

**Université de Montréal**

**Vers la synthèse d'un modèle rigide du pharmacophore  
du Sialyl Lewis<sup>x</sup>**

**Par**

**Sine Mie Monique Chan  
Département de chimie  
Faculté des arts et sciences**

**Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de  
l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)**

**Avril, 1999**

**© Monique Chan**



2011.11.15

QD  
3  
U54  
1999  
V021

Université de Montréal

Vers la synthèse d'un modèle rigide du programme  
ou d'élèves

Titre

Son rôle Médique Chen  
Département de chimie  
Faculté des arts et sciences

Membre présent à la Faculté des études supérieures au vue de  
l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)

Avril, 1999

Dr. Monique Chen



**Page d'identification du jury**

**Université de Montréal  
Faculté des études supérieures**

**Ce mémoire intitulé :**

**Vers la synthèse d'un modèle rigide du pharmacophore  
du Sialyl Lewis<sup>x</sup>**

**Présenté par :**

**Sine Mie Monique Chan**

**a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :**

**président-rapporteur: Hermann Dugas**

**directeur de recherche: Denis Gravel**

**membre du jury: André Charette**

**Mémoire accepté le : 99-08-31**

## SOMMAIRE

L'objectif de ce projet est d'approfondir la connaissance du site actif de la E-sélectine en synthétisant un inhibiteur rigide dont le design a été élaboré à partir de la modélisation moléculaire.

La littérature rapporte, depuis quelques années, un grand nombre de composés imitant le ligand naturel (SLe<sup>x</sup>) de la E-sélectine. Les conclusions qui découlent de cette large bibliographie sont que deux pharmacophores sont essentiels à la liaison entre le SLe<sup>x</sup> et la E-sélectine : le diol gauche en position 2 et 3 de la partie fucose et le groupement carboxyle chargé négativement de la partie acide neuraminique. C'est en utilisant le modèle de l'interaction entre SLe<sup>x</sup> et la E-sélectine développé par Kogan<sup>18</sup> que le design d'un inhibiteur de la E-sélectine a été réalisé. Tout d'abord, la distance qui sépare les groupes hydroxyles du groupe carboxylate a été déterminée. A partir de cette mesure un espaceur a été imaginé. Celui-ci doit remplir deux contraintes : il doit tout d'abord maintenir les deux groupes fonctionnels, essentiels à l'interaction entre SLe<sup>x</sup> et la E-sélectine, à la bonne distance et ensuite il doit les retenir dans la bonne orientation afin de maximiser leurs interactions avec les acides aminés appropriés de la protéine. D'après les études de modélisation effectuées dans notre laboratoire, le squelette perhydrophénantrène remplit très bien ces exigences.

La synthèse de l'inhibiteur projeté débute donc par la préparation du squelette perhydrophénantrène qui est accessible par la méthode de Deslongchamps. Le tricycle CAC de Deslongchamps est préparé par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire sur un macrocycle à 14 membres. Celui-ci est préparé par couplage d'un diène avec un diénophile grâce à des connecteurs malonate.

Les connecteurs malonate du tricycle CAC sont alors transformés en diène correspondant *via* une élimination de séléniures. Le diène résultant est ensuite oxydé à la dicétone correspondante et cette dernière est monoréduite pour donner l'hydroxycétone attendue. Malheureusement, par manque de temps et d'intermédiaires avancés, le travail s'est arrêté à ce point. La stratégie élaborée pour terminer la synthèse prévoyait l'introduction d'une chaîne oxy-acétique *via* une alkylation de la fonction alcool suivie de l'énolisation sous contrôle cinétique de la cétone et oxydation par le réactif de Davis pour donner l' $\alpha$ -hydroxycétone correspondante. Finalement, une réduction de celle-ci avec  $\text{NaBH}_4$  devrait conduire au diol désiré.

## TABLE DE MATIÈRES

<b>SOMMAIRE</b>	ii
<b>TABLE DES HORS TEXTES</b>	
liste des tableaux	x
liste des figures	xi
liste des schémas	xiii
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	xv
<b><u>PARTIE THÉORIQUE</u></b>	
<b>INTRODUCTION</b>	
0.1 Les sélectines	1
0.2 Rôle des sélectines dans le processus d'adhésion cellulaire	3
0.3 Endommagements causés par un déséquilibre du système immunitaire	5
0.4 Développement d'un modèle du site actif de la E-sélectine	6
0.5 Développement d'inhibiteurs de la E- et de la P-sélectines	14
0.6 Design d'un inhibiteur rigide de la E-sélectine	27

## Chapitre 1

### Modes de préparation du squelette perhydrophénantrène (PHP)

1.1	Accès par la réaction de Diels-Alder	30
1.2	Accès à partir d'une cyclisation cationique	33
1.3	Accès par une cyclisation radicalaire en cascade	35
1.4	Accès utilisant l'alkylation intramoléculaire de Friedel-Crafts de diénones conjuguées	37
1.5	Accès aux PHP par la stratégie de Deslongchamps	39
1.6	Conclusion	42
1.7	Rétrosynthèse de l'objectif visé	42

## CHAPITRE 2

### Synthèse des tricycles perhydrophénantrènes CAC

2.1	Préparation de la partie diénophile	44
2.2	Préparation de la partie diène	45
2.3	Formation des tricycles CAC	48

### CHAPITRE 3

Manipulations fonctionnelles du tétraester tricyclique insaturé CAC  
en vue d'obtenir le tétradécahydrophénantrène-2,7-diol (**74**)

- |            |   |    |
|------------|---|----|
| <b>3.1</b> | Décarboxylation du tétraester <b>70</b> en vue d'obtenir le diester <b>71</b>   | 52 |
| <b>3.2</b> | Dégradation des connecteurs de type malonate en vue d'obtenir le diol <b>74</b> | 60 |

### CHAPITRE 4

Manipulations fonctionnelles du tétraester tricyclique insaturé CAC  
en vu d'obtenir la dodécahydrophénantrène-2,7-dione (**82**)

- |                   |  |    |
|-------------------|--|----|
| <b>4.1</b>        | Préparation de la dicétone <b>82</b> par une décarboxylation oxydative du tétraacide <b>80</b> | 67 |
| <b>4.2</b>        | Autres stratégies pour obtenir la dicétone <b>82</b>   | 70 |
| <b>4.3</b>        | Préparation du composé final   | 76 |
| <b>CONCLUSION</b> |  | 79 |



## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

### **Notes concernant la partie expérimentale**

1- Instrumentation	81
2- Purification des solvants et réactifs	82
3- Chromatographie	82
4- Généralités	83

### **SYNTHÈSE**

1. Préparation du (2 <i>E</i> )-1,4-biscarboéthoxy-2-butène (61)	84
2. Préparation du (3 <i>E</i> )-3-hexèn-1,6-diol (62)	85
3. Préparation du (3 <i>E</i> )-1,6-bisméthanesulfonyloxy-3-hexène (57)	86
4. Préparation du (3 <i>E</i> )-1,1,6,6-tétracarbométhoxy-3-butène (63)	88
5. Préparation du (2 <i>Z</i> )- tétrahydropyranyloxy-2-butèn-1-ol (64)	89
6. Préparation du diisopropylphosphonoacétate d'éthyle	90
7. Préparation du (2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i> )-6-tétrahydropyranyloxy-2,4-hexadiénoate d'éthyle (66)	91
8. Préparation du (2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i> )- 6-tétrahydropyranyloxy-2,4-hexadièn-1-ol (67)	94
9. Préparation du (2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i> )-1-chloro-6-tétrahydropyranyloxy-2,4-hexadiène (58)	95
10. Préparation du (5 <i>E</i> ,11 <i>E</i> ,13 <i>Z</i> )-2,9,9-tricarbométhoxy-	

	15-hydroxy-5,11,13-pentadécatriénoate de méthyle (69)	97
11.	Préparation du (5 <i>E</i> ,11 <i>E</i> ,13 <i>Z</i> )-2,9,9-tricarbométhoxy-15-chloro-5,11,13-pentadécatriénoate de méthyle (56)	99
12.	Préparation du (1 <i>Z</i> , 3 <i>E</i> , 9 <i>E</i> )-6,6,13,13-tétracarbométhoxy-1,3,9-cyclotétradécatriène (55)	101
13.	Préparation du (1,10- <i>trans</i> oid-1,2- <i>cis</i> oid-2,7- <i>cis</i> )-5,5,12,12-tétracarbométhoxytricyclo[8.4.0.0]tétradéc-8-ène (54)	103
14.	Préparation du tétradodécahydrophénantrène-2,2,7,7-tétracarboxylate de méthyle (70)	104
15.	Préparation du tétradécahydrophénantrène-2,7-dicarboxylate de méthyle (71)	106
16.	Préparation du 2,7-dihydroxyméthyltétradécahydrophénantrène (83)	107
17.	Préparation du 2,7-méthanesulfonyloxyméthyltétradécahydrophénantrène (84)	109
18.	Préparation de l' <i>o</i> -nitrophénylsélocyanate (88)	110
19.	Préparation du 2,7-diméthylènetétradécahydrophénantrène (85)	111
20.	Préparation de la dodécahydrophénantrène-2,7-dione (82)	113
21.	Préparation de l'acide tétradécahydrophénantrène-2,7-dicar-	

-boxylique (72)	113
22. Préparation de l'acide tétradécahydrophénantrène-2,2,7,7-tétra- -décarboxylique (80)	113
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	117
<b>REMERCIEMENTS</b>	125
<b>ANNEXE 1</b>	126

## Liste des tableaux

Tableau 1	Résidus impliqués dans la coordination du calcium aux sites actifs	7
Tableau 2	Résultats des études de NOE	8
Tableau 3	Liste des antagonistes tirés de la littérature	16
Tableau 4	Prédictions de la stéréochimie des tricycles	40
Tableau 5	Décarboxylation du tétraester <b>70</b>	55
Tableau 6	Résultats obtenus pour les différents essais en vue d'obtenir le diol <b>74</b>	61
Tableau 7	Décarboxylation oxydative d'acides maloniques et d'acides 1,1-dicarboxyliques	68

## Liste des figures

Figure 1	Représentation schématique de la structure des sélectines	2
Figure 2	Processus de transmigration des leucocytes	4
Figure 3	Conformation du SLe <sup>x</sup>	5
Figure 4	Superposition des domaines lectines de la E-sélectine et de la rMBP	7
Figure 5	Interactions NOE entre les différentes parties du SLe <sup>x</sup> lié et non lié à la E-sélectine	9
Figure 6	Superposition des conformations liée, non liée en solution et calculée du SLe <sup>x</sup>	10
Figure 7	Coordination des résidus au calcium dans la E-sélectine et la rMBP	11
Figure 8	Interactions impliquées dans la reconnaissance du SLe <sup>x</sup> par la E-sélectine	13
Figure 9	Représentation schématique des principaux interactions entre le SLe <sup>x</sup> et la E-sélectine	14
Figure 10	Modèle rigide de type perhydrophénantrène	28
Figure 11	Stratégie employée par Spino	30
Figure 12	Modifications possibles vers la synthèse de stéroïde	32
Figure 13	Synthèse de polycycles par une réaction en cascade	35
Figure 14	Stratégie de Deslongchamps	39
Figure 15	Etats de transition possibles dans la réaction de Diels-Alder du macrocycle de stéréochimie CTC	41
Figure 16	Rétrosynthèse des modèles PHP, objets de ce travail	43
Figure 17	Etat de transition de la réaction de Diels-Alder du macrocycle CTT	51
Figure 18	Sens d'attaque d'un électrophile sur un énolate d'ester exocyclique	56

	exocyclique	56
Figure 19	Sens d'attaque de l'iodure de méthyle sur un énolate d'ester exocyclique	57
Figure 20	Spectre RMN de l'iodure de cyclohexyle à -80°C	59
Figure 21	Constantes de couplage observées pour le tétradécahydro- -phénatrène-2,7-dicarboxylate de méthyle	59
Figure 22	Mécanisme de la réaction de décarboxylation oxydative	64
Figure 23	Interactions gauches présentes dans le composé <b>84</b>	72
Figure 24	État de transition cyclique impliqué dans une <i>syn</i> élimination	73
Figure 25	Attaque d'un réactif sur l'énolate de la cétone <b>91</b>	78

## Liste des schémas

Schéma 1	Approche Diels-Alder de Spino	31
Schéma 2	Synthèse d'un PHP par la méthode de Heissler	34
Schéma 3	Cyclisation de polyènes initiée par un radical acyle	36
Schéma 4	Synthèse du squelette stéroïde à partir d'un précurseur sélénoate polyénique	37
Schéma 5	Alkylation intramoléculaire de Friedel-Crafts	37
Schéma 6	Cyclisation par alkylation intramoléculaire de diénones conjuguées	38
Schéma 7	Préparation de la partie diénophile <i>trans</i>	45
Schéma 8	Préparation de la partie diène	46
Schéma 9	Synthèse du tricycle CAC	48
Schéma 10	Produits formés lors de la macrocyclisation	50
Schéma 11	Stratégie de dégradation des connecteurs de type malonate via une décarboxylation oxydative du diacide <b>72</b>	52
Schéma 12	Méthodes classiques pour décarboxyler des esters de type malonates	53
Schéma 13	Exemples d'alkylation d'énolates tirés de la littérature	57
Schéma 14	Exemples de décarboxylation oxydative avec $Pb(OAc)_4$	62
Schéma 15	La réaction de Carboxy-Inversion	65
Schéma 16	Préparation d'une cétone par une décarboxylation oxydative du <i>gem</i> -diacide	67
Schéma 17	Exemples de décarboxylation oxydative de <i>gem</i> -diacides cycliques	68
Schéma 18	Stratégie alternative pour préparer des dicétones à partir de <i>gem</i> -diacides	69
Schéma 19	Séquence de préparation de la dicétone <b>82</b> via une décarboxylation oxydative du tétraacide <b>80</b>	69

Schéma 20	Séquence de préparation de la dicétone <b>82</b> en passant par le diène exocyclique <b>85</b>	71
Schéma 21	Synthèse de (±)Huperzine de Bai	73
Schéma 22	Synthèse de l' <i>o</i> -nitrophenylsélénoyanate	74
Schéma 23	Synthèse du diène <b>85</b> à partir d'un <i>o</i> -nitrophenylséléniure	74
Schéma 24	Autre alternative pour préparer le diène <b>85</b> toujours en passant par l' <i>o</i> -nitrophenylséléniure	76
Schéma 25	Introduction de la chaîne oxyacétique	77
Schéma 26	Stratégie envisagée pour finir la synthèse	78



## LISTE DES ABBRÉVIATION

AIBN	: azobisisobutyronitrile
°C	: degré Celcius
ccm	: chromatographie sur couche mince
DBU	: diazabicyclo-undécène
DCC	: dicyclohexylcarbodiimide
DIBAL	: hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	: N,N-diisopropyléthylamine
d	: doublet
dd	: doublet dédoublé
ddd	: doublet de doublets dédoublés
DMSO	: diméthylsulfoxyde
DMF	: N,N-diméthylformamide
éq	: équivalent
ELAM	: endothelial leukocytes adhesion molecule
g	: gramme
hex	: hexanes
h	: heure
Hz	: hertz
ICAM	: intercellular adhesion molecule
IC <sub>50</sub>	: inhibition constant
IE	: impact électronique
IR	: infrarouge
IL	: interleukine
J	: constante de couplage
KHMDS	: hexaméthylidisilylamidure de potassium
LAH	: hydrure d'aluminium et de lithium
LDA	: diisopropylamidure de lithium

LECCAM	: lectin, epidermal growth factor, complement regulatory unit ; cell adhesion molecule
LFA	: lymphocyte function associated antigen
LPS	: lipopolysaccharides
L-sélectride	: tri-sec-butylhydroborate de lithium
m	: multiplet
MAdCAM	: mucosal addressin cell adhesion molecule
MCP-1	: monocyte chemoattractant protein-1
m-CPBA	: acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
MHz	: mégahertz
min	: minute
mg	: milligramme
mL	: millilitre
mmol	: millimole
ppm	: partie par million
PHP	: perhydrophénantrène
PADGEM	: platelet activation-dependent granule external membrane protein
pyr	: pyridine
q	: quadruplet
rMBP	: rat mannose binding protein
Rf	: rapport frontal
RMN	: résonance magnétique nucléaire
s	: singulet
se	: singulet élargie
SLe <sup>x</sup>	: Sialyl Lewis X
SLe <sup>a</sup>	: Sialyl Lewis A
t	: triplet
ttt	: triplet de triplets détriés

TBAF	: fluorure de tétrabutylammonium
TFN	: facteur nécrosant les tumeurs
THF	: tétrahydrofurane
TMS	: tétraméthylilane
TMSCI	: chlorotriméthylsilane
$\delta$	: déplacement chimique
VCAM	: vascular cell adhesion molecule
VLA	: very late antigen

# **PARTIE THÉORIQUE**

## INTRODUCTION

### 0.1 Les sélectines

Les leucocytes ou globules blancs sont les principaux éléments du système immunitaire dont le rôle est de neutraliser et d'éliminer les agents pathogènes. Ces cellules circulent dans le sang mais pour remplir leur mission, elles doivent quitter les vaisseaux sanguins et migrer vers le site d'inflammation. La paroi interne des vaisseaux sanguins, l'endothélium, capte les leucocytes et les dirige là où l'organisme en a besoin. Pour capter ainsi les leucocytes circulants, les cellules endothéliales doivent les reconnaître très précisément. Cette reconnaissance est assurée par une famille de molécules d'adhésion cellulaire, les sélectines, qui participent au processus de recrutement des leucocytes. La famille des sélectines comprend trois membres.

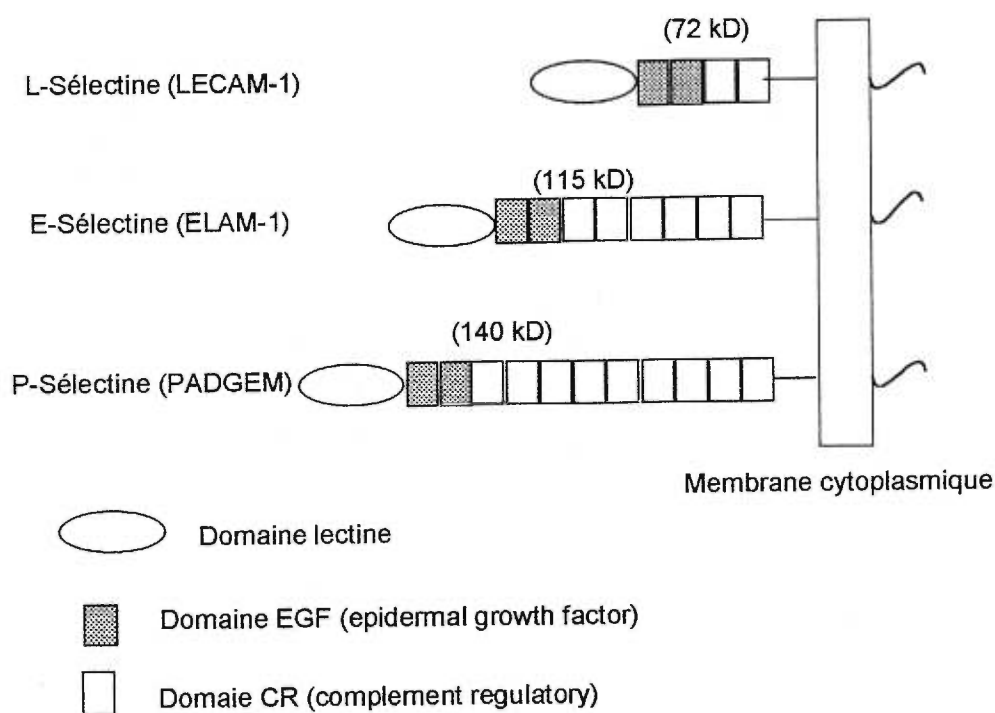
La E-sélectine (ELAM-1) apparaît à la surface des cellules endothéliales activées quelques heures après l'infection. Son expression, induite par les cytokines telles que l'interleukine-1 (IL-1), le facteur nécrosant les tumeurs (TNF), les lymphotoxines et les lipopolysaccharides (LPS), nécessite la synthèse de nouveaux mRNA et de protéines<sup>1</sup>. Ceci explique pourquoi son activité maximale n'est atteinte qu'au bout de 3-4 heures après le relâchement des médiateurs. La E-sélectine participe à l'extravasation des neutrophiles, des monocytes ainsi que de certaines cellules T. Ses récepteurs naturels sont le PSGL-1 et la ESL-1.

La P-sélectine (PADGEM), contenue dans les granules alpha des plaquettes et dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales, est exprimée à la surface de ces dernières quelques minutes après leur activation par la thrombine, l'histamine ou les peroxydes. Elle est impliquée dans le recrutement des neutrophiles et des monocytes. Son récepteur naturel est le PSGL-1.

La L-sélectine (LECCAM-1) se retrouve sur les leucocytes et lymphocytes et elle y est exprimée en permanence. Elle est impliquée d'une part dans le processus de retour des lymphocytes dans le système lymphatique et elle participe aussi à l'extravasation des neutrophiles, monocytes et lymphocytes. Ses récepteurs naturels étant le GlyCAM-1, Sgp90, Sgp200 et MAdCAM-1.

Les sélectines sont des protéines constituées de trois domaines : le domaine lectine amino-terminal calcium dépendant, le domaine EGF (epidermal growth factor), et le domaine CR (complement regulatory) qui ancre la protéine dans la membrane des cellules. Ces trois protéines ne diffèrent que par leur domaine CR (figure 1).

**Figure 1** Représentation schématique de la structure des sélectines



Les séquences d'ADN de la L-, P- et E-sélectine montrent une homologie frappante, en particulier dans le domaine lectine porteur du site de reconnaissance où la ressemblance est supérieure à 60%<sup>1</sup>. Il n'est donc pas étonnant de voir qu'elles partagent une organisation structurale commune.

Les ligands naturels de la E-sélectine ont été déterminés comme étant le SLe<sup>x</sup> et le SLe<sup>a</sup> qui sont exprimés à la surface des leucocytes. Ces deux ligands sont aussi reconnus par la P- et la L-sélectine. L'importance du SLe<sup>x</sup> dans le processus d'adhésion cellulaire a été mise en évidence chez les patients qui souffrent de LAD-II (leucocyte adhesion deficiency). Ces patients ne peuvent métaboliser le fucose ce qui les empêche donc de synthétiser le SLe<sup>x</sup> et il a été observé chez ces personnes que leurs leucocytes n'adhèrent pas aux cellules endothéliales activées. C'est pourquoi ces personnes souffrent de sévères infections bactériennes répétées<sup>2,3</sup>.

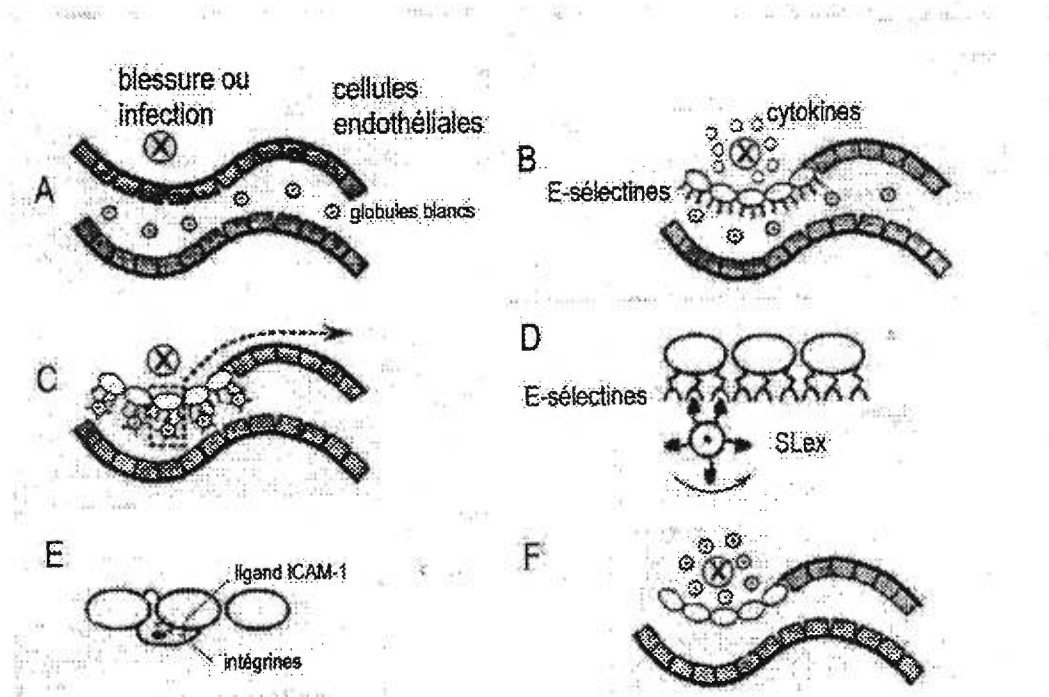
## **0.2 Rôle des sélectines dans le processus d'adhésion cellulaire**

Le phénomène d'extravasation des leucocytes est un processus de plusieurs étapes nécessitant l'intervention de plusieurs molécules d'adhésion (les sélectines, les intégrines et des membres de la famille des immunoglobulines) ainsi que leurs ligands correspondants<sup>4</sup> (figure 2).

- 1- Lorsqu'un tissu est infecté, il libère des médiateurs chimiques telles que les histamines, les thrombines et les cytokines. La libération de ces médiateurs va activer les cellules endothéliales qui expriment alors les E et P-sélectines à leur surface.
- 2- Les leucocytes, transportés dans les vaisseaux sanguins en temps normal, adhèrent aux cellules endothéliales activées. Cette interaction entre les leucocytes et les cellules endothéliales étant une interaction faible, il en résulte un mouvement de roulement des leucocytes à la surface des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins.

- 3- Des chémoattractants (N-formyl peptide, C5a, leucotriène B<sub>4</sub>, patelet activating factor (PAF),  $\alpha$ -chemokine IL-8, et les  $\beta$ -chemokines MCP-1) vont ensuite induire un changement de conformation des intégrines (LFA-1, VLA-4).
- 4- Le résultat de cette activation est l'augmentation de l'affinité des intégrines pour les ligands de type immunoglobuline (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, MAdCAM-1) exprimés à la surface des cellules endothéliales. L'interaction des intégrines avec les ligands immunoglobulines ( tels que LFA:ICAM-1 et VLA-4:VCAM-1) a pour effet de stopper le roulement des leucocytes qui se trouvent ainsi liés fermement aux cellules endothéliales.
- 5- Cette interaction ferme permet aux leucocytes de quitter les vaisseaux sanguins par diapédèse.

**Figure 2**      **Processus de transmigration des leucocytes.**



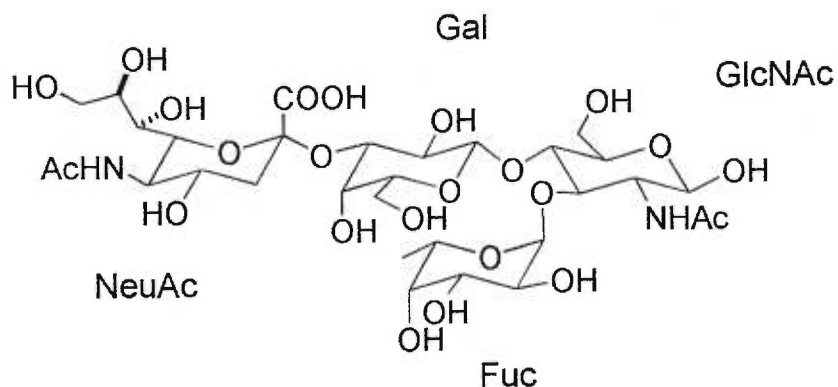


### 0.3 Endommagements causés par un déséquilibre du système immunitaire

L'adhésion des leucocytes est un processus normal de défense immunitaire mais l'accumulation excessive des leucocytes en absence de tout agent infectieux peut avoir des effets néfastes. L'inflammation de type polyarthrite rhumatoïde s'installe lorsque les globules blancs s'accumulent dans les articulations et libèrent des enzymes qui détruisent les protéines, des radicaux libres oxygénés et d'autres facteurs toxiques.

D'autres maladies inflammatoires telles que l'asthme, le psoriasis, le choc septique et la maladie inflammatoire de l'intestin sont aussi à l'origine d'un recrutement excessif des leucocytes dans la région d'inflammation. Les molécules adhésives sont aussi impliquées dans la métastase cancéreuse car le SLe<sup>x</sup>, reconnu par la E-sélectine, est aussi exprimé sur les cellules de diverses tumeurs malignes. Ces cellules cancéreuses utilisent le même processus que les leucocytes pour sortir du flux sanguin afin de se propager.

Figure 3 Conformation du SLe<sup>x</sup>



Une façon de remédier à ces réactions inflammatoires indésirables serait d'empêcher l'extravasation des leucocytes en inhibant l'adhésion des leucocytes à

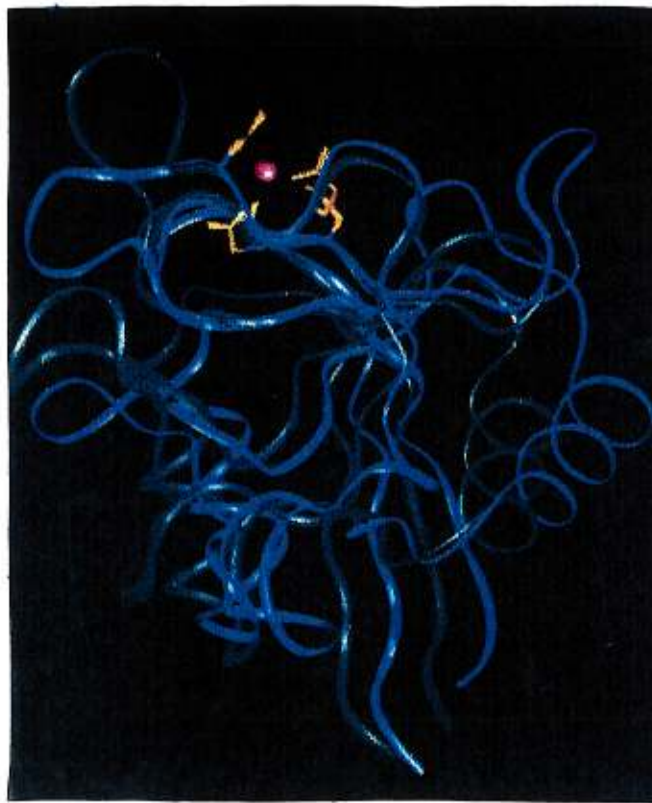
l'endothélium. Le tétrasaccharide (SLe<sup>x</sup>) est cliniquement utilisé comme drogue anti-inflammatoire et anti-adhésive. Cependant, cet anti-inflammatoire possède quelques inconvénients en plus de son affinité faible avec la E-sélectine, à savoir : une structure très complexe (figure 3) et un problème de biodisponibilité. En effet le SLe<sup>x</sup> n'est actif que par voie intraveineuse car celui-ci est instable face aux fucosidases et sialidases. C'est alors qu'un grand nombre de chercheurs se sont lancés dans la synthèse d'analogues du SLe<sup>x</sup> plus stables face aux glycosidases et ayant une structure plus simple et une meilleur affinité pour la E-sélectine.

#### 0.4 Développement d'un modèle du site actif de la E-sélectine

Pour concevoir de telles molécules il serait préférable de connaître le mode d'interaction exact du SLe<sup>x</sup> avec la E-sélectine. Pour cela il faudrait la structure par diffraction des rayons X de la E-sélectine cristallisée avec le SLe<sup>x</sup>. Malheureusement, la seule structure disponible d'un membre de la famille des lectines de type-C qui ait été co-cristallisé avec son ligand naturel est celle de la ``rat mannose binding protein`` (rMBP)<sup>5</sup>. Par contre, la structure des domaines lectine et EGF de la E-sélectine a été rapportée dans la littérature par Graves<sup>6</sup>. Bien qu'il n'y ait que 30% d'homologie entre la E-sélectine et la rMBP, le repliement général des deux domaines lectines est très similaire<sup>6</sup>. Comme le montre la figure 4, les domaines lectines des deux protéines se superposent effectivement assez bien malgré les quelques séquences qui divergent.

Un des éléments les plus frappant est que tous les résidus qui coordonnent l'atome de calcium dans la rMBP sont conservés chez la E-sélectine (tableau 1). Le calcium est coordonné par les chaînes secondaires de Glu 80, Asn 82, Asn 105 et Asp 106, le carbonyle de la chaîne principale de Asp 106 ainsi que deux molécules d'eau<sup>6</sup> formant ainsi un complexe de géométrie bipyramide pentagonale.

**Figure 4** Superposition des domaines lectines de la E-sélectine et la rMBP .



En bleu : Domaine lectine de la E-sélectine.

En vert : Domaine lectine de la rMBP.

**Tableau 1** Résidus impliqués dans la coordination du calcium aux sites actifs

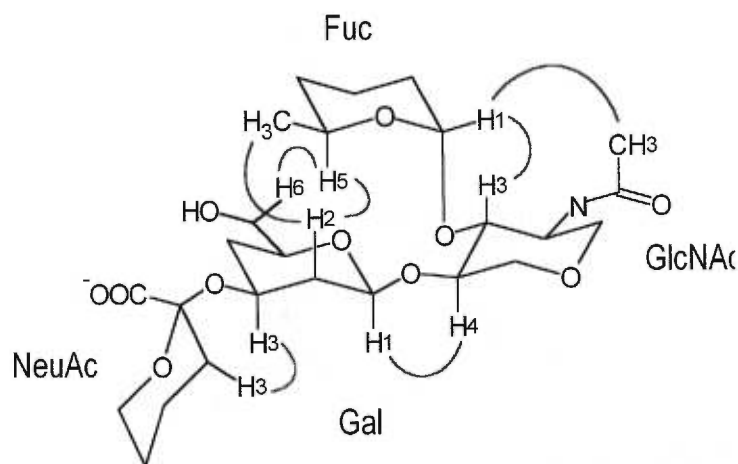
MBP	E-sélectine
Glu 185	Glu 80
Asn 187	Asn 82
Glu 193	Glu 88
Asn 205	Asn 105
Asp 206	Asp 106

Avec la structure de la E-sélectine en main, plusieurs groupes ont alors déterminé la conformation du SLe<sup>x</sup> en utilisant des expériences de transfert NOE. Certains se sont intéressés à la conformation non liée en solution<sup>6,7,8,9</sup> et d'autres ont dirigé leurs recherches sur la conformation du SLe<sup>x</sup> lié à la E-sélectine<sup>10,11,12,13</sup>, conformation dite bioactive. Hensley<sup>12</sup> a conclu d'après ses résultats que la conformation du SLe<sup>x</sup> en solution est la même que celle liée à la E-sélectine. Cependant, Cooke<sup>10</sup> ainsi que d'autres ne partagent pas cet avis. Cooke<sup>10</sup> a montré que les interactions NOE des deux conformations, liée et non liée en solution, sont très similaires mais non identiques (tableau 2 et figure 5). La majeure différence est représentée dans le tableau ci-dessous. La conformation du SLe<sup>x</sup> bioactive et celle non liée en solution ne diffèrent que par l'orientation de l'acide sialique comme le montre la figure 6. L'absence d'effet NOE entre les parties NeuAc et Gal en est la preuve.

**Tableau 2 Résultats des études NOE**

interactions NOE du SLe <sup>x</sup> en solution	interactions NOE du SLe <sup>x</sup> lié à la E-sélectine
H1 Gal - H4 GlcNAc	H1 Gal - H4 GlcNAc
H1 Fuc - H3 GlcNAc	H1 Fuc - H3 GlcNAc
<b>H3 Gal - H3 NeuAc</b>	<b>H5 Fuc - H6 Gal</b>
CH3 Fuc - H2 Gal	CH3 Fuc - H2 Gal
H5 Fuc - H2 Gal	H5 Fuc - H2 Gal
H1 Fuc - CH3 GlcNAc	H1 Fuc - CH3 GlcNAc

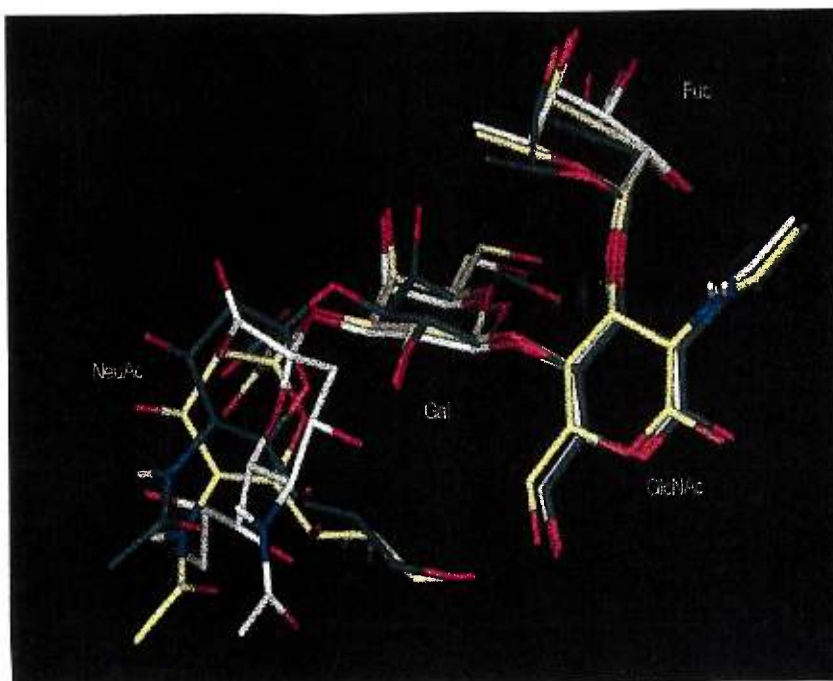
**Figure 5 Interactions NOE entre les différentes parties du SLe<sup>x</sup> lié et non lié à la E-sélectine**



- Effets NOE spécifiques à la conformation bioactive du SLe<sup>x</sup>
- Effets NOE spécifiques à la conformation non liée en solution du SLe<sup>x</sup>
- Effets NOE communs aux conformations liée et non liée en solution du SLe<sup>x</sup>

Les différents groupes fonctionnels impliqués dans l'interaction ont été aussi déterminés en remplaçant chaque groupe fonctionnel par un hydrogène<sup>14,15,20</sup>. Ainsi il a été déterminé que les groupements hydroxyles en position 2 et 3 du fucose, ainsi que celui en position 6 du galactose et le groupe carboxylate de l'acide sialique sont les principaux groupes fonctionnels du SLe<sup>x</sup> impliqués dans l'interaction avec la E-sélectine. La partie GlcNAc ne participe pas directement à l'interaction, il a pour rôle de maintenir les parties fucose et glucose à la bonne distance.

**Figure 6** Superposition des conformations liée, non liée en solution et calculée du SLe<sup>x</sup>.



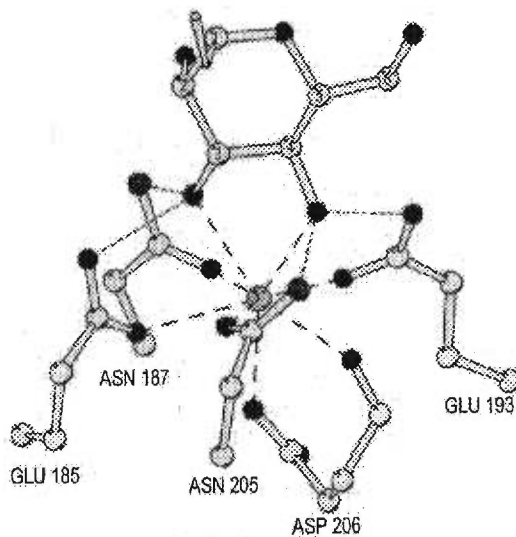
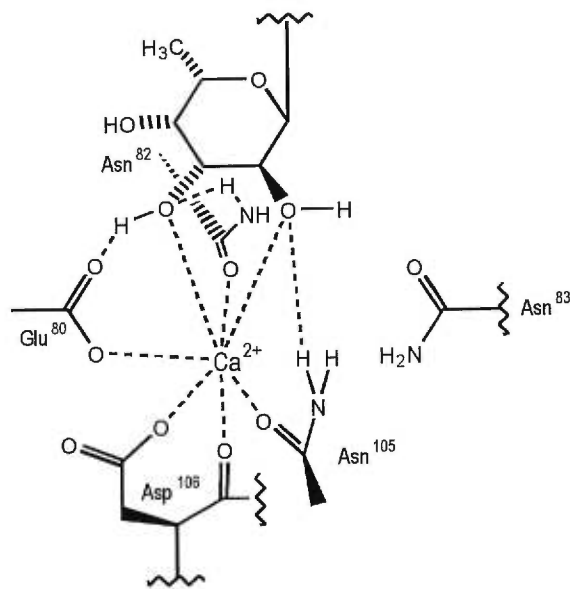
En blanc : Conformation de SLe<sup>x</sup> non lié

En jaune : Conformation du SLe<sup>x</sup> lié

En vert : Conformation du SLe<sup>x</sup> non lié calculée par ordinateur.

Avec toutes ces données en main, deux modèles ont émergé à partir d'une combinaison d'études de modélisation moléculaire, de relations structure-activité et de mutagenèse dirigée. Le premier modèle, proposé par les groupes de Erbe<sup>16</sup>, Bajorath<sup>17</sup> et Graves<sup>6</sup>, dérive de l'utilisation de la conformation du SLe<sup>x</sup> en solution. Le deuxième modèle proposé par Kogan<sup>18</sup> et *al.* utilise la conformation du SLe<sup>x</sup> lié à la sélectine déterminée par RMN. Les deux modèles sont basés sur l'hypothèse que les OH en positions 2 et 3 du fucose ainsi que les résidus Glu 80, Asn 82, Asn 105 et Asp 106 coordonnent l'ion calcium de la même manière que le mannose dans le cas de la rMBP (figure 7).

Figure 7 Coordination des résidus au calcium dans la E-sélectines et la rMBP<sup>6</sup>



Coordination du fucose à la E-sélectine.

Coordination du mannose à la rMBP.



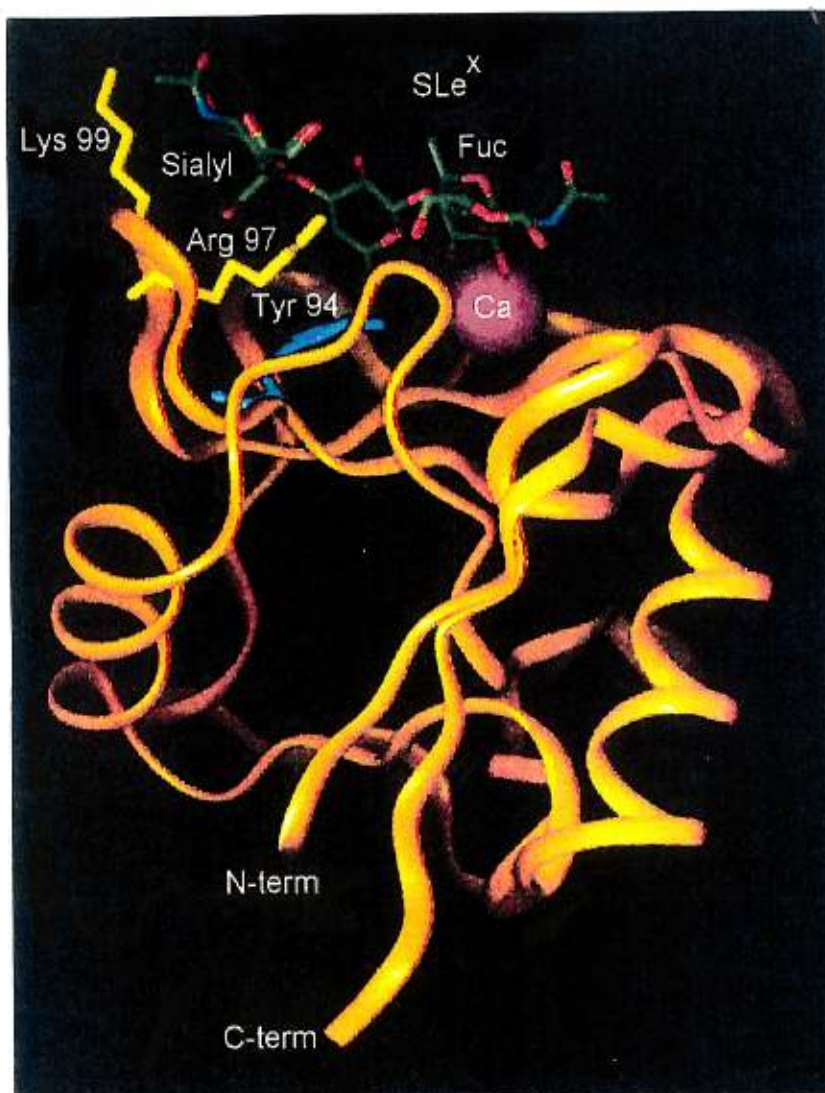
Les mêmes liens hydrogène sont impliqués pour stabiliser la coordination du SLe<sup>x</sup> à la protéine. Comme le montre la figure 7, la différence entre la E-sélectine et la rMBP réside dans la fonction du résidu Glu 88<sup>6</sup> (équivalent Glu 193 dans la MBP) qui ne coordonne pas le calcium et ne forme pas de lien hydrogène avec le SLe<sup>x</sup> (figure 7).

Le modèle de Kogan<sup>18</sup> a été généré à partir d'une série de superpositions. Tout d'abord il a superposé l'ion calcium ainsi que les résidus Glu 80, Asn 82, Asn 105, Asp 106 de la E-sélectine respectivement à l'ion calcium, Glu 185, Asn 187, Asn 205, Asp 206 de la rMBP. Ensuite il a superposé l'oxygène du cycle, les 2-OH et 3-OH du fucose à l'oxygène cyclique et les 4-OH et 3-OH respectifs du mannose. Le mannose ainsi que la rMBP ont ensuite été enlevés puis le modèle a été minimisé avec contrainte des ligands au calcium.

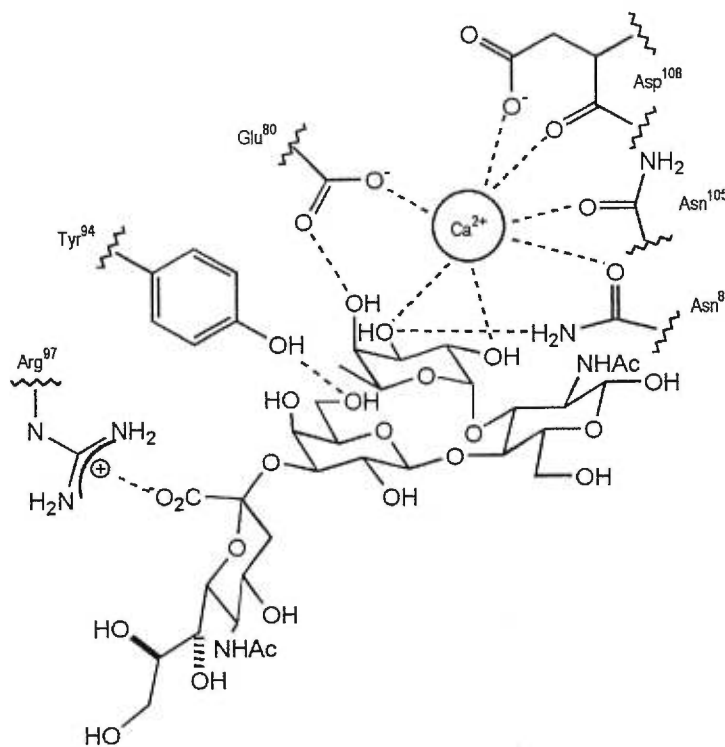
La différence majeure entre les deux modèles est l'orientation de l'acide sialique. Dans le modèle de Graves<sup>6</sup> et *al.* le groupe carboxylate semble interagir (interaction ionique) avec la Lys113 et la Lys111. Dans le modèle de Kogan<sup>18</sup>, le carboxylate est orienté de façon à ce qu'il interagisse avec l'Arg97 (figure 8). Ce dernier modèle est supporté par une étude de mutagenèse dirigée. En effet la substitution de la Lys113 par un acide glutamique n'apporte aucun incident sur l'interaction du SLe<sup>x</sup>. D'après le modèle de Kogan<sup>18</sup> (figure 8), les 2- et 3-OH du fucose coordonnent le calcium, le 4-OH du fucose ainsi que le 6-OH du galactose forment un pont hydrogène avec le Glu 80 et Tyr 94 respectivement, et le groupe carboxylate de NeuAc forme un pont salin avec Arg 97. Les groupes hydroxyles du fucose et le carboxyle de l'acide sialique sont distants de 10-12 Å. La figure 9 montre une représentation plus schématique des principales interactions impliquées entre le SLe<sup>x</sup> et la E-sélectine.



**Figure 8** Interactions impliquées dans la reconnaissance du SLe<sup>x</sup> par la E-sélectine



**Figure 9** Représentation schématique des principales interactions entre le SLe<sup>x</sup> et la E-sélectine



### 0.5 Développement d'inhibiteurs de la E- et de la P-sélectine

Parmi tous les mimiques synthétisés jusqu'ici certains sont générés à partir de la conformation du SLe<sup>x</sup> en solution, d'autres se sont inspirés du modèle de Kogan. Le tableau 3 qui suit présente les différents antagonistes les plus actifs qui ont été publiés récemment.

Les entrées 1-9 présentent les modifications apportées au tétrasaccharide. L'incorporation de groupes très variés dans la partie GlcNAc, en position 1 et/ou en position 2 augmente l'affinité de l'inhibiteur. L'augmentation de l'affinité pour la E- et la P-sélectine serait le résultat de la création d'interactions secondaires entre le substituant ajouté et la protéine.

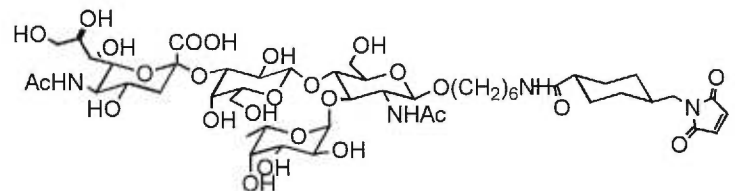
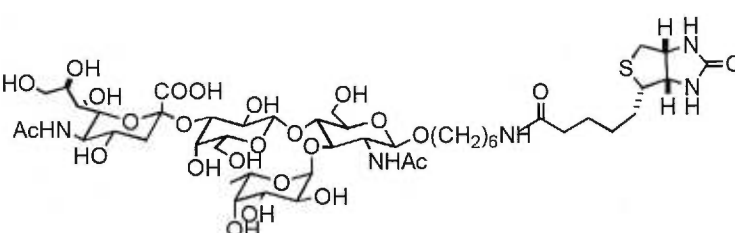
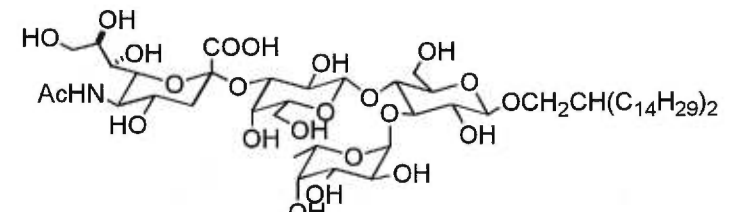
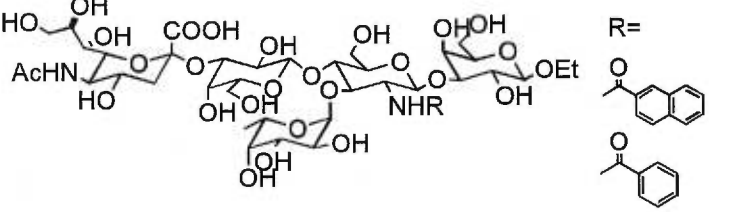
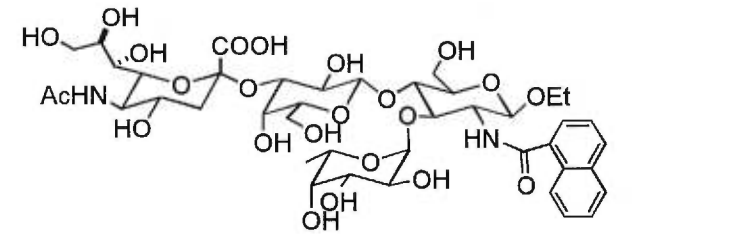
Les entrées 10-14 présentent des analogues du SLe<sup>x</sup> où l'acide sialique est remplacé par des groupes beaucoup plus simples tels que des groupes sulfate, phosphonate ou méthyle carboxylate. Comme le démontrent les valeurs d'IC<sub>50</sub>, ces derniers n'altèrent en aucun cas l'activité des molécules pourvu qu'ils miment l'acide carboxylique, d'où la conclusion que seule la charge négative de l'acide sialique est nécessaire à l'interaction du tétrasaccharide avec la E-sélectine.

Les entrées 15-21 représentent des analogues dont la partie GlcNAc est remplacée par des groupes très simples comme le R,R-1,2-cyclohexanediol ou l'éthylène glycol. Les valeurs d'IC<sub>50</sub> supérieures à celle du ligand naturel démontrent bien que le résidu GlcNAc ne participe pas à la fixation sur le récepteur. Il a plutôt pour rôle de maintenir les parties fucose et galactose dans la bonne orientation. Cependant le substituant choisi doit remplir deux exigences : il ne doit être ni trop rigide ni trop flexible et doit maintenir la relation gauche apportée par le GlcNAc. Un substituant trop flexible et préférant une conformation *anti* mène à une chute de l'activité comme le montre l'entrée 20.

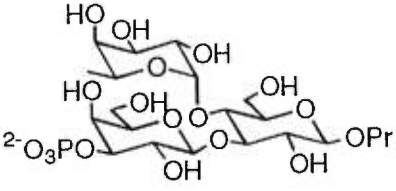
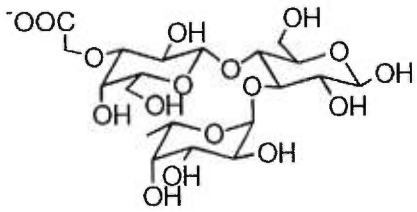
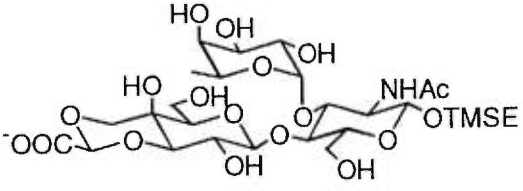
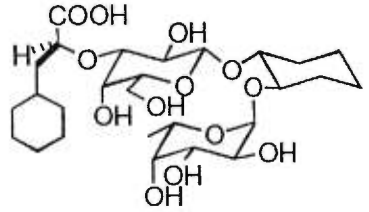
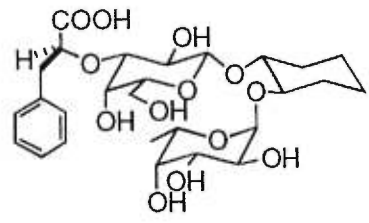
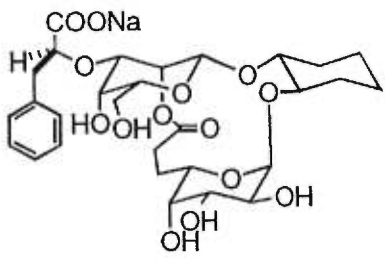
Les entrées 22 à 25 présentent des antagonistes qui ne possèdent que les parties fucose et acide sialique. Ces modèles sont tous moins actifs que le SLe<sup>x</sup>.

Les composés 26 à 46 ne possèdent que la partie fucose sauf les composées 45 et 46 où le fucose a été remplacé par le mannose. La plupart de ces composés possèdent une activité supérieure au SLe<sup>x</sup>. Encore une fois, l'affinité est directement liée à l'orientation spatiale des différents groupes fonctionnels dans le composé. L'affinité est d'autant meilleure si l'antagoniste présente un arrangement spatial qui imite bien les pharmacophores du SLe<sup>x</sup>.

Tableau 3 Liste des antagonistes tirés de la littérature

	Produits	IC <sub>50</sub>		Ref
		E-sélectine	P-sélectine	
1		0.28	0.38	21
2		0.59	0.60	21
3		0.28	0.10	22
4		0.08	-	23
			0.3	
5		0.1	-	24

6		0.021 / -	25
7		0.055	25
8		R=OH 0.24 / >1 R=H 0.36 / >1	26
9		0.4 / 0.6	27
10		R=OH >1 / 0.67 R=H >1 / 0.56	26
11		0.33 / 0.25	22

12		0.1 / 1.2	28
13		>5 / -	29
14		>10mM / -	30
15		0.08 / -	31
16		0.35 / -	31
17		2.8 / -	32

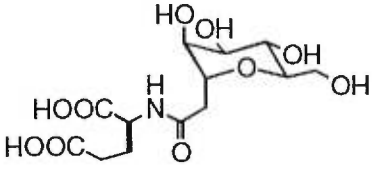
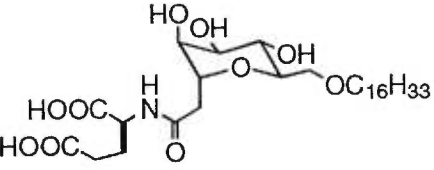
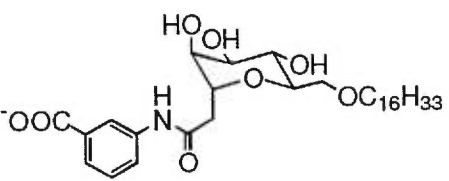
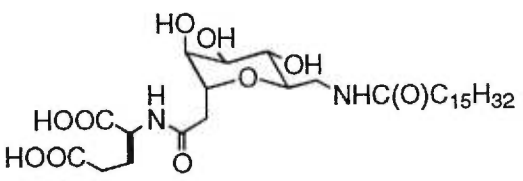
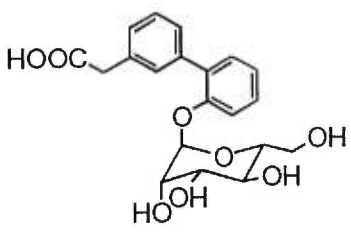
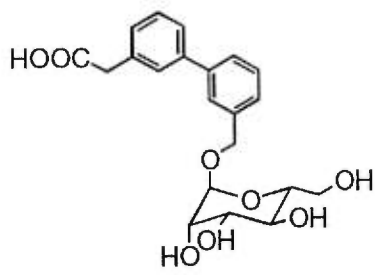
18		0.5 / -	33
19		0.8 / -	34
20		20 / -	35
21		15 / -	35
22		>10 mM / -	36

23		>5 / -	37
24		- / 2.0	27
25		2.4 / -	27
26		1.6 / 1.0	27
27		0.87 / -	38



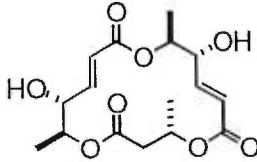
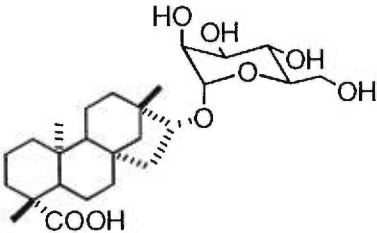
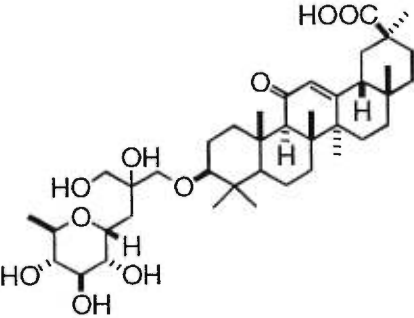
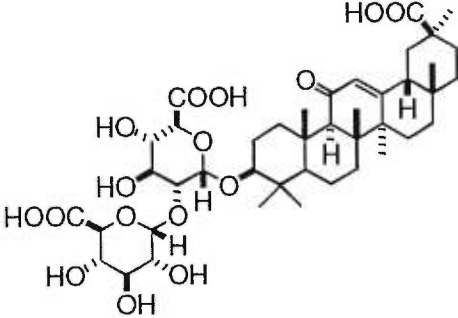
28		1.0 / 0.7	39	
29		1.6 / 7.5	40	
30		R=H R=CH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	0.3 / - 0.037 / -	41
31		0.11 / -	42	
32		0.5 / -	43	
33		0.1 / -	44	

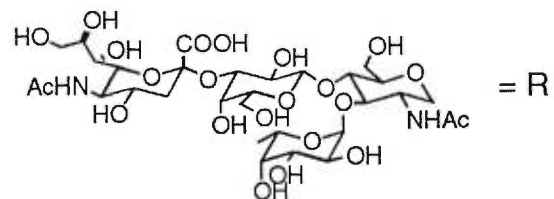
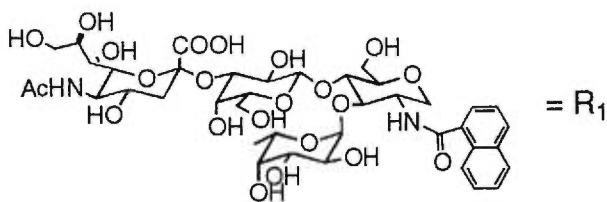
34		0.05 / -	44
35		0.05 / -	44
36		1 / -	45
37		0.2 / -	45
38		0.2 / -	42
39		0.8 / 0.005	46

40		0.11 / -	46
41		0.04 / 0.002	46
42		0.074 / 0.005	46
43		0.023 / 0.003	42
44		2.0 / 2.6	47
45		0.4 / 1.2	48

46		0.3 / 0.5	48
47		0.01 / -	49
48		0.13 / 0.14	50
49		n=4 0.14 / -	50
		n=5 0.39 / -	
50		0.030 / -	52

51		0.032 / -	52
52		0.037 / -	52
53		<i>cis</i> 0.041 / - <i>trans</i> 0.049 / -	52
54		0.2 / -	53
55		0.5 / 0.07	54
56		0.3 / 0.1	54

57		0.0035 / -	55
58		- / 0.06	56
59		<0.5 / < 0.5	57
60		>2 / 0.5	57



Récemment, un intérêt s'est développé dans la préparation d'analogues incorporant plusieurs unités de SLe<sup>x</sup> (entrées 47-56). En général, ces analogues sont nettement plus actifs que le monomère correspondant. Ces résultats incitent les chercheurs à entrevoir la possibilité d'une interaction multivalente entre le SLe<sup>x</sup> et la E-sélectine.

Le groupe Glycomed a identifié le glycyrrhizine comme étant un antagoniste potentiel aux sélectines. Quelques modifications sur la structure de ce dernier ont permis de développer des composés plus actifs (entrée 58-60).

Comme le montre le tableau 3, il est possible de concevoir des antagonistes plus complexes ou hautement simplifiés tout en préservant une bonne activité.

Très peu de chercheurs se sont dirigés dans le développement d'antagonistes pour la P-sélectine. Ceci a pour cause que la structure par diffraction des rayons X de la P-sélectine n'a pas été rapportée jusqu'ici. Le seul modèle<sup>19,20</sup> rapporté est basé sur la structure cristalline de la E-sélectine, en raison des 63% d'homologie entre les domaines lectines de la E- et de la P-sélectine. Toutefois les antagonistes conçus pour la E-sélectine peuvent avoir une affinité importante pour la P-sélectine comme le montre le tableau 3.

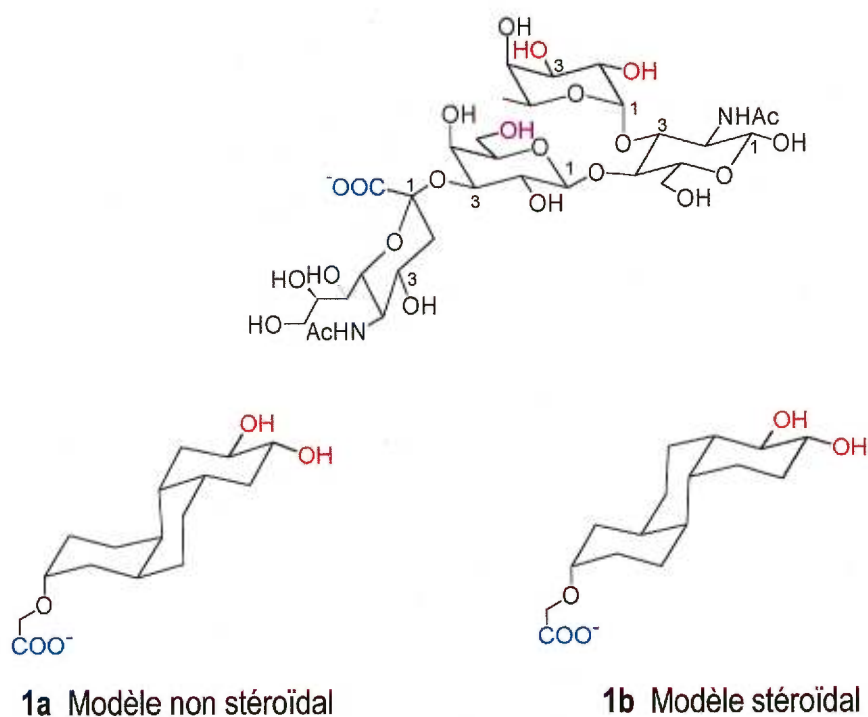
## **0.6 Design d'un inhibiteur rigide de la E-sélectine.**

D'après des études de modélisation moléculaire réalisées dans notre laboratoire et basées à la fois sur la structure de la E-sélectine obtenue par diffraction de rayons-X, la structure de la rMBP cristallisée avec son ligand, et des études RMN par transfert NOE du SLe<sup>x</sup> lié à la E-sélectine, nous avons imaginé les modèles rigides du type perhydrophénantrène (PHP) pour imiter la structure tridimensionnelle du Sialyl Lewis X

(figure 10). Ces modèles ont été optimisés par des études d'arimage au site actif de la E-sélectine utilisant le logiciel ``Insight & Discover`` de BIOSYM.

Les principaux points d'interaction du ligand avec le récepteur, comme le montre la figure 9, impliquent un pont salin entre un carboxylate et l'arginine-97 de la protéine, une interaction de type ligand donneur au calcium du récepteur par deux groupes hydroxyles vicinaux en relation gauche l'un par rapport à l'autre et enfin, une interaction de type pont hydrogène entre un groupe hydroxyle du ligand et la tyrosine-94.

**Figure 10**    **Modèle rigide de type Perhydrophénantrène**



Comme on peut le remarquer, les deux modèles perhydrophénantrènes non-stéroïdale et stéroïdal projetés, portent tous les groupes pharmacophores du SLe<sup>x</sup>, à l'exception du groupe hydroxyméthyle représentant le OH en position 6 du galactose qui est impliqué dans une interaction pont hydrogène avec la tyrosine-94. La raison de cette



omission dans un premier temps est la complexité qu'apporterait l'introduction de ce groupement dans l'approche de synthèse.

De plus il est à remarquer qu'en raison du nombre d'étapes anticipées (voir rétrosynthèse chap. 1.7) dans la synthèse de ces deux objectifs, un seul modèle, soit le modèle non stéroïdal, sera abordé.

## CHAPITRE 1

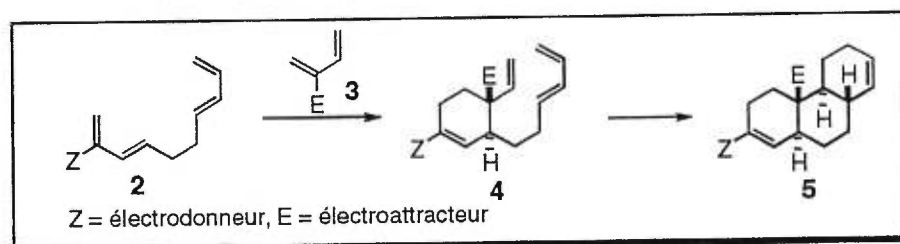
### MODES DE PRÉPARATION DU SQUELETTE PERHYDROPHÉNANTRÈNE (PHP)

Le squelette du type perhydrophénantrène (PHP) est fréquemment retrouvé dans les produits naturels, en particulier dans les stéroïdes<sup>58</sup> et les triterpénoïdes<sup>59</sup>. Un intérêt s'est donc développé pour leur préparation. Effectivement, plusieurs méthodologies ont été développées pour construire le squelette perhydrophénantrène. L'utilisation de l'annélation de Robinson et la réaction de Diels-Alder sont celles qui donnent les meilleurs résultats<sup>60</sup>.

#### 1.1 Accès par la réaction de Diels-Alder

Spino<sup>61,62</sup> a rapporté une approche stéréosélective pour préparer le squelette du perhydrophénantrène *via* des réactions de Diels-Alder séquentielles. La réaction clé de son approche est illustrée dans la figure 11.

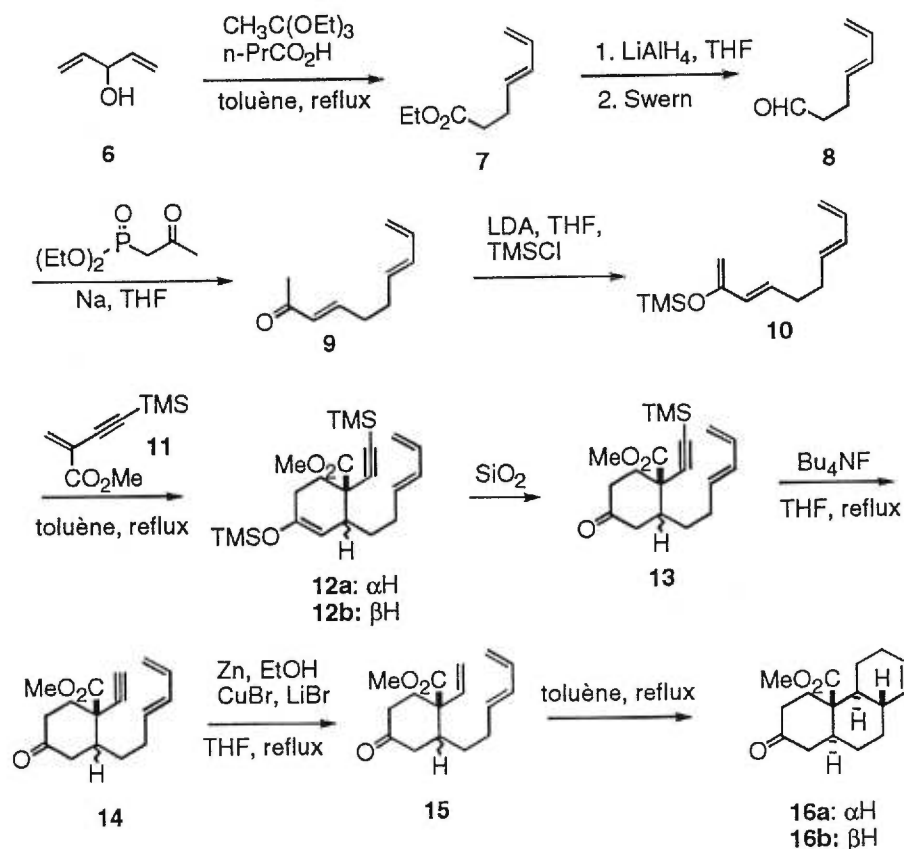
Figure 11 Stratégie employée par Spino



La stratégie de Spino consiste à faire réagir un bis-diène avec un diénophile tout en ayant pris soin de différencier la réactivité d'un des deux diènes contenu dans le bis-diène par l'introduction d'un groupe électrodonneur. Le groupe électrodonneur en position 2 ainsi introduit va augmenter l'énophilicité du diène C1-C3. Il a aussi augmenté la diénophilicité du diénophile en introduisant un groupe électroattracteur en position 2. La réaction de

Diels-Alder du bis-diène **2** avec le diénophile **3** favorisera alors le composé de cycloaddition **4**. La réaction de Diels-Alder intramoléculaire de ce dernier va conduire au tricycle *trans-anti-trans* **5**. Le schéma 1 illustre la synthèse rapportée par Spino.

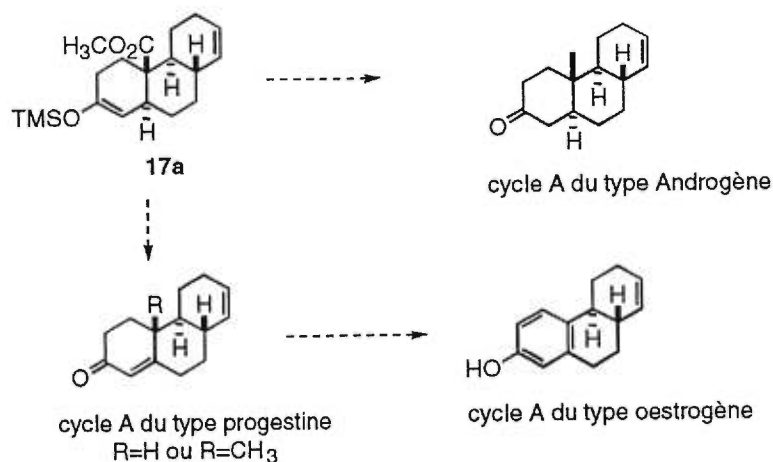
### Schéma 1 Approche Diels-Alder de Spino



Le bis-diène **10** est préparé en 5 étapes à partir du 1,4-pentadien-3-ol (**6**), commercialement disponible. Un réarrangement orthoester de Claisen du composé **6**, effectué à reflux dans le toluène, donne l'ester **7** qui est ensuite réduit à l'aldéhyde en deux étapes : réduction à l'alcool suivi d'une réoxydation dans les conditions de Swern jusqu'à l'aldéhyde **8**. Cet aldéhyde étant instable, il est immédiatement traité avec l'anion du 2-oxopropylphosphonate de diéthyle pour donner la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **9**. La cétone est

ensuite énoalisée par traitement avec du LDA dans le THF et l'énolate formé est piégé avec le chlorure de triméthylsilyle conduisant ainsi au bis-diène **10**. La réaction de Diels-Alder du bis-diène **10** avec le diénophile **11** dans le toluène donne un mélange inséparable des produits **12a** et **12b** dans un ratio de 6:1. Le groupe TMS est ensuite enlevé avec TBAF et la triple liaison est réduite avec du zinc pour donner l'alcène **15**. Le triène **15** est chauffé à 170°C dans le toluène pour donner le produit de Diels-Alder intramoléculeaire **16a** et **16b** (5.3:1) avec un rendement de 64%. Enfin les stéréoisomères sont séparés par recristallisation. Cette approche est efficace, stéréosélective et possède quelques avantages. Un de ces avantages est que le tricyclic **17a** (figure 12) possède des groupes fonctionnels déjà bien positionnés pour des modifications additionnelles. Il faut noter que la stéréochimie présentée dans l'intermédiaire **17a** est la stéréochimie que l'on retrouve dans la plupart des stéroïdes et terpenoïdes. Par conséquent, des modifications apportées au cycle A permettraient ainsi de convertir l'intermédiaire **17a** en un intermédiaire avancé vers la synthèse de produits naturels de type stéroïdes comme le montre la figure 12. Par exemple, l'hydrolyse de l'éther énolique suivie de la réduction du groupe ester en C-10 donnera accès à un tricyclic dont le cycle A est du type oestrogène<sup>62</sup>.

**Figure 12** Modifications possibles vers la synthèse de stéroïde



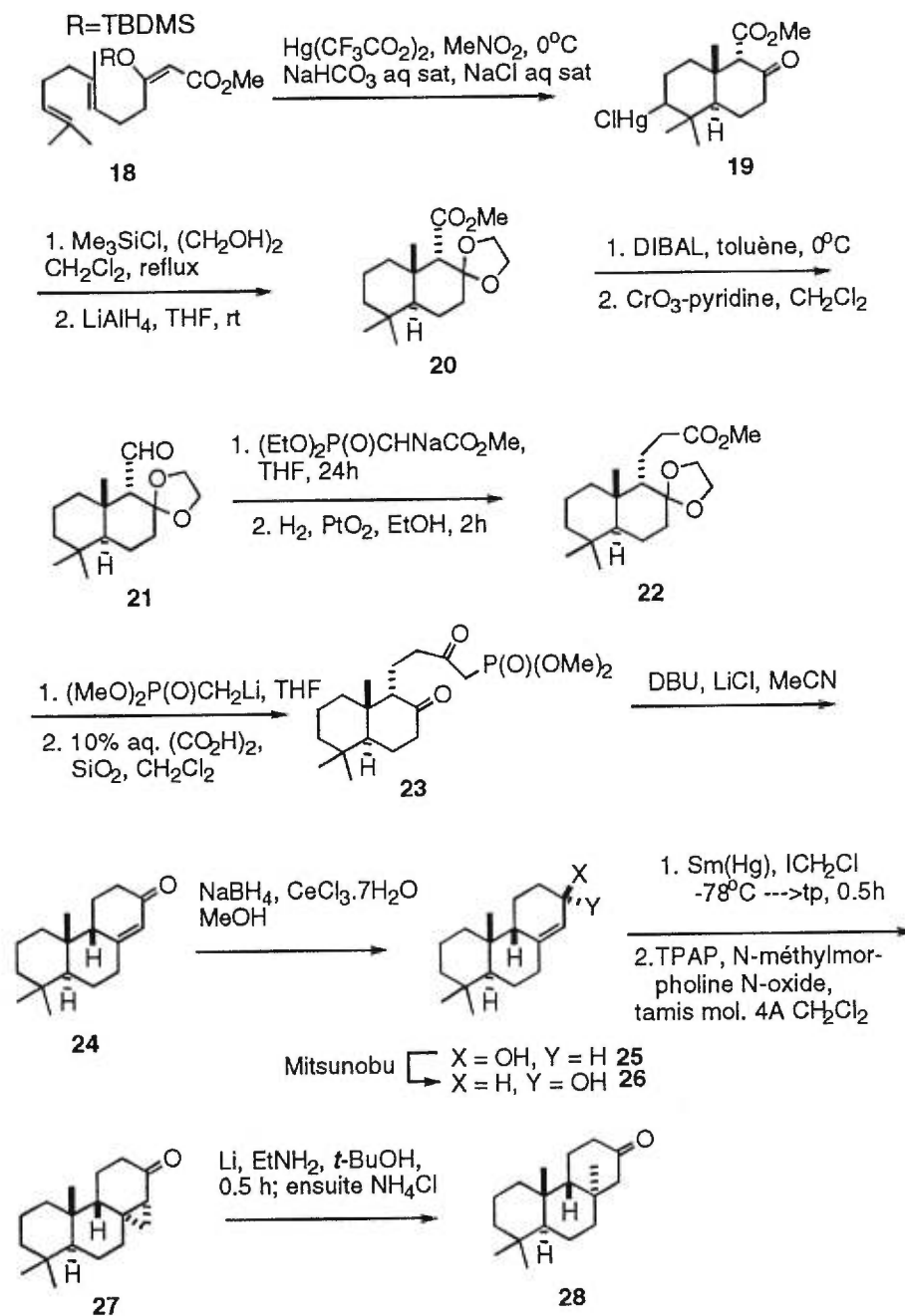
## 1.2 Accès à partir d'une cyclisation cationique

Heissler<sup>63</sup> et collaborateurs ont préparé le système perhydrophénantrène *trans-syn-trans* par une séquence n'impliquant pas de réaction de Diels-Alder. Les réactions clés utilisées sont d'abord, la cyclisation en cascade d'un polyène initiée par un sel de mercure comme électrophile<sup>64</sup>, permettant de préparer la décalone **19**, ensuite une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons intramoléculaire permettant de former le troisième cycle et enfin une cyclopropanation dirigée servant à introduire le groupe méthyle du côté le moins accessible de la molécule (schéma 2).

L'intermédiaire **19** est préparé à partir du composé **18**, obtenu du géranol. Le produit **18** en présence d'un électrophile, le complexe  $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2 \cdot \text{MeNO}_2$ , cyclise<sup>63</sup> pour donner la décalone **19**. La cétone est ensuite protégée sous forme d'acétale avec l'éthylène glycol et la démercuration est effectuée par l'action du LAH. Le groupe ester est ensuite réduit à l'alcool avec DIBAL puis réoxydé à l'aldéhyde selon la méthode de Collins. Une réaction d'Horner-Emmons entre l'aldéhyde **21** et le diéthylphosphonoacétate de méthyle conduit à l'oléfine désirée laquelle est ensuite hydrogénée pour donner l'ester **22**. L'introduction de la chaîne pour la cyclisation intramoléculaire finale de Horner-Emmons est effectuée en traitant l'ester **22** avec le sel de lithium du diméthylphosphonate de méthyle pour donner, après déprotection de la cétone, l'intermédiaire **23**. En présence de DBU, le composé **23** cyclise pour donner le tricycle perhydrophénantrène **24**. La cétone **24** est ensuite réduite avec du  $\text{NaBH}_4$  en présence de chlorure de cérium selon les conditions de Luche<sup>65</sup>, donnant un mélange d'alcool **25** et **26** dans une proportion de 85 :15. Etant donné que c'est l'alcool **26** qui est désiré, les 85% d'alcool **25** sont alors transformés en alcool **26** via la réaction de Mitsunobu<sup>66</sup>. La cyclopropanation du composé **26** avec le chloriodométhane en présence d'un amalgame de samarium<sup>67</sup> est dirigée par le groupe hydroxyle. L'oxydation de l'alcool selon les conditions de Ley et Griffith<sup>68</sup> fournit la cétone

27. Finalement le cyclopropane est réduit avec le lithium métallique en présence d'éthylamine pour donner la cétone **28**.

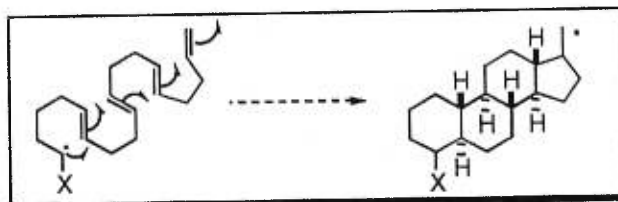
Schéma 2 Synthèse d'un PHP par la méthode de Heissler



### 1.3 Accès par une cyclisation radicalaire en cascade

L'élaboration de systèmes polycycliques basée sur la cyclisation de polyènes de façon radicalaire<sup>69</sup> est une autre méthode pour préparer des tricycles PHP. Le polyène doit évidemment être pré-organisé de façon à cycliser par une séquence en cascade comme l'illustre la figure 13 ci-dessous.

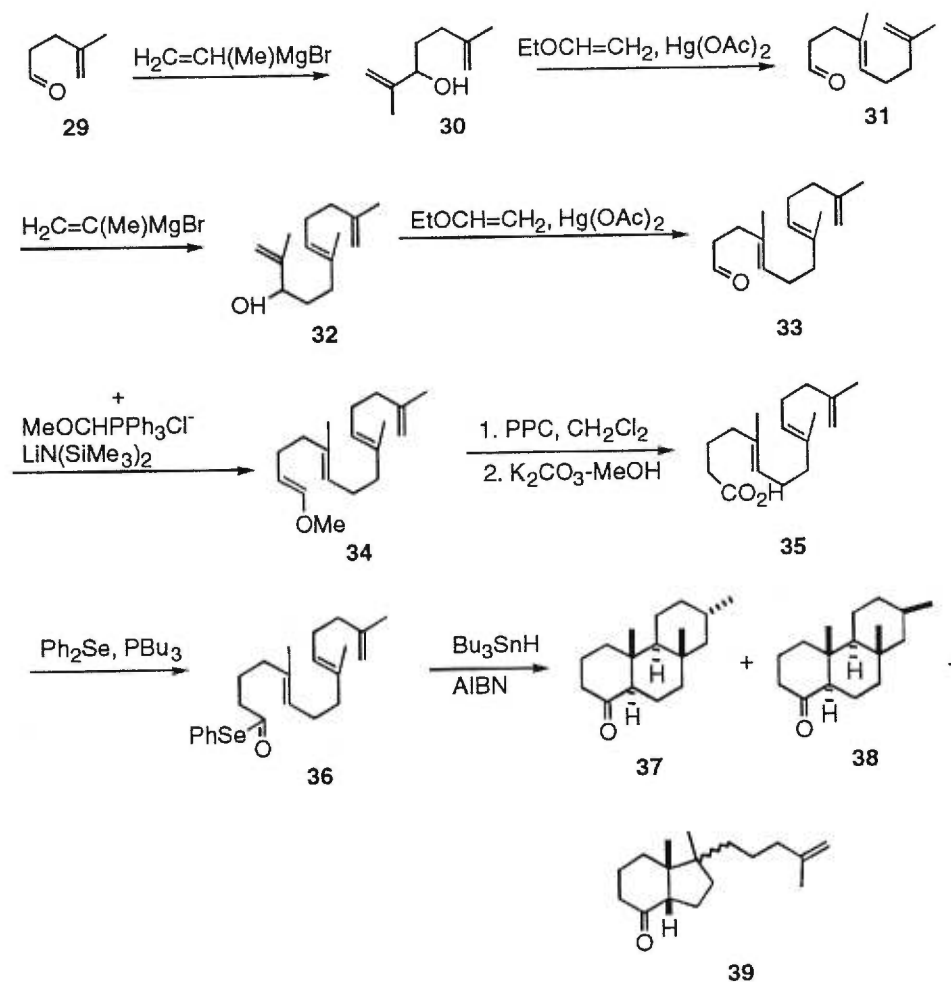
Figure 13 Synthèse de polycycles par une réaction en cascade



Pattenden<sup>70,75</sup> et ses collègues ont choisi cette route afin de préparer des dérivés de décalones et de perhydrophénantrones. La construction de polycycles à partir de radicaux alkyles est largement documentée<sup>69</sup>. Il est connu que la cyclisation 5-*exo-trig* est favorisée par rapport à la cyclisation 6-*endo-trig* dans le cas des radicaux 5-hexényles<sup>71</sup>. Des essais pour induire des cyclisations 6-*endo-trig* à partir de radicaux alkyles n'ont pas donné des résultats satisfaisants<sup>72</sup>. Dans des études plus récentes, l'utilisation de radicaux acyles pour former des liens carbone-carbone s'avère être efficace<sup>73</sup>. L'une des caractéristiques des cyclisations des radicaux acyles est qu'ils favorisent le mode 6-*endo-trig* au dépens de la formation d'un cycle à 5 membres<sup>74</sup>.

Pattenden a donc choisi les sélénates de phényle comme précurseurs du radical acyle. Le schéma 3 présente la cyclisation en cascade de sélénates polyéniques.

## Schéma 3 Cyclisation de polyènes initiée par un radical acyle



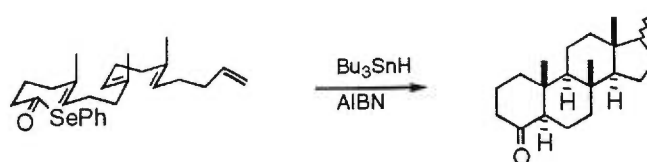
L'intermédiaire **36** est préparé à partir d'une série de réarrangements de Claisen pour établir la géométrie des doubles liaisons (schéma 3). En premier lieu, l'aldéhyde **29** est traité avec un réactif de Grignard et l'alcool résultant est soumis à un réarrangement de Claisen pour donner l'aldéhyde **31**. La même séquence de réactions : addition de Grignard suivie d'un réarrangement de Claisen de l'aldéhyde **31** donne l'aldéhyde **33**. Une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **33** conduit à l'éther **34**. L'oxydation de l'éther énolique conduit à l'acide **35** qui est alors converti en séléniate de phényle **36**. Le traitement de ce dernier avec  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ -AIBN donne les tricycles *trans-anti-trans* **37** et **38** avec un ratio de



1:1. La formation des tricycles **37** et **38** est accompagnée de la formation de l'indanone **39** (18%) qui provient de la réaction compétitive 5-*exo-trig*.

Les systèmes stéroïdaux peuvent aussi être obtenus sous les mêmes conditions, c'est-à-dire par traitement du sélénoate polyénique correspondant avec  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ -AIBN. Un exemple est illustré dans le schéma 4 ci-dessous<sup>75</sup>.

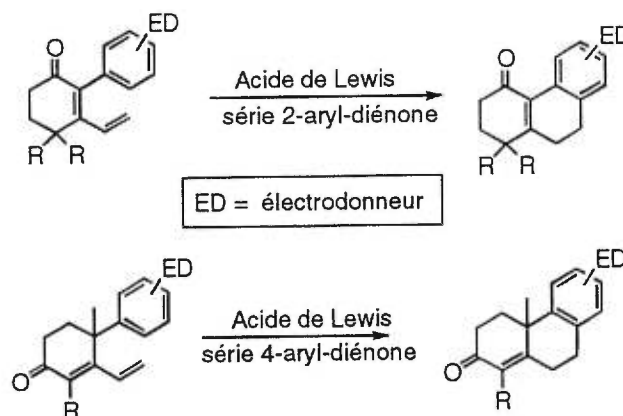
#### Schéma 4 Synthèse du squelette stéroïde à partir d'un précurseur sélénoate polyénique



#### 1.4 Accès utilisant l'alkylation intramoléculaire de Friedel-Crafts de dienones conjuguées.

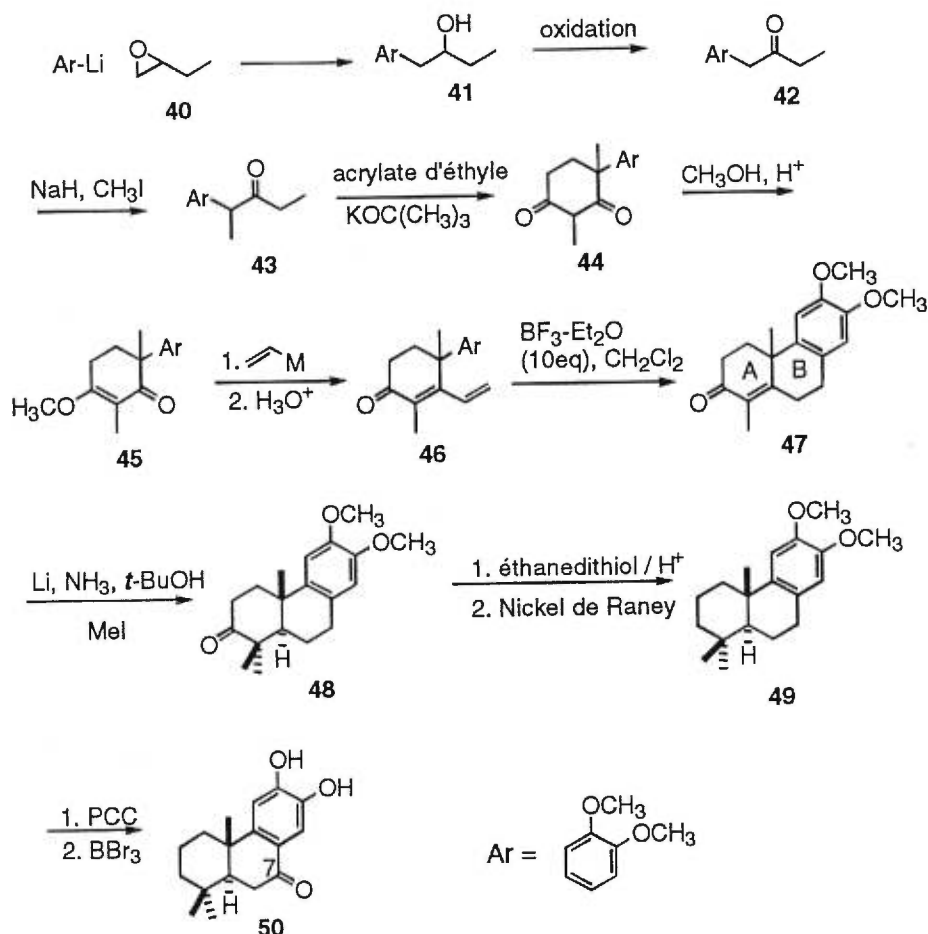
La stratégie utilisée par Majetich<sup>76</sup> pour préparer des hydrophénantrènes fonctionnalisés est résumée dans le schéma 5.

#### Schéma 5 Alkylation intramoléculaire de Friedel-Crafts



Majetich a illustré l'utilité de cette méthodologie dans la synthèse d'un diterpène, le nimbidiol dont la préparation est présentée au schéma 6.

### Schéma 6 Cyclisation par alkylation intramoléculaire de diénones conjuguées



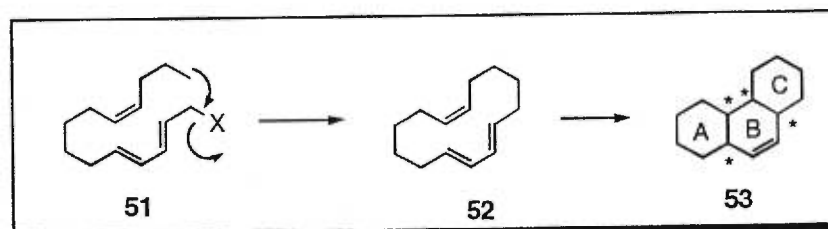
La synthèse de la 2,4-diméthyl-4-aryl-3-vinylcyclohex-2-énone **46** débute par l'addition de l'aryllithien, avec les fonctionnalités appropriées, au 1,2-époxybutane. L'alcool **41** résultant est oxydé à la cétone **42**, puis le groupe méthyle est introduit en faisant réagir l'anion de **42** avec l'iodure de méthyle. La pentanone **43** est alors soumise à une addition de Michael

avec l'acrylate d'éthyle, suivie d'une condensation de Claisen mixte afin de donner la 2,4-diméthyl-4-arylcyclohexane-1,3-dione **44**. Cette dernière est traitée avec du méthanol dans des conditions acides pour donner l'énone **45**. Celle-ci est convertie en diénone **46** par addition d'un vinylmagnésien, suivie d'une hydrolyse de l'éther énolique résultant. La 2,4-diméthyl-4-aryl diénone **46** se cyclise en présence d'un acide de Lewis, le  $\text{BF}_3$ , pour donner le tricycle **47**. L'alkylation réductive de ce dernier conduit au tricycle **48**. La séquence de déoxygénation du carbonyle débute par la formation du dérivé dithioacétal, suivie de la désulfurisation de celui-ci par le nickel de Raney pour donner tricycle **49**. Une oxydation benzylique avec le PCC permet l'introduction du carbonyle en C-7. Finalement, la déprotection des groupes phénoliques avec  $\text{BBr}_3$  fournit le nimbidol **50**.

### 1.5 Accès aux PHP par la stratégie de Deslongchamps

Deslongchamps de l'Université de Sherbrooke a développé une méthode puissante pour préparer les tricycles PHP<sup>77,78</sup> dont la stéréochimie dépend fortement de la géométrie du précurseur macrocyclique **52** contenant, aux positions appropriées, un diène et un diénophile. La figure 14 illustre cette stratégie.

Figure 14 Stratégie de Deslongchamps



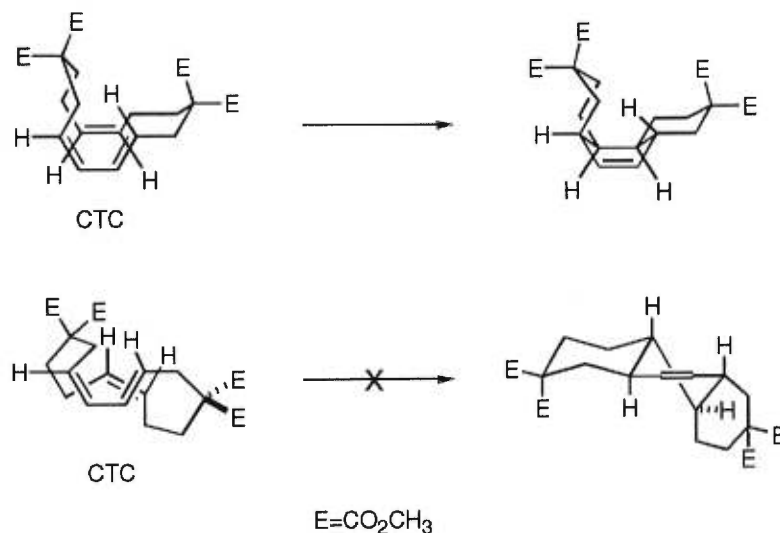
La cyclisation de ce type de macrocycles **52** va créer 4 nouveaux centres chiraux. Deslongchamps a effectué une étude théorique sur la relation entre la géométrie du macrocycle **52** et la stéréochimie du tricycle résultant.

Il existe 8 combinaisons possibles du macrocycle **52** et, par conséquent, le tricycle **53** peut exister sous 8 configurations différentes. En théorie, chaque triène peut donner deux tricycles diastéréomériques. Par exemple le triène CTT (les deux premières lettres correspondent à la géométrie du diène et la troisième indique celle du diénophile) peut donner les tricycles TAT ou CAC. À partir de l'analyse des modèles moléculaires, Deslongchamps peut prédire si la réaction de Diels-Alder transannulaire peut ou ne peut pas avoir lieu<sup>79</sup> (entrée 1 du tableau 4). Cette prédiction est basée sur le fait que la réaction de Diels-Alder sur ces macrocycles passe par un état de transition chaise-bateau-chaise, où le cycle B doit être dans une conformation bateau<sup>79</sup>. De plus le diène doit adopter une conformation *cisoidé*. A cause de cette restriction, il est stériquement impossible pour certains des macrocycles d'atteindre cet état de transition dans quels cas la réaction de Diels-Alder n'aura pas lieu. Le cas du triène CTC est illustré dans la figure 15 à titre d'exemple. Le tableau 4 présente les prédictions réalisées par Deslongchamps<sup>79</sup>.

**Tableau 4** Prédiction de la stéréochimie des tricycles

Entrée	stéréochimie du tricycle		Géométrie du triène		stéréochimie du tricycle
1	TAT	←x—	CTT	→	CAC
2	TAT	←x—	TCT	→	CAC
3	TAC	←x—	CCT	→x	CAT
4	TAC	←	TTT	→	CAT
5	TSC	←x—	CTC	→	CST
6	TSC	←	TCC	→x	CST
7	TST	←x—	CCC	→	CSC
8	TST	←	TTC	→	CSC

**Figure 15** Etats de transition possibles dans la réaction de Diels-Alder du macrocycle de stéréochimie CTC



Les prédictions théoriques ont été par la suite vérifiées expérimentalement. Les différents triènes macrocycliques ont donc été synthétisés de façon convergente et une réaction de Diels-Alder transannulaire de ces derniers fournit des tricycles A.B.C.[6.6.6] (perhydrophénantrènes) apparentés aux stéroïdes. Les résultats expérimentaux sont alors comparés avec les prédictions théoriques<sup>79,80</sup>. La prédiction théorique concernant la stéréochimie des tricycles a été confirmée par des résultats expérimentaux dans six cas (entrées 1-6), cependant la prédiction de deux cas (entrées 7 et 8) s'est avérée incorrecte. Le triène CCC donne un mélange de tricycles TSC et CST plutôt que le tricycle CSC seul comme prévu. De même le triène TTC donne un seul tricycle, le TST, au lieu d'un mélange de diastérisomères CSC et TST. Les résultats inattendus obtenus dans ces deux cas ont pu être rationalisés<sup>80</sup>.

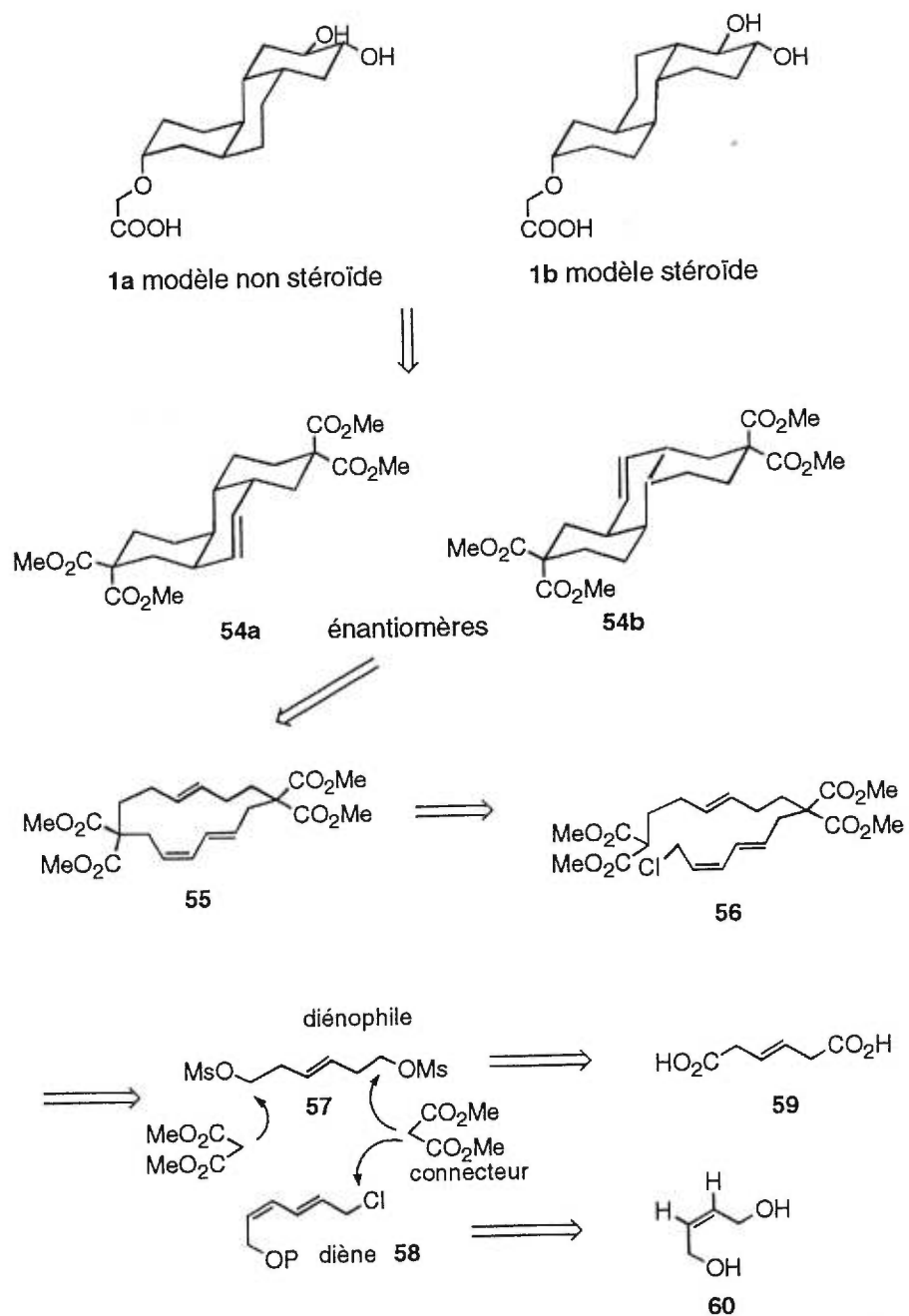
## 1.6 Conclusion

Parmi les méthodes rapportées dans la littérature pour préparer des systèmes du type PHP, plusieurs ayant été illustrées dans les paragraphes précédents, on remarque que la presque totalité est dirigée vers la synthèse de système PHP avec une jonction de cycle TAT, stéréochimie retrouvée dans les stéroïdes et terpenoïdes naturels. Cependant, d'après la modélisation moléculaire effectuée dans notre groupe il est impératif d'avoir accès à un système perhydrophénantrène avec une jonction CAC comme gabarit pour disposer les groupes pharmacophores dans l'espace comme dans le SLe<sup>x</sup>. Cette jonction de cycle peu commune est uniquement accessible par la méthode de Deslongchamps comme le montre l'entrée 1 du tableau 4. Ceci justifie donc le choix de cette méthodologie pour synthétiser notre squelette PHP.

## 1.7 Rétrosynthèse de l'objectif visé

Les objectifs **1a** et **1b** (figure 16) pourraient être synthétisés à partir des tricycles insaturés **54a** et **54b** rapportés par Deslongchamps<sup>81</sup>. Ces derniers sont préparés par la réaction de Diels-alder sur le triène macrocyclique **55**. Le macrocycle, quant à lui, proviendrait de la cyclisation du chlorure allylique **56** correspondant par substitution nucléophile avec l'anion malonate. Le chlorure allylique **56** proviendra du couplage d'un diénophile **57** avec un diène **58**, grâce à des connecteurs du type malonate. Le diénophile sera préparé à partir de l'acide *trans*-muconique (**59**), et le diène sera synthétisé en partant du *cis*-butène-1,4-diol (**60**).

Figure 16 Rétrosynthèse des modèles PHP, objets de ce travail



## CHAPITRE 2

### SYNTHÈSE DES TRICYCLES PERHYDROPHENANTRÉNIQUES CAC

#### 2.1 Préparation de la partie diénophile

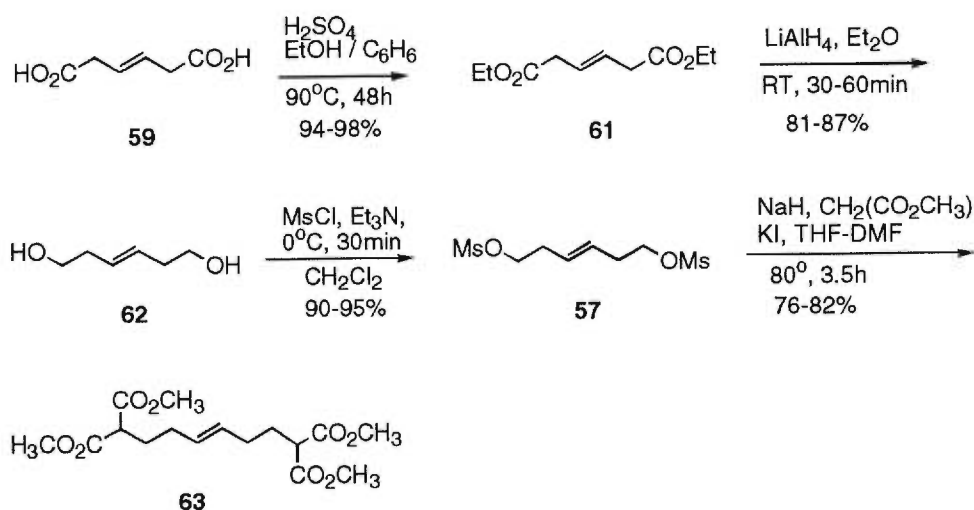
La synthèse des tricycles **54** débute par l'élaboration du diénophile<sup>81a</sup> **63** (schéma 7). L'acide *trans*- $\beta$ -hydromuconique (**59**) est estérifié quantitativement au diéthylester **61** correspondant en présence d'éthanol dans le benzène, catalysé par l'acide sulfurique. L'obtention du diester **61** est mise en évidence par la présence d'un quadruplet à 4.04 ppm intégrant pour 4 protons et un triplet à 1.17 ppm intégrant pour 6 protons en RMN <sup>1</sup>H. Ces protons correspondent respectivement aux groupes -CH<sub>2</sub>- et CH<sub>3</sub> de l'ester éthylique.

Le diester **61** est ensuite réduit au diol **62** avec LAH à la température de la pièce avec un rendement de 81-87%. La disparition du quadruplet et du triplet correspondant aux protons de l'ester -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, accompagnée de l'apparition d'un triplet à 3.66 ppm intégrant pour quatre protons confirment l'obtention du diol **62** désiré. Ce triplet correspond aux groupes -CH<sub>2</sub>- carbinoliques. De plus, la présence d'une bande large à 3370 cm<sup>-1</sup> en IR correspondant au groupe alcool ne vient qu'appuyer le succès de la réduction. Le diol **62** est ensuite transformé en dimésylate avec le chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane avec un très bon rendement de 90-95%. Le spectre RMN <sup>1</sup>H montre l'apparition d'un singulet à 3.02 ppm appartenant au groupe méthyle du groupe mésylate. Le spectre RMN <sup>13</sup>C montre aussi un déplacement du pic correspondant au méthylène en position 1 et 6 qui passe de 61.53 ppm (CH<sub>2</sub>OH) à 68.95 ppm (CH<sub>2</sub>OMs) après mésylation. De plus, la disparition de la bande en infrarouge correspondant au groupe alcool ne peut qu'appuyer la transformation de diol en dimésylate.



La dialkylation de **57** est effectuée en traitant le dimésylate avec l'anion du malonate de diméthyle, donnant ainsi le diénophile **63** avec un rendement de 76-82%. L'obtention du diénophile **63** est confirmée, d'une part, par l'apparition d'un singulet à 3.74 ppm correspondant aux méthyles des malonates en RMN  $^1\text{H}$ , d'autre part, par l'apparition d'un triplet à 3.38 ppm représentant les protons restant des unités malonates alkylées. Par ailleurs, le spectre IR vient appuyer cette confirmation par la présence d'un pic vers 1746  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique d'un groupe ester.

### Schéma 7 Préparation de la partie diénophile *trans*

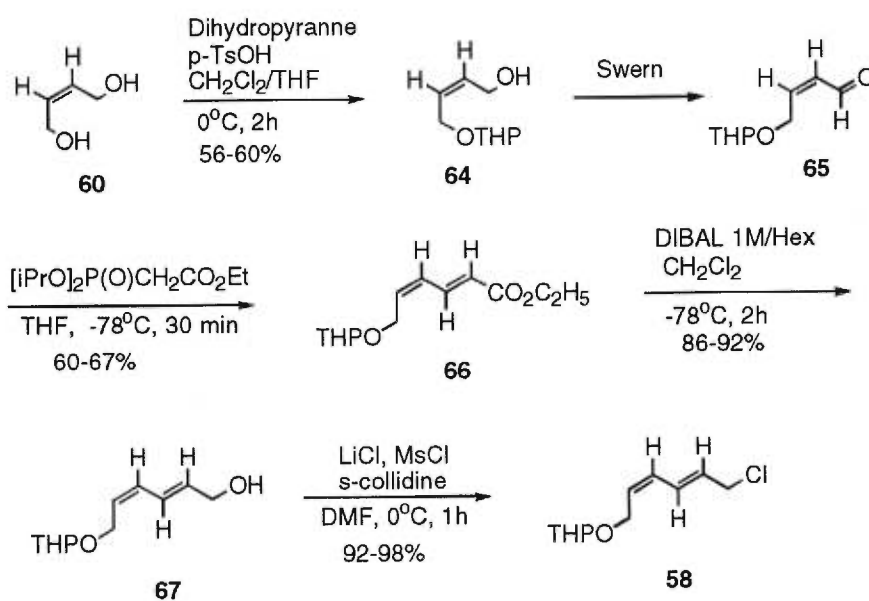


## 2.2 Préparation de la partie diène

Avec le diénophile en main, il restait à préparer le diène<sup>81b</sup> **58** dont la synthèse commence par la monoprotection du *cis*-2-butène-1,4-diol (**60**) sous forme d'éther avec le dihydropyrane selon les conditions de Grieco<sup>82</sup> (schéma 8). L'alcool monoprotégé **64** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 56-60%. Ce faible rendement s'explique par la

formation d'alcool diprotégé (20-25%). Le spectre RMN  $^1\text{H}$  ainsi que le spectre IR viennent confirmer l'obtention du produit monoprotégé **64** désiré. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre les pics caractéristiques du groupe protecteur tétrahydropyrane à 4.64 ppm et un multiplet dans la région entre 1.49-1.82 ppm, tandis que le spectre IR présente une bande typique d'un alcool à  $3392\text{ cm}^{-1}$  correspondant au groupe OH non protégé. L'alcool **64** est ensuite oxydé à l'aldéhyde selon la méthode de Swern et l'aldéhyde **65** résultant doit être utilisé immédiatement après sa préparation, afin de minimiser l'isomérisation de la double liaison. L'aldéhyde **65** a donc été immédiatement traité avec l'ylure du diisopropylphosphonoacétate d'éthyle, dans le tétrahydrofurane, ce qui a donné l'ester diénique *cis-trans* **66** avec un rendement de 60-67%. L'ylure utilisé dans la réaction d'Horner-Wittig est préparé à partir d'un mélange de bromoacétate d'éthyle et de triisopropylphosphite.

### Schéma 8 Préparation de la partie diène



Le composé **66** est caractérisé par l'apparition d'une bande à  $1720\text{ cm}^{-1}$ , en IR, typique d'un groupe carbonyle d'ester. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre par ailleurs un quadruplet à  $4.22\text{ ppm}$  et un triplet à  $1.29\text{ ppm}$  appartenant aux hydrogènes de l'ester éthylique. La stéréochimie de la nouvelle double liaison formée a été confirmée par les constantes de couplage. En effet, les pics à  $7.63$  et  $5.96\text{ ppm}$  du spectre RMN  $^1\text{H}$  ont une constante de couplage supérieure à  $15.26\text{ Hz}$ , ce qui correspond à une stéréochimie *trans*.

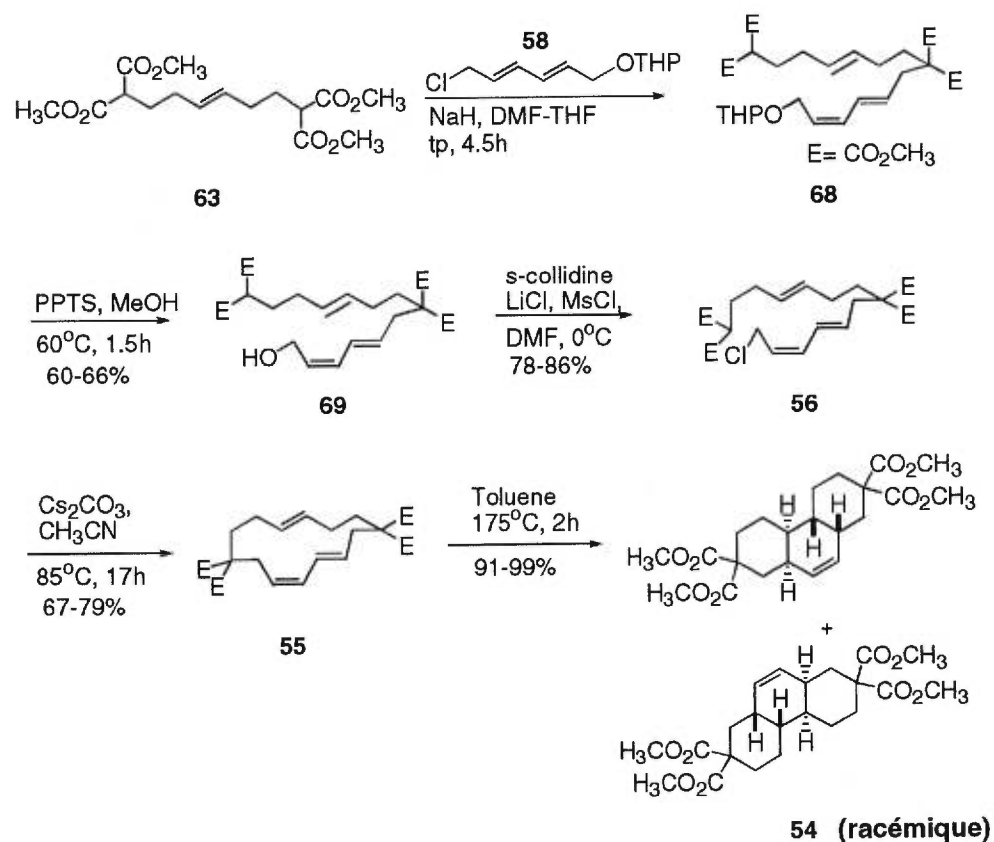
La réduction du groupe ester du diène nouvellement formé a été effectuée avec l'hydruure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane à basse température ( $-78^\circ\text{C}$ ). Ce qui a donné un rendement de 86-92%. La disparition des pics du groupe ester éthylique en RMN  $^1\text{H}$  ainsi que l'apparition de la bande à  $3436\text{ cm}^{-1}$  typique d'un groupe alcool en IR, confirment la formation de l'alcool désiré.

L'alcool allylique **67** est ensuite transformé en chlorure allylique **58** correspondant suivant les conditions de Collington et Meyers<sup>83</sup> avec un rendement de 92-98%. Les conditions de Meyers consistent à traiter l'alcool allylique **67** avec la *s*-collidine suivi du chlorure de méthanesulfonyle, puis de traiter le mésylate formé avec du chlorure de lithium dans le diméthylformamide. La disparition de la bande associée à l'alcool en IR, démontre l'obtention du chlorure allylique désiré. La disparition, en RMN du  $^{13}\text{C}$ , d'un pic à  $62.63\text{ ppm}$  correspondant au carbone qui porte l'alcool et l'apparition d'un pic à  $44.86\text{ ppm}$ , viennent aussi confirmer la formation du chlorure allylique **58**. Tout ceci est appuyé par le spectre de masse.

## 2.3 Formation du tricycle CAC

Le diène **58** est alors couplé avec le diénophile **63** (schéma 9). La réaction de couplage est effectuée par déprotonation du diénophile **63** avec 1 équivalent d'hydruure de sodium, puis l'anion formé est alkylé avec le chlorure allylique **58**. Ensuite, sans aucune purification, l'alcool protégé avec un dérivé tétrahydropyranylé **68** est déprotégé en présence d'une quantité catalytique de PPTS dans le méthanol.

### Schéma 9 Synthèse du tricycle CAC



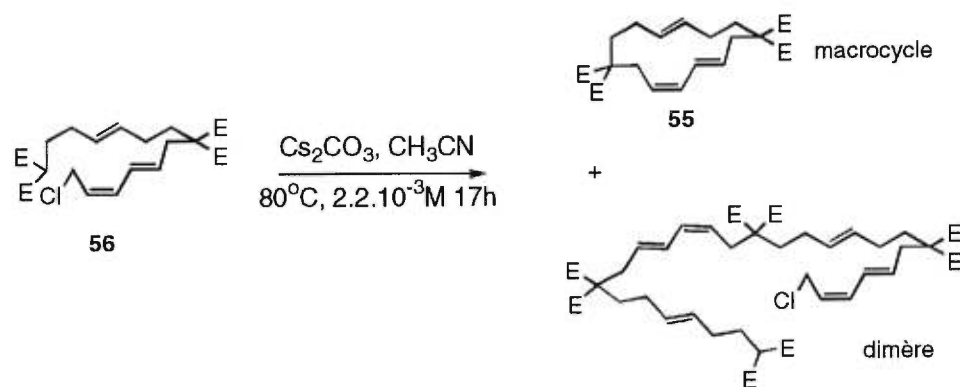
Le rendement pour ces deux étapes est de 60-66%. L'addition de NaI dont le but est de convertir le chlorure allylique **58** en meilleur électrophile, soit en iodure, n'a pas augmenté le rendement de la réaction. Un temps de réaction plus long n'a, quant à lui, pas amélioré le rendement de la réaction de couplage non plus. L'obtention du produit **69** a été appuyée par les spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR et le spectre de masse. En RMN  $^1\text{H}$ , il y a l'apparition de deux singulets à 3.73 et 3.75 ppm correspondant aux deux esters maloniques. Par ailleurs, le pic à 5.38 ppm correspondant à la double liaison du diénophile y est aussi présent. De plus le spectre IR indique la présence du groupe alcool par l'apparition d'une bande à  $3495\text{ cm}^{-1}$ .

L'alcool **69** est converti en chlorure allylique en utilisant encore une fois les conditions de Meyers, soit le chlorure de lithium,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , et la *s*-collidine dans le DMF. La disparition de la bande à  $3495\text{ cm}^{-1}$  est un indicatif que l'alcool a bel et bien été converti en chlorure allylique. La disparition du pic à 58.67 ppm ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ) et l'apparition d'un pic à 39.25 ppm correspondant au carbone qui porte le chlore ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$ ) confirment la transformation de l'alcool allylique en chlorure allylique.

Il est connu que l'utilisation d'une technique de haute dilution est requise pour la préparation de macrocycles afin d'éviter une polymérisation partielle des réactifs<sup>84,85</sup>. Deslongchamps avait développé une méthode de cyclisation pour préparer des cycles à 10, 13 et 14 membres<sup>85-86</sup>. A 0.02 M, la formation non négligeable de dimère, accompagne la formation du monomère et à 0.03 M, la formation du monomère étant prédominante<sup>85-86</sup>. Il est donc important d'être dans des conditions hautement diluées afin de minimiser les réactions de dimérisation. La macrocyclisation du triène **56** a donc été effectuée en additionnant une solution de chlorure allylique **56** à une suspension de carbonate de césium dans l'acétonitrile (0.0022 M) sur une période de 12 heures à  $85^\circ\text{C}$ , suivant la méthode de Deslongchamps<sup>81</sup>, puis le mélange est laissé agiter à  $85^\circ\text{C}$  pendant 5 autres

heures (17 h au total). Il est à noter que cette addition lente est nécessaire pour obtenir un rendement acceptable. Le macrocycle **55** à 14 membres a été isolé avec un rendement de 67-79%. Le schéma 10 ci-dessous montre les deux produits formés lors de la macrocyclisation.

### Schéma 10 Produits formés lors de la macrocyclisation

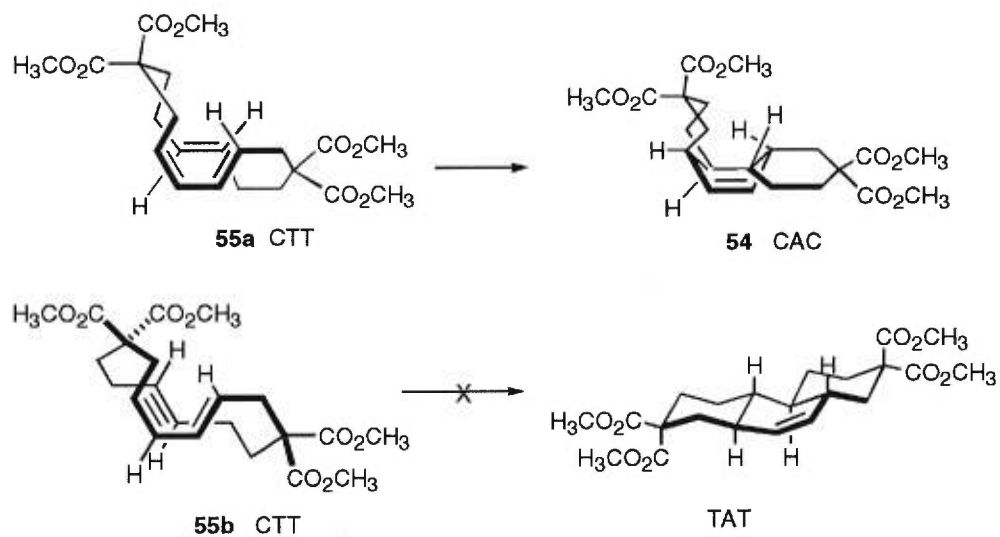


La comparaison des spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ainsi que du point de fusion avec ceux de Deslongchamps confirme l'obtention du triène macrocyclique **55**. Deslongchamps avait montré que la géométrie des doubles liaisons n'a pas changé lors de la macrocyclisation <sup>81</sup>.

Suite à une réaction de Diels-Alder transannulaire du macrocycle **55**, les tricycles **54** ont été isolés avec un très bon rendement (91-99%). La comparaison des données RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et du point de fusion avec les valeurs publiées dans la littérature (105-115°C) confirme l'obtention du produit désiré. De plus, la formation des tricycles **54a** et **54b** a aussi été confirmée par un spectre de masse à haute résolution et les résultats d'analyse élémentaire. Rappelons que Deslongchamps avait assigné la stéréochimie du tricycle **54** à partir de modèles moléculaires.

La figure 17 montre l'état de transition de la réaction de Diels-Alder du macrocycle CTT.

**Figure 17** Les deux états de transition possibles de la réaction de Diels-Alder du macrocycle CTT



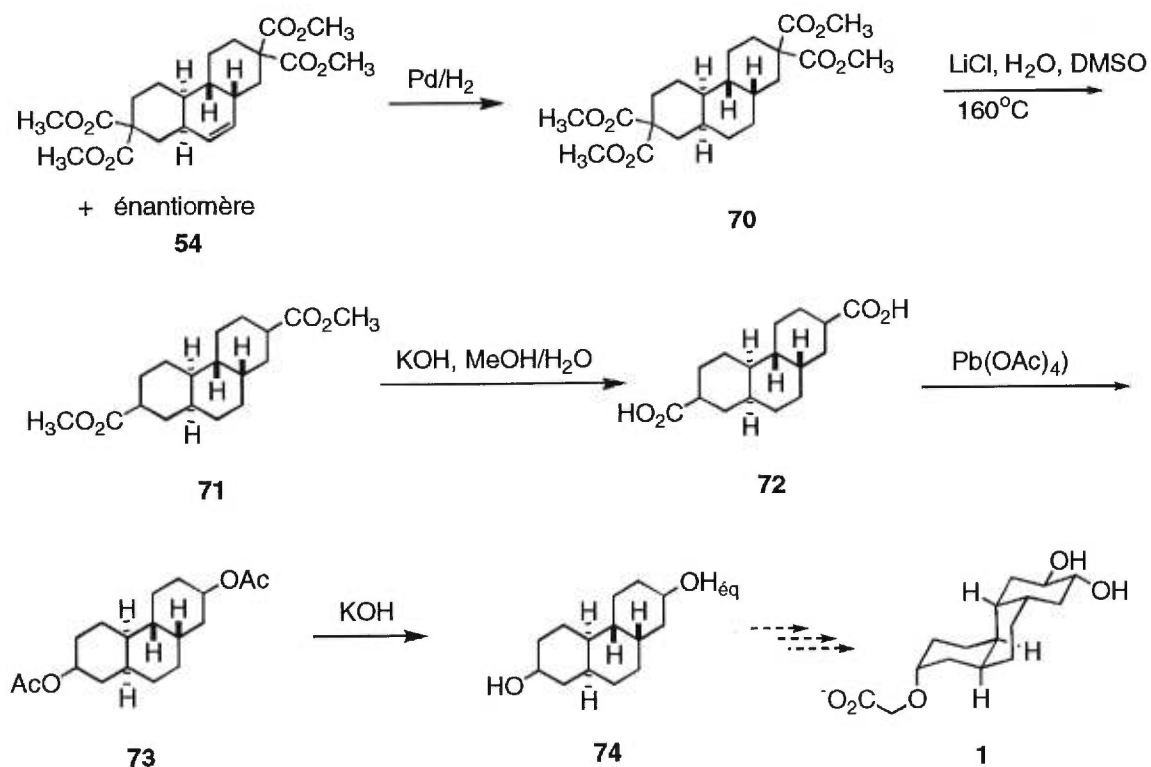
## CHAPITRE 3

## MANIPULATIONS FONCTIONNELLES DU TÉTRAESTER TRICYCLIQUE INSATURÉ CAC EN VUE D'OBTENIR LE TÉTRADÉCAHYDROPHÉNANTRÈNE-2,7-DIOL (74)

### 3.1 Décarboxylation du tétraester 70 en vue d'obtenir le diester 71

Une fois le tricycle CAC **54** en main, le but était d'en manipuler la fonctionnalité afin d'obtenir le diol diéquatorial **74**. La stratégie choisie est illustrée au schéma 11.

**Schéma 11** Stratégie de dégradation des connecteurs de type malonate *via* une décarboxylation oxydative du diacide **72**



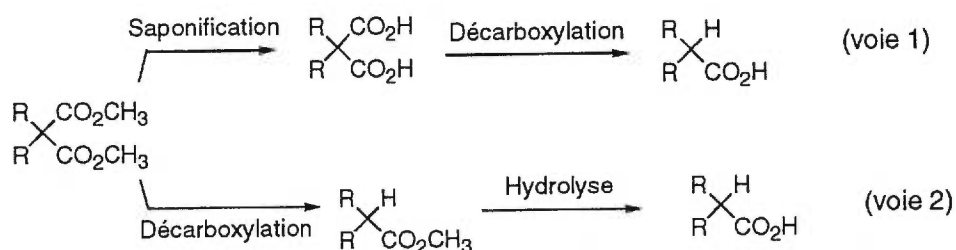


En premier lieu, la réduction de la double liaison a été envisagée. La réduction du tricycle **54** en présence de tosylhydrazine dans l'éthanol<sup>87</sup> à 80°C a été tentée sans succès. Seul le produit de départ a été retrouvé. L'hydrogénation de la double liaison dans les conditions standard, avec le palladium sur charbon 10% dans l'acétate d'éthyle pendant 6 à 12 h, conduit au tricycle saturé **70**. La réduction de la double liaison est quantitative et elle est confirmée par la disparition des protons vinyliques à 5.51 ppm et à 130.51 ppm en RMN <sup>1</sup>H et en <sup>13</sup>C respectivement.

Afin d'accéder au diol **74**, une décarboxylation du tétraester **70** a été envisagée afin d'obtenir le diester **71**. Ce dernier, après hydrolyse, sera soumis à une décarboxylation oxydative avec le tétraacétate de plomb. L'ester **73** résultant sera hydrolysé afin de donner le diol **74**.

La littérature<sup>88-91</sup> donne plusieurs exemples de décarboxylation de diesters géminaux. Les deux méthodes les plus courantes sont les suivantes (schéma 12) :

### Schéma 12 Méthodes classiques pour décarboxyler des esters de type malonate



La méthode classique<sup>92</sup> implique l'hydrolyse du diester suivie par la décarboxylation du diacide résultant (voie 1). Toutefois, compte-tenu de l'encombrement pour la

saponification des connecteurs malonates, nous avons choisi de passer par une des nombreuses méthodes alternatives de décarboxylation (voie 2).

Par exemple, Ho<sup>90</sup> a utilisé l'acide borique pour effectuer la décarboxylation de plusieurs *gem*-diesters. Cette méthode consiste à placer l'ester malonique en présence d'acide borique et de chauffer le mélange réactionnel à 170-190°C pendant 4 heures.

La littérature montre des exemples de décarboxylation de diesters géminaux par chauffage dans le DMSO en présence d'eau<sup>118,119</sup>. Cependant, cette méthode connaît des limites et ne donne pas toujours de bons rendements. Krapcho<sup>88b</sup> et collaborateurs ont par la suite rapporté une façon très simple de convertir un *gem*-diester au monoester correspondant. La réaction est effectuée en chauffant un mélange du *gem*-diester et de NaCN dans le DMSO à 160°C, pendant 4 heures. Dans une publication subséquente<sup>88a</sup> il a effectué une étude plus approfondie de l'effet de l'addition d'un sel sur la vitesse de la réaction comparativement au système sans sel, à savoir, chauffage dans le DMSO en présence de deux équivalents d'eau. Dans cette publication, il a démontré que les meilleurs rendements sont obtenus lorsque la réaction de décarboxylation est effectuée en présence d'un sel comme NaCN, KCN ou LiCl. Il semblerait que le sel accélère la vitesse de la réaction<sup>88a</sup>.

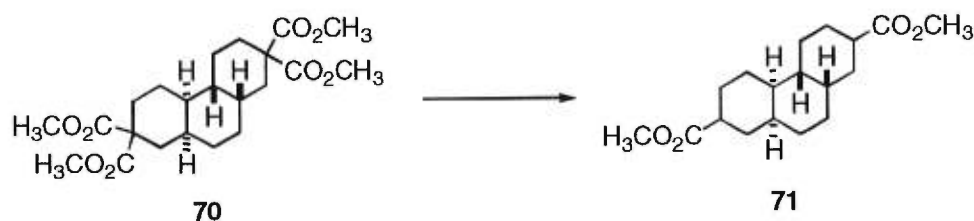
Suivant les précédents de la littérature, plusieurs conditions de décarboxylation ont donc été étudiées (tableau 5). L'entrée 1 présente les conditions de décarboxylation d'esters maloniques substitués développées par Ho<sup>90</sup>. Malheureusement, le traitement du tétraester **70** sous les mêmes conditions n'a permis d'isoler que le produit de départ.

La décarboxylation<sup>88b</sup> du tétraester **70** dans le DMSO en présence de NaCN à 90°C pendant 12 h (entrée 2) n'a pas été non plus d'un grand succès, une décomposition partielle du produit a été observée en plus du diester désiré. Une décarboxylation en présence de KCN, chauffé cette fois-ci à 160°C pendant 4h (entrée 3), conduit au produit désiré, mais avec un rendement insatisfaisant de 55%.

Toutefois, la décarboxylation du tétraester **70** par LiCl en présence d'eau dans le DMSO (entrée 4) a conduit au diester désiré avec un rendement allant de 58-88% <sup>88a</sup>.

La formation du composé **71** est confirmée par la disparition d'un signal à 3.74 ppm en RMN <sup>1</sup>H, correspondant à un des deux méthyles du tétraester et par l'apparition de deux triplets détriplés à 2.44 et 2.34 ppm, intégrant pour deux protons qui correspondent aux nouveaux protons en alpha des groupes ester. L'apparition de deux signaux étant plutôt surprenant dans la mesure où notre molécule est symétrique.

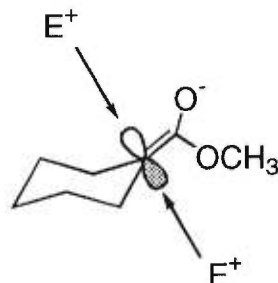
**Tableau 5** Décarboxylation du tétraester **70**



entrée	Reactifs	temperature	temps	rendement
1	B(OH) <sub>3</sub> , DMSO	170°C	4h	produit de départ retrouvé
2	NaCN, DMSO	90°	12h	décomposition partielle + diester désiré
3	KCN, DMSO	160°C	4h	55 %
4	LiCl, DMSO, H <sub>2</sub> O	160°C	4h	58 à 88 %

La question se pose de savoir si les groupes ester sont en position axiale ou équatoriale après la réaction de décarboxylation (figure 18), l'orientation diéquatoriale étant celle qui est préférentiellement attendue.

**Figure 18** Sens d'attaque d'un électrophile sur un énolate d'ester exocyclique



En effet, il est connu que les effets stériques et stéréoélectroniques gouvernent l'orientation de l'approche d'un électrophile vers un énolate. Dans les énolates de cétones et d'esters exocycliques par rapport au cycle d'un cyclohexane, la littérature indique une préférence pour une approche équatoriale de l'électrophile<sup>93,94</sup> lors d'une alkylation. Les groupes de House<sup>93</sup> et de Krapcho<sup>94</sup> ont tous deux étudié l'alkylation des dérivés du cyclohexane avec l'iodure de méthyle ( Eq. 1 et 3, schéma 13).

Dans les deux cas présentés au schéma 13, le produit majoritaire résulte d'une attaque équatoriale du méthyle électrophile. House explique cette stéréosélectivité par le fait que l'attaque du méthyle du côté axial est défavorisée par les hydrogènes axiaux en position 3 et 5, alors que l'attaque équatoriale est exempte de ce facteur stérique comme le montre la figure 19.

Un des exemples de House illustre la protonation de l'énolate, cette dernière montrant peu de sélectivité (Eq 2, schéma 13). Toutefois, les deux cétones, axiale et équatoriale, peuvent s'équilibrer sous certaines conditions de manière à favoriser la cétone équatoriale (90% de cétone équatoriale vs 10% de cétone axiale lorsque le mélange est agité à la température ambiante dans le 1,2-diméthoxyéthane<sup>93</sup>).

### Schéma 13 Exemples d'alkylation d'énolates tirés de la littérature

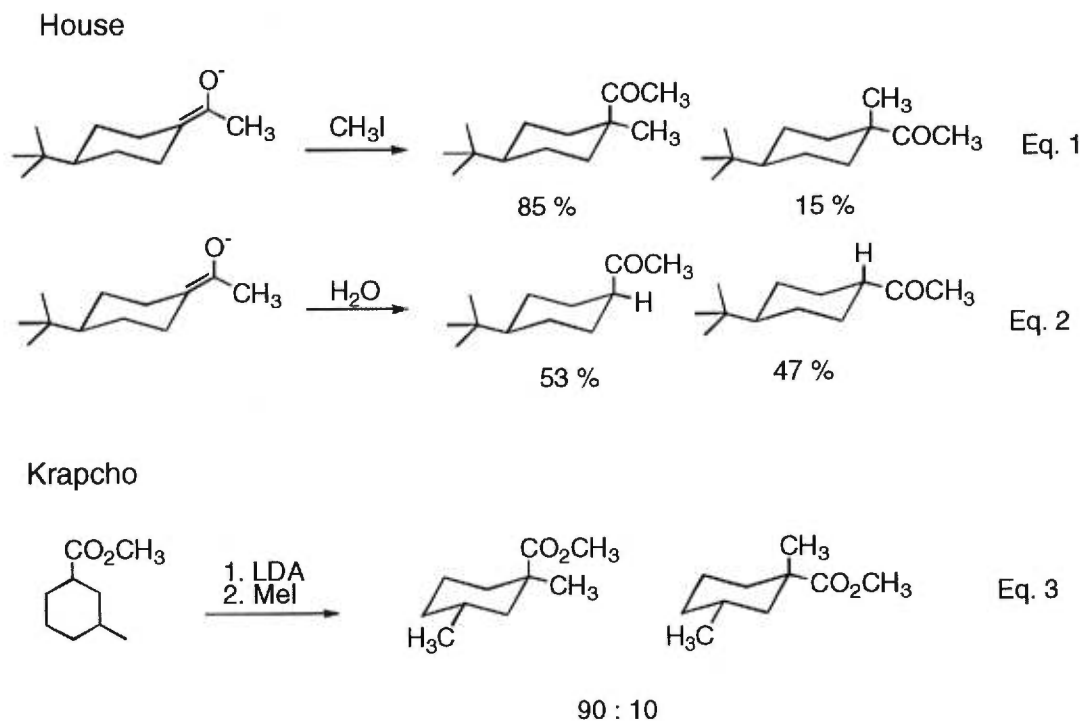
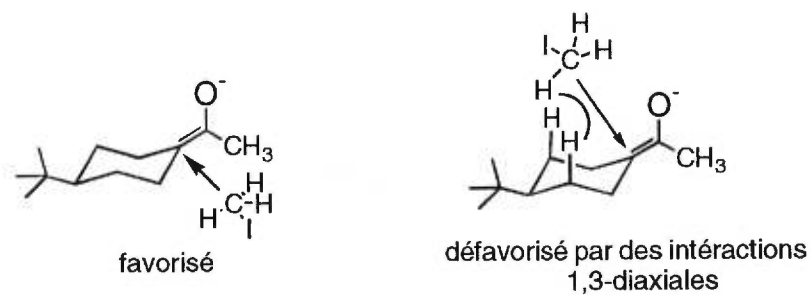


Figure 19 Sens d'attaque de l'iodure de méthyle sur un énolate d'ester exocyclique

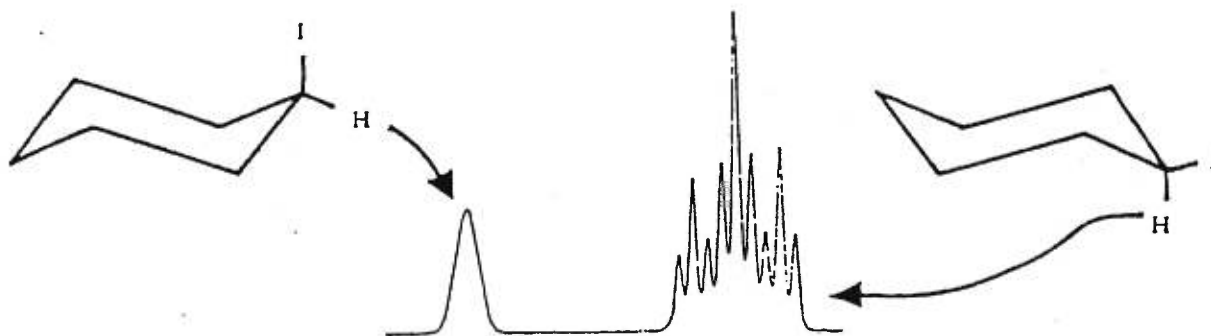


En ce qui concerne le sens de protonation d'un énolate du type représenté dans l'éq 2, il ne peut être déduit par de simples arguments cinétiques d'approche de l'électrophile car le cas de la protonation d'un énolate est compliqué par le fait que les vitesses de protonation à l'atome de carbone et à l'atome d'oxygène sont approximativement égales<sup>95</sup>. Par conséquent, une partie du mélange de cétones (Eq. 2, schéma 13) ne provient pas de la protonation de l'énolate au niveau du carbone, mais de l'énol, ce qui explique le manque de sélectivité observé.

Par conséquent, dans le cas d'un contrôle cinétique, un mélange d'esters axial et équatorial devrait être observé suite à la réaction de décarboxylation du tétraester **70**. Toutefois, la différence d'énergie conformationnelle de Gibbs ( $-\Delta G^\circ$ ) du groupe carbométhoxy sur un cyclohexane est de l'ordre de 4.6-5 kJ/mol, ce qui revient à dire qu'il préfère de loin occuper la position équatoriale pour éviter les interactions 1,3-diaxiales et étant donné les conditions vraisemblablement thermodynamiques (LiCl, H<sub>2</sub>O, DMSO, 160°C) de la réaction de décarboxylation, le produit thermodynamique, c'est-à-dire celui ayant les deux groupes ester en position équatoriale, devrait donc être le produit favorisé.

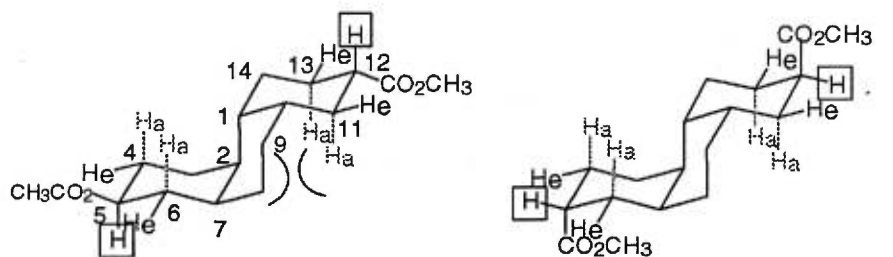
Dans le but d'étayer notre assignation de la stéréochimie dans le spectre RMN de diester **71**, nous représentons à la figure 20 le spectre RMN de l'iodure de cyclohexyle enregistré à -80°C, lors d'une étude visant à déterminer les valeurs de la différence d'énergie conformationnelle de Gibbs pour des cyclohexanes monosubstitués<sup>96</sup>. Seuls les signaux à faible champs sont représentés. Le spectre présente deux pics distincts de la zone CH. Le triplet à champs supérieur est un triplet détriplé dont les constantes de couplage sont égales à 3.5 et 12 Hz. Ce patron de couplage est caractéristique d'un hydrogène en position axiale affecté de deux couplages de type axial-axial et de deux couplages axial-équatorial. Le pic moins étalé à plus bas champs est caractéristique d'un proton en position équatoriale qui reflète les quatre couplages suivants : deux couplages équatorial-équatorial et deux couplages équatorial-axial.

Figure 20 Spectre RMN de l'iodure de cyclohexyle à  $-80^{\circ}\text{C}$



Le spectre RMN du produit décarboxylé **71** présente deux triplets détriplés parfois de même intensité et parfois d'intensité différente (annexe 1), intégrant pour deux protons, avec des constantes de couplage de  $J = 12.31$  et  $3.82$  Hz typiques d'un proton axial (figure 21). Ces deux triplets détriplés présentent exactement le même patron de couplage que l'iodure de cyclohexyle à la figure 20. Ceci permet donc de conclure dans un premier temps que les deux groupes ester du produit **71** sont bien en position équatoriale. Toutefois, le fait que deux triplets détriplés intégrant au total pour deux hydrogènes sont

Figure 21 Constantes de couplage observées pour le tétradécahydrophénatrène-2,7-dicarboxylate de méthyle



Ja-a (théorique) = 11.1 Hz  
Ja-e (théorique) = 4.3 Hz

Je-e (théorique) = 2.7 Hz  
Je-a (théorique) = 3.0 Hz

Ja-a (expérimentale) = 12.31 Hz  
Ja-e (expérimentale) = 3.82 Hz

observés au lieu d'un seul donne à penser qu'un autre produit a été isolé en plus du diester **71**. D'après les spectres de masse et IR, le deuxième produit ne peut pas être le diacide **72**. Le triester aurait pu être un sous produit possible de cette réaction de décarboxylation, cependant le spectre de masse n'indique pas la présence de ce dernier. Le fait que l'on ait un triplet détriplé dans la région 2.34 à 2.44 ppm implique que l'on est en présence d'un composé avec un proton axial qui est en alpha d'un groupe électroattracteur de type ester. Etant donné que les spectres corroborent bien cette conclusion, il ne reste comme explication à cette énigme que le fait que nous sommes en présence d'un deuxième diester diéquatorial comme impureté, où la jonction de cycle n'est pas CAC mais très probablement TAT à cause d'une équilibration lors de l'hydrogénation.

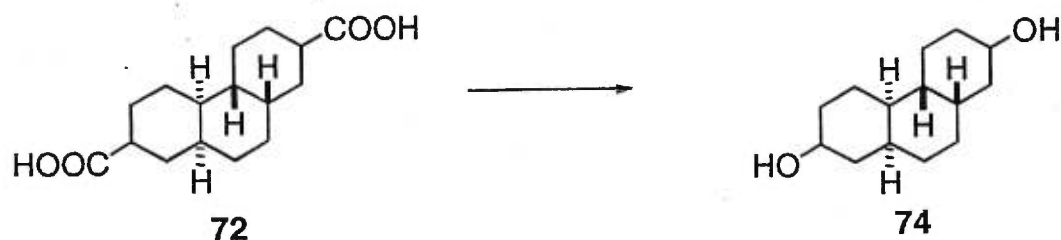
N'ayant pu séparer l'impureté suspectée dans le diester **71**, celui-ci fut quand même hydrolysé avec l'hydroxyde de potassium dans un mélange MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1). La disparition des signaux correspondant aux groupes méthyles des esters en RMN <sup>1</sup>H confirme bien l'obtention du diacide **72**. Celle-ci est aussi appuyée d'une part par la disparition de la bande à 1733 cm<sup>-1</sup> correspondant au carbonyle de l'ester et d'autre part par l'apparition d'une bande large à 2931 cm<sup>-1</sup> et d'une bande à 1704 cm<sup>-1</sup> spécifiques à la fonction acide.

### **3.2 Dégradation des connecteurs de type malonate en vue d'obtenir le diol **74**.**

Plusieurs séquences ont été essayées afin de préparer le diol **74**. Les différentes tentatives ainsi que leurs résultats sont représentés dans le tableau 6.



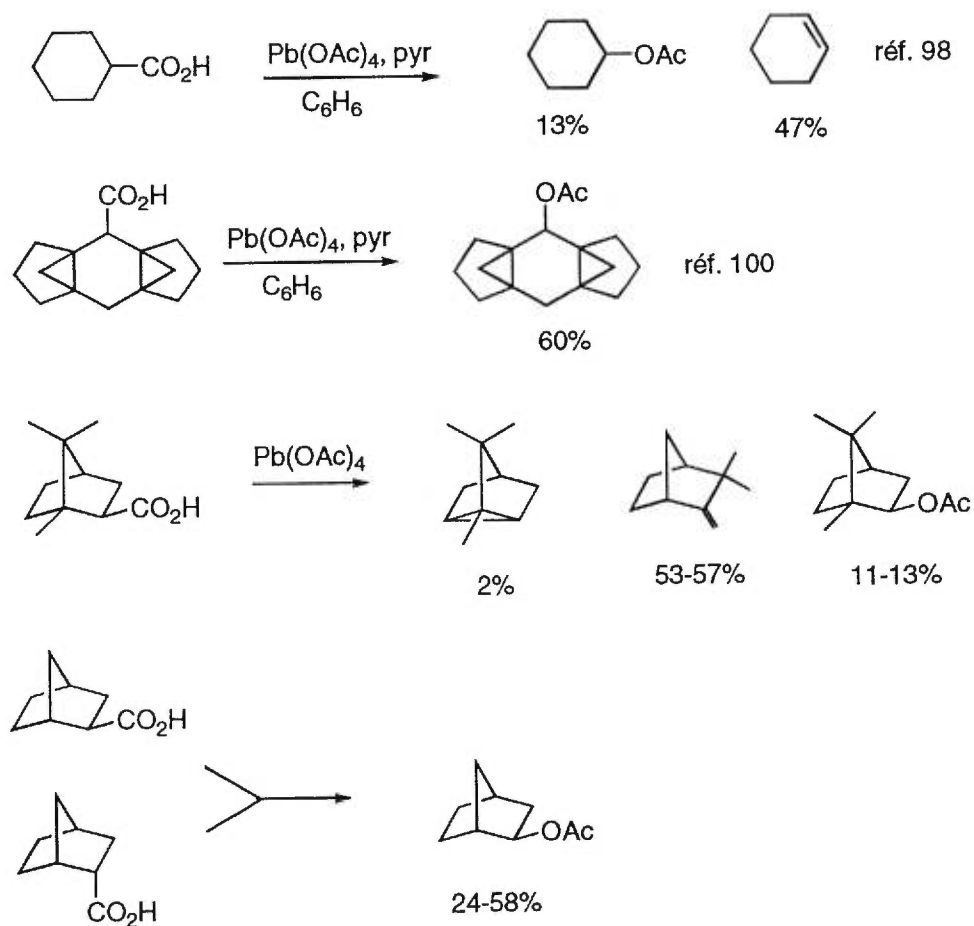
bleau 6 Résultats obtenus pour les différents essais en vue d'obtenir le diol 74



Entrée	Réactifs	Conditions	Intermediaire	Résultats
1	Pb(OAc) <sub>4</sub> , pyr	benzène reflux 2.5h	<p style="text-align: center;"><b>73</b></p>	mélange inséparable de produits (traces)
2	MeLi (8éq)	éther, tp 2-3h	<p style="text-align: center;"><b>75</b> <b>76</b> <span style="margin-left: 100px;"></span> <b>77</b></p>	mélange de dicétone et d'alcools (24%)
3	KH (2.3 eq) MeLi (2.3 éq)	DME reflux 2.5h	mélange de cétone et d'alcools <b>76</b> et <b>77</b> (22%)	
4	DCC, mCPBA	CCl <sub>4</sub> , 70°C 3h	<p style="text-align: center;"><b>78</b></p> <p><b>78</b> R = -CO-O-O-CO-Ar <b>79</b> R = -O-CO-O-CO-Ar</p>	pas de diol obtenu

La première séquence essayée est celle de la décarboxylation oxydative du diacide **72** (l'entrée 1). Le tétraacétate de plomb est un agent oxydant qui permet de transformer les acides carboxyliques en d'autres groupes fonctionnels<sup>97,98</sup> tels que des alcènes, des alcanes, des acétates ou des dérivés halogénés, dépendant des conditions de réaction telles que le solvant, la structure du substrat et la présence d'additifs<sup>98</sup>. C'est donc dans le but de transformer le diacide **72** en diacétate **73** que cette réaction fut effectuée.

Schéma 14 Exemples de décarboxylation oxydative avec  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$



Il est connu que la décarboxylation oxydative des acides carboxyliques donne généralement des rendements très variables d'acétates<sup>98</sup> comme le montrent le schéma 15. Par exemple, l'oxydation de l'acide cyclohexanecarboxylique par le  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  ne donne que 13% d'acétate de cyclohexyle (schéma 14). Malgré tout il a été décidé d'essayer cette réaction sur notre diacide **72**.

Le diacide **72** fut donc traité avec le tétraacétate de plomb en présence de pyridine dans le benzène<sup>99</sup>. La réaction fournit un grand nombre de produits d'après la ccm. Les tentatives de purifier le produit brut par flash chromatographie furent vaines. Cependant le spectre de masse du brut montre la présence du diacétate **73** (masse calculée=308.1987 et masse obtenue=308.1963).

Il n'est en fait pas surprenant que les rendements de cette réaction soient si faibles et variables si on en considère le mécanisme.

En effet, le mécanisme de la réaction passe par un radical alkyle<sup>98,101</sup> (figure 22). L'oxydation de ce dernier donne le carbocation correspondant qui peut conduire à la formation d'ester accompagnée de la formation d'alcène et même d'alcane car l'oxydation du radical alkyle est relativement lente et la formation d'alcane *via* un transfert d'hydrogène de la part du solvant devient par conséquent une réaction compétitive. Etant donné la présence de deux fonctions carboxyles sur notre molécule le nombre de sous-produits est très grand.

Figure 22 Mécanisme de la réaction de décarboxylation oxydative



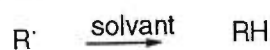
Initiation



Propagation



Terminaisons



Devant l'insuccès de l'étape de décarboxylation oxydative du diacide **72**, une autre voie permettant de préparer le diacétate **73** a été envisagée.

L'idée était de préparer le diacétate **73** en utilisant le réarrangement de Baeyer Villiger<sup>102</sup> (tableau 6, entrée 2 et 3).

Le diacide **72** fut tout d'abord converti en dicétone par un traitement avec 8 équivalents de méthyllithium dans l'éther à la température de la pièce suivant les conditions de Tuffariello<sup>102</sup>. Malheureusement, la réaction a donné un mélange inséparable de cétone et d'alcools tertiaires en plus de produits secondaires (tableau 6, entrée 2).

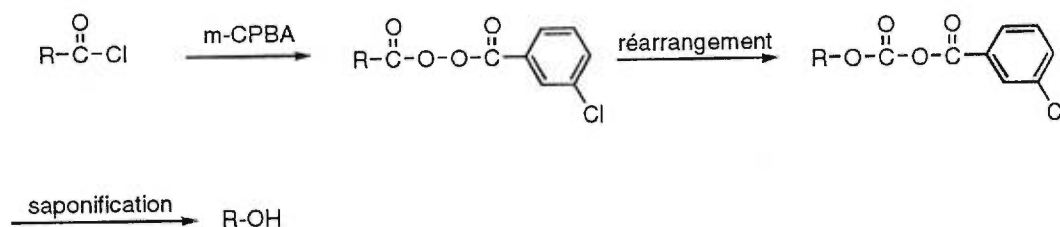
Ceci dit, la réaction a été réessayée en suivant les conditions optimisées par Bare et House<sup>103</sup> qui utilisent 2.26 équivalents de méthyllithium et 2.3 équivalents d'hydrure de

lithium. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 6 (entrée 3). La formation des alcools **76** et **77** est confirmée par un spectre de masse.

Une réaction de Baeyer-Villiger sur la dicétone devrait donner le diacétate correspondant dont l'hydrolyse fournirait le diol **74**, mais cette séquence donne un trop mauvais rendement pour permettre de continuer sur cette voie, la stratégie fut abandonnée pour une autre.

La réaction de carboxy-inversion<sup>104, 105, 106</sup> est une autre méthode qui permet de dégrader un acide à l'alcool correspondant (schéma 15).

### Schéma 15 La réaction de Carboxy-Inversion



En présence de DCC, l'acide **72** réagit avec le  $m\text{-CPBA}$ , à  $75^\circ\text{C}$ , pour donner l'anhydride mixte **78**. Ce dernier se réarrange dans le  $\text{CCl}_4$  à  $75^\circ\text{C}$  pour donner le carbonate mixte **79** dont l'hydrolyse, dans une solution de  $\text{HCl}$  6N, devrait conduire à l'alcool **74** (tableau 6, entrée 4). Malheureusement, sous les mêmes conditions, le diol désiré **74** n'a pu être obtenu dans notre cas.

Il est évident qu'une des causes des mauvais rendements de ces trois séquences de réactions provient du fait que la molécule contient 2 groupes fonctionnels identiques et que, lors de la réaction, il y a toujours un certain pourcentage de produit de mono-réaction qui se forme en plus du produit de di-réaction et, bien entendu, en plus des sous produits de réaction à chacune des sites.

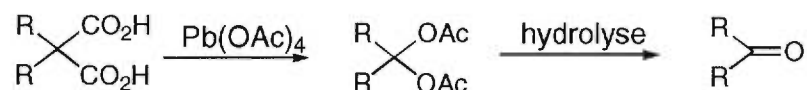
## CHAPITRE 4

### MANIPULATIONS FONCTIONNELLES DU TÉTRAESTER TRICYCLIQUE INSATURÉ CAC EN VU D'OBTENIR LA DODÉCAHYDROPHÉNANTRÈNE-2,7-DIONE

#### 4.1 Préparation de la dicétone 82 par une décarboxylation oxydative du tétraacide 80

Dans le paragraphe 2 du chapitre 3, la décarboxylation d'acides carboxyliques par le  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  pour obtenir les acétates correspondants a été longuement discutée. Kiessel<sup>107</sup> a de son côté, démontré que le tétraacétate de plomb ne décarboxyle pas uniquement les acides carboxyliques aliphatiques simples mais que les *gem*-diacides peuvent être eux aussi décarboxylés de façon oxydative au *gem*-diacétate dont l'hydrolyse conduit à la cétone correspondante (schéma 16).

#### Schéma 16 Préparation d'une cétone par décarboxylation oxydative du *gem*-diacide



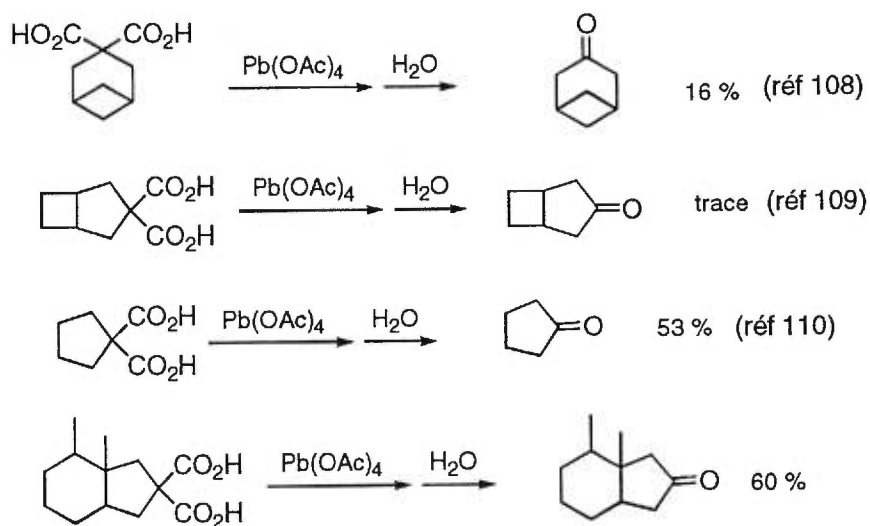
Cependant comme le montre le tableau ci-dessous, les meilleurs rendements sont observés dans le cas des composés de type malonate non cyclique<sup>107</sup>.

Le schéma 17 illustre d'autres exemples de décarboxylations oxydatives de *gem*-diacides. Il apparaît que les cas cycliques donnent des rendements qui varient beaucoup, le meilleur rendement rapporté étant de 53 à 60% (schéma 17). Un autre fait surprenant est la variation des rendements obtenus pour une série de diacides de structures comparables.

**Tableau 7** Décarboxylation oxydative d'acides maloniques et d'acides 1,1-dicarboxyliques

Acide	produit	rendement
Di-n-butylmalonique	5-nonanone	70
Ethyl-pentylmalonique	6-méthyl-3-heptanone	70
Cyclopentyl-1,1-dicarboxylique	cyclopentanone	45
Cyclohexyl-1,1-dicarboxylique	cyclohexanone	50

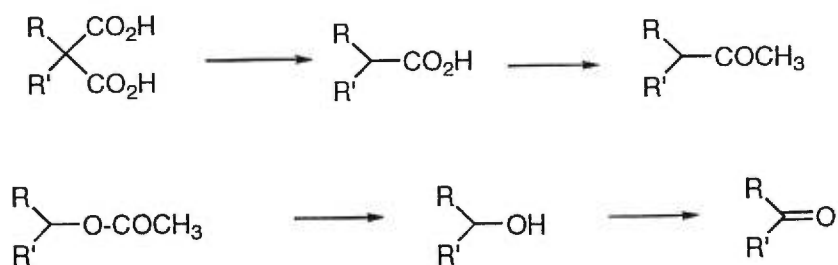
**Schéma 17** Exemples de décarboxylation oxydative de *gem*-diacides cycliques



Malgré les rendements irréguliers et faibles rapportés dans la littérature, c'est toutefois une séquence nettement plus courte que la méthode alternative la plus fréquemment employée pour convertir un *gem*-diacide à la cétone correspondant qui est une séquence à cinq étapes tel que représenté au schéma 18 ci-dessous. C'est donc pour cette raison que cette méthode fut tout de même tentée.

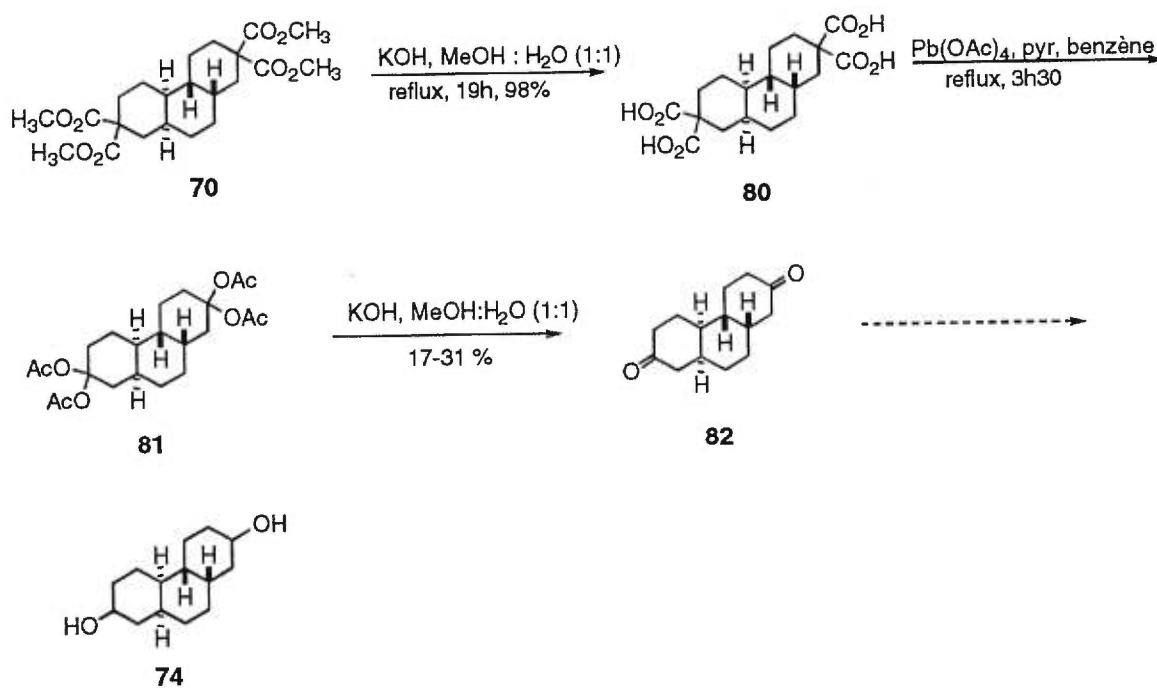


**Schéma 18** Stratégie alternative pour préparer des dicétones à partir de *gem*-diacides.



La synthèse commence par l'hydrolyse du tétraester **70** suivie d'une décarboxylation oxydative des deux acides maloniques disubstitués **80** (schéma 19).

**Schéma 19** Séquence de préparation de la dicétone **82** via une décarboxy-  
-lation oxydative du tétraacide **80**



Le tétraacide **80** est caractérisé, d'une part, par la disparition des signaux à 3.74 et 3.69 ppm, en RMN  $^1\text{H}$ , correspondant aux protons des groupes méthyles des esters, et d'autre part par la présence de signaux à 176.41 ppm, en RMN  $^{13}\text{C}$ , correspondant aux carbonyles des groupes acides. Et finalement, un spectre de masse vient confirmer le tout (masse obtenu=365.10 (M-H<sup>+</sup>), masse calculée= 366.13).

Le tétraacide est ensuite traité avec le  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  en présence de pyridine dans le benzène au reflux. Le tétraacétate **81** résultant est hydrolysé sans aucune purification préalable. L'hydrolyse du tétraacétate **81** donne la dicétone **82**. Le rendement moyen de ces deux étapes varie de 17 à 30%.

La formation de la dicétone est appuyée par l'observation du signal à 211.41 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ , correspondant au groupe carbonyle de la cétone. La symétrie de la molécule est aussi mise en évidence par le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (7 signaux pour 14 carbones). Malheureusement, le faible rendement de l'étape de décarboxylation oxydative nous oblige à explorer une autre alternative.

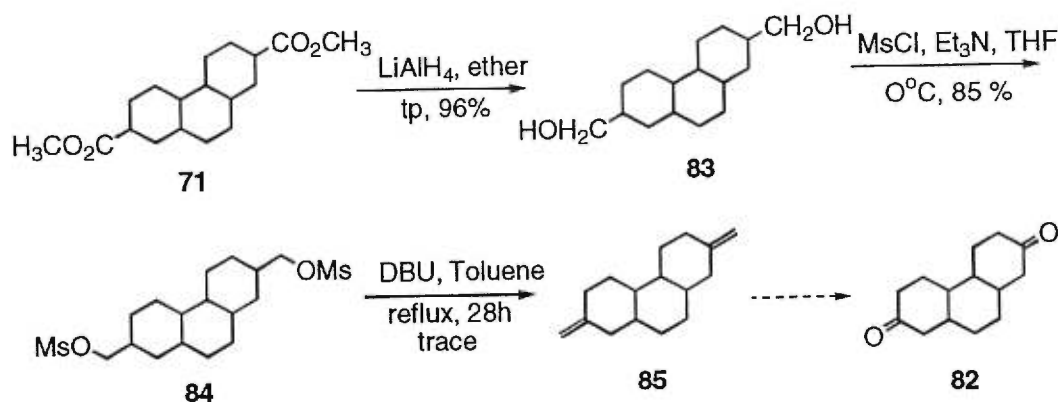
#### 4.2 Autres stratégies pour obtenir la dicétone

Toujours dans le but d'obtenir la dicétone **82**, une autre alternative, représentée dans le schéma 20, fut envisagée.

La préparation du diène **85** débute par la réduction du diester **71** avec l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre l'apparition d'un doublet à 3.48 ppm appartenant au  $\text{CH}_2$  carbinolique, le spectre  $^{13}\text{C}$  ainsi que le spectre IR viennent confirmer l'obtention du diol, respectivement par la présence du pic à 68.74 ppm

correspondant au carbone portant l'alcool, et par l'apparition de la bande large à 3368.55  $\text{cm}^{-1}$  en IR, typique d'une fonction alcool.

**Schéma 20** Séquence de préparation de la dicétone **82** en passant par le diène exocyclique **85**



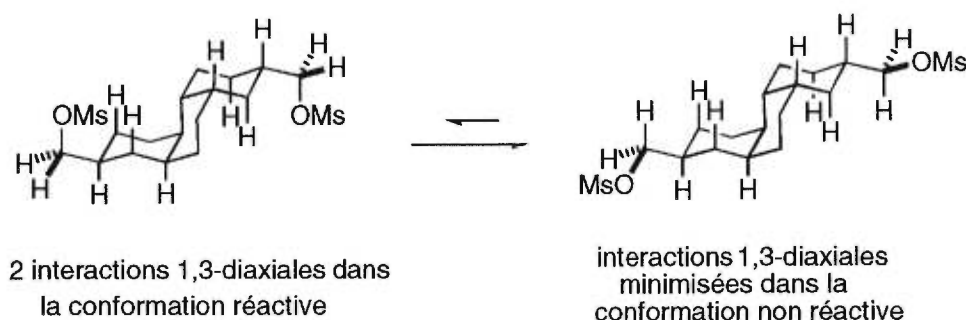
Le diol, obtenu avec un rendement de 96%, est ensuite converti en dimésylate<sup>11</sup> avec un rendement de 85%. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du dimésylate **84** confirme l'obtention du produit attendu par la présence d'un singulet à 3.00 ppm représentant le méthyle du mésylate. La disparition, d'une part, du pic à 68.74 ppm en RMN <sup>13</sup>C et l'apparition du pic à 74.82 ppm après méthylation du groupe alcool, et la disparition, d'autre part, de la bande caractéristique d'un alcool à 3368.55  $\text{cm}^{-1}$  en IR démontrent l'obtention du dimésylate **84**.

Le dimésylate est ensuite traité par une base encombrée, DBU<sup>11</sup>, ce qui devrait donner le diène **85**. Malheureusement, le diène n'a été isolé qu'à l'état de traces. La réaction est accompagnée d'une traînée de sous produits visibles par ccm. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit isolé présente un pic dans la région vinylique à 4.64 ppm et un pic à

147.23 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ . Cette réaction d'élimination est une réaction difficile car elle nécessite un très long temps de reflux pouvant durer plusieurs jours.

Un examen plus approfondi du modèle moléculaire du dimésylate **84** permet d'avancer une explication pour les résultats observés lors de cette réaction d'élimination.

**Figure 23** Conformations réactive et non réactive du composé **84**

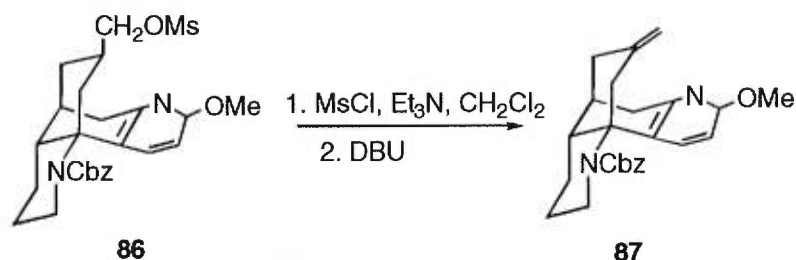


Tel qu'illustré à la figure 23, pour qu'il y ait élimination il faut que le groupe OMs se place de façon anti-périplanaire par rapport à l'atome d'hydrogène qui sera éliminé (conformation réactive). Cependant, en se plaçant dans cette conformation, il se crée une double interaction 1,3-diaxiale entre l'oxygène et les deux hydrogènes axiaux avoisinants. Par conséquent, cette demande conformationnelle défavorable contribuera à ralentir la vitesse de la réaction d'élimination en diminuant la concentration de la conformation réactive. Il se pourrait peut-être aussi que l'approche du DBU soit encombrée par un plissement (puckering) des cyclohexanes porteurs des mésylates, dû à des interactions de type 1,3-diaxiales de ces cycles avec l'anneau central de la molécule.

De manière tout à fait analogue, Bai<sup>112</sup>, dans une publication qui traite de la synthèse totale de la ( $\pm$ )-huperzine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase impliqué dans la maladie d'Alzheimer, a voulu réaliser une réaction d'élimination utilisant des conditions de

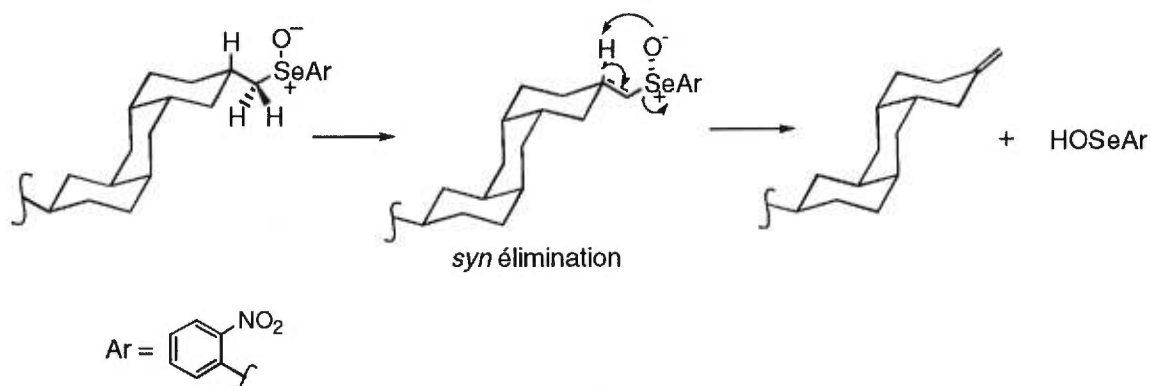
réaction similaires sur un substrat très semblable au produit **84** (schéma 21). Malheureusement, tous les efforts pour convertir le méthane sulfonate **86** en oléfine **87** se sont avérés infructueux. Ceci porte donc à croire que cette réaction ne fonctionne que difficilement pour des composés du type cyclohexane.

**Schéma 21 Synthèse de ( $\pm$ )-Huperzine de Bai<sup>112</sup>.**



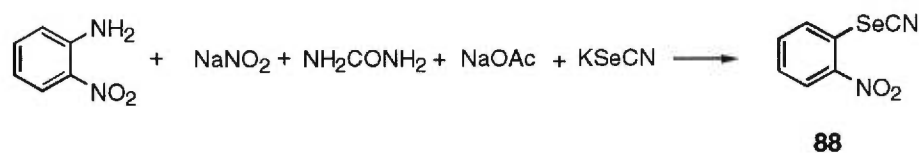
A partir de toutes ces considérations, il a donc été décidé d'expérimenter la  $\beta$ -élimination de sélénoxydes. Il est reconnu que ce type d'élimination procède par un état de transition cyclique donc une *syn*-élimination<sup>113</sup> (figure 24).

**Figure 24 Etat de transition cyclique impliqué dans une élimination *syn***



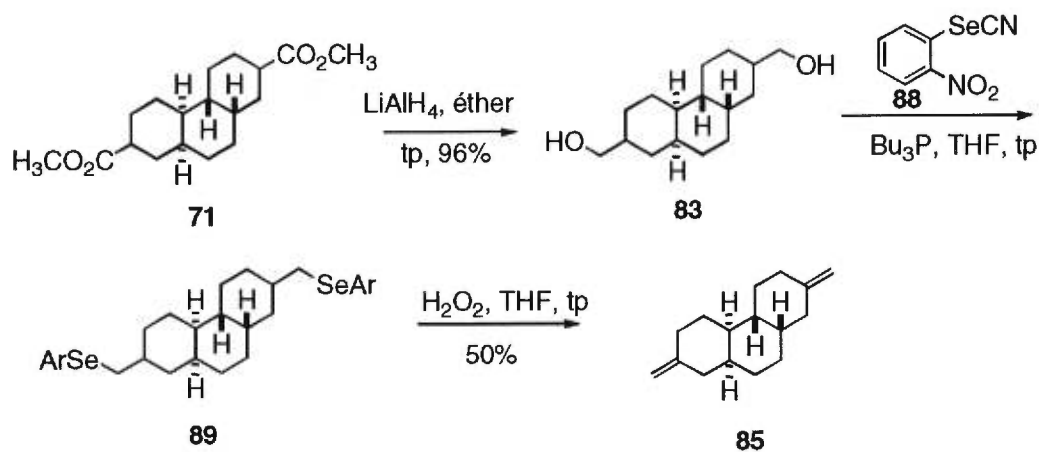
Tout d'abord le réactif de sélénylation, l'*o*-nitrophénylsélocyanate, a été préparé à partir de l'*o*-nitroaniline. La fonction amine de l'*o*-nitroaniline est tout d'abord convertie en diazonium qui est ensuite déplacé avec une solution de sélocyanate de potassium pour donner l'*o*-nitrophénylsélocyanate<sup>114</sup> (schéma 22). L'obtention du produit est confirmée par le point de fusion et le spectre de masse.

### Schéma 22 Synthèse de l'*o*-nitrophénylsélocyanate



La transformation du diester **71** en diène **85** est présentée ci-dessous (schéma 23). Le diol **83** est tout d'abord converti en *o*-nitrophénylsélocyanate par une réaction avec le 2-nitrophénylsélocyanate en présence de *n*-tributylphosphine dans le THF<sup>115</sup>.

### Schéma 23 Synthèse du diène **85** à partir d'un *o*-nitrophénylsélocyanate.



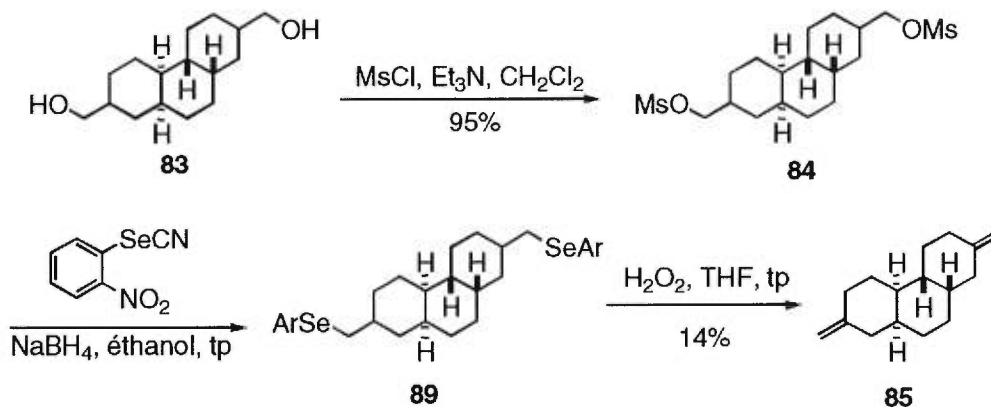
Le séléniure ainsi obtenu est directement oxydé avec du peroxyde d'hydrogène<sup>114</sup> et l'élimination du sélénoxyde résultant donne le diène **85** désiré avec un rendement de 50%.

L'obtention du diène est confirmée par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. Le diène est caractérisé en premier lieu, par l'apparition d'un doublet à 4.60 ppm en RMN <sup>1</sup>H, indiquant la présence de protons vinyliques exocycliques, et en deuxième lieu, par l'apparition d'un pic à 147.23 ppm dans le spectre RMN <sup>13</sup>C. De même, le spectre IR présente une bande à 1647 cm<sup>-1</sup>, caractéristique d'un lien carbone-carbone double de type alcène.

L'obtention du diène par cette méthode confirme l'hypothèse émise dans le cas de l'élimination du mésylate avec DBU, à savoir que le groupe mésylate n'adopte pas facilement la conformation anti-périplanaire par rapport au proton à arracher.

Dans le but d'optimiser les rendements de cette séquence, une autre méthode permettant l'introduction du réactif sélénié par une réaction de substitution nucléophile fut tentée<sup>115</sup> (schéma 24). Le diol **88** est en premier lieu activé sous forme de dimésylate avec le chlorure de méthanesulfonyle et la triéthylamine. Le dimésylate est alors traité avec l'anion o-nitrophénylséléniure obtenu à partir de la réaction entre l'o-nitrophénylsélénoxyde et le NaBH<sub>4</sub>. Par la suite, la réaction d'oxydation suivie d'un élimination permet d'obtenir le diène **85** avec un rendement de 14% pour les deux étapes. Le faible rendement obtenu serait en partie dû à un déplacement du mésylate par l'hydrure.

**Schéma 24** Autre alternative pour préparer le diène **85** à partir de l'*o*-nitrophénylséléniure



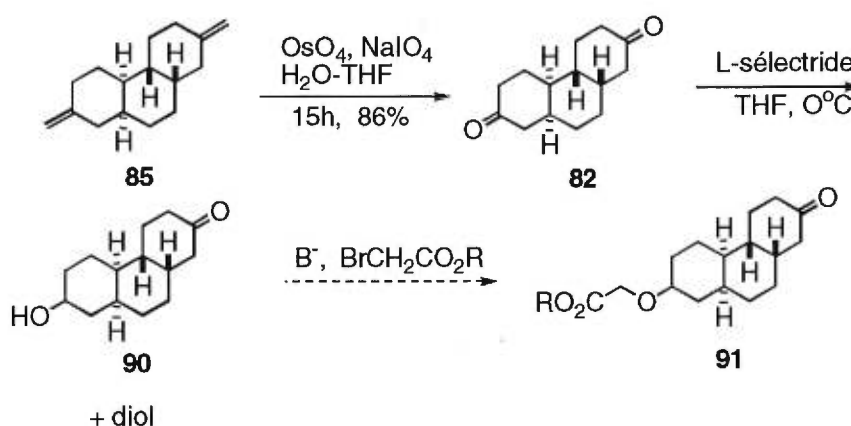
### 4.3 Préparation du composé final 1

Le diène **85** obtenu est tout d'abord dihydroxylé en le faisant réagir avec l' $\text{OsO}_4$  et le diol résultant est clivé dans le milieu réactionnel par  $\text{NaIO}_4$  pour donner la dicétone **82**<sup>116</sup>(schéma 25).

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du produit obtenu avec un rendement de 86% confirme l'obtention du produit désiré par la disparition du carbone vinylique à 147.23 ppm ainsi que par l'apparition d'un pic à 211.78 ppm correspondant au carbonyle. La dicétone est aussi caractérisée par la disparition du signal à 4.60 ppm correspondant aux protons vinyliques en RMN  $^1\text{H}$ . Finalement l'obtention de la dicétone **82** est appuyée par un spectre de masse.



## Schéma 25 Introduction de la chaîne oxyacétique



La monoréduction<sup>117</sup> de la dicétone **82** est effectuée avec 1 équivalent de L-sélectride à 0°C. Un mélange d'hydroxycétone et de diol difficilement séparable fut obtenu. La formation de ces deux produits est confirmée par un spectre de masse du produit isolé, pour l'hydroxycétone **90** (masse calculée= 222.162, masse obtenue= 222.163) et pour le diol (masse calculée = 224.177, masse obtenue = 224.177)

Malheureusement faute de temps et de produit le reste de la séquence n'a pu être complété. La stratégie envisagée pour terminer la synthèse est représentée dans le schéma 26.

Tout d'abord il nous faut trouver un moyen de séparer l'hydroxycétone du diol. Ensuite, la chaîne oxyacétique devrait pouvoir facilement être introduite en traitant l'alcool **90** avec un équivalent d'hydrure de sodium suivi du bromoacétate d'éthyle. Par après, l'introduction du groupe hydroxyle en alpha de la cétone et du côté le moins encombré sera effectué en utilisant les conditions développées par Davis. Le réactif devrait pouvoir attaquer de façon sélective la face  $\beta$  de l'énolate afin de fournir la bonne configuration. Comme le montre la figure 25 l'approche du réactif par la face  $\alpha$  est fortement défavorisée

par un encombrement stérique. En prenant un réactif encombré, l'attaque par la face  $\beta$  devrait donc être favorisée. L' $\alpha$ -hydroxylation à l'aide de la camphorsulfonyloxaziridine serait donc le choix idéal. Le groupe cétonique du composé **92** sera enfin réduit avec le  $\text{NaBH}_4$  pour donner l'alcool équatorial désiré et l'ester **93** sera ensuite hydrolysé pour donner le mimique **1**, objet de ce travail.

### Schéma 26 Stratégie envisagée pour finir la synthèse

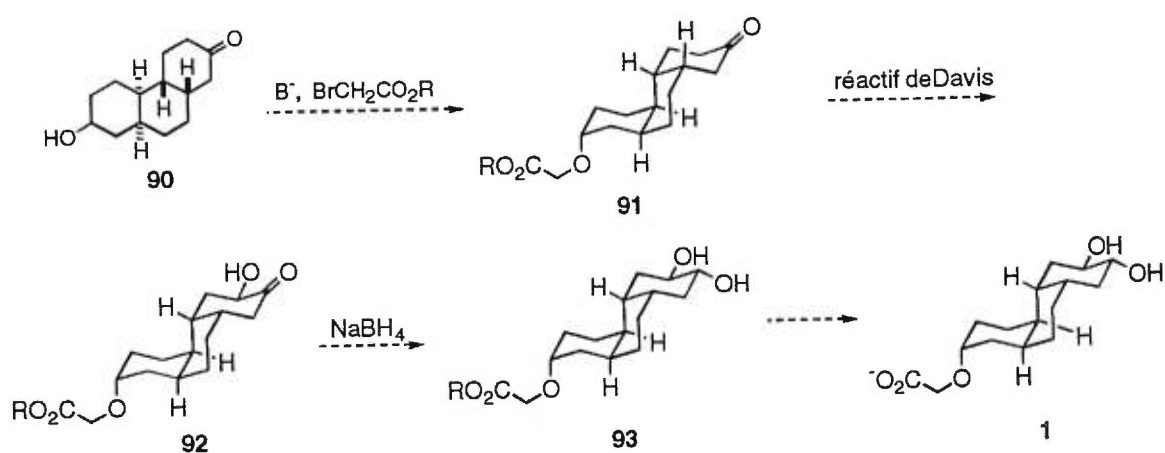
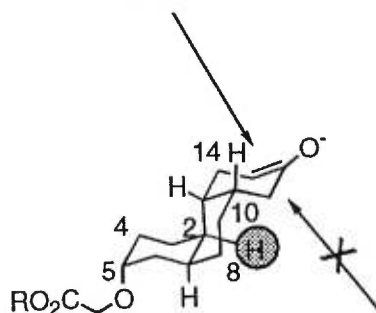


Figure 25 Attaque d'un réactif sur l'énolate de la cétone 91



## CONCLUSION

Malheureusement la synthèse du composé 1 n'a pu être menée à terme néanmoins nous sommes très proche de notre objectif dans la mesure où il ne reste que très peu d'étapes pour terminer la synthèse.

La méthode de Deslongchamps pour la préparation de tricycles PHP est sans aucun doute une méthode très utile car elle permet d'accéder à un grand nombre de jonctions de cycle, cependant elle est trop longue (15 étapes) pour accéder à ce qui était pour nous le squelette de départ. De plus, à l'usage, cette méthode connaît des limitations importantes, en particulier, les deux dernières étapes, à savoir la macrocyclisation de la chaîne à 14 membres et la réaction de Diels-Alder transannulaire. En effet, la réaction de macrocyclisation exige de très grandes dilutions afin d'éviter les réactions intermoléculaires et la réaction de Diels-Alder pour sa part, ne peut être effectuée qu'à coup de 100-110 mg. C'est une réaction qui exige un travail énorme et minutieux dans le scellage des tubes contenant le solvant et le produit. De plus, pour des raisons de sécurité, la réaction en tubes scellés n'est faite qu'avec un tube à la fois. Malgré tous ces inconvénients, une certaine quantité (6 à 7g) de tricycle CAC a tout de même pu être obtenu afin d'avancer dans la synthèse.

Par ailleurs, il semblerait, d'après nos connaissances, qu'il n'existe pas encore de méthode qui permette de transformer efficacement un diester géminale cyclique de type malonate en cétone et encore moins un bis-diester géminale cyclique en dicétone correspondante. Nos travaux auront donc permis de mettre au point une méthode permettant d'effectuer cette transformation.

En plus de terminer la synthèse du composé perhydrophénantrène, quelques étapes doivent être optimisées. Tout d'abord, il nous faudrait trouver une méthode efficace pour séparer les deux énantiomères **54a** et **54b** le plus tôt possible dans la séquence, ensuite il faudrait optimiser la séquence de dégradation des connecteurs malonates. Il serait aussi

intéressant de préparer la dicétone **82** en prenant d'autres connecteurs que les connecteurs malonates, par exemple le dithiane.

# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

## NOTES SUR LA PARTIE EXPÉRIMENTALE

### 1- Instrumentation

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil de type "Büchi" et ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer modèle 783 et sur le FTIR Bomem MB-series à partir de films entre pastilles de NaCl ou de films de produit fondu entre pastilles de NaCl.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AMX 400 (400 MHz) ou AMX 300 (300 MHz). Le solvant utilisé est le deutérochloroforme ( $\text{CDCl}_3$ ) à moins d'une indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. La notation suivante est employée pour la description des signaux présents dans le spectre  $^1\text{H}$  : "s" pour singulet, "d" pour doublet, "t" pour triplet, "q" pour quadruplet, "dd" pour doublet dédoublé, "td" pour triplet dédoublé, "tt" pour triplet de triplets, "qd" pour quadruplet dédoublé, "ddd" pour doublet doublement dédoublé, "ddt" pour double doublet de triplets, "m" pour multiplet et "ma" pour massif. Les constantes de couplage "J" sont exprimées en hertz (Hz).

Les spectres de masse (sm) à haute résolution ont été enregistrés en mode ionisation impact électronique (IE) sur spectromètre AEI MS-902, en mode FAB (fast atom bombardment), ou en mode Electrospray sur un spectromètre Quattro II (Micromass).

## 2- Purification des solvants, réactifs et composés de départ

Les solvants commerciaux sont généralement purifiés par distillation lorsque des conditions anhydres sont exigées ou lorsque la qualité des réactifs de départ laisse à désirer, les solvants et réactifs ont été purifiés par les méthodes suivantes :

- distillé sous azote en présence d'hydrure d'aluminium :  
tétrahydrofurane (THF), diéthyléther, benzène
- distillé sous azotes en présence d'hydrure de calcium  $\text{CaH}_2$  :  
dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), acétonitrile, hexanes, triéthylamine et diisopropylamine
- distillé sous azote en présence de sodium :  
toluène
- distillé sous azote en présence de magnésium :  
éthanol et méthanol
- distillé sous azote en présence de pentoxyde phosphore  $\text{P}_2\text{O}_5$  :  
tétrachlorure de carbone, chlorure de méthanesulfonyle

## 3- Chromatographie

La chromatographie sur couche mince (ccm) est effectuée sur des plaques de gel de silice 60 F<sub>254</sub> (Merck), 0.2 mm d'épaisseur, sur un support d'aluminium. La révélation est faite par visualisation directe sous la lumière ultraviolet et/ou par trempage dans une solution de permanganate de potassium ou une solution sulfomolybdique. Pour les ccm, la nature du mélange et le pourcentage sont donnés après le Rf.

Les filtrations sur gel de silice ont été réalisées sous pression réduite en utilisant un entonnoir muni d'un verre poreux contenant 2 à 5 cm en hauteur de silice Merck 60 (230-400 mesh). L'éluant est indiqué dans chaque cas.

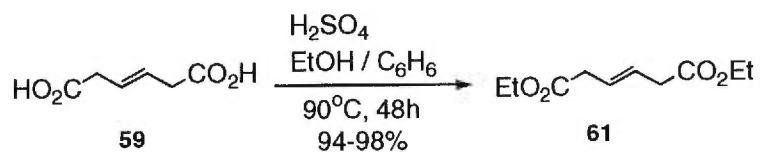
Les chromatographies sur colonne (flash) ont été réalisées selon la méthode de Still<sup>120</sup> en utilisant le même type de silice que précédemment.

#### **4- Généralités**

Lorsque des conditions anhydres sont utilisées les verreries sont passées sous la flamme d'un brûleur à gaz ou séchées dans une étuve à 125°C pendant toute une nuit comme les seringues et les aiguilles à doubles embouts. L'atmosphère inerte est obtenue en utilisant de l'azote anhydre.



### Préparation\* du (2E)-1,4-biscarboéthoxy-2-butène (61)<sup>81a</sup>



Quelques gouttes d'acide sulfurique concentré sont additionnées à une solution d'acide *trans*-β-hydromuconique (6.25 g, 43.38 mmol) dans un mélange de solvant benzène/éthanol (5 : 2, 410 mL). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 90°C pendant 48 heures. La solution est laissée à refroidir à la température ambiante. Du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> est ajouté pour neutraliser l'excès d'acide. Le mélange est dilué avec de l'éther (500 mL), la solution résultante est séchée sur du MgSO<sub>4</sub> et filtrée sous vide. Le solvant est évaporé pour donner le diester (8.45 g, 97%) sous la forme d'une huile incolore.

#### IR (cm<sup>-1</sup>) :

2986, 2925, 1736, 1466, 1373, 1278, 1153, 1028

#### RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :

5.60 (2H, tt, J = 3.91 Hz, 1.71 Hz, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-), 4.04 (4H, q, J = 7.2 Hz, (=CH)<sub>2</sub>), 2.98 (4H, m, J = 7.2 Hz, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-), 1.17 (6H, t, J = 7.2 Hz, (=CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)).

#### RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :

171.47 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 125.82 (-CH=CH-), 60.56 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.79 (-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-), 14.05 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

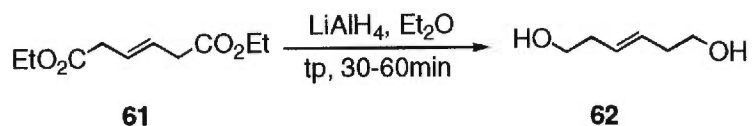
\* il est à noter que la séquence de réactions conduisant au composé 54 est tirée des travaux du professeur Deslongchamps rapportés dans les références 81a et 81b.

**Spectre de masse :**

m/e calculé = 201.1127 (M+1)

m/e obtenu = 201.1119 (M+1)

R<sub>f</sub> = 0.70 (EtOAc : hexanes ; 1:1)

**Préparation du (3E)-3-hexène-1,6-diol (62)<sup>81a</sup>.**

A une suspension de LAH (2.00 g, 79.05 mmol) dans de l'éther anhydre (310 mL) refroidie à 0°C, est additionnée, goutte à goutte, une solution de diester **61** (6.17 g, 33.79 mmol) dans de l'éther (22 mL) sur une période de 30 min. Le mélange résultant est laissé sous agitation pendant 1 heure. Le sel de Glauber (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O, 4.8g) est ajouté au mélange. Ce dernier est laissé à agiter pendant 30 minutes additionnelles. Le mélange est ensuite filtré sous vide et le filtrat lavé avec de l'acétone (500 mL). La solution est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée sous vide et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie flash (hexanes / acétone 8 : 2) pour donner le diol **62** sous forme d'une huile incolore ( 3.42 g, 87%).

**IR (cm<sup>-1</sup>) :**

3370, 2928, 2881, 1657, 1423, 1039.

**RMN  $^1\text{H}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$ (ppm) :**

5.53 (2H, tt,  $J = 3.91 \text{ Hz}, 1.71 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ), 3.66 (4H, t,  $J = 6.11 \text{ Hz}$ ,  $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2$ ), 2.30 (4H, q,  $J = 5.61 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ), 1.72 (2H, s large,  $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$ (ppm) :**

129.47 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 61.53 ( $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2$ ), 35.77 ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ).

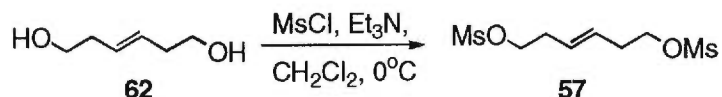
**Spectre de masse :**

$m/e$  calculé = 117.0916 (M+1)

$m/e$  obtenu = 117.0919 (M+1)

$R_f = 0.20$  (EtOAc : hexanes 1:1)

**Préparation du (3E)-1,6-bisméthanefoxyloxy-3-hexène (57)<sup>81a</sup>.**



A une solution d'alcool **62** (6.13 g, 53.53 mmol) dans le dichlorométhane (207 mL) refroidie à  $0^\circ\text{C}$ , est ajoutée, goutte à goutte, la triéthylamine (18 mL, 128.47 mmol) suivie du chlorure de méthanesulfonyle (9.6 mL, 123.13 mmol). Le mélange est agité 30 minutes à  $0^\circ\text{C}$  puis dilué avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (360 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (3 x

145 mL), séchée sur du  $\text{MgSO}_4$ , la solution est par la suite filtrée sous vide et le solvant évaporé. Le solide, l'ester diméthanesulfonate **57** (14.14 g, 97%) obtenu sous forme d'un solide est suffisamment pur pour être utilisé dans la réaction suivante sans être purifié.

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) :**

3017, 2938, 1463, 1419, 1334, 1168, 1097, 1045

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

5.58 (2H, tt,  $J = 3.66$  Hz,  $1.71$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ), 4.24 (4H, t,  $J = 6.5$  Hz,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2$ ), 3.02 (6H, s,  $(\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH})_2$ ), 2.49 (4H, q,  $J = 5.37$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

128.07 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 68.95 ( $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ms}$ ), 37.33 ( $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 32.21 ( $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

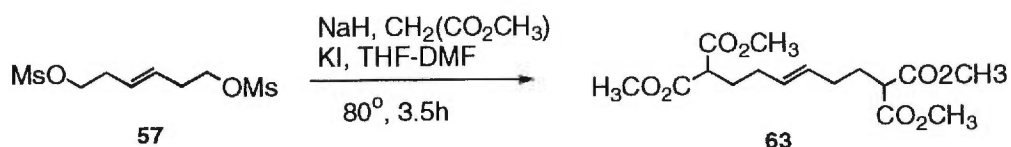
**Spectre de masse :**

$m/e$  calculé = 273.0467 (M+1)

$m/e$  obtenu = 273.0478 (M+1)

$R_f = 0.068$  (EtOAc : hexanes 3:7)

### Préparation du (3E)-1,1,6,6-tétracarbométhoxy-3-butène (63)<sup>81a</sup>



Le malonate de diméthyle (7.55 mL, 66.00 mmol) est additionné, goutte à goutte, à une suspension d'hydruure de sodium (2.62 g, 65.58 mmol) dans un mélange de DMF/THF (1 :1, 222 mL) à 0°C. Le mélange est agité pendant 15 minutes à la température de la pièce avant d'être transféré *via* une canule à l'ester méthanesulfonate **57** ( 3.02 g, 11.09 mmol). L'iodure de potassium ( 1.83 g, 11.00 mmol) est ajouté au mélange et ce dernier est chauffé à 80°C pendant 3.5 heures. Au mélange réactionnel refroidi à la température de la pièce est ajoutée une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (122 mL). Le mélange est dilué avec de l'eau (122 mL) et extrait avec de l'éther (4 x 525 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur du MgSO<sub>4</sub>, filtrées sous vide et le solvant évaporé. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash (acétate d'éthyle / hexanes 3 :17) pour donner le tétraester **63** sous forme d'huile incolore (3.01 g, 79%).

**IR cm<sup>-1</sup> :**

2955, 2848, 1746, 1431, 1347-1154, 1043.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

5.39 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-), 3.74 (12H, s, (=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.38 (2H, t, *J* = 7.08 Hz (=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.00 (8H, m, (=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-)<sub>2</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

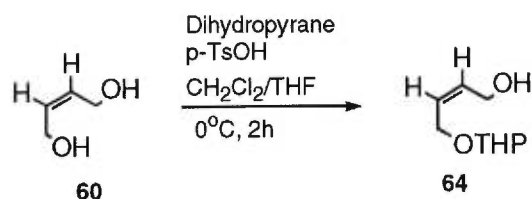
169.71 ( $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CO}_2\text{CH}_3})_2$ ), 129.88 ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{CH}_2-$ ), 52.38  
 ( $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CO}_2\text{CH}_3})_2$ ), 50.70 ( $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CO}_2\text{CH}_3})_2$ ), 29.98  
 ( $=\text{CH}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CO}_2\text{CH}_3})_2$ ), 28.29 ( $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CO}_2\text{CH}_3})_2$ ).

**Spectre de masse:**

m/e calculé = 345.1549 (M+1)

m/e obtenu = 345.5610 (M+1)

$R_f$  = 0.20 (EtOAc : hexanes 3:7)

**Préparation du (2Z)-4-tétrahydropyranyloxy-2-butèn-1-ol (64)<sup>81b</sup>**

A une solution de *cis*-2-butène-1,4-diol (49.5 mL, 0.60 mol) et de dihydropyrane (55.0 mL, 0.6 mol) dans un mélange de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / THF (2 : 5, 600 mL) refroidie à  $0^\circ\text{C}$  est ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté (2.65 g, 14.00 mmol). L'agitation est poursuivie à  $0^\circ\text{C}$  pendant 2 heures, puis à la température de la pièce pendant 20 min. Du bicarbonate de sodium en poudre est ajouté et le mélange résultant est filtré. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash (15% d'acétone /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner une huile jaunâtre (60 g, 58 %).

**IR (cm<sup>-1</sup>) :**

3392, 3024, 2863, 1691, 1467, 1118, 1013

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

5.84-5.66 (2H, m, -CH=CH-), 4.64 (1H, m, -OCHO-), 4.18 (4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>O-),  
3.84 et 3.51 (2H, m, -OCHO-CH<sub>2</sub>-) 2.60 (1H, s large, -CH<sub>2</sub>OH), 1.81-1.49 (6H, m, -  
OCHOCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

132.33 et 130.86 (-CH=CH-CH<sub>2</sub>OH), 129.02 et 127.94 (-CH=CH-CH<sub>2</sub>OH), 97.88 et 97.45 (-  
OCHO-), 62.71, 62.34 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>OH), 62.10, 62.04 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>OH), 58.20,  
58.16 (-OCHO-CH<sub>2</sub>-), 30.48, 30.34, 25.30, 25.22, 19.31, 19.11 (-OCHOCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-)

R<sub>f</sub> = 0.41 (acétone : hexanes 1.5:8.5)

### Préparation du diisopropylphosphonoacétate d'éthyle<sup>81b</sup>



Dans un ballon muni d'un montage de distillation, un mélange de bromoacétate d'éthyle (18 mL, 0.16 mole) et de triisopropylphosphite (40 mL, 0.16 mole) est chauffé à 120-130°C. Après 5 minutes de chauffage le bromo-2-propane formé commence à distiller du mélange

réactionnel. Le chauffage est poursuivi pendant 4 h. Le phosphonate résultant est purifié par distillation sous vide.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**

2980, 2940, 1730, 1260, 1000

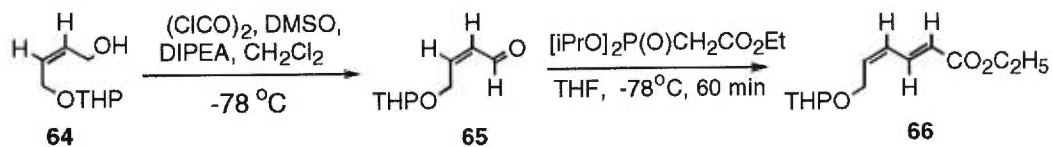
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

4.63 (2H, m, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO)<sub>2</sub>-), 4.06, (2H, q, J = 8 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.80 (2H, d, J = 20.8 Hz, -P(O)CH<sub>2</sub>-), 1.21 (12H, d, J = 6.5 Hz, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO)<sub>2</sub>-), 1.15 (3H, t, J = 8.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

165.67 (-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 71.25 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO)<sub>2</sub>-), 61.10 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.88 (-P(O)-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-), 23.55 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO)<sub>2</sub>-), 13.85 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### Préparation du (2E,4Z)- 6-tétrahydropyranyloxy-2,4-hexadiénoate d'éthyle (66)<sup>81b</sup>



Une solution de diméthylsulfoxyde anhydre (4.60 mL, 65.03 mmol) dans du dichlorométhane (23 mL) est additionnée, goutte à goutte, à une solution de chlorure d'oxalyle (4.5 mL, 54.10 mmol) dans le dichlorométhane (93 mL) refroidie à -78°C. Le



mélange est agité pendant 10 min. L'alcool **64** (8.00 g, 46.17 mmol) dissous dans le dichlorométhane (46 mL) est additionné, goutte à goutte, au mélange réactionnel sur une période de 15 minutes. Le mélange est laissé à agiter à -78°C pendant 45 minutes. La diisopropyléthylamine (40.45 mL, 232.26 mmol) est ajoutée au mélange réactionnel et ce dernier est laissé à réchauffer jusqu'à -10°C. De l'eau distillée (230 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de magnésium. La solution est ensuite filtrée sous vide et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est utilisé immédiatement dans la réaction suivante sans être purifié.

La solution de phosphonate (17.58 g, 69.68 mmol) dans le THF (46 mL) est additionnée à une suspension d'hydrure de sodium (60%, 2.23 g, 55.78 mmol) dans le THF (232 mL) à 0°C. La solution résultante est agitée à 0°C pendant 20 minutes puis la température est abaissée à -78°C. Une solution d'aldéhyde **65** (46.47 mmol) dans du THF (93 mL) est additionnée, goutte à goutte, sur une période de 30 minutes, à la solution d'ylure de phosphore. Le tout est laissé à agiter à -78°C pendant 1 heure. Une solution saturée de chlorure d'ammonium (94 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther. La phase organique est séchée et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie flash (15 % d'acétate d'éthyle / hexanes). Le diène **66** (7.51 g, 67.21 %) isolé se présente sous forme d'huile.

**IR (cm<sup>-1</sup>) :**

2942, 2873, 1720, 1649, 1467, 1265, 1181, 1136, 1034

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

7.63 (1H, ddd,  $J = 15.26$  Hz,  $11.72$  Hz,  $1.1$  Hz - $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$ -), 6.24 (1H tm,  $J = 11.84$  Hz, - $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$ -), 5.96 (1H, m - $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$ -), 5.91 (1H, d,  $J = 15.62$  Hz, - $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$ -), 4.67 (1H, t,  $J = 3.42$  Hz, - $\text{OCHO}$ -), 4.49 (1H, ddd,  $J = 13.68$  Hz,  $5.74$  Hz,  $1.83$  Hz, = $\text{CH}-\text{CHH}-\text{OCHO}$ -), 4.31 (1H, ddd,  $J = 13.67$  Hz,  $6.83$  Hz,  $1.22$  Hz = $\text{CH}-\text{CHH}-\text{OCHO}$ -), 4.22 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.88 (1H, m, - $\text{OCHO}-\text{CHH}$ -), 3.57 (1H, m, - $\text{OCHO}-\text{CHH}$ -), 1.94-1.49 (6H, m,), 1.29 (3H, t,  $J = 7.08$  Hz, - $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

166.77 (= $\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 138.69 (- $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$ -), 135.67 (- $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$ -), 128.24 (- $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$ -), 122.94 (- $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$ -), 98.12 (- $\text{OCHO}$ -), 63.05 (- $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$ -), 62.14 (O- $\text{CH}-\text{OCH}_2$ -), 60.31 (= $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 30.39 et 25.25 et 19.22 (- $\text{OCHO}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3$ -), 14.08 (= $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

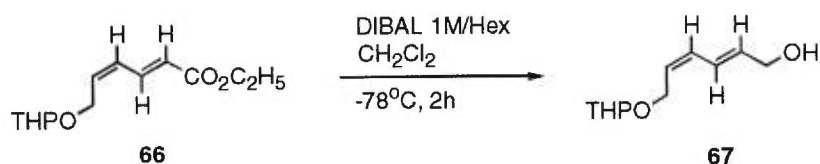
**Spectre de masse :**

$m/e$  calculé = 241.1440 (M+1)

$m/e$  obtenu = 241.1432 (M+1)

$R_f = 0.538$  (éther : hexanes 4:6)

### Préparation du (2E,4Z)-6-tétrahydropyranoxy-2,4-hexadièn-1-ol (67)<sup>81b</sup>



L'hydrure de diisobutylaluminium (1 M dans l'hexane, 62.0 mL, 62.00 mmol) est ajouté, goutte à goutte, à une solution d'ester **66** (5.48 g, 22.82 mmol) dans le dichlorométhane (170 mL) à -78°C. Le mélange est agité à cette température pendant 2 heures. Une solution saturée de chlorure d'ammonium (100 mL) est ajoutée et le mélange est laissé se réchauffer à la température ambiante. De l'éther est rajouté et la solution est filtrée sur Celite. Le sel est lavé avec un peu d'éther puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther. Les phases organique combinées sont lavées avec de l'eau puis séchées sur du sulfate de magnésium. La solution est filtrée et le solvant évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (acétate d'éthyle/hexanes 4 :6) pour donner l'alcool allylique **67** (4.15 g, 92 %) sous forme d'huile .

#### IR (CDCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) :

3436, 2943, 2871, 1683, 1457, 1348, 1201, 1116, 1022.

#### RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :

6.56 (1H, ddq, J = 15.12 Hz, 11.13 Hz, 1.17 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 6.17 (1H, t, J = 11.21 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 5.88 (1H, dt, J = 15.19 Hz, 5.57 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 5.59 (1H, dt, J = 10.93, -OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 4.65 (1H, t, J = 3.03 Hz, -OCHO-), 4.36 (1H, ddd, J = 12.72 Hz, 6.32 Hz, 1.17 Hz, =CHCHH-

OCHO-), 4.23 (1H, ddd J = 15.67, 7.49 Hz, 1.17 Hz, =CHCH<sub>H</sub>-OCHO-), 4.21 (2H dd, J = 5.67 Hz, 1.37 Hz, =CHCH<sub>2</sub>OH), 3.88 (1H, m, -OCHO-CH<sub>H</sub>-), 3.53 (1H, m, -OCHO-CH<sub>H</sub>-), 1.90-1.47 (6H, m, -OCHO-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

133.82 (-CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 130.46 (-CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 127.50 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 125.81 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 97.74 (-OCHO-), 63.17 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 62.63 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 62.12 (-OCHOCH<sub>2</sub>-), 30.48 et 25.30 et 19.31 (-OCHOCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-).

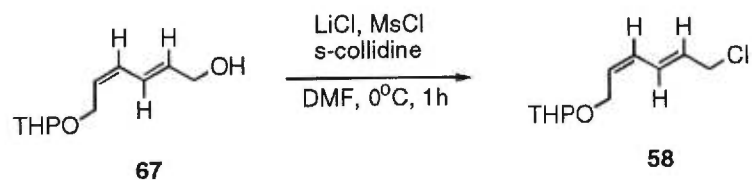
**Spectre de masse :**

m/e calculé = 197.1177 (M-1)

m/e obtenu = 197.1170 (M-1)

R<sub>f</sub> = 0.125 (éther : hexanes 4:6)

**Préparation du (2E,4Z)-1-chloro-6-tétrahydropyranyloxy-2,4-hexadiène (58)<sup>81b</sup>**



A une solution d'alcool **67** (5.54 g, 27.95 mmol) dissous dans un minimum de diméthylformamide, le chlorure de lithium (4.76 g, 112.20 mmol) est ajouté. Après

dissolution de ce dernier, la s-collidine (7.40 mL, 55.91 mmol) est ajoutée et le mélange est agité pendant 5 minutes. La température est abaissée à 0°C et le chlorure de méthanesulfonyle (4.60 mL, 58.70 mmol) est ajouté, goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à cette température puis une autre heure à la température de la pièce. De l'eau glacée est ajoutée et la solution est extraite avec un mélange de solvants hexanes-éther (1 : 2). La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse saturée de nitrate de cuivre, puis séchée sur du sulfate de magnésium. La solution est filtrée sous vide et le solvant évaporé. Le chlorure allylique **58** ainsi obtenu est utilisé pour l'étape suivante sans aucune purification.

**IR (cm<sup>-1</sup>) :**

2945, 2871, 1442, 1353, 1122, 1034, 978.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

6.61 (1H, ddm, J = 14.91 Hz, 11.21 Hz, 1.1 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 6.15 (1H, t, J = 11.07 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 5.84 (1H, td, J = 18.28 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 5.67 (1H, dt, J = 10.66 Hz, 3.78 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 4.64 (1H, m, J = 3.71 Hz, -OCHO-), 4.37 (1H, ddd, J = 12.85 Hz, 6.3 Hz, 1.58 Hz, =CHCHH-OCHO), 4.22 (1H, ddd, J = 12.79 Hz, 7.35 Hz, 1.37 Hz, =CHCHH-OCHO-), 4.12 (2H, dd, J = 7.17 Hz, 1.37 Hz, =CHCH<sub>2</sub>Cl), 3.89 (1 H, m, -OCHO-CHH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.53 (1H, m, -OCHOCH<sub>2</sub>-), 1.92-1.46 (6H, m, -OCHCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

129.87 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>Cl), 129.66 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>Cl), 129.22 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>Cl), 128.94 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>Cl), 97.85 (-OCHO-), 62.62 (-OCH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>Cl), 62.20 (-OCHOCH<sub>2</sub>-), 44.86 (-CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>Cl), 30.50 et 25.32 et 19.36 (-OCHOCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

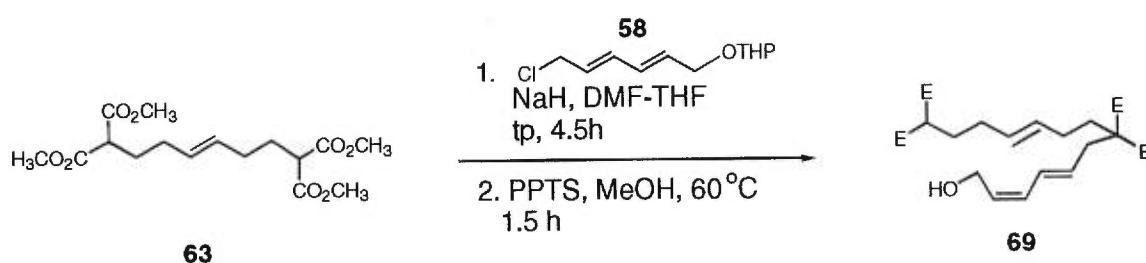
**Spectre de masse :**

m/e calculé = 217.0995 (M+1)

m/e obtenu = 217.1002 (M+1)

R<sub>f</sub> = 0.60 (éther : hexanes 4:6)

**Préparation du (5E,11E,13Z)-2,9,9-tricarbométhoxy-15-hydroxy-5,11,13-pentadécatriénoate de méthyle (69)<sup>81a</sup>**



Une solution de tétraester **63** (14.25 g, 41.38 mmol) dans un mélange DMF/THF (1 :1, 58.0 mL) est ajoutée, goutte à goutte, à une suspension d'hydrure de sodium (0.38 g, 20.75 mmol) dans DMF/THF (1 :1, 60.0 mL) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 10 minutes. Le mélange est ensuite ajouté à une solution

de chlorure allylique **58** (4.48 g, 20.69 mmol) dans DMF/THF (1 :1, 56.0 mL) *via* une canule. La solution résultante est agitée pendant 4.5 heures. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (190 mL) est ajoutée, suivie d'eau (190 mL) et le tout est extrait avec un mélange d'hexanes/éther (2 :1, 4 x 900 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur du MgSO<sub>4</sub>, et le solvant est évaporé.

A une solution de triène **68** dans du méthanol anhydre (170 mL) est ajouté le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (0.53 g, 0.002 mmol). Le mélange est chauffé à 60°C durant toute la nuit. Une fois refroidi à la température de la pièce le solvant est évaporé. Une chromatographie flash (acétate d'éthyle / hexanes 3 :7) permet d'isoler l'alcool **69** sous forme d'huile (5.98 g, 66%) .

**IR (cm<sup>-1</sup>):**

3495, 3006, 2955, 2848, 1732, 1437, 1201

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

6.36 (1H, dd, J = 14.98 Hz, 11.14 Hz, 1.1 Hz, -CH<sub>2</sub>CH=CH-CH=CHCH<sub>2</sub>-), 6.04 (1H, t, J = 11.62 Hz, -CH<sub>2</sub>CH=CH-CH=CHCH<sub>2</sub>-), 5.55 (2 H, m, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 5.38 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-), 4.30 (2H, dd, J = 6.84 Hz, 1.24 Hz, =CHCH<sub>2</sub>OH), 3.75 et 3.73 (12H, s, -CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) et -CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.36 (1H, t, J = 7.28 Hz, -CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.70 (2H, d, J = 7.35 Hz, =CHCH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.06-1.90 (8H, m, -CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.51 (1H, br s =CHCH<sub>2</sub>OH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

171.38, 169.75, 130.46, 128.96, 128.86, 58.67, 57.43, 52.35, 50.76, 36.16, 32.27, 29.98, 28.28, 27.07.

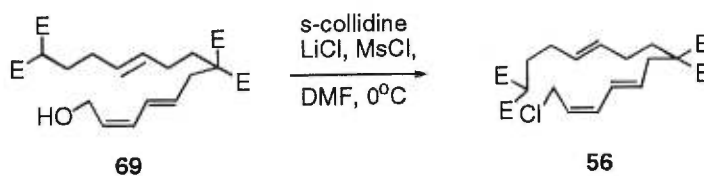
**Spectre de masse :**

$m/e$  calculé = 439.1968 (M-1)

$m/e$  obtenu = 439.1943 (M-1)

$R_f$  = 0.178 (EtOAc : hexanes 4:6).

**Préparation du (5E,11E,13Z)-2.9.9-tricarbométhoxy-15-chloro-5,11,13-pentadécatriénoate de méthyle (56)<sup>81a</sup>**



Le chlorure de lithium (3.38 g, 79.71 mmol) est ajouté à une solution d'alcool **69** (4.23 g, 9.60 mmol) dans du DMF (112 mL) à la température ambiante. La s-collidine (5.30 mL, 40.33 mmol) est ensuite ajoutée. Le mélange résultant est refroidi à 0°C et le chlorure de méthanesulfonyle (2.42 mL, 31.22 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation à 0°C pendant 30 à 60 minutes. De l'eau (465 mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec un mélange hexanes/éther (2 :1, 3 x 620mL). La phase organique est séchée, filtrée et le solvant évaporé. Le produit brut obtenu est chromatographié



(hexanes/acétate d'éthyle ; 17.3) pour donner le chlorure allylique **56** (3.79 g, 86 %) sous forme d'huile.

**IR (cm<sup>-1</sup>) :**

3029, 2954, 2846, 1733, 1437, 1201, 1170, 760

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

6.37 (1H, dd, J = 14.7 Hz, 11.4 Hz, -CH<sub>2</sub>CH=CH-CH=CHCH<sub>2</sub>-), 6.10 (1H, t, J = 10.9 Hz, -CH<sub>2</sub>CH=CH-CH=CHCH<sub>2</sub>-), 5.71-5.51 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH=CH-CH=CHCH<sub>2</sub>-), 5.39 (2H, br s, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4.19 (2H, d, J = 8.0 Hz, =CHCH<sub>2</sub>Cl), 3.75 et 3.73 (12H, 2s, -CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et -CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.37 (1H, t, J = 7.2 Hz, -CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.72 (2H, d, J = 7.6 Hz, =CHCH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.07-1.87 (8H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

171.29, 169.70, 132.32, 131.38, 130.35, 129.06, 127.69, 124.78, 57.53, 52.31, 50.77, 39.25, 36.34, 32.48, 29.97, 28.29, 28.27, 27.12, 27.09

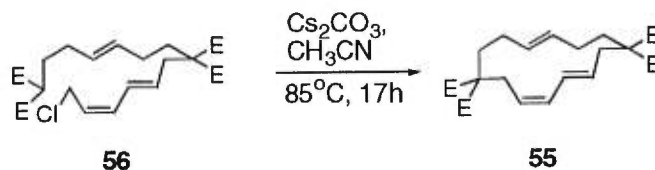
**Spectre de masse :**

m/e calculé = 459.1786 (M+1)

m/e obtenu = 459.1801 (M+1)

R<sub>f</sub> = 0.58 (EtOAc : hexanes 3 :7)

**Préparation du (1Z, 3E, 9E)-6,6,13,13-tétracarbométhoxy-1,3,9-cyclotétradecatriène (55)<sup>81a</sup>**



Une solution de chlorure allylique **56** (50.0 mg, 1.10 mmol) dans l'acétonitrile (20 mL) est ajoutée à une suspension de carbonate de césium (1.8 g, 5.50 mmol) dans l'acétonitrile (500 mL) sur une période de 12 heures *via* une pompe seringue à 85°C. Une fois l'addition terminée, le mélange est laissé sous agitation pendant 5 autres heures. Le mélange réactionnel refroidi à la température de la pièce, est filtré. Le solvant est alors évaporé et le produit brut est purifié par chromatographie flash (hexanes-dichlorométhane-acétate d'éthyle 17 :2 :1) donnant ainsi le macrocycle **55** sous forme de cristaux blancs.

**Point de fusion :**

160 - 164 °C (litt.<sup>81a</sup> 150-163°C)

**IR (cm<sup>-1</sup>) :**

3010, 2958, 2847, 1734, 1438, 1272, 1223, 1171, 1069

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

6.21 (2H, m, -C(1)H=C(2)H-C(3)H=C(4)H-), 5.56-5.24 (3H, m, -C(1)H=C(2)H-C(3)H=C(4)H et -CH<sub>2</sub>C(9)HCH<sub>2</sub>-), 4.99 (1H, q, J = 8.6 Hz, -C(1)H=C(2)H-C(3)H=C(4)-), 3.73 (12H, s,

(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), 2.81 (4H, t, J = 7.9 Hz, -C(5)H<sub>2</sub>- et -C(14)H<sub>2</sub>-), 2.02-1.86 (8H, m, -C(7)H<sub>2</sub>C(8)H<sub>2</sub>CH=CHC(11)H<sub>2</sub>C(12)H<sub>2</sub>-).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

171.7 et 171.5 ((CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), 132.7 (-C(1)H=C(2)H-C(3)H=C(4)H-), 130.8 et 129.5 (-C(1)H=C(2)H-C(3)H=C(4)H- et -C(9)H=C(10)H-), 128.2 (-C(1)H=C(2)H-C(3)H=C(4)H-), 123.9 (-C(1)H=C(2)H-C(3)H=C(4)H-), 58.1 et 56.6 (-C(6)- et C(13)-), 52.6 et, 52.5 ((CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.8 et 29.7 (-C(6)H<sub>2</sub>- et -C(13)H<sub>2</sub>-), 31.3 et 28.6, 26.9 et 26.6 (-C(7)H<sub>2</sub>C(8)H<sub>2</sub>CH=CHC(11)H<sub>2</sub>C(12)H<sub>2</sub>-).

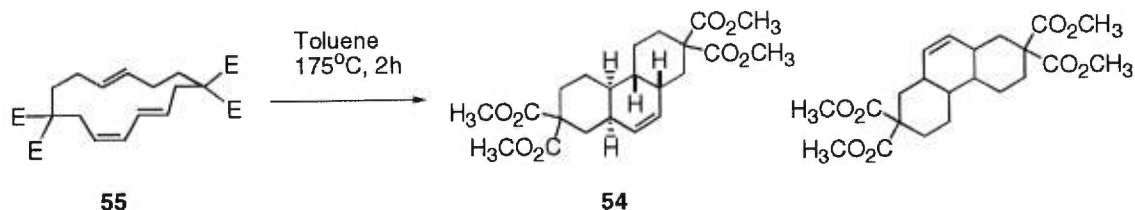
**Spectre de masse :**

m/e calculé = 423.2019 (M+1)

m/e obtenu = 423.2001 (M+1)

R<sub>f</sub> = 0.4 (EtOAc : Hexanes 1.5:7.5)

Préparation du (1,10-*trans*-1,2-*cis*-2,7-*cis*)-5,5,12,12-tétracarbométhoxytricyclo[8.4.0.0]tétradéc-8-ène (**54**)<sup>81a</sup>



Le macrocycle **55** (0.10 g, 0.24 mmol) est chauffé dans du toluène dans un tube scellé à 175°C pendant 2 heures. (Le mélange est dégazé plusieurs fois (4 à 5 fois) avant le scellage du tube). Une fois le tube refroidi à la température ambiante, le résidu est récupéré et le tube est lavé plusieurs fois avec du dichlorométhane. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash (hexanes-dichlorométhane-acétate d'éthyle 10 :2 :1) pour donner le tricyclic CAC **54** ( 0.99 g, 99%) sous forme de cristaux blancs.

**Point de fusion :**

110-115°C (litt.<sup>81a</sup> 105-115°C)

**IR (cm<sup>-1</sup>) :**

3016, 2953, 1734, 1457, 1431, 1236, 1170.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

5.51 (2H, br s, -C(8)H=C(9)H-), 3.74 et 3.68 (12 H, 2s, (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), 2.41-1.30 (16H, m) .

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  :

172.28 et 171.72 ( $(\text{CO}_2\text{CH}_3)_4$ ), 130.51 ( $-\text{C}(8)\text{H}=\text{C}(9)\text{H}-$ ), 54.41 ( $-\text{CH}-(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 52.40 ( $(\text{CO}_2\text{CH}_3)_4$ ), 33.30, 27.50, 26.5 (signal large) et 22.8.

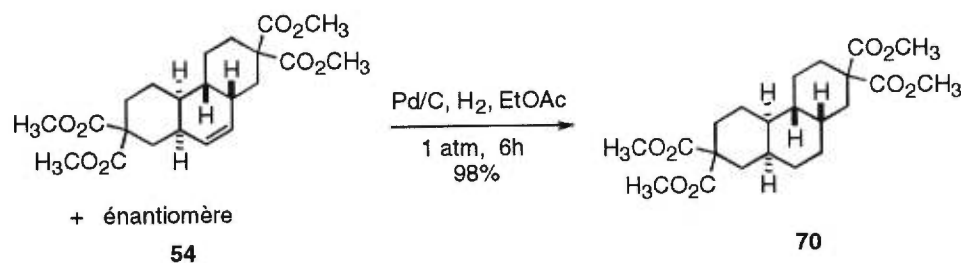
Spectre de masse :

$m/e$  calculé = 423.2019 (M+1)

$m/e$  obtenu = 423.2006 (M+1)

$R_f$  = 0.37 (EtOAc:Hexanes 2.5:7.5)

Préparation du tétradodécahydrophénantrène-2,2,7,7-tétracarboxylate de méthyle (70)



A une suspension de palladium sur charbon activé 10% (0.27 g) dans l'acétate d'éthyle (84 mL) est ajouté le tricyclic insaturé **54** (0.40 g, 0.95 mL) et le mélange est agité sous une atmosphère d'hydrogène pendant 6 heures. Celui-ci est ensuite filtré sur célite et cette dernière est lavée abondamment avec de l'acétate d'éthyle. Le solvant est évaporé et un solide blanc (0.395 g, 98%) est obtenu.

**Point de fusion :**

169 - 171 °C

**IR (cm<sup>-1</sup>):**

3021, 2952, 2863, 1729, 1423, 1234, 1168

**RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**3.74 et 3.69 ( 12 H, 2 s, (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), 2.15-1.23 (16 H, m)**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

172.94, 171.66, 52.44, 52.36, 32.70, 32.41, 30.37, 28.48, 26.19, 24.72, 23.67

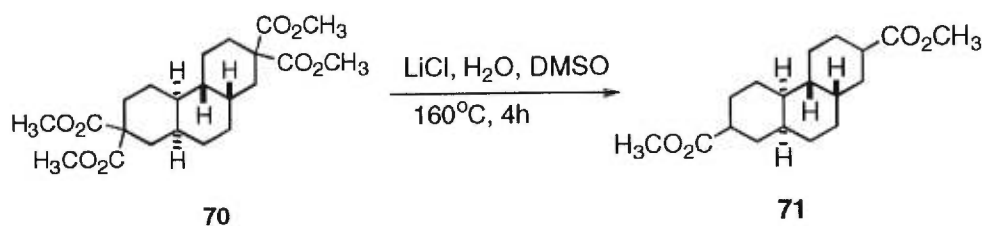
**Spectre de masse :**

m/e calculé = 425.217 ((M+1))

m/e obtenu = 425.217 (M+1)

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (EtOAc:hexanes 2.5:7.5)

### Préparation du tétradécahydrophénantrène-2,7-dicarboxylate de méthyle (71)<sup>88a</sup>



Un mélange de tétraester **70** (0.20 g, 0.47 mmol) et de chlorure de lithium (0.08 g, 1.88 mmol) dans un mélange DMSO (2 mL) - H<sub>2</sub>O (34  $\mu$ L, 1.88 mmol) est chauffé à 160-165°C pendant 4 heures. Le mélange est ensuite refroidi à la température ambiante puis de l'eau froide est rajoutée. La phase aqueuse est saturée avec du NaCl. Elle est ensuite extraite avec du pentane (4 fois). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (EtOAc : hexanes 2 : 8) pour donner un solide blanc (0.12 g) avec un rendement de 86%.

#### Point de fusion :

65-70 °C

#### IR (cm<sup>-1</sup>) :

2929, 2851, 1733, 1447, 1223, 1165

#### RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm) :

3.65 (6 H, s, (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.44 et 2.34 (2H, 2 tt, J = 12.31 Hz, 3.82 Hz, (CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>), 2.18-1.2 (20 H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

176.80, 51.32, 41.48, 37.93, 34.401, 30.59, 29.31, 26.28, 26.03.

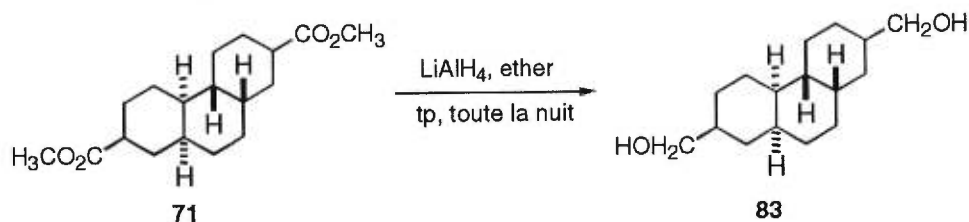
**Spectre de masse :**

m/e calculé = 309.206

m/e obtenu = 309.207

$R_f$  = 0.51 (EtOAc : hexanes 2:8)

**Préparation du 2,7-dihydroxyméthyltétradécahydrophénantrène (83)<sup>81a</sup>**



Une solution de diester **71** (0.34 g, 1.10 mmol) dans l'éther (1 mL) est ajoutée, goutte à goutte à 0°C, à une suspension de LAH dans de l'éther (6.5 mL). Le mélange résultant est ensuite agité à la température ambiante pendant 2 à 4h. Du sel de Glauber ( $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) est ajouté pour neutraliser l'excès d'hydrure. Le mélange est ensuite filtré sur célite. Le sel est abondamment lavé avec de l'acétone. Le brut est purifié par chromatographie flash (EtOAc : hexanes 3 : 7). Un solide blanc est obtenu avec un rendement de 85% (0.24g).



**Point de fusion :**

136-140 °C

**IR (cm<sup>-1</sup>) :**

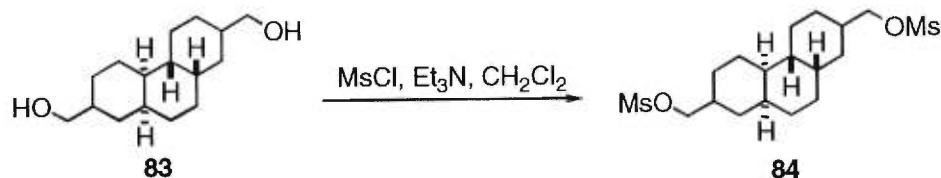
3369, 3017, 2920, 2860, 1452, 1216, 1036

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**3.56 ( 2H, s large, -CH<sub>2</sub>OH), 3.48 (4 H, d, J = 6.10 Hz, (-CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>), 1.98-0.90 (22 H, m)**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

68.74, 40.95, 36.30, 30.06, 28.72, 27.03, 26.67, 22.77.

**Spectre de masse :**m/e calculé = 234.1983 (M-H<sub>2</sub>O)m/e obtenu = 234.1985 (M-H<sub>2</sub>O)R<sub>f</sub> = 0.05 (EtOAc : hexanes 2 :8)

### Préparation du 2,7-méthanesulfonyloxyméthyltétradécahydrophénantrène (**84**)<sup>111</sup>



Le diol **83** (62.0 mg, 0.25 mmol) est dissous dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL), 1mL de THF est rajouté pour aider à solubiliser. Le mélange est tout d'abord refroidi à  $0^\circ\text{C}$  puis la  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.34 mL, 2.46 mmol) est additionnée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à  $0^\circ\text{C}$  pendant 20 minutes et le  $\text{MsCl}$  (76  $\mu\text{L}$ , 0.98 mmol) est ensuite additionné au mélange. Après 3 h d'agitation, le mélange est dilué avec de l'éther (5 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de  $\text{NaCl}$  saturée (10 mL). La solution est séchée sur du  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et le solvant évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (EtOAc : hexanes 4 :6) et le dimésylate **84** a été obtenu avec 85% de rendement (80 mg).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

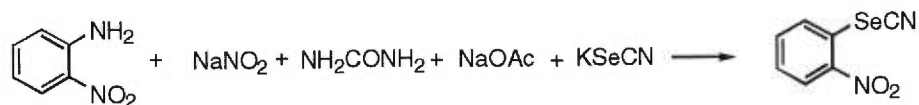
4.12 et 4.05 ( 4H, d,  $J=7.12$ ), 3.00 (6H, s), 1.92-1.05 (22H, m)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

74.82, 37.95, 37.15, 37.09, 29.77, 28.31, 26.78, 26.38, 22.52

$R_f = 0.26$  (EtOAc : hex 4 :6)

### Préparation du l'*o*-nitrophénylsélenocyanate (88)<sup>114</sup>



L'*o*-nitroaniline (10.4 g, 75 mmol) est ajouté à une solution de HCl 6N (45 mL) contenue dans un tricol de 500 mL muni d'un agitateur mécanique et d'une ampoule d'addition. Après 5 min d'agitation, la suspension est refroidie à 0°C et une solution de nitrite de sodium (6.2 g, 90 mmol) dans d'eau (60 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation pendant 20 min puis l'urée (1.75 g, 29.14 mmol) est ajoutée. Le sodium acétate (12.5 g) est ensuite ajouté pour neutraliser la solution suivi d'une solution de potassium sélénocyanate dissous dans 100 mL d'eau. Cette dernière est ajoutée goutte à goutte. Il se forme un solide brun. Le résidu est filtré et le solide est lavé avec de l'eau. Le résidu est recristallisé dans de l'éthanol (9.6 g, 56%).

#### Point de fusion :

134-135°C (théorique : 140-142°C)

#### RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :

8.45 (1H, dd), 8.22 (1H, dd), 7.78 (1H, t), 7.61 (1H, t)

#### RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :

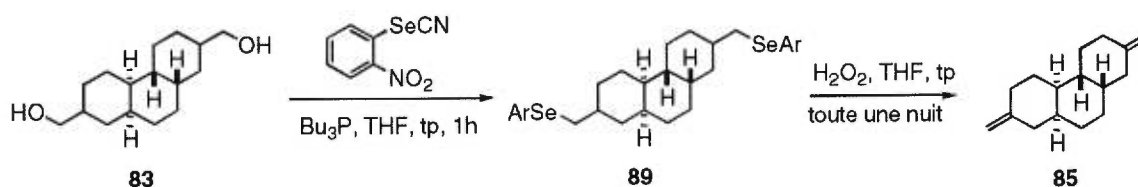
145.00, 135.96, 130.93, 128.85, 126.43, 125.69, 104.22

### Spectre de masse.

masse calculée = 227.9438

masse obtenue = 227.9432

### Préparation du 2,7-diméthylènetétradécahydrophénantrène (**85**)<sup>115</sup>



Le *o*-nitrophenylsélénocyanate (0.30 g, 1.31 mmol) est ajouté à une solution de diol **83** dans le THF (4 mL) suivi du tributylphosphine. Ce dernier est ajouté, goutte à goutte, à la température de la pièce. Le tout est agité pendant 1 heure après quoi, le solvant est ensuite évaporé. Le produit est utilisé tel quel dans la réaction suivante.

Le séléniure **89** est dissous dans 8 mL de THF et la solution est refroidie à 0°C. Le peroxyde d'hydrogène à 30% est ajouté, goutte à goutte, et le mélange est laissé sous agitation à la température de la pièce pendant toute la nuit. Le mélange est ensuite dilué avec de l'eau (10 mL), et la phase aqueuse est extraite avec de l'hexane (3 x 10 mL). La phase organique est à son tour lavée avec une solution saturée de disulfide de sodium suivie d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. L'éluant utilisé est un mélange EtOAc : hexanes (1 : 9). Le diène **85** est obtenu (58.0 mg, 50%) sous forme d'un solide blanc.

**Point de fusion :**

37-40 °C

**IR (cm<sup>-1</sup>) :**

3067, 2919, 2856, 1647, 1440, 896

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**4.60 (4 H, d, J = 0.10 Hz, (-C=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.37-1.15 (m, 20H)**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) :**

147.23, 107.76, 41.46, 40.67, 35.08, 32.48, 28.61, 26.26

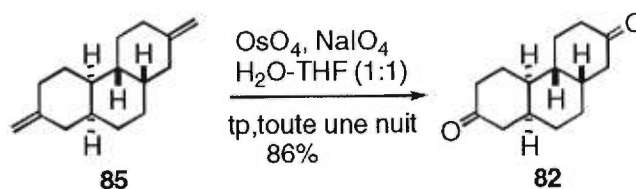
**Spectre de masse :**

m/e calculé = 216.1878

m/e obtenu = 216.1869

**R<sub>f</sub>** = 0.95 (EtOAc : Hexanes 2.5:7.5)

### Préparation de la dodécahydrophénantrène-2,7-dione (**82**)<sup>116</sup>



Le  $\text{NaIO}_4$  (0.14 g, 0.66 mmol) est ajouté à une solution de diène **85** (34.0 mg, 0.16 mmol) dissous dans un mélange THF: $\text{H}_2\text{O}$  (1 :1, 2.6 mL). Quelques gouttes d'une solution de tétraoxyde d'osmium est ensuite ajoutées au mélange réactionnel. Le mélange est laissé agiter à la température de la pièce pendant 18h. Le mélange est ensuite filtré et le sel est lavé avec du chloroforme. Les deux phases sont ensuite séparées et la phase aqueuse est extraite avec du chloroforme. Les phases organiques combinées sont séchées sur du  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation du solvant, le produit résultant est purifié par chromatographie flash (éluant : EtOAc :hexanes 3 :7) pour donner la dicétone **82** (30 mg, 86%) sous forme d'un solide blanc.

#### Point de fusion :

155-158°C

#### IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) :

2928, 2856, 1710, 1463, 1430, 1180, 918

#### RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) :

2.51 (2H, dd,  $J = 14.12$  Hz,  $6.20$  Hz), 2.45-2.29 (6 H, m), 2.22-2.05 (6 H, m), 1.88-1.82 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m), 1.39-1.24 (2H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) :**

211.78, 46.54, 40.76, 39.09, 33.88, 27.79, 27.06

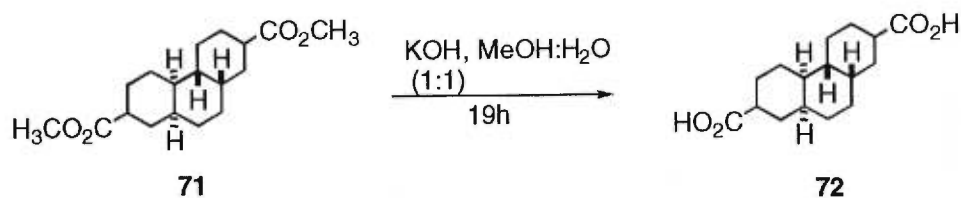
**Spectre de masse :**

$m/e$  calculé = 220.1463

$m/e$  obtenu = 220.1464

$R_f = 0.295$  (EtOAc:hexanes 5:5)

**Préparation de l'acide tétradécahydrophénantrène-2,7-dicarboxylique (72)<sup>92</sup>**



Le mélange de diacide **71** (0.15 g, 0.50 mmol) et d'hydroxyde de potassium (0.18 g, 3.21 mmol) est porté à reflux dans un mélange MeOH : H<sub>2</sub>O (1:1) pendant toute une nuit. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu obtenu est tout d'abord dissous dans le minimum d'eau avant d'être acidifié avec une solution de HCl 10%. Le précipité blanc est ensuite filtré et séché. Le résidu est suffisamment propre pour être utilisé dans la réaction suivante. Le rendement de la réaction étant 90% (0.12 g).

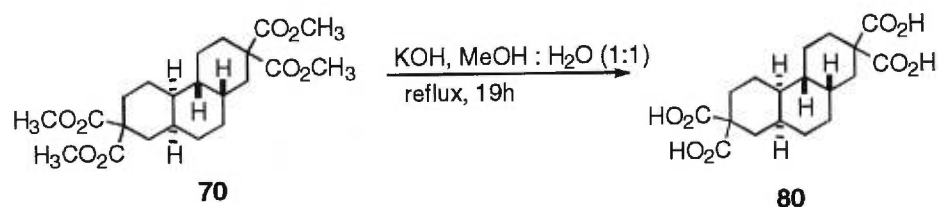
IR (cm<sup>-1</sup>) :

2931, 2921, 2858, 1704, 1455, 1242

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) :

2.43 (m, 1H), 2.32 (tt, 1H), 1.12-2.20 (m, 20H)

Préparation de l'acide tétradécahydrophénantrène-2,2,7,7-tétracarboxylique (**80**)<sup>92</sup>



Un mélange de tétraester **70** (0.11 g, 0.26 mmol) et d'hydroxyde de potassium (0.13 g, 2.33 mmol) dissous dans un mélange acétonitrile-eau (1 :1, 2mL) est porté à reflux pendant 19h. Le solvant est ensuite évaporé puis le résidu est redissous dans le minimum d'eau. La solution résultante est acidifiée avec du HCl (10%). Un solide blanc se forme et ce dernier est filtré (88 mg, 93%).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) :

2.15-1.22 (20H, m)



**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$  :**

176.41, 56.76, 34.29, 31.85, 30.41, 27.66, 26.06, 25.15

**Spectre de masse :**

masse obtenu=365.10 ( $\text{M-H}^+$ )

masse calculée= 366.13.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. D. N. Granger, G. Schmid-Schonbein ; *Physiology and Pathophysiology of Leucocyte Adhesion*, Oxford University Press Inc., New York, **1995**, 43-80.
2. S. Borman ; *C&EN*, **1993**, 27-34.
3. A. Etzioni, M. Frydman, S. Pollack, I. Avidor, M. L. Phillips, J. C. Paulson, R. Gershoni-Baruch ; *N. Engl. J. Med.* **1992**, 327, 1789.
4. T. Collins ; *Science & medicine*, **1995**, 28.
5. W. I. Weis, K. Drickamer, A. Hendrickson ; *Nature*, **1992**, 360, 127-134.
6. B. J. Graves, R. L. Crowther, C. Chandran, J. M. Rumberger, S. Li, K. S. Huang, D. H. Presky, P. C. Familletti, B. A. Wolitzky, C. K. Burns; *Nature*, **1994**, 367, 532-538.
7. G. E. Ball, R. A. O'Neill, J. E. Schultz, J. B. Lowe, B. W. Weston, J. O. Nagy, E. G. Brown, C. J. Hobbs, M. D. Bednarski; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5449-5451.
8. Y. C. Lin, C. W. Hummel, D. H. Huang, Y. Ichikawa, K. C. Nicolaou ; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5452-5454.
9. Y. Ichikawa, Y-C Lin, D. P. Dumas, G-J. Shen, E. G. Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker, J. C. Paulson, C-H. Wong; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9283-9298.
10. R. M. Cooke, R. S. Hale, S. G. Lister, G. Shah, M. P. Weir, *Biochemistry*, **1994**, 33, 10591-10596.
11. K. Scheffer, B. Ernst, A. Katopodis, J. L. Magnani, W. T. Wang, R. Weisemann, T. Peters; *Angew. Chem. Ed. Engl.* **1995**, 34 (17), 1841-1844.
12. P. Hensley, P. J. McDevitt, I. Brooks, J. J. Trill, J. A. Feild, D. E. McNulty, J. R. Connor, D. E. Griswold, N. V. Kumar, K. D. Kopple, S. A. Carr, B. J. Dalton, K. Johanson; *J. Bio. Chem.* **1994**, 269 (39), 23949-23958.
13. L. Poppe, G. S. Brown, J. S. Philo, P. V. Nikrad, B. H. Shah; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1727-1736.

14. A. Hasegawa, M. Kato, T. Ando, H. Ishida, M. Kiso ; -181 ; A. Hasegawa, T. Ando, M. Kato, H. Ishida, M. Kiso ; *Carbohydr. Res.*, **1994**, *257*, 67-80 ; M. Yoshida, A. Uchimura, M. Kiso, A. Hasegawa ; *Glycoconjugate J.*, **1993**, *12*, 1203-1216 ; J. Y. Ramphal, Z-L. Zheng, S. A. DeFree, Y-C. Lin, Y. Ichikawa, C-H. Wong ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7546.
15. J. Y. Ramphal, Z-L. Zheng, C. Perez, L. E. Walker, S. A. DeFrees, F. C. A. Gaeta ; *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3459.
16. D. V. Erbe, L. A. Lasky, *J. Cell. Biol.*, **1992**, *119*, 215-227.  
D. V. Erbe, L. A. Lasky, *J. Cell. Biol.*, **1993**, *120*, 1227-1235.
17. J. Bajorath, A. Aruffo; *Bioconjugate Chem.*, **1994**, *5*, 173-181. J. Bajorath, R. Stenkamp, A. Aruffo ; *Bioconjugate Chem.*, **1995**, *6*, 3-6.
18. T. P. Kogan, B. M. Reville, S. Tapp, D. Scott, P. J. Beck; *J. Bio. Chem.* **1995**, *270* (23), 14047-14055.
19. Y. Hiramatsu, H. Tsujishita, H. Kondo ; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4547-4553.
20. B. K. Brandley, M. Kiso, S. Abbas, P. Nikrad, O. Srivasatava, C. Foxall, Y. Odo, A. Hasegawa ; *Glycobiology*, **1993**, *3*, 633-369.
21. U Sprengard, H. Kunz, C. Hüls, W. Schmidt, D. Seiffge, G. Kretzscamar ; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, no. 5, 509-514.
22. Y. Wada, T. Saito, N. Matsuda, H. Ohmoto, K. Yoshino, M. Ohashi, H. Kondo ; *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 2055-2059.
23. J. Y. Ramphal, M. Hiroshige, B. Lou, J. J. Gaudino, M. Hayashi, S. M. Chen, L. C. Chiang, F. C. A Gaeta, S. A. Defrees ; *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1360.
24. M. Hayashi, M. Tanaka, M. Itoh, H. Miyauchi ; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2938.
25. R. M. Nelson, S. Dolich, A. Aruffo, O. Cecconi, M. P. Bevilacqua; *J. Clin. Invest.*, **1993**, *91*, 1157.
26. H. Ohmoto, K. Nakamura, T. Inoue, N. Kondo, Y. Inoue, K. Yoshino, H. Kondo ; *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1339-1343.

27. A. Toepfer, G. Kretzschman, E. Bartnik ; *Tet. Lett.*, **1995**, *36*, 9161.
28. D. D. Manning, C. R. Bertozzi, S. D. Tosen, L. L. Kiessling ; *Tet. Lett.* , **1996**, *37*, 1953.
29. W. Spevak, C. Foxall, D. H. Charych, F. Dasgupta, J. O. Nagy ; *J. Med. Chem.*, **1996**, *36*, 1018.
30. G. Thoma, F. Schwarzenbach, R. O. Duthaler ; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 514.
31. R. Banteli, B. Ernst ; *Tet. Lett.*, **1997**, *38*, no. 23, 4059-4062.
32. H. C. Kolb ; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, no. 20, 2629-2634.
33. M. J. Bamford, M. Bird, P. M. Gore, D. S. Holmes, R. Priest, J. C. Prodger, V. Saez ; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 239-244.
34. H. Huang, C-H. Wong ; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3100-3106.
35. T. Uchiyama, T. J. Woltering, W. Wong, C.C. Lin, T.Kajimoto, M. Takebayashi, G. W. Schmidt, T. Asakura, M. Noda, C-H. Wong ; *Bioorg & Med. Chem.*, **1996**, *4*, no. 7, 1149-1165. T. Uchiyama, V. P. Vassilev, T. Kajimoto, W. Wong, H. Huang, C-C. Lin, C-H. Wong ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *5*, 2637.
36. A. A. Birkbeck, S. V. Ley, J. C. Prodger ; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1995**, *6*, no 22, 2637-2642.
37. S. Hanessian, H. Prophanjan, *Synlett*, **1994**, 868-870.
38. A. Lui, K. Dillon, R. M. Campbell, D. C. Cox, D. M. Huryn ; *Tet. Lett.*, **1996**, *37*, 3785-3788.
39. A. Toepfer, G. Kretzchmar, C. Hüls, S Schuth, M. Sonnentag; *Bioorg & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, no. 10, 1317-1322.
40. A. Toepfer, G. Kretzchmar ; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, no.10, 1311-1316.
41. T. J. Woltering, G. W. Schmidt, C-H. Wong ; *Tet. Lett.*, **1997**, *37*, no. 50, 9033-9036.
42. E. E Simanek, G. J. McGarvey, J. A. Jablonowski, C-H. Wong ; *Chem Rev.*, **1998**, *98*, 833-862.
43. S. H. Wu, M. Shimazaki, C-C. Lin, L. Qiao, W. J. Moree, G. W. Schmidt, C-H. Wong ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, no. 1, 88-90.

44. C-C. Lin, M. Shimazaki, M. P. Heck, S. Aoki, R. Wang, T. Kimura, H. Ritzen, S. Takayama, S-H. Wu, G. W. Schmidt, C-H. Wong ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6826-6840.
45. M. W. Cappi, W. J. Moree, T. G. Marron, G. W. Schmidt, C-H. Wong ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2346.
46. C-H. Wong, F. M. Varas, S-C. Hung, T. G. Marron, C-C. Lin, K. W. Gong, G. W. Schmidt ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8152-8158.
47. T. P. Kogan, B. Dupré, K. M. Keller, J. L. Scott, H. Bui, R. V. Market, P.J. Beck, J. A. Voytuis, R. M. Revele, D. Scott ; *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4976-4984.
48. B. Dupré, H. Bui, J. L. Scott, R. V. Market, K. M. Keller, P.J. Beck, T. P. Kogan ; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 569-572.
49. H. Myaushi, M. Tanaka, H. Koike, N. Kawamura, M. Hayashi ; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, no. 8, 985-988.
50. G. Kretzchmar, U. Sprengard, H. Hunz, E. Bartnik, W. Schmidt, Q. Toepfer, B. Hörsch, M. Krause, D. Seiffge ; *Tetrahedron*, **1995**, *57*, no. 74, 13015-13030.
51. G. Baisch, R. Ohrlein ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, no. 16, 1812-1815.
52. H. Miyauchi, M. Yuri, M. Tanaka, N. Kawamura, M. Hayashi ; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, no. 8, 989-992.
53. S. A. Defrees, W. Kosch, W. Way, J. C Paulson, S. Sabesan, R. L. Halcomb, D. H. Huang, Y. Ichikawa, C-H. Wong ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 66-79.
54. T. P. Kogan, B. Dupré, H. Bui, K. L. McAbee, J. M. Kassir, I. L. Scott, X. Hu, P. Vanderslice, P. J. Beck, R. A. F. Dixon ; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1099-1111.
55. T. Sunazuka, T. Hirose, Y. Harigaya, S. Takamatsu, M. Hayashi, K. Komiyama, S. Omura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10247-10248.
56. T. Ikeda, T. Kajimoto, H. Kondo, C-H. Wong ; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, no. 19, 2485-2490.

57. B. N. N. Rao, M. B. Anderson B. K. Brandley ; *J. Bio. Chem.*, **1994**, *267*, no. 31, 19663-19666.
58. K. Nakanishi `` Natural products chemistry`` vol 3, 1983, Chap. 4, E. E. Van Tamelen, R. J. Anderson ; *J. Am. Chem. Soc*, **1972**, 8225-8228 ; R. E. Ireland, U. Hengartner ; *J. Am . Chem. Soc.*, **1972**. 3652-3653 ; S. Iwasaki, M. I. Sair, H. Igarashi, S. Okuda ; *Chem. Comm.*, **1970**, 1119.
59. B. J. M. Jansen, G. C. Schepers, A. Groot ; *Tetrahedron*, **1989**, *45*, no 9, 2773-2776 ; M. Nishizawa, H. Takenaka, K. Hirotsu, T. Higuchi, Y. Hayashi ; *J. Am, Chem, Soc.*, **1984**, *106*, 4290-4291.
60. T. L. Ho ; ``Carbocycle Construction in Terpene Synthesis``, **1988**, VCH, NY, 768 pp.
61. C. Spino, J. Crawford ; *Tet. Lett.*, **1994**, *35*, no 31, 5559-5565.
62. C. Spino, J. Crawford, J. Bishop ; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 844-851.
63. J. M. Weibel, D. Heissler ; *Tet. Lett.*, **1994**, *35*, no 33, 473-476.
64. M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi ; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 806-813.
65. J. L. Luche ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2226-2227.
66. O. Mitsunobu ; *Synthesis*, **1981**, 1-28.
67. G. A. Molander, L. S. Harring ; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3525-3532.
68. W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitecombe, A. D. White ; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1987**, 1625-1627. W. P. Griffith, S. V. Ley ; *Aldrichimica Acta*, **1990**, *23*, 13-19.
69. D. P. Curran, ``Advances in Free Radical Chemistry``, D. Tanner, ed. JAI Greenwich, **1990**, p 157. C. E. Schwartz, D. P. Curran ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9272.
70. L. Chen, G. B. Bill, G. Pattenden, H. Simonian ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, *1*, 31-43.
71. D. C. Spellmeyer, K. N. Houk ; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 959 ; *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3073 ; A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925 ; ; D. P. Curran ; *Synthesis*, **1988**, 417 ; D. P. Curran ; *Synthesis*, **1988**, 489.
72. E. R. Lee, I. Lakomy, P. Bigler, R. Scheffold ; *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 146.

73. D. J. Coveney, V. F. Patel, G. Pattenden, D. M. Thompson ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 2721.
74. J. A. Kampmeier, S.H. Harris, D. K. Wedegaertner ; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 315 ; P. Delduc, C. Tailhan, S. Z. Zard ; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1988**, 308 ; D. L. Boger, R. J. Mathvink ; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1429 ; D. Batty, D. Crich ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 3193.
75. A. Batsanov, L. Chen, G. Bill, G. Pattenden ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1996**, *1*, 45-55.
76. G. Majetich, S. Liu, J. Fang, D. Siesel, Y. Zhang ; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, no 20, 6928.
77. P. Delongchamps ; *Aldrichimica Acta*, **1984**, 59.  
P. Deslonchamps ; *Pure & Appl Chem.*, **1992**, *64*, no 12, 1831-1847  
A. Ndibwami, S. Lamothe, P. Soucy, S. Goldstein, P. Deslongchamps ; *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 714.
78. K. Baettig, C. Dallaire, R. Pitteloud, P. Deslongchamps ; *Tet. Lett.*, **1987**, *28*, no 44, 5249-5252, 5253-5254, 5255-5258 ;  
K. Marnier, K. Baettig, C. Dallaire, R. Pitteloud, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 1609-1617.
79. S. Lamothe, A. Ndiwami, P. Deslongchamps ; *Tet. Lett.*, **1988**, *29*, (14), 1639-1640.
80. S. Lamothe, A. Ndiwami, P. Deslongchamps ; *Tet. Lett.*, **1988**, *29*, (14), 1641-1644 P. Deslongchamps, *Aldrichimica Acta*, **1991**, *24*, 43.
81. a) M. Cantin, Y-C Xu, P. Deslonchamps ; *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 2144. b) Thèse de S. Lamothe, Université de Sherbrooke.
82. M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco ; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3772-3774.
83. E. W. Colligton, A. I. Meyers ; *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3044-3045.
84. T. Takahashi, H. Nemoto, J. Tsuji ; *Tet. Lett.*, **1983**, *24*, 2005 ; **1983** *24*, 3485 ; W. C. Still, I. Galynker ; *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3981 ; W. C. Still, D. Mobillo ; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4786 ; J. A. Marshall, D. G. Cleary, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 858

85. P. Delongchamps, S. Lamothe, H-S. Lin ; *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1298-1307 et références cités ; P. Deslonchamps, S. Lamothe, H-S. Lin ; *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 2395-2398.
86. D. Brillon, P. Delongchamps ; *Tet. Lett*, **1986**, *27*, no10, 1131-1134 ; D. Brillon, P. Delongchamps ; *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 56-68.
87. D. G. Hall , P. Deslongchamps ; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7796-7814.
88. a) A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Edridge, E. G. E. Jahngen, Jr. A. J. Lovey, W. P. Stephens ; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, no 1, 138-147 ; b) A. P. Krapcho, G. A. Glynn, B. J. Grenon ; *Tet. Lett.* , **1967**, *3*, 215-217.
89. D. H. Hunter, V. Patel, R. A. Perry ; *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 2271.
90. T-L. Ho ; *Syntetic Communications*, **1979**, *9*, no 7, 609-611.
91. O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tet. Lett.*, **1987**, *28*, no 5, 539-542 ; *Synthesis*, **1986**, 1029-1031 ; *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3229.
92. J. March ; ``Advanced Organic Chemistry``, 3rd Ed., Wiley-Interscience, New York, **1985**, p 563 f. ; N. L. Allinger, M. Nakazaki, V. Zalkow ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4074
93. H. House, T. M. Bare ; *J. Org. Chem*, **1968**, *33*, no 3, 943
94. A. P. Krapcho, E. A. Dundulis ; *J. Org. Chem*, **1980**, *45*, 3236-3245.
95. M. Eigen ; *Angew. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 1.
96. F. R. Jensen, C. H. Bushweller, B. H. Beck ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 344-351.
97. L. F. Fiser and M. F. Fiser ; Reagents for Organic Synthesis, vol III, vol IV, vol V, John Wiley & Sons, New York.
98. R. A. Sheldon, J. K. Kochi, ``Organic Reaction``, (année), Chap. 4, 279.
99. E. J. Corey, J. Casanova ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 165-169.
100. L. Birladeanu, T. Hanafusa, S. Winstein ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2315.



101. J. K. Kochi ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3609 ; J. K. Kochi ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1811 ; J. K. Kochi, J. D. Bacha, T. W. Bethea ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6538 ; J. K. Kochi, R. A. Sheldom, S. S. Lande ; *Tetrahedron*, **1969**, 25, 1197.
102. J. Meinwald, J. J. Tufariello, J. J. Hurst, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2914-2919.
103. T. M. Bare, H. O. House ; *Organic Synthesis*, vol V, 775.
104. D. B. Denney, N. Sherman ; *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 3760-3761.
105. D. C. Ha, D. J. Hart ; *Tet. Lett.*, **1987**, 28, no39, 4489-4492.
106. K. Yamamoto, T. Yoshioka, Y. Kato, N. Shibamoto, K. Okanura, Y. Shimauchi, T. Ishikura ; *J. of Antibiotic*, **1980**, 33, 796.
107. J. J. Tufaniello, W. J. Kiessel, *Tet. Lett.* , **1966**, no 49, 6145-6150.
108. H. Musso, K. Naumann, K. Grychtol ; *Chem. Ber.*, **1967**, 100, 3614.
109. J. Meinwald, J. J. Tufariello, J. J. Hurst ; *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2914.
110. K. Shirahato, T. Kato, Y. Kitahara, N. Abe ; *Tetrahedron*, **1969**, 25, 3179.
111. R. M. Williams, L. K. Maruyama ; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4044-4047.
112. B. Wu, D. Bai ; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5978-5981.
113. F. A. Carey, r. J. Sundberg ; ``Advanced Organic Chemistry``, 3 Ed., Part. B, **1990**, New York, 343-347 et références cités.
114. K. B. Sharpless, M. W. Young ; *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, no 7, 947-4-949.
115. P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa ; *J. Org. Chem.*, 41, no 8, 1485-1486.
116. M. Denuth, P. Ritterskamp, E. Weigt, K. Scaffner ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4149-4154.
117. Mémoire de Sylvie Charron, Université de Montréal
118. a) A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen, Jr. A. J. Lovey, F. W. Short ; *Tet. Lett.*, **1974**, 1091 ; b) M. Fiser, L. F. Fiser ; ``Reagents for Organic Chemistry`` **1975**, vol 5, 265
119. C. L. Liotta, F. L. Cook ; *Tet. Lett.*, **1974**, 1095
120. W. C. Still ; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.

## REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier d'une façon toute particulière mon directeur de recherche, le professeur Denis Gravel, pour ses conseils judicieux et sa disponibilité tout au long de ce travail. Sa passion pour la chimie est inspirante et m'a poussé toujours à aller de l'avant, malgré les moments difficiles.

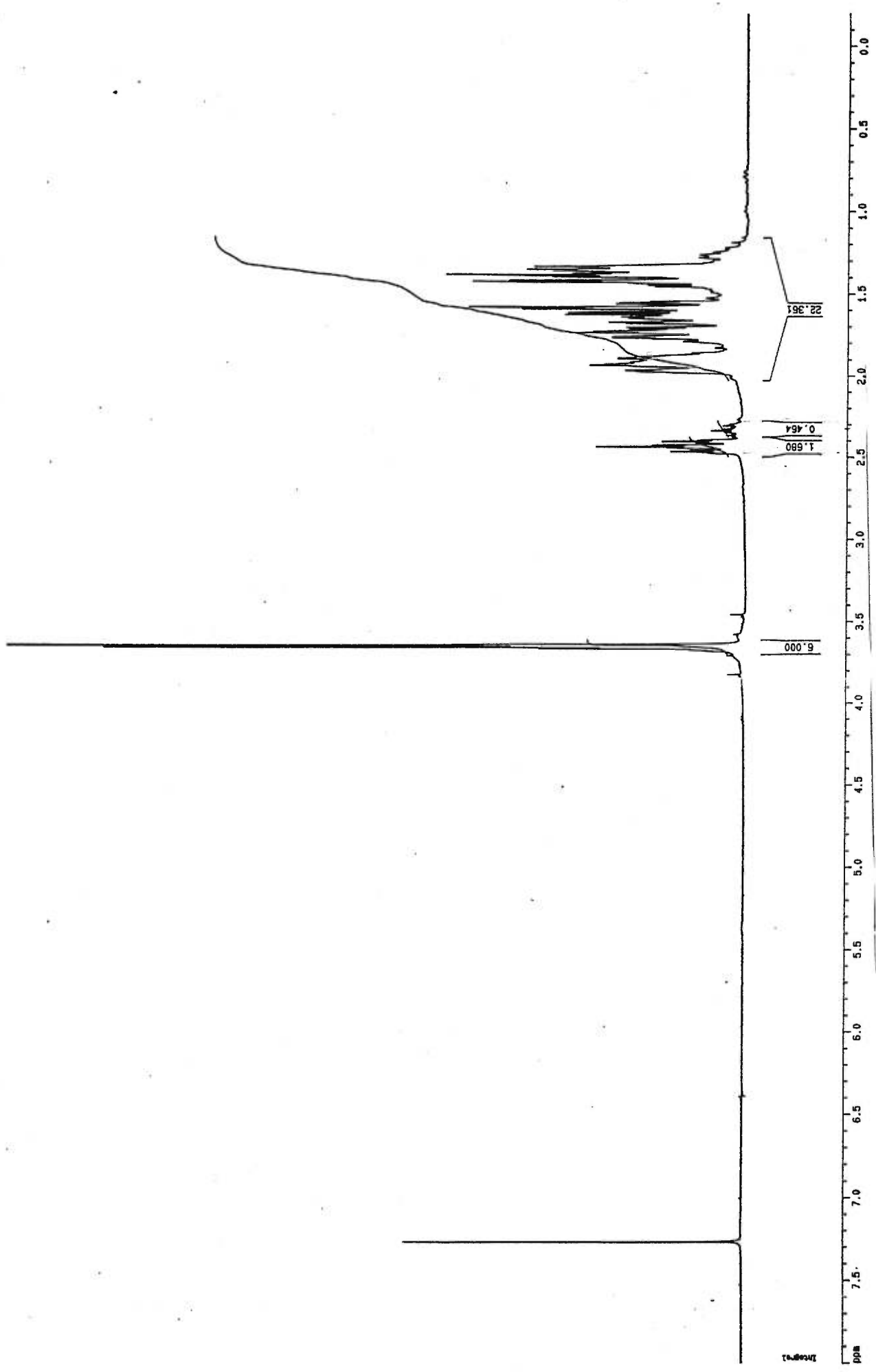
Merci aussi à tous mes collègues de laboratoire qui m'ont fait profiter de leurs conseils judicieux, en particulier Pierre Robitaille.

Je veux également remercier Nathalie Goudreault qui a effectué la modélisation moléculaire.

Je ne voudrais pas oublier les membres du personnel du département de chimie, administrateurs et techniciens dont le support fut précieux.

# ANNEXE 1

## SPECTRE RMN DU COMPOSÉ 71



V-82-(10-30)

Integral

PPM

