de synthétiser des alcools allyliques protégés via l'usage du composé **101** compte tenu de cette instabilité.

3.6. Discussion sur la stéréosélectivité observée

Afin d'expliquer les diastéréosélectivités des alcènes obtenus, certains points doivent être considérés. Tout d'abord, lors de l'attaque nucléophile, il y aura compétition pour la formation des diastéréoisomères *syn* et *anti* (**103** *syn* et **103** *anti*), tout comme dans le cas de la synthèse des diènes *E,Z*. D'ailleurs, il est probable qu'à ce stade, la diastéréosélectivité finale soit déjà fixée puisque dans le présent cas, nous croyons qu'il n'y a pas d'équilibration entre **103** *syn* et **103** *anti*. . Nous verrons plus loin que dans le cas de la synthèse d'alcools allyliques, l'attaque nucléophile est l'étape déterminante. Par la suite, vient l'attaque *ipso* puis le transfert du groupe PT. Finalement, vient l'élimination qui est antipériplanaire.

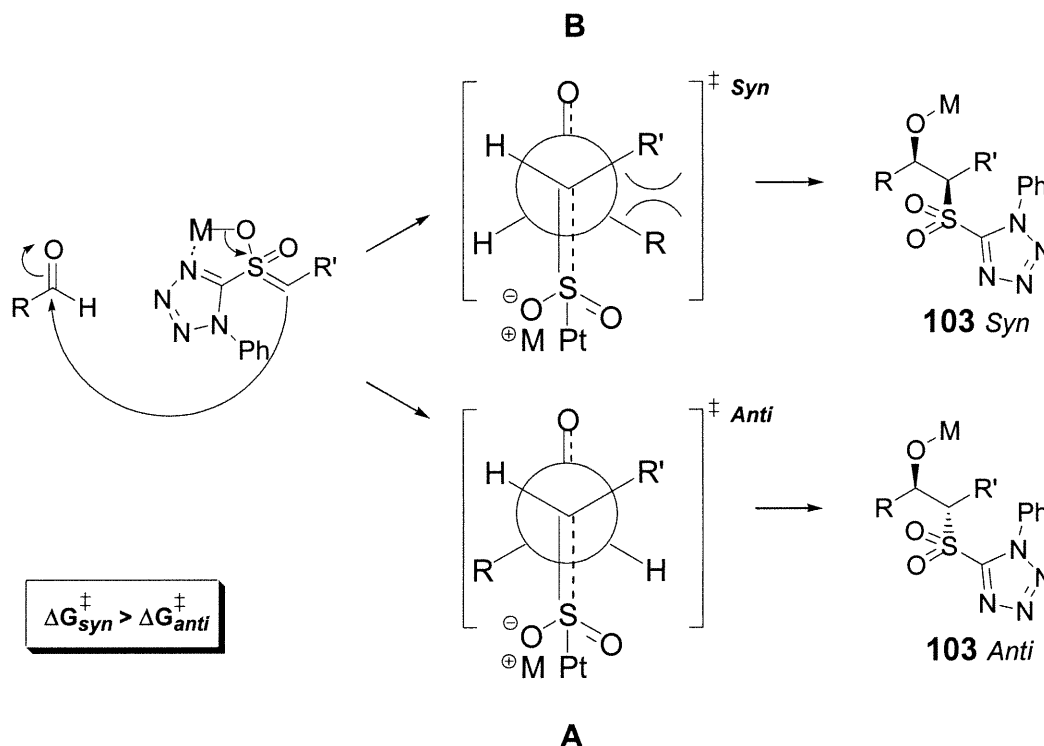
Schéma 3.5. Séquence proposée lors de la synthèse d'alcools allyliques



Dans le présent cas, l'attaque nucléophile est l'étape limitante car lors de celle-ci, la géométrie de l'alcène se détermine. Elle est dite limitante car elle est probablement plus élevée en énergie que l'attaque *ipso*. Si on observe les deux états de transition, on voit alors que l'état de transition A menant au diastéréoisomère **103 anti** est plus basse en énergie par rapport à B car les groupes R et R' sont à l'opposé (voir schéma 3.6). Il y aura donc prépondérance de **103 anti** sur **103 syn**. Dans l'état de transition du diastéréoisomère **103 syn**, ceux-ci sont du même côté (conformère gauche) ce qui est évidemment plus haut en énergie. Comme cette étape est plus demandante en énergie, plus élevée que l'attaque *ipso*, elle sera donc l'étape limitante. En fait, elle sera irréversible notamment car les intermédiaires **103 syn** et **103 anti** sont beaucoup moins stabilisés et donc plus réactifs que les intermédiaires **47 syn** et **47 anti** de la page 16 où il se produit équilibration lors de la synthèse de diènes *E,Z*.

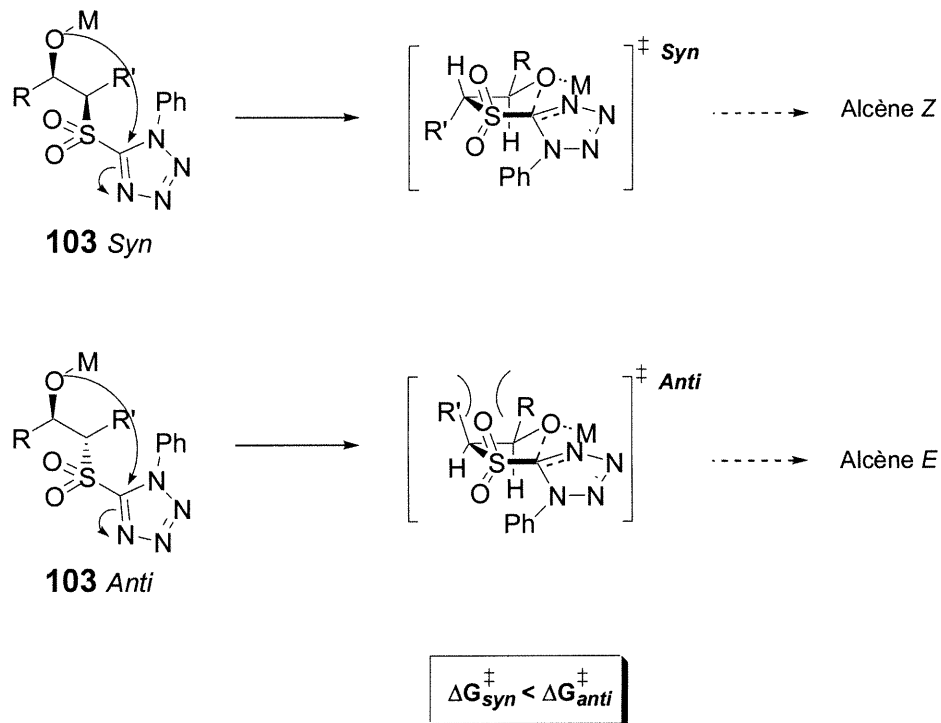
D'une part, la réaction étant effectuée dans un solvant polaire et complexant (DME), le métal est moins fortement lié à l'oxygène (**103 syn** et **103 anti**) et l'ion alkoxy sera plus enclin à procéder à l'attaque *ipso*. D'autre part, la situation est évidemment bien différente que lors de la synthèse des diènes *E,Z* étant donné que le groupement hétéroaromatique PT semble avoir une LUMO plus basse en énergie que le groupement hétéroaromatique Pyr, ce qui explique également la tendance des intermédiaires **103 syn** et **103 anti** à procéder à l'attaque *ipso* au lieu de procéder à une quelconque équilibration. Il est à noter que nous utilisons ici des états de transition ouverts car nous sommes en présence d'un solvant polaire et complexant.

Schéma 3.6. États de transition pour **103** *syn* et **103** *anti* lors de l'attaque nucléophile



L'attaque *ipso* étant moins exigeante en énergie, elle se fera donc rapidement, avant que l'équilibration ne se produise. À cette étape, tous les diastéréoisomères **103** *syn* (espèce minoritaire) qui passeront par l'état de transition *syn ipso* et les diastéréoisomères **103** *anti* (espèce majoritaire) par l'état *anti ipso* (voir schéma 3.7) i.e. il n'y aura pas d'équilibration entre **103** *syn* et **103** *anti*. Donc, même si l'état de transition *syn* est plus bas en énergie, nous aurons une majorité d'oléfine *E* puisque **103** *anti* était l'espèce majoritaire. Donc, la minorité de diastéréoisomères **103** *syn* formé auparavant se transformera plus rapidement en alcène (via l'attaque *ipso*) que les autres diastéréoisomères **103** *anti*, mais cela ne changera strictement rien au ratio final *E/Z* des alcènes obtenues.

Schéma 3.7. États de transition lors de l'attaque *ipso* de **103** *syn* et **103** *anti*



Chapitre 4

4. Étude de la préparation des peroxydes cycliques vers la synthèse totale du Stolonoxyle D

4.1. Introduction

Les composés organiques provenant d'organismes marins suscitent depuis longtemps beaucoup d'intérêt dans la communauté scientifique. D'une part, ils constituent une grande source de molécules ayant un potentiel biologique et pharmacologique important et d'autre part, certaines de leurs structures uniques procurent aux chimistes organiciens l'occasion de relever de grands défis en synthèse organique. Lors de l'isolation de produits naturels provenant des fonds marins, il est évident que la tâche peut être plus ardue compte tenu de la difficulté d'accès à certains composés. Cet aspect peut expliquer que plusieurs composés soient encore inconnus à ce jour et que plusieurs autres soient découverts chaque année. Ces composés peuvent provenir de divers organismes marins, de diverses sources. Les composés proviennent principalement de microorganismes et de phytoplanctons, d'algues (brunes, rouges ou vertes), d'éponges, de coéentrates, de mollusques et d'ascidies (ou tuniciers)⁴⁶.

4.1.1. Les composés naturels contenant un peroxyde cyclique

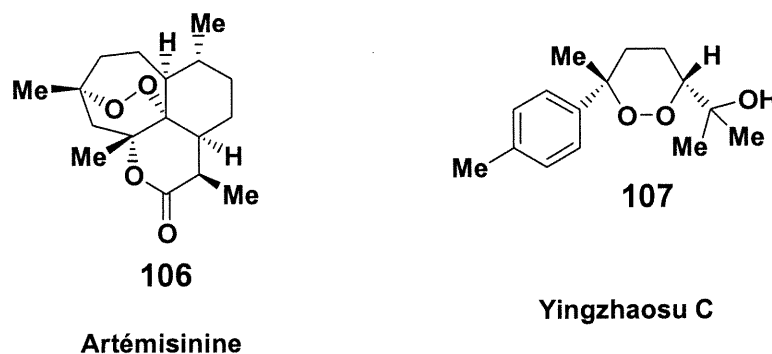
En ce qui concerne les composés naturels marins, plusieurs d'entre eux sont classifiés en groupes selon des caractéristiques structurales communes. Les peroxydes cycliques constituent d'ailleurs un groupe important de produits naturels issus des fonds marins

⁴⁶ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 7.

puisqu'ils sont nombreux et aussi parce qu'ils suscitent beaucoup d'intérêt tant au niveau synthétique que pharmacologique.

Parmi les peroxydes cycliques les plus connus notons l'artémisinine et le yingzhaosu C (voir figure 4.1) qui sont des agents antimalariaux très sélectifs. L'artémisinine constitue depuis plusieurs années un immense défi synthétique pour les chimistes organiciens. Sa synthèse est fastidieuse à un point tel que plusieurs groupes de recherche se sont tournés vers d'autres molécules⁴⁷ cibles plus simple comme la yingzhaosu C pour traiter la malaria.

Figure 4.1. Structures de l'artémisinine et du yingzhaosu C



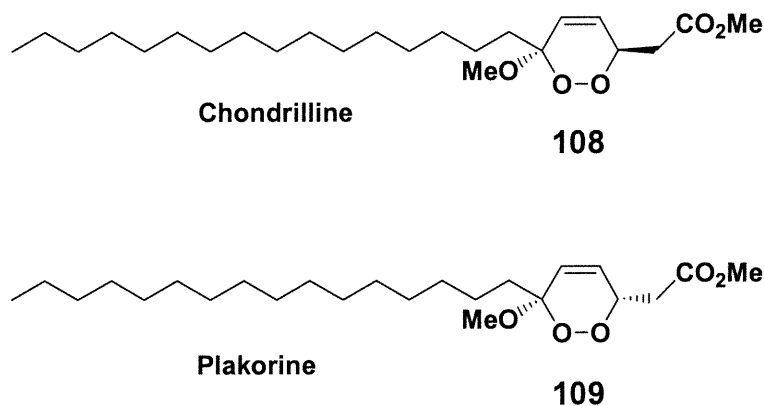
La chondrilline et son épimère en position C-3, la plakorine, (voir figure 4.2) constituent aussi des peroxydes cycliques connus car ils sont parmi les premiers peroxydes cycliques naturels à avoir été synthétisés de façon asymétrique. Ces composés isolés d'éponges du genre des *Chondrilla* possèdent une activité biologique importante contre les cellules cancéreuses et la plakorine est aussi un agent activant du réticulum sacroplasmique calcium-ATPase^{48, 49}.

⁴⁷ Casteel, D. A.; Antimalarial Agents, in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, ed. M. E. Wolff. Wiley, New York, 1997.

⁴⁸ De Guzman, F. S.; Schmitz, F. J. *J. Nat. Prod.* 1990, 53, 926.

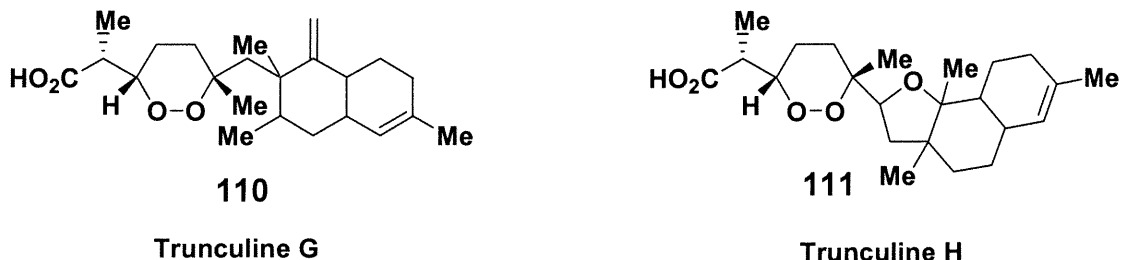
⁴⁹ Murayama, T.; Ohizumi, Y.; Nakamura, H.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *Experientia* 1989, 45, 898.

Figure 4.2. Structures de la chondrilline et de la plakorine



Au sein des peroxydes cycliques d'origines marines, les composés sont également classifiés selon certaines caractéristiques structurales. En outre, la chondrilline et la plakorine font partie du groupe des peroxydes cycliques 1,2-dioxane carboxylates. Dans ce même groupe, notons aussi la famille des trunculines (voir figure 4.3) qui sont des métabolites polycycliques isolés d'éponges australiennes du genre *Latrunculia*^{50,51}.

Figure 4.3. Structures des trunculines G et H

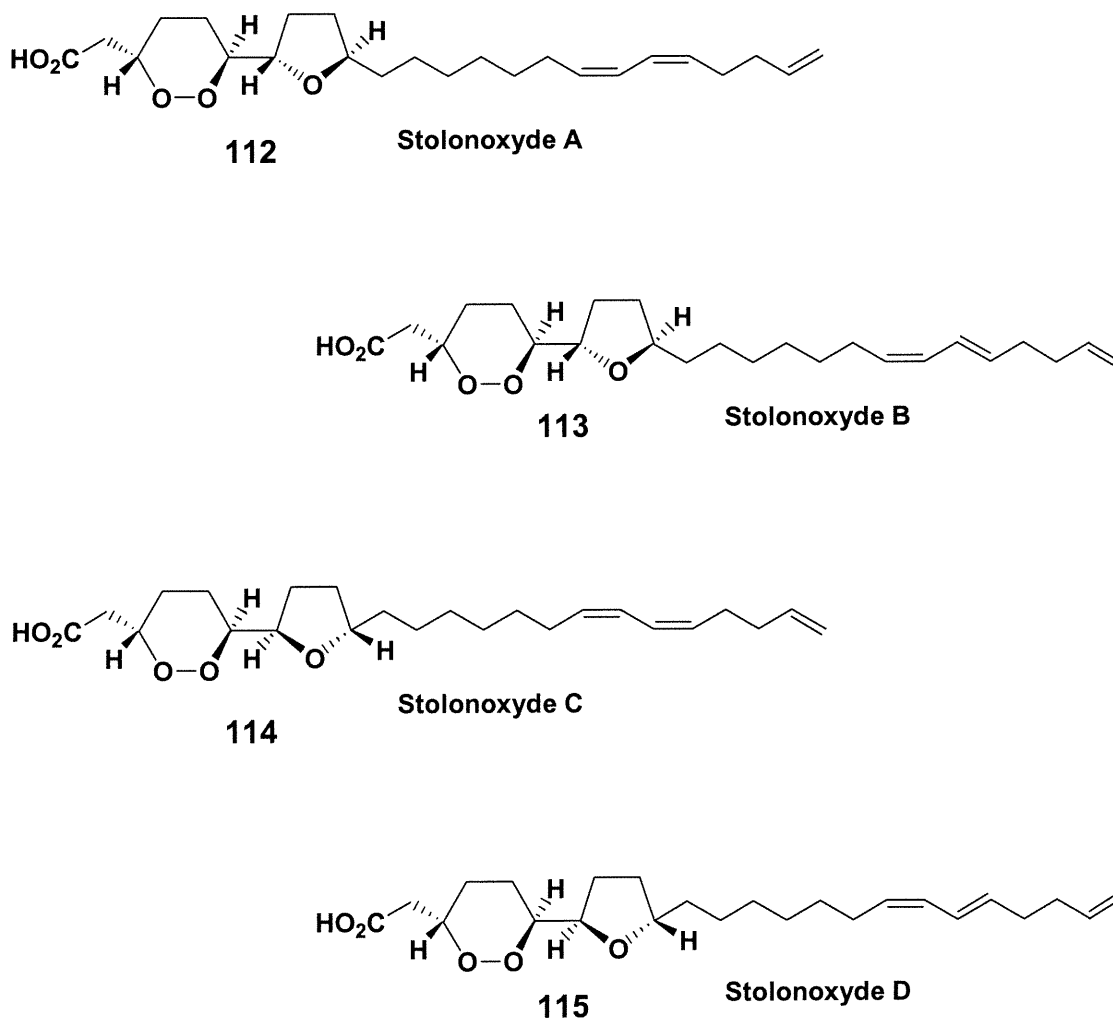


⁵⁰ Owendon, S. P. B., Capon, R. J. *Aust. J. Chem.*, **1998**, *51*, 573-579.

⁵¹ He, H.-Y.; Faulkner, D. J.; Lu, H. S. M.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2112.

Plus récemment, dans un bref intervalle de temps, trois groupes distincts de chercheurs ont rapporté la découverte de nouveaux peroxydes cycliques isolés d'ascidies⁵² nommées mirabelles de mer (*Stolonica socialis*), ainsi que l'élucidation de leurs structures. Certaines études de leur cytotoxicité ont également été rapportées.

Figure 4.4. Structures des stolonoxydes A-D



⁵² Voir l'annexe 2 pour plus de détails sur les ascidies

Dans un premier temps, Fontana⁵³ a déterminé la structure et la stéréochimie absolue du stolonoxyle A suite à l'isolation d'extraits provenant des îles Tarifa en Espagne. Par la suite, Salva⁵⁴ a découvert, à partir d'extraits provenant du même endroit, des métabolites mineurs du même ascidie soient les stolonoxyles B, C et D. De plus, il a déterminé que ces composés avaient une activité cytotoxique contre les tumeurs des cellules de lymphé de souris P-388, du mélanome humain MEL-28, du cancer de la prostate humaine DU-145, du cancer du poumon A-549 et du cancer du colon HT-29. Finalement, Boyd⁵⁵ a lui aussi isolé les mêmes composés, mais cette fois à partir d'extraits provenant des îles Maldives dans le Nord de l'océan indien. Pour sa part, il a observé une activité antiproliférative contre des tumeurs de cellules cancéreuses du mélanome et des ovaires.

Aux premiers abords, on voit que cette molécule, stolonoxyle D, représente un excellent défi synthétique à cause de son peroxyde cyclique. Il est à noter que ce dernier a une particularité comparativement à la famille de la chondriline ou des trunculines. En fait, le peroxyde cyclique est monosubstitué en C-3 et C-6 (carbones tertiaires) et non pas disubstitué en C-3 (quaternaire) et monosubstitué en C-6 (tertiaire). D'ailleurs, c'est le premier exemple de ce genre de peroxydes cycliques 1,2-dioxane carboxylates dans la littérature. Il est aussi à noter que jusqu'à maintenant, aucun groupe de recherche n'a publié la synthèse des stolonoxyles

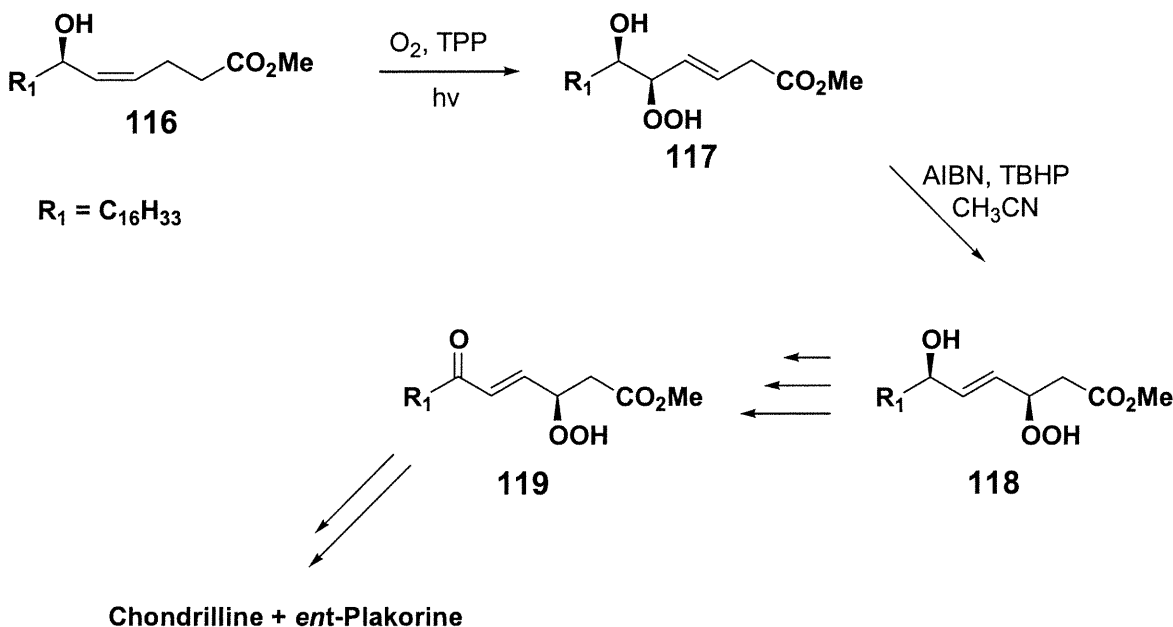
⁵³ Fontana, A.; Gonzalez, C.; Gavagnin, M.; Templado, J.; Cimino, G. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 429.

⁵⁴ Duran, R.; Zubia, E.; Ortega, M. J.; Naranjo, S.; Salva, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6031.

4.1.2. Approches générales pour la synthèse de peroxydes cycliques

Jusqu'à ce jour, bien peu de peroxydes cycliques ont été synthétisés de façon asymétrique (efficace) et ce, avec d'excellentes sélectivités. Dans la majorité des cas, le groupement peroxyde est préformé et introduit dans la molécule (chirale ou non) sous forme d'oxygène moléculaire, d'ozone ou de peroxyde d'hydrogène⁵⁶. Puis, par la suite, on doit séparer les différents diastéréoisomères obtenus. Dussault^{57, 58} fut l'un des premiers à effectuer la synthèse d'un peroxyde cyclique de façon asymétrique en utilisant la photooxygénation d'un alcool allylique chiral (voir schéma 4.1).

Schéma 4.1. Synthèse de la chondrilline par Dussault



⁵⁵ Davies-Coleman, M. T.; Cantrell, C. L.; Gustafson, K. R.; Beutler, J. A.; Pannell, L. K.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1411.

⁵⁶ Pour un résumé des récents développements concernant la chimie des peroxydes cycliques voir: McCullough, K. J.; Nojima, M. *Current Organic Chemistry*, **2001**, *5*, 601.

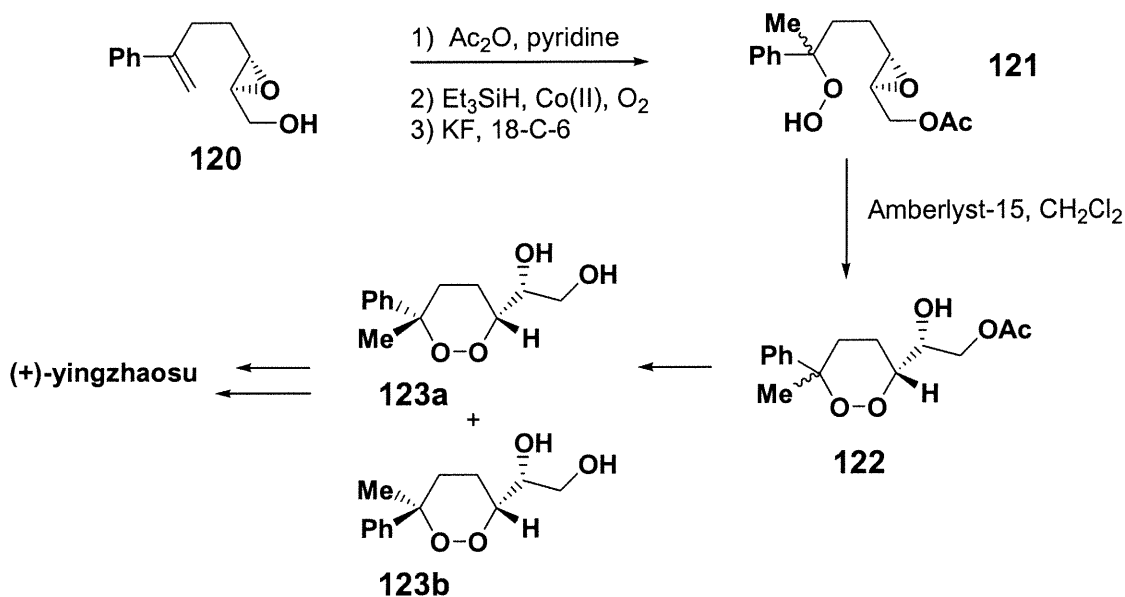
⁵⁷ Dussault, P. H.; Woller, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3824.

⁵⁸ Dussault, P. H.; Eary, T.; Woller, K. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1789.

Ayant obtenu le composé **116** via réduction de la cétone correspondante par l'usage de l'Alpineborane, il a soumis ce dernier à une photooxygénation pour ainsi obtenir l'hydroperoxyde **117**. Puis, il a procédé à l'équilibration entre les composés **117** et **118**. En traitant **117** dans les conditions énoncées dans le schéma 4.1, il a obtenu un mélange des composés **117** et **118** dans des proportions d'environ 1:1. Suite à quelques transformations, il a obtenu le composé **119** et il a fait attaquer l'hydroperoxyde sur la cétone pour générer le peroxyde cyclique. Après quelques autres étapes, il a obtenu un mélange 1:1 de la chondrilline et de l'énantiomère de la plakorine. Il a séparé les deux épimères par HPLC.

Lors de sa synthèse du (+)-yingzhaosu C, Xu⁵⁹ a utilisé l'ouverture intramoléculaire d'un époxyalcool chiral par un hydroperoxyde pour générer le peroxyde cyclique (voir schéma 4.2).

Schéma 4.2. Synthèse du (+)-yingzhaosu C par Xu



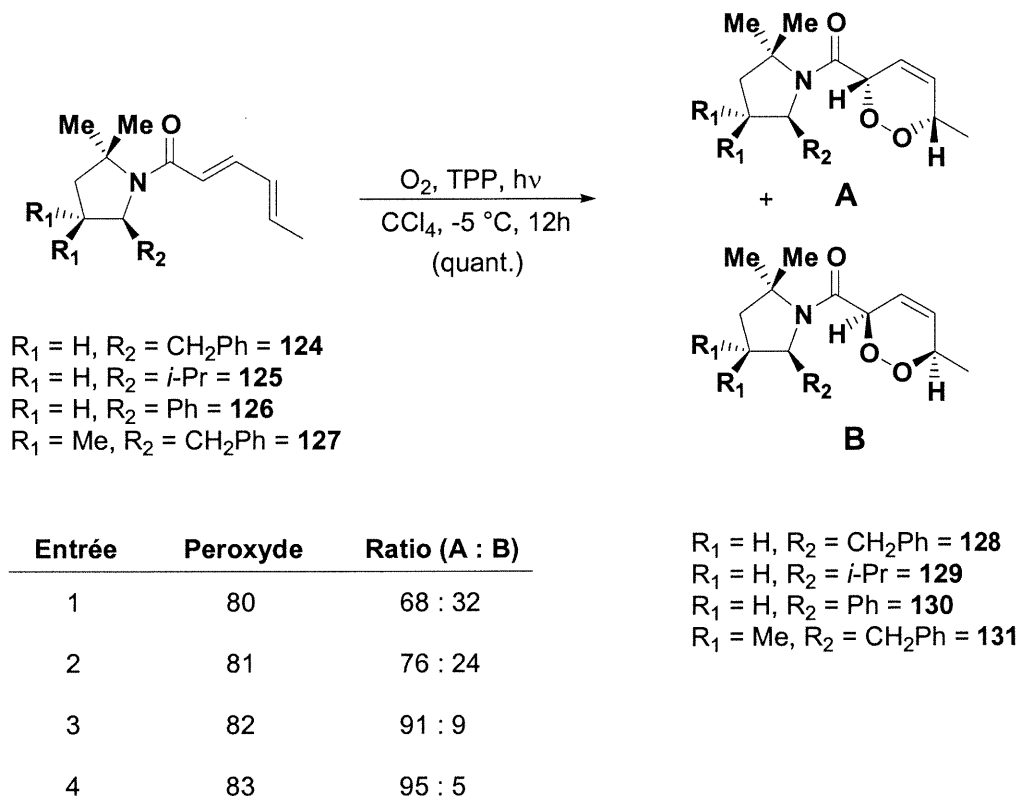
⁵⁹ Xu, X. X.; Dong, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3039.

Ayant obtenu le composé **120** grâce à l'époxydation de Sharpless, il a généré l'hydroperoxyde **121** à partir de la procédure développée par Isayama⁶⁰. Cette réaction n'étant pas sélective quant à la face d'attaque de l'alcène, il a obtenu un mélange des deux diastéréoisomères du composé **121**. En traitant **121** dans un milieu fortement acide il a obtenu les deux diastéréoisomères de **122**. Après déprotection de l'acétate, il a obtenu le mélange 1:1 de **123a** et **123b** qu'il sépara par chromatographie sur colonne. Finalement en soumettant **123a** à deux dernières étapes, il en résulta la (+)-yingzhaosu C.

Pour sa part, Wirth⁶¹ et collaborateurs, ont développé une méthodologie pour synthétiser des peroxydes cycliques à six membres via une cycloaddition [4 + 2] de l'oxygène singulet sur un diène chiral (voir table 4.1). À partir d'amides chiraux (**124-127**) dérivés de l'acide sorbique et de 2,2-diméthylloxazolidines optiquement actives, ils ont réussi à avoir une bonne sélectivité π -faciale lors de la cycloaddition pour ainsi obtenir les composés **128-131** dans de bons rapports diastéréomériques. Jusqu'à maintenant aucune application de cette méthodologie en synthèse organique n'a été publiée. Dans leur article, Wirth et collaborateurs ne commentent pas sur le clivage de leur auxiliaire chiral.

⁶⁰ Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 573.

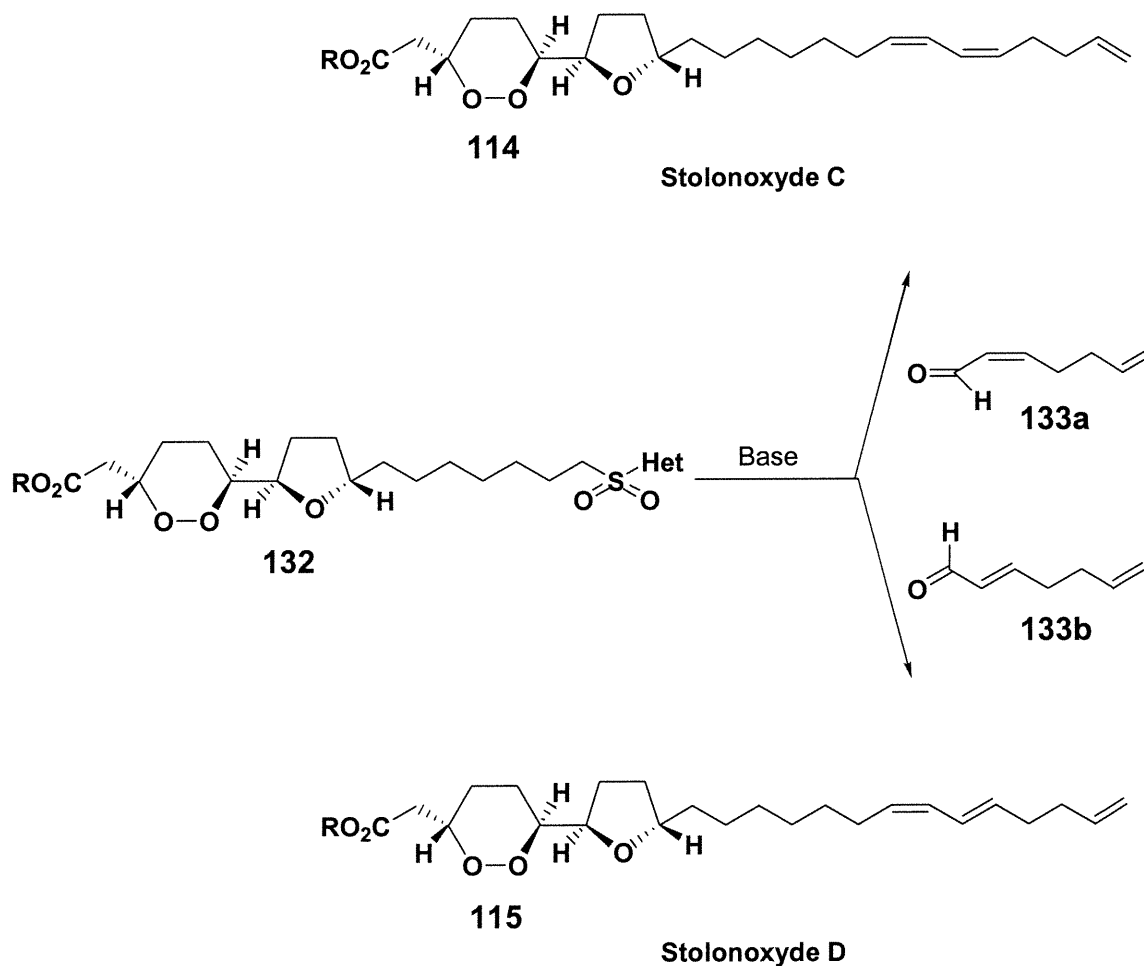
⁶¹ Adam, W.; Guthlein, M.; Peters, E. M.; Peters, K.; Wirth, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4091.

Table 4.1. Cycloaddition [4 + 2] de l'oxygène singulet sur des diènes chiraux

4.2. Élaboration d'une stratégie de synthèse pour le stolonoxyde D

Les stolonoxydes B et D contiennent un fragment diène *E,Z* ce qui en fait une molécule très intéressante au niveau synthétique compte tenu de notre méthodologie développée antérieurement. De plus, il est aussi envisageable d'effectuer la synthèse des autres stolonoxydes A et C car ces molécules contiennent un diène *Z,Z*. Il serait alors intéressant de voir la faisabilité de l'application de notre méthodologie à ce type de diènes en utilisant une sulfone et un aldéhyde α - β insaturé de géométrie *Z* au lieu de *E*. Ainsi, nous pourrions effectuer la synthèse des stolonoxydes C et D de façon très convergente.

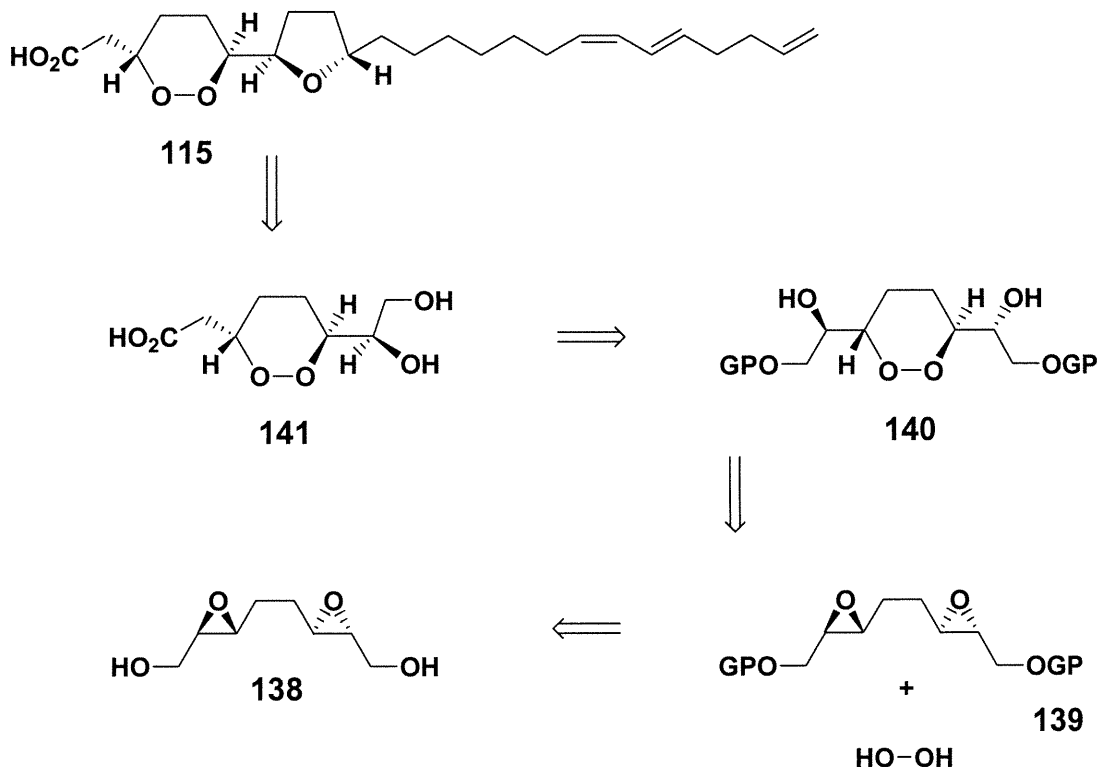
Schéma 4.3. Synthèse convergente des stolonoxydes C et D



Une approche intéressante en ce qui a trait à la synthèse de la partie bicyclique de cette molécule serait une approche qui passe par un synthon C_2 symétrique (voir schéma 4.4). La synthèse de ce dernier serait alors facilitée et vers la fin de la synthèse, nous pourrions alors désymétriser le tout pour ainsi obtenir le fragment du bicyclic voulu. En fait, à partir du synthon C_2 symétrique facile à préparer, il s'agirait d'effectuer une double ouverture d'époxydes avec H_2O_2 ou autres peroxydes pour ainsi obtenir le fragment principal de la

molécule avec la stéréochimie fixée pour trois centres. Cette ouverture d'époxyde devrait être régiosélective aux carbones indiqués dans la figure selon les résultats obtenus par Sharpless⁶².

Schéma 4.4. Analyse rétrosynthétique du peroxyde cyclique du stolonoxyde D

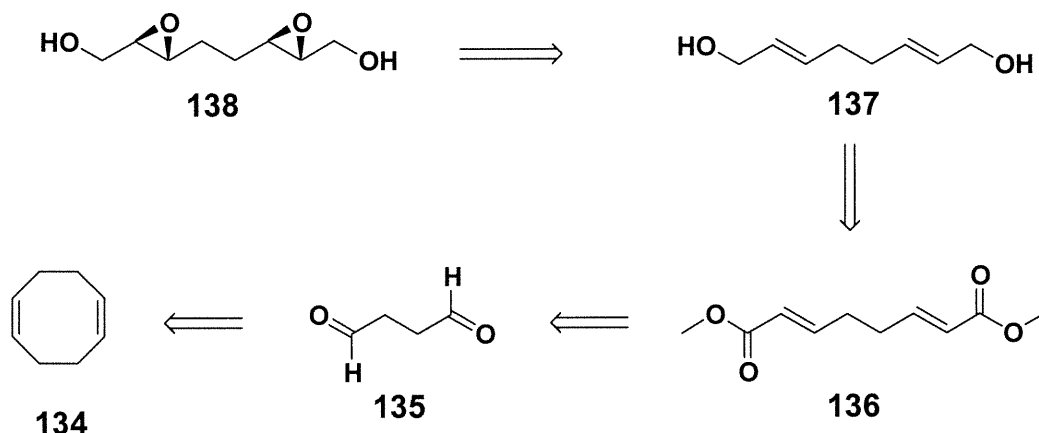


Donc, en utilisant la méthodologie de Sharpless⁶³ pour la synthèse d'époxydes chiraux à partir d'alcools allyliques, nous devrions pouvoir fixer dès le départ la stéréochimie et ce, de façon très sélective. Le diol allylique **137** (voir schéma 4.5) pourrait à son tour provenir du dialdéhyde. Comme nous l'avons vu dans le chapitre trois, il est possible, via l'oléfination de Julia, d'obtenir des alcools allyliques en une seule étape à partir de l'aldéhyde correspondant. Cependant, nos recherches nous ont démontré que pour ce genre de substrat, notre méthodologie était peu sélective en ce qui à trait à la géométrie de la liaison double.

⁶² Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557.

⁶³ Finn, M. G.; Sharpless, B. K.; *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D., Ed.; Academic: Orlando, FL, **1984**, Vol. 4.

Schéma 4.5. Analyse rétrosynthétique du diépoxyalcool 138



Il sera donc préférable d'utiliser la méthodologie de Horner-Emmons-Wadsworth pour l'oléfination puis, il ne restera qu'à réduire le diester en diol. Finalement, le dialdéhyde **135** pourrait être généré via l'ozonolyse du 1,5-cyclooctadiène. Ce dialdéhyde étant connu dans la littérature⁶⁴ pour être relativement instable, il vaut mieux le générer *in situ* et le faire réagir avec le réactif de Wittig stabilisé correspondant i.e., faire l'ozonolyse et l'oléfination dans la même séquence.

4.3. Développement d'une méthodologie de synthèse de peroxydes cycliques

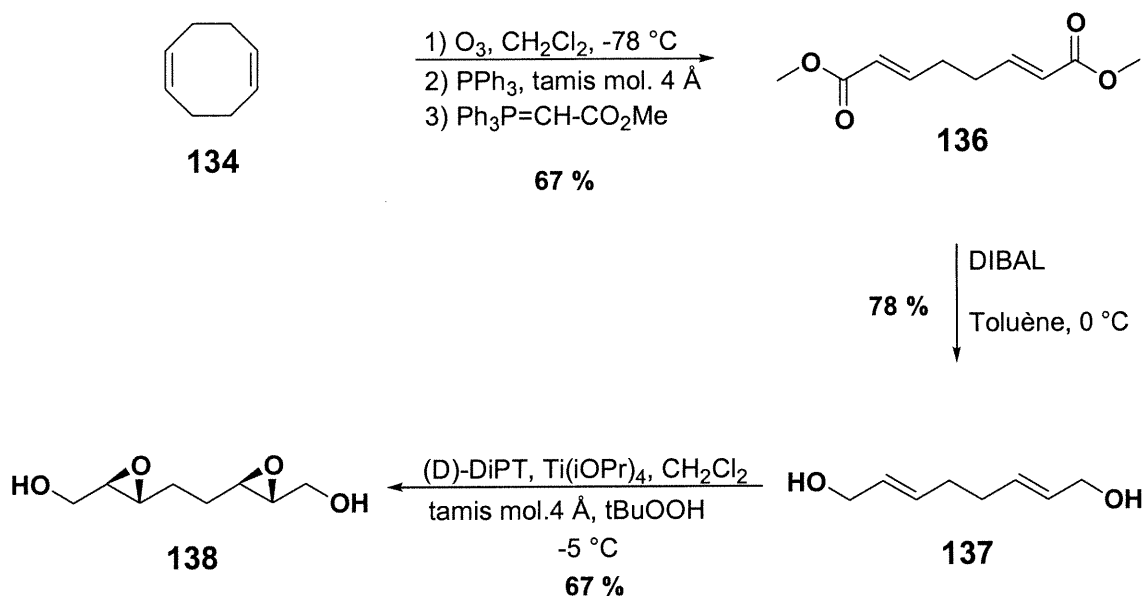
4.3.1. Synthèse du diépoxyalcool chiral

La synthèse du diépoxyalcool débute avec l'ozonolyse (voir schéma 4.6) du COD (1,5-cyclooctadiène) pour ainsi générer *in situ* le dialdéhyde (succinaldéhyde) qui est immédiatement traité avec un réactif de Wittig stabilisé pour ainsi obtenir le produit **136** (67

⁶⁴ House, H. O.; Cronin, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *30*, 1061.

%) en une seule séquence⁶⁵. Ici, il est bien important d'ajouter du tamis moléculaire afin de sécher le milieu car le réactif de Wittig est très hygroscopique.

Schéma 4.6. Synthèse du diépoxyalcool chiral **138**

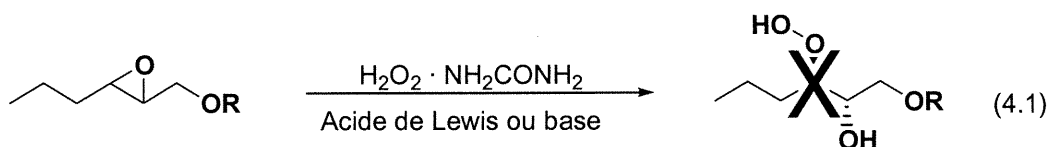


Par la suite, on réduit le composé **136** via l'addition lente de DIBAL et on obtient le composé **137** (78 %). Finalement, on procède à l'époxydation de Sharpless sur le diol pour obtenir le diépoxyalcool chiral **138**. Ici, le D-(DIPT) a été utilisé au lieu du D-(DET) afin d'obtenir une meilleure sélectivité au niveau de l'époxydation. Aussi, la réaction a été effectuée à -5 °C au lieu de -30 °C car à cette dernière température la complétion de la réaction était très faible. Pour cette réaction on obtient un rendement de 67 %. Il a été impossible de déterminer avec certitude l'excès énantiomérique du composé **138** par HPLC étant donné la présence du composé *méso*. Nous ne savons pas lequel des composés mineurs était le *méso* et lequel était l'énantiomère minoritaire. Pour ce faire, nous devons effectuer la réaction avec le (L)-DIPT et comparer.

⁶⁵ Montgomery, J.; Saschenko, A. V.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5699.

4.3.1.1. Ouverture d'époxydes par H₂O₂

Au tout début de nos travaux sur l'ouverture des époxydes, nous avons tenté d'utiliser le réactif le plus simple possible, soit le peroxyde d'hydrogène. Ici, il est utilisé sous forme anhydre complexé à l'urée. En solution dans l'eau, nous aurions eu de graves problèmes d'incompatibilité entre ce milieu et les divers acides de Lewis utilisés. Nous avons donc essayé divers acides de Lewis mais malgré nos efforts, nous avons été incapables d'obtenir le produit d'ouverture (voir équation 4.1). Dans la majorité des cas, nous avons observé uniquement que le produit de départ et dans d'autres cas (BF₃ · Et₂O) de la décomposition et du produit de départ.



R = H = **143**

R = Tips = **144**

R = Bn = **145**

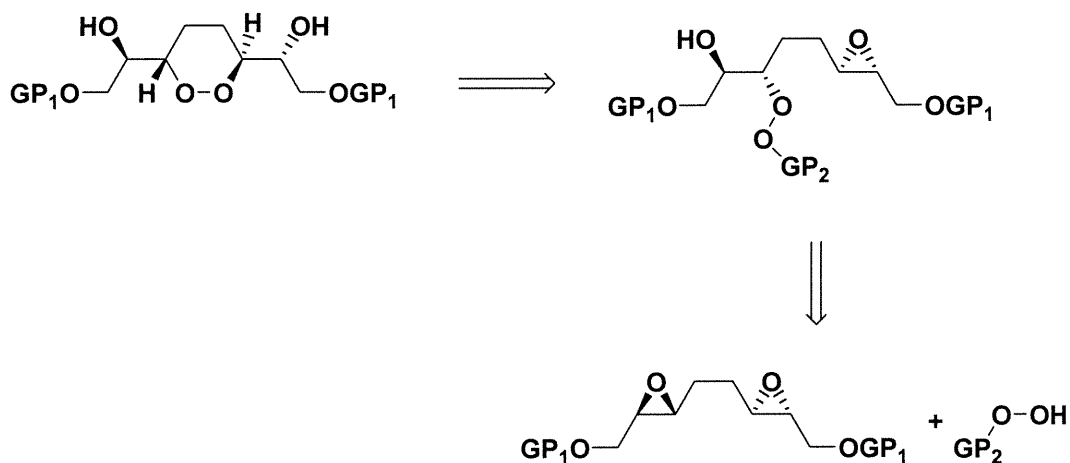
Acides de Lewis / Base : Ti(iPrO)₄, BF₃ · Et₂O, ZnCl, MgBr₂, CsOH

4.3.1.2. Utilisation de peroxydes "protégés"

Suite aux résultats négatifs obtenus avec le peroxyde d'hydrogène, nous nous sommes tournés vers un hydroperoxyde beaucoup plus nucléophile, soit le *tert*-butylhydroperoxyde afin de savoir si une telle addition nucléophile était envisageable (voir schéma 4.7).

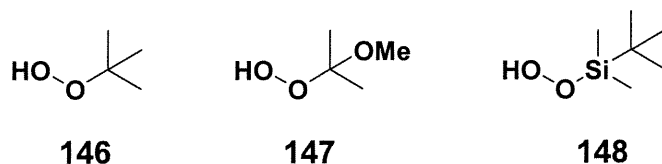
Évidemment, en utilisant de tels peroxydes, le cycle sera formé en plusieurs étapes un peu comme dans la synthèse du (+)-yingzhaosu⁵⁹ soit addition, déprotection puis addition.

Schéma 4.7. Stratégie de formation du peroxyde cyclique en plusieurs étapes



Dans la littérature, peu de peroxydes "protégés" sont connus comme nucléophiles. Premièrement, il y a le *tert*-butylhydroperoxyde **146** qui est sans doute le plus connu, mais il existe aussi le réactif développé par Dussault⁶⁶ **147**. Finalement, un peroxyde silylé **148** a été développé pour en faire l'utilisation comme nucléophile⁶⁷.

Figure 4.5. Peroxydes "protégés" utilisés comme nucléophiles



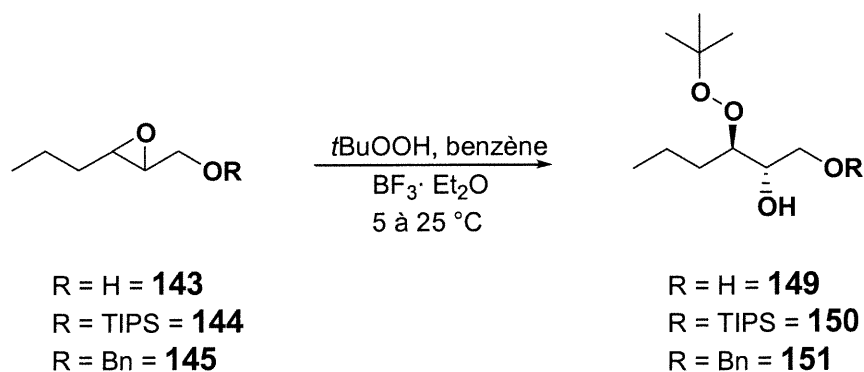
⁶⁶ Dussault, P. H.; Sahli, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1009.

⁶⁷ Teranishi, K.; Isobe, M.; Yamada, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2565.

4.3.1.2.1. Utilisation de *t*BuOOH comme nucléophile

Tout comme pour le cas du peroxyde d'hydrogène, nous avons tenté l'ouverture d'époxydes à l'aide d'acides de Lewis divers tels: $\text{Ti}(i\text{PrO})_4$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 , MgBr_2 . Après ces essais, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ s'est avéré être le réactif de choix (voir table 4.2). Lorsque nous avons utilisé le ZnCl_2 , nous avons obtenu un produit d'addition intéressant dont nous reparlerons en détail dans le chapitre 5. Voyons un peu les résultats obtenus sur divers époxydes.

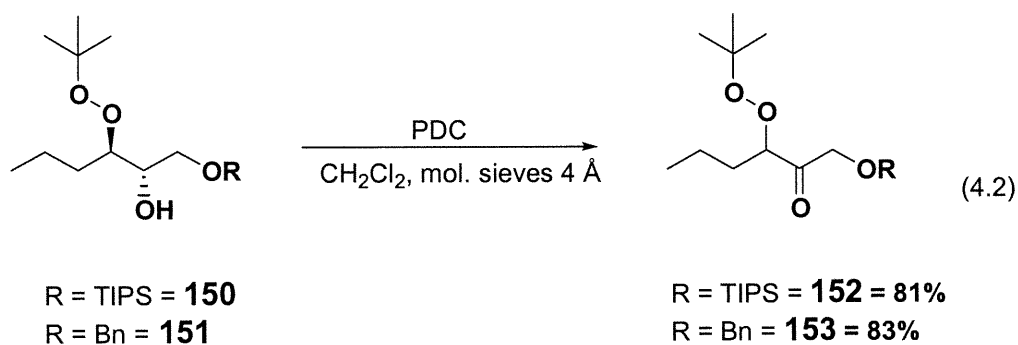
Table 4.2. Ouverture d'époxydes via le *t*BuOOH



Entrée	R	Rendement (%)
1	H	66
2	TIPS	77
3	Bn	73

La sélectivité de la régiochimie d'addition est très grande pour ces additions. Dans tous les cas, nous avons obtenu exclusivement l'ouverture en C-3 de l'époxyalcool comme prédit selon les expériences de Sharpless⁶².

La preuve de cette régiochimie d'addition à été faite via l'oxydation de l'alcool secondaire en cétone. En fait, par analyse RMN ^1H de **152** et **153**, il a été facile d'en prouver la structure en analysant la multiplicité des pics correspondants aux protons $\text{CH}_2\text{-OR}$. Nous avons ainsi obtenu des doublets pour **152** et un doublet de doublets pour **153** au lieu des doublets de doublets de doublets attendus pour l'autre isomère de position.

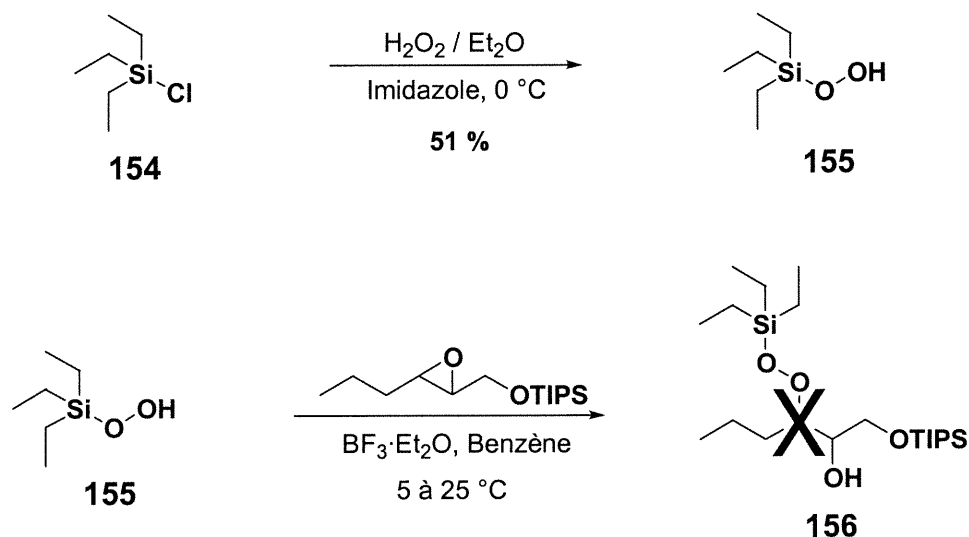


Bien que ces résultats soient très intéressants, certaines difficultés seront à prévoir lors de la déprotection. Aucune méthodologie ne permet d'effectuer une telle transformation si ce n'est que quelques réactifs sont connus pour déprotéger des éthers *tert*-butyliques comme: TiCl_4 , Et_3SiI , CF_3COOH . D'ailleurs, nos essais avec TiCl_4 ont tous été infructueux. Nous avons donc décidé d'utiliser des peroxydes qui seront plus faciles à déprotéger.

4.3.1.2.2. Utilisation de TESOOH comme nucléophile

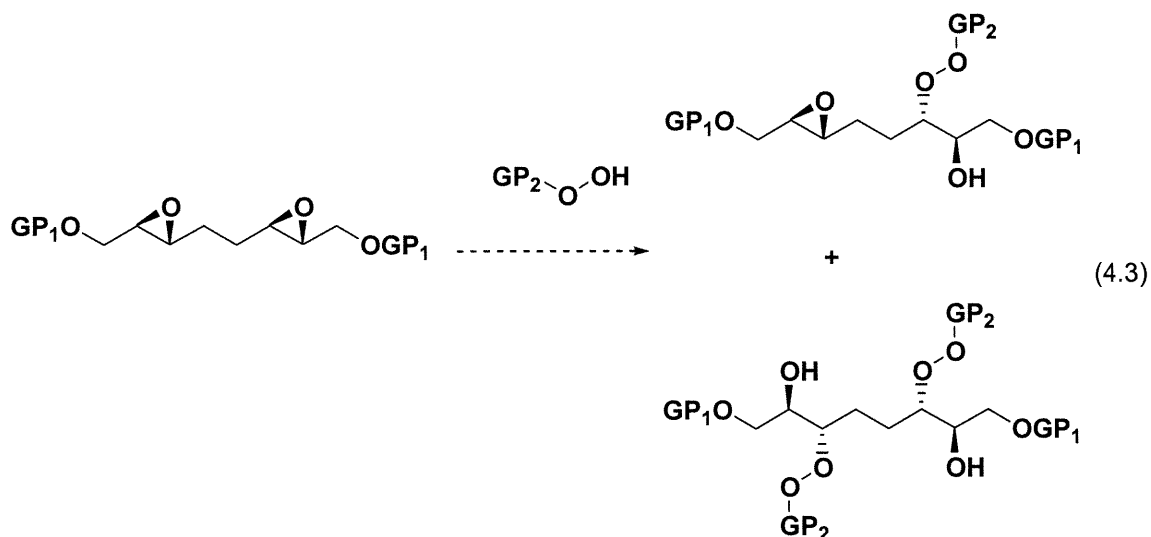
Comme nous l'avons mentionné auparavant, la synthèse de TBDMSOOH est connue dans la littérature. En fait, il est préparé à partir du TBDMSCl que l'on traite avec H_2O_2 anhydre. Il est à noter que ce produit est relativement stable et qu'il peut même être chromatographié sur silice⁶⁷. Nous avons ainsi entrepris de synthétiser un composé très similaire en suivant la même procédure soit le TESOOH pour des raisons d'encombrement stérique.

Schéma 4.8. Synthèse et utilisation de TESCOOH comme nucléophile



Puis, en effectuant une réaction en employant ce nouveau nucléophile **155** dans les mêmes conditions que pour le *t*BuOOH, nous n'avons malheureusement pas obtenu le produit **156** désiré. Peut-être l'attaque de **155** est impossible sur ce genre de système pour des raisons d'encombrement stériques qui diminuent son pouvoir nucléophile.

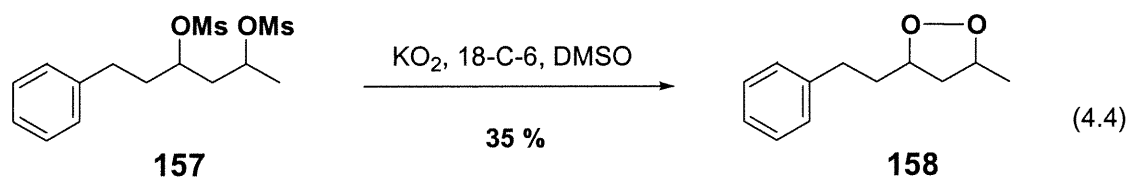
Malgré les quelques résultats encourageants d'additions sur les époxydes avec *t*BuOOH, certains doutes persistent quant à l'efficacité de cette méthode. D'une part le peroxyde cyclique se forme en plusieurs étapes et d'autre part, il est possible d'avoir deux molécules d'hydroperoxyde qui attaquent sur le même diépoxyde (voir équation 4.3).



Nous devons donc utiliser une autre méthode alternative en ce qui concerne la formation du peroxyde cyclique.

4.3.2. Utilisation de KO_2 comme nucléophile

Une autre alternative possible pour la synthèse de peroxydes cycliques serait l'utilisation de KO_2 comme nucléophile. En 1975, Corey⁶⁸ a été le premier à utiliser le KO_2 pour ainsi obtenir un peroxyde cyclique de cinq membres suite à un double déplacement de mésylates (voir équation 4.4).

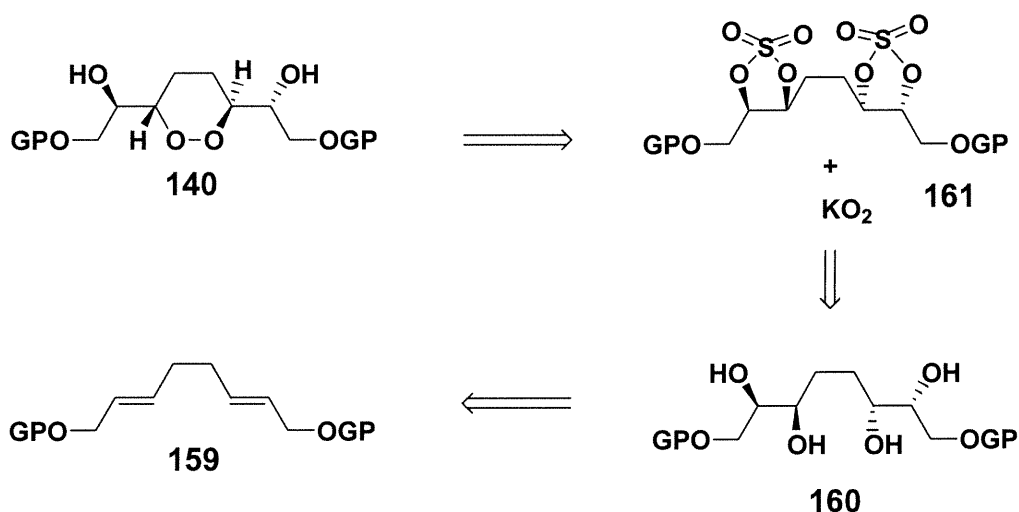


⁶⁸ Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Shibasaki, M.; Machida, Y.; Shiner, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *37*, 3183

Évidemment, le 18-C-6 sert ici à complexer le potassium. Ce genre de réaction est effectué dans des solvants très polaires (DMSO, DMF, DME) afin de permettre de bien solvater le cation K^+ pour faciliter la complexation et l'attaque nucléophile de $^-O_2$.

En utilisant le KO_2 comme nucléophile, quelques essais d'ouverture d'époxydes ont été tentés en vain. En regardant de plus près les travaux de Corey, nous avons décidé de modifier un peu notre stratégie pour la synthèse du peroxyde cyclique.

Schéma 4.9. Analyse rétrosynthétique révisée

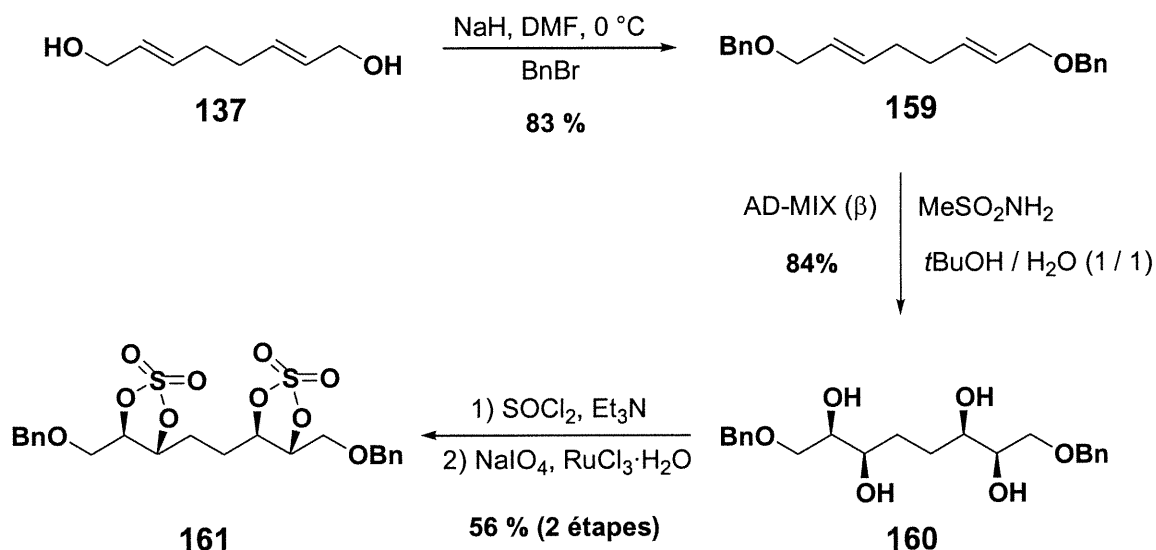


Sachant qu'il est possible de déplacer des mésylates et tosylates et même des halogénures⁶⁹, nous avons pensé effectuer un double déplacement sur deux sulfates cycliques dans la même molécule pour ainsi obtenir notre peroxyde cyclique tant désiré. Pour ce faire, nous pouvons utiliser plusieurs synthons de la voie précédente et au lieu d'effectuer l'époxydation de Sharpless sur le diol protégé, nous effectuerons la dihydroxylation de ce récent lauréat d'un prix Nobel⁷⁰ en chimie organique. Suite à cette réaction, nous formerons le sulfate cyclique en deux étapes.

⁶⁹ Johnson, R. A.; Nidy, E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1678.

⁷⁰ Barry K. Sharpless a reçu le prix Nobel de chimie le 10 octobre 2001.

Schéma 4.10. Synthèse du disulfate cyclique chiral

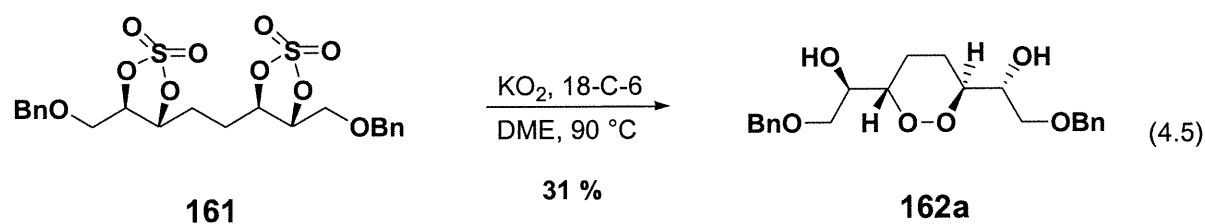


En utilisant le composé **137** que nous avons fait auparavant, nous avons en premier lieu protégé la molécule pour ainsi obtenir **159** (83 %). Ici, nous avons choisi le groupement protecteur benzyle car il est connu que le KO_2 peut effectuer la déprotection de groupements silylés⁷¹. Nous reparlerons de cette réaction dans le chapitre 6. Puis, tel que prévu, nous avons effectué la dihydroxylation pour ainsi obtenir le tétraol chiral **160** (84 %, > 99 % ee.)⁷². Finalement, nous avons traité **160** avec SOCl_2 pour obtenir le sulfite cyclique que l'on utilise sans purification pour oxyder⁶³ jusqu'au sulfate **161** (56 %).

⁷¹ Torisawa, Y.; Shibasaki, M.; Ikegami, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2607.

⁷² Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

Ayant en mains le disulfate cyclique, nous avons effectué l'ouverture en utilisant le KO_2 en présence de 18-C-6 et de DME en chauffant (voir équation 4.5).

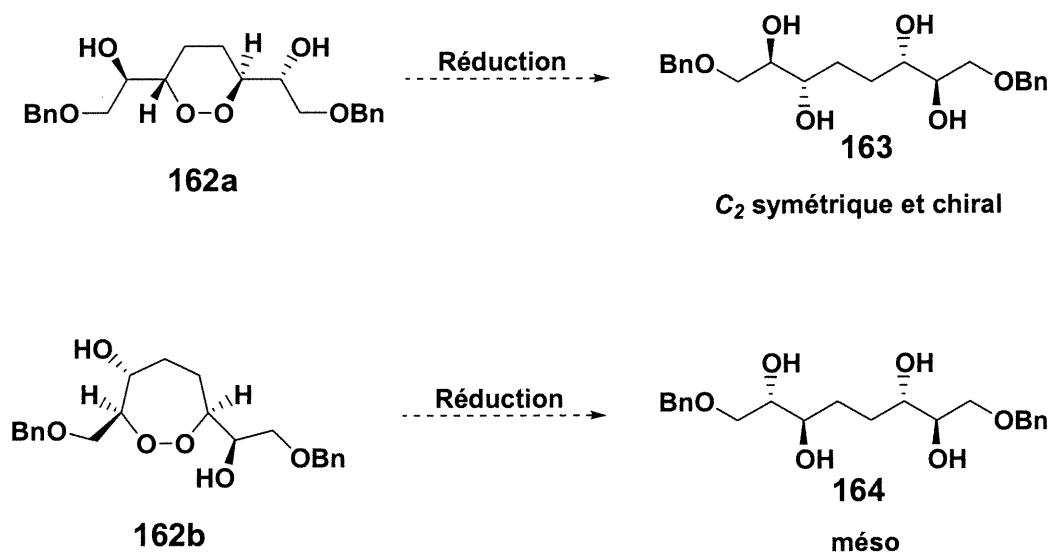


Cette réaction a été effectuée en utilisant 1.1 équivalent de KO_2 et 1.2 équivalent de 18-C-6 pour un équivalent de disulfate. Un trop grand excès de KO_2 aurait pu engendrer l'ouverture des deux sulfates cycliques par deux molécules différentes de KO_2 . Cette réaction ne s'est malheureusement pas rendue à complétion ce qui explique le faible rendement. De plus, nous avons dû chauffer la réaction car à température ambiante, aucune réaction ne s'est produite.

Après purification par chromatographie, le produit obtenu semblait pur par RMN ^1H et ^{13}C . Par contre, par LC / MS, nous avons remarqué trois pics distincts dont une impureté et deux signaux à 411.2 M/Z soit la masse de **162a** additionnée à celle du sodium ($388.2 + 23 = 411.2$). Par RMN Dept, tous les signaux concordent avec une molécule symétrique soit **162a**. Il ne semble pas y avoir d'autres impuretés. Pour ce qui est de l'autre pic ayant la même masse, 411.2 g, il est possible que ce produit soit en fait le produit de cyclisation à sept membres **162b** (voir schéma 4.11). Le produit **162a** serait majoritaire dans un rapport de 4.1 / 1 déterminé par HPLC en mesurant les pics à 10.383 et à 12.334 minutes. Il est à noter que ces rapports sont déterminés sans tenir compte du facteur de correction face à l'absorption à

254 nm par chaque molécule. Par HPLC, il a été possible de séparer les trois produits, mais de façon analytique seulement. En utilisant une colonne semi préparative, il a été impossible de séparer les produits. En fait, il serait intéressant de pouvoir séparer ces produits et d'en prouver leur structure de façon indirecte. En prenant chaque produit de même masse et en le réduisant de façon à briser le lien O-O, on aurait alors deux tétraols différents. Dans le cas du cycle de 6 membres, le produit réduit devrait être chiral et de symétrie C_2 . Pour ce qui est du cycle à sept membres, nous devrions avoir, après réduction, un composé *méso*. En utilisant un polarimètre nous saurions si le composé mineur est bel et bien le cycle de sept membres.

Schéma 4.11. Preuve éventuelle de la structure du composé mineur



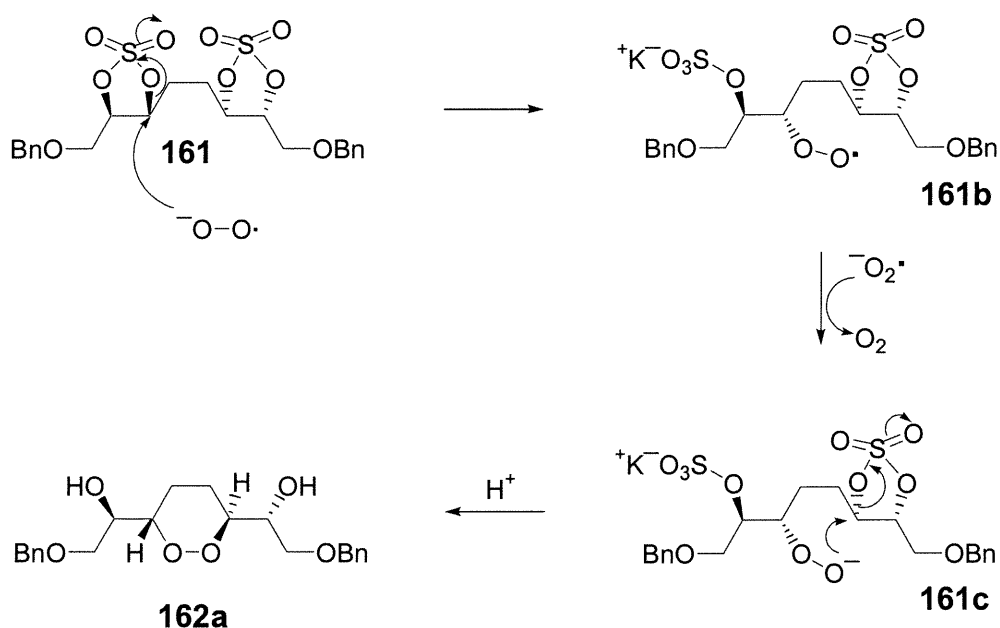
Pour ce qui est du produit majeur, les évidences en RMN ^1H , Dept et ^{13}C montrent bien qu'il s'agit du composé **162a**. Une analyse de spectre de masse exacte a aussi confirmé le tout. Certaines difficultés ont été rencontrées pour reproduire cette réaction mais il faut noter que dans ces autres cas, le disulfate n'était pas fraîchement préparé, ce qui peut expliquer le manque de reproductibilité. Nous avons donc réussi qu'une seule fois la synthèse de **162a**.

Comme ces résultats intéressants sont survenus à la fin de mes travaux expérimentaux, nous n'avons pas pu développer davantage en ce sens. Cependant, ces travaux sont toujours en cours au sein de notre groupe de recherche.

4.4. Aspects mécanistiques de la réaction d'ouvertures de sulfates par KO_2

Dans la littérature, aucune publication traitant de déplacements nucléophiles à l'aide de KO_2 ne contient d'information quant au mécanisme plausible pour cette réaction. Nous avons cependant élaboré un mécanisme en nous basant sur certaines études mécanistiques publiées où le KO_2 était utilisé comme réactif⁷³.

Schéma 4.12. Mécanisme plausible de la formation du peroxyde cyclique



Au départ, il se produit l'attaque nucléophile de l'anion $^-\cdot\text{O}_2$ sur le composé **161**. Par la suite, une autre molécule de $^-\cdot\text{O}_2$ vient réduire le composé **161b** pour générer ainsi le

⁷³ Voir la section 6.3 de ce mémoire

composé **161c**. Il se produira finalement cyclisation et le produit **162a** est obtenu. Dans ce mécanisme, nous voyons que deux équivalents de KO_2 sont nécessaires pour chaque équivalent du sulfate cyclique **161** utilisé. Cela peut en fait expliquer le faible rendement que nous avons obtenu lors de la formation de **162a** (voir schéma 4.5) car nous avons utilisé seulement qu'un équivalent de KO_2 . Nous devons donc reprendre cette expérience en utilisant deux équivalents de KO_2 afin d'obtenir un meilleur rendement.

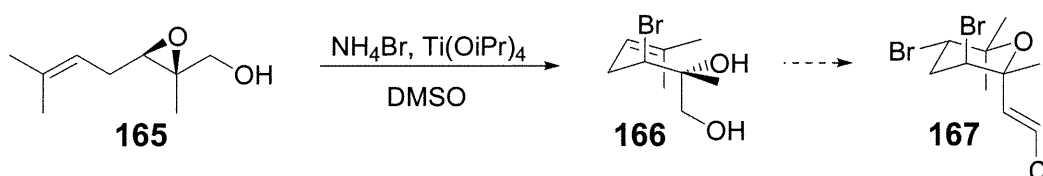
Chapitre 5

5. Synthèse d'halohydrines via l'ouverture d'époxydes par des halogénures de zinc

5.1. Introduction

Les halohydrines sont des composés retrouvés de façon fréquente dans la nature. De plus, les halohydrines vicinales représentent des dérivés très utiles en synthèse quant à la préparation de produits naturels halogénés⁷⁴ (voir schéma 5.1).

Schéma 5.1. Synthèse de l'aplysiapyranoïde A



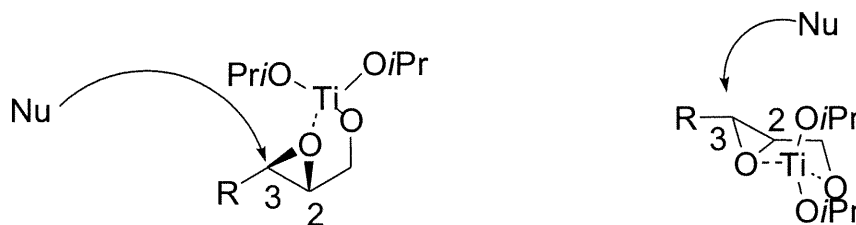
Dans le schéma 5.1, l'époxyalcool chiral **165** a été traité avec le bromure d'ammonium en présence d'un acide de Lewis et le composé **166** a été généré. Par la suite, ce dernier a subi quelques transformations pour devenir le composé **167**, soit l'aplysiapyranoïde A. Évidemment, avec la venue de l'époxydation asymétrique de Sharpless⁷⁵ au début des années 1980, l'ouverture régiosélective des 2,3-époxyalcools est une voie abondamment utilisée pour la synthèse d'halohydrines⁷⁶. Sharpless⁶² a d'ailleurs été le premier à maîtriser ce type de réaction via l'usage du $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$.

⁷⁴ Jung, M. E.; D'Amico, D. C.; Lew, W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 923.

⁷⁵ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.

⁷⁶ Pour une revue voir: Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis* **1993**, 225.

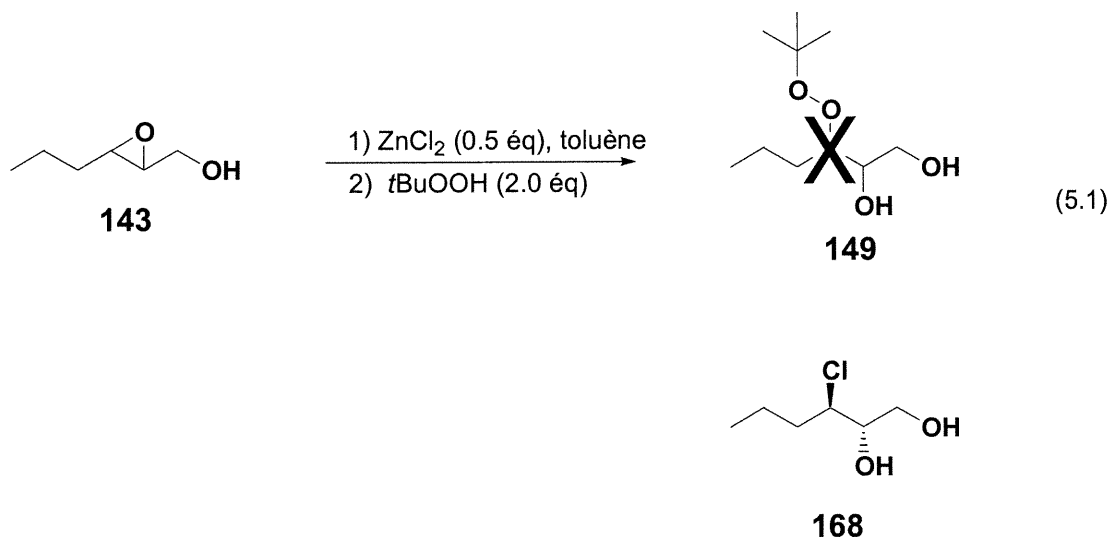
Schéma 5.2. Ouverture régiosélective d'époxydes via l'usage de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$



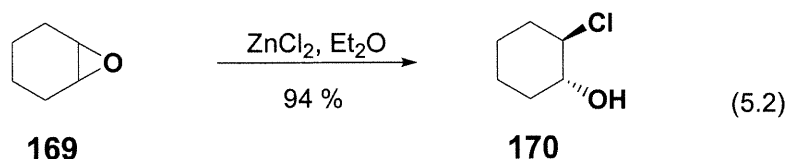
Au schéma 5.2, il est possible de voir l'état de transition proposé par Sharpless où le titane est complexé par les deux atomes d'oxygènes de l'époxyalcool. L'attaque aura lieu de façon régiosélective sur le carbone 3 étant donné que le lien $\text{C}_3\text{-O}$ est le mieux orienté pour donner dans l'orbitale vide du titane donc, C_3 est le plus électrophile, le plus pauvre en électrons.

5.2. Synthèse d'halohydrines via l'usage d'halogénures de zinc

Lors de notre projet de synthèse sur les stolonxydes, nous avons obtenu un produit inattendu suite à l'utilisation du ZnCl_2 (voir page 64). Suite à des analyses RMN et de spectrométrie de masse de ses dérivés, nous en avons déduit qu'il s'agissait du composé **168** (voir équation 5.1).

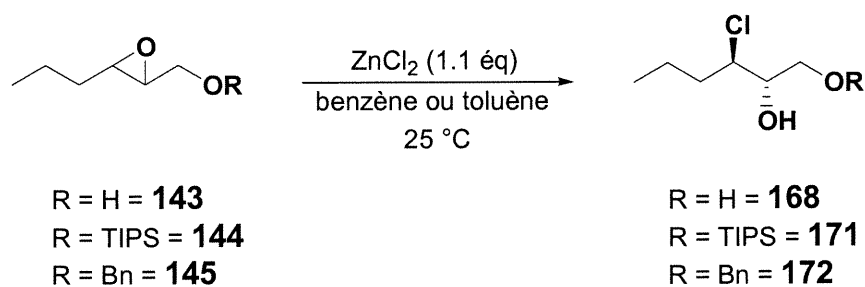


Suite à de nombreuses recherches bibliographiques, nous n'avons trouvé qu'un seul exemple⁷⁷ datant d'il y a plus de 65 ans dans lequel un halogénure de zinc était utilisé dans le but d'ouvrir un époxyde (voir équation 5.2).



Nous avons donc repris l'expérience de l'équation 5.1, mais cette fois sans *t*BuOOH et avec 1.1 équivalent de ZnCl_2 . Pour cette réaction nous avons obtenu 66 % du composé **168**. Suite à ce résultat, nous avons effectué cette même réaction sur différents substrats (voir table 5.1).

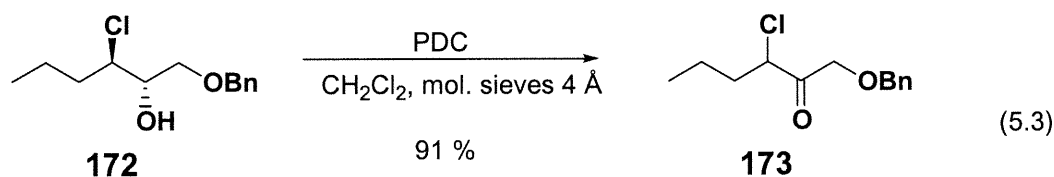
Table 5.1. Synthèse de diverses chlorohydrines



Entr\u00e9e	R	Temps (heures)	Rendement (%)
1	H	15	66
2	TIPS	72	54
3	Bn	24	82

⁷⁷ Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 224.

Dans la table 5.1 nous avons obtenu de bons rendements et une régiosélectivité excellente, puisque nous obtenons uniquement le produit d'ouverture sur le carbone 3. De plus, la réaction est totalement stéréosélective car nous obtenons que le diastéréoisomère *anti*. La preuve de la régiosélectivité d'addition a été faite de la même façon que pour les composés **150** et **151** (voir les équation 4.2 et 5.3).



Par contre, lorsque le groupement protecteur est plus volumineux, la réaction est beaucoup plus lente et les rendements sont plus bas. Cette méthodologie est donc complémentaire à tout ce qui existe dans la littérature⁷⁶. Les autres réactifs couramment utilisés pour cette même réaction sont: Et_2AlCl ⁷⁸, $\text{Et}_2\text{NH-HCl} / \text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ⁷⁹, $\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ ⁸⁰, SnCl_4 ⁸¹, TiCl_4 ⁸², SnCl_2 ⁸³ etc. Dans cette liste, il est à noter que certains d'entre eux sont très sélectifs pour l'ouverture en position 3 de 2,3-époxyalcools et d'autres le sont beaucoup moins. Un des avantages de notre méthodologie est la facilité d'utilisation du ZnCl_2 et son faible coût.

Étant donné que plusieurs autres halogénures de zinc sont disponibles commercialement, nous avons décidé d'appliquer notre méthodologie aux bromures (voir schéma 5.4) et aux iodures (voir schéma 5.3) de zinc. Lorsque nous avons appliqué notre méthodologie à la synthèse d'iodohydrines, nous avons obtenu une petite quantité de produit désiré, ainsi qu'un produit majoritaire inconnu qui contenait un carbonyle. Après

⁷⁸ Gao, L.-X.; Saitoh, H.; Feng, F.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1991**, *10*, 1787.

⁷⁹ Fujiwara, K.; Awakura, D.; Tsunashima, M.; Nakamura, A.; Honma, T.; Murai, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2616.

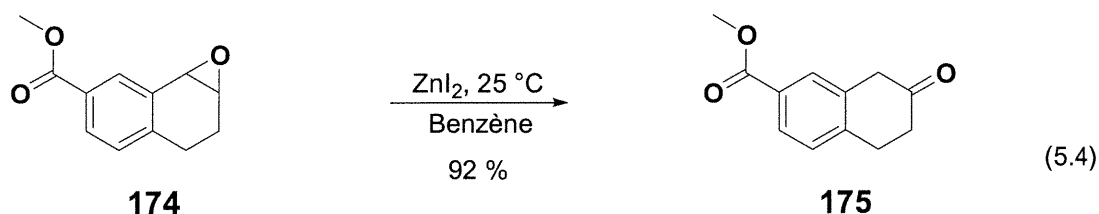
⁸⁰ Kirshenbaum, K. S.; Sharpless, B. K. *Chem. Lett.* **1987**, 11.

⁸¹ Sugita, Y.; Kimura, Y.; Yokoe, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5877.

⁸² Montalban, A. G.; Wittenberg, L.-O.; Mckillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5893.

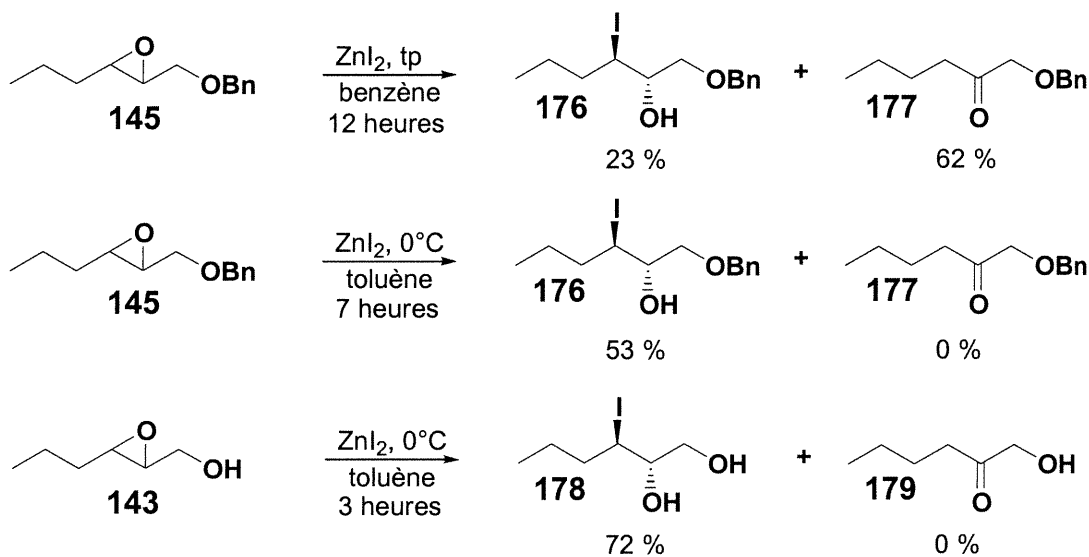
⁸³ Sarangi, c.; Das, N. B.; Nanda, B.; Nayak, A.; Sharma, R. P. *J. Chem. Res. Synop.* **1997**, *3*, 180.

avoir consulté la littérature, nous avons réalisé que le ZnI_2 était utilisé pour effectuer le réarrangement d'époxydes en cétones⁸⁴. À ce sujet, voici un exemple (voir équation 5.4) effectué par Okumura. Dans un tel cas, il est évident que la formation du carbocation aura lieu en position benzylique, ce qui explique la régiochimie du produit final.



Suite à cela, nous avons décidé de faire varier les conditions réactionnelles afin d'obtenir uniquement l'iodohydrine. Nous avons ainsi découvert qu'il fallait refroidir la température de la réaction et ne jamais mettre plus d'un équivalent. Autrement, le réarrangement est favorisé (voir schéma 5.3). Évidemment, si on laisse très longtemps la réaction évoluer, le réarrangement sera également favorisé. De plus, l'évolution de la réaction est beaucoup plus lente lorsque l'époxyalcool est protégé par un groupement benzylique.

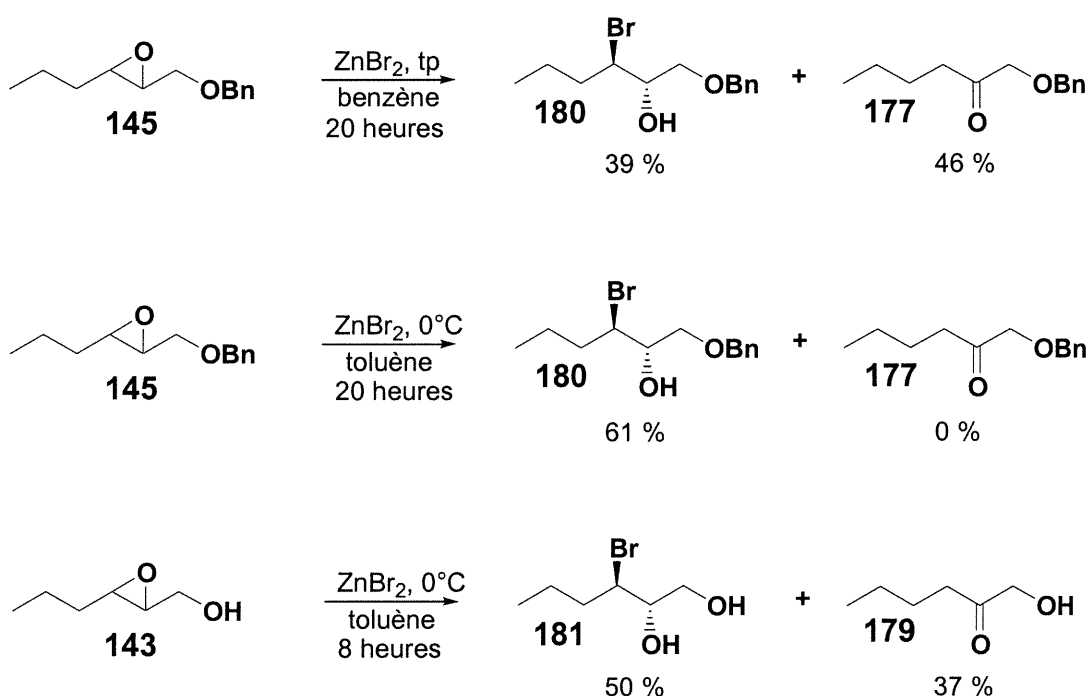
Schéma 5.3. Synthèse d'iodohydrines via l'usage de ZnI_2



⁸⁴ Okumura, K.; Shimazaki, T.; Aoki, Y.; Yamashita, H.; Tanaka, E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4036.

Par la suite, nous avons effectué des essais avec le ZnBr_2 (voir schéma 5.4) afin de synthétiser des bromohydrines. Après quelques essais, nous avons réalisé que ce dernier, tout comme le ZnI_2 , avait tendance à favoriser le réarrangement au détriment de l'ouverture de l'époxyde. En fait, sa façon de réagir ressemblait davantage au ZnI_2 qu'au ZnCl_2 .

Schéma 5.4. Synthèse de bromohydrines via l'usage de ZnBr_2



En comparant la synthèse de **178** et **181**, il est possible de conclure que lors de la synthèse de **181**, le temps de réaction ait été trop long. En fait, il a été démontré^{85,86} que l'alcoolate de **181** est un intermédiaire du réarrangement vers **179**.

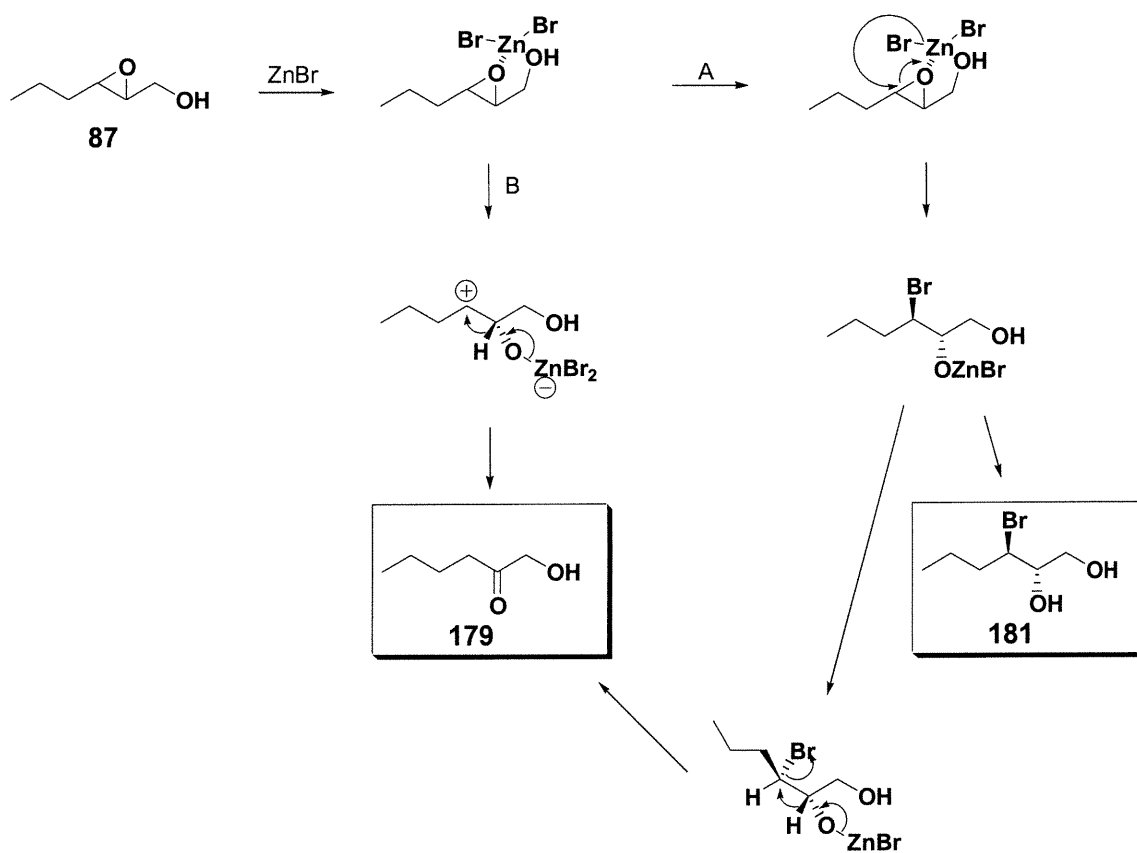
Comme nous le démontre le schéma 5.5, il est compréhensible qu'à long terme il y ait une plus grande quantité de **179** qui soit formée. Deux voies distinctes sont donc envisageables quant à la formation de ce produit. Pour ce qui est de la voie B, ce genre de

⁸⁵ Rickborn, B.; Gerkin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1693.

⁸⁶ Magnusson, G.; Thoren, S. *J. Org. Chem.* **1973**, *33*, 1380.

mécanisme a souvent été postulé, notamment lors de l'usage de InCl_3 ⁸⁷ pour effectuer le même type de réarrangement.

Schéma 5.5. Mécanisme expliquant la formation des produits **181** et **179**



Afin d'élargir les applications de notre méthodologie, nous avons tenté aussi des essais avec $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ mais nous avons obtenu que le produit de départ. Nous voulions en fait obtenir l'ouverture de l'époxyde par l'anion OTf^- pour éventuellement générer des diols *trans*.

⁸⁷ Ranu, R. C.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8212.

Chapitre 6

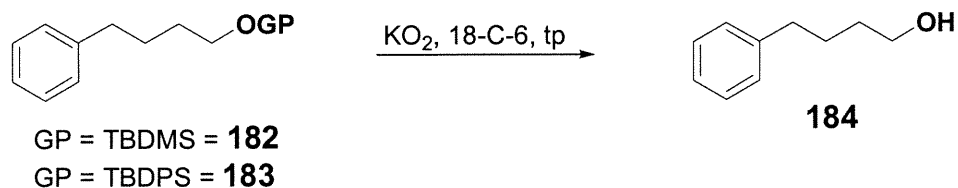
6. Déprotection de groupements silylés via l'usage de KO_2

6.1. Introduction

Malgré le fait que la synthèse organique ait grandement évolué au cours des 25 dernières années, nous n'en sommes toujours pas encore rendus au point où la synthèse peut facilement éviter la voie des protections et des déprotections. Par conséquent, le développement de nouvelles méthodes⁸⁸ de protections et de déprotections se poursuit. Ces étapes sont d'ailleurs toujours aussi importantes en synthèse totale. Évidemment, de nos jours, lorsque nous parlons du développement de ces réactions, nous évoquons les mots "chémoselectivité" et "conditions douces". En fait, les nouveaux développements portent autant sur l'amélioration des conditions de protections et déprotections que sur les groupements protecteurs comme tel. Avec de nouvelles conditions, viennent aussi de façon inhérente les nouveaux réactifs.

Tel que mentionné plus tôt dans le chapitre 4, nous avons décidé d'investiguer sur la déprotection des groupements silylés via l'usage du superoxyde de potassium (KO_2). Puisque nous voulions utiliser le KO_2 comme nucléophile lors de notre synthèse du stolonoxyde D, nous avons consulté la littérature afin de connaître son comportement face aux groupements silylés que nous voulions utiliser à l'époque. Suite à cela, nous avons découvert que la déprotection de groupements silylés via l'usage de KO_2 et 18-C-6 avait déjà été rapportée⁷¹ (voir table 6.1).

⁸⁸ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* Third Edition, 1999.

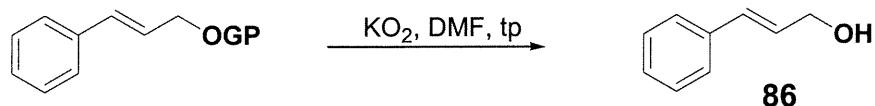
Table 6.1. Déprotection d'éthers silylés en présence de KO_2 / 18-C-6

Entrée	GP	Solvant	KO_2 / 18-C-6 (éq)	Temps	Rend. (%)
1	TBDMS	DMSO	3 / 3	10 min	85
2	TBDMS	DMSO	3 / 1	30 min	85
3	TBDMS	DMSO	3 / 0.1	1 h	85
4	TBDMS	DME	3 / 3	15 h	85
5	TBDPS	DMSO	3 / 1	1h	83

Suite à la découverte de cette publication, nous avons abandonné l'idée d'utiliser des groupements silylés comme groupements protecteurs puisqu'ils sont labiles en présence de KO_2 . Cependant, cette découverte a soulevé une interrogation de notre part à savoir s'il était vraiment nécessaire d'ajouter le 18-C-6 lors de cette réaction. En fait, il est légitime de penser que dans de tels solvants (DMF, DMSO), il peut y avoir une solvation assez grande du potassium pour permettre l'attaque de l'anion radicalaire $\text{O}_2^{\cdot-}$ sur un groupement silylé.

6.2. Déprotection d'éthers silylés via l'usage du KO_2 (sans 18-C-6)

Table 6.2. Déprotection d'éthers allyliques silylés primaires via KO_2



GP : TES = **185**, TBDMS = **186**
 TBDPS = **94**, TIPS = **93**

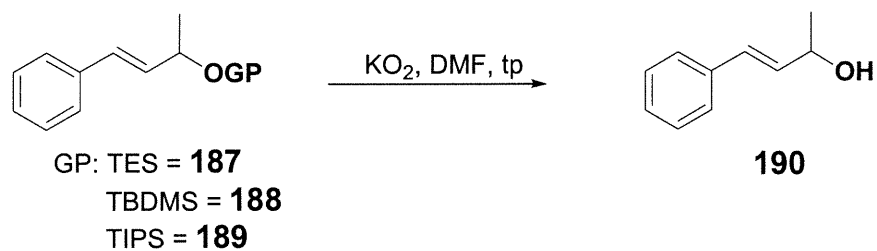
Entrée	GP	KO_2 (éq.)	Temps (heures)	Rendement (%) ^a
1	TES	1.5	7	81
2	TBDMS	1.5	18	63
3	TBDPS	1.5	21	21 (70)
4	TBDPS	2.2	24	61
5	TIPS	1.5	24	22 (53)
6	TIPS	2.5	24	19 (64)

^a Le rendement entre parenthèse indique celui du produit de départ récupéré.

La table 6.2 démontre clairement qu'il est bel et bien possible d'effectuer la déprotection de groupements silylés via l'usage de KO_2 et ce, sans l'ajout de 18-C-6. La déprotection s'effectue sans aucun problème pour les groupements TES et TBDMS. Il est évident que cette déprotection est plus ardue dans le cas de groupes protecteurs silylés très encombrés (TBDPS, TIPS) car l'attaque nucléophile est plus difficile. Dans ces deux cas, il vaut mieux ajouter plus de deux équivalents de KO_2 . Nous traiterons plus tard dans ce chapitre de l'aspect mécanistique de cette réaction. Dans le cas des entrées 2 et 4, le rendement peut s'expliquer par le fait qu'il est difficile de récupérer le produit de la phase aqueuse. Aussi, peut-être qu'à long terme, il y a réaction secondaire entre le KO_2 et la double liaison. Il ne s'agit ici que de résultats préliminaires.

Les éthers allyliques silylés secondaires et les éthers silylés tertiaires ont ensuite été soumis aux mêmes conditions de déprotection.

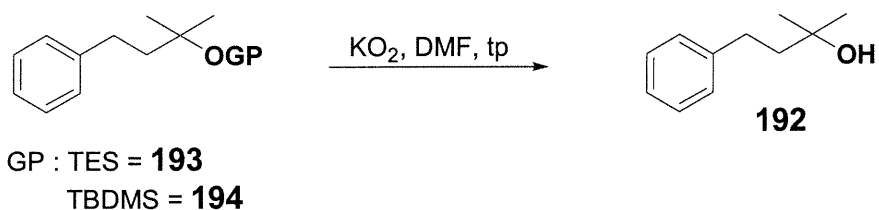
Table 6.3. Déprotection d'éthers allyliques silylés secondaires⁸⁹ via KO₂



Entrée	GP	KO ₂ (éq.)	Temps (heures)	Rendement (%)
1	TES	1.5	7	81
2	TBDMS	1.5	24	51
3	TIPS	2.5	48	18 (71) ^a

^a Le rendement entre parenthèse indique celui du produit de départ récupéré.

Table 6.4. Déprotection d'éthers silylés tertiaires via KO₂



Entrée	GP	KO ₂ (éq.)	Temps (heures)	Rendement (%)
1	TES	1.5	16	59 (3) ^a
2	TES	2.5	5	87
3	TES	2.0	5	89 ^b
4	TBDMS	2.5	24	0 (89) ^a

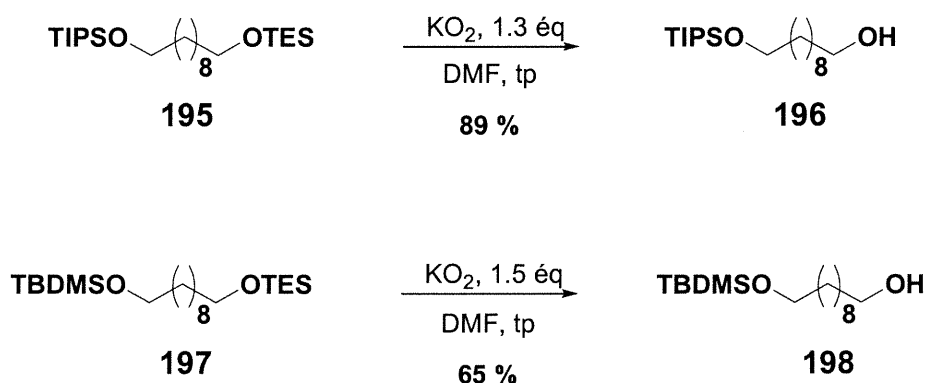
^a Le rendement entre parenthèse indique celui du produit de départ récupéré.

^b La réaction a été effectuée à 70 °C

En somme, il est possible d'effectuer la déprotection d'éthers allyliques silylés secondaires (TES et TBDMS) et d'éthers silylés tertiaires (TES), mais les réactions sont beaucoup plus lentes que pour les dérivés primaires. Par contre, les éthers allyliques silylés primaires et secondaires du groupement TIPS ainsi que les éthers silylés tertiaires du groupement TBDMS n'ont pu être clivés. Cependant, l'entrée 3 de la table 6.4 nous démontre qu'il est possible d'effectuer ces réactions en chauffant. Donc, il serait intéressant d'effectuer la déprotection du TIPS en chauffant ou encore, en faisant la réaction dans le DMSO (ou mélange de DMF / DMSO) afin de favoriser la solvation du K^+ . Évidemment, le même raisonnement s'applique pour tous les autres cas plus ardu.

De plus, une observation intéressante tirée de ces résultats, est qu'il semble y avoir une grande différence de réactivité entre certains groupes protecteurs face au KO_2 . Cela laisse donc présager à d'éventuelles déprotections chémosélectives par exemple entre un TES et un TBDMS ou encore entre un TBDMS et TBDPS. On peut ainsi imaginer plusieurs cas intéressants de discrimination parmi lesquels il n'existe que peu d'exemples dans la littérature⁹⁰. Notons par exemple la déprotection chémosélective d'un TES tertiaire en présence d'un TIPS primaire etc. Quelques exemples ont été effectués⁹¹ au sein de notre groupe

Schéma 6.1. Déprotections chémosélectives de groupements silylés



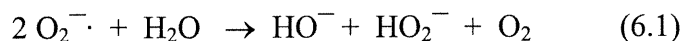
⁸⁹ Les composés **187-189** ont été fournis par Marie-Christine Lacasse.

⁹⁰ Pour une revue sur les déprotections chémosélectives des groupements silylés voir: Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031.

⁹¹ Patrick Deroy poursuit présentement ce projet au sein de notre groupe.

6.3. Discussion du mécanisme de la réaction

Aucun mécanisme n'a été postulé dans la publication de Ikegami. Dans la littérature⁹²,^{93, 94}, plusieurs études mécanistiques ont été rapportées en ce qui concerne le clivage d'esters en acides carboxyliques via l'usage de KO_2 et 18-C-6. Les conclusions générales que nous pouvons tirer de ces études sont d'une part que l'attaque semble toujours se faire de façon anionique par O_2^- et non de façon radicalaire. D'autre part, certains composés comme les esters et les aldéhydes réagissent en présence des produits de décomposition de KO_2 . Il est connu que KO_2 décompose lorsqu'il réagit avec H_2O ou toute autre source protique. Ainsi, on obtient l'équation suivante:



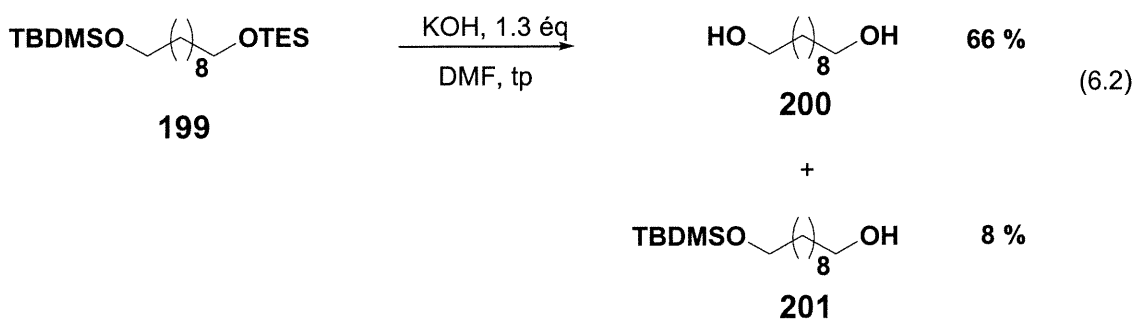
Lorsque les temps de réactions sont très longs, nous supposons que peut-être, l'anion hydroxyde attaque le groupement silylé pour déprotéger l'alcool. Peut-être même que dans tous les cas nous avons déprotection via l'ion hydroxyde. Par contre, les déprotections avec KOH ne sont pas vraiment connues pour être très chémosélectives entre deux groupements silylés⁸⁸. Une bonne expérience⁹⁵ de contrôle fût de comparer la chémosélectivité entre KO_2 et KOH (voir schéma 6.1. et équation 6.2.)

⁹² San Filippo, Jr., J.; Chern, C.-I.; Valentine, J. S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1678.

⁹³ Gibian, M. J.; Sawyer, D. T.; Ungermann, T.; Tangpoonpholvivat, R.; Morrison, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 640.

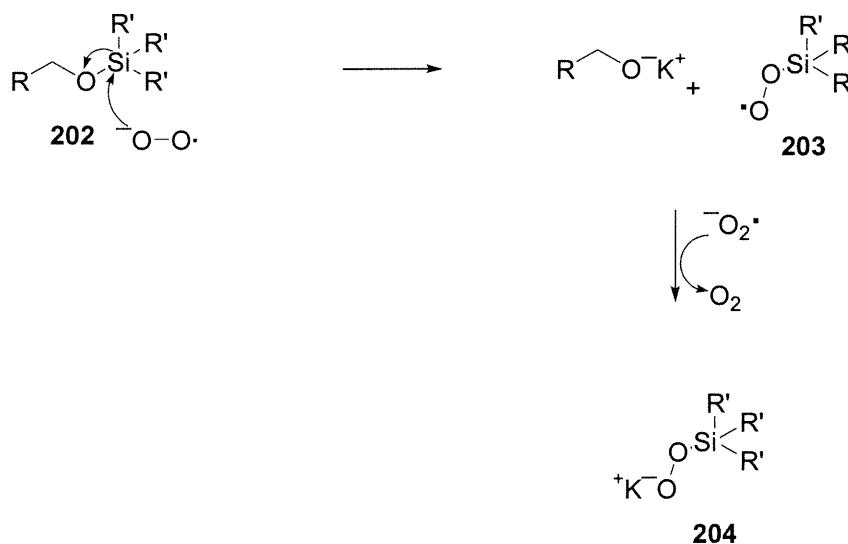
⁹⁴ Forrester, A. R.; Purushotham, V. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 945.

⁹⁵ Cette expérience a été effectuée par Patrick Deroy.



Suite à ces résultats, nous pouvons affirmer, du moins que dans les cas où nous avons une certaine chémosélectivité et dans les cas où le temps de réaction est court, que l'agent qui effectue la déprotection n'est pas l'ion hydroxyde. Lors de la déprotection à l'aide du superoxyde de potassium, deux mécanismes pourraient être envisageables.

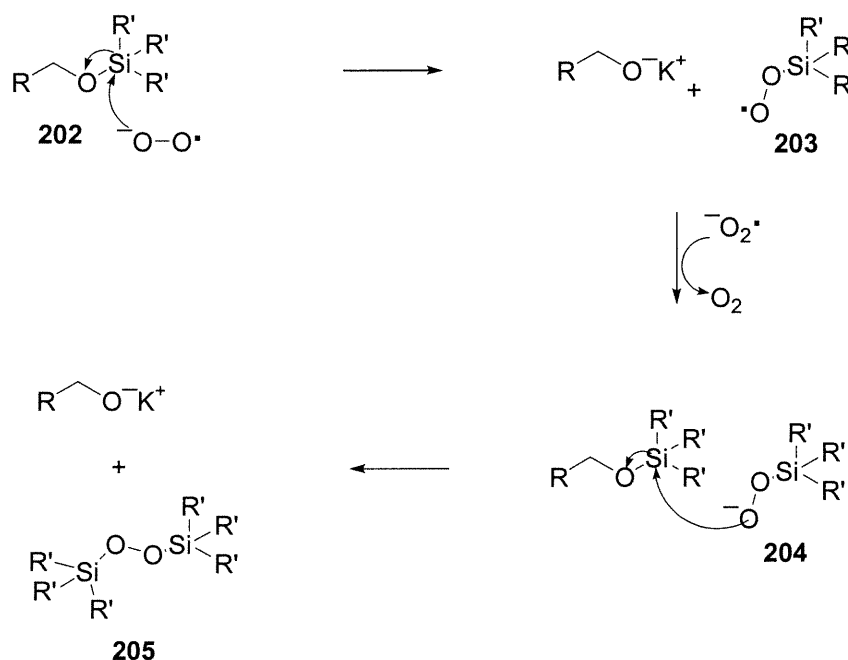
Schéma 6.2. Premier mécanisme plausible



Dans le premier mécanisme, nous impliquons au départ une attaque anionique de O_2^- sur le silyle qui expulse l'alcoolate. Ainsi, nous obtenons le produit de déprotection et l'intermédiaire radicalaire **203**. Par la suite, une autre molécule de KO_2 vient réduire le composé **203**. Ce mécanisme implique alors deux choses. D'une part, il faut deux équivalents de KO_2 pour déprotéger un équivalent de l'alcool protégé. Cette affirmation est facilement

réfutée car dans la majeure partie des déprotections, nous utilisons de 1.3 à 1.5 équivalent de KO_2 pour un équivalent d'alcool protégé. D'autre part, ce dernier implique aussi que le KO_2 remporte la bataille cinétique sur le composé **204**. Pourtant, de fortes raisons nous portent à croire que **204** est beaucoup plus nucléophile en outre, car sa HOMO est plus élevée. Aussi, pour des raisons d'encombrement stérique, **204** devrait être plus facile à solvater que KO_2 car la longueur du lien K-O (inversement proportionnelle à la force de liaison) devrait y être plus longue.

Schéma 6.3. Deuxième mécanisme plausible



Le deuxième mécanisme est identique au départ à celui présenté auparavant. Par contre, dans ce dernier, nous impliquons que le composé **204** est plus nucléophile que le KO_2 (plus rapide) donc, qu'il effectuera une attaque nucléophile sur un autre groupement silylé générant ainsi le dimère **205** et un autre alcoolate. Dans ce mécanisme, un seul équivalent de KO_2 est alors nécessaire pour déprotéger un équivalent d'alcool silylé. Ce qui correspond bien à nos données expérimentales.

Il est à noter que dans les deux mécanismes, la vitesse de la réaction devrait diminuer avec le temps car $[KO_2]$ et **[204]** diminuent avec le temps alors que $[K^+]$ augmente. Nous avons d'ailleurs pu observer ceci expérimentalement, car au début de ces réactions, le produit de déprotection apparaît rapidement. Après un certain temps, la réaction devient très lente et nécessite beaucoup de temps avant de se compléter. Cela peut expliquer la nécessité du léger excès de KO_2 dans nos réactions. Il est aussi envisageable qu'en réalité, le mécanisme véritable soit un mélange du premier et du second et il ressemblerait davantage au second. En fait, que presque tous les intermédiaires **204** arriveraient à former le dimère et que quelques molécules de **204** resteraient sous cette forme monomérique.

Chapitre 7

7. Partie expérimentale

Notes générales

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'argon avec de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous argon. Les solvants suivants ont été préalablement séchés par distillation sur sodium en présence de benzophénone : éther, THF, toluène, benzène et DME. La triéthylamine, la diisopropylamine, le dichlorométhane et l'hexanes ont été distillés sur de l'hydruure de calcium. Finalement, le DMF a été séché sur tamis moléculaire 4 Å. Les autres produits ou solvants utilisés sont de qualité réactif. Dans certains autres cas les solvants (benzène, éther, toluène, DMF, THF et CH₂Cl₂) ont été séchés par un système de filtration de solvants sous pression d'argon qui est constitué de deux colonnes de zéolites, la première pour enlever l'oxygène et la deuxième pour enlever l'eau dudit solvant.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (MERCK GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur un support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: UV, iode / SiO₂, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM) et solution aqueuse de permanganate de potassium. La chromatographie sur colonne est de type "flash"⁹⁶ et utilise un gel de silice MERCK 9385 ou silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz), AV-300 (300 MHz), ARX-400 (400 MHz) et AV-400 (400 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré: chloroforme à 7.26 ppm, méthanol à 3.31

⁹⁶ Still, W. C.; Kahn, K.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

ppm et benzène à 7.15 ppm. L'analyse des spectres RMN ^1H est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^{13}C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AV-300 (75 MHz), ARX-400 (100 MHz) et AV-400 (100 MHz). Tous les déplacements sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré : chloroforme à 77.7 ppm, méthanol à 49.0 et benzène à 129.0 ppm.

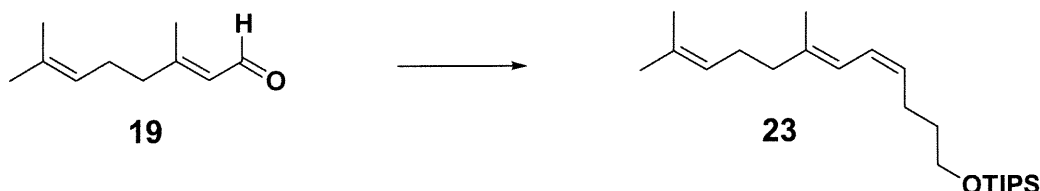
Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (Na). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante et la concentration est exprimée en g / 100 mL.

Les analyses de chromatographie en phase gazeuse ont été effectuées sur un appareil Hewlett Packard 5880 série II équipé d'un injecteur à mode capillaire et d'un détecteur à ionisation de la flamme. La colonne utilisée était une colonne capillaire de silice DB-1 0.32 mm X 30m. Les analyses de HPLC ont été effectuées sur un appareil Agilent série 1100 équipé d'une diode détecteur à l'UV. Une colonne CHIRACEL OD-R a été utilisée.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 783 ou un Perkin-Elmer Spectrum One entre deux plaques de NaCl pour les huiles et les solides. Les bandes d'absorptions majeures sont exprimées en cm^{-1} . Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Buchi et n'ont pas été corrigés.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés purifiés par chromatographie avec des solvants de qualité HPLC et séchés sous vide pendant 24 heures. Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés au Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil de type Autospec Vg de géométrie EBEQQ alors que les masses exactes ont été déterminées sur le spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI) ou par "Fast Atom Bombardement".

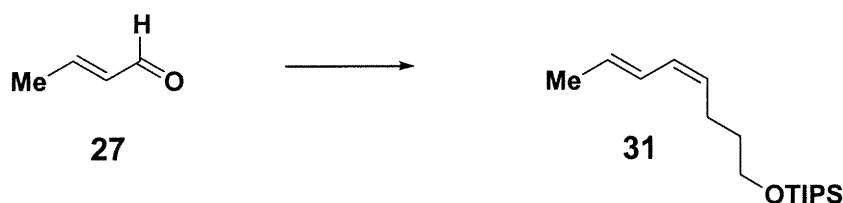
1-Triisopropylsilyloxy-7,11-diméthylododéca-4,6,10-triène



Procédure identique à celle du composé **31**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant 100 % hexanes comme éluant pour donner 75 mg (64 % Rdt) du composé **23** sous forme d'une huile incolore dans un ratio *E,Z* : *E,E* de 88 : 12 déterminé par GC.

$R_f = 0.20$ (100 % Hexanes); RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 6.32 (m, 2H, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{-OTIPS}$), 5.41 (dt, $J_1 = J_2 = 7.4$ Hz, 1H, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{-OTIPS}$), 5.17 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{-C}$), 3.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OTIPS}$), 2.33 (dt, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{-OTIPS}$), 2.11 (m, 4H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}$), 1.63 (m, 8H, $\text{CH}_3\text{-C}-\text{CH}_3$ et $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{-OTIPS}$), 1.51 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 1.07 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$); RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) δ 135.4, 126.6, 122.3, 121.8, 118.0, 60.2, 37.9, 30.7, 24.3, 23.0, 21.5, 15.5, 14.9, 13.6, 9.5; IR (film) 3021, 2940, 2865, 1463, 1382, 1106, 1069, 995, 883, 680 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{OSi}$ (M + H): 365.3218, trouvé : 365.3240.

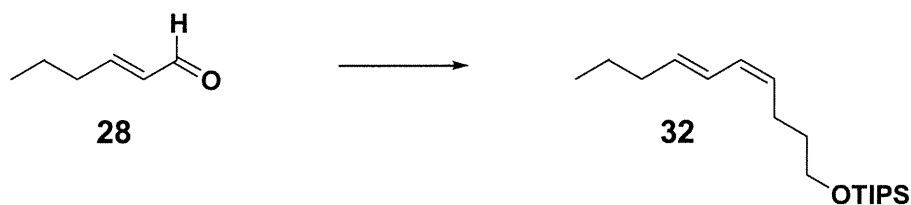
1-Triisopropylsilyloxyocta-4,6-diène



Dans un ballon on mélange la sulfone **20**⁹⁷ (120 mg, 0.323 mmole), le toluène (12 mL) et on y ajoute lentement le KHMDS (0.5 N / toluène, 1.29 mL, 0.646 mmole). On laisse agiter la solution orangée trois minutes et on y ajoute le crotonaldéhyde (23 mg, 0.323 mmole) qui a été préalablement dilué dans 500 μL de toluène. La réaction a été agitée pendant une heure à la température ambiante. Puis, cette dernière est diluée avec de l'éther, traitée avec des solutions de NH_4Cl sat., NaHCO_3 sat., puis NaCl sat. et séchée avec Na_2SO_4 . On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant 100% hexanes pour donner 61 mg de **31** (67 % Rdt) sous forme d'une huile incolore dans un ratio *E,Z* : *E,E* de 91 : 9 déterminé par GC.

$R_f = 0.19$ (100 % Hexanes); RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 6.56 (dd, $J_1 = J_2 = 13.2$, Hz, 1H, Me-CH=CH), 6.15 (dd, $J_1 = J_2 = 10.8$, Hz, 1H, Me-CH=CH=CH), 5.63 (dq, $J = 14.8, 6.7$ Hz, 1H, Me-CH), 5.30 (dt, $J = 10.6, 8.0$ Hz, 1H, CH-CH₂-CH₂), 3.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂-O), 2.27 (dt, $J_1 = J_2 = 7.3$ Hz, 2H, CH-CH₂-CH₂-), 1.68 (quintuplet, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.16 (m, 24H, ((CH₃)₂CH)₃-Si, CH₃-CH); RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) δ 126.9, 126.3, 125.3, 124.9, 60.0, 30.6, 21.5, 15.5, 9.5; IR (film) 3020, 2942, 2866, 1463, 1382, 1107, 983, 882, 680 cm^{-1} ; Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{OSi}$: C, 72.27; H, 12.13. trouvée : C, 72.66; H, 12.54.

1-Triisopropylsilyloxydéca-4,6-diène

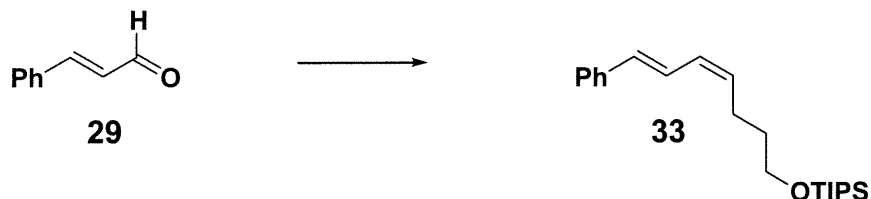


Procédure identique à celle du composé **31**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant 100 % hexanes comme éluant pour donner 53 mg (64 % Rdt) du composé **32** sous forme d'une huile incolore dans un ratio *E,Z* : *E,E* de 90 : 10 déterminé par GC.

$R_f = 0.35$ (100 % Hexanes); RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 6.46 (dd, $J = 15.1, 10.9$, Hz, 1H, Pr-CH=CH), 6.07 (dd, $J_1 = J_2 = 10.9$ Hz, 1H, Pr-CH=CH=CH), 5.57 (dt, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 1H, Pr-CH), 5.32 (dt, $J = 10.6, 7.7$ Hz, 1H, CH-CH₂-CH₂), 3.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH₂-O), 2.28 (dt, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 2H, CH-CH₂-(CH₂)₂-OTIPS), 1.97 (dt, $J_1 = J_2 = 7.3$ Hz, 2H, Et-CH₂-CH=), 1.29 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.06 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃-Si), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃-CH₂); RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) δ 131.7, 127.0, 126.6, 123.7, 60.0, 32.5, 30.6, 21.6, 20.1, 15.5, 11.0, 9.5; IR (film) 3019, 2942, 2866, 1463, 1382, 1108, 1069 983, 883, 680 cm^{-1} ; Analyse élémentaire calculée pour C₁₉H₃₈OSi : C, 73.47; H, 12.33. trouvée : C, 73.61; H, 12.79.

⁹⁷ Pour la caractérisation voir: Berthelette, Carl, Mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 1999.

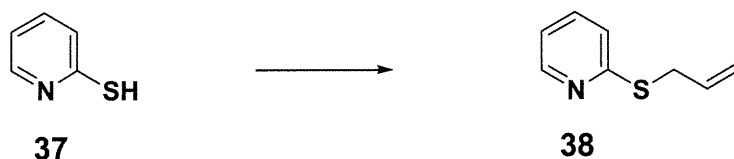
7-Phényl-1-triisopropylsilyloxyhepta-4,6-diène



Procédure identique à celle du composé **31**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant 100 % hexanes comme éluant pour donner 82 mg (70 % Rdt) du composé **33** sous forme d'une huile incolore dans un ratio *E,Z* : *E,E* de 92 : 8 déterminé par GC.

$R_f = 0.22$ (100 % Hexanes); RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.40-7.17 (m, 5H, C_6H_5), 7.12-7.07 (m, 1H, Ph-CH=CH), 6.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, Ph-CH), 6.28 (dd, $J_1 = J_2 = 10.9$, Hz, 1H, Ph-CH=CH=CH), 5.57 (dq, $J = 10.7, 7.8$ Hz, 1H, CH-(CH₂)₃-OTIPS), 3.69 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH₂-OTIPS), 2.46 (dt, $J_1 = J_2 = 7.6$ Hz, 2H, CH₂-(CH₂)₂-OTIPS), 1.68 (quintuplet, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-OTIPS), 1.16 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃-Si); RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) δ 135.3, 127.0, 129.7, 127.0, 126.0, 124.8, 123.9, 121.9, 59.9, 30.5, 21.8, 15.5, 9.5; IR (film) 3059, 3025, 2938, 1493, 1463, 1382, 1248, 1104, 1071, 985, 945, 882, 726, 689 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{OSi}$ (M + H): 345.2599, trouvé : 345.2614.

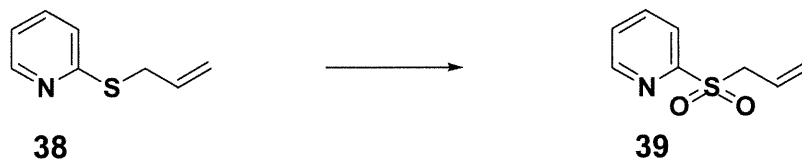
2-Allylsulfanylpyridine



Dans un ballon, la pyridine-2-thiol **37** (2 g, 18.0 mmoles) est mélangée à l'éthanol 95 % (35 mL), puis on y ajoute l'hydroxyde de potassium (0.965 g, 17.2 mmoles). On plonge le ballon dans un bain à 0 °C et le bromure d'allyle (1.42 mL, 16.4 mmoles) est ajouté lentement. On enlève le ballon du bain et on laisse ensuite revenir à la température ambiante. Après deux heures, la réaction est terminée. On évapore l'éthanol, on dilue dans l'éther, on traite successivement avec des solutions de NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat., NaCl sat. et finalement on sèche avec Na₂SO₄. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 15 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 2.3 g (84 % Rdt) du composé **38** sous forme d'une huile incolore qui est identique au produit décrit dans la littérature⁴ selon le spectre RMN ¹H.

$R_f = 0.55$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (dq, $J = 4.9, 0.9$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 7.51-7.46 (m, 1H, CH (Pyr)), 7.20-7.17 (m, 1H, CH (Pyr)), 6.98 (ddd, $J = 7.4, 4.9, 1.0$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 6.01-5.93 (m, 1H, S-CH₂-CH), 5.29 (dq, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1H, S-CH₂-CH-CH(H)), 5.13-5.10 (m, 1H, S-CH₂-CH-CH(H)), 3.84 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 2H, S-CH₂).

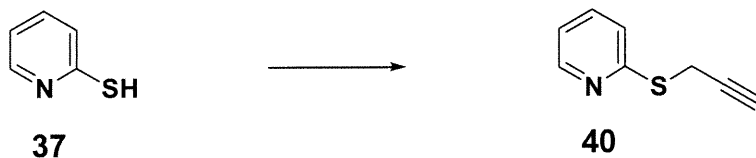
2-(Prop-2-ène-1-sulfonyl)pyridine



Dans un ballon, le composé **38** (600 mg, 3.97 mmoles) a été dissout dans 50 mL de méthanol. Par la suite, le Na_2WO_4 (327 mg, 9.92 mmoles) et le H_2O_2 (30 % / H_2O , 4.05 mL, 39.7 mmoles) ont été ajoutés successivement. La réaction a été agitée ainsi pendant 24 heures à température ambiante. Finalement, elle a été diluée avec CH_2Cl_2 , puis traitée avec Na_2SO_3 . La phase organique a été lavée avec une solution de NaCl sat. puis séchée avec Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, aucune purification n'est nécessaire. On obtient ainsi 620 mg (85 % Rdt) du composé **39** sous forme d'une huile incolore, ce qui est identique au produit décrit dans la littérature⁴ selon le spectre RMN ^1H .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (dq, $J = 4.7, 0.9$ Hz, 1H, *CH* (Pyr)), 8.05 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, *CH* (Pyr)), 7.95 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H *CH* (Pyr)), 7.55 (ddd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, *CH* (Pyr)), 5.83-5.73 (m, 1H, Pyr-S- CH_2 -*CH*), 5.31 (dd, $J = 10.1, 0.9$ Hz, 1H, Pyr-S- CH_2 -*CH-CH*(H)), 5.23 (dq, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1H, Pyr-S- CH_2 -*CH-CH*(H)), 4.13 (dt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 2H, Pyr-S- CH_2).

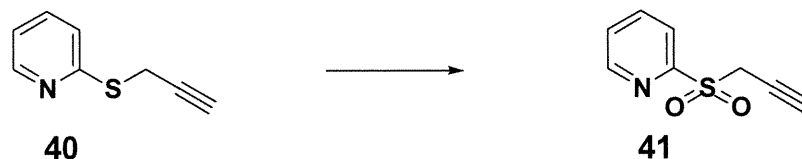
2-Prop-2-ynylsulfanylpyridine



La procédure utilisée est identique à celle pour le composé **38**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 10 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 2.86 g (85 % Rdt) du composé **40** sous forme d'une huile incolore.

$R_f = 0.45$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48-8.46 (m, 1H, *CH* (Pyr)), 7.54-7.50 (m, 1H, *CH* (Pyr)), 7.23-7.21 (m, 1H, *CH* (Pyr)), 7.04-7.00 (m, 1H, *CH* (Pyr)), 3.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, Pyr-S-*CH*₂-CH), 2.20 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, *CH*₂-C-*CH*); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 150.0, 136.6, 122.5, 120.4, 80.8, 70.9, 18.6; SMHR calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}$: 149.0299, trouvé :149.0300.

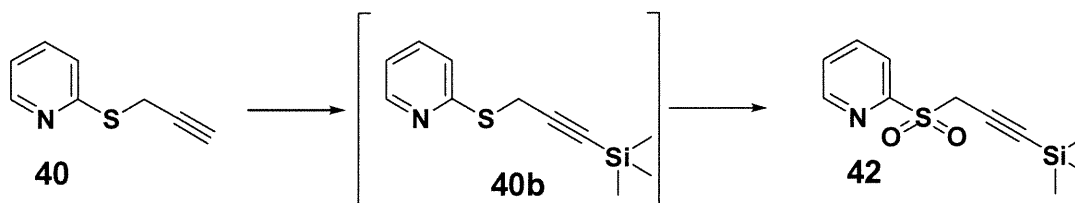
2-(Prop-2-yne-1-sulfonyl)pyridine



La procédure utilisée est identique à celle du composé **39**. Le solide blanc est recristallisé dans un mélange hexanes / méthanol. On obtient ainsi 1.69 g (88 % Rdt) du composé **41**.

$R_f = 0.44$ (60 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 8.07-7.97 (m, 1H, CH (Pyr)), 7.63-7.58 (m, 1H, CH (Pyr)), 4.32 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, Pyr-SO₂-CH₂), 2.27 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, CH₂-C-CH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 150.8, 138.5, 128.2, 123.6, 76.5, 71.4, 44.5; IR (film) 3286, 3268, 3081, 2965, 2906, 1580, 1430, 1322, 1246, 1176, 1148, 1110, 1084, 992, 869, 788, 767, cm⁻¹; SMHR calculé pour C₈H₇NO₂S: 181.0198, trouvé : 181.0206.

2-(3-Triméthylsilanylprop-2-yne-1-sulfonyl)pyridine

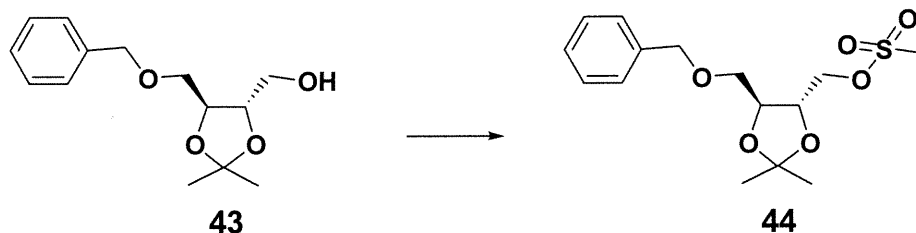


Dans un ballon, le composé **40** (497 mg, 3.33 mmoles) et le THF (30 mL) sont mélangés, puis le ballon est plongé dans un bain à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Par la suite, on ajoute le BuLi (2,5 N / hexanes, 1.40 mL, 3.50 mmoles) goutte-à-goutte. La réaction est ensuite agitée pendant 15 minutes puis, on y ajoute le TMS-Cl (465 μL , 3.66 mmoles) lentement. Après deux heures, la réaction est terminée, on ajoute H₂O puis une solution de NH₄Cl sat. et on laisse ainsi agiter et remonter la température jusqu'à l'ambiante. On dilue dans l'éther, on traite avec des solutions de NaHCO₃ sat., NaCl sat. et on sèche avec Na₂SO₄. On concentre sur l'évaporateur rotatif et le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel pour l'étape suivante. La masse brute du produit **40b** est de 692 mg (94 % Rdt. brut).

Pour l'oxydation la procédure utilisée est la même que pour le composé **39**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 30 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 768 mg (86 % Rdt. (deux étapes)) du composé **42** sous forme d'une poudre blanche.

$R_f = 0.20$ (30 % AcOEt / Hexanes); p.f. 42-44 $^{\circ}\text{C}$; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80-8.79 (m, 1H, CH (Pyr)), 8.14-8.12 (m, 1H, CH (Pyr)), 7.98 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 7.59 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 0.8$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 4.29 (s, 2H, Pyr-SO₂-CH₂), 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 150.8, 138.1, 128.1, 124.1, 94.8, 92.3, 77.6, 46.2; IR (film) 3813, 3745, 3656, 2961, 2905, 2184, 1580, 1429, 1329, 1252, 1172, 1112, 1083, 1043, 992, 848, 761, 643, 586 cm^{-1} ; SMHR calculé pour C₁₁H₁₅NO₂SSi: 253.0593, trouvé : 253.0603.

Méthanesulfonate de 5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolane-4-ylméthyle

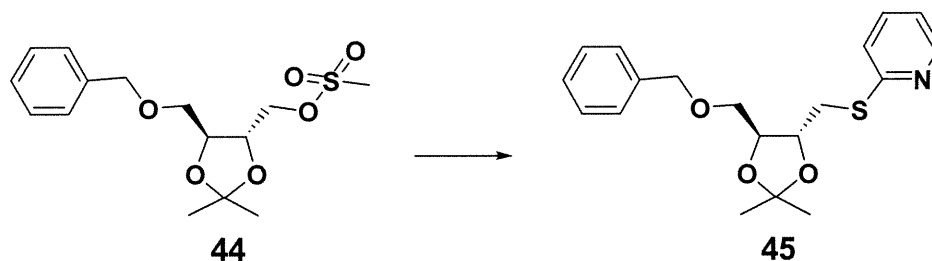


Dans un ballon, on dissout l'alcool⁹⁸ de départ **43** (2.42 g, 9.59 mmoles) dans 40 mL de CH₂Cl₂ et on plonge ce dernier dans un bain à 0 °C. Par la suite, la triéthylamine (2.00 mL, 14.2 mmoles) et le chlorure de méthanesulfonate (891 µL, 11.5 mmoles) sont ajoutés successivement. On laisse ainsi réagir à 0 °C pendant trois heures et la réaction est complète. La solution est diluée avec de l'éther puis traitée avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther et les phases organiques sont traitées avec des solutions de NaHCO₃ sat. et NaCl sat. Le tout est séché sur Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif et la purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 10-25 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 2.66 g (84 % Rdt.) du composé **44** sous forme d'une huile incolore.

R_f = 0.43 (50 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 5H, C₆H₅), 4.58 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.43 (dd, *J* = 11.2, 3.0 Hz, 1H, CH(H)-OMs), 4.27 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H, CH(H)-OBn), 4.15-4.02 (m, 2H, BnO-CH₂-CH-CH₂), 3.69 (dd, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 1H, CH(H)-OMs), 3.57 (dd, *J* = 10.1, 5.5 Hz, 1H, CH(H)-OMs), 3.02 (s, 3H, CH₃-SO₃-CH₂), 1.42 (s, 6H, (CH₃)₂C); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.0, 128.9, 128.3, 128.2, 110.7, 77.3, 76.2, 74.1, 70.4, 69.4, 38.0, 27.4, 27.3; SMHR calculé pour C₁₅H₂₃O₆S (M+H): 331.1215, trouvé : 331.1222.

⁹⁸ Pour la caractérisation et la préparation de ce produit voir: Ancil, Éric, Mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 2000.

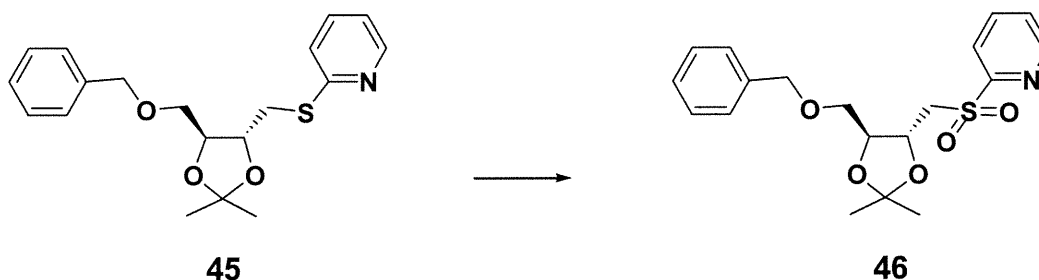
2-(5-Benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl- [1,3] dioxan-4-ylméthylsulfany)pyridine



Dans un ballon, la pyridine-2-thiol (723 mg, 6.50 mmoles) a été dissoute dans 22 mL de DMF. Le ballon a été placé dans un bain à 0 °C et le NaH a été ajouté par petites portions (260 mg, 6.50 mmoles). La solution a été agitée 15 minutes, puis le composé **44** (1.79 g, 5.42 mmoles) a été ajouté. On laisse revenir la solution à la température ambiante, puis on chauffe à 60 °C pendant trois heures, après quoi la réaction est terminée. La solution est diluée avec de l'éther puis traitée avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther et les phases organiques sont traitées avec des solutions de NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat. et NaCl sat. Le tout est séché sur Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif et la purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 25 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 1.42 g (76 % Rdt) du composé **45** sous forme d'une huile incolore.

$R_f = 0.40$ (40 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35-8.32 (m, 1H, CH (Pyr)), 7.48-7.42 (m, 1H, CH (Pyr)), 7.36-7.27 (m, 5H, C₆H₅), 7.19-7.15 (m, 1H, CH (Pyr)), 6.99-6.94 (m, 1H, CH (Pyr)), 4.58 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, O-CH₂-Ph), 4.17-4.05 (m, 2H, BnO-CH₂-CH-CH-CH₂-SPyr), 3.73-3.42 (m, 4H, BnO-CH₂-CH-CH-CH₂-SPyr), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 149.7, 138.5, 136.3, 136.3, 128.1, 128.0, 122.7, 119.9, 110.0, 79.9, 77.6, 73.9, 71.1, 32.4, 27.6, 27.5; IR (film) 3064, 3031, 2986, 2932, 2864, 1580, 1557, 1455, 1415, 1370, 1251, 1215, 1124, 1089, 1043, 986, 911, 868, 759, 698 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₉H₂₄NO₃S: (M+H) 346.1477, trouvé :346.1467.

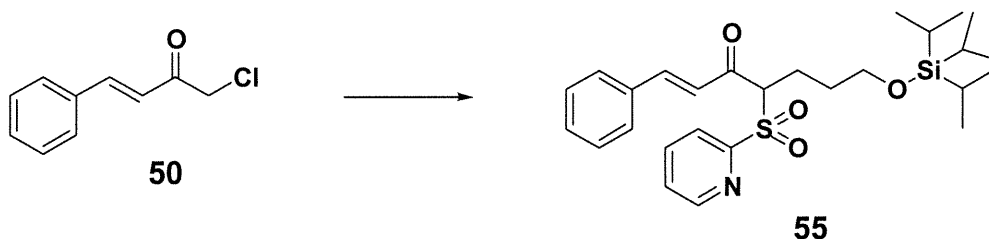
2-(5-Benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl- [1,3] dioxolan-4-ylméthanesulfonyl)pyridine



La procédure utilisée est la même que celle du composé **39**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 30 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 1.43 g (96 % Rdt) du composé **46** sous forme d'un solide blanc.

$R_f = 0.24$ (50 % AcOEt / Hexanes); p.f. 67-70 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz 1H, CH (Pyr)), 8.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 7.91 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 7.52 (dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 7.38-7.30 (m, 5H, C_5H_6), 4.55 (s, 2H, O- CH_2 -Ph), 4.33 (td, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 1H, BnO- CH_2 -CH-CH- CH_2 -SPyr), 3.97 (m, 1H, BnO- CH_2 -CH-CH- CH_2 -SPyr), 3.81 (dd, $J = 14.5, 8.5$ Hz, 1H, BnO- CH_2 -CH-CH-CH(H)-SPyr), 3.68-3.62 (m, 2H, BnO- CH_2 -CH-CH- CH_2 -SPyr), 3.55 (dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1H, BnO- CH_2 -CH-CH-CH(H)-SPyr), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.17 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 150.3, 138.3, 138.0, 128.9, 128.2, 128.1, 122.7, 110.7, 79.2, 74.1, 73.6, 70.3, 55.7, 27.2, 27.1; IR (film) 3062, 3031, 2987, 2932, 2868, 1580, 1454, 1428, 1318, 1252, 1216, 1167, 1082, 1027, 992, 739, 700cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$: (M+H) 378.1375, trouvé : 378.1385.

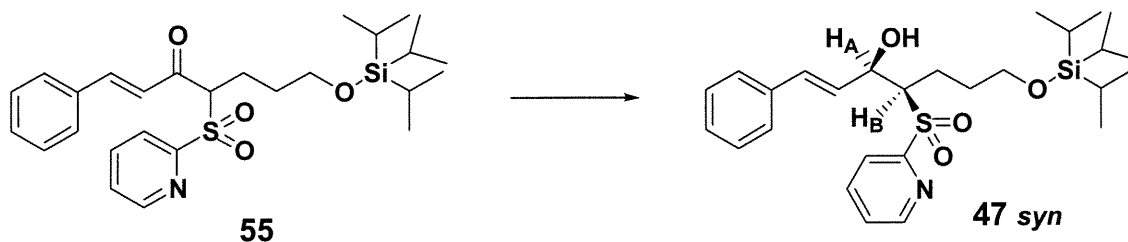
1-Phényl-4-(pyridine-2-sulfonyl)-7-triisopropylsilyloxyhept-1-èn-3-one



Dans un ballon, la sulfone **20** (4.63 g, 12.5 mmoles) a été dissoute dans le THF et ce dernier a été déposé dans un bain à -78°C . Le NaHMDS (1N / THF, 31 mL, 31.1 mmoles) a été ajouté très lentement. Après une heure d'agitation, le chlorure d'acide **50** a été ajouté par petites portions. La solution est agitée pendant une heure à cette même température puis, le bain est retiré. Cette dernière est diluée dans l'éther, traitée avec des solutions de NH_4Cl sat., NaHCO_3 sat., puis NaCl sat. et séchée avec Na_2SO_4 . On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant 100% hexanes pour donner 61 mg (67 % Rdt) de **55** sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 8.12 (s, 1H, CH (Pyr)), 7.73 (s, 1H, CH (Pyr)), 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, Ph- $\text{CH}=\text{CH}$), 7.18 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, Ph- $\text{CH}=\text{CH}$), 7.11-6.91 (m, 5H, C_6H_5), 6.70 (m, 1H, CH (Pyr)), 6.34 (m, 1H, CH (Pyr)), 5.05 (dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, 1H, Ph- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}$), 3.44 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-OTIPS}$), 2.68-2.36 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OTIPS}$), 1.61-1.42 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OTIPS}$), 0.98 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{-Si}$); RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) δ 187.2, 154.9, 147.0, 141.6, 134.7, 131.8, 127.9, 126.1, 124.5, 124.0, 122.5, 120.3, 68.8, 60.0, 27.7, 20.7, 15.4, 9.4; SMHR calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SNSi}$ (M + H): 502.2447, trouvé : 502.2433.

(*Syn*) 1-Phényl-4-(pyridine-2-sulfonyl)-7-triisopropylsilyloxyhept-1-èn-3-ol



Dans un ballon, le L-Selectride (1N, 462 μ L, 0.925 mmole) a été dissout dans 3 mL de THF. Ce dernier est ensuite plongé dans un bain à -78°C . Puis, le composé **55** préalablement dilué dans le THF est ajouté lentement au contenu de la solution de l'agent réducteur. La solution a été agitée ainsi pendant deux heures avant d'être complète. La solution a été traitée avec MeOH et AcOEt. Ensuite, la solution est diluée avec de l'éther puis traitée avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther et les phases organiques sont traitées avec des solutions de NH_4Cl sat., NaHCO_3 sat. et NaCl sat. Le tout est séché sur Na_2SO_4 . On concentre sur un évaporateur rotatif et la purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 10 % acétate d'éthyle dans le toluène pour donner 135 mg (65 % Rdt) du composé **47 syn** sous forme d'une huile incolore.

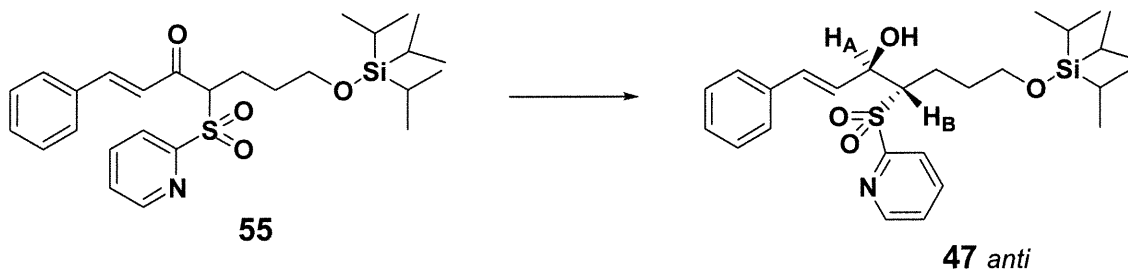
Par RMN ^1H et DEPT on observe la présence d'un seul diastéréoisomère qui est le *syn*, ce qui correspond aux données obtenues dans la littérature^{99, 100} lors de l'usage du L-Selectride pour la réduction de β -cétosulfone. De plus, la constante J_{AB} est plus grande dans le cas du composé **47 syn** que dans le cas du composé **47 anti**. Il est généralement accepté dans la littérature¹⁰¹ que la constante J_{AB} est plus grande pour les diastéréoisomères *syn* que pour les diastéréoisomères *anti* notamment à cause de la formation de lien hydrogène dans le cas de ce dernier.

⁹⁹ Julia, M.; Launay, M.; Stacino, J.-P.; Verpeaux, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2465..

¹⁰⁰ Shimagaki, M.; Maeda, T.; Matsuzaki, Y.; Hori, I.; Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4775.

¹⁰¹ Pasto, D. J.; Cumbo, C. C.; Fraser, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2194.

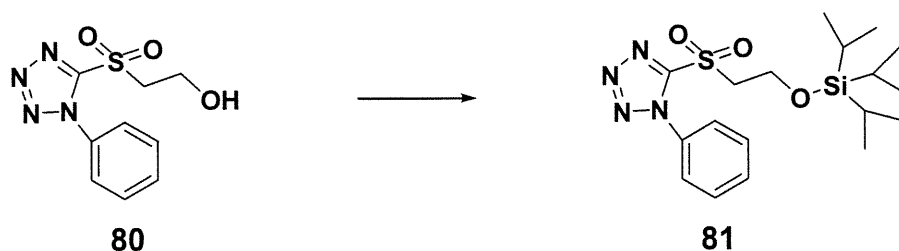
$R_f = 0.44$ (30 % AcOEt / Toluène); RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 8.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 7.12-6.92 (m, 5H, C_6H_5), 6.75 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 6.56 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, Ph-CH), 6.39-6.36 (m, 1H, CH (Pyr)), 6.10 (dd, $J = 16.1, 5.8$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 4.87 (dd, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH-OH), 4.16 (dd, $J = 11.9, 6.0$ Hz, 1H, CH-SO₂-Pyr), 3.51 (s, 1H, OH), 3.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂-OTIPS), 2.22-2.03 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OTIPS), 1.83-1.61 (m, 2H, CH₂-CH₂-OTIPS), 0.97 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃-Si); RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) δ 156.4, 146.7, 134.9, 134.0, 129.0, 126.4, 125.8, 125.0, 124.1, 123.6, 119.1, 68.3, 62.2, 60.4, 28.1, 19.7, 15.4, 9.4; IR (film) 3512, 3062, 2943, 2861, 1462, 1428, 1315, 1167, 1110, 1071, 882, 748, 689 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{SSi}$ (M + H): 504.2604, trouvé : 504.2615.

(Anti) 1-Phényl-4-(pyridine-2-sulfonyl)-7-triisopropylsilyloxy-hept-1-èn-3-ol

Dans un ballon, le CeCl_3 (1.46 g, 5.90 mmoles) a été dissout dans 50 mL de méthanol puis, la cétosulfone **55** a été ajoutée (1.48 g, 2.95 mmoles). Finalement, le NaBH_4 (225 mg, 5.90 mmoles) a été ajouté par petites portions. La solution a été agitée ainsi pendant deux heures à température ambiante avant d'être complète. Ensuite, la solution est diluée avec de l'éther puis traitée avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther et les phases organiques sont traitées avec de solutions de NH_4Cl sat., NaHCO_3 sat. et NaCl sat. Le tout est séché sur Na_2SO_4 . On concentre sur un évaporateur rotatif et la purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 10 % acétate d'éthyle dans le toluène pour donner 675 mg (45 % Rdt) du composé **47 anti** et 404 mg (27 % Rdt) du composé **47 syn**. Par RMN ^1H et DEPT on observe bien la différence entre les deux diastéréoisomères. J_{AB} est différent entre les diastéréoisomères *syn* et *anti*.

$R_f = 0.30$ (30 % AcOEt / Toluène); RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.88 (dq, $J = 4.7, 0.8$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 7.78 (dt, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 7.20-6.99 (m, 5H, C_6H_5), 6.91 (dd, $J = 15.8, 1.8$ Hz, 1H, Ph-CH), 6.76 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, CH (Pyr)), , 6.32 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.1$ Hz, 1H, CH (Pyr)), 6.10 (ddd, $J = 15.8, 4.5, 0.8$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.42 (dd, $J = 4.3, 2.2$ Hz, 1H, CH-OH), 4.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH-SO₂-Pyr), 3.70 (m, 1H, OH), 3.37 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH₂-OTIPS), 2.18-1.86 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OTIPS), 1.78-1.59 (m, 2H, CH₂-CH₂-OTIPS), 0.92 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃-Si); RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) δ 154.5, 146.5, 135.3, 134.3, 128.4, 126.0, 125.9, 125.1, 124.1, 124.0, 120.1, 66.7, 65.3, 60.2, 29.4, 17.1, 15.4, 9.3; IR (film) 3512, 3059, 3027, 2942, 2865, 1462, 1428, 1312, 1160, 1111, 1071, 970, 882, 748, 689 cm^{-1}

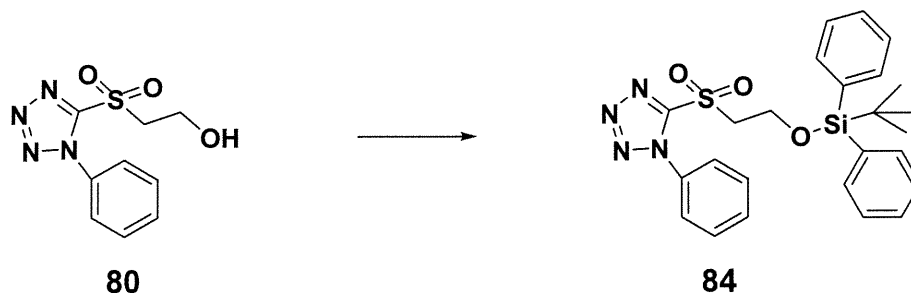
1-Phényl-5-(2-triisopropylsilyloxyéthanesulfonyl)-1H-tétrazole



Dans un ballon, on dissout l'alcool **80**⁴⁴ de départ (200 mg, 0.787 mmoles) dans le DMF (5 mL) puis, on y ajoute l'imidazole (107 mg, 1.57 mmoles). Le ballon est ensuite plongé dans un bain à 0 °C. Finalement, on ajoute le TIPS-Cl lentement et on retire le ballon du bain. On laisse ainsi réagir à la température de la pièce pendant deux heures. Ensuite, la solution est diluée avec de l'éther puis traitée avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther et les phases organiques sont traitées avec de solutions de NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat. et NaCl sat. Le tout est séché sur Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif et la purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 10 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 313 mg (97 % Rdt) du composé **81** sous forme d'un solide blanc cristallin. Le produit est identique à celui décrit la littérature⁴⁴ selon le spectre RMN ¹H.

R_f = 0.45 (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.56 (m, 5H, C₆H₅), 4.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂-O-TIPS), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O-TIPS), 1.02 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 131.9, 130.1, 125.6, 59.0, 57.5, 18.2, 12.2; IR (film) 2943, 2867, 1499, 1461, 1349, 1154, 1096, 893, 773, 740, 688 cm⁻¹.

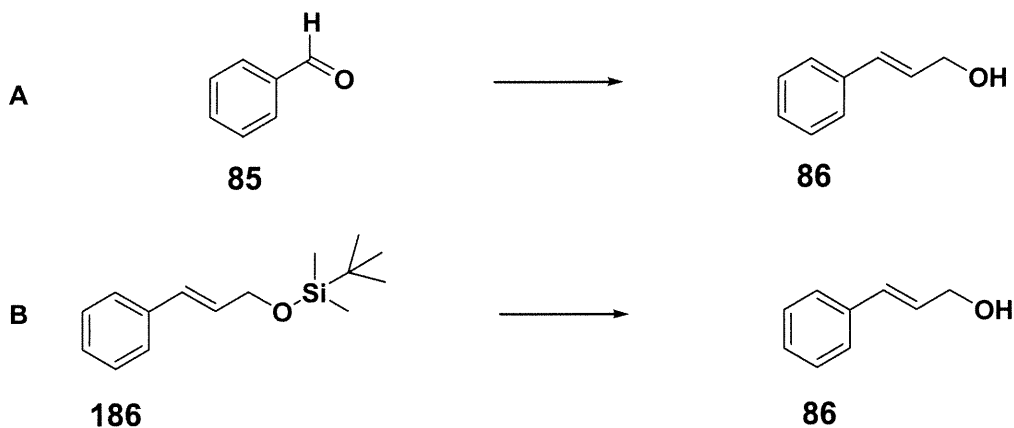
5-[2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)éthanesulfonyl]1-phényl-1*H*-tétrazole



La procédure utilisée est la même que pour le composé **81** sauf que le TBDPS-Cl est utilisé au lieu du TIPS-Cl. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 10 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 615 mg (90 % Rdt) du composé **84** sous forme d'un solide blanc et cristallin.

$R_f = 0.45$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.36 (m, 15H, C_6H_5), 4.18 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-TBDPS}$), 3.99 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-TBDPS}$), 0.97 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153.9, 135.3, 132.9, 132.1, 131.3, 129.9, 129.5, 127.8, 125.1, 58.0, 57.2, 26.4, 18.8; IR (film) 3070, 2931, 2889, 2858, 1498, 1428, 1346, 1151, 735, 702, 688 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_4\text{Si}$: 493.1729, trouvé : 493.1717.

3-Phénylprop-èn-1-ol



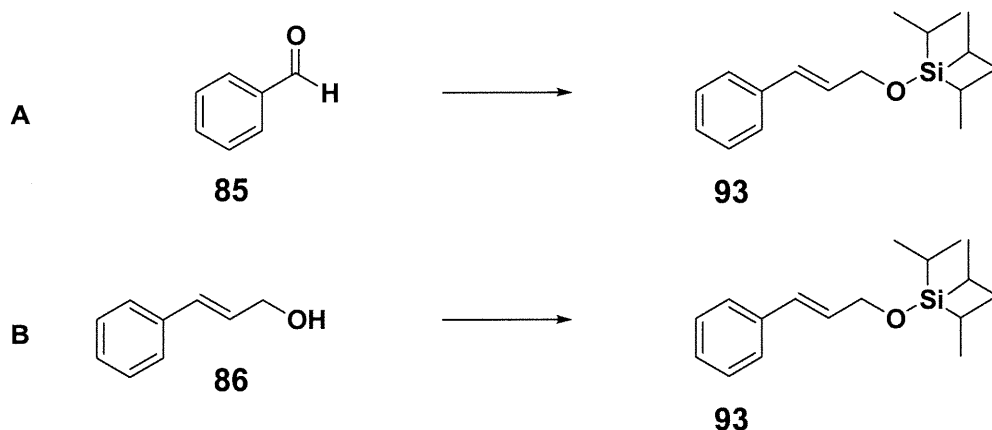
(A) Dans un ballon, le composé **81** (75 mg, 0.183 mmole) est dissout dans le DME puis on y ajoute le benzaldéhyde (19 μ L, 0.183 mmole). Par la suite, ce dernier est plongé dans un bain à - 78 °C et le KHDMS (1N / DME, 366 μ L, 0.366 mmole) est ajouté très lentement (1 goutte / 2 secondes). Après l'addition, on laisse agiter la solution pendant deux à trois minutes et on retire le ballon du bain, permettant ainsi à la réaction de revenir jusqu'à la température ambiante. Après une heure, il y a disparition complète du composé **81** par CCM et on note la présence de l'alcool allylique protégé. On ajoute alors le TBAF (1N / THF, 732 μ L, 0.732 mmole) et après une heure, il y a disparition complète de l'alcool allylique protégé. Ensuite, la solution est diluée avec de l'éther, puis traitée avec une solution de NH_4Cl sat. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther et les phases organiques sont traitées avec des solutions de NH_4Cl sat., NaHCO_3 sat. et NaCl sat. Le tout est séché sur Na_2SO_4 . On concentre sur un évaporateur rotatif et la purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 20 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 16,5 mg (67 % Rdt) du composé **86**.

(B) Dans un ballon l'alcool protégé **186** est pesé (200 mg, 0.805 mmole); puis on y ajoute le DMF (5 mL) et finalement le KO_2 (86 mg, 1.21 mmole). Lorsque la réaction est terminée, après 18 heures, on ajoute de l'eau, on dilue avec de l'éther, puis on traite avec de solutions de NH_4Cl sat., NaHCO_3 sat. et NaCl sat. On sèche finalement avec Na_2SO_4 . On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 15-30% acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 68 mg du composé **86** (63 % Rdt.). Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature¹⁰².

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.20 (m, 5H, *CH* (Ph)), 6.60 (d, $J = 15.9$, 1H, Ph-*CH*) 6.35 (dt, $J = 15.8, 5.7$ Hz, 1H, *CH-CH}_2\text{-O}*), 4.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, *CH-CH}_2\text{-O}*), 1.43 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, *OH*).

¹⁰² Produit commercial Aldrich.

3-Phényl-1-triisopropylsilyloxyprop-2-ène

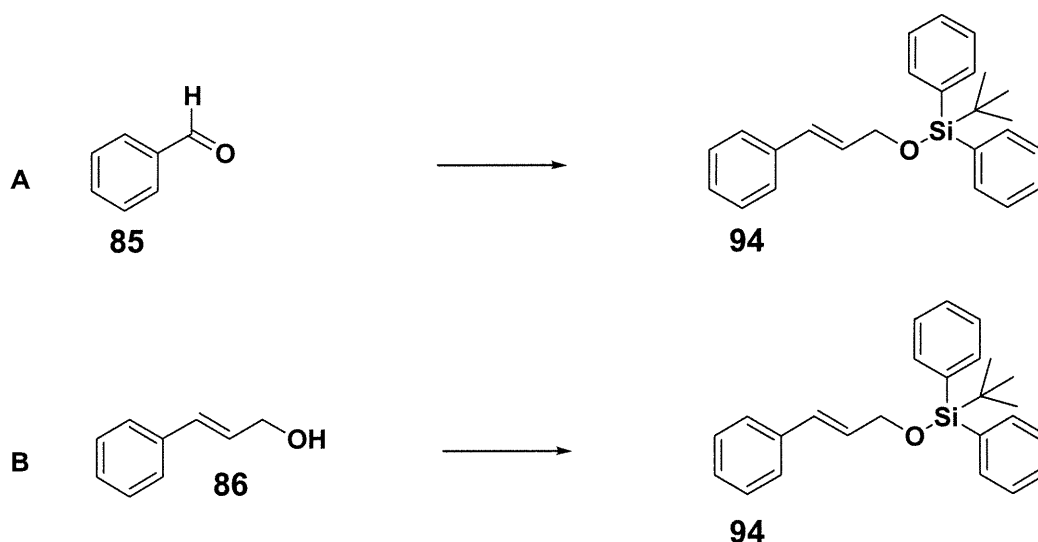


(A) La procédure utilisée est identique à celle du composé **99**, mais en utilisant la sulfone **81** au lieu de **84**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 15 mg (83 % Rdt) du composé **93** (huile incolore) dans un ratio *E* : *Z* de 96 : 4 déterminé par GC.

(B) La procédure utilisée est identique à celle du composé **81**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 942 mg (87 % Rdt) du composé **93**, une huile incolore.

$R_f = 0.62$ (10 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.19 (m, 5H, C₆H₅), 6.62 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, Ph-CH), 6.27 (dt, *J* = 15.9, 4.7 Hz, 1H, CH-CH₂-O), 4.41 (d, *J* = 3.25 Hz, 2H, CH-CH₂-O), 1.08 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃Si); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137.7, 129.8, 129.5, 128.9, 127.6, 126.8, 64.3, 18.5, 12.5; IR (film) 3028, 2942, 2866, 1463, 1130, 1058, 1033, 962, 882, 689cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₈H₃₀OSi: 290.2066, trouvé : 290.2065.

1-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-phénylprop-2-ène



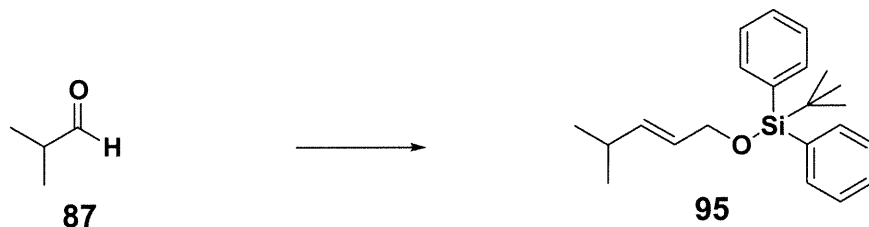
(A) La procédure utilisée est identique à celle du composé **99**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 33,5 mg (63 % Rdt) du composé **94** (huile incolore) dans un ratio *E* : *Z* de > 99 : 1 déterminé par GC. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature¹⁰³ selon le spectre RMN ¹H.

(B) La procédure utilisée est identique à celle du composé **81**, mais en utilisant TBDPS-Cl au lieu de TIPS-Cl. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 1.29 g (93 % Rdt) du composé **94**, sous forme d'une huile incolore.

$R_f = 0.28$ (5 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.20 (m, 15H, CH (Ph)), 6.62 (d, $J = 15.9$, 1H, Ph-CH), 6.26 (dt, $J = 15.9, 4.9$ Hz, 1H, CH-CH₂-O), 4.35 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 2H, CH-CH₂-O), 1.07 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹⁰³ D'Sa, B. A.; Mcloed, D.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5057.

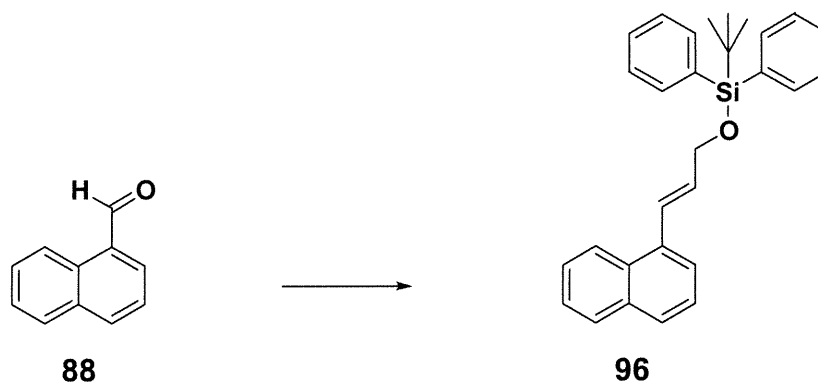
1-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-4-méthylpent-2-ène



La procédure utilisée est identique à du composé **99**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 30 mg (62 % Rdt) du composé **95** (huile incolore) dans un ratio *E* : *Z* de 95 : 5 déterminé par GC.

$R_f = 0.84$ (10 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H, *CH* (Ph)), 7.45-7.35 (m, 3H, *CH* (Ph)), 5.61 (dd, $J = 15.5, 6.2$ Hz, 1H, *CH=CH-CH}_2\text{-O}*), 5.49 (dt, $J = 15.7, 4.8$ Hz, 1H, *CH-CH}_2\text{-O}*), 4.17 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, *CH-CH}_2\text{-O}*), 2.28 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}$), 1.06 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH=CH}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138.8, 136.0, 134.4, 130.0, 128.0, 126.1, 65.3, 31.0, 27.3, 23.5, 22.7, 19.7; IR (film) 3071, 2957, 2931, 2857, 1472, 1428, 1111, 971, 823, 701 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Si}$ (M-H): 337.1988, trouvé : 337.1986.

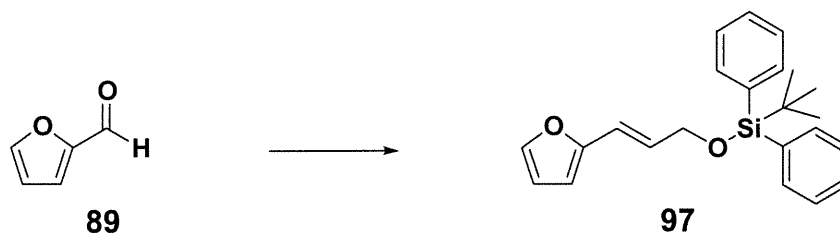
1-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-(1-naphtyl)prop-2-ène



La procédure utilisée est identique du pour le composé **99**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 43 mg (63 % Rdt) du composé **96** (huile incolore) dans un ratio *E* : *Z* de > 99 : 1 déterminé par GC.

$R_f = 0.76$ (10 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09-8.06 (m, 1H, *CH* (Napht)), 7.87-7.83 (m, 1H, *CH* (Napht)), 7.79 (m, 16H, 5 *CH* (Napht), 10 *CH* (Ph), Napht-*CH-CH*), 6.32 (dt, $J = 15.6, 4.6$ Hz, 1H, Napht-*CH-CH*), 4.51 (dd, $J = 4.6, 1.8$ Hz, 2H, *CH}_2*-OTBDPS), 1.14 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 136.0, 135.5, 134.1, 134.0, 132.4, 131.7, 130.2, 128.9, 128.2, 128.1, 126.9, 126.4, 126.1, 126.0, 124.4, 124.2, 65.1, 27.3, 19.8; IR (film) 3070, 2958, 2930, 2857, 1590, 1472, 1428, 1112, 1060, 965, 823, 782, 701 cm^{-1}

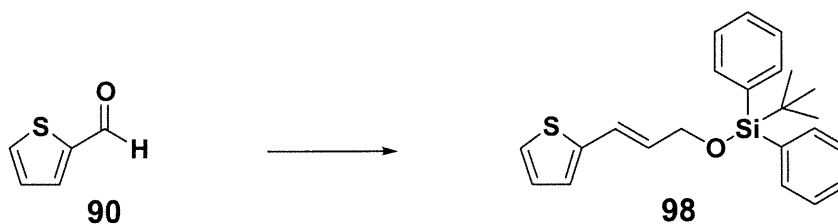
1-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-(2-furyl)prop-2-ène



La procédure utilisée est identique à celle du composé **99**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 24 mg (70 % Rdt) du composé **97** (huile incolore) dans un ratio *E* : *Z* de 93 : 7 déterminé par GC.

$R_f = 0.73$ (10 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.70 (m, 4H, *CH* (Ph)), 7.47-7.27 (m, 7H, 6 *CH* (Ph), 1 *CH* (Furyle)), 6.55 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, Furyle-*CH-CH*), 6.38 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, *CH* (Furyle)), 6.31-6.20 (m, 2H, 1 *CH* (Furyle), 1 *CH-CH}_2\text{-O}*), 4.37 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 2H, *CH-CH}_2\text{-O}*), 1.10 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 142.1, 136.0, 134.0, 130.1, 130.0, 128.1, 128.0, 118.1, 111.7, 107.7, 64.3, 27.3, 19.7; IR (film) 3070, 2930, 2856, 1472, 1428, 1112, 1012, 961, 822, 737, 702 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$: 362.1702, trouvé : 362.1707.

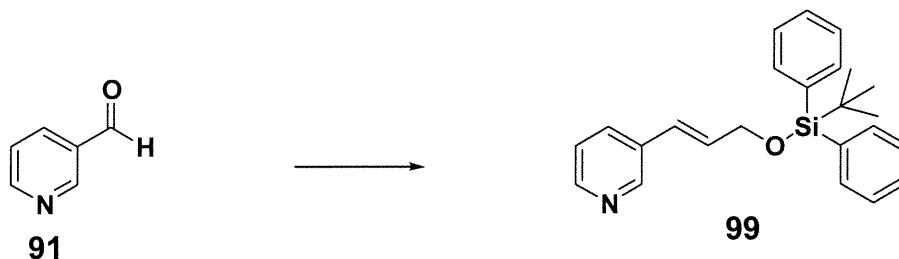
1-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-(2-thiophène)prop-2-ène



La procédure utilisée est identique du pour le composé **99**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 24 mg (55 % Rdt) du composé **98** (huile incolore) dans un ratio *E* : *Z* de 95 : 5 déterminé par GC.

$R_f = 0.79$ (10 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.60 (m, 4H, *CH* (Ph)), 7.44-7.30 (m, 6H, *CH* (Ph)), 7.11 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, *CH* (Thiophène)), 6.94-6.90 (m, 1H, *CH* (Thiophène)), 6.75 (d, $J = 15.6$, 1H, Thiophène-*CH=CH*) 6.10 (dt, $J = 15.6, 4.8$ Hz, 1H, *CH-CH}_2\text{-O}*), 4.30 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 2H, *CH-CH}_2\text{-O}*), 1.06 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142.8, 135.9, 134.0, 130.1, 128.9, 128.1, 127.7, 125.7, 124.3, 123.1, 64.5, 27.3, 19.7; IR (film) 3070, 2930, 2856, 1428, 1112, 965, 781, 701 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{OSSi}$: 378.1474, trouvé : 378.1476.

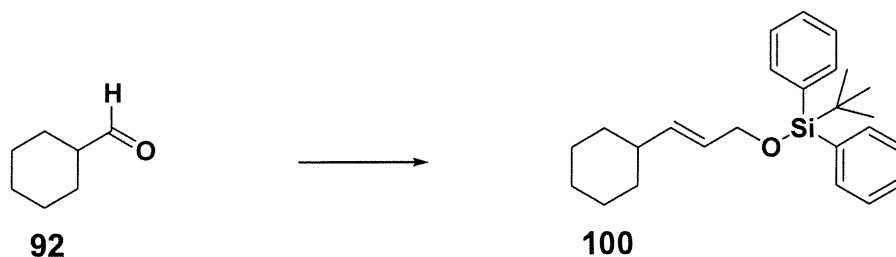
1-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-(3-pyridyl)prop-2-ène



Dans un ballon, on dissout la sulfone **84** (80 mg , 0.162 mmole) dans 5 mL de DME puis, l'aldéhyde (16 μ L, 0.162 mmole) y est ajouté. Le ballon est plongé dans un bain à -78°C et on ajoute lentement la base soit KHMDS (1.0 N / DME, 324 μ L, 0,324 mmole). On laisse agiter trois minutes à cette température, puis le ballon est retiré du bain et on laisse revenir à l'ambiante. Après une heure, la réaction est terminée. Cette dernière est diluée dans l'éther, traitée avec NH_4Cl sat., NaHCO_3 sat. puis, NaCl sat. et séchée avec Na_2SO_4 . On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5-10% acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 32 mg de **99** (56 % Rdt) dans un ratio *E* : *Z* de >99 : 1 déterminé par GC

$R_f = 0.22$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H, *CH* (Pyr)) 8.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, *CH* (Pyr)), 7.67 (m, 1H de *CH* (Pyr), 5H de *CH* (Ph)), 7.39 (m, 6H, *CH* (Ph)), 7.23 (m, 1H, *CH* (Pyr)), 6.62 (d, $J = 15.9$, 1H, Pyr-*CH*-*CH*), 6.32 (dt, $J = 15.9, 4.6$ Hz, 1H, *CH*- CH_2 -O), 4.37 (dd, $J = 4.5, 1.7$ Hz, 2H, *CH*- CH_2 -O), 1.08 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.5, 148.4, 136.0, 133.3, 133.3, 131.8, 130.2, 128.2, 126.0, 123.9, 64.6, 27.3, 19.7; IR (film) 3028, 2930, 2856, 1427, 1112, 965, 790, 702 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NOSi}$: 373.1862, trouvé : 373.1863.

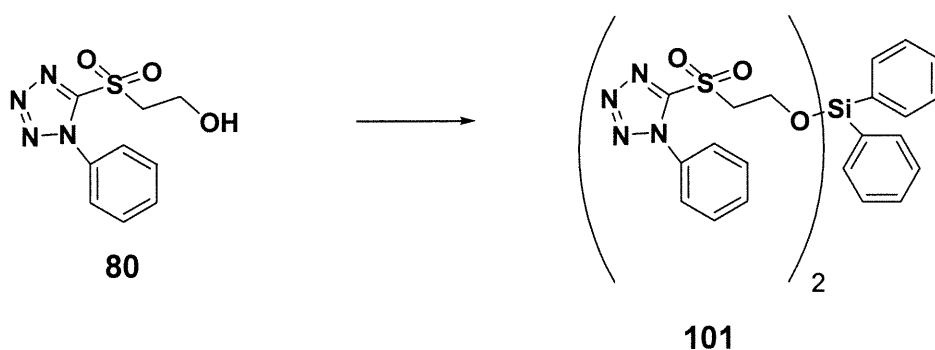
1-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-cyclohexylprop-2-ène



La procédure utilisée est identique à celle du composé **99**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant 100 % hexanes pour donner 33 mg (61 % Rdt) du composé **100** (huile incolore) dans un ratio *E* : *Z* de 96 : 4 déterminé par GC.

$R_f = 0.78$ (10 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.67 (m, 4H, CH (Ph)), 7.45-7.34 (m, 6H, CH (Ph)), 5.59 (dd, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 6.3$ Hz, 1H, Ph-CH), 5.48 (dt, $J = 15.6$, 4.6 Hz, 1H, CH-CH₂-O), 4.16 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, CH-CH₂-O), 1.95-1.86 (m, 1H, CH-CH=CH-CH₂-OTIPS), 1.72-1.63 (m, 4H, CH₂ (cyclohexane)), 1.33-1.13 (m, 6H, CH₂ (cyclohexane)), 1.05 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137.7, 136.0, 134.4, 130.0, 128.0, 126.5, 65.3, 40.7, 33.2, 27.3, 26.6, 26.5, 19.7; IR (film) 3071, 3050, 2927, 2855, 1463, 1428, 1259, 1111, 1082, 840, 701, 631cm⁻¹; SMHR calculé pour C₂₁H₂₅OSi (M-*t*Bu): 321.1675, trouvé : 321.1681

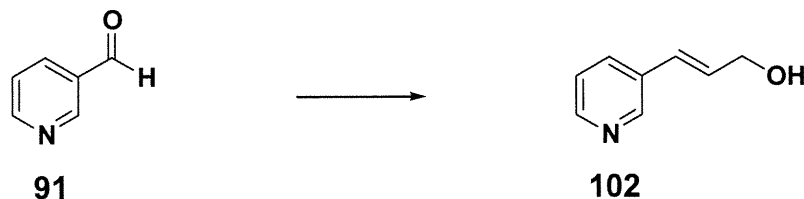
Bis[2-(1-phényl-1*H*-tétrazole-5-sulfonyl)-éthanol]diphénylsilane



Dans un ballon on dissout le composé **80** (400 mg, 1.57 mmole) dans 12 mL de DMF puis on y ajoute du tamis moléculaire de 4 Å. Par la suite, on plonge le ballon dans un bain à 0 °C et on ajoute successivement l'imidazole (216 mg, 3.14 mmoles) et le dichlorodiphénylsilane très lentement (165 µL, 0.79 mmole). Après 30 minutes le ballon est retiré du bain. Après deux heures, la réaction est terminée. La solution est diluée dans l'éther, puis traitée avec NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat., NaCl sat. et séchée avec Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 30% acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 423 mg de **101** (78 % Rdt) sous forme d'un solide blanc.

$R_f = 0.69$ (50 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.29 (m, 20H, C₆H₅), 4.17 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH₂-O-Si), 3.93 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-O-Si); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135.0, 131.8, 131.7, 130.0, 128.7, 125.6, 58.3, 57.1; IR (film) 3072, 2921, 2851, 1646, 1592, 1498, 1430, 1346, 1151, 1117, 1096, 1033, 910, 764, 738, 702 cm⁻¹;

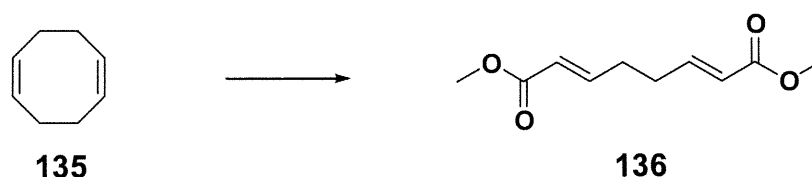
3-Pyridin-3-yl-prop-2-én-1-ol



Dans un ballon on pèse la sulfone **101** (55 mg, 0.080 mmole) puis on y ajoute 5 mL de DME et l'aldéhyde (15 μ L, 0.162 mmole). Le ballon est plongé dans un bain à -78°C et on ajoute lentement la base soit KHMDS (1.0 N / DME, 319 μ L, 0,319 mmole). On laisse agiter trois minutes à cette température puis, le ballon est retiré du bain et on laisse revenir à la température ambiante. Après une heure, la réaction est terminée. Cette dernière est diluée dans l'éther, puis traitée avec des solutions de NH_4Cl sat., NaHCO_3 sat., NaCl sat. et séchée avec Na_2SO_4 . On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 15-20% acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 13 mg du composé **102** (60 % Rdt) dans un ratio *E* : *Z* de 86 : 14 déterminé par RMN ^1H en mesurant le signal des protons oléfiniques.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H, *CH* (Pyr)), 8.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, *CH* (Pyr)), 7.66 (m, 1H *CH* (Pyr)), 7.28-7.08 (m, 1H, *CH* (Pyr)), 6.59 (d, $J = 16.0$, 1H, Pyr-*CH=CH*), 6.41 (dt, $J = 16.0, 5.2$ Hz, 1H, *CH=CH-CH}_2\text{-O}*), 4.33 (dd, $J = 5.2, 1.3$ Hz, 2H, *CH-CH}_2\text{-O}*); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 148.7, 133.4, 132.9, 131.6, 127.4, 124.0, 63.7; IR (film) 3271, 2850, 1573, 1480, 1417, 1092, 1025, 969, 707 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$: 135.0684, trouvé :135.0682.

Octa-2,6-diènedioate de diméthyle

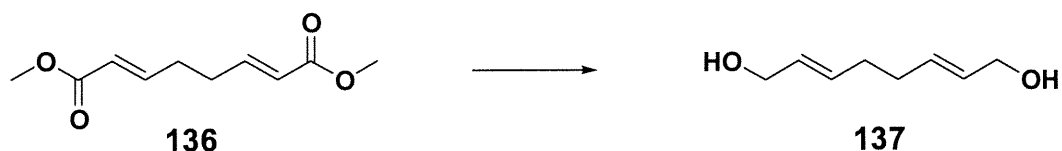


Dans un ballon, le 1,5-cyclooctadiène (**135**) (1.12 mL, 9.13 mmoles) est pesé, puis on y ajoute 125 mL de CH_2Cl_2 . Par la suite, on plonge le ballon dans un bain à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et on fait buller l'ozone jusqu'à l'obtention d'une coloration bleue pâle persistante. La solution est purgée à l'oxygène puis on y ajoute la PPh_3 (4.79 g, 18.26 mmoles) et du tamis moléculaire de 4 Å. On laisse ainsi agiter à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Après environ une heure, l'ylure de phosphore est ajouté (16.8 g, 50.24 mmoles) et on laisse revenir à température ambiante. Après environ 12 heures, l'oléfination est arrêtée. On évapore le CH_2Cl_2 et on rince avec Et_2O pour faire précipiter l'oxyde de triphénylphosphine. On laisse agiter quelques minutes et on filtre sur célite. Cette opération est répétée trois fois. On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5-10% acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 2.21 g de (61 % Rdt) du produit **136** sous forme d'une huile incolore. Le produit est identique à celui décrit dans la littérature¹⁰⁴ selon le spectre RMN ^1H .

$R_f = 0.37$ (30 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (dt, $J = 15.7, 6.5$ Hz, 2H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 6.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H, $\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.73 (s, 6H, $\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.38 (dd, $J_1 = J_2 = 3.3$ Hz, 4H, CH_2-CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 147.6, 122.4, 52.0, 30.9; IR (film) 2953, 1723, 1659, 1436, 1274, 1206, 1038, 982 cm^{-1}

¹⁰⁴ Maiti, A.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1499.

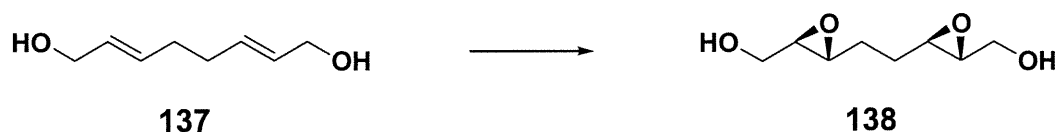
Octa-2,6-diène-1,8-diol



Le diester **136** (500 mg, 2.52 mmoles) est pesé dans un ballon puis, on y ajoute du THF (8 mL) avant de le plonger dans un bain à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dans un autre ballon, on met 13 mL de toluène puis on ajoute le DIBAL (2.27 mL, 12.6 mmoles). Cette dernière solution est ajoutée lentement au contenu du premier ballon. Après environ deux heures, la réaction est terminée selon la CCM et on y ajoute du NH_4Cl sat (3.5 mL). On laisse agiter 30 minutes à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis on y ajoute de la CéliteTM (3.5 g) et on laisse revenir à température ambiante. La solution est filtrée sur CéliteTM, traitée avec une solution de NaCl sat, séchée avec Na_2SO_4 et concentrée par l'évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % MeOH dans le CH_2Cl_2 pour donner 280 mg (78% Rdt) d'une huile jaunâtre, le composé **137**.

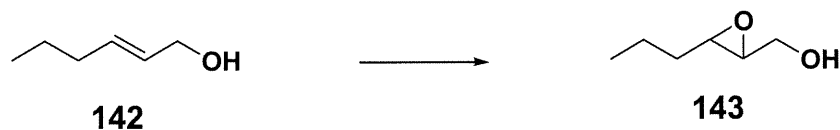
$R_f = 0.54$ (15 % MeOH / CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.73-5.59 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH-CH}_2$), 4.09 (t, $J = 4.5$, 4H, $\text{CH-CH}_2\text{-OH}$), 2.15 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.56 (t, $J = 5.7$, 2H, $\text{CH-CH}_2\text{-OH}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 132.7, 130.0, 64.1, 32.1; IR (film) 3305, 2998, 2918, 2847, 1435, 1089, 998, 967 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_1(\text{M-H}_2\text{O})$: 124.0888, trouvé : 124.0890.

{3-[2-(3-Hydroxyméthoxyranyl)éthyl]oxyranyl}méthanol



Dans un ballon, on dissout le diol **137** (500 mg, 3.52 mmoles) dans 50 mL de CH_2Cl_2 et on y ajoute du tamis moléculaire 4 Å préalablement activé via chauffage à la flamme. Le ballon est placé dans un bain à $-5\text{ }^\circ\text{C}$ puis, on y ajoute le (D)-DIPT et ensuite le $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$. La solution est agitée 30 minutes puis, on y ajoute le tBuOOH (5.0 N / décane, 422 μL , 2.11 mmoles). On laisse agiter ainsi pendant 16 heures. Le lendemain la réaction est complète et on la traite avec 1.29 mL de Me_2S . On laisse réagir pendant 20 minutes et on traite avec 315 mg de triéthanolamine. On dilue dans l'éther et on traite avec des solutions de NaHCO_3 sat., NaCl sat. et on sèche avec Na_2SO_4 . On concentre sur l'évaporateur rotatif et la solution est filtrée sur colonne de silice. On obtient ainsi un solide beige pâle. On effectue alors une recristallisation dans un mélange de MeOH et CH_2Cl_2 . On obtient ainsi 411 mg (67 % Rdt.) du composé **138** sous forme d'un solide blanc. Par HPLC, il a été impossible de déterminer avec certitude l'excès énantiomérique du composé **138** étant donné la présence du composé *méso*. Nous ne savons pas lequel des composés mineurs était le *méso* et lequel était l'énantiomère minoritaire. Pour ce faire, nous devons effectuer la réaction avec le (L)-DIPT et comparer.

$R_f = 0.44$ (15 % MeOH / CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 2.19 (dd, $J = 12.4, 3.0$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{H})\text{-OH}$), 1.97 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{H})\text{-OH}$), 1.75 (m, 2H, OH), 1.37-1.33 (m, 4H, CH (époxyde)), 0.20-0.08 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 61.4, 58.4, 55.0, 27.6; IR (film) 3474, 2981, 2924, 1740, 1376, 1270, 1104, 1033, 793 cm^{-1} .

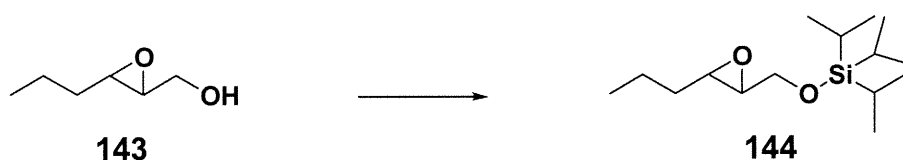
(3-Propyloxiranyl)méthanol

Dans un ballon, on dissout l'hex-2-èn-1-ol (2 g, 20.0 mmoles) dans 160 mL de CH₂Cl₂. Par la suite, le ballon est plongé dans un bain à 0 °C. L'acide *m*-chloroperbenzoïque (77 % par poids, 5.53 g, 24 mmoles) est ensuite ajouté par petites portions. On laisse réagir ainsi pendant six heures après quoi la réaction est arrêtée. La réaction est traitée avec une solution de Na₂SO₃ sat. et est agitée pendant 30 minutes. La solution est diluée dans l'éther, puis traitée avec des solutions de NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat., NaCl sat. et séchée avec Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 15-30% acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 2.16 g du composé **143** (93 % Rdt) sous forme d'une huile incolore. Le produit est identique à celui décrit dans la littérature¹⁰⁵ selon le spectre RMN ¹H.

$R_f = 0.14$ (30 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (dd, $J = 12.6, 2.2$ Hz, 1H, CH(H)-OH), 3.53 (dd, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H, CH(H)-OH), 2.92-2.84 (m, 4H, CH (époxyde)), 2.61 (m, 1H, OH), 1.53-1.34 (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃-CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 62.2, 59.1, 56.4, 34.0, 19.7, 14.3.

¹⁰⁵ Adolfsson, H.; Coperet, C.; Chiang, J. P.; Yudin, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8561.

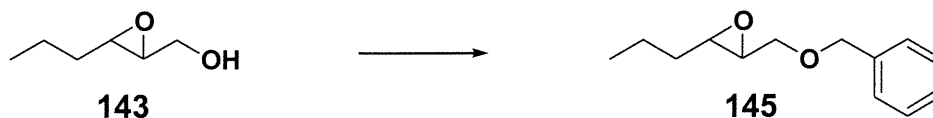
Triisopropyl-(3-propyloxiranylméthoxy)silane



La procédure utilisée est la même que pour le composé **81**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 1.09 g (93 % Rdt) du produit **144** sous forme d'une huile incolore.

$R_f = 0.58$ (10 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (dd, $J = 11.5, 3.6$ Hz, 1H, CH-OTIPS), 3.73 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H, CH-OTIPS), 2.86-2.80 (m, 2H, 2(CH époxyde)), 1.60-1.37 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.04 (m, 21 H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 64.4, 59.3, 56.7, 34.2, 19.7, 18.4, 14.3, 12.4; IR (film) 2942, 2866, 1464, 1128, 1099, 882, 776, 689, 631 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ (M-*i*Pr) : 229.1624 trouvé : 229.1637

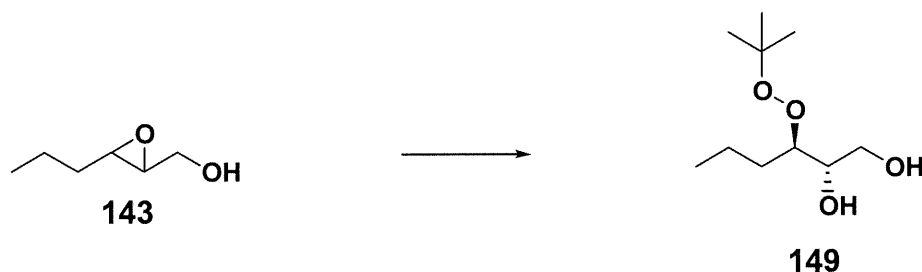
2-Benzyloxyméthyl-3-propyloxirane



Dans un ballon, l'époxyde **143** (340 mg, 2.93 mmoles) est pesé puis on y ajoute 5 mL de DMF et on plonge le tout dans un bain à 0 °C. Le NaH (60% en poids dans l'huile minérale, 146 mg, 3.66 mmoles) est ensuite ajouté et on laisse agiter pendant 30 minutes. Finalement, le bromure de benzyle est ajouté et on laisse agiter pendant environ une heure tout en permettant à la température du ballon de revenir jusqu'à l'ambiante. Lorsque la réaction semble terminée selon la CCM, on remet dans un bain à 0 °C et on traite avec H₂O. Finalement, la solution est diluée dans l'éther et traitée avec des solutions de NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat. et NaCl sat., puis séchée sur Na₂SO₄. La solution est concentrée sur évaporateur rotatif et la purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 10-15% d'acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 910 mg (89 % Rdt) de **145** sous forme d'une huile incolore.

$R_f = 0.46$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 5H, C₆H₅), 4.58 (dd, $J = 19.5, 11.9$ Hz, 2H, O-CH₂-Ph), 3.69 (dd, $J = 11.4, 3.3$ Hz, 1H, CH(H)-OBn), 3.44 (dd, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 1H, CH(H)-OBn), 2.94-2.90 (m, 1H, CH-CH₂-OBn), 2.82-2.78 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH), 1.56-1.40 (m, 4H, CH₂-CH₂), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃-CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 128.8, 128.3, 128.1, 73.7, 70.9, 57.4, 56.4, 34.1, 19.7, 14.3; IR (film) 3064, 3031, 2960, 2933, 2873, 1497, 1455, 1366, 1124, 1096, 1028, 902, 737, 698 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₃H₁₈O₂ : 206.1307, trouvé : 206.1305

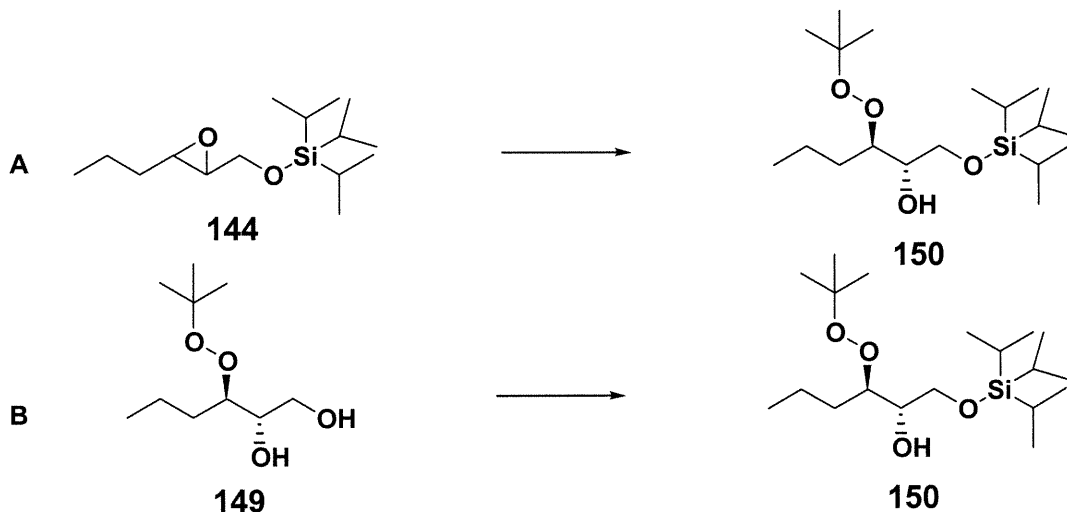
3-*tert*-Butylperoxyhexane-1,2-diol



La procédure utilisée est la même que pour le composé **151**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 20 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 176 mg (66 % Rdt) d'une huile incolore. La régiochimie d'addition est déterminée en protégeant sélectivement l'alcool primaire avec un groupement TIPS et en comparant avec le composé **149**. Les deux produits sont alors trouvés identiques.

$R_f = 0.42$ (40 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (m, 1H, OH-CH-CH₂-OH), 3.80 (m, 2H, OH-CH-CH₂-OH), 3.75 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH) 2.76 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, OH), 2.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, OH), 1.60-1.28 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.26 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃-CH₂); RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ 84.8, 80.9, 74.0, 63.0, 31.1, 26.2, 19.4, 13.9; IR (film); SMHR calculé pour C₁₀H₂₂O₄ : 206.1518, trouvé : 363.1525.

3-*tert*-Butylperoxy-1-triisopropylsilyloxyhexan-2-ol

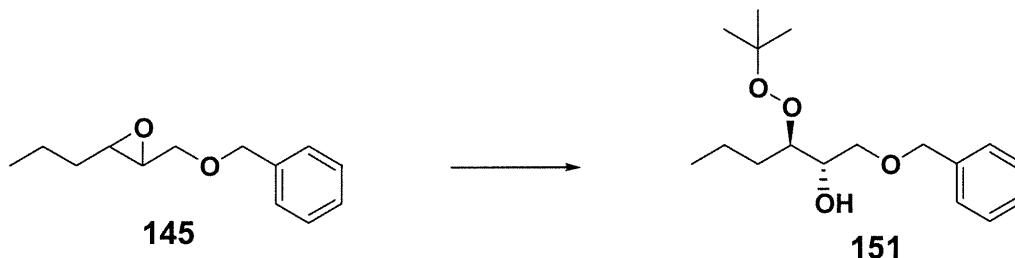


A: La procédure utilisée est la même que pour le composé **151**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 3 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 48 mg (86 % Rdt) du composé **150** sous forme d'une huile incolore. La régiochimie d'addition est prouvée via l'oxydation de l'alcool en cétone (voir le composé **152**).

B: Dans un ballon, le composé **149** (32 mg, 016 mmole) est dilué dans 5 mL de CH₂Cl₂ et le tout est plongé dans un bain à -78 °C. La 2,6-lutidine (36 µL, 0.16 mmole) et le TIPS-OTf sont ajoutés successivement et la solution est agitée pendant 30 minutes après quoi elle est terminée. La solution est diluée dans l'éther, traitée avec des solutions de NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat., NaCl sat. et séchée sur Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 3 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 48 mg de **150** (86 % Rdt)

$R_f = 0.37$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.01-3.67 (m, 4H, CH-CH-CH₂-OTIPS), 2.62-2.58 (m, 1H, OH), 1.59-1.35 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.23 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.10-1.05 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃Si), 0.93 (t, $J = 6.8$ Hz, CH₃-CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 83.8, 80.0, 72.4, 64.5, 30.2, 26.3, 19.2, 17.8, 14.1, 11.7; IR (film) 3568, 2959, 2943, 2867, 1463, 1385, 1363, 1197, 1107, 1062, 882, 793, 682, 659 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₉H₄₃O₄Si (M+H) : 363.2931, trouvé : 363.2924

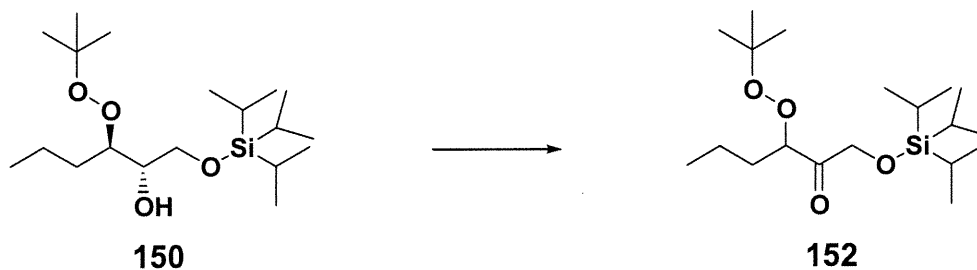
1-Benzoyloxy-3-*tert*-butylperoxyhexan-2-ol



Dans un ballon, on pèse l'époxyde **145** (55 mg, 0.267 mmole) puis, on y ajoute 4 mL de benzène. Le ballon est recouvert de papier d'aluminium et plongé dans un bain à 0°. Par la suite, on ajoute le *tert*-butylhydroperoxyde (5.0 N / décane, 59 µL, 0,294 mmole) et on laisse agiter 2 minutes. Finalement, le BF₃·Et₂O est ajouté lentement (17 µL, 0.134 mmole). Après 30 minutes, la réaction est terminée. On traite avec des solutions de NaHCO₃ sat. puis NaCl sat. et on sèche avec Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif en prenant bien soin de maintenir l'eau du bain à 0 °C et de recouvrir le ballon d'un papier d'aluminium. Il est aussi important de se munir d'un écran protecteur. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 3.5 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 55 mg (70 % Rdt) du composé **151** sous forme d'une huile incolore. La régiochimie d'addition est prouvée via l'oxydation de l'alcool en cétone (voir le composé **153**).

R_f = 0.37 (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H, C₆H₅), 4.56 (dd, *J* = 26.8, 11.9 Hz, 2H, O-CH₂-Ph), 4.13-4.00 (m, 2H, CH₂-OBn), 3.66-3.56 (m, 2H, CH-CH-CH₂-OBn), 2.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH), 1.62-1.29 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.25 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃-CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 128.8, 128.1, 128.0, 84.7, 82.0, 73.8, 71.9, 71.8, 30.7, 26.8, 19.8, 14.6; IR (film) 3470, 2960, 2933, 2872, 1496, 1455, 1363, 1243, 1198, 1100, 1029, 737, 698 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₂₇O₄ (M-H) : 295.1909, trouvé : 295.1905.

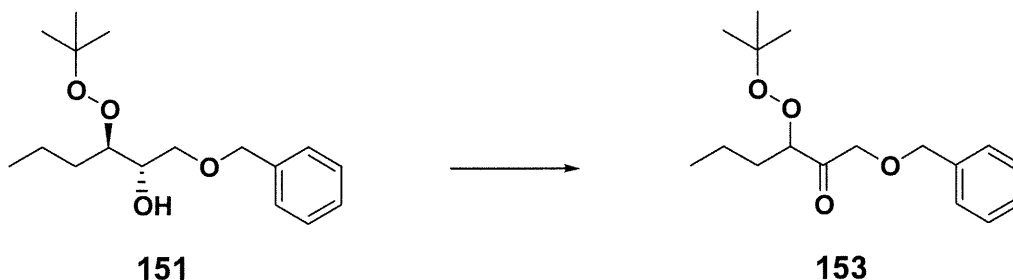
3-*tert*-Butylperoxy-1-triisopropylsilyloxyhexan-2-one



La procédure utilisée est la même que pour le composé **153**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 44 mg du composé **152** (81 % Rdt) sous forme d'huile incolore.

$R_f = 0.56$ (10 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 4.82 (d, $J = 18.7$, Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{-O-TIPS}$), 4.64 (d, $J = 18.7$, Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{-O-TIPS}$), 4.48 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 1.85-1.32 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.23 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.09 (m, 21H, TIPS), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ 210.0, 87.5, 81.5, 67.7, 33.0, 26.7, 19.6, 18.3, 14.3, 12.4; IR (film) 2961, 2943, 2867, 1739, 1463, 1386, 1364, 1245, 1195, 1129, 1099, 1069, 1033, 1015, 882, 997, 882, 684 cm^{-1} .

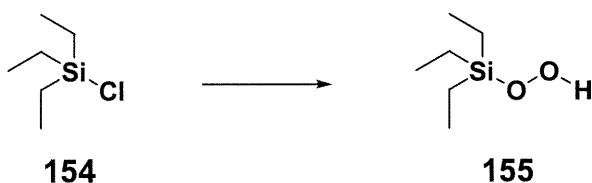
1-Benzyloxy-3-*tert*-butylperoxyhexan-2-one



Dans un ballon on pèse l'alcool **151** (32 mg, 0.108 mmole), puis on y ajoute 5 mL de dichlorométhane et du tamis moléculaire de 4 Å . La solution est ainsi agitée pendant 15 minutes puis le PDC est ajouté (143 mg, 0.380 mmole). Après trois heures la réaction est terminée. La solution est filtrée sur célite et on évapore ainsi la partie liquide. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 26 mg (83 % Rdt) du composé **153** sous forme d'une huile incolore.

$R_f = 0.48$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.28 (m, 5H, C_6H_5), 4.62 (dd, $J = 10.0, 8.4$ Hz, 2H, O- CH_2 -Ph), 4.47 (d, $J = 18.5$ Hz, 2H, CH_2 -OBn), 4.35 (dd, $J_1 = J_2 = 6.7$ Hz, 1H, CH_2 - CH_2 -CH), 1.62-1.37 (m, 4H, CH_2 - CH_2), 1.20 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3 - CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 209.5, 137.9, 128.9, 128.5, 128.3, 88.0, 81.6, 77.6, 73.6, 72.4, 32.9, 26.7, 19.4, 14.2; IR (film) 3033, 2975, 2934, 2875, 1732, 1497, 1455, 1387, 1365, 1244, 1196, 1113, 1028, 737, 870, 748, 698 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4$ (M-H) : 293.1753, trouvé : 293.1743

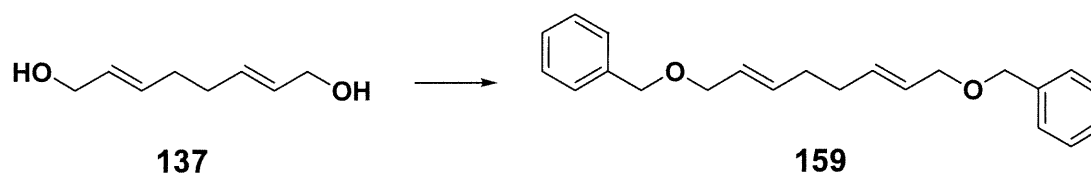
Triéthylsilylhydroperoxyde



Tout d'abord on procède à l'extraction du H_2O_2 (30 % / H_2O , 3.77 mL, 36.9 mmoles) de l'eau à l'aide de l'éther (plusieurs extractions sont nécessaires). La solution est ensuite séchée sur du MgSO_4 et transférée dans un ballon qui est plongé dans un bain à 0 °C. Le ballon utilisé est recouvert d'un papier d'aluminium. On ajoute ensuite le TES-Cl (1.00 g, 7.39 mmoles) et l'imidazole (503 mg, 7.39 mmoles) successivement. La solution est ainsi agitée pendant cinq heures, puis la réaction est complétée. On y ajoute quelques gouttes d'une solution de BHT 0.1 % pour stabiliser. La solution est concentrée sur l'évaporateur rotatif. Lors de l'évaporation, le ballon repose dans un bain d'eau glacée à 0 °C. Par la suite, on purifie le produit sur colonne à double paroi munie d'un réfrigérant en utilisant le CH_2Cl_2 comme éluant. Le composé **155** révèle au CAM. On obtient ainsi 500 mg (51% Rdt.) du composé **155** sous forme d'une huile dense incolore.

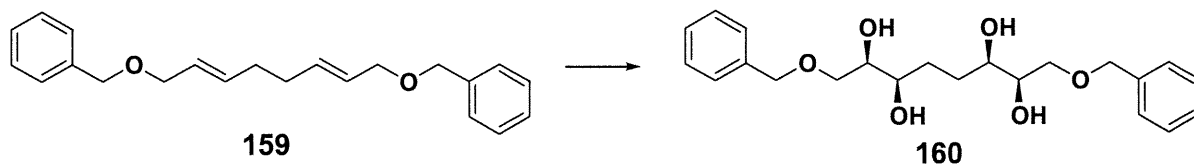
$R_f = 0.54$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H, Si-O-OH), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 0.74 (q, $J = 7.3$, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 7.0, 3.9; IR (film) 3322, 2956, 2915, 2879, 1459, 1413, 1240, 1006, 882, 759, 732 cm^{-1} .

1,8-Dibenzyloxy-octa-2,6-diène



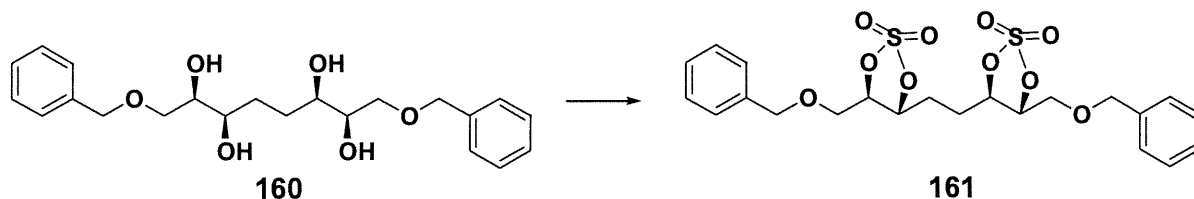
La procédure utilisée est la même que pour le composé **145**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 942 mg de **159** (83 % Rdt) sous forme d'huile incolore.

$R_f = 0.53$ (30 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.27 (m, 10H, C_6H_5), 5.78-5.57 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2$), 4.50 (s, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$), 2.18-2.16 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138.8, 134.3, 128.8, 128.2, 128.0, 127.2, 72.3, 71.3, 32.3; IR (film) 3029, 2846, 1496, 1453, 1361, 1096, 1066, 969, 735, 697 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2$ (M-H): 321.0236, trouvé : 321.0245.

(2*R*, 3*R*, 6*R*, 7*R*)-1,8-Bisbenzyloxyoctane-2,3,6,7-tétraol

Dans un ballon on pèse le AD-MIX- β (4.26 g) puis, on y ajoute le *tert*-butanol (50 mL) et l'eau (50 mL). On laisse ainsi agiter 30 minutes et on plonge dans un ballon à 0 °C. Par la suite, on ajoute successivement la méthanesulfonamide (389 mg, 4.12 mmole) et le composé **159** (330 mg, 1.02 mmole). On laisse ainsi agiter pendant 24 heures. Le lendemain matin la réaction est terminée. On traite alors avec 3.48g de Na₂SO₃ puis on laisse revenir à l'ambiante. On extrait la solution trois fois avec l'acétate d'éthyle et on lave les phases organiques avec NaCl sat. on sèche avec Na₂SO₄. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % de méthanol dans le dichlorométhane pour donner 337 mg de **160** (84 % Rdt) sous forme d'une poudre blanche dans un excès énantiomérique >99 % déterminé par HPLC (OD-R CHIRACEL, 80% CH₃CN / 20% H₂O, débit 0.6 mL / minute, détecteur 254 nm) en comparant les pics à 5.073 (mineur) et 5.680 (majeur) minutes.

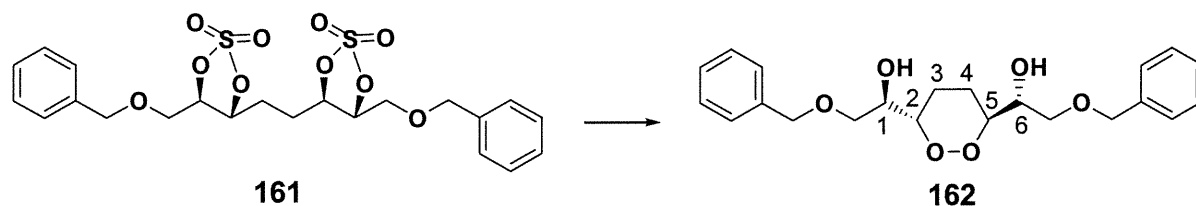
$R_f = 0.20$ (5 % MeOH / CH₂Cl₂); p.f. 82-85 °C; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7.38-7.28 (m, 10H, C₆H₅), 4.90 (m, 4H, O-CH₂-Ph), 4.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 4H, CH₂-OBn), 3.67-3.52 (m, 8H, CH-CH-CH₂-CH₂-CH-CH et 4(OH)), 1.65-1.62 (m, 4H, CH₂-CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ 138.0, 129.0, 128.4, 128.3, 74.1, 73.1, 73.0, 72.6, 30.5; IR (film) 3367, 2930, 1454, 1324, 1153, 986, 755, 701 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₂₂H₃₀O₆ : 390.2042, trouvé : 390.2038. $[\alpha_D] = +10$ (c 0.008, éthanol, 20 °C)

(2*R*, 3*R*, 6*R*, 7*R*)-1,8-Bisbenzyloxyoctanebis[(2,3)-(6,7)-(dioxathiolanedioxide)]

Dans un ballon on mélange le tétraol **160** (310 mg, 0.739 mmole), le dichlorométhane (25 mL) et la triéthylamine (509 μ L, 3.65 mmole). On plonge le ballon dans un bain à 0 °C et on ajoute le SOCl_2 (147 μ L, 2.02 mmole). Après 30 minutes la réaction semble terminée. On traite alors avec NaHCO_3 sat., H_2O et finalement NaCl sat puis, on sèche avec Na_2SO_4 . On concentre sur l'évaporateur rotatif et on utilise tel quel pour l'oxydation (masse brute = 900 mg, 97 %). On dissout ce produit dans un mélange (1:1:1) de CCl_4 , acétonitrile, eau et on plonge le ballon dans un bain à 0 °C. Finalement, on ajoute successivement le ruthénium ($\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, 13 mg, 0.061 mole) et le sodium périodate (492 mg, 2.30 mmoles). Après 1.5 heure la réaction est terminée. On dissout avec acétate d'éthyle, on lave avec de l'eau puis avec NaCl sat. et on filtre sur silice. On concentre sur évaporateur rotatif et on purifie sur silice en utilisant 30 % acétate d'éthyle dans l'hexanes comme éluant. On obtient ainsi 740 mg du bisulfate cyclique **161** (72 % Rdt.) sous forme d'une huile incolore.

R_f = 0.52 (40 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.27 (m, 10H, C_6H_5), 4.90-4.83 (m, 2H, Bn-O- CH_2 -CH), 4.62 (m, 2H, Bn-O- CH_2 -CH-CH), 4.56 (dd, J = 20.9, 11.9 Hz, 4H, Ph- CH_2 -O), 3.73 (d, J = 4.6 Hz, 4H, Bn-O- CH_2 -CH), 2.14-1.88 (m, 4H, CH_2 - CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 129.2, 128.9, 128.4, 84.0, 83.3, 74.5, 67.2, 27.8; IR (film) 3033, 2923, 2856, 1724, 1454, 1380, 1272, 1205, 1100, 951, 825, 741, 699 cm^{-1} ; SM m/z calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{S}_{10}\text{O}_2$ (M-H) : 512.9, trouvé 512.9

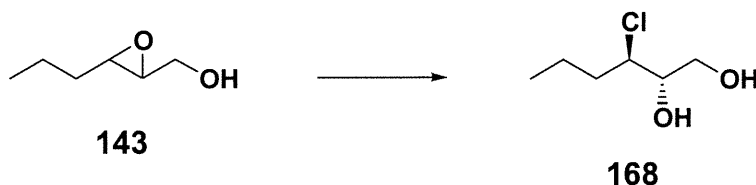
(1*R*, 2*S*, 5*S*, 6*R*)-2-Benzoyloxy-1-[6-(2-benzoyloxy-1-hydroxyéthyl)-[1,2]dioxan-3-yl]éthanol



Dans un ballon, le 18-C-6 (52 mg, 0.20 mmole) est dissout dans le DME (5 mL). Par la suite, le KO₂ est ajouté et la solution est agitée pendant 30 minutes à température ambiante. Le composé **161**, (85 mg, 0.17 mmole) préalablement dilué dans 0.5 mL de DME, est ensuite ajouté. La solution a été agitée pendant 2 heures à cette même température. Puis, la réaction a été chauffée à 80 °C. Après 15 minutes, il y a apparition d'un nouveau produit par CCM. Une heure plus tard, la réaction n'a pas évolué davantage et par conséquent elle est arrêtée. La réaction a été traitée avec H₂SO₄ concentré (9 µL, 0.17 mmole) et agitée pendant 10 minutes. Puis, la solution a été diluée dans l'éther et traitée avec des solutions de NaHCO₃ sat. puis NaCl sat. Les phases aqueuses sont extraites à nouveau avec de l'éther et les phases organiques sont séchées avec Na₂SO₄. Quelques gouttes de BHT^{57, 58} 0.1 % ont été ajoutées pour stabiliser la solution. La solution a été concentrée sur un évaporateur rotatif en prenant bien soin de maintenir l'eau du bain à 0 °C et de recouvrir le ballon d'un papier d'aluminium. Le composé a été purifié sur silice en utilisant 20-40 % acétate d'éthyle dans l'hexanes comme éluant. On obtient ainsi 20 mg du composé **162** (31 % Rdt.) sous forme d'une huile incolore.

R_f = 0.31 (40 % AcOEt / Hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.32 (m, 10H, C₆H₅), 4.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H, Ph-CH₂-O), 4.16-4.08 (m, 2H, Bn-O-CH₂-CH), 3.66-3.73 (m, 2H, Bn-O-CH₂-CH-CH), 3.56 (dd, *J* = 5.8., 1.6 Hz, 2H, Bn-O-CH(H)-CH), 3.43 (dd, *J* = 4.7, 3.4 Hz, Bn-O-CH(H)-CH), 2.33 (m, 2H, OH), 2.05-1.68 (m, 4H, CH₂-CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137.6, 128.9, 128.3, 128.2, 84.0, 74.4, 71.9, 31.4, 24.7; SMHR calculé pour C₂₂H₃₂NO₆ (M + NH₄⁺) : 422.2230, trouvé : 422.2223.

3-Chlorohexane-1,2-diol

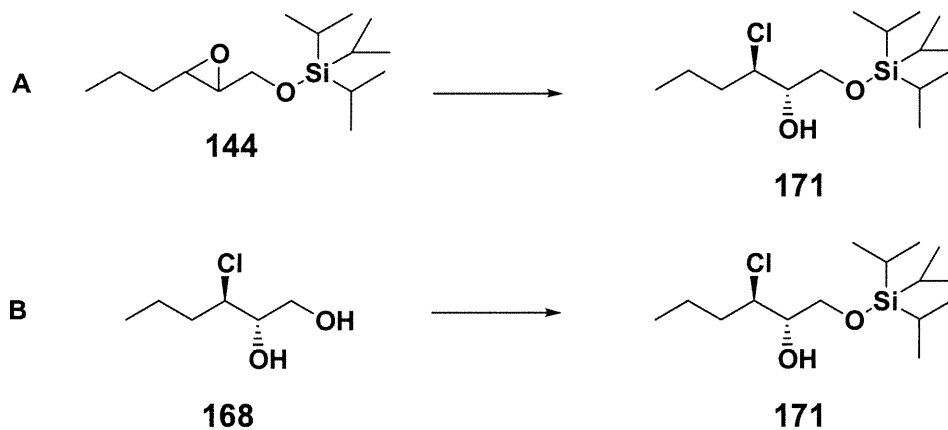


Dans un ballon, on pèse l'époxyde **143** (50 mg, 0.430 mmole) puis on ajoute le dichlorure de zinc (107 mg, 0.473 mmole) provenant de la boîte à gants. Le benzène (5 mL) est finalement ajouté et la réaction est agitée à température ambiante. Après 15 heures, la réaction est arrêtée. On dilue dans l'éther, on traite avec des solutions de NaHCO₃ sat. puis NaCl sat. On sèche avec Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 20-30% acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 43 mg de **168** (66 % Rdt) sous forme de poudre blanche ce qui correspond à la description de ce produit faite dans la littérature¹⁰⁶ selon le spectre RMN ¹H.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.00-3.95 (m, 1H, CH(H)-OH), 3.84-3.76 (m, 3H, Cl-CH-CH-CH(H)-OH), 2.78 (s, 1H, OH), 2.26 (s, 1H, OH), 1.92-1.32 (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 75.0, 64.1, 63.8, 36.0, 19.9, 13.9.

¹⁰⁶ Tsuboi, S.; Furutani, H.; Ansari, M. H.; Sakai, T.; Utaoka, M.; Takeda, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 486.

3-Chloro-1-triisopropylsilyloxyhexan-2-ol

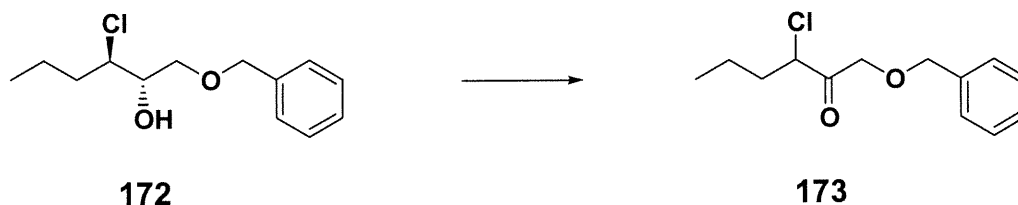


A: La procédure utilisée est la même que pour le composé **168**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 30 mg de **171** (54 % Rdt) sous forme d'une huile incolore.

B: La procédure utilisée est la même que la procédure B pour le composé **150**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 43 mg de **171** (86 % Rdt) sous forme d'une huile incolore.

$R_f = 0.64$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.95-3.85 (m, 3H, $\text{CH-CH}_2\text{-OTIPS}$), 3.72-3.64 (m, 2H, $\text{CH-CH-CH}_2\text{-OTIPS}$), 2.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, OH), 2.05-1.22 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.08 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 74.7, 64.5, 63.0, 36.1, 19.7, 18.3, 13.9, 12.2; IR (film) 3552, 2959, 2943, 2867, 1463, 1383, 1249, 1105, 1049, 882, 795, 683, 661 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{SiCl}$ (M+H) : 309.2017, trouvé : 309.2009

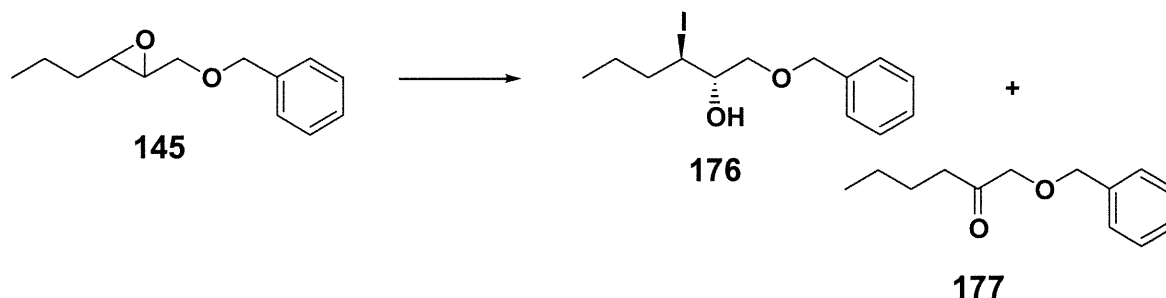
1-Benzyloxy-3-chlorohexan-2-one



La procédure utilisée est la même que pour le composé **153**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 36 mg de **173** (91 % Rdt) sous forme d'huile incolore.

$R_f = 0.48$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 5H, C_6H_5), 4.62 (s, 2H, O- CH_2 -Ph), 4.45 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H, CH_2 - CH_2 -CH), 4.38 (s, 2H, CH_2 -OBn), 1.98-1.31 (m, 4H, CH_2 - CH_2 -CH), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3 - CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 203.9, 137.3, 129.02, 128.6, 128.5, 74.0, 72.8, 60.7, 35.7, 19.7, 13.8; IR (film) 2962, 2932, 2874, 1731, 1455, 985, 749, 697 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Cl}$ (M-H) : 239.0839, trouvé : 239.0837.

1-Benzyloxy-3-iodohexan-2-ol



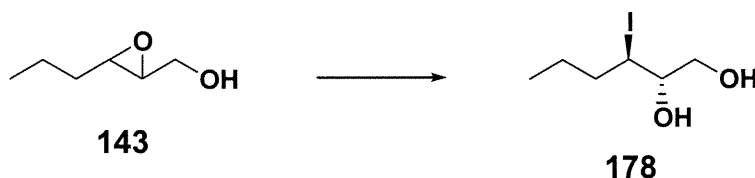
La procédure utilisée est identique à celle du composé **172**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 19 mg de **176** (23 % Rdt) sous forme d'une huile incolore et 31 mg de **177** (62 %) ayant le même aspect.

176 : $R_f = 0.38$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.19 (m, 5H, C_6H_5), 4.57 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H, O- CH_2 -Ph), 4.21 (m, 1H, I-CH-CH-OH), 3.80-3.63 (m, 3H, I-CH-CH- CH_2 -OBn), 2.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 1.89-1.32 (m, 4H, CH_3 - CH_2 - CH_2), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3 - CH_2). Le produit est identique à celui décrit par la littérature¹⁰⁷ selon le spectre RMN ^1H .

177 : $R_f = 0.47$ (20 % AcOEt / Hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.26 (m, 5H, C_6H_5), 4.59 (s, 2H, O- CH_2 -Ph), 4.06 (s, 2H, O=C- CH_2 -OBn), 2.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2 - CH_2 -C=O), 1.57 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2), 1.32 (sextuplet, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3 - CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 209.3, 137.6, 128.9, 128.4, 128.3, 75.3, 73.7, 39.1, 25.8, 22.7, 14.2; IR (film) 3032, 2957, 2932, 2872, 1717, 1455, 1401, 1379, 1118, 1045, 1029, 737, 698 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$ (M+H) : 207.1385, trouvé : 207.1381.

¹⁰⁷ Bonini, C.; Righi, G.; Sotgiu, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6206.

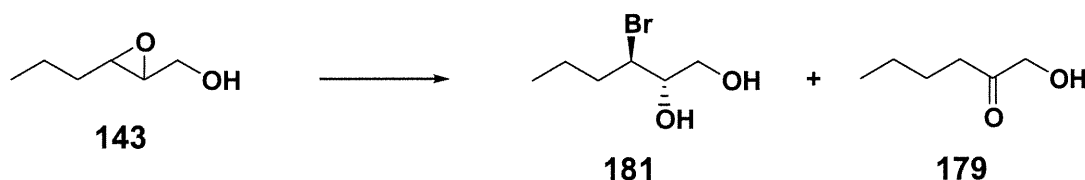
3-Iodohexane-1,2-diol



Dans un ballon, on pèse l'époxyde **143** (75 mg, 0.646 mmole) puis on ajoute le diiodure de zinc provenant de la boîte à gants (216 mg, 0.678 mmole). On plonge le ballon dans un bain à 0 °C, le toluène (5 mL) est finalement ajouté et la réaction est agitée. Après 3 heures, lorsque la réaction est terminée, on dilue dans l'éther et on traite avec des solutions de NaHCO₃ sat. puis NaCl sat. On sèche avec Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 20-30% acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 114 mg de **178** (72 % Rdt) sous forme d'huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19-4.13 (m, 1H, I-CH-CH(OH)-CH₂-OH), 3.86 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H, CH(H)-OH), 3.70 (dd, *J* = 11.2, 7.4 Hz, 1H, CH(H)-OH), 3.60-3.55 (m, 1H, I-CH-CH(OH)-CH₂-OH), 3.13 (m, 2H, OH), 1.89-1.30 (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 75.5, 66.3, 40.8, 37.8, 23.4, 13.7; IR (film) 3339, 2957, 2872, 1463, 1430, 1380, 1254, 1063, 746, 631 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₆H₁₃O₂I : 243.9960 trouvé : 243.9956

3-Bromoheptane-1,2-diol

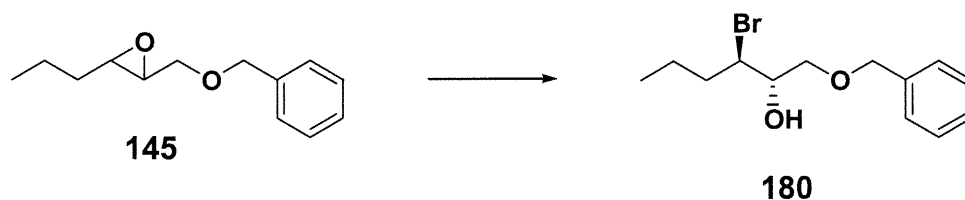


Dans un ballon, on pèse l'époxyde **143** (650 mg, 5.60 mmole), puis on ajoute le dibromure de zinc provenant de la boîte à gants (1.26 g, 5.60 mmole). On plonge le ballon dans un bain à 0 °C et le toluène (15 mL) est finalement ajouté et la réaction est agitée. Après 8 heures, lorsque la réaction est terminée on traite avec NaHCO₃ sat. puis NaCl sat. et on sèche avec Na₂SO₄. On concentre sur un évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 20 acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 555 mg de **181** (50 % Rdt.) sous forme d'huile incolore le reste étant 241 mg de **179** (37% Rdt.) (huile incolore) qui est identique au produit décrit dans la littérature¹⁰⁸.

181: p.f. 82-85 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.14-4.07 (m, 1H, Br-CH-CH-OH), 3.88-3.76 (m, 3H, Br-CH-CH-CH₂-OH), 2.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, OH), 2.17-1.37 (m, 5H, CH₂-CH₂ et OH), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 75.0, 64.6, 58.8, 36.5, 21.2, 13.8; IR (film) 3366, 2960, 2874, 1464, 1257, 1068, 774 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₆H₁₃O₂Br : 196.0099, trouvé : 196.0093

179: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, CH₂-OH), 3.12 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, OH), 2.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C=O), 1.67-1.28 (m, 4H, CH₂-CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂).

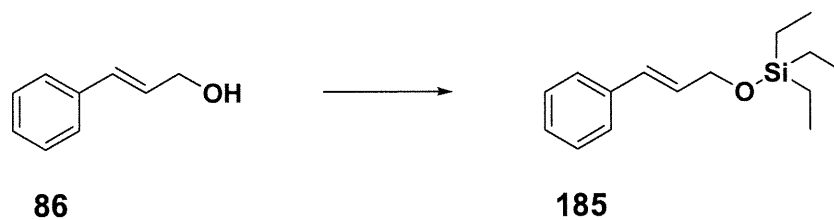
1-Benzyloxy-3-bromohexan-2-ol



La procédure utilisée est identique à celle pour le composé **181**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 68 mg (61 % Rdt) du composé **180** sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.28 (m, 5H, C_6H_5), 4.54 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-Ph}$), 4.11-4.06 (m, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-OBn}$), 3.92-3.84 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 3.72 (dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H, CH(H)-O-Bn), 3.65 (dd, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1H, CH(H)-O-Bn), 2.63 (d, 1H, OH), 1.98-1.31 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 129.0, 128.4, 128.3, 73.9, 73.7, 72.1, 58.2, 36.4, 21.1, 13.9; IR (film) 3437, 3031, 2959, 2931, 2872, 1497, 1454, 1100, 1028, 746, 698 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Br}$: 286.0568, trouvé : 286.0571.

3-Phényl-1-(Triéthylsilyloxy)prop-2-ène

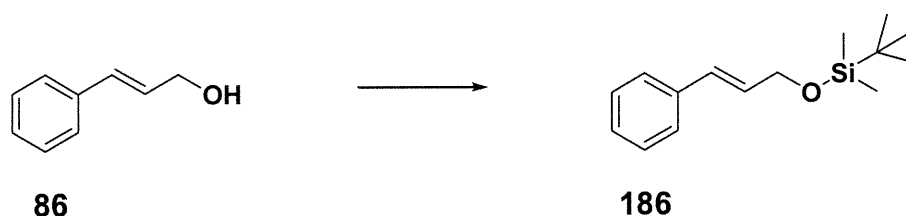


La procédure utilisée est identique à celle du composé **81** excepté que l'on utilise le TES-Cl au lieu du TIPS-Cl. On obtient ainsi 797 mg (93 % Rdt.) de **185** sous forme d'une huile incolore. Le produit est identique à celui décrit dans la littérature¹⁰⁹ selon le spectre RMN ¹H.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.11 (m, 5H, CH (Ph)), 6.57 (d, *J* = 16.0, 1H, Ph-CH), 6.29 (dt, *J* = 16.0, 5.3 Hz, 1H, CH-CH₂-O), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 2H, CH-CH₂-O), 0.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.66 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, CH₃-CH₂-Si).

¹⁰⁹ Honda, T.; Ishikawa, F. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3323.

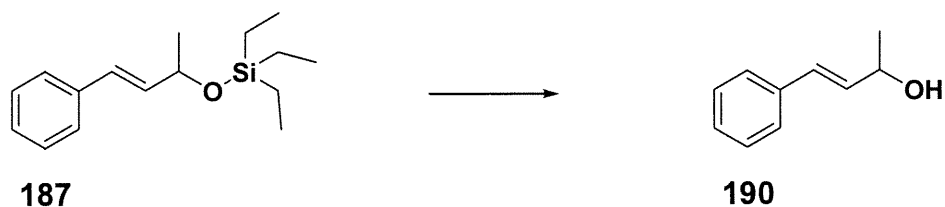
1-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-3-phénylprop-2-ène



La procédure utilisée est identique à celle pour le composé **81** sauf qu'on utilise TBDMS-Cl au lieu de TIPS-Cl. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 843 mg (91% Rdt) de **186** sous forme d'une huile incolore. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature¹¹⁰ selon le spectre RMN ¹H.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.19 (m, 5H, CH (Ph)), 6.56 (d, *J* = 16.0, 1H, Ph-CH), 6.26 (dt, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 1H, CH-CH₂-O), 4.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, CH-CH₂-O), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.09 (s, 6H, (CH₃)₂Si).

4-Phényl-but-3-èn-ol



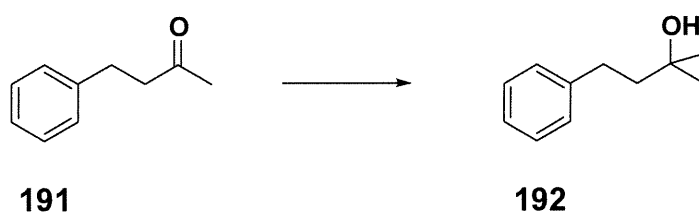
La procédure est identique à celle utilisée pour le composé **86**. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 5 % acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 45 mg (80 % Rdt.) de **190** sous forme d'huile incolore. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature¹¹¹ selon le spectre RMN ¹H.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.19 (m, 5H, CH (Ph)), 6.54 (d, *J* = 15.9, 1H, Ph-CH) 6.35 (dd, *J* = 15.9, 6.4 Hz, 1H, Ph-CH-CH), 4.47 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-CH-O), 1.80 (s, 1H, OH), 1.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃).

¹¹⁰ D'Sa, B. A.; Mcleod, D.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5057.

¹¹¹ Lebel, Hélène, Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 1997.

2-Méthyl-4-phényl-butan-2-ol

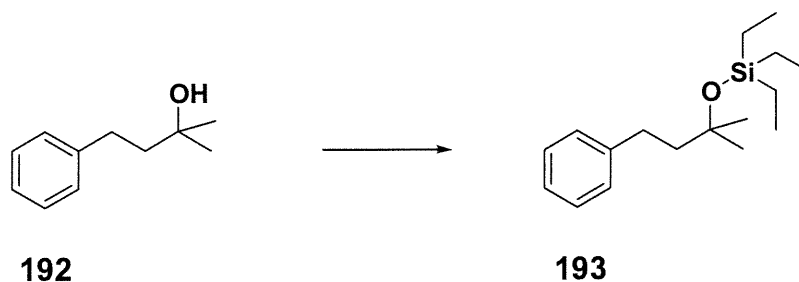


Dans un ballon, on pèse la cétone **191** (3g, 20.20 mmoles) commercialement disponible, puis on y ajoute de l'éther (200 mL) et on plonge le tout dans un bain à 0 °C. Par la suite, le bromure de méthylmagnésium (3.1 N / Et₂O, 8.48 mL, 26.30 mmoles) est ajouté lentement. Après 45 minutes la réaction est complète et on traite avec NH₄Cl sat. et on laisse agiter pendant 15 minutes. Puis, on traite successivement avec NaHCO₃ sat., NaCl sat. et Na₂SO₄ et on évapore sur évaporateur rotatif. La purification par chromatographie sur silice est effectuée en utilisant un mélange de 10% d'acétate d'éthyle dans l'hexanes pour donner 2.61 g du composé **192** (79 % Rdt) sous forme une huile incolore. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature¹¹² selon le spectre RMN ¹H.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.13 (m, 5H, CH (Ph)), 2.71-2.65 (m, 2H, Ph-CH₂), 1.80-1.74 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂), 1.30 (s, 6H, CH₃).

¹ Doerjng, W. von E; Benkboff, Johannes; Carleton, Peter; Pagnotta, Marco. *J. Am. Chem. Soc.*; **1997**, *119*, 10947.

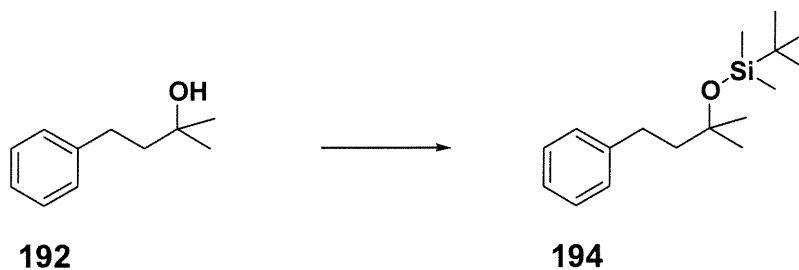
2-Méthyl-4-phényl-2-(triéthylsilyloxy)butane



La procédure utilisée est identique à celle du composé **81** excepté qu'on utilise le TES-Cl au lieu du TIPS-Cl. On obtient ainsi 703 mg (82 % Rdt.) du composé **193** sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.12 (m, 5H, CH (Ph)), 2.70-2.64 (m, 2H, Ph-CH_2), 1.73-1.67 (m, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.24 (s, 6H, CH_3), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, $\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.57 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.7, 128.9, 128.7, 125.9, 73.5, 45.7, 31.3, 30.34, 7.6, 7.2; IR (film) 3027, 2953, 2875, 1456, 1381, 1364, 1234, 1209, 1129, 1073, 1045, 1007, 778, 744, 698, 630 cm^{-1} .

2-Méthyl-4-phényl-2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)butane



La procédure utilisée est identique à celle pour le composé **81** sauf qu'on utilise le TBDMS-Cl au lieu du TIPS-Cl. On obtient ainsi 150 mg (17 % Rdt.) du composé **194** sous forme d'une huile incolore. La réaction aurait dû être effectuée dans l'acétonitrile et chauffée, tel que décrit dans la littérature¹¹³, où on y retrouve la caractérisation de ce produit, ce qui permet un meilleur rendement (82%) .

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.15 (m, 5H, CH (Ph)), 2.70-2.64 (m, 2H, Ph-CH₂), 1.72-1.66 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂), 1.24 (s, 6H, O-C-(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

¹¹³ Pilcher, A. S.; DeShong, P.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5130.

Annexe 1



An expedient approach to *E,Z*-dienes using the Julia olefination

André B. Charette,* Carl Berthelette and David St-Martin

Département de Chimie, Université de Montréal, PO Box 6128, Station Downtwon, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Received 12 March 2001; accepted 31 May 2001

Abstract—New reaction conditions were developed for the synthesis of *E,Z*-dienes from α,β -unsaturated aldehydes and heteroarylsulfones using the Julia reaction. In most cases under optimal conditions, the selectivity of the olefination reaction is better than 88:12 when a pyridylsulfone was used as the precursor. In addition, novel reaction conditions for the chemoselective oxidation of heteroarylthioethers that are compatible with alkenes and dienes are also reported. © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

The stereoselective synthesis of alkenes has represented one of the long-standing challenges in organic synthesis. Traditionally, the Wittig, Julia and other related olefination processes have played prominent roles in

natural product synthesis containing *E*- or *Z*-alkenes.¹ Recently, olefin metathesis² and the transition metal-catalyzed cross coupling reactions³ have been extensively used to generate stereodefined alkenes. Extension

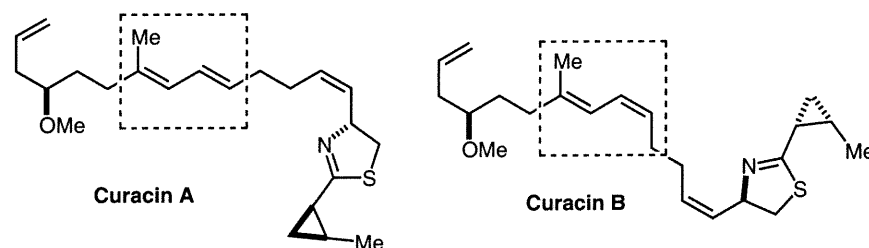
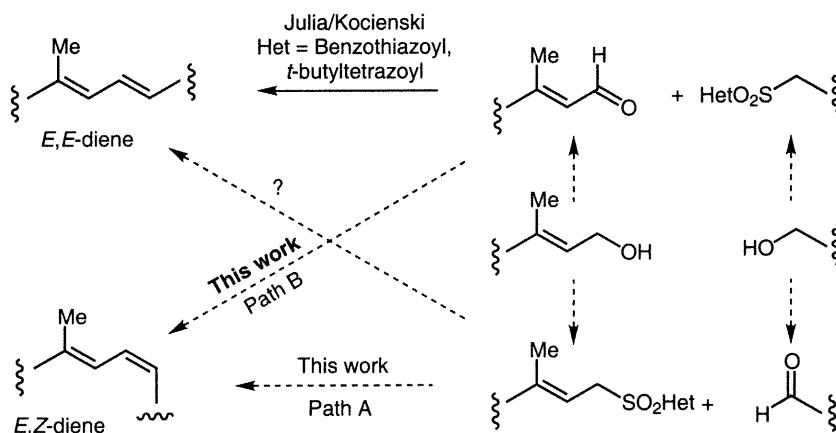


Figure 1. Structures of curacin A and B.



Scheme 1.

* Corresponding author. Tel.: [redacted]; fax: 514-343-5900; e-mail: [redacted]

of these methodologies to the synthesis of *E,E*-dienes has also been quite successful. Conversely, the synthesis of *E,Z*-dienes by a C=C bond forming process is not that common.⁴ Our interest in natural product synthesis containing *E,Z*-dienes prompted us to develop an alternative methodology for the synthesis of these subunits. Our strategy relies on the possible application of the novel Julia one-pot olefination reaction⁵ or the Kocienski's modification⁶ to the synthesis of *E,Z*-dienes. These methods have become quite versatile to synthesize either *E*-alkenes⁷ as well as *E,E*-dienes.⁸ These findings and our interest in synthesizing the structurally related curacin A⁹ and B¹⁰ from a common synthetic precursor prompted us to develop a new method to access to the *E,Z*-isomers based on the Julia/Kocienski one-pot olefination reaction (Fig. 1). In this paper, we have examined the possibility of accessing *E,Z*-dienes either by the coupling of an aldehyde with an allylic sulfone (Scheme 1, path A) or by the coupling of an α,β -unsaturated aldehyde with an alkylsulfone (Scheme 1, path B). Furthermore, we also disclose an efficient chemoselective oxidation protocol to prepare the starting sulfones that is compatible with alkenes and dienes.

Preparation of heteroarylsulfones: oxidation of thioethers with H_2O_2/Na_2WO_4 . The Julia precursors have been typically prepared by displacement of a halide or of an arylsulfonate by the arylthiooxide followed by oxidation of the thioether to the sulfone. Although in some cases, MoOPh has been used as the oxidizing agent, MCPBA, ammonium molybdate¹¹ or oxone have been the reagents of choice. These reagents could sometimes lead

to undesired side reactions when the oxidation is carried out in the presence of alkenes or dienes. For example, the oxidation of the benzothiazoyl ether derived from geraniol proceeded in very low yields when these reagents were used partially due to the competing oxidation of the alkenes or of the nitrogen-containing heterocyclic unit. After an extensive survey of the different reagents available to oxidize heteroarylthioethers, we observed that H_2O_2/Na_2WO_4 ¹² is a very effective combination for the chemoselective oxidation of heteroarylthioethers in the presence of alkenes. The oxidation reaction proceeded quantitatively with the benzothiazoyl- (Bt), pyridyl- (Pyr), and benzoimidazolyl- (Bi) thioethers and in good yields with the pyrimidyl- (Pym) and *N*-methylbenzoimidazolyl (Mbi) thioethers. Unfortunately, these conditions did not allow smooth oxidation of the *N*-phenyltetraazolylthioether (Pt) (Table 1, entry 6).

Coupling of allylic heteroarylsulfones with linear aldehydes (Scheme 1, path A). A wide range of different reaction conditions were tested to optimize the stereoselective coupling of allylic heteroarylsulfones with 3-phenylpropanal. The best results obtained are complementary to those reported by Julia in that the best selectivity was observed when the reaction was carried out using the benzothiazoylsulfone and LHMDS in CH_2Cl_2 (Eq. (1)).¹³ An extensive study of the different bases, solvent and temperature showed that these selectivities could not be increased with this substrate combination. Therefore, the alternative mode of coupling involving α,β -unsaturated aldehydes and alkylsulfones was investigated.

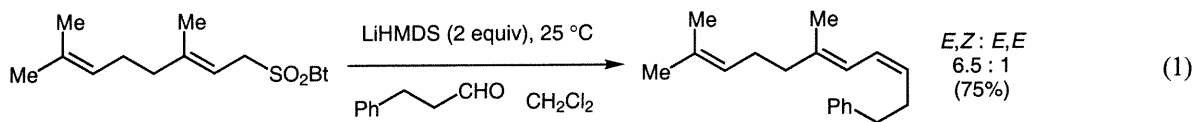
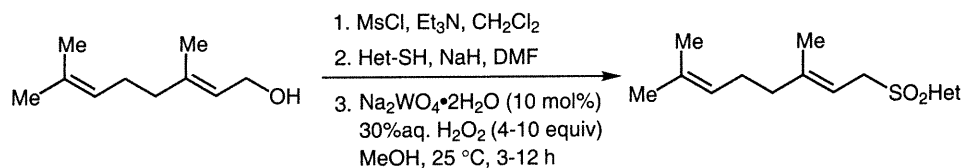


Table 1. Oxidation of thioethers to sulfones



Entry	Het	Thioether formation	Oxidation	Entry	Het	Thioether formation	Oxidation
1		84%	>95%	4		63%	>95%
2		71%	>95%	5		a	70%
3		77%	79%	6		90%	b

^a The thioether was prepared by methylation (NaH, MeI) of the thioether prepared in entry 4.

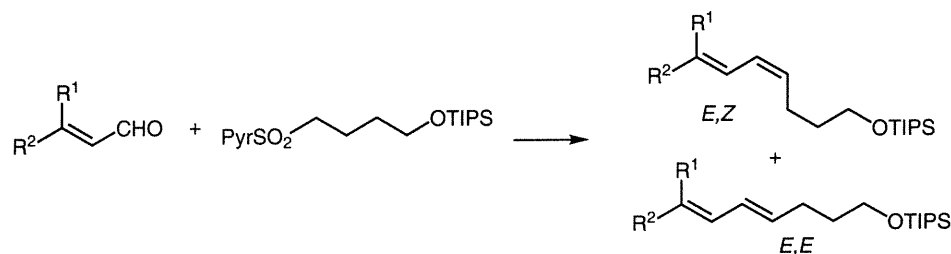
^b In this case, the oxidation was more efficiently carried out in with MoOPh (see Ref. 6a).

Coupling of heteroarylsulfones with α,β -unsaturated aldehydes (Scheme 1, path B). The coupling reactions of the various heteroarylsulfones (Het=Bt, Pyr, Pym, Bi, MBi, Pt) with α,β -unsaturated aldehydes were tested in different solvents, temperatures and using different bases. Extensive optimization indicated that the use of the 2-pyridyl sulfone was optimal to obtain high *E,Z:E,E* selectivities when NaHMDS or KHMDS was used as the base (Table 2). Another important feature of the 2-pyridyl sulfone unit is that unlike its benzothiazoyl- or its tetrazoyl-counterpart, the deprotonation can be accomplished with KHMDS in the absence of the aldehyde and the anion is stable at room temperature for at least 5 min.^{5,6} Quite interestingly, the *E,Z:E,E* selectivities were higher if the coupling process was carried out at room temperature (entries 1–3). NaHMDS is also quite effective as the base but the isolated yields were slightly lower in some cases (entry 5). These conditions were quite effective with several aldehydes producing the *E,Z* isomer with excellent selectivities (88:12 to 91:9). Additional applications of this methodology to natural product synthesis will be reported in due course.

General procedure for the oxidation of heteroaromatic sulfones (Table 1, entry 2). To a solution of 2-[(2*E*)-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl]sulfanylpyridine (510 mg, 2.05 mmol) in methanol (10 mL) at 0°C was added sodium tungstate dihydrate (68 mg, 0.51 mmol) followed by

30% aqueous H₂O₂ (2.1 mL, 20.5 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h. The reaction was then diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) and a solution of 10% aqueous NaHSO₃ was added. The biphasic mixture was stirred for 15 min and the layers were separated. The aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (2×25 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 15% EtOAc/hexanes and filtered through a small pad of silica gel. Evaporation of the solvent afforded the pure sulfone as a colorless oil (570 mg, 99%); *R*_f 0.38 (15% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (dq, *J*=4.8, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.91 (dt, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.86 (td, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H, CH), 7.47 (dd, *J*=4.7, 1.2 Hz, 1H, CH), 5.05 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, CH-CH₂SR), 4.85 (m, 1H, CH-CH₂R), 4.02 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, CH₂SR), 1.86 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.46 (C=N), 149.93 (CH), 146.33 (Cq), 137.64 (CH), 131.48 (Cq), 127.07 (CH), 123.02 (CH), 122.57 (CH), 109.11 (CH), 51.78 (CH₂), 39.28 (CH₂), 25.82 (CH₂), 25.32 (CH₃), 17.31 (CH₃), 16.16 (CH₃); IR (film): 3000, 2920, 1665, 1580, 1450, 1315, 1165, 1110, 1080, 990, 755 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₅H₂₂NO₂S (M+H)⁺: 280.1371. Found: 280.1364; Anal. calcd for C₁₅H₂₂NO₂S: C, 64.48; H, 7.58; N, 5.01; S, 11.47. Found: C, 64.15; H, 7.62; N, 4.78; S, 11.49.

Table 2. Reaction of pyridylsulfones and α,β -unsaturated aldehydes



Entry	Aldehyde		Conditions (base, solvent, temp.)	Yield ^a (%)	Ratio (<i>E,Z</i> : <i>E,E</i>) ^b
	R ¹	R ²			
1	Me	H	KHMDS, toluene, -78 °C	35	84:16
2	Me	H	KHMDS, toluene, 0 °C	53	90:10
3	Me	H	KHMDS, toluene, 25 °C	67	91:9
4	Me	H	KHMDS, toluene, 25 °C	44 ^c	91:9
5	Me	H	NaHMDS, toluene, 25 °C	54	91:9
6	Pr	H	KHMDS, toluene, 25 °C	64	90:10
7	Ph	H	KHMDS, toluene, 25 °C	70	92:8
8		H	KHMDS, toluene, 25 °C	64	88:12
9		H	NaHMDS, toluene, 25 °C	73	83:17

^a Isolated yield of analytically pure (¹H, ¹³C, HRMS and/or elemental analysis) diene. ^b The ratio was determined by ¹H NMR or by capillary GC analysis. ^c In this entry, the base was added to a mixture of the aldehyde and sulfone.

General procedure for the *E,Z*-selective olefination. To a solution of 2-pyridyl sulfone **1** (120 mg, 0.323 mmol) in toluene (12 mL) was added dropwise a 0.5 M solution of KHMDS in toluene (1.29 mL, 0.646 mmol). The clear orange solution was stirred for 3 min and a toluene solution of crotonaldehyde (23 mg, 0.323 mmol in 500 μ L) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The solution was diluted with Et₂O and with saturated aqueous NH₄Cl. The layers were separated and the organic layer was washed with saturated, aqueous NaHCO₃, with brine and then dried with anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. An aliquot was analyzed by GC to determine the isomeric ratio of *E,Z*:*E,E* of 91:9. The crude was purified by silica gel column using 100% hexanes as eluent to produce the desired diene as a colorless oil (61 mg, 67%); *R*_f 0.19 (hexanes); IR (film): 3020, 2942, 2866, 1463, 1382, 1107, 983, 882, 680 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 6.56 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 13.2 Hz, 1H, Me-CH=CH=), 6.15 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 10.8 Hz, 1H, Me-CH=CH=), 5.63 (dq, *J*₁ = 14.8, *J*₂ = 6.7 Hz, 1H, Me-CH=), 5.30 (dt, *J*₁ = 10.6, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H, =CH-CH₂-CH₂-), 3.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂-O-), 2.27 (dt, *J*₁ = *J*₂ = 7.3 Hz, 2H, =CH-CH₂-CH₂-), 1.68 (approx. quintet, *J* = 6.4 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1.16 (m, 24H, CH (TIPS), CH₃ (TIPS), CH₃-CH=); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 126.92, 126.30, 125.25, 124.86, 59.98, 30.56, 21.50, 15.45, 9.50. Anal. Calcd for C₁₇H₃₄O₂Si: C, 72.27; H, 12.13. Found: C, 72.66; H, 12.53.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Science and Engineering Research Council (NSERC) of Canada, Merck Frosst and Boehringer Ingelheim. C.B. and D.St-M. are grateful to NSERC and FCAR, respectively, for postgraduate fellowships.

References

- (a) Bestmann, H. J.; Vostrowsky, O. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 85–163; (b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927; (c) Kelly, S. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 1, p. 729; (d) Nicolaou, K. C.; Harter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 1283–1301; (e) Petasis, N. A.; Hu, Y. H. *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 249–286; (f) Shen, Y. C. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 584–592; (g) Vedejs, E. In *Topics in Stereochemistry*; 1993; Vol. 21, pp. 1–157; (h) Williams, J. M. J. In *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*; Oxford University Press: Oxford, UK, 1996; (i) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1–157.
- For recent reviews, see: (a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; (b) Furstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3013–3043.
- For general reviews, see: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; (b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React. (NY)* **1997**, *50*, 1–652; (c) Negishi, E.; Liu, F. In *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH, 1998; pp. 1–47.
- For selected examples of *E,Z*-diene synthesis, see: (a) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Izaki, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3493–3500; (b) Li, S.; Xu, R.; Bai, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3463–3466; (c) White, J. D.; Jensen, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 577–580; (d) White, J. D.; Jensen, M. S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5743–5746; (e) Naito, T.; Yuamoto, Y.; Kiguchi, T.; Ninomiya, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 281–288; (f) Wirth, D.; Fischer-Lui, I.; Boland, W.; Icheln, D.; Runge, T.; König, W. A.; Phillips, J.; Clayton, M. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 734–744; (g) Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1269–1272; (h) Negishi, E.-i.; Yoshida, T.; Abramovitch, A.; Lew, G.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 343–356; (i) Toro, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526–4527; (j) Miyaura, N.; Sugimoto, H.; Suzuki, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3271–3277.
- (a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175–1178; (b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856–878; (c) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336–357.
- (a) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26–28; (b) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, 365–366.
- For the synthesis of *E*-alkenes using the one-pot Julia olefination, see: (a) Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327–10328; (b) Ley, S. V.; Humphries, A. C.; Eick, H.; Downham, R.; Ross, A. R.; Boyce, R. J.; Pavey, J. B. J.; Pietruszka, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3907–3911; (c) Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924–4925; (d) Lear, M. J.; Hiramama, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4897–4900.
- For the syntheses of *E,E*-dienes using the one-pot Julia olefination, see: (a) Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. *Synthesis* **1996**, 652–666; (b) Metternich, R.; Denni, D.; Thai, B.; Sedrani, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9632–9639; (c) Evans, D. A.; Cee, V. J.; Smith, T. E.; Fitch, D. M.; Cho, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2533–2536; (d) Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Jahans, A.; Robertson, J.; Swallow, S. *Synlett* **1999**, 185–188; (e) Cundy, D. J.; Donohue, A. C.; McCarthy, T. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 559–567; (f) Pattenden, G.; Plowright, A. T.; Tornos, J. A.; Ye, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6099–6102; (g) Smith, III, A. B.; Wan, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491–1494; (h) Lafontaine, J. A.; Provencal, D. P.; Gardelli, C.; Leahy, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4145–4148; (i) Blakemore, P. R.; Kocienski, P. J.; Marzcek, S.; Wicha, J. *Synthesis* **1999**, 1209–1215; (j) Blakemore, P. R.; Kocienski, P. J.; Morley, A.; Muir, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 955–968; (k) Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285–296; (l) Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. *Synthesis* **1996**, 652–666; (m) Lear, M. J.; Hiramama, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4897–4900.

9. Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagle, D. G.; Hamel, E.; Blokhin, A.; Slate, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243–1245.
10. Marquez, B.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E.; Gerwick, W. H. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2387–2389.
11. See also Refs. 5–8 for specific examples illustrating the efficiency of various oxidizing agents. Julia (Ref. 5) has used ammonium molybdate to oxidize thioethers in the presence of alkenes.
12. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ has been reported to oxidize thioethers. See: (a) Schultz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1140–1142; (b) Giam, C. S.; Kikukawa, K.; Trujillo, D. A. *Org. Prep. Proc. Int.* **1980**, 137–140; (c) Ogata, Y.; Tanaka, K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 718–722; (d) Blacklock, T. J.; Butcher, J. W.; Sohar, P.; Lamanec, T. R.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3907–3913; (e) Blacklock, T. J.; Sohar, P.; Butcher, J. W.; Lamanec, T.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1672–1679.
13. Julia has reported one example of the reaction between an allylic 2-pyridylsulfone and heptaldehyde that provided a 92:8 *E,Z:E,E* mixture of isomers when LDA and LiBr were used in THF (Ref. 5).

Annexe 2

Les ascidies

Formant une classe d'urocordés, les ascidies, qui sont toutes marines, sont distribuées dans toutes les mers du globe, à toutes les profondeurs, du littoral à plus de 5000 m. la plupart vivent sur des pierres, des rochers, des coquilles; elles sont plus rares dans le sable. Ce sont des organismes simples ou coloniaux. Fixées à l'état adulte, elles ont alors la forme d'un sac (d'où leur nom, qui vient du grec *askidion*, petite outre. Une ascidie typique s'ouvre à son sommet par un orifice inhalant, le siphon buccal; à son voisinage débouche le siphon cloacal, qui est au contraire exhalant. Le siphon buccal conduit à un pharynx, que prolongent un estomac, puis un intestin terminé par un anus: ce dernier se situe près du siphon cloacal. Le pharynx est percé de milliers de fentes verticales et fonctionne comme branchie: l'eau qui est entrée par le siphon buccal parvient dans le pharynx, puis, traversant les orifices qui criblent sa paroi, gagne le cloaque et sort par le siphon cloacal. Les ascidies sont revêtues d'une tunique (rappelons que les urocordés sont aussi appelés tunisiens) qui contient de la cellulose, ce qui est exceptionnel chez les animaux. Leur nourriture est constituée d'insectes attirés par le liquide que contient l'outre. Après la digestion, la plante absorbe les substances de dégradation. La reproduction peut être sexuée (hermaphrodisme; mais la fécondation se fait entre gamètes de deux individus différents) et asexuée (bourgeonnement).

Les œufs donnent des larves libres, nageuses, à longue queue, d'où leur appellation de "têtards". Leur tête est pourvue d'une ventouse; leur queue renferme une corde dorsale, qui justifie donc la classification des ascidies parmi les cordés, et un tube nerveux. Quand la larve se fixe, sa queue se résorbe et la plupart de ses organes régressent. Les ascidies sont généralement divisées en deux classes: les ascidies simples et les ascidies composées. Les premières ne sont d'ailleurs pas forcément isolées, mais peuvent former des touffes.

Annexe 3

Procédures et spectres RMN des composés

Composé	Procédure	RMN ¹ H	DEPT	RMN ¹³ C
23	dstm-3-15	dstm-2-150 11	dstm-2-150 2	dstm-2-150 3
31	dstm-3-6	dstm-1-55 123	dstm-1-55 5	dstm-1-55 6
32	dstm-3-12	dstm-1-27 107	dstm-1-27 108	dstm-1-27 109
33	dstm-2-175	dstm-1-35 55	dstm-1-35 56	dstm-1-35 33
38	dstm-3-22	dstm-3-22 1	dstm-3-22 10	dstm-3-22 11
39	dstm-3-23	dstm-3-23 1	dstm-3-23 2	dstm-3-23 3
40	dstm-3-27	dstm-3-27 1	dstm-3-27 2	dstm-3-27 3
41	dstm-3-30	dstm-3-30 5	dstm-3-30 15	dstm-3-30 16
42	dstm-3-42	dstm-3-42 9	dstm-3-42 11	dstm-3-42 12
44	dstm-3-61	dstm-3-61 10	dstm-3-61 11	dstm-3-61 12
45	dstm-3-45	dstm-3-45 1	dstm-3-45 2	dstm-3-45 3
46	dstm-3-46	dstm-3-46 10	dstm-3-46 11	dstm-3-46 12
47 syn	dstm-1-136	dstm-1-136-maj 1	dstm-1-136-maj 4	dstm-1-136-maj 33
47 anti	dstm-1-159	dstm-1-159 5	dstm-1-159 3	dstm-1-159 4
55	dstm-1-152	dstm-1-152 1	dstm-1-152 76	dstm-1-152 23
81	dstm-2-178	dstm-2-178 1	dstm-2-178 2	dstm-2-178 3
84	dstm-3-194	dstm-2-110 1	dstm-2-110 2	dstm-2-110 3
86	dstm-2-158 dstm-3-250	dstm-3-248 10	dstm-2-171 2	dstm-2-171 3
93	dstm-2-172 dstm-3-243	dstm-3-243 10	dstm-3-243 4	dstm-3-243 3
94	dstm-3-168 dstm-3-245	dstm-3-168 1	dstm-3-168 2	dstm-3-168 3
95	dstm-3-164	dstm-4-6 1	dstm-4-6 2	dstm-4-6 3
96	dstm-4-24	dstm-4-24 1	dstm-4-24 2	dstm-4-24 3
97	dstm-4-23	dstm-4-23 1	dstm-4-23 2	dstm-4-3 3
98	dstm-3-190	dstm-3-190 10	dstm-3-190 11	dstm-3-190 12
99	dstm-4-3	dstm-3-189 3	dstm-3-189 4	dstm-3-189 5
100	dstm-3-188	dstm-3-188 20	dstm-3-188 21	dstm-3-188 22
101	dstm-2-140	dstm-2-140 1	dstm-2-140 2	dstm-2-140 3
102	dstm-4-7	dstm-4-7 20	dstm-4-7 21	dstm-4-7 22

Composé	Procédure	RMN ¹ H	DEPT	RMN ¹³ C
136	dstm-3-75	dstm-3-75 10	dstm-3-75 11	dstm-3-75 12
137	dstm-3-78	dstm-3-89 10	dstm-3-89 11	dstm-3-89 12
138	dstm-3-96	dstm-3-96-re 1	dstm-3-96-re 2	dstm-3-96-re 3
143	dstm-3-67	dstm-3-160 20	dstm-3-160 21	dstm-3-160 22
144	dstm-3-178	dstm-3-178 22	dstm-3-178 2	dstm-3-178 3
145	dstm-3-117	dstm-3-117 1	dstm-3-117 2	dstm-3-117 3
149	dstm-3-129	dstm-3-129 1	dstm-3-129 2	dstm-3-129 3
150	dstm-3-131 dstm-3-111	dstm-3-131 1	dstm-3-131 2	dstm-3-131 3
151	dstm-3-128	dstm-3-128 1	dstm-3-128 2	dstm-3-128 3
152	dstm-3-114	dstm-3-114 1	dstm-3-114 2	dstm-3-114 3
153	dstm-3-126	dstm-3-126 4	dstm-3-126 2	dstm-3-126 3
155	dstm-3-182	dstm-3-182 1	dstm-3-182 2	dstm-3-182 3
156	dstm-3-184	dstm-3-184-20 1	dstm-3-184-20 2	dstm-3-184-20 3
159	dstm-3-253	dstm-3-253 1	dstm-3-253 3	dstm-3-253 4
160	dstm-3-278	dstm-4-17 1	dstm-4-17 50	dstm-4-17 51
161	dstm-4-19	dstm-3-280 5	dstm-3-280 6	dstm-3-280 2
162	dstm-4-20	dstm-4-20 1	dstm-4-20 2	dstm-4-20 29
168	dstm-3-170	dstm-3-170 30	dstm-3-116 5	dstm-3-116 4
171	dstm-3-163 dstm-3-171	dstm-3-163 1	dstm-3-163 2	dstm-3-163 3
172	dstm-3-136	dstm-3-136 1	dstm-3-136 2	dstm-3-136 3
173	dstm-3-138	dstm-3-138 30	dstm-3-138 31	dstm-3-138 32
176	dstm-3-140	dstm-3-140-B 1	dstm-3-140-B 2	dstm-3-140-B 3
177	dstm-3-140	dstm-3-140-A 1	dstm-3-140-A 2	dstm-3-140-B 3
178	dstm-3-208	dstm-3-208 1	dstm-3-208 2	dstm-3-208 3
179	dstm-3-207	dstm-4-1 1	dstm-4-1 2	dstm-4-1 3
180	dstm-4-8	dstm-4-8 20	dstm-4-8 21	dstm-4-8 22
181	dstm-3-207	dstm-3-207 10	dstm-3-207 11	dstm-3-207 12
185	dstm-3-246	dstm-3-246 15		
186	dstm-3-244	dstm-3-244 10		
190	dstm-3-258	dstm-3-258 1		
192	dstm-3-262	dstm-3-262 10	dstm-3-262 2	dstm-3-262 3

193	dstm-3-266	dstm-3-266 10	dstm-3-266 2	dstm-3-266 3
194	dstm-3-265	dstm-3-265 10	dstm-3-265 2	dstm-3-265 3